

Aus der Klinik für Neurochirurgie mit dem Arbeitsbereich Pädiatrische
Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Monitoring des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks
- Vergleich zweier Mikrosonden -

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christin Frenzel

aus Berlin

Datum der Promotion: 06.03.2020

**Für meine Familie,
die mich immer unterstützt
und die ich sehr liebe!**

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im November 2011, Januar 2012 und August 2013 publiziert.

Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Wolf S, Horn P. Cerebral tissue oxygenation measured by two different probes: challenges and interpretation. Intensive Care Med. 2011 Nov;37(11):1809-15.

Wolf S, Horn P, Frenzel C, Schürer L, Vajkoczy P, Dengler J. Comparison of a new brain tissue oxygenation probe with the established standard. Acta Neurochirurgica Suppl. 2012;114:161-4.

Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Horn P, Wolf S. The oxygen reactivity index and its relation to sensor technology in patients with severe brain lesions. Neurocritical Care. 2013 Aug;19(1):74-8.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abstrakt	9
Einleitung	9
Methoden	9
Ergebnisse	9
Schlussfolgerung	10
Abstract	11
Introduction	11
Methods	11
Results	11
Conclusion	11
Einleitung	13
Monitoring des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks P_{brO_2}	13
Die zerebrale Autoregulation	14
Autoregulationsindizes	15
Der optimale zerebrale Perfusionsdruck (CPP_{opt})	15
Zwei unterschiedliche Mikrosonden	17
Zielsetzung	21
Methoden	22
Stadieneinteilung des Schädelhirntraumas	23
Stadieneinteilung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung	23
Studienprotokoll	24
Interventionen	26
Berechnung des ORx	26
Berechnung des CPP_{opt}	27
Statistik	27

Datenverifizierung	30
Ergebnisse	31
Sauerstoffinterventionen	31
FiO ₂ -Anstieg	31
FiO ₂ -Abfall	33
Blutdruckinterventionen	35
MAD-Anstieg	35
MAD-Abfall	37
Reaktionszeiten	38
Bland-Altman-Diagramme	40
Berechnung des ORx	43
Berechnung des CPP _{opt}	45
Diskussion	48
In vitro Ergebnisse	49
In vivo Ergebnisse	49
Klinische Studien	51
ORx- und CPP _{opt} -Studien	52
Klinische Bedeutung der Ergebnisse für ORx und CPP _{opt}	54
Limitationen	56
Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	59
Eidesstattliche Versicherung	65
Anteilerklärung	66
Lebenslauf	69
Publikationsverzeichnis	72
Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AIC	Akaike Informationskriterium
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
aSAH	aneurysmal subarachnoid haemorrhage
CBF	zerebraler Blutfluss
cCT	zerebrale Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CPP _{opt}	optimaler zerebraler Perfusionsdruck
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
ICP	intrakranieller Druck
LX	Licox-Sonde
MAD	mittlerer arterieller Druck
MAP	mean arterial pressure
NV	Neurovent-Sonde
ORx	oxygen reactivity index
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PbrO ₂	zerebraler Sauerstoffpartialdruck
PRx	pressure reactivity index
SHT	Schädelhirntrauma
TBI	traumatic brain injury
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Licox-Sonde	17
Abb. 2	Neurovent-Sonde	18
Abb. 3	Messprinzipien der Mikrosonden	19
Abb. 4	Computertomographische Darstellung der Sonden	25
Abb. 5a	FiO ₂ -Anstieg	32
Abb. 5b	FiO ₂ -Abfall	34
Abb. 6a	MAD-Anstieg	36
Abb. 6b	MAD-Abfall	37
Abb. 7	Reaktionszeiten der Sonden	39
Abb. 8	Bland-Altman-Diagramm der gepoolten PbrO ₂ -Daten	40
Abb. 9	Bland-Altman-Diagramm und Random Effect Modell der PbrO ₂ Messwerte beider Sonden	42
Abb. 10	Bland-Altman-Diagramm und Random Effect Modell des ORx beider Sonden	44
Abb. 11	Bland-Altman-Diagramm und Random Effect Modell des CPP _{opt} beider Sonden	45
Abb. 12	CPP _{opt} - Bestimmung	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Glascow Coma Scale	23
Tabelle 2	Klassifikation der aSAB nach Hunt & Hess	24
Tabelle 3	Klassifikation der aSAB nach WFNS	24
Tabelle 4	Klassifikation der aSAB nach Fisher	24

Abstrakt

Einleitung

In der Diagnostik und Therapie von aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen (aSAB) oder schweren Schädelhirntraumata (SHT) haben in den letzten Jahren invasive Monitoringverfahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zur Messung des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (P_{brO_2}) wurde neben dem Goldstandard der Licox-Sonde CC1.SB (LX, Integra Neuroscience, France) eine neue Sonde - die Neurovent-PTO Sonde (NV, Raumedic, Deutschland) vorgestellt.

Bisher gab es keine prospektiven Daten über den Vergleich beider Sonden in der klinischen Routine. Wir haben die Sonden in dasselbe zerebrovaskuläre Gebiet implantiert und die Absolutwerte sowie auch die Reaktionszeiten bei Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen verglichen. Weiterhin haben wir den Autoregulationsindex ORx und den optimalen zerebralen Perfusionsdruck (CPP_{opt}) beider Sonden berechnet, um ihre Austauschbarkeit zu überprüfen.

Methoden

Die Licox- und Neurovent-Sonden wurden in 11 Patienten mit aSAB oder SHT nebeneinander implantiert. Der P_{brO_2} , der ORx und der CPP_{opt} wurden kontinuierlich gemonitort. Bei stabilen Baselinewerten wurde die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) um 20% für 10 Minuten angehoben. Waren die Baselinewerte wieder erreicht, wurde auch der mittlere arterielle Druck (MAD) um 20 mmHg für 10 Minuten angehoben. Die Äquivalenz der Sonden wurde mit der Methode nach Bland-Altman und mittels einer logistischen Vier-Parameter-Funktion berechnet.

Ergebnisse

Die Absolutwerte des P_{brO_2} beider Sonden unterschieden sich zu jeder Zeit signifikant. Die Licox-Sonde reagierte signifikant schneller auf Änderungen des FiO_2 und des MAD mit limits of agreement von -32,1 bis +20,0 mmHg. Der mittlere ORx differierte um 0,1 mit limits of agreement zwischen -0,6 und +0,7. Die mittlere Differenz des CPP_{opt} betrug 0 mmHg mit limits of agreement von -16,5 mmHg bis + 16,4 mmHg.

Schlussfolgerung

Unsere Studie zeigt, dass Licox und Neurovent unterschiedliche $PbrO_2$ -Werte messen und sich die Reaktionszeiten auf Änderungen des FiO_2 und des MAD signifikant voneinander unterscheiden. Bezogen auf die Berechnung des ORx und des CPP_{opt} zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede in beiden Sonden. Unsere Daten sprechen dafür, dass in der klinischen Routine die Sonden nicht als austauschbar und äquivalent angesehen werden können.

Abstract

Introduction

In recent years invasive monitoring methods have become more important for patients suffering from aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) or traumatic brain injury (TBI). Cerebral tissue oxygenation (P_{brO_2}) is most frequently monitored by using a Licox CC1.SB system (LX, Integra neuroscience, France) but recently a new probe - the Neurovent-PTO probe (NV) - was introduced by Raumedic, Germany.

There are no prospective data comparing both probes in clinical routine. We therefore implanted both probes into the same cerebrovascular region und compared P_{brO_2} , ORx and optimal cerebral perfusion pressure (CPP_{opt}) of both probes as well as during dynamic changes of inspirational oxygen fraction (FiO_2) and mean arterial pressure (MAP).

Methods

Licox and Neurovent probes were implanted side by side in 11 patients suffering from aSAH or TBI. P_{brO_2} , ORx and CPP_{opt} were recorded continuously. Once a steady baseline was reached FiO_2 was increased by 20% for 10 minutes. Once the baseline value was re-established MAP was increased by 20 mmHg for 10 minutes. The equivalence of both probes was examined using Bland-Altman analyses and a four-parameter logistic function.

Results

P_{brO_2} values of both probes differed significantly at all times. Licox showed faster responses to changes in FiO_2 and MAP with limits of agreement between -32,1 and +20,0 mmHg. The mean difference in ORx was 0,1 with limits of agreement between -0,6 and +0,7. The mean difference in CPP_{opt} was 0 mmHg with limits of agreement ranging from -16,5 mmHg to + 16,4 mmHg.

Conclusion

Our results suggest that both probes measure different P_{brO_2} values and show different reactions to dynamic changes in FiO_2 and MAP. Regarding ORx and CPP_{opt} both

probes showed consistent differences. These data do not support the view that Licox and Neurovent can be used interchangeably and should not be viewed as equivalent.

Einleitung

Im Bereich des Neuromonitorings bei akuten zerebralen Schädigungen, verursacht durch schwere Schädelhirntraumata (SHT), aneurysmatische Subarachnoidalblutungen (aSAB) oder intrakranielle Druckerhöhung, hat die Wissenschaft in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte gemacht um die Morbidität und Mortalität zu senken. Es hat sich gezeigt, dass zerebrale Ischämien zu sekundären neurologischen Schädigungen führen können¹⁻³. Solange der zerebrale Blutfluss (CBF) durch eine intakte Autoregulation und Vasoreaktivität konstant gehalten wird, sind Ischämien reversibel¹⁻⁴. Treten jedoch Autoregulationsstörungen oder Vasospasmen und somit Änderungen des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Sauerstoffversorgung auf, kommt es zu irreversiblen zerebralen Schädigungen^{1,2}.

Um zerebrale Ischämien frühzeitig zu erkennen und zu minimieren wurden im letzten Jahrzehnt invasive Monitoringverfahren in der Klinik etabliert^{5,6}. Ein zunehmend an Bedeutung erlangendes Monitoringverfahren ist die Messung des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (PbrO₂) zur Beurteilung der zerebralen Sauerstoffversorgung.

Monitoring des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks PbrO₂

Zur Validierung der Bedeutung des PbrO₂-Monitorings haben Stiefel et al.⁷ 2005 zwei Gruppen von Patienten mit SHT retrospektiv verglichen. In beiden Gruppen richtete sich die Therapie nach dem intrakraniellen Druck (ICP) und dem zerebralen Perfusionsdruck (CPP). Eine der beiden Gruppen erhielt zusätzlich eine PbrO₂-gesteuerte Therapie, mit dem Ziel, den PbrO₂ > 25 mmHg zu halten. Sie verglichen die Mortalität und das Outcome bei Entlassung mit historischen Daten. Es zeigte sich, dass in der PbrO₂-Gruppe die Mortalität signifikant geringer war (44% vs. 25%). PbrO₂-Werte < 15 mmHg traten signifikant häufiger bei Patienten auf, die das Trauma nicht überlebt haben. Es wurde außerdem beobachtet, dass auch bei normalen CPP- und ICP-Werten zerebrale Hypoxien auftreten können⁸. Somit sind nicht alle zerebralen Ischämien mit erhöhten ICP-Werten assoziiert und zusätzliche Monitoringverfahren sinnvoll, um diese vorzubeugen und adäquat zu therapieren.

Narotam et al.⁹ konnten 2009 die Ergebnisse bei Patienten mit SHT bestätigen. Sie verglichen retrospektiv die Daten einer Gruppe von Patienten mit ICP/CPP-gesteuerter

Therapie mit einer Gruppe, die zusätzlich PbrO₂-Monitoring erhielt. Es zeigte sich auch hier eine Reduktion der Mortalität und eine signifikante Verbesserung des Outcomes in der Gruppe mit zusätzlichem PbrO₂-Monitoring. Zudem ging aus den Studien hervor, dass ein persistierend geringer PbrO₂-Wert mit einem signifikant höheren Risiko verbunden war, das Trauma nicht zu überleben.

In einer weiteren Studie war die Dauer der zerebralen Hypoxie, definiert als ein PbrO₂ < 15 mmHg, signifikant mit dem Outcome assoziiert und konnte als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Outcome betrachtet werden¹⁰.

Meixensberger et al.¹¹ haben in einer prospektiven Beobachtungsstudie 42 Patienten mit aSAB in zwei Outcome-Gruppen eingeteilt. Alle Patienten erhielten ICP-, CPP- und PbrO₂-Monitoring. Der PbrO₂ fungierte zwar nicht als prognostischer Wert, doch bei Patienten, die an den Folgen der aSAB gestorben sind, traten PbrO₂-Werte < 10 mmHg signifikant öfter auf.

Dies konnte von Bohman et al.¹² in einer retrospektiven Studie von 64 Patienten mit aSAB bestätigt werden. Zusätzlich ergab diese Studie einen Zusammenhang zwischen einem hohen Ansprechen auf eine sauerstofforientierte Therapie und einem besseren Outcome.

Die Ergebnisse der bisher durchgeführten retrospektiven Studien zeigen, dass das PbrO₂-Monitoring ein weiteres Tool ist, um das Outcome der Patienten mit schweren zerebralen Schädigungen besser einzuschätzen und optimieren zu können.

Die zerebrale Autoregulation

Zu Veränderungen der zerebralen Sauerstoffversorgung führen sowohl Vasospasmen und dadurch bedingte Perfusionsstörungen, als auch eine gestörte Autoregulation.

Die zerebrale Autoregulation ist einer der wichtigsten Mechanismen, um unser Gehirn zu schützen. Sie bezeichnet die Fähigkeit des Gehirns, den zerebralen Blutfluss während Veränderungen des zerebralen Perfusionsdrucks und des systemischen Blutdrucks konstant zu halten^{13,14}.

Bei akuten zerebralen Schädigungen, verursacht durch schwere Traumata oder aSAB, ist die Autoregulation gestört und der zerebrale Blutfluss wird durch den arteriellen Blutdruck beeinflusst¹³. Dies kann zu neurologischen Symptomen führen. Da jedoch die

betroffenen Patienten oft über einen langen Zeitraum sediert und beatmet werden müssen, ist das klinische Monitoring nur sehr eingeschränkt bis gar nicht möglich. Zur Beurteilung eben dieser Patienten werden invasive Monitoringverfahren zur Messung des PbrO₂ eingesetzt.

Jaeger et al.¹⁵ zeigten eine signifikante Korrelation zwischen dem PbrO₂ und dem CBF. Ein Anstieg des PbrO₂ weist auf einen gesteigerten zerebralen Blutfluss hin. Eine nicht intakte Autoregulation kann somit durch das Monitoring des PbrO₂ festgestellt werden, da sie zu einem reduzierten zerebralen Blutfluss und somit zu Perfusionsstörungen führt⁵.

Zur frühzeitigen Detektion von Autoregulationsstörungen bei Patienten mit einem hohen Risiko für sekundäre Ischämien werden Autoregulationsindizes für das bettseitige Monitoring berechnet.

Autoregulationsindizes

Zwei unterschiedliche Autoregulationsindizes wurden bei Patienten mit SHT und aSAB evaluiert.

Der „Pressure reactivity Index“ (PRx) ist der Korrelationskoeffizient zwischen MAD und ICP. Der „Oxygen reactivity Index“ (ORx) ist der Korrelationskoeffizient zwischen CPP und PbrO₂.

In unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass der ORx signifikant mit dem Outcome korreliert^{2,16,17}. Zudem konnte bei Patienten mit aSAB, die einen Infarkt entwickelten, ein signifikanter Unterschied des ORx ab dem fünften Monitoringtag festgestellt werden. Der ORx könnte somit ein Prädiktor für das Risiko eines Infarktes sein¹⁴.

Der optimale zerebrale Perfusionsdruck (CPP_{opt})

Desweiteren konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit schwerem SHT die Autoregulationskurve nach rechts verschiebt^{14,18}, was bedeutet, dass höhere CPP-Werte für eine optimale zerebrale Perfusion erforderlich sind. Welches Ausmaß diese Verschiebung annimmt, ist jedoch bei jedem Individuum unterschiedlich sowie auch die Grenzen für den CPP. Aufgrund dieser Tatsache wurde

eine CPP-orientierte Therapie etabliert. Nach welchen CPP-Werten sich gerichtet werden soll, wird jedoch kontrovers diskutiert. Die Brain Trauma Foundation¹⁹ empfiehlt einen CPP zwischen 60 und 70 mmHg anzustreben. Rosner et al.¹⁸ empfehlen einen CPP von 85mmHg oder höher. Im Rahmen des „Lund - Konzepts“ wurde die untere Schwelle des CPP auf 50 mmHg gesetzt²⁰. Nordström et al.²¹ haben zudem festgestellt, dass je nach Grad der Schädigung das Gehirn sensitiver auf Änderungen des CPP reagiert. Daraus ergeben sich individuelle Grenzwerte für jeden Patienten und somit die Grundlage für die Bestimmung eines optimalen CPP.

Czosnyka et al.²² haben den Zusammenhang zwischen Autoregulation und CPP mittels einer U-förmigen Kurve beschrieben. Bei intakter Autoregulation hat der Autoregulationsindex seinen minimalen Wert im Bereich eines bestimmten CPP erreicht.

