
Aus der Universitätsklinik für
Thorax-, Herz- und Gefäß-Chirurgie Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. G. Ziemer

Isolierte cerebrale Perfusion zur Simulation des
hypothermen Kreislaufstillstands am Großtiermodell

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christian Schlottko
aus Osnabrück
2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. G. Ziemer

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

*Meinem Vater Dr. med. Bernd Schlottke †
und meiner Mutter Doris Schlottke,
die mir das alles ermöglichte*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i-iii
Glossar - Verzeichnis der Abkürzungen und Fachtermini	iv-vi
1 EINLEITUNG	1
1.1 Geschichte der kardiochirurgischen Therapie angeborener Vitien	1
1.2 Herz-Kreislauf-Anatomie des Schweins	2
1.3 Anwendung des DHCA (<u>D</u> ee <u>p</u> <u>H</u> ypothermic <u>C</u> irculatory <u>A</u> rrest)	3
1.3.1 Physiologische Grundlagen des DHCA	3
1.3.2 Aktuelle Forschungsansätze über DHCA und Hirnprotektion	4
1.3.2.1 Hirnschäden beim Säugling bei Anwendung des DHCA	4
1.3.2.2 pH-Strategie.....	4
1.3.2.3 Oxygenation und Hämatokrit	5
1.4 Histologie	6
1.5 Serologische Parameter / Ischämie marker	6
1.5.1 Protein S-100	7
1.5.2 Lipidperoxidation (Malondialdehyd)	8
1.6 EEG (<u>E</u> lektro <u>e</u> nzephalographie)	8
1.7 Studienziel / Fragestellung	9
2 MATERIAL UND METHODIK.....	10
2.1 Tiere	10
2.1.1 Versuchstiere	10
2.1.2 Blutspendetiere	10
2.2 Narkose	11
2.3 Präparation	11
2.4 Kanülierung	12
2.5 Perfusionsapparatur / Priming	12
2.6 Fixierung	14
2.7 Histologie	15
2.8 Laborparameter	15
2.9 EEG	16

2.10 Statistik	17
3 ERGEBNISSE	19
3.1 Histologie.....	19
3.2 Serologie	23
3.2.1 Anstieg von Zeitpunkt 1 zu 3	23
3.2.1.1 S-100 arteriell	23
3.2.1.2 S-100 venös	25
3.2.1.3 MDA arteriell	26
3.2.1.4 MDA venös	28
3.2.2 Einfluss der ICP vor Hypothermie in den Gruppen K1, S1, S2.....	29
3.2.2.1 S-100 arteriell	30
3.2.2.2 S-100 venös	30
3.2.2.3 MDA arteriell	31
3.2.2.4 MDA venös	32
3.2.3 Differenz art-ven 3-1	33
3.2.3.1 S-100 art-ven 3-1	33
3.2.3.2 MDA art-ven 3-1	34
3.2.4 Differenz art-ven 5-3	34
3.2.4.1 S-100 art-ven 5-3	34
3.2.4.2 MDA art-ven 5-3	35
3.3 EEG	35
3.3.1 NK	36
3.3.2 K1	36
3.3.3 K2	37
3.3.4 S1	38
3.3.5 S2	39
4 DISKUSSION	40
4.1 Durchführbarkeit	40
4.2 Histologie	40
4.3 Serologie	41

4.4 EEG	44
4.5 Alternativen zum DHCA	46
4.5.1 Low-Flow-Bypass	46
4.5.2 Intermittierende Perfusion	47
4.5.3 Retrograde Perfusion	47
4.6 Medikamente zur cerebralen Protektion.....	47
5 ZUSAMMENFASSUNG	49
6 ABBILDUNGEN UND TABELLEN	51
7 LITERATURVERZEICHNIS	62
8 DANKSAGUNG	75
9 LEBENSLAUF	76

Glossar - Verzeichnis der Abkürzungen und Fachtermini

A.	(lat.) arteria = (dt.) Arterie
Aa.	(lat.) arteriae = (dt.) Arterien
Abb.	Abbildung
AF	<u>A</u> tem <u>f</u> requenz bzw. Beatmung <u>f</u> requenz
Anh.	Anhang
ATP	<u>A</u> denosin <u>t</u> riphosphat
AZV	<u>A</u> tem <u>z</u> ug <u>v</u> olumen
BGA	<u>B</u> lut <u>g</u> as <u>a</u> nalyse
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CO ₂	Kohlendioxid
CPB	<u>C</u> ardio- <u>P</u> ulmonaler- <u>B</u> ypass
dex.	(lat.) dexter/dextra = (dt.) rechts, rechte(r)
d.h.	das heißt
DHCA	(engl.) <u>d</u> eep <u>h</u> ypothermic <u>c</u> irculatory <u>a</u> rrest = (dt.) tief- hypothermer Kreislaufstillstand
dt.	deutsch
EEG	<u>E</u> lektro <u>e</u> nzephalogramm
EKG	<u>E</u> lektro <u>k</u> ardiogramm
engl.	englisch
etc.	(lat.) et cetera = (dt.) und so weiter
et al.	(lat.) et alii = (dt.) und andere
FiO ₂	Volumenanteil (Fraktion) des Sauerstoffs am Inspirationsgasgemisch
Fr	1 French = 1/3 mm
g	Gramm
G	Gauge = Durchmessermaßzahl

Glossar - Verzeichnis der Abkürzungen und Fachtermini

HF	<u>H</u> erz <u>f</u> requenz
Hk	<u>H</u> ämatokrit
HLM	<u>H</u> erz- <u>L</u> ungen- <u>M</u> aschine
ICP	<u>I</u> solierte <u>c</u> erebrale <u>P</u> erfusion
ID	Innendurchmesser
i.d.R.	<u>i</u> n <u>d</u> er <u>R</u> egel
IE	<u>I</u> nternationale <u>E</u> inheiten
i.m.	<u>i</u> nter <u>m</u> uskulär
inf.	(lat.) inferior = (dt.) untere/r, unterhalb
int.	(lat.) interna = (dt.) innere/r
i.v.	intravenös
kDa	Kilodalton (=1000 Dalton) (atomare Masseneinheit)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	<u>K</u> örper <u>o</u> ber <u>f</u> lä <u>ch</u> e
l	Liter
lat.	lateinisch
m ²	Quadratmeter
MAK	<u>M</u> inimale <u>a</u> lveoläre <u>K</u> onzentration (eines Inhalationsanästhetikums)
MDA	Malondialdehyd = Lipidperoxidase
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minuten
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule = Druckeinheit
MRT	<u>M</u> agnet <u>r</u> esonanz <u>t</u> omographie
ms	Millisekunden
nf.	nachfolgend
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck

PEEP	(engl.) <u>p</u> ositive <u>e</u> nd <u>e</u> xpiratory <u>p</u> ressure = (dt.) positiver endexpiratorischer Druck
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RNA	(engl.) Ribonucleic acid = (dt.) Ribonukleinsäure
s / sek	Sekunden
s.	siehe
S.	Seite
s.o. / s.u.	siehe oben / siehe unten (wurde nur innerhalb eines Abschnitts verwendet; andernfalls wurde der entsprechende Abschnitt angegeben)
SPF	spezifiziert pathogenfrei = keim- und pathogenarme, kontrollierte Zuchthaltung von Schweinen
sin.	(lat.) sinister/sinistra = (dt.) links, linke(r)
sup.	(lat.) superior = (dt.) obere/r, oberhalb
Tab.	Tabelle
TIVA	<u>T</u> otal- <u>I</u> ntrav <u>e</u> nöse- <u>A</u> nästhesie
V.	(lat.) vena = (dt.) Vene
Vv.	(lat.) venae = (dt.) Venen
vs.	(lat.) versus = (dt.) gegen; verwendet beim statistischen Vergleich zweier Stichproben
wg.	wegen
z.B.	zum Beispiel
ZNS	<u>Z</u> entrales <u>N</u> ervens <u>s</u> ystem
z.T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Geschichte der kardiochirurgischen Therapie angeborener Vitien

In Deutschland werden jährlich ca. 6000 Kinder pro Jahr mit einem Herzfehler geboren, von denen sich ca. 80% einer Operation unterziehen müssen.

Bereits vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) gab es Versuche, angeborene Herzfehler schon im frühen Kindesalter operativ zu korrigieren. Nachdem bereits 1939 Gross die erste erfolgreiche Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus gelungen war [36], operierte 1953 Lewis zum ersten Mal einen Vorhofseptumdefekt in Oberflächenhypothermie mit kurzem Kreislaufstillstand [70]. 10 Jahre später korrigierten Horiuchi et al. erfolgreich 16 Ventrikelseptumdefekte bei Kindern im hypothermen Kreislaufstillstand bei 25°C mit Hilfe der Oberflächenkühlung [46].

Ebenfalls 1953 operierten Lillehei et al. [71] Säuglinge mit gutem Erfolg, indem sie die Kinder über eine Kreuzperfusion mit dem elterlichen Kreislaufsystem verbanden, um so die Versorgung der lebenswichtigen Organe mit oxygeniertem Blut zu gewährleisten. Bestrebungen, diese Methode durch die Herz-Lungen-Maschinen der fünfziger Jahre zu ersetzen, scheiterten an der hohen Morbidität und Mortalität, verursacht durch die im Verhältnis zum Gewicht und der KOF der Säuglinge stark vergrößerte Fremdkörperoberfläche und der dadurch hervorgerufenen erheblichen Komplementfaktorenaktivierung und Volumenverschiebungen.

Trotz Verbesserungen am cardiopulmonalen Bypass (CPB) gelang es erst 1972 Barratt-Boyes et al. [8] und später Castaneda et al. [16] durch die Kombination von CPB und tief hypothermen Kreislaufstillstand (DHCA) einen Fortschritt in der Behandlung angeborener Herzfehler zu erzielen. Durch Kühlung der Oberfläche und des Körperkerns sowie Erwärmung durch den CPB konnte die DHCA-Zeit auf unter 20 Minuten gesenkt werden, was zur deutlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität führte.

In den achtziger Jahren konnten durch Verwendung von verbesserten Filtern, Membranoxygenatoren und neuen Materialien zur Verkleinerung der Fremdoberflächen die negativen Effekte auf den Organismus der Kinder mit

angeborenen Vitien weiter deutlich verringert werden [17]. Heutzutage wird in den meisten Zentren eine Kombination aus Oberflächenkühlung und Kühlung durch die Herz-Lungen-Maschine verwendet.

1.2 Herz-Kreislauf-Anatomie des Schweins

Die Anatomie des Herz-Kreislauf-Systems der Schweine unterscheidet sich nur geringfügig von der des Menschen. Ähnlich in Anatomie, Größe und Funktion besitzt das Schweineherz vier Kammern und vier Klappen. Das Blut der oberen und unteren Körperhälfte gelangt von der V. cava superior bzw. inferior über das rechte Atrium in den rechten Ventrikel und durch die A. pulmonalis in den Lungenkreislauf. Über die Lungenvenen, das linke Atrium und den linken Ventrikel wird das Blut in die Aorta ascendens ausgeworfen.

Zweiter Abgang aus der Aorta nach der A. subclavia ist der Truncus bicaroticus, aus dem beide Aa. carotides communes abzweigen. Diese teilen sich auf in die Aa. carotides int., Aa. carotides ext. und die Aa. occipitales.

Wie beim Menschen wird über die A. carotis externa das Externe des Kraniums und des Halses durchblutet. Über die aus der abgehenden A. maxillaris int. hervorgehende A. meningica media wird das extradurale Wundernetz an der Schädelbasis gespeist.

Die A. carotis int. stellt das Hauptgefäß für die Gehirnversorgung dar. Im Foramen lacerum löst sie sich in das cerebrale Wundernetz auf.

Aus der A. occipitalis zweigen die A. meningica caudalis und die A. cerebrospinalis ab, die die Dura mater und die Medulla oblongata mitversorgen. Der Ramus descendens der A. occipitalis anastomosiert mit der A. vertebralis und bildet zusammen mit Endzweigen der A. cerebrospinalis die unpaarige A. basilaris cerebri. Diese Arterie entlässt die A. spinalis ant. nach kaudal in den Wirbelkanal. Im weiteren Verlauf versorgt sie mit ihren Ästen die Medulla oblongata, die Pons und das Cerebellum und bildet an verschiedenen Stellen Anastomosen mit Zweigen der A. carotis cerebri.

Das extradurale Rete mirabilis (Wundernetz), aus der A. carotis int. und der A. meningica media/nasalis, fließt zur A. carotis cerebri zusammen. Diese versorgt über die abgehenden Äste A. cerebri profunda und A. cerebri media

die Großhirnhemisphäre. Die entspringende A. cerebri nasalis bildet am Chiasma opticum den Circulus arteriosus, der beide Hemisphären verbindet und die nasalen Großhirnanteile mitversorgt.

Die korrespondierenden Venen drainieren das Blut aus dem Kopf in die Venae jugulares internaе et externaе und in die obere Hohlvene (V.cava superior), die in den rechten Vorhof mündet [10].

1.3 Anwendung des DHCA (Deep Hypothermic Circulatory Arrest)

Im Bereich der chirurgischen Korrektur komplexer kongenitaler Vitien und Anomalien des Herzens und in der Chirurgie der herznahen Aorta stellt der tief hypotherme Kreislaufstillstand eine etablierte Methode dar, um die Operationsbedingungen zu erleichtern und gleichzeitig cerebral-neuralen Schutz zu gewährleisten [26,74].

In der Kinderherzchirurgie finden viele Eingriffe intrakardial statt, bei denen der Operateur aufgrund des sehr kleinen Operationssitus ein übersichtliches und blutleeres Operationsfeld benötigt. Systemisch-pulmonale Shunts befördern jedoch größere Mengen Blut in das linke Herz zurück und schaffen ungünstige Sicht- und damit Operationsverhältnisse. Zur Reduktion dieses Rückflusses muss die Gesamt-Körper-Perfusion verringert werden, wobei durch die Verminderung der Körpertemperatur eine Organprotektion erreicht wird. Außerdem kann damit die Gesamt-HLM-Zeit, deren Länge mit negativen Auswirkungen korreliert, verkürzt werden [17].

1.3.1 Physiologische Grundlagen des DHCA

Eine Reduktion des CPB-Flusses unter 2 bis 2,4 l/min/m²KOF, was einem normalen Herzindex entspricht, geht bei Normothermie mit einer Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Substraten einher, was zu schweren Zellschäden führen kann. Starke Hypothermie von <10°C führt häufig zu irreversiblen Gewebeschäden, während für mildere hypotherme Temperaturen keine nachteiligen Auswirkungen nachgewiesen werden konnten [14]. Die Hauptgründe für die protektive Wirkung der Hypothermie sind die Verringerung des Zellmetabolismus und damit der geringere O₂-Verbrauch [13].

Eine Temperaturreduktion um 20°C Körpertemperatur verlängert die Ischämietoleranz des Gehirns von 3 bis 5 Minuten (37°C) auf 25 bis 35 Minuten (17°C) ohne zerebrale Schäden hervorzurufen, was in experimentellen und klinischen Studien nachgewiesen wurde [54,83].

1.3.2 Aktuelle Forschungsansätze über DHCA und Hirnprotektion

Seit den frühen neunziger Jahren gab es eine große Anzahl an Forschungsarbeiten, die die Auswirkungen des DHCA auf die Schädigung des Gehirns und mögliche Ansätze zur Hirnprotektion untersuchten.

1.3.2.1 Hirnschäden beim Säugling bei Anwendung des DHCA

Newburger et al. [79] zeigten in ihrer Studie eine starke Korrelation zwischen der Dauer des DHCA bei Säuglingen und klinisch bzw. EEG-registrierten postoperativen zerebralen Krampfanfällen. Betrug die DHCA-Zeit 35 Minuten und mehr, traten zerebrale Krampfanfälle auf, deren Inzidenz mit steigender DHCA-Zeit zunahm.

Klinische Kontrolluntersuchungen ergaben weiterhin, dass die Kinder bezüglich der psychomotorischen Entwicklung umso geringere Leistungen in neurologisch-psychologischen Tests aufwiesen, je länger der DHCA andauerte.

1.3.2.2 pH-Strategie

Die Frage nach dem optimalen pH-Wert-Management während Hypothermie wird seit längerer Zeit kontrovers diskutiert.

Bei Hypothermie kommt es im Säure-Basen-Haushalt zu einem alkalischen Shift bei erniedrigtem $p_a\text{CO}_2$ und konstant funktionierendem Protein-Puffer-System.

Vor 1985 wurde allgemein die pH-stat-Strategie für die Einstellung des pH-Wertes während Hypothermie benutzt, d.h. der pH-Wert wird, temperaturkorrigiert auf Hypothermiewerte, konstant bei 7,4 gehalten. Dies wird durch Zugabe von CO_2 zum Oxygenatorgemisch erreicht. Die resultierende respiratorische Azidose wirkt dabei dem alkalischen Shift entgegen, der bei Hypothermie auftritt.

Mehrere physiologische Untersuchungen an Kaltblütern zeigten jedoch, dass die intrazelluläre Enzymaktivität verbessert und die CO₂-Reagibilität des Gehirns geringer verändert ist, wenn bei moderater Hypothermie die Alpha-stat-Strategie eingesetzt wird, d.h. der pH-Wert nicht temperaturkorrigiert ($\approx 37^{\circ}\text{C}$) bei 7,4 gehalten wird [56]. Im Zuge dessen wurde die Alpha-stat-Strategie vermehrt in der Klinik angewendet, da dies der physiologischere Zustand zu sein schien.

Dem gegenüber zeigten 1987 Nevin et al. [78], dass ein zu alkalischer pH-Wert im DHCA eine erhöhte Inzidenz an neuropsychometrischen Defiziten ergab. Dies führte zu erneuter Kritik der Alpha-stat-Strategie in diesem Bereich.

In einer Studie von Jonas et al. [55] konnte ein Zusammenhang zwischen arteriellem pCO₂ während der Kühlungsphase vor DHCA und mentaler Entwicklung gezeigt werden. Säuglinge, die mit der Alpha-stat-Strategie operiert wurden, waren in ihrer neurologischen Entwicklung beeinträchtigt. Der größere cerebrale Blutfluss unter erhöhter CO₂-Zufuhr in der pH-stat-Strategie bewirkte eine homogenere Temperaturverteilung des Gehirns während der Kühl- und Erwärmungsphase. Dadurch war auch die Erholung des cerebralen Stoffwechsels, v.a. des ATP, des intrazellulären pH-Wertes [3,44,57,64] und der EEG-Aktivität [23,42] bei der pH-stat-Strategie im DHCA besser als bei der Alpha-stat-Strategie [90]. Duebener et al. [22] zeigten weiterhin, dass die Gewebeoxygenierung bei der pH-stat-Strategie signifikant höher ist als bei der Alpha-stat-Strategie. Auch die Inzidenz intra- und postoperativer cerebraler Krampfanfälle, die mit einer schlechteren Prognose für Mortalität und Morbidität der Kinder einhergehen, war unter pH-stat-Management geringer [23,42].

Die pH-stat-Strategie sichert im Bereich des DHCA ($<20^{\circ}\text{C}$) Vorteile, während bei milderer Hypothermie ($>20^{\circ}\text{C}$) die Alpha-stat-Strategie physiologischer und besser verträglich erscheint.

1.3.2.3 Oxygenation und Hämatokrit

Das Management der Sauerstoffversorgung und des Hämatokrits während CPB und DHCA wurden lange Zeit vernachlässigt. Neue Forschungsarbeiten zeigen jedoch einen klaren Vorteil der Hyperoxie (pO₂: 400-900 mmHg) gegenüber der

Normoxie (pO_2 : <200 mmHg) in Bezug auf postoperativen histologischen Neuronenschaden, trotz erhöhter Freisetzung freier Radikale in der Reperfusionphase [80,81]. Besonders günstig scheint die Kombination von Hyperoxie und pH-stat-Strategie zu sein, wie eine klinische Studie von Pearl et al. zeigte [84].

Hämatokrit-Werte von 20-30% haben sich in verschiedenen experimentellen und klinischen Studien als vorteilhaft erwiesen, da möglicherweise eine verbesserte Mikrozirkulation zu einer effektiveren Perfusion der peripheren Gewebe führte. Hk-Werte unter 20% gingen in diesen Studien mit einer O_2 -Unterversorgung einher, ohne Vorteile in der Mikrozirkulation zu bieten. [21,93]

1.4 Histologie

Histopathologische Zeichen neuronaler Schädigung sind der wichtigste und direkteste Nachweis cerebraler Hypoxie bzw. Ischämie. Sowohl Quantität als auch Qualität (Nekrose oder Apoptose [37,65]) können nachgewiesen werden. Als Standardmethode hat sich die Hematoxilin-Eosin-Färbung etabliert, bei der die geschädigten Neuronen lichtmikroskopisch durch eosinophiles Cytoplasma, veränderte Kernmorphologie (pyknotic nuclei) und Karyorrhexis identifiziert werden können [30,31,65,76,105,106].

Der Untergang regional bevorzugter Nervenzellpopulationen bei globaler Hypoxie wird als selektive Vulnerabilität bezeichnet. Besonders die Regionen im Neocortex, Hippocampus (besonders die Regionen CA1 und CA4), Nucleus caudatus und Cerebellum sind Areale vermehrter Schädigung im prolongierten DHCA [30,31,65,76,105,106]. Abhängig von der Lokalisation sind verschiedene neurologische Fähigkeiten, wie Gedächtnis, Kognition, Emotionen oder Motorik, beeinträchtigt [31,76,90].

1.5 Serologische Parameter / Ischämie marker

In den letzten Jahren wurde die Konzentration von verschiedenen Markern im Serum oder Liquor mit cerebraler Hypoxie bzw. Ischämie korreliert [59].

Protein S-100 und Malondialdehyd (Lipidperoxidase) waren die von uns analysierten Marker.

1.5.1 Protein S-100

Das S-100 Protein ist ein dimerisches cytosolisches Calcium-bindendes Protein mit einem Molekulargewicht von 21 kDa. Es gibt verschiedene Unterformen, abhängig von der Kettenstruktur (α oder β). Die $\beta\beta$ -Form ist bevorzugt in Astroglia- und Schwannzellen, die $\alpha\beta$ -Form in Astrogliazellen und die $\alpha\alpha$ -Form in gestreifter Muskulatur, Herz und Nieren lokalisiert [91,107]. Die Konzentration von S-100 β in anderen Zellen, wie Melanozyten, Adipozyten, Chondrozyten und Langerhansschen Zellen, ist vernachlässigbar [43,52,62,92,96,97]. Zudem wurde das Protein in einigen Tumorgeweben, z.B. Gliomen, Melanomen, Schwannomen, Neuroblastomen und Hirntumoren nachgewiesen [33,38,51,77,95,102]. S-100 wird in der Niere metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit beträgt 113 Minuten [100]. Das Auftreten des Proteins im Serum zeigt sowohl einen Neuronenschaden als auch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke an. [85]

Die Funktion des S-100 ist noch nicht vollständig bekannt bzw. wird noch erforscht [91,107]. Klinische Studien zeigen, dass es einen Marker für die Schädigung des zentralen Nervensystems darstellen kann [6,28,39,85], z.B. bei Schlaganfall [2,7,29], Reanimation nach Herz-Kreislaufstillstand [88] und Kopfverletzungen [47,48,49]. Auch bei chirurgischen Eingriffen am offenen Herzen und der Aorta unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation gilt S-100 als prognostischer Marker für cerebrale Schäden [5,15,58,103]. Vor allem die S-100-Werte nach Beendigung des CPB zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von peri- und postoperativen cerebralen Ischämien der Patienten [15]. In einigen experimentellen und klinischen Studien zeigten jedoch intraoperativ gewonnene Messwerte eine teilweise Überlagerung durch Einflüsse des CPB, wie Hämolyse oder Störung der Blut-Hirn-Schranke [5,15,53,60,63,103]. Bei Kleinkindern und Säuglingen zeigte eine klinische Studie unserer Klinik eine Korrelation von postoperativen Krampfanfällen und Anstieg des S-100-Proteins im Serum [25]. Beim Einsatz des DHCA korrelierte die Dauer des Kreislaufstillstandes mit der postoperativen Serumhöhe von S-100 [5].

1.5.2 Lipidperoxidation (Malondialdehyd)

Die Lipidperoxidation ist ein bekannter, jedoch unspezifischer Mechanismus bei auftretendem Zellschaden mit Bildung von freien Radikalen. Dieser Prozess führt zur Produktion von Lipidperoxiden und ihrer Nebenprodukte und schließlich zum Verlust der Membranfunktion und –integrität der Zellen [99]. Malondialdehyd (MDA) und 4-Hydroxyalkene wie 4-HNE sind Endprodukte der Peroxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und ihren Estern. Die Messung dieser Aldehyde erlaubt eine einfache Messung der Lipidperoxidation und damit des Ausmaßes des aufgetretenen Zellschadens [27]. Ein Zusammenhang von S-100 und MDA im Zuge einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke wurde bereits von Abdul-Khaliq et al. klinisch nachgewiesen [1].

1.6 EEG (Elektroenzephalographie)

Die Veränderungen des EEG während der Kühlungs- und Erwärmungsphase des CPB und des DHCA sind hinlänglich untersucht worden und sind mit allen Phasen der Perfusion wie Abkühlung, Stillstand, Temperatur und Reperfusion korrelierbar.

Nach Beginn der Kühlung vermindern sich Frequenz und Amplitude der Wellen bis zur isoelektrischen Nulllinie bei 15°C und verändern sich während der gesamten Stillstandzeit nicht [82,87]. Das erste Auftreten von verlangsamten und verminderten EEG- oder Krampfpotentialen nach Wiedererwärmung wird erst nach einer gewissen Latenzzeit beobachtet, deren Länge abhängig von der Dauer des DHCA ist [69,82,87,104]. Auch Hypoxie, Ischämie und ausgeprägte Hypotonie vermindern das EEG in Amplitude und Frequenz und verlängern die Dauer der Normalisierung der Wellen oder verhindern diese ganz [32,50,104]. Besonders empfindlich ist in dieser Hinsicht die parasagittale EEG-Aktivität. [9,104] Die Normalisierung der EEG-Potentiale auf die präoperativen Ausgangswerte ist erst nach mehreren Stunden zu registrieren [87].

1.7 Studienziel / Fragestellung

Ziel dieser Doktorarbeit war es ein neues, tierexperimentelles Modell zur Simulation des tief hypothermen Kreislaufstillstandes unter Verwendung des CPB zu etablieren. Serumanalysen der Marker S-100 und MDA sollten hierbei mit den funktionellen Ergebnissen des EEGs und den histologischen Gehirnanalysen korreliert werden.

Besonderer Wert wurde auf einen einfachen Versuchsaufbau und geringen Personalaufwand gelegt, insbesondere sollte das Modell nach der operativen Präparation von einer Person überwacht und während des gesamten Versuches auf einen Kardiotechniker verzichtet werden können.

2 Material und Methodik

2.1 Tiere

2.1.1 Versuchstiere

Die Experimente dieser Studie wurden an insgesamt 28 Schweinen (deutsche Landrasse, kontrollierte SPF-Züchtung) durchgeführt.

Die Versuche waren als Terminalexperiment geplant, vom Tierschutzbeauftragten der Universität Tübingen geprüft sowie vom Regierungspräsidium Tübingen genehmigt worden (Aktenzeichen C-1/98).

Die Tiere stammten aus dem Zuchtbetrieb K. Benz (staatlich anerkannte SPF-Schweine-Züchtung, Sigmaringen). Zur Minimierung geschlechtsspezifischer Einflüsse wurden nur männliche und kastrierte Tiere eingesetzt. Das Aufstallungsgewicht betrug $12,25 \pm 1,6$ kg.

Die Einteilung erfolgte in eine Narkosekontrollgruppe (NK; 5 Schweine), eine Schadenskontrollgruppe (K2; 6 Schweine). Die Tiere an der Perfusionsapparatur wurden unterteilt in eine normotherme Kontrollgruppe (K1; 6 Schweine), eine 30-Minuten-Stillstandsgruppe (S1; 6 Schweine) und eine 90-Minuten-Stillstandsgruppe (S2; 5 Schweine).

2.1.2 Blutspendetiere

Zur Aufbereitung des Priming der Perfusionsapparatur wurde vor dem jeweiligen Versuch Spendeblood von ausgewachsenen Tieren, die ebenfalls den SPF-Kriterien (spezifiziert pathogenfrei) entsprachen, entnommen.

Es handelte sich hierbei um ein nicht genehmigungspflichtiges, anzeigungspflichtiges (Regierungspräsidium Tübingen und Tierschutzbeauftragter der Universität Tübingen) Großtier-Tötungsverfahren.

Die Tiere stammten auch aus dem Zuchtbetrieb K. Benz (staatlich anerkannte SPF-Schweine-Züchtung, Sigmaringen) und waren zur Minimierung geschlechtsspezifischer Einflüsse männlich.

2.2 Narkose

Alle Tiere wurden durch ein einheitliches Anästhesieverfahren betäubt.

Die Prämedikation erfolgte mit Ketamin (14 mg/kg KG), Diazepam (1 mg/kg KG), Azaperon (Stresnil®; 0,1 ml/kg KG) sowie Atropin 0,1% (0,05 mg/kg KG) i.m.

Zur Narkoseeinleitung wurden Fentanyl (5-10 µg/kg KG), Midazolam (0,2-0,4 mg/kg KG) sowie Vecuronium (0,1-0,2 mg/kg KG) i.v. appliziert. Nach der endotrachealen Intubation (Magilltubus ID 5,0 mm) erfolgte die kontrollierte Ventilation mit einem Kreisteil (Dräger Sulla 800V) bei einer AF von 10/min, einem AZV von 10 ml/kg KG und einer FiO₂ von 1,0. Eine Anpassung der Beatmungsparameter erfolgte nach Blutgasanalyse auf einen pH-Wert von 7,4, korrigiert nach der Körpertemperatur (pH-stat-Strategie) (\cong pCO₂ von 30-45 mmHg). Die Durchführung der Narkose als TIVA (Total-Intravenöse-Anästhesie) mit Fentanyl (70-80 µg/kg KG/h) und Midazolam (2-3 mg/kg KG/h) sowie Vecuronium-Bolusgaben (0,1 mg/kg KG/h) ermöglichte stabile hämodynamische Parameter sowie verwertbare EEG-Messungen.

Zur kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung wurde die A. femoralis kanüliert (Introcan®, 22 G, Fa. Braun). Die Aufrechterhaltung der Hämostase erfolgte durch Infusion von Vollelektrolytlösung (Jonosteril® 1/1 E Fresenius), kolloidalem Volumenersatzmittel (HES 10% 200/0,5 Fresenius) sowie Substitution von Elektrolytdefiziten.

2.3 Präparation

Die Eröffnung des Brustkorbs erfolgte über eine mediane Sternotomie. Nach Inzision des ventralen Perikards wurden Herz und die großen thorakalen Gefäße präpariert: der Truncus bicaroticus und die V. cava superior.

Das rechte Vorhofrohr und der Truncus bicaroticus wurden mit einer doppelten Kanülierungsnaht in Tabaksbeuteltechnik (Prolene® 6/0 oder 7/0, Fa. Ethicon) und Tourniquets versehen.

Die V. azygos und V. hemiazygos sowie die Aa. und Vv. subclaviae wurden ligiert.

2.4 Kanülierung

Nach Vollheparinisierung (400 IE/kg KG) wurde der Truncus bicaroticus über eine arterielle Kanüle (8-10 Fr, Fa. Jostra, ¼" Anschluss, Länge 23cm, verstärkt mit Vent-Plug, gebogen 90° mit Ring) luftfrei mit dem arteriellen Schenkel der Perfusionsapparatur konnektiert. Die Verbindung der V. cava sup. mit der Apparatur erfolgte in gleicher Technik mittels einer venösen Kanüle (16-18 Fr, Fa. Stöckert). Nach Klemmen der V. cava. inf. sowie des Aortenbogens kaudal der Kanülierungsstelle begann die isolierte cerebrale Perfusion (ICP) des Kopfes. Durch eine rechtsventrikuläre Drainage (nf. "Vent.", Medtronic 14 Fr Retrograde Koronarsinus-Perfusionskanüle mit manuell befüllbarem Ballon und Silikonkanülenkatheter) konnte Shunt-Blut dem venösen Schenkel wieder zugeführt werden. Der Vent. wurde abgeklemmt und nur gelegentlich zur Entlastung geöffnet. Die direkte intrakardiale Injektion von 5 ml Lidocain 20% ermöglichte die sofortige Kardioplegie.

2.5 Perfusionsapparatur / Priming

Die Durchblutung des Kopfes erfolgte mit einer modifizierten HSE-Perfusionsapparatur (für isoliertes Herz, Größe 9, Typ 842/1, Fa. Hugo Sachs Elektronik). Das Schlauchsystem bestand aus Silikonschläuchen vom Typ Raumedic[®] ECC ¼ x 3/32.

Das Reservoir (D 902 Lilliput 2, Fa. Dideco) der Apparatur wurde wegen des geringen Blutvolumens des Versuchstieres mit Blut eines Spendertiers vorgefüllt (s. 2.1.2.).

Das Priming bestand aus ca. 2000 ml frisch entnommenem Schweineblut, dem ca. 500 ml Krebs-Henseleit-Lösung (K⁺-frei), 5000 IE/l Heparin und 80 mg Gentamycin zugesetzt wurden. Die Einstellung des pH-Wertes erfolgte nach dem pH-stat-Strategie auf einen Temperatur-korrigierten pH-Wert von 7,4 mittels 8,4% NaHCO₃ bzw. HCl 0,3 molar bei normokapnischen pCO₂-Werten. Bei der Glucosekonzentration wurden Werte von ca. 120-180 mg/dl angestrebt, ggf. durch Zusatz von Glucose 40%. Die angestrebten Hämatokritwerte lagen bei einheitlichen 30%.

Transportiert durch eine Rollerpumpe gelangte das Blut dann über einen

Oxygenator (D 902 Lilliput 2, Fa. Dideco) sowie einen Wärmetauscher (Sorin Biomedica CSC14 Cardioplegia heat exchanger) in die Druckkammer mit integrierter Luftfalle und von dort über die arterielle Kanüle in den Truncus bicaroticus. Durch einen intraluminalen Flussmesskopf (Transonic® Flowprobe bis 400 ml/min, Transonic Systems Inc.) sowie eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung (A. carotis communis sin., Introcan®, 24G, Fa. Braun) erfolgten die Druck- und Pumpeneinstellungen, um Flusswerte von 350-400 ml/min (normotherm) und Druckwerte von 70-90 mmHg im Mittel (normotherm) zu erreichen.

Das aus der V. cava sup. zurückfließende Blut gelangte zusammen mit dem durch den Vent. drainierten Shuntblut über eine Rollerpumpe wieder in das Reservoir.

Über spezielle Leitungen waren sowohl arterielle als auch venöse Blutentnahmen jederzeit möglich.

In Abbildung 1 ist der Versuchsaufbau der ICP schematisch dargestellt.

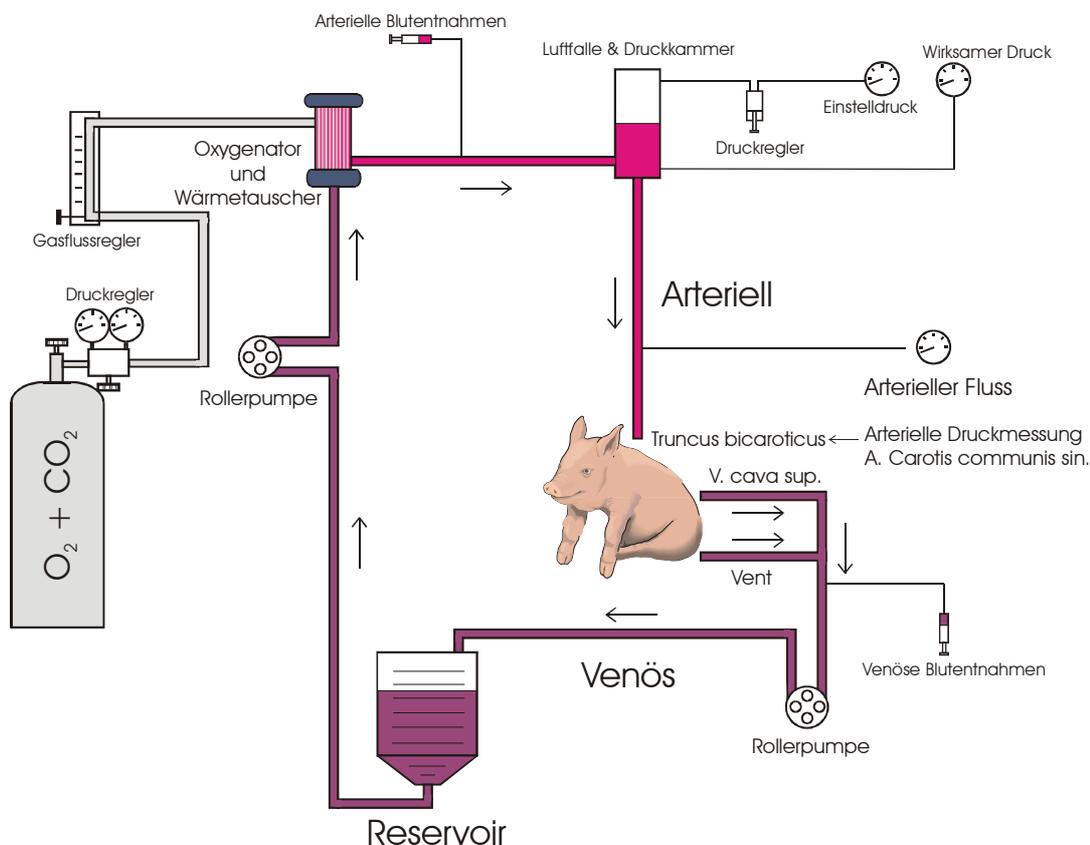


Abb. 1: Schematischer Versuchsaufbau der ICP (isolierte cerebrale Perfusion)

Je nach Gruppe (K1, S1, S2) wurde ein unterschiedliches Vorgehen gewählt:

K1: 180 min. normotherme (39°C) Perfusion mit der ICP-Apparatur.

S1/S2: Herunterkühlen des Schweins auf 15°C (nasopharyngeal) mittels ICP-Apparatur innerhalb von 30 min. Das ΔT zwischen arterieller und venöser Temperatur sollte dabei nicht mehr als 5°C betragen. Oberflächenkühlung des Kopfes mit Eispacks.

S1: 30 min. tiefhypothermer Kreislaufstillstand

S2: 90 min. tiefhypothermer Kreislaufstillstand

Danach in beiden Gruppen Wiedererwärmung auf 39°C innerhalb von 30 min. ΔT max. 4-5°C. 120 min. normotherme Reperfusion.

Narkosekontrollgruppe (NK) und Schadenskontrollgruppe (K2):

NK: Um hypoxische Schäden durch die Anästhesie selber auszuschließen, wurden in der NK-Gruppe 6 Schweine 240 Minuten lang mit der standardisierten Narkose anästhesiert und dabei regelmäßig die Hypoxiemarker und Blutgasanalysen abgenommen, das EEG registriert sowie anschließend die Gehirne histologisch untersucht.

K2: In der Schadenskontrollgruppe sollte ein global hypoxischer Schaden, sowohl histologisch als auch serologisch generiert werden. Dafür wurde nach der Narkoseeinleitung der Truncus brachiocephalicus für 6 Minuten normotherm abgeklemmt und so ein hypoxischer Schaden gesetzt. Im Anschluss erfolgte eine 120-minütige Reperusionsphase.

Auch hier erfolgte wie in den anderen Gruppen die Kontrolle der Hypoxie durch Blutanalysen, EEG sowie histologische Diagnostik.

2.6 Fixierung

Zur späteren histologischen Untersuchung wurde das Gehirn direkt nach Beendigung der Reperusionsphase noch im Situs mit Formalin fixiert. Um optimale Fixierungsvoraussetzung zu ermöglichen, wurden zuerst 1-2 l 0,9%ige NaCl-Lösung und anschließend die Fixierungslösung (frisch angesetzte 4%ige Paraformaldehydlösung pH 7,4 (nf. "PFA-Lösung")) über den arteriellen

Schenkel perfundiert. Hierbei wurde ein arterieller Fluss von 300-400 ml/min angestrebt.

2.7 Histologie

Die Aufbewahrung des entnommenen Gehirns erfolgte in PFA-Lösung in einem gereinigten RNA-freien Gefäß.

Nach 24 Stunden wurden die histologischen Schnitte (Schichtdicke 5 µm) nach Einbettung in Paraffin angefertigt und mit Hematoxilin-Eosin (HE) gefärbt. Danach erfolgte die lichtmikroskopische histologische Untersuchung nach hypoxischen Veränderungen von Nervenzellen und deren Auszählung in den zuvor festgelegten bilateralen Arealen (präzentraler Neocortex, Hippocampus, enthorinaler Cortex, Inselrinde, Nucleus caudatus, Cerebellum und Pons). Die Minimalkriterien für eine Schädigung waren eosinophiles Cytoplasma, veränderte Kernmorphologie (pyknotic nuclei) und Karyorrhexis.

2.8 Laborparameter

Die Serumproben wurden zu festgelegten Zeitpunkten zusammen mit arteriellen und venösen Blutgasanalysen entnommen.

In Tabelle 1 ist das Schema der Abnahmen nach Gruppen dargestellt.

Zeitpunkt Gruppe	1 Präparation Ausgangswert	2 ICP vor Kühlung Beginn ICP	Stillstandsphase	3 Perfusionsphase/ Reperfusionphase	4 Perfusionsphase/ Reperfusionphase	5 Perfusionsphase/ Reperfusionphase
K1	prä-ICP	15 min	-	30 min	60 min	90 min
K2	prä-Stillstand	(keine ICP-Phase)	+	30 min	60 min	90 min
S1	prä-ICP	prä-Stillstand	+	30 min	60 min	90 min
S2	prä-ICP	prä-Stillstand	+	30 min	60 min	90 min
NK	15 min		-	60 min		90 min

Tabelle 1: Blutprobenentnahmeschema (ICP: isolierter cerebraler Perfusion)

Für die Bestimmung des Proteins S-100 und Malondialdehyd wurden jeweils 2 Monovetten mit Blut entnommen.

- Entnahmematerial:

Serum (S-100): Sarstedt 9 ml S-Monovette[®]Z (Inhalt: Granulat/Gerinnungsaktivator)

Citrat (MDA): Sarstedt S-Monovette[®] 3 ml 9 NC (Inhalt: 0,3 ml Citratlösung)

- Zentrifugierung:

Serum (S-100): 800-1000 Upm 10 Min. zentrifugieren

Citrat (MDA): 2500 x g für 10 Minuten bei 4°C

- Lagerung:

Die MDA-Proben wurden auf Eis gekühlt und nach der Zentrifugation sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren, um eine Weiterreaktion der Proben zu vermeiden. Einfrieren aller Proben bei -18°C.

- Analyse:

S-100: Durchführung eines immunluminometrischen Assay (LIA-mat[®] Sangtec[®]100) zur Bestimmung des Proteins

Malondialdehyd: Durchführung eines colorimetrischen Assay (Lipid Peroxidation Assay Kit, Calbiochem[®])

2.9 EEG

Für unsere Experimente wurde das EEG zur Abschätzung der intraoperativen Narkosetiefe und als Ausgangswert für das Wiederauftreten des post-DHCA-EEGs analog mit einem EEG-Gerät der Fa. Marquet-Hellige auf Papier registriert. Die semiquantitative Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Wolff (Universitäts-Kinderklinik Tübingen Abt.III - Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie). Als Elektroden wurden Nadelelektroden (unsteril No. 21715201) der Firma Marquette verwendet, deren subkutane Plazierung und Ableitung nach dem in der Abbildung 2 dargestellten Schema (10-20-System) erfolgte.

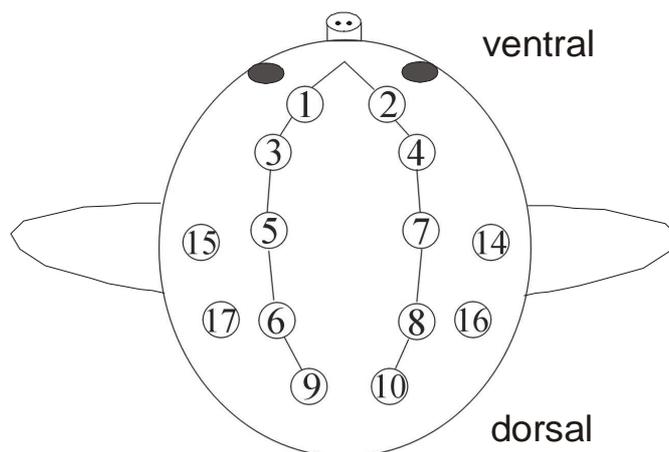


Abb. 2: Elektroden-Ableitungsschema des EEGs

Die Registrierung der Hirnströme auf Millimeter-Papier erfolgte kontinuierlich in parasagittaler Ebene (Referenzelektrode: re. Ohr, Erdung: li. Ohr) und zeitlich zusammen mit den Blutprobenentnahmen.

Wegen der subkutanen Elektroden-Plazierung konnte das EEG erst nach der Narkoseeinleitung abgeleitet werden. Eine Referenz zum wachen Tier fehlt deshalb.

2.10 Statistik

Die Rohdaten der Serologie und der Histologie wurden mehreren Plausibilitätskontrollen und Varianzanalysen unterzogen. Extreme Werte wurden entdeckt, kontrolliert, eventuelle Eingabefehler erkannt und gegebenenfalls korrigiert.

Die explorative Datenanalyse erfolgte im Institut für Medizinische Biometrie (Leiter Prof. Dr. K. Dietz) der Eberhardt-Karls-Universität unter Beratung von Herrn Dr. Vonthein.

Die biometrischen Daten der Serologie wurden mittels Lage- und Streuungsparametern deskriptiv ausgewertet. Zur Signifikanzanalyse wurden die Daten der Log-Odds-Transformation unterzogen und der Tukey-HSD-Test durchgeführt. Der Tukey-HSD-Test führt sämtliche mögliche Paarvergleiche durch. Die Differenz eines Paares wird signifikant, wenn der Unterschied zwischen zwei Mittelwerten größer ist als die sogenannte honestly significant difference (HSD).

Die prozentualen Anteile hypoxischer Zellen wurden einer zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse unterzogen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Histologie

Der Anteil der hypoxischen Zellen an den insgesamt ausgezählten Zellen wurde prozentual berechnet und die Verteilung innerhalb der verschiedenen Gruppen und Hirnregionen statistisch ausgewertet. Die Urliste der histologischen Auswertung befindet sich im Anhang (Tabelle 19).

In Abbildung 3 ist der Anteil hypoxischer Zellen bezogen auf die einzelnen Gruppen dargestellt.

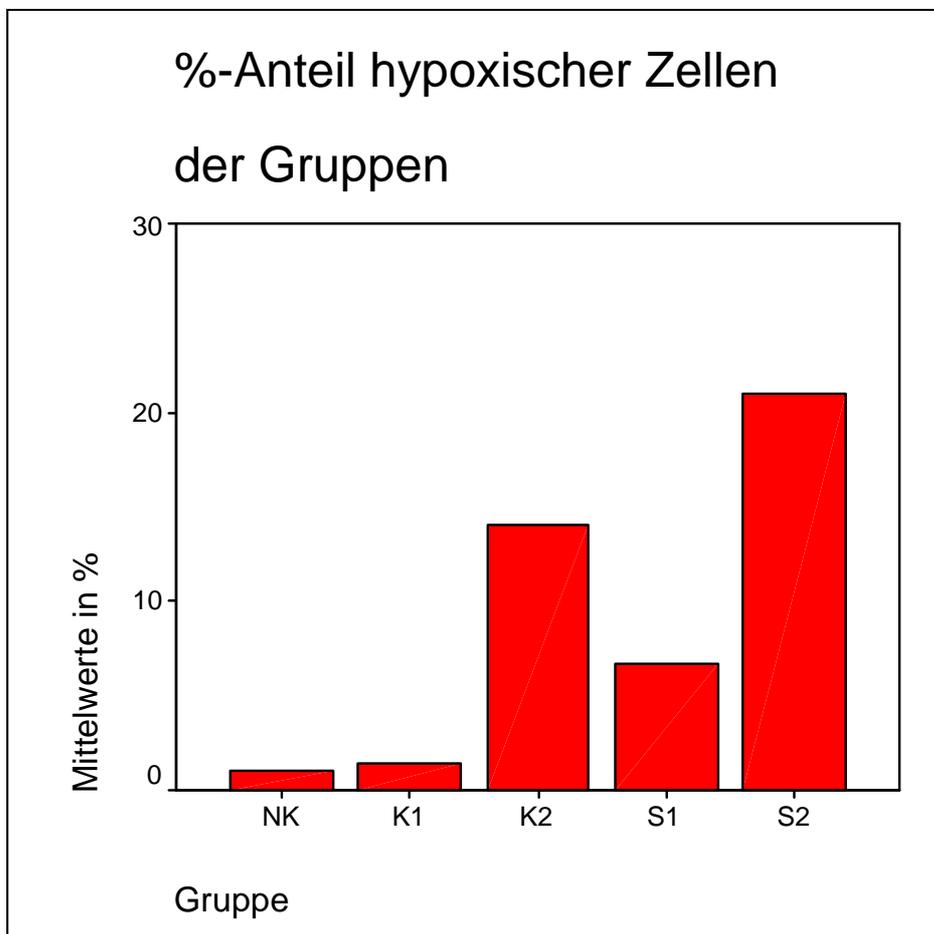


Abb. 3: Prozentualer Anteil hypoxischer Zellen der einzelnen Gruppen

In Abbildung 4 ist der Anteil der hypoxischen Zellen bezogen auf die Gruppen und die Hirnregionen dargestellt.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind im Anhang Tabelle 20 abgebildet.

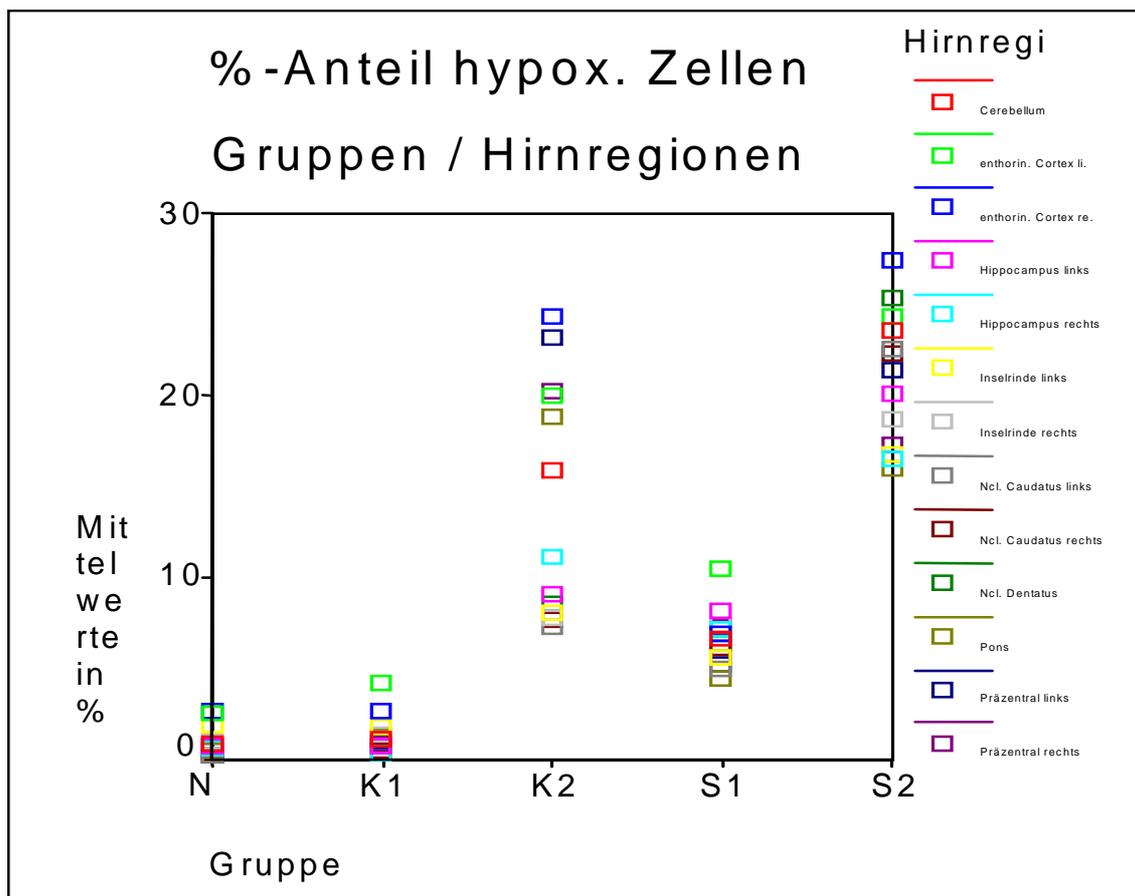


Abb. 4: Prozentualer Anteil hypoxischer Zellen der Gruppen und Hirnregionen

Der Haupteffekt „Gruppe“ ist signifikant ($F[df_1=4,df_2=287,p=0,000]=91,187$), der Haupteffekt „Hirnregion“ ist nicht signifikant ($F[df_1=12,df_2=287,p=0,051]=1,778$).

Die Wechselwirkung „Gruppe*Hirnregion“ ist ebenfalls nicht signifikant ($F[df_1=48,df_2=287,p=0,691]=0,884$).

4 Diskussion

Im paarweisen Gruppenvergleich zeigten sich hochsignifikante Unterschiede in allen Gruppen ($p < 0,001$), außer zwischen den beiden Kontrollgruppen NK und K1 ($p = 0,796$) (Tabelle 2).

(I) Gruppe	(J) Gruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz(a)	95% Konfidenzintervall für die Differenz(a)	
					Untergrenze	Obergrenze
K1	K2	-12,647(*)	1,319	,000	-15,244	-10,050
	NK	,334	1,293	,796	-2,211	2,879
	S1	-5,335(*)	1,241	,000	-7,777	-2,893
	S2	-19,609(*)	1,236	,000	-22,042	-17,175
K2	K1	12,647(*)	1,319	,000	10,050	15,244
	NK	12,981(*)	1,377	,000	10,271	15,691
	S1	7,312(*)	1,328	,000	4,698	9,926
	S2	-6,962(*)	1,324	,000	-9,567	-4,356
NK	K1	-,334	1,293	,796	-2,879	2,211
	K2	-12,981(*)	1,377	,000	-15,691	-10,271
	S1	-5,669(*)	1,302	,000	-8,231	-3,107
	S2	-19,943(*)	1,297	,000	-22,496	-17,389
S1	K1	5,335(*)	1,241	,000	2,893	7,777
	K2	-7,312(*)	1,328	,000	-9,926	-4,698
	NK	5,669(*)	1,302	,000	3,107	8,231
	S2	-14,274(*)	1,245	,000	-16,725	-11,822
S2	K1	19,609(*)	1,236	,000	17,175	22,042
	K2	6,962(*)	1,324	,000	4,356	9,567
	NK	19,943(*)	1,297	,000	17,389	22,496
	S1	14,274(*)	1,245	,000	11,822	16,725

Tabelle 2: Paarweiser Vergleich der Gruppen

4 Diskussion

Im paarweisen Vergleich der Hirnregionen ergaben sich signifikante Mittelwert-Unterschiede nur für den enthorinalen Cortex verglichen mit dem Hippocampus, der Inselrinde und dem Ncl. caudatus (alle $p < 0,05$, teilweise $p < 0,01$) (Tabelle 3).

(I) Hirnregion	(J) Hirnregion	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz(a)	95% Konfidenzintervall für die Differenz(a)	
					Untergrenze	Obergrenze
enthorinaler Cortex links	Hippocampus links	4,546(*)	2,086	,030	,441	8,651
	Hippocampus rechts	5,139(*)	2,095	,015	1,016	9,263
	Inselrinde links	5,480(*)	2,113	,010	1,320	9,640
	Inselrinde rechts	5,081(*)	2,113	,017	,922	9,241
	Ncl. Caudatus links	5,166(*)	2,095	,014	1,042	9,289
	Ncl. Caudatus rechts	4,958(*)	2,095	,019	,835	9,082
enthorinaler Cortex rechts	Hippocampus links	5,037(*)	2,095	,017	,913	9,160
	Hippocampus rechts	5,630(*)	2,104	,008	1,488	9,772
	Inselrinde links	5,971(*)	2,123	,005	1,793	10,149
	Inselrinde rechts	5,572(*)	2,123	,009	1,394	9,750
	Ncl. Caudatus links	5,656(*)	2,104	,008	1,515	9,798
	Ncl. Caudatus rechts	5,449(*)	2,104	,010	1,308	9,591

Tabelle 3: Paarweiser Vergleich der Hirnregionen

3.2 Serologie

Die Analysewerte wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen zu fünf sich entsprechenden Zeitpunkten zusammengefasst (s. Abb. 2, Material und Methodik).

Verglichen wurden der S-100- und MDA-Anstieg der Absolutwerte (arteriell und venös, Tabelle 21 Anhang) von Zeitpunkt 1 zu 3, da hier der erste und größte Anstieg der Serumwerte bei einer Hirnschädigung zu erwarten war.

Der Einfluss der ICP vor Hypothermie in den Gruppen K1, S1 und S2 wurde als Differenz von Zeitpunkt 1 zu 2 errechnet und auf Unterschiede in den Gruppen untersucht, um eine Beeinflussung durch die maschinelle Perfusion vor Hypothermie auszuschließen.

Des Weiteren wurde der Anstieg der arteriovenösen Differenz ausgewertet, um festzustellen, ob dieser Wert aussagekräftiger ist als die Absolutwerte.

Um zu klären, ob nach Zeitpunkt 3 im Verlauf der Reperfusionphase ein Anstieg oder ein Abfall der Ischämieparameter erfolgte, wurde die arteriovenöse Differenz von Zeitpunkt 3 zu 5 untersucht.

3.2.1 Anstieg von Zeitpunkt 1 zu 3

In allen Signifikanzanalysen zeigte sich sowohl mit als auch ohne Ausreißer-Werte eine Gruppenbildung bei den ICP-Gruppen (K1, S1, S2) sowie den nicht-ICP-Gruppen (K2, NK). Diese Ausprägung war nicht in allen Gruppen und Auswertungen eindeutig signifikant, jedoch zeigte sich ein deutlicher Trend zur Gruppenbildung.

3.2.1.1 S-100 arteriell

Der Predicted Plot in Abbildung 5 zeigte einen starken Ausreißer (Tier S2-1), so dass die Kalkulation nach Elimination dieses Wertes wiederholt wurde. Dadurch zeigte sich eine deutlich stärker signifikante Ausprägung der Gruppenbildung als mit dem Ausreißerwert (Abbildung 6 und Tabelle 5).

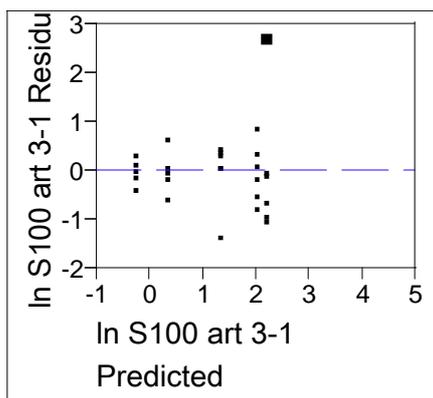


Abb. 5: Residual by Predicted Plot In S-100 art 3-1 mit Ausreißer-Wert

Level	Least Sq Mean
S2 A	2.187416
K1 A	2.020343
S1 A B	1.330619
NK B C	0.348588
K2 C	-0.269264

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level	- Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
S2	K2	2.456680	1.03641	3.876946	
K1	K2	2.289607	0.86934	3.709872	
S2	NK	1.838828	0.41856	3.259094	
K1	NK	1.671755	0.25149	3.092020	
S1	K2	1.599883	0.17962	3.020148	
S1	NK	0.982031	-0.43823	2.402297	
S2	S1	0.856797	-0.49737	2.210967	
K1	S1	0.689723	-0.66445	2.043893	
NK	K2	0.617852	-0.86557	2.101271	
S2	K1	0.167074	-1.18710	1.521244	

Tabelle 4: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In S-100 art 3-1 mit Ausreißer im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

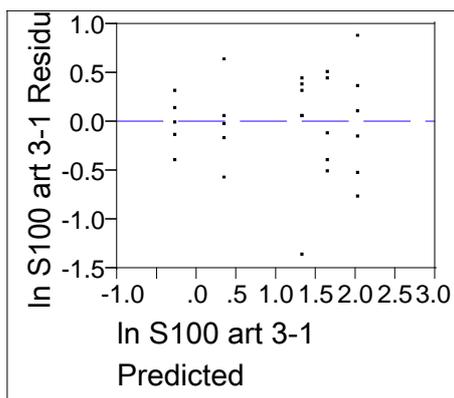


Abb. 6: Residual by Predicted Plot ln S-100 art 3-1 ohne Ausreißer-Wert

Level	Least Sq Mean
K1 A	2.020343
S2 A	1.655975
S1 A	1.330619
NK B	0.348588
K2 B	-0.269264

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 K2	2.289607	1.35078	3.228429	
S2 K2	1.925239	0.94467	2.905807	
K1 NK	1.671755	0.73293	2.610577	
S1 K2	1.599883	0.66106	2.538706	
S2 NK	1.307387	0.32682	2.287955	
S1 NK	0.982031	0.04321	1.920854	
K1 S1	0.689723	-0.20541	1.584856	
NK K2	0.617852	-0.36272	1.598420	
K1 S2	0.364368	-0.57445	1.303191	
S2 S1	0.325355	-0.61347	1.264178	

Tabelle 5: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei ln S-100 art 3-1 ohne Ausreißer im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

3.2.1.2 S-100 venös

Die Tendenz zur Gruppenbildung der Perfusionsgruppen war auch bei den venösen S-100-Werten recht deutlich. Die Gleichheit von S1 mit NK unterschied sich signifikant von der von S1 mit S2 und K1 (Tabelle 6, Abbildung 7). Die Differenz S1-NK betrug das 4,7-fache ($e^{\text{Difference}}$ wegen der Logarithmierung zum Testbeginn) im Vergleich z.B. mit S1-K1, die die höchste nicht-signifikante Differenz innerhalb der Perfusionsgruppe hatte.

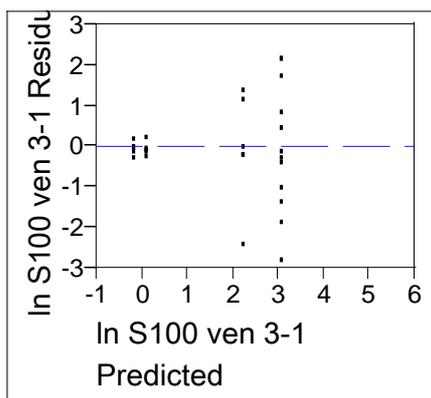


Abb. 7: Residual by Predicted Plot In S-100 ven 3-1

Level		Least Sq Mean
K1	A	3.087000
S2	A	3.063500
S1	A B	2.222500
NK	B C	0.096600
K2	C	-0.173200

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 K2	3.260200	0.98925	5.531145	
S2 K2	3.236700	0.96575	5.507645	
K1 NK	2.990400	0.71945	5.261345	
S2 NK	2.966900	0.69595	5.237845	
S1 K2	2.395700	0.12475	4.666645	
S1 NK	2.125900	-0.14505	4.396845	
K1 S1	0.864500	-1.30076	3.029761	
S2 S1	0.841000	-1.32426	3.006261	
NK K2	0.269800	-2.10212	2.641725	
K1 S2	0.023500	-2.14176	2.188761	

Tabelle 6: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In S-100 ven 3-1 im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

3.2.1.3 MDA arteriell

Der Predicted Plot in Abbildung 8 zeigte einen starken Ausreißer (Tier NK-4), so dass die Kalkulation nach Elimination dieses Wertes wiederholt wurde. Ohne die Elimination war das Ergebnis nicht eindeutig, da der extreme Wert die Gruppe NK, bei geringer Streubreite der anderen NK-Werte, sehr stark veränderte (s. Tabelle 7).

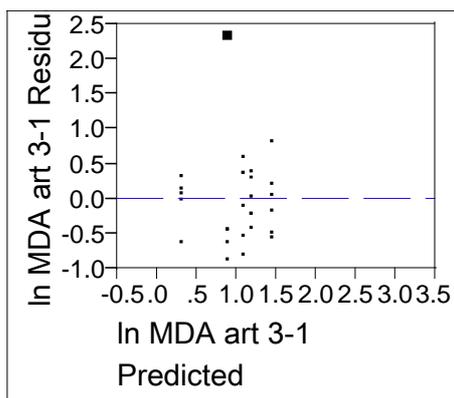


Abb. 8: Residual by Predicted Plot In MDA art 3-1 mit Ausreißer-Wert

Level	Least Sq Mean
K1 A	1.4471680
S1 A	1.1987514
S2 A	1.0973000
NK A	0.8881232
K2 A	0.3196424

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level	- Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1	K2	1.127526	-0.08801	2.343059	
S1	K2	0.879109	-0.33642	2.094643	
S2	K2	0.777658	-0.43788	1.993191	
NK	K2	0.568481	-0.70110	1.838065	
K1	NK	0.559045	-0.65649	1.774579	
K1	S2	0.349868	-0.80910	1.508834	
S1	NK	0.310628	-0.90491	1.526162	
K1	S1	0.248417	-0.91055	1.407383	
S2	NK	0.209177	-1.00636	1.424711	
S1	S2	0.101451	-1.05751	1.260417	

Tabelle 7: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In MDA art 3-1 mit Ausreißer im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

Ohne den Ausreißer zeigte sich in Tabelle 8 wieder die Gruppenbildung, wie sie sich auch bei den S-100-Werten darstellten. Die S2-NK-Gleichheit lag wie bei S1-NK_{S-100 venös 3-1} am Rand der Signifikanz, jedoch nicht ganz so ausgeprägt. Der Faktor der Differenz von S2-NK zur größten Nicht-Signifikanz K1-S2 betrug hier nur 1,55. Die graphische Darstellung (Tabelle 8) zeigte jedoch den Unterschied zur Perfusionsgruppe.

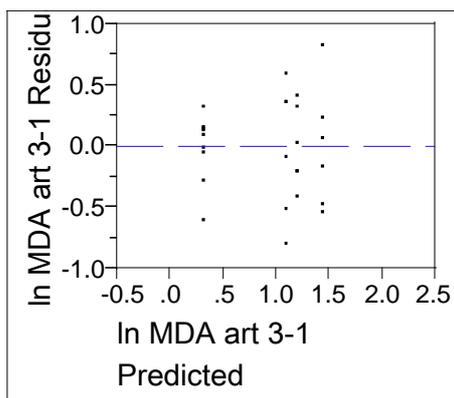


Abb. 9: Residual by Predicted Plot In S-100 art 3-1 ohne Ausreißer-Wert

Level	Least Sq Mean
K1 A	1.4471680
S1 A	1.1987514
S2 A B	1.0973000
K2 C	0.3196424
NK B C	0.3121923

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 NK	1.134976	0.321141	1.948810	
K1 K2	1.127526	0.364081	1.890970	
S1 NK	0.886559	0.072725	1.700393	
S1 K2	0.879109	0.115665	1.642553	
S2 NK	0.785108	-0.028727	1.598942	
S2 K2	0.777658	0.014213	1.541102	
K1 S2	0.349868	-0.378048	1.077784	
K1 S1	0.248417	-0.479499	0.976332	
S1 S2	0.101451	-0.626464	0.829367	
K2 NK	0.007450	-0.838311	0.853212	

Tabelle 8: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In MDA art 3-1 ohne Ausreißer im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

3.2.1.4 MDA venös

Es ergab sich ein ähnliches Ergebnis wie bei MDA arteriell mit Gruppenbildung von K1, S1 und S2, sowie einer grenzwertigen Signifikanz zwischen S2 und K2. Der Differenzfaktor betrug hier „nur“ 1,33 zur größten Nicht-Signifikanz der Perfusionsgruppe (Tabelle 9 und Abbildung 10).

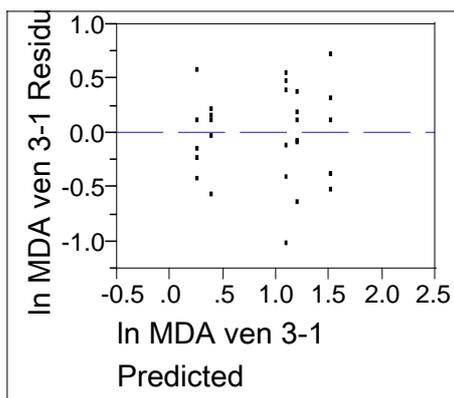


Abb. 10: Residual by Predicted Plot In MDA ven 3-1

Level		Least Sq Mean
K1	A	1.5157021
S1	A	1.2088358
S2	A B	1.0941279
K2	B C	0.3860335
NK	C	0.2526517

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 NK	1.263050	0.454719	2.071382	
K1 K2	1.129669	0.321337	1.938000	
S1 NK	0.956184	0.147853	1.764516	
S2 NK	0.841476	0.033145	1.649808	
S1 K2	0.822802	0.014471	1.631134	
S2 K2	0.708094	-0.100237	1.516426	
K1 S2	0.421574	-0.349140	1.192288	
K1 S1	0.306866	-0.463848	1.077580	
K2 NK	0.133382	-0.710893	0.977657	
S1 S2	0.114708	-0.656006	0.885422	

Tabelle 9: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In MDA ven 3-1 im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

3.2.2 Einfluss der ICP vor Hypothermie in den Gruppen K1, S1 u. S2

Der Einfluss der intrazerebralen Perfusion vor Hypothermie war in den verschiedenen Gruppen sowohl in den S-100- als auch MDA-Untersuchungen nicht signifikant unterschiedlich.

3.2.2.1 S-100 arteriell

Der Predicted Plot in Abbildung 11 und die Tabelle 10 zeigten keine signifikanten Unterschiede der Perfusionsgruppen.

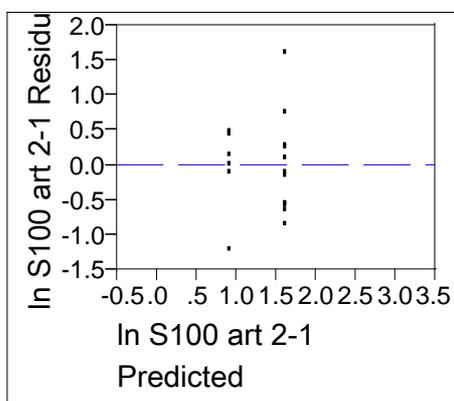


Abb. 11: Residual by Predicted Plot In S-100 art 2-1

Level	Least Sq Mean
K1 A	1.6196075
S2 A	1.6144306
S1 A	0.9001450

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 S1	0.7194625	-0.32707	1.765998	
S2 S1	0.7142855	-0.33225	1.760821	
K1 S2	0.0051769	-1.04136	1.051712	

Tabelle 10: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In S-100 art 2-1 im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

3.2.2.2 S-100 venös

Der Predicted Plot in Abbildung 12 zeigte einen Ausreißerwert, der probeweise eliminiert wurde (Tabelle 12). Mit und ohne Ausreißerwert zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 11 und 12).

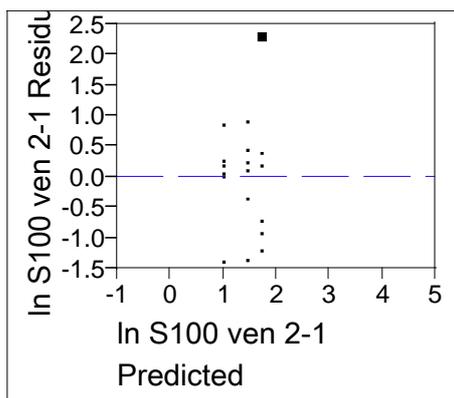


Abb. 12: Residual by Predicted Plot ln S-100 ven 2-1 (Tier S2-1 fällt auf)

Level	Least Sq Mean
S2 A	1.7561777
K1 A	1.4698274
S1 A	1.0147031

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
S2 S1	0.7414746	-0.70644	2.189391	
K1 S1	0.4551243	-0.99279	1.903041	
S2 K1	0.2863504	-1.16157	1.734267	

Tabelle 11: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei ln S-100 ven 2-1 im Tukey-HSD-Test mit Ausreißer (CL=confidence level)

Level	Least Sq Mean
K1 A	1.4698274
S2 A	1.3034172
S1 A	1.0147031

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 S1	0.4551243	-0.67518	1.585426	
S2 S1	0.2887142	-0.89676	1.474185	
K1 S2	0.1664101	-1.01906	1.351881	

Tabelle 12: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei ln S-100 ven 2-1 im Tukey-HSD-Test ohne Ausreißer (CL=confidence level)

3.2.2.3 MDA arteriell

Die arteriellen MDA-Werte zeigten in Abbildung 13 und Tabelle 13 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

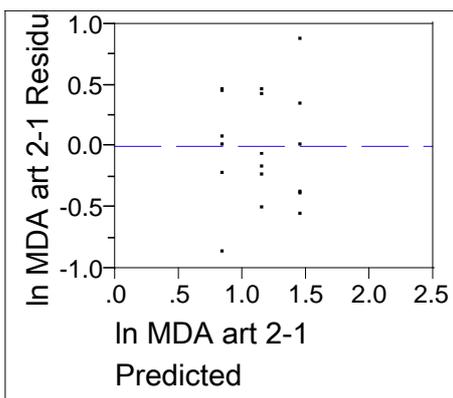


Abb. 13: Residual by Predicted Plot In MDA art 2-1

Level	Least Sq Mean
K1 A	1.4615484
S1 A	1.1528957
S2 A	0.8493251

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 S2	0.6122232	-0.108204	1.332650	
K1 S1	0.3086527	-0.411775	1.029080	
S1 S2	0.3035706	-0.416857	1.023998	

Tabelle 13: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In MDA art 2-1 im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

3.2.2.4 MDA venös

Auch die venösen MDA-Werte in Abbildung 14 und Tabelle 14 unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer Gruppenzugehörigkeit.

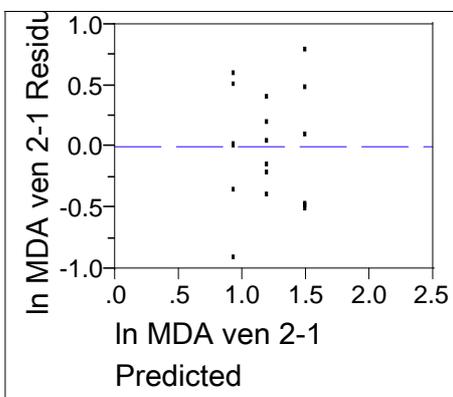


Abb. 14: Residual by Predicted Plot In MDA ven 2-1

Level	Least Sq Mean
K1 A	1.4955449
S1 A	1.1941131
S2 A	0.9297062

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 S2	0.5658387	-0.168387	1.300065	
K1 S1	0.3014318	-0.432794	1.035658	
S1 S2	0.2644069	-0.469819	0.998633	

Tabelle 14: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In MDA ven 2-1 im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

3.2.3 Differenz art-ven 3-1

Es konnte keine Veränderung der Signifikanzen gegenüber der Einzelauswertung entdeckt werden, allerdings fehlte die Gruppenbildung der NK/K2- bzw. K1/S1/S2-Fraktion (Tabelle 15). Nur in der MDA-Auswertung zeigte sich diese Tendenz wieder in sehr geringer Ausprägung (Tabelle 16).

3.1.3.1 S-100 art-ven 3-1

Least Squares Means Table

Level	Least Sq Mean	Std Error	Mean
K1 A	0.2200121	0.13815609	0.22001
K2 A	0.1494484	0.15134242	0.14945
NK A	0.1095471	0.15134242	0.10955
S1 A	-0.1420808	0.13815609	-0.14208
S2 A	-0.1167785	0.13815609	-0.11678

Tabelle 15: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In S-100 art-ven 3-1 im Tukey-HSD-Test

3.2.3.2 MDA art-ven 3-1

Least Squares Means Table

Level		Least Sq Mean	Std Error	Mean
K1	A	-0.0685340	0.19607460	-0.06853
K2	A	-0.0663912	0.21478896	-0.06639
NK	B	0.6354715	0.21478896	0.63547
S1	A	-0.0100844	0.19607460	-0.01008
S2	A	0.0031721	0.19607460	0.00317

Tabelle 16: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In MDA art-ven 3-1 im Tukey-HSD-Test

3.2.4 Differenz art-ven 5-3

In allen Gruppen außer K2 (S-100) wurde ein weiteres Ansteigen bzw. ein nicht signifikantes Abfallen der Marker-Serumkonzentrationen festgestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten bei den MDA-Werten nicht auf, jedoch zeigte sich bei den S-100-Werten wieder die Gruppenbildung, wobei NK wieder eine Mittelstellung einnahm, mit geringerer Differenz als K2 zu den Perfusionsgruppen, aber doch deutlichem, jedoch nicht signifikanten Unterschied (Faktor 1,2) (s.Tabelle 17).

3.2.4.1 S-100 art-ven 5-3

Level		Least Sq Mean
K1	A	0.0574139
S1	A	0.0385805
S2	A	0.0339444
NK	(A)	-0.1508766
K2	B	-0.7693760

Levels, die nicht mit einem gleichen Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich signifikant

Tabelle 17 (1): Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In S-100 art-ven 5-3 im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

Level - Level	Difference	Lower CL	Upper CL	Difference
K1 K2	0.8267899	0.445371	1.208209	
S1 K2	0.8079565	0.426537	1.189376	
S2 K2	0.8033204	0.421901	1.184740	
NK K2	0.6184994	0.220120	1.016879	
K1 NK	0.2082905	-0.173129	0.589710	
S1 NK	0.1894571	-0.191962	0.570876	
S2 NK	0.1848210	-0.196598	0.566240	
K1 S2	0.0234695	-0.340200	0.387139	
K1 S1	0.0188334	-0.344836	0.382502	
S1 S2	0.0046361	-0.359033	0.368305	

Tabelle 17 (2): Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In S-100 art-ven 5-3 im Tukey-HSD-Test (CL=confidence level)

3.2.4.2 MDA art-ven 5-3

Least Squares Means Table

Level		Least Sq Mean	Std Error	Mean
K1	A	-0.0401204	0.06117319	-0.04012
K2	A	-0.0347736	0.06701187	-0.03477
NK	A	-0.0100505	0.06701187	-0.01005
S1	A	-0.0088156	0.06117319	-0.00882
S2	A	0.0036168	0.06117319	0.00362

Tabelle 18: Signifikanzanalyse der Gruppen untereinander bei In MDA art-ven 5-3 im Tukey-HSD-Test

3.3 EEG

Die hier abgebildeten EEGs sind repräsentative Exemplare für die einzelnen Gruppen, da sich diese untereinander nur marginal unterschieden.

Das EEG nach Narkoseeinleitung war in allen Gruppen nahezu identisch.



Abb. 15: EEG kurz nach Narkoseeinleitung

3.3.1 NK

In der Narkosekontrollgruppe zeigte das EEG bei allen 5 Schweinen nach der Narkoseeinleitung eine durchgehende Aktivität im delta- und theta-Frequenzbereich ohne Nulllinie oder Burst-Suppression-Muster.

Auch in den anderen Gruppen konnte dieses EEG nach Narkoseeinleitung vor der maschinellen Perfusion immer beobachtet werden.



Abb. 16: EEG im Verlauf der Narkose

3.3.2 K1

Das EEG zeigte auch nach Perfusion unter ICP-Apparatur unter Normothermie in allen 6 Fällen eine dem Narkosestadium entsprechende Aktivität.

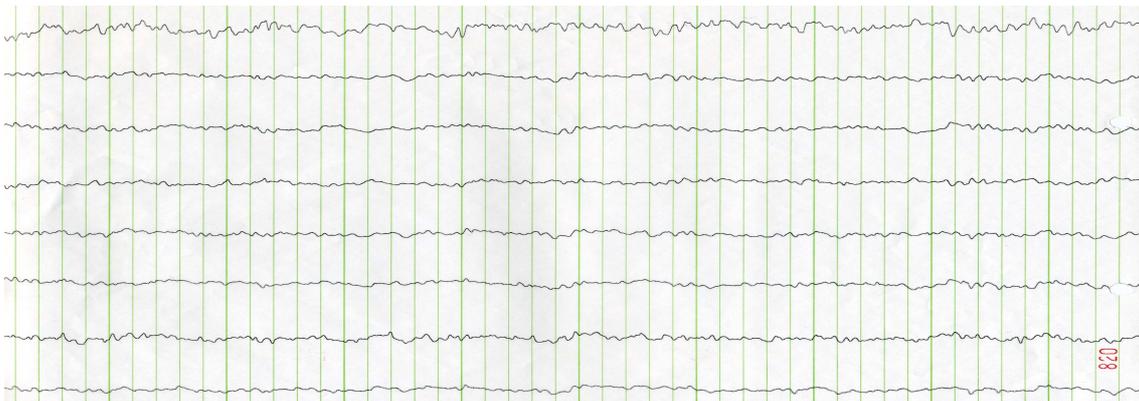


Abb. 17: EEG kurz nach ICP-Beginn



Abb. 18: EEG gegen Ende der ICP

3.3.3 K2

Direkt nach dem Klemmen der Carotiden zur kontrollierten Schädigung des Gehirns verminderten sich im EEG Amplitude und Frequenz bis zur isoelektrischen Nulllinie. Nach dem Öffnen der Klemmen und mit Beginn der Reperfusionphase dauerte diese an und erholte sich im Verlauf wieder, jedoch mit verminderter Amplitude und Frequenz als bei der Narkosekontrollgruppe.

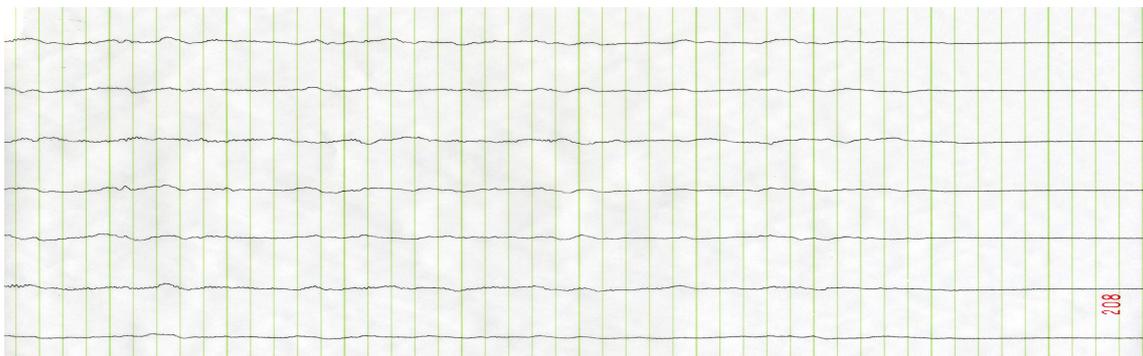


Abb. 19: EEG kurz nach Klemmen der Carotiden: Abfall von Amplitude und Frequenz bis hin zur Nulllinie

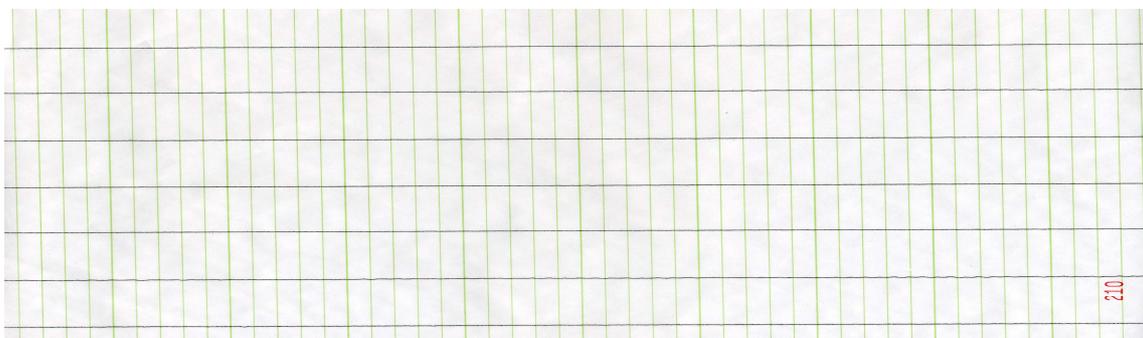


Abb. 20: Noch isoelektrisches EEG kurz nach Öffnen der Klemmen

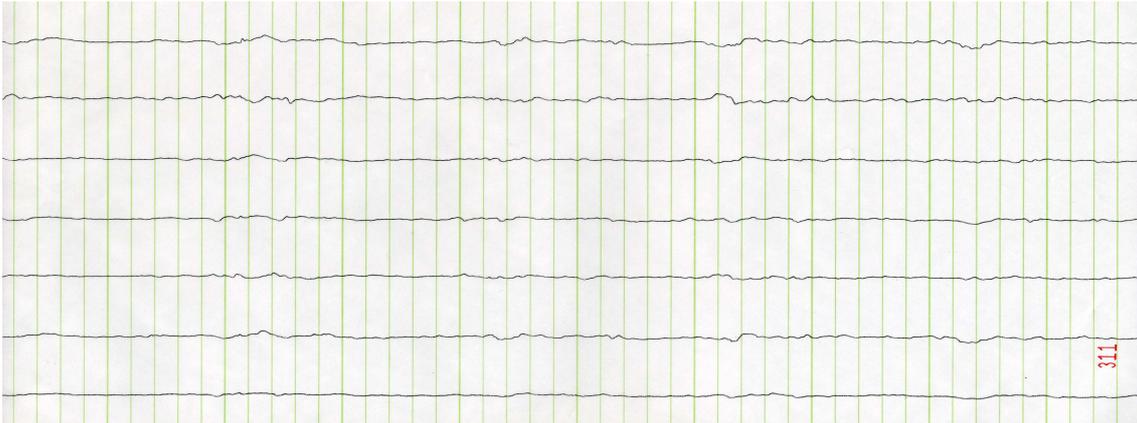


Abb. 21: EEG am Ende der Reperfusionphase

3.3.4 S1

Mit Beginn der Kühlungsphase sank das Niveau der EEG-Impulse in Amplitude und Frequenz mit abnehmender Temperatur bis zur isoelektrischen Nulllinie bei 15°C. Während des tief hypothermen Kreislaufstillstands zeigte sich immer eine Nulllinie ohne Burst-Suppression-Muster. Nach dem Wiedererwärmen blieb das EEG auch in der Reperfusionphase in allen Fällen lange Zeit isoelektrisch null. Zum Ende der Reperfusionphase konnte jedoch in allen Fällen wieder ein Anstieg in der EEG-Aktivität festgestellt werden, jedoch mit niedrigen Amplituden und Frequenzen.

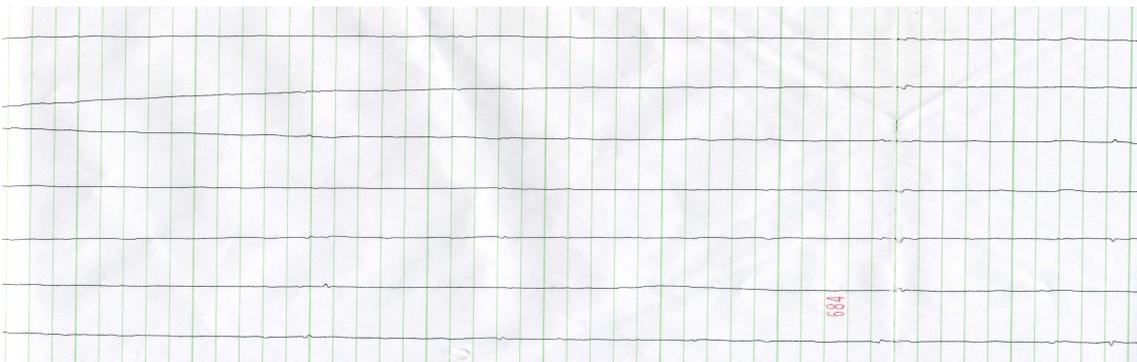


Abb. 22: EEG kurz nach Beginn der Kühlung bei ca. 20°C: nur noch vereinzelt Aktivität mit sehr niedriger Amplitude

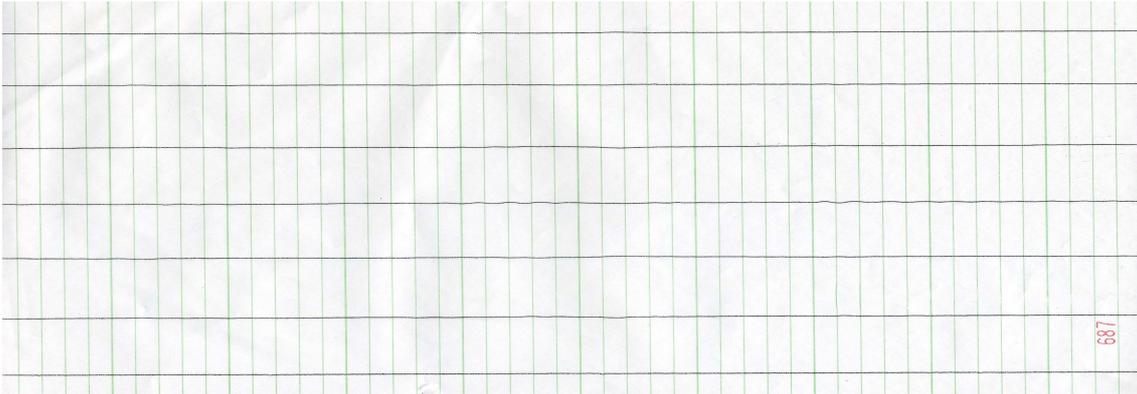


Abb. 23: EEG im DHCA: isoelektrische Linie

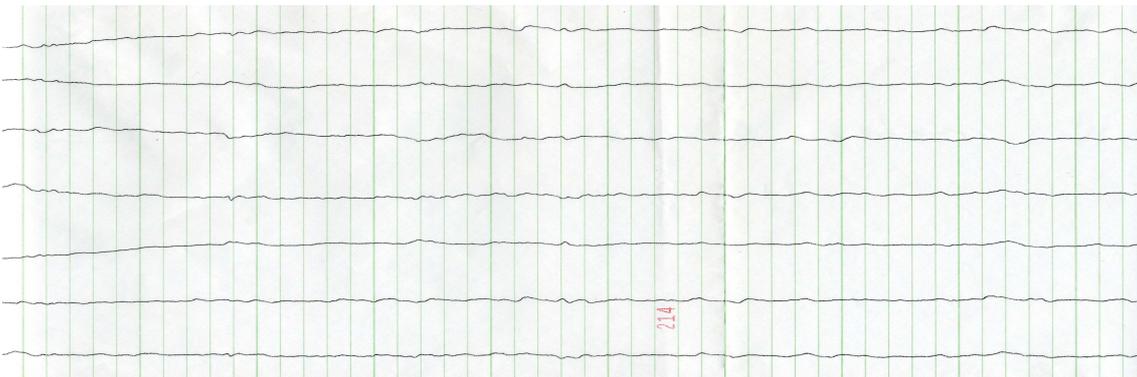


Abb. 24: EEG am Ende der Reperfusionphase: leichte, jedoch eindeutige Erholung des EEGs

3.3.5 S2

Die EEG-Aktivität in der S2-Gruppe verlief bis zur Reperfusionphase wie in der S1-Gruppe. Am Ende der Reperfusionphase zeigte sich jedoch nur in drei Fällen eine minimale Regeneration der elektrischen neuronalen Aktivität, die anderen EEGs zeigten weiterhin eine Isoelektrizität.

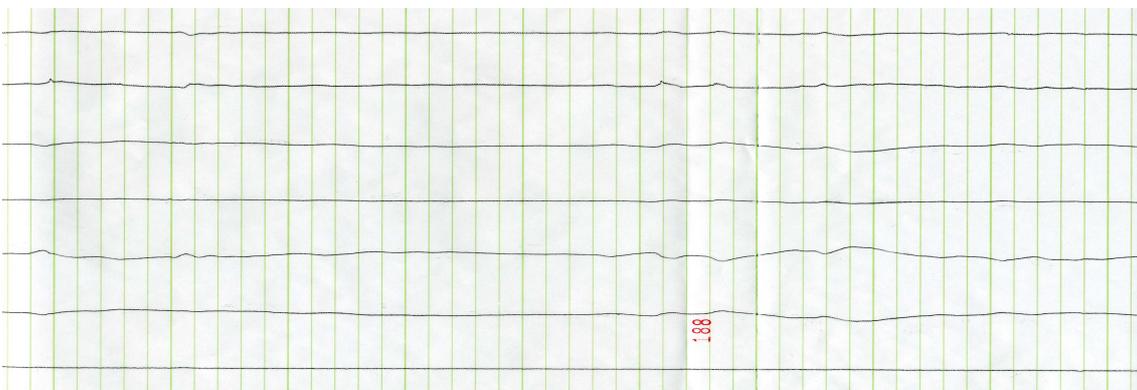


Abb. 25: EEG am Ende der Reperfusionphase: beste Regeneration aller S2-EEGs mit niedrigfrequenten Wellen geringer Amplitude

4 Diskussion

Das Ziel dieser Untersuchung war die Etablierung eines vereinfachten Großtiermodells zur Simulation der Auswirkungen des CPB und DHCA auf das zentrale Nervensystem. Zur Effektivitätskontrolle des Modells wurden unterschiedliche Parameter untersucht.

Neben der histologischen Auswertung bestimmter Areale des Gehirns auf Ischämiezeichen als Standardanalyse lag der Schwerpunkt auf der serologischen und elektroenzephalographischen Untersuchung der verschiedenen Gruppen bzw. Strategien, sowie der Durchführbarkeit der Methodik.

4.1 Durchführbarkeit

Bei der Durchführbarkeit legten wir Wert auf die Einfachheit der Versuchsanordnung und damit auf die Möglichkeit ohne erheblichen Material- und Personalaufwand reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Die Experimente konnten durch Einhaltung eines zeitlich strikten Ablaufplans mit zwei Personen durchgeführt werden. Wie aus Tabelle 22 ersichtlich, konnten die notwendigen Bedingungen (pH-stat, Hämatokrit, Oxygenierung, Glucosezufuhr) stabil gehalten werden, so dass die Voraussetzungen für eine Auswertung gegeben waren. Die direkt gekühlten Proben wurden parallel aufbereitet, um eine Ergebnisveränderung durch Nachreaktionen oder Substratabbau im Abnehmeröhrchen zu verhindern.

4.2 Histologie

Die lichtmikroskopische histologische Untersuchung des Gehirns gilt als Standard für den Nachweis hypoxischen cerebralen Schadens. Dabei haben sich in verschiedenen experimentellen Studien an Schweinen die Regionen im präzentralen Cortex, im Hippocampus, der Nucleus caudatus [65,90,105,106] sowie das Cerebellum [30,31] als besonders sensitiv gegenüber neuronaler Schädigung erwiesen. Wir untersuchten zusätzlich den enthorinalen Cortex, den Nucleus dentatus, die Inselrinde sowie die Pons, um eine umfassende

Beurteilung des ZNS durchführen zu können.

Die einzelnen Gruppen zeigten die erwarteten neuronalen Schädigungen. Die Kontrollgruppen NK und K1 unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,796$) voneinander und zeigten die geringste Rate an hypoxischen Zellen (1% und 1,4%). Die S1-Tiere zeigten nach 30 Minuten DHCA eine moderate, jedoch signifikant erhöhte Dichte an geschädigten Nervenzellpopulationen (6,6%). In den Schadensgruppen K2 (Kontrolle, 14,2%) und v.a. S2 (90 Minuten Stillstand, 21%) konnten die meisten hypoxisch veränderten Neuronen gezählt werden. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p<0,001$).

Bei den untersuchten Hirnarealen konnte nur eine der Regionen teilweise eine signifikante Überlegenheit nachweisen: der enthorinale Cortex zeigte im paarweisen Vergleich der Mittelwerte signifikante Unterschiede verglichen mit dem Hippocampus, der Inselrinde und dem Nucl. caudatus (alle $p<0,05$, teilweise $p<0,01$). Auch der präzentrale Cortex sowie das Cerebellum schienen den anderen Regionen gegenüber etwas sensibler auf Hypoxie zu reagieren, dieser Unterschied war jedoch bei unseren Untersuchungen statistisch nicht bedeutsam.

Die Funktionalität des ICP-Modells konnte somit durch die histologische Aufarbeitung des Gehirns verifiziert werden. Die Kontrollgruppen NK und K1 zeigten nur minimalen Schaden, wodurch ein signifikanter Negativeinfluss durch die ICP-Maschine ausgeschlossen werden konnte; die Schadenskontrollgruppe K2 zeigte deutlichen neuronalen Schaden. Bei der Stillstandsgruppe S1 mit 30 Minuten DHCA im „sicheren“ Zeitrahmen zeigte sich nur geringer Schaden, der von der 90-Minuten-DHCA-Gruppe S2 um das drei- bis vierfache übertroffen wurde, was ungefähr der Verdreifachung der Stillstandszeit entspricht.

Der enthorinale Cortex des Schweins scheint, verglichen mit den üblichen in experimentellen Studien untersuchten Hirnregionen [30,31,65,90,105,106], eine größere Sensitivität gegenüber Hypoxie/Ischämie zu haben.

4.3 Serologie

Von den serologischen Ischämiemarkern Protein S-100 und Malondialdehyd stellten wir in Aussicht, auch ohne eine histologische Untersuchung eine

quantitative Aussage über die im Gehirn entstandenen Schäden treffen zu können. Um von den Absolutwerten unabhängig zu sein, da der CPB selbst einen Einfluss auf das Auftreten der Ischämieparameter zu haben scheint [15,53,63], untersuchten wir den Anstieg der Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Wir erwarteten Unterschiede im Verlauf der Serumparameter in den einzelnen Gruppen. S1 (30 min. Stillstand), NK (nur Narkose ohne Perfusion) und K1 (normotherme Perfusion) sollten sich nicht signifikant unterscheiden, denn in diesen Gruppen wurde keine oder nur eine geringe Hirnschädigung erwartet. K2 (definierter Schaden durch Abklemmen der Carotiden) und S2 (90 min. Stillstand) sollten als Schadensgruppen jedoch einen stark erhöhte Anstieg an Protein S-100- und MDA-Werten zeigen und sich damit signifikant abgrenzen.

Im direkten Vergleich ergaben sich keine deutlichen Unterschiede im Verhalten der Ischämieparameter Protein S-100 und Malondialdehyd. Beide zeigten eine nicht erwartete Anstiegsverteilung in den meisten statistischen Auswertungen.

In den ICP-Gruppen S1, S2 und K1 waren die Markersubstanzen an der Perfusionsapparatur sowohl im arteriellen als auch venösen Serum stark erhöht, mit ähnlichem Anstieg und kontinuierlichem Verlauf. Sie zeigten nicht die erwarteten Unterschiede, vor allem im direkten Vergleich zwischen S1/K1, bei denen man niedrigere S-100- und MDA-Anstiege erwartet hatte, und S2.

Eine unterschiedliche Beeinflussung innerhalb dieser drei ICP-Gruppen durch die Perfusionsapparatur vor dem DHCA konnte ausgeschlossen werden. Die Serumwerte von Protein S-100 und MDA zum Zeitpunkt vor der Kühlung (S1, S2) ergaben keine relevante Differenz zu den Referenzwerten (K1).

Signifikante Unterschiede ergaben sich nur im Vergleich der ICP-Gruppen (S1, S2, K1) mit den nicht-ICP-Gruppen K2 und NK, die untereinander jedoch statistisch nicht differierten. Die Tiere der Gruppe K2 zeigten in dem untersuchten Zeitraum nicht die S-100- und MDA-Erhöhungen, die durch die erhebliche Schädigung, die die Histologie bestätigte, erwartet wurden. Nur die NK-Gruppe entsprach den Erwartungen mit sehr geringem bis gar keinem Anstieg der serologischen Parameter.

Die vorhandenen Ergebnisse lassen auf eine starke Beeinflussung der

Serumparameter durch die ICP schließen, da die einzigen signifikanten Differenzen zwischen den ICP-Gruppen (S1, S2, K1) und den anderen Gruppen messbar waren.

Der Einfluss des CPB war in bekannten Studien so erheblich und durch zu viele unterschiedliche, schwer kontrollierbare Einflüsse wie CPB-Dauer, Hämolyse und Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke bestimmt, dass die Ausschüttung der Ischämieparameter bei Hirnschädigung von diesen Einflüssen teilweise überlagert wurde [5,15,53,60,63,103]. Auch unsere Messungen der Anstiege von Protein S-100 und MDA bei etwa gleich langem CPB schienen keine Aussagen über den tatsächlichen cerebralen Schaden zu ermöglichen. Zurückzuführen war dieses Phänomen sehr wahrscheinlich auf die auch in unserem Modell nicht unerhebliche Hämolyse und die Störung der Blut-Hirn-Schranke durch den CPB. Intraoperativ war also mit Hilfe dieser Parameter nur schwer eine Aussage über das Ausmaß des hypoxischen Hirnschadens zu treffen. Einige Arbeiten zeigten jedoch, dass postoperativ abgenommene Proben einen deutlichen prädiktiven Wert haben, so dass in Überlebensversuchen wieder auf die Serumparameter zurückgegriffen werden könnte. Jönsson et al. fanden den Wert am ersten postoperativen Tag als besonders aussagekräftig, da hier der CPB-Einfluss abgeklungen ist und nun der hypoxische Hirnschaden die Ausschüttung von Protein S-100 und Malondialdehyd dominiert [5,41,53]. Auch die psychischen und neurologischen Defizite von Patienten stimmen prognostisch mit diesen Werten überein [34,41,53,58,63], auch wenn es nicht immer ein klinisches Korrelat zu erhöhten Ischämieparametern gibt, da große Teile des Gehirns "stumm" sind, d.h. keinem bestimmten Zweck zugeordnet scheinen [103].

Im postoperativen Bereich könnte die Serumuntersuchung also die histologische Untersuchung im Bezug auf die Quantität ersetzen, jedoch im Bezug auf Qualität (Apoptose vs. direkter toxischer Schaden) und Lokalisation ist sie der Histologie unterlegen. Bildgebende radiologische Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Stoffwechsel darstellende PET- und SPECT-Untersuchungen könnten eine gute Ergänzung zu den Hypoxieparametern sein, v.a. in der Forschung an Menschen, aber auch am

Tiermodell. Durch eine Kombination von neurobiochemischen Markern mit unterschiedlichen Befunden in der Bildgebung könnte in Zukunft eine genauere Lokalisation einer Schädigung schon im Serum zu erkennen sein [41]. Die bisher verfügbaren Alternativen, z.B. Creatin-Kinase-BB und Neuronenspezifische Enolase (NSE) zeigen einen ähnlichen Verlauf wie S-100 und MDA mit unterschiedlichen Halbwertszeiten, sind jedoch genauso unspezifisch und bieten daher keine weiteren Vorteile [41,58,23,89].

4.4 EEG

Zur intraoperativen Verlaufs- und Erfolgskontrolle der Veränderungen der cerebralen Funktion wurde das Elektroenzephalogramm abgeleitet und in standardisierten Abständen analog aufgezeichnet. Die Auswertung des EEG erfolgte semiquantitativ und deskriptiv. Wir benutzten eine kreislaufneutrale Opioid-Benzodiazepin-Relaxans-Narkose (Ataranästhesie), um Störfaktoren für das EEG zu minimieren, da bei unseren Schweinen schon geringe Mengen an Narkosegasen (1 MAK Isofluran, zusätzlich Fentanyl) eine starke EEG-Depression bis hin zu einem Burst-Suppression-Muster verursachten, während unter Fentanyl-Dormicum-Pancuronium eine weitestgehende Kreislaufstabilität und nur leicht veränderte EEG-Aktivität (delta- und theta-Wellen im Sinne eines mitteltiefen Narkosestadiums) auftrat.

Erwartet wurde eine durchgehend erhaltene, nicht veränderte EEG-Aktivität in den Gruppen NK und K1, die keine Ischämiephasen durchliefen [20]. In den Schadensgruppen K2, S1, S2 sollte sich während des DHCA bzw. Abklemmens der Carotiden eine isoelektrische Nulllinie ausbilden [18,69,82], die sich dann im Verlauf je nach Ausmaß der Schädigung unterschiedlich schnell und unterschiedlich ausgeprägt erholen würde [50,72,75,79,87]. Der Übergang zur ICP in K1, S1 und S2 sollte keine Veränderung der EEG-Aktivität mit sich bringen [20].

Nach der Narkoseeinleitung veränderten sich die Wellenmuster, wie auch in Schlafphasen üblich, vom alpha-/beta- in den delta- und theta-Frequenzbereich mit entsprechenden Amplituden. In den Gruppen ohne Hypothermie und Stillstand (K1, NK) blieb das EEG stabil und veränderte sich auch an der ICP

nur minimal in Frequenz und Amplitude.

Die Gruppe K2 nahm eine Extrastellung ein. Bereits kurz nach Abklemmen der Carotiden zeigte das EEG eine Nulllinie. Nach dem Ende der Klemmzeit erfolgte die langsame Erholung der Wellenmuster, ohne jedoch die Ausgangswerte wieder zu erreichen.

In den hypothermen Gruppen S1 und S2 verminderten sich Wellenfrequenz und -amplitude kontinuierlich mit abnehmender nasopharyngealer Temperatur, um bei der erreichten Zieltemperatur von 15°C in eine Nulllinie überzugehen, die im Verlauf des tief hypothermen Kreislaufstillstands und auch in der Wiedererwärmungsphase persistierte. In der Gruppe S1 mit 30 Minuten Stillstand zeigte sich zum Ende der 120-minütigen Reperfusionphase eine EEG-Regeneration mit niedrigfrequenten Wellen geringer Amplitude, die langsam kontinuierlich anstiegen. Die S2-Gruppe mit 90 Minuten Stillstand zeigte einheitlich keine Erholung der Wellenmuster im Verlauf der Reperfusionphase.

Die erhobenen Daten deckten sich mit den Erwartungen und den Untersuchungen von Ioroi et al. [50], die an neugeborenen Schweinen das kontinuierlich abgeleitete EEG nach Hypoxie/Ischämie aufzeichneten und auch eine verminderte postischämische Aktivität in Amplitude und Frequenz zeigten. Mezrows et al. [72] Untersuchungen an neugeborenen Hunden zeigten ähnlich wie unsere Experimente den Unterschied zwischen 30 und 90 Minuten Stillstand im EEG. Es kam auch hier zu einer deutlich verlängerten Latenzzeit von EEG-Spontanaktivität nach DHCA in der 90-Minuten-Gruppe verglichen mit den 30-Minuten-Tieren. Auf die Abhängigkeit der EEG-Erholungszeit von der DHCA-Dauer beim Menschen hatten schon Newburger et al. [79], Coles et al. [19] und Weiss et al. [107] hingewiesen.

Mezrow et al. [72] sowie Williams et al. [104] fanden auch einen Zusammenhang zwischen der Dauer der EEG-Suppression (und damit der DHCA-Dauer) und dem steigenden Ausmaß neurologischer Schäden.

Das parasagittal abgeleitete und analog aufgezeichnete Roh-EEG eignete sich somit beim Schwein zur intraoperativen Verlaufs- bzw. Erfolgskontrolle dieses Versuchsablaufs. Zur quantitativen und qualitativen Analyse und

Vorhersehbarkeit der Stärke und Lokalisation von Ischämien im Gehirn ist jedoch eine digitale Datenerfassung mit Computerauswertung von Spezialisten nötig. Außerdem könnte bei Lebendversuchen eine postoperative EEG-Aufzeichnung cerebrale Krampfpotentiale aufdecken, die eine prognostische Bedeutung für das Gesamt-Outcome haben [40,86].

4.5 Alternativen zum DHCA

4.5.1 Low-Flow-Bypass (LF-BP)

Als Alternative zum DHCA wird an erster Stelle der Low-Flow-Bypass propagiert und ist ausführlich auch im direkten Vergleich zu diesem untersucht worden. Dabei wird ein kontinuierlicher hypothermer Bypass mit einer reduzierten Flow-Rate ($\sim 50 \text{ ml/kg/min}$ oder $0,7 \text{ l/m}^2\text{KOF/min}$) aufrechterhalten. Vorteil des Low-Flow-Bypasses ist die kontinuierliche Perfusion des Gehirns mit vermeintlicher Verbesserung des neurologischen Outcomes. Patienten, die mit der Low-Flow-Strategie operiert wurden, zeigten eine signifikant geringere Anzahl an postoperativen EEG-Veränderungen und Krampfanfällen sowie geringere Serumspiegel an Ischämieparametern wie der Creatin-Kinase BB [40,79].

Bellinger et al. zeigten eine leichte motorische Entwicklungsverzögerung bei Kindern nach DHCA innerhalb des ersten postoperativen Jahres gegenüber einer Patientengruppe nach Low-Flow-Bypass. Diese Veränderungen waren aber im vierten postoperativen Jahr nicht mehr nachzuweisen. [11,12].

Nachteil des LF-BP ist die verlängerte Zeit an der extrakorporalen Zirkulation mit verstärkter Aktivierung unterschiedlicher Kaskaden der Gerinnung und des Immunsystems [98] sowie direkte pumpenbezogene Schädigungen des Gehirns, wie z.B. Mikroembolien, Makroembolien oder insuffiziente cerebrale Perfusion [35,68]. Zudem kann die Übersichtlichkeit des OP-Situs wie beim DHCA aufgrund der strömenden Restflussmengen trotz Einsatz von diversen Saugern nicht erreicht werden.

So scheint je nach Operation und je nach Erfahrung des Operateurs das eine oder das andere Verfahren Vorteile zu bieten, die individuell abgewägt werden müssen [79].

4.5.2 Intermittierende Perfusion

Als Kompromiss zwischen DHCA und Low-Flow-Bypass zeigten Langley et al. [67], dass eine intermittierende Perfusion (1 Minute alle 15 Minuten) des Gehirns eine verbesserte Erholung des cerebralen Stoffwechsels und geringere Schäden in elektronenmikroskopisch untersuchten Hirnschnitten gegenüber dem DHCA-Regime hat. Diese Technik kombiniert die relative Blutfreiheit des DHCA mit den protektiven Eigenschaften der Low-Flow-Perfusion. Langfristige Ergebnisse über das neurologische Outcome so behandelter Patienten, ähnlich denen der Boston DHCA-Forschungsgruppe, stehen noch aus.

4.5.3 Retrograde Perfusion

Die retrograde Perfusion des Gehirns über die V. cava sup. ist in der thorakalen Aorten Chirurgie ein Verfahren zur Neuroprotektion im hypothermen Kreislaufstillstand und könnte auch im tief hypothermen Kreislaufstillstand der Kinderherzchirurgie zur cerebralen Protektion verwendet werden.

Ye et al. [106], Midulla et al. [73] und Juvonen et al. [61] konnten eine Verbesserung der cerebralen Protektion anhand von histologischer Analyse und Perfusionsmengen im Gehirn und damit einen Vorteil der retrograden Perfusion gegenüber dem DHCA feststellen. Dennoch war bei allen Versuchsgruppen die anterograde Perfusion das beste Protektionsverfahren.

Einschränkend muss bemerkt werden, dass diese Studien zur Erforschung der Aorten Chirurgie an größeren erwachsenen Schweinen und unter verschiedenen Strategien durchgeführt worden sind und somit nur eine limitierte Aussagekraft für die kinderherzchirurgische Forschung haben.

4.6 Medikamente zur cerebralen Protektion

Das funktionierende ICP-Modell sollte nicht nur der Erforschung hirnpotektiver Strategien sondern auch medikamentöser Substanzen dienen. Im Folgenden sollen die erste Ansätze anderer Forschungsgruppen aufzeigen, die sich auch auf unser Versuchsmodell übertragen ließen.

Verschiedene Medikamente sind in Studien untersucht worden, um Auswirkungen auf die cerebrale Protektion und Regeneration zu erforschen.

Shum-Tim et al. [94] zeigten, dass die präoperative intravenöse Gabe von 30 mg/kg Methylprednisolon das Kapilläre-Leck-Syndrom auch an der Bluthirnschranke vermindern konnte und so zu weniger Nervenzellapoptose führte als die Gabe in die Priming-Lösung. Leider fehlte eine Placebo-Kontrollgruppe in dieser Studie.

Die Verbesserung des neurologischen und histologischen Outcomes durch Verwendung einer Desfluran-basierten Narkose belegten Kurth et al. an einem Hundemodell [66].

Ciclosporin A zeigte in einer tierexperimentellen Studie von Hagl et al. [37] positive Auswirkungen auf Apoptosevorgänge im Gehirn, jedoch sind beim DHCA neuronale Zellnekrosen dominierend, so dass der protektive Effekt eingeschränkt war.

L-Arginin, als Verstärker der NO-Synthese, erhöhte die cerebrale metabolische Erholung durch Erhöhung des cerebralen Blutflusses in einer Untersuchung von Hiramatsu et al. [45], während Aoki et al. [4] dies auch für MK-801 (Dizocilpine), einen Antagonisten der exzitatorischen Neurotransmitter, feststellen konnten.

5 Zusammenfassung

Ziel unserer Arbeitsgruppe war es, ein neues tierexperimentelles Modell zur Simulation des tief hypothermen Kreislaufstillstands und Erprobung hirnpotektiver Strategien zu entwickeln. Besonderer Wert wurde dabei auf einen einfachen Versuchsaufbau und geringen Personalaufwand gelegt.

Untersucht wurden die Verläufe von im Blut auftretenden Ischämieparametern des Gehirns, Protein S-100 und Malondialdehyd (MDA), sowie die cerebrale Histologie in verschiedenen Hirnarealen an 28 Schweinen mit einem Durchschnittsgewicht von $12,25 \pm 1,6$ kg. Es wurden fünf Gruppen erforscht, zwei Kontrollgruppen (Narkose- und Schadenskontrollgruppe) sowie drei Gruppen an der isolierten Hirnperfusion, davon eine Normothermiegruppe, eine mit 30 Minuten und eine mit 90 Minuten Stillstand jeweils bei 15°C . Intraoperativ wurde bei allen Tieren das analoge kontinuierliche Roh-EEG zur intraoperativen Funktionskontrolle abgeleitet.

Die histologische Untersuchung verifizierte die Funktionalität der ICP-Maschine, wobei besonders der enthorinale Cortex eine erhöhte Sensitivität für Hypoxie/Ischämie zu haben schien.

Es zeigten sich jedoch nicht die erwarteten Serumproteinverläufe von S-100 und MDA, da die Messung, ähnlich wie beim Menschen, auch bei Schweinen durch Veränderungen der Bluthirnschranke im Rahmen des cardiopulmonalen Bypasses bzw. der isolierten Hirnperfusion stark beeinträchtigt wurde. So zeigten alle Gruppen an der isolierten Hirnperfusion einen stärkeren Anstieg der Ischämieparameter als die Kontrollgruppen, jedoch unabhängig vom erwarteten Schädigungsgrad bzw. Stillstandsdauer.

Das intraoperativ abgeleitete EEG zeigte den erwarteten Verlauf in den vereinzelt Gruppen: die drei Schadensgruppen (beide Stillstands- und die Schadenskontrollgruppe) wiesen eine deutlich verlängerte Rekonvaleszenzzeit der EEG-Wellen auf, korrelierend zur Länge des tief hypothermen Kreislaufstillstands. Die Kontrollgruppen (Narkose- und Normothermiegruppe) zeigten keine oder nur geringe Veränderungen des EEGs.

Somit stehen zur intraoperativen Schadenskontrolle ohne großen apparativen

Aufwand nur die postoperative Histologie des Gehirns (=Standard) und das intraoperativ abgeleitete EEG zur Verfügung. Serologische Parameter scheinen nur bei Überlebensversuchen verwertbare Größen zu sein.

Das präsentierte Modell zur isolierten Hirnperfusion zeigte eine praktikable, günstige, material- und personalsparende Möglichkeit auf, experimentell die Auswirkungen des DHCA auf ein Großtiergehirn zu simulieren.

In weiteren Versuchsreihen könnten nun potentiell protektive Perfusionsstrategien oder Pharmakotherapien getestet werden.

6 Abbildungen und Tabellen

Tabelle 19: Urliste Histologie

Nr.	Gruppe	Hirnregion	Gesamte Zellen	Hypoxische Zellen
1	K1	Präzentral links	318	2
1	K1	Präzentral rechts	316	0
1	K1	Inselrinde links	278	1
1	K1	Inselrinde rechts	282	1
1	K1	Hippocampus links	264	2
1	K1	Hippocampus rechts	257	3
1	K1	enthorinaler Cortex links	258	5
1	K1	enthorinaler Cortex rechts	253	0
1	K1	Ncl. Caudatus links	274	4
1	K1	Ncl. Caudatus rechts	286	2
1	K1	Cerebellum	251	2
1	K1	Ncl. Dentatus	255	1
1	K1	Pons	268	4
2	K1	Präzentral links	296	3
2	K1	Präzentral rechts	357	5
2	K1	Inselrinde links	266	4
2	K1	Inselrinde rechts	264	2
2	K1	Hippocampus links	317	2
2	K1	Hippocampus rechts	326	2
2	K1	enthorinaler Cortex links	278	10
2	K1	enthorinaler Cortex rechts	324	12
2	K1	Ncl. Caudatus links	275	1
2	K1	Ncl. Caudatus rechts	267	4
2	K1	Cerebellum	258	1
2	K1	Ncl. Dentatus	167	0
2	K1	Pons	304	1
3	K1	Präzentral links	281	3
3	K1	Präzentral rechts	252	2
3	K1	Inselrinde links	279	11
3	K1	Inselrinde rechts	251	7
3	K1	Hippocampus links	263	3
3	K1	Hippocampus rechts	252	0
3	K1	enthorinaler Cortex links	272	19
3	K1	enthorinaler Cortex rechts	273	9
3	K1	Ncl. Caudatus links	293	0
3	K1	Ncl. Caudatus rechts	292	2
3	K1	Cerebellum	252	0
3	K1	Ncl. Dentatus		
3	K1	Pons	256	6
4	K1	Präzentral links	255	7
4	K1	Präzentral rechts	287	3
4	K1	Inselrinde links	280	5
4	K1	Inselrinde rechts	254	6
4	K1	Hippocampus links	276	2
4	K1	Hippocampus rechts	255	2
4	K1	enthorinaler Cortex links	274	20
4	K1	enthorinaler Cortex rechts	265	14
4	K1	Ncl. Caudatus links	294	1
4	K1	Ncl. Caudatus rechts	312	0
4	K1	Cerebellum	255	12
4	K1	Ncl. Dentatus	136	2
4	K1	Pons	253	3
5	K1	Präzentral links	276	2
5	K1	Präzentral rechts	288	3
5	K1	Inselrinde links	252	4
5	K1	Inselrinde rechts	258	4
5	K1	Hippocampus links	259	2
5	K1	Hippocampus rechts	266	0
5	K1	enthorinaler Cortex links	284	9
5	K1	enthorinaler Cortex rechts	253	2
5	K1	Ncl. Caudatus links	259	3

6 Abbildungen und Tabellen

5	K1	Ncl. Caudatus rechts	274	0
5	K1	Cerebellum	251	1
5	K1	Ncl. Dentatus	257	0
5	K1	Pons	255	3
6	K1	Präzentral links	264	0
6	K1	Präzentral rechts	272	3
6	K1	Inselrinde links	268	5
6	K1	Inselrinde rechts	299	1
6	K1	Hippocampus links	274	2
6	K1	Hippocampus rechts	268	0
6	K1	enthorinaler Cortex links	261	7
6	K1	enthorinaler Cortex rechts	274	8
6	K1	Ncl. Caudatus links	254	3
6	K1	Ncl. Caudatus rechts	253	1
6	K1	Cerebellum	256	2
6	K1	Ncl. Dentatus	268	5
6	K1	Pons	256	2
7	S1	Präzentral links	307	11
7	S1	Präzentral rechts	279	14
7	S1	Inselrinde links	261	16
7	S1	Inselrinde rechts	271	10
7	S1	Hippocampus links		
7	S1	Hippocampus rechts	213	6
7	S1	enthorinaler Cortex links		
7	S1	enthorinaler Cortex rechts	272	18
7	S1	Ncl. Caudatus links	265	6
7	S1	Ncl. Caudatus rechts	269	8
7	S1	Cerebellum	252	23
7	S1	Ncl. Dentatus	278	17
7	S1	Pons	268	9
8	S1	Präzentral links	279	5
8	S1	Präzentral rechts	290	3
8	S1	Inselrinde links	253	3
8	S1	Inselrinde rechts	284	6
8	S1	Hippocampus links	291	6
8	S1	Hippocampus rechts	269	9
8	S1	enthorinaler Cortex links	254	18
8	S1	enthorinaler Cortex rechts	261	15
8	S1	Ncl. Caudatus links	275	6
8	S1	Ncl. Caudatus rechts	295	3
8	S1	Cerebellum	256	6
8	S1	Ncl. Dentatus	265	9
8	S1	Pons	270	13
9	S1	Präzentral links	267	10
9	S1	Präzentral rechts	259	6
9	S1	Inselrinde links	253	12
9	S1	Inselrinde rechts		
9	S1	Hippocampus links	298	14
9	S1	Hippocampus rechts	281	10
9	S1	enthorinaler Cortex links	274	12
9	S1	enthorinaler Cortex rechts	267	14
9	S1	Ncl. Caudatus links	285	6
9	S1	Ncl. Caudatus rechts	256	9
9	S1	Cerebellum	256	8
9	S1	Ncl. Dentatus	274	11
9	S1	Pons	288	19
10	S1	Präzentral links	293	30
10	S1	Präzentral rechts	341	36
10	S1	Inselrinde links	281	32
10	S1	Inselrinde rechts	316	23
10	S1	Hippocampus links	287	17
10	S1	Hippocampus rechts	269	31
10	S1	enthorinaler Cortex links	281	26
10	S1	enthorinaler Cortex rechts	269	21
10	S1	Ncl. Caudatus links	267	25
10	S1	Ncl. Caudatus rechts	298	19
10	S1	Cerebellum	146	13

6 Abbildungen und Tabellen

10	S1	Ncl. Dentatus	264	21
10	S1	Pons	279	6
11	S1	Präzentral links	305	19
11	S1	Präzentral rechts	297	37
11	S1	Inselrinde links	269	17
11	S1	Inselrinde rechts	281	36
11	S1	Hippocampus links	253	22
11	S1	Hippocampus rechts	261	19
11	S1	enthorinaler Cortex links	277	56
11	S1	enthorinaler Cortex rechts	253	18
11	S1	Ncl. Caudatus links	259	20
11	S1	Ncl. Caudatus rechts	315	39
11	S1	Cerebellum	251	25
11	S1	Ncl. Dentatus	262	22
11	S1	Pons	306	16
12	S1	Präzentral links	428	27
12	S1	Präzentral rechts	289	35
12	S1	Inselrinde links	279	12
12	S1	Inselrinde rechts	323	36
12	S1	Hippocampus links	274	53
12	S1	Hippocampus rechts	297	43
12	S1	enthorinaler Cortex links	272	31
12	S1	enthorinaler Cortex rechts	271	25
12	S1	Ncl. Caudatus links	275	17
12	S1	Ncl. Caudatus rechts	259	28
12	S1	Cerebellum	251	16
12	S1	Ncl. Dentatus	286	25
12	S1	Pons	256	12
13	S2	Präzentral links	302	102
13	S2	Präzentral rechts	334	99
13	S2	Inselrinde links	261	80
13	S2	Inselrinde rechts	290	89
13	S2	Hippocampus links	264	124
13	S2	Hippocampus rechts	285	73
13	S2	enthorinaler Cortex links	300	85
13	S2	enthorinaler Cortex rechts	254	120
13	S2	Ncl. Caudatus links	292	95
13	S2	Ncl. Caudatus rechts	301	130
13	S2	Cerebellum	258	102
13	S2	Ncl. Dentatus	259	100
13	S2	Pons	254	61
14	S2	Präzentral links	299	52
14	S2	Präzentral rechts	326	30
14	S2	Inselrinde links		
14	S2	Inselrinde rechts	252	44
14	S2	Hippocampus links	273	55
14	S2	Hippocampus rechts	268	49
14	S2	enthorinaler Cortex links	259	47
14	S2	enthorinaler Cortex rechts	275	47
14	S2	Ncl. Caudatus links	256	38
14	S2	Ncl. Caudatus rechts	253	37
14	S2	Cerebellum	174	34
14	S2	Ncl. Dentatus	274	71
14	S2	Pons	257	37
15	S2	Präzentral links	291	64
15	S2	Präzentral rechts	252	33
15	S2	Inselrinde links	253	30
15	S2	Inselrinde rechts	288	28
15	S2	Hippocampus links	268	27
15	S2	Hippocampus rechts	281	16
15	S2	enthorinaler Cortex links	273	58
15	S2	enthorinaler Cortex rechts	252	77
15	S2	Ncl. Caudatus links	288	57
15	S2	Ncl. Caudatus rechts	262	40
15	S2	Cerebellum	257	68
15	S2	Ncl. Dentatus		
15	S2	Pons	280	18

6 Abbildungen und Tabellen

16	S2	Präzentral links	442	103
16	S2	Präzentral rechts	318	82
16	S2	Inselrinde links	339	57
16	S2	Inselrinde rechts	248	43
16	S2	Hippocampus links	266	43
16	S2	Hippocampus rechts	251	40
16	S2	enthorinaler Cortex links	247	49
16	S2	enthorinaler Cortex rechts	255	47
16	S2	Ncl. Caudatus links	376	130
16	S2	Ncl. Caudatus rechts	254	71
16	S2	Cerebellum	254	56
16	S2	Ncl. Dentatus	258	64
16	S2	Pons	274	61
17	S2	Präzentral links	379	74
17	S2	Präzentral rechts	298	58
17	S2	Inselrinde links	259	49
17	S2	Inselrinde rechts	266	76
17	S2	Hippocampus links	272	53
17	S2	Hippocampus rechts	280	64
17	S2	enthorinaler Cortex links	279	73
17	S2	enthorinaler Cortex rechts	272	75
17	S2	Ncl. Caudatus links	259	65
17	S2	Ncl. Caudatus rechts	272	70
17	S2	Cerebellum	255	63
17	S2	Ncl. Dentatus	271	89
17	S2	Pons	252	57
18	S2	Präzentral links	273	35
18	S2	Präzentral rechts	285	19
18	S2	Inselrinde links	273	15
18	S2	Inselrinde rechts	291	24
18	S2	Hippocampus links	290	23
18	S2	Hippocampus rechts	261	29
18	S2	enthorinaler Cortex links	264	86
18	S2	enthorinaler Cortex rechts	266	64
18	S2	Ncl. Caudatus links	251	22
18	S2	Ncl. Caudatus rechts	291	21
18	S2	Cerebellum	259	23
18	S2	Ncl. Dentatus	253	12
18	S2	Pons	251	16
19	K2	Präzentral links	264	23
19	K2	Präzentral rechts	258	17
19	K2	Inselrinde links	279	26
19	K2	Inselrinde rechts	251	13
19	K2	Hippocampus links	264	22
19	K2	Hippocampus rechts	253	22
19	K2	enthorinaler Cortex links	257	62
19	K2	enthorinaler Cortex rechts	266	53
19	K2	Ncl. Caudatus links	267	18
19	K2	Ncl. Caudatus rechts	276	9
19	K2	Cerebellum	255	28
19	K2	Ncl. Dentatus	256	16
19	K2	Pons	252	18
20	K2	Präzentral links	256	177
20	K2	Präzentral rechts	285	153
20	K2	Inselrinde links	267	21
20	K2	Inselrinde rechts	264	32
20	K2	Hippocampus links	288	22
20	K2	Hippocampus rechts	92	24
20	K2	enthorinaler Cortex links	296	32
20	K2	enthorinaler Cortex rechts	254	142
20	K2	Ncl. Caudatus links	269	23
20	K2	Ncl. Caudatus rechts	272	45
20	K2	Cerebellum	256	26
20	K2	Ncl. Dentatus	281	24
20	K2	Pons	264	118
21	K2	Präzentral links	287	47
21	K2	Präzentral rechts	262	48

6 Abbildungen und Tabellen

21	K2	Inselrinde links		
21	K2	Inselrinde rechts		
21	K2	Hippocampus links	275	47
21	K2	Hippocampus rechts		
21	K2	enthorinaler Cortex links	281	87
21	K2	enthorinaler Cortex rechts		
21	K2	Ncl. Caudatus links	253	21
21	K2	Ncl. Caudatus rechts		
21	K2	Cerebellum	252	38
21	K2	Ncl. Dentatus	261	53
21	K2	Pons	258	79
22	K2	Präzentral links	496	94
22	K2	Präzentral rechts	375	73
22	K2	Inselrinde links	331	40
22	K2	Inselrinde rechts	374	37
22	K2	Hippocampus links	328	33
22	K2	Hippocampus rechts	264	19
22	K2	enthorinaler Cortex links	274	89
22	K2	enthorinaler Cortex rechts	254	42
22	K2	Ncl. Caudatus links	253	26
22	K2	Ncl. Caudatus rechts	334	24
22	K2	Cerebellum	259	92
22	K2	Ncl. Dentatus	261	14
22	K2	Pons	259	19
23	K2	Präzentral links	395	10
23	K2	Präzentral rechts	320	10
23	K2	Inselrinde links	255	8
23	K2	Inselrinde rechts	308	13
23	K2	Hippocampus links	264	7
23	K2	Hippocampus rechts	266	7
23	K2	enthorinaler Cortex links	261	4
23	K2	enthorinaler Cortex rechts	264	13
23	K2	Ncl. Caudatus links	265	7
23	K2	Ncl. Caudatus rechts	280	10
23	K2	Cerebellum	254	19
23	K2	Ncl. Dentatus	251	6
23	K2	Pons	273	12
24	NK	Präzentral links	290	3
24	NK	Präzentral rechts	333	5
24	NK	Inselrinde links	252	6
24	NK	Inselrinde rechts	283	3
24	NK	Hippocampus links	310	4
24	NK	Hippocampus rechts	256	2
24	NK	enthorinaler Cortex links	256	19
24	NK	enthorinaler Cortex rechts	252	20
24	NK	Ncl. Caudatus links	253	1
24	NK	Ncl. Caudatus rechts	254	0
24	NK	Cerebellum	252	2
24	NK	Ncl. Dentatus	257	2
24	NK	Pons	268	4
25	NK	Präzentral links	269	5
25	NK	Präzentral rechts	272	1
25	NK	Inselrinde links	265	4
25	NK	Inselrinde rechts	257	4
25	NK	Hippocampus links	279	3
25	NK	Hippocampus rechts	255	2
25	NK	enthorinaler Cortex links	325	7
25	NK	enthorinaler Cortex rechts	273	2
25	NK	Ncl. Caudatus links	277	0
25	NK	Ncl. Caudatus rechts	252	1
25	NK	Cerebellum	253	1
25	NK	Ncl. Dentatus	255	0
25	NK	Pons	263	1
26	NK	Präzentral links	279	1
26	NK	Präzentral rechts	257	0
26	NK	Inselrinde links	254	4
26	NK	Inselrinde rechts	251	1

6 Abbildungen und Tabellen

26	NK	Hippocampus links	266	1
26	NK	Hippocampus rechts	256	1
26	NK	enthorinaler Cortex links	266	0
26	NK	enthorinaler Cortex rechts	261	1
26	NK	Ncl. Caudatus links	262	0
26	NK	Ncl. Caudatus rechts	287	0
26	NK	Cerebellum	254	2
26	NK	Ncl. Dentatus	253	1
26	NK	Pons	257	2
27	NK	Präzentral links	343	1
27	NK	Präzentral rechts	269	0
27	NK	Inselrinde links	259	2
27	NK	Inselrinde rechts	286	1
27	NK	Hippocampus links	286	1
27	NK	Hippocampus rechts	18	0
27	NK	enthorinaler Cortex links	298	7
27	NK	enthorinaler Cortex rechts	254	10
27	NK	Ncl. Caudatus links		
27	NK	Ncl. Caudatus rechts	266	0
27	NK	Cerebellum	253	4
27	NK	Ncl. Dentatus	255	1
27	NK	Pons	257	0
28	NK	Präzentral links	327	2
28	NK	Präzentral rechts	261	1
28	NK	Inselrinde links	254	9
28	NK	Inselrinde rechts	283	5
28	NK	Hippocampus links	256	2
28	NK	Hippocampus rechts	261	4
28	NK	enthorinaler Cortex links	263	3
28	NK	enthorinaler Cortex rechts	285	2
28	NK	Ncl. Caudatus links	287	2
28	NK	Ncl. Caudatus rechts	256	2
28	NK	Cerebellum	252	3
28	NK	Ncl. Dentatus	5	0
28	NK	Pons	258	0

Tabelle 20: Deskriptive Statistik der Histologie

Gruppe	Hirnregion	Mittelwert	Standardabweichung	N
K1	Cerebellum	1,1783	1,75322	6
	enthorinaler Cortex links	4,2784	2,28796	6
	enthorinaler Cortex rechts	2,6656	1,95001	6
	Hippocampus links	,7927	,17748	6
	Hippocampus rechts	,4275	,50150	6
	Inselrinde links	1,8408	1,16558	6
	Inselrinde rechts	1,3580	1,04954	6
	Ncl. Caudatus links	,7505	,58927	6
	Ncl. Caudatus rechts	,5463	,56005	6
	Ncl. Dentatus	,7457	,86847	5
	Pons	1,2181	,68215	6
	Präzentral links	1,0300	,92285	6
	Präzentral rechts	,8974	,48046	6
	Gesamt	1,3718	1,48914	77
K2	Cerebellum	15,8435	11,33286	5
	enthorinaler Cortex links	19,9821	13,40179	5
	enthorinaler Cortex rechts	24,3225	22,01331	4
	Hippocampus links	9,1551	5,22179	5
	Hippocampus rechts	11,1528	10,28472	4
	Inselrinde links	8,1015	3,74375	4
	Inselrinde rechts	7,8536	3,77365	4
	Ncl. Caudatus links	7,3021	2,89127	5

6 Abbildungen und Tabellen

	Ncl. Caudatus rechts	7,6405	6,19731	4
	Ncl. Dentatus	8,5704	6,92088	5
	Pons	18,8383	17,92458	5
	Präzentral links	23,1425	26,51516	5
	Präzentral rechts	20,2371	20,01291	5
	Gesamt	14,1940	13,99740	60
NK	Cerebellum	,9496	,45129	5
	enthorinaler Cortex links	2,6131	2,84611	5
	enthorinaler Cortex rechts	2,7382	3,24713	5
	Hippocampus links	,7745	,41711	5
	Hippocampus rechts	,6978	,56846	5
	Inselrinde links	1,9561	1,05431	5
	Inselrinde rechts	1,0263	,64857	5
	Ncl. Caudatus links	,2730	,33846	4
	Ncl. Caudatus rechts	,2356	,35009	5
	Ncl. Dentatus	,3131	,32611	5
	Pons	,5302	,62696	5
	Präzentral links	,8310	,64423	5
	Präzentral rechts	,4505	,61683	5
	Gesamt	1,0417	1,45284	64
S1	Cerebellum	6,6391	3,26246	6
	enthorinaler Cortex links	10,4665	6,03901	5
	enthorinaler Cortex rechts	6,9591	1,44265	6
	Hippocampus links	8,1444	6,69929	5
	Hippocampus rechts	7,1672	4,87843	6
	Inselrinde links	5,6780	3,35170	6
	Inselrinde rechts	7,4076	4,61102	5
	Ncl. Caudatus links	4,9697	3,21389	6
	Ncl. Caudatus rechts	6,1790	4,56002	6
	Ncl. Dentatus	6,4364	2,30963	6
	Pons	4,4728	1,54162	6
	Präzentral links	5,3162	2,96453	6
	Präzentral rechts	7,2491	5,09195	6
	Gesamt	6,6199	3,97873	75
S2	Cerebellum	23,5279	9,98848	6
	enthorinaler Cortex links	24,3840	5,57304	6
	enthorinaler Cortex rechts	27,4926	10,96898	6
	Hippocampus links	20,1288	14,04584	6
	Hippocampus rechts	16,5827	7,38577	6
	Inselrinde links	16,7473	9,33510	5
	Inselrinde rechts	18,6716	9,32136	6
	Ncl. Caudatus links	22,6009	10,07735	6
	Ncl. Caudatus rechts	22,3309	12,77498	6
	Ncl. Dentatus	25,3826	12,81796	5
	Pons	16,0163	8,17456	6
	Präzentral links	21,4680	7,07496	6
	Präzentral rechts	17,3091	9,22285	6
	Gesamt	20,9701	9,83003	76
Gesamt	Cerebellum	9,7156	11,04326	28
	enthorinaler Cortex links	12,4920	10,95526	27
	enthorinaler Cortex rechts	12,3587	14,24392	27
	Hippocampus links	7,9962	10,26196	27
	Hippocampus rechts	7,1542	8,29474	27
	Inselrinde links	6,5783	7,01629	26
	Inselrinde rechts	7,4524	8,37759	26
	Ncl. Caudatus links	7,6863	9,77257	27
	Ncl. Caudatus rechts	7,6325	10,59943	27
	Ncl. Dentatus	8,2184	10,88725	26
	Pons	8,1102	10,94976	28
	Präzentral links	10,2412	14,65427	28
	Präzentral rechts	9,1490	12,14489	28
	Gesamt	8,8470	10,90474	352

6 Abbildungen und Tabellen

Tabelle 21: Urliste der Serumanalysen

Nr.	Gruppe	Zeitpunkt	S-100 art.[$\mu\text{g/l}$]	S-100 ven.[$\mu\text{g/l}$]	MDA art.[$\mu\text{mol/l}$]	MDA ven. [$\mu\text{mol/l}$]
1	K1	1	0,296	0,746	1,18	1,18
1	K1	2	0,816	0,830	12,43	11,91
1	K1	3	1,053	1,078	11,55	11,35
1	K1	4	1,272	1,262	11,15	11,31
1	K1	5	1,489	1,372	10,51	10,55
2	K1	1	0,418	0,373	1,34	1,34
2	K1	2	1,965	2,535	3,98	3,74
2	K1	3	2,756	3,216	4,89	3,70
2	K1	4	2,876	3,541	4,81	3,86
2	K1	5	3,493	3,64	4,98	4,11
3	K1	1	0,548	0,602	1,34	1,14
3	K1	2	1,600	1,838	8,32	8,36
3	K1	3	2,496	2,366	7,24	7,24
3	K1	4	2,601	2,454	6,17	6,57
3	K1	5	2,839	2,603	5,93	5,81
4	K1	1	0,420	0,520	1,41	1,20
4	K1	2	2,410	2,510	6,21	5,98
4	K1	3	3,560	3,521	6,51	6,25
4	K1	4	3,897	3,627	6,45	6,45
4	K1	5	4,21	3,697	5,99	7,19
5	K1	1	0,541	0,646	1,34	1,07
5	K1	2	3,713	3,594	3,34	3,02
5	K1	3	5,995	5,923	3,34	3,42
5	K1	4	6,441	6,101	3,46	3,50
5	K1	5	6,615	6,274	3,66	3,70
6	K1	1	0,323	0,350	1,78	1,58
6	K1	2	3,600	3,817	5,37	4,29
6	K1	3	5,919	5,655	4,73	5,01
6	K1	4	6,355	6,781	5,25	4,77
6	K1	5	7,030	7,182	4,93	4,93
7	S1	1	0,453	0,468	1,45	1,78
7	S1	2	1,781	1,684	7,16	7,28
7	S1	3	2,551	2,532	7,32	7,36
7	S1	4	4,030	3,915	7,78	8,19
7	S1	5	4,970	4,974	7,98	8,44
8	S1	1	0,672	0,684	1,99	1,53
8	S1	2	1,560	2,017	3,85	4,43
8	S1	3	3,531	4,118	4,43	4,88
8	S1	4	6,071	5,386	5,34	5,09
8	S1	5	7,132	7,025	5,92	6,29
9	S1	1	2,487	2,623	1,66	2,61
9	S1	2	1,892	1,801	8,48	7,07
9	S1	3	2,456	2,481	7,65	8,19
9	S1	4	3,356	3,285	7,78	8,35
9	S1	5	4,612	4,500	8,81	7,20
10	S1	1	0,594	0,496	1,78	2,61
10	S1	2	1,522	1,399	5,34	5,92
10	S1	3	2,421	2,774	6,16	4,68
10	S1	4	5,214	5,236	4,72	6,04
10	S1	5	6,516	6,516	5,17	5,92
11	S1	1	0,968	0,944	3,35	1,99
11	S1	2	2,88	3,115	9,10	10,09
11	S1	3	3,96	4,59	9,10	9,93
11	S1	4	5,059	5,891	10,30	8,60
11	S1	5	6,851	7,167	9,14	9,64
12	S1	1	0,461	0,285	2,71	2,10
12	S1	2	1,930	1,852	6,88	7,36
12	S1	3	2,775	2,340	7,40	8,01
12	S1	4	3,519	3,224	8,01	7,40
12	S1	5	3,782	3,905	7,83	7,92
13	S2	1	0,036	0,020	1,78	1,62
13	S2	2	0,936	1,114	4,55	4,26
13	S2	3	4,574	4,850	7,78	7,98
13	S2	4	5,862	5,737	8,35	7,98
13	S2	5	6,333	6,362	8,15	8,11

6 Abbildungen und Tabellen

14	S2	1	1,037	1,377	1,53	1,62
14	S2	2	3,116	3,160	5,71	7,61
14	S2	3	3,745	3,470	8,40	8,52
14	S2	4	4,530	4,271	9,02	9,39
14	S2	5	5,756	5,571	9,51	8,85
15	S2	1	0,5	0,667	2,01	2,14
15	S2	2	1,128	1,162	4,84	5,58
15	S2	3	1,606	1,910	5,58	5,79
15	S2	4	2,154	2,039	5,66	5,31
15	S2	5	1,956	1,925	5,84	5,88
16	S2	1	0,383	0,314	2,80	2,84
16	S2	2	1,738	2,676	2,80	2,97
16	S2	3	3,166	3,873	3,84	3,14
16	S2	4	2,206	2,186	3,92	4,84
16	S2	5	2,972	3,486	4,36	4,45
17	S2	1	0,313	0,261	1,54	1,45
17	S2	2	2,110	1,816	5,79	6,27
17	S2	3	2,748	2,967	6,75	6,53
17	S2	4	3,646	3,456	6,27	6,18
17	S2	5	4,105	3,748	7,23	7,57
18	S2	1	1,154	1,268	2,58	2,40
18	S2	2	3,446	3,619	4,88	4,36
18	S2	3	5,406	5,218	4,66	4,88
18	S2	4	5,704	4,906	2,10	5,45
18	S2	5	5,033	5,968	5,75	5,05
19	K2	1	0,534	0,532	1,84	1,93
19	K2	3	0,41	0,298	2,80	2,80
19	K2	4	0,244	0,46	1,80	1,88
19	K2	5	0,278	0,549	2,49	2,62
20	K2	1	0,728	0,492	2,14	2,18
20	K2	3	0,382	0,376	1,62	1,87
20	K2	4	0,241	0,396	1,74	1,38
20	K2	5	0,346	0,594	1,42	1,90
21	K2	1	0,716	0,643	1,38	1,54
21	K2	3	0,487	0,254	2,67	2,86
21	K2	4	0,363	0,300	1,50	1,74
21	K2	5	0,346	0,343	2,10	2,18
22	K2	1	0,287	0,477	1,46	1,11
22	K2	3	0,256	0,523	2,36	1,95
22	K2	4	0,228	0,601	1,74	1,74
22	K2	5	0,169	0,502	1,62	1,62
23	K2	1	0,403	0,516	1,88	1,75
23	K2	3	0,429	0,343	2,58	2,97
23	K2	4	0,142	0,54	2,36	2,49
23	K2	5	0,25	0,715	3,06	2,93
24	NK	1	0,294	0,311	1,98	2,13
24	NK	3	0,356	0,385	2,61	1,84
24	NK	5	0,432	0,454	2,51	1,96
25	NK	1	0,087	0,091	1,73	2,86
25	NK	3	0,122	0,097	2,74	3,26
25	NK	5	0,202	0,253	2,12	2,33
26	NK	1	0,329	0,478	1,12	1,32
26	NK	3	0,501	0,858	1,8	1,96
26	NK	5	0,581	0,877	2,01	2,17
27	NK	1	0,102	0,188	0,09	1,01
27	NK	3	0,278	0,290	2,19	2,36
27	NK	5	0,265	0,283	1,87	1,90
28	NK	1	0,777	0,826	1,54	1,70
28	NK	3	0,630	0,747	1,60	1,76
28	NK	5	0,578	1,055	1,72	2,08

6 Abbildungen und Tabellen

Tabelle 22: Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutgase, Laborparameter, Fluss und Carotidruck

	Prä-HLM / 15 Min	Prä-Stillstand	30 Min	60 Min	90 Min	120 Min
pH						
K1	7,425 ± 0,048	---	7,434 ± 0,095	7,380 ± 0,061	7,353 ± 0,023	7,320 ± 0,022
S1	7,444 ± 0,056	7,399 ± 0,070	7,353 ± 0,024	7,349 ± 0,018	7,354 ± 0,030	7,388 ± 0,028
S2	7,401 ± 0,045	7,421 ± 0,058	7,389 ± 0,047	7,365 ± 0,047	7,382 ± 0,039	7,399 ± 0,046
K2	7,437 ± 0,017	---	7,399 ± 0,032	7,437 ± 0,025	7,428 ± 0,019	7,422 ± 0,018
NK	7,427 ± 0,033	---	7,420 ± 0,018	7,404 ± 0,036	7,393 ± 0,024	7,409 ± 0,017
PaCO₂ [mmHg]						
K1	36,3 ± 6,1	---	34,5 ± 6,0	36,6 ± 5,6	36,5 ± 8,1	38,8 ± 3,3
S1	37,9 ± 2,8	37,3 ± 5,5	50,9 ± 4,3	43,6 ± 5,6	44,4 ± 3,1	40,5 ± 2,6
S2	39,7 ± 6,6	35,4 ± 6,4	36,5 ± 2,5	40,1 ± 3,0	37,9 ± 3,8	35,1 ± 6,2
K2	42,1 ± 3,4	---	43,7 ± 3,4	41,1 ± 4,3	42,5 ± 2,8	40,0 ± 3,6
NK	37,1 ± 3,6	---	37,5 ± 4,5	37,4 ± 3,2	38,4 ± 5,6	38,0 ± 2,5
PaO₂ [mmHg]						
K1	474,2 ± 140,0	---	562,6 ± 32,3	552,9 ± 52,0	479,7 ± 142,3	540,4 ± 57,2
S1	511,5 ± 49,8	636,1 ± 30,7	538,2 ± 27,4	545,0 ± 13,9	551,9 ± 43,8	565,9 ± 54,9
S2	482,4 ± 111,5	699,8 ± 73,3	570,5 ± 8,6	562 ± 34,4	564,2 ± 15,4	567,7 ± 22,7
K2	334,8 ± 175,7	---	380,9 ± 95,3	392,9 ± 88,2	372,4 ± 127,7	456,3 ± 46,7
NK	526,0 ± 64,6	---	390,5 ± 118,5	461,0 ± 66,8	395,2 ± 103,7	348,3 ± 18
Laktat [mmol/l]						
K1	2,2 ± 1,2	---	6,4 ± 1,1	7,9 ± 1,1	10,0 ± 1,8	10,6 ± 2,0
S1	1,5 ± 0,3	4,9 ± 1,3	5,3 ± 1,1	7,2 ± 1,2	9,6 ± 1,7	9,7 ± 1,1
S2	1,3 ± 0,5	4,5 ± 1,3	6,5 ± 0,9	8,7 ± 1,6	12,0 ± 1,5	13,4 ± 2,0
K2	1,2 ± 0,5	---	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,6	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2
NK	2,1 ± 0,8	---	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,4 ± 0,3
Hb [g/dl]						
K1	8,3 ± 0,8	---	8,2 ± 1,1	7,7 ± 1,1	7,8 ± 1,0	8,1 ± 0,9
S1	9,2 ± 1,0	8,1 ± 0,9	7,7 ± 0,7	7,5 ± 0,6	7,8 ± 0,9	7,6 ± 1,3
S2	7,9 ± 0,9	8,3 ± 0,6	7,8 ± 1,1	7,7 ± 0,9	7,8 ± 0,8	7,7 ± 0,7
K2	8,6 ± 1,0	---	8,7 ± 1,4	8,0 ± 1,3	7,4 ± 1,4	6,9 ± 1,5
NK	8,2 ± 1,1	---	8,9 ± 0,6	8,7 ± 0,9	9,1 ± 1,2	9,2 ± 0,4
Glucose [mg/dl]						
K1	107,5 ± 22,7	---	103,0 ± 52,6	158,7 ± 67,2	178,8 ± 85,8	201,3 ± 73,9
S1	124,6 ± 39,2	260,5 ± 48,8	144,0 ± 57,9	170,3 ± 104,0	167,0 ± 115,5	173,0 ± 146,5
S2	153,2 ± 62,9	175,8 ± 43,4	178,7 ± 64,0	177,8 ± 58,4	167,8 ± 74,7	163,8 ± 73,0
K2	111,3 ± 26,7	---	182,0 ± 24,4	169,5 ± 45,8	198,7 ± 55,7	190,8 ± 58,9
NK	138,0 ± 88,3	---	111,5 ± 53,5	111,6 ± 45,1	115,5 ± 25,4	105,8 ± 8,0
Fluss [ml/min]						
K1	316,7 ± 53,5	---	330,8 ± 37,9	327,5 ± 46,9	333,3 ± 58,6	328,2 ± 74,4
S1	337,8 ± 34,9	274,0 ± 25,2	383,3 ± 34,9	402,7 ± 40,3	442,8 ± 46,7	421,5 ± 45,3

6 Abbildungen und Tabellen

S2	293,8 ± 73,8	235,2 ± 35,8	343,0 ± 20,3	369,5 ± 20,1	378,8 ± 21,7	374,5 ± 53,0
K2	---	---	---	---	---	---
NK	---	---	---	---	---	---
Carotisdruk [mmHg]						
K1	67,8 ± 6,8	---	69,5 ± 5,9	71,3 ± 3,4	68,7 ± 5,2	68,6 ± 6,0
S1	70,5 ± 7,7	54,0 ± 10,1	56,2 ± 10,4	58,3 ± 9,4	59,8 ± 11,1	58,0 ± 7,6
S2	62,0 ± 13,7	63,5 ± 12,2	52,5 ± 11,5	52,0 ± 9,9	53,5 ± 14,0	55,3 ± 11,8
K2	71,7 ± 5,0	---	72,2 ± 0,5	83,3 ± 16,7	69,0 ± 7,0	68,0 ± 11,3
NK	---	---	---	---	---	---

7 Literaturverzeichnis

1. Abdul-Khaliq H, Blasig IE, Baur MO, Hohlfeld M, Alexi-Meskishvili V, Lange PE
Release Of The Cerebral Protein S-100 Into Blood After Reperfusion during Cardiac Operations In Infants: Is There A Relation To Oxygen Radical-Induced Lipid Peroxidation?
J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 1027-1028
2. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA
Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke
Ann Clin Biochem 1997; 34: 366-370
3. Aoki M, Nomura F, Stromski ME, Tsuji MK, Fackler JC, Hickey PR, Holtzmann DH, Jonas RA
Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest
Ann Thorac Surg 1993 May; 55(5): 1093-1103
4. Aoki M, Nomura F, Stromski ME, Tsuji MK, Fackler JC, Hickey PR, Holtzman D, Jonas RA
Effects of MK-801 and NBQX on acute recovery of piglet cerebral metabolism after hypothermic circulatory arrest
J Cereb Blood Flow Metab 1994 Jan; 14(1): 156-165
5. Astudillo R, van der Linden J, Radegran K, Hansson LO, Åberg B
Elevated serum levels of S-100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest
Eur J Cardiothorac Surg (1996) 10: 1107-1113
6. Aurell A, Rosengren LE, Wikkelsö C, Nordberg G, Haglid KG
The S-100 protein in cerebrospinal fluid: a simple ELISA method
J Neurol Sci (1989) 89; 157-164
7. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V and Haglid K
Determination of S-100 and GFA protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction
Stroke 1991; 22:1254-8
8. Barratt-Boyes BG, Neutze JM, Harris EA (eds)
Heart Disease in Infancy
Edinburgh, Churchill Livingstone, 1973

9. Bashein G, Nessly ML, Bledsoe SW, Townes BD, Davis KB, Coppel DB, Hornbein TF
Electroencephalography during Surgery with Cardiopulmonary Bypass and Hypothermia
Anesthesiology 76:878-891, 1992
10. Becker H
Arterien und Venen am Kopf des Schweines
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 1960
11. Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC, Barnes PD, Holmes GL, Hickey PR, Strand RD
Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass
N Engl J Med 1995 Mar 2; 332(9): 549-555
12. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G, Jonas RA, Newburger JW
Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass
Circulation 1999 Aug 3; 100(5): 526-532
13. Bigelow WG, Lindsay WK, Harrison RC
Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures
Am J Physiol 160:125, 1950
14. Björk VO, Hultquist G
Brain Damage in children after deep hypothermia
Thorax 15:284, 1960
15. Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, Stahl E
The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a potential marker for cerebral injury
J of Cardiothorac Vasc Anaesth, Vol 11, No 6(October), 1997; pp 699-703
16. Castaneda AR, Lamberti J, Sade RM, Williams RG, Nadas AS
Open heart surgery during the first three months of life
J Thorac Cardiovasc Surg 68:719-731, 1974
17. Castaneda AR, Mayer JE, Jonas RA, Hanley FL
Cardiopulmonary Bypass, Hypothermia, and Circulatory Arrest, 23
in: Castaneda A.R., Mayer J.E., Jonas R.A., Hanley F.L.: Cardiac Surgery of the Neonate and Infant
1st ed., Saunders W B Co 1994

18. Cohen ME, Olszowka JS, Subramanian SE
Electroencephalographic and neurological correlates of deep hypothermia and circulatory arrest in infants
Ann Thorac Surg 1977; 23:238-244
19. Coles JG, Taylor MJ, Pearce JM, Lowry NJ, Stewart DJ, Trusler GA, Williams WG
Cerebral monitoring of somatosensory evoked potentials during profoundly hypothermic circulatory arrest
Circulation 1984; 70: Suppl: I-96 – I-102
20. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN
Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables
Anaesthesia 1997 Nov; 52(11): 1048-1055
21. Duebener LF, Sakamoto T, Hatsuoka S, Stamm C, Zurakowski D, Vollmar B, Menger MD, Schäfers HJ, Jonas RA
Effects of hematokrit on cerebral microcirculation and tissue oxygenation during deep hypothermic bypass
Circulation 2001 Sep 18; 104(12 Suppl 1): I260-4
22. Duebener LF, Hagino I, Sakamoto T, Ben Mime L, Stamm C, Zurakowski D, Schäfers HJ, Jonas RA
Effects of pH Management During Deep Hypothermic Bypass on Cerebral Microcirculation: Alpha-Stat Versus pH-Stat
Circulation 2002;106[suppl I]:I-103-I-108
23. Du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D, Hickey PR, Riviello J, Wessel DL, Roth SJ, Burrows FA, Walter G, Farrel DM, Walsh AZ, Plumb CA, Del Nido P, Burke RP, Castaneda AR, Mayer JE, Newburger JW
Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants
J Thorac Cardiovasc Surg 1997 Dec; 114(6): 991-1000
24. Ekroth R, Thompson RJ, Lincoln C, Scallan M, Rossi R, Tsang V
Elective deep hypothermia with total circulatory arrest. Changes in plasma CK-BB, blood glucose and clinical variables.
J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 30-35
25. Erb MA, Heinemann MK, Wendel HP, Haberle L, Sieverding L, Speer CP, Ziemer G
S-100 after correction of congenital heart defects in neonates: is it a reliable marker for cerebral damage?
Ann Thorac Surg 2000 May; 69(5): 1515-9

26. Ergin A, Griep E, Lansman S, Galla J, Levy M, Griep R
Hypothermic Circulatory Arrest And Other Methods Of Cerebral Protection
During Operations On The Thoracic Aorta
J Card Surg 1994; 9: 525-537
27. Esterbauer H and Cheeseman KH
Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malondialdehyde
and 4-hydroxynonenal
Meth Enzymol 1990; 186, 407
28. Fagnart O, Sindic C, Laterre C
Particle counting immunoassay of S-100 protein in serum. Possible
relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system
Chem (1988) 34; 1387-1391
29. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Muhlhauser F,
Daffertshofer M, Hennerici M
Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile
and diagnostic value in early ischemic stroke
J Clinic Neurosci 148(1997) 101-105
30. Fessatidis IT, Thomas VL, Shore DF, Hunt RH, Weller RO
Neuropathological features of profoundly hypothermic circulatory arrest:
an experimental study in the pig
Cardiovasc Surg 1993 Apr;1(2):155-60
31. Fessatidis IT, Thomas VL, Shore DF, Sedgwick ME, Hunt RH, Weller RO
Brain damage after profoundly hypothermic circulatory arrest: correlations
between neurophysiologic and neuropathologic findings. An experimental
study in vertebrates
J Thorac Cardiovasc Surg 1993 Jul;106(1):32-41
32. Gavilanes AWD, Vles JSH, von Siebenthal K, Reulen JP, Nieman FH, van
Sprundel R, Blanco CE
Electrocortical brain activity, cerebral haemodynamics and oxygenation
during progressive hypotension in newborn piglets
Clin Neurophysiology (2001) 112: 52-59
33. Gaynor R, Herschman HR, Irie R, Jones P, Morton D and Cochran A
S-100 protein: a marker for human malignant melanomas?
Lancet (1981)i; 869-871
34. Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, Lautenschlager C, Borner A,
Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T
Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels
for adverse neurologic outcome after cardiac surgery
J Thorac Cardiovasc Surg 2000 Jan; 199(1): 138-147

35. Greeley WJ, Ungerleider RM
Assessing the effect of cardiopulmonary bypass on the brain
Ann Thorac Surg 1991; 52: 417-419

36. Gross RE, Hubbard JP
Landmark article Feb 25, 1939: Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. By Robert E. Gross and John P. Hubbard
JAMA. 1984 Mar 2;251(9):1201-2

37. Hagl C, Tatton NA, Khaladj N, Zhang N, Nandor S, Insolia S, Weisz DJ, Spielvogel D, Griep RB
Involvement of Apoptosis in Neurological Injury After Hypothermic Circulatory Arrest: A New Target for Therapeutic Intervention?
Ann Thorac Surg 2001; 72:1457-64

38. Haglid K, Carlsson CA and Stavrou D
An immunological study of human brain tumors concerning the brain specific protein S-100
Acta Neuropathol (Berlin)(1973)24; 187-196

39. Hårdemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundström G, Mendel-Hartvig, Olsson Y, Pählman S and Persson L
S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage
J Neurosurg (1989) 71; 727-731

40. Helmers SL, Wypij D, Constantinou JE, Newburger JW, Hickey PR, Carrazana EJ, Barlow JK, Kuban KC, Holmes GL
Perioperative electroencephalographic seizures in infants undergoing repair of complex congenital cardiac defects
Electroenceph Clin Neurophysiol 1997; 102: 27-36

41. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C
Neurobehavioral Outcome Prediction After Cardiac Surgery
Role of Neurobiochemical Markers of Damage to Neuronal and Glial Brain Tissue
Stroke 2000; 31: 645-650

42. Hickey PR
Neurologic sequelae associated with deep hypothermic circulatory arrest
Ann Thorac Surg 1998 Jun; 65(6 Suppl): S65-69

43. Hidaka H, Endo T, Kawamoto M, Yamada E, Umekawa H, Tanabe K, Hara K
Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein
J Biol Chem (1985)258; 2705-2709

44. Hiramatsu T, Miura T, Forbess JM, Du Plessis A, Aoki M, Nomura F, Holtzman D, Jonas RA
pH strategies and cerebral energetics before and after circulatory arrest
J Thorac Cardiovasc Surg 1995 May; 109(5): 948-957
45. Hiramatsu T, Jonas RA, Miura T, DuPlessis A, Tanji M, Forbess JM, Holtzman D
Cerebral metabolic recovery from deep hypothermic circulatory arrest after treatment with arginine and nitro-arginine methyl ester
J Thorac Cardiovasc Surg 1996 Sep; 112(3): 698-707
46. Horiuchi T, Koyamada K, Honda T, Ishitoya T, Sagawa Y, Matsumura M, Tsuda T, Ishikawa S, Ishizawa E, Saito Y, Matsumoto T
Clinical Experience of Open-Heart Surgery by Means of Hypothermia and Heart-Lung Machine
Tohoku J Exp Med. 1964 Jul 25;83:146-58
47. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B
Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value?
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (1995) 59; 103-104
48. Ingebrigtsen T, Romner B
Serial S-100 Protein Serum Measurements Related to Early Magnetic Resonance Imaging after Head Injury
J Neurosurg 1996 Nov; 85(5): 945-8
49. Ingebrigtsen T
Management of Minor Head Injury: the Value of Early Computed Tomography and Serum Protein S-100 Measurements
Journal of Clinical Neuroscience 1997, 4(1); 29-33
50. Ioroi T, Peeters-Scholte C, Post I, Leusink C, Groenendaal F, Van Bel F
Changes in cerebral haemodynamics, regional oxygen saturation and amplitude-integrated continuous EEG during hypoxia-ischaemia and reperfusion in newborn piglets
Exp Brain Res (2002) 144:172-177
51. Ishiguro Y, Kato K, Ito T and Nagaya M
Determination of three enolase isoenzymes and S-100 protein in various tumors in children
Cancer Res (1983) 43; 6080-6084
52. Isobe T, Takahashi K and Okuyama T
S-100a protein is present in neurons of central and peripheral nervous system
J Neurochem (1984)43; 1494-1496

53. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S
Significance of Serum S-100 Release After Coronary Artery Bypass Grafting
Ann Thorac Surg 1998; 65: 1639-1644
54. Jonas RA, Wernovsky G, Ware J
The Boston Circulatory Arrest Study: Perioperative neurologic outcome after the arterial switch operation
Circulation 86 (suppl I): I-360, 1992
55. Jonas RA, Bellinger DC, Rappaport LA, Wernovsky G, Hickey PR, Farrell DM, Newburger JW
Relation of pH strategy and developmental outcome after hypothermic circulatory arrest
J Thorac Cardiovasc Surg 1993 106: 362-368
56. Jonas RA
Cerebral protection in infants: state of the art
Annual of Cardiac Surgery
Current Science, London, 1994, 153-160
57. Jonas RA
Hypothermia, circulatory arrest, and the pediatric brain
J Cardiothorac Vasc Anesth 1996 Jan; 10(1): 66-74
58. Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C and Ståhl E
Cerebral Complications After Cardiac Surgery Assessed by S-100 and NSE Levels in Blood
J of Cardiothorac Vasc Anaesth 1995; 9: 694-699
59. Johnsson P
Markers of Cerebral Ischemia After Cardiac Surgery
J Cardiothorac Vasc Anesth 1996 Jan; 10(1): 120-126
60. Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Backstrom M, Bergh C, Blomquist S
S-100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome.
Ann Thorac Surg 1999 Dec; 68(6): 2202-2208
61. Juvonen T, Zhang N, Wolfe D, Weisz DJ, Carol AB, Shiang HH, McCullough JN, Griep RB
Retrograde Cerebral Perfusion Enhances Cerebral Protection During Prolonged Hypothermic Circulatory Arrest: A Study in a Chronic Porcine Model
Ann Thorac Surg 1998; 66: 38-50

62. Kato K, Kimura S
S-100a ($\alpha\alpha$) protein is mainly located in the heart and striated muscles
Biochem Biophys Acta(1985)842; 146-150
63. Kilminster S, Treasure T, McMillan T, Holt DW
Neuropsychological Change and S-100 Protein Release in 130
Unselected Patients Undergoing Cardiac Surgery
Stroke 1999; 30: 1869-1874
64. Kurth CD, O'Rourke MM, O'Hara IB, Uher B
Brain cooling efficiency with pH-stat and alpha-stat cardiopulmonary
bypass in newborn pigs
Circulation 1997 Nov 4;96(9 Suppl): II-358-363
65. Kurth CD, Priestley M, Golden J, McCann J, Raghupathi R
Regional Patterns of Neuronal Death After Deep Hypothermic Circulatory
Arrest in Newborn Pigs
Cardiovasc Surg 1999; 118:1068-77
66. Kurth CD, Priestley M, Watzman HM, McCann J, Golden J
Desflurane Confers Neurologic Protection for Deep Hypothermic
Circulatory Arrest in Newborn Pigs
Anesthesiology 2001; 95: 959-964
67. Langley SM, Chai PJ, Miller SE, Mault JR, Jagers JJ, Tsui SS, Lodge AJ,
Lefurgey A, Ungerleider RM
Intermittent Perfusion Protects the Brain During Deep Hypothermic
Circulatory Arrest
Ann Thorac Surg 1999; 68: 4-13
68. Lee WH, Brady MP, Rowe JM, Miller WC
Effects of extracorporeal circulation upon behaviour, personality and brain
function. II. Hemodynamic, metabolic and psychometric correlations
Ann Surg 1971; 173: 1013-1023
69. Levy WJ
Quantitative Analysis of EEG Changes during Hypothermia
Anesthesiology 1984; 60:291-297
70. Lewis FJ, Taufic M
Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental
accomplishments and the report of one successful case
Surgery. 1953 Jan;33(1):52-9

71. Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, Warden HE, Patton C, Moller JH
The first open-heart corrections of ventricular septal defect, atrioventricular communis and tetralogy of Fallot utilizing extracorporeal circulation by cross-circulation. A thirty year follow-up.
Ann Thorac Surg 41: 4-21. 1986

72. Mezrow CK, Midulla PS, Sadeghi AM, Gandsas A, Wang W, Bodian C, Shing HH, Zappulla R, Dapunt OE, Griep RB
Quantitative electroencephalography: a method to assess cerebral injury after hypothermic circulatory arrest
J Thorac Cardiovasc Surg 1995 May; 109(5): 925-934

73. Midulla PS, Gandsas A, Sadeghi AM, Mezrow CK, Yerlioglu ME, Wang W, Wolfe D, Ergin MA, Griep RB
Comparison of Retrograde Cerebral Perfusion to Anterograde Cerebral Perfusion and Hypothermic Circulatory Arrest in a Chronic Porcine Model
J Card Surg 1994; 9: 560-575

74. Miller DC
Surgical management of aortic dissections: indications, perioperative management, and long-term results.
Doroghazi RM, Slater EE (eds.) Aortic dissection. McGraw-Hill. New York 1983

75. Miller G, Rodichok LD, Baylen BG, Myers JL
EEG changes during open heart surgery on infants aged 6 months or less: relationship to early neurologic morbidity
Pediatr Neurol 1994 Mar; 10(2): 124-130

76. Mujsce DJ, Towfighi J, Heitjan DF, Vannucci RC
Differences in Intraischemic Temperature Influence Neurological Outcome After Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Newborn Dogs
Stroke 1994; 25:1433-1442

77. Nakajima T, Sato Y, Watanabe S, Sakurai M and Hidaka H
Immunoelectron microscopical demonstration of S-100 protein in epidermal Langerhans cells.
Biomed Res (1982)8; 226-231

78. Nevin M, Colchester AC, Adams S, Pepper JR
Evidence for involvement of hypocapnia and hypoperfusion in aetiology of neurological deficit after cardiopulmonary bypass
Lancet 1987 2: 1497-1495

79. Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KCK, Farrell DM, Holmes GL, Helmers SL, Constantinou J, Carrazana E, Barlow JK, Walsh AZ, Lucius KC, Share JC, Wessel DL, Hanley FL, Mayer JE, Castaneda AR, Ware JH
Comparison of the Perioperative Neurologic Effects of Hypothermic Circulatory Arrest Versus Low-Flow Cardiopulmonary Bypass in Infant Heart Surgery
N Engl J Med 1993, 329: 1057-1064
80. Nollert G, Nagashima M, Bucerius J, Shin'oka T, Lidov HG, Du Plessis A, Jonas RA
Oxygenation strategy and neurologic damage after deep hypothermic circulatory arrest. II. hypoxic versus free radical injury
J Thorac Cardiovasc Surg 1999 Jun; 117(6): 1172-1179
81. Nollert G, Jonas RA, Reichert B
Optimizing cerebral oxygenation during cardiac surgery: a review of experimental and clinical investigations with near infrared spectrophotometry
Thorac Cardiovasc Surg 2000 Aug; 48(4): 247-253
82. Nomura F, Forbess JM, Jonas RA, Hiramatsu T, Du Plessis AJ, Walter G, Stromski ME, Holtzman DH
Influence of Age on Cerebral Recovery After Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Piglets
Ann Thorac Surg 1996;62:115-22
83. Norwood WI, Norwood CR, Ingwall JS, Castaneda AR, Fossel ET
Hypothermic circulatory arrest: 31-Phosphorous nuclear magnetic resonance of isolated perfused neonatal rat brain.
J Thorac Cardiovasc Surg 78: 823-830, 1979
84. Pearl JM, Thomas DW, Grist G, Duffy JY, Manning PB
Hyperoxia for management of acid-base status during deep hypothermia with circulatory arrest
Ann Thorac Surg 2000 Sep; 70(3): 751-755
85. Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Escher T and Pählman S
S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system
Stroke (1987) 18; 911-918
86. Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, Wernovsky G, Kuban KC, Jonas RA, Newburger JW
Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group
Circulation 1998 Mar 3; 97(8): 773-779

87. Rekan T, Sulg IA, Bjaertnes L, Jolin A
Neuromonitoring In Hypothermia And In Hypothermic Hypoxia
Arct Med Res 1991; 50: Suppl.6:32-36
88. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C
Increased Serum Levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest
Stroke. 1998 Feb; 29(2): 473-7
89. Rossi R, Van der Linden J, Ekroth R, Scallan M, Thompson RJ, Lincoln C
Low flow or no flow? A study of the brain specific ischemic marker CK-BB after deep hypothermic procedures.
J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 92: 193-199
90. Sakamoto T, Zurakowski D, Duebner LF, Hatsuoka S, Lidov HGW, Holmes GL, Stock UA, Laussen PC, Jonas RA
Combination of Alpha-Stat Strategy and Hemodilution Exacerbates Neurologic Injury in a Survival Piglet Model With Deep Hypothermic Circulatory Arrest
Ann Thorac Surg 2002; 73:180-190
91. Schäfer B, Heizman C
The S-100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology
REVIEWS, TBIS, 21 April 1996; 134-140
92. Semba R, Kato K, Isobe T and Kashiwamata S
Purification of S-100a₀ protein from rat kidney
Brain Res (1987)401; 9-13
93. Shin'oka T, Shum-Tim D, Jonas RA, Lidov HG, Laussen PC, Miura T, Du Plessis A
Higher hematokrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest
J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123(4): 648-654
94. Shum-Tim D, Tchervenkov CI, Jamal AM, Nimeh T, Luo CY, Chedrawy E, Laliberte E, Philip A, Rose CP, Lavoie J
Systemic Steroid Pretreatment Improves Cerebral Protection After Circulatory Arrest
Ann Thorac Surg 2001; 72: 1465-1472
95. Sindic C, Chalon M, Cambiaso C, Laterre C, Masson P
Assessment of damage to the central nervous system by determination of S-100 protein in the cerebrospinal fluid
J Neurol Neurosurg and Psychiatry (1982) 45; 1130-1135

96. Stefansson K, Wollmann R and Jerkovic M
S-100 protein in soft-tissue tumors derived from Schwann cells and melanocytes
Am J Pathol 1982 Feb; 106(2): 261-268
97. Stefansson K, Wollmann RL, Moore BW and Amasson BGW
S-100 protein in human chondrocytes
Nature (London)(1982b) 295; 63-64
98. Tassani P, Barankay A, Haas F, Paek SU, Heilmaier M, Hess J, Lange R, Richter JA
Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns
J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123(4): 648-654
99. Turrens JF, Freeman BA, Levitt JG, Crapo JD
The effect of hyperoxia on superoxide production by lung submitochondrial particles
Arch Biochem Biophys 1982; 217(2): 401-410
100. Usui A, Kato K, Abe T, et al
S-100a₀ protein in blood and urine during open heart surgery
Clin Chem 35: 1942-1944, 1989
101. Weiss M, Weiss J, Cotton J, Nicolas F, Binet JP
A study of the electroencephalogram during surgery with deep hypothermia and circulatory arrest in infants
J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 316-329
102. Weiss S, Langloss J and Enzinger F
Value of S-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors
Lab Invest(1983) 49; 299-308
103. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomquist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E
Serum S-100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass
Ann Thorac Surg, 1996 61; 88-92
104. Williams CE, Gunn AJ, Mallard C, Gluckman PD
Outcome after Ischemia in the Developing Sheep Brain: An Electroencephalographic and Histological Study
Ann Neurol 1992; 31: 14-21

105. Ye J, Yang L, Del Bigio MR, Filgueiras CL, Ede M, Summers R, Salerno TA, Deslauriers R
Neuronal Damage After Hypothermic Circulatory Arrest and Retrograde Cerebral Perfusion in the Pig
Ann Thorac Surg 1996; 61:1316-22
106. Ye J, Ryner LN, Kozlowski P, Yang L, Del Bigio MR, Sun J, Donnelly M, Summers R, Salerno TA, Somorjai RL, Saunders JK, Deslauriers R
Retrograde Cerebral Perfusion Results in Flow Distribution Abnormalities and Neuronal Damage
A Magnetic Resonance Imaging and Histopathological Study in Pigs
Circulation 1998; 98:II-313-II-318
107. Zimmer D, et al.
The S-100 protein family: History, Function and expression
Brain Research Bulletin, Vol 37. No 4, 1995; pp 417-429

8 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. G. Ziemer danke ich für die Überlassung des Themas der Dissertation.

Herrn Dr. med. A. K. Menon möchte ich besonders danken, für die lange und intensive Zusammenarbeit, Unterstützung und Förderung, ohne die es diese Arbeit nicht geben würde.

Elmer Zickler für die gute Zusammenarbeit und Zusammenhalt v.a. in Phasen, wo nichts mehr weiterzugehen schien.

Dem Team des herzchirurgischen Forschungslabors unter der Leitung von Dr. rer. nat. H.-P. Wendel, besonders auch den MTAs, den Instrumentierschwestern, Tierpflegern und allen Helfern, ohne die die Versuche nicht möglich gewesen wären.

Herrn Dr. med. R. Beschorner vom Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen für die Betreuung bei der histologischen Aufarbeitung.

Herrn Dr. rer. pol. Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die biomathematische und statistische Beratung.

Herrn Dr. med. M. Wolff von der Universitäts-Kinderklinik Tübingen Abt.III - Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie für die Beratung bei der semiquantitativen Auswertung der EEGs.

Last but not least möchte ich natürlich meiner Frau Alexandra danken für die großartige Unterstützung und die Ermutigung immer weiter zu machen.

9 Lebenslauf

21.04.1974	geboren in Osnabrück, Niedersachsen
1980-1982	St. Elisabeth-Grundschule Osnabrück
1982 – 1984	Grundschule Neuenbürg
1984 – 1993	Gymnasium Neuenbürg
08/1993 – 10/1994	Zivildienst als Rettungssanitäter beim DRK Pforzheim
04/1995 – 03/1997	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
04/1997	Physikum
04/1997 – 09/2000	Klinisches Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
04/1998	1. Staatsexamen
09/2000	2. Staatsexamen
10/2000 – 10/2001	Praktisches Jahr (Kantonsspital Uri, Robert-Bosch- Krankenhaus Stuttgart)
15.11.2001	3. Staatsexamen
01/2002 – 06/2003	Arzt im Praktikum Klinik für Anästhesiologie und interdisziplinäre Intensivmedizin, Prof. Dr. D. Spilker Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim gGmbH
seit 07/2003	Assistenzarzt Klinik für Anästhesiologie und interdisziplinäre Intensivmedizin, Prof. Dr. D. Spilker (seit Mai 2005 Prof. Dr. G. Geldner) Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim gGmbH
Seit 02/2007	Facharzt für Anästhesiologie Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Prof. Dr. G. Geldner Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim gGmbH