

# Tagesschwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz bei Patienten mit zerebraler Hypoxie bei Aufnahme und Entlassung

H. J. Koch<sup>1</sup>, S. Watzl<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Helios Klinikum Aue, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, <sup>2</sup>Bezirksklinikum Regensburg

## Zusammenfassung

Hypoxische Hirnschäden stellen eine schwerwiegende Folgeerscheinung nach reanimationspflichtigen kardialen oder pulmonalen Ereignissen, Traumen, massiven Blutverlusten oder Suizidversuchen dar. Retrospektiv konnte der zirkadiane Rhythmus der Körpertemperatur, der Herzfrequenz und des Blutdrucks von 13 Patienten, welche auf der Intensivstation einer Fachklinik für Neurologische Rehabilitation nach hypoxischem Hirnschaden aufgenommen wurden, analysiert werden. Die Chronogramme zeigten einen Verlust der Tagesschwankungen aller untersuchten Körperfunktionen (ANOVA). Auffallend war der fehlende Anstieg der Vitalfunktionswerte in den Morgenstunden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es durch die zerebrale Hypoxie zu einer Schädigung oszillatorischer Zentren im Zwischenhirn und der Medulla oblongata kommt.

**Schlüsselwörter:** hypoxische Enzephalopathie, zirkadianer Rhythmus, Vitalfunktionen, Körpertemperatur

## Rehabilitative treatment of hypoxic brain injury

H. J. Koch, S. Watzl

### Abstract

Hypoxic brain injuries are severe consequences of cardiac and pulmonary events requiring resuscitation, trauma, massive bloodloss or suicide attempts. The circadian course of body temperature, heart rate and blood pressure of 13 patients who were admitted into a neurologic rehabilitation intensive care unit after hypoxic brain injury are analysed retrospectively. Chronograms revealed a loss of diurnal variation of the investigated parameters (ANOVA). Particularly, the increase of heart rate and blood pressure during morning hours could not be verified. The results can be explained by damage of oscillatory neurons in the diencephalon and the medulla oblongata as a consequence of cerebral hypoxia.

**Key words:** hypoxic encephalopathy, circadian rhythm, vital functions, body temperature

© Hippocampus Verlag 2007

## Einleitung

Das menschliche Gehirn erhält 15 % des Herzminutenvolumens und verbraucht 20 % des gesamten Sauerstoffbedarfs eines in Ruhe befindlichen Körpers. Die Energieversorgung wird beinahe ausschließlich durch Glukose gedeckt, wobei der Energievorrat des Gehirns jedoch nur etwa eine Minute ausreicht. Der Hauptenergielieferant Glukose wird dabei zu 90 % vollständig aerob verstoffwechselt, weshalb eine regelmäßige Diffusion des im Blut zirkulierenden Sauerstoffs erforderlich ist. In der Diskrepanz zwischen dem hohen Energiebedarf und den niedrigen Energiereserven beruht die hohe Empfindlichkeit des Gehirns für Durchblutungsreduktion und Sauerstoffmangelzustände, welche das Auftreten von neurologischen Symptomen schon we-

nige Sekunden nach Eintreten einer zerebralen Hypoxie erklärt [8].

Akute Unterbrechungen der Sauerstoff- und Blutzufuhr von mehr als 5 Minuten lösen einen Totalinfarkt des Gehirns aus, wobei die Ischämieempfindlichkeit von den Nervenzellen über die Oligodendrozyten, die Astrozyten zu den vaskulären Zellen abnimmt. Kürzere Mangelzustände führen zu mehr oder weniger ausgeprägten strukturellen Hirnschäden mit möglicherweise reversiblen zerebralen Dysfunktionen [17]. Die Ursachen einer Hypoxie oder Ischämie sind vielgestaltig und reichen von reanimationspflichtigen kardialen Ereignissen wie schweren Myokardinfarkten und malignen Herzrhythmusstörungen, über schwere Lungenerkrankungen, fulminante Lungenembolien und Thoraxtraumen bis zum absichtlichen Unterbinden

der Blut- und/oder Sauerstoffzufuhr in suizidaler Absicht [17]. Das klinische Bild ist abhängig von der Dauer der zerebralen Funktionsstörung: Das Vorherrschen eines hirneigenen Psychosyndroms ist ebenso möglich wie das Auftreten einer Tetraspastik, von Myoklonien im Sinne eines Lance-Adams-Syndroms oder die Ausbildung eines apallischen Syndroms [11, 17].

Der zirkadiane Rhythmus wird über den Hypothalamus (Schrittmacherzellen im Nucleus suprachiasmaticus) und die nachgeordneten endokrinen (Hypophyse, Nebennierenrinde und Sekretion von Adrenalin, Noradrenalin, Renin) und kardiovaskulären Zentren (medulläres Kreislaufzentrum mit sympathischen und parasympathischen Efferenzen, diencephales Kreislaufzentrum, neokortikales Kreislaufzentrum, paläokortikales Kreislaufzentrum) bestimmt [6, 9, 14, 15]. Der genetisch definierte basale Etwa-24-Stunden-Rhythmus wird durch exogene Faktoren (Zeitgeber, Synchronizer) auf einen relativ exakten 24-Stunden-Rhythmus synchronisiert.

Die Kern-Körpertemperatur wird gerne als Marker-Rhythmus herangezogen, um die endogene Zeitstruktur eines Individuums zu beurteilen [7]. Bei gesunden Probanden charakterisiert ein Minimum (Nadir) gegen 5 Uhr morgens und ein Maximum (Akrophase) zwischen 15.00 und 16.00 Uhr den zirkadianen Kurvenverlauf (Chronogramm). Das Chronogramm verläuft nicht ideal sinusoidal, sondern weist in den Nachmittagsstunden ein Plateau mit Werten über 36,7 °C auf [2, 20]. Die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck sind durch ein Maximum gegen 18.00 Uhr gekennzeichnet, ein maximaler diastolischer Blutdruck wurde gegen 22.00 Uhr beobachtet [14]. Der Verlauf ist charakterisiert durch höhere Werte während des Tages und niedrigere Werte in der Nacht, wobei die zirkadiane Periodizität von einem 12-Stunden-Rhythmus (»semi-dian«) überlagert wird, so dass eine bimodale Verteilung von einer Akrophase gegen 10.00 Uhr und einer weiteren Akrophase gegen 18.00 Uhr gekennzeichnet wird [5]. Wichtig ist auch die Beobachtung, dass dieser bimodale Tagesverlauf weder bei Neugeborenen noch bei Hochaltrigen reproduziert werden kann [3]. Während im Tierreich der Einfluss des Lichtes über den retino-hypothalamischen Trakt eine wichtige Rolle spielt, unterliegt der Mensch vor allem periodischen sozialen Faktoren, d. h. der vorgegebenen Aktivität während des Tages und der Ruhe in der Nacht. Für den Blutdruck und die Herzfrequenz sind die Nebennieren von besonderer Bedeutung.

Die Funktion der diencephalen Oszillatoren (Neurone), die den zirkadianen Rhythmus generieren, hängt sowohl von der Energiebereitstellung als auch von der Sauerstoffversorgung ab. Eine zerebrale Hypoxie kann zu Regulationsstarre, d. h. Störung der zirkadianen Oszillatoren, führen, wie Rommel und Mitarbeiter [16] in einer Kasuistik zeigen konnten. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, die Tagesrhythmik der Vitalfunktionen am Patient mit Zustand nach zerebraler Hypoxie einer neurorehabilitativen Intensivstation über 24 Stunden zu charakterisieren.

## Methodik

An der Fachklinik für Neurologische Rehabilitation am Bezirksklinikum Regensburg werden seit zehn Jahren Patienten zur Neurologischen Rehabilitation aufgenommen. Anhand der vorliegenden Patientenakten der Intensivstation konnten 13 Patienten (Alter: 56,1 [SD 18,9] Jahre, mittlere Aufenthaltsdauer: 24,9 [SD 16,0] Tage; m: 11, w: 2) mit hypoxischem Hirnschaden bei Aufnahme und zum Entlassungszeitpunkt retrospektiv analysiert werden. In der Regel wurde die Temperatur (rektal) vier- bis sechsstündlich, die Vitalfunktionen (Herzfrequenz, Blutdruck) jede Stunde gemessen. Zum Vergleich wurden historische Daten herangezogen [1, 20]. Die zirkadianen Zeitreihen-Daten wurden deskriptiv als Chronogramme (Mittelwert, SD) dargestellt und mittels einer ANOVA auf Signifikanz ( $p < 0.05$ ) geprüft [21]. Die Daten wurden mit dem Softwarepaket Statistica (Statsoft, Tulsa, USA, Version 6.0) ausgewertet.

## Ergebnisse

In der Abbildung 1 ist der Tagesverlauf der mittleren Körpertemperatur dargestellt. Im Vergleich zum physiologischen Verlauf mit einem Maximum zwischen 15.00 und 16.00 Uhr wird offensichtlich, dass die Tagesperiodik weitgehend aufgehoben ist. Eine Akrophase in den Nachmittagsstunden ist nicht abzugrenzen. Tendenziell werden zum Entlassungszeitpunkt niedrigere Körpertemperaturen gemessen. Die mittleren Körpertemperaturen liegen bei etwa 37,5 °C bzw. 37,4 °C.

Zirkadianer Verlauf der Körpertemperatur bei Aufnahme (A) und Entlassung (E)  
Mean; Box: Mean-SE, Mean+SE

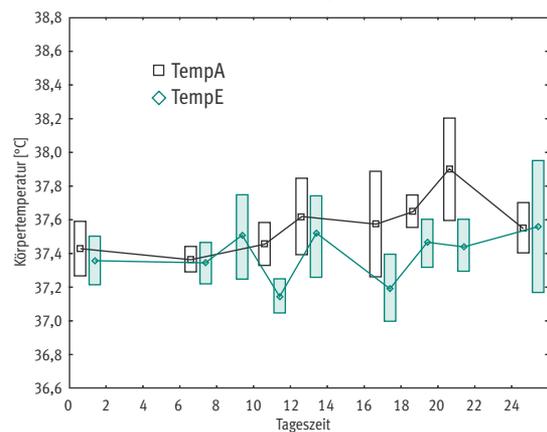
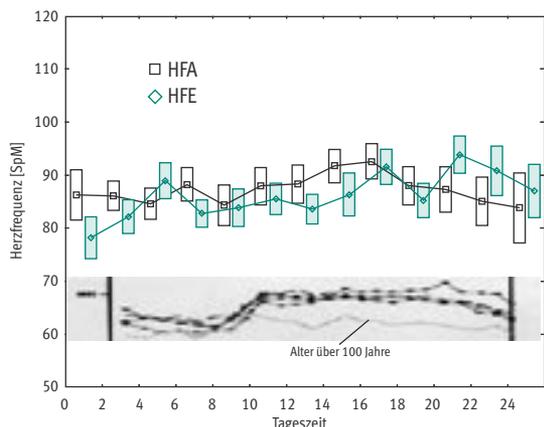


Abb. 1: Chronogramm (MW/SE) des zirkadianen Verlaufs der Körpertemperatur ( $p > 0.05$ ).

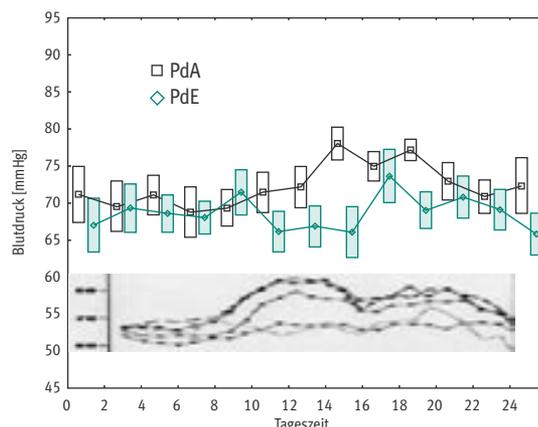
Die Abbildung 2 zeigt den Verlauf der Herzfrequenz ( $p > 0.05$ ). Es fällt auf, dass die Herzfrequenz nicht, wie physiologisch zu erwarten wäre, in den frühen Morgenstunden um circa 20 SpM ansteigt. Ein charakteristisches Maximum gegen 18.00 Uhr lässt sich ebenfalls nicht eindeutig erkennen. Die mittlere Frequenz im Tagesverlauf beträgt bei

Zirkadianer Verlauf der Herzfrequenz bei Aufnahme (A) und Entlassung (E)  
Mean; Box: Mean-SE, Mean+SE



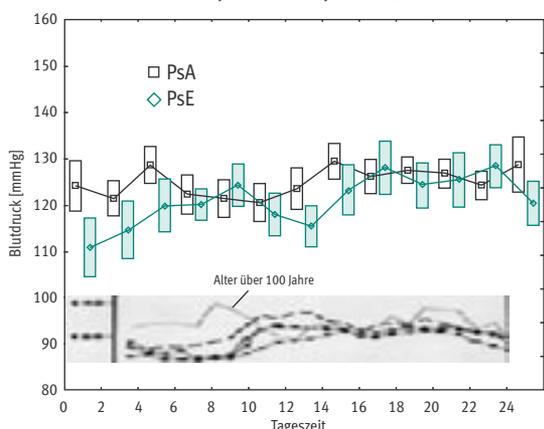
**Abb. 2:** Chronogramm (MW/SE) des zirkadianen Verlaufs der Herzfrequenz ( $p > 0.05$ ). Die eingefügte Abbildung (Cornélissen et al., 1994) gibt den physiologischen Verlauf in unterschiedlichen Altersgruppen zum Vergleich wieder (Verlust des morgendlichen Frequenzanstiegs bei Alter  $> 100$ ).

Zirkadianer Verlauf des diastolischen Blutdrucks bei Aufnahme (A) und Entlassung (E)  
Mean; Box: Mean-SE, Mean+SE



**Abb. 4:** Chronogramm (MW/SE) des zirkadianen Verlaufs des diastolischen Blutdrucks ( $p > 0.05$ ). Die eingefügte Abbildung (Cornélissen et al., 1994) gibt den physiologischen Verlauf in unterschiedlichen Altersgruppen zum Vergleich wieder (Verlust des morgendlichen Blutdruckeranstiegs bei Alter  $> 100$  und 15–19).

Zirkadianer Verlauf des systolischen Blutdrucks bei Aufnahme (A) und Entlassung (E)  
Mean; Box: Mean-SE, Mean+SE



**Abb. 3:** Chronogramm (MW/SE) des zirkadianen Verlaufs des systolischen Blutdrucks ( $p > 0.05$ ). Die eingefügte Abbildung (Cornélissen et al., 1994) gibt den physiologischen Verlauf in unterschiedlichen Altersgruppen zum Vergleich wieder (Verlust des morgendlichen Anstiegs bei Alter  $> 100$ ).

Aufnahme etwa 87,5 SpM und bei Entlassung 86,2 SpM und liegt damit in beiden Kontrollen über dem normalen Ruhepuls gesunder Probanden.

Die zirkadiane Periodik des systolischen Blutdrucks gibt die Abbildung 3 ( $p > 0.05$ ) wieder. Der charakteristische morgendliche Anstieg des systolischen Blutdrucks findet sich bei unseren Patienten nicht mehr. Der Peak des systolischen Blutdrucks gegen 18.00 Uhr kann nicht eindeutig gesichert werden. Der mittlere systolische Blutdruck über 24 Stunden bei Aufnahme liegt nur unwesentlich (etwa 4 mmHg) höher als zum Zeitpunkt der Entlassung. Allerdings ist diese Differenz in den Nachtstunden durchaus noch deutlich zu erkennen. Im Bezug auf die diastolischen Blutdruckwerte (Abb. 4;  $p > 0.05$ ) fällt auf, dass die Unter-

schiede in den Nachmittags- und Abendstunden – mit leicht höheren Werten bei Aufnahme – etwas stärker ausgeprägt sind. Über 24 Stunden liegt der mittlere diastolische Blutdruck bei Aufnahme ebenfalls nur um circa 4 mmHg über dem Wert bei Entlassung. Die Variabilität der Vitalfunktionen über 24 Stunden, charakterisiert durch die Differenz zwischen den Tag- und Nachtwerten, liegt deutlich unter den Schwankungen, die man bei gesunden Probanden antrifft (Tab. 1).

	Tag Aufnahme	Nacht Aufnahme	Tag Entlassung	Nacht Entlassung	Tag Referenz	Nacht Referenz
HF [SpM]	90	85	86	83	84	65
Ps [mmHg]	125	124	121	115	140	119
Pd [mmHg]	74	70	68	68	83	67

**Tab. 1:** Mittelwerte der Vitalfunktionen während des Tages (9.00–18.00 Uhr) und Nachtstunden (0.00–6.00 Uhr) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Dawson et al., 1998; Ramaekers et al., 1998). Die Tag-Nacht-Variabilität ist bei Patienten mit zerebraler Hypoxie deutlich verringert.

### Diskussion

In einer retrospektiven Untersuchung wurden der zirkadiane Verlauf der Körpertemperatur, der Herzfrequenz und des Blutdrucks von 13 Patienten einer neurorehabilitativen Intensivstation ausgewertet. Im Vergleich zu gesunden Probanden fiel eine deutliche Abflachung der diurnalen Rhythmik auf, wobei insbesondere der morgendliche Anstieg der Vitalfunktionen nicht mehr abzugrenzen war. Der Tag-Nacht-Rhythmus der Vitalfunktionen basiert auf einer Vielzahl von Faktoren, wobei dem Wechselspiel zwischen Sympathikus und Parasympathikus neben hormonellen Einflüssen eine wichtige Rolle zukommt [3, 14]. Der Verlust der zirkadianen Rhythmik sowohl der Temperatur als

auch der Vitalfunktionen legt nahe, dass zentrale Oszillatoren des Zwischenhirns beteiligt sind, auch wenn die Methodik diesen Nachweis nicht mit Sicherheit führen kann. Maeda et al. [10] konnten in Einklang mit unseren Ergebnissen zeigen, dass eine Hirnschwellung, die ja ebenfalls als Folge einer generalisierten Hypoxie auftritt, zu einer Schädigung der zerebralen Kreislaufzentren führt. Auch lokale zerebrale Ischämien schädigen je nach Ausdehnung und Typ des Hirninfarktes die zentralen autonomen Kreislaufzentren [4].

Zerebrale Hypoxien, kardial oder pulmonal bedingt, führen – neben einer direkten Sauerstoffminderversorgung – sekundär durch das Hirnödem auch zu einer mechanischen Kompression der Kreislaufzentren [12]. Es ist sehr wahrscheinlich, dass je nach Schwere der Hypoxie und den Bedingungen in der Notfallsituation die direkte neuronale Schädigung oder die sekundäre mechanische Kompression unterschiedlich zu gewichten sind. Sie führen letztlich zu einer Affektion der oszillativen Neurone im Zwischenhirn und Hirnstamm mit einer deutlich verminderten Tagesrhythmik der Körpertemperatur und Vitalfunktionen. Inwieweit metabolische Tagesrhythmen wie Melatonin oder Kortisol betroffen sind, wäre eine interessante Fragestellung für künftige chronobiologische Untersuchungen.

#### Interessenvermerk:

Der korrespondierende Autor versichert, dass das Thema unabhängig und produktneutral präsentiert wurde. Verbindungen zu einer Firma, die ein genanntes Produkt bzw. ein Konkurrenzprodukt herstellt oder vertreibt, bestehen nicht.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dr. rer. nat. Horst J. Koch MFPM DCP  
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
 Helios Klinikum  
 Gartenstraße 6  
 D-08280 Aue  
 e-mail: horst.koch@helios-kliniken.de

#### Literatur

1. Broughton RJ: SCN controlled circadian arousal and the afternoon »nap zone«. *Sleep Res Online* 1998; 1: 166-178
2. Colin J, Timball J, Boutelier C et al: Rhythm of the rectal temperature during a 6 month free-running experiment. *J Appl Physiol* 1968; 25: 170-176
3. Cornélissen G, Haus E, Halberg F: Chronobiologic blood pressure assessment from womb to tomb. In: *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer, Heidelberg 1994, 428-452
4. Dawson SL, Evans SN, Manktelow BN et al: Diurnal blood pressure change varies with stroke subtype in the acute phase. *Stroke* 1998; 29: 1519-1524
5. Degaute JP, van de Borne P, Linkowski P, van Cauter E: Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men. *Hypertension* 1991; 18: 199-210
6. Hanser H, Scholtyssek C (Hrsg): *Lexikon der Neurowissenschaft in vier Bänden*, Bd. 2. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2000, 269-270
7. Haus E, Touitou Y: Principles of chronobiology. In: *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer, Heidelberg 1994, 6-34
8. Klötzsch C, Popescu O: Zerebrale Ischämien. In: *Berlit P (Hrsg): Klinische Neurologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006, 950-73
9. Maack C, Böhm M: Blutdruck. In: *Siegenthaler W, Blum HF (Hrsg): Klinische Pathophysiologie*. Thieme Verlag, Stuttgart 2006, 661-681
10. Maeda M, Takachi T, Nakai M et al: Medullary cardiovascular center and acute brain swelling. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994; 60: 168-170
11. Nydahl P: *Wachkoma*. Urban und Fischer, München/Jena 2005
12. Pfaundler B, Förderreuther S: Zerebrale Hypoxie. In: *Sitzer et al. (Hrsg): Neurologische Notfall- und Intensivmedizin*. Elsevier Fischer, München 2004, 226-228
13. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE et al: Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective. *Europ Heart J* 1998; 19: 1334-1341
14. Reinberg AE, Labrècque G, Smolensky M: *Chronobiologie et Chronothérapie: Heure optimale d'administration des médicaments*. Flammarion, Paris 1991, 149-162
15. Rietveld WJ: The Suprachiasmatic Nucleus and other pacemakers. In: *Touitou Y, Haus E (eds): Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer, Heidelberg 1994, 6-34
16. Rommel O, Kotterba S, Malin J-P et al: Vegetative Regulationsstarre nach schwerer zerebraler Hypoxie. Ein Fallbericht. *Somnologie* 2001; 5: 20-23
17. Steube D: Hypoxischer Hirnschaden. In: *Nelles G (Hrsg): Neurologische Rehabilitation*. Thieme Verlag, Stuttgart/New York 2004, 226-30
18. The Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS, *N Engl J Med* 1994; 330 (21): 1499-1508
19. The Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS, *N Engl J Med* 1994; 330 (22): 1572-1579
20. Thomas KA, Burr R, Wang SY et al: Axillary and thoracic skin temperatures poorly comparable to core body temperature circadian rhythm: results from 2 adult populations. *Biol Res Nurs* 5 (2004) 187-194
21. Zar JH: *Biostatistical Analysis*. 2<sup>nd</sup> ed., Prentice Hall International, Englewood Cliffs 1984