Steiner et al.²³ gehörten zu den ersten, die den CPP_{opt} bei Patienten mit SHT bestimmten. Hierfür wurden die CPP-Werte eines Patienten in 5 mmHg - Gruppen eingeteilt, der PRx wurde innerhalb dieser Gruppen gemittelt. Der CPP_{opt} wurde nur akzeptiert, wenn der Graph einen eindeutigen minimalen Wert des PRx ergab. Die Studie zeigte, dass bei Patienten mit schlechtem Outcome der CPP_{opt} höhere Werte aufweist und die eigentlichen CPP-Werte stärker vom optimalen CPP abweichen. Zu hohe wie auch zu niedrige CPP-Werte scheinen einen schlechten Einfluss auf das Outcome zu haben. Diese Ergebnisse konnten von Aries et al.²⁴ bestätigt werden.

Auch Güiza et al.²⁵ zeigten, dass sowohl CPP-Werte über als auch unter einer bestimmten Schwelle mit einer hohen Mortalität verbunden sind und sowohl zu niedrige als auch zu hohe CPP-Werte sehr viel schlechter toleriert werden bei gestörter Autoregulation.

Ein Zusammenhang zwischen einem schlechten Outcome und einem im Vergleich zum ermittelten CPP_{opt} zu niedrigen CPP, konnte auch bei Patienten mit aSAB gezeigt werden²⁶.

Zwei unterschiedliche Mikrosonden

Die geschilderte Studienlage fokussiert sich auf die Messung der zerebralen Oxygenierung mittels minimal invasiver Mikrosonden, zur frühzeitigen Erkennung einer gestörten Autoregulation und eines veränderten zerebralen Blutflusses, bei Patienten mit akuten, schwerwiegenden zerebralen Schädigungen.

Für den klinischen Gebrauch dieser Messverfahren ist besonders die Stabilität und Exaktheit des Signals der Mikrosonden sowie die Reaktionsfähigkeit auf dynamische Änderung von Bedeutung.

Der bisherige Goldstandard zur Messung der zerebralen Sauerstoffversorgung ist die Licox-Sonde CC1.SB (LX, Integra Neuroscience, Saint Priest, France, Abb. 1), eine Clark-Elektrode. Die Clark-Elektrode besteht aus einer Platin-Kathode und einer Silber-Anode, die über eine Elektrolytlösung miteinander verbunden sind. Von der Umgebung sind sie durch eine sauerstoffdurchlässige Membran getrennt. Durch Unterschiede im Sauerstoffpartialdruck kommt es zur Sauerstoffdiffusion in der Elektrolytlösung. An der Kathode wird Sauerstoff zu OH^- reduziert, an der Anode wird Silber zu Silberchlorid oxidiert. Diese Diffusion erzeugt einen Strom, der proportional zum Sauerstoffpartialdruck ist. Je höher der Anteil an Sauerstoffmolekülen ist, desto stärker ist der erzeugte Strom und desto höher der Sauerstoffpartialdruck (siehe Abbildung 3).

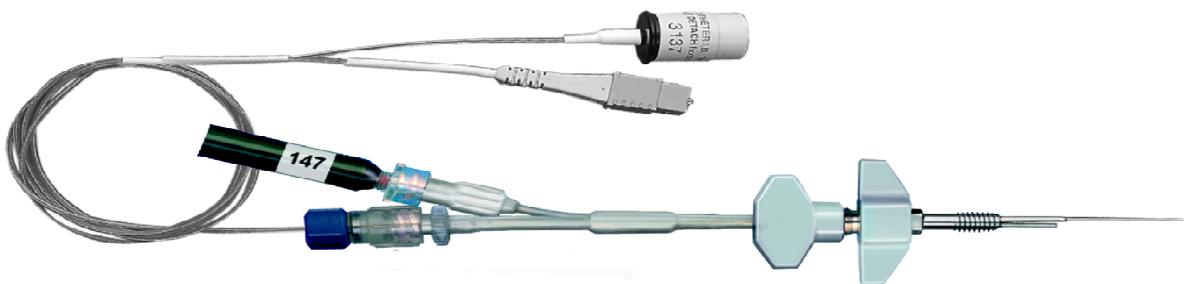


Abb. 1 Licox-Sonde

Eine weitere Mikrosonde zur Messung des Sauerstoffpartialdrucks wurde vor einigen Jahren von der Firma Raumedic vorgestellt. Die Neurovent-PTO Sonde (NV, Raumedic AG, Münchberg, Deutschland, Abb. 2) ist eine parenchymatöse Sonde zur Messung des intrakraniellen Drucks (ICP), des Sauerstoffpartialdrucks und der intrakraniellen Temperatur. Das Messprinzip beruht auf dem „Oxygen Quenching“. Ist Sauerstoff in der Umgebung vorhanden, wird der Luminophor in ein höheres Energieniveau versetzt. Die Kollision mit Sauerstoff führt dazu, dass ein Energietransfer auf das Sauerstoffmolekül stattfindet und weniger Emissionslicht verfügbar ist. Je mehr Sauerstoff vorhanden ist, desto weniger Licht wird emittiert (siehe Abbildung 3).



Abb. 2 Neurovent-Sonde

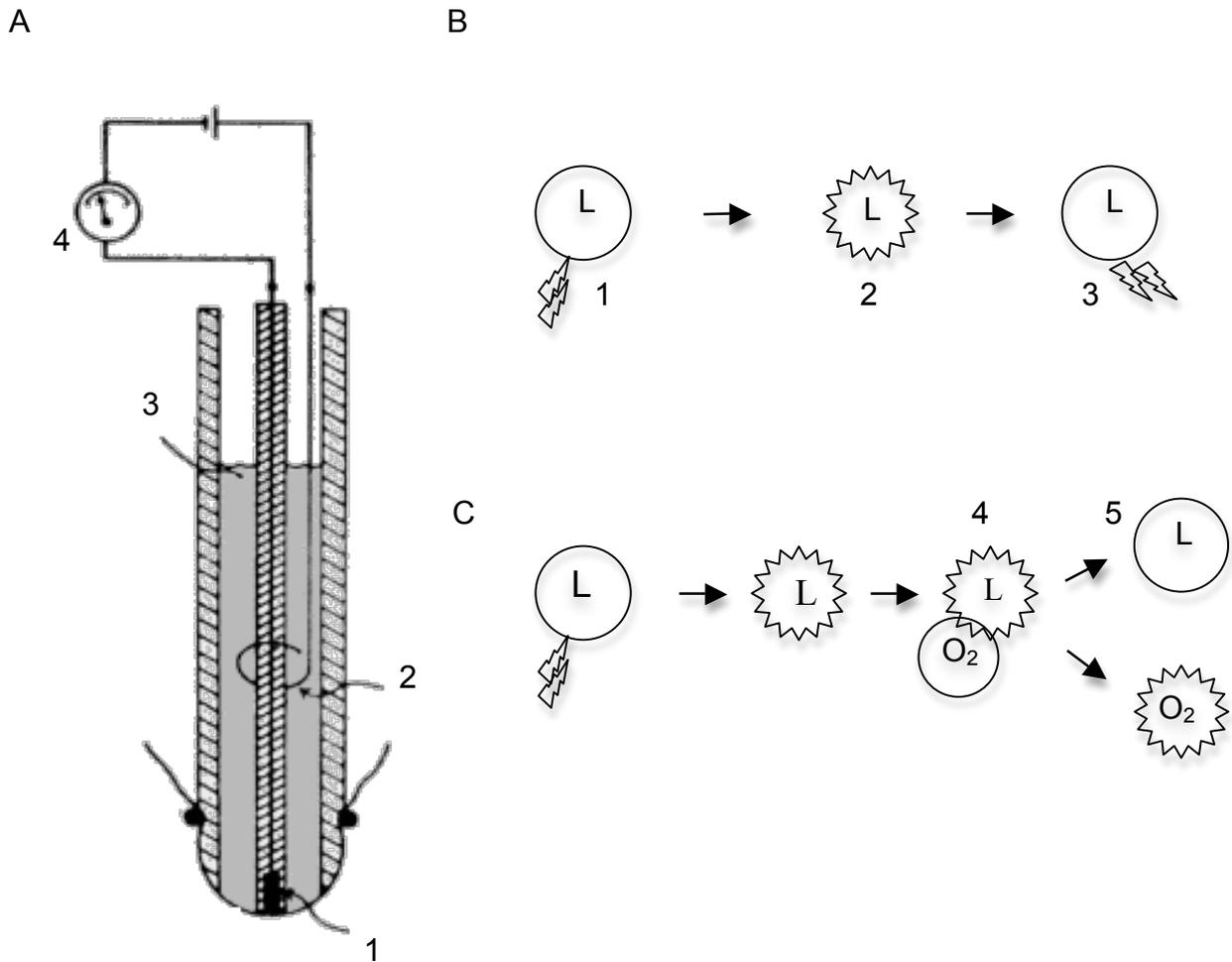


Abb. 3 Die Messprinzipien der Mikrosonden **A**: Die Abbildung zeigt eine Clark-Elektrode mit ihrer Platin-Kathode (1) und Silber-Anode (2), der Elektrolytflüssigkeit (3) und dem Galvanometer (4). **B und C** erläutern das Prinzip des Oxygen-Quenching. **B**: Wenn kein Sauerstoff in der Umgebung vorhanden ist, wird das Licht von dem Lumiophor (L) aufgenommen (1), er wird in ein höheres Energieniveau versetzt (2) und anschließend deaktiviert und das Licht wird wieder abgegeben (3). **C**: Ist Sauerstoff in der Umgebung vorhanden kollidiert dieser mit dem Luminophor in seinem erregten Zustand (4). Der Luminophor wird deaktiviert ohne die Emission von Licht (5). Adaptiert an die Referenz 12.

Da die Bestimmung des PbrO_2 auf unterschiedlichen Prinzipien beruht, ist die Frage der Konvertibilität beider Sonden berechtigt. Es gibt einige Versuche des direkten Vergleichs beider Sonden: eine in vitro Studie, zwei Studien in Schweinen, teilweise mit Interventionen, und eine Beobachtungsstudie²⁷⁻³⁰.

Bisher gibt es keine interventionelle, vergleichende Studie beider Sonden in Patienten mit aSAB oder SHT.

Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die beiden auf dem Markt befindlichen Mikrosonden zur Messung des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks, Licox und Neurovent, in Patienten mit aSAB und SHT zu vergleichen.

Im Mittelpunkt stehen hierbei die Reaktionszeiten der Sonden auf Veränderungen der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und des mittleren arteriellen Drucks. Desweiteren ist der etwaige Unterschied in den Absolutwerten des ORx und des CPP_{opt} der Licox- und Neurovent-Sonde von Interesse.

Die zu testende Hypothese ist, ob beide Mikrosonden austauschbar sind.

Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin mit der Ethikvotumsnummer EA2/005/09 bewilligt. Zwischen März 2009 und Mai 2010 erfolgte die Datensammlung. Die Einwilligung wurde von den jeweiligen vom Gericht als Betreuer bestellten Angehörigen der Patienten gegeben.

Als Einschlusskriterien galten die Volljährigkeit der Patienten, eine intensivpflichtige cerebrale Schädigung, Intubation, Beatmung und Analgosedierung. Eine konsekutive Rekrutierung war nicht möglich, da einige Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllt hätten, bereits in andere Studien eingeschlossen waren.

Jeder Patient erhielt nach dem Standard der Intensivstation einen arteriellen Zugang zur Messung des mittleren arteriellen Drucks (MAD), einen zentralen Venenkatheter zur Messung des zentralen Venendrucks sowie eine externe Ventrikeldrainage. Die Analgosedierung erfolgte mittels Fentanyl und Midazolam mit dem Ziel eines Ramsay Scores von 5. Das multimodale Monitoring startete direkt nach der Aufnahme auf die Intensivstation, welche nach der chirurgischen oder endovaskulären Versorgung einer aSAB bzw. am ersten Tag nach schwerem SHT erfolgte. Es beinhaltete die kontinuierliche Messung und Aufzeichnung des MAD, des intrakraniellen Drucks, des errechneten zerebralen Perfusionsdrucks und des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks mittels einer Licox-Sonde.

Die Licox-Sonde wurde in das Marklager des Frontallappens in einer Tiefe von 25mm mittels single-bolt-kit positioniert.

Das Bohrloch wurde 12 cm dorsal des Nasions und 6 cm lateral der Mittellinie in das Gebiet der Arteria cerebri media platziert. Die Sonde wurde entweder in die hauptsächlich betroffene Hemisphäre bei SHT oder in die Aneurysma tragende Hemisphäre bei aSAB implantiert.

Die Daten wurden kontinuierlich mit der Software ICMplus der Universität von Cambridge aufgenommen.

Stadieneinteilung des Schädelhirntraumas

Die Einteilung des SHT erfolgt in die Schweregrade leicht (GCS 13-15), mittelschwer (GCS 9-12) und schwer (GCS 3-8) auf Grundlage der Glasgow Coma Scale (GCS), beziehungsweise dem daraus ermittelten Summenscore.

Tabelle 1 Glasgow Coma Scale (GCS)

Augen öffnen	spontan	4
	auf Aufforderung	3
	auf Schmerzreiz	2
	fehlend	1
Sprache	orientiert	5
	desorientiert	4
	inadäquate Worte	3
	unverständlich	2
	keine	1
Motorik	auf Aufforderung	6
	gezielt auf Schmerzreiz	5
	normale Beugereaktion	4
	atypische Beugemechanismen	3
	Streckmechanismen	2
	keine	1
GCS	Summe maximal	15

Stadieneinteilung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Zur Erstbeurteilung der Patienten mit aSAB wurde der klinische sowie auch radiologische Schweregrad der Erkrankung erhoben. Es erfolgte eine Einteilung nach dem Hunt & Hess Grad, der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) - Skala und dem Fisher - Grad⁶.

Tabelle 2 Klassifikation der aSAB nach Hunt & Hess

Grad 1	asymptomatisch
Grad 2	mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Defizite außer Hirnnervenlähmung
Grad 3	somnolent, geringes fokales neurologisches Defizit
Grad 4	soporös, mäßige bis schwere fokale neurologische Defizite (äquivalent GCS 7-12)
Grad 5	komatös, Mittelhirnsymptome, Dezerebrationsstadium (äquivalent GCS 3-6)

Tabelle 3 Klassifikation der aSAB nach WFNS

Grad	GCS	Fokales Defizit: Aphasie, Hemiparese	Hunt & Hess
1	15	nein	1 und 2
2	13-14	nein	3 (2)
3	13-14	ja	3
4	7-12	ja / nein	4 (3)
5	3-6	ja / nein	5

Tabelle 4 Klassifikation der aSAB nach Fisher³¹

Grad	Blutansammlung im CT	Risiko für Vasospasmus
1	kein subarachnoidales Blut	gering
2	diffus oder vertikal mit Schichtdicke < 1mm	gering
3	lokal und/oder vertikal mit Schichtdicke > 1mm	sehr hoch
4	intrazerebral oder intraventrikulär mit diffuser oder fehlender SAB	hoch

Studienprotokoll

Gemäß des Studienprotokolls zum klinischen Neuromonitoring bei akuten Hirnverletzungen erhielten die Patienten, neben dem Goldstandard zur Messung des PbrO₂ (Licox-Sonde), anstelle der regulären, ausschließlich zur ICP-Messung geeigneten Sonde, eine zusätzliche Neurovent-Sonde der Firma Raumedic zur kombinierten Messung des ICP, des PbrO₂ und der Hirntemperatur. Diese wurde in

dasselbe zerebrovaskuläre Gebiet wie die Licox-Sonde durch ein separates Bohrloch 20 mm entfernt implantiert. Die Tiefe entsprach der der Licox-Sonde. Fixiert wurde die NV-Sonde mittels des vom Hersteller vorgegebenen single-bolt-kits. Zur Lagekontrolle erfolgte eine zerebrale Computertomographie (cCT, Abb. 4), entsprechend den klinischen Standards der neurochirurgischen Klinik nach intrakranieller Sondenanlage. Die kontinuierliche Datenaufnahme wurde in das multimodale Monitoring integriert.

