

Intrazerebrale Blutung

Konservative Therapie bei Hirnödemen – welche Wege führen nach Rom?

Ralf Scherer



Ein Hirnödem ist ein häufiges Problem in vielen klinischen Situationen wie Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung, Hirntumor und zerebraler Ischämie oder Hypoxie. Besonders bei rasch zunehmenden Ödemen hat der intrakranielle Druck große prognostische Bedeutung und ist die wesentliche Ursache für Tod oder gravierende Spätfolgen [1]. Schon der Ödemnachweis im initialen CT des Schädels ist für die Prognose entscheidend [2]. Um die auch heute noch eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten unverzüglich, sinnvoll und konsequent einsetzen zu können, ist es wichtig, die Pathophysiologie der unterschiedlichen Formen des Hirnödems zu kennen.

Pathophysiologie des Hirnödems



Arten von Hirnödemen Man unterscheidet grundsätzlich 2 Arten von Hirnödemen:

- ▶ das zytotoxische und
- ▶ das vasogene Hirnödem.

Andere Bezeichnungen wie interstitielles, hydrostatisches oder hyperämisches Ödem beziehen sich mehr auf die Ätiologie als auf die Lokalisation des Ödems. Das zytotoxische Ödem ist definiert als Ansammlung von Flüssigkeit im Inneren der Zelle – die häufigste Ursache hierfür ist eine zerebrale Ischämie. Das vasogene Ödem entsteht z. B. durch die traumabedingte Öffnung der Blut-Hirn-Schranke.

Meistens treten beide Ödemformen in unterschiedlicher Ausprägung nebeneinander bei einem Patienten auf. Somit hängt der Erfolg der Therapiemaßnahmen vom jeweils überwiegenden Typ der Hirnschwellung ab [3, 4].

Zytotoxisches Ödem bei zerebraler Hypoxie und Ischämie

In Situationen akuter oder chronischer Hypoxie steigern die zerebrovaskulären Regelmechanismen den zerebralen Blutfluss so lange wie möglich. So wird der verminderte Sauerstoffgehalt des Blutes ausgeglichen und das Hirn vor Hypoxie geschützt. Daher sind die zerebralen Funktionen bei akutem und besonders bei chronischem Lungenversagen mit Hypoxie wenig beeinträchtigt. Erst wenn ein

Kreislaufversagen hinzukommt, bricht die Energieversorgung des Gehirns rasch zusammen. Daher sind die Folgen von Hypoxie und Ischämie auch pathophysiologisch eng miteinander verbunden.

Folgen eines Kreislaufversagens Zunächst fallen komplexe Funktionen wie die Proteinsynthese sowie die spontane elektrische Aktivität aus. Bei Fortbestand der zerebralen Energiekrise bricht die zelluläre Energieversorgung der Zellen zusammen: Es kommt zur Depolarisation der Zellmembranen und zum Ausfall der metabolischen und elektrophysiologischen Funktionen der Hirnzellen. Die so ausgelöste molekulare Kaskade lässt die membranständigen Ionenpumpen zum Stillstand kommen – Natrium und Wasser strömen in die Zellen und lassen sie schwellen. Die Bildung von freien Radikalen und die Freisetzung von Proteasen aus intrazellulären Organellen führen zu Membrantupturen und münden in einem irreversiblen Schaden. Um die entstandene Zone irreversibel geschädigter Zellen entsteht eine sogenannte Penumbrazone, in der die Zellen durch geeignete Therapiemaßnahmen vielleicht noch vor dem Untergang bewahrt werden können.

In der Penumbrazone kann es durch zusätzlichen Schaden an der Blut-Hirn-Schranke zu einem vasogenen Ödem kommen [5].

Ödem beim Schädel-Hirn-Trauma Auch beim Schädel-Hirn-Trauma scheint nach jüngsten Untersuchungen das Ödem zunächst überwiegend zytotoxischer Natur zu sein [6, 7]. Es kommt zur Homogenisierung der intra- und extrazellulären Elektrolytgradienten durch die mechanische Verformung der Zellen infolge

- ▶ der Energieeinwirkung,
- ▶ der daraus resultierenden Störung der Ionenpumpe mit Membran-Depolarisation,
- ▶ Mitochondrien-Dysfunktion und

- ▶ der Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern.

Neuere MRT-Untersuchungen konnten zeigen, dass ein vasogenes Ödem in den ersten 24 h nach einer Schädel-Hirn-Verletzung keine wesentliche Rolle spielt, sondern erst nach 24–48 h auftritt [6, 8]. Stattdessen entsteht durch die Homogenisierung der Zellbestandteile innerhalb einer Hirnkontusion ein zusätzliches „idiogenes“ osmotisches Potenzial, das den Hauptanteil des kontusionsbedingten Ödems darstellt [9].

So können Gewebsosmolalitäten von über 380 mOsm entstehen, die einer osmotischen oder diuretischen Therapie nicht mehr zugänglich sind. Daher ist die chirurgische Entfernung die einzig sinnvolle Therapie [10]. Darüber hinaus besteht das Risiko, dass es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu Einblutungen in die nekrotischen Hirnareale kommt.

Das Ödem nach intrazerebraler Blutung Im Gegensatz zur Rolle der Ischämie und des Traumas für die Entstehung eines zytotoxischen oder vasogenen Ödems ist die Ursache eines Hirnödems nach intrazerebraler Blutung noch weitgehend ungeklärt. Neben der Zunahme des intrakraniellen Drucks durch das Volumen und die osmotisch aktiven Bestandteile des extravasierten Blutes hat die Aktivierung der Gerinnungskaskade für die Entstehung eines Ödems nach intrazerebraler Blutung eine entscheidende Bedeutung.

Die aktivierten Thrombozyten setzen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) frei – dies steigert die Gefäßpermeabilität und die Produktion von NO. Die durch Chemotaxis und Entzündungsmediatoren am Ort der Blutung rekrutierten Leukozyten setzen Interleukine und TNF- α frei, die die Entzündungsreaktion mit Permeabilitätssteigerung verstärken. Die Autolyse der Erythrozyten setzt Eisen frei, das zusammen mit freien Radikalen den Membranschaden verstärkt und die Exkretion neurotoxischer, exzitatorischer Aminosäuren fördert [11, 12].

Ödem nach Subarachnoidalblutung Bei bis zu 20% der Patienten mit einer Subarachnoidalblutung liegt bereits bei der ersten CT-Aufnahme ein generalisiertes Hirnödem vor [13]. Als Ursache wird eine vorübergehende globale Ischämie, verbunden mit einem initialen Bewusstseinsverlust, diskutiert. Durch die Ischämie entsteht ein zytotoxisches Ödem. Hinzu kommen dann eine akute Steigerung des intrakraniellen Drucks mit

- ▶ weiterer Ischämie und Schädigung der Blut-Hirn-Schranke sowie
- ▶ vasogenem Ödem.

Ein generalisiertes Ödem ist immer ein ungünstiger prognostischer Faktor [14].

Möglicherweise hat das subarachnoidale Blut ein entzündliches Potenzial, vergleichbar mit der Situation bei intrazerebraler Blutung [11, 12] – auch wenn dies für die Subarachnoidalblutung noch nicht nachgewiesen wurde. Eine Vasospasmus-Therapie bei fortbestehender Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und eine Hyponatriämie können im weiteren Verlauf zusätzliche Risikofaktoren für eine Ödementstehung sein.

Perifokales Ödem bei Hirntumoren Ein perifokales Ödem wird bei verschiedenen Hirntumoren beobachtet und ist häufig verantwortlich für deren erste Symptome. Hierbei handelt es sich in der Regel um ein vasogenes Ödem [15]. Dennoch wurden in der Nachbarschaft von Tumoren Zytokine wie VEGF nachgewiesen. VEGF hat mitogene und chemotaktische Effekte und steigert die Permeabilität des Endotheliums – in dieser Eigenschaft wirkt es 1 000-fach stärker als Histamin [16]. Im peritumoralen Ödem von Meningeomen konnte vermehrt VEGF-messenger-RNA nachgewiesen werden [17], deren Expression durch Dexamethason gehemmt wird. So lässt sich möglicherweise die singuläre Wirksamkeit der Steroide in diesen Situationen erklären.

Die Rolle der Aquaporine Die Beschreibung der Aquaporine (AQP) ist eine der wichtigsten Entdeckungen der vergangenen Jahre [18]. Aquaporine sind eine Familie von 11 verschiedenen, wasserdurchlässigen Kanalproteinen in der Zellmembran verschiedenster Gewebe.

Knockout-Mäuse ohne AQP4-Kanäle weisen deutlich weniger Hirnödeme auf als Tiere mit AQP4-Kanälen. Diese Beobachtung eröffnet vielleicht neue Möglichkeiten für eine zukünftige Ödemtherapie – durch gezielte Beeinflussung der Aquaporinfunktion [19]. In verschiedenen Mausmodellen mit

- ▶ akuter Schädel-Hirn-Verletzung,
- ▶ geschädigter Blut-Hirn-Schranke sowie
- ▶ im Ischämiemodell

konnte eine Herunterregulation der AQP4-Kanäle gezeigt werden [5]. Andere Experimente belegten, dass 48 h nach einer Herunterregulation eine Hochregulation erfolgt, wodurch ein Ausschwemmen des Ödems gefördert wird [23–25]. Durch Hochregulation der AQP4-Expression mit Sulphoraphane und Magnesium konnte im Experiment eine verminderte zytotoxische Ödembildung erreicht werden [22]. Aquaporine spielen auch eine Rolle beim Ausschwemmen eines vasogenen Hirnödems [20]. Die Wiederherstellung einer normalen Funktion der Blut-Hirn-Schranke geht mit einer verstärkten Expression von AQP4 einher [21].

Aquaporin 4 ist involviert

- ▶ sowohl bei der Entstehung eines zytotoxischen Ödems
- ▶ als auch beim Ausschwemmen eines vasogenen Ödems.

Eine Beeinflussung der Aquaporine würde einen neuen Ansatz zur Hirnödemtherapie darstellen, der die bisherigen Therapiemodule sinnvoll ergänzen könnte.

Der erhöhte intrakranielle Druck als Folge des Hirnödems

Folgen des erhöhten intrakraniellen Drucks

Eine Volumenzunahme durch ein Hirnödem führt sehr rasch zu einem exponentiellen Anstieg des intrakraniellen Drucks, da das Gehirn im Schädel eingeschlossen ist und die Möglichkeiten der Kompensation durch Verdrängung von Liquor und Blut begrenzt sind. Durch den erhöhten intrakraniellen Druck wird die zerebrale Perfusion behindert und kann im ungünstigsten Fall in einer zerebralen Ischämie münden. Zusätzlich kann das Hirn strukturellen Schaden nehmen durch Shift und Herniation. Die Dauer eines erhöhten intrakraniellen Drucks und die Reaktion auf eine Hirndrucktherapie haben eine größere prognostische Bedeutung als die Höhe des intrakraniellen Drucks an sich [26].

Messung des intrakraniellen Drucks Die Messung des intrakraniellen Drucks (ICP) kann erfolgen über

- ▶ einen Ventrikelkatheter,
- ▶ einen epiduralen Druckaufnehmer oder
- ▶ eine Parenchymsonde.

Nach dem derzeitigen Stand der Technik ist die Ventrikel-Drainage verbunden mit einem Druckwandler die kostengünstigste und zuverlässigste Methode der Hirndruckmessung. Parenchymsonden haben den Nachteil, dass sie während der Anwendung nicht rekali­briert werden können. Die Drift der Messwerte bei den modernen Mikrokathetern ist allerdings zu vernachlässigen. Subarachnoidale, subdurale und epidurale Messsysteme gelten als weniger genau [27, 28].

Bestimmung des zerebralen Perfusionsdrucks

Die Bestimmung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) aus der Differenz von arteriellem Mitteldruck (MAP) und ICP ist eine wichtige Voraussetzung für die Beurteilung einer wirksamen Therapie. Zusätzliche Informationen können liefern

- ▶ Trendanalysen des ICP-Verlaufs über die Zeit und
- ▶ die Analyse verschiedener Komponenten der Hirndruckkurve, wie die Bestimmung des Pressure-Reactivity-Index (PRx) oder die Messung der intrakraniellen Compliance [27].

Bis heute fehlt ein Klasse-I-Nachweis für die Effektivität der Hirndruckmessung [28]. Eine Therapie, die sich allein auf ICP und CPP stützt, kann nicht verhindern, dass es dennoch bei manchen Patienten zu einer zerebralen Hypoxie kommt [29].

Allgemeine Behandlungsprinzipien des Hirnödems

Brain-Trauma-Foundation Gemäß den Leitlinien der Brain-Trauma-Foundation von 2007 besteht eine Klasse-II-Empfehlung, intrakranielle Drücke über 20 mmHg zu therapieren [28]. Im Folgenden werden verschiedene Therapie­modalitäten diskutiert, die in unterschiedlichen Therapiekonzepten umgesetzt werden können.

Die Oberkörper-Hochlagerung Eine Hochlagerung des Oberkörpers mit 30° oder mehr galt lange Zeit als einfache und wirkungsvolle Maßnahme zur Senkung des intrakraniellen Drucks [30]. Nach neueren Untersuchungen ist jedoch eine differenziertere Betrachtung notwendig. Feldman und Mitarbeiter [31] haben bei 22 Schädel-Hirn-Verletzten

- ▶ intrakraniellen Druck (ICP),
- ▶ zerebralen Perfusionsdruck (CPP),
- ▶ zerebralen Blutfluss (CBF) und
- ▶ den Mitteldruck in der Arteria carotis in Horizontal­lage und 30°-Oberkörper-Hochlagerung gemessen.

Wie die Ergebnisse in [Abb. 1](#) zeigen, ist das Resultat einer Oberkörper-Hochlagerung nicht immer zuverlässig vorhersagbar: Bei mehr als der Hälfte der Fälle war der Abfall des intrakraniellen Drucks durch einen Blutdruckabfall bedingt, der bei einem Drittel der Patienten mit einem Abfall des zerebralen Blutflusses einherging.

Eine routinemäßige Oberkörper-Hochlagerung kann ohne entsprechendes Monitoring nicht empfohlen werden.

Unter gleichzeitiger Messung von arteriellem Blutdruck (in Ohrhöhe gemessen) und ICP kann man sich aber im Einzelfall davon überzeugen, ob die Oberkörper-Hochlagerung den ICP senkt, ohne den CPP zu verschlechtern.

Ischämien durch Hyperventilation? Schon vor über 10 Jahren haben Muizelaar und Mitarbeiter [32] vor der unkritischen Anwendung der Hyperventilation bei Schädel-Hirn-Verletzten mit erhöhtem intrakraniellen Druck gewarnt. Die durch die Hyperventilation induzierte zerebrale Vasokonstriktion kann Ischämien verursa-

chen. Es ist bekannt, dass in der Frühphase nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma die $CMRO_2$ („cerebral metabolic rate for O_2 “) vermindert sein kann, weil

- ▶ möglicherweise die Mitochondrien in dieser Situation den Sauerstoff nicht richtig nutzen können und
- ▶ es zu einem Wechsel von aerobem zu anaerobem Stoffwechsel kommt [33].

In einer kleinen Untersuchung an 13 schwer Schädel-Hirn-Verletzten konnten Diringer und Mitarbeiter allerdings zeigen, dass eine frühzeitige, kurzfristige, moderate Hyperventilation auf einen $PaCO_2$ von 30 mmHg (9 Patienten) oder eine Hyperventilation auf einen $PaCO_2$ von 25 mmHg (4 Patienten) nicht zu fokalen oder globalen zerebralen Ischämien führte [33]. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bestimmten die Autoren

- ▶ den regionalen zerebralen Blutfluss,
- ▶ das zerebrale Blutvolumen,
- ▶ den zerebralen Sauerstoffverbrauch ($CMRO_2$) und
- ▶ die Sauerstoffextraktionsrate (OER).

Selbst in Regionen, in denen der zerebrale Blutfluss unter 10 ml/100g/min war, kam es nicht zu einer Reduktion des $CMRO_2$, sondern zu einer Zunahme der Sauerstoffextraktionsrate. Ein relativ normaler Sauerstoffverbrauch angesichts einer erhöhten Sauerstoffextraktionsrate wird auch als „Elendsperfusion“ bezeichnet [34].

Kritische Sauerstoffextraktionsrate Coles und Mitarbeiter haben mittels Oxygen-15-Positronen-Emissions-Tomographie bei Schädel-Hirn-Verletzten untersucht, ob eine milde Hyperventilation bis auf einen $PaCO_2$ von 30 mmHg Einfluss auf den Umfang von Hirnregionen mit „Elendsperfusion“ haben kann [34]. Die kritische Sauerstoffextraktionsrate OEF_{krit} wurde basierend auf einem venösen Sauerstoffgehalt von unter 3,5 ml/100 ml nach folgender Formel bestimmt:

$$OEF_{krit} = \frac{CaO_2 - 3,5}{CaO_2}$$

Die Anwendung dieser Grenzwerte auf die Histogramme der OEF-Werte ermöglichte den Autoren das ischämiegefährdete Hirnvolumen zu bestimmen. Unter Hyperventilation nahm das so bestimmte ischämische Hirnvolumen von 17+22 ml versus 88+66 ml signifikant zu, obwohl die gleichzeitig gemessene jugular-venöse Sauerstoffsättigung (SjO_2) keine auffälligen Werte unter 50% zeigte.

Somit kann selbst eine milde Hyperventilation innerhalb der anerkannten Grenzwerte für das Hirn schädlich sein und klinisch unentdeckt bleiben.

Vergleich von Horizontallage mit 30°-Oberkörper-Hochlagerung

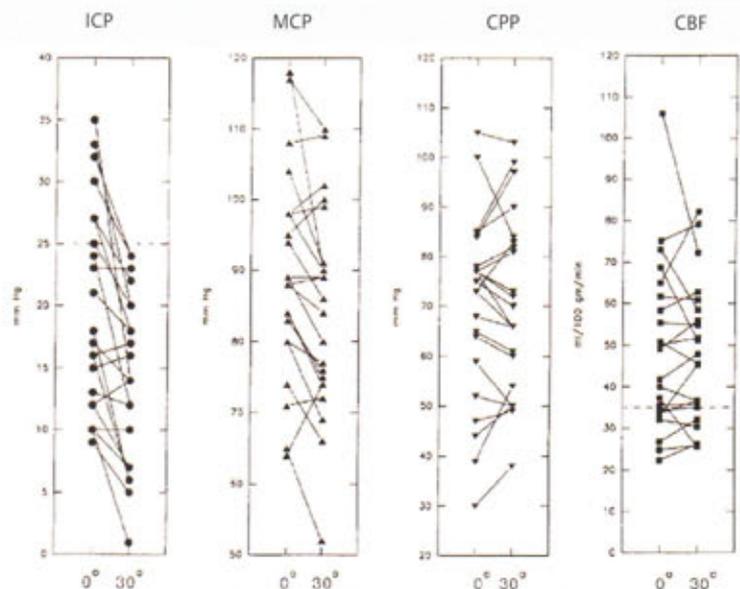


Abb. 1 Feldman Z, Koenig W, Robertson C, et al. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. J Neurosurg 1992; 76: 203-211

Auch nach den jüngsten Empfehlungen der amerikanischen Brain-Trauma-Foundation kann aufgrund der derzeitigen Datenlage keine Empfehlung zur Anwendung der Hyperventilation gegeben werden [28]. Dennoch wird eine milde Hyperventilation auf $PaCO_2$ -Werte um 35 mmHg von vielen Autoren empfohlen [72, 93].

Eine prophylaktische Hyperventilation auf $PaCO_2$ -Werte von 25 mmHg ist nicht ratsam und allenfalls als Notfallmaßnahme für kurze Zeit vertretbar [28]. Eine Beendigung der Hyperventilation sollte langsam über 3–4 h erfolgen, um eine Rebound-Hyperämie zu vermeiden.

Mannitol Mannitol ist seit über 30 Jahren im Einsatz bei erhöhtem Hirndruck nach Schädel-Hirn-Traumen. Es wird meist zur kurzfristigen Hirndrucksenkung bei diagnostischen Maßnahmen (CT) oder operativen Eingriffen (Hämatomausräumung) eingesetzt. Mannitol wurde auch zur längerfristigen Senkung eines erhöhten Hirndrucks auf der Intensivstation eingesetzt. Es fehlen allerdings aussagekräftige Studien, die ein solches Vorgehen ratsam erscheinen lassen [28]. Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus sind 2 Faktoren zu berücksichtigen:

- ▶ eine rasche Wirkung als Plasmaexpander mit Verbesserung der Rheologie, des zerebralen Blutflusses und des Sauerstoffangebots und
- ▶ eine verzögerte Wirkung, die nach 15 bis 30 min eintritt (durch den Aufbau eines osmotischen Gradienten zwischen dem Plasma und den Zellen).

Dieser osmotische Effekt kann zwischen 90 Minuten und mehreren Stunden dauern. Die emp-

Abb. 1 Hirndruck (ICP), zerebraler Perfusionsdruck (CPP), zerebraler Blutfluss (CBF) und der Mitteldruck in der Arteria carotis (MCP) bei 22 Schädel-Hirn-Verletzten in Horizontallage und 30°-Oberkörper-Hochlagerung. Der ICP fällt bei 30°-Oberkörper-Hochlagerung in 77% der Fälle, steigt bei 14%, bleibt gleich bei 9%. Der MCP fällt bei 59%, steigt bei 23% und bleibt gleich in 18%. Der CPP fällt bei 55% und steigt bei 45%. Der CBF fällt bei 36%, steigt bei 36% und bleibt unverändert bei 16% [31].

fohlene Dosierung von Mannitol 20% beträgt 1–1,5 g/kg als Bolus oder 0,25–0,5 g/kg/4–6 h. Nach einer Cochrane-Übersicht aus dem Jahre 2007 könnte Mannitol im Vergleich zu Barbituraten bei der Beherrschung eines kritisch erhöhten intrakraniellen Drucks einen günstigen Effekt auf die Mortalität haben [35] – den hypertonen Kochsalzlösungen scheint es jedoch eher unterlegen zu sein. Die Anwendung von Mannitol sollte sich am intrakraniellen Druck und weniger an der klinischen Symptomatik ausrichten. Der Einsatz von Mannitol ist begrenzt durch die Gefahr einer Hyperosmolalität mit einem deutlich erhöhten Risiko eines akuten Nierenversagens, sobald die Osmolarität 320 mOsm/l übersteigt. Für einen präklinischen Einsatz gibt es derzeit noch zu wenige Daten.

Hypertone Kochsalzlösung Auch wenn Mannitol vielerorts noch das Standard-Osmotherapeutikum ist, beginnt sich die Gabe hypertoner Kochsalzlösungen (HKL) zu etablieren. Sie verfolgt ähnliche Ziele wie die Gabe von Mannitol: Es soll ein osmotischer Gradient aufgebaut werden, um Wasser durch eine intakte Blut-Hirn-Schranke hindurch zu mobilisieren. Es kommt

- ▶ zu einer Dehydrierung nicht geschädigter, nicht ödematöser Hirnareale sowie
- ▶ zur verbesserten intrakraniellen Compliance.

Die hämodynamische und rheologische Wirkung ist vergleichbar mit Mannitol. Durch die verminderte Adhäsion der Leukozyten im traumatisierten Gewebe ergeben sich möglicherweise zusätzliche günstige neurochemische und immunologische Effekte [36].

HKL verbessert Überlebensrate Die hypertone Kochsalzlösung war zunächst die Alternative zur normalen Kochsalzlösung bei der Behandlung des hämorrhagischen Schocks. Dabei zeigte sich allerdings kein offensichtlicher Vorteil. Beim hämorrhagischen Schock in Verbindung mit einem Schädel-Hirn-Trauma jedoch ließ sich mit HKL die Überlebensrate deutlich verbessern [40]. In zahlreichen klinischen Studien konnten hypertone Lösungen erfolgreich bei mannitolrefraktären Anstiegen des intrakraniellen Drucks eingesetzt werden [37–39]. Viatet und Mitarbeiter verglichen 20 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, die entweder 20%ige Mannitol-Lösung oder 7,5%ige HKL bei Anstiegen des Hirndrucks über 25 mmHg für mehr als 5 min erhielten [40]. In der Mannitol-Gruppe traten

- ▶ häufiger Druckkrisen auf,
- ▶ sie dauerten länger,
- ▶ und es waren mehr therapeutische Interventionen notwendig

als in der HKL-Gruppe, bei denen auch weniger therapierefraktäre Anstiege des intrakraniellen Drucks beobachtet wurden. Auch beim Hirnödem nach Schlaganfall wurde HKL bereits eingesetzt [38, 41]. Hier erwiesen

sich HKL ebenso als zuverlässige Mittel, den intrakraniellen Druck auch in mannitolrefraktären Fällen zu senken. Bisher gibt es keine Berichte über den Einsatz von HKL bei tumorbedingte Krisen des intrakraniellen Drucks, entsprechende Tierversuche lassen aber eine ähnliche gute Wirkung wie in den anderen Indikationsgebieten erwarten [42]. Bei Subarachnoidalblutungen ist über die Verwendung von HKL zu erfolgreichen Korrektur einer Hyponatriämie berichtet worden [43, 44].

Beim hämorrhagischen Schock in Verbindung mit einem Schädel-Hirn-Trauma sowie auch beim Hirnödem nach Schlaganfall erwiesen sich HKL als zuverlässige Mittel, den intrakraniellen Druck auch in mannitolrefraktären Fällen zu senken.

Günstiges Nebenwirkungsprofil von HKL Vorteile bieten HKL gegenüber dem Mannitol auch wegen ihres günstigeren Nebenwirkungsprofils – das Risiko eines akuten Nierenversagens ist deutlich geringer. Osmolaritäten bis 365 mOsm/l und Serum-Natriumwerte bis 182 mEq/l wurden ohne Nierenversagen überstanden, sofern kein weiteren Noxen die Nierenfunktion schädigen konnten [45]. Die mit der Anwendung von HKL verbundene deutliche und auch rasche Steigerung der Serum-Natrium-Konzentrationen lässt an ein Risiko für eine pontine Demyelinisierung denken. Bisher ist nicht eindeutig geklärt, ob nun mangelernährte, hyponatriämische Patienten bei einer Steigerung der Natriumkonzentration um mehr als 8–10 mmol/Tag gefährdet sind. Das Nebenwirkungsprofil der HKL umfasst im Wesentlichen die hyperchlorämische Azidose und allgemeine Probleme durch eine Hypervolämie. Gerinnungsstörungen sind jedoch nicht zu befürchten, selbst wenn 6%iges Dextran der HKL hinzugegeben wird.

Keine eindeutige Dosisempfehlung bei HKL Das Problem der HKL ist die Vielzahl der angebotenen Lösungen in unterschiedlicher Konzentrationen von 1,7–30%, was die Vergleichbarkeit der wissenschaftlichen Untersuchungen und die angegebenen Dosierungen erschwert [45]. Hieraus folgt auch, dass es derzeit keine eindeutige Dosisempfehlung gibt. Unklar bleibt ferner, ob HKL als Bolus oder als kontinuierliche Infusion gegeben werden sollte [28].

Als Zielgrößen bei der Anwendung von hypertonen Kochsalzlösungen wird ein Serum-Natriumwert von 145–155 mEq/l und eine Serum-Osmolarität von 300–320 mOsm/l genannt [42, 73]. Eindeutige und auf gesicherten klinischen Daten basierende Empfehlungen können derzeit zu Anwendung von Mannitol und hypertonen Kochsalzlösungen nicht gegeben werden [28].

Hypothermie Die moderate Hypothermie (33–35°C) ist eine wirksame Methode zur Senkung erhöhter intrakranieller Drücke [46, 47]. Durch Reduzierung des Stoffwechsels, zerebrale Vasokonstriktion und einen verminderten Sauerstoffverbrauch nimmt das intrakranielle Blutvolumen ab und der intrakranielle Druck wird reduziert. Es sind zahlreiche Methoden zur Einleitung einer Hypothermie beschrieben. Die Oberflächenkühlung nutzt die Prinzipien der Wärmeleitung und Wärmekonvektion mit Kühlmatten, die auf oder unter den Patienten gelegt werden. Eine zentrale Kühlung ist durch Irrigation von Magen und Colon mit gekühlten Lösungen sowie mittels spezieller intravasaler Kühlkatheter möglich [48].

Nebenwirkungen milder Hypothermie Die Nebenwirkungen milder Hypothermie sind in der Regel beherrschbar. Zu Beginn der Hypothermie muss mit einem Abfall des Herzminutenvolumens gerechnet werden, der durch eine kälteinduzierte Diurese noch gefördert wird. Mit Elektrolytstörungen muss gerechnet werden, besonders für Mg, K, P und Ca. Gerinnungsstörungen durch eine langsamere Kinetik der plasmatischen Gerinnungsfaktoren und durch eine Thrombozytopathie sind möglich. Eine Insulinresistenz und eine vermehrte Infektanfälligkeit wurden beschrieben [48].

Ist die milde Hypothermie sinnvoll? Besonders großes Interesse besteht derzeit an der Anwendung der milden Hypothermie bei Schädel-Hirn-Verletzten. In einer Metaanalyse von 12 Einzelstudien der letzten 10 Jahre kommen McIntyre und Mitarbeiter zu dem Schluss, dass die therapeutische milde Hypothermie zwischen 32°C und 34,5°C die Mortalität und das Risiko eines schlechten neurologischen Ergebnisses verbessern kann [50]. Das Ausmaß der Hypothermie, ihre Dauer und die Geschwindigkeit der Wiedererwärmung seien aber noch nicht ausreichend definiert. Eine routinemäßige Anwendung wird jedoch noch nicht empfohlen. Alderson und Mitarbeiter [50] kommen in einer Cochrane-Analyse von 14 Studien mit 1094 Patienten zu einer ähnlichen Einschätzung. Die hoffnungsvollen Ergebnisse früherer Studien finden sich nicht bestätigt.

Hypothermie bietet keine Vorteile für Schädel-Hirn-Verletzte. Sie ist vielmehr mit einem erhöhten Risiko von Pneumonien verbunden und sollte daher nur im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen zur Anwendung kommen.

Kein Überlebensvorteil für Hypothermiepatienten In der Leitlinie der Brain-Trauma-Foundation 2007 wird eine Klasse-III-Empfehlung ausgesprochen [28]: Demnach ergibt sich

aus den Studien, in denen Hypothermie rein prophylaktisch und ohne Berücksichtigung des ICP eingesetzt wurde, kein Überlebensvorteil für Hypothermiepatienten. Dennoch halten die Autoren bei einer Anwendung von mehr als 48h einen positiven Effekt auf die Mortalität für möglich. Unabhängig vom Einfluss der Hypothermie auf die Mortalität hat die Brain-Trauma-Foundation bei prophylaktischer Anwendung der Hypothermie einen signifikant besseren Glasgow Outcome Score (GOS) festgestellt als bei den normothermen Kontrollpatienten. Multi-centerstudien können häufig nicht die hoffnungsvollen Ergebnisse wiederholen, die aus einzelnen Krankenhäusern berichtet werden. Genaue Analysen haben z.T. erhebliche Qualitätsunterschiede in der Durchführung des abgestimmten Studienprotokolls aufgezeigt [52, 53].

Hyperthermie vermeiden Völlig unabhängig von der endgültigen Einschätzung der Hypothermie sind sich alle Experten und Fachgesellschaften einig, dass Hyperthermie bei Schädel-Hirn-Verletzten, Reanimierten oder Schlaganfallpatienten unbedingt zu vermeiden ist [54–56]. Zur Behandlung einer Hyperthermie sind alle Methoden geeignet, die auch bei der Einleitung einer kontrollierten Hypothermie zum Einsatz kommen.

Auf der Basis von überzeugenden experimentellen Studien und 2 randomisierten, kontrollierten klinischen Untersuchungen wird empfohlen, bewusstlose erwachsene Patienten für 12–24h auf 32–34°C zu kühlen, wenn sie einen Kreislaufstillstand, Kammerflimmern oder eine Kammertachykardie erlitten haben und innerhalb von 15–60min ein stabiler Kreislauf wiederhergestellt werden konnte. Der Beginn einer Kühlung erscheint auch bis zu 8h nach Reanimation noch sinnvoll [49]. Auch bei den reanimierten Patienten scheint eine vorsichtige, langsame Wiedererwärmung danach sehr wichtig zu sein.

Stoffwechselsenkung mit Sedativa Die Sedierung von Patienten mit Hirnödemen und kritisch erhöhtem intrakraniellen Druck muss sorgfältig abgewogen werden:

- ▶ Eine zu starke Sedierung mit Dämpfung des Atemzentrums durch Opioide kann über eine Hyperkapnie den intrakraniellen Druck weiter ansteigen lassen;
- ▶ ein nicht ausreichend sedierter, agitierter Patient, der gegen den Respirator „kämpft“, befindet sich möglicherweise am oberen Ende der zerebralen Autoregulation, sodass ein weiterer Blutdruckanstieg den intrakraniellen Druck zusätzlich steigen lässt.

Diese Patienten sollten tief sediert werden. Eine stufenweise Sedierung beginnt mit Benzodiazepinen wie Midazolam (0,05–0,1 mg/kg/h) oder Propofol (0,3–3 mg/kg/h). Wird eine Vertiefung der Sedierung gewünscht, können die Sedativa

mit Opioiden wie Fentanyl (1–3 µg/kg/h) und Sufentanil (0,1–0,6 µg/kg/h) kombiniert werden.

Stoffwechsellenkung mit Barbituraten Eine niedrige Dosis Thiopental (2–3 mg/kg Bolus + 0,5–3 mg/kg/h i.v.) zur Sedierung und Senkung des Hirnstoffwechsels wird seit vielen Jahren im Rahmen des „Lund-Konzepts“ erfolgreich eingesetzt [57]. Zahlreiche Barbiturate sind auf ihre Tauglichkeit zur Senkung eines erhöhten intrakraniellen Drucks untersucht worden. Die meiste Erfahrung gibt es mit Thiopental, andere Barbiturate wie Methohexital haben im Prinzip die gleiche Wirkung auf den Hirnstoffwechsel. Direkte Vergleiche und eindeutige Empfehlungen zur Auswahl der zu verwendenden Substanzen gibt es jedoch nicht. Allerdings besitzt z. B. Methohexital pharmakokinetische Vorteile, die im Einzelfall nützlich sein können [28]. Das Haupteinsatzgebiet der Barbiturate ist jedoch die maximale Reduzierung des Hirnstoffwechsels mit zerebraler Vasokonstriktion bei einer Krise des intrakraniellen Drucks – nachdem alle anderen Maßnahmen zur Senkung des intrakraniellen Drucks bereits ausgeschöpft sind [58–60]. Bei dieser Indikation erfolgt die Dosierung in der Menge, die nötig ist, um im EEG ein „burst suppression“-Muster zu erreichen.

Die EEG-Überwachung einer Hochdosis-Barbiturat-Therapie ist zwingend erforderlich – eine Überwachung mit einem BIS-Monitor ist derzeit noch nicht gesichert.

Ob sich durch diese Maßnahme ein Überlebensvorteil für den Patienten sichern lässt [59] oder ein besseres neurologisches Ergebnis [61, 62], ist unsicher. Möglicherweise ist jedoch gerade bei jüngeren Menschen eine Verbesserung der Lebensqualität nachweisbar [63]. Bei Patienten mit ausgedehntem Hirninfarkt scheint der Gewinn angesichts der mit dieser Therapie häufig verbundenen Hypotension und infektiösen Komplikationen eher fraglich [64].

Steroide Dexamethason und andere Steroide sollten nicht zur Standardtherapie des Hirnödems eingesetzt werden, da diese Substanzen beim zytotoxischen Ödem wirkungslos sind [65]. Das gleiche gilt für Hirninfarkt [66], raumfordernde Blutungen [67] und Schädel-Hirn-Traumen [28, 68]. Dexamethason 4 × 20 mg/Tag kann aber zu einer dramatischen Verminderung des begleitenden vasogenen Hirnödems bei Hirnmetastasen und Hirnabszessen führen [69].

Therapiekonzepte

Die oben diskutierten Behandlungsprinzipien des erhöhten intrakraniellen Drucks werden

üblicherweise im Rahmen eines Therapiekonzepts schrittweise nacheinander angewandt. Es gibt eine Vielzahl solcher Konzepte [71–73] – die meisten basieren auf den Empfehlungen der amerikanischen Brain-Trauma-Foundation, sofern sie die Behandlung von Schädel-Hirn-Verletzten zum Ziel haben.

Voraussetzungen für eine Ödemtherapie

abhängig von der Ursache eines Hirnödems müssen bestimmte Voraussetzungen für eine wirksame Ödemtherapie geschaffen werden:

1. Sicherung der Sauerstoffversorgung (Sauerstoffsättigung $> 95\%$), falls erforderlich durch Intubation und Beatmung
 2. Stabilisierung des Kreislaufs (SAP > 90 mmHg) durch ausreichende Volumenzufuhr [28]
 3. Sedierung und Analgesie (falls notwendig)
- Ein Verzicht auf Sedierung und Analgesie ist eine Sorge, dadurch die neurologische Beurteilbarkeit einzuschränken, ist nicht akzeptabel. Besonders bei Schädel-Hirn-Verletzten ist die Behandlung einer Hypotension die wichtigste Voraussetzung vor Beginn einer Ödemtherapie [74, 75]. Eine ausreichende Volumentherapie sollte nach allgemein gültigen klinischen Kriterien gesteuert werden wie
- ▶ dem Blutdruck,
 - ▶ der Höhe der beatmungsabhängigen Variabilität der Pulsdruckkurve,
 - ▶ der Urinproduktion und
 - ▶ dem zentralvenösen Druck.

Ob ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalkatheter oder PICCO-Katheter zum Erreichen des Therapieziels (Vermeidung der Hypotension) notwendig ist, muss im Einzelfall entschieden werden. Dem Autor sind keine Studien bekannt, die bewiesen hätten, dass allein durch den Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings das Outcome von Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck verbessert werden konnte. Über die Indikation chirurgischer Maßnahmen im Sinne einer frühzeitigen Entfernung raumfordernder Blutungen oder einer großzügigen Entlastungskraniektomie muss im Einzelfall vom Behandlungsteam entschieden werden. Die Frage, nach welchen Parametern die Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks gesteuert werden sollte, wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt.

Die Brain-Trauma-Foundation ist auch in den Empfehlungen aus dem Jahre 2007 wegen mangelnder Daten nicht in der Lage, eine Standardanweisung zum Einsatz einer intrakraniellen Druckmessung zu geben [28]. Sie gibt lediglich die Empfehlung, den intrakraniellen Druck bei allen Patienten mit Überlebenschancen und einem pathologischen CT-Befund mit Hirnödemen, Kontusionen, Hämatomen, Hernationen oder komprimierten basalen Zisternen zu messen.

Therapiesteuerung nach dem CPP Rosner und Mitarbeiter favorisieren eine Steuerung der Therapie nach dem CPP [76]. Sie gehen dabei von der Überlegung aus, dass bei erhaltener Autoregulation des Gehirns eine Erhöhung des Blutdrucks von einer zerebralen Vasokonstriktion begleitet wird, um den zerebralen Blutfluss konstant zu halten. Durch die zerebrale Vasokonstriktion nimmt das intrazerebrale Blutvolumen ab, der intrakranielle Druck sinkt.

Seine Empfehlung, den CPP über 70 mmHg zu halten, stützte Rosner auf ein deutlich verbessertes Outcome der Patienten im Vergleich zu einem historischen Kontrollkollektiv der Traumatic-Coma-Databank von 1991 [75]. Diese Empfehlung wurde von vielen Fachgesellschaften in deren Therapieleitlinien übernommen. Eine randomisierte, klinische Untersuchung bei 100 Patienten mit CPP-orientierter Therapie sowie 89 Patienten unter ICP-orientierter Therapie zeigte keine Unterschiede im Outcome. Die strikte Anwendung der von Rosner angegebenen Höhe des CPP war aber mit dem deutlich gehäuften Auftreten eines ARDS verbunden (bei 15% vs. 3%) [78, 79]. Die Anwendung von Katecholaminen allein stellte ein 6- bis 11-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines ARDS dar [79]. Die aktuellen Leitlinien der Brain-Trauma-Foundation geben daher eine Klasse-II-Empfehlung, CPP-Werte über 70 mmHg unbedingt zu vermeiden und den CPP zwischen 50 und 60 mmHg zu halten [28].

Therapiesteuerung nach dem ICP Ein alternatives Konzept wird von einer schwedischen Arbeitsgruppe vertreten, das sich als „Lundkonzept“ einen Namen gemacht hat [80]. Die pathophysiologische Grundlage des Lundkonzepts stellt eine geöffnete Blut-Hirn-Schranke in der Penumbrazone einer traumatischen Hirnschädigung dar.

► Eine Blutdrucksteigerung bei fehlender Autoregulation bedeutet eine Zunahme des Hirnödems und des intrakraniellen Drucks durch Zunahme des intrazerebralen Blutvolumens. In dieser Situation führt eine arterielle Hypertension zu einer vermehrten Ultrafiltration von Plasma ins Interstitium der Penumbrazone, gleichbedeutend mit einer Zunahme des Hirnödems.

Die Therapieziele des Lundkonzepts sind neben der Vermeidung einer Hypertension, die Aufrechterhaltung der Normovolämie sowie die Stärkung der onkotischen und osmotischen Kräfte, um Flüssigkeit aus dem Interstitium des Hirns zu ziehen.

Unterstützt werden diese Maßnahmen durch Senkung des Hirnstoffwechsels mit zerebraler Vasokonstriktion durch adäquate Sedierung und

gegebenenfalls Reduktion des venösen intrakraniellen Blutvolumens durch intravenöse Gaben von Ergotamin. Die publizierten Ergebnisse weisen eine deutlich reduzierte Mortalität und ein verbessertes Outcome gegenüber historischen Kontrollgruppen auf [80–83]. Eine randomisierte Vergleichsstudie einer CPP- oder ICP-orientierten Therapie gibt es bisher nicht.

Niedrige CPP-Werte – ein Problem? Unklar ist auch die minimale Höhe des CPP. Es gibt zahlreiche klinische und experimentelle Hinweise, dass CPP-Werte deutlich unter 70 mmHg im Bereich von 50 mmHg ohne kritische Veränderungen in den Parametern des Hirnstoffwechsels toleriert werden [83–85].

Experimentelle und klinische Studien haben ferner gezeigt, dass die Behandlung hypertensiver Zustände oder eine kurzfristige Hypotonie nach Hirnblutung die Ischämie in der Penumbrazone nicht vergrößert, solange der CPP im normalen Rahmen bleibt [86–88].

Der scheinbar unüberbrückbare Gegensatz zwischen der CPP- und der ICP-orientierten Therapie lässt sich nur auflösen, wenn man die zerebrale Autoregulation des individuellen Patienten bei der Wahl des Therapiekonzepts berücksichtigt.

Pressure-Regulation-Index der zerebralen Autoregulation

Bei intakter zerebraler Autoregulation wird jede kleine Steigerung des Blutdrucks in eine entsprechende Abnahme des ICP umgesetzt. Umgekehrt nimmt bei fehlender Autoregulation der intrakranielle Druck bei jeder Blutdrucksteigerung zu. Mit Hilfe eines Computerprogramms haben Czosnyka und Mitarbeiter aus jeweils 40 konsekutiven, über die Zeit gemittelten Werte des ICP und des mittleren arteriellen Blutdrucks einen Pressure-Regulation-Index (PRx) der zerebralen Autoregulation entwickelt [89].

Ein positiver PRx ($> 0,2$) bedeutet eine direkte Korrelation zwischen ICP und Blutdruck, d. h. Verlust der Autoregulation. Ein negativer PRx (< 0) dagegen gibt das normale Verhalten von ICP und Blutdruck bei erhaltener Autoregulation wieder (► Abb. 2).

Der PRx korreliert gut mit dem Autoregulationsindex M_x , der mittels transkranieller Dopplersonographie ermittelt wurde [89]. Beide Indizes korrelieren hochsignifikant mit dem Outcome der Patienten [90]. Ein positiver PRx als Zeichen fehlender Autoregulation korreliert ebenfalls gut mit einer gestörten Autoregulation, die mittels PET-Methode bestimmt wurde [91].

Die Software für ein hirnspezifisches Monitoring mit Bestimmung des PRx ist kommerziell verfügbar (www.neurosurg.cam.ac.uk/icmplus). Es wäre wünschenswert, wenn sich die Herstel-

Abb. 1 Laviosa A, Trivelpiece L, Kortje J et al. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and normoxia. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99: 237-244

Intakte und gestörte Autoregulation

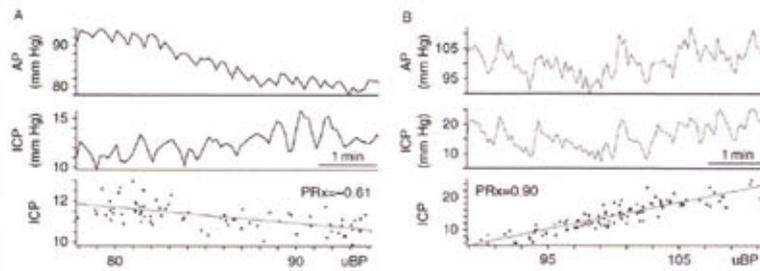


Abb. 2 A: Beispiel für eine intakte Autoregulation (negativer PRx). B: Beispiel für eine gestörte Autoregulation (positiver PRx). Der Pressure-Regulation-Index (PRx) der zerebralen Autoregulation wurde als Korrelationskoeffizient aus den über 5 s gemittelten Werten von ICP und mittlerem arteriellen Druck (AP) in einem Zeitraum von 4 min berechnet [90].

ler von Monitoring- und Patientendaten-Management-Systemen entschließen könnten, eine solche Software in ihre Geräte zu integrieren.

Vergleich von Rosner- und Lundkonzept Howells und Elf haben das Rosner- und das Lundkonzept miteinander verglichen [92]. In Edinburgh wurden 64 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma nach einem CPP-orientierten Konzept behandelt. Zielparameter waren ein CPP > 70 mmHg und ein ICP < 25 mmHg innerhalb der ersten 24 h. In Uppsala erfolgte die Therapie für die 67 Patienten nach einem ICP-orientierten Konzept, mit dem Ziel, den ICP < 20 mmHg und den CPP um 60 mmHg zu halten. In beiden Gruppen wurde der PRx kontinuierlich berechnet und das Outcome der Patienten nach 6 Monaten mit der Glasgow Outcome Scale bestimmt. Die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Outcomes (GOS 4–5) war in Edinburgh umso höher, je kürzer die Monitoring-Zeit mit einem CPP < 60 mmHg lag. Die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Outcomes war in Uppsala umso höher, je länger die Monitoring-Zeit bei einem CPP < 60 mmHg lag [92].

Dieser auffällige Unterschied zwischen den beiden Behandlungskonzepten erklärt sich jedoch bei der Berücksichtigung der PRx-Werte für die zerebrale Autoregulation. In Edinburgh hatten die Patienten immer dann ein günstiges Outcome, wenn eine aktive Autoregulation vorlag, umgekehrt waren die Ergebnisse in Uppsala umso günstiger, je mehr die Autoregulation gestört war.

Bei einem PRx-Wert von 0,13 lassen sich 2 Gruppen bilden:

- ▶ Bei einem Wert über 0,13 und fehlender Autoregulation wurden die Patienten in Uppsala besser behandelt (ICP-orientiertes Konzept).
- ▶ Bei einem Wert unter 0,13 war das CPP-orientierte Konzept in Edinburgh besser.

Insgesamt berechneten die Autoren, dass 52% der Patienten nicht entsprechend ihren Autoregulationsmöglichkeiten behandelt wurden. Die jeweils richtige Therapie hätte den Anteil günstiger Ergebnisse in Uppsala von 52% und in

Edinburgh von 53% auf 64% steigen lassen. Diese Untersuchung hat eindrucksvoll zeigen können, dass eine auf individuelle Bedürfnisse abgestimmte Therapie letztlich erfolgreicher ist als eine starre Therapierichtlinie für alle Patienten.

Patienten mit gestörter Autoregulation profitieren eher von einer ICP-gesteuerten Therapie als von einer CPP-gesteuerten Therapie. Patienten mit intakter Autoregulation sollten besser nach einem CPP-gesteuerten Konzept therapiert werden. Die Berücksichtigung der zerebralen Autoregulation hilft möglicherweise, Patienten vor sekundären Hypoxien zu bewahren [94].

Fazit Bei der konservativen Behandlung des Hirnödems sollte man sich immer über dessen Entstehungsmechanismus im Klaren sein. Ein zytotoxisches Ödem ist einer direkten, ursächlichen Behandlung nicht zugänglich. Ein vasogenes Ödem kann nur indirekt beeinflusst werden. Oberkörper-Hochlagerung, Hyperventilation, osmotisch aktive Substanzen oder eine gezielte Senkung des Hirnstoffwechsels durch Sedierung oder Hypothermie sollten unter Überwachung von ICP und Blutdruck erfolgen. Bei der akuten, intensivmedizinischen Behandlung eines Patienten mit Hirnödem steht die Messung des intrakraniellen Drucks im Mittelpunkt. Alle therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung des Hirnödems haben letztlich ein Ziel: eine Senkung des intrakraniellen Drucks auf einen Zielparameter. Möglicherweise führt eine Berücksichtigung der individuellen Autoregulationsmöglichkeiten in der Zukunft zu einem effektiveren Einsatz der dargestellten Behandlungsprinzipien. Vielleicht wird in Zukunft die Erforschung der Aquaporine neue Wege eröffnen, die Entstehung und die Mobilisation eines Hirnödems zu beeinflussen. ◀



Prof. Dr. med. Ralf Scherer ist Chefarzt der Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin des Clemenshospitals, Münster. E-Mail: r.scherer@clemenshospital.de

Literaturverzeichnis

1. Levin HS, Eisenberg HM, Gary HE et al. Intracranial hypertension in relation to memory functioning during the first year after severe head injury. *Neurosurgery* 1991; 28: 196–200
2. Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg* 1990; 73: 688–698
3. Barzo P, Marmarou A, Fatouros P et al. Pathophysiological response of vasogenic and cellular edema in traumatic brain swelling. *Acta Neurochir Suppl* 1997; 70: 119–122
4. Barzo P, Marmarou A, Fatouros P et al. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg* 1997; 87: 900–907
5. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E1
6. Ito J, Marmarou A, Barzo P et al. Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1996; 84: 97–103
7. Unterberg AW, Stover J, Kress B et al. Edema and brain trauma. *Neuroscience* 2004; 129: 1021–1029
8. Kawamata T, Katayama Y, Aoyama N et al. Heterogeneous mechanisms of early edema formation in cerebral contusion: diffusion MRI and ADC mapping study. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76: 9–12
9. Kawamata T, Mori T, Sato S et al. Tissue hyperosmolality and brain edema in cerebral contusion. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E5
10. Katayama Y, Kawamata T. Edema fluid accumulation within necrotic brain tissue as a cause of the mass effect of cerebral contusion in head trauma patient. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 86: 323–327
11. Rincon F, Mayer SA. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care* 2004; 10: 94–100
12. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2006; 5: 53–63
13. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT et al. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 2002; 33: 1225–1232
14. Mocco J, Prickett CS, Komotar RJ et al. Potential mechanisms and clinical significance of global cerebral edema following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E7
15. Stummer W. Mechanisms of tumor-related brain edema. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E8
16. Criscuolo GR. The genesis of peritumoral vasogenic brain edema and tumor cysts, a hypothetical role for tumor-derived vascular permeability factor. *Yale J Biol Med* 1993; 66: 277–314
17. Kalkanis SN, Carroll RS, Zhang J et al. Correlation of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas. *J Neurosurg* 1996; 85: 1095–1101
18. Badout J, Brunet JF, Regli L. Aquaporins in the brain: from aqueduct to "multi-duct". *Metab Brain Dis* 2007; 22: 251–263
19. Manley GT, Binder DK, Papadopoulos MC et al. New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. *Neuroscience* 2004; 129: 983–991
20. Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK et al. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience* 2004; 129: 1011–1020

Kernaussagen

- Das zytotoxische Ödem ist definiert als Ansammlung von Flüssigkeit im Inneren der Zelle, die häufigste Ursache hierfür ist eine zerebrale Ischämie. Das vasogene Ödem entsteht durch eine Öffnung der Blut-Hirn-Schranke.
- Beim Schädel-Hirn-Trauma ist das Ödem zunächst überwiegend zytotoxischer Natur – ein vasogenes Ödem spielt erst nach 24 bis 48h eine Rolle.
- Nach intrazerebraler Blutung ist die Aktivierung der Gerinnungskaskade (neben Raumforderung und osmotischen Effekten) für die Entstehung eines Ödems von entscheidender Bedeutung.
- Nach Subarachnoidalblutung entsteht durch die Ischämie ein zytotoxisches Ödem. Als Ursache wird eine vorübergehende globale Ischämie verbunden mit einem initialen Bewusstseinsverlust diskutiert.
- Aquaporin 4 ist impliziert sowohl bei der Entstehung eines zytotoxischen Ödems als auch beim Ausschwemmen eines vasogenen Ödems. Eine Beeinflussung der Aquaporine würde einen neuen Ansatz zur Hirnödemtherapie darstellen, der die bisherigen Therapiemodule sinnvoll ergänzen könnte.
- Eine routinemäßige Oberkörper-Hochlagerung kann ohne entsprechendes Monitoring nicht empfohlen werden.
- Die durch eine unkritisch angewendete, prophylaktische Hyperventilation induzierte zerebrale Vasokonstriktion kann Ischämien verursachen.
- Mannitol wird meist zur kurzfristigen Hirndrucksenkung bei diagnostischen Maßnahmen (CT) oder operativen Eingriffen (Hämatomausräumung) eingesetzt.
- Hypertone Lösungen konnten erfolgreich bei mannitolrefraktären Hirndruckanstiegen eingesetzt werden, es gibt derzeit aber keine allgemeingültige Dosisempfehlung.
- Eine Hypovolämie ist beim Einsatz von osmotisch wirksamen Substanzen unbedingt zu vermeiden.
- Die moderate Hypothermie (33–35°C) ist eine erwiesenermaßen wirksame Methode zur Senkung erhöhter Hirndrücke. Ob durch sie das Outcome der Patienten verbessert wird, ist derzeit noch unklar. Unabhängig davon sind sich alle Experten einig, dass Hyperthermie bei Schädel-Hirn-Verletzten, Reanimierten oder Schlaganfallpatienten unbedingt zu vermeiden ist.
- Das Haupteinsatzgebiet der Barbiturate ist die maximale Reduzierung des Hirnstoffwechsels mit zerebraler Vasokonstriktion zur Beherrschung einer Hirndruckkrise nachdem alle anderen Maßnahmen bereits ausgeschöpft sind.
- Dexamethason und andere Steroide sollten, außer bei Tumoren und Hirnabszessen, nicht zur Standardtherapie des Hirnödems eingesetzt werden.
- Die aktuellen Leitlinien der Brain-Trauma-Foundation geben ein Klasse-II-Empfehlung, CPP-Werte über 70 mmHg unbedingt zu vermeiden.
- Die unkritische Anwendung von Katecholaminen zur Steigerung des CPP kann bei Patienten mit aufgehobener zerebraler Autoregulation die Ödembildung verstärken.

Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet:

Abonnenten und Nichtabonnenten können unter „www.thieme-connect.de/ejournals“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Ergänzendes Material“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.

Abonnenten können alternativ über ihren persönlichen Zugang an das Literaturverzeichnis gelangen. Wie das funktioniert, lesen Sie unter: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/help#SoRegistrieren>