

1 *Einleitung*

Schädel-Hirn-Traumen (SHT) aller Schweregrade führten 2003 laut statistischem Bundesamt zu 212.119 vollstationären Aufnahmen in Deutschland. Damit rangierte das SHT bei Männern mit 119.954 Fällen auf Platz 7 der häufigsten Aufnahmediagnosen, bei Frauen mit 92.165 gemeldeten Aufnahmen auf Platz 14 (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2003). Geht man von einer durchschnittlichen Population von 82,1 Millionen Bundesbürgern im Jahre 2003 aus, ergibt sich eine Inzidenz des SHT aller Schweregrade von 258 Fällen pro 100.000 Einwohner. Dies schließt jene Fälle aus, die ambulant behandelt wurden oder zu keiner Konsultation eines Arztes führten.

Während leichte SHT etwa 80 % aller SHT ausmachen, sind 5 - 10 % aller SHT schwere SHT (Jennett et. al, 1981, Jennett et. al, 1996, Jennett et. al, 1998). In Deutschland kann daher jährlich von etwa 10.000 - 20.000 schwer Schädel-Hirn-verletzten Patienten ausgegangen werden. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen, die Häufigkeitsverteilung ist zweigipflig – zum einen im 2. bis 4. Lebensjahrzehnt, zum anderen bei Personen über dem 70. Lebensjahr. Verkehrsunfälle sind in etwa der Hälfte der Fälle ursächlich, es folgen Stürze und Unfälle im häuslichen Bereich zu etwa gleichen Anteilen (Masson et al., 2001).

Die hohe sozioökonomische Bedeutung des *schweren* SHT wird deutlich, wenn man bedenkt, dass etwa 40 % der Patienten versterben und weitere 40 % moderate bis schwere Behinderungen davontragen (European Brain Injury Consortium, 1999). Um Morbidität und Mortalität zu senken, wurde in den letzten Jahren vermehrt versucht, allgemeine Therapiekonzepte („guidelines“) auf Basis der aktuellen Studienlage zu erstellen (Maas et al., 1997). Die gegenwärtigen Behandlungsstrategien stellen weitestgehend Therapien des erhöhten intrakraniellen Druckes (ICP), des erniedrigten zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) und des posttraumatischen Hirnödems dar.

Das Schlüsselkonzept hierbei besteht darin, das Hirn vor sekundären Schädigungen zu bewahren. Grundlage hierfür ist die Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Hirnschaden. Der primäre Hirnschaden wird durch

mechanisch bedingte Einwirkung auf das Hirngewebe während des Traumageschehens bedingt. Er ist im Nachhinein therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen. Der Sekundärschaden beschreibt einen posttraumatisch verzögert einsetzenden Untergang von Hirnparenchym, der extra- als auch intrakranielle Ursachen haben kann.

Zu den extrakraniellen Ursachen gehören die arterielle Hypotension, die arterielle Hypoxie, Hyper- und Hypokapnie, Hyperthermie, Hypo- und Hyperglykämie sowie Entgleisungen des Elektrolyt- sowie Säure-Basenhaushaltes (Maas et al., 1997; Piek et al., 2000). Aus diesem Grund ist eine primäre respiratorische und zirkulatorische Stabilisation Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten von enormer Bedeutung.

Zu den intrakraniellen Ursachen des Sekundärschadens gehören unter anderem intrakranielle Hämatomate und das posttraumatische Hirnödem. Diese sind einer symptomatischen Therapie zugänglich. Allenfalls indirekt beeinflussbar hingegen sind im Gewebe ablaufende pathophysiologische Reaktionskaskaden, die durch Freisetzung verschiedener Mediatoren zur Beeinträchtigung des zellulären Energiestoffwechsels und in Folge dessen zu weiterem Zelluntergang führen. Eine wichtige Rolle spielen hierbei z.B. Stickstoffmonoxid (NO) (Stoffel et al., 2001), Bradykinin (Unterberg et al., 1984), exzitatorische Neurotransmitter wie Glutamat (Dempsey et al., 2000; Stover et al., 2000), Arachidonsäure und proinflammatorische Zytokine (Lenzlinger et al., 2001) sowie freie Radikale (Tyurin et al., 2000).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es posttraumatisch zu einer frühen Phase der perikontusionellen Hypoperfusion kommt (Thomale et al., 2001). Sinkt der lokale Blutfluss dieser Areale noch weiter ab, beispielsweise durch eine begleitende Hypotension, kommt es zu einer Zunahme der Kontusionsgröße und somit des sekundären Hirnschadens (Kroppenstedt et al., 1999). Der posttraumatisch verminderte regionale zerebrale Blutfluss und o.g. kaskadenartig verlaufende Gewebereaktionen stellen potentielle Angriffspunkte dar, vulnerables perikontusionelles Gewebe einer „neuroprotektiven“ Therapie zugänglich zu machen und somit den Sekundärschaden einzugrenzen.

Um unter experimentellen Bedingungen das vielschichtige Krankheitsbild des SHT zu beleuchten und die Wirksamkeit potentiell neuroprotektiver Substanzen zu

evaluieren, bedient sich die Neurotraumatologie verschiedener Tiermodelle. Dabei betont jedes Modell einen anderen wichtigen Teilaspekt, wie die fokale Kontusion, Perfusionsstörungen, den diffusen Axonschaden oder das intrazerebrale Hämatom. Alle Modelle tragen wesentlich zum Verständnis pathophysiologischer Vorgänge und Mediatoren des Sekundärschadens bei.

Eines der jüngsten Modelle ist das Modell der 'Controlled Cortical Impact Injury' (CCII) (Lighthall, 1988; Dixon et al., 1991). In diesem Modell liegt die Betonung auf der fokalen Kontusion mit einer fokalen, hämorrhagischen Nekrose. Zusätzlich werden alle traumaassoziierten Blutungstypen beschrieben: subdurale Hämatome (SDH), unterhalb des Traumas befindliche subarachnoidale Blutungen (SAB), sowie intraparenchymatöse Blutungen im Kortex und Marklager (ICB). Zusätzlich werden das posttraumatische Hirnödem und Perfusionsveränderungen imitiert. Ein diffuses Trauma wird hierbei nicht beobachtet. Die Überwachung der Parameter, die für die Veränderung der Traumastärke wichtig sind, ermöglicht sowohl eine gute Reproduzierbarkeit als auch eine kontrollierte Variation der Traumastärke. Daraus ergibt sich der Vorteil einer gut reproduzierbaren, quantifizierbaren posttraumatischen Läsion, die die Anwendung des Modells in vergleichenden Therapiestudien ermöglicht (Kroppenstedt et al. 1998; Kroppenstedt et al. 1999; Thomale et al., 2001). Aufgrund dieser Aspekte und der Nähe zum Verletzungsmuster beim Menschen hat sich das CCII-Modell in den letzten Jahren als am häufigsten verwendetes tierexperimentelles Traumamodell etabliert.

Allgemeine Therapieprinzipien zur Behandlung des SHT in der klinischen Routine umfassen derzeit die Aufrechterhaltung von einem ausgeglichenen Elektrolyt-/Säure-/Basenhaushalt, Normoxie, Sedation, Analgesie, moderate Hyperventilation, Liquordrainage, Osmotherapie, Barbituratnarkose, Hypervolämie und Katecholamintherapie zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden CPP (Maas et al., 1997). Zusätzlich wurden neuerdings viele potentiell „neuroprotektive“ Substanzen bezüglich ihres Einflusses auf den Sekundärschaden untersucht, z.B. Glutamatantagonisten, Bradykininrezeptorantagonisten, Calciumantagonisten, NMDA-Rezeptorantagonisten und Modulatoren der NO-Synthese. Leider konnte bei vielen Substanzen trotz viel versprechender tierexperimenteller Ergebnisse kein Transfer des therapeutischen Erfolges in Patientenstudien nachgewiesen werden, z.B. Selfotel,

Cerestat, Tirilazad, Bradykor, SNX-111, PEG-SOD und D-CPP-ene (Narayan et al., 2002). Ein Grund hierfür ist sicherlich die Komplexität pathophysiologischer Reaktionskaskaden, die eine nur geringgradige Beeinflussung des Gesamtverlaufes bei Modulation nur eines Teilaspektes vermuten lässt. Um einen deutlichen neuroprotektiven Effekt zu erzielen, müssten also Substanzen herangezogen werden, die an mehr als nur einem Punkt der posttraumatischen Reaktionskaskaden ansetzen. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die posttraumatische Hypoperfusion und Hypoxie eine Schlüsselrolle in der Entwicklung des sekundären Hirnschadens und des klinischen outcome innehaben (Chesnut et al., 1997). Daher erscheint es sinnvoll, als Primärziel eine Verbesserung der Perfusion in der posttraumatischen Hypoperfusionsphase zu gewährleisten und auf diese Weise der sekundären Hirnschädigung entgegen zu wirken.

Die zwei hier untersuchten Substanzen erfüllen beide Voraussetzungen: potentielle Wirkung auf die regionale zerebrale Durchblutung und eine Beeinflussung der Reaktionskaskaden an verschiedenen Punkten, wie im Folgenden näher dargestellt. Zusätzliche Vorteile bieten beide Substanzen durch bereits vorhandenen klinischen routinemäßigen Einsatz bei unterschiedlichen Krankheitsbildern.

HyperHAESTM (HHAES) ist eine zweikomponentige Infusionslösung aus 7.2%iger NaCl-Lösung und 10% Hydroxyethylstärke (Molekulargewicht etwa 200 kD). Durch Bolusinfusion eines kleinen Volumens einer stark hyperosmolaren Kochsalzlösung wird ein osmotischer Gradient zwischen Plasma und Gewebe aufgebaut, dessen Kreislaufeffekt durch Infusion eines hyperonkotes Kolloids verlängert wird. Resultat ist eine sofortige Stabilisation der Makro- und Mikrohämodynamik. Dieses Konzept wird als „small-volume-resuscitation“ (SVR) bezeichnet (Kreimeier et al., 1996).

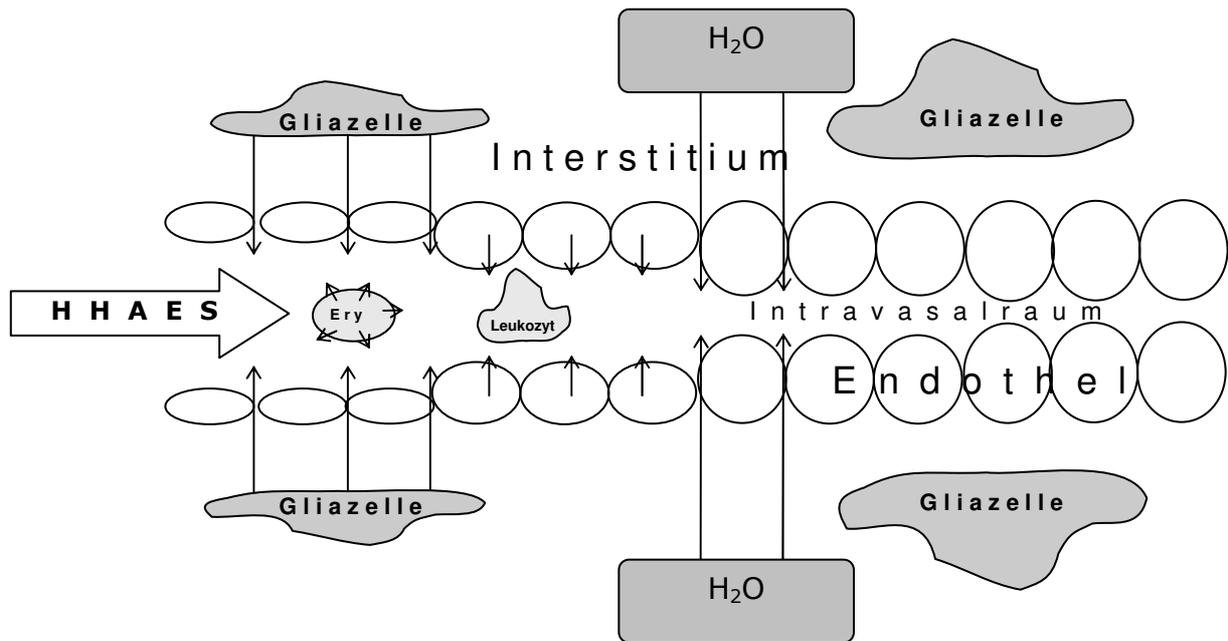


Abb. 1: Übersicht auf den Wirkmechanismus von HHAES auf freies Wasser im Intra- und Extravasalraum sowie intrazelluläres Wasser; Ery = Erythrozyt; H₂O = freies interstitielles Wasser; HHAES = HyperHAES

Die Überlegenheit der SVR gegenüber bisher angewandten Volumenersatzmitteln liegt in ihrem zusätzlichen Angriffspunkt im Bereich der Mikrozirkulation (Mittlmeier et al., 2000). Flüssigkeit wird schnell aus zirkulierenden Erythrozyten, den ödematösen Endothelzellen und dem Interstitium in Richtung Intravasalraum mobilisiert (Mazzoni et al, 1988). Dies verringert den Kapillarwiderstand (Messmer et al., 1989), führt zu Hämodilution (Mittlmeier et. al, 2000) und verbesserten rheologischen Eigenschaften des Blutes. Eine Stabilisation bzw. eine Wiedereröffnung verschlossener Gefäße der Mikrozirkulation sind daher zu erwarten. Außerdem zeigte sich nach Gabe von Hydroxyethylstärke eine geringere Leukozyten-Endothel-Adhäsion (Nolte et al., 1992), was zu einer verringerten inflammatorischen Antwort auf das traumatische Geschehen führen könnte. Des Weiteren wirken über die verbesserte Perfusion höhere Scherkräfte auf das Endothel und können auf diese Weise eine sekundäre NO-Freisetzung induzieren (Buga et al., 1991). Diese wiederum kann über die ausgelöste Vasodilatation mit resultierender Perfusionsverbesserung der posttraumatischen Hypoperfusionsphase entgegenwirken und so das Hirn vor sekundärer Schädigung schützen.

HHAES wird in der Notfallmedizin zur zirkulatorischen Stabilisation nach hypovolämischem Schock eingesetzt. Weitere Indikationen sind der Endotoxinschock und schwere Verbrennungen. Außerdem konnten posttraumatisch erhöhte ICPs in einer klinischen Studie mit HHAES erfolgreich therapiert werden (Hammerle et al., 1992).

Die Substanz (R)-2-Acetamido-3-mercaptopropionsäure (=N-Acetylcystein[®] [NAC]) enthält eine Thiolgruppe und besitzt somit eine ausgeprägte antioxidative Potenz, zum einen durch direkte Radikalelimination (Aruoma et al., 1989), zum anderen als Vorstufe und Stimulus der intrazellulären Glutathionsynthese (Corcoran et al., 1986). Glutathion stellt einen der wichtigsten endogenen Schutzmechanismen der Zelle gegenüber oxidativem Stress, z.B. durch freie Radikale, dar. Das Tripeptid (Glutamat- Glycin-Cystin) kann mit seiner Thiolgruppe (-SH) als Protonendonator negativ geladene Radikale, beispielsweise das Hydroxylradikal (OH^-) binden (Galley et al., 1997). Das Oxidationsprodukt Glutathiondisulfid (G-S-S-G) wird enzymatisch durch die Glutathionreduktase reduziert und steht erneut dem antioxidativen Schutz der Zelle zur Verfügung.

Weiterhin wird eine antioxidative Potenz von NAC durch die Hochregulation antioxidativer Systeme wie der Superoxid-Dismutase (Groenveld et al. 1990) und der Glutathion-Peroxidase (Schillier et al., 1993) diskutiert.

Des Weiteren wurde über eine Wirkungskomponente von NAC durch selektive Hemmung der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS) berichtet (Bergamini et al., 2001). NO ist nachweislich für die Inaktivierung der antioxidativen Enzyme Glutathionperoxidase (Asahi et al., 1995) und Catalase (Brown et al., 1995) verantwortlich. Auf diese Weise kann NAC in zytotoxische Reaktionskaskaden eingreifen, da die Formation des zytotoxischen Peroxynitrit aus NO und dem Superoxid-Anion (O_2^-) inhibiert wird. Peroxynitrit initiiert Lipidperoxidation, inaktiviert Membranpumpen und hemmt mitochondrielle Enzyme der Atmungskette, hemmt also elementare Funktionen des Zellstoffwechsels (Crow et al., 1995).

Möglicherweise trägt iNOS über Induktion weiterer Radikalgenese auch zur posttraumatischen Vergrößerung des Sekundärschadens nach Trauma bei.

Einen weiteren Angriffspunkt von NAC stellt die Inhibition der Einwanderung von Granulozyten ins Hirnparenchym dar (Cuzzocrea et al., 2000). Die Akkumulation dieser Zellen im Gewebe bewirkt eine sekundäre Freisetzung von Sauerstoffradikalen, Arachidonsäuremetaboliten und lysosomalen Proteasen, die zu lokaler inflammatorischer Reaktion und Gewebsdestruktion führen. Dieser antiinflammatorische Effekt von NAC wird vermutlich über die Inhibition von nuclear factor- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) und einem veränderten Expressionsmuster von Zytokinen und Chemotaxinen vermittelt, was potentiell zu reduzierter Gewebsinfiltration von Entzündungszellen und damit zu einer verminderten Gewebszerstörung und Abräumreaktion führen kann.

In der klinischen Routine wird NAC als Mucolytikum zur Prophylaxe respiratorischer Infekte und als Antidot bei Paracetamolvergiftungen eingesetzt. NAC verbesserte den Sauerstofftransport sowie die mikrozirkulatorische Hämodynamik nach akutem toxischen Leberversagen (Harrison et al., 1991). Außerdem konnte eine Wiederherstellung der vasodilatatorischen Antwort auf Nitrate durch Bildung von S-Nitroso-N-Acetylcystein gezeigt werden (Henry et al., 1989). Ein weiterer potentieller Wirkmechanismus auf die Mikrozirkulation ist die Potenzierung der Wirkung von NO, das die Gefäßmuskulatur relaxiert (Vasodilatation) und die Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten hemmt (Stamler et. al, 1989). Die Substanz verringerte außerdem „oxidativen Stress“ nach bakterieller Meningitis (Christen et al., 2001).

Weiterhin konnte NAC in einem Ischämiemodell den hippocampalen postischämischen Zellverlust verringern (Knuckey et al., 1995) und eine Reduktion des hemisphärischen Wassergehaltes bewirken (Cuzzocrea et al., 2000). Nach Trauma konnte die Gabe von NAC die verlorene vaskuläre Antwort zerebraler Gefäße auf Hyperventilation wieder herstellen (Ellis et al., 1991). Von Xiong et al. konnte gezeigt werden, dass die Gabe von NAC alle Parameter der mitochondrialen Energiebereitstellung positiv beeinflusste sowie die depletierten Glutathionkonzentrationen wiederherstellte (Xiong et al., 1999).

Die Summe dieser Effekte führt möglicherweise zu einer Perfusionsverbesserung, der Verringerung von oxidativem Stress und des vaskulären

Schadens. Somit bietet sich die Perspektive einer Stabilisation der Mikrozirkulation und verbesserter Gewebsoxygenierung. NAC könnte somit den nutritiven Blutfluss und den zellulären Energiestoffwechsels verbessern sowie zusätzlich über seine antioxidative und antiinflammatorische Wirkung die Größe des Sekundärschadens nach SHT positiv beeinflussen.

1.1 Fragestellung der Arbeit

Führt die posttraumatisch frühe Gabe von HHAES oder NAC nach CCII zu einer Verbesserung der lokalen zerebralen Perfusion und zur verringerten Ausbildung des sekundären Hirnschadens? Zur Beantwortung dieser Fragestellung untersuchten wir die Wirkung der posttraumatischen Gabe von HHAES oder NAC auf die posttraumatische perikontusionelle Perfusion, den ICP und auf Parameter zur Quantifizierung des sekundären Hirnschadens: das Kontusionsvolumen sowie die Hemisphärenschwellung und den Wassergehalt zur Quantifizierung des posttraumatischen Hirnödems. Zusätzlich erfolgte das Monitoring von Vitalparametern wie dem arteriellen Blutdruck (MAD) und es wurden arterielle Blutgasanalysen (BGA) durchgeführt.

Um ein realitätsnahes Studienprotokoll zu gewährleisten, waren wir um einen Kompromiss aus frühzeitiger therapeutischer Intervention und authentischen Zeitfenstern des klinischen Alltags bemüht. Daher entschieden wir uns gegen die Applikation der Substanzen vor Trauma und für die frühe posttraumatische Gabe des jeweiligen Pharmakons.