

Diplomarbeit



Medizinische Universität Graz

**Modifizierte minimal invasive extrakorporale Zirkulation (Mini ECC) versus
konventionelle Herz - Lungen Maschine (HLM): Unterschiede und systemische
Wirkung von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck im Zentralnervensystem
am Organ Cerebrum**

eingereicht von

Romana Kupsa

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für die Herzchirurgie

Vorstand: Univ. Prof. Dr. Tscheliessnigg

Unter der Anleitung von

Ao. Univ. Prof. Dr. Igor Knez

Betreuung meiner Diplomarbeit:

Betreuer: Univ. Prof. Dr. med. univ. Igor Knez

Zweite Betreuerin: OA. Dr. Daniela-Eugenia Malliga

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz im Juni 2011

Romana Kupsa

Erklärung der Autorin

Aufgrund der besseren Lesbarkeit habe ich in meiner Diplomarbeit auf eine gendergerechte Formulierung verzichtet und meine mit der männlichen Form der Nomen immer beide Geschlechter. Ich bitte um Verständnis - eine Diskriminierung in jeglicher Form liegt mir fern.

Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei jenen bedanken, die es mir möglich gemacht haben diese Arbeit zu verfassen. Zu allererst möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. Igor Knez für die Bereitstellung des Themas und die geduldige Betreuung und das große Engagement bedanken.

Weiters möchte ich dem gesamten tierexperimentellen Forschungsteam bestehend aus Dr. Ismar Ovcina, Dr. Pero Curcic, OA. Dr. Jakub Krumnikl, Ass.-Prof. Dr. Wolfgang Marte und Dipl.KT Helmut Suppan für die tolle Zusammenarbeit danken. Ebenfalls möchte ich der Chirurgischen Forschung, unter der Leitung von Univ. Prof. Mag. Dr. Selman Uranüs, für die ausgezeichnete Unterstützung danken.

Bei Univ. Ass. Dipl. Ing. Dr. Markus Puchinger bedanke ich mich für die Erstellung des statistischen Teils. Mein Dank geht weiters an OA Dr. Daniela-Eugenia Malliga für die Korrektur meiner Arbeit und an das Team von Joanneum Research von Prof. Dr. Volker Ribitsch mit Mag. Merima Cajlakovic und Dipl. Ing. Alessandro Bizzarri.

Meinen Eltern, Rosemarie und Otto Kupsa, gebührt ein spezieller Dank da sie mich durch alle Höhen und Tiefen des Studiums begleitet haben. Nur mit ihrer finanziellen Unterstützung war es mir möglich, das Studium zu absolvieren.

Begründung meiner Themenwahl

Meine ersten Erfahrungen auf dem Gebiet der Herzchirurgie machte ich im Rahmen einer Famulatur am Universitätsklinikum LKH Graz, bei der ich die Möglichkeit hatte, das erste Mal bei herzchirurgischen Operationen zu assistieren. Schon damals fand ich es faszinierend, dass es möglich ist, den menschlichen Körper in den vorübergehenden Herzstillstand zu versetzen und es alleine eine Maschine schafft, den gesamten Kreislauf zu übernehmen und den Patienten auch bei längeren Operationen, am Leben zu erhalten.

Die Möglichkeit im Rahmen des Tierversuchs wissenschaftlich mitzuarbeiten und die Gelegenheit, meine praktischen Fähigkeiten - angefangen von der chirurgischen Naht, bis hin zur Intubation - zu denen man im Rahmen des Studiums nur selten die Gelegenheit bekommt zu vertiefen, bestärkten mich letztlich in meiner Motivation, eine herzchirurgische Diplomarbeit zu verfassen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das sogenannte mini-ECC-System (Minimal Extracorporeal Circulation System) – ein neues „miniaturisiertes“ Modell der Herz-Lungen-Maschine (HLM) - wird erst seit kurzem entwickelt. Es handelt sich um ein minimales geschlossenes EKZ System, das neben einer speziellen Carmeda Beschichtung, noch folgende Vorteile besitzt:

- kein Blut-Luft Kontakt (geschlossenes System),
- geringere Hämolyse,
- niedrigeres Primingvolumen (Schlauchsystem 3/8 x 3/8),
- höhere Hämatokritwerte,
- kein Fremdblut notwendig,
- niedrigere Laktat Werte.

Die konstant gemessenen pO_2 und pCO_2 Werte während der Verwendung der mini - ECC sollen die Vorteile eines geschlossenen Modells, gegenüber der bisher gebräuchlichen konventionellen extrakorporalen Zirkulation, beweisen. Mittels optochemischer Sensoren mit speziellem Messprinzip wurden arterielle, zentral-venöse und intrakraniell-venöse metabolische Werte während der gesamten EKZ gemessen. Mit diesem experimentellen Tierversuch möchten wir die Vor-und Nachteile eines kongenitalen, kinderherzchirurgischen Modells gezielt auf die Funktion des Organs Cerebrum evaluieren.

Methodik: Im Rahmen unserer tierexperimentellen Studie wurden 14 Versuchstiere zur Gruppe mini-ECC (Gruppe 1) und zur Gruppe konventionelle CPB (Gruppe 2) randomisiert. Nach Erfassung der Ausgangswerte wurde mit dem CPB begonnen. Danach folgte eine tangentielle Klemmung der Aorta für 60 Minuten. Die Aortenklemme wurde geöffnet und es wurde für weiter 30 Minuten rezirkuliert. Die Tiere wurden weitere 30 Minuten nach dem Abgehen vom Bypass monitiert.

Ergebnisse: In der Gruppe der konventionellen EKZ zeigte sich ein signifikant höherer Bluttransfusionsbedarf, als in der mini-ECC-Gruppe (395.71 ± 47.25 ml vs. 28.57 ± 14.87 ml). Auch das Füllungsvolumen der HLM konnte in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 mit einem p von 0.026055^* signifikant reduziert werden (282.86 ± 37.27 ml vs. 425.71 ± 42.19 ml). Wir konnten in der mini-ECC-Gruppe die Tendenz zu höheren Hämatokrit- und Hämoglobinwerten, eine niedrigere Glukosekonzentration und einen geringeren Anstieg der Laktatwerte feststellen. Eine statistische Signifikanz konnte bei diesen Werten nicht nachgewiesen werden. Im zeitlichen Verlauf waren in der mini-ECC-Gruppe deutlich geringere pCO_2 -Werte im Myokard zu beobachten. Die pO_2 -Werte des Cerebrums nahmen mit einer Signifikanz von $p=0.016701^*$ deutlich höhere Werte in der Gruppe mini-ECC an.

Konklusion: Unter standardisierten Bedingungen ist die mini-ECC durch einen geringeren Transfusionsbedarf, geringere Hämatokrit- und Hämoglobinwerte, niedrigere Glukosewerte und einen geringeren Laktatanstieg gegenüber der konventionellen extrakorporalen Zirkulation privilegiert.

Abstract

Background: The so-called mini-ECC System (Minimal Extracorporeal Circulation System) – is a new „miniaturized“ version of a heart-lung machine, which is still in Development. This fully heparine, closed-loop and pre-connected CPB system with a special „Carneda“ coating has subsequent advantages:

- limited blood-air contact,
- reduced haemolysis,
- lower priming volume (tube system 3/8 x 3/8),
- higher haematocrit values,
- no need of transfusion,
- lower lactat values.

The constant measured pO₂ and pCO₂ values during the use of CPB, should evaluate the advantages of the mini-ECC in comparison to the conventional ECC. Of course the system has disadvantages too. Because this device has no air filter it stops immediately if air enters the circuit. There is no cardiotomy reservoir. In consequence the extracted blood was purified with a cellsaver and afterwards reinfused to the extracorporeal circuit. Due to that, important coagulation factors get lost. To date the mini-ECC-system is only applicable for CABG because in open heart surgery it cannot be granted that no air enters the device. With this animal model we wanted to evaluate the advantages and disadvantages in a congenital paediatric cardiac surgery model especially in terms of the brain function.

Methods: 14 pigs were randomized either to the mini- ECC group or the control group (conventional CPB). After baseline measurements CPB was established and the aorta cross-clamped for 60 minutes. As we went off-bypass, the pigs were still observed for another 30 minutes.

Results: We could demonstrate a significantly higher volume of blood transfusion in the conventional CPB group (395.71 ± 47.25 mls vs. 28.57 ± 14.87, p= 0.000008*). There has been shown a statistically significant difference in priming volume between the mini-ECC group and the conventional group (282.86 ± 37.27 mls in the mini-ECC group vs. 425.71 ± 42.19 mls in the conventional group, p=0.026055*). Higher haematocrit and haemoglobin levels in the mini-ECC group and lower levels of glucose and lactate are obvious but without significant differences. The pO₂ levels in the brain reached higher levels in the mini-ECC-with a significance of p=0.016701* as in the conventional CPB group.

Conclusion: It can be documented that under standardized conditions the total demand for blood transfusion was tremendously higher in the group of the conventional CPB. An

obviously higher level of the haematocrit curve as well as of the curve of the haemoglobin and lower levels of glucose and lactate were found in the mini-ECC group.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	3
Danksagung	4
Begründung meiner Themenwahl.....	4
Zusammenfassung	5
Abstract	7
Inhaltsverzeichnis	9
1. Einleitung.....	12
1.1 Überblick	12
1.2 Ziele des Projekts	13
2. Methodik des tierexperimentellen Versuchs	14
2.1 Versuchstiere	14
2.2 Anästhesiologisches Management.....	14
2.3 Versuchsanordnung und chirurgisches Vorgehen	14
2.4 Hämodynamische und elektrophysiologische Funktionsmessungen	16
2.5 Studienprotokoll: Messzeitpunkte (T1 – T12).....	19
3. Elemente und Funktionsprinzip der konventionellen EKZ	20
4. Die miniaturisierte extrakorporale Zirkulation	24
5. Vergleich der mini - ECC und konventionelle EKZ	28
6. Neurologische Effekte des kardiopulmonalen Bypasses	29
6.1 Risikogruppen, Mortalität und Komorbiditäten	29
6.2 Neurologische Komplikationen in der Herzchirurgie.....	31
6.3 Chirurgisches und neurologisches Risiko	32
6.3.1 Embolien	32
6.3.2 Hypoperfusion	34

6.3.3	Entzündung	34
6.4	Grundlagen der zerebralen Physiologie	37
6.5	CBF während kardiopulmonalem Bypass.....	39
6.6	Intraoperative Determinanten des CBF	39
6.6.1	Temperatur und Hypothermie	39
6.6.2	Kohlendioxid und pH-Wert Management.....	40
6.6.3	Hämatokrit.....	41
6.6.4	Glukose Management.....	41
7.	Extrakorporale Zirkulation in der kongenitalen Herzchirurgie	42
7.1	Überblick der kongenitalen Anomalien und chirurgischen Interventionen	42
7.2	Besonderheiten der EKZ bei Neugeborenen und Kindern	47
7.3	Physiologische Aspekte und zerebraler Metabolismus bei Kindern.....	48
8.	Neurozerebrales Monitoring	50
8.1	Jugularvenöse Oxymetrie (sO ₂)	50
8.2	Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).....	51
8.3	Transkranielle Dopplersonografie (TCD)	52
8.4	Elektroenzephalogramm (EEG)	52
9.	Zerebrale Ischämiemarker	53
9.1	S-100	53
9.2	Neuronenspezifische Enolase.....	54
10.	Pharmakologische Interventionen.....	55
11.	Statistische Analyse.....	57
11.1	Two – sample – test.....	57
11.2	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	57
11.3	Kolmogorow-Smirnow-Test.....	57
11.4	Varianzanalyse – ANOVA.....	57

12. Ergebnisse.....	59
12.1 Demografische und hämodynamische Baseline – Werte.....	59
12.1.1 Interpretation demografischer und hämodynamischer Baseline-Werte.....	70
12.2 Blutgas – Elektrolyt – und Metaboliten – Baseline – Werte.....	71
12.2.1 Interpretation der Blutgase – Elektrolyt – und Metaboliten – Baseline – Werte.....	90
12.3 Organspezifische pO ₂ und pCO ₂ Messergebnisse.....	91
12.4 Myokard.....	91
12.4.1 Myokard: Interpretation der pO ₂ und pCO ₂ Messergebnisse.....	92
12.5 Cerebrum.....	93
12.5.1 ZNS: Interpretation der pO ₂ und pCO ₂ Messergebnisse.....	94
13. Diskussion.....	95
13.1 Eignung der Versuchstiere zum tierexperimentellen Versuch.....	95
13.2 Limitierungen des Versuchs.....	95
13.3 Experimentelle Versuchsergebnisse.....	95
13.3.1 Organspezifische Messungen: pO ₂ und pCO ₂ im Gehirnparenchym.....	95
14. Literaturverzeichnis.....	97
15. Appendix.....	103
15.1 Genehmigung des Tierversuchs.....	103
15.2 Zeitplan.....	117
15.3 Curriculum vitae.....	118

1. Einleitung

1.1 Überblick

Seit der Entwicklung und dem ersten erfolgreichen Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist diese fortlaufend optimiert worden und entwickelte sich zum Standardverfahren bei kardiochirurgischen Operationen mithilfe der Herz – Lungen – Maschine (HLM). Die konventionelle EKZ kann allerdings schwerwiegende Komplikationen hervorrufen, die hauptsächlich durch Hämodilution und den Kontakt mit Luft des durchfließenden Blutes bedingt sind und die postoperative Morbidität und Mortalität negativ beeinflussen[1]. Im Rahmen einer Studie von Bypass Operationen wurden die konventionelle Operationsmethode mit der EKZ und das OPCAB-Verfahren (*Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass*) miteinander verglichen. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei der Koronararterien-Bypass-Operation ohne HLM die Aktivierung der Gerinnungskaskade geringer, der Transfusionsbedarf niedriger und Organschäden seltener waren. Somit waren die nachteiligen Komplikationen auf die EKZ zurückzuführen[2, 3].

Nachdem es unmöglich ist alle Bypass Operationen in OPCAB-Technik durchzuführen schien eine Modifizierung mit Verkleinerung der konventionellen EKZ zur Dezimierung der möglichen Komplikationen fördernden Faktoren erstrebenswert. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden in den vergangenen Jahren, verschiedene HLM-Systeme zur Durchführung einer minimierten extrakorporalen Zirkulation (mini-ECC) entwickelt. Das mini-ECC-System verspricht durch die Reduzierung der Fremdoberfläche und die spezielle Heparinbeschichtung des verkürzten Schlauchsystems, ein vermindertes Primingvolumen. Durch den Einsatz des Cellsavers werden Fremdpartikel, die sich zu Mikroembolien in den Gehirnkapillaren entwickeln können, herausgefiltert. Zudem soll durch die Anwendung der mini-ECC-Systeme eine geringere Hämolyse, niedrigere Laktatwerte und eine weniger gehäufte Ausbildung des SIRS „Systemic inflammatory response syndrome“ garantiert werden [1].

Die miniaturisierte Perfusionstechnik bringt neben zahlreichen Vorteilen jedoch auch Nachteile mit sich. Durch den fehlenden Luftfilter stoppt die HLM umgehend, sobald Luftblasen detektiert werden. Da das Blut mithilfe des Cellsavers gereinigt wird, werden nicht nur fremde Partikel entfernt, sondern es kommt auch zum Verlust wichtiger Gerinnungsfaktoren. Die Anwendung der minimierten extrakorporalen Zirkulation ist derzeit nur bei Coronary Artery Bypass Grafting möglich, da die absolute Luftfreiheit, die für die Funktion der mini-ECC unerlässlich ist, nicht gewährt werden kann.

Aufgrund der oben genannten Faktoren gibt es immer wieder Diskussionen, ob die mini-ECC-Systeme mit der konventionellen EKZ in Konkurrenz treten können und routinemäßig

zum Einsatz gebracht werden können. In meiner Diplomarbeit möchte ich gezielt die perfusionstechnischen Vor- und Nachteile des mini-ECC-Systems am Organ Cerebrum evaluieren.

1.2 Ziele des Projekts

Das Ziel unseres Tierexperimentes war es, ein bestehendes mini- ECC System so zu konstruieren, dass die Verwendung nicht nur in der Erwachsenenherzchirurgie, sondern auch in der Kinderherzchirurgie seinen Stellenwert findet.

Die konstant gemessenen pO_2 und pCO_2 Werte während der Verwendung der mini - ECC sollen die Vorteile des geschlossenen Modells gegenüber der bisher gebräuchlichen konventionellen extrakorporalen Zirkulation beweisen. Außerdem wurde die Tauglichkeit der fotochemischen Sonden, die im Tiermodell zum Einsatz kamen, für die Verwendung im chirurgischen Alltag getestet, um diese dann eventuell auch intraoperativ zu pO_2 und pCO_2 Messungen heranziehen zu können.

Darüber hinaus sollte die Frage beantwortet werden, ob die neuen fotochemischen Sonden so justiert werden können, dass man unter ähnlichen Voraussetzungen auch eine exakte organspezifische kontinuierliche Online-Laktatbestimmung durchführen könnte.

2. Methodik des tierexperimentellen Versuchs

2.1 Versuchstiere

Bei der Auswahl der Tiere musste streng darauf geachtet werden, dass das Versuchstier und das zur Blutspende benötigte Spendertier, vom gleichen Wurf stammten. Unter dieser Voraussetzung konnten wir, ohne Gefahr eines anaphylaktischen Schocks, das Blut vom Spendertier transfundieren. Die 28 neugeborenen Versuchstiere wiesen eine Körperlänge von 85.5 ± 5.83 cm auf und hatten ein mittleres Gewicht von 10.58 ± 1.10 kg. Es handelt sich bei den Versuchstieren um speziell für die Forschung und für das Großtierexperiment von einem approbierten und validierten Betrieb gezüchtete und unter tierärztlicher Aufsicht gehaltene Hausschweine. Die Tiere wurden entsprechend den Richtlinien des österreichischen Bundesgesetzes für Tierversuche sowie den EU Standards für Tierversuche behandelt. Außerdem wurde genauestens auf eine tiergerechte Haltung und Pflege der Tiere geachtet. Nach Durchführung des Versuchs wurden die Tiere schmerzlos und in tiefer Sedierung ad exitum gebracht. Im Anhang meiner Diplomarbeit befindet sich die Bewilligung des Tierversuchs. Unter der Referenznummer GZ 66.010/0081-II/10b/2009 wurden die Protokolle des Experimentes von der Medizinischen Universität Graz und dem Österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung freigegeben.

2.2 Anästhesiologisches Management

Um eine adäquate Anästhesie während der extrakorporalen Zirkulation zu gewährleisten, wurden die Tiere unter Vollnarkose operiert. Die Prämedikation für die nachfolgende Intubation wurde mit Stresnil (1,5-2 mg/kg KG) und Dormicum (0.1mg/kg KG i.m.) durchgeführt. Nach der Legung eines venösen Zugangs am Ohr wurde die Narkose mit Fentanyl 0,5 ml/h i.v., Diprivan 2-5mg/kg i.v. und Nimbex 0,2mg/kg eingeleitet. Nach dieser Kombination aus Opioid Hypnotikum und Muskelrelaxans konnte die Intubation erfolgen. Um die Narkose aufrechtzuerhalten, werden in regelmäßigen Abständen Fentanyl, Nimbex Bolen und ein Perfusor mit Diprivan (8-15mg/kg KG/h) verabreicht. Eine Gasnarkose mit 1,5 Volumenprozent Enflurane (0,2 mg/kg KG) wurde anschließend appliziert. Mithilfe der Kapnometrie erfolgte die Beatmung mit einem Luft-Sauerstoffgemisch über eine Narkosemaschine.

2.3 Versuchsanordnung und chirurgisches Vorgehen

Die Tiere wurden am Universitätsklinikum Graz im chirurgischen Tierlabor operiert. Es erfolgte eine Kraniotomie bei den Tieren, wobei zu allererst die Haut über der Frontoparietalregion des Schädels scharf durchtrennt wurde, um anschließend den Schädelknochen in Form einer Bohrung zu trepanieren. Anschließend wurde die Dura mater durchtrennt und zwei fotochemische Messsonden wurden in die Parietalregion eingeführt.

Diese wurden an einem speziellen Sondenhalter befestigt. Dann erfolgte das Legen von zusätzlichen peripheren arteriellen und venösen Leitungen, die routinemäßig zur Kontrolle der Vitalfunktion benötigt wurden. Im Anschluss daran wurde bei den Versuchstieren eine mediane Sternotomie durchgeführt, d. h. das Sternum wurde längs durchtrennt und das Perikardium wurde eröffnet. Danach erfolgte die Platzierung weiterer fotochemischer Sonden im Myokard des linken Ventrikels. Nach Eröffnen des Peritoneums wurde eine weitere Sonde in der Leber platziert. Es erfolgte die Heparinabgabe mit 250-300IE/kg KG, da durch den Kontakt des Blutes mit der HLM das Gerinnungssystem aktiviert wird. Die Wirkung der Heparinisierung wurde intraoperativ mithilfe der ACT- Tests („Activated Clotting Time“) kontrolliert. Nun erfolgte die Kanülierung. Zuerst wurde die arterielle Kanüle in die Aorta ascendens eingebracht und durch zwei Tabaksbeutelnähte fixiert[4]. Im nächsten Schritt erfolgte die venöse Drainage der unteren bzw. oberen Hohlvene und darauffolgend begann die EKZ und das Versuchstier wurde in einen hypothermen Zustand versetzt und die Körperkerntemperatur um - 6°C Grad abgekühlt. Die Aorta ascendens wurde tangentiell abgeklemmt, die Kardioplegielösung, die einen diastolischen reversiblen Herzstillstand verursacht, wurde verabreicht. Während der Ischämiephase wurde in Abständen von 20 Minuten intermittierend Kardioplegielösung verabreicht. Nach 90 Minuten wurden die Tiere wieder auf die normale Körperkerntemperatur von ca. 39°C aufgewärmt und 120 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde die Aortenklemme eröffnet und die extrakorporale Zirkulation beendet. Die Heparinwirkung wird mittels Protamin antagonisiert. Die arterielle Kanüle und die Kanülen der Vv. cavae wurden entfernt und der Versuch ist damit beendet. Durch eine hochkonzentrierte Kaliuminfusion wurden die Tiere ad Exitum gebracht.

Unter Verwendung des Zufallsprinzips wurden die Versuchstiere einer Gruppe 1 bzw. einer Gruppe 2 zugeordnet. Die 7 neugeborenen Tiere der Versuchsgruppe 1 wurden mit der mini-ECC der Firma Medtronic® operiert. Die 7 Tiere der Versuchsgruppe 2 wurden an eine konventionelle HLM angeschlossen. 14 Tiere dienten als Blutspender und jeweils zwei Tiere wurden pro Versuchsgruppe als Reserve eingeplant.

2.4 Hämodynamische und elektrophysiologische Funktionsmessungen

Die Vitalfunktionen wurden mittels EKG, zentralvenöser, pulmonalvenöser und arterieller Druckmessung monitiert. Weiters wurden über die in den einzelnen Zielorganen (Myokard, Temporal- bzw. Parietallappen, rechter Leberlappen) platzierten fotochemischen Sonden kontinuierlich online die pO_2 und pCO_2 Werte bestimmt. Die ersten beiden Messsonden wurden präoperativ in das Parietalhirn gelegt. Nach der Sternotomie erfolgte die Platzierung einer weiteren Sonde im linken Ventrikel des Myokards. Dann erfolgte die Eröffnung des Bauchraumes und es wurde noch eine weitere fotochemische Sonde im rechten Leberlappen platziert. Dies sollte eine exakte, organspezifische und zeitlich genau fixierte Darstellung des physiologischen Status jedes dieser Organe zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Versuches ermöglichen. Zusätzlich sollte erstmals eine verlässliche Aussage über den biochemischen Funktionszustand jedes einzelnen Organs, separiert vom Gesamtkonzept des Organismus, über die Zeit der EKZ getroffen werden. Die optochemischen Sensoren funktionieren nach dem „Resonance Energy Transfer“ – Messprinzip, dass Veränderungen der Fluoreszenzstärke durch spezielle Indikatoren an der Spitze der Sonde registriert. Diese ist mit einer fluoreszierenden Farbe bedeckt, welche mit O_2 interagiert und so Veränderungen detektiert werden können [5].

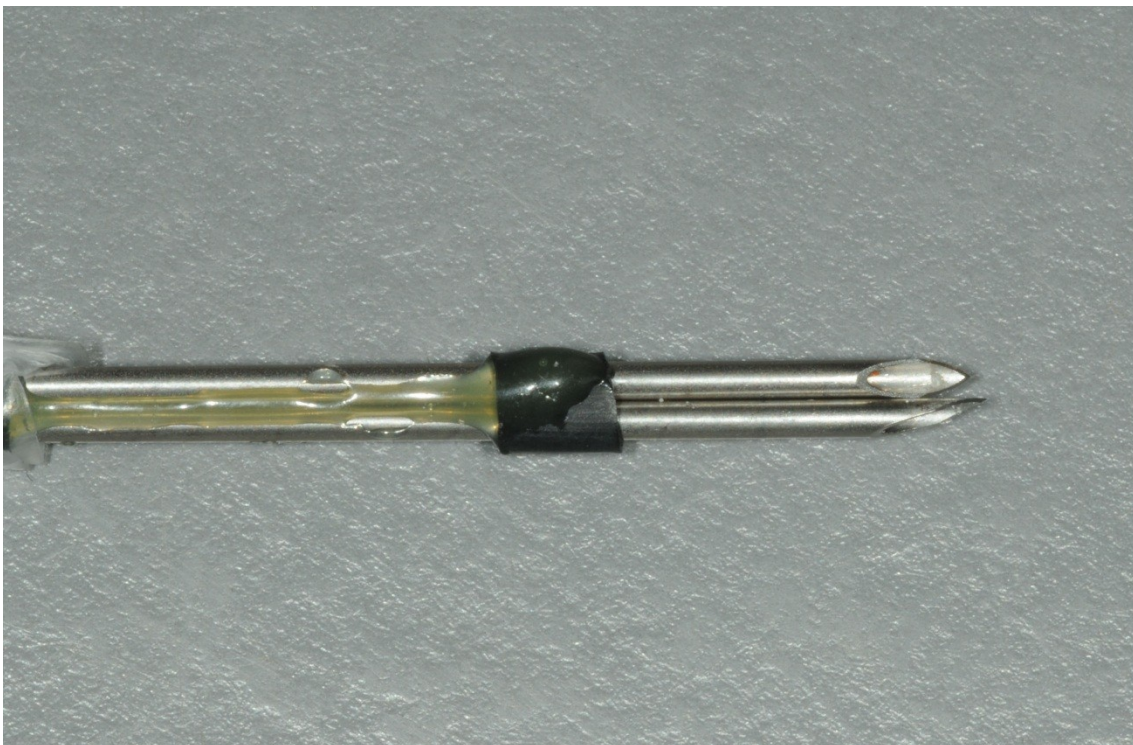


Abbildung 1: Optochemische Messsonden

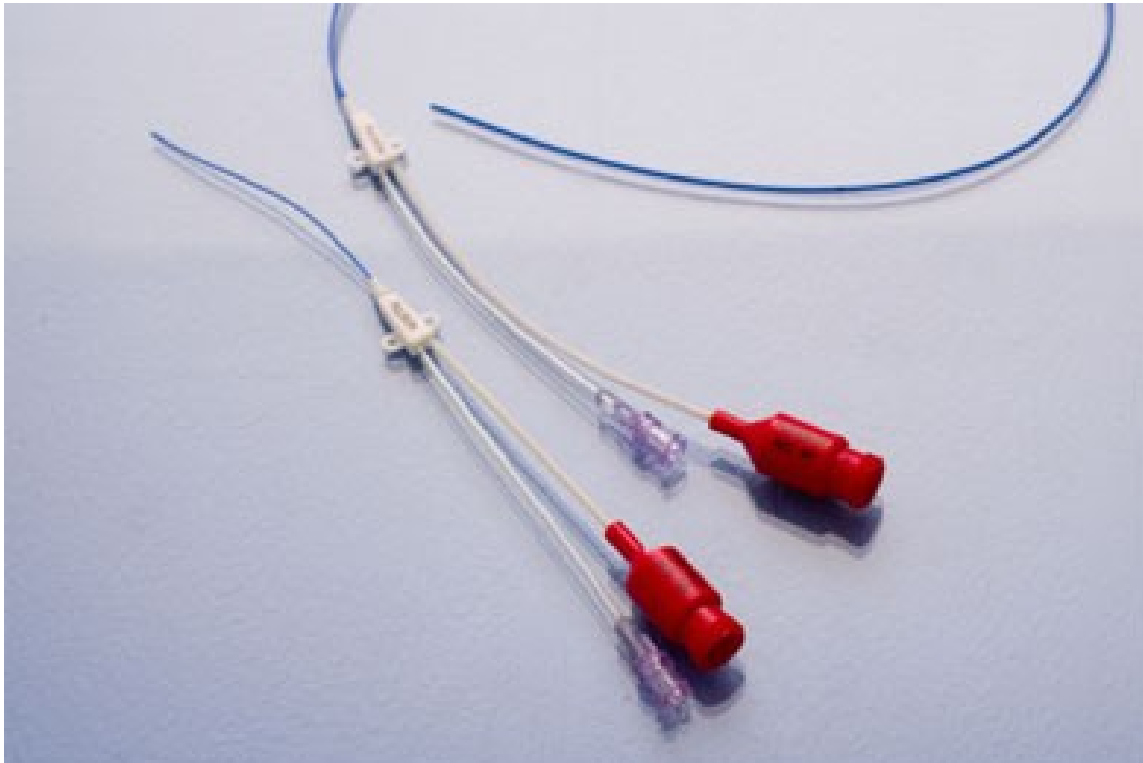


Abbildung 2: PiCCO- Katheter

Die hämodynamischen und volumetrischen Werte wurden mittels PiCCO-Katheter (PiCCO-catheter Pulsioath™, Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany) bestimmt. Mit dem PiCCO (**P**ulse induced **c**ontinuos **C**ardiac **O**utput) wird ein minimal invasives hämodynamisches Monitoring durch die diskontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mithilfe der transpulmonalen Thermodilutionsmethode und der Pulskonturanalyse garantiert. Nach zentralvenöser Injektion von kalter ($< 8^{\circ}\text{C}$) oder raumtemperierter Kochsalzlösung ($< 24^{\circ}\text{C}$) misst ein Thermistor in der Spitze des Katheters die Temperaturveränderungen. Nach einem speziellen Algorithmus wird das HZV durch Analyse der Thermodilutionskurve berechnet[6].

Zu den Messzeitpunkten (lt. Studienprotokoll) wurden aus den folgenden Gefäßen kontinuierlich Blutproben entnommen:

Bulbus venae jugularis internae	→	intrakraniell-venös Messwerte
Vena cava superior	→	zentral-venöse Messwerte
Arteria femoralis	→	arterielle Messwerte



Abbildung 3: Blutgasanalysator

Die Blutproben wurden mit Hilfe des Blutgasanalyzers Premier 3000 TM System (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, USA) analysiert.

2.5 Studienprotokoll: Messzeitpunkte (T1 – T12)

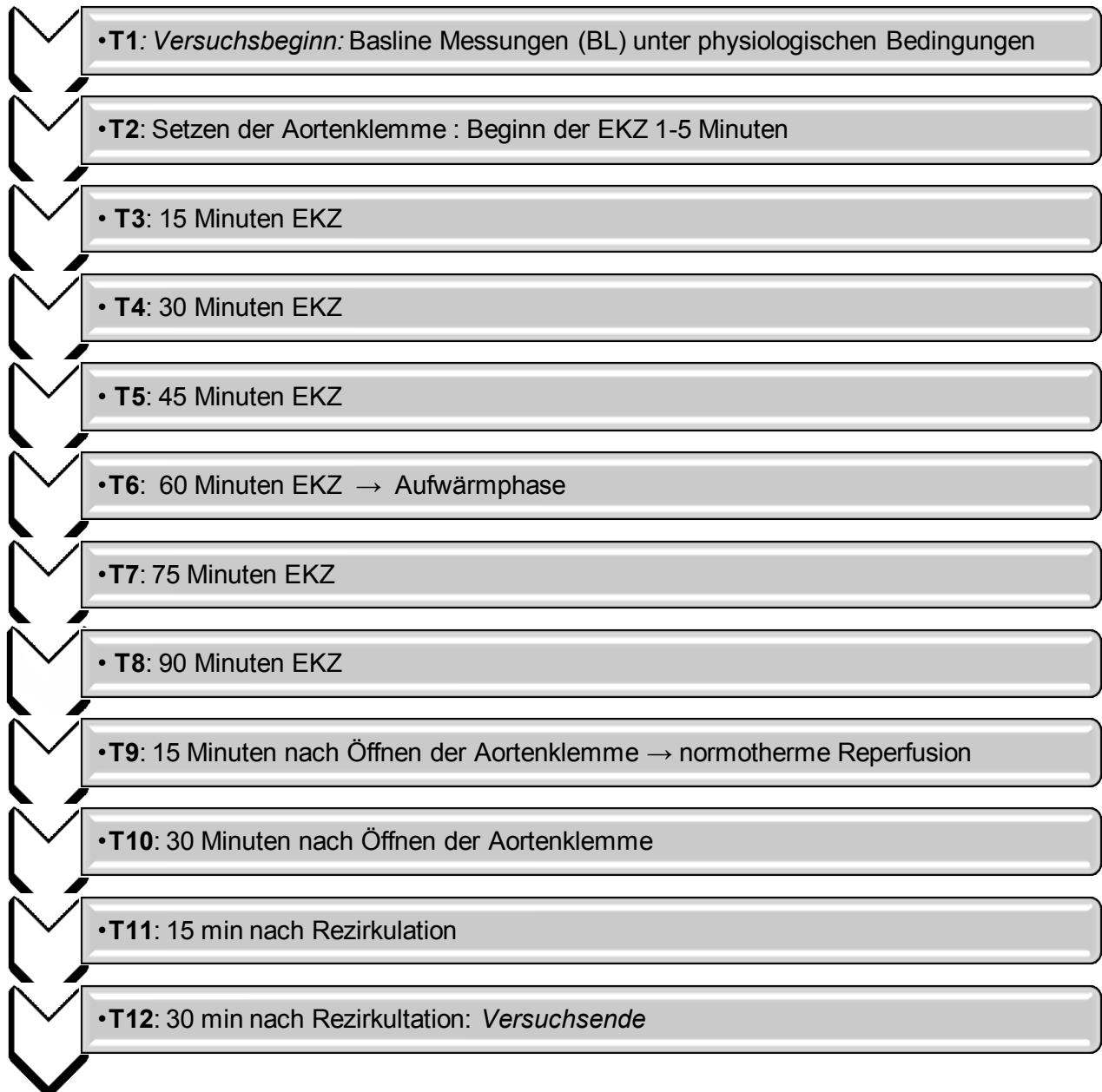


Tabelle 1: Studienprotokoll

3. Elemente und Funktionsprinzip der konventionellen EKZ

Operative Eingriffe am Herzen verlangen den Einsatz eines Blutkreislaufes außerhalb des menschlichen Körpers, einer sogenannten extrakorporalen Zirkulation, deren Aufgabe es ist das venöse Blut mit Sauerstoff anzureichern und im Anschluss das arterialisierte Blut wieder dem Körper zurückzuführen. Dies gewährleistet eine Aufrechterhaltung des Kreislaufs während einer Operation trotz diastolischen Herzstillstandes. Die Idee, das Blut während der Operation in einer Maschine ohne Unterbrechung zu oxygenieren kam von Frey u. Huber im Jahr 1885 auf. Zum klinischen Einsatz kam die Maschine jedoch erst durch Gibbon, rund 70 Jahre später.