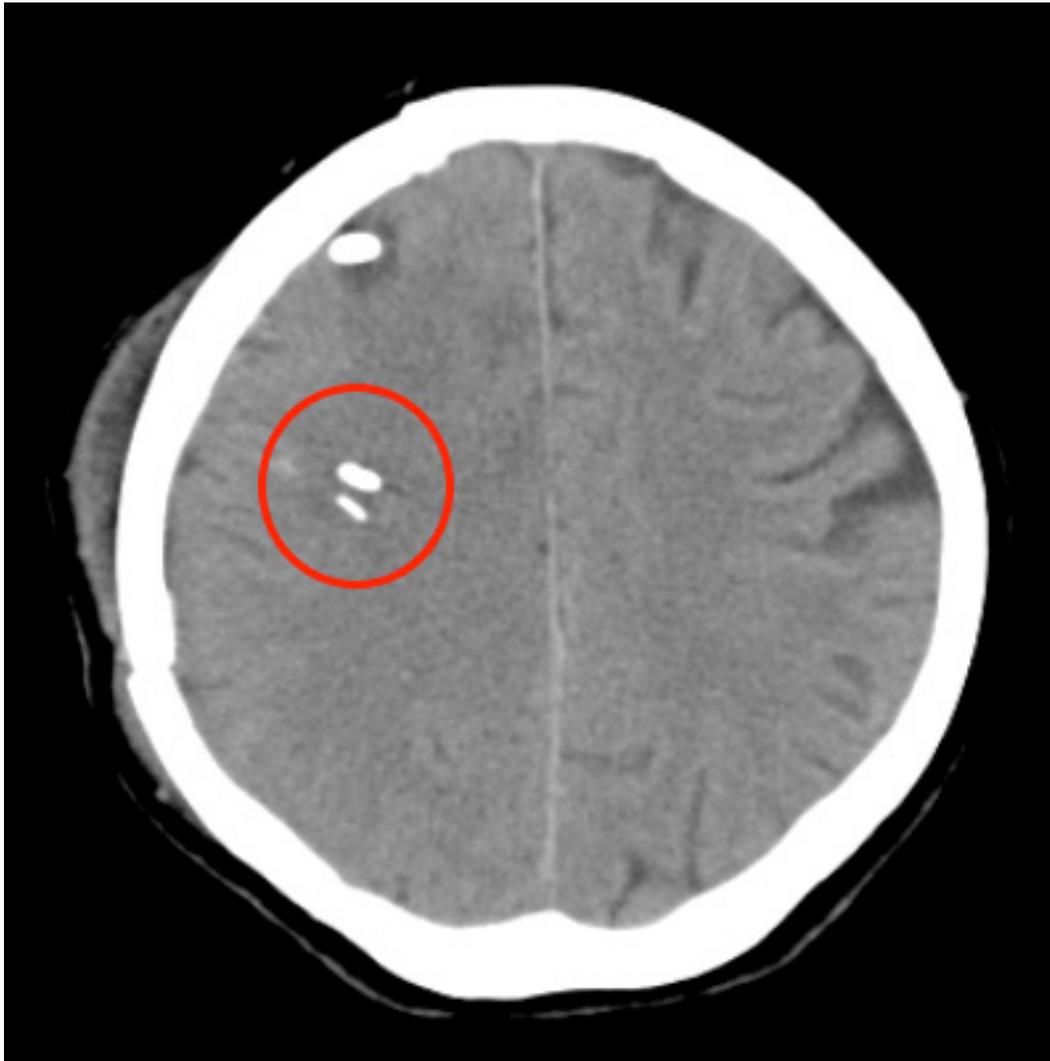


Abb. 4 Computertomographische Darstellung der Licox- und Neurovent-Sonde im selben zerebrovaskulärem Gebiet

Interventionen

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden sowohl Sauerstoff- als auch Blutdruckinterventionen durchgeführt.

Die Sauerstoffinterventionen beinhalteten die Anhebung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) um 20% für 10 Minuten, nachdem für mindestens eine Stunde stabile Baselinewerte gemonitort wurden. Anschließend wurde die FiO_2 wieder auf den Ausgangswert reduziert. Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde alle 10 Minuten mittels arterieller Blutgasanalysen bestimmt, begonnen 10 Minuten vor der Erhöhung des FiO_2 bis 30 Minuten nach Reduktion.

Für die Blutdruckinterventionen wurde der MAD um 20 mmHg für 10 Minuten mittels intravenöser Titration von Noradrenalin erhöht, nachdem eine zweistündige stabile Grundlinie des $PbrO_2$ aufgezeichnet wurde. Anschließend wurde das Noradrenalin bis zum Erreichen des Ausgangswertes des MAD reduziert.

Sowohl die Sauerstoff- als auch die Blutdruckinterventionen wurden mindestens einmal pro Tag bei kardiopulmonal stabilen Verhältnissen durchgeführt.

Berechnung des ORx

Der ORx wurde, wie von Jaeger et al.¹⁶ vorgestellt, als gleitender Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen CPP und $PbrO_2$ bestimmt. Hierfür wurde alle 30 Sekunden ein Wert bestimmt und kontinuierlich über eine Stunde gemittelt. Um mögliche Effekte durch die unterschiedliche Implantationszeit der Sonden auszuschließen und mögliche anfängliche Messungenauigkeiten durch unterschiedliche Kalibrierung nach der Einlage zu korrigieren, wurde der erste Tag der Messungen verworfen.

Generell bezeichnet der Korrelationskoeffizient einen Wert für den linearen Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Nimmt der Korrelationskoeffizient den Wert Null an, besteht kein Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen. Werte um Null würden beim ORx demzufolge für eine intakte Autoregulation sprechen.

Berechnung des CPP_{opt}

Für die Berechnung des CPP_{opt} wurden die CPP-Werte für jeden Patienten individuell in Gruppen von 5 mmHg eingeteilt. Innerhalb dieser Gruppen wurde der ORx über 24 Stunden gemittelt. Der CPP_{opt} wurde nur akzeptiert, wenn der Graph ein eindeutiges Minimum für den ORx zeigte und die beiden angrenzenden CPP-Gruppen höhere ORx-Werte aufwiesen.

Statistik

Die statistische Analyse der Sauerstoff- und Blutdruckinterventionstest, der ORx- und CPP_{opt} -Daten erfolgte mittels der Umgebung R 2.13.1³².

Die $PbrO_2$ -Werte wurden alle 10 Sekunden gemittelt und dargestellt als Mittelwert und Differenz zwischen den Sonden mit dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall (CI).

Die Darstellung aller anderen Daten erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung. Die FiO_2 - und MAD-Interventionen mit visueller Unruhe oder Artefakten wurden verworfen.

Es wurden alle Interventionen mit dem $PbrO_2$ gegen die Zeit aufgetragen. Die typische Reaktion des $PbrO_2$ auf die Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen zeigte eine nicht lineare sigmoidale Antwort. Zur mathematischen Beschreibung des Zeitverlaufs wurde für die numerische statistische Auswertung der Unterschiede des $PbrO_2$ über die Zeit eine logistische Vier-Parameter-Funktion nach Pinheiro und Bates angewendet³³.

$$PbrO_2(t) = PbrO_{2,start} + PbrO_{2,change} - \frac{PbrO_{2,change}}{1 + e^{(t_{0,5}-t)/\phi}}$$

Die Parameter dieser Exponentialfunktion, die den Verlauf des PbrO₂ über die Zeit beschreiben, sind:

- der asymptotische Ausgangswert des PbrO₂ zu Beginn einer Intervention „PbrO_{2,start}“,
- die asymptotische Veränderung (Anstieg oder Abfall) des PbrO₂ am Ende der Intervention „PbrO_{2,change}“,
- die Zeit t_{0,5} als Zeit bis zur Hälfte des jeweiligen Anstiegs oder Abfalls und
- der Parameter Phi „φ“ als Skalierungsparameter, gemessen in Sekunden auf der Zeitachse.

Wenn die Zeit nach dem Start der Intervention der Zeit t_{0,5} + φ entspricht, ist die Antwort PbrO_{2,change}/(1+e⁻¹) oder 0.7310586 x PbrO_{2,change}, somit ungefähr ¾ der Veränderung des PbrO₂. Hohe Werte von φ sprechen für eine langsame Änderung des PbrO₂.

Für die simultane Untersuchung aller Daten einer Interventionsserie (ansteigende und abfallende FiO₂-Werte sowie ansteigende und abfallende MAD-Werte) wurde das non-linear mixed effects model (R procedure nlme) angewendet. Dies ermöglicht die Modellierung der Zeitreihenstruktur und erfasst auch wiederholte Tests in den Individuen³³.

Die Auswertung des gesamten non-linear mixed effect Modells und die jedes einzelnen der vier Parameter erfolgte hinsichtlich der Unterschiede zwischen Licox und Neurovent.

Zum Vergleich einzelner Parameter und der statistischen Modelle wurde der Signifikanzwert p und das Akaike Informationskriterium (AIC)³⁴ verwendet. Die Signifikanzschwelle für p als Fehler erster Ordnung wurde mit p < 0,05 angenommen. Das AIC ist eine dimensionslose Größe und dient als Kriterium zur Vergleichbarkeit verschiedener statistischer Modelle mit unterschiedlichen Parametern für den gleichen Datensatz. Niedrigere Werte des AIC stehen für das bessere statistische Modell. Als

erklärender Fixed-Effect-Parameter wurden die beiden Mikrosonden verwendet, und mit dem Random-Effect-Parameter für eine unterschiedliche Anzahl an Messwiederholungen pro Patient korrigiert.

Abschließend wurden die limits of agreement der $PbrO_2$ -Werte beider Sonden berechnet und mittels des Bland-Altman-Diagramm visualisiert³⁵.

Bland und Altman entwickelten die wesentliche statistische Methode zum Vergleich zweier Messmethoden. Klassischerweise war davor der Korrelationskoeffizient benutzt worden. Eine hohe Korrelation zweier Methoden bedeutet aber nicht automatisch auch eine hohe Übereinstimmung, da unterschiedliche Skalengrößen nicht berücksichtigt werden. Ziel von Bland und Altman war es herauszufinden, wie wahrscheinlich sich eine neue von der alten Methode unterscheidet und ob sie so übereinstimmen, dass sie austauschbar sind beziehungsweise parallel angewendet werden können. Hierfür wird die Differenz zweier Methoden (y-Achse) gegen den Mittelwert (x-Achse) aufgetragen. Der systematische Fehler (Bias) ist die mittlere Differenz beider Methoden. Die Standardabweichung der Differenz wird zur Berechnung des Konfidenzintervalls des Bias verwendet. Das standardisierte angenommene 95% Konfidenzintervall der Daten um den Bias wurde von Bland und Altman als „limits of agreement“ bezeichnet. Je enger dieser Bereich ist, desto höher ist die Übereinstimmung zweier Methoden.

Wiederholte Messungen per Individuum wurden auch bei der Analyse nach Bland-Altman mittels Random Effects berücksichtigt. Das Random Effect Modell korrigiert für die Tatsache, dass wiederholte Messungen in einem Individuum näher zusammen liegen als Messungen in verschiedenen Individuen. Weiterhin kann eine Anpassung bei nicht-konstantem Bias erfolgen^{36,37}.

Wie beim Vergleich der $PbrO_2$ -Werte wurden für den ORx und den CPP_{opt} der beiden Sonden Bias und limits of agreement über die gesamte Monitoringzeit visualisiert und kalkuliert wie von Bland und Altman vorgeschlagen³⁵. Wie oben wird angenommen, dass der obere Wert der limits of agreement dem Mittelwert plus dem 1.96-fachen der Standardabweichung und der untere Wert der limits of agreement dem Mittelwert minus dem 1.96-fachen der Standardabweichung entsprechen. Nachdem auch hier

wiederholte Messungen pro Individuum analysiert wurden, wurde der klassische Ansatz von Bland und Altman mittels des Random Effect Modells korregiert^{36,37}.

Datenverifizierung

Aufgrund der limitierten Patientenzahl wurden alle Ergebnisse durch eine Leave-One-Out Strategie verifiziert, bei welcher jeweils ein Patient nicht berücksichtigt wurde. Die Berechnungen für das non-linear Random Effect Modell und die Bland-Altman Analysen wurden wiederholt ohne Anzeichen für einen signifikanten Einfluss eines einzelnen Patienten auf das Gesamtergebnis.

Ergebnisse

Initial wurden 13 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren acht Patienten männlich und fünf weiblich bei einem mittleren Alter von 56 ± 8 Jahren. Sechs Patienten hatten eine aSAB mit einem WFNS Score von 5. Fisher Grad 3 wurde in vier Fällen und Grad 4 in zwei Fällen diagnostiziert. Ein Aneurysmaclipping erfolgte bei fünf Patienten und ein Coiling bei einem Patienten.

Die anderen sieben Patienten hatten ein schweres SHT mit einem initialen GCS von 3 in vier Fällen, einem GCS von 6 in zwei Fällen und einem GCS von 8 in einem Fall. Alle Patienten mit einem schweren SHT wurden konservativ behandelt.

Bei zwei Patienten mussten die Sonden am ersten Monitoringtag explantiert werden. Ein Patient mit einer aSAH entwickelte ein Hirnödem, sodass eine Dekompressionskraniotomie erfolgte, in welcher alle intraparenchymalen Sonden entfernt wurden. Bei einem Patienten mit SHT trat eine Fehlfunktion der Neurovent-Sonde auf, sodass diese entfernt werden musste. Folglich wurden die Daten von elf Patienten evaluiert. Die mittlere Distanz der Sonden betrug 12 ± 5 mm und die mittlere Monitoringzeit pro Patient $7,5 \pm 2,6$ Tage. Die ORx-Werte wurden kontinuierlich aus den PbrO₂-Messungen der Licox- und Neurovent-Sonden berechnet.

Sauerstoffinterventionen

FiO₂ - Anstieg

Insgesamt wurden 70 Phasen mit interventionellem FiO₂-Anstieg ausgewertet (Abb. 5a).

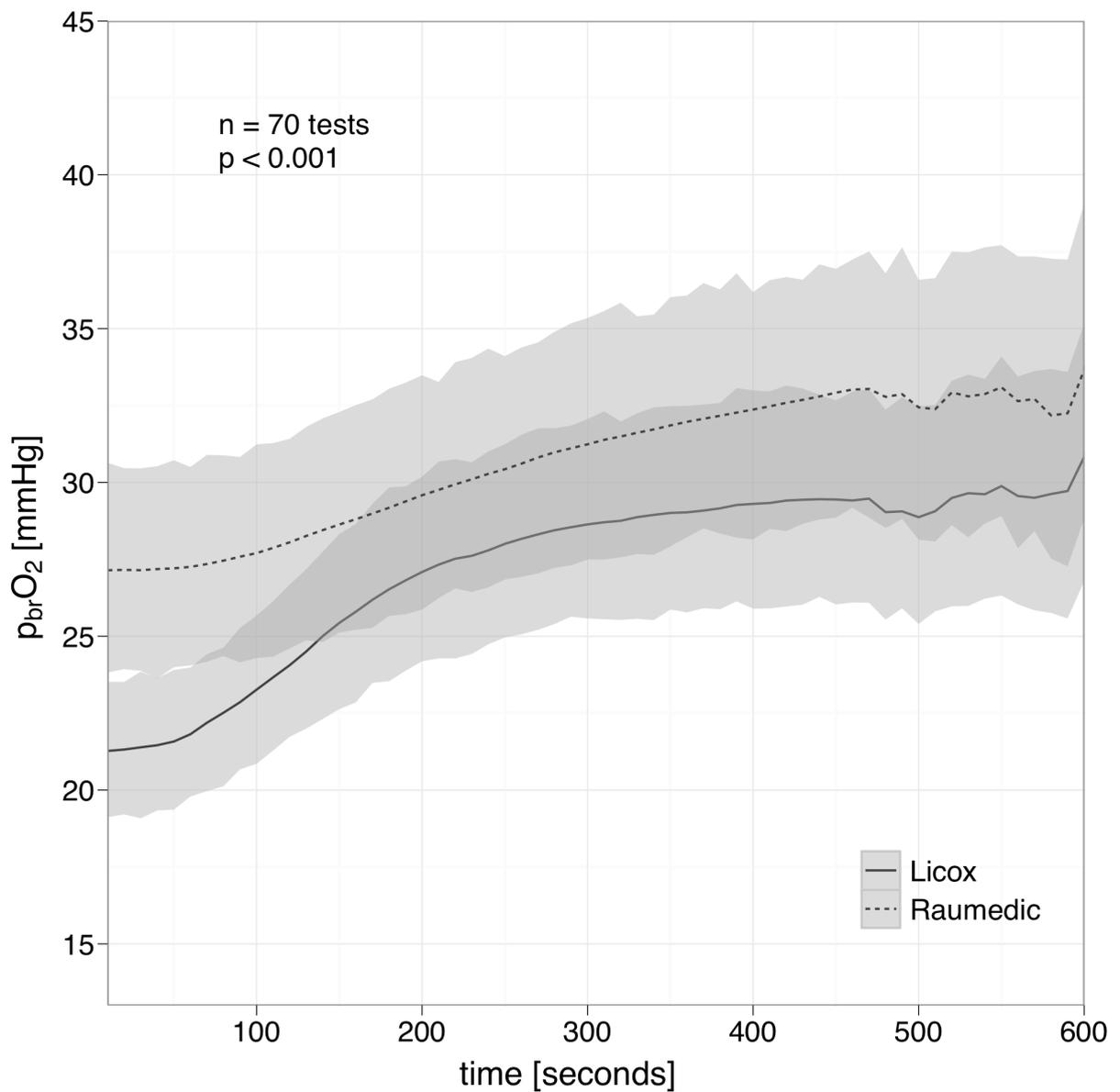


Abb. 5a Vergleich der mittleren P_{br}O₂-Werte gemessen von Licox und Neurovent (Raumedic) während des FiO₂-Anstieges um 20% für 10 Minuten. 70 Ereignisse wurden evaluiert. Das 95% Konfidenzintervall wird durch die grauen Areale dargestellt.

Die Ausgangswerte des mittleren $P_{br}O_2$ unterschieden sich signifikant um 6,2 mmHg bei einem 95% CI von 2,3 bis 10,1 mmHg, $p = 0,005$. Die Neurovent-Sonde lieferte insgesamt höhere Werte als die Licox-Sonde. Während der Intervention unterschieden sich die Werte beider Sonden ebenfalls signifikant ($p = 0,003$). Die Blutgasanalysen zeigten, dass eine Anhebung des FiO_2 um 20% zu einem mittleren Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) von $68,7 \pm 15,6\%$ führte, wobei der relative Anstieg des $P_{br}O_2$ für Licox $34,4 \pm 4,6\%$ und für Neurovent $22,4 \pm 3,7\%$ war.

Das PaO_2 / FiO_2 Verhältnis betrug bei den Ausgangswerten $307,8 \pm 30,8$ mmHg und $346,9 \pm 47,2$ mmHg nach Anhebung des FiO_2 um 20% ($p = 0,030$).

Die $PaCO_2$ -Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied während der Intervention bei $38,1 \pm 4,6$ mmHg vor und $37,9 \pm 4,8$ mmHg nach der Anhebung des FiO_2 .

FiO₂ - Abfall

Es wurden insgesamt 60 Phasen der Reduktion des FiO_2 zu den Ausgangswerten ausgewertet (Abb. 5b).

Die Anfangswerte waren bei Neurovent um 4,1 mmHg höher als bei Licox mit einem 95% CI von -2,2 bis -10,4 mmHg ($p = 0,015$). Die Licox-Werte änderten sich um -8,5 mmHg (-6,9 bis -10,2) verglichen mit -5,5 mmHg (-3,9 bis -7,2) bei Neurovent mit einem signifikantem Unterschied zwischen den Sonden ($p = 0,032$).

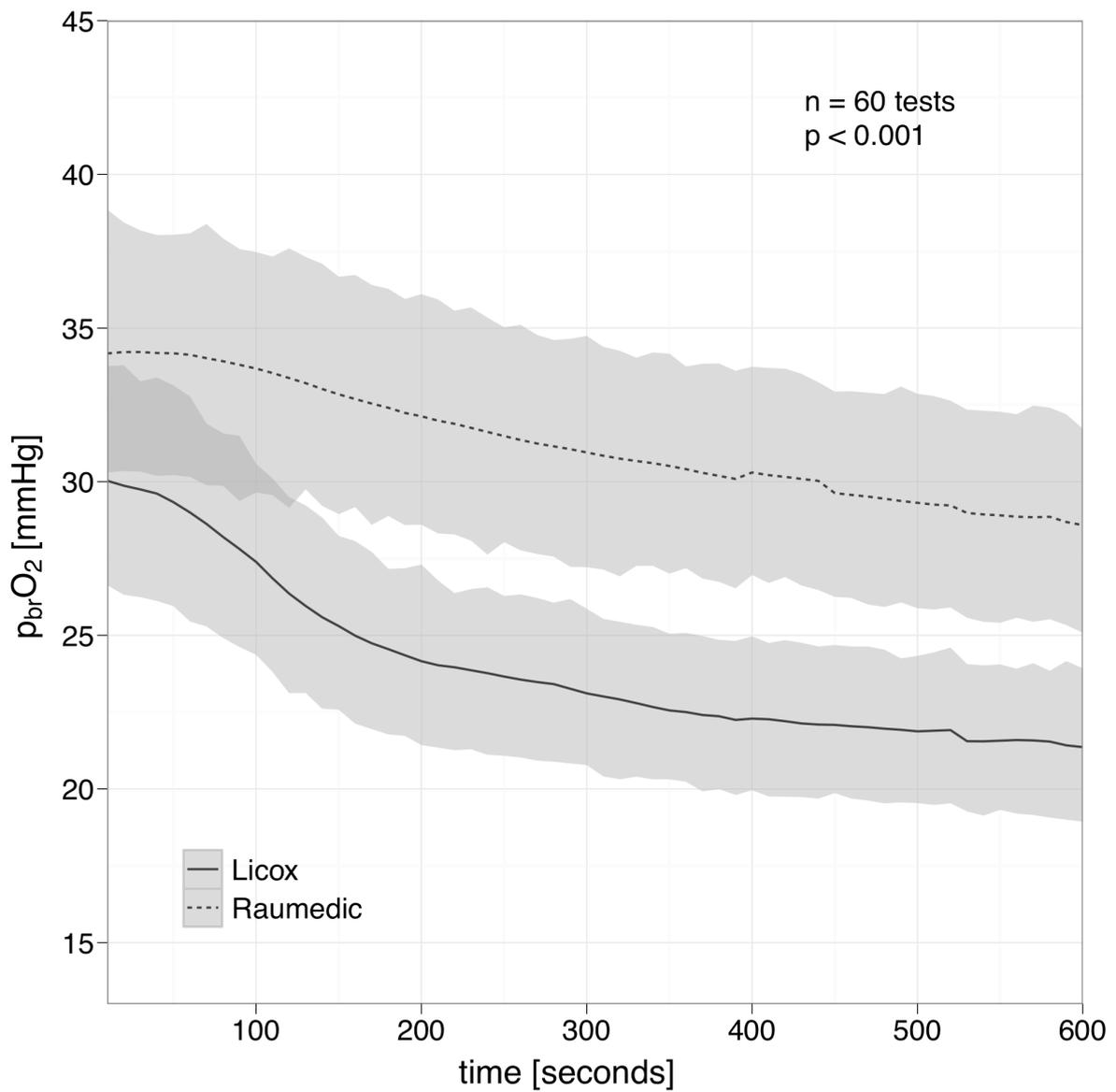


Abb. 5b Vergleich der mittleren PbrO₂-Werte gemessen von Licox und Neurovent (Raumedic) während der Reduzierung des FiO₂ zur Baseline. 60 Interventionen wurden evaluiert. Das 95% Konfidenzintervall wird durch die grauen Areale dargestellt.

Blutdruckinterventionen

MAD - Anstieg

Der Anstieg des MAD wurde in 22 Phasen untersucht (Abb. 6a). Der mittlere Ausgangswert des MAD betrug $91,5 \pm 17,9$ mmHg und zeigte einen Anstieg auf $109,9 \pm 8,7$ mmHg während der Intervention.

Bei den Ausgangswerten des MAD betrug der mittlere Unterschied der PbrO₂-Werte 8,3 mmHg bei einem 95% CI von 1,8 - 14,7 mmHg ($p = 0,010$). Auch hier hat die Neurovent-Sonde höhere Werte gemessen. Nach dem Anstieg des MAD betrug der absolute Unterschied des PbrO₂ bei Licox 3,5 mmHg (1,9 - 5,1 mmHg) und bei Neurovent 2,9 mmHg (1,4 - 4,5 mmHg). Dabei zeigte sich durchgehend ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Sonden ($p = 0,009$).

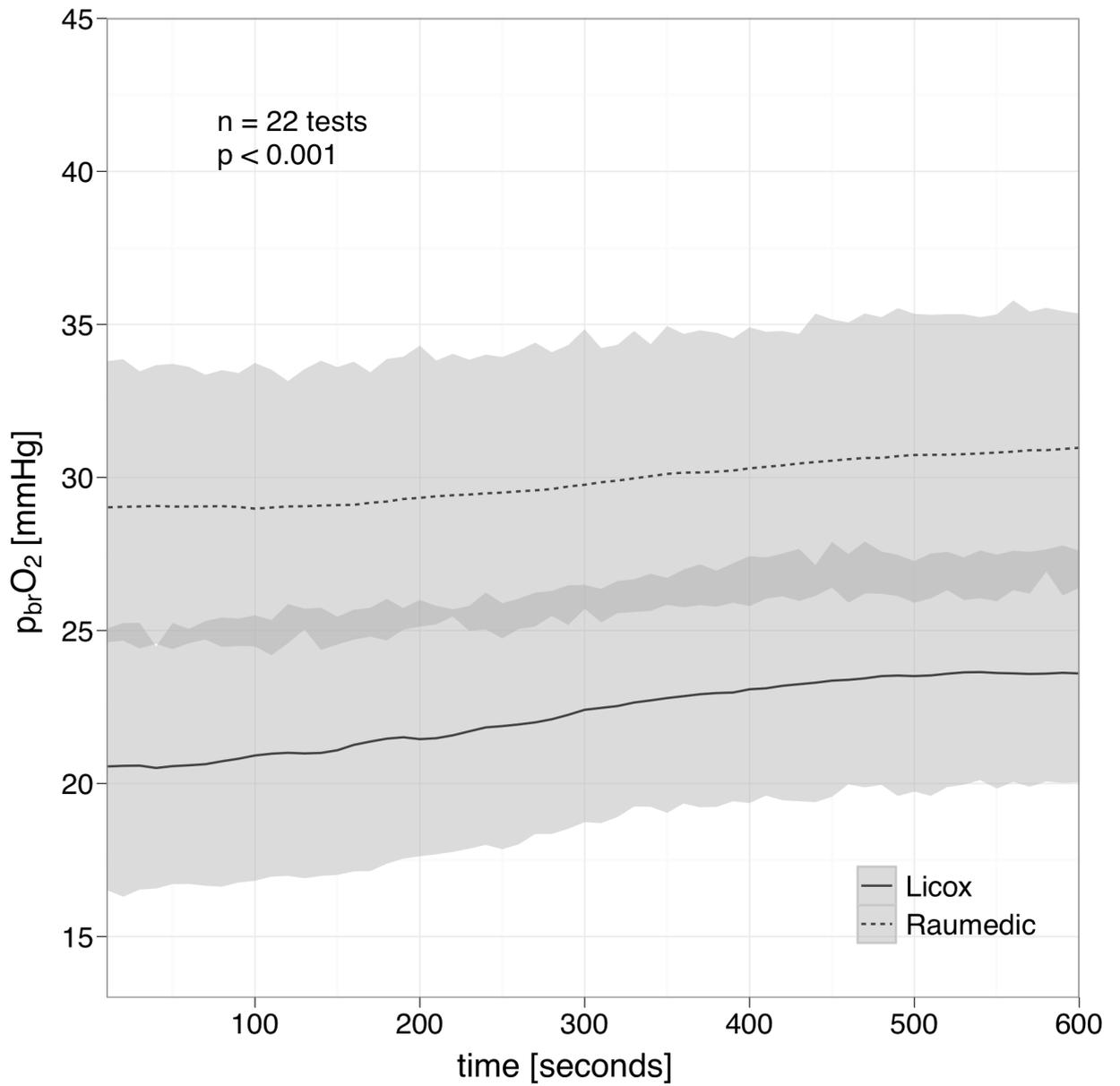


Abb. 6a Vergleich der mittleren $P_{br}O_2$ -Werte gemessen von Licox und Neurovent (Raumedic) während des Anstiegs des MAD um 20 mmHg für 10 Minuten. 22 Interventionen wurden evaluiert. Das 95% Konfidenzintervall wird durch die grauen Areale dargestellt.

MAD - Abfall

Die Reduktion des MADs wurde anhand von 16 Phasen untersucht (Abb. 6b).

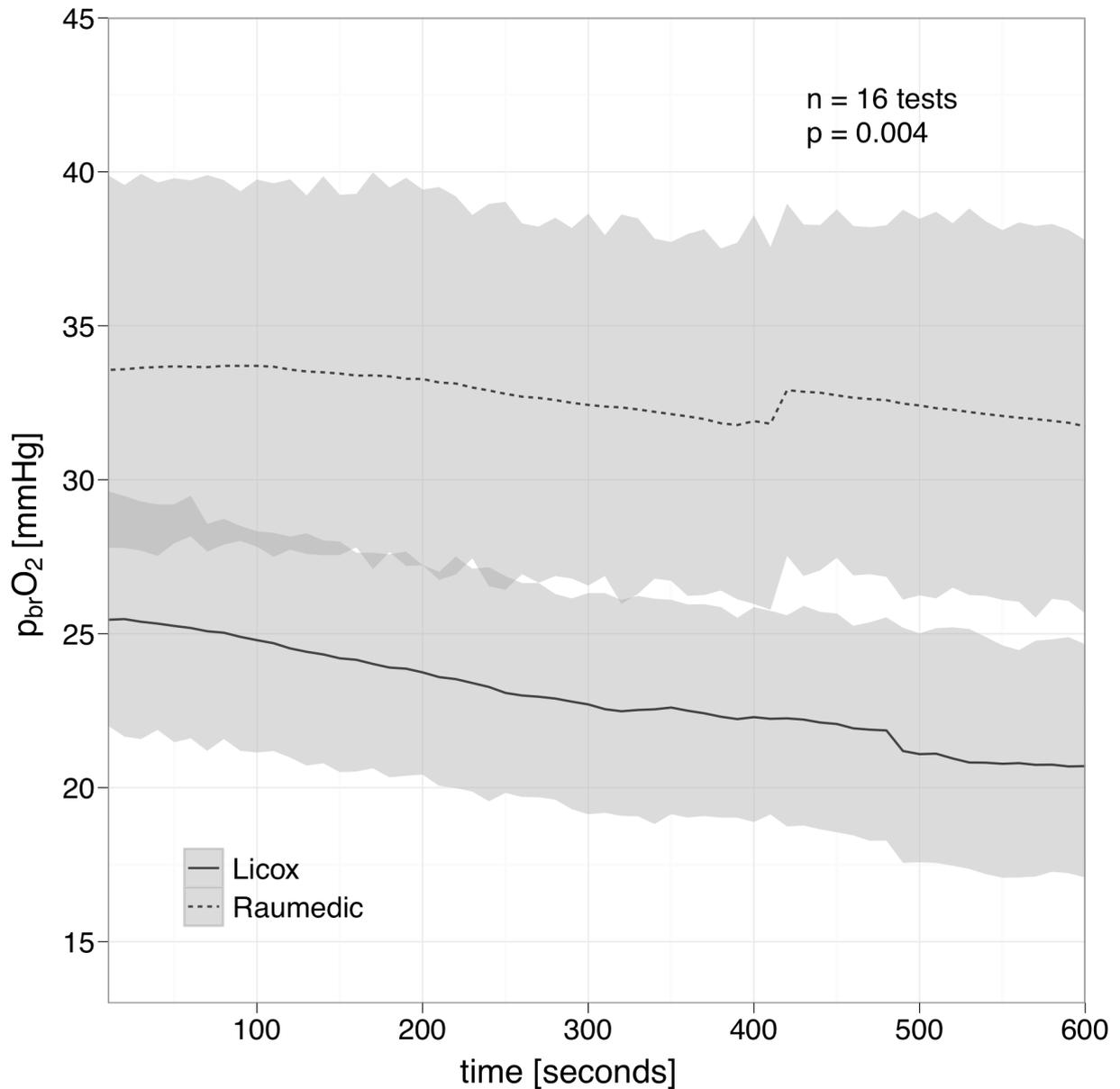


Abb. 6b Vergleich der mittleren $P_{br}O_2$ -Werte gemessen von Licox und Neurovent (Raumedic) während der Reduzierung des MAD auf die initialen Werte. 16 Interventionen wurden evaluiert. Das 95% Konfidenzintervall wird durch die grauen Areale dargestellt.

Der MAD wurde im Mittel von $104,1 \pm 7,7$ mmHg auf $88,5 \pm 8,1$ mmHg reduziert. Dabei war der initiale P_{brO_2} bei Licox $8,2$ mmHg niedriger als der P_{brO_2} bei Neurovent mit einem 95% CI von $0,7$ bis $5,1$ mmHg ($p = 0,03$). Auch während der MAD-Reduktion unterschieden sich die Daten der Sonden signifikant ($p = 0,009$).

Reaktionszeiten

Der Vergleich der Reaktionszeiten beider Sonden zeigte, dass die Licox-Sonde schneller auf die Veränderungen der FiO_2 und Erhöhung des MAD reagiert als die Neurovent-Sonde (Abb. 7). Hinsichtlich der Reduktion des MAD konnte kein Unterschied zwischen den Sonden festgestellt werden.

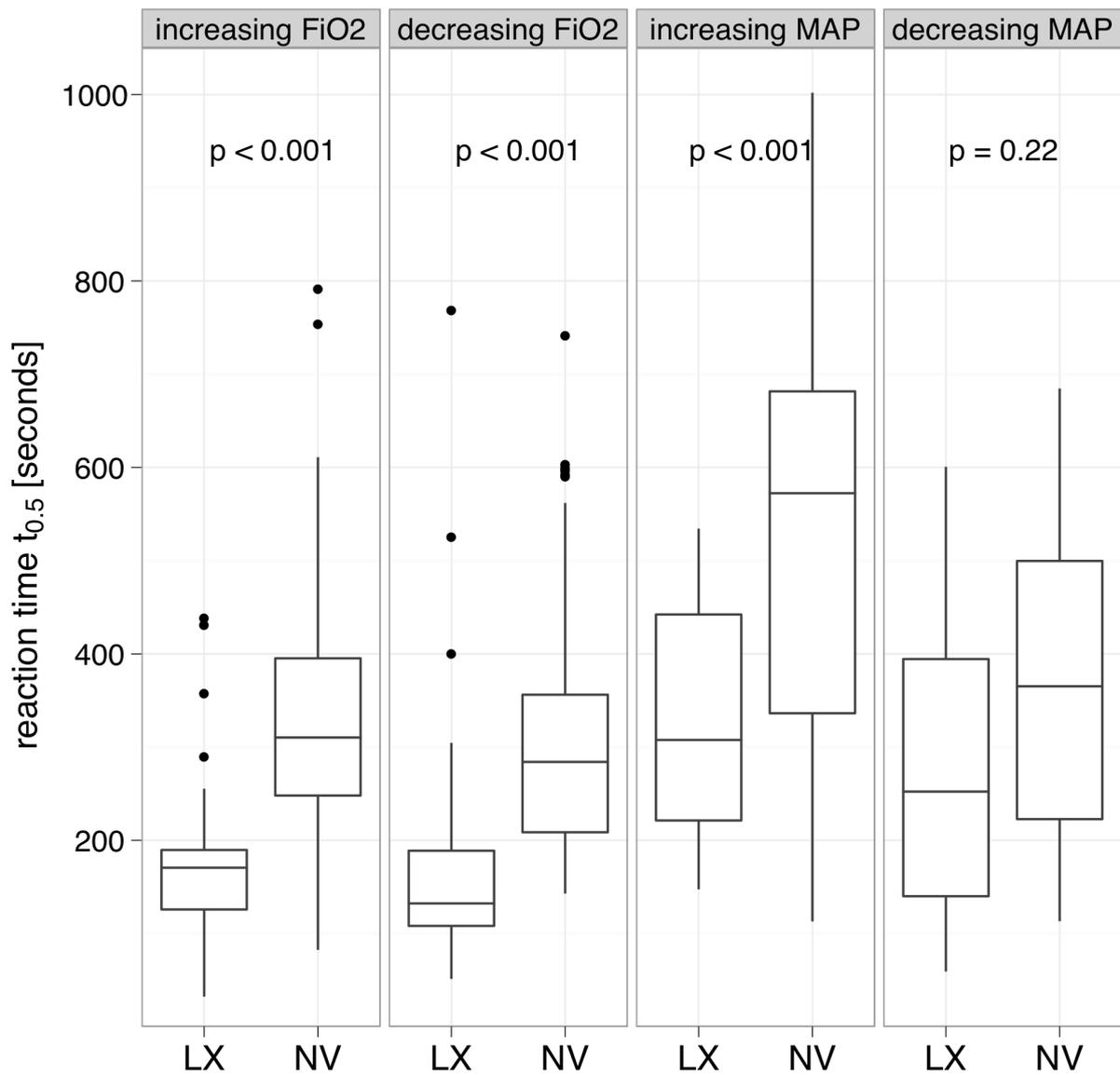


Abb. 7 Box Plot der Reaktionszeiten der Licox (LX) und Neurovent (NV) Sonde auf Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen. Die Reaktionszeiten sind dargestellt als $t_{0.5}$ Werte, welche die Zeit messen, in der die Hälfte des maximalen Effekts erreicht ist.

Bland-Altman-Diagramme

In Abbildung 8 ist das Bland-Altman-Diagramm für alle gepoolten $p_{br}O_2$ -Daten von allen interventionellen Phasen dargestellt.

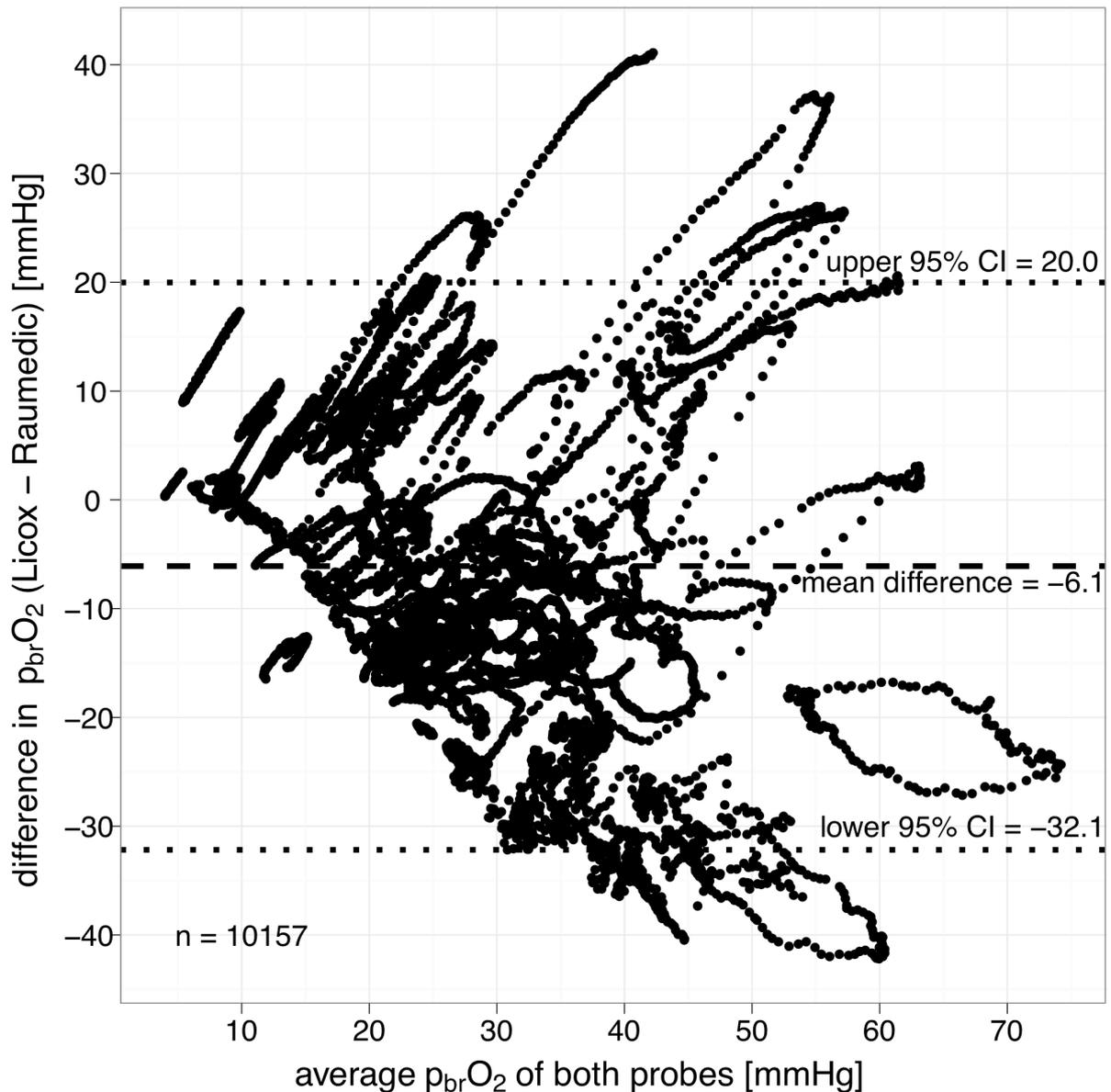


Abb. 8 Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich von Licox und Neurovent (Raumedic) an allen 10157 Zeitpunkten gepoolt während der Interventionen. Der Mittelwert von beiden Sonden ist gegen die Differenz aufgetragen. Die limits of agreement reichen von -32.1 bis +20.0mmHg zwischen dem oberen und unteren 95% Konfidenzintervall. Wiederholte Messungen pro Individuum wurden korrigiert.

Die mittleren Licox-Werte waren um 6,1 mmHg niedriger als die Neurovent-Werte. Die limits of agreement reichten von -32,1 bis +20,0 mmHg.

Abbildung 9 zeigt alle PbrO₂-Daten mittels der Methode nach Bland und Altman sowie das Random Effect Modell. Um Ausreißer durch pflegerische Maßnahmen (z.B. Absaugen der Patienten) sowie therapeutische oder diagnostische Interventionen (z.B. CT-Fahrten), die mit einer Erhöhung der FiO₂ einhergehen, nicht einzubeziehen, wurden Messwerte > 50 mmHg ausgeblendet und das Diagramm auf klinisch wichtige Messbereiche begrenzt. Die Abbildung verdeutlicht, dass für PbrO₂-Werte < 20 mmHg die Licox-Sonde höhere Werte gemessen hat und für höhere PbrO₂-Werte die Raumedic-Sonde. Des Weiteren waren Bias und limits of agreement nicht konstant im Random Effect Modell. Die Limits gingen auseinander, der Bias wurde im Verlauf negativ. Da die Methode nach Bland und Altman einen konstanten Bias voraussetzt, ist diese Methode hier nicht anwendbar. Um jedoch eine Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Studien zu erzielen, stellten wir beide Möglichkeiten in einem Diagramm dar: das klassische Bland-Altman-Diagramm (Abb. 8) und das Random Effect Modell (Abb. 9)

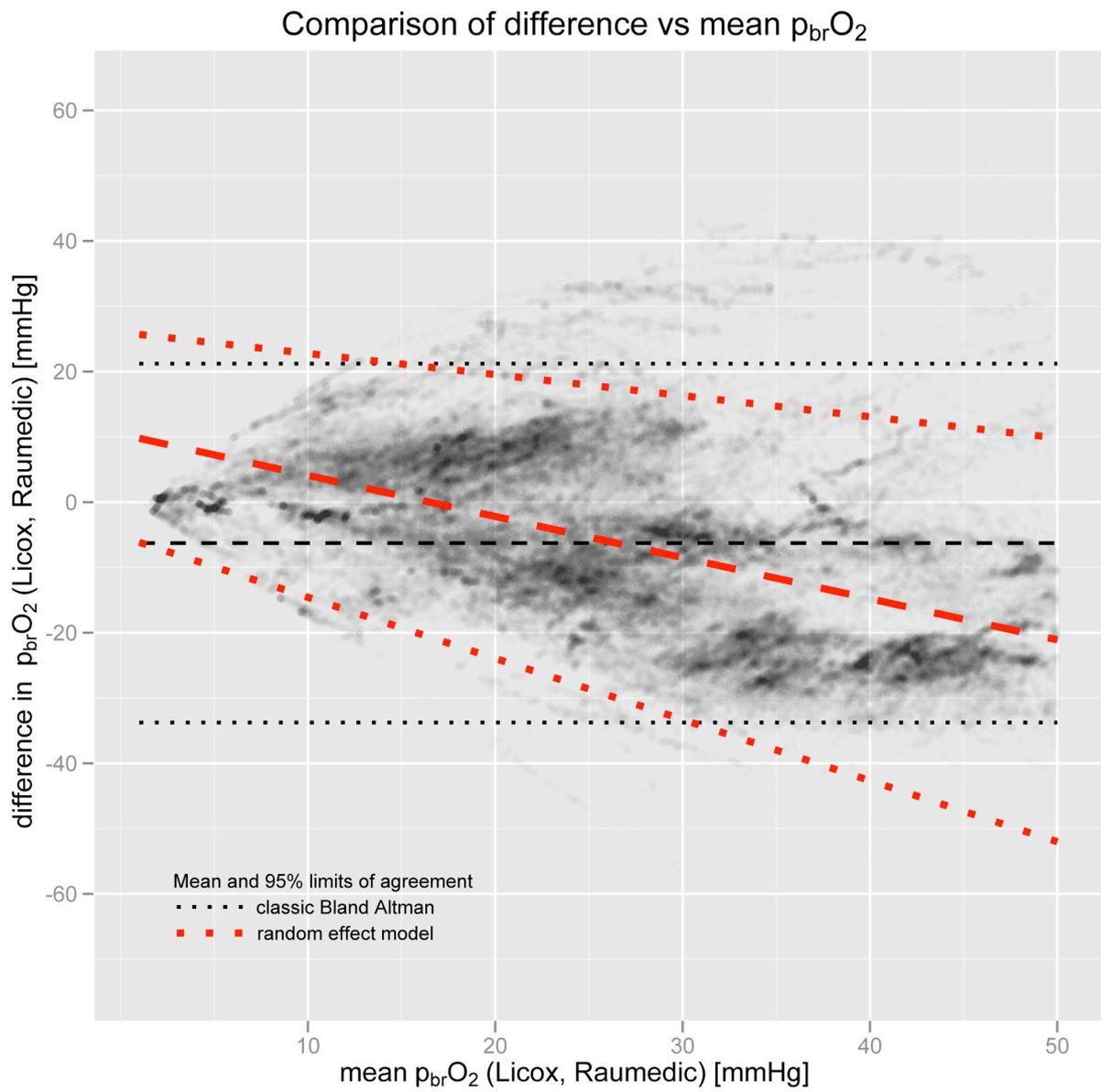


Abb. 9 Klassisches Bland-Altman-Diagramm und Random Effect Modell für alle $P_{br}O_2$ Messwerte.

Berechnung des ORx

Der mittlere ORx unterschied sich um 0,1 mit höheren Werten für die Licox-Sonde. Die Bland-Altman Analyse zeigte limits of agreement zwischen -0,6 und +0,7 (Abb. 10), welche 95% aller ORx-Werte umfassen bei einer theoretischen Reichweite von -1 bis +1. Die ORx-Werte von Licox und Neurovent wurden jeweils in der Gruppe der aSAB- und SHT-Patienten sowie bei jedem einzelnen Patienten verglichen. Es konnte kein krankheitsspezifisches Muster im Zusammenhang beider Sonden beobachtet werden.

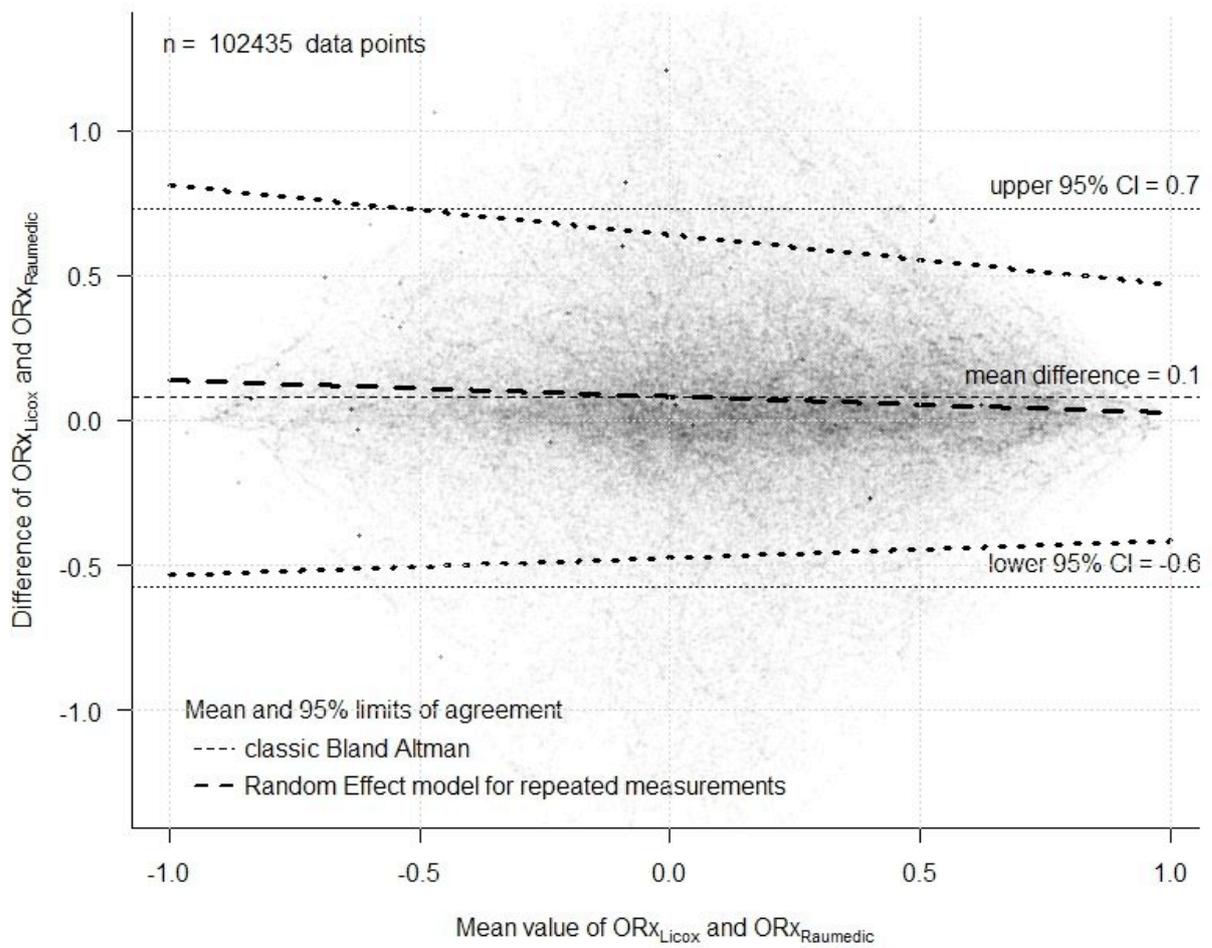


Abb. 10 Bland-Altman-Diagramm und Random Effect Modell zum Vergleich des ORx von Licox und Neurovent (Raumedic). Für jeden der 102 435 Datenpunkte ist der Mittelwert der Mikrosonden gegen die Differenz aufgetragen. Die limits of agreement reichen von -0.6 bis +0.7. Das Random Effect Modell wurde verwendet, um wiederholte Messungen pro Individuum zu berücksichtigen.

Berechnung des CPP_{opt}

Die Berechnung des CPP_{opt} erfolgte für Licox in 77% der Fälle und für Neurovent in 66% der Fälle. Das Bland-Altman-Diagramm für den CPP_{opt} ist in Abb. 11 dargestellt. Die mittlere Differenz des CPP_{opt} ist 0 mmHg mit limits of agreement zwischen -16,5 und +16,4 mmHg.

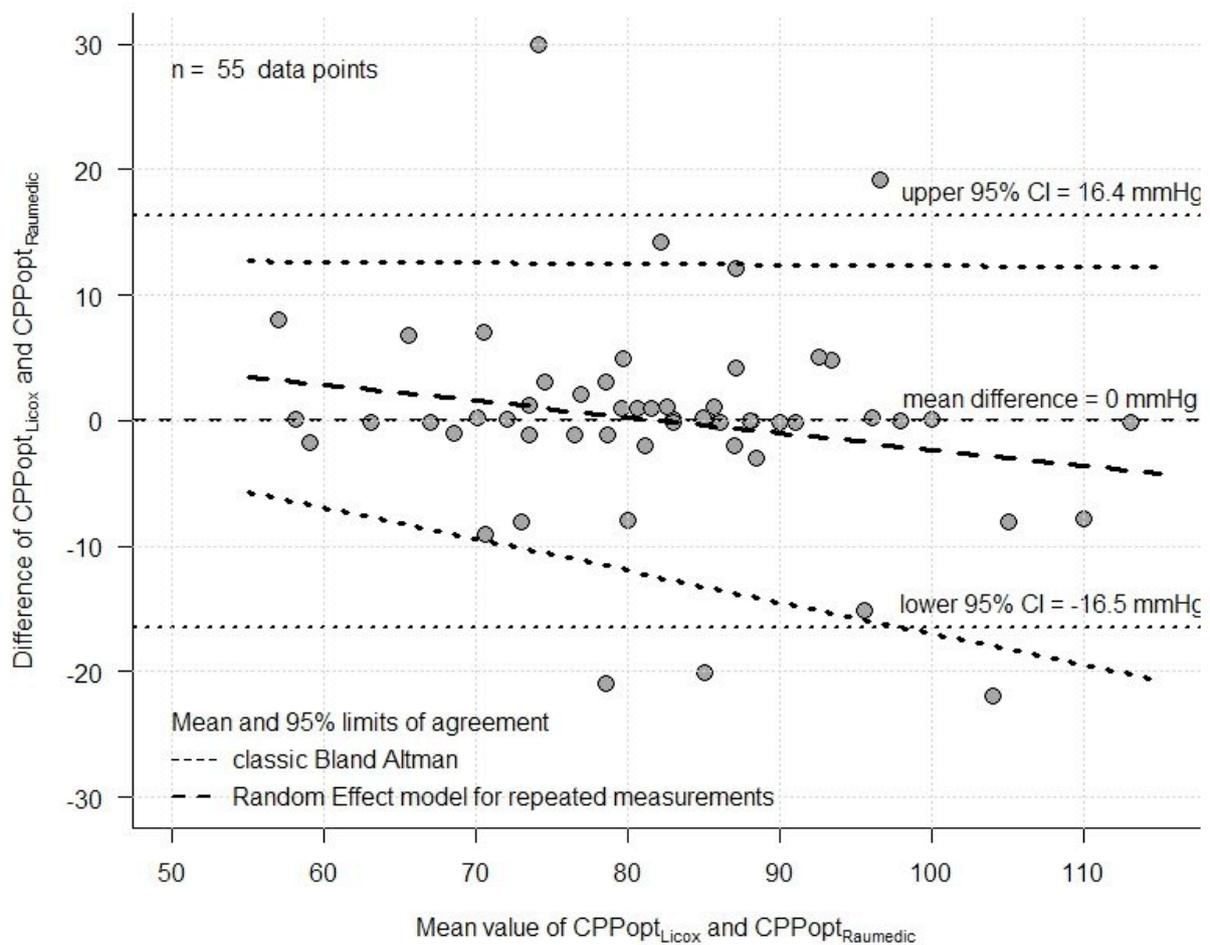


Abb. 11 Bland-Altman-Diagramm und Random Effect Modell zum Vergleich der CPP_{opt} -Werte von Licox und Neurovent (Raumedic). Für jeden der 55 Datenpunkte ist der Mittelwert der Mikrosonden gegen die Differenz aufgetragen. Die limits of agreement reichen von -16.5 bis +16.4mmHg. Ein Random Effect Modell wurde verwendet, um wiederholte Messungen pro Individuum zu berücksichtigen.

In Abbildung 12 sind unsere Ergebnisse des CPP_{opt} aufgezeigt. Obwohl es möglich war an einigen Tagen eine gute Übereinstimmung zu beobachten und den CPP_{opt} zu berechnen (Abb. 12a), konnten wir in anderen Fällen den CPP_{opt} nicht bestimmen (Abb. 12b).

Abb. 12a

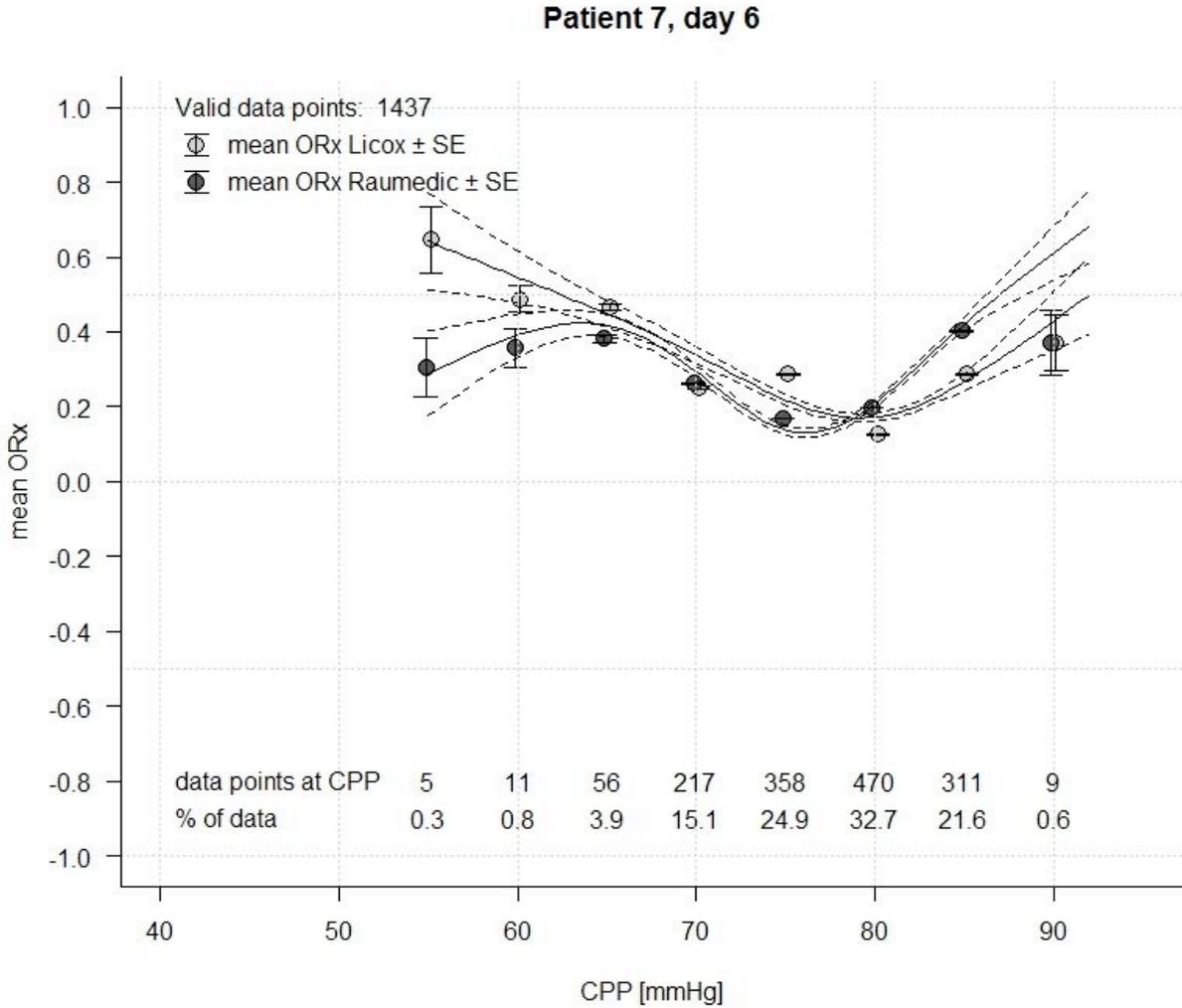


Abb. 12b

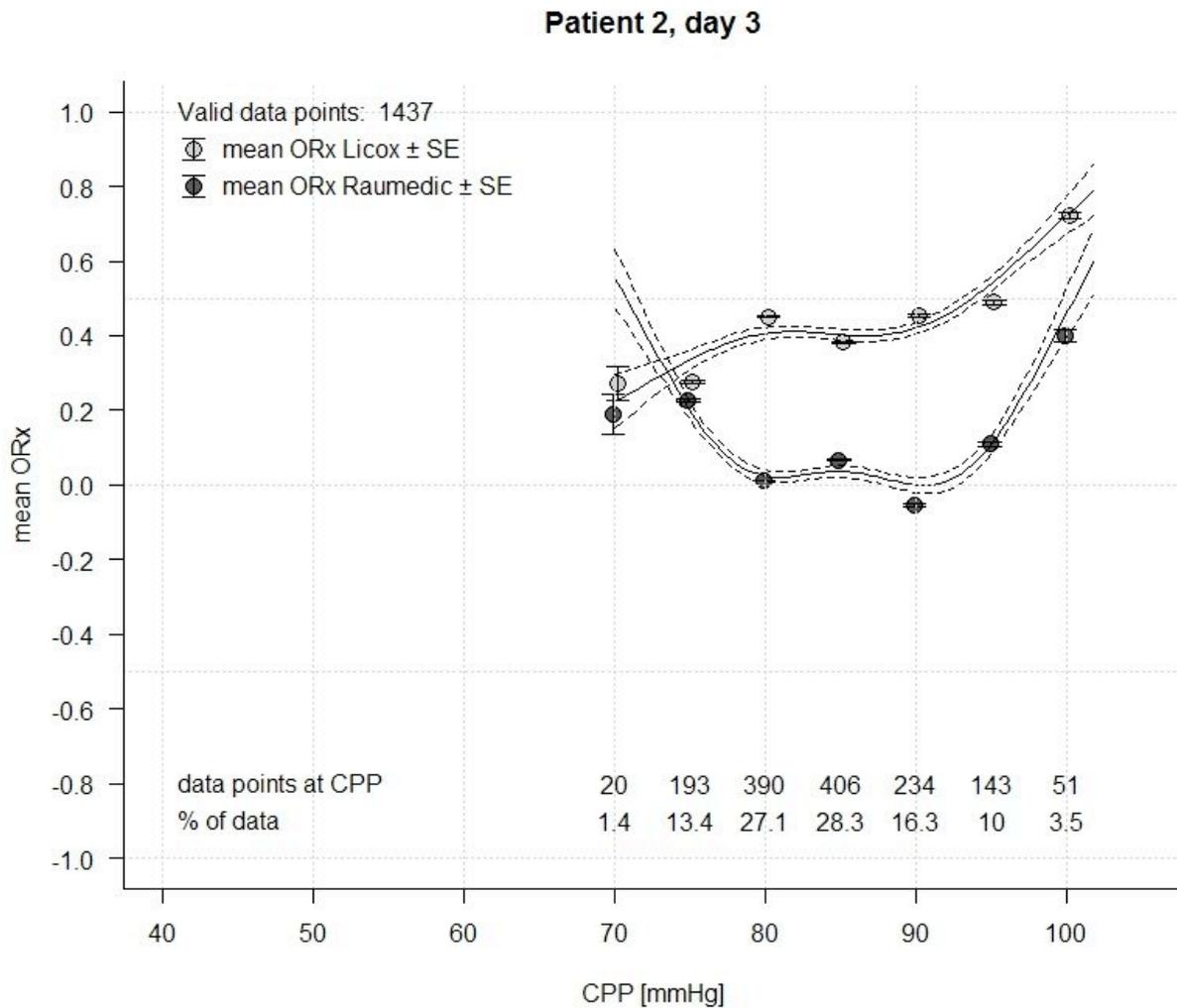


Abb. 12 Der CPP_{opt} ist definiert als der CPP, an dem der ORx seinen minimalen Wert unter allen ORx-Werten zeigt für einen Tag.

Das Beispiel in **a** zeigt einen CPP_{opt} für Neurovent (Raumedic) bei 75mmHg, während er für Licox bei 80mmHg liegt. In **b** ist der CPP_{opt} für Neurovent 90mmHg, während der ORx für Licox kein Minimum aufweist und somit kein CPP_{opt} festgelegt werden konnte.

Die *gestrichelten* und *gepunkteten Linien* zeigen den Mittelwert und die 95% Konfidenzintervalle der Spline-Funktion bzw. für jeden ORx-Wert der Mikrosonden, der für die mathematische Näherung des CPP_{opt} verwendet wurde.

Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die neu auf den Markt gebrachte Neurovent-Sonde der Firma Raumedic mit dem Goldstandard, der Licox-Sonde von Integra Neuroscience, zu vergleichen und eine Aussage über die Austauschbarkeit beider Sonden zu erhalten.

Es wurden Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen in 11 Patienten mit aSAB oder schwerem SHT durchgeführt und sowohl die Reaktionszeiten beider Sonden verglichen als auch die Absolutwerte des ORx und CPP_{opt} .

Die Ergebnisse zeigen signifikant unterschiedliche Werte für die Mikrosonden. Sie können somit nicht als äquivalent bezeichnet werden.

In den durchgeführten Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen zeigten sich in allen Phasen statistisch signifikante Unterschiede in den $PbrO_2$ -Werten der Mikrosonden. Es wurde eine deutlich schnellere Reaktionszeit der Licox-Sonde im Vergleich zur Neurovent-Sonde während der Interventionen festgestellt.

Um die Streuung der Messmethoden über den Messbereich zu untersuchen wurde die Methode nach Bland und Altman angewendet. Dabei zeigten die limits of agreement mit 52,1 mmHg eine erhebliche Breite im Vergleich zum mittleren Absolutwert. Die LX-Werte waren im Mittel um 6,1 mmHg niedriger als die NV-Werte.

Nach Bland und Altman kann das Maß einer Übereinstimmung nicht mit „signifikant“ oder „nicht signifikant“ bewertet werden, sondern ist eine klinische Einschätzung. Critchley und Critchley schlagen als maximal tolerables Maß zweier Methoden eine Schwankung um 30% des mittleren Wertes vor³⁸. Nach dieser Beurteilung sind Licox- und Raumedic- $PbrO_2$ -Sonden nicht austauschbar.

Zusätzlich zu den durchgeführten Interventionen zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede in der Auswertung der ORx- und CPP_{opt} -Daten, so dass auch hierbei die Sonden nicht als äquivalent angesehen werden können³⁸.

Zum Zeitpunkt der Durchführung und Veröffentlichung dieser Studie gab es einige Diskussionen darüber, ob die Neurovent-Sonde eine angemessene Alternative zum Goldstandard Licox darstellt. Insbesondere bei der Beurteilung der zerebrovaskulären

Autoregulation wurde die Äquivalenz der PbrO₂-Sonden in Frage gestellt, da die Messung des PbrO₂ auf unterschiedlichen Techniken beruht^{16,39,40}.

Zum Vergleich der beiden Mikrosonden wurden sowohl in vitro als auch in vivo Vergleiche durchgeführt²⁷⁻³⁰.

In vitro Ergebnisse

Purins et al.²⁷ platzierten jeweils fünf Sonden von jedem Hersteller in einem Gefäß mit Pufferlösung von unterschiedlicher Sauerstoffkonzentration und Temperatur für 10 Tage. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass beide Sonden akkurate Sauerstoffpartialdrücke im Vergleich zum Referenzwert messen. Die Werte der Licox-Sonde waren näher am Referenzwert, allerdings mit einer größeren Standardabweichung. Die Neurovent-Sonde reagierte schneller auf Änderungen der Sauerstoffkonzentration als die Licox-Sonde (im Mittel 56 ± 22s vs. 78 ± 21s).

Morgalla et al.²⁸ zeigten ebenfalls vergleichbare in vitro Ergebnisse beider Sonden bei unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen. Hier wurden jeweils acht Sonden beider Hersteller getestet. Je eine Licox- und eine Neurovent-Sonde wurden dabei zum direkten Vergleich simultan gemessen.

Aufgrund der fehlenden Referenzumgebung sind die Ergebnisse nicht mit den unseren zu vergleichen. Die Mikrosonden wurden in das „tissue-at-risk“ implantiert, in welchem lokal variable PbrO₂-Werte zu den Unterschieden beitragen könnten. Im pathologischen Hirngewebe zeigten die Sonden keine Übereinstimmungen und langsamere Reaktionszeiten für die Neurovent-Sonde (siehe Abbildung 7). Eine Erklärung für den Unterschied zum Labor-Test ergibt sich aus den vorliegenden Daten nicht.

In vivo Ergebnisse

Orakcioglu et al.³⁰ implantierten jeweils eine Licox- und eine Neurovent-Sonde in die linke Hemisphäre von insgesamt neun Schweinen für eine maximale Monitoringzeit von sechs Stunden. Es wurden Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen durchgeführt. Hierfür wurde der FiO₂ auf 1.0 für 20 Minuten bzw. der MAD um 40 mmHg mittels Noradrenalin angehoben. Für die Baselinewerte sowie auch bei den MAD-Interventionen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Sonden. Bei den FiO₂-

Interventionen zeigten sich höhere Baselinewerte und eine schnellere Reaktionszeit für Neurovent verglichen mit Licox. Die Autoren sind zu dem Schluss gekommen, dass die Sonden unter den meisten Bedingungen als äquivalent betrachtet werden können, außer bei Veränderungen der Sauerstoffkonzentration. Neurovent zeigte hier eine schnellere und bessere dynamische Antwort.

Die Ergebnisse der Studien zeigen unterschiedliche Reaktionszeiten der Sonden auf Veränderungen der Sauerstoffkonzentration. Unseren Daten zufolge reagiert die Licox-Sonde schneller auf Veränderungen als die Neurovent-Sonde. Über die Ursache der Unterschiede im Schweinmodell und in geschädigtem Hirngewebe kann nur spekuliert werden.

Ein möglicher Grund könnte die kürzere Monitoringzeit von sechs Stunden im Schweinmodell verglichen mit 7,5 Tagen in unserem Patientenkollektiv sein. Es war uns daher möglich einzelne Messungen zu wiederholen. Zudem wurden die ersten 24 Stunden Monitoringzeit verworfen, da insbesondere die Licox-Sonde einige Stunden nach Implantation zur Stabilisierung der chemischen Reaktion benötigt, um valide Messergebnisse zu liefern, was auch Pennings et al. zeigten⁴¹.

Des Weiteren implantierten wir die Sonden in geschädigtes und nicht in gesundes Gewebe, was eine Auswirkung auf die Sauerstoffabgabe und damit auch die Reaktionszeit haben könnte. Im Schweinmodell von Orakcioglu ist hingegen von gesundem und homogenerem Hirngewebe auszugehen.

Die dort gemessenen numerischen Ergebnisse erscheinen mit einer mittleren Schwankung von 17,65 mmHg bis 17,95 mmHg und sehr engen limits of agreement von 2,0 mmHg bis 2,17 mmHg als nicht repräsentativ. Eine derart konstante Hirndurchblutung, gemonitort durch Sonden zweier verschiedener Hersteller, ist der praktisch klinischen Erfahrung nach methodisch zu hinterfragen und bedarf einer weiteren externen Validierung im Tiermodell. Weitere Beispiele dieser präzisen Übereinstimmung, auch für ein Tiermodell mit Reaktionstests, wie sie Hawryluk et al.⁴² in 12 Schweinen mit geschädigtem und ungeschädigtem Hirngewebe zeigten, sind in der Literatur nicht verfügbar.

Grözinger et al.⁴³ implantierten beide Mikrosonden in die rechte Hemisphäre von Schweinen. Das Sauerstoffmonitoring erfolgte über einen Zeitraum von sechs Tagen. Es zeigte sich eine signifikante Differenz von 6,2 mmHg, wobei die Neurovent-Sonde höhere PbrO₂-Werte gemessen hat.

Die Ergebnisse der in vivo Studien können wir bezüglich der höheren Baselinewerte bei Neurovent bestätigen.

Klinische Studien

Die erste klinische Studie wurde von Huschak et al.²⁹ an 18 Patienten mit unterschiedlichen Pathologien durchgeführt. Die Sonden wurden über einen Doppellumenbolzen in das geschädigte Parenchym implantiert. Die mittlere Monitoringzeit pro Patient betrug 92 Stunden; Interventionen wurden nicht durchgeführt. Zum Vergleich beider Sonden wurde die Methode nach Bland und Altman angewendet. Die mittlere Differenz der Sonden betrug 1,2 mmHg. Aufgrund dieses akzeptablen Unterschieds bezeichnen Huschak et al. die Sonden als äquivalent. Im Gegensatz zu der geringen mittleren Differenz zeigten sich große limits of agreement zwischen -25,1 und +22,6 mmHg. Die klinische Bedeutung dieser weiten Spanne der limits of agreement wurde von den Autoren nicht diskutiert.

Unseren Daten zufolge zeigen die Sonden einen mittleren Unterschied von 6,1 mmHg. Die limits of agreement haben mit -32,1 bis +20 mmHg eine ähnlich große Spannbreite. Die Präzision zweier Messmethoden ist umso besser, je enger die Werte beieinander liegen. Um sie als äquivalent zu bezeichnen wird empfohlen, dass die limits of agreement maximal $\pm 30\%$ der jeweiligen mittleren Differenz betragen³⁸.

Weder unsere Ergebnisse noch die von Huschak et al. fallen in diese Grenzen. Wir schlussfolgern daher, dass die Sonden nicht als äquivalent bezeichnet werden können.

Die Studie von Dengl et al.⁴⁴ an sieben Patienten mit aSAB ergab mit 2,73 mmHg eine ähnliche mittlere Differenz der Sonden. Auch hier wurde die Methode nach Bland und Altman angewendet, jedoch ohne die Angabe der limits of agreement.

Übereinstimmung zeigten die Studienergebnisse in Bezug auf die höheren Baselinewerte der Neurovent-Sonde. Sowie Huschak als auch Dengl konnten höhere PbrO₂-Werte der Neurovent-Sonde feststellen.

Im weiteren Sinne zeigten sich auch für die Reaktionszeiten Übereinstimmungen, denn die bisherigen in vivo und in vitro Studien, sowie auch unsere Studie, ergaben signifikant unterschiedliche Reaktionszeiten der Sonden.

Trotz der geringen Anzahl an Patienten sind wir der Meinung, dass die großen limits of agreement für den klinischen Gebrauch von Bedeutung sind.

Nachdem das klassische Bland-Altman-Vergleichsverfahren keine Anpassung hinsichtlich einer möglichen Variabilität des Bias zulässt, haben wir zusätzlich die Datenpunkte der gesamten Monitoringzeit, mit Begrenzung auf den klinisch relevanten Messbereich zwischen 0 und 50 mmHg, mittels des Random Effect Modell ausgewertet. Hier zeigte sich, dass bei PbrO₂-Werten < 20 mmHg die Licox-Sonde höhere Messwerte zeigte und bei höheren PbrO₂-Werten die Raumedic-Sonde (siehe Abbildung 9).

Da niedrige PbrO₂-Werte nach derzeitigem Wissen kritischer betrachtet werden als hohe, ist gerade in einem Messbereich < 20 mmHg kritisch zu hinterfragen, ob die Sonden als äquivalent bezeichnet werden können.

ORx- und CPP_{opt}-Studien

Jaeger et al.^{2,16} bestimmten als eine der ersten den ORx bei Patienten mit aSAB und SHT. Unter der Annahme, dass Änderungen des PbrO₂ auch Änderungen des CBF valide widerspiegeln, wurde er als zusätzlicher Index zum etabliertem PRx für eine gestörte Autoregulation bestimmt. Die Studien zeigten eine Korrelation mit dem PRx und dem Outcome. Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren, dass auch der ORx eine Aussage über die Autoregulation ermöglicht¹⁶.

Radolovich et al.³⁹ konnten keine Korrelation des ORx und des PRx aufzeigen und stellten damit gleichzeitig die Vergleichbarkeit zweier PbrO₂-Sonden in Frage.

Sie implantierten die Neurotrend-Sonde von Codman und konnten eine Korrelation der Autoregulationsindizes PRx und ORx bei Patienten mit aSAB nicht bestätigen. Jaeger hingegen verwendete die Licox-Sonde.

Als mögliche Gründe für die gegensätzlichen Ergebnisse führen Radolovich et al. die unterschiedlichen Pathologien (aSAB vs. SHT) und die unterschiedliche Lokalisation der Sonden (Hemisphäre des aneurysmatragenden Gefäßes vs. ausschließlich rechte Hemisphäre) an. Jaeger bringt an, dass es von Wichtigkeit sei, die Physiologien hinter den Indizes zu verstehen und dass die Zusammenhänge komplizierter seien als angenommen, da der PRx abhängig ist vom Blutvolumen und der ORx vom zerebralen Blutfluss.

Beide Autoren stimmen jedoch auch in zwei Punkten überein. Erstens sind sie der Meinung, dass die unterschiedlichen Messprinzipien beider Sonden ursächlich sind für die Studienergebnisse. Die Licox-Sonde misst eine elektrische Strömung, während die Neurotrend-Sonde über Fluoreszenzaktivität arbeitet.

Zweitens gibt es ein Missverhältnis der Monitoringzeit in beiden Studien. Während Jaeger et al. eine mittlere Monitoringzeit von 7,4 Tagen untersuchten, waren es bei Radolovich et al. die ersten 24 Stunden des Neuromonitorings. Da der PRx bereits valide Informationen innerhalb der ersten 24 Stunden liefert, verwendeten Radolovich et al. diese Zeitspanne auch für den ORx, um beide Indizes miteinander zu vergleichen. Jaeger erklärt, dass die PbrO₂-Sonden mindestens ein bis zwei Stunden benötigen, um valide Messergebnisse zu liefern. Auch Pennings et al.⁴¹ zeigten eine Adaptationszeit von ein bis drei Stunden in hirngesunden Patienten. Die Adaptationszeit hat demnach einen Einfluss auf die Ergebnisse der ersten 24 Stunden des Monitorings. Die Reaktion auf Änderungen des CPP benötigt ebenfalls eine möglicherweise sogar längere Zeitspanne⁴⁰. Aus diesen Gründen wurden in unserer Arbeit die ersten 24 Stunden an Monitoringdaten nicht verwendet.

Einen ersten Vergleich des Autoregulationsindex ORx, berechnet aus den PbrO₂-Daten zweier unterschiedlicher Sonden, haben Jaeger et al.⁴⁵ angestellt. Sie implantierten jeweils eine Licox- und Neurotrend-Sonde parallel in sechs Patienten mit aSAB oder SHT. Die PbrO₂-Werte der Licox-Sonde sowie auch die ORx-Werte waren signifikant höher als die Werte der Neurotrend-Sonde. Weiterhin war die Funktionsweise und Stabilität der Licox-Sonde Neurotrend überlegen. Diese funktionierte nur bei einem Patienten kontinuierlich ohne Fehler^{38,43}. Zudem zeigte sich eine tendenziell höhere

Amplitude für Licox im Vergleich zu Neurotrend bei Sauerstoffinterventionen mit 100% Sauerstoffzufuhr⁴⁵.

Unsere Studie ist die erste, die ORx-Werte von Licox und Neurovent analysiert hat, und wir sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen: Die ORx-Werte der Licox-Sonde waren signifikant höher, die Absolutwerte des PbrO₂ niedriger. Wie auch bei Jaeger et al.⁴⁵ betrug die mittlere Differenz des PbrO₂ 6,2 mmHg.

Diese Ergebnisse bezüglich der Absolutwerte des PbrO₂ und des ORx konnten teilweise von Grözinger et al.⁴³ in Schweinen und Dengl et al.⁴⁴ in Patienten mit aSAB bestätigt werden. Beide Autoren zeigten höhere PbrO₂-Absolutwerte der Neurovent-Sonde, der ORx unterschied sich nicht signifikant.

Da der ORx sich aus relativen Veränderungen des PbrO₂ und des CPP berechnet, sollte er unbeeinflusst von den signifikanten Unterschieden der Absolutwerte des PbrO₂ beider Sonden sein. Diese Vermutung wird durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt. Einen Einfluss auf die Unterschiede der ORx-Werte könnten jedoch die abweichenden Reaktionszeiten der LX- und NV-Sonde haben, da der ORx auch ein dynamischer Parameter ist.

Vergleiche des CPP_{opt} beider Sonden wurden bisher nicht angestellt. Da die Sonden sowohl signifikante Unterschiede der Absolutwerte des PbrO₂ und des ORx zeigen, könnte man annehmen sie stimmen zumindest im CPP_{opt} überein, welcher den tiefsten Punkt einer U-förmigen Relation des ORx und CPP beschreibt und somit unabhängig von absoluten ORx-Werten sein sollte. Doch auch hier spricht die große Spanne der limits of agreement von - 16,5 bis + 16,4 mmHg gegen die Äquivalenz beider Sonden³⁸. Die Random Effect Analyse zeigt auch hier eine Inkonstanz der mittleren Abweichung und ein Trend zu höheren Werten für Licox bei niedrigen Messwerten des ORx respektive CPP_{opt} (Abb. 10 und 11).

Klinische Bedeutung der Ergebnisse für ORx und CPP_{opt}

Für die klinische Verwendung ist das relevant, da die Berechnung des CPP_{opt} ein wesentlicher Baustein für eine individualisierte, adäquate Therapie sein könnte. Eine Vielzahl von Daten belegt, dass bereits für die herkömmlichen Parameter ICP und CPP keine konstanten Grenzen für alle Patienten jeder Altersgruppe und Krankheitsstadium

existieren. Vielmehr erscheint die tolerable Abweichung fließend vom Status der Autoregulation abzuhängen und sich bei Kindern und Erwachsenen signifikant zu unterscheiden. Sowohl die Höhe der ICP-Werte als auch Zeitdauer der Abweichung ist Outcome-relevant^{25,46}.

Güiza et al. verdeutlichen, dass sowohl Kinder als auch Erwachsene bei intakter Autoregulation höhere ICP-Werte und eine größere Spannbreite an CPP-Werten besser und länger tolerieren. Nahezu alle ICP-Werte, ungeachtet der Höhe und der Dauer, waren bei CPP-Werten < 50 mmHg mit einem schlechten Outcome verbunden^{25,46}.

Ein CPPopt wäre ein vielversprechendes Konzept zur Individualisierung der Intensivtherapie des schwer hirnerkrankten Patienten und wird gegenwärtig in der COGiTATE-Studie untersucht (www.cppopt.org).

Die nicht übereinstimmenden Messwerte der Mikrosonden sind sehr wahrscheinlich durch ihre unterschiedlichen Messprinzipien bedingt.

Die Licox-Sonde CC1.SB von Integra Neuroscience ist eine Clark-Elektrode. Die Clark-Elektrode ist ein elektrochemischer Sensor zur Bestimmung der Sauerstoffkonzentration. Der sauerstoffsensitive Bereich beträgt 13 mm².

Die Neurovent-PTO Sonde von Raumedic ist eine Sonde mit einem optischen Sauerstoffsensoren. Das Messprinzip beruht auf dem „Oxygen Quenching“. Der sauerstoffsensitive Bereich beträgt 22 mm².

Aufgrund dieser Unterschiede ist es theoretisch möglich, dass Licox einige Sauerstoffmoleküle durch die Reaktion an den Elektroden verbraucht und daher etwas niedrigere Werte misst. Was hiermit jedoch nicht erklärt wäre, sind die höheren Messwerte des Licox-Systems bei niedrigen PbrO₂-Werten. Somit erscheint die Neurovent-Sonde als theoretisch vorteilhaft. Es sollte auch erwähnt werden, dass Neurovent weniger beständig ist, Probleme in der Handhabung aufgetreten sind und die Rate an Fehlfunktionen höher ist²⁹. Auch in unserer Studie mussten wir einen Patienten aufgrund einer Fehlfunktion der Neurovent-Sonde ausschließen.

Durch die kleinen Radien der Sonden für die Sauerstoffsensitivität wird auch ersichtlich, dass die Sondenlokalisierung eine große Rolle spielt, was von Hawryluk et al.⁴² in Schweinen gezeigt wurde. Hawryluk erwähnt zudem, dass die Messung des PbrO₂ von der Sauerstoffdiffusion im Gewebe abhängig ist und durch Ödem im Bereich der

Verletzung beeinträchtigt sein könnte. Dies in Zusammenhang mit dem geringeren Radius des sauerstoffsensitiven Bereiches der Licox-Sonde könnte eine Erklärung für die niedrigeren Absolutwerte sein.

Limitationen

Eine der größten Stärken unserer Studie ist, dass sie die erste ist, in der beide Sonden hinsichtlich ihrer Absolutwerte, aber auch während Interventionen bei Patienten mit relevanten Schädigungen des Gehirns, getestet wurden. Bei einem Vergleich der zugrundeliegenden Pathologien, aSAB oder SHT, konnten wir keinen Unterschied bei unseren Messergebnissen feststellen und können diese nicht als ursächlich für die signifikanten Differenzen der Reaktionszeiten, Absolutwerte und ORx-Werte heranziehen. Zudem wurden die Sonden in dasselbe zerebrovaskuläre Gebiet implantiert, den Frontallappen der von der Pathologie am meisten betroffenen Hemisphäre. Weiterhin sind die Monitoringzeiten der Sonden gleichwertig, besonders auch in Bezug auf den ORx ($7,2 \pm 2,4$ Tage), da sie simultan implantiert wurden. Die von Jaeger⁴⁰ angeführten Probleme der Messung während der ersten 24 Stunden konnten ausgeschlossen werden, da der erste Monitoringtag verworfen wurde.

Für die vorliegende Studie können einige Limitierungen genannt werden.

Zunächst wurden die Sonden in einem heterogenen Patientenkollektiv getestet. Die Patienten mit einer aSAB hatten ausschließlich einen WFNS-Score von fünf. Bei den Patienten mit SHT war der GCS kleiner als neun. Somit handelt es sich bei unserem Patientenkollektiv um ausnahmslos schwere Fälle und wir können keine Rückschlüsse auf weniger betroffene Patienten ziehen. Zudem ist es nur eine geringe Patientenzahl und die Patienten konnten nicht fortlaufend eingeschlossen werden. Daher besteht die Möglichkeit der Verzerrung bei der Auswahl der Patienten.

Die ungleichmäßige Verteilung der Anzahl an Interventionen kann ebenfalls zu einer gewissen Verzerrung geführt haben. Einige Interventionsphasen konnten aufgrund von Artefakten durch respiratorische Instabilität oder notwendige Prozeduren des Pflegepersonals nicht mit in die Auswertung einbezogen werden. Im Verhältnis gesehen wurden weniger Interventionen der Steigerung des MAD durchgeführt. Die Titration des Noradrenalins war zeitaufwendig und musste sorgfältig durchgeführt werden. Jeder

Patient reagierte anders auf Steigerung des Noradrenalins. Auch für die anschließende Reduktion war eine klinische Stabilität erforderlich, um die Messphase auszuwerten.

Die Anhebung der Parameter um 20% bzw. 20 mmHg wurde auf der Grundlage von klinischen Studien ausgewählt und durch den Beschluss der Ethikkommission limitiert.

Die Intensität konnte daher nicht weiter gesteigert werden.

Schlussendlich, auch wenn die Sonden in dasselbe zerebrovaskuläre Gebiet implantiert wurden, ist nicht ausgeschlossen, dass signifikante Unterschiede des zerebralen Blutflusses und des Metabolismus auch in diesem Gebiet existierten, zumal es sich um geschädigtes Gewebe handelte. Radolovich et al.³⁹ haben angemerkt, dass der PbrO_2 nicht nur vom CBF abhängig ist sondern auch von den lokalen Gegebenheiten des Hirngewebes wie Ödem, Sauerstoffdiffusionsvermögen oder den metabolischen Verhältnissen. Bezieht man diese Unterschiede im Gewebe mit ein, so hätte man unserer Auffassung nach auch bei der Untersuchung zweier Sonden des gleichen Herstellers auf dieselben Ergebnisse stoßen müssen. Bisher gibt es keine Daten über den Vergleich zweier Sonden des gleichen Herstellers. Wir würden durch diesen Vergleich eine Aussage darüber erwarten, in wie weit die Unterschiede der Sonden technikbedingt sind und welchen Einfluss die Heterogenität der Hirndurchblutung hat.

Unsere Ergebnisse erlauben es uns nicht darüber zu urteilen, welche Sonde besser geeignet ist für das Monitoring des PbrO_2 und der Autoregulation nach aSAB oder SHT.

Sie zeigen jedoch, dass die Sonden nicht äquivalent sind.

Die bisherige Studienlage zeigt unterschiedliche Absolutwerte und Reaktionszeiten der Mikrosonden bedingt durch ihre Funktionsweise und die Heterogenität der Hirndurchblutung.

Unseren Daten zufolge spielt die Wahl der Sonde bei der Bestimmung des PbrO_2 , des ORx und des CPPopt eine Rolle. Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sollten durchgeführt werden, um diese Frage weitergehend zu klären.

Zusammenfassung

Unsere Studie zeigt, dass die Licox- und Neurovent-Sonde unterschiedliche $PbrO_2$ -Werte messen und sich die Reaktionszeiten auf Änderungen des FiO_2 und des MAD signifikant voneinander unterscheiden. In Bezug auf die Berechnung des Autoregulationsindex ORx und die Bestimmung des CPP_{opt} , zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede beider Sonden. Unsere Daten sprechen dafür, dass in der klinischen Routine die Sonden nicht als austauschbar und äquivalent angesehen werden können. Eine mögliche Ursache für die Unterschiede der beiden Sonden ist die anzunehmende Heterogenität des $PbrO_2$ -Messwertes im Gehirn, sowohl physiologisch im gesunden Gewebe als auch bei Patienten mit akuter zerebraler Schädigung.

Literaturverzeichnis

1. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2013;9(3):152–63.
2. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke J Cereb Circ* 2007;38(3):981–6.
3. Lam JM, Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Predicting delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using a transient hyperemic response test of cerebral autoregulation. *Neurosurgery* 2000;47(4):819–25; discussions 825-826.
4. Pickard JD, Matheson M, Patterson J, Wyper D. Prediction of late ischemic complications after cerebral aneurysm surgery by the intraoperative measurement of cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1980;53(3):305–8.
5. Kellner P, Stoevesandt D, Soukup J, Bucher M, Raspé C. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Anaesthesist* 2012;61(9):792–814.
6. Seule MA, Stienen MN, Cadosch D, Fournier JY, Lussmann R, Hildebrandt G, Gautschi OP. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage - therapy and complications]. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS* 2010;45(1):8–17.
7. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Grady MS, LeRoux PD. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2005;103(5):805–11.

8. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, Garuffe AM, Kofke WA, Maloney-Wilensky E, Troxel AB, Levine JM, Le Roux PD. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010;113(3):571–80.
9. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg* 2009;111(4):672–82.
10. Oddo M, Levine JM, Mackenzie L, Frangos S, Feihl F, Kasner SE, Katsnelson M, Pukenas B, Macmurtrie E, Maloney-Wilensky E, Kofke WA, LeRoux PD. Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery* 2011;69(5):1037–45; discussion 1045.
11. Meixensberger J, Vath A, Jaeger M, Kunze E, Dings J, Roosen K. Monitoring of brain tissue oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2003;25(5):445–50.
12. Bohman L-E, Pisapia JM, Sanborn MR, Frangos S, Lin E, Kumar M, Park S, Kofke WA, Stiefel MF, LeRoux PD, Levine JM. Response of brain oxygen to therapy correlates with long-term outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013;19(3):320–8.
13. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke J Cereb Circ* 1984;15(3):413–6.
14. White H, Venkatesh B. Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review. *Anesth Analg* 2008;107(3):979–88.
15. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Winkler D, Meixensberger J. Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(1):51–6; discussion 56.

16. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Meixensberger J. Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity. *Crit Care Med* 2006;34(6):1783–8.
17. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Meixensberger J. Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ* 2012;43(8):2097–101.
18. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83(6):949–62.
19. Brain Trauma Foundation [Internet]. [cited 2017 Jan 21]; Available from: <https://braintrauma.org/guidelines/guidelines-for-the-management-of-severe-tbi-4th-ed#/>
20. Grände P-O. The “Lund Concept” for the treatment of severe head trauma--physiological principles and clinical application. *Intensive Care Med* 2006;32(10):1475–84.
21. Nordström C-H, Reinstrup P, Xu W, Gärdenfors A, Ungerstedt U. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology* 2003;98(4):809–14.
22. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg* 2001;95(5):756–63.
23. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, Pickard JD. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002;30(4):733–8.
24. Aries MJH, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Koliass AG, Hutchinson PJ, Brady KM, Menon DK, Pickard JD, Smielewski P. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2012;40(8):2456–63.

25. Güiza F, Meyfroidt G, Piper I, Citerio G, Chambers I, Enblad P, Nillson P, Feyen B, Jorens P, Maas A, Schuhmann MU, Donald R, Moss L, Van den Berghe G, Depreitere B. Cerebral Perfusion Pressure Insults and Associations with Outcome in Adult Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2017;34(16):2425–31.
26. Rasulo FA, Girardini A, Lavinio A, De Peri E, Stefini R, Cenzato M, Nodari I, Latronico N. Are optimal cerebral perfusion pressure and cerebrovascular autoregulation related to long-term outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg Anesthesiol* 2012;24(1):3–8.
27. Purins K, Enblad P, Sandhagen B, Lewén A. Brain tissue oxygen monitoring: a study of in vitro accuracy and stability of Neurovent-PTO and Licox sensors. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152(4):681–8.
28. Morgalla MH, Haas R, Grözinger G, Thiel C, Thiel K, Schuhmann MU, Schenk M. Experimental comparison of the measurement accuracy of the Licox(®) and Raumedic (®) Neurovent-PTO brain tissue oxygen monitors. *Acta Neurochir Suppl* 2012;114:169–72.
29. Huschak G, Hoell T, Hohaus C, Kern C, Minkus Y, Meisel H-J. Clinical evaluation of a new multiparameter neuromonitoring device: measurement of brain tissue oxygen, brain temperature, and intracranial pressure. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21(2):155–60.
30. Orakcioglu B, Sakowitz OW, Neumann J-O, Kentar MM, Unterberg A, Kiening KL. Evaluation of a novel brain tissue oxygenation probe in an experimental swine model. *Neurosurgery* 2010;67(6):1716–22; discussion 1722-1723.
31. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6(1):1–9.
32. The R Project for Statistical Computing (2011) R 2.13.1 [Internet]. Available from: <http://www.r-project.org>. Accessed 20 September 2011

33. Pinheiro J, Bates D. Mixed-effects models in S and S-Plus, 2nd edn. Springer, New York; 2009.
34. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control* 19 1974;716–23.
35. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl* 1986;1(8476):307–10.
36. Myles PS, Cui J. Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures. *Br J Anaesth* 2007;99(3):309–11.
37. Bland JM, Altman DG. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat* 2007;17(4):571–82.
38. Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 1999;15(2):85–91.
39. Radolovich DK, Czosnyka M, Timofeev I, Lavinio A, Hutchinson P, Gupta A, Pickard JD, Smielewski P. Reactivity of brain tissue oxygen to change in cerebral perfusion pressure in head injured patients. *Neurocrit Care* 2009;10(3):274–9.
40. Jaeger M. Different indices to assess cerebrovascular autoregulation have different dynamic properties. *Neurocrit Care* 2010;13(1):163–5.
41. Pennings FA, Schuurman PR, van den Munckhof P, Bouma GJ. Brain tissue oxygen pressure monitoring in awake patients during functional neurosurgery: the assessment of normal values. *J Neurotrauma* 2008;25(10):1173–7.
42. Hawryluk GW, Phan N, Ferguson AR, Morabito D, Derugin N, Stewart CL, Knudson MM, Manley G, Rosenthal G. Brain tissue oxygen tension and its response to physiological manipulations: influence of distance from injury site in a swine model of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2016;125(5):1217–28.

43. Grözinger G, Schenk M, Thiel C, Thiel K, Morgalla MH, Schuhmann MU. Is P(br)O₂ pressure reactivity index (ORx) dependent on the type of oxygen probe? An in vivo study. *Acta Neurochir Suppl* 2012;114:173–6.
44. Dengl M, Jaeger M, Renner C, Meixensberger J. Comparing brain tissue oxygen measurements and derived autoregulation parameters from different probes (Licox vs. Raumedic). *Acta Neurochir Suppl* 2012;114:165–8.
45. Jaeger M, Soehle M, Meixensberger J. Brain tissue oxygen (PtiO₂): a clinical comparison of two monitoring devices. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:79–81.
46. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Citerio G, Chambers I, Jones PA, Lo TY, Enblad P, Nillson P, Feyen B, Jorens P, Maas A, Schuhmann MU, Donald R, Moss L, Van den Berghe G, Meyfroidt G. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2015;41(6):1067–76.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christin Frenzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Monitoring des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks - Vergleich zweier Mikrosonden“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Publikation 1

Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Wolf S, Horn P. Cerebral tissue oxygenation measured by two different probes: challenges and interpretation. Intensive Care Med. 2011 Nov;37(11):1809-15.

Beitrag im Einzelnen

Christin Frenzel hat die Angehörigen der für die Studie ausgewählten Patienten aufgeklärt und ausführlich über das Studiendesign informiert. Sie war an der Datenerhebung auf der Station K1 der Charité - Virchow Klinikum beteiligt. Im Einzelnen hat sie eigenständig die Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen durchgeführt. Hierfür wurde bei stabilen Baselinewerten die FiO_2 am Beatmungsgerät (Evita) erhöht bzw. wieder reduziert, sowie auch der MAD mittels Titration von Noradrenalin erhöht und im Anschluss wieder reduziert. Sie hat die arteriellen Blutgasanalysen eigenständig durchgeführt. Christin Frenzel war an der Einstellung der ICMplus Software beteiligt und hat die aufgezeichneten Daten der Interventionen in Excel-Tabellen übertragen und aus diesen die ersten Diagramme erstellt, um eine Aussage über die Reaktion der Sonden auf die Sauerstoff- bzw. Blutdruck-Interventionen zu treffen. Zudem hat Sie Excel-Tabellen erstellt, welche Daten über die jeweiligen eingeschlossenen Patienten beinhalteten (Alter, Geschlecht, Trauma, Schweregrad der aSAB/SHT, Lokalisation des Aneurysmas, Outcome der Patienten). Christin Frenzel hat 6 Monate nach Entlassung der Studienpatienten Outcomeanalysen durchgeführt anhand von Aktenrecherche oder telefonischen Interviews und das Outcome nach der GOS eingeteilt. Zudem war Christin Frenzel an der statistischen Auswertung der Daten mittels der Analyse nach Bland und Altman und des Random Effect Models beteiligt.

Publikation 2

Wolf S, Horn P, Frenzel C, Schürer L, Vajkoczy P, Dengler J. Comparison of a new brain tissue oxygenation probe with the established standard. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:161-4.

Beitrag im Einzelnen

Christin Frenzel hat die Angehörigen der für die Studie ausgewählten Patienten aufgeklärt und ausführlich über das Studiendesign informiert. Sie war an der Datenerhebung auf der Station K1 der Charité - Virchow Klinikum beteiligt. Im Einzelnen hat sie eigenständig die Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen durchgeführt. Hierfür wurde bei stabilen Baselinewerten die FiO_2 am Beatmungsgerät (Evita) erhöht bzw. wieder reduziert, sowie auch der MAD mittels Titration von Noradrenalin erhöht und im Anschluss wieder reduziert. Sie hat die arteriellen Blutgasanalysen eigenständig durchgeführt. Christin Frenzel war an der Einstellung der ICMplus Software beteiligt und hat die aufgezeichneten Daten der Interventionen in Excel-Tabellen übertragen und aus diesen die ersten Diagramme erstellt, um eine Aussage über die Reaktion der Sonden auf die Sauerstoff- bzw. Blutdruck-Interventionen zu treffen. Zudem hat Sie Excel-Tabellen erstellt, welche Daten über die jeweiligen eingeschlossenen Patienten beinhalteten (Alter, Geschlecht, Trauma, Schweregrad der aSAB/SHT, Lokalisation des Aneurysmas, Outcome der Patienten). Christin Frenzel hat 6 Monate nach Entlassung der Studienpatienten Outcomeanalysen durchgeführt anhand von Aktenrecherche oder telefonischen Interviews und das Outcome nach der GOS eingeteilt. Zudem war Christin Frenzel an der statistischen Auswertung der Daten mittels der Analyse nach Bland und Altman und des Random Effect Models beteiligt.

Publikation 3

Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Horn P, Wolf S. The oxygen reactivity index and its relation to sensor technology in patients with severe brain lesions. Neurocrit Care. 2013 Aug;19(1):74-8.

Beitrag im Einzelnen

Christin Frenzel hat die Angehörigen der für die Studie ausgewählten Patienten aufgeklärt und ausführlich über das Studiendesign informiert. Sie war an der Datenerhebung auf der Station K1 der Charité - Virchow Klinikum beteiligt. Im Einzelnen hat sie eigenständig die Sauerstoff- und Blutdruckinterventionen durchgeführt. Hierfür wurde bei stabilen Baselinewerten die FiO_2 am Beatmungsgerät (Evita) erhöht bzw. wieder reduziert, sowie auch der MAD mittels Titration von Noradrenalin erhöht und im Anschluss wieder reduziert. Sie hat die arteriellen Blutgasanalysen eigenständig durchgeführt. Christin Frenzel war an der Einstellung der ICMplus Software beteiligt zur Berechnung des ORx und des CPP_{opt} und hat die aufgezeichneten Daten der gesamten Monitoringzeit sowie der Interventionen in Excel-Tabellen übertragen. Zudem hat Sie Excel-Tabellen erstellt, welche Daten über die jeweiligen eingeschlossenen Patienten beinhalteten (Alter, Geschlecht, Trauma, Schweregrad der aSAB/SHT, Lokalisation des Aneurysmas, Outcome der Patienten). Christin Frenzel hat 6 Monate nach Entlassung der Studienpatienten Outcomeanalysen durchgeführt anhand von Aktenrecherche oder telefonischen Interviews und das Outcome nach der GOS eingeteilt. Zudem war Christin Frenzel an der statistischen Auswertung der Daten mittels der Analyse nach Bland und Altman und des Random Effect Models beteiligt.

Doktorandin Christin Frenzel

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

PD Dr. med. Julius Dengler

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsverzeichnis

1. Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Wolf S, Horn P. Cerebral tissue oxygenation measured by two different probes: challenges and interpretation. *Intensive Care Med.* 2011 Nov;37(11):1809-15.
2. Wolf S, Horn P, Frenzel C, Schürer L, Vajkoczy P, Dengler J. Comparison of a new brain tissue oxygenation probe with the established standard. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:161-4.
3. Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Horn P, Wolf S. The oxygen reactivity index and its relation to sensor technology in patients with severe brain lesions. *Neurocrit Care.* 2013 Aug;19(1):74-8.

Danksagung

Ich bedanke mich bei

PD Dr. med. Julius Dengler ganz besonders für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit, die Organisation aller wissenschaftlichen Rahmenbedingungen, die Heranführung an das Thema durch die Hausarbeit im 1. klinischen Semester und für die Zusammenarbeit auf der neurochirurgischen Intensivstation zur Durchführung der klinischen Versuche.

Ich danke auch Dr. med. Stefan Wolf ganz herzlich für die vielen Stunden der gemeinsamen Datenauswertung, die konstruktive und inhaltliche Unterstützung, die Geduld, den unermüdlichen Ansporn und Motivation zur Vollendung meiner Dissertation.

Herzlichen Dank richte ich auch an PD Dr. med. Peter Horn und an Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy für die Ermöglichung der Durchführung unserer Studien und die Unterstützung.

Meiner Familie für die Unterstützung in allen Höhen und Tiefen und die Ermöglichung des Studiums der Humanmedizin.