

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Der Einfluss von hypertoner Kochsalzlösung auf die
zerebrovaskuläre Autoregulation bei Kindern mit
schwerem Schädel-Hirn-Trauma**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Engel, Juliane Lisa Martina

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Neunhoeffler
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Grasshoff

Tag der Disputation: 04.10.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Schädel-Hirn-Trauma bei Kindern	8
1.2	Einteilung	8
1.3	Pathophysiologie der Hirnschädigung	10
1.4	Überwachung, Diagnostik und Therapeutische Maßnahmen.....	12
1.5	Intrakranieller Druck (ICP)	13
1.6	Zerebraler Perfusionsdruck (CPP).....	15
1.7	Zerebrovaskuläre Autoregulation (AR)	16
1.8	Therapie des erhöhten ICP.....	22
1.8.1	Hypertone Kochsalzlösung	22
1.8.2	Mannitol	23
1.8.3	Neurochirurgische Therapiemaßnahmen	24
1.9	Supportiv intensivmedizinische Therapie	24
1.9.1	Analgesedierung	24
1.9.2	Beatmung	25
1.9.3	Kreislauf- und Volumenmanagement	26
1.9.4	Lagerungstherapie.....	27
1.9.5	Temperaturmanagement	27
1.9.6	Transfusion	27
1.9.7	Gerinnungsmanagement	28
1.9.8	Ernährung	28
1.9.9	Glucokortikoide	29
1.10	Outcome	29
1.11	Zielsetzung	30
2	Material und Methoden.....	32
2.1	Einschlusskriterien und Methoden.....	32
2.2	Statistische Methoden	36

3	Ergebnisse	37
3.1	Pressure Reactivity Index (PRx).....	42
3.2	Intrakranieller Druck.....	44
3.3	Zerebraler Perfusionsdruck	46
3.4	Mittlerer arterieller Blutdruck.....	48
3.5	Herzfrequenz	50
3.6	pH	52
3.7	Arterielle Sauerstoffsättigung.....	54
3.8	Arterieller CO ₂ -Partialdruck	56
3.9	Bicarbonat (HCO ₃ ⁻).....	58
3.10	Base Excess (BE).....	60
3.11	Serumnatrium (sNa ⁺).....	62
3.12	Serumchlorid (sCl ⁻)	64
3.13	Dosierung hypertone Kochsalzlösung	66
4	Diskussion.....	68
5	Zusammenfassung.....	79
6	Literaturverzeichnis.....	81
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	88
8	Liste der Veröffentlichungen	89

Abkürzungsverzeichnis

AR	zerebrovaskuläre Autoregulation
aSO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CPPopt	Optimaler zerebraler Perfusionsdruck
EDH	Epiduralhämatom
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HCO ₃ ⁻	Bicarbonat
HF	Herzfrequenz
HTS	Hypertone Kochsalzlösung
ICP	Intrakranieller Druck
LLA	Unterer Grenzwert der Autoregulation (lower limit of AR)
MAD/MAP	Mittlerer arterieller Druck
pCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PRx	Pressure reactivity index
SAB	Subarachnoidalblutung
sCl ⁻	Serumchlorid
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
sNa ⁺	Serumnatrium
ULA	Oberer Grenzwert der Autoregulation (upper limit of AR)
ZVD	Zentralvenöser Druck

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Glasgow Coma Scale	9
Tabelle 2 - Pädiatrische Glasgow Coma Scale	10
Tabelle 3 - Glasgow Outcome Scale	29
Tabelle 4 - Übersicht Patienten gesamt.....	38
Tabelle 5 - Gruppe 1 unfavorable outcome	39
Tabelle 6 - Gruppe 2 favorable outcome	40
Tabelle 7 - PRx Gruppe 1 (unfavorable Outcome) Baseline bis Stunde 6	42
Tabelle 8 - PRx Gruppe 2 (favorable Outcome) Baseline bis Stunde 6	42
Tabelle 9 - ICP Gruppe 1 (unfavorable Outcome) Baseline bis Stunde 6	44
Tabelle 10 - ICP Gruppe 2 (favorable Outcome) Baseline bis Stunde 6	44
Tabelle 11 - CPP Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6.....	46
Tabelle 12 - CPP Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6.....	46
Tabelle 13 - MAP Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6	48
Tabelle 14 - MAP Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6	48
Tabelle 15 - HF Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6	50
Tabelle 16 - HF Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6	50
Tabelle 17 - pH Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6	52
Tabelle 18 - pH Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6	52
Tabelle 19- aSO ₂ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6	54
Tabelle 20 - aSO ₂ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6.....	54
Tabelle 21 - pCO ₂ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6.....	56
Tabelle 22 - pCO ₂ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6	56
Tabelle 23 - HCO ₃ ⁻ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6.....	58
Tabelle 24 - HCO ₃ ⁻ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6.....	58
Tabelle 25 - BE Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6	60
Tabelle 26 - Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6.....	60
Tabelle 27 – sNa ⁺ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6	62
Tabelle 28 – sNa ⁺ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Gruppe 6.....	62
Tabelle 29 – sCl ⁻ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6	64
Tabelle 30 – sCl ⁻ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6	64
Tabelle 31 - NaCl-Dosierung in mmol/kg Gruppe 1 (unfavorable outcome).....	66
Tabelle 32 - NaCl-Dosierung in mmol/kg Gruppe 2 (favorable outcome).....	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Toleranzzeiten Erwachsener und Kinder mit ICP-Erhöhung vor Eintritt irreversibler Schäden.....	14
Abbildung 2 - Zerebraler Blutfluss bei intakter Autoregulation.....	17
Abbildung 3 - Darstellung PRx und CPP	20
Abbildung 4 - Ausschnitt Darstellung ICM+	21
Abbildung 5 - Therapiesteuerung nach ICP und AR-Monitoring.....	35
Abbildung 6 - mean PRx Baseline bis Stunde 6. *p <0,05	43
Abbildung 7 - mean ICP Baseline bis Stunde 6 *p<0,05	45
Abbildung 8 - mean CPP Baseline bis Stunde 6	47
Abbildung 9 - mean MAP Baseline bis Stunde 6	49
Abbildung 10 - mean HF Baseline bis Stunde 6	51
Abbildung 11 - mean pH Baseline bis Stunde 6	53
Abbildung 12 - mean aSO ₂ Baseline bis Stunde 6 *p<0,05	55
Abbildung 13 - mean pCO ₂ Baseline bis Stunde 6 *p<0,05	57
Abbildung 14 - HCO ₃ ⁻ Baseline bis Stunde 6.....	59
Abbildung 15 - mean BE Baseline bis Stunde 6.....	61
Abbildung 16 – sNa ⁺ Baseline bis Stunde 6 *p<0,05.....	63
Abbildung 17 - sCl ⁻ Baseline bis Stunde 6.....	65
Abbildung 18 - Dosierung hypertone Kochsalzlösung (HTS) in mmol/kg.....	66

1 Einleitung

1.1 Schädel-Hirn-Trauma bei Kindern

Schädel-Hirn-Traumata (SHT) stellen eine häufige Unfallfolge bei Kindern aller Altersklassen dar. Sie umfassen alle Verletzungen des Gehirns durch externe Krafteinwirkung, welche mit einer Gehirnfunktionsstörung und Verletzungen anderer Strukturen des Schädels einhergehen können.

Nach einer Studie aus dem Jahr 2010 wurde jährlich von 581 SHT-Patienten pro 100.000 Einwohner unter 16 Jahren in Deutschland ausgegangen. Eine erhöhte Inzidenz von 670 pro 100.000 Einwohnern bestand dagegen bei Säuglingen. (Rickels et al., 2010)

Nach Auskunft des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2015 müssen diese Zahlen weiter nach oben korrigiert werden, für Kinder unter 15 Jahren wird demnach von einer Inzidenz von 667/100.000 ausgegangen, bei Säuglingen und Kleinkindern sogar von 828/100.000. (AWMF-Leitlinie, 2022)

In über 90% der Fälle handelt es sich um leichte SHT, die Gesamt-Mortalität liegt bei 0,5%. Eine hohe Mortalität von bis zu 17,8% besteht jedoch für junge Patienten (1-3 Jahre) mit schwerem SHT. (Lichte et al., 2015)

Für Kinder unter 16 Jahren sind Stürze die Hauptursache für schwere Schädel-Hirn-Verletzungen (>60%). (Rickels et al., 2010) Eine Ausnahme bilden Säuglinge, bei diesen steht eine nichtakzidentelle Verletzung im Rahmen eines Schütteltraumas oder ähnlicher körperlicher Misshandlungen im Vordergrund und bildet die Hauptursache für schwere Schädel-Hirn-Traumata. (Parslow et al., 2005)

1.2 Einteilung

Eine international einheitliche Einteilung der Schweregrade erfolgt sowohl für pädiatrische als auch für jugendliche und erwachsene Patienten nach der 1974 von

Teasdale und Jennett entwickelten Glasgow Coma Scale (GCS). Abgeleitet von diesem Punktesystem kann die weitere Unterteilung in schwere, mittelschwere und leichte SHT erfolgen. Hierbei gilt ein Wert von 13-15 als mildes, ein Wert zwischen 9 und 12 als moderates und ein GCS ≤ 8 als schweres SHT. Bei einer Punktzahl < 8 wird von einem Koma gesprochen. (Teasdale and Jennett, 1974)

Tabelle 1 - Glasgow Coma Scale

Punkte	Augenöffnen	Verbal	Motorik
1	Kein Augenöffnen	Keine verbale Reaktion	Keine Reaktion auf Schmerzreize
2	Auf Schmerzreiz	Stöhnen, unverständliche Laute	Auf Schmerzreiz Strecksynergismen
3	Auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	Auf Schmerzreiz Beugesynergismen
4	Spontan	Konversation desorientiert	Auf Schmerzreiz gezielte Abwehr
5	-	Konversation orientiert	Gezielte
6	-	-	Spontan

Die Summe der erhobenen Punkte ergibt einen Score zwischen 3 (minimale Punktzahl, tiefe Bewusstlosigkeit, keine Reaktion auf Schmerzreize) und 15 (volles Bewusstsein), welcher in die weitere Einteilung der Schweregrade eines SHT einfließt.

Diese Einteilung bringt einige Einschränkungen mit sich. Die primäre Anwendung ist im Bereich traumatischer Gehirnverletzungen. Die Konzentration auf verbale und okulomotorische Reaktionen limitiert die Aussagekraft bei schweren Fällen auf eine erste Einschätzung vor notwendiger Verabreichung von Analgosedierung und Intubation oder operativer Versorgung. (Matis and Birbilis, 2008)

Insbesondere die verbalen Reaktionen sind bei Trauma Patienten im Kindesalter vor dem Erlernen von Sprache bzw. Sprachverständnis nicht zu erheben. Eine Anpassung als Pediatric Glasgow Coma Scale wurde in den 1980er Jahren entwickelt. (Murray et al., 1984)

Tabelle 2 - Pädiatrische Glasgow Coma Scale

Punkte	Augenöffnen	Verbal	Motorik
1	Kein Augenöffnen	Keine Sprache	Keine Motorik
2	Augenöffnen auf Schmerzreiz	Stöhnen auf Schmerzreiz	Extension auf Schmerzreiz
3	Augenöffnen auf Ansprache	Weinen auf Schmerzreiz	Flexion auf Schmerzreiz
4	Spontanes Augenöffnen	Weinerlich	Abwehr auf Schmerzreiz
5		Altersadäquates Lautieren	Gezielte Abwehr bei Berührung
6			Adäquate Spontanmotorik

Trotz einer bei Kleinkindern unterlegenen Sensitivität gegenüber radiologisch gesicherten traumatischen Hirnverletzungen zeigt die Pädiatrische Glasgow Coma Scale eine gute Verlässlichkeit bei der Identifizierung klinisch relevanter SHT. (Borgialli et al., 2016)

Ein zusätzlich relevanter Faktor mit prognostischer Aussagekraft beim bereits bewusstseinsgestörten Patienten ist die Pupillenreaktion. Eine fehlende Pupillenreaktion auf Lichteinfluss, welche häufig einseitig entsteht und zu einer bilateralen Mydriasis fortschreiten kann, entsteht im Rahmen schwerer SHTs durch eine transtentorielle Herniation von Uncus und Hippocampus, wodurch der Nervus oculomotorius gegen das Os sphenoidale abgedrückt wird. Auslöser hierfür können Blutungen oder Schwellungen mit schwerem raumforderndem Effekt sein. (de Souza et al., 2015) Anisokorie oder eingeschränkte Reagibilität einer oder beider Pupillen gelten als Indikator für eine schwere traumatische Hirnschädigung und sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert. (Gomez et al., 2014)

1.3 Pathophysiologie der Hirnschädigung

Die Mechanismen der traumatischen Hirnschädigung lassen sich in den verletzungsbedingten Primärschäden durch eine biomechanische Zerstörung der

Gewebestruktur wie Hirnkontusion und Zerreißung und daraus entstehende Sekundärschäden einteilen. Neben dem direkten Trauma durch Aufprallen des Gehirns auf der gegenüberliegenden Seite des Schädels mit Contre-Coup-Kontusion wirken auf die trge Hirnmasse durch Beschleunigung und Abbremsung zusätzliche angulierende und rotierende Kräfte ein. Hieraus entstehen diffuse axonale Traumata, biomechanische Schädigungen der weißen Substanz (diffuse axonal injury), und eine Beschädigung der kleinsten Blutgefäße mit daraus folgenden Mikroblutungen. Weitere primäre Verletzungen sind Frakturen des Schädels, Verletzungen der Hirnhaut mit Austritt von Liquor sowie intrakranielle und potenziell raumfordernde Blutungen. (Abdelmalik et al., 2019)

Dieser Primrschaden kann durch medizinische Versorgung nicht rückgängig gemacht werden. Sekundäre Prozesse in Form von intra- und interzellulär ablaufender biochemischer Kaskaden führen zu Komplikationen wie einer gestörten zerebrovaskulären Autoregulationsfähigkeit mit Perfusionsstörungen, welche einen langfristig negativen Einfluss auf das Outcome haben, und primäre und sekundäre Hirnschwellungen, welche zu einem erhöhten intrakraniellen Druck führen. Insbesondere bei kindlichen SHT ist eine primäre Schwellung des Hirnparenchyms durch erhöhtes intrakranielles Blutvolumen zu beobachten, daneben treten frühe vasogen interstitielle oder im Verlauf intrazellulär zytotoxische Ödeme auf. (Kochanek, 2006, Vavilala et al., 2006)

Eine dritte Schdigungskomponente besteht in sogenannten Sekundrereignissen. Diese können bereits an der Unfallstelle, jedoch auch im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie und bei allen dazwischen liegenden Schritten der Präklinik und Erstversorgung auftreten. Es handelt sich hierbei um Phasen unzureichender Hirnperfusion oder Oxygenierung durch instabile Kreislaufverhältnisse, Hypoxämie, erhöhten Hirndruck (ICP) und unzureichende zerebrale Perfusion (CPP). Diese Ereignisse führen häufig zu weiteren, vermeidbaren, hypoxisch-ischämischen Episoden. (Kochanek, 2006)

1.4 Überwachung, Diagnostik und Therapeutische Maßnahmen

Primäre zelluläre Schädigungen nach SHT sind kaum zu beeinflussen. Zentrale Therapieziele der neurochirurgischen und intensivmedizinischen Therapie sind dagegen die Vermeidung weiterer sekundärer Ereignisse sowie die Aufrechterhaltung und Optimierung aller weiteren Organsysteme.

Die intensivmedizinische Therapie des schweren SHT mit initialem GCS < 8 beinhaltet einen multifaktoriellen Ansatz. Eine Grundvoraussetzung ist das lückenlose Monitoring aller Vitalparameter inklusive arterieller Blutdruck- und intrakranieller Hirndruckmessung, Überwachung des zentralvenösen Drucks und der Temperatur.

Die aktuellen internationalen Empfehlungen sind in der Richtlinie für die Behandlung schwerer pädiatrischer Schädel-Hirn-Traumata aus dem Jahr 2019 zusammengefasst. Sie beinhalten Empfehlungen der Evidenzklassen I bis III anhand aktueller Literatur und Studienlage. Zu beachten ist, dass die Empfehlungen unabhängig von möglichen Einschränkungen in der Anwendbarkeit in einzelnen Zentren gemacht wurden. (Kochanek et al., 2019)

Zentraler Bestandteil der Therapie ist die Kontrolle des intrakraniellen Druckes (ICP) und des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP), um die damit verbundenen negativen Folgen sekundärer Schädigungen zu limitieren. Der zerebrale Perfusionsdruck lässt sich berechnen durch die einfache Rechnung $CPP = MAD - ICP$ und ist ein Surrogatmarker, welcher einen Rückschluss auf die Blut- und damit Sauerstoffversorgung des Gehirns zulässt. Daraus folgt, dass bei einem erhöhten ICP ein ebenfalls erhöhter systemischer Blutdruck notwendig ist, um die Perfusion und Oxygenierung des Gehirns zu gewährleisten. (Davie et al., 2021)

Phasen der Hypoxie bzw. Hypoperfusion durch ICP-Erhöhung konnten wiederholt mit einer signifikanten Verschlechterung des Langzeitoutcomes in Verbindung gebracht werden. (Depreitere et al., 2014)

Neben dem ICP ist damit eine Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks als Faktor des CPP von entscheidender Bedeutung.

1.5 Intrakranieller Druck (ICP)

Die kontinuierliche Messung des ICP bei Patienten mit schwerem SHT ist ein etablierter Aspekt in der Therapie sowohl erwachsener als auch pädiatrischer Patienten.

Die internationalen Richtlinien für das Management schwerer pädiatrischer SHT mit einem GCS von 3-8 empfehlen die kontinuierliche Überwachung des ICP bei allen Patienten. Ebenso wird eine großzügige Indikationsstellung für Kinder mit einem GCS im Grenzbereich von 9-11 empfohlen sowie immer dann, wenn eine aufgrund einer Polytraumatisierung oder einer respiratorischen Insuffizienz notwendige Sedierung und Beatmung die neurologische Beurteilbarkeit beeinträchtigen. Es handelt sich um eine Empfehlung des Level 3 auf Basis einer niedrigen Qualität der vorliegenden Evidenz. Es wird dabei anerkannt, dass die technische Machbarkeit nicht in allen Zentren vorliegt und daher die Empfehlung nicht in allen Fällen umgesetzt werden kann. (Kochanek et al., 2019)

Die Messung erfolgt über die neurochirurgische Implantation einer intraparenchymalen Sonde, welche bei uns entweder auf Intensivstation mittels Minitrepanation oder im Rahmen einer ohnehin notwendigen operativen Intervention wie einer Hämatomausräumung oder Dekompressionskraniektomie erfolgen kann. In den letzten Jahren wurden Grenzwerte für die Senkung des ICP kontinuierlich nach unten korrigiert. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei Kindern die Toleranz für Phasen erhöhten Hirndrucks niedriger ist als bisher angenommen. Guiza et al. konnten bereits 2015 eindrücklich darstellen, dass eine irreversible Schädigung durch sekundäre Insulte bei Kindern ab einem Grenzwert über 20mmHg bereits ab einer Dauer von nur 8 Minuten einsetzt, bei einem ICP über 15mmHg ist nach einer Dauer von durchschnittlich 48 Minuten eine irreversible Schädigung zu

verzeichnen. Diese Daten zeigen, dass die weithin tolerierte Schwelle von ICPs bis 20mmHg vor einer senkenden Intervention im SHT-Management revidiert werden sollte. (Guiza et al., 2015)

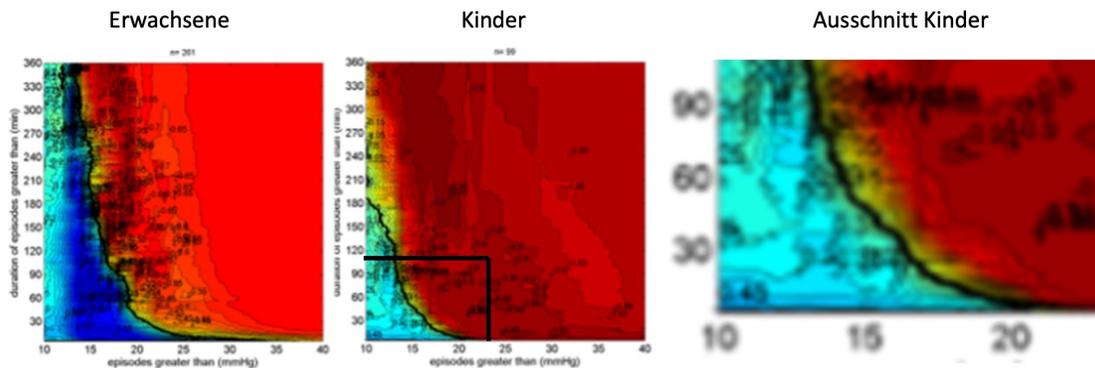


Abbildung 1 - Toleranzzeiten Erwachsener und Kinder mit ICP-Erhöhung vor Eintritt irreversibler Schäden. Modifiziert nach Guiza et al. (Guiza et al., 2015)

Anlehnend an diese Daten wird auf unserer Kinderintensivstation aktuell in den meisten Fällen bereits ab einem ICP von anhaltend >15mmHg interveniert. Je nach Studienlage werden die Grenzwerte in Zukunft für jüngere Kinder gegebenenfalls weiter nach unten korrigiert werden.

Obwohl ICP-Messungen weiterhin nur bei einem unzureichenden Anteil der Patienten angewandt wird (7,7% in Alkhoury et al.), konnte ein klarer Vorteil bezüglich der Langzeitergebnisse gezeigt werden. (Alkhoury and Kyriakides, 2014, Bennett et al., 2012)

Verbunden mit der invasiven arteriellen Blutdruckmessung lässt sich aus diesen Werten der zerebrale Perfusionsdruck ($CPP = MAD - ICP$) ermitteln.

1.6 Zerebraler Perfusionsdruck (CPP)

In einer Vielzahl an Studien wurde in den vergangenen 20 Jahren der optimale zerebrale Perfusionsdruck (CPP) bei Kindern nach schwerem SHT untersucht.

Hier zeigte sich durchgehend ein besseres Outcome bei CPP-Werten zwischen 40 und 70mmHg. (Barzilay et al., 1988, Figaji et al., 2009)

Chambers et al. konnten im Jahr 2001 bereits ein signifikant besseres Outcome bei Kindern mit minimalen CPP-Werten >40mmHg gegenüber derer mit CPP <40mmHg zeigen. (Chambers et al., 2001)

In einer Studie von Downard et al. gab es bei Patienten mit CPP-Werten <40mmHg keine Überlebenden. (Downard et al., 2000)

Folgend aus dieser Analyse legt die Empfehlung zur Therapiesteuerung nach CPP aktuell einen Zielwert >40-50mmHg zugrunde, wobei ein CPP für Säuglinge und Kleinkinder im niedrig normalen Segment, für ältere Kinder und Jugendliche an der oberen Grenze der Richtwerte angestrebt werden soll. (Kochanek et al., 2019)

Im Jahr 2010 zeigten Kapapa et al. altersabhängige Grenzwerte von >40mmHg für Neugeborene bis >55-60mmHg bei Kindern >7 Jahre. (Kapapa et al., 2010)

Zuverlässige Daten bezüglich einer möglichen Obergrenze des CPP gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nicht, es gibt jedoch Anhaltspunkte dafür, dass bei erwachsenen Patienten ein CPP >70mmHg wiederum mit einem schlechteren Outcome korreliert. (Balestreri et al., 2006, Kochanek et al., 2012)

Laut Depreitere et al. ist der Ansatz der Therapiesteuerung nach CPP als isolierter Faktor nicht geeignet. Es wurde gezeigt, dass die individuellen Werte des optimalen CPP (CPPopt) größeren individuellen Schwankungen unterliegen.

Bei gleichzeitiger Evaluation der zerebralen Autoregulation (AR) (siehe 1.7) zeigt sich ein signifikant schlechteres Outcome für Patienten, deren CPP im vorgegebenen Bereich lag, jedoch nicht mit einer guten AR einherging. Im Gegensatz zeigten Patienten mit erhaltener Autoregulation ein besseres Outcome

trotz CPP-Werten außerhalb der etablierten Grenzen. Eine klare Empfehlung für Interventionsgrenzen nach isoliertem CPP ist daher nicht möglich.

(Depreitere et al., 2014)

1.7 Zerebrovaskuläre Autoregulation (AR)

Die zerebrovaskuläre Autoregulation ermöglicht beim gesunden Gehirn die Modulation von Vasokonstriktion und Vasodilatation der präkapillären Gefäße und damit die Gewährleistung einer konstanten Hirnperfusion bei Schwankungen in ICP und arteriellem Blutdruck.

Bei intakter Autoregulation führt ein Abfall des systemischen Blutdruckes zu einer kompensatorischen Senkung des zerebralen Gefäßwiderstandes und über die Dilatation der Gefäße zu einer Zunahme des Blutvolumens. Aus diesem Anstieg des Blutvolumens wiederum folgt ein Anstieg des ICP. (Aaslid et al., 1989)

Ein systemischer Blutdruckanstieg führt dementsprechend bei intakter Autoregulation zu einer zerebralen Vasokonstriktion mit Reduktion des Blutvolumens und einer Reduktion des ICP. Bei physiologischen Regulationsmechanismen von Hämodynamik und zerebrovaskulärer Autoregulation verhalten sich daher die Werte ICP und systemischer Blutdruck entweder gegenläufig oder gar unabhängig voneinander.

Die intakte Autoregulation bewegt sich zwischen einem oberen und unteren Grenzwert für Autoregulation (LLA: lower limit of autoregulation; ULA: upper limit of autoregulation). Solange sich der arterielle Blutdruck zwischen diesen Grenzwerten bewegt, kann durch die Reaktion der zerebralen Gefäße der Blutfluss im Gehirn und damit auch der intrakranielle Druck in physiologischen Bereichen stabil gehalten werden.

Sobald jedoch der arterielle Blutdruck entweder Werte aufweist, die niedriger als der untere Grenzwert oder aber höher als der obere Grenzwert sind, erfolgt eine Dysregulation der Gefäßreagibilität und die zerebrovaskuläre Autoregulation funktioniert nicht mehr. (Williams and Lee, 2014)

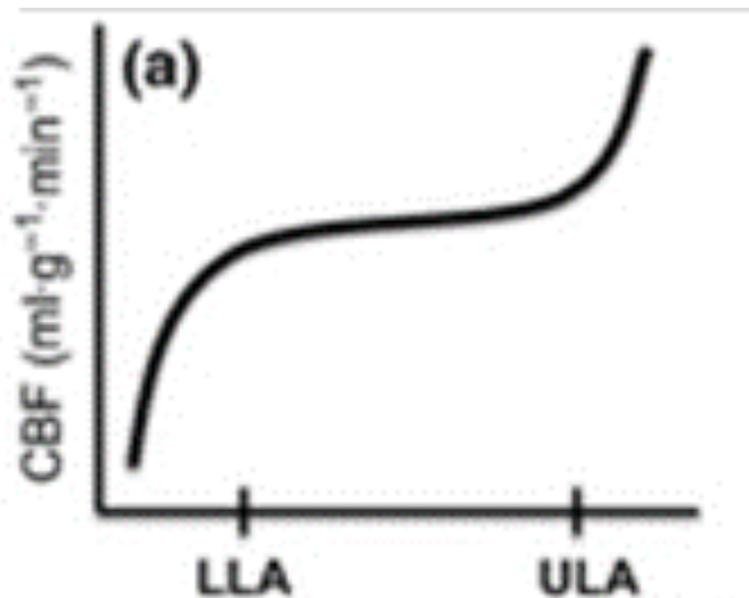


Abbildung 2 - Zerebraler Blutfluss bei intakter Autoregulation. Auszug aus Williams und Lee. (Williams and Lee, 2014)

Im Falle eines erhöhten intrakraniellen Druckes ist der notwendige untere Grenzwert des Blutdrucks für eine intakte Autoregulation höher als bei physiologischem Hirndruck. (Brady et al., 2009)

Ein schweres Schädel-Hirn-Trauma mit pathologischer ICP-Erhöhung durch Schwellung und Ödem im Gewebe führt zu einer Dysregulation dieses Mechanismus, eine adäquate Steuerung der zerebralen Perfusion ist somit nicht mehr gewährleistet. (de-Lima-Oliveira et al., 2018)

Für die Messung der zerebrovaskulären Autoregulation stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Eine sichere und nicht-invasive Methode besteht in der transkraniellen Doppler-Sonographie. Sie wird insbesondere für die kurzzeitige Untersuchung im Rahmen von Operationen bzw. Narkosen angewandt und erlaubt die Einschätzung des Einflusses von beispielsweise Änderungen in Blutdruck, CO_2 - oder Sauerstoffgehalt des Blutes oder ähnliches als Momentaufnahme. (Panerai, 2009)

Eine andere Möglichkeit besteht in der NIRS-Messung (Near Infrared Spectroscopy), die eine Oxygenierungsmessung im Gewebe darstellt und eine nichtinvasive aber kontinuierliche Alternative darstellt. Die Technik, welche bereits 1977 als Möglichkeit für zerebrale Perfusionmessungen beschrieben wurde, wird ständig weiterentwickelt und durch neue Anwendungsmöglichkeiten ergänzt. Es werden Einsatzbereiche von der Erkennung intrakranieller Hämatome bis zur sensiblen Detektion von Veränderungen in der Oxygenierung des Gewebes beschrieben. (Addison, 2015, Weigl et al., 2016, Roldan and Kyriacou, 2021)

Weitere nicht oder weniger invasive Möglichkeiten bestehen in der sonographischen Messung der Nervenscheide des Sehnerves (optic nerve sheath diameter, ONSD) oder der Messung durch Lumbalpunktion. Diese Varianten bieten jedoch keine kontinuierliche Messung.

Eine zwar invasive aber zuverlässige Methode liegt in der Anlage einer intrakraniellen Sonde für die kontinuierliche Messung des intrakraniellen Druckes (ICP). Eine Anlage im Epiduralraum wird nur noch selten angewandt, da sie häufig Messungenauigkeiten mit sich bringt. Häufiger sind die Anlage im Seitenventrikel (mit der zusätzlichen Möglichkeit einer externen Ventrikeldrainage zur Entlastung erhöhten Hirndrucks) oder im Parenchym. (Evensen and Eide, 2020)

Diese Methode wird in unserem Zentrum bei Kindern mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma vorrangig angewendet.

Mit dieser kontinuierlichen Messung der Hirndruckwerte in Verbindung mit kontinuierlicher invasiver arterieller Blutdruckmessung kann ein Surrogatmarker für die zerebrovaskuläre Autoregulation berechnet werden.

Als beweglicher Korrelationskoeffizient der kontinuierlich zugrundeliegenden Parameter ICP und mittlerem arteriellem Blutdruck (MAD) wurde der sogenannte Pressure-Reactivity-Index (PRx) entwickelt und mittlerweile im Management des SHT bei Erwachsenen etabliert. Er wird berechnet aus 10-Sekunden-Durchschnittswerten der kontinuierlich gemessenen ICP- und MAD-Werte jeweils 30 aufeinander folgender Intervalle. Damit umfasst jeder Wert den Zeitraum von jeweils fünf Minuten (30 x 10 Sekunden). (Czosnyka et al., 1997)

Es wird davon ausgegangen, dass dieser Zeitraum einen zuverlässigen Durchschnittswert ohne relevanten Einfluss durch Artefakte erheben lässt und gleichzeitig ausreichend kurz ist, um größere, durch äußere Einwirkung entstandene, Schwankungen (Medikamente, Interventionen etc.) nicht verfälschend in einzelne Koeffizienten einfließen zu lassen. (Czosnyka et al., 2017)

Der PRx wird dargestellt als Wert zwischen -1 und +1, wobei ein Wert konstant $< -0,2$ einen optimalen zerebralen Perfusionsdruck (CPPopt) bedeutet und damit ein prognostisch positiver Faktor ist. Ein Wert $> +0,2$ gilt als Hinweis auf ein ungünstiges Langzeitergebnis. (Czosnyka et al., 1997, Steiner et al., 2002)

Berechnet wird dieser Wert über eine bettseitig anwendbare Software (ICM+), welche an der Universität Cambridge entwickelt wurde.

Technisch darstellen lässt sich der PRx bei guter Ableitbarkeit als U-Kurve, wobei der negativste Wert (Nadir) den jeweils besten erreichbaren PRx darstellt.

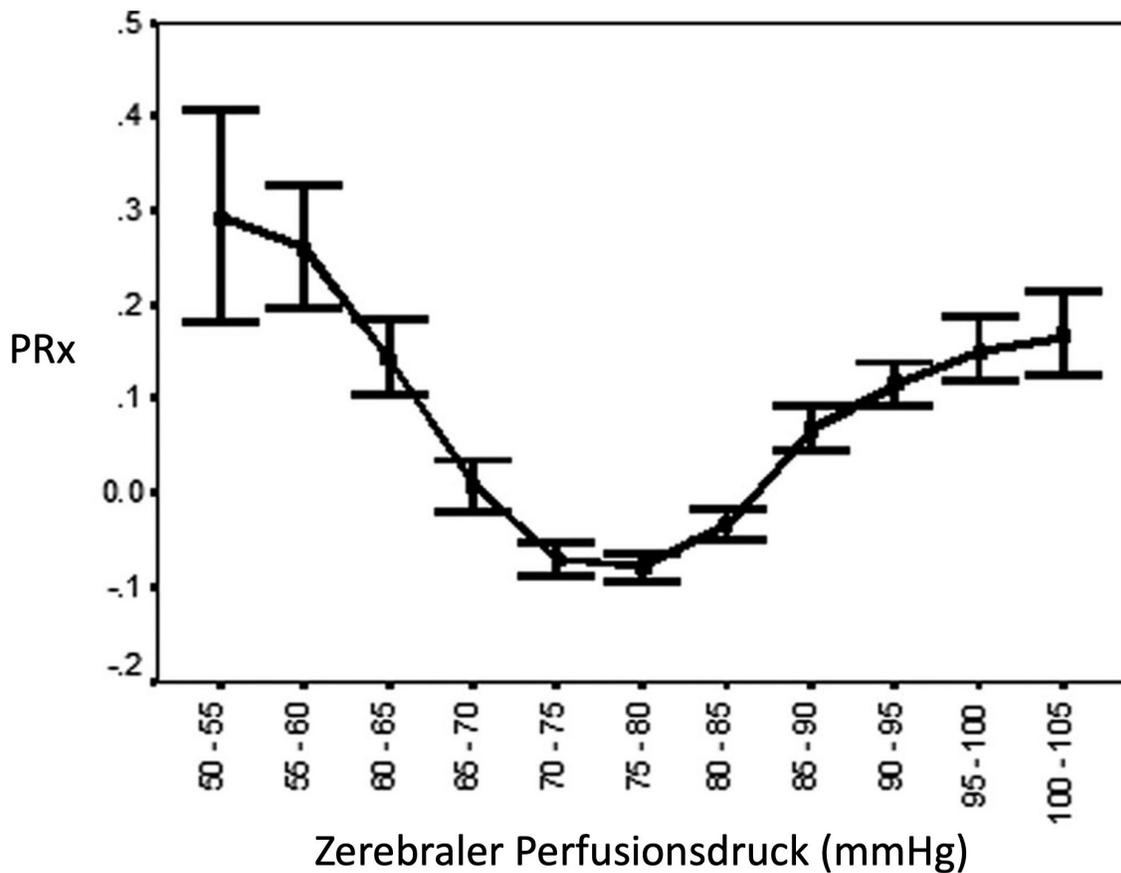


Abbildung 3 - Darstellung PRx und CPP. Modifiziert nach Steiner et al. (Steiner et al., 2002)

Der individuelle Ziel-CPP (CPPopt) wird erhoben durch die Zusammenschau zwischen dem PRx als Ausdruck der Autoregulation und dem berechneten CPP. Als CPPopt wird dabei jener Wert angenommen, der mit dem PRx auf dem niedrigsten Punkt der Kurve, also dem individuell besten erreichbaren PRx, zusammenfällt.

Die Darstellung des PRx selbst erfolgt innerhalb des Programmes als farbliche Abbildung, wobei auf einer Zeitleiste die Dauer von jeweils intakter Autoregulation (grün) bis hin zu Dysregulation (rot) gezeigt wird.

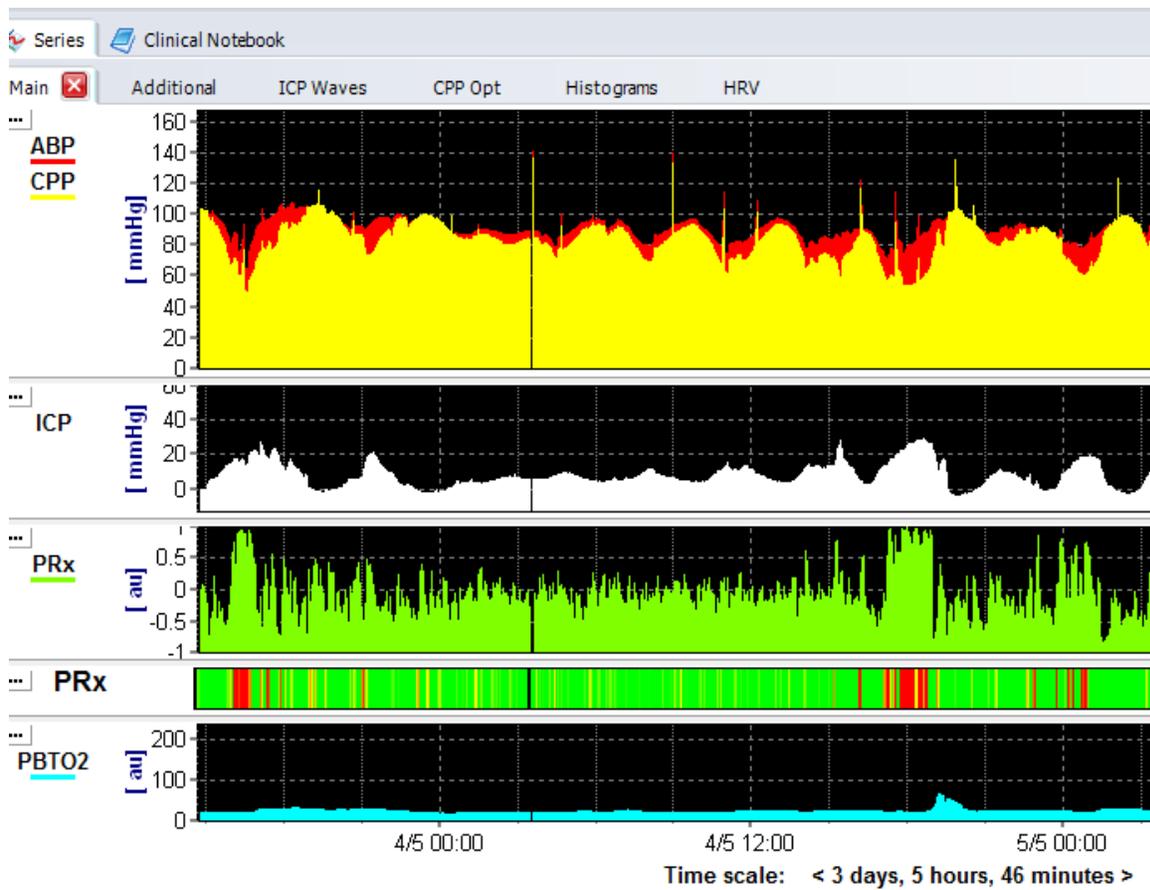


Abbildung 4 - Ausschnitt Darstellung ICM+ (<https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk>)

Die Erhebung und Analyse der Werte für PRx und CPPopt und die Ausbildung der U-Kurve nimmt einen Zeitraum von mehreren Stunden in Anspruch. Eine zuverlässige Empfehlung des CPPopt für die Therapiesteuerung ist entsprechend erst nach einiger Zeit ableitbar. Eine regelmäßige Reevaluation und Anpassung der individuell gesetzten Therapieziele muss also Bestandteil einer jeden SHT-Therapie sein. Auch im Verlauf einer Therapie kann der individuell optimale Wert Schwankungen unterliegen. (Steiner et al., 2002)

Die zerebrovaskuläre Autoregulation hat einen signifikanten Einfluss auf das Outcome nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma und dient nicht nur als wichtiger

Aspekt für die Therapiesteuerung, sondern kann auch als prognostischer Faktor herangezogen werden. (Nagel et al., 2016)

Auch eine Arbeitsgruppe der Universitätsklinik Tübingen konnte im Jahre 2017 bereits zeigen, dass eine anhaltende oder wiederkehrend auftretende zerebrale Dysregulation einen prognostisch ungünstigen Faktor bei Kindern mit schwerem SHT darstellt. Dabei spielt weniger der prozentuale Anteil der Zeit mit gestörter Autoregulation im Vergleich zum gesamten Überwachungszeitraum eine Rolle als vielmehr die absolute Zeit mit Dysregulation in den ersten Tagen der Therapie. Diese Dysregulation kann bereits bei ICP-Werten im Normbereich auftreten.

Auch hier konnte erneut gezeigt werden, dass eine Steuerung nach CPP mit hochnormalen oder gar erhöhten CPP-Werten keinen positiven Effekt auf das langfristige Outcome hatte, solange diese nicht mit intakter Autoregulation einhergingen. (Hockel et al., 2017)

Eine Korrelation zwischen einem PRx <0 und einem besseren Outcome konnte ebenso gezeigt werden für Kinder nach einer Reanimation. (Zipfel et al., 2021b)

Eine Empfehlung für die Überwachung der zerebralen Autoregulation gibt es in den derzeit gültigen deutschen und auch internationalen Richtlinien für die Behandlung von Kindern mit schwerem SHT nicht.

1.8 Therapie des erhöhten ICP

1.8.1 Hypertone Kochsalzlösung

Neben supportiven Maßnahmen hat sich die Therapie des erhöhten Hirndruckes mit hypertoner Kochsalzlösung etabliert. Es wird davon ausgegangen, dass ein doppelter Effekt zu dessen Wirksamkeit beiträgt. Einerseits führt die damit verbundene Gabe von kristalloider Flüssigkeit kurzfristig zu einer Veränderung der Rheologie mit intravasaler Flussbeschleunigung und einer damit einhergehenden Vasokonstriktion, welche wiederum zu einem Abfall des intrakraniellen

Blutvolumens und damit des Hirndrucks führt. Längerfristig führt eine Erhöhung des Serumnatriums zu einer Rekrutierung intraparenchymaler Flüssigkeit zurück in das Gefäßbett und damit einer Reduktion der Ödembildung.

1992 untersuchten Fisher et al. den Effekt einer NaCl 3% Bolusgabe bei Kindern mit schwerem SHT. Im Vergleich mit NaCl 0,9% wurde eine signifikante Senkung des ICP beobachtet. Relevante renale Nebenwirkungen oder Volumenverschiebungen traten nicht auf. (Fisher et al., 1992) Im Jahr 2000 zeigten Khanna et al. die Wirksamkeit einer Dauertropfinfusion mit NaCl 3%. Eine so erreichte Erhöhung des Serumnatrium auf Werte zwischen 157 und 187 mmol/l führte zu einer signifikanten Senkung des ICP und einer Erhöhung des CPP. Die vorübergehende Hypernatriämie und Hyperosmolarität wurde von pädiatrischen Patienten gut toleriert. (Khanna et al., 2000)

Die aktuellen Richtlinien empfehlen mit Evidenzklasse II die Gabe hypertoner Kochsalzlösung in einer Konzentration von 3% als Bolusgaben. Die empfohlene Dosis beträgt 2 bis 5 ml/kg als Einzelgabe. Eine Klasse III-Empfehlung besteht für die seltener angewandte Dauertropfinfusion mit NaCl 3% oder alternativ die Bolusgabe von NaCl 23,4% mit 0,5 ml/kg bzw. einer Maximaldosis von 30 ml pro Einzelgabe. (Kochanek et al., 2019)

1.8.2 Mannitol

Die hyperosmolare Therapie mit Mannitol wurde bei pädiatrischen Patienten unzureichend untersucht. Mehrere Studien der vergangenen Jahrzehnte zeigen jedoch eine deutliche Überlegenheit von hypertoner Kochsalzlösung gegenüber Mannitol bezüglich akuter ICP-Kontrolle und Überleben. (Fenn and Sierra, 2019) Eine Studie mit kleiner Fallzahl zeigte für Kinder unter Mannitoltherapie eine Verlängerung der Krankenhaustage sowie eine erhöhte Mortalität. (White et al., 2001)

Aufgrund der Datenlage bezüglich hypertoner Kochsalzlösung mit guter Wirksamkeit und gleichzeitig geringer unerwünschter Arzneimittelwirkung wird in den aktuellen Richtlinien eine Therapie mit hypertoner Kochsalzlösung einer Therapie mit Mannitol vorgezogen. (Kochanek et al., 2019)

1.8.3 Neurochirurgische Therapiemaßnahmen

Bei schweren strukturellen Verletzungen und konservativ nicht beherrschbaren Druckverhältnissen kann eine neurochirurgische Intervention indiziert sein. Diese umfasst die operative Entfernung raumfordernder Hämatome und penetrierender Verletzungen, sowie die Korrektur dislozierter Frakturen. Bei ausgeprägter Schwellung des Gehirns mit intakter Schädelkalotte und anhaltend erhöhtem ICP kann durch die Eröffnung der Kalotte im Sinne einer Dekompressionskraniektomie, ggf. mit Duraerweiterungsplastik, eine vorübergehende Kontrolle des Hirndrucks erreicht werden, um eine drohende Herniation zu vermeiden. (Pineda et al., 2013)

1.9 Supportiv intensivmedizinische Therapie

Neben der Therapie erhöhter ICP-Werte und der Optimierung von CPP und PRx besteht die supportiv intensivmedizinische aus vielfältigen Maßnahmen, um alle anderen Organfunktionen aufrecht zu erhalten und zu optimieren.

1.9.1 Analgosedierung

Ein weiterer zentraler Aspekt der SHT-Therapie ist die neuroprotektive Analgosedierung. Sie hat neben der Schmerzkontrolle ebenfalls den optimierten venösen Abfluss und eine größtmögliche Beatmungstoleranz als Ziel. Jegliche körperliche Bewegung oder Anspannung oder gar Abwehr wie Husten führt zu einer Erhöhung des ICP. (Tume et al., 2011)

Die Sedierung im Rahmen der Intensivmedizin beinhaltet eine medikamentöse Narkose sowie konsequente Abschirmung äußerer Einflüsse wie Geräusche, Licht und Berührungen. Mittel der ersten Wahl bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem SHT ist ein Opiat wie Fentanyl oder Morphin in Kombination mit Benzodiazepin-Dauertropfinfusion. Welch et al. konnten zwar nicht zeigen, dass diese Therapie einen direkten ICP-senkenden Effekt hat, die Ergebnisse legen jedoch nahe, dass eine entsprechende adäquate Analgosedierung das Auftreten krisenhafter ICP-Spitzen verhindert. (Welch et al., 2016)

Ausschlaggebend für die Dosierung ist eine Titration nach Wirkung, wobei auch opiat-naive Patienten häufig einen erhöhten Bedarf aufweisen. Als erste Eskalationsstufe wird in unserem Zentrum S-Ketamin eingesetzt. Der Verdacht auf eine hirndrucksteigernde Wirkung dieses Medikamentes wurde nicht bestätigt. (Bar-Joseph et al., 2009)

Eine Therapie mit Barbituraten zeigte bei Kindern ein gehäuftes Auftreten von arterieller Hypotonie aber keine Verbesserung des Outcomes. (Kochanek et al., 2019) Eine Daueranwendung jedoch hatte unerwünschte Nebeneffekte von erhöhtem Katecholaminbedarf über eine Immunsuppression bis hin zum Ausfall der Hirnstammreflexe bei Akkumulation des Wirkstoffes. Dieser Wirkstoff wird daher in unserem Zentrum nicht bei der Therapie von Kindern mit schwerem SHT angewandt.

1.9.2 Beatmung

Die neurologischen Einschränkungen und damit mangelnden Schutzreflexe erfordern die Atemwegssicherung mittels Intubation und mechanischer Ventilation bei Patienten mit schwerem SHT. Ziel ist eine adäquate Oxygenierung mit einem Ziel-pO₂ um 100mmHg. Diese gewährleistet eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gehirns im Rahmen einer potenziellen Minderperfusion und zur Prophylaxe sekundär hypoxisch-ischämischer Hirnschäden.

Insbesondere bei begleitender pulmonaler Verletzung oder Einschränkung nach beispielsweise Aspiration kann ein erhöhter endexpiratorischer Druck notwendig sein und kann toleriert werden. Studien zeigen allerdings einen negativen Effekt durch Einschränkung des venösen Abflusses ab einem PEEP >15cmH₂O mit gleichzeitiger Hypovolämie. (Huynh et al., 2002)

Eine vorübergehende Hyperventilation kann durch Hypokapnie und folgende Vasokonstriktion zur kurzfristigen ICP-Kontrolle beitragen. (Bruce et al., 1981) Allerdings bringt eine längerfristige Hypokapnie die Gefahr einer Vasokonstriktion und damit Minderperfusion und Ischämie mit sich. Sie sollte daher nur sehr kurzzeitiger präklinischer Notfallintervention vorbehalten werden und nicht standardmäßig im Rahmen der intensivmedizinischen SHT-Therapie Anwendung finden. (Adelson et al., 1997) Es wird eine Normokapnie mit arteriellen CO₂-Werten zwischen 35-38mmHg empfohlen. Eine kontinuierliche Messung zur Vermeidung relevanter Schwankungen ist unverzichtbar.

1.9.3 Kreislauf- und Volumenmanagement

Insbesondere im Bereich hochnormaler ICP-Werte nimmt der zerebrale Perfusionsdruck einen besonderen Stellenwert ein. Mit steigendem ICP ist ein hochnormaler bis erhöhter arterieller Mitteldruck notwendig, um eine ausreichende Perfusion und damit Oxygenierung des primär bereits geschädigten Hirngewebes zu gewährleisten (CPP = MAD – ICP). Blutdruckwerte unter der 75. Perzentile altersentsprechender Normwerte korrelieren mit einem schlechteren neurologischen Outcome. (Vavilala et al., 2006)

Ein optimaler Zustand ist unter anderem durch eine strenge Normovolämie, eine Normalisierung des Hämatokrits und des Plasmaproteingehaltes zu erreichen. Ein protektiver Effekt einer Flüssigkeitsrestriktion auf die Entstehung eines Hirnödems ließ sich nicht belegen. (Grande, 2011)

In der Notfallsituation bzw. Schocktherapie ist eine rasche aggressive Substitution von kristalloider Lösung unter Vermeidung von Albumin auch bei Schädel-Hirn-Trauma indiziert. (Cooper et al., 2013, Finfer, 2013)

Über die Volumentherapie hinaus gehört die Katecholamin- bzw. Vasopressorentherapie zu jeder Behandlung eines schweren SHT.

1.9.4 Lagerungstherapie

Als Basismaßnahme gilt die kontrollierte Lagerung um den venösen Abfluss aus dem Kopf zu optimieren. Empfohlen wird die achsengerechte Positionierung mit einer Oberkörperhochlage von ca. 30°. Diese wird ergänzt um den Verzicht auf Fremdkörper wie zentralvenöse Katheter in den Halsgefäßen. (Agbeko et al., 2012)

1.9.5 Temperaturmanagement

Als Temperaturziel wird eine strenge Normothermie empfohlen. Obwohl eine therapeutische Hypothermie zwar eine Senkung des ICP zeigte, konnte in einer Phase-3-Studie jedoch kein protektiver Effekt gegen Sekundärschäden nach SHT oder eine Verbesserung des neurologischen Outcome belegt werden. (Adelson et al., 2013, Sadaka and Veremakis, 2012)

Dagegen zeigte sich ein tendenziell leicht erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen bei Kindern mit schwerem SHT und Hypothermie. (Bourdages et al., 2010)

1.9.6 Transfusion

Nach jedem schweren Trauma kann die Gabe von diversen Blutprodukten notwendig sein. Insbesondere akute Blutungen entweder im Bereich des SHT oder im Rahmen eines Polytraumas erfordern die Substitution von Erythrozyten und

Thrombozytenkonzentraten sowie von Frischplasma. Insbesondere Hämoglobin als Sauerstofftransporter spielt eine entscheidende Rolle bei der Gewebeoxygenierung im Gehirn. Abgewogen werden muss dagegen das Risiko für unerwünschte Effekte, welche von einem erhöhten Infektionsrisiko bis hin zu Multiorgan- und Lungenversagen und thromboembolischen Ereignissen reichen. Nachteile eines niedrigen Hb treten bei Kindern bei einem Wert $>8\text{mg/dl}$, bei Erwachsenen bereits $<9\text{mg/dl}$ auf, bei einer Transfusion auf Werte $>10\text{mg/dl}$ wiederum überwiegen die Nachteile der Transfusion bei Erwachsenen. (Sekhon et al., 2015)

Es wird daher empfohlen, einen Hb-Wert zwischen 9,5 und 10mg/dl anzustreben.

1.9.7 Gerinnungsmanagement

Aufgrund der bei jedem Trauma vorliegenden erhöhten Blutungsgefahr gilt auch beim Schädel-Hirn-Trauma eine frühzeitige Evaluation und ggf. Korrektur der Gerinnungsparameter als essenziell. Neben der Substitution von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten ist daher ein Temperaturmanagement mit strenger Einhaltung einer Normothermie wichtig. (Kander and Schott, 2019)

Bei Patienten mit Indikation für eine pharmakologische Thromboseprophylaxe kann diese nach Kontrolle etwaiger Blutungskomplikationen innerhalb von 24 bis 48h gestartet werden. (Margolick et al., 2018)

1.9.8 Ernährung

Experimentelle Daten zeigen ein schlechteres Outcome bei Hyperglycämie während eine Hypoglycämie mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen verbunden ist. Eine physiologische Einstellung des Blutzuckers ist daher als Basismaßnahme zu betrachten. Eine möglichst frühe enterale Ernährung der Patienten wird empfohlen. (Yuan et al., 2022)

1.9.9 Glucokortikoide

Es besteht keine Indikation für die Gabe von Glucokortikoiden, entsprechende Studien zeigten bei Kindern keinen Nutzen für das Outcome, die Mortalität oder den intrakraniellen Druck. (Fanconi et al., 1988). Bei Erwachsenen hingegen zeigte sich sogar eine erhöhte Sterblichkeit nach 14 Tagen bei Patienten nach Steroidtherapie. (Roberts et al., 2004)

1.10 Outcome

In Anlehnung an die Schweregradeinteilung GCS wurde im Jahr 1975 die von Jennet und Bond entwickelte Glasgow Outcome Scale veröffentlicht, anhand derer eine Beschreibung der Folgeschäden nach schwerem SHT erfolgen kann. Sie dient der groben Einteilung in 5 Kategorien, um eine möglichst wertungsfreie Einschätzung der langfristigen Residuen zu ermöglichen. (Jennett and Bond, 1975)

Tabelle 3 - Glasgow Outcome Scale

I	Tod
II	vegetativer Bewusstseinszustand, keine Sprache, keine höheren kognitiven Leistungen
III	Schwere Behinderung, bei Bewusstsein mit schweren neurologischen Einschränkungen, auf dauerhafte Hilfe im Alltag angewiesen
IV	mäßige Behinderung, selbständiges Bewältigen des Alltags möglich
V	keine bis leichte Behinderung, keine Einschränkungen in der Teilnahme an Sozial- und Arbeitsleben

Generell wird nach schwerem SHT ein Wert von I bis III auf der Glasgow Outcome Scale als schlechtes langfristiges Outcome, ein Wert von IV oder V als gutes Outcome betrachtet. (Adelson et al., 2011)

1.11 Zielsetzung

Die durch internationale Zusammenarbeit erstellten Richtlinien für das Management kindlicher SHT fassen Empfehlungen auf Basis der aktuellen Studienlage zusammen. Die zerebrovaskuläre Autoregulation fließt in diese Richtlinien nicht ein. (Kochanek et al., 2019)

Eine Multicenterstudie in mehreren Zentren in Europa untersuchte die Machbarkeit und Sicherheit einer Therapiesteuerung nach individuellem CPPopt-Ziel verglichen mit einem Standard-Ziel von 60-70mmHg bei erwachsenen Patienten mit schwerem SHT. Insbesondere wurde untersucht, ob bei einem individualisierten Ansatz eine Intensivierung der Therapie notwendig wird. Erste Ergebnisse im Jahr 2021 zeigten, dass eine individualisierte Therapie ohne erhöhten Therapieaufwand und ohne negative Effekte für die Patienten umsetzbar war. Weitere Studien zur Effektivität dieses Ansatzes müssen folgen. (Tas et al., 2021)

Sowohl ICP als auch CPP wurden als unabhängige Faktoren in der Therapie des SHT bei Kindern untersucht, es gibt in den allgemein gültigen Empfehlungen Richtwerte für die Beeinflussung beider Parameter. Zunehmend etabliert sich zudem das kontinuierliche Monitoring der zerebrovaskulären Autoregulation in der Therapie des schweren SHT.

Unzureichend ist zum heutigen Stand die Studienlage zur Frage, inwieweit bei einer vorliegenden Störung der Autoregulation eine Optimierung von ICP oder CPP zu einer Verbesserung der Autoregulation führt.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Effekt der Gabe von hypertoner Kochsalzlösung auf die zerebrovaskuläre Autoregulation bei erhöhten ICP-Werten bei Kindern mit schwerem SHT zu untersuchen.

Die Fragestellungen lauten:

Primär:

- Wenn die Autoregulation bei erhöhtem ICP gestört ist, lässt sich die Autoregulationsfähigkeit durch HTS-Gabe wiederherstellen?
- Wie lange hält der Effekt einer HTS-Gabe auf die Autoregulationsfähigkeit an?
- Hat die Autoregulationsfähigkeit einen Einfluss auf das Outcome bei Kindern nach schwerem SHT?

Sekundär:

- Wie ausgeprägt senkt HTS den ICP?
- Wie lange hält die ICP-senkende Wirkung an?
- Kann HTS bei allen Patienten den ICP senken (Responder und Non-Responder)?
- Ist die Autoregulation bei erhöhtem ICP gestört?

2 Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien und Methoden

Untersucht wurden die Daten von 28 Kindern im Alter von 0 bis 16 Jahren, welche in den Jahren 2009 bis 2018 auf der interdisziplinären Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Tübingen aufgrund schwerer SHT in Behandlung waren. Die retrospektive Datenerhebung wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen mit Votum 367/2016BO2 genehmigt.

Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen für jede dokumentierte HTS-Gabe ein Beobachtungszeitraum von 6 Stunden zur Verfügung stand. Ausgeschlossen wurden alle Kinder mit fehlenden Daten über mehr als 2 der beobachteten 6 Stunden. Für die endgültige Analyse standen somit die Daten von 16 Kindern zur Verfügung.

Details zu Alter, Unfallmechanismus und GCS der Kinder stehen in Tabelle 4 zur Verfügung.

Alle Kinder wurden nach einer in der Universitätskinderklinik Tübingen etablierten Standardtherapie behandelt.

Demnach erhalten alle Kinder mit schwerem SHT und Koma ($GCS \leq 8$) eine invasive ICP-Messung in Verbindung mit einem Autoregulationsmonitoring.

Die Implantation einer Neurovent-P-Sonde (Raumedic, Helmbrechts, Deutschland) wurde entweder im Rahmen einer primären neurochirurgischen Entlastungsoperation oder in einem minimalinvasiven neurochirurgischen Eingriff direkt auf der Intensivstation durchgeführt.

Die so erhobenen Daten wurden in Echtzeit über das System Datalogger MPR (Raumedic) aufgezeichnet und zur Überwachung in das Überwachungssystem der Station eingespeist (IntelliVue, Philips).

Die Erhebung der Daten mit einer Frequenz von 100Hz und die Analyse mit Ermittlung des PRx und CPPopt erfolgte über das Programm ICM+ (Cambridge

Enterprise, Cambridge, UK), welches auf einem Laptop (ThinkPad, Lenovo IBM) installiert war. Diese Daten standen dem Behandlungsteam zur Unterstützung bettseitig bei Therapieentscheidungen zur Verfügung und wurden für die spätere Datenanalyse aufgezeichnet.

Analog zu aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen wurde ein PRx von <0 als physiologisch definiert und angestrebt.

Eine tiefe Analgosedierung erfolgte nach Stationsstandard mit Opiaten und Midazolam und in Einzelfällen Dauerrelaxierung mittels Vecuronium. Ziel war eine tiefe Sedierung mit einem COMFORT-B-Wert von 10-12 Punkten. In Krisensituationen erfolgte teilweise die zusätzliche Gabe von Disoprivan- oder Ketamin-Einzelgaben, um eine unzureichende Sedierung als Ursache einer akuten ICP-Erhöhung auszuschließen. Zusätzlich wurden nichtmedikamentöse Abschirmungsmaßnahmen wie die Vermeidung von Lärm und Licht im Zimmer, die Reduktion von ärztlichen und pflegerischen Interventionen auf ein notwendiges Minimum und, soweit im Stationsalltag umsetzbar, die Unterbringung in einem Einzelzimmer, angewandt.

Alle Kinder waren intubiert und beatmet, angestrebte Zielwerte lagen bei einer Oxygenierung mit arteriellen pO_2 -Werten um 100mmHg sowie einer Ventilation mit Normokapnie um pCO_2 um 35-45mmHg. Eine Hyperventilation mit $pCO_2 < 35$ mmHg wurde zur Aufrechterhaltung der zerebralen Perfusion und damit Vermeidung von langfristig hypoxischen Hirnschäden vermieden. Eine kontinuierliche periphere Sättigungsmessung mit Pulsoxymetrie wurde durchgeführt.

Kontinuierlich wurde eine arterielle Blutdruckmessung mit Referenzpunkt auf Höhe des Foramen Monroi durchgeführt sowie die Messung des zentralvenösen Drucks (ZVD). Die Herzfrequenz wurde durch die kontinuierliche Ableitung mittels EKG-Elektroden erfasst.

Das Blutdruckmanagement erfolgte primär über die Sicherstellung eines adäquaten Volumenstatus über Flüssigkeitsmanagement unter kontinuierlicher ZVD-Kontrolle.

Angestrebt wurde eine Normovolämie. Darüber hinaus wurden vasopressive Substanzen (Noradrenalin, Vasopressin) eingesetzt. Es wurde initial ein altersentsprechend hochnormaler Ziel-MAD angestrebt, nach Etablierung der ICP-Sonde ein MAD für die Gewährleistung eines CPP zwischen 50 und 70mmHg altersunabhängig, sowie im weiteren Verlauf eine Anpassung nach CPPopt und PRx.

Zusätzliche Therapiemaßnahmen bestanden in der Oberkörperhochlagerung um 30°, einer Sicherstellung strenger Normothermie und engmaschigem Monitoring der Gerinnungsparameter und ggf. Substitution von Gerinnungsfaktoren und Blutprodukten.

12 der 16 Kinder erhielten mindestens einen neurochirurgischen Eingriff wie eine Dekompressionskraniektomie oder Hämatomausräumung. Bei 4 Patienten erfolgte lediglich die Anlage einer ICP-Sonde mittels Minitrepanation.

Arterielle Blutgasanalysen mit der Erfassung von u.a. pH, Kohlendioxid-Partialdruck ($p\text{CO}_2$), arterieller Sauerstoffsättigung ($a\text{SO}_2$), Natrium (Na^+), Chlorid (Cl^-), Bicarbonat (HCO_3^-) und Base Excess (BE) erfolgten im zeitlichen Abstand von 1-3 Stunden.

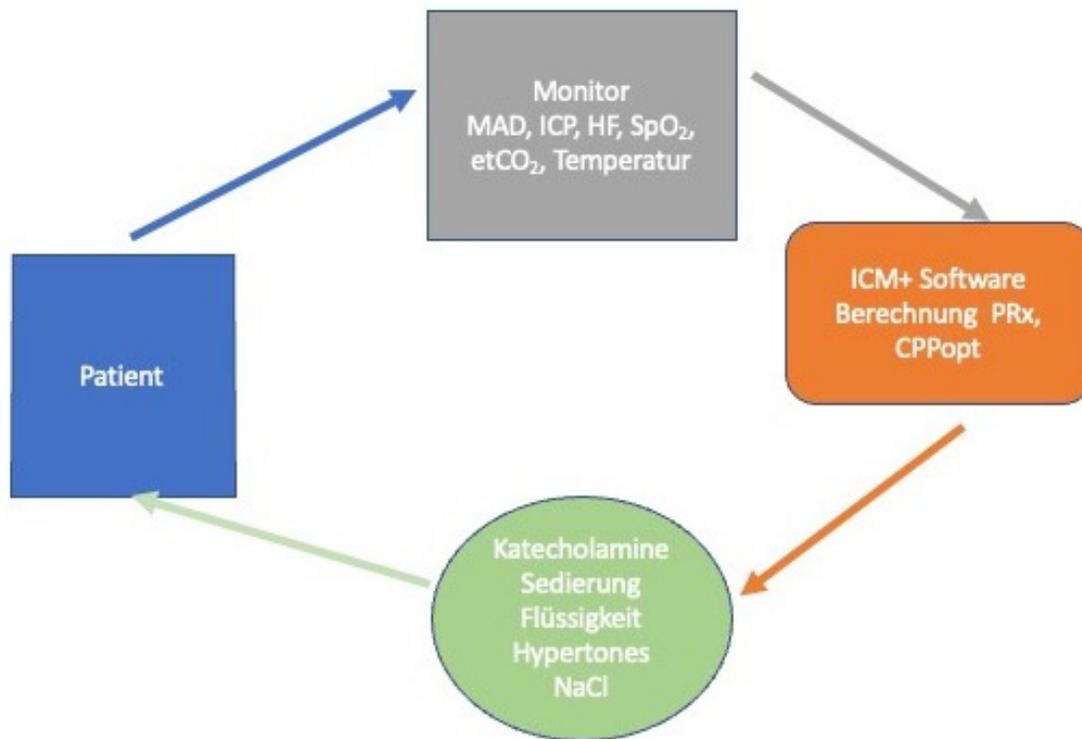


Abbildung 5 - Therapiesteuerung nach ICP und AR-Monitoring

Basierend auf den zum Therapiezeitpunkt vorliegenden Empfehlungen und in der Literatur beschriebenen Grenzwerten wurde bei den hier behandelten Patienten die Indikation zur hirndrucksenkenden Therapie bei Werten $>20\text{mmHg}$ festgelegt.

Bei allen Kindern erfolgte mindestens einmalig die Therapie eines erhöhten ICP $> 20\text{mmHg}$ mit hyperosmolarer Kochsalzlösung in einer Dosierung von $2\text{-}3\text{mmol/kg}$ mit anschließend 6 Stunden lückenloser Überwachung ohne weitere Interventionen durch Gabe von hyperosmolarer Kochsalzlösung oder Mannitol.

Ausgewertet wurden all jene Episoden, in denen hypertone Kochsalzlösung verabreicht wurde und anschließend Mess- und Überwachungsparameter über jeweils 6 Stunden zur Verfügung stehen. Auch bei den eingeschlossenen Patienten gab es zusätzliche Interventionen in Form von hypertoner Kochsalzlösung oder

Mannitol, es wurden aber alle Episoden ausgeschlossen, in denen eine weitere Intervention innerhalb von 6 Stunden erfolgte.

Bei dem jeweils zugrunde gelegten Körpergewicht der Kinder handelt es sich um anamnestisch erhobene oder geschätzte Gewichte, die Erhebung eines aktuellen Gewichtes war aufgrund der Schwere der Verletzungen vor Beginn der Therapie nicht möglich. Bei zwei der Patienten war retrospektiv keine Gewichtserhebung mehr möglich.

Die Kinder wurden eingeteilt in zwei Vergleichsgruppen anhand des jeweils langfristigen Outcomes (Glasgow Outcome Scale, GOS) in solche mit schlechtem (Gruppe 1, GOS I-III) und solche mit langfristig gutem Outcome (Gruppe 2, GOS IV – V).

Die Kurvenführung erfolgte bis zum Jahr 2011 papierbasiert, ab 2012 über die elektronische Kurvensysteme CareView und ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philips).

2.2 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SigmaPlot (Systat Software Inc). Angewandt wurde der t-Test für den Vergleich einzelner Daten mit Normalverteilung bzw. der Mann-Whitney-U-Test für Daten ohne Normalverteilung. Die Analyse der Veränderungen innerhalb der jeweiligen Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse für abhängige Variablen (ANOVA on Ranks).

Mittels deskriptiver Statistik wurden für alle Werte jeweils Mittelwerte, Standardabweichungen, Median und die Perzentilen 25 und 75 ermittelt und tabellarisch aufgeführt.

3 Ergebnisse

Untersucht wurden die Daten von 28 Kindern. 12 davon mussten aufgrund fehlender Daten aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Analysiert wurden 39 Episoden bei 16 Kindern im Alter von 2 Monaten bis 14 Jahren.

15 der 16 Kinder wiesen bei Aufnahme einen GCS-Wert von <8 auf, bei einem Patienten führte die Entwicklung eines EDH zu sekundärem Eintrüben nach Eintreffen in der Klinik.

Tabelle 4 - Übersicht Patienten gesamt

m: männlich, w: weiblich, Alter in Monaten, Gewicht in Kilogramm, Unfallmechanismus, Diagnose: (ICB intrakranielle Blutung; EDH: Epiduralhämatom; aSDH: Subduralhämatom, SV-Thrombose: Sinusvenenthrombose, SAB: Subarachnoidalblutung) GCS bei Aufnahme, OP: Art der Operation (HE: Hämatomausräumung; KE: Kraniektomie; EVD: externe Ventrikeldrainage) GOS bei Entlassung, GOS im Verlauf

Nr	m/w	Alter (Monate)	Gewicht (kg)	Unfall- mechanismus	Diagnose	GCS bei Aufnahme	OP	NaCl-Gaben	GOS DC	GOS FU
1	m	178	65	PKW-Unfall	ICB	6	HE KE	5	III	III
2	w	38		Sturz 4m	EDH li	7	HE	2	IV	IV
3	w	28	12,5	Pferdetritt	Kontusion	5	KE	5	II	III
4	m	47	16	Sturz 5m	Kontusion EDH re	7	HE	2	IV	V
5	m	146		Sturz 4m	aSDH Kontusion SV- Thrombose	8	KE	10	IV	V
6	m	4	7,5	Schüttel- trauma	SV-Thrombose aSDH	3	-	2	II	III
7	m	137	40	Sturz 3m	Kontusion, aSDH SV-Thrombose	10	KE HE	1	II	-
8	w	3	5	Schüttel- trauma	aSDH	3	HE EVD	2	III	III
9	m	143	50	Sturz mit Cityroller	ICB	3	-	1	III	III
10	m	161	60	Sturz 3m	Fraktur Schädelbasis SAB Kontusion	3	-	1	IV	IV
11	w	2	5	Schüttel- trauma	SDH SAB	3	KE	1		III
12	m	93	30	PKW-Unfall	SDH Kontusion	4	-	1	II	III
13	m	124	30	PKW-Unfall	EDH SDH ICB	3	KE	1	III	IV
14	w	2	3,2	Schüttel- trauma	SDH Ischämie	3	HE	2	1	
15	w	5	5	Sturz auf Kante	EDH	8	HE	2	V	V
16	m	20	15	Sturz aus 2. Stock	SDH Kalottenfraktur	3	KE	1	II	IV

Für eine direkte Vergleichsanalyse wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt. Gruppe 1 besteht aus 9 Kindern, bei denen zum Zeitpunkt der Entlassung und falls verfügbar langfristig ein GOS von I-III erhoben wurde. Dies wurde als schlechtes Ergebnis (unfavorable outcome) gewertet.

Tabelle 5 - Gruppe 1 unfavorable outcome

Nr	m/w	Alter (Monate)	Gewicht (kg)	Unfall- mechanismus	Diagnose	GCS bei Aufnahme	OP	NaCl-Gaben	GOS DC	GOS FU
1	m	178	65	PKW-Unfall	ICB	6	HE KE	5	III	III
3	w	28	12,5	Pferdetritt	Kontusion	5	KE	5	II	III
6	m	4	7,5	Schüttel- trauma	SV-Thrombose aSDH	3	-	2	II	III
7	m	137	40	Sturz 3m	Kontusion, aSDH SV-Thrombose	10	KE HE	1	II	-
8	w	3	5	Schüttel- trauma	aSDH	3	HE EV D	2	III	III
9	m	143	50	Sturz mit Cityroller	ICB	3	-	1	III	III
11	w	2	5	Schüttel- trauma	SDH SAB	3	KE	1		III
12	m	93	30	PKW-Unfall	SDH Kontusion	4	-	1	II	III
14	w	2	3,2	Schüttel- trauma	SDH Ischämie	3	HE	2	1	

Sieben Kinder mit einem GOS von IV oder V und damit gutem langfristigem Ergebnis wurden in Gruppe 2 (favorable outcome) zusammengefasst.

Tabelle 6 - Gruppe 2 favorable outcome

Nr	m/w	Alter (Monate)	Gewicht (kg)	Unfall- mechanismus	Diagnose	GCS bei Aufnahme	OP	NaCl-Gaben	GOS DC	GOS FU
2	w	38		Sturz 4m	EDH li	7	HE	2	IV	IV
4	m	47	16	Sturz 5m	Kontusion EDH re	7	HE	2	IV	V
5	m	146		Sturz 4m	aSDH Kontusion SV- Thrombose	8	KE	10	IV	V
10	m	161	60	Sturz 3m	Fraktur Schädelbasis SAB Kontusion	3	-	1	IV	IV
13	m	124	30	PKW-Unfall	EDH SDH ICB	3	KE	1	III	IV
15	w	5	5	Sturz auf Kante	EDH	8	HE	2	V	V
16	m	20	15	Sturz aus 2. Stock	SDH Kalottenfraktur	3	KE	1	II	IV

Hauptunfallmechanismus waren Stürze (n=8) aus bis zu 5m Höhe, gefolgt von nichtakzidentellen SHT (Schütteltrauma, n=4), PKW-Unfällen (n=3) und einem Pferdetritt. Bei 15 von 16 Patienten war der erste dokumentierte GCS bereits <8, in einem Fall führte eine Blutung zu sekundärem Eintrüben nach initialem GCS von 10. Bei 12 der 16 Patienten wurde eine neurochirurgische Intervention zur Dekompression oder Hämatomausräumung bzw. Anlage einer externen Ventrikeldrainage durchgeführt, 4 Kinder erhielten lediglich die Anlage einer ICP-Sonde mittels Minitrepanation auf der Kinderintensivstation.

Der Einschluss in die Studie erfolgte bei einem GCS <8 und Vorhandensein eines Neuromonitoring mittels ICP-Sonde, arterieller Druckmessung und Analyse per ICM+-Software. Die Therapie erfolgte nach Stationsstandard in Anlehnung an die zum Zeitpunkt der Therapie gültigen internationalen Richtlinien und beinhaltete eine neuroprotektiv tiefe Analgosedierung, Normothermie und Normokapnie sowie ein

Kreislaufmanagement mit Volumen- und Vasopressortherapie. (Adelson et al., 2003, Kochanek et al., 2012)

Insgesamt konnten 39 Episoden erhoben werden, für die eine Überwachung in den folgenden 6 Stunden ohne weitere Intervention vorlag.

Bei 12 der 16 untersuchten Patienten erfolgte die operative Therapie einer konservativ nicht beherrschbaren ICP-Erhöhung in Form von Hämatomausräumung und/oder Dekompressionskraniektomie.

3.1 Pressure Reactivity Index (PRx)

Tabelle 7 - PRx Gruppe 1 (unfavorable Outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	0,243	0,405	0,257	-0,106	0,665
1	0,105	0,424	0,215	-0,24	0,435
2	0,239	0,376	0,215	-0,0552	0,514
3	0,109	0,405	0,0314	-0,19	0,327
4	0,0267	0,357	0,0558	-0,201	0,268
5	0,0545	0,434	0,0834	-0,275	0,254
6	0,104	0,405	0,015	-0,0886	0,25

Tabelle 8 - PRx Gruppe 2 (favorable Outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	0,147	0,321	0,0536	-0,0956	0,477
1	-0,0305	0,131	-0,0441	-0,142	0,0722
2	-0,0296	0,319	-0,0405	-0,249	0,102
3	-0,0442	0,252	-0,0865	-0,198	0,106
4	-0,12	0,286	-0,163	-0,277	0,0845
5	-0,136	0,197	-0,147	-0,249	0,0447
6	-0,149	0,248	-0,168	-0,373	0,0186

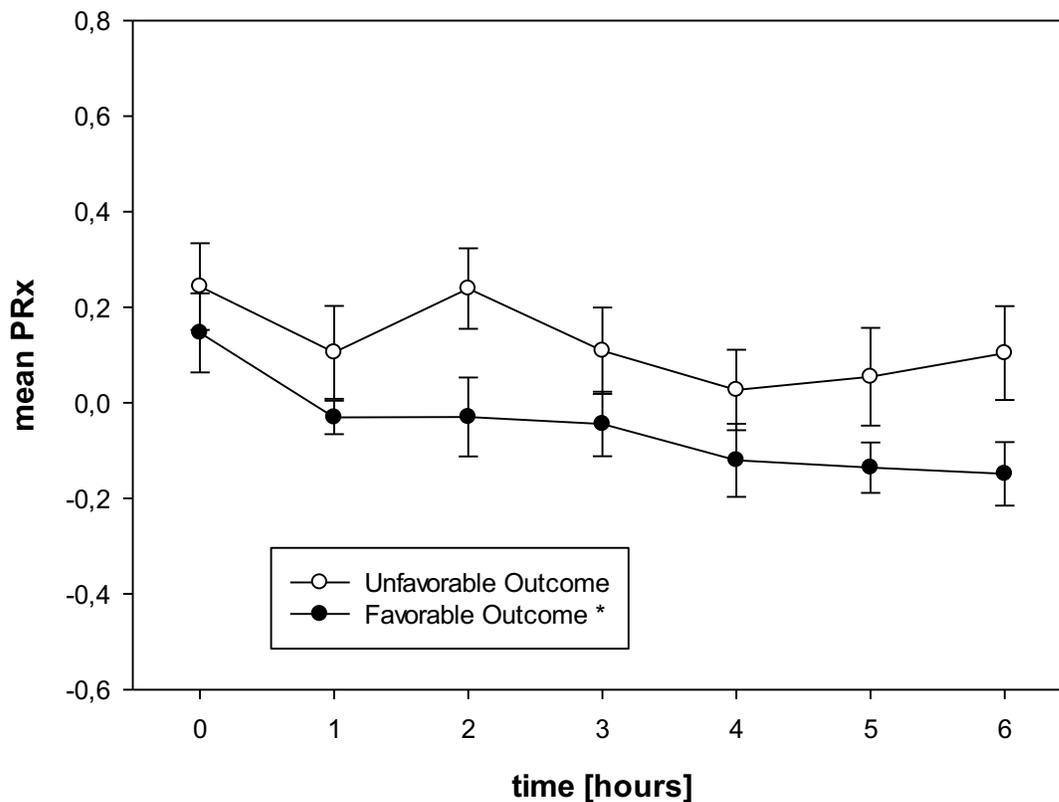


Abbildung 6 - mean PRx Baseline bis Stunde 6 $*p < 0,05$
nach (Zipfel et al., 2021a)

Die Analyse des PRx in den Gruppen 1 (Unfavorable Outcome) und 2 (Favorable Outcome) zeigt keinen signifikanten Unterschied vor Intervention ($p = 0,45$).

Im Verlauf innerhalb der Gruppen zeigt sich keine signifikante Änderung von Baseline (Stunde 0) bis Stunde 6 bei Kindern der Gruppe 1 ($p = 0,535$) jedoch ein signifikanter Abfall in Gruppe 2 ($p = 0,048$).

Ebenfalls nicht signifikant ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt Stunde 6, obwohl der Abstand gegenüber den Baseline-Werten deutlich größer wird ($p = 0,051$).

3.2 Intrakranieller Druck

Tabelle 9 - ICP Gruppe 1 (unfavorable Outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	21,288	5,776	22,581	16,55	25,595
1	15,478	4,169	15,959	14,27	19,366
2	18,171	7,051	17,406	14,652	23,297
3	18,968	6,35	19,436	14,503	23,493
4	19,803	7,655	19,217	16,264	21,869
5	17,061	6,654	17,28	11,94	23,336
6	16,597	6,174	17,748	13,465	20,538

Tabelle 10 - ICP Gruppe 2 (favorable Outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	22,199	7,434	22,251	15,645	25,722
1	17,199	5,247	17,658	12,203	21,638
2	14,023	3,051	14,349	11,68	16,033
3	14,788	4,605	13,523	11,844	18,446
4	15,236	4,285	15,12	12,55	17,973
5	13,577	3,871	14,67	10,171	16,486
6	14,354	4,257	13,605	11,575	18,374

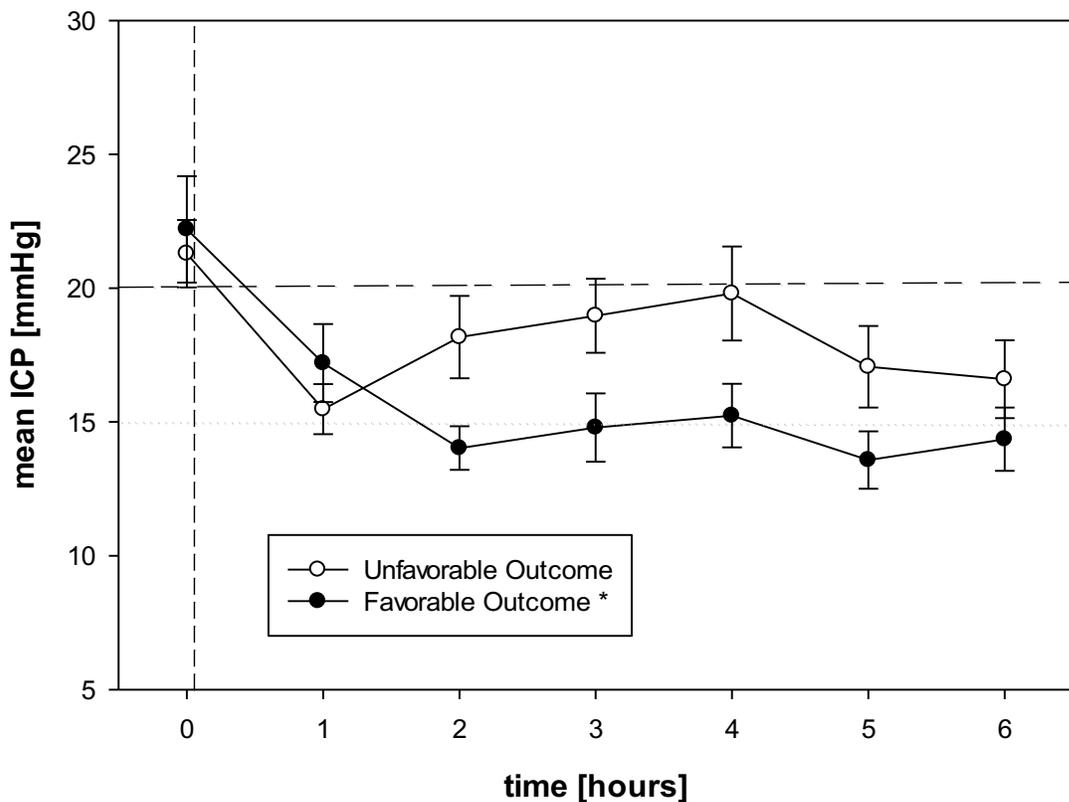


Abbildung 7 - mean ICP Baseline bis Stunde 6 * $p < 0,05$ nach (Zipfel et al., 2021a)

Die Analyse des ICP in den Gruppen 1 (Unfavorable Outcome) und 2 (Favorable Outcome) zeigt keinen signifikanten Unterschied vor Intervention ($p = 0,686$).

Im Verlauf innerhalb der Gruppen zeigt sich keine signifikante Änderung von Baseline (Stunde 0) bis Stunde 6 bei Kindern der Gruppe 1 ($p = 0,071$) jedoch ein signifikanter Abfall in Gruppe 2 ($p < 0,001$).

Am Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes (Stunde 6) findet sich wiederum kein signifikanter Unterschied im ICP zwischen den Gruppen ($p = 0,269$).

Der Abfall des ICP innerhalb der ersten Stunde nach Intervention war in beiden nicht signifikant.

3.3 Zerebraler Perfusionsdruck

Tabelle 11 - CPP Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	53,387	10,114	53,614	48,704	57,211
1	58,569	8,345	58,987	54,502	61,443
2	57,884	9,403	56,938	51,877	61,69
3	57,853	9,51	57,956	53,29	64,027
4	57,238	10,944	57,118	53,801	63,465
5	58,072	11,202	57,297	52,363	64,409
6	57,25	11,419	57,22	50,302	64,514

Tabelle 12 - CPP Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	58,957	7,818	59,092	53,531	64,591
1	63,616	7,393	65,084	59,672	69,463
2	62,931	5,979	64,69	57,99	68,389
3	63,497	7,359	64,745	60,622	68,035
4	63,879	7,01	65,491	61,702	68,699
5	62,058	7,905	64,423	55,605	68,567
6	62,1	7,492	63,073	54,954	68,586

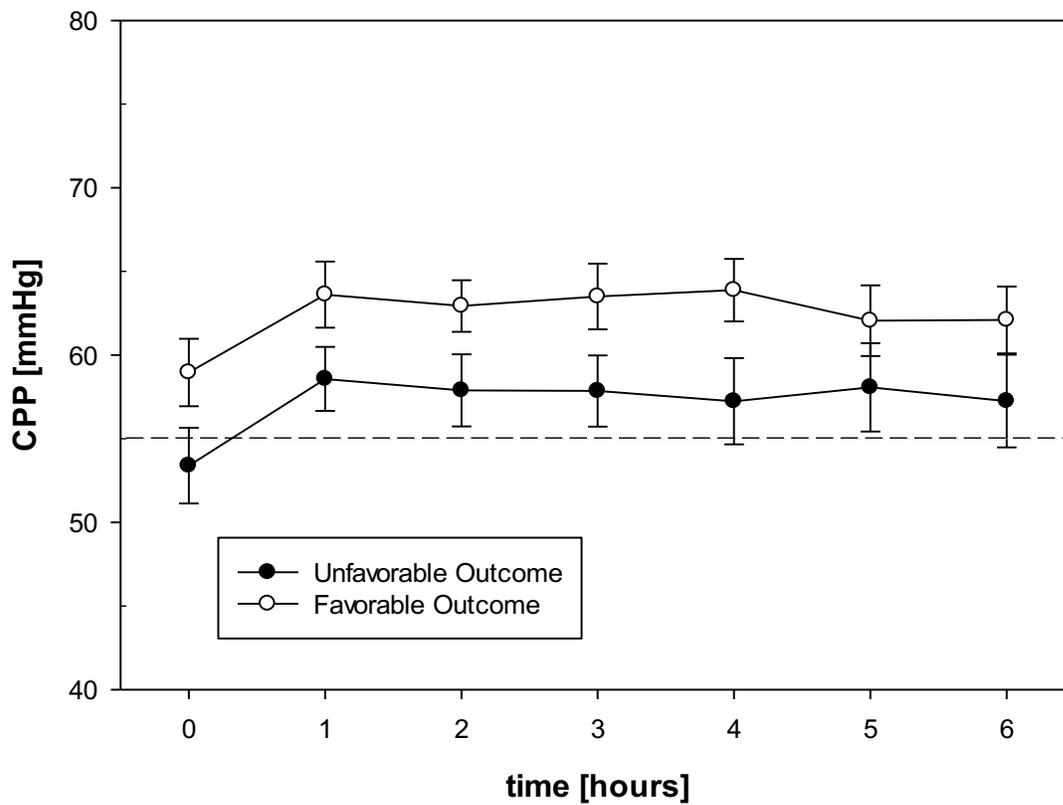


Abbildung 8 - mean CPP Baseline bis Stunde 6 (Zipfel et al., 2021a)

Die Analyse der CPP-Werte ergab keinen signifikanten Unterschied vor Intervention ($p = 0,086$). In keiner der beiden Gruppen trat eine signifikante Veränderung im Verlauf des Beobachtungszeitraumes auf (Gruppe 1 $p = 0,463$; Gruppe 2 $p = 0,453$). Ebenfalls nicht signifikant war der Unterschied zwischen beiden Gruppen in Stunde 6 ($p = 0,183$).

3.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

Tabelle 13 - MAP Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	74	13,499	74,5	69,75	81,25
1	74,947	11,979	72	66	81
2	71,737	10,508	72	63	81
3	77,556	14,778	79	67,75	85
4	78,235	13,012	83	71,5	86
5	79,75	8,737	80	75	85
6	77,444	13,035	80	70,75	86,5

Tabelle 14 - MAP Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	81	11,116	87	69	89
1	78,833	9,395	81	72,5	83,5
2	77,158	10,777	79	73	83
3	78,789	10,518	80	71	87
4	81,588	9,274	81	75	88
5	77,059	10,574	75	70,5	83
6	77,824	8,705	79	70	83,5

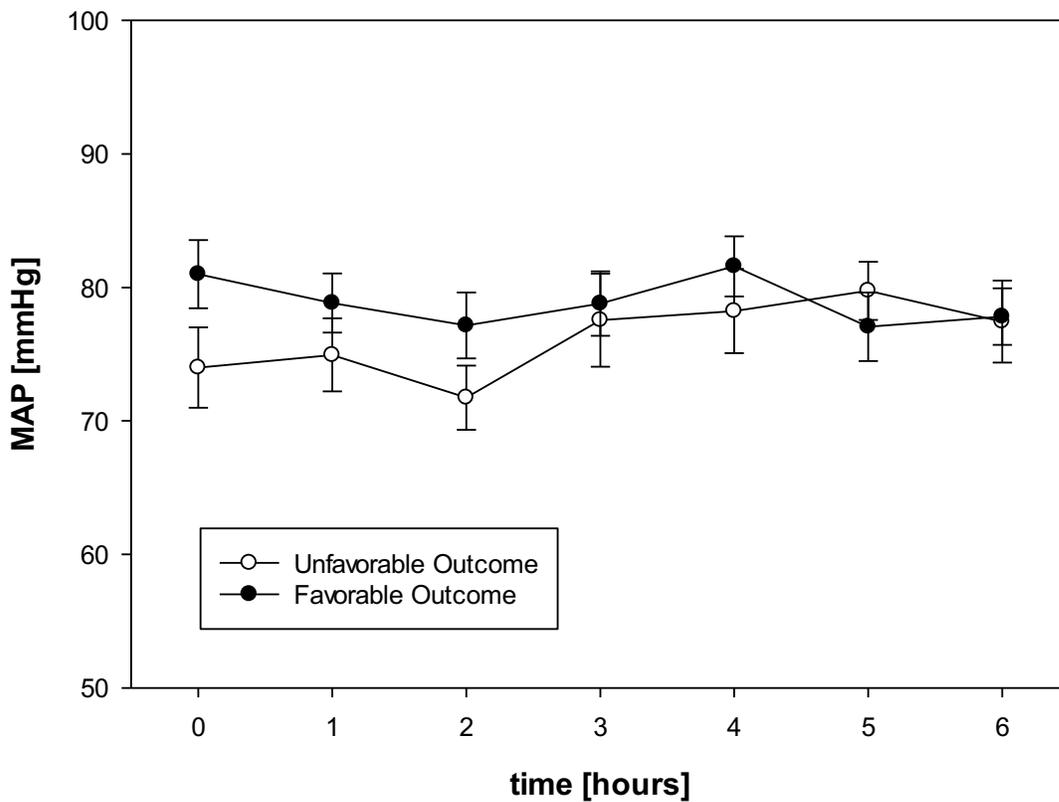


Abbildung 9 - mean MAP Baseline bis Stunde 6

Die mittleren arteriellen Blutdruckwerte zeigten keinen signifikanten Unterschied vor Intervention ($p = 0,1$). In keiner der Gruppen trat eine signifikante Änderung im Beobachtungszeitraum auf (Gruppe 1 $p = 0,494$; Gruppe 2 $p = 0,845$). Ebenfalls nicht signifikant war der Unterschied nach 6 Stunden ($p = 0,921$).

3.5 Herzfrequenz

Tabelle 15 - HF Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	98,1	23,628	96,5	79	115
1	99,579	26,586	99	75	112
2	98,421	25,2	98	75	113
3	97,158	26,403	100	70	111
4	91,765	26,987	89	74	110,5
5	90,875	25,568	96	63,5	110
6	92,444	29,81	92	64	113,25

Tabelle 16 - HF Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	92,632	21,048	93	80	103
1	93,111	16,478	94	81,75	104,5
2	94	17,957	100	76	110
3	93,684	20,897	95	74	104
4	94,471	17,033	98	81,5	103,5
5	93,412	15,996	96	80	102,5
6	94,647	17,255	97	82,5	105

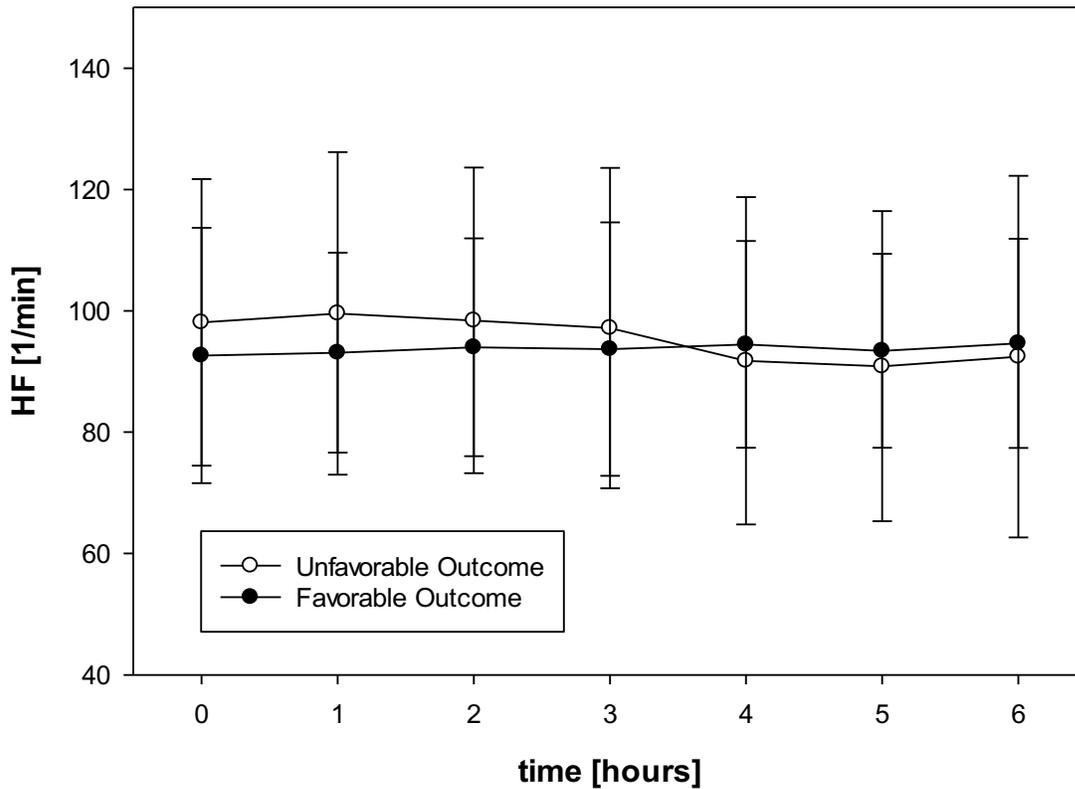


Abbildung 10 - mean HF Baseline bis Stunde 6

Auch die mittlere Herzfrequenz zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen vor Intervention ($p = 0,451$). In keiner der beiden Gruppen trat eine signifikante Veränderung im Rahmen des Beobachtungszeitraumes auf (Gruppe 1 $p = 0,863$; Gruppe 2 $p = 1$). Am Ende des Beobachtungszeitraum bestand weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,792$).

3.6 pH

Tabelle 17 - pH Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	7,421	0,0487	7,43	7,39	7,46
1	7,426	0,051	7,435	7,385	7,473
2	7,443	0,0263	7,43	7,42	7,465
3	7,433	0,0481	7,435	7,405	7,465
4	7,435	0,0211	7,44	7,42	7,45
5	7,43	0,0412	7,44	7,4	7,455
6	7,436	0,0363	7,43	7,4	7,453

Tabelle 18 - pH Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	7,405	0,0564	7,395	7,367	7,433
1	7,407	0,0414	7,4	7,378	7,445
2	7,414	0,0417	7,41	7,385	7,435
3	7,418	0,0317	7,42	7,41	7,43
4	7,424	0,0373	7,42	7,395	7,46
5	7,418	0,0239	7,42	7,4	7,425
6	7,404	0,0541	7,41	7,355	7,445

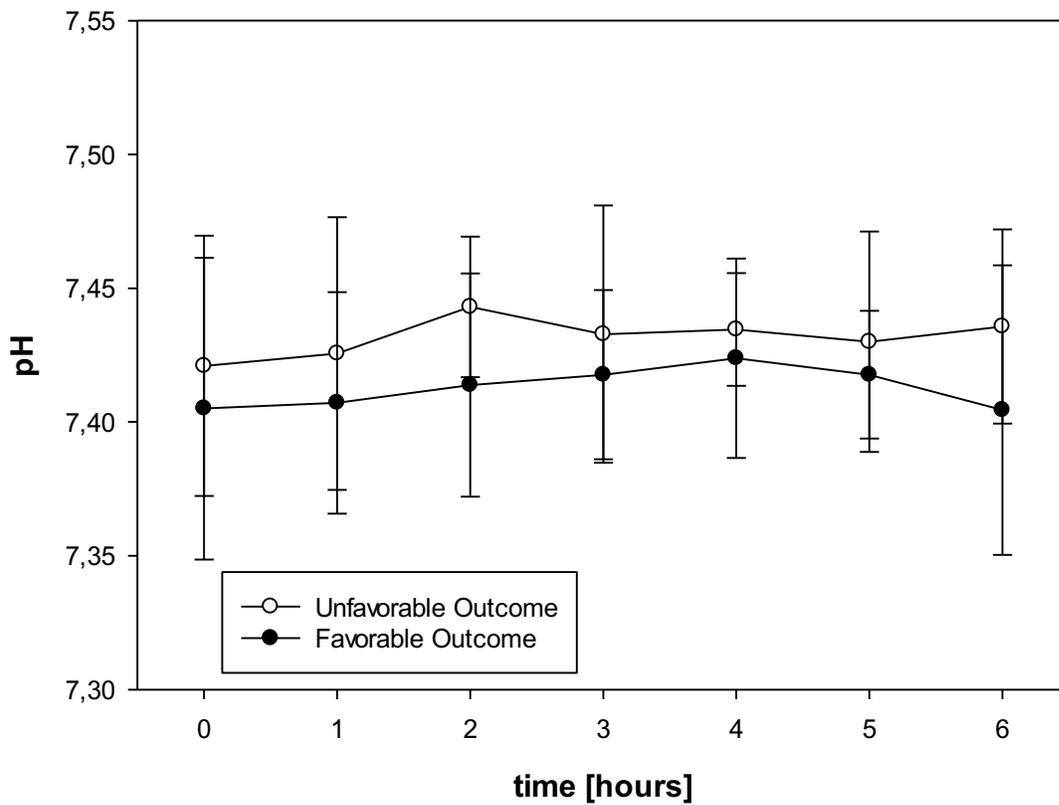


Abbildung 11 - mean pH Baseline bis Stunde 6

Es bestand kein signifikanter Unterschied in pH zwischen den Gruppen vor Intervention ($p = 0,354$). In keiner der beiden Gruppen trat eine signifikante Änderung nach Intervention auf (Gruppe 1 $p = 0,826$; Gruppe 2 $p = 0,752$). Der Unterschied nach 6 Stunden war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,111$).

3.7 Arterielle Sauerstoffsättigung

Tabelle 19- aSO₂ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	97,87	0,96	98	97	98,575
1	96,862	3,429	97,75	97	98
2	97,723	1,099	97,1	97	99
3	97,193	2,495	98	97	98,425
4	97,608	1,375	97,9	96,5	98,5
5	97,333	1,5	98	96	98
6	97,55	1,53	98	96,75	98,55

Tabelle 20 - aSO₂ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	97,067	1,178	97	96	98,025
1	95,779	1,757	96	95	97
2	97,169	1,371	97	96	98,225
3	96,769	0,725	97	96	97
4	97,429	1,302	97,95	96	98,15
5	97,231	1,678	97	96	98,5
6	97,7	1,266	98	97	98,7

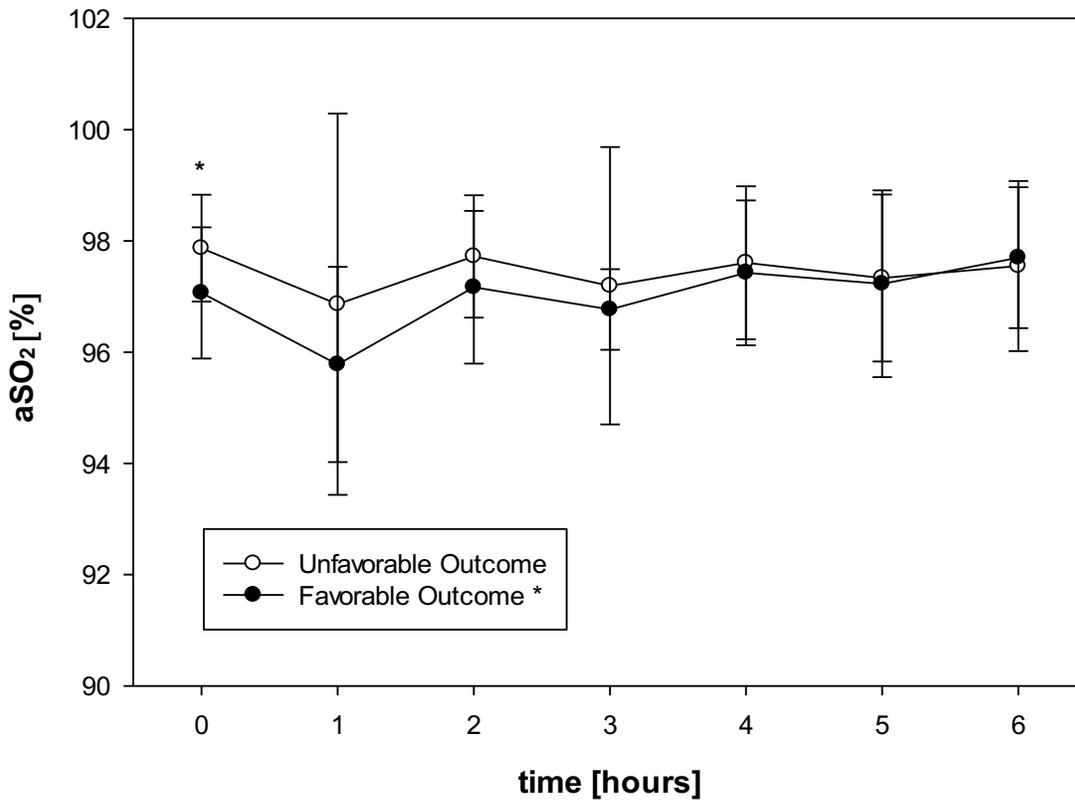


Abbildung 12 - mean aSO₂ Baseline bis Stunde 6 *p<0,05

Die arterielle Sättigung vor Intervention war statistisch signifikant niedriger in Gruppe 2 (p = 0,026). Ebenfalls signifikant war der Anstieg in Gruppe 2 über den Beobachtungszeitraum (p = 0,018). Die Änderung in Gruppe 1 (p = 0,971) und der Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,802) nach 6 Stunden war nicht signifikant.

3.8 Arterieller CO₂-Partialdruck

Tabelle 21 - pCO₂ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	36,385	4,85	35,15	33	39,75
1	35,356	5,23	34,95	31,025	38,5
2	37,269	11,149	35	32,9	36,65
3	33,15	4,174	34	30,25	36,25
4	34,069	4,129	33,9	30	37
5	36,444	4,586	35	33	40,5
6	34,771	2,921	36	31,45	37,15

Tabelle 22 - pCO₂ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	36,5	4,344	36	32,75	39,7
1	37,236	3,66	37,5	33,75	40,075
2	36,7	4,071	37	35,05	38,5
3	37,154	2,853	37	35	39
4	36,223	3,541	36	33,5	40
5	38,808	4,069	39	36	41,5
6	39,256	4,29	39	35,85	42,8

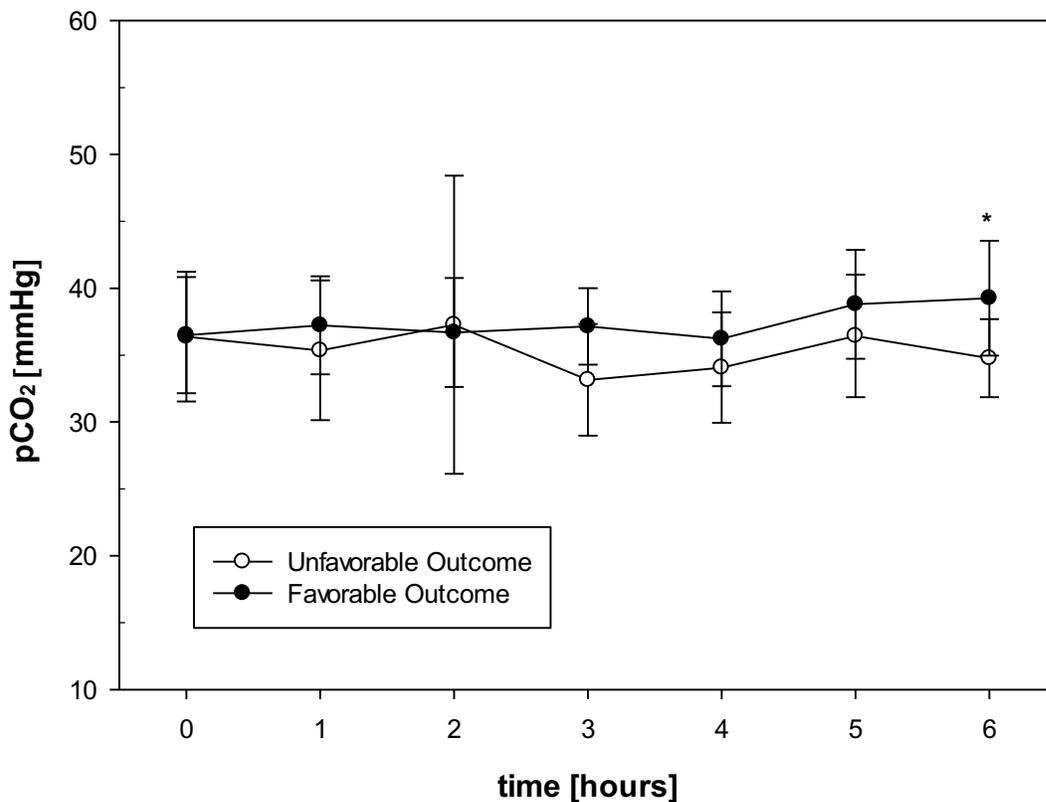


Abbildung 13 - mean pCO₂ Baseline bis Stunde 6

*p<0,05

Der arterielle CO₂-Partialdruck weist einen nicht signifikanten Unterschied vor Intervention ($p = 0,93$) und keine signifikanten Änderungen im Verlauf beider Gruppen auf (Gruppe 1 $p = 0,692$; Gruppe 2 $p = 0,391$). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant am Ende des Beobachtungszeitraumes nach 6 Stunden ($p = 0,007$) mit niedrig normalen Werten in Gruppe 1 und Normokapnie in Gruppe 2.

3.9 Bicarbonat (HCO_3^-)

Tabelle 23 - HCO_3^- Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	23,47	3,186	23,05	22	25
1	22,962	3,676	23,25	22	24,15
2	23,369	3,786	23	22,2	26
3	22,45	3,265	23	21,75	24,25
4	23,423	3,661	24	22,9	24,85
5	22,778	4,577	23	22	25,5
6	23,707	3,741	24	22,75	26,25

Tabelle 24 - HCO_3^- Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	23,971	2,973	23	22	25
1	23,45	1,882	24	22,575	25
2	23,392	1,549	23,7	22	25
3	23,769	1,536	24	22,5	25
4	23,75	1,31	24	22,25	25
5	24,646	1,51	25	23,5	25,5
6	23,922	1,741	23,8	22,5	25

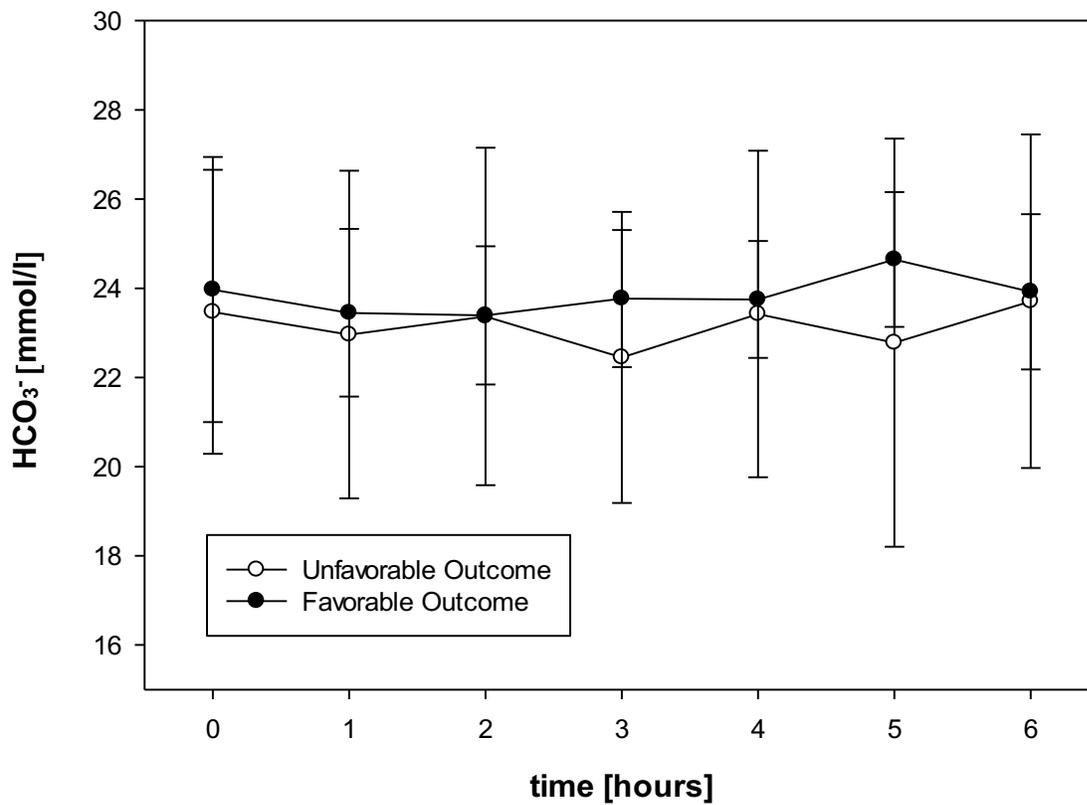


Abbildung 14 - HCO_3^- Baseline bis Stunde 6

Die Serumbicarbonatwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede vor Intervention, im Verlauf beider Gruppen oder 6 Stunden nach Intervention. (Baseline $p = 0,902$; Gruppe 1 $p = 0,923$; Gruppe 2 $p = 0,632$; Stunde 6 $p = 0,8$).

3.10 Base Excess (BE)

Tabelle 25 - BE Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	-0,605	2,636	-0,45	-1,975	0,825
1	-0,994	2,939	-0,8	-2,75	-0,3
2	-0,462	2,853	-1,3	-2,85	2,05
3	-1,686	2,893	-1,65	-3,075	-0,125
4	-0,677	1,816	-0,8	-2	0,4
5	-0,256	2,802	-1,2	-1,85	1,75
6	-0,0571	1,973	-1,1	-1,525	1,7

Tabelle 26 - Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	-1,041	2,279	-1,5	-2,85	0,9
1	-0,721	2,333	-0,4	-2,025	1,25
2	-0,754	1,958	-1	-2,4	0,9
3	-0,538	1,795	-0,1	-2,1	0,85
4	-0,585	1,78	-1	-1,9	1,25
5	0,585	1,69	0,5	-0,7	1,6
6	-0,156	1,812	-0,5	-1,6	1

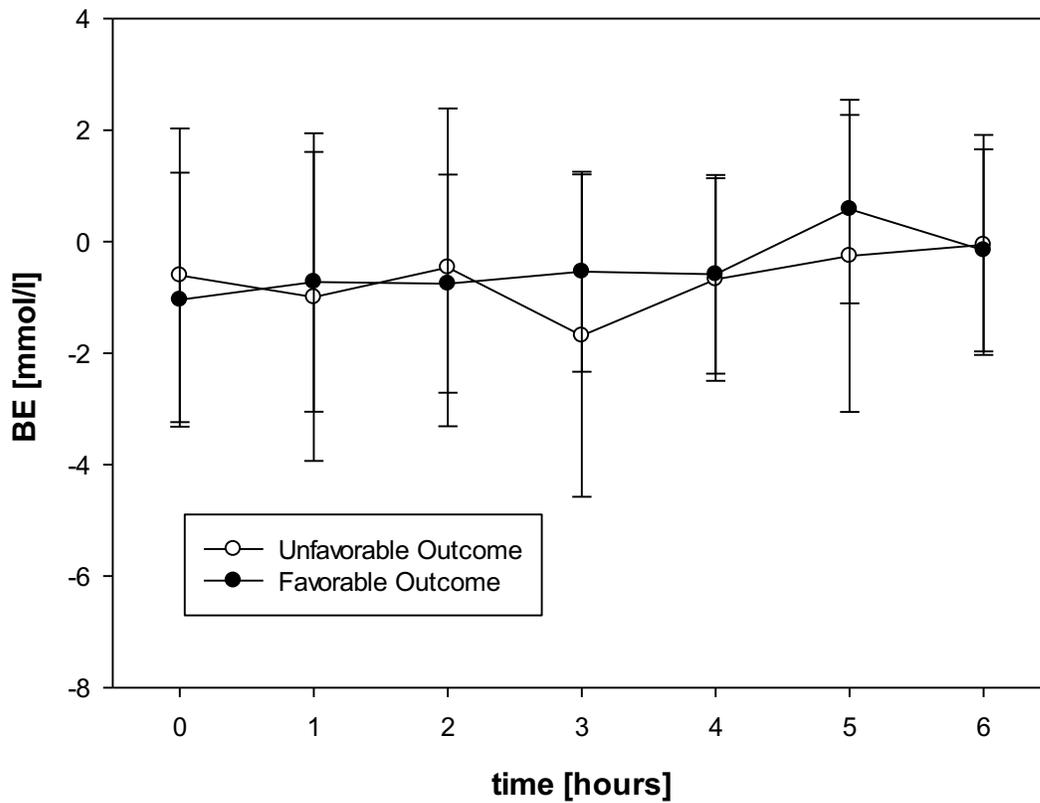


Abbildung 15 - mean BE Baseline bis Stunde 6

Der Base Excess zeigte keinen signifikanten Unterschied vor Intervention, im Verlauf beider Gruppen oder 6 Stunden nach Intervention. (Baseline $p = 0,597$; Gruppe 1 $p = 0,778$; Gruppe 2 $p = 0,454$; Stunde 6 $p = 1$).

3.11 Serumnatrium (sNa⁺)

Tabelle 27 – sNa⁺ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	145,65	9,954	144,5	141	147
1	150,188	10,483	148	144	150
2	146,769	3,219	147	144	150
3	147,143	6,758	145,5	144,5	148,25
4	148,154	9,468	147	142,5	150
5	147,556	3,909	148	145	149,5
6	145	3,942	144,5	141	148,25

Tabelle 28 – sNa⁺ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Gruppe 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	149,375	4,129	148	146,25	151,75
1	151,571	4,702	151	148,75	154
2	148,692	6,019	150	146	153
3	150	3,109	150	149	152,5
4	148,769	6,966	150	147	152,5
5	150,308	4,662	150	147,5	153,5
6	150,111	3,408	151	146,5	153

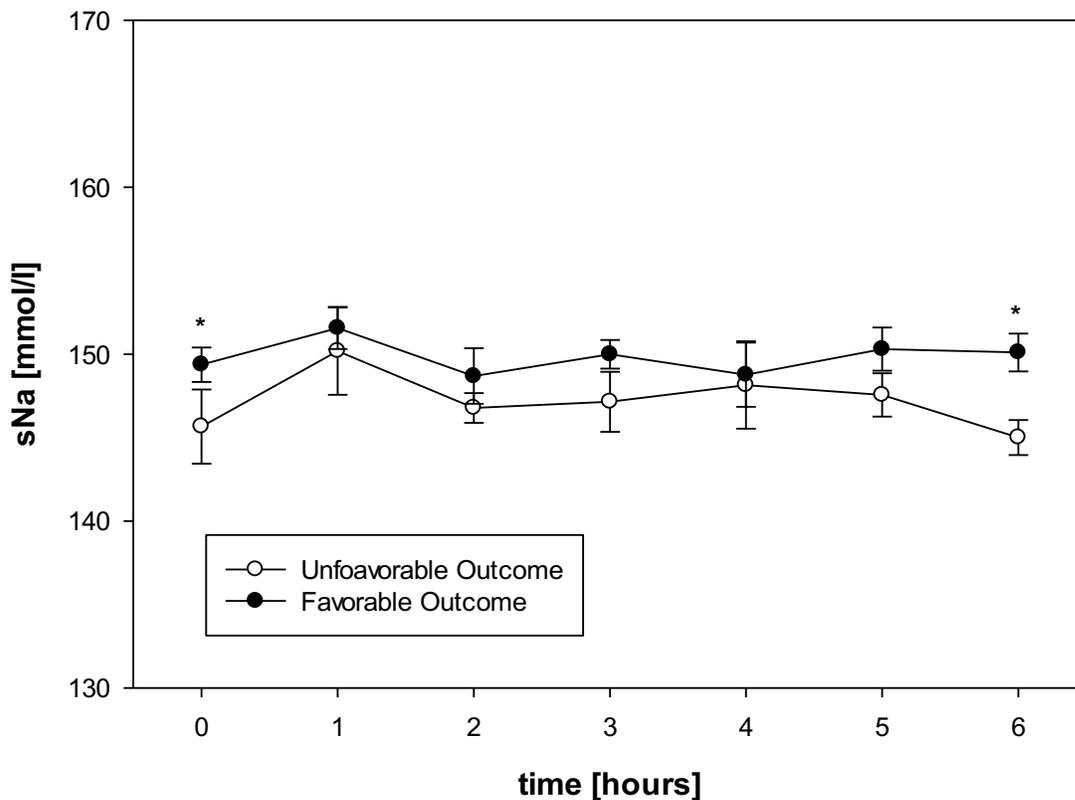


Abbildung 16 – sNa⁺ Baseline bis Stunde 6 *p<0,05 nach (Zipfel et al., 2021a)

Das Serumnatrium war signifikant höher in Gruppe 2 sowohl an Baseline (p = 0,003) als auch in Stunde 6 (p = 0,004). Innerhalb der Gruppen bestand keine signifikante Änderung im Verlauf des Beobachtungszeitraumes (Gruppe 1 p = 0,211; Gruppe 2 p = 0,785).

3.12 Serumchlorid (sCl⁻)

Tabelle 29 – sCl⁻ Gruppe 1 (unfavorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	115,6	10,359	113,5	110,25	116,75
1	118,688	10,675	115	114	119,5
2	115,615	4,292	116	114	118,5
3	118,286	7,68	117	114,75	119
4	118,769	9,001	117	114,5	118,5
5	116,667	3,64	117	113	119,5
6	114,071	3,872	115	112,75	116

Tabelle 30 – sCl⁻ Gruppe 2 (favorable outcome) Baseline bis Stunde 6

time (h)	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
0	117,5	4,656	118	113	120,25
1	118,643	4,781	118,5	114	122,5
2	118,385	5,14	116	114	122
3	117,231	4,226	117	114,5	120
4	117,462	5,27	116	112,5	122,5
5	116,462	5,84	117	112,5	119,5
6	116	3,742	115	113	118

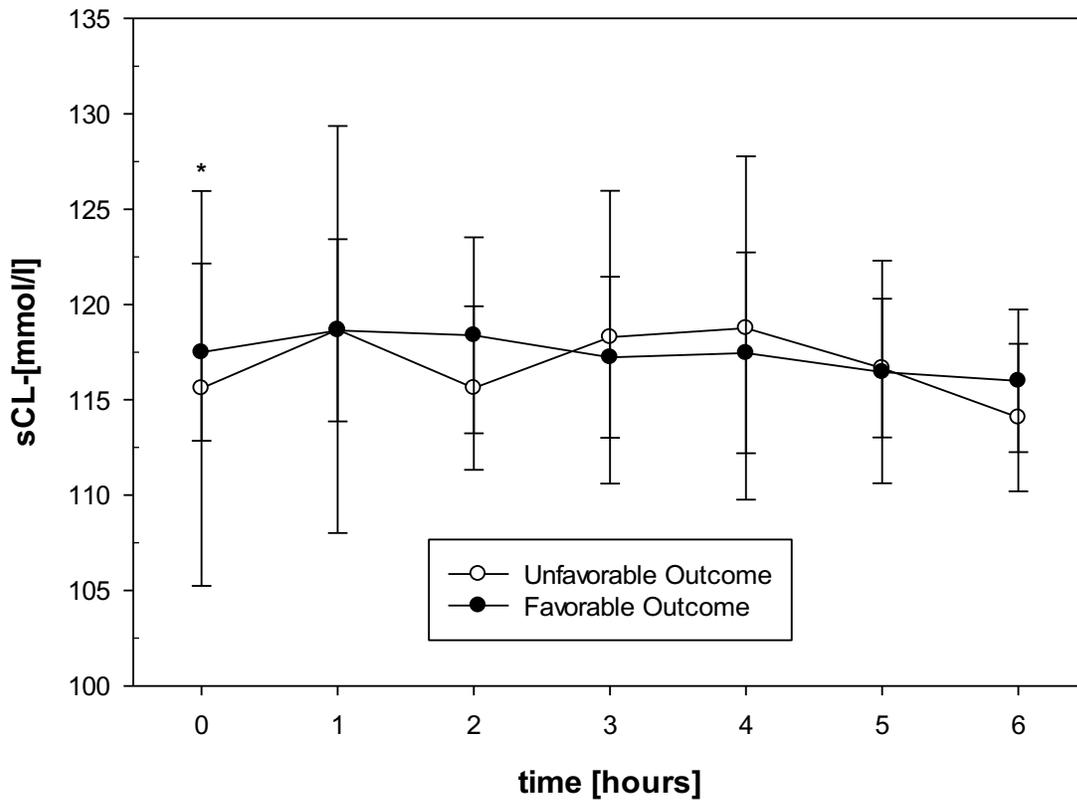


Abbildung 17 - sCl⁻ Baseline bis Stunde 6

Die Serum-Chlorid-Werte zeigen vor Intervention einen signifikanten Unterschied ($p = 0,046$), nach Gabe hypertoner Kochsalzlösung jedoch weder einen signifikanten Unterschied in Stunde 6 ($p = 0,251$) noch signifikante Veränderungen innerhalb der Gruppen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes (Gruppe 1 $p = 0,175$; Gruppe 2 $p = 0,855$).

3.13 Dosierung hypertone Kochsalzlösung

Tabelle 31 - NaCl-Dosierung in mmol/kg Gruppe 1 (unfavorable outcome)

	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
NaCl mmol/kg	2,47	1,487	2	1,71	2,813

Tabelle 32 - NaCl-Dosierung in mmol/kg Gruppe 2 (favorable outcome)

Gruppe	Mean	Std Dev	Median	25%	75%
NaCl mmol/kg	2,387	0,513	2,188	2	3

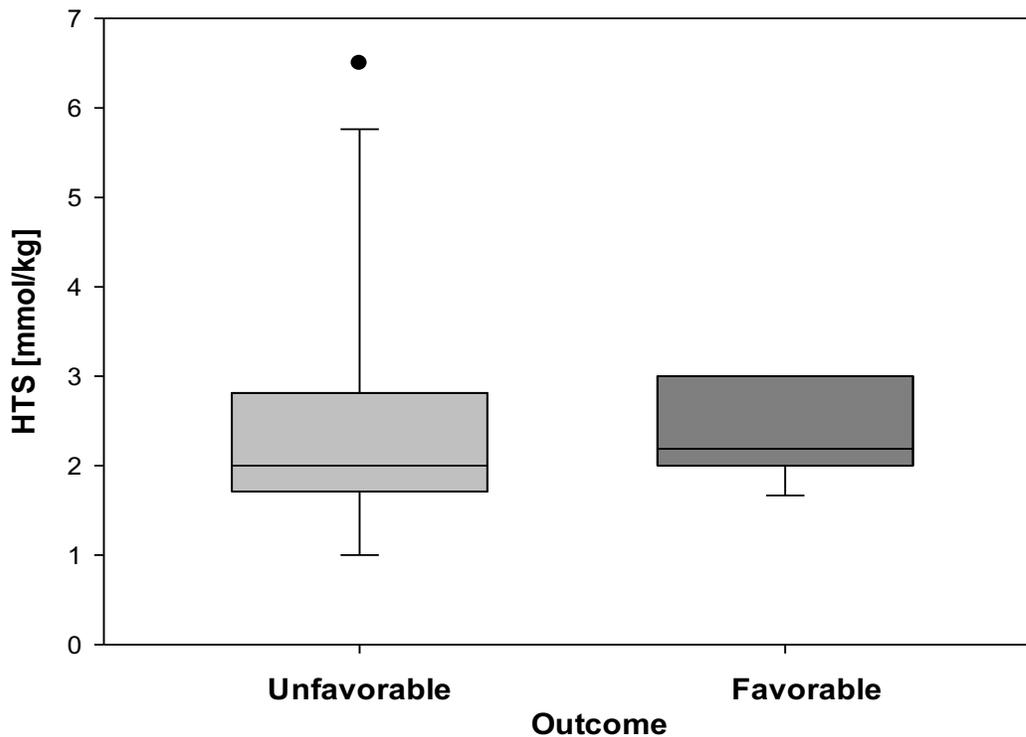


Abbildung 18 - Dosierung hypertone Kochsalzlösung (HTS) in mmol/kg nach (Zipfel et al., 2021a)

Die durchschnittliche Dosis der NaCl-Zufuhr betrug in beiden Gruppen 2,3-2,5mmol/kg ohne statistisch signifikanten Unterschied. Lediglich die Variabilität war größer in Gruppe 1.

4 Diskussion

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von 28 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma ausgewertet, die in den Jahren 2009 bis 2018 auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Tübingen behandelt wurden. Aufgrund fehlender Daten im Neuromonitoring mussten 12 Patienten ausgeschlossen werden. Bei 16 Patienten mit invasivem Neuromonitoring konnten wir 39 Gaben hypertoner Kochsalzlösung auswerten. Für alle Episoden standen im Anschluss Daten aus einem Beobachtungszeitraum von 6 Stunden zur Verfügung, jeweils ohne weitere HTS- oder Mannitolgabe. Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte ein direkter Vergleich der Parameter ICP, CPP und PRx sowie der zusätzlichen Parameter mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HF), pH, arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2), arterieller CO_2 -Partialdruck (pCO_2), Bicarbonat (HCO_3^-), Base Excess (BE), Serumnatrium (sNa^+) und Serumchlorid (sCl^-) zwischen den Gruppen mit schlechtem (Gruppe 1, unfavorable outcome) und gutem (Gruppe 2, favorable outcome) Outcome. Die Einteilung wurde nach Glasgow Outcome Scale vorgenommen. Für die Gruppenzuordnung galt ein GOS von 1-3 als schlecht, ein GOS von 4-5 als gut. (Adelson et al., 2011)

Alle Patienten erhielten hypertone Kochsalzlösung in einer Dosierung von 2,3-2,5mmol/kg Körpergewicht als Einzeldosis pro Gabe, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht nicht.

Indikation für die ICP-Therapie mit HTS war ein ICP von $>15-20$ mmHg. Wiederholte Reevaluationen des Therapieregimes in Anlehnung an die aktuellen internationalen Guidelines und neue wissenschaftliche Erkenntnisse führten in den letzten Jahren zu einer Senkung des ICP-Zielwertes auf 15mmHg bei Kindern bis 15 Jahre.

Guiza et al. konnten feststellen, dass ein erhöhter ICP von 20mmHg bereits nach 8 Minuten zu irreversiblen sekundären Schädigungen führt und daher vermieden werden muss. Für ICP-Werte um 15mmHg liegt diese Zeit bei ca. 48 Minuten, eine

längere Zeit mit Werten um 15mmHg wiederum hat bereits eine schlechtere Prognose. (Guiza et al., 2015)

Der Mittelwert für den ICP vor Intervention war in beiden Gruppen >20mmHg.

In allen Fällen konnte dosisunabhängig eine Senkung unter 20mmHg bei krisenhaften ICP-Spitzen innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung erreicht werden. (Zipfel et al., 2021a)

Bei allen Patienten konnte entsprechend der aktuellen und langjährigen Studienlage eine Wirksamkeit hypertoner Kochsalzlösung für eine Senkung erhöhter Hirndruckwerte gezeigt werden. (Fisher et al., 1992, Khanna et al., 2000, Zipfel et al., 2021a)

Auffällig ist in Gruppe 1 (unfavorable outcome) eine nach Intervention rasch wiedereinsetzende Verschlechterung mit steigenden ICP-Werten ab Stunde 2 und dem Ausbleiben einer signifikanten Veränderung im Verlauf des jeweiligen Beobachtungszeitraumes. In Absolutwerten erreichten die Patienten jedoch auch in dieser Gruppe im Beobachtungszeitraum nicht den zum Therapiezeitpunkt als kritisch definierten Wert von 20mmHg und erhielten daher keine erneute Intervention. Die Gruppe 2 (favorable outcome) dagegen zeigt eine in sich signifikante Reduktion des Hirndruckes sowie das Verbleiben der ICP-Werte im Zielbereich über den gesamten beobachteten Zeitraum von 6 Stunden. (Zipfel et al., 2021a)

Die Wirksamkeit hypertoner Kochsalzlösung in der Hirndrucktherapie wurde bereits mehrfach belegt und fließt in die aktuellen Richtlinien für das Management von schweren SHT bei Kindern ein. (Kochanek et al., 2019, Adelson et al., 2003, Fisher et al., 1992, Khanna et al., 2000, Shein et al., 2016)

In der vorliegenden Studie zeigt sich jedoch, dass eine kurzfristige Besserung in der ersten Stunde nach Intervention und auch das Verbleiben unter den festgelegten Grenzwerten nicht notwendigerweise mit einem guten Outcome korreliert. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in den im Behandlungszeitraum noch geltenden Grenzwerten von 20mmHg für alle Altersklassen. In den Stunden 2-6 nach

Intervention lag der ICP für Kinder der Gruppe 2 tendenziell niedriger als in Gruppe 1, der mittlere ICP lag meist knapp unter 15mmHg während in Gruppe 1 der mittlere ICP zwischen 15 und 20mmHg lag. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand jedoch nicht. In unserer Abteilung wurden die Zielwerte inzwischen entsprechend angepasst, es werden ICP-Werte von maximal 15mmHg angestrebt. Sichere Daten über die möglicherweise nochmals niedrigeren Grenzwerte kleinerer Kinder bzw. Daten zur Prognose bei Werten um 15mmHg über Zeiträume >45 Minuten, wie sie die Arbeit von Guiza et al. nahelegt, gibt es derzeit nicht, weitere Studien sind notwendig, bevor diesbezüglich eine Empfehlung ausgesprochen werden kann. (Guiza et al., 2015)

Der CPP wurde in beiden Gruppen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ohne relevante Schwankungen stabil gehalten. Es zeigt sich ein nichtsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, wobei Gruppe 1 (GOS I-III) ein insgesamt niedrigeres Niveau aufweist. Absolut betrug der Wert jedoch in beiden Gruppen vor Intervention zwischen 50 und 60mmHg, nach Intervention in beiden Gruppen zwischen 55 und 65mmHg und damit jeweils im Zielbereich. In keiner der beiden Gruppen wurde der Wert von 70mmHg überschritten, welcher bis zum Erhalt weiterer Studien als Obergrenze eingehalten werden sollte. (Balestreri et al., 2006) Durch strenges Kreislaufmanagement mit engmaschiger Anpassung der Flüssigkeits- und Katecholamintherapie konnte hier auch in Phasen schwankender bzw. sich ändernder ICPs ein stabiler CPP erhalten werden. Dies ist möglicherweise Ausdruck eines stationsinternen aggressiven hämodynamischen Therapieregimes.

Die Literatur zeigt, dass eine Absolutgrenze des CPP nicht zuverlässig bestimmt werden kann. Ausschlaggebend ist der individuelle Wert, bei dem die jeweils beste Autoregulation besteht (CPPopt). Dieser schwankt (auch altersbedingt) zwischen 50 und 75mmHg. Studien konnten bereits zeigen, dass ein CPP <40mmHg unabhängig von Alter und Autoregulation eine schlechte Prognose aufweist, (Downard et al., 2000) ebenfalls gibt es Hinweise darauf, dass (bei erwachsenen Patienten) ein

hoher CPP >70mmHg wiederum mit einem schlechteren Outcome einhergeht. (Balestreri et al., 2006) Eine sichere Obergrenze kann diesbezüglich jedoch bisher nicht nachgewiesen werden. (Aries et al., 2012)

Die Stabilität dieser Werte in beiden Gruppen unterstützt die Annahme, dass eine Therapiesteuerung nach CPP-Absolutwerten nicht zuverlässig zu einem guten Outcome führt. Die Aufrechterhaltung der CPP-Werte ist durch aggressives Kreislaufmanagement zu gewährleisten. Bei einem Anstieg der ICP-Werte ist hierfür jedoch eine Anhebung der Blutdruckwerte über das altersentsprechend physiologische Niveau notwendig. Die momentan vorliegende Evidenz geht für die Autoregulation von einem unteren und einem oberen Limit der Autoregulation aus. Dies bedeutet, dass ein erhöhter Blutdruck zwar die reinen Messwerte des CPP aufrechterhalten kann, gleichzeitig jedoch zu einer zerebralen Dysregulation beiträgt. (Williams and Lee, 2014)

Der direkte Vergleich zwischen Kindern mit schlechtem (unfavorable outcome, GOS I-III, Gruppe 1) und gutem (favorable outcome, GOS IV-V, Gruppe 2) Outcome nach schwerem SHT zeigt eine signifikant bessere Autoregulation in Gruppe 1. Untersucht wurden sowohl die Parameter welche direkt in die Berechnung des PRx als Index der Autoregulation einfließen wie ICP, CPP und MAD als auch indirekte Einflüsse und Messwerte.

In beiden Gruppen war ein erhöhter PRx (Mittelwert >0) vor Intervention zu verzeichnen, beide Gruppen beinhalteten jedoch auch Patienten mit einem absoluten PRx <0. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Autoregulation vor Intervention. In beiden Gruppen wurde zudem ein Abfall des PRx innerhalb der ersten Stunde beobachtet. Allerdings zeigen Patienten mit einem langfristig schlechten Ergebnis eine nur kurz anhaltende Verbesserung des PRx ohne signifikanten Verlauf im Rahmen des Beobachtungszeitraumes. Die Gruppe mit langfristig gutem Überleben zeigt sowohl eine signifikante Besserung im gesamten Zeitraum der beobachteten 6 Stunden als auch eine Entwicklung bis hin in den physiologischen Bereich des PRx <0. Am Ende

des 6-Stunden-Zeitraumes ist der Unterschied zwischen den Werten der Gruppen 1 und 2 zwar größer als zu Beginn der Beobachtung, eine Signifikanz ist jedoch nicht festzustellen ($p = 0,051$).

Diese Werte belegen in Zusammenschau mit den ICP-Werten $<20\text{mmHg}$ und den stabilen CPP-Werten im gleichen Zeitraum eine Wirksamkeit der HTS-Gabe auf die Autoregulation. Gleichzeitig bestätigt die signifikante Besserung der Autoregulation über den Beobachtungszeitraum und das Erreichen physiologischer Werte in Gruppe 2 (favorable Outcome) die Wichtigkeit der intakten Autoregulation für eine positive Prognose der betroffenen Kinder. (Adelson et al., 2011)

Froese et al. zeigten im Jahr 2020, dass bei erwachsenen Patienten mit noch intakter Autoregulation eine HTS-Gabe zu einer Verschlechterung führt. (Froese et al., 2020) Dieser Effekt konnte bei unseren Patienten nicht nachvollzogen werden. Es muss jedoch bedacht werden, dass es sich bei unseren Patienten ausschließlich um Kinder handelt. Auch war in beiden Gruppen der Mittelwert des PRx im pathologischen Bereich. Analysen zu HTS-Gaben bei Kindern mit intakter Autoregulation liegen nicht vor.

Der Vergleich beider Gruppen zeigt ein signifikant höheres Serumnatrium sowohl vor Intervention als auch sechs Stunden nach HTS-Gabe bei Kindern mit gutem Outcome. Bei allen Patienten der Gruppe 2 lag der Absolutwert im hochnormalen bis leicht erhöhten Bereich. Innerhalb beider Gruppen bestanden keine signifikanten Veränderungen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Diese Ergebnisse legen einen protektiven Effekt von hochnormalem bis erhöhtem Serumnatrium bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nahe. (Khanna et al., 2000) Eine weiterreichende Untersuchung des Effektes sollte in künftigen Studien durchgeführt werden. Es gibt Hinweise, dass eine Therapiesteuerung nach Serumnatriumwerten mit dem Erhalt hochnormaler Werte zu einer Verbesserung des Outcome führt. (Peterson et al., 2000, Simma et al., 1998). Diese Studien weisen allerdings Einschränkungen auf. Bei Peterson et al. wurde zwar ein Ergebnis erzielt, welches besser war als durch die Schwere der Verletzung zu erwarten war. Allerdings gibt

es hier keine Kontrollgruppe. Bei Simma hingegen handelt es sich um die randomisierte Untersuchung, ob ein Flüssigkeitsmanagement mit NaCl einen Vorteil gegenüber einer Grundinfusion mit Ringer-Lactat bringt.

Die positiven Ergebnisse beider Studien rechtfertigen jedoch weitere Untersuchungen zum Effekt einer Dauerinfusion von hypertoner Kochsalzlösung mit dem Ziel eines dauerhaft hochnormalen Serumnatriums.

Zu bedenken sind jedoch die potenziellen unerwünschten Wirkungen eines zu hohen Serumnatriums. Gonda et al. zeigten ein signifikant erhöhtes Auftreten von Komplikationen wie Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Nierenversagen und respiratorischem Versagen bei anhaltendem Serumnatrium über 170mmol/l. (Gonda et al., 2013)

Webster et al. zeigten zusätzlich ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen bei Kindern mit anhaltend erhöhtem Serumnatrium oder wiederholten Bolusgaben von HTS. (Webster et al., 2015)

Diese Daten rechtfertigen die individuelle Indikationsstellung für eine kontinuierliche NaCl-Infusion bei Kindern, bei welchen eine ICP-Kontrolle mit Bolusgaben nicht erreicht werden kann, solange eine sorgfältige Kontrolle und Abwägung der unerwünschten Wirkungen erfolgt. Weitere kontrollierte Studien zu diesem Thema bei Kindern mit schwerem SHT fehlen bislang.

Die arteriellen Sättigungswerte lagen bei Kindern mit gutem Outcome (Gruppe 2) vor Intervention signifikant höher als in Gruppe 1. Allerdings lagen bei allen Kindern die Absolutwerte bei über 96% und damit im Zielbereich, ein kausaler Zusammenhang wird nicht vermutet. Die Richtlinien für die Behandlung von SHT-Patienten empfehlen eine hochnormale Sättigung und ein pO_2 von ca. 100mmHg, um die zerebrale Oxygenierung zu optimieren. (Kochanek et al., 2019)

Dosisunabhängig führte die HTS-Gabe nicht zu hämodynamischen Entgleisungen. Unter stringentem Kreislaufmanagement mit engmaschiger Adaptation der Vasopressor- und Volumentherapie blieben sowohl die Blutdruckwerte (unter

primärer Verwendung des mittleren arteriellen Druckes) als auch die Herzfrequenz in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede oder Veränderungen im Beobachtungszeitraum stabil.

Trotz der Stabilität dieser exogen beeinflussbaren Parameter und der raschen Intervention bei ICP-Anstieg war eine physiologische Autoregulation bei den Kindern der Gruppe 1 mit einem langfristig schlechten Outcome nicht zu etablieren.

Der PRx blieb in dieser Gruppe jederzeit bei einem durchschnittlichen Wert von >0 , eine Besserungstendenz war im Beobachtungszeitraum jeweils nur über die erste Stunde zu beobachten mit einem erneuten Anstieg oder Schwankungen über die folgenden Stunden, die Autoregulation konnte in dieser Gruppe trotz Senkung des ICP und Stabilisierung des CPP nicht in einem physiologischen Bereich gehalten werden.

Im Gegensatz dazu konnte in Gruppe 2 sowohl eine signifikante Verbesserung im Beobachtungszeitraum als auch ein zwar nicht signifikanter aber doch deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen am Ende des Beobachtungszeitraumes von 6 Stunden festgestellt werden ($p = 0,051$). Die PRx-Werte lagen ab Stunde 1 jeweils <0 mit einer fortlaufenden Absenkung über die analysierten 6 Stunden nach HTS-Gabe.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass ein gutes Outcome bei Kindern nach schwerem SHT durch die Senkung von erhöhten ICP-Werten durch die etablierte Gabe hypertoner Kochsalzlösung nur erreicht werden kann, wenn diese gleichzeitig eine Wiederherstellung der zerebralen Autoregulation bewirkt. (Zipfel et al., 2021a) Eine kurzzeitige Senkung des ICP ohne gleichzeitig anhaltende Besserung des PRx führt nicht zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes im Verlauf.

Die weiteren Parameter wie MAD, HF, sCl⁻, pH, BE, HCO₃⁻, oder pCO₂ zeigten weder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen noch eine relevante Veränderung im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Insbesondere bezüglich pCO₂ muss beachtet werden, dass eine niedrige Normokapnie anzustreben ist. Eine Hypokapnie mit CO₂-Werten unter 35mmHg muss der kurzzeitigen (präklinischen)

Therapie von ansonsten fatalen ICP-Spitzen vorbehalten bleiben, eine anhaltende Hypokapnie dagegen reduziert zwar durch Vasokonstriktion den ICP selbst, führt auf diesem Wege jedoch auch zu einer zerebralen Hypoperfusion und daraus folgend der Gefahr einer sekundären ischämischen Schädigung. (Gouvea Bogossian et al., 2020)

Altersabhängige Normwerte für MAD und HF wurden in dieser Studie vernachlässigt. Die jederzeit tiefe Sedierung und das stringente Kreislaufmanagement für die Aufrechterhaltung eines Ziel-CPP führte in vielen Fällen zu hochnormalen MAD-Werten und damit vermutlich reflektorisch niedrigen HF-Werten bei Säuglingen und Kleinkindern, sodass eine relevante Diskrepanz zwischen den Altersgruppen nicht dargestellt werden konnte.

Schlussfolgerung

Hypertone Kochsalzlösung ist erwiesenermaßen ein probates Mittel für die Kontrolle erhöhter ICP-Werte nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma.

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie bestätigen erneut die Wirksamkeit hypertoner Kochsalzlösung in der Therapie von Kindern mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und erhöhtem intrakraniellm Druck. Im Zentrum der Untersuchung steht die Frage, ob eine HTS-Therapie bei erhöhtem ICP und gleichzeitig gestörter zerebraler Autoregulation ebenfalls eine positive Wirkung entfalten kann.

Obwohl eine Verbesserung der Autoregulation nach HTS-Gabe initial in beiden Gruppen verzeichnet werden konnte, kann ein anhaltender Effekt über den Beobachtungszeitraum von 6 Stunden und ein signifikant niedrigerer PRx am Ende des Beobachtungszeitraumes nur in der Gruppe der Patienten mit langfristig gutem Outcome dargestellt werden.

Die CPP-Werte aller Patienten waren zu jedem Zeitpunkt in dem empfohlenen Rahmen von $>40\text{mmHg}$ und altersabhängig bis 70mmHg stabil, ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand hier nicht. Auch vor Intervention unter erhöhtem ICP und pathologischer Autoregulation konnte der CPP durch Kreislaufmanagement stabil im Zielbereich gehalten werden.

Interessanterweise zeigten die Kinder der Gruppe 2 auch ein signifikant höheres Niveau des Serumnatriums als Kinder mit schlechtem Outcome.

Die Zusammenschau der Ergebnisse bestätigt, dass eine Therapieführung nach standardisierten ICP- oder CPP-Werten alleine nicht zu einem positiven Outcome der Patienten führt. Ausschlaggebend ist die zerebrovaskuläre Autoregulation, welche durch eine Therapie mit HTS bei Kindern mit gutem Outcome in den physiologischen Bereich gebracht und dort auch gehalten werden konnte. Hypertone Kochsalzlösung zeigte in der vorliegenden Untersuchung einen unmittelbar positiven Effekt auf ICP und PRx bei allen Kindern innerhalb der ersten

Stunde nach Gabe, bei Kindern mit schlechtem Outcome ließ dieser Effekt rasch nach und ließ sich nicht über mehrere Stunden stabil halten.

Wir sehen damit eine Korrelation zwischen der Zeit mit guter Autoregulation und dem langfristigen Outcome gemessen an der Glasgow Outcome Scale. Bei Kindern mit anhaltend gestörter Autoregulation führt die Senkung des pathologisch erhöhten ICP durch HTS-Gabe allein nicht zu einer Verbesserung des Outcomes.

In Zusammenschau dieser Ergebnisse muss in Erwägung gezogen werden, ob der Effekt einer HTS-Gabe auf die Autoregulation des Patienten als prognostischer Faktor in Bezug auf den Schweregrad der neurologischen Schädigung und damit einhergehend langfristige Schädigungen des Patienten herangezogen werden kann.

Zu untersuchen bleibt, ob sich der nahegelegte protektive Effekt erhöhter Serumnatriumspiegel hier nutzen lässt. Eine standardisierte Überwachung der zerebrovaskulären Autoregulation und eine engmaschige Therapie mit HTS auch bei noch physiologischen ICP- und CPP-Werten, gegebenenfalls auch als Dauertropfinfusion unter Monitoring der Serumnatriumspiegel, sollte weiter evaluiert werden.

Für den ICP konnte durch Guiza et al. bereits gezeigt werden, dass die Länge der Zeit und die absolute Höhe der Werte im Zusammenspiel ausschlaggebend sind für die Folgen. Ebenso ist bei einer gestörten Autoregulation die „Dosis“, also kumulativ die Zeit, die ein Patient mit gestörter AR verbringt, von entscheidender Bedeutung. In zukünftigen Studien muss nun prospektiv geklärt werden, ob eine Therapie nach CPPopt bei Kindern durchführbar ist und ob die Autoregulation durch mögliche Therapiemaßnahmen wieder hergestellt werden kann.

Wenn dies möglich ist, gilt es zu untersuchen, ob durch eine solche CPPopt-gesteuerte Therapie und eine Optimierung der Autoregulation das Outcome der Kinder beeinflusst werden kann.

Für eine zuverlässige Aussage sollten diese Fragen in prospektiven randomisiert kontrollierten Studien untersucht werden.

Ebenfalls zu klären ist die Frage, ob neben der Therapiesteuerung nach CPPopt eine Korrektur der Zielwerte für ICP bei Kindern und Jugendlichen vorgenommen werden muss. Nach Guiza et al. ist nicht nur die absolute Höhe des ICP sondern auch die Zeit mit erhöhten Hirndruckwerten ausschlaggebend für eine sekundäre Schädigung und ein langfristig schlechteres Outcome. Auch bei Werten um 15mmHg tritt nach ca. 48min eine sekundäre und irreversible Schädigung ein. (Guiza et al., 2015)

Eine Option wäre daher die Empfehlung einer standardisierten Überwachung von ICP, CPP und Autoregulationsmonitoring, die individualisierte Therapiesteuerung anhand der bettseitig erhobenen PRx-Werte und die Akzeptanz von Grenzwerten bis 15mmHg über definierte Zeiträume mit einer großzügigen Intervention mit HTS bei Persistenz der Druckwerte auch in diesem hochnormalen Bereich. Zudem sollten die altersabhängigen Schwellenwerte bei Kindern weiter untersucht werden und ggf. die Grenzwerte für kleine Kinder weiter nach unten korrigiert werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Effekt hypertoner Kochsalzlösung auf die Wiederherstellung einer derangierten zerebralen Autoregulation untersucht.

Zeigen ließ sich eine sofortige Senkung des ICP und eine Besserung der Autoregulation im Beobachtungszeitraum von 6 Stunden nach Gabe von HTS in einer Dosierung von 2-3mmol/kg Körpergewicht. Allerdings zeigte sich auch, dass nur Kinder mit einem anhaltenden Wirkungseffekt über den Beobachtungszeitraum und einer wiederhergestellten Autoregulation im physiologischen Bereich ein langfristig gutes Outcome mit einem GOS-Wert von IV bis V aufweisen konnten. Trotz vergleichbarer Ausgangswerte vor Intervention war bei Kindern mit langfristig schlechtem Outcome (GOS I-III) keine anhaltende Besserung von ICP und Autoregulation zu verzeichnen, obwohl bei beiden Gruppen MAD, ICP und CPP im Zielbereich blieben und keine weitere Intervention indiziert war.

Die Ergebnisse bestätigen die bereits beschriebene Erkenntnis, dass eine Therapiesteuerung nach einzelnen Parametern wie CPP oder ICP in Abwesenheit einer intakten Autoregulation keine prognostische Aussage zulässt. Die Kinder der Gruppe 2 zeigten nach Intervention mit HTS-Gabe eine signifikante Besserung der Autoregulation über den jeweiligen Beobachtungszeitraum, die Kinder der Gruppe 1 dagegen nicht.

Bei allen Kindern waren dosisunabhängig keine hämodynamischen Entgleisungen und keine relevanten Elektrolytverschiebungen zu beobachten.

Jedoch zeigten die Patienten in Gruppe 2 (favorable outcome) sowohl vor Intervention als auch am Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes signifikant höhere Serumnatriumlevel als die der Gruppe 1. Dies legt einen protektiven Effekt hochnormaler bis leicht erhöhter Serumnatriumlevel auf den Erhalt der Autoregulation nahe. Der Effekt engmaschiger oder gar kontinuierlicher HTS-Gaben

auch bei ICP- und CPP-Werten im Zielbereich sollte in zukünftigen Projekten untersucht werden.

Eine kontinuierliche Messung der Autoregulation und eine entsprechende Therapiesteuerung mit regelmäßiger Reevaluation und Anpassung der individuellen Therapieziele bezüglich CPPopt nach PRx sollte fester Bestandteil der Therapie des schweren SHT sein.

Eine Anpassung der akzeptierten Höchstwerte über definierte Zeiträume sollte erfolgen, um sekundäre Schädigungen bei hochnormalen Werten über längere Zeiträume zu verhindern.

Außerdem sollte eine Gabe von hypertoner Kochsalzlösung bei Kindern mit gestörter zerebrovaskulärer Autoregulation auch bei Vorliegen von ICP-Werten im Zielbereich in Betracht gezogen werden. Ein negativer Effekt der HTS-Therapie konnte weder bei Kindern mit schlechtem noch mit gutem langfristigem Outcome beobachtet werden.

6 Literaturverzeichnis

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. 2022. Das Schädel-Hirn-Trauma im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-018l_S2k_Schaedel-Hirn-Trauma-Kinder-Jugendliche-SHT_2022_02.pdf. Accessed: 30.03.2022
- Aaslid, R., Lindegaard, K. F., Sorteberg, W. & Nornes, H. 1989. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, 20, 45-52.
- Abdelmalik, P. A., Draghic, N. & Ling, G. S. F. 2019. Management of moderate and severe traumatic brain injury. *Transfusion*, 59, 1529-1538.
- Addison, P. S. 2015. A Review of Wavelet Transform Time-Frequency Methods for NIRS-Based Analysis of Cerebral Autoregulation. *IEEE Rev Biomed Eng*, 8, 78-85.
- Adelson, P. D., Bratton, S. L., Carney, N. A., Chesnut, R. M., Du Coudray, H. E., Goldstein, B., Kochanek, P. M., Miller, H. C., Partington, M. D., Selden, N. R., Warden, C. R., Wright, D. W., 2003. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 11. Use of hyperosmolar therapy in the management of severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*, 4, S40-4.
- Adelson, P. D., Clyde, B., Kochanek, P. M., Wisniewski, S. R., Marion, D. W. & Yonas, H. 1997. Cerebrovascular response in infants and young children following severe traumatic brain injury: a preliminary report. *Pediatr Neurosurg*, 26, 200-7.
- Adelson, P. D., Srinivas, R., Chang, Y., Bell, M. & Kochanek, P. M. 2011. Cerebrovascular response in children following severe traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst*, 27, 1465-76.
- Adelson, P. D., Wisniewski, S. R., Beca, J., Brown, S. D., Bell, M., Muizelaar, J. P., Okada, P., Beers, S. R., Balasubramani, G. K., Hirtz, D. & Paediatric Traumatic Brain Injury, C. 2013. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 12, 546-53.
- Agbeko, R. S., Pearson, S., Peters, M. J., Mcnames, J. & Goldstein, B. 2012. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure responses to head elevation changes in pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*, 13, e39-47.
- Alkhoury, F. & Kyriakides, T. C. 2014. Intracranial Pressure Monitoring in Children With Severe Traumatic Brain Injury: National Trauma Data Bank-Based Review of Outcomes. *JAMA Surg*, 149, 544-8.
- Aries, M. J., Czosnyka, M., Budohoski, K. P., Steiner, L. A., Lavinio, A., Koliass, A. G., Hutchinson, P. J., Brady, K. M., Menon, D. K., Pickard, J. D. & Smielewski, P. 2012. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 40, 2456-63.

- Balestreri, M., Czosnyka, M., Hutchinson, P., Steiner, L. A., Hiler, M., Smielewski, P. & Pickard, J. D. 2006. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care*, 4, 8-13.
- Bar-Joseph, G., Guilburd, Y., Tamir, A. & Guilburd, J. N. 2009. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr*, 4, 40-6.
- Barzilay, Z., Augarten, A., Sagy, M., Shahar, E., Yahav, Y. & Boichis, H. 1988. Variables affecting outcome from severe brain injury in children. *Intensive Care Med*, 14, 417-21.
- Bennett, T. D., Riva-Cambrin, J., Keenan, H. T., Korgenski, E. K. & Bratton, S. L. 2012. Variation in intracranial pressure monitoring and outcomes in pediatric traumatic brain injury. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166, 641-7.
- Borgialli, D. A., Mahajan, P., Hoyle, J. D., Jr., Powell, E. C., Nadel, F. M., Tunik, M. G., Foerster, A., Dong, L., Miskin, M., Dayan, P. S., Holmes, J. F., Kuppermann, N. & Pediatric Emergency Care Applied Research, N. 2016. Performance of the Pediatric Glasgow Coma Scale Score in the Evaluation of Children With Blunt Head Trauma. *Acad Emerg Med*, 23, 878-84.
- Bourdages, M., Bigras, J. L., Farrell, C. A., Hutchison, J. S., Lacroix, J. & Canadian Critical Care Trials, G. 2010. Cardiac arrhythmias associated with severe traumatic brain injury and hypothermia therapy. *Pediatr Crit Care Med*, 11, 408-14.
- Brady, K. M., Lee, J. K., Kibler, K. K., Easley, R. B., Koehler, R. C., Czosnyka, M., Smielewski, P. & Shaffner, D. H. 2009. The lower limit of cerebral blood flow autoregulation is increased with elevated intracranial pressure. *Anesth Analg*, 108, 1278-83.
- Bruce, D. A., Alavi, A., Bilaniuk, L., Dolinskas, C., Obrist, W. & Uzzell, B. 1981. Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: the syndrome of "malignant brain edema". *J Neurosurg*, 54, 170-8.
- Chambers, I. R., Treadwell, L. & Mendelow, A. D. 2001. Determination of threshold levels of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in severe head injury by using receiver-operating characteristic curves: an observational study in 291 patients. *J Neurosurg*, 94, 412-6.
- Cooper, D. J., Myburgh, J., Heritier, S., Finfer, S., Bellomo, R., Billot, L., Murray, L., Vallance, S., Investigators, S.-T., Australian & New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials, G. 2013. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma*, 30, 512-8.
- Czosnyka, M., Czosnyka, Z. & Smielewski, P. 2017. Pressure reactivity index: journey through the past 20 years. *Acta Neurochir (Wien)*, 159, 2063-2065.
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Laing, R. J., Menon, D. & Pickard, J. D. 1997. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*, 41, 11-7; discussion 17-9.

- Davie, S., Mutch, W. A. C., Monterola, M., Fidler, K. & Funk, D. J. 2021. The Incidence and Magnitude of Cerebral Desaturation in Traumatic Brain Injury: An Observational Cohort Study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 33, 258-262.
- De-Lima-Oliveira, M., Salinet, A. S. M., Nogueira, R. C., De Azevedo, D. S., Paiva, W. S., Teixeira, M. J. & Bor-Seng-Shu, E. 2018. Intracranial Hypertension and Cerebral Autoregulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 113, 110-124.
- Depreitere, B., Guiza, F., Van Den Berghe, G., Schuhmann, M. U., Maier, G., Piper, I. & Meyfroidt, G. 2014. Pressure autoregulation monitoring and cerebral perfusion pressure target recommendation in patients with severe traumatic brain injury based on minute-by-minute monitoring data. *J Neurosurg*, 120, 1451-7.
- Downard, C., Hulka, F., Mullins, R. J., Piatt, J., Chesnut, R., Quint, P. & Mann, N. C. 2000. Relationship of cerebral perfusion pressure and survival in pediatric brain-injured patients. *J Trauma*, 49, 654-8; discussion 658-9.
- Evensen, K. B. & Eide, P. K. 2020. Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: limitations and avenues for improvement. *Fluids and Barriers of the CNS*, 17, 34.
- Fanconi, S., Kloti, J., Meuli, M., Zaugg, H. & Zachmann, M. 1988. Dexamethasone Therapy And Endogenous Cortisol Production In Severe pediatric head injury. *Intensive Care Med*, 14, 163-6.
- Fenn, N. E., 3rd & Sierra, C. M. 2019. Hyperosmolar Therapy for Severe Traumatic Brain Injury in Pediatrics: A Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 24, 465-472.
- Figaji, A. A., Zwane, E., Fieggen, A. G., Argent, A. C., Le Roux, P. D., Siesjo, P. & Peter, J. C. 2009. Pressure autoregulation, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation in children with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr*, 4, 420-8.
- Finfer, S. 2013. Reappraising the role of albumin for resuscitation. *Curr Opin Crit Care*, 19, 315-20.
- Fisher, B., Thomas, D. & Peterson, B. 1992. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol*, 4, 4-10.
- Froese, L., Dian, J., Batson, C., Gomez, A., Unger, B. & Zeiler, F. A. 2020. The impact of hypertonic saline on cerebrovascular reactivity and compensatory reserve in traumatic brain injury: an exploratory analysis. *Acta Neurochir (Wien)*, 162, 2683-2693.
- Gomez, P. A., De-La-Cruz, J., Lora, D., Jimenez-Roldan, L., Rodriguez-Boto, G., Sarabia, R., Sahuquillo, J., Lastra, R., Morera, J., Lazo, E., Dominguez, J., Ibanez, J., Brell, M., De-La-Lama, A., Lobato, R. D. & Lagares, A. 2014. Validation of a prognostic score for early mortality in severe head injury cases. *J Neurosurg*, 121, 1314-22.
- Gonda, D. D., Meltzer, H. S., Crawford, J. R., Hilfiker, M. L., Shellington, D. K., Peterson, B. M. & Levy, M. L. 2013. Complications associated with

- prolonged hypertonic saline therapy in children with elevated intracranial pressure. *Pediatr Crit Care Med*, 14, 610-20.
- Gouvea Bogossian, E., Peluso, L., Creteur, J. & Taccone, F. S. 2020. Hyperventilation in Adult TBI Patients: How to Approach It? *Front Neurol*, 11, 580859.
- Grande, P. O. 2011. The Lund concept for the treatment of patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol*, 23, 358-62.
- Guiza, F., Depreitere, B., Piper, I., Citerio, G., Chambers, I., Jones, P. A., Lo, T. Y., Enblad, P., Nillson, P., Feyen, B., Jorens, P., Maas, A., Schuhmann, M. U., Donald, R., Moss, L., Van Den Berghe, G. & Meyfroidt, G. 2015. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 41, 1067-76.
- Hockel, K., Diedler, J., Neunhoffer, F., Heimberg, E., Nagel, C. & Schuhmann, M. U. 2017. Time spent with impaired autoregulation is linked with outcome in severe infant/paediatric traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*, 159, 2053-2061.
- [HTTPS://ICMPLUS.NEUROSURG.CAM.AC.UK](https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk) [Accessed 08.05.2022].
- Huynh, T., Messer, M., Sing, R. F., Miles, W., Jacobs, D. G. & Thomason, M. H. 2002. Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J Trauma*, 53, 488-92; discussion 492-3.
- Kander, T. & Schott, U. 2019. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review. *J Int Med Res*, 47, 3559-3568.
- Kapapa, T., Konig, K., Pfister, U., Sasse, M., Woischneck, D., Heissler, H. & Rickels, E. 2010. Head trauma in children, part 2: course and discharge with outcome. *J Child Neurol*, 25, 274-83.
- Khanna, S., Davis, D., Peterson, B., Fisher, B., Tung, H., O'quigley, J. & Deutsch, R. 2000. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 28, 1144-51.
- Kochanek, P. M. 2006. Pediatric traumatic brain injury: quo vadis? *Dev Neurosci*, 28, 244-55.
- Kochanek, P. M., Carney, N., Adelson, P. D., Ashwal, S., Bell, M. J., Bratton, S., Carson, S., Chesnut, R. M., Ghajar, J., Goldstein, B., Grant, G. A., Kissoon, N., Peterson, K., Selden, N. R., Tasker, R. C., Tong, K. A., Vavilala, M. S., Wainwright, M. S., Warden, C. R., American Academy Of Pediatrics-Section On Neurological, S., American Association Of Neurological Surgeons/Congress Of Neurological, S., Child Neurology, S., European Society Of, P., Neonatal Intensive, C., Neurocritical Care, S., Pediatric Neurocritical Care Research, G., Society Of Critical Care, M., Paediatric Intensive Care Society, U. K., Society For Neuroscience In, A., Critical, C., World Federation Of Pediatric, I. & Critical Care, S. 2012. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med*, 13 Suppl 1, S1-82.

- Kochanek, P. M., Tasker, R. C., Carney, N., Totten, A. M., Adelson, P. D., Selden, N. R., Davis-O'reilly, C., Hart, E. L., Bell, M. J., Bratton, S. L., Grant, G. A., Kisson, N., Reuter-Rice, K. E., Vavilala, M. S. & Wainwright, M. S. 2019. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. *Neurosurgery*, 84, 1169-1178.
- Lichte, P., Andruszkow, H., Kappe, M., Horst, K., Pishnamaz, M., Hildebrand, F., Lefering, R., Pape, H. C., Kobbe, P. & Traumaregister, D. G. U. 2015. Increased in-hospital mortality following severe head injury in young children: results from a nationwide trauma registry. *Eur J Med Res*, 20, 65.
- Margolick, J., Dandurand, C., Duncan, K., Chen, W., Evans, D. C., Sekhon, M. S., Garraway, N., Griesdale, D. E. G., Gooderham, P. & Hameed, S. M. 2018. A Systematic Review of the Risks and Benefits of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Traumatic Brain Injury. *Can J Neurol Sci*, 45, 432-444.
- Matis, G. & Birbilis, T. 2008. The Glasgow Coma Scale--a brief review. Past, present, future. *Acta Neurol Belg*, 108, 75-89.
- Murray, J. P., Tyler, D. C., Jones, T. K., Stuntz, J. T. & Lemire, R. J. 1984. Coma scale for use in brain-injured children. *Crit Care Med*, 12, 1018-20.
- Nagel, C., Diedler, J., Gerbig, I., Heimberg, E., Schuhmann, M. U. & Hockel, K. 2016. State of Cerebrovascular Autoregulation Correlates with Outcome in Severe Infant/Pediatric Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir Suppl*, 122, 239-44.
- Panerai, R. B. 2009. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res*, 19, 197-211.
- Parslow, R. C., Morris, K. P., Tasker, R. C., Forsyth, R. J., Hawley, C. A., Group, U. K. P. T. B. I. S. S. & Paediatric Intensive Care Society Study, G. 2005. Epidemiology of traumatic brain injury in children receiving intensive care in the UK. *Arch Dis Child*, 90, 1182-7.
- Peterson, B., Khanna, S., Fisher, B. & Marshall, L. 2000. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med*, 28, 1136-43.
- Pineda, J. A., Leonard, J. R., Mazotas, I. G., Noetzel, M., Limbrick, D. D., Keller, M. S., Gill, J. & Doctor, A. 2013. Effect of implementation of a paediatric neurocritical care programme on outcomes after severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol*, 12, 45-52.
- De Souza, R.L., Thais, M. E., Cavallazzi, G., Paim Diaz, A., Schwarzbald, M. L., Nau, A. L., Rodrigues, G. M., Souza, D. S., Hohl, A. & Walz, R. 2015. Side of pupillary mydriasis predicts the cognitive prognosis in patients with severe traumatic brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand*, 59, 392-405.
- Rickels, E., Von Wild, K. & Wenzlaff, P. 2010. Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas. *Brain Inj*, 24, 1491-504.
- Roberts, I., Yates, D., Sandercock, P., Farrell, B., Wasserberg, J., Lomas, G., Cottingham, R., Svoboda, P., Brayley, N., Mazairac, G., Laloe, V., Munoz-

- Sanchez, A., Arango, M., Hartzenberg, B., Khamis, H., Yutthakasemsunt, S., Komolafe, E., Ollidashi, F., Yadav, Y., Murillo-Cabezas, F., Shakur, H., Edwards, P. & Collaborators, C. T. 2004. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364, 1321-8.
- Roldan, M. & Kyriacou, P. A. 2021. Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) in Traumatic Brain Injury (TBI). *Sensors (Basel)*, 21.
- Sadaka, F. & Veremakis, C. 2012. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj*, 26, 899-908.
- Sekhon, M. S., Griesdale, D. E., Czosnyka, M., Donnelly, J., Liu, X., Aries, M. J., Robba, C., Lavinio, A., Menon, D. K., Smielewski, P. & Gupta, A. K. 2015. The Effect of Red Blood Cell Transfusion on Cerebral Autoregulation in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*, 23, 210-6.
- Shein, S. L., Ferguson, N. M., Kochanek, P. M., Bayir, H., Clark, R. S., Fink, E. L., Tyler-Kabara, E. C., Wisniewski, S. R., Tian, Y., Balasubramani, G. K. & Bell, M. J. 2016. Effectiveness of Pharmacological Therapies for Intracranial Hypertension in Children With Severe Traumatic Brain Injury--Results From an Automated Data Collection System Time-Synched to Drug Administration. *Pediatr Crit Care Med*, 17, 236-45.
- Simma, B., Burger, R., Falk, M., Sacher, P. & Fanconi, S. 1998. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med*, 26, 1265-70.
- Steiner, L. A., Czosnyka, M., Piechnik, S. K., Smielewski, P., Chatfield, D., Menon, D. K. & Pickard, J. D. 2002. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 30, 733-8.
- Tas, J., Beqiri, E., Van Kaam, R. C., Czosnyka, M., Donnelly, J., Haeren, R. H., Van Der Horst, I. C. C., Hutchinson, P. J., Van Kuijk, S. M. J., Liberti, A. L., Menon, D. K., Hoedemaekers, C. W. E., Depreitere, B., Smielewski, P., Meyfroidt, G., Ercole, A. & Aries, M. J. H. 2021. Targeting Autoregulation-Guided Cerebral Perfusion Pressure after Traumatic Brain Injury (COGiTATE): A Feasibility Randomized Controlled Clinical Trial. *J Neurotrauma*, 38, 2790-2800.
- Teasdale, G. & Jennett, B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2, 81-4.
- Tume, L. N., Baines, P. B. & Lisboa, P. J. 2011. The effect of nursing interventions on the intracranial pressure in paediatric traumatic brain injury. *Nurs Crit Care*, 16, 77-84.
- Vavilala, M. S., Muangman, S., Tontisirin, N., Fisk, D., Roscigno, C., Mitchell, P., Kirkness, C., Zimmerman, J. J., Chesnut, R. & Lam, A. M. 2006. Impaired cerebral autoregulation and 6-month outcome in children with severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Dev Neurosci*, 28, 348-53.

- Webster, D. L., Fei, L., Falcone, R. A. & Kaplan, J. M. 2015. Higher-volume hypertonic saline and increased thrombotic risk in pediatric traumatic brain injury. *J Crit Care*, 30, 1267-71.
- Weigl, W., Milej, D., Janusek, D., Wojtkiewicz, S., Sawosz, P., Kacprzak, M., Gerega, A., Maniewski, R. & Liebert, A. 2016. Application of optical methods in the monitoring of traumatic brain injury: A review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36, 1825-1843.
- Welch, T. P., Wallendorf, M. J., Kharasch, E. D., Leonard, J. R., Doctor, A. & Pineda, J. A. 2016. Fentanyl and Midazolam Are Ineffective in Reducing Episodic Intracranial Hypertension in Severe Pediatric Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med*, 44, 809-18.
- White, J. R., Farukhi, Z., Bull, C., Christensen, J., Gordon, T., Paidas, C. & Nichols, D. G. 2001. Predictors of outcome in severely head-injured children. *Crit Care Med*, 29, 534-40.
- Williams, M. & Lee, J. K. 2014. Intraoperative blood pressure and cerebral perfusion: strategies to clarify hemodynamic goals. *Paediatr Anaesth*, 24, 657-67.
- Yuan, T., He, H., Liu, Y., Wang, J., Kang, X., Fu, G., Xie, F., Li, A., Chen, J. & Wang, W. 2022. Association between blood glucose levels and Glasgow Outcome Score in patients with traumatic brain injury: secondary analysis of a randomized trial. *Trials*, 23, 38.
- Zipfel, J., Engel, J., Hockel, K., Heimberg, E., Schuhmann, M. U. & Neunhoeffler, F. 2021a. Effects of hypertonic saline on intracranial pressure and cerebral autoregulation in pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr*, 1-7.
- Zipfel, J., Hockel, K. L., Gerbig, I., Heimberg, E., Schuhmann, M. U. & Neunhoeffler, F. 2021b. Impaired Autoregulation Following Resuscitation Correlates with Outcome in Pediatric Patients: A Pilot Study. *Acta Neurochir Suppl*, 131, 97-101.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung für Kinderkardiologie, Pulmologie und interdisziplinäre Intensivmedizin unter Betreuung von PD Dr. med. Felix Neunhoeffer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie, die Datenerhebung und Interpretation erfolgten durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Anleitung durch PD Dr. med. Felix Neunhoeffer, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 09.05.2022

8 Liste der Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Zipfel, J., Engel, J., Hockel, K., Heimberg, E., Schuhmann, M. U., and Neunhoeffler, F.

Effects of hypertonic saline on intracranial pressure and cerebral autoregulation in pediatric traumatic brain injury

Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2021, Volume 28, Issue 6, Pages 631-637,
DOI:/10.3171/2021.6.PEDS21143