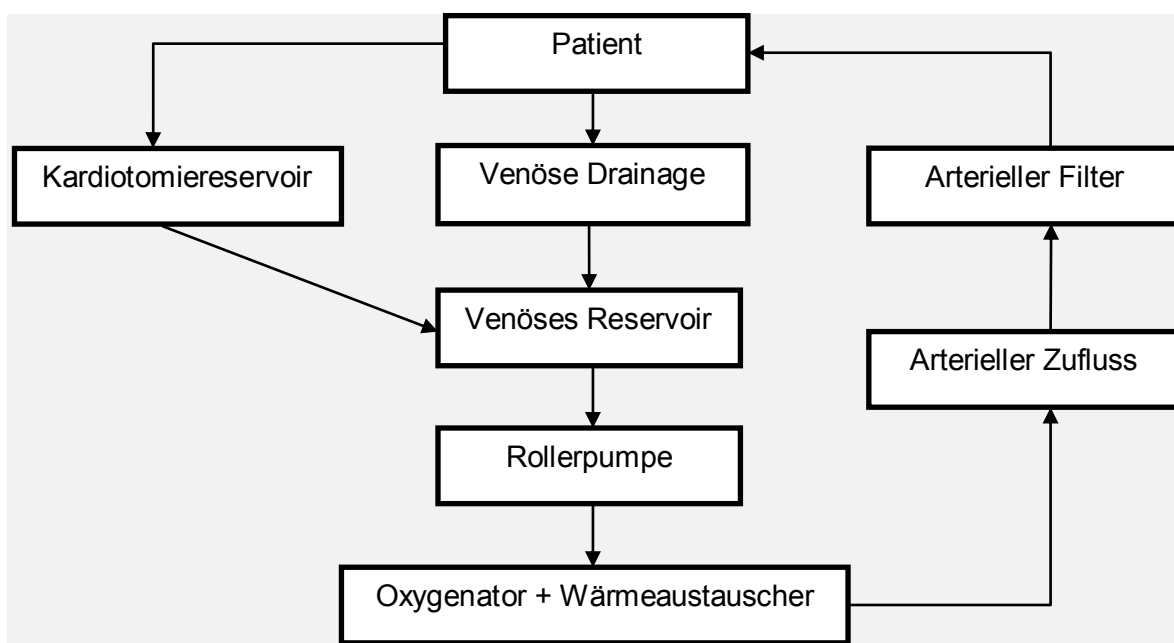


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Elemente eines konventionellen HLM- Systems

Das Grundsystem der konventionellen HLM besteht aus einem Oxygenator, der die Funktion der menschlichen Lunge simuliert und so den Gasaustausch gewährleistet. Weiters aus einer Blutpumpe, die das mit Sauerstoff angereicherte Blut über eine arterielle Kanüle in die Aorta ascendens des Patienten zurückpumpt, man unterscheidet hier zwischen Blasen- und Membranoxygenatoren.

Der Blasenoxxygenator, in dem der gasförmige Sauerstoff in Form von Blasen im Blut nach oben steigt, wurde jedoch weitgehend durch die Verwendung von Membranoxygenatoren abgelöst. Diese arbeiten mit einem anderen Mechanismus: Eine Platten- oder Hohlfasermembran, die mit Poren durchsetzt ist, trennt die gasförmige Phase vom Blut. Durch Diffusion erfolgt der direkte Gasaustausch. Bedingt durch Druckdifferenzen auf beiden Seiten und dem Strömungsverhalten des Blutes können allerdings Mikroblasen in den Blutstrom gelangen. Bei Membranoxygenatoren mit Silikonmembran sind Blut und Gasphase

durch eine porenlose Membran voneinander getrennt, sodass der Gastransfer aufgrund des Konzentrationsgefälles zwischen Gas auf der einen und Blut auf der anderen Seite stattfindet. Da die Durchlässigkeit der Silikonmembran für CO_2 3,5mal höher ist als für O_2 wird diese auch als *selektive* Membran bezeichnet.

Im konventionellen System existiert auch eine zweite Pumpe, die das Blut aus dem Koronarsinus bzw. den Blutrückfluss über die Pulmonalvenen aus dem Operationsgebiet in ein Kardiotomiereservoir absaugt. Eine Kombination zweier integrierter Filtereinheiten, dem Tiefen- und Screenfilter verhindert, dass Thromben und Gewebepartikel durch das Reservoir in die Blutzirkulation gelangen. Es werden entweder beide Venae cavae oder nur der rechte Vorhof kanüliert und das Blut fließt durch die Gravitation in das venöse Reservoir der HLM. Zwischen dem arteriellen und venösen Schlauchsystem befindet sich ein Shunt, sodass der Kreislauf auch unter Ausschluss des Patientenkreislaufes zirkulieren kann. Zusätzlich existiert ein arterieller Mikroporenfilter der Zell- und Gewebetrümmer, Leukozyten - und Plättchenaggregate, Fett, denaturiertes Eiweiß, Luft und Silikonabrieb abfängt. Als sogenannten *totalen Bypass* bezeichnet man jenen Zustand in dem durch das Herz und die Lunge kein Blut fließt. Bei einem *partiellen Bypass* fließen Restblutmengen aus den Hohlvenen in den rechten Ventrikel. Bei den Blutpumpen der HLM gibt es Verdrängungspumpen (Rollerpumpe) oder Zentrifugalpumpen. Die Rollerpumpe besitzt ein halbkreisförmiges Gehäuse mit einem elastischen Schlauch, der durch eine gegenüberliegende Rollerpumpe komprimiert wird. Durch diese Kompression wird das Blut zwischen Roller und Pumpengehäuse ausgestrichen und in Flussrichtung gepumpt. So wird ein Blutfluss mit kontinuierlichem Flussprofil erzeugt und das Blut kann nicht entgegengesetzt der Pumprichtung fließen. Im Gegensatz dazu wird der Pumpenkopf der Zentrifugpumpe – oder auch Biopumpe – mittels elektromechanischen Antriebs gesteuert und die kinetische Energie wird durch Rotation direkt auf die Blutflüssigkeit übertragen. Der Vorteil der Rollerpumpen liegt darin, dass sich die Hämolyse bei kurzen intraoperativen Perfusionszeiten innerhalb tolerabler Grenzen hält. Durch den integrierten Wärmeaustauscher des Oxygenators wird der Körper in einen hypothermen Zustand versetzt, um den Stoffwechsel zu senken und die Ischämietoleranz der Gewebe zu steigern. Ohne Wärmeaustauscher würde sich das im EKZ fließende Blut auf die Umgebungstemperatur abkühlen. Nach der Operation wird der Patient wieder aufgewärmt[7].

Die Aorta wird tangentiell abgeklemmt und ein diastolischer Herzstillstand mittels Kardioplegie wird induziert. Die 4°C kalte kristalline Kardioplegielösung wird *antegrad* über die Aortenwurzel oder in die Koronarostien oder *retrograd* über den Koronarsinus infundiert. Sie dient der Myokardprotektion, in dem sie die Ischämietoleranz um ein Vielfaches erhöht. Bei unseren Operationen wurde 500ml St. Thomas Kardioplegielösung über die

Aortenwurzel verabreicht, die sich aus den folgenden Bestandteilen zusammensetzt: Natriumhydrogencarbonat, Natrium-, Kalzium-, Magnesium- und Kalziumchlorid [8].

Die Aortenklemme wird entfernt und nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation erfolgt die Dekanülierung. Es wird zunächst die Aortenklemme und nach Protamingabe die venösen Kanülen entfernt.



Abbildung 5: konventionelle EKZ

Seit dem Zeitpunkt der Entwicklung der KEKZ ist sie ständig optimiert worden und hat sich zum Standardverfahren bei Herzoperationen entwickelt[4]. Während der extrakorporalen Zirkulation ist der menschliche Körper einer Reihe von pathophysiologischen Gegebenheiten ausgeliefert. Das Blut kommt bei der konventionellen extrakorporalen Zirkulation mit einer großen Fremdoberfläche in Kontakt - dies kann zu komplexen Entzündungs- und Immunreaktionen führen[9].

Infolgedessen kommt es zur Komplement- und Leukozytenaktivierung, Freisetzung von Endotoxin, Entzündungsmediatoren, Zytokinen, Stickstoffmonoxid, freier Sauerstoffradikale

und thrombozytenaktivierende Faktoren. Somit führt der Kontakt zwischen Blut und Luft bzw. Blut und dem Schlauchsystem zu einer Erniedrigung der Hämokompatibilität[10].

Die Durchführung der extrakorporalen Zirkulation birgt auch das Risiko der Entstehung von Embolien. Es wird zwischen korpuskulären und gasförmigen Embolien unterschieden. Korpuskuläre Embolien entstehen durch die Gabe von Fremdblut, den thrombogenen Effekten der Fremdoberflächen und dem hohen Primingvolumen. Das hohe Primingvolumen der konventionellen EKZ führt zur vermehrten Hämodilution und erhöhtem Transfusionsbedarf[11]. Zusätzlich bringt der Kardiotomiesauger Fremdmaterial unter anderem Knochensplinter, Kalk oder Fettpartikel in das Patientenblut. Gasförmige Embolien sind auf die Perfusions- und Operationstechnik zurückzuführen. Der Wirkungsort der Embolien liegt im Kapillarstromgebiet der Funktionsgewebe der Organe und die daraus resultierenden Störungen der Mikrozirkulation. Dies ist für das Gehirn besonders schwerwiegend, da die postoperative Gehirnfunktion in engem Zusammenhang mit der Anzahl der aufgetretenen Mikroembolien steht[1].

4. Die miniaturisierte extrakorporale Zirkulation

Wie bereits erwähnt, bringt die konventionelle EKZ zahlreiche Nachteile mit sich. Da diese Komplikationen vor allem durch Hämodilution und dem Kontakt des die HLM durchfließenden Bluts mit Luft und Fremdoberflächen bedingt sind, wurden die konventionellen EKZ Systeme modifiziert und es kam in der Folge zur Entwicklung miniaturisierter EKZ Systeme[1].

Das mini – ECC - System ist ein vollständig geschlossenes Perfusionssystem mit sehr kurzem Zirkulationsweg und das Primingvolumen, d.h. das Volumen zur Füllung des Systems bei Operationsbeginn, beträgt nur etwa 500 ml (Schlauchsystem: 3/8 x 3/8). Dass durch die minimierte Anordnung reduzierte Primingvolumen führt zu einer geringeren Hämodilution, wodurch der Sauerstoffgehalt des Hämoglobins steigt und so die Gefahr einer Hypoxie und darauffolgende zerebrale Schädigungen reduziert wird. Die Innenseite des Schlauchsystems besteht aus einer speziellen Carmeda Beschichtung (Carmeda® Bioaktive Surface), die nach dem Prinzip des End-Point Attachments funktioniert[12]. Dabei werden die Heparinmoleküle kovalent an die Fremdoberflächen gebunden, sodass das AT III bindende Polysaccharid erhalten bleibt. Der Teil des Heparins, der antithrombogen wirksam ist, befindet sich im Lumen des Schlauchsystems und ist fest mit der Oberfläche verankert, sodass es nicht ausgewaschen werden kann[13]. Laut dem Hersteller ahmt die Heparinbeschichtung die innere Oberfläche der Blutgefäße nach und die Fremdkontaktfläche wird verkleinert, um die Aktivierung der Blutbestandteile zu verringern.

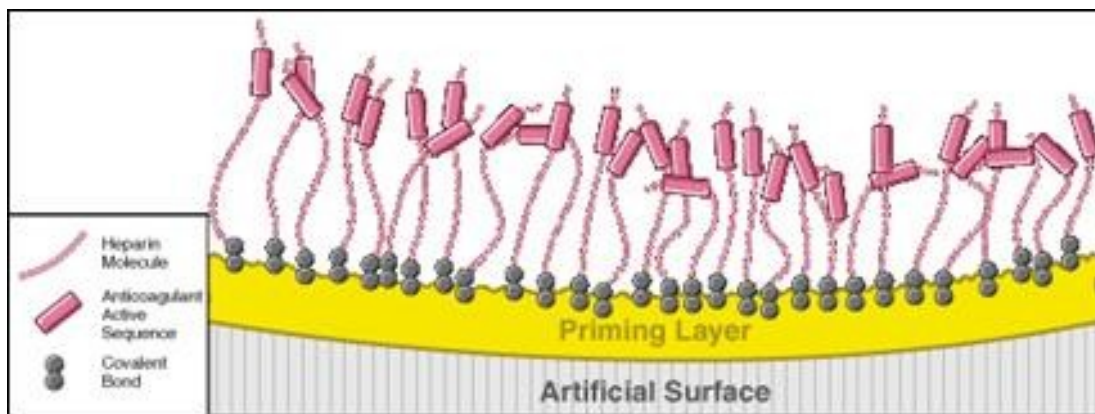


Abbildung 6: Carmeda Beschichtung des mini-ECC-systems

Diese speziell beschichtete Oberfläche ist in der Lage, das intakte Gefäßendothel nachzuahmen und besitzt außerdem folgende Vorteile:

• Thrombozytenaktivierung ↓
• Transfusionsbedarfs ↓
• Kontaktphasenaktivierung ↓
• Granulozytenaktivierung ↓
• Inflammation ↓
• Blutungsrisiko ↓
• Reduktion folgender Komplikationen:
- Akutes Lungenversagen
- Sepsis
- Multiorganversagen
• niedrigere systemische Heparindosierungen zur intraoperativen Antikoagulation (150–250 vs. 300–400 IU/kg KG) [14]

Tabelle 2: Vorteile der Carmeda bioactive surface

Im Gegensatz zur konventionellen EKZ besitzen die mini – ECC –Systeme kein venöses Reservoir, um eine zusätzliche Minimierung des Blut-Luft-Kontakts zu gewährleisten. Das abgesaugte Blut wird mit einem Cellsaver gereinigt wobei auch Lipidpartikel, die neurokognitiven Dysfunktionen infolge von einer Embolie verursachen können, entfernt werden[15].

So können Blutzellen zurückgewonnen werden und postoperative Komplikationen, die durch Gerinnungsaktivierung entstehen können, minimiert werden. Außerdem kann die Menge an benötigtem transfundiertem Spenderblut erheblich reduziert werden[16].

Der Einbau einer venösen Blasenfalle ins System gewährleistet eine rasche venöse Entlüftung, da die mini–ECC-Systeme durch das geringere Primingvolumen, der aktiven venösen Drainage und dem fehlenden venösen Reservoir über ein erhöhtes Embolierisiko verfügen. Neben der venösen Blasenfalle dienen Luftblasendetektoren der Erkennung von Luftblasen während der Perfusion. Um ihren Zweck zu erfüllen, sollten sie idealerweise zwischen dem arteriellen Filter und dem Patient angebracht werden. Luftblasen, die einer Größe von 5 mm entsprechen, werden vom System erkannt, lösen jedoch keinen Alarm aus. Bei Detektion von Luftblasen - größer als 5 mm - kommt es zu einem sofortigen Stopp der Pumpe und der Blutfluss zum Patienten wird unterbrochen, um das Auftreten einer Luftembolie zu vermeiden. Die integrierte Biopumpe, bei der es sich um eine Zentrifugalpumpe handelt, riegt im Gegensatz zur Rollerpumpe bei der konventionellen

extrakorporalen Zirkulation automatisch ab und setzt die Traumatisierung der korpuskulären Blutelemente herab.

Die miniaturisierte Perfusionstechnik bringt neben zahlreichen Vorteilen jedoch auch Nachteile mit sich. Durch den fehlenden Luftfilter stoppt die Herz-Lungen-Maschine umgehend, sobald Luftblasen detektiert werden damit die venöse Kanüle exakt luftdicht replaziert werden kann. Da das Blut mithilfe des Cellsavers gereinigt wird, werden nicht nur fremde Partikel entfernt, sondern auch wichtige Gerinnungsfaktoren gehen dadurch verloren. Die Anwendung der minimierten extrakorporalen Zirkulation ist derzeit nur bei Coronary Artery Bypass Grafting möglich, da die absolute Luftfreiheit, die für die Funktion der mini-ECC unerlässlich ist, nicht gewährt werden kann[17].

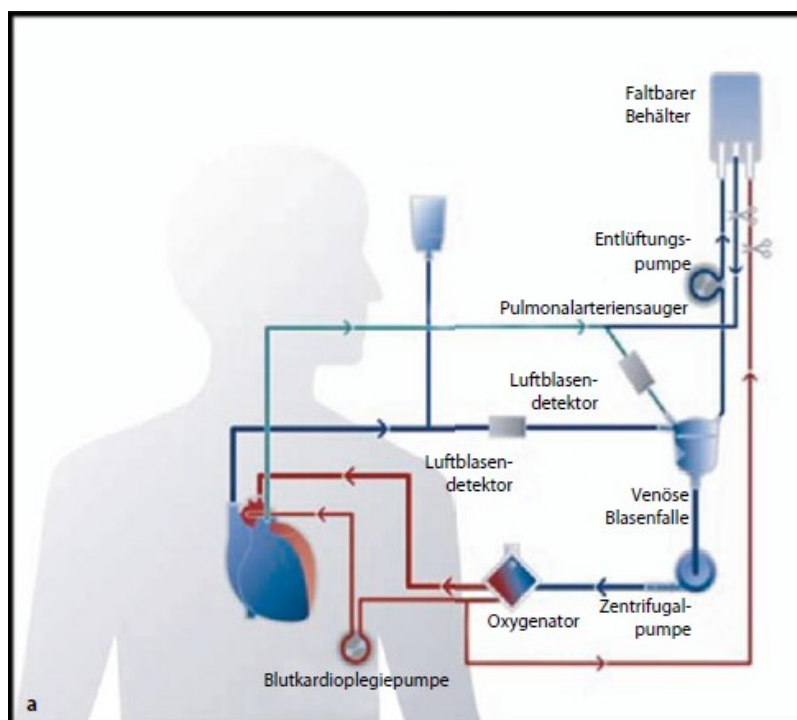
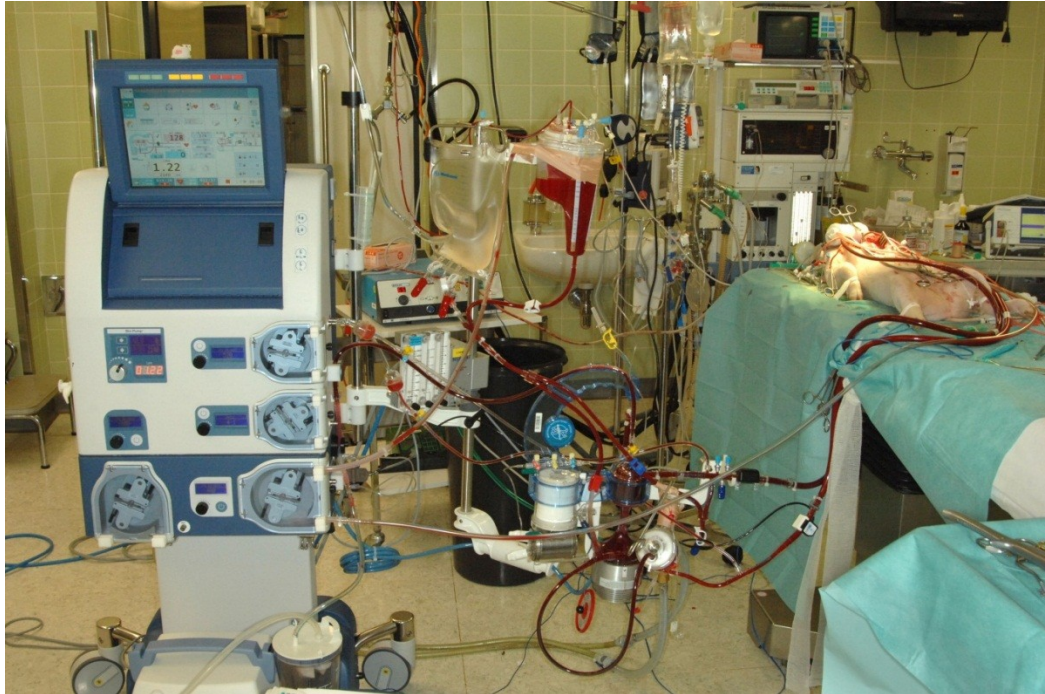


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Elemente des mini-ECC- Systems

In unserem tierexperimentellen Modell wurde unter Anwendung des mini-ECC System der Firma Medtronic® operiert. Dieses Komplettsset basiert auf der Biopump-Plus (Pumpvolumen= 1-6l/min) in Verbindung mit einem Membranoxygenator (Medtronic® Affinity Pixie™ Paediatric Oxygenator), der mit Heparin beschichtet ist (Carmeda®). Die „Tip-to-Tip“-Beschichtung (komplette Oberfläche des gesamten CPB-Kreislaufs) erlaubt eine Teilheparinisierung, erhöht so die Biokompatibilität des Fremdmaterials und senkt so das Risiko der Thrombenbildung. Die Besonderheit dieses Systems stellt das „Affinity Venous Air Remocall Device“ (VARD) dar mit dem folgenden Funktionsprinzip: Zwei Ultraschalldetektoren erfassen Luftbläschen die nach audiovisueller Meldung automatisch entfernt werden. Außerdem besitzt das VARD einen integrierten 38-µm-Filter. Durch die

Kombination aus Blasendetektion und Blasenelimination stellt das mini-ECC-System der Firma Medtronic® ein gut abgesichertes und sehr effizientes System dar, das den speziellen Anforderungen der pädiatrischen Kardiochirurgie entspricht[18].



Abbildungen 8-10: Mini - ECC System der Firma Medtronic®



5. Vergleich der mini - ECC und konventionelle EKZ

Mini-ECC		Konv. EKZ
Geschlossen: kein Blut-Luft Kontakt	Kreislauf	Offen: Blut-Luft Kontakt
Membranoxygenator	Oxygenator	Membranoxygenator
Zentrifugalpumpe	Pumpe	Rollerpumpe
✓	Arterieller Filter	✓
Ca. 500ml	Primingvolumen	Ca. 1500ml
Blut	Kardioplegie	Kristalloid
↓	Transfusionsbedarf	↑
↓	Hämatokritwerte	↑
↓	Laktatkonzentration	↑
↓	Hämolyse	↑

Tabelle 3: Minimale extrakorporale Zirkulation versus konventionelle extrakorporale Zirkulation

6. Neurologische Effekte des kardiopulmonalen Bypasses

6.1 Risikogruppen, Mortalität und Komorbiditäten

Kardiochirurgische Operationen, unter der Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation, gehören zu den am häufigsten verwendeten chirurgischen Verfahren in Europa und Nordamerika. Studien, die sich mit epidemiologischen Daten befassen besagen, dass unter einer Population von über 20.000 kardiochirurgischen Patienten eine Morbidität von 20-25% herrscht[19-21]. Diese ist hauptsächlich durch einen akuten Ausfall des Herz-Kreislaufsystems, neurologische Schädigungen, Niereninsuffizienz, Blutungen und Infektionen bedingt. Diese und andere Komplikationen, die nach einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass auftreten können, haben nicht nur negative Auswirkungen auf die Kosten und die Dauer des Krankenhausaufenthalts, sondern auch auf die Lebensqualität der Patienten[22-27]. Wenn man sich mit der Morbidität der am Herzen operierten Patienten befasst, ist zu beachten, dass viele der Betroffenen zum grundsätzlichen Risiko einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass bereits zusätzlich unter präexistenten Risikofaktoren für einen Insult bzw. postoperative kognitive Schädigungen leiden.

Die aktuellsten Studien hinsichtlich der kognitiven Ergebnisse erläutern dieses Risiko[28]. In dieser Studie unterzogen sich 1218 ältere Patienten, bei denen größere nicht-kardiale Operationen durchgeführt wurden, einer neurokognitiven Bewertung. Dabei wurde zu jeweils drei Zeitpunkten evaluiert: vor der Operation, vor der Entlassung aus dem Krankenhaus und drei Monate nach der Operation. Zusätzlich gab es auch eine Kontrollgruppe mit 321 Probanden, die nicht operiert wurden. Den Resultaten dieser Studie nach, liegt die Inzidenz kognitiver Funktionsstörungen nach einer postoperativen Zeit von einer Woche bei 26% und bei einer 10%- Inzidenzrate nach 3 Monaten. Dies ist der Beweis dafür, dass die Inzidenz der neurologischen Defizite bei herzchirurgischen Patienten höher, ist als bei jenen, die nicht am Herzen operiert wurden[27].

Das Mitwirken von präoperativen Risikofaktoren an einem Insult in der perioperativen Zeit ist weitgehend geklärt – jedoch ist die Rolle der intraoperativen Risikofaktoren noch ungeklärt. Zu den präoperativen Risikofaktoren zählen, neben neurologischen Defiziten, auch atherosklerotische Gefäßwandveränderungen der Aorta, eine verminderte kardiale Auswurfleistung, arterielle Hypertonie, pathologische zerebrovaskuläre Verhältnisse, Vorhoffarrhythmien und Diabetes mellitus. Doch eine der größten Risikofaktoren ist das zunehmende Alter der Bevölkerung. In den letzten zwei Jahrzehnten verdoppelte sich die Zahl der über sechzigjährigen kardiochirurgischen Patienten und die Zahl der über siebzigjährigen Patienten versiebenfachte sich. Zudem wird der Anteil der über Achtzigjährigen, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen, mehr wachsen als jede andere Altersgruppe[29]. Das Alter alleine ist ein eigenständiger Risikofaktor für die

Schlaganfall-Inzidenz da die Anfälligkeit für eine zerebrale Ischämie deutlich erhöht ist. Patienten unter sechzig Jahren haben eine Inzidenz von weniger als 1%. Dem gegenüber stehen jene Patienten, die sich jenseits dem 70. Lebensjahr befinden, die in 4% - 9% einen Schlaganfall nach einer Operation erleiden oder ins postoperative Koma fallen[19, 29-31].

Dadurch, dass das chirurgische Patientengut zunehmend altert, nimmt auch der Anteil der Patienten mit multiplen Risikofaktoren für neurologische Schäden zu. Prädisponierende Faktoren, wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus betreffen etwa 55% bzw. 25% der herzchirurgischen Patienten. 15% leiden an einer Karotisstenose (Stenosegrad > 50%) und bis zu 13% hatten bereits eine TIA, eine transiente ischämische Attacke oder vorangegangenen Insult[29, 32-36]. Durch die herabgesetzte Fähigkeit zur Autoregulation bei Diabetikern zeigen die zerebralen Gefäße eine verminderte Reaktionsfähigkeit auf Grund der diabetischen Angiopathien. Wenn man diese Fakten, in Relation mit der bisherigen Herzchirurgie stellt, wird deutlich, dass sich das Risiko für das Auftreten eines Insults in der perioperativen Zeit in der Zukunft verdoppeln wird[29, 37].

Im Rahmen einer Studie der CHS (Cardiovascular Health Study) wurde eine Population von 3360 Patienten, die älter als 65 Jahre waren, mit Magnetresonanztomografie gescannt. Unter diesen mit MRT –gescannten Patienten hatten 31% einen „silent“ Insult, das heißt sogenannte stille Hirninfarkte ohne entsprechende klinische Symptomatik[38]. Detaillierte neurologische Tests ergaben, dass diese Infarkte für neurologische Schädigungen und Gangstörungen der Patienten verantwortlich sind und häufig konkomitant mit chronischer Hypertension auftreten, die zur Stenosierung der Gefäße, zu fokaler Ischämie und letztendlich zu einer „late onset“ Demenz führen kann[39-42].

Obgleich man von einer multifaktoriellen Genese ausgeht, können zur Entstehung von einer postoperativen zerebralen Dysfunktion, nach kardiopulmonalem Bypass (CPB), zwei Mechanismen beitragen. Einerseits ein globales Sauerstoff-Ungleichgewicht mit Veränderungen des zerebralen Blutflusses (CBF), andererseits ein fokales zerebrales Sauerstoff-Ungleichgewicht, ausgelöst durch Mikroembolien aus dem CPB-Kreislauf bzw. Makroembolien aus dem Aortenbogen oder den Herzkammern die zerebrale Dysfunktionen hervorrufen können[43]. Die Dauer und Schwere einer Herzerkrankung kann Patienten für postoperative neurologische Defizite prädisponieren. Dabei korrelieren das Vorhandensein pathologisch erhöhter systolischer Blutdruckwerte, abnorme Herzgröße, Herzversagen und linksventrikuläre Dysfunktion mit einem beeinträchtigten neuropsychologischen Outcome[44].

Zusätzlich existieren auch geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von postoperativen Defiziten: Frauen tendieren zu einem schlechteren neurologischen Outcome als Männer[45, 46].

6.2 Neurologische Komplikationen in der Herzchirurgie

Seit den Anfängen der Herzchirurgie sind neurologische Schädigungen infolge von Operationen, eine gefürchtete Komplikation. Die neurologischen Komplikationen nach CPB zeigen sich durch unterschiedliche Manifestationen: verzögertes postoperatives Erwachen, Desorientiertheit, neurologischen Ausfallserscheinungen, Insulte oder postoperatives Koma.

Prinzipiell werden verschiedene kognitive Schädigungen unterschieden: ein akuter Insult (Stadium II „Frank Stroke“), Enzephalopathien und neurokognitive Funktionsstörungen. Die durch neurologische Defizite bedingte Mortalität in der Herzchirurgie beträgt 1% bis 6% [24, 30, 33, 47-49] wenn auch eine bestimmte Menge des Patientenguts ein 8-9 % Risiko für das Auftreten eines Insults aufweist [19, 25]. Zwei namhafte multizentrisch angelegt Studien der „Multicenter Study of Perioperative Ischemia group“ prüften das neurologische Outcome und ihre Prädiktoren bei Patienten mit CABG bzw. kombinierter CABG und Operationen am eröffneten Ventrikel [24, 25]. Zu diesem Zweck wurden bestimmte postoperative kognitive Defizite in zwei Gruppen zusammengefasst:

TYP 1	TYP 2
Hirntod	Intellektuelle Leistungsminderung
Nonfataler Insult	Anfallsleiden
Transiente ischämische Attacken (TIA)	

Tabelle 4: Klassifikation postoperativer kognitiver Dysfunktionen im Rahmen der McSPI Studie

Von den 2108 Patienten in der Studie, die neurologische Defizite erlitten, waren 3,1% der Gruppe Typ 1 zugehörig und 3% dem Typ 2 [24]. Die Prädiktoren, die für die Typ 1 Gruppe herangezogen wurden, waren der Schweregrad der Aortensklerose, anamnestisch bereits bekannte neurologische Erkrankungen und das Alter. Für Gruppe 2 zog man folgende Prädiktoren in Betracht: Erhöhte systolische Blutdruckwerte, pulmonale Erkrankungen, exzessiver Alkoholkonsum, Endokarditiden, systolischer Hochdruck, reduzierte postoperative EF und perioperative Arrhythmien. 16% (8,4% = Typ 1 und 7,6% = Typ 2) der 273 Patienten die durch eine kombinierte CABG o. „open ventricle“ operiert wurden hatten ein negatives neurologisches Outcome. Durch präoperative Risikostratifizierung kann die Gefahr neurologischer Komplikationen limitiert werden [25]. Die Studie der „Multicenter Study of Perioperative Ischemia group“ zeigte nicht nur die negativen Auswirkungen verschiedener Prädiktoren auf das neurologische Outcome sondern auch die Korrelation der Länge des Intensivstation - Aufenthaltes und der Verfassung des Patienten bei der Entlassung in Bezug auf kognitive Defizite. Die Inzidenz neurokognitiven Schädigung der Patienten bewegt sich bei Entlassung zwischen 10% und 80%. Bei 5-7% zeigte sich eine Persistenz neurologischer Symptome drei bis sechs Monate nach der Operation [50-58].

6.3 Chirurgisches und neurologisches Risiko

Wenngleich man sich den Risiken, die arterielle Thrombosen, Hyper- und Hypotension, Anämie, Arrhythmien, Dehydration und Blutgerinnungsstörungen in der perioperativen Zeit bewusst ist, ist das Maß des Einflusses dieser Faktoren schwierig zu definieren. Seit die Inzidenzrate der Insulte relativ niedrig gehalten werden kann, ist der Einfluss der einzelnen psychologischen Faktoren eines Patienten in Bezug auf das neurologische und neuropsychologische Outcome schwer zu erfassen [59-64]. Der Patient im CPB Kreislauf ist einem ständigen Risiko ausgesetzt und die durch chirurgische Intervention ausgelösten Insulte sind für das Gefäßsystem nur sehr schwer zu kompensieren. Eine Hypoxie mit darauffolgender Ischämie führt zu verminderter Gewebsperfusion, ausgelöst durch einen embolischen Verschluss größerer oder kleinerer Gefäße, einem niedrigen Blutfluss, bedingt durch eine Gefäßstenose oder eine Störung der Blutzirkulation des Kollateralkreislaufs. Auf Mikrozirkulationsebene können die Folgen der Entzündungsreaktion und die endotheliale Dysfunktion negative Auswirkungen auf die Sauerstoffversorgung und die Integrität der neuronalen Funktion haben[65-68].

6.3.1 Embolien

Die Mehrheit der Patienten erleiden unter CPB zerebrale Embolien [59, 69-71].

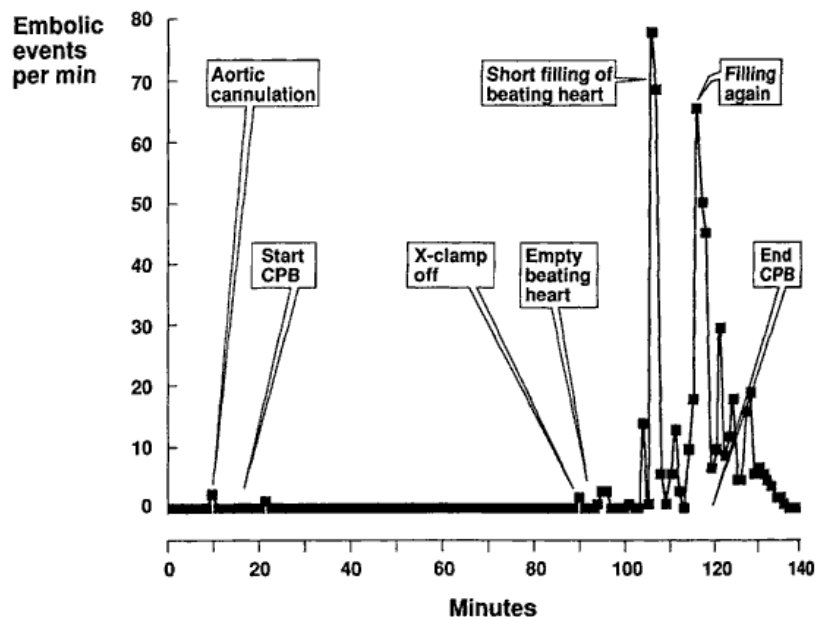


Abbildung 11: Embolische Ereignisse pro Minute zwischen aortaler Kanülierung und CPB Ende

Das zentrale Nervensystem ist während des kardiopulmonalen Bypasses Tausenden von Emboli ausgesetzt die in Assoziation zu den speziellen chirurgischen Ereignissen assoziiert sind. Die Bildgebungen anhand von transkranieller Dopplersonografie, Echokardiografie Angiografie der Retina haben ergeben, dass in erster Linie zerebrale Embolien zu zerebralen Schädigungen während einer Herzoperation führen[59, 69, 72-80]. Diese embolischen

Prozesse basieren auf der Entstehung von Atheromen der Aorta, durch Thrombozyten- und Leukozytenaggregate und durch die im CPB Kreislauf verursachten Luftblasen[73, 81-83]. Als Risikofaktoren gelten auch intraventrikuläre Thrombenbildung und Kalzifizierungen der Herzklappen. Zerebrale Embolien können durch biologisches, gasförmiges oder fremdes Material entstehen. Biologische Emboliequellen können Mikrothromben mit Fibrin, Lipidpartikel, Protein, Knochen- oder Muskelfragmente sein. Fettpartikel, die ebenfalls zerebrale Embolien hervorrufen können, werden durch ein Operationstrauma der Fettzellen erzeugt. Auch führt der Blutkontakt mit fremden Oberflächen zu einer Plättchenaktivierung mit darauffolgender Aggregatbildung und Thrombozytopenie. Die Folge ist eine Mikroembolie und die Freisetzung vasoaktiver Amine, die eine Vasokonstriktion verursachen und die Anhaftung des Aggregats fördern[73, 84]. Die häufigste Form der Embolie während der extrakorporalen Zirkulation ist gasförmig. Die Konsequenz sind Gefäßobstruktionen, Stasen, endotheliale Schäden, Komplement- und Leukozytenaktivierung, Plättchenadhäsion und eine beeinträchtigte endogene NO- Produktion[76]. Da besonders durch Bubble Oxygenatoren verursachte Mikrobläschen häufige Ursachen von Embolien darstellen, wurde eine venöse Blasenfalle in das extrakorporale System implementiert, um die Mikroblassenaktivität zu reduzieren und Bubble Oxygenatoren wurden durch Membranoxygenatoren ersetzt[77].

Clark et al. fand heraus, dass postoperative neurologische Dysfunktionen in enger Korrelation mit der Zahl der auftretenden Mikroembolien stehen. Diese Mikroembolien wurden mittels transkranieller Dopplersonografie der Arteria cerebri media nachgewiesen und quantifiziert[79]. Im Gegensatz zu einer Luftembolie können korpuskuläre Embolien durch diverse Bildgebungen des Schädels und fokale neurologische Zeichen erkannt werden. Von den bildgebenden Verfahren ist die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie das beste Verfahren, um eine zerebrale Ischämie in der postoperativen Zeit frühzeitig zu erkennen, da mit dem MR ischämische Gebiete kleiner als 0,4 mm detektiert werden können. Außerdem kann das MR die Wasserdiffusion - die Minuten nach einer akuten Ischämie auftritt - sofort messen. Dadurch kann mit dem MR eine frühe Ischämie erkannt werden und zwischen akuten und chronischen Läsionen unterschieden werden. Die postoperative Durchführung eines MR konnte bei 30-50% der Patienten eine zerebrale Ischämie diagnostizieren. Eine Studie, bei der zahlreiche postoperative MR Untersuchungen durchgeführt wurden, hat ergeben, dass 32% von 20 herzoperierten Patienten zerebralen Ischämien aufweisen, die alle auf ein embolisches Geschehen zurückzuführen sind. Durch eine adäquate Heparinisierung, die Vermeidung von Blasen in der venösen Linie, einem niedrig gehaltenen zerebrovaskulärer Druck, sorgfältige Entlüftung des Herzens, Echokardiographie der Aorta zur Identifikation von Plaques, single-clamp-Technik, spezielle aortale Kanülierung, retrograde Kardioplegiegabe, Anwendung einer milden Hypothermie, intraoperative Applikation von Barbituraten und vor allem durch

die Anwendung der mini-ECC-Systeme ohne Blutreservoir und ohne Blut-Luft-Kontakt kann die Gefahr für Mikroembolien reduziert werden[85].

6.3.2 Hypoperfusion

Obwohl keine überzeugenden Daten vorliegen, dass das Management des mittleren arteriellen Drucks (MAD) eine wesentliche Determinante des neurologischen Outcome ist, tritt eine zerebrale Hypoperfusion während CPB vermutlich sekundär in Folge von arterieller Hypertonie, Diabetes oder Arteriosklerose auf. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, von denen mindestens 50% der erwachsenen herzchirurgischen Patienten betroffen sind, sind beides unabhängige Risikofaktoren für neurologische Komplikationen nach einer Herzoperation. Zusätzlich zu einem Rechtsshift der Autoregulationskurve führt der chronische Hypertonus zur Schädigung des Gefäßsystems und der Kollateralkreisläufe und reduziert die Ischämietoleranz. Die Auswirkungen des Diabetes mellitus sind ähnlich. Es kommt zur Entstehung von Mikroangiopathien, degenerativen Schädigungen der Gehirnarterien, einem höheren Embolierisiko und zu einer herabgesetzten Autoregulations-Kapazität[24, 36, 86-89].

6.3.3 Entzündung

Das Gefäßendothel ist während dem CPB verschiedensten Pathomechanismen ausgesetzt, die es schädigen und zur Inzidenz von post-CBP Enzephalopathien beitragen können. Da es den vasomotorischen Tonus und die Entzündungsreaktion reguliert bzw. Einfluss auf die Entstehung einer Thrombose hat, bestimmt die endotheliale Funktion die ZNS Integrität.

Der kardiopulmonale Bypass induziert Ischämie und Reperfusionsschäden am Herzen und der Lunge wie auch eine generalisierte Entzündungsreaktion. Sowohl Ischämie als auch Reperfusion sind potente Trigger für die Leukozytenaktivierung, Leukozyten-Endothel Interaktionen und die Thrombozytenaggregation[68, 90, 91]. Die vaskuläre Integrität kann durch die Freisetzung von freien Radikalen, Wasserstoffperoxid und proteolytischen Enzymen geschädigt werden. Zusätzlich zur lokalen Entzündungsreaktion, die während dem CPB auftreten kann, kommt es durch den Kontakt des Blutes mit dem CPB Kreislauf zur Aktivierung von Monozyten, Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten. Normalerweise hemmt das Endothel die Thrombozytenaggregation, Leukozytenaggregation und -adhäsion. Durch die Kontaktaktivierung, Aktivierung des Komplementsystems und die Zytokin Freisetzung wird das Endothel zur vermehrten Bindung der zirkulierenden Blutzellen stimuliert. Folglich können durch die Aktivierung der Blutzellen und des Endothels während CPB die üblichen entzündlichen homöostatische Mechanismen überwältigt werden [92-94] .

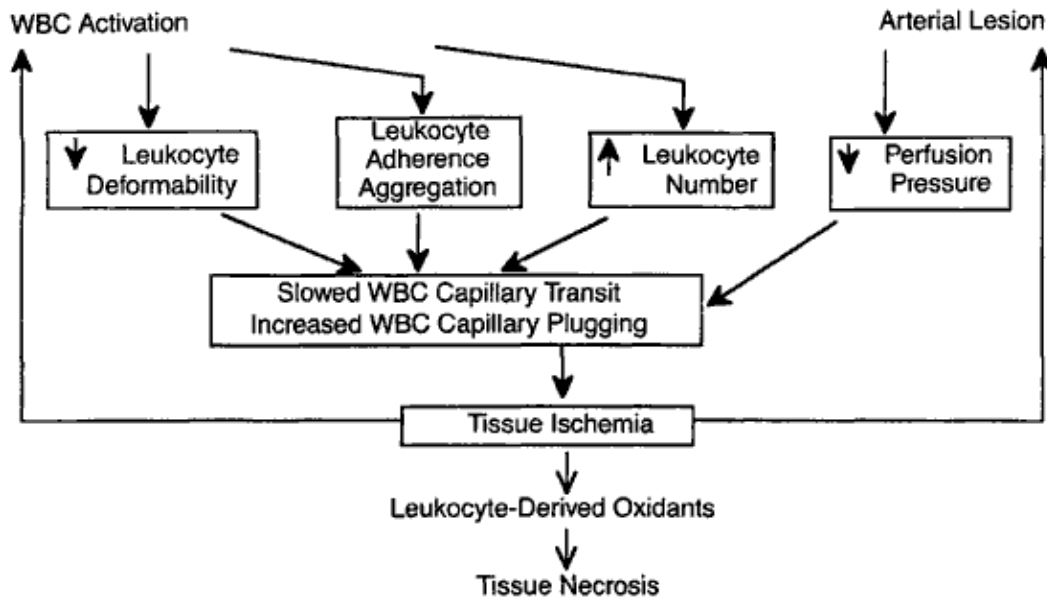


Abbildung 12: WBC (weiße Blutzellen) medieren die Inflammationskaskade

Bei ungefähr 10% der Patienten mit Herzoperation tritt die SIRS (Systemische Entzündungsreaktion) auf, welche durch zwei oder mehrere der nachfolgenden Voraussetzungen definiert wird:

- Temperatur > 38°C + Herzfrequenz > 90 Schläge/min, + Atemfrequenz > 20 Atemzüge/min oder
- pCO₂ < 32 mmHg + WBC-Zählung > 1200 mm³ oder
- WBC-Zählung < 4000/mm³ oder
- unreife Formen bei > 10% der Neutrophilen.

Da die Definition des SIRS unspezifisch ist und die oben genannten klinischen Merkmale bei vielen Patienten mit Herzoperationen sehr geläufig sind, wird die Inzidenz(10%) von SIRS oft überschätzt. Die SIRS impliziert einen hyperdynamen Kreislaufzustand mit einer erhöhten Herzleistung bei gleichzeitigem Vorliegen eines reduzierten systemischen Gefäßwiderstandes (SVR). Durch den Kontakt mit unphysiologischen CPB - Oberflächen wird durch die Aktivierung von Entzündungsmediatoren eine generalisierte Entzündungsreaktion hervorgerufen[95].

Zytokine bewirken eine Aktivierung der Endothelzellen, was zu einer diffusen Expression von Adhäsionsmolekülen auf den vaskulären Endothelzellen führt. Nach dieser Adhäsion werden zytotoxische Proteasen und freie Radikale aus neutrophilen Granulozyten freigesetzt. Die zytotoxischen Proteasen zerstören die extrazellulären Strukturen und führen zu einem Ungleichgewicht des Elektrolythaushaltes in der postoperativen Phase. Zwischen den neutrophilen Degranulationsprodukten der systemischen Komplementaktivierung und

multiplen Organversagen nach CPB herrscht eine enge Korrelation, die Entzündungsreaktion kann zu einer diffusen Endorganischämie führen[96].

Auch *Endotoxine*, Agonisten der TNF-Freisetzung stimulieren die Komplement- und Endothelialzellaktivierung. Nach dem CPB-Beginn steigen Zytokine wie TNF α , IL-6 und IL-8 akut an. Die Ischämie-mechanismen spielen den wichtigsten Part in der Produktion dieser Zytokine, dessen Spiegel korreliert mit der Ischämiedauer des Herzens. Trotz massiver postoperativer SIRS erholen sich die Patienten, bedingt durch die individuellen Reaktionen auf entzündliche Stimuli, gut[97].

6.4 Grundlagen der zerebralen Physiologie

Die Regulation des zerebralen Blutflusses (CBF) und die Aufrechterhaltung des Gehirnmetabolismus während des kardiopulmonalen Bypasses nehmen einen großen Einfluss auf mögliche postoperative neurologische Komplikationen. Generell wird die Gehirnperfusion durch drei Faktoren beeinflusst:

- Autoregulation
- Sauerstoffpartialdruck (pO_2)
- Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2)

Gerade in Hinsicht darauf, dass jeder Stimulus zur zerebralen Vasodilatation und somit zur Steigerung des intrakraniellen Drucks (ICP) führt, wird die essenzielle Rolle der Autoregulation des Gehirns deutlich[98].

Bei Blutdrucksteigerung kommt es zur Konstriktion der zerebralen Arteriolen, ein Blutdruckabfall bzw. intrakranieller Drucksteigerung führt zur Gefäßdilataion um den CBF konstant zu halten. Auch durch eine starke Variation des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP), der der Differenz aus dem mittleren arteriellen Druck MAP und dem intrakraniellen Druck ICP entspricht, kann der CBF durch die Autoregulationsmechanismen konstant gehalten werden. Die zerebrale Stoffwechselrate für Sauerstoff ($CMRO_2$), d. h. der Sauerstoffverbrauch ist ein wesentlicher Bestimmungsfaktor des CBF und dient der Selbstregulation der zerebralen Gefäße. Diese Eigenheit nennt sich *Fluss-Metabolismus-Koppelung*. Bei Steigerung des CPP verhindert die adaptierte Vasokonstriktion Hyperämie, Kapillarschäden und die Entstehung von Ödemen, analog dazu wird bei sinkendem CPP durch Vasodilatation eine zerebrale Ischämie vermieden. Bei älteren Hypertonikern und Patienten mit schweren Karotisstenosen können zerebralen ischämischen Komplikationen durch Erhöhung des CPP vorgebeugt werden. Die Fähigkeit zur Autoregulation liegt bei einem gesunden Gehirn im Bereich eines MAPs von 50-160mmHg. Werden diese Grenzen unter- bzw. überschritten kommt es zum Anstieg bzw. Abfall des intrakraniellen Blutvolumens und damit zur Hypoxie des Gehirnparenchyms.

Angenommen der MAP würde sich beispielsweise von 40mmHg auf 80mmHg erhöhen verdoppelt sich der CBF, da ein Druckanstieg des pCO_2 von 1mmHG den CBF um 1-2ml/100 g/min in einem Bereich von 30-75 mmHg erhöht. Kongruent dazu kann Druckabfall des pCO_2 den CBF reduzieren, folglich reduziert sich über die hypokapnische Vasokonstriktion das zerebrale Blutvolumen und somit der ICP[99]. Der CBF kann sich, sobald die Autoregulationsantwort initiiert ist innerhalb von Sekunden adaptieren, steigt jedoch erst bei einer sehr ausgeprägten Hypoxie bei einem MAP von unter 50mmHg[100].

In einer Studie von Gold et al. wurden 248 Patienten in zwei Gruppen randomisiert: Eine Gruppe mit höheren MAP (80-100 mmHg) und mit niedrigerem MAP (50-60 mmHg) unter hypothermischen Bedingungen 28°C – 30°C wurden operiert und das neurologische Outcome nach sechs Monaten bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten die unter erhöhten MAP Bedingungen operiert wurden, eine signifikant reduzierte Inzidenz für Insulte bzw. kardiale Komplikation und insgesamt eine geringere Gesamtmortalität aufwiesen [101].

6.5 CBF während kardiopulmonalem Bypass

6.6 Intraoperative Determinanten des CBF

Während dem CPB finden große hämodynamische Veränderungen statt. Der nicht- pulsatile Blutfluss kann negative Effekte auf die Gehirnperfusion haben. Da 30% der postoperativen neurologischen Dysfunktionen auf eine intraoperative Hypotension zurückzuführen sind, spielen die den CBF beeinflussende Faktoren eine bedeutende Rolle zur Prävention postoperativer neurologischer Defizite[56].

6.6.1 Temperatur und Hypothermie

Die Temperatur spielt eine der wichtigsten Rolle während dem CPB und somit bleibt die Versetzung der Patienten in Hypothermie das effektivste Mittel zum Schutz des Gehirns. Durch die induzierte Hypothermie wird nicht nur der Verbrauch energiereicher Phosphate, sondern auch die Freisetzung von Neurotransmittern reduziert um eine adäquate Perfusion des Gehirns und der anderen Organe zu gewährleisten. Der Koeffizient „Q10“ beschreibt die Zunahme der $CMRO_2$ pro $10^\circ C$ Temperaturanstieg. Bei einer Temperatur zwischen $27^\circ C$ und $37^\circ C$ beträgt der Faktor Q10 zwischen 2,4 und 3. Bei einer Temperatursenkung um $10^\circ C$ beispielsweise wird die Stoffwechselrate des Gehirns um über 50% gesenkt[102, 103]. Sobald die Temperatur sinkt, werden die Effekte der Hypothermie immer komplexer. Unter einer Temperatur von $22^\circ C$ bis $23^\circ C$ scheinen sich der CBF und der Stoffwechsel abzukoppeln und führen somit zu keinen Veränderungen der $CMRO_2$ [104].

Das Abkühlen bzw. Aufwärmen mithilfe von entkalktem Wasser erfolgt über Wasserschläuche, die zum Wärmeaustauscher im Oxygenator führen. Der venöse Blutfluss und der Wasserfluss bleiben getrennt. Je höher die Temperaturdifferenz zwischen Blut und Wasser, desto schneller kann die Abkühlung erfolgen. Es werden vier verschiedene Hypothermiegrade unterschieden:

- *milde Hypothermie: $36^\circ - 32^\circ C$,*
- *mäßige Hypothermie: $32 - 28^\circ C$,*
- *tiefe Hypothermie: $28 - 18^\circ C$,*
- *profunde Hypothermie: $18^\circ - 4^\circ C$.*

Neben der Senkung des O_2 -Verbrauchs kommt es durch Hypothermie auch zur Zunahme der Blutviskosität (Ausgleich durch Hämodilution), Linksverschiebung der O_2 -Bindungskurve, pH-Wert-Änderungen, Prädisposition für Herzarrhythmien, Kältediurese und –bradykardie, geringerer Anästhetikabedarf und zur erhöhten Löslichkeit von Inhalationsanästhetika. Die erhöhte Blutviskosität kann durch Hämodilution (Verminderung des Hkt) ausgeglichen werden.

Durch die Linksverschiebung der O₂-Bindungskurve wird mehr Sauerstoff an das Hämoglobin gebunden der intrazelluläre Diffusionsgradient vermindert und so die Sauerstoffabgabe ins Gewebe eingedämmt. Neben den Vorteilen der Hypothermie wie die Abnahme des Sauerstoffbedarfs und die verbesserte Organprotektion bringt die Hypothermie folgenden Nachteile mit sich: Verlängerung der CPB-Dauer, Steigerung der Viskosität und mit länger andauerndem CPB begrenzte organprotektive Effekte. In Hinsicht auf die Ischämie und Hypothermietoleranz stellt das Gehirn das limitierende Organ dar[105]. Die organprotektiven Vorteile der Hypothermie auf das Gehirn sind fraglich. Wong et al. führten eine Studie durch bei der 34 Patienten zu normo - bzw. hypothermischen (34,7°C vs. 27,8°C) Bedingungen operiert wurden. Bei den postoperativ durchgeführten neuropsychologischen Tests war das Outcome der normothermen Gruppe zwar besser jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen[106].

6.6.2 Kohlendioxid und pH-Wert Management

Während der für die CPB erforderlichen Hypothermie werden die CO₂ -Werte stark durch das Gas- und pH- Wert Management beeinflusst[107]. Abweichungen des pH-Werts haben nachhaltige Folgen auf die Kreislaufphysiologie, sodass ein entsprechendes Management von elementarer Bedeutung ist. Die Temperatursenkung führt zu einem gesteigerten Löslichkeitsprodukt der Blutgase. Folglich kommt es zur Reduktion des Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdrucks und zur Zunahme des pH-Werts. Bei 25°C liegt der pH-Wert bei 7,6 (Zunahme um 0,017/°C).

Durch die *pH-stat-Technik* (vermehrte CO₂-Abgabe → „relative Azidose“) können erhöhte pCO₂ - Werte erreicht werden. Ein längeres Verweilen mit hohem pCO₂ reduziert die Reaktionsfähigkeit der glatten Muskelzellen sodass durch diese Technik der CBF stark beeinflusst und zu einem druckabhängigen Parameter wird. Weiters wird auch die Fluss-Metabolismus-Koppelung und die Selbstregulierung aufgehoben. Es existiert ein häufigeres Auftreten von Mikroembolien als bei der pH-stat-Technik. Der Vorteil in dieser Praktik liegt in der besseren zerebralen Perfusion durch die CO₂-vermittelte Vasodilatation und wird deshalb teilweise in der Kinderherzchirurgie bevorzugt.

Die *α-stat-Technik* (kein Ausgleich → „scheinbare Alkalose“) kann die Druck-Autoregulation mit größerer CO₂ Reaktionsfähigkeit beibehalten, ohne den Gehirnmotabolismus zu beeinflussen. Die α-stat-Methode scheint gegenüber der pH-stat-Methode physiologischer und wird bei Erwachsenen üblicherweise praktiziert[108]. In der kardiochirurgischen Kinderchirurgie sind die neurologischen Defizite nicht atherosklerotisch, sondern primär durch Hypoperfusion bedingt. Wie bereits erwähnt, kommt deswegen die pH- stat- Methode zum Einsatz da vermutet wird, dass diese Methode eine bessere Neuroprotektion gewährleistet. Klinische und tierexperimentelle Studien, bei denen die Gehirntemperatur, der

intrazelluläre pH – Wert und die energiereichen Phosphate gemessen wurden, bestätigten diese Hypothese[109-111].

6.6.3 Hämatokrit

Die Hämodilution während des CPB reduziert die Hämoglobinkonzentration und somit den Hämatokrit bei einem erwachsenen Patienten um ein Drittel. Dies führt zu einem erhöhten CBF um trotz des reduzierten Hämoglobingehalts die zerebrale Sauerstoffversorgung aufrecht zu erhalten. Es kommt zur Abnahme des peripheren Widerstands und des Blutdrucks. Mit zunehmender Hämodilution ist die zerebrale Sauerstoffversorgung jedoch gefährdet da bei einem Hämoglobinspiegel < 9 mg/dl die Autoregulation des CBF das Absinken des arteriellen Sauerstoffgehalts nicht mehr kompensieren kann [112]. Die durch die Hämodilution reduzierte Blutviskosität kompensiert die verringerte Sauerstoffzufuhr auf Grund der Hypothermie, jedoch gilt es eine extreme Hämodilution zu vermeiden, da diese mit zerebralen Schädigungen korreliert[113]. Der „ideale“ Hämatokrit-Wert für die EKZ wurde noch nicht festgelegt allerdings sollte ein Wert von 14% bei gesunden Patienten und ein Hämatokrit von 17% bei Patienten mit präexistenten Risikofaktoren nicht unterschritten werden. Hill et al konnten keine Verbindung zwischen intraoperativ niedrigen Hämatokritwerten und der postoperativen Inzidenz von Insulten nachweisen[114].

6.6.4 Glukose Management

Experimentelle Studien zeigten, dass ein steigender Blutglukosespiegel das Risiko für ischämische neurologische Defizite steigert. Die Glukosekonzentration im Blut übt einen negativen Effekt auf den CBF aus. Der Stoffwechsel stellt sich auf anaerobe Glykolyse um und fördert so die Laktatazidose was zum weiteren Zelluntergang führt und das postoperative Outcome und die Prognose verschlechtert. Die Unterdrückung der Insulinsekretion als Reaktion auf den Operationsstress beeinflusst die Stoffwechselantwort auf den CBP. Sie ist mit einem erhöhten Plasmaspiegel an Katecholaminen, Kortisol und Glukagon gekoppelt. Der Glukosespiegel während des CPB steigt innerhalb weniger Minuten, während der Insulinspiegel im Plasma nur langsam ansteigt und kontinuierlich zunimmt. Die verlangsamte Insulinreaktion auf die Glukosestimulierung wird durch die Hypothermie induziert. Heparin reduziert die Reaktion der Glukoseaufnahme auf die exogene Insulinanforderung, ohne die Insulinsekretionsreaktion zu beeinflussen. Das Insulin/Glukagonverhältnis ist für eine ausreichende Perfusion von beachtlicher Bedeutung – der intraoperative Glukosespiegel sollte nicht unter 150 mg/dl absinken[115].

7. Extrakorporale Zirkulation in der kongenitalen Herzchirurgie

7.1 Überblick der kongenitalen Anomalien und chirurgischen Interventionen

Bei Lebendgeborenen liegt die Inzidenz kongenitaler Vitien bei 0,8%-1%. Durch technische Neuerungen auf dem Gebiet der Sonografie können eine Vielzahl der Vitien bereits intrauterin diagnostiziert werden. Der Vollständigkeit halber möchte ich im nun folgenden Kapitel einen zusammenfassenden Überblick über die verschiedenen Anomalien geben.

Vorhofseptumdefekt (ASD)

Wenn die physiologische Verbindung zwischen Atrium dextrum und sinistrum bestehen bleibt spricht man von einem Vorhofseptumdefekt (ASD) der verschiedene Lokalisationen aufweisen kann:

- *Ostium-secundum-Defekt*: Entstehung durch verzögerte Entwicklung des Septum secundum. Der Ostium secundum-Defekt ist das häufigste Vitium (80% aller ASDs, 7-10% aller Vitien). Eine Sonderform stellt das persistierende Foramen ovale (PFO) dar dass zwar keine hämodynamischen Veränderungen hervorruft, jedoch durch paradoxe Embolien zu neurokognitiven Schädigungen führen kann.
- *Sinus-venosus-Defekt*: Er ist im Einmündungsbereich der Vena cava superior (seltener auch Vena cava inf.) lokalisiert und geht meistens mit einer Fehlmündung rechtsseitiger Lungenvenen einher.
- Der *Ostium-primum-Defekt* gehört zu den Endokardkissendefekten.
- *Koronarsinusdefekt*: In diesem Fall kommt es zu einem Shunt auf Vorhofebene da die Muskelwand zwischen Koronarsinus und Atrium sin. fehlt.
- Beim *Common Atrium* fehlt das gesamte Vorhofseptum.

Partielle Lungenvenenfehlmündung (PAPVC)

Durch den operativen Eingriff wird die fehlmündende Lungenvene zum Vorhofseptumdefekt umgeleitet und drainiert in das Atrium sinistrum. Bei kleinen Kindern wird die Operation minimal-invasiv über eine Teilsternotomie durchgeführt. Der VSD vom Secundum Typ und das POF werden interventionell mit Schirmchen verschlossen.

Atrioventrikulardefekt (AVSD)

Der totale AV-Kanal zählt zu den Endokardkissendefekten. Der operative Eingriff erfolgt mittels extrakorporaler Zirkulation. Dabei wird die AV-Klappe rekonstruiert und die Defekte mit einem oder zwei Patches verschlossen.

Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Beim VSD werden vier verschiedene Typen klassifiziert:

- *Perimembranöser VSD*: Lokalisation unter bzw. hinter der Crista supraventricularis
- *Inlet-VSD*: Defekte im posterioren Einlasseptum
- *Infundibulärer VSD*: Hier liegt der Defekt oberhalb der Crista supraventricularis und geht häufig mit Aortenklappeninsuffizienz einher
- *Muskuläre VSDs*: Defekte im Bereich des muskulären Septums

Die Korrektur erfolgt mit EKZ im Säuglingsalter unter DHCA, wobei der VSD mit einem Dacron-Patch verschlossen wird.

Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

Ein PDA ist mit einer niedrigeren Lebenserwartung durch Endokarditiden und Ausbildung eines pulmonalen Hypertonus vergesellschaftet. Die konservative Therapie mit Indometacin und die interventionelle Therapie haben das chirurgische Vorgehen weitgehend abgelöst. Die Operation erfolgt durch linksseitige Thorakotomie bei unreifen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000g.

Fallot'sche Tetralogie

Sie bezeichnet die Kombination folgender Symptome:

- Subvalvuläre/valvuläre Pulmonalstenose
- Ventrikelseptumdefekt
- Dextroposition der Aorta (überreitende Aorta)
- Rechtsventrikuläre Hypertrophie

Die Fallot'sche Tetralogie ist mit einer Inzidenz von 11% das häufigste zyanotische Vitium. Beim operativen Eingriff mit EKZ wird der VSD verschlossen und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt dilatiert. Bei Fällen von schwerer Pulmonalstenose ist die Implantation eines transannulären Patches erforderlich. Bei schlecht entwickelten zentralen Aa. Pulmonales kann die Perfusion durch Anlage eines Blalock-Taussig-Shunts verbessert werden.

Double outlet right ventricle

Hier gehen beide großen Gefäße aus dem Venriculus dext. ab. Die Korrektur-Operation erfolgt mit EKZ in DHCA und ist sehr schwer durchzuführen. Mit einem tunnelförmigen Patch wird das Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta umgeleitet (sogenannte „intraventrikuläre Umleitung“).

Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptumdefekt (PA+VSD)

Dieses Krankheitsbild existiert in verschiedensten Ausprägungen: Es kann zur Verschmelzung der Pulmonalklappensegel bis zur massiven Verkleinerung des rechtsventrikulären Kaviums in Verbindung mit Fisteln kommen. In 25% der Fälle liegt

zusätzlich eine Hypoplasie der Trikuspidalklappe vor. Das Ausmaß der Fisteln bestimmt hier das operative Verfahren. In 9% ist eine Korrektur unmöglich, da hier die Koronarzirkulation von den Koronarfisteln abhängig ist, sodass die Lungenperfusion nur durch die Anlage eines arterio-pulmonalen Shunts gewährleistet werden kann.

Trikuspidalatresie(TA)

Durch das Fehlen der Trikuspidalklappe resultiert eine rechtsventrikuläre Hypertrophie der nur über den VSD drainieren kann. Der operative Eingriff (Umstellung auf die Fontan-Zirkulation) erfolgt in zwei Schritten:

1. *Bidirektionale cavopulmonale (Glenn-)Anastomose*: Das Blut der V. cava sup. wird in die Lunge und das Blut aus der V. cava inf. über den VSD in den Systemkreislauf geleitet.
2. *Komplettierung des Fontans*: Das Blut aus der V. cava inf. wird ebenfalls in die Lungenstrombahn geleitet.

Ebstein'sche Anomalie

Hier liegt eine Verlagerung der Trikuspidalklappe in das rechte Atrium vor. Unter EKZ wird der rechte Ventrikel gerafft, wobei die Klappe in die physiologisch korrekte Ebene gebracht wird.

Truncus arteriosus communis (TAC)

Der Truncus arteriosus bildet sich bei diesem Vitium zum singulären Gefäßstamm aus. Hier entspringen Aorta ascendens, die Pulmonal- und Koronararterien. Die operative Korrektur mit EKZ erfolgt im Säuglingsalter durch Trennung der beiden Kreisläufe mittels Patch-Verschluss des VSD und Anlage eines neuen rechtsventrikulären Ausflusstrakts.

Aortopulmonales Fenster

Hier handelt es sich um eine Verbindung zwischen Aorta ascendens und dem Hauptstamm der Arteria pulmonalis. Die Operations-Indikation wird bereits frühzeitig gestellt. Sowohl der interventionelle Verschluss als auch die Operation mithilfe der EKZ ist möglich.

Koronararterienanomalien

Bei dem sehr häufigen Krankheitsbild, dem *Bland-White-Garland-Syndrom* entspringt die LCA aus dem Hauptstamm der A. pulmonalis. Es kommt folglich zu Ischämien im entsprechenden Versorgungsgebiet. Bereits im frühen Säuglingsalter kann dies zu einem schweren Infarktgeschehen führen. Die direkte Reimplantation der LCA in die Aorta stellt die Methode der Wahl dar.

Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstraktes

Aortenstenosen können valvulär, subvalvulär oder supra-valvulär lokalisiert sein. Die valvuläre und die subvalvuläre Aortenstenose werden bei Vorliegen von Beschwerden, ab

einem mittleren Druckgradienten von 50mmHg in Ruhe oder einer AKÖF von 0,5 bis 0,7 mm² operiert.

Aortenisthmusstenose

Man spricht von einer präduktalen Aortenisthmusstenose (auch ISTHA vom infantilen Typ) wenn die Stenose proximal des Abgangs des Ductus arteriosus botalli lokalisiert ist. Bei der postduktalen ISTHA findet sich die Stenose distal des Ligamentum arteriosum. ISTHAs lassen sich in der Regel ohne EKZ operativ beheben.

Unterbrochener Aortenbogen (UAB)

Hier liegt eine vollständige Separation der thorakalen Aorta in zwei Segmente vor. Bei Neugeborenen manifestiert sich das Krankheitsbild frühzeitig durch eine globale Herzinsuffizienz.

Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)

Charakterisierung durch folgende Veränderungen:

- hypoplastischer linker Ventrikel,
- Mitralklappenstenose oder Mitralklappenatresie,
- Aortenklappenstenose oder Aortenklappenatresie,
- hypoplastischer Aortenbogen.

Ohne therapeutischen Eingriff liegt die Lebenserwartung der Neugeborenen bei vier bis sieben Tagen. Wenn nicht zusätzlich eine Lücke existiert durch die das pulmonalvenöse Blut abfließen kann, ist dieses Vitium nicht mit dem Leben vereinbar.

Aortenbogenanomalien

Missbildungen der Aorta entstehen durch fehlende Rückbildung der paarig angelegten fetalen Aorta. Die folgenden Anomalien sind durch dieselbe Symptomatik – Kompression der Trachea und Ösophagus- charakterisiert:

- doppelter Aortenbogen,
- rechts absteigende Aorta,
- Arteria lusoria: Fehlabgang der A. subclavia dext. als letztes Gefäß aus dem Arcus aortae.

Die Mehrzahl der operativen Korrekturen kann mit EKZ durchgeführt werden und besteht aus Durchtrennung des Gefäßrings zur Lösung der Kompression.

Pulmonalstenose (PS)

Die isolierte valvuläre PS ist einer der häufigsten Vitien. Als infundibuläre Pulmonalstenose wird die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bezeichnet. Die

Kommissurotomie der Stenose kann ohne EKZ durch interventionelles Vorgehen vollzogen werden.

D-Transposition der großen Gefäße (d-TGA)

Bei dieser Anomalie entspringt die Aorta rechtsventrikulär und die A. pulmonalis linksventrikulär. Die beiden Kreisläufe sind demnach parallel geschaltet. Nur wenn zusätzlich ein ASD oder VSD besteht sind diese Kinder überlebensfähig. Alle Varianten der d-TGA werden mithilfe der EKZ operiert.

L-Transposition der großen Gefäße (l-TGA)

Bei der l-TGA existieren hämodynamische stabile Verhältnisse, weswegen sie auch als „anatomisch korrigierte Transposition“ bezeichnet wird. Neben der L-Transposition der großen Gefäße liegt auch eine atrioventrikuläre Diskordanz vor.

Totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVC)

In diesem Fall drainieren alle vier Lungenvenen in das Atrium dext.. Nur bei zusätzlichem Vorhandensein eines VSD sind die Kinder überlebensfähig. Die chirurgische Intervention zielt auf die Umleitung des pulmonalvenösen Bluts direkt in den linken Vorhof mit Verschluss des VSD ab.

Cor triatriatum

Bei dieser Anomalie ist das Atrium sin. in zwei Kammern septiert. Das chirurgische Vorgehen unter HLM besteht aus der Eröffnung des linken Vorhofs und Resektion der Membran. Wenn sich der pulmonale Hypertonus regredient zeigt sind die Langzeitergebnisse gut[116].

7.2 Besonderheiten der EKZ bei Neugeborenen und Kindern

Die Korrektur der kongenitalen Vitien im Kindesalter erfordert eine andere Perfusionsstrategie als im Erwachsenenalter. Die kardiale Mortalität und Morbidität nahmen in den letzten Jahren signifikant ab, es haben jedoch im Gegenzug dazu die neurologische Morbidität und Beeinträchtigung der psychomotorischen Entwicklung zugenommen.

Gerade im Säuglingsalter operierte Patienten sind durch die EKZ extremen Verhältnissen ausgesetzt. Die tiefe Hypothermie (bis zu 15°-20°C), die Hämodilution (3-4x so viel wie das zirkulierende Blutvolumen des Säuglings), niedrige Perfusionsdrücke, stark schwankende Maschinenflussraten, englumige venöse und aortale Kanülierung sowie ständige pH-Wert- und pCO₂ -Schwankungen stellen für den neugeborenen Organismus eine enorme Belastung dar. Die Einflüsse der EKZ auf die kindliche Physiologie unterscheiden sich deutlich vom Erwachsenen. Im Hinblick auf die kleinen anatomischen Gegebenheiten werden die chirurgischen Interventionen unter tiefer Hypothermie durchgeführt. Wie bereits erwähnt wird in der Kinderherzchirurgie durch die pH-stat-Methode eine verbesserte zerebrale Protektion erreicht. Kinder, insbesondere Neugeborene benötigen durch den erhöhten Sauerstoffbedarf deutlich höhere Flussraten und tendieren unter EKZ zu Hypo- und Hyperglykämien, sodass kontinuierliche Blutgas - Kontrollen von Nöten sind. Ein großes Problem stellt auch die Menge des benötigten Primingvolumens dar: Bei Neugeborenen kann es bis zu 200% des gesamten Blutvolumens betragen. Es gibt drei Hypothermie-Strategien, die in der Kinderherzchirurgie Anwendung finden: die Normothermie, milde Hypothermie und tiefe Hypothermie. Der VSD, ASD und die Fallot'sche Tetralogie werden unter milder Hypothermie und bikavaler Drainage durchgeführt. Die milde Hypothermie hat den Vorteil, dass die Dauer der EKZ durch Abkühlen und Wiedererwärmen des Patienten nicht unnötig verlängert wird, da die Operationsdauer bei den vorher angeführten Vitien relativ kurz ist. Bei komplexeren Vitien findet die DHCA (tiefe Hypothermie mit/ohne cardiac arrest) Anwendung um eine ausreichende Organperfusion unter Low-flow-Perfusionsbedingungen zu erreichen

Die technischen Erneuerungen der mini – ECC-Systeme haben durch die kleineren Komponenten, dem niedrigen Primevolumen und der verbesserten Biokompatibilität in der Kinderherzchirurgie einen positiveren Einfluss auf das postoperative Outcome, als die konventionelle EKZ[117].

7.3 Physiologische Aspekte und zerebraler Metabolismus bei Kindern

Das kindliche Gehirn ist besonders vulnerabel für hypoxische und ischämische Zwischenfälle während des CPB. In der Zeit der ersten zwei Lebensjahre wächst das Gehirn am schnellsten und der Sauerstoffverbrauch, die zerebrale Stoffwechselrate für O_2 ($CMRO_2$) und der CBF steigen proportional mit dem raschen Wachstum. Der CBF erreicht einen Maximalwert von 90-100ml/100g/min und die $CMRO_2$ beträgt 4,5-5ml/100g/min (Referenzwerte eines gesunden erwachsenen Gehirns: CBF: 55ml/100g/min) [118]. Bei kranken Neugeborenen ist der CBF besonders stark erniedrigt. Die Gehirnareale, die durch schwach entwickelte arteriovenöse Gefäße durchblutet werden, sind besonders Ischämiegefährdet. Besonders gefährlich sind extreme Blutdruckschwankungen bzw. schockierte Kreislaufzustände, da die Wandstärke der neonatalen Hirngefäße noch gering ist.

Da das Gehirn beim Kind einen größeren Anteil am gesamten Herzzeitvolumen als beim Erwachsenen benötigt, gilt zusätzlich ein intraoperativ stark erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Instabilität. Wie schon erwähnt, wird die Gehirnperfusion beim Erwachsenen durch die zerebrale Autoregulation über einen weiten Bereich konstant gehalten. Das gleiche Phänomen findet sich auch in der kindlichen Physiologie, wobei die Grenzen der Autoregulation nach unten verschoben sind und einen Bereich zwischen 20-100mmHg fassen. Beim Kind ändert sich der CBF um 1,8ml/100g/min pro mmHg Änderung des $PaCO_2$ in einem Bereich von 15-80mmHg. Im Gegensatz dazu können Schwankungen des $PaCO_2$ den CBF massiv beeinflussen und der $PaCO_2$ hat weniger Einfluss auf die Gehirndurchblutung des Kindes. Erst bei einer ausgeprägten Hypoxämie mit einer Sauerstoffsättigung von unter 50% kommt es zur Steigerung des CBF. Simultan zu der Physiologie des Erwachsenen steigt mit zunehmenden zerebralen Blutvolumen der intrakranielle Druck (ICP). Kinder entwickeln allerdings wesentlich rascher einen erhöhten ICP[119].

Im Gehirn des Neugeborenen scheinen die glykolytischen Enzyme eine größere enzymatische Aktivität, als beim Erwachsenen zu haben. Es kann also anaerob ATP und Glukose zu Lactat verarbeitet werden. Das neugeborene Gehirn besitzt zum Management einer zerebralen Hypoxie zahlreiche protektive Mechanismen. Neben der Vasodilatation der zerebralen Arteriolen zur CBF Steigerung wird durch Katecholaminfreisetzung die Blutglukosekonzentration gesteigert. Diese wird in den Neuronen zu Pyruvat und Laktat metabolisiert. Unter den Bedingungen, dass die Glukosezufuhr aufrechterhalten wird, kann das kindliche Gehirn lange hypoxische Intervalle ohne chronische Schädigungen bewältigen. Hohe Glukosekonzentrationen im erwachsenen Gehirn, im Rahmen einer akuten Hypoxie, führen zu einer intrazellulären Azidose. Interessanterweise scheinen im kindlichen Gehirn Hyperglykämien neuroprotektiv zu wirken, wengleich der Mechanismus noch unerforscht

ist. Beim vollausgetragenen Neugeborenen ist die graue Substanz (Kortex und Basalganglien) hypoxie-sensitiver als beim Frühgeborenen. Beobachtungsstudien an Neugeborenen haben gezeigt, dass die graue kortikale Masse über eine funktionelle Reifung der Neuronen und Rezeptoren von Neurotransmittern, ein Überwiegen von exzitatorischen über inhibitorischen Synapsen und einen hohen O₂- Bedarf verfügt. Auch etliche Stunden nach einer zerebralen Hypoxie und Wiederherstellung der Sauerstoffversorgung führen die Glutamat- und Stickstoffneurotoxizität, die Bildung freier Radikale, Akkumulation von intrazellulärem Ca²⁺ sowie Immun-und Inflammationsaktivierung zu neuronalem Zelluntergang. Drastische Mengen an Glutamat werden freigesetzt welche zu einem massiven Einstrom von Kalzium- und Zinkionen, durch den NDMA-Glutamatrezeptor der postsynaptischen Neuronenmembran führen.

Die intrazelluläre Kalzium-Akkumulation triggert folgende Mechanismen, die zur neuronalen Zerstörung führen:

- Stickoxid- Synthase und Lipid-Peroxidation,
- Synthese von freien Radikalen,
- Aktivierung von plättchenaktivierenden Faktoren und Protease,
- DNA-Fragmentation.

Neuroprotektive Effekte konnten auch dem hämatopoetischen Zytokin Erythropoetin (EPO) nachgewiesen werden, welches im Nervensystem exprimiert wird. In vitro Studien konnten belegen, dass EPO der Glutamat-induzierten Exzitotoxizität, der Serum-Deprivation, der Hypoxie und dem Mangel an Wachstumsfaktoren entgegenwirkt. Der genaue Wirkmechanismus von EPO wird noch erforscht[116].

8. Neurozerebrales Monitoring

Verschiedene pathophysiologische Bedingungen führen zu Ischämie-bedingten zerebralen Schädigungen. Dabei wird zwischen einer fokalen (Verschluss eines Gefäßes) und einer globalen (unzureichende Perfusion des Parenchyms) Ischämie unterschieden. Die Folge ist eine gesteigerte Laktatproduktion mit Azidose, pH-Wert Schwankungen der extrazellulären Flüssigkeit, die zu einer persistierenden globalen oder fokalen Vasoparalyse führen können. In der Folge überschreitet die Perfusion die metabolischen Bedürfnisse des Parenchyms, da die paralysierten Gefäße länger erweitert bleiben als die Ischämiephase anhält.

Gerade deswegen sind die neurozerebralen Überwachungstechniken und ein kontinuierliches Monitoring der Gehirnperfusion und des O₂-Angebots von großer Bedeutung. Das Monitoring umfasst folgende Messtechniken:

- Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung (sO₂)
- Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)
- Transkranielle Dopplersonographie (TCD)
- Elektrophysiologisches Monitoring (EEG)

8.1 Jugularvenöse Oxymetrie (sO₂)

Die Messung der Sauerstoffsättigung im Bereich des Bulbus venae jugularis erlaubt einen Rückschluss darauf, ob sich der CBF und die CMRO₂ die Waage halten, d. h., ob das Gehirnparenchym gut oxygeniert ist oder nicht. Zur Platzierung des Bulbus – venae – jugularis - Katheter wird ein spezielles fiberoptisches System oder behelfsweise ein Pulmonalarterienkatheter verwendet, sodass kontinuierliche Messungen gesichert werden können. Der Oxymetriekatheter wird retrograd über die V. jugularis interna bis zur Schädelbasis vorgeschoben[120].

Es werden drei Messbereiche unterschieden:

Bereich	SO ₂
Normbereich	54-77%
Desaturation	< 50%
Hyperämie	> 75%

Tabelle 5: Messbereiche der jugularvenösen Oxymetrie

Klinisch wertvoll wurde die S_{jv}O₂ Messung durch die Definition der Desaturationsepisoden. Eine Desaturationsepisode ist eine über mindestens 15 Minuten anhaltende Reduktion der S_{jv}O₂ auf < 50%. Daraufhin kommt es zum Anstieg der arteriojugularvenösen

Lactatdifferenz, die als Ausdruck einer zerebralen Minderperfusion interpretiert werden kann[121].

Der Nachteil dieser Messmethode ist allerdings, dass sie nur eine globale Beurteilung der Sauerstoffsättigung zulässt und regionale Perfusionsstörungen oft nicht erfasst werden. Zusätzlich muss bedacht werden, dass ein Drittel des durch den Bulbus venae jugularis abfließenden Bluts aus der kontralateralen Hemisphäre stammt. So können auch bei normaler S_{jv}O₂ fokale zerebrale Ischämien auftreten. Bei den Messungen kommt es allerdings häufig zu Artefakten und Fehlmessungen, die sogenannte „time of good data quality“ wird nur mit 55-75% angegeben. Seit den ersten Messungen anhand von Bulbusoxymetrie, hat sich diese Messmethode im klinischen Gebrauch nicht bewährt. Über eine Multisensorsonde kann allerdings der PaO₂, der pH-Wert und die Bluttemperatur gemessen werden sodass sich diese Methode als sinnvolle Alternative entwickelt hat, da sie wesentlich weniger stör anfällig ist[120].

8.2 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarotspektroskopie stellt im Vergleich zur Bulbusoxymetrie die nichtinvasive transkutane Messmethode zur zerebralen O₂-Versorgung dar. Dabei wird Infrarotlicht mit einer Eindringtiefe von ca. 4 cm durch die Schädeldecke in das Gehirn gestrahlt. Als Basis dienen die verschiedenen spezifischen Absorptionsmaxima des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins und der mitochondrialen Cytochromoxidase. Die Konzentrationen dieser Chromophoren, den zerebralen „Farbstoffen“, können aus der Abschwächung des aufgefangenen Lichtes mittels des Lambert-Beer-Gesetzes errechnet werden[122]. So wird allerdings nicht die arterielle Sauerstoffsättigung sondern ein gemischtes Kompartiment (Vene, Kapillare, Arterie) gemessen. Normalwerte bewegen sich zwischen 50 -70% bei Werten unter 50% steigt – abhängig vom Ausgangswert – das Risiko einer zerebralen Hypoxie. Durch die Anwendung von NIRS bei Herzoperationen konnte die intraoperative zerebrale Oxygenierung optimiert werden und ischämischen Infarkte mit neurologischen und neuropsychologischen Folgen verhindert werden. In einem Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass der Herzstillstand in tiefer Hypothermie nicht nur zur Reduktion des zerebralen oxygenierten Hämoglobins und der mitochondrialen Cytochromoxidase führt sondern auch mit dem zerebralen Abfall von ATP, Kreatinphosphat und des intrazellulären pH-Werts einhergeht. Beim Menschen ist die Inzidenz der postoperativen vorübergehenden Psychosynndrome mit einem erhöhten intraoperativen Abfall der Cytochromoxidase assoziiert als bei Patienten ohne neuropsychologischen Komplikationen[123].

8.3 Transkranielle Dopplersonografie (TCD)

Durch bestimmte Knochenfenster des Schädels, wie die Orbita oder das Foramen magnum, kann mit starken Ultraschallimpulsen in das Schädelinnere eingedrungen werden. Eine Beschallung der basal laufenden großen Hirnarterien zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeit des CBF ist durch die Temporalschuppe möglich, die sich unmittelbar über dem Jochbeinfortsatz befindet. Da 70% des Blutes einer Hemisphäre über die A. cerebri media fließen wird hier die Flussgeschwindigkeit gemessen. Bei der TCD entspricht die Differenz der maximal gemessenen systolischen und enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeiten dem dimensionslosen Pulsationsindex (PI), mit Normwerten von $0,9 \pm 0,2$. Bei Anstieg des ICP oder Abfall des MAP kommt es zum Anstieg des PI. Wenn der CPP unter 60 mmHg absinkt steigt der Pulsationsindex über 1,5 an. Mit der transkraniellen Dopplersonografie können Änderungen des CBF ausreichend registriert werden, jedoch kann er nicht quantitativ bestimmt werden und so können keine zuverlässigen Aussagen über den ICP und CPP gemacht werden[124].

8.4 Elektroenzephalogramm (EEG)

In den letzten vierzig Jahren wurde durch zahlreiche Studien belegt, dass bestimmte EEG Veränderungen während des kardiopulmonalen Bypasses messbar sind. Obwohl festgestellt wurde, dass es am Beginn des Bypasses zu einer Verlangsamung der Gehirnaktivität kommt, konnte keine Beziehung zwischen den EEG Ergebnissen und dem klinischen Outcome der Patienten gefunden werden. Durch die Darstellung der Gehirnströme wurde eruiert, dass sowohl Patienten mit normalem EEG, als auch die mit abnormen EEG zerebrale Insulte erlitten. Das liegt daran, dass aus dem Elektroenzephalogramm nur die oberflächliche kortikale elektrische Gehirnaktivität bestimmt werden kann. Bekanntermaßen sind die meisten neurologischen Schädigungen sind auf embolische Ereignisse tief im Gehirnparenchym zurückzuführen, die anhand des EEGs nicht detektiert werden können[125]. Da die EEG Aktivität durch zahlreiche Faktoren wie zum Beispiel durch Hypothermie, chirurgische Stimulation, Ödembildung, Anästhetika und Seditativa beeinflusst wird, ist die Anwendung von fraglichem Nutzen und hat sich bisher nicht durchgesetzt[126].

9. Zerebrale Ischämie marker

9.1 S-100

Das zytosolische Protein S-100 ist ein früher Marker für die Erkennung zerebraler Ischämien und verfügt über eine sehr hohe Spezifität. Bei Ischämie kommt es zur Freisetzung von S-100 aus den zerstörten Zellen in den Liquor und ist im Serum in erhöhter Konzentration nachweisbar. Vom S-100 Protein, das eine niedrige Molekülmasse von 21 kDA besitzt, gibt es ca. 16 verschiedene Formen welche eine vergleichbare Struktur mit ähnlicher Aminosäuresequenz besitzen. Der Aufbau von S-100 ist davon abhängig ob die Proteinketten α - oder β - konfiguriert sind. Da sich die $\alpha\beta$ - Form und die $\beta\beta$ - Form in Astrozyten und Schwann'schen Zellen nachweisen lässt geht man davon aus, dass nur S-100 Proteinstrukturen mit zumindest einer β -Proteinkette als zerebrale Marker repräsentativ sind. Das Protein besitzt eine biologische Halbwertszeit von ca. zwei Stunden und wird über die Niere metabolisiert. Bei Patienten mit postoperativen neurologischen Defiziten wurde ein erhöhter Serumspiegel des kalziumbindenden Proteins nachgewiesen. Da es üblicherweise im Serum nicht vorhanden ist spricht eine messbare Konzentration für eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke. Das Vorhandensein eines Infarkts, einer Subarachnoidalblutung oder andere zerebrale Schädigungen sind sehr wahrscheinlich. Blomquist et al. konnten nachweisen, dass die Serumkonzentration von S-100 β am Ende des Bypasses ihr Maximum erreicht und ab ca. 5 Stunden post-CPB kontinuierlich abnimmt. Sie vermuteten, dass der verzögerte Abbau mit der Wiederherstellung der pulsatilen Flows zusammenhängt. Einige Studien konnten auch beweisen, dass zwischen dem signifikanten Anstieg von S-100 β und dem Vorkommen neuropsychologischer Störungen ein deutlicher Zusammenhang herrscht. Auch bei Patienten mit Karotisstenosen und intraoperativen Embolien wurden erhöhte S100 β quantifiziert. Durch die Verwendung arterieller Filter wurde die Patientenzahl mit erhöhten S-100 β Serumspiegeln reduziert. Bei Neugeborenen und Kindern unter 8 Jahren wurden S100 Serumkonzentrationen gemessen, die jedoch auf die noch nicht vollständig ausgebildete Blut-Hirnschranke und eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate der Niere zurückzuführen sind. Interessanterweise stellten Lindberg et al. auch präoperativ erhöhte messbare Werte bei Kindern mit Trisomie 21 fest. Bei Erwachsenen mit Morbus Alzheimer ebenso.

In der Kinderherzchirurgie konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden: Der Peak lässt sich kurz nach dem Ende des CPB messen. Die Bedeutung des Proteins ist noch nicht vollständig geklärt - es besitzt neben seiner Rolle als Ischämie marker eine Vielzahl von zellulären Mechanismen. Unter anderem die Fähigkeit zur intrazellulären Signaltransduktion, die Proliferation von Gliazellen und eine maßgebliche Beteiligung an der Kalziumhomöostase. Außerdem kann es als prognostischer Faktor für bereits bestehende

neurologische Schädigungen verwendet werden und zur Evaluierung neuroprotektiver Medikamente dienen[127].

9.2 Neuronenspezifische Enolase

Die Enolase stellt ein Enzym der Glykolyse dar mit zwei oder drei möglichen Enzymuntereinheiten, die mit verschiedenen organspezifischen biochemischen und immunologischen Eigenschaften ausgestattet sind. Die Untereinheiten bilden folgende Isoenzyme:

- *γ-Untereinheit*: Neuronen des Gehirns und des peripheren Nervengewebes und neuroendokrine Zellen,
- *αα-Untereinheit*: nicht-neuronale Enolase in Gliazellen und zahlreiche ubiquitär vorkommende Zellen im Körper,
- *ββ-Untereinheit*: Enolase der Muskelzellen der quergestreiften Muskulatur,
- *αβ-Untereinheit*: Herzmuskulatur.

Die neuronenspezifische Enolase bezieht sich demnach nur auf die $\gamma\gamma$ -Form und die $\alpha\gamma$ -Form des Enzyms[128]. Wie auch beim S-100 β Protein kommt es nach einer hypoxischen Schädigung des Gehirns zum Anstieg der neuronenspezifischen Enolase im Blut, die klinische Sensitivität ist jedoch höher. Als Voraussetzung dafür benötigt man serielle Blutabnahmen aus denen sich wenige Stunden bis Tage nach einem hypoxischen Schaden. Zunahmen der NSE bis zu 800 ng/ml ergeben. In solchen Fällen - bei konstant anhaltenden NSE-Werten > 150 ng/ml - konnte keine Wiedergewinnung der kortikalen Funktionen beobachtet werden. Je nach Lokalisation und Ausmaß kommt es bei zerebralem Insult zu einem sehr frühzeitigen Anstieg der NSE im Blut[129]. Die Analyse mittels RIA ist allerdings problematisch da die NSE auch in Thrombozyten und Erythrozyten exprimiert wird, sodass bereits leichte Hämolyse der Blutprobe zu falsch positiven Konzentrationserhöhungen führt[130].

10. Pharmakologische Interventionen

Die Erkenntnis, dass bestimmte Barbiturate die $CMRO_2$ deutlich senken können und die zerebrale Mikrozirkulation verbessern, führte zu vermehrter Forschung auf diesem Gebiet. Nussmeier et al. waren im Jahre 1986 die ersten, die die neuroprotektiven Eigenschaften von Barbituraten untersuchten. 182 kardiochirurgische Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Der ersten Gruppe mit 89 Probanden wurde intravenös Thiopental (15mg/kg) verabreicht, der Kontrollgruppe mit 92 Probanden Fentanyl. Am ersten postoperativen Tag war die Inzidenz an neuropsychiatrischen Folgeerscheinungen in der „Fentanyl“ Gruppe höher. Zehn Tage postoperativ erholten sich die Patienten in der Thiopental Gruppe, jedoch hatten 7 Patienten der „Fentanyl“ Gruppe persistierende neurologische Schädigungen. Eine weitere Studie konnte diese Erkenntnisse nicht bestätigen allerdings wurde dokumentiert dass unter Verabreichung von Thiopental die Mortalität wesentlich geringer ist. Metz und Slogoff führten in eine weitere Studie durch, in der das neurologische Outcome zweier Gruppen verglichen wurde: Gruppe A wurde Thiopental als Bolusgabe vor Klemmen der Aorta verabreicht, der Gruppe B als Infusion während des gesamten CPB. Das neurologische Outcome erwies sich in beiden Gruppen als äquivalent[131]. Intravenöse Analgetika und Seditativa senken den CBF und die $CMRO_2$ im gleichen Verhältnis und bewirken so keine Fluss-Metabolismus-Koppelung. Murkin et al. führten unter Fentanyl und Diazepam-Anästhesie Messungen von CBF und $CMRO_2$ durch. Die Ergebnisse ($CMRO_2$: $1,67\text{ml}/100\text{ g}^{-1}/\text{min}^{-1}$ und CBF: $25\text{ml}/100\text{ g}^{-1}/\text{min}^{-1}$) entsprechen zu 50% der erwarteten physiologischen Messwerte[132].

Woodcock et al. konnten bei Isofluran-Anästhesie ähnliche Reduktionen der $CMRO_2$ - nicht jedoch des CBF feststellen. Dies brachte die Erkenntnis, dass Isofluran die Fluss-Metabolismus-Koppelung verändert und zerebral vasodilatatorisch wirksam ist. Young et al. verglichen unter Isofluran-, Halothan- oder Fentanyl Narkose den CBF und die $CMRO_2$. Die Ergebnisse zeigten, dass der CBF unter Halothan signifikant größer war, als während Fentanyl- oder Isofluran-Anästhesie. In allen drei Gruppen war die $CMRO_2$ von gleicher Größe[133]. Das Phenolderivat Propofol kennzeichnet sich durch eine ähnliche supprimierende Wirkung auf den Hirnmetabolismus wie Thiopental. Propofol reduziert den zerebralen O_2 Bedarf um bis zu 35%. Das Hypnotikum senkt den ICP durch Reduktion des CBF und des Blutvolumens, die zerebrale Autoregulation bleibt erhalten. Im in vitro-Nachweis konnte gezeigt werden, dass Propofol starke neuroprotektive Eigenschaften besitzt und die Reduktion des CBF durch Propofol den Transport von Mikroemboli in die zerebrale Blutzirkulation verringert[131, 134]. Die Akkumulation von intrazellulärem Kalzium stellt womöglich den zentralen Mechanismus des Zelltods bei zerebraler Ischämie dar. Kalziumantagonisten hemmen den Ca^{2+} -Einstrom von extra- nach intrazellulär und bewirken so: Blutdrucksenkung, Reizleitungsverzögerung und negative Inotropie.

Kalziumkanalblocker, wie Nimodipin haben erfolgsversprechende Effekte im Einsatz nach einer Subarachnoidalblutung. Sie bewirken Reduktion der Mortalität durch Vasospasmus[135].

Nachfolgende Studien konnten allerdings keine positiven neuroprotektiven Effekte von Nimodipin im Vergleich mit der Placebo Gruppe eruieren[131].

11. Statistische Analyse

Während des tierexperimentellen Versuchs dokumentierten wir kontinuierlich die gemessenen Werte in einer Microsoft Excel –Tabelle. Diese Messdaten wurden zuvor geblindet. Für die statistische Analyse (Poweranalyse) der Messdaten und die darauffolgende Erstellung der Grafiken diente die Software NCSS® (2007, Version 07.1.20, Kaysville, Utah, USA). Die gesamten gemessenen Daten wurden vor der statistischen Analyse erneut geblindet und sind als Mittelwerte \pm Standard Error angegeben. Folgende statistische Tests wurden zur Analyse verwendet:

11.1 Two – sample – test

Der Zweistichprobentest diente zur Bearbeitung der quantitativen Variablen der demografischen und hämodynamischen Baseline-Daten (z.B.: Körpermasse, Länge, Körperoberfläche) der Gruppe 1 und 2. Anhand des Two – sample-tests kann analysiert werden, in wie weit diese Parameter der zwei Grundgesamtheiten übereinstimmen oder sich unterscheiden und ob die Unterschiede der Messgrößen statistisch signifikant ist.

11.2 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Dieser Test, der auch als „U-Test“ bezeichnet wird, ist ein parameterfreier statistischer Homogenitätstest, der zum Vergleich der beiden Versuchsgruppen verwendet wurde. Bei der Analyse diente er dazu, die statistische Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen zu überprüfen. So konnte eruiert werden, ob zwei unabhängige Verteilungen A und B zur selben Grundgesamtheit gehören.

11.3 Kolmogorow-Smirnow-Test

Diese Methode ist ein Test auf Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Er besitzt den Vorteil, auch bei kleineren Stichproben eingesetzt werden zu können. Es wird überprüft, ob eine gegebene Verteilung mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Normalverteilung abweicht. Die Analyse basiert auf dem Vergleich mit einer hypothetischen Normalverteilungskurve. Anhand des Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest (KSA-Test) kann überprüft werden, ob eine Zufallsvariable einer zuvor angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgt.

11.4 Varianzanalyse – ANOVA

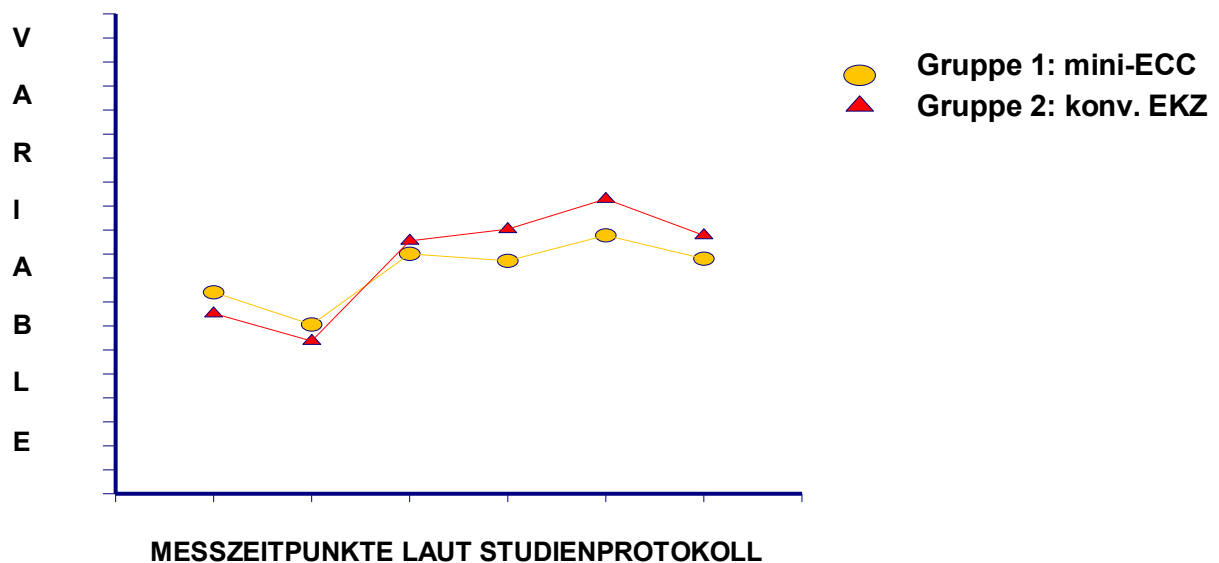
Die ANOVA (engl. Bezeichnung für „analysis of variance“) ist die univariante Form der Varianzanalyse. Die Varianzanalyse umfasst eine große Gruppe datenanalytischer und strukturprüfender statistischer Verfahren, die zahlreiche unterschiedliche Anwendungen zulassen. Diese berechnen allesamt Varianzen und Prüfgrößen um Zusammenhänge über die hinter den Daten steckenden Gesetzmäßigkeiten zu erlangen. Anhand der Prüfgrößen wird ermittelt ob die Varianz zwischen den zwei Versuchsgruppen größer ist als die Varianz

innerhalb der Gruppen. So konnte nachgewiesen werden ob sich die Gruppen signifikant unterscheiden oder nicht. Diese wurde mit einem Signifikanzniveau (p -Wert $< 0,05$) festgelegt. Die Relation der Variablen wurde mit den Korrelationskoeffizienten nach Spearman bzw. Pearson untersucht. Dieser ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen den betrachteten Merkmalen. Bei der Analyse unsere Messwerte wurde die ANOVA angewandt um zwischen dem Verlauf und der Korrelation der Gruppe mini-ECC und der konventionellen EKZ in Bezug auf die Hämodynamik, die Blutgase und die mit den optochemischen Sensoren gemessenen organspezifischen pO_2 und pCO_2 Variablen einen Vergleich herzustellen.

12. Ergebnisse

Alle 14 Versuchstiere wurden nach dem Schema, das ich in Punkt 2.3. erläutert habe operiert. Sie wurden nach dem abgeschlossenen Versuch ordnungsgemäß mittels Kaliuminfusion ad exitum gebracht und keines der Tiere verstarb intraoperativ.

In Abbildung 13 bis 63 sind die Mittelwerte der Variablen der Gruppe 1 (gelbe Kurve= mini-ECC) und Gruppe 2 (rote Kurve= konventionelle EKZ) folgendermaßen als Graphik dargestellt:



Alle Daten werden als Mittelwerte \pm Standard Error angegeben. Da sich bei den gemessenen Werten mittels der optochemischen Sonden eine hohe Varianz zu den Ausgangswerten ergab, wurden die Daten auf 100% des Ausgangswertes normiert

12.1 Demografische und hämodynamische Baseline – Werte

Die nachfolgenden Werte sind in Mittelwert \pm Standarderror angegeben.

	Gruppe 1 mini-ECC [n=7]	Gruppe 2 konv. EKZ [n=7]	Wahrscheinlichkeit
Masse (kg)	10.63 \pm 1.11	10.53 \pm 1.10	n.s.
Länge (cm)	85.29 \pm 6.16	85.71 \pm 5.50	n.s.
KOF: (m ²)	0.49 \pm 4.55	0.49 \pm 3.46	n.s.
Sollfluss (ml/min)	1281.43 \pm 95.43	1200 \pm 21.82	n.s.
HLM-Füllung (ml)	282.86 \pm 37.27	425.71 \pm 42.19	p= 0.026055*

Transfusionsbedarf (ml)	28.57 ± 14.87	395.71 ± 47.25	p= 0.000008*
Kardioplegie (mls)	164.29 ± 17.98	160 ± 18.39	n.s.
HF (bpm)	102 ± 4.33	97.57 ± 4.33	n.s.
MAD (mmHg)	64 ± 4.25	70.29 ± 4.25	n.s.
ZVD [mmHg]	10.14 ± 0.78	8.86 ± 0.78	p= 0.020266*
HZV (l/min)	2.51 ± 0.20	1.96 ± 0.20	n.s.
HI (l/min/m²)	4.85 ± 0.40	3.87 ± 0.40	n.s.
SVR (dyn*sec/cm⁵)	2165.65± 343.58	2817.59± 343.58	n.s.
SVV (%)	18.29 ± 1.30	16 ± 1.30	n.s.
Temperatur (°C)	37.1 ± 0.31	37.39 ± 0.31	n.s.
RR (breaths/min)	18.86 ± 0.58	19.43 ± 0.58	n.s.
Paw (mmHg)	20.57 ± 0.88	20 ± 0.88	n.s.
FiO₂ (%)	0.4 ± 5.58	0.35 ± 5.58	n.s.
VT (ml)	197.14 ± 8.83	208.86 ± 8.83	n.s.
MV (l/min)	3.77 ± 0.22	3.53 ± 0.22	n.s.
PetCO₂ (mmHg)	33.71 ± 1.45	28.57 ± 1.45	n.s.
Hkt (%)	20.57 ± 0.94	19 ± 0.94	n.s.
Hb (g/dl)	6.86 ± 0.31	6.33 ± 0.31	n.s.

Tabelle 6: Demographische und hämodynamische Baseline-Werte

mini ECC= Minimal Extrakorporale Zirkulation, konv. ECC= Konventionelle Extrakorporale Zirkulation, n.s.= Nicht Signifikant, Masse(kg), Länge(cm), KOF=Körperoberfläche(cm), HF= Herzfrequenz(bpm), MAD= Mittlerer Arterieller Druck(mmHg), ZVD= Zentralvenöser Druck(mmHg), HZV= Herzzeitvolumen(l/min), HI=Herzindex(l/min/m²) SVR=systemischer Gefäßwiderstand(dyn*sec/cm⁵), SVV= Schlagvolumen-Variation(%), RR= Atemfrequenz(Atemzüge/min), Paw= Atemwegsdruck(mmHg), FiO₂= Sauerstoffkonzentration(%), VT= Atemzugvolumen(ml), MV= Atemminutenvolumen(l/min), PetCO₂= endexpiratorischer CO₂-Partialdruck(mmHg), Hkt=Hämatokrit(%), Hb= Hämoglobin(g/dl)

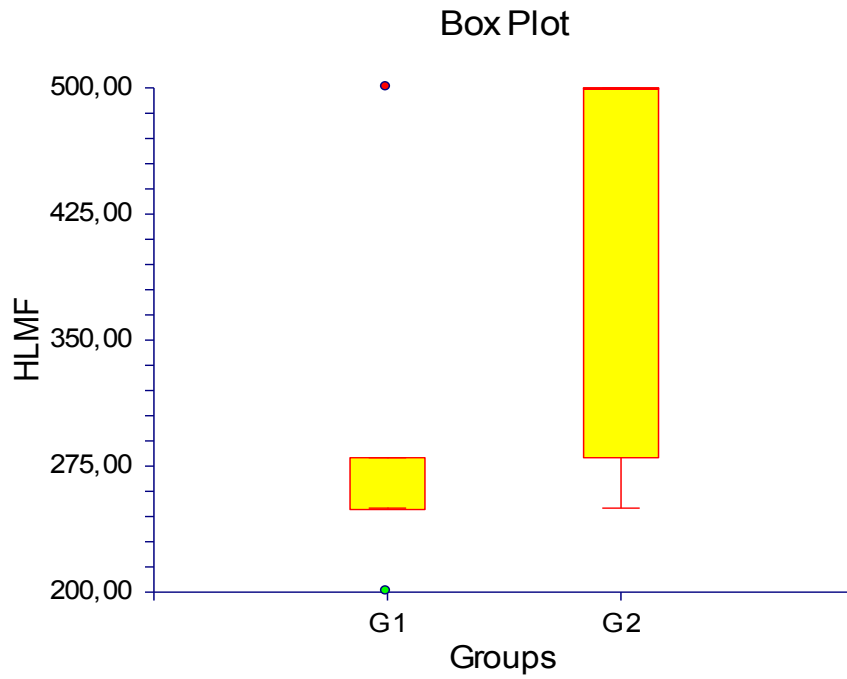


Abbildung 13: Mittelwerte der HLM Füllung (ml)

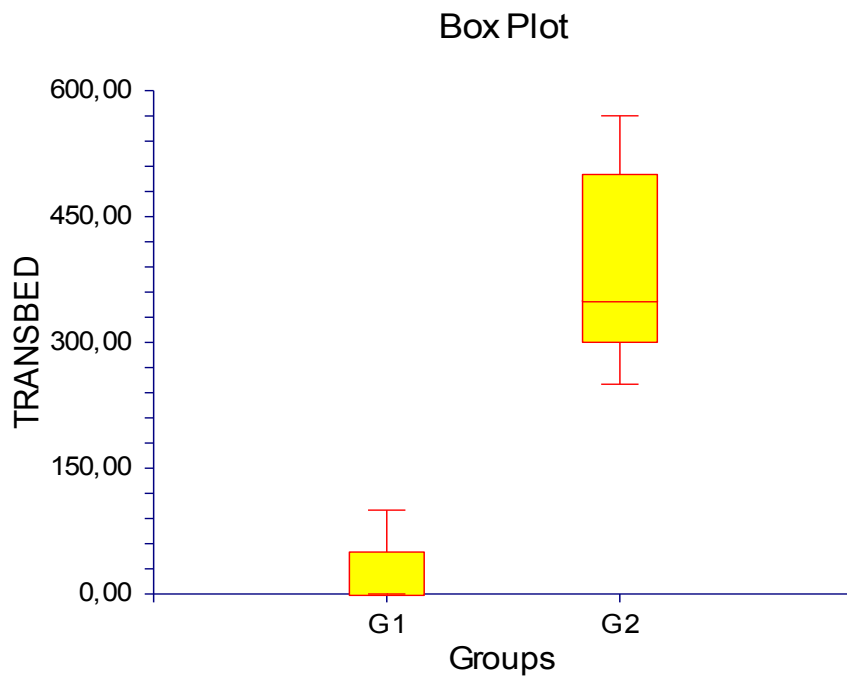
 $p=0.026055^*$ 

Abbildung 14: Mittelwerte des Transfusionsbedarfs (ml)

 $p=0.000008^*$

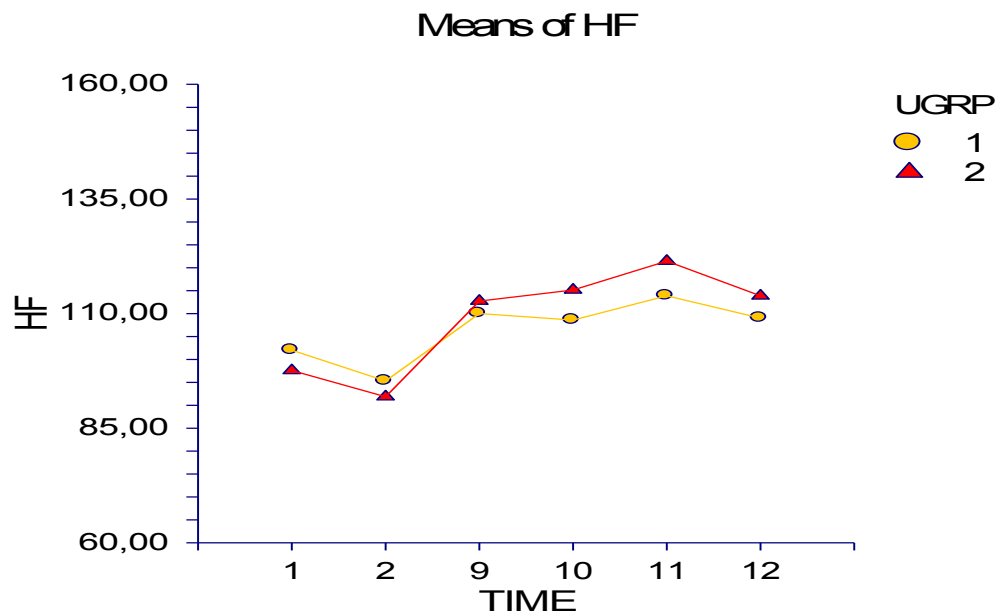


Abbildung 15: ANOVA der Mittelwerte der Herzfrequenz [bpm]

$p=0.627783$

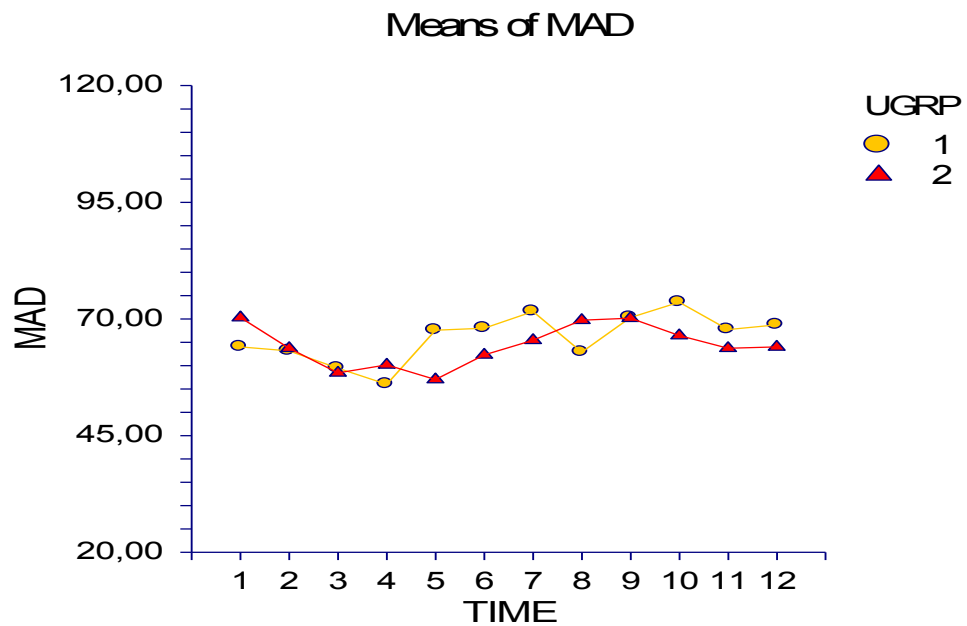


Abbildung 16: ANOVA der Mittelwerte des mittleren arteriellen Druckes (MAD) [mmHg]

$p= 0.592481$

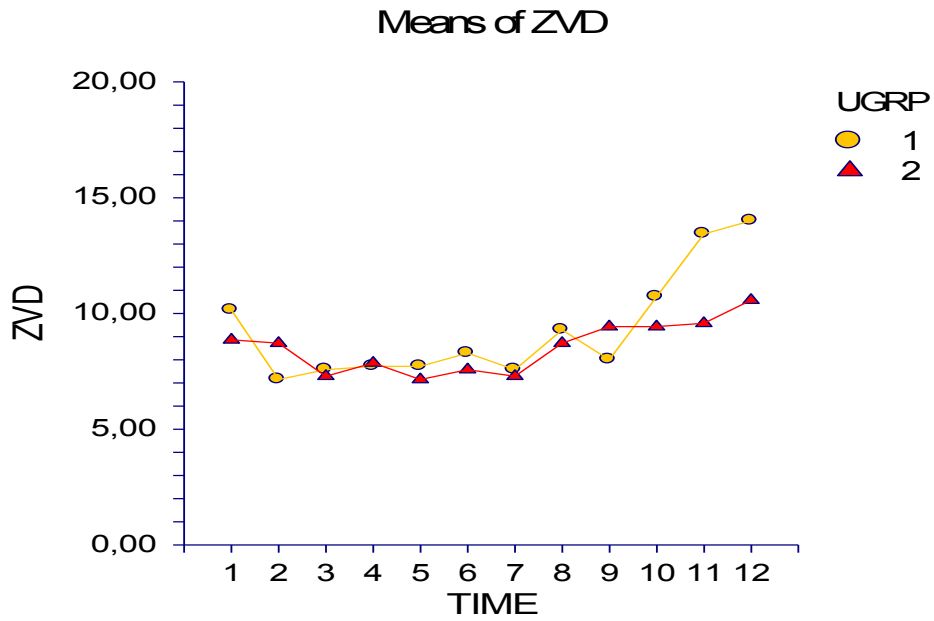


Abbildung 17: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Druckes (ZVD)[mmHg]
 $p= 0.020266^*$

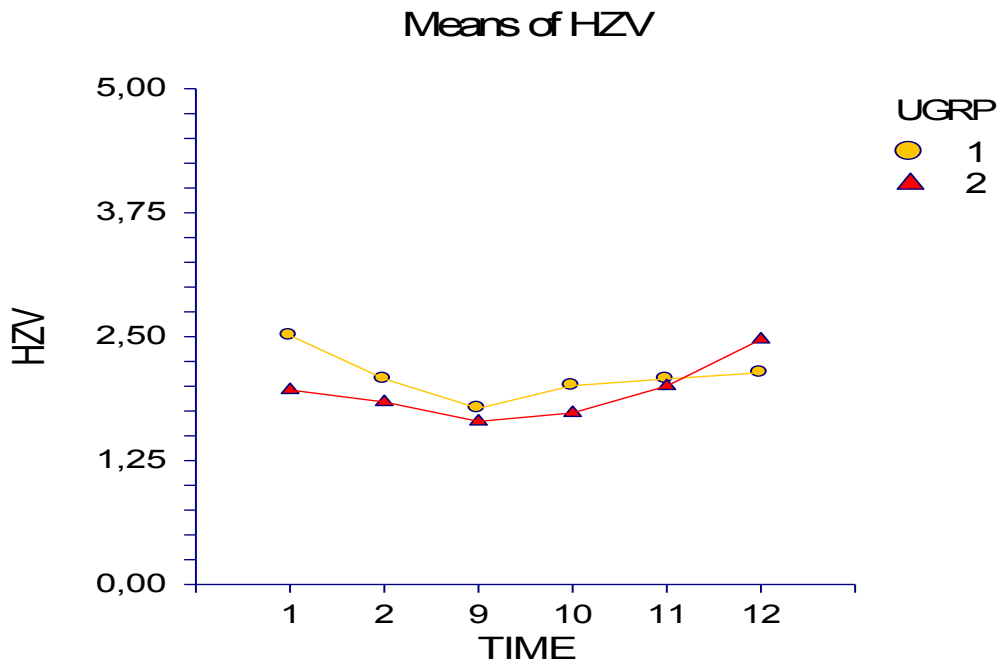


Abbildung 18: ANOVA der Mittelwerte des Herzzeitvolumens (HZV) [l/min]
 $p= 0.390866$

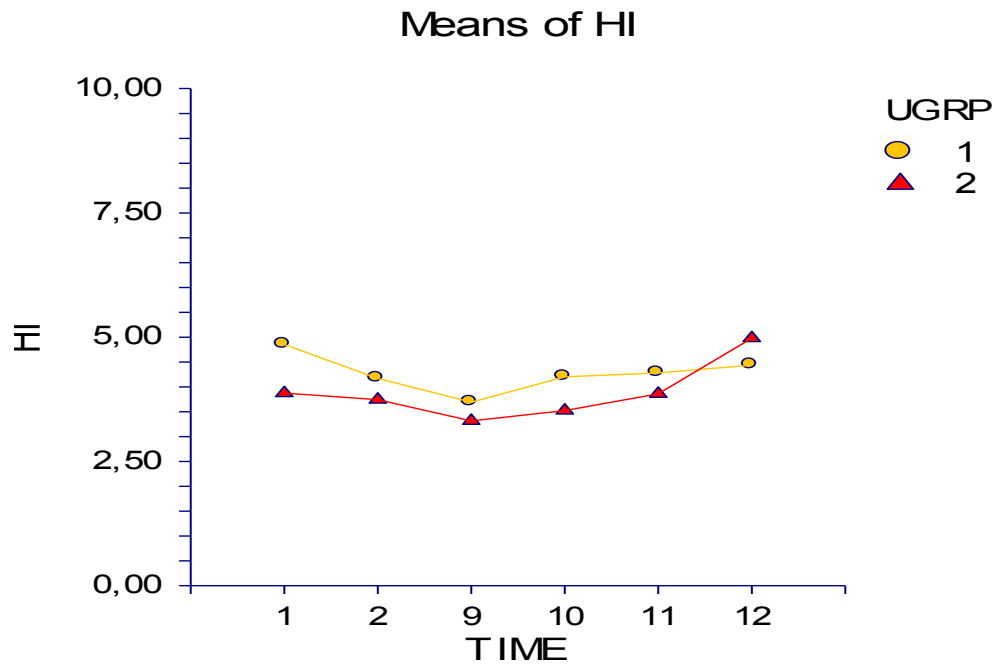
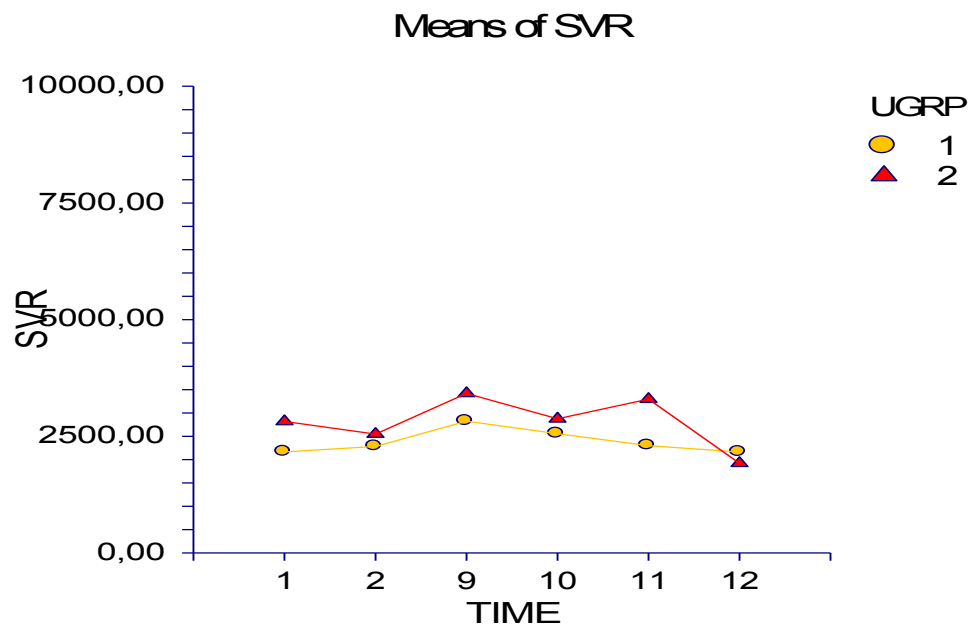
Abbildung 19: ANOVA der Mittelwerte des Herzindex (HI) [l/min/m²] $p = 0.555993$ 

Abbildung 20: ANOVA der Mittelwerte des systemischen Gefäßwiderstandes(SVR)[dyn*sec/c]

 $p = 0.590119$

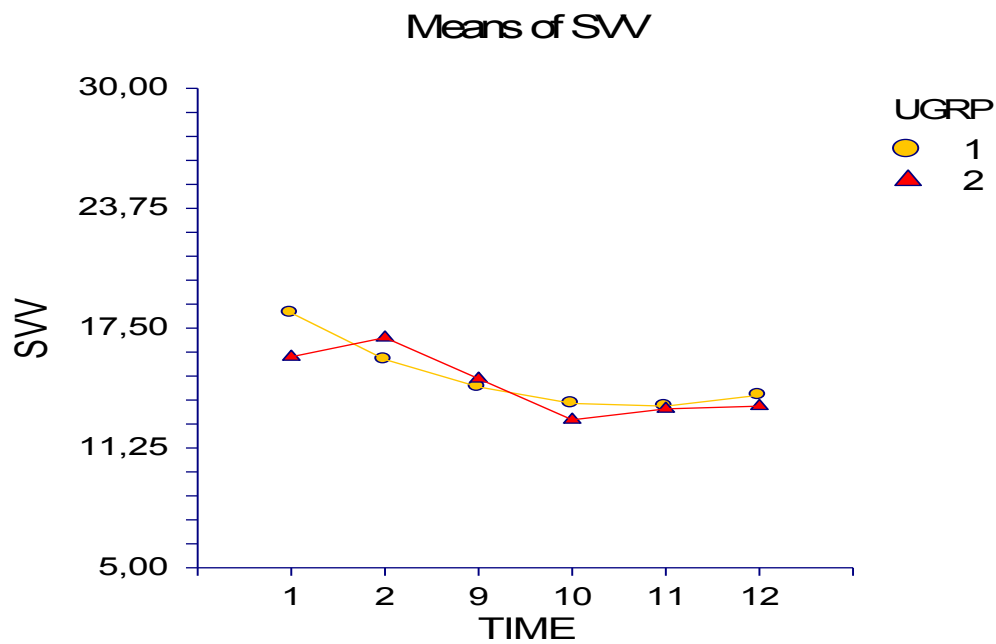


Abbildung 21: ANOVA der Mittelwerte der Schlagvolumenvariation

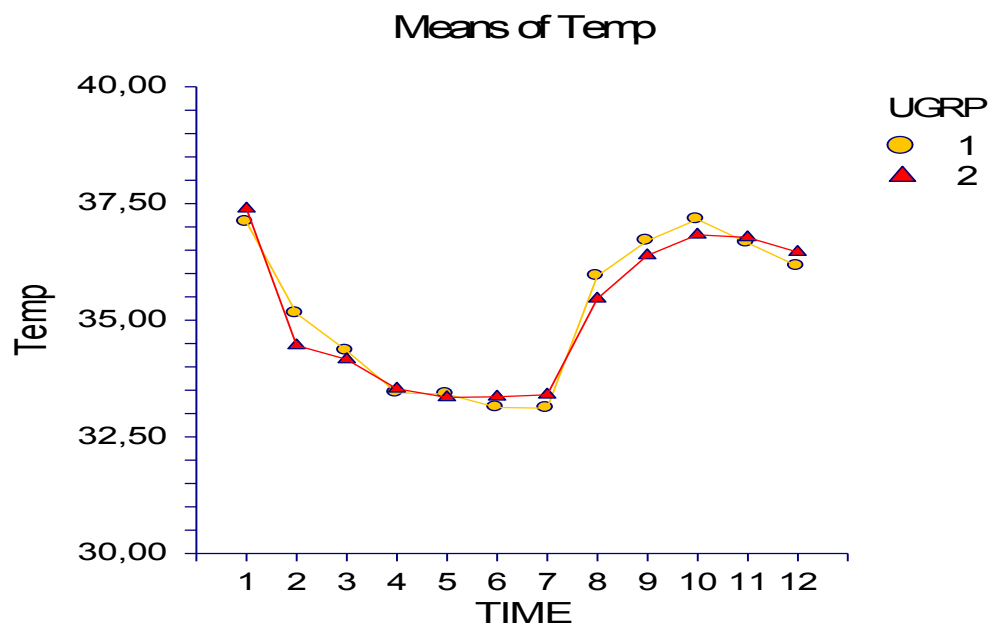
 $p = 0.840377$ 

Abbildung 22: ANOVA der Mittelwerte der Temperatur (Temp) [°C]

 $p = 0.847770$

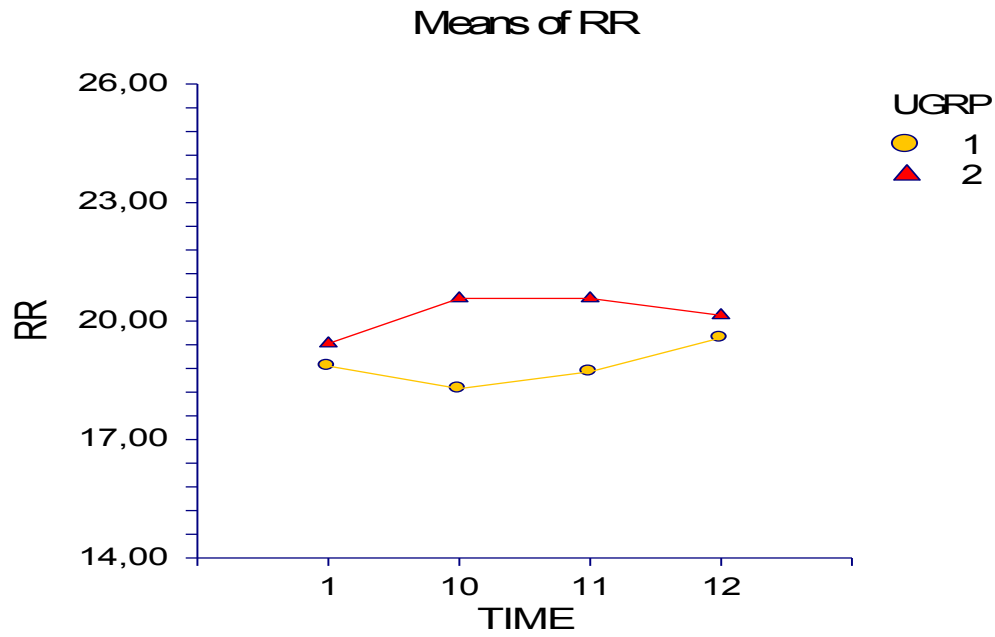


Abbildung 23: ANOVA der Mittelwerte der Atemfrequenz (RR) [breaths/min]

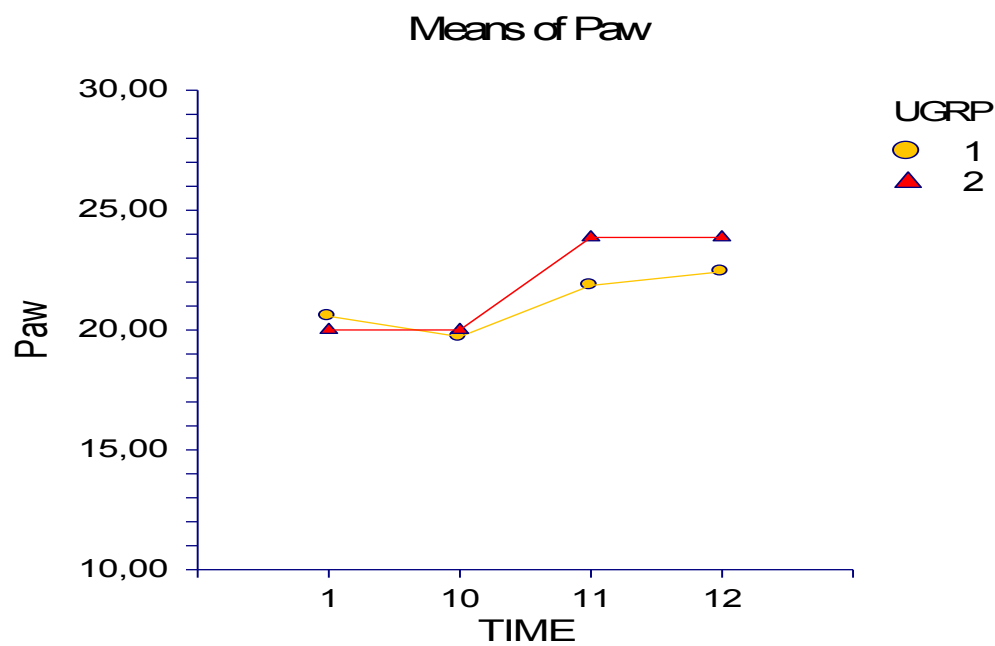
 $p = 0.332453$ 

Abbildung 24: ANOVA der Mittelwerte des Atemwegdruckes (Paw)[mmHg]

 $p = 0.470183$

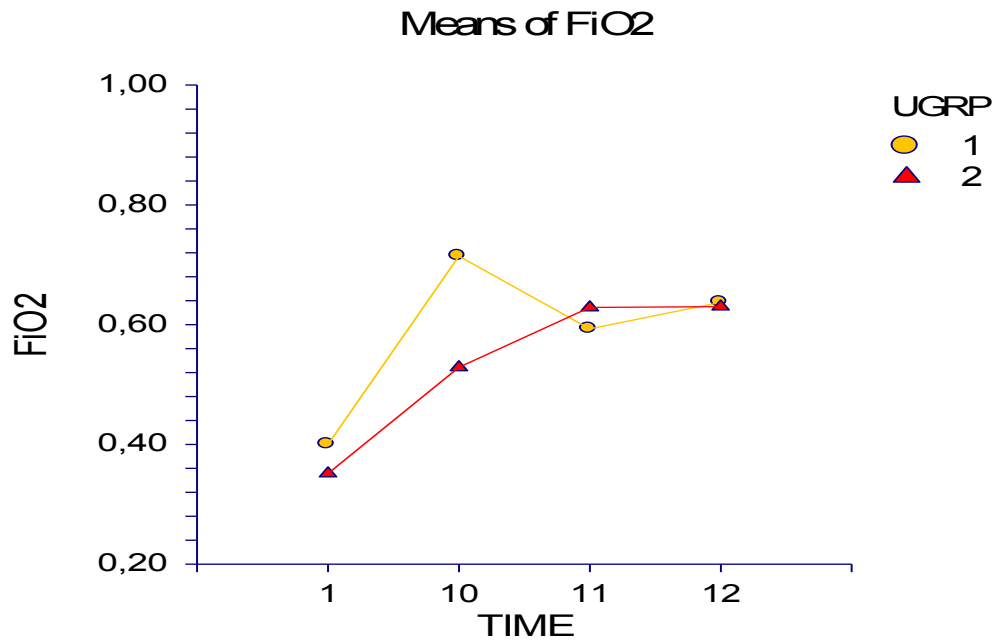


Abbildung 25: ANOVA der Mittelwerte der Sauerstoffkonzentration (FiO₂) [%],
 $p = 0.237362$

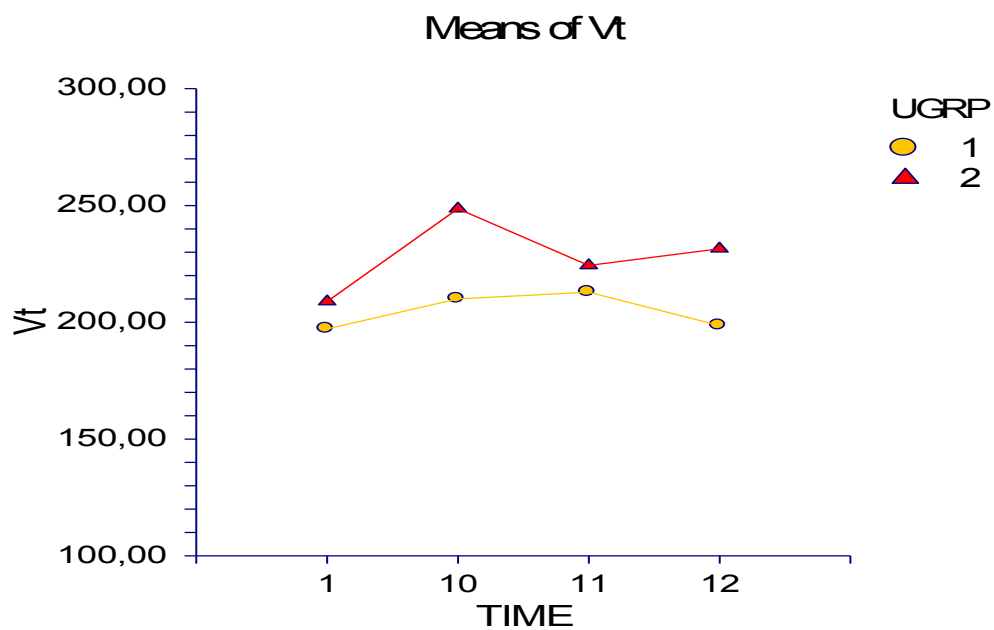


Abbildung 26: ANOVA der Mittelwerte des Atemzugvolumens (VT)[ml]
 $p = 0.295528$

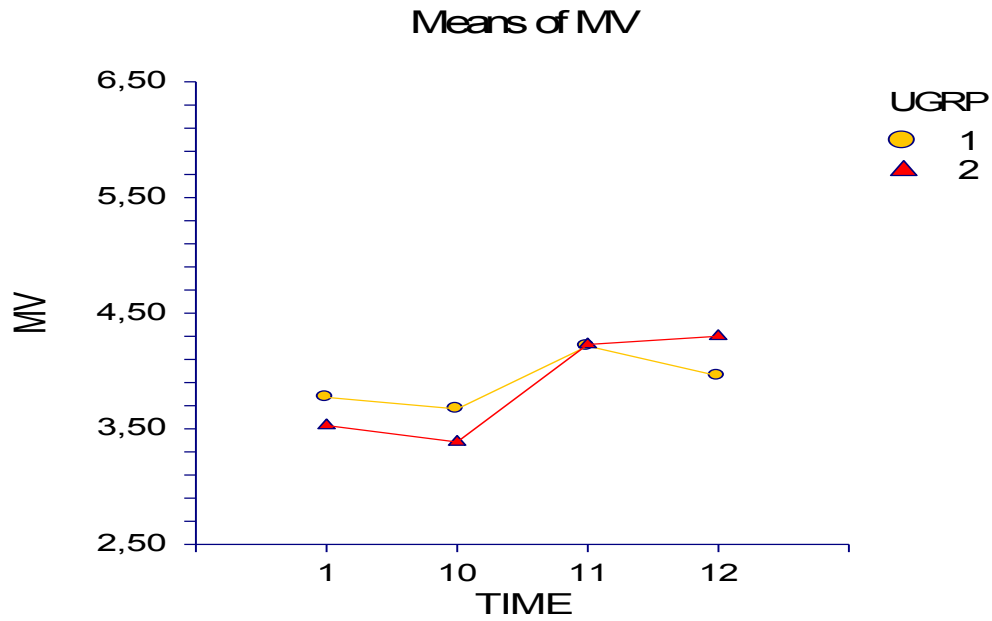


Abbildung 27: ANOVA der Mittelwerte des Atemminutenvolumens (MV) [l/min],
 $p= 0.457608$

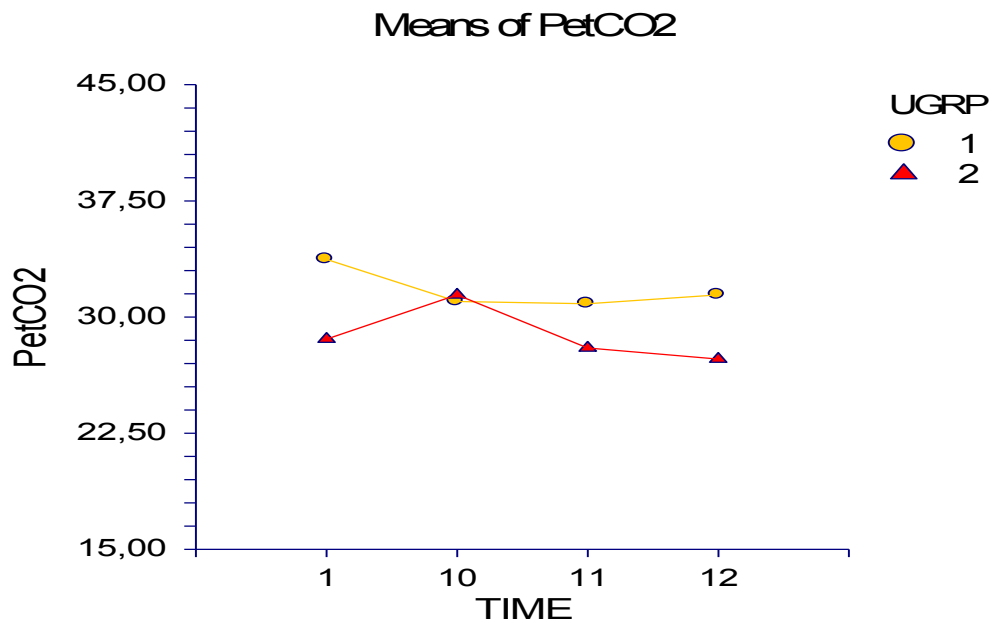


Abbildung 28: ANOVA der Mittelwerte des endexpiratorischen CO₂-Partialdruckes (PetCO₂)
[mmHg]
 $p= 0.258924$

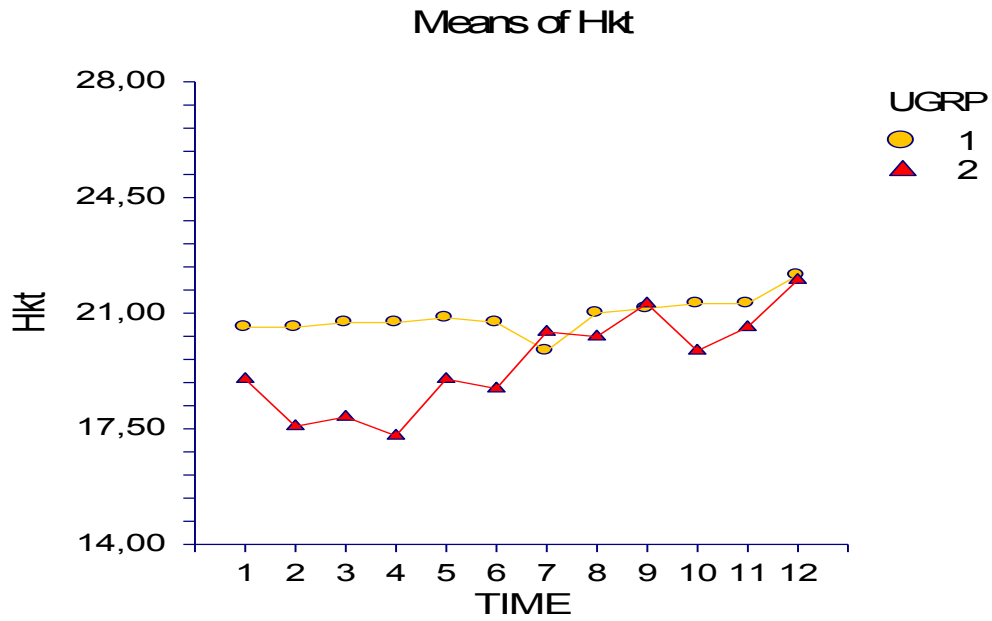


Abbildung 29: ANOVA der Mittelwerte des Hämatokrites (Hkt) [%]

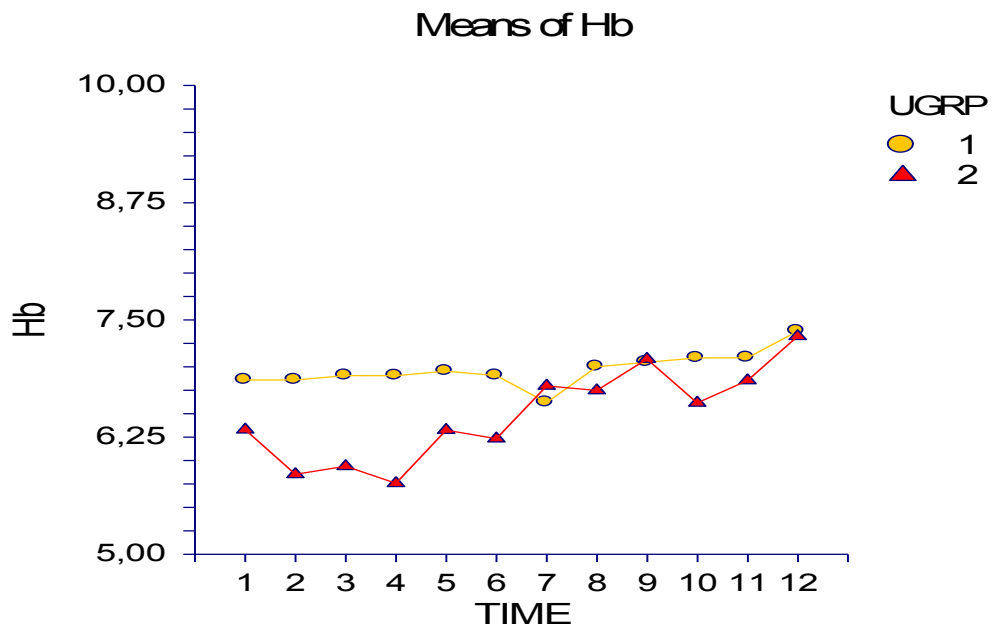
 $p = 0.51192$ 

Abbildung 30: ANOVA der Mittelwerte des Hämoglobin-Wertes (Hb) [g/dl]

 $p = 0.521855$

12.1.1 Interpretation demografischer und hämodynamischer Baseline-Werte

Als Messinstrument der oben graphisch dargestellten Werte wurde ein PiCCO TM und das tragbare Analysesystem GEM Premier 3000 TM System benutzt. Mit dem GEM 3000 Premier TM wurden anhand der folgenden Messprinzipie Messwerte quantifiziert:

- direkte Potentiometrie: pH, pCO₂, Na⁺, K⁺ und Ca⁺⁺
- Amperometrie: pO₂, Glucose und Lactat
- Konduktometrie/Leitfähigkeit: Hkt

Die Baseline- Messwerte der konventionellen EKZ und der mini-ECC waren bis auf die drei folgenden Ausnahmen mit statistischer Signifikanz absolut miteinander vergleichbar:

	Gruppe 1	Gruppe 2	Signifikanz
Transfusionsbedarf (ml)	28.57 ± 14.87	395.71 ± 47.25	p=0.000008*
HLM – Füllung (ml)	282.86 ± 37.27	425.71 ± 42.19	p= 0.026055*
ZVD (mmHg)	10.14 ± 0.78	8.86 ± 0.78	p= 0.020266*

Tabelle 7: Vergleich der signifikanten Baseline-Werte

Wir konnten mit Hilfe der gemessenen demographischen und hämodynamischen Ausgangswerte dokumentieren, dass der Transfusionsbedarf in der Gruppe mini- ECC wesentlich geringer war als in der Gruppe konventionelle EKZ. Auch das benötigte Füllungsvolumen der HLM war in Gruppe 1 bedeutend niedriger. Beide Volumina konnte signifikant reduziert werden. Der zentralvenöse Druck war in Gruppe 1 nur geringfügig höher als in Gruppe 2. Er konnte zwischen dem Klemmen der Aortenklemme und dem Öffnen konstant mit annähernd gleichen Messwerten gehalten werden, stieg aber mit Eintreten der Reperfusion in der Gruppe mini ECC signifikant an.

Obwohl diese Unterschiede jedoch nicht von statistischer Signifikanz waren, wurde gemessen, dass die Hämatokrit- und Hämoglobinwerte im gesamten Verlauf (T1-T12) in der Gruppe mini ECC höhere Werte annahmen als in der Gruppe EKZ. Wir konnten beweisen, dass durch die Anwendung der mini- ECC das Primingvolumen reduziert werden konnte. Dies führte zu einer geringeren Hämodilution sodass der Sauerstoffgehalt des Hämoglobins stieg und die Gefahr einer Hypoxie in der Gruppe mini ECC deutlich geringer war.

12.2 Blutgas – Elektrolyt – und Metaboliten – Baseline – Werte

	Gruppe 1 mini ECC[n=7]	Gruppe 2 konv. ECC[n=7]	Wahrscheinlichkeit
arteriell			
pH	7.40 ± 2.92	7.46 ± 2.92	<i>n.s.</i>
pO ₂ [mmHg]	262 ± 32.13	194.57 ± 32.13	<i>n.s.</i>
pCO ₂ [mmHg]	40.43 ± 3.30	35.57 ± 3.30	<i>n.s.</i>
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	24.93 ± 1.02	23.69 ± 1.02	<i>n.s.</i>
HCO ₃ std [mmol/l]	25.07 ± 0.82	25.16 ± 0.82	<i>n.s.</i>
cHbc [g/dl]	6.79 ± 0.60	6.73 ± 0.60	<i>n.s.</i>
sO ₂ [%]	99.43 ± 1.03	98.43 ± 1.03	<i>n.s.</i>
Laktat [mmol/l]	1.19 ± 0.22	1.77 ± 0.22	<i>n.s.</i>
Na [mmol/l]	135.29 ± 1.01	133.43 ± 1.01	<i>n.s.</i>
Ka [mmol/l]	3.56 ± 0.19	3.4 ± 0.19	<i>n.s.</i>
Glukose[mg/dl]	161 ± 16.98	171.57 ± 16.98	<i>n.s.</i>
zentral-venös			
pH	7.34 ± 2.97	7.32 ± 2.97	<i>n.s.</i>
pO ₂ [mmHg]	74.71 ± 7.44	51.86 ± 7.44	<i>n.s.</i>
pCO ₂ [mmHg]	45.86 ± 3.59	44.86 ± 3.59	<i>n.s.</i>
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	23.9 ± 1.05	21.61 ± 1.05	<i>n.s.</i>
HCO ₃ std [mmol/l]	23.34 ± 0.88	21.39 ± 0.88	<i>n.s.</i>
cHbc [g/dl]	7.26 ± 0.37	7.41 ± 0.37	<i>n.s.</i>
sO ₂ [%]	85.14 ± 5.35	75.43 ± 5.35	<i>n.s.</i>
Laktat [mmol/l]	1.3 ± 0.25	2.47 ± 0.25	<i>n.s.</i>
Na [mmol/l]	133.14 ± 5.49	133.43 ± 5.49	<i>n.s.</i>
Ka [mmol/l]	3.54 ± 0.1822	3.53 ± 0.18	<i>n.s.</i>
Glukose [mg/dl]	144.57 ± 18.16	204.86 ± 18.16	<i>n.s.</i>
intrakraniell-venös			
pH	7.32 ± 2.77	7.40 ± 2.77	<i>n.s.</i>
pO ₂ [mmHg]	57.14 ± 4.58	50.57 ± 4.58	<i>n.s.</i>
pCO ₂ [mmHg]	50.57 ± 3.49	42 ± 3.49	<i>n.s.</i>
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	25.64 ± 0.91	24.07 ± 0.91	<i>n.s.</i>
HCO ₃ std mmol/l]	24.54 ± 0.81	24.23 ± 0.81	<i>n.s.</i>
cHbc [g/dl]	7.6 ± 1.62	6.87 ± 1.62	<i>n.s.</i>
sO ₂ [%]	79 ± 5.21	80.57 ± 5.22	<i>n.s.</i>
Laktat [mmol/l]	1.59 ± 0.26	1.97 ± 0.26	<i>n.s.</i>

Na [mmol/l]	134.86 ± 1.48	133.43 ± 1.48	<i>n.s.</i>
Ka [mmol/l]	3.77 ± 0.15	3.67 ± 0.15	<i>n.s.</i>
Glukose [mg/dl]	170.43 ± 24.80	239.43 ± 24.80	<i>n.s.</i>

Tabelle 8: Blutgas - Elektrolyt- und Metaboliten - Baseline- Werte

mini-ECC= Minimal Extrakorporale Zirkulation, Konv. ECC= Konventionelle Extrakorporale Zirkulation, n.s.= nicht signifikant, HCO_3^- = Bikarbonat, $\text{HCO}_3^{\text{std}}$ = Standard-Bikarbonat, cHbc= zerebrale Hämoglobin-Konzentration, sO_2 = Sauerstoffsättigung

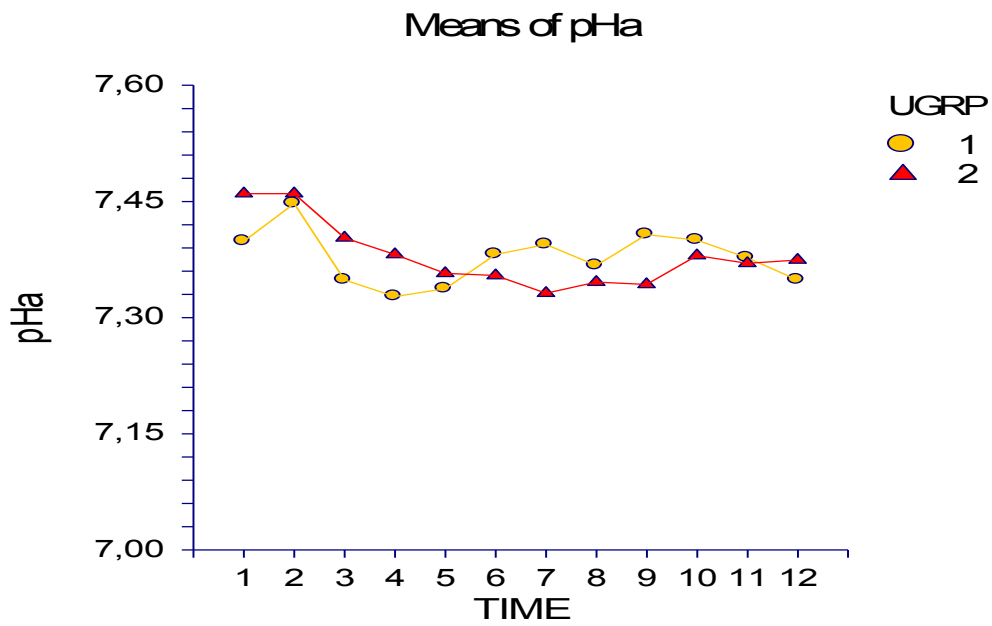


Abbildung 31: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen pH
 $p = 0.368268$

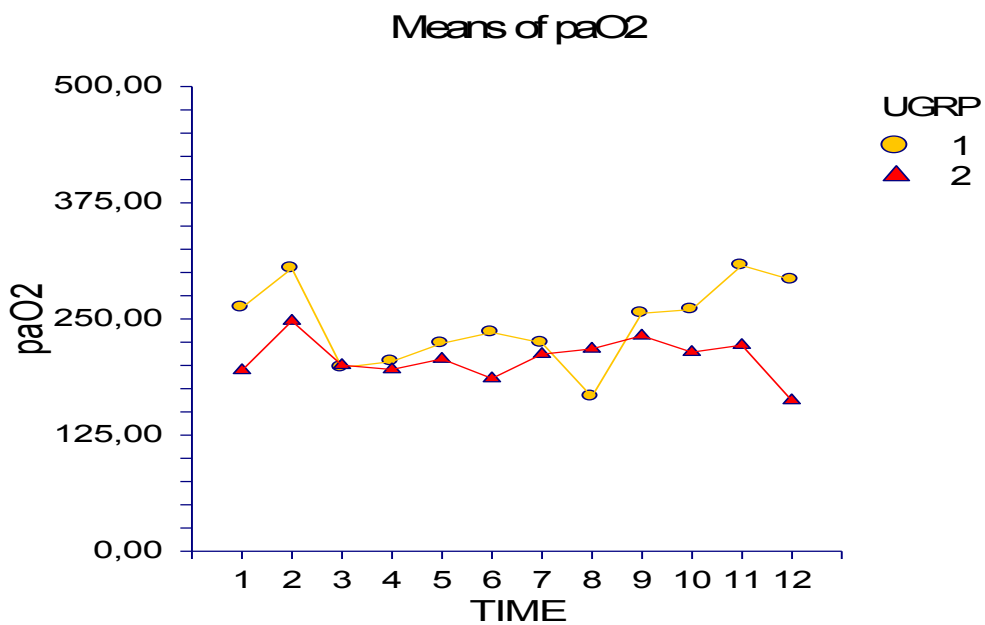


Abbildung 32: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes (paO_2) [mmHg]
 $p = 0.404930$

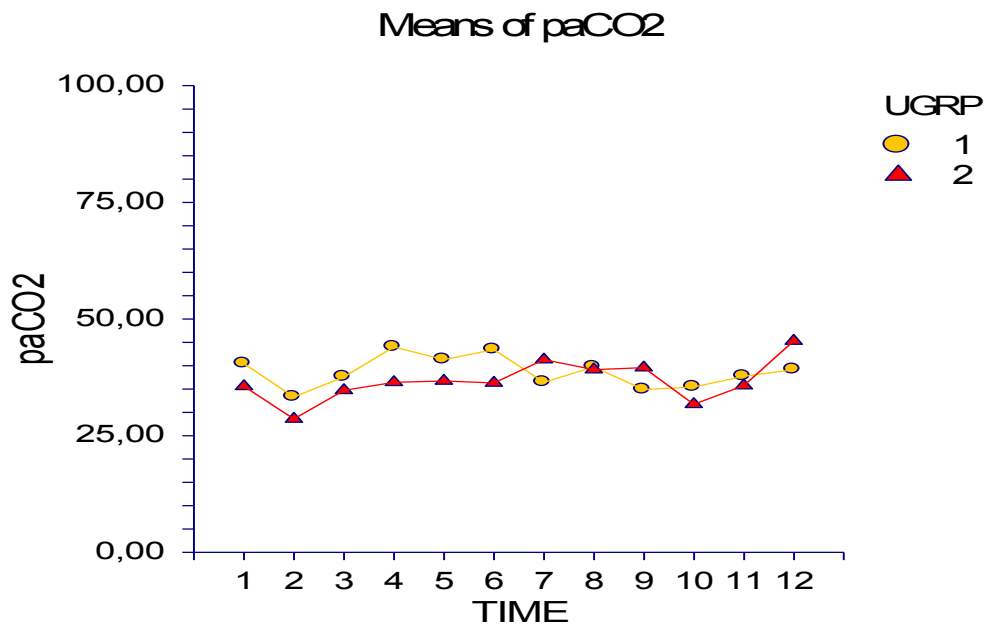


Abbildung 33: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Kohlendioxid-Partialdruckes (paCO_2) [mmHg]

$p = 0.434387$

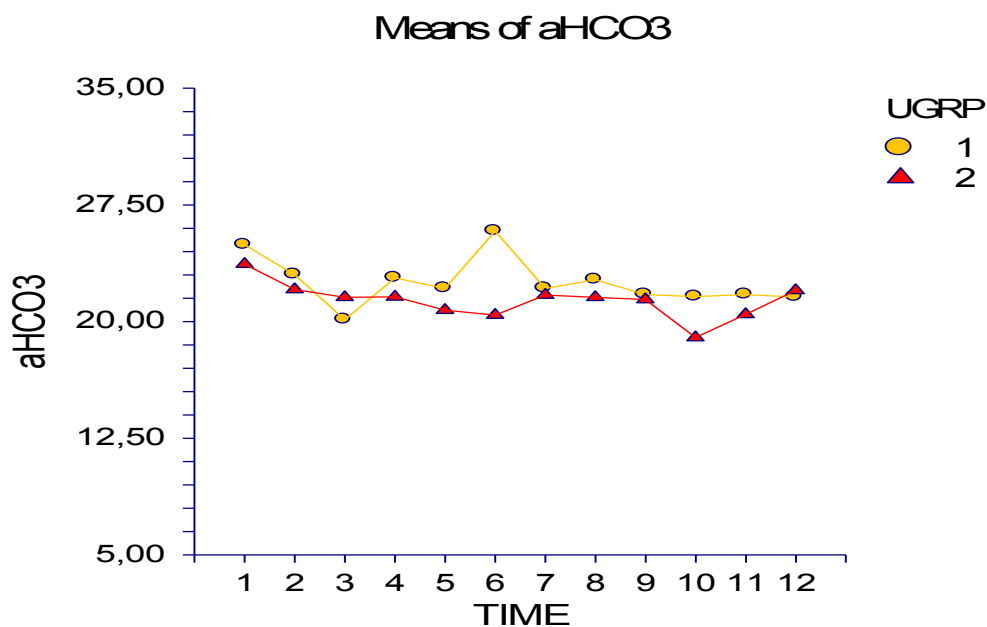


Abbildung 34: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Bikarbonates (aHCO_3^-) [mmHg]

$p = 0.200416$

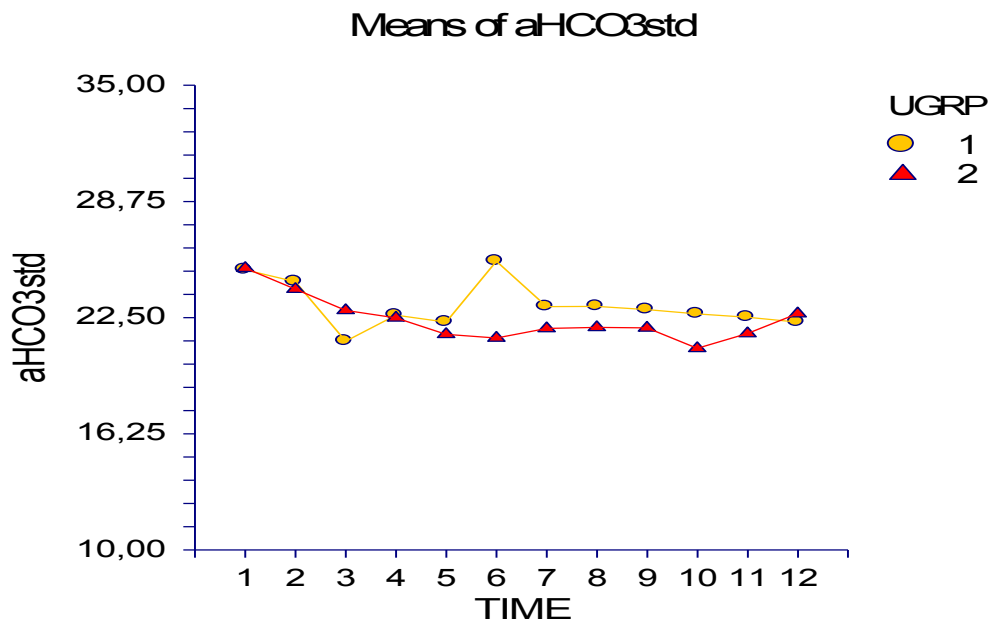


Abbildung 35: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Standard-Bikarbonates (HCO₃std) [mmHg]

$p=0.159783$

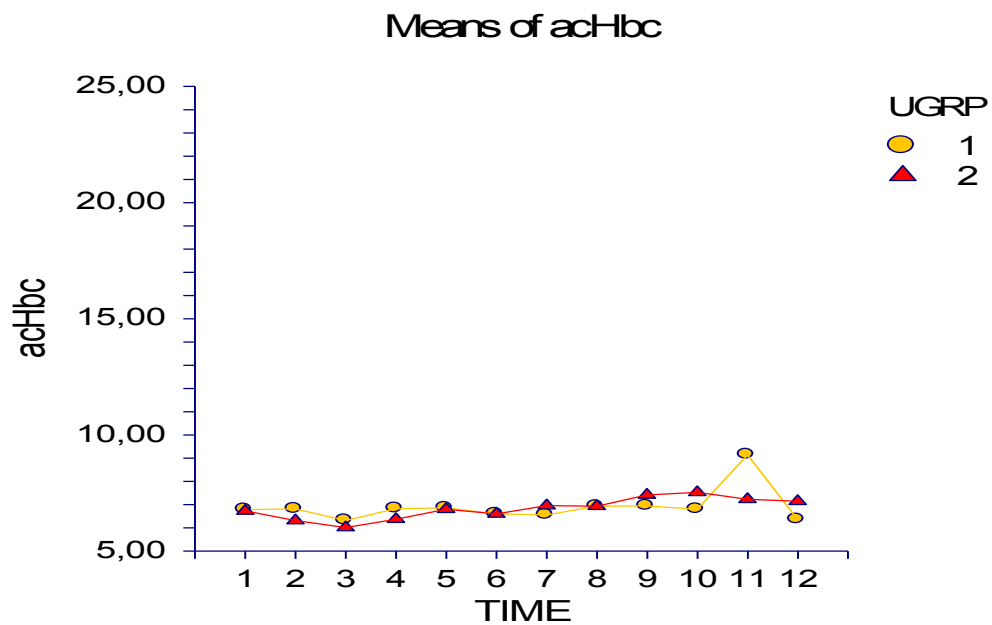


Abbildung 36: ANOVA der Mittelwerte der arteriellen zerebralen Hämoglobin-Konzentration (acHbc) [g/dl]

$p= 0.726455$

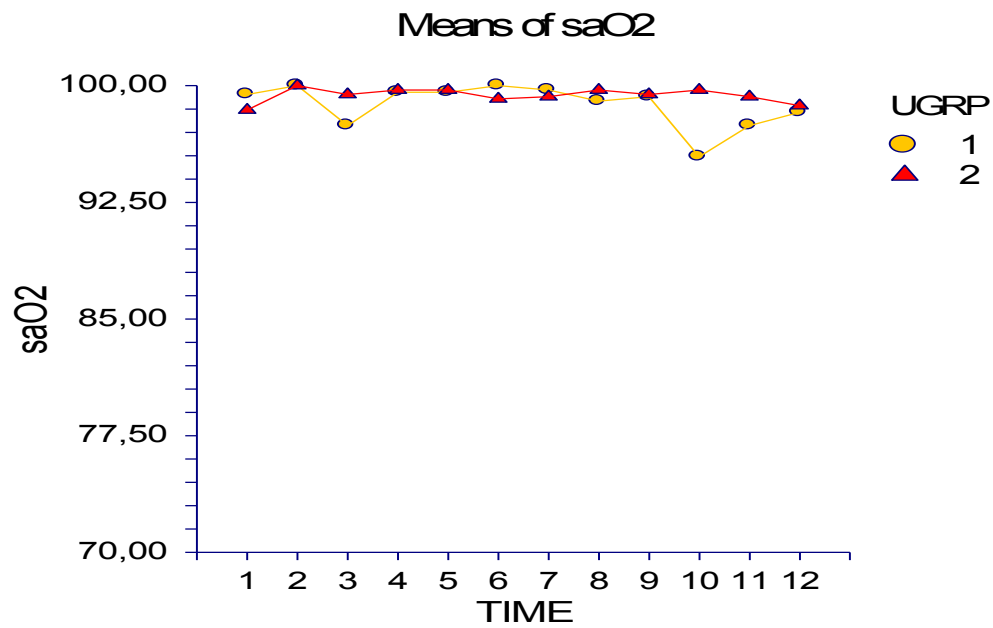


Abbildung 37: ANOVA der Mittelwerte der arteriellen Sauerstoff-Sättigung (saO₂) [%]
p= 0.426649

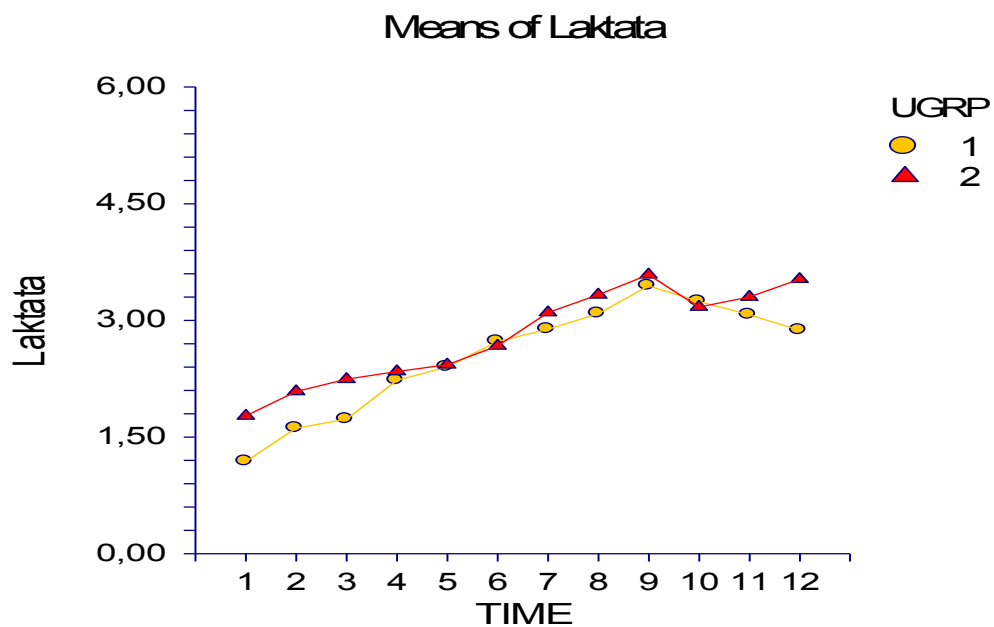


Abbildung 38: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Laktates [mmol/l]
p= 0.817077

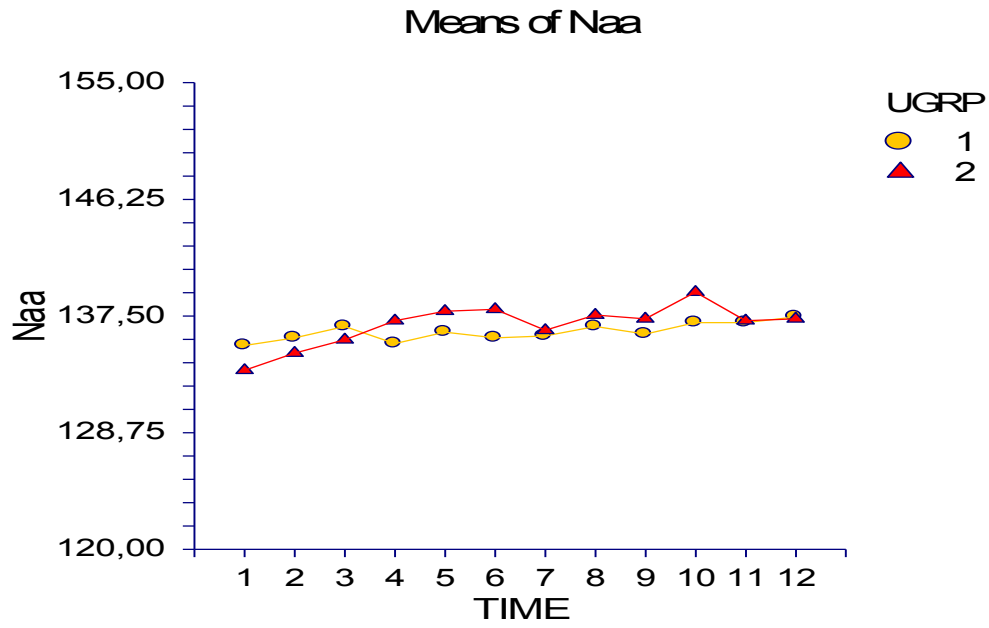


Abbildung 39: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Natriums [mmol/l]

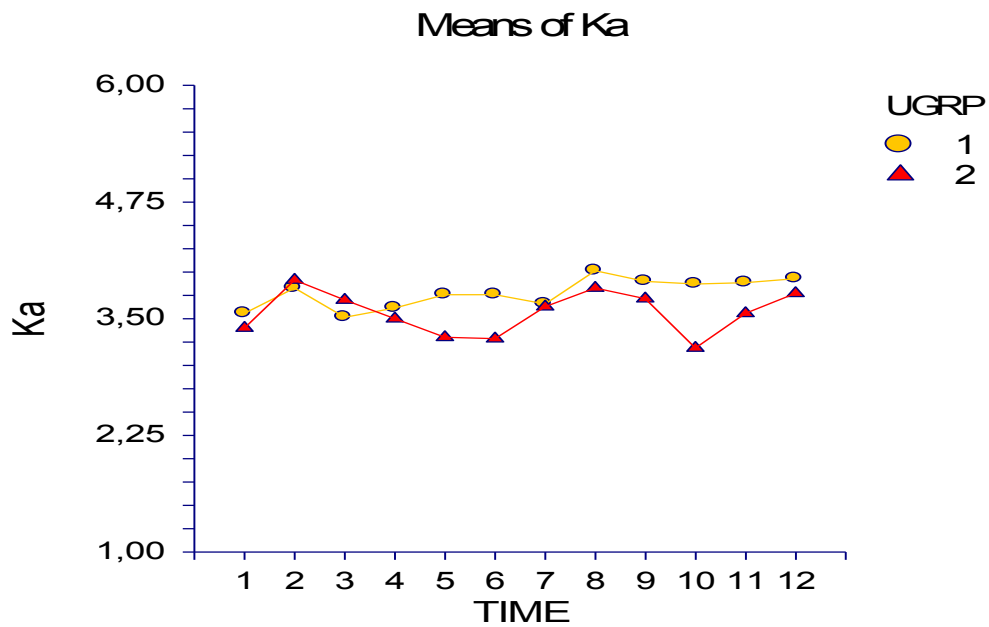
 $p = 0.545450$ 

Abbildung 40: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Kaliums [mmol/l]

 $p = 0.632033$

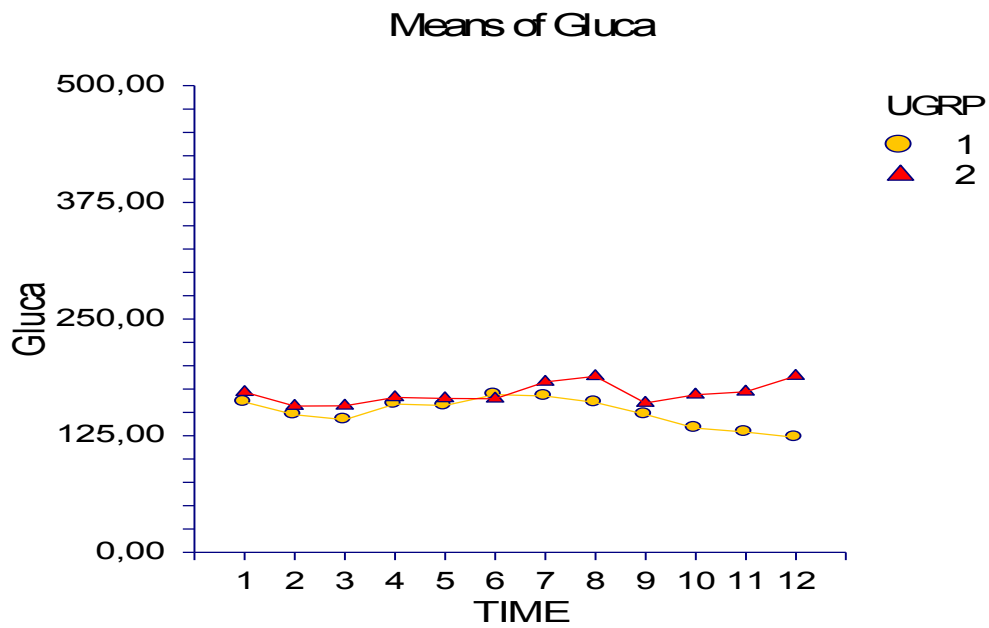


Abbildung 41: ANOVA der Mittelwerte der arteriellen Glukose [mg/dl]

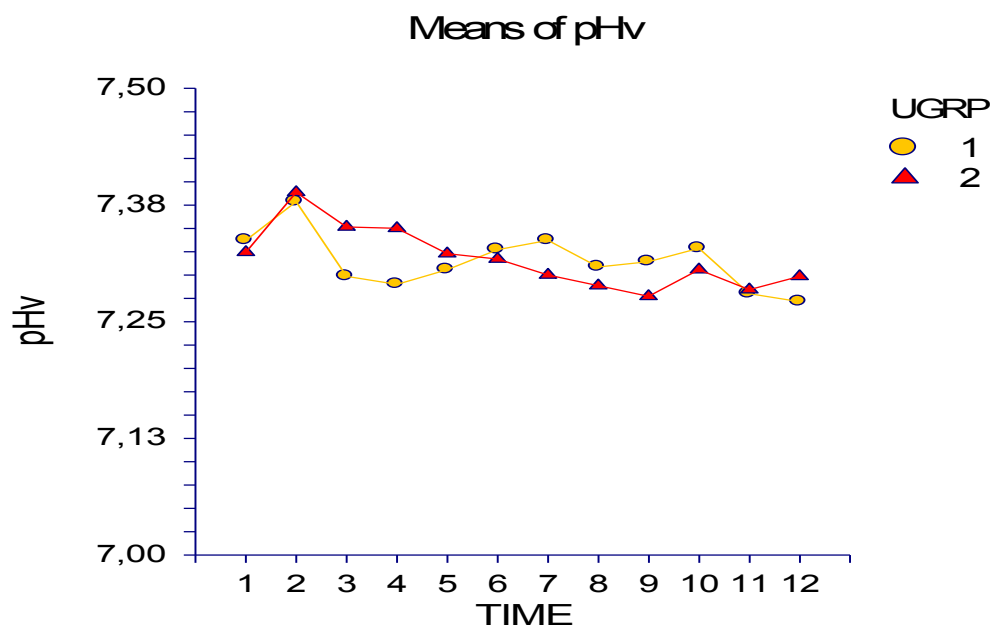
 $p = 0.777154$ 

Abbildung 42: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen pH

 $p = 0.835926$

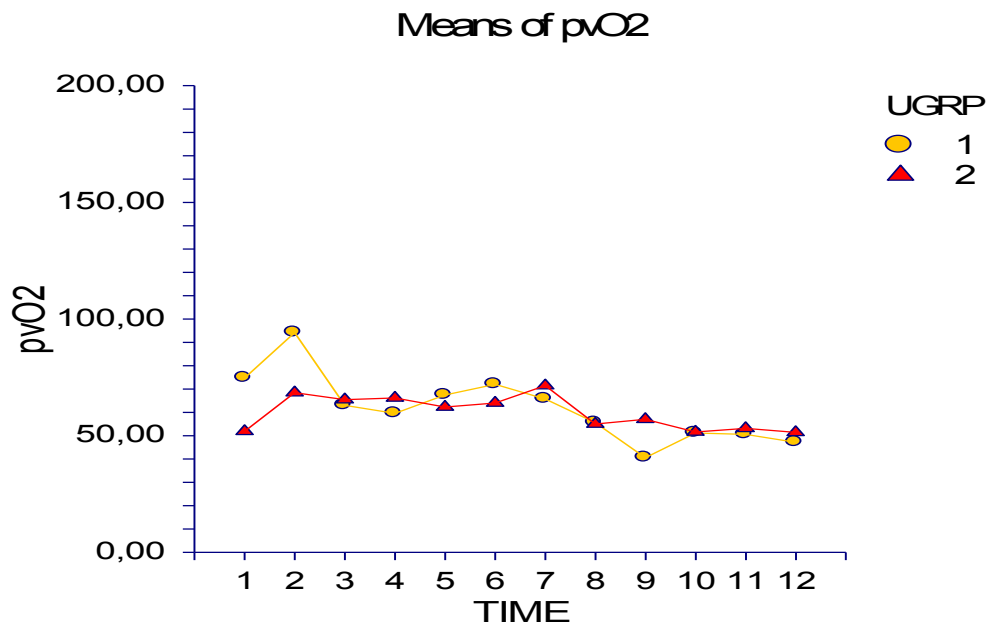


Abbildung 43: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Sauerstoff-Partialdruckes (pvO₂)[mmHg]

$p = 0.221042$

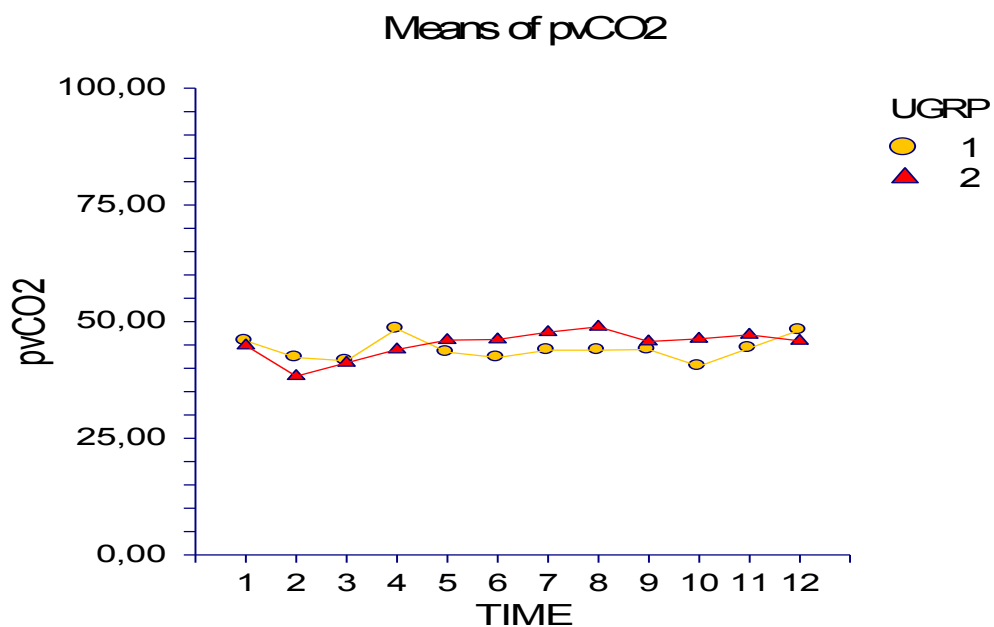


Abbildung 44: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Kohlendioxid-Partialdruckes (pvCO₂) [mmHg]

$p = 0.917912$

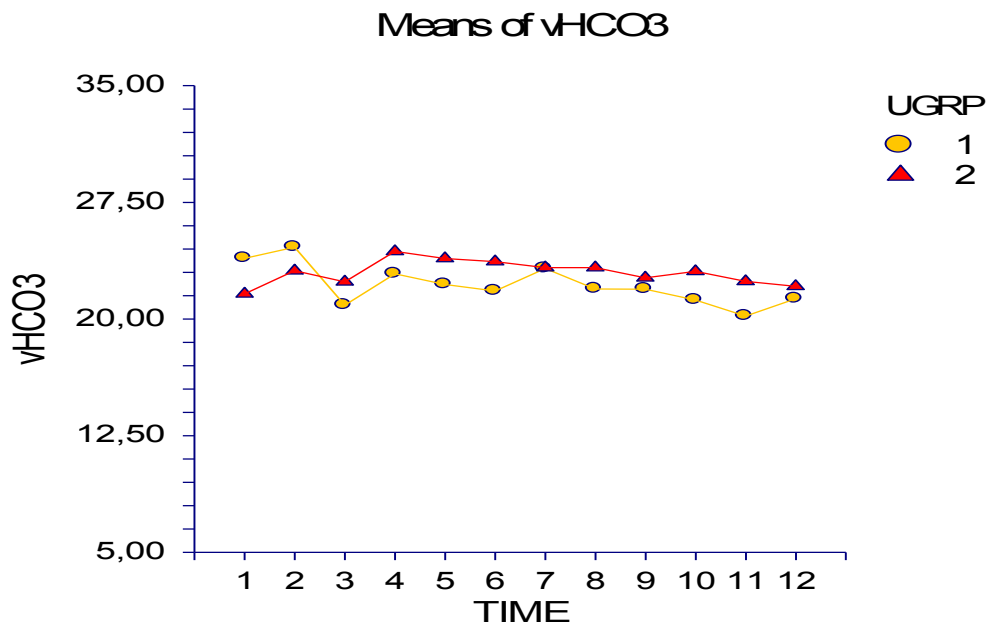


Abbildung 45: ANOVA der Mittelwerte der zentralvenösen Bikarbonates (vHCO₃⁻) [mmHg]

$p = 0.552895$

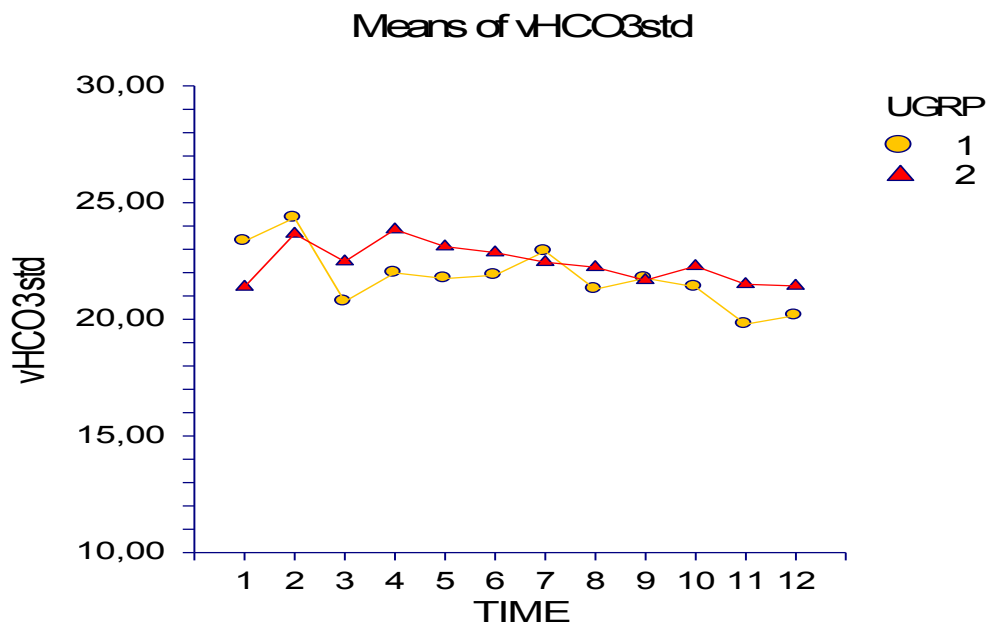


Abbildung 46: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Standard-Bikarbonates (vHCO₃std) [mmHg]

$p = 0.547708$

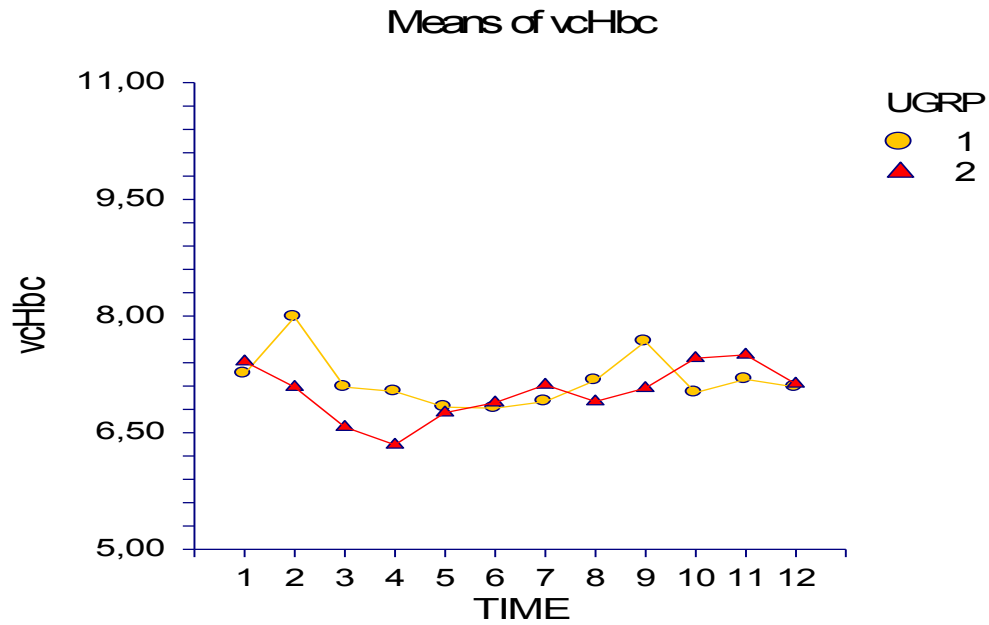


Abbildung 47: ANOVA der Mittelwerte der zentralvenösen zerebralen Hämoglobin-Konzentration (vcHbc) [%]

$p = 0.743422$

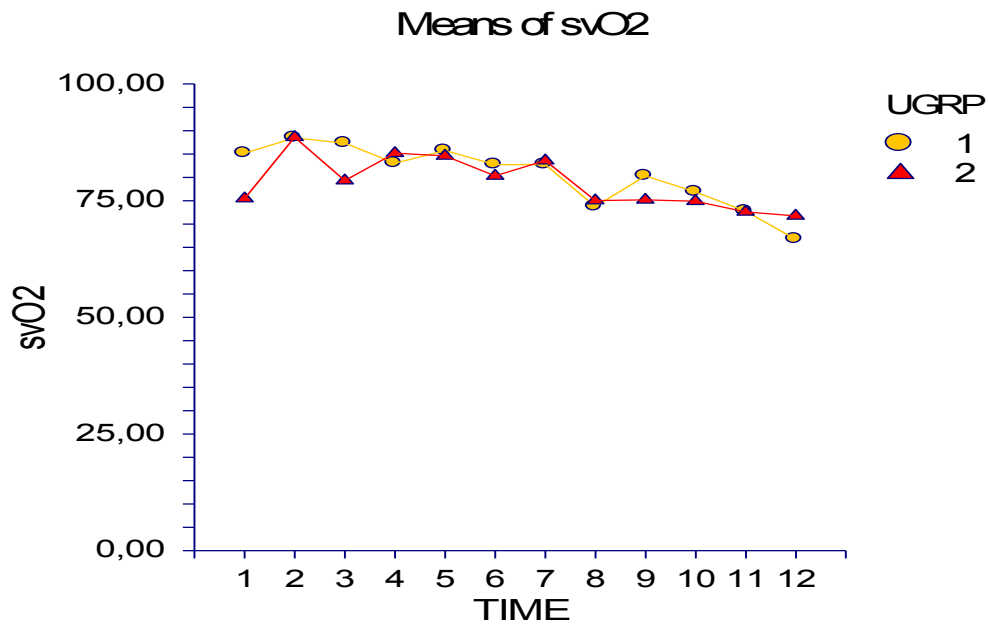


Abbildung 48: ANOVA der Mittelwerte der zentralvenösen Sauerstoff-Sättigung (svO₂) [%]

$p = 0.981774$

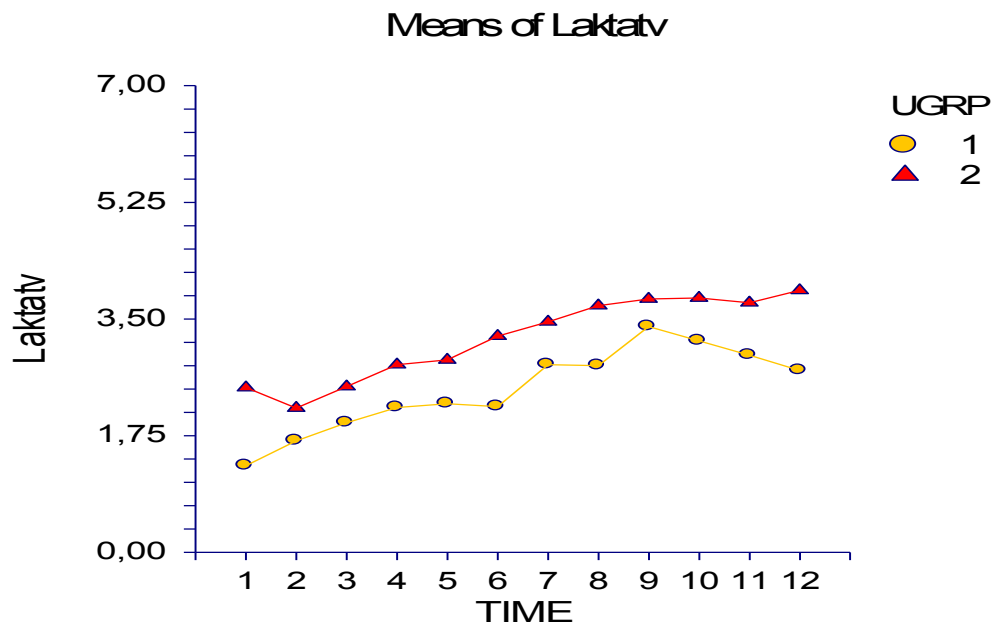


Abbildung 49: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Laktates [mmol/l]

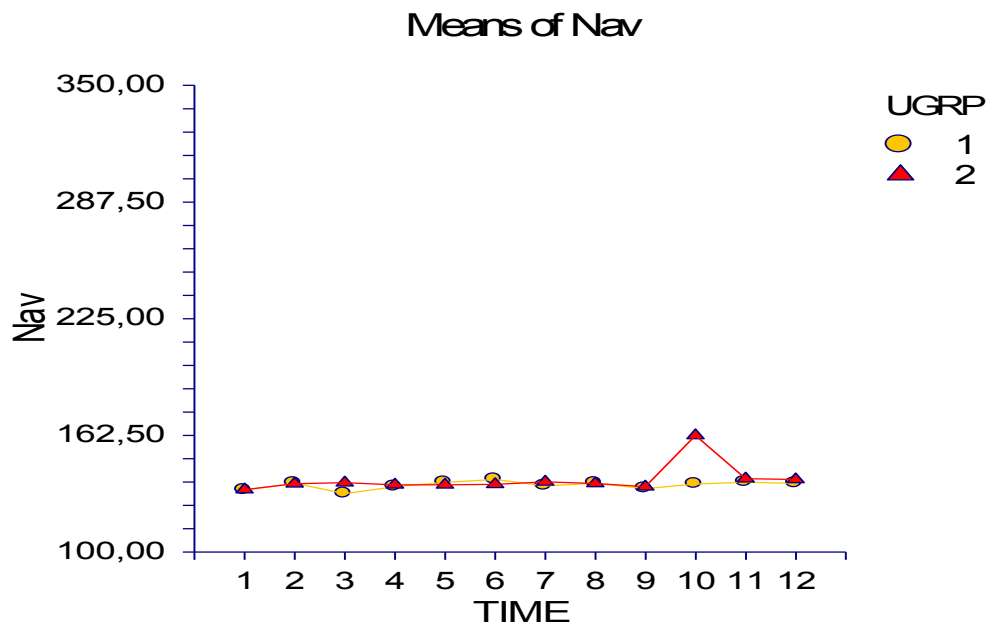
 $p = 0.860382$ 

Abbildung 50: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Natriums [mmol/l]

 $p = 0.500174$

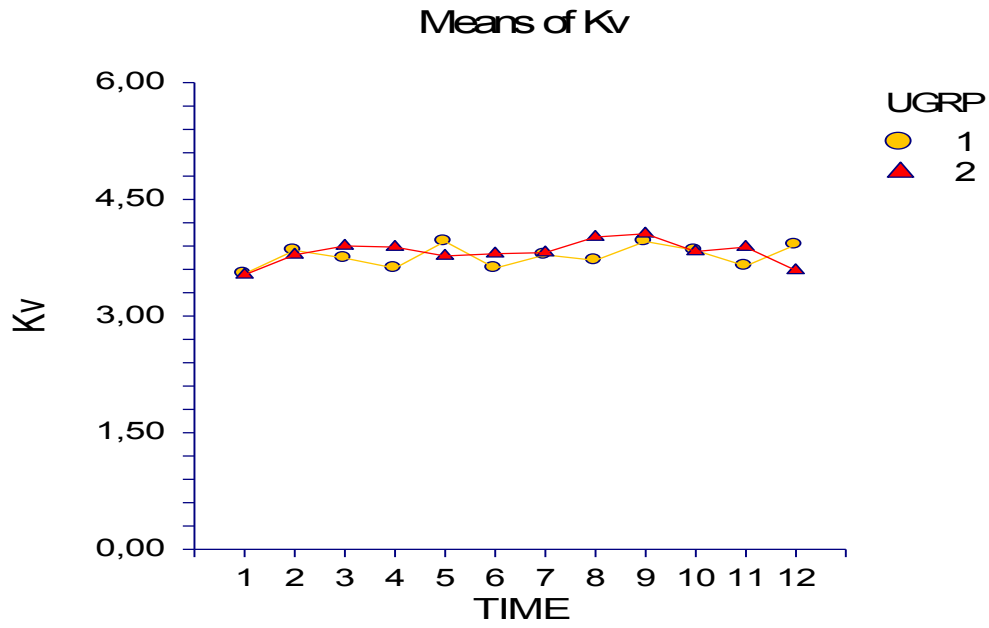


Abbildung 51: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Kaliums [mmol/l]

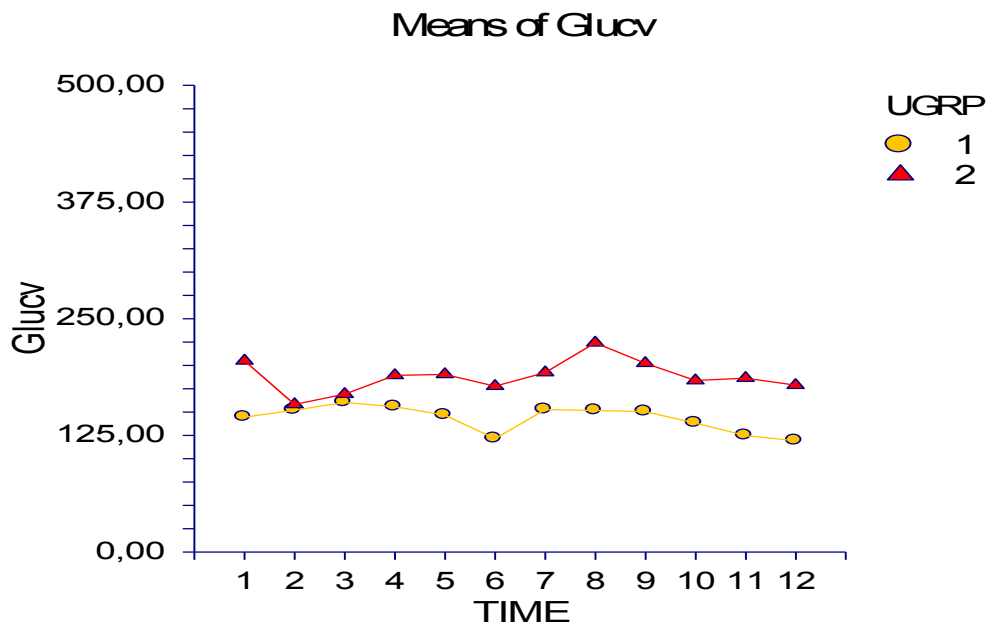
 $p = 0.867784$ 

Abbildung 52: ANOVA der Mittelwerte der zentralvenösen Glukose [mg/dl]

 $p = 0.794820$

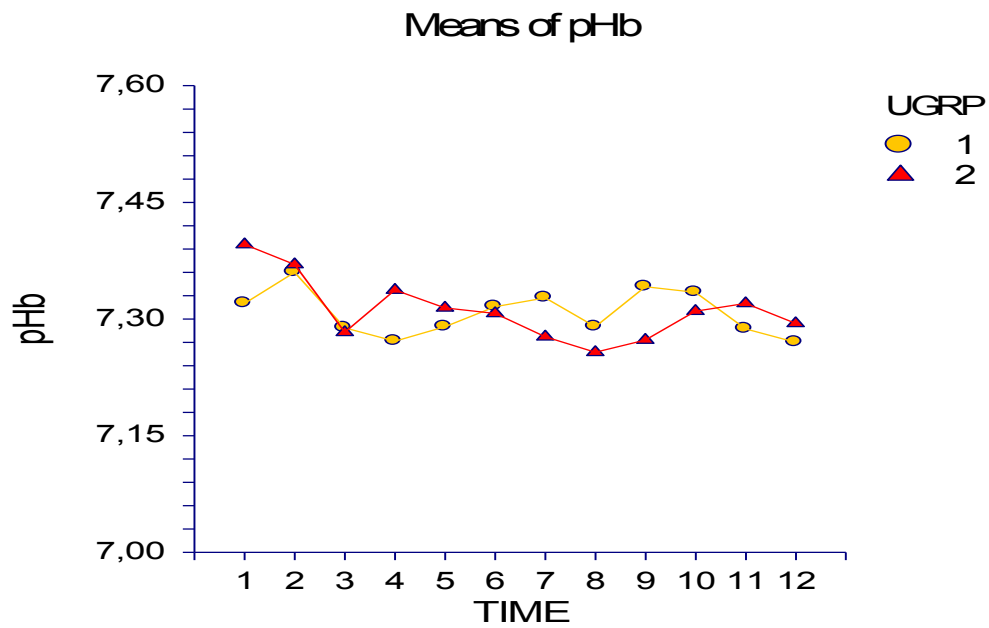
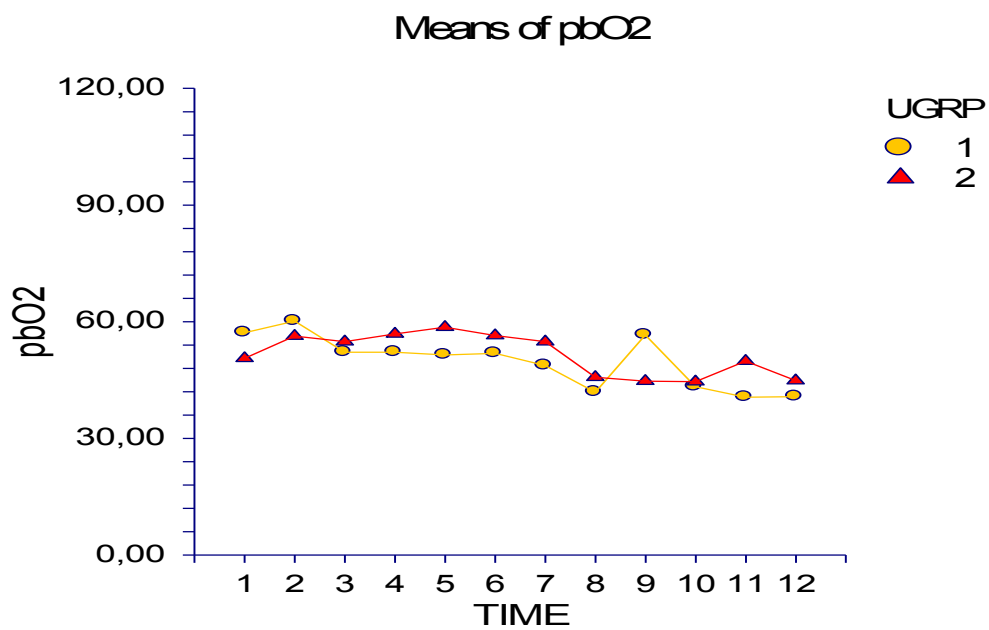


Abbildung 53: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen pH

 $p = 0.253630$ Abbildung 54: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Sauerstoff-Partialdruckes (pbO₂) [mmHg] $p = 0.535595$

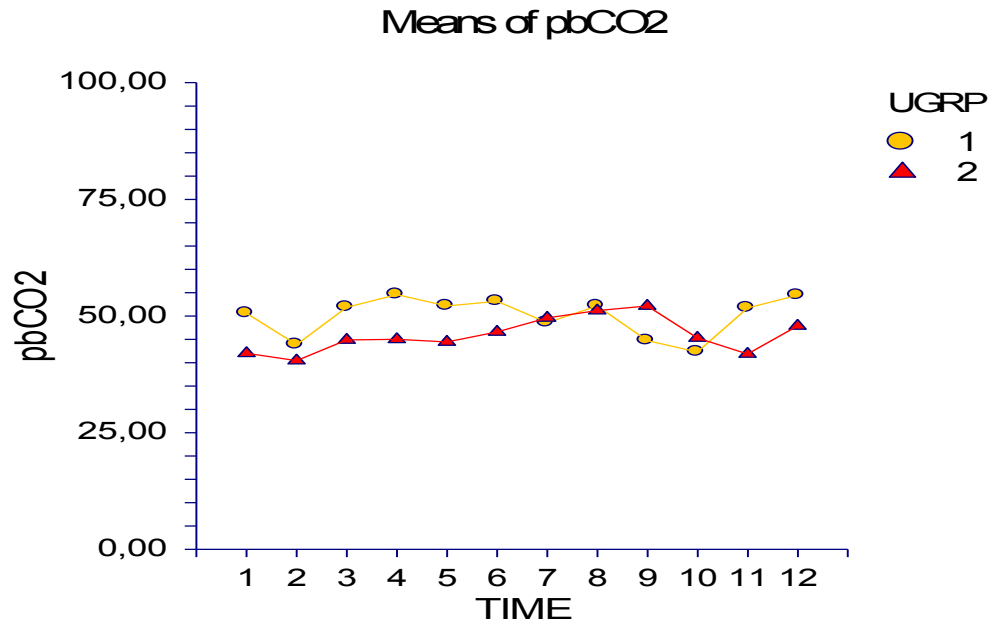


Abbildung 55: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Kohlendioxid-Partialdruckes (pbCO₂) [mmHg]

$p= 0.258544$

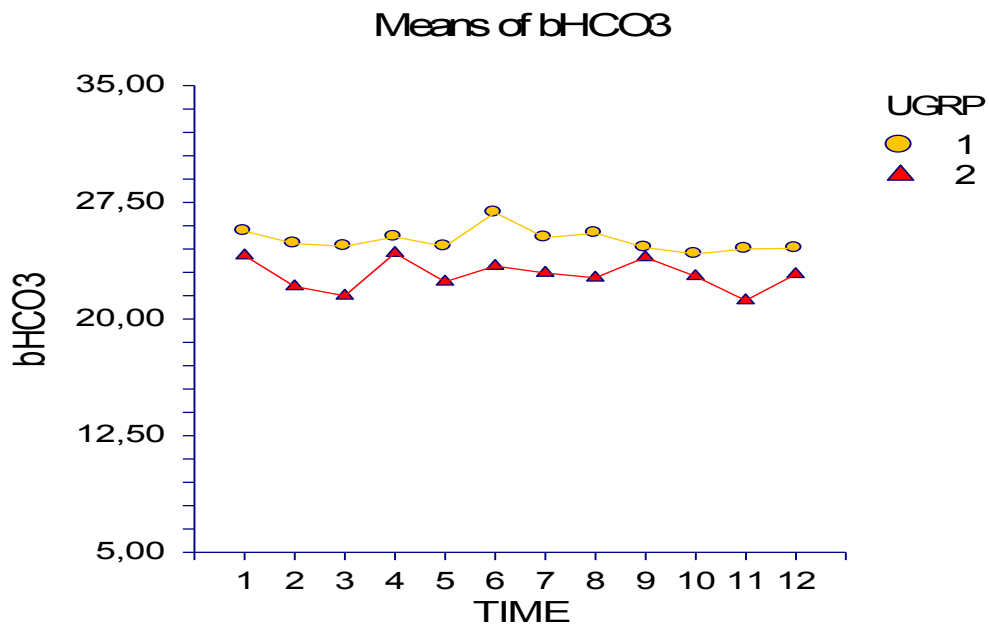


Abbildung 56: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Bikarbonates (bHCO₃⁻) [mmol/l]

$p= 0.887283$

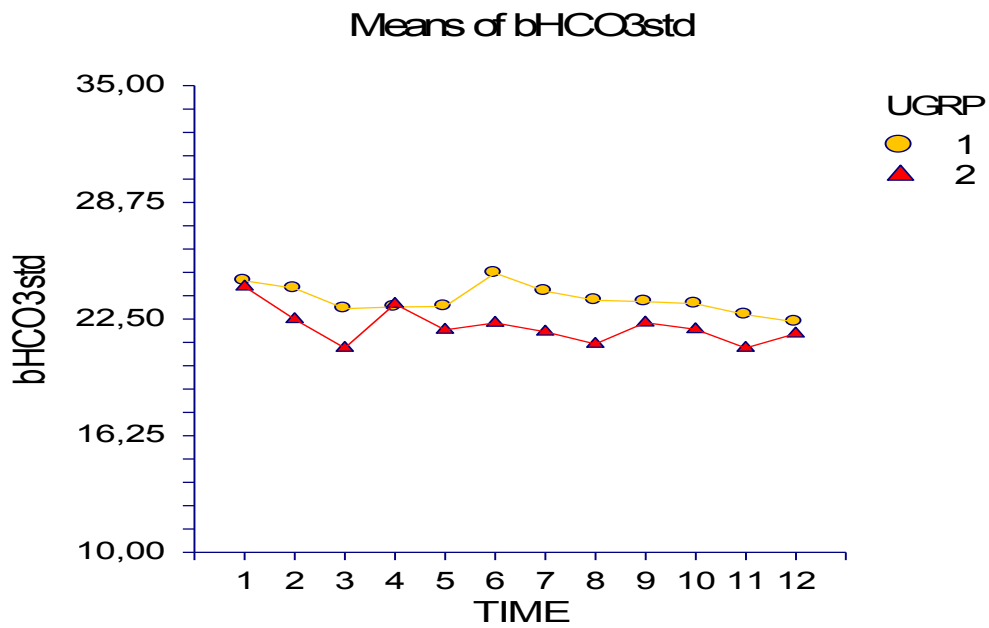


Abbildung 57: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Standard-Bikarbonates (HCO₃std) [mmol/l]

$p = 0.852884$

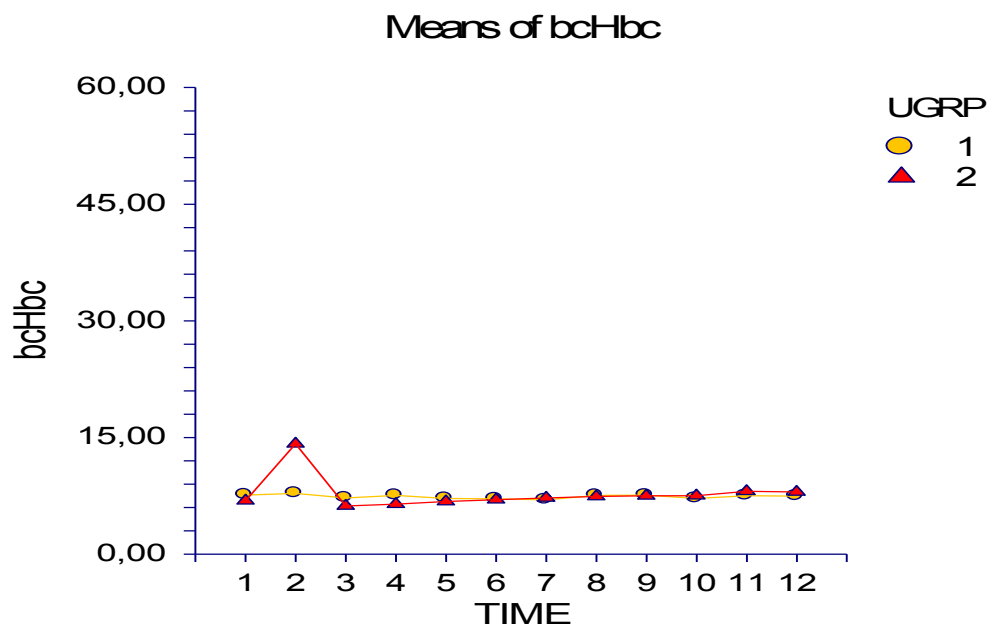
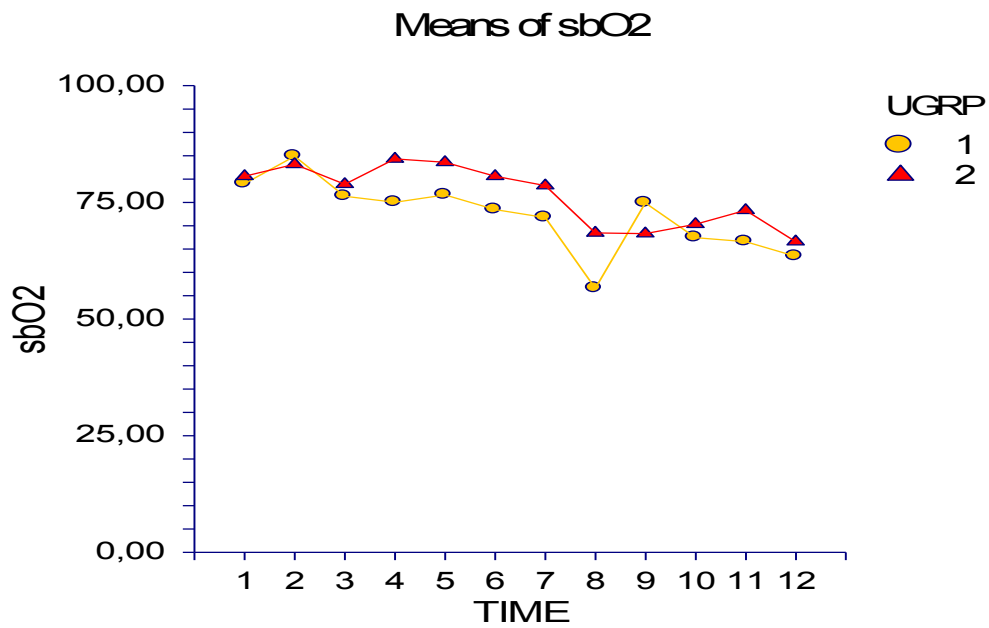


Abbildung 58: ANOVA der Mittelwerte der venös-intrakraniellen zerebralen Hämoglobin-Konzentration (bcHbc) [g/dl]

$p = 0.698294$

Abbildung 59: ANOVA der Mittelwerte der venös-intrakraniellen Sauerstoff-Sättigung (sbO₂) [%]

p= 0.922284

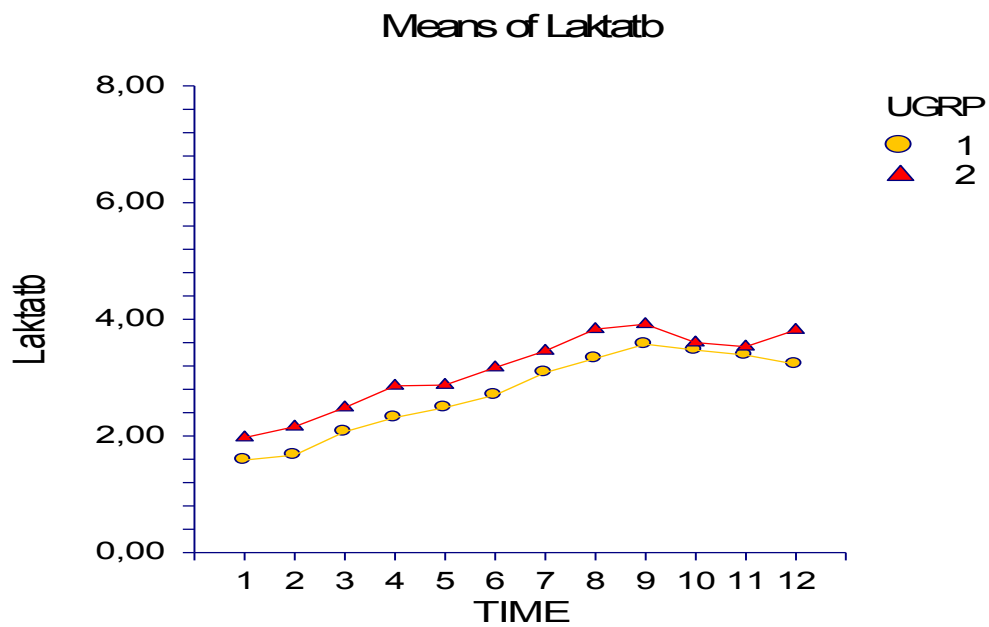


Abbildung 60: ANOVA der Mittelwerte des intrakraniellen Laktates [mmol/l]

p= 0.999249

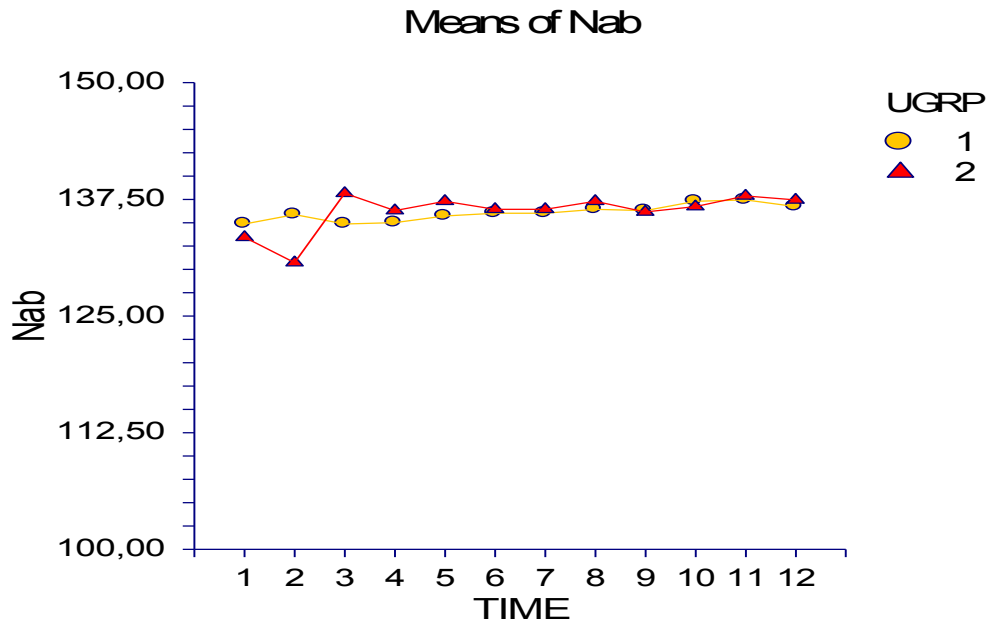


Abbildung 61: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Natriums [mmol/l]

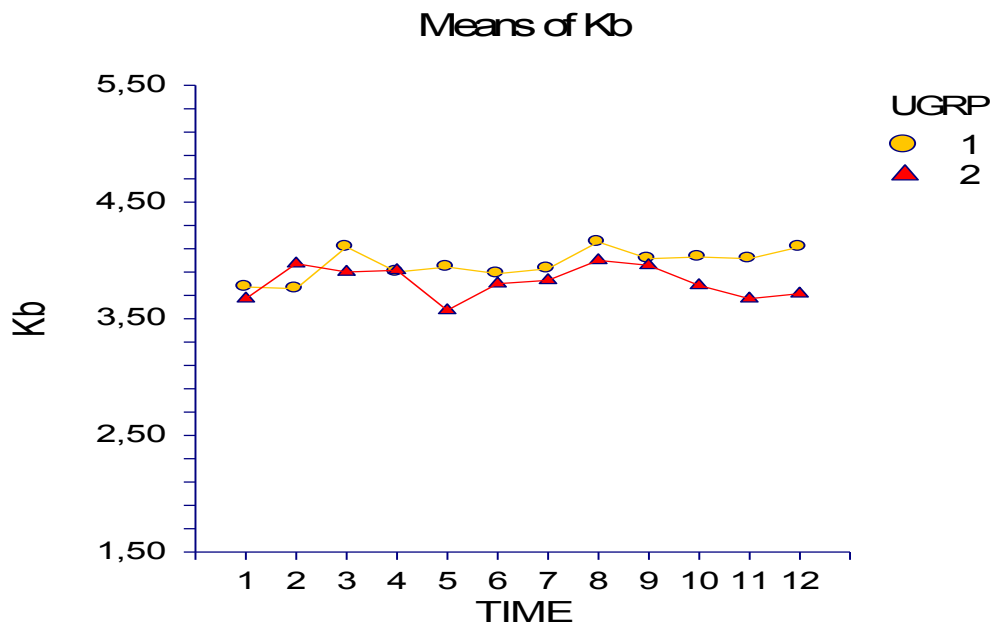
 $p = 0.504296$ 

Abbildung 62: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Kaliums [mmol/l]

 $p = 0.721773$

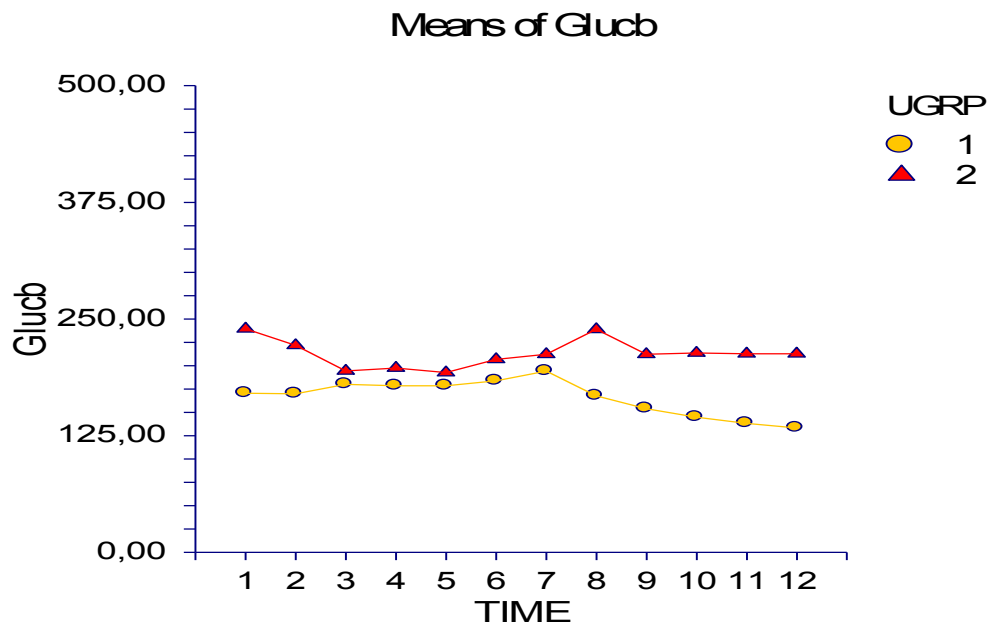


Abbildung 63: ANOVA der Mittelwerte der venös-intrakraniellen Glukose [mg/dl]

$p= 0.841304$

12.2.1 Interpretation der Blutgase – Elektrolyt – und Metaboliten – Baseline – Werte

In Tabelle 10 werden Blutgas – Elektrolyt – und Metaboliten – Baseline – Werte dargestellt. In Bezug auf die Blutgas- und Elektrolytwerte konnten wir bei einem Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 2 keine Unterschiede und somit statistische Signifikanz nachweisen.

Die Laktatwerte (arterielle, zentralvenös und intrakraniell) in der Gruppe mini-ECC tendierten zu einem geringeren Anstieg als in der Gruppe konventionelle EKZ und im gesamten zeitlichen Verlauf während der EKZ waren die Konzentrationen in der Gruppe mini-ECC geringer.

Laktatkonzentration(mmol/l)	Mini - ECC	Konv. EZ
arteriell	1.19 ± 0.22	1.77 ± 0.22
zentral-venös	1.3 ± 0.25	2.47 ± 0.25
intrakranielle-venös	1.97 ± 0.26	1.97 ± 0.26

Tabelle 9: Mini-ECC vs. konventionelle EZ Laktatkonzentrationen

Tendenziell, und vor allem bei den zentral-venösen Messergebnissen (Gruppe 1: 74.71 ± 7.44 mmHg, Gruppe 2: 51.86 ± 7.44 mmHg), war der Sauerstoff-Partialdruck im Blut unter Anwendung der mini-ECC höher. Arterielle Glukosewerte lagen in der Gruppe mini-ECC bei 149,71 ± 25,65 mg/dl und in der Gruppe konv. ECC bei 170,13 ± 25,65 mg/dl. Ab der Reperfusion stieg die arterielle Glukosekonzentration in der Gruppe 2 stetig an. Bei der konv. ECC hingegen kam es in der Reperusionsphase zu einem Absinken der Glukosekonzentration. Zentralvenös (Gruppe 1: 144.57 ± 18.16 mg/dl; Gruppe 2: 204.86 ± 18.16 mg/dl) und venös-intrakraniell (Gruppe1: 170.43 ± 24.80 mg/dl; Gruppe2: 239.43 ± 24.80 mg/dl) konnten erheblich größere Unterschiede der Glukosewerte nachgewiesen werden jedoch eine Signifikanz zu erreichen.

12.3 Organspezifische pO₂ und pCO₂ Messergebnisse

12.4 Myokard

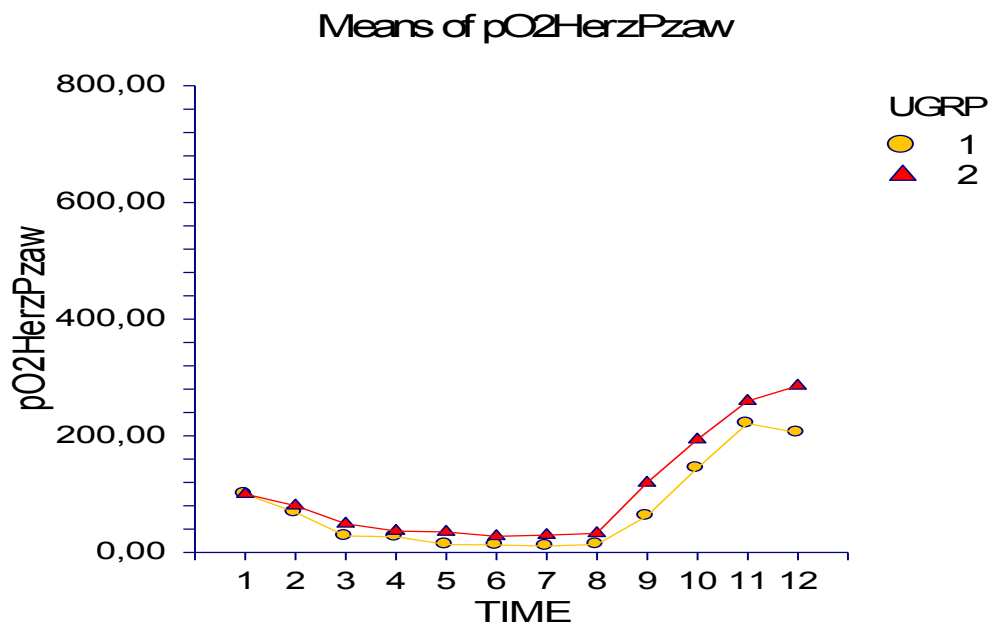


Abbildung 64: ANOVA der Mittelwerte des Sauerstoff-Partialdruckes im Myokard

$p = 0.997411$

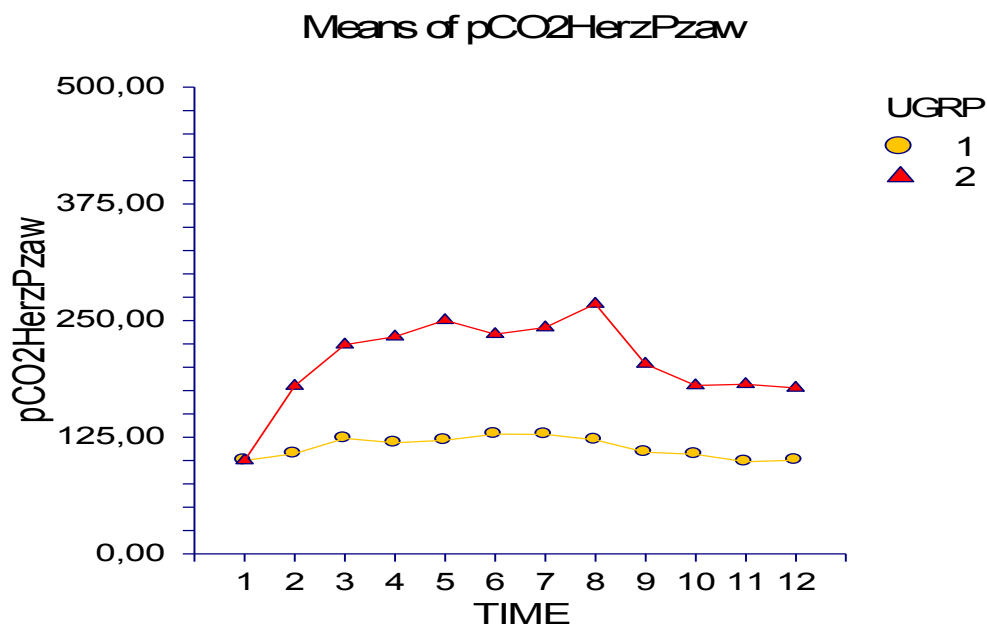


Abbildung 65: ANOVA der Mittelwerte des Kohlendioxid-Partialdruckes im Myokard

$p = 0.238669$

12.4.1 Myokard: Interpretation der pO₂ und pCO₂ Messergebnisse

Wir konnten durch die organspezifischen Messungen anhand der optochemischen Sonden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des O₂ - Partialdrucks im Myokard nachweisen. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 konnte am Messpunkt T 2 (nach aortic cross clamping) eine deutliche Reduktion des pO₂, sowie zu Messpunkt T 9 (Beginn der Reperfusion), ein Anstieg des pO₂ festgestellt werden. Im nahezu gesamten zeitlichen Verlauf (ab Messpunkt T2) zeigten sich geringfügig höhere O₂- Partialdruckwerte in der Gruppe konventionelle EKZ und demnach auch deutlich höhere CO₂ -Partialdruckwerte.

12.5 Cerebrum

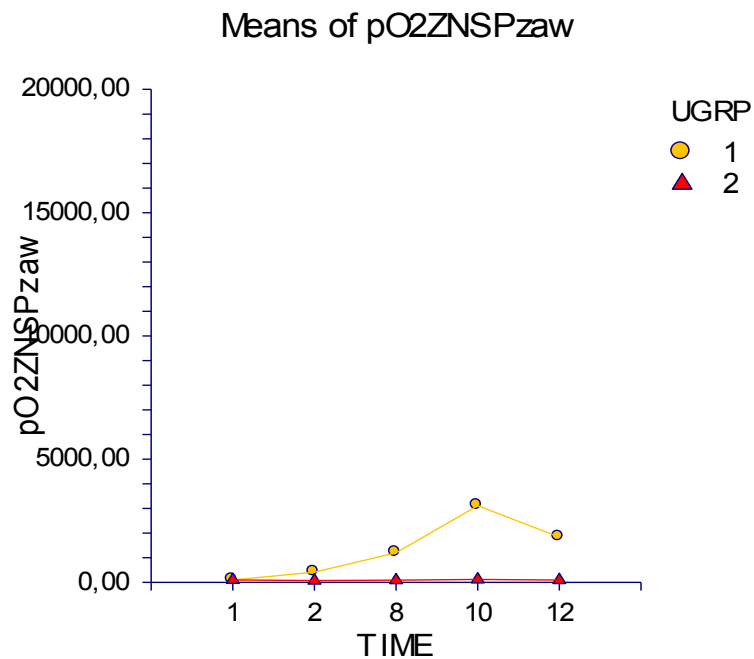


Abbildung 66: ANOVA der Mittelwerte des Sauerstoff - Partialdruckes im Gehirnparenchym

$p=0.016701^*$

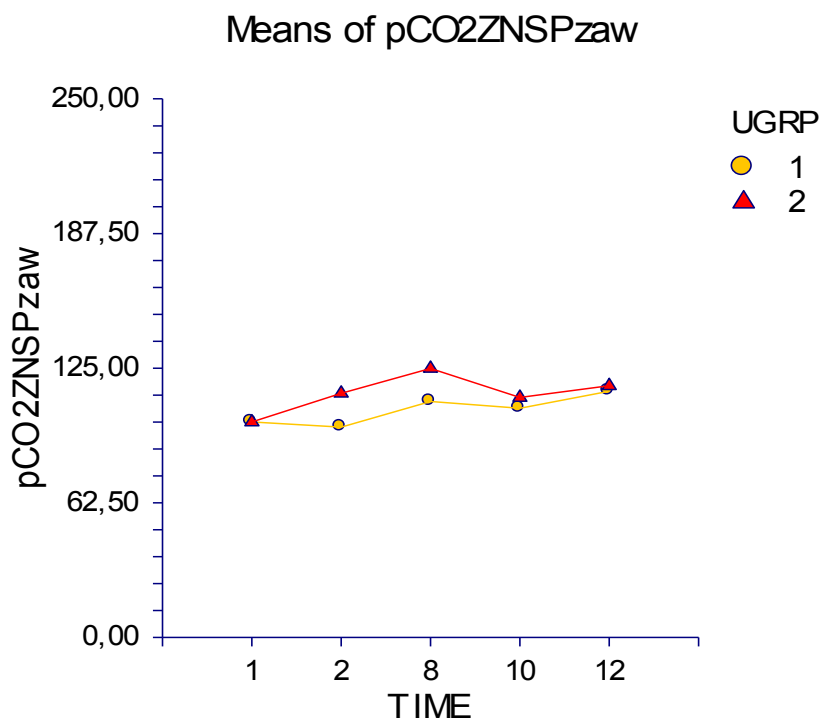


Abbildung 67: ANOVA der Mittelwerte des Kohlendioxid-Partialdruckes im Gehirnparenchym

$p=0.743158$

12.5.1 ZNS: Interpretation der pO₂ und pCO₂ Messergebnisse

Im Gehirnparenchym konnte ab dem Messzeitpunkt T2 (Setzen der Aortenklemme) ein Anstieg der pO₂-Werte beobachtet werden mit einem Maximal pO₂ - Wert am Messpunkt T10 (30 min nach Öffnung der Aortenklemme). Ab dem Messzeitpunkt T10 kam es zum kontinuierlichen Abnehmen des pO₂ bis T12 (30 min nach Rezirkulation: Versuchsende) in der Gruppe mini-ECC. Es konnten im Verlauf deutlich höhere pO₂-Werte und somit eine bessere Organperfusion des Cerebrums mit einer Signifikanz von $p=0.016701^*$ in Gruppe 1 als in Gruppe 2 registriert werden.

Die pCO₂ Werte waren anfänglich in der Gruppe konventionelle EKZ höher als in der Gruppe mini-ECC ab dem Zeitpunkt T10 glichen sich die beiden Werte an. Im Vergleich der Gruppe 1 und 2 konnten wir keine statistische Signifikanz bezüglich der pCO₂ - Werte dokumentieren.

13. Diskussion

13.1 Eignung der Versuchstiere zum tierexperimentellen Versuch

Die 14 mini-pigs, die uns für unseren tierexperimentellen Versuch zur Verfügung gestellt wurden, erwiesen sich als passendes Modell für den Zweck unseres Tierexperimentes. Das System wurde auf die kleinen Versuchstiere reduziert. Da wir den Stellenwert des mini-ECC-Systems in der kongenitalen pädiatrischen Kardiochirurgie evaluieren wollten, eigneten sich die neugeborenen Schweine vor allem wegen ihrer dem Menschen ähnlichen Anatomie und Physiologie. Schweine gelten nach wie vor als standardisierte Tiermodelle, da die anatomischen Unterschiede zwischen den Zwergschweinen und dem Menschen minimal sind. Sie haben nicht nur einen hohen Stellenwert in der Transplantationsmedizin, sondern gewinnen aufgrund ihrer ähnlichen Gefäßanatomie und des ähnlichen Blutgerinnungs- und Fibrinolyseystems zunehmend an Bedeutung auf dem Gebiet der Kinderherzchirurgie. Es kommen im Rahmen wissenschaftlicher Studien ca. 12.000 bis 16.000 Schweine pro Jahr zum Einsatz[136, 137].

13.2 Limitierungen des Versuchs

Obwohl dieses Experiment eine geringe Anzahl an Tieren (n=14) beinhaltet sind die Ergebnisse statistisch signifikant sodass wir eine vernünftige Konklusion daraus schließen konnten. Um ein größeres Ausmaß an statistischer Signifikanz zu erreichen, könnte in nachfolgenden Experimenten eine größere Anzahl an Versuchstieren angedacht werden.

13.3 Experimentelle Versuchsergebnisse

13.3.1 Organspezifische Messungen: pO_2 und pCO_2 im Gehirnparenchym

Wir konnten mit unserem tierexperimentellen Versuch beweisen, dass in der Gruppe, die unter Verwendung des mini-ECC-Systems operiert wurden, die gemessenen Sauerstoffpartialdrücke signifikant höhere Werte annahmen als bei der Gruppe konventioneller EKZ. Infolgedessen waren die Kohlendioxid-Partialdrücke in Gruppe der geschlossenen EKZ niedriger, als bei den Messwerten der Gruppe offenen konventionellen EKZ. Eine gesteigerte Laktatkonzentration ist ein indirekter metabolischer Marker für zellulären Stress und stellt den besten Routinemarkers für die Bewertung des globalen zellulären Metabolismus dar. Der Anstieg der Laktatkonzentration spiegelt das Ausmaß der Gewebshypoxie und der metabolischen Azidose wider.

Die Laktatwerte waren im gesamten zeitlichen Verlauf in der Gruppe konventionelle EKZ höher als bei mini – ECC. Nur zur Beginn der Rezirkulationsphase nahmen die Laktatwerte der beiden Versuchsgruppen ähnliche Werte an. Die Tauglichkeit der fotochemischen Sonden im Rahmen der kontinuierlichen exakten Online-Laktatbestimmung konnten wir

überprüfen und kamen zu dem Ergebnis, dass die Anwendung auch im klinischen Gebrauch sinnvoll wäre.

Biancari et al. untersuchten in einer Metaanalyse, die randomisierten Vergleiche der mini-ECC und der konventionellen EKZ. Sie konnten beweisen, dass unter Verwendung der mini-ECC die Hämodilution geringer, weniger postoperative Drainageverluste, geringerer Transfusionsbedarf, schnellere Extubation und ein geringeres postoperatives Pumpversagen vorliegt. Außerdem zeigten sich niedrigere CRP-, Troponin T- und Kreatinkinasewerte, niedrigere TNF α – und geringere Interleukinwerte. Aus diesen Studien konnte gefolgert werden, dass die mini-ECC-Systeme ein weitaus geringeres Risiko für zerebrale Embolien und somit der Gefahr eines Insults vorweisen[138]. Wir konnten mit unserem Versuch ähnliche Konklusionen schließen sodass die mini-ECC-Systeme in Zukunft eine sichere Alternative zum konventionellen System darstellen werden. Nicht nur das herabgesetzte Embolierisiko, sondern auch die im gesamten Verlauf gemessenen höheren pO₂-Werte in der mini-ECC-Gruppe, validierten die Vorteile des geschlossenen Systems im Vergleich zum offenen. Die gemessenen Ergebnisse mittels der optochemischen Sensoren bewiesen, dass die minimierten ECC-Systeme qualitativ hochwertige Organperfusionen ermöglichen und für die klinische Anwendung bei Patienten geeignet sind.

14. Literaturverzeichnis

1. Assmann A, F.P., *Minimierte extrakorporale Zirkulation: Aktuelle Studienlage zum Einsatz minimierter HLM-Systeme*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2009. **23**: p. 4: 229-234.
2. Patel NC, G.A., Jackson M, et al., *The effect off-pump coronary artery bypass surgery on in-hospital mortality and morbidity*. Eur J Cardiothorac Surg., 2002. **22**: p. 255-60.
3. Wildhirt SM, S.C., Egi K, et al, *Reduction of systemic and cardiac adhesion molecule expression after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting*. Shock, 2001. **16**: p. 1:55-9.
4. C, S., *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*. Vol. 2. 2007: Steinkopff Darmstadt. p. 1-5.
5. al., B.A.e., *Continuous oxygen monitoring in subcutaneous adipose tissue using microdialysis*. Analytica Chimica Acta, 2006. **573-574**: p. 48-56.
6. http://martinwagner.name/PiCCOplus_export.pdf.
7. RJ, T., *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. Vol. 2. 2005, Lengerich: Pabst. 257-264.
8. Ziemer G, H.A., *Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. Vol. 3. Auflage. 2010, Berlin: Springer. p. 103-104.
9. Johnell M, E.G., Larsson R, et al., *Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **124**: p. 321-32.
10. Wendel HP, Z.G., *Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1999. **16**: p. 342-350.
11. Reber D, B.D., Klak K, et al., *Anwendung einer miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine bei koronarchirurgischen Eingriffen am schlagenden Herzen*. Kardiotechnik, 2009. **1**: p. 11-15.
12. Svenmarker S, S.E., Karlsson T, et. al., *Neurological and general outcome in low-risk coronary artery bypass patients using heparin coated circuits*. Cardiothorac Surg, 2001. **19**: p. 47-53.
13. Larm O, e.a., *A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue*. Biomat Med Dev Art Org, 1983. **11**: p. 161-8.
14. www.medtronic.com.
15. Guyan W, B.D., Janet M, et al. , *The Efficacy of an Intraoperative Cell Saver During Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Trials*. Anesthesia&Analgesia 2009: p. 320.
16. Albes JM, S.I., Kaluza M, et al., *Physiological coagulation can be maintained in extracorporeal circulation by means of shed blood separation and coating*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126(5)**: p. 1504-1512.
17. Schmid C, P.A., *Leitfaden Extrakorporale Zirkulation*. Vol. 2. 2011, Heidelberg: Springer. 53.
18. Schmid C, P.A., *Leitfaden Extrakorporale Zirkulation*. Vol. 2. 2011, Heidelberg: Springer. p. 77-78.
19. Tuman KJ, M.C.R., Najafi H et al. , *Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations*. J Thoracic Cardiovasc Surg, 1992: p. 104:1510-1517.
20. Tu JV, J.S., Naylor CD, *Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery (Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario)* Circulation, 1995. **91**: p. 677-685.
21. Hammermeister KE, B.C., Johnson R et al. , *Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery*. Circulation, 1990. **82**: p. IV-380-VI-389.
22. Weintraub WS, J.E., Craver J, *Determinants of prolonged length of hospital stay after coronary bypass surgery*. Circulation 1989. **80**: p. 276-284
23. Tu JV, M.C., Levinton C et al., *A predictive index for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery*. Can med Assoc J, 1994. **151**: p. 177-185.

24. Roach GW, K.M., Mangano CM, et al. , *Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and Education Foundation Investigators.* . N Engl J Med, 1996. **335(25)**: p. 1857-1863.
25. Wolman RL, N.N., Aggarwal A., et al., *Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a group of extraordinary risk. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators.* Stroke, 1999. **30**: p. 514-522.
26. Gardner TJ, H.P., Manolio TA et al., *Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study.* . Ann Thorac Surg, 1985. **40**: p. 574-581.
27. Shaw PJ, B.D., Cartlidge NE, et al., *Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery.* Stroke, 1987. **18(4)**: p. 700-707.
28. Moller JT, C.P., Rasmussen LS, et al. , *Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD 1 study.(ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction).* . Lancet, 1998. **351(9106)**: p. 857-861.
29. Weintraub WS, W.N., Jones EL, et al., *Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. Differences between men and women.* Circulation, 1993. **88(Part2)**: p. 79-86.
30. Jones EL, W.W., Craver Jm, et al., *Coronary bypass surgery: Is the operation different today?* J Thoracic Cardiovasc Surg, 1991. **101**: p. 108-115.
31. He GW, A.T., Ryan WH, et al., *Determinants of operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. Emphasis on the influence of internal mammary artery grafting on mortality and morbidity.* J Thoracic Cardiovasc Surg, 1994. **108**: p. 73-81.
32. Berens ES, K.N., Murphy SF, et al., *Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery.* J Vasc Surg 1992. **15**: p. 313-323.
33. Mickleborough LL, T.Y., Maruyama H et al., *Is sex a factor in determining operative risk for aortocoronary bypass graft surgery?* Circulation, 1995. **92(Suppl 2)**: p. II-80-II-84.
34. Wareing TH, D.-R.V., Daily BB, et al., *Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients.* Ann Thorac Surg, 1993. **55**: p. 1400-1408.
35. Ricotta JJ, F.G., Castilone A, et al., *Risk factors for stroke after cardiac surgery: Buffalo cardiac-cerebral study group.* J Vasc Surg, 1995. **21**: p. 359-364.
36. Rao V, C.G., Weisel RD, et al., *Risk factors for stroke following coronary bypass surgery.* J Card Surg, 1995. **10**: p. 468-474.
37. McKhann GM, G.M., Borowicz LM Jr, et al., *Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients.* Ann Thorac Surg, 1997. **63(2)**: p. 516-521.
38. Price TR, M.T., Kronmal RA, et al., *The Cardiovascular Health Study. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults.* Stroke, 1997. **28**: p. 1158-1164.
39. I, S., *A review on blood pressure and ischaemic white matter lesions.* Dement Geriatr Cogn Disord, 1998. **9(Suppl 1)**: p. 13-18.
40. Matsushita K, K.Y., Nagatsuka K, et al., *Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients.* Hypertension, 1994. **23(5)**: p. 565-568.
41. Ferruci L, G.J., Salive ME, et al., *Cognitive impairment and risk of stroke in the older population.* J Am Geriatr Soc 1996. **44(3)**: p. 237-241.
42. Verneer SE, P.N., den Heijer T, et al., *Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline.* N Engl J Med, 2003. **348(13)**: p. 1215-1222.
43. JM, M., *Hypothermic cardiopulmonary bypass: time for a more temperate approach?* Canadian Journal of Anesthesia, 1995. **42**: p. 663.
44. Borowicz LM, G.M., Selnes OA *Neuropsychologic change after cardiac surgery: A critical review.* Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 1996. **10**: p. 105.
45. Hogue CW, L.R., Hershey T, et al., *Gender influence on cognitive function after cardiac operation.* Ann Thorac Surg, 2003. **76(4)**: p. 1119-1125.

46. Hogue CW Jr, B.B., Pieper KS, et al., *Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report*. Circulation, 2001. **103(17)**: p. 2133-2137.
47. Breuer AC, F.A., Hanson MR, et al., *Central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery: prospective analysis of 412 patients*. Stroke, 1983. **14**: p. 682-687.
48. Redmond JM, G.P., Goldsbrough MA, et al., *Neurologic injury in cardiac surgical patients with a history of stroke*. Ann Thorac Surg, 1996. **61(1)**: p. 42-47.
49. Shaw PJ, B.D., Cartlidge NEF, et al., *Early neurological complications of coronary artery bypass surgery*. Br Med J, 1985. **291 (6506)**: p. 1384-1387.
50. Shaw PJ, B.D., Cartlidge NE, et al., *Early neurological complications of coronary artery bypass surgery*. Br Med J.
51. Aberg T, R.G., Tyden H., *Cerebral damage during open-heart surgery*. Scand J Thoracic Cardiovasc Surg 1987. **21**: p. 159-163.
52. Sotaniemi KA, M.H., Hokkanen TE, *Long-term cerebral outcome after open-heart surgery. A five-year neuropsychological follow-up study*. Stroke, 1986. **17(3)**: p. 410-416.
53. Savageau JA, S.B., Jenkins CD, et al., *Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. II. A six-month reassessment*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1982. **84(4)**: p. 595-600.
54. Newman MF, C.N., Blumenthal JA, et al., *Predictors of cognitive decline after cardiac operation*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**: p. 1326-1330.
55. Mora CT, H.M., Weintraub CS, et al., *The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **112(2)**: p. 514-522.
56. Mc Lean RF, W.B., Naylor S, et al., *Cardiopulmonary Bypass, temperature, and central nervous system dysfunction*. Circulation, 1994: p. 90:II-250-II255.
57. Vingerhoets G, V.N.G., Vermassen F, et al., *Short-term and long-term neuropsychological consequences of cardiac surgery with extracorporeal circulation*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1997. **11(3)**: p. 424-431.
58. Mc Kjann GM, G.M., Borowicz LM Jr, et al., *Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one year prospective study*. Ann Thorac Surg, 1997. **63(2)**: p. 510-515.
59. Pugsley W, K.L., Paschalis C, et al., *The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning*. Stroke, 1994. **25**: p. 1393-1399.
60. van Dijk D, K.A., Diephuis JC, et al., *Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **120(4)**: p. 632-639.
61. Nathan HJ, W.G., Munson JL, et al., *Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial*. Circulation, 2001. **104: I-85-I-91**.
62. Hammon JW Jr, S.D., Kon ND, et al., *Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 1997. **63(6)**: p. 1613-1618.
63. Grigore AM, G.H., Mathew JP, et al., *The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery*. Anesthesia&Analgesia, 2002. **94(1)**: p. 4-10 table of contents.
64. Fearn SJ, P.R., Wesnes K, et al., *Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **121(6)**: p. 1150-1160.
65. Wagerle LC, R.P., Dahdah NS, et al., *Endothelial dysfunction in cerebral microcirculation during hypothermic cardiopulmonary bypass in newborn lambs*. J Thoracic Cardiovasc Surg, 1998. **115(5)**: p. 1047-1054.
66. Verrier ED, S.I., *Potential role of neutrophil anti-adhesion therapy in myocardial stunning, myocardial infarction, and organ dysfunction after cardiopulmonary bypass*. J Card Surg. **8(Suppl 2)**: p. 309-312.
67. JM, H., *Significance of the inflammatory response in brain ischemia*. Acta Neurochir Suppl, 1996. **66**: p. 27-31.

68. Elliot MJ, F.A., *Interaction between neutrophils and endothelium*. Ann Thorac Surg, 1993. **56**: p. 1503-1508.
69. Barbut D, Y.F., Lo YW, et al., *Determination of size of aortic emboli and embolic load during coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 1997. **63**: p. 1262-1267.
70. Barbut D, L.Y., Gold JP, et al., *Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay*. Ann Thorac Surg, 1997. **63(4)**: p. 998-1002.
71. Stump DA, R.A., Hammon JW, et al., *Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996. **10(1)**: p. 113-118.
72. Van der Linden J, C.-A.H., *When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial doppler study*. Ann Thorac Surg, 1991. **51**: p. 237-241.
73. Blauth C, A.J., Schulenberg WE, et al., *Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. Retinal microvascular studies in vivo with fluorescein angiography*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988. **95**: p. 668-676.
74. Blauth C, S.P., Newman S, et al., *Retinal microembolism and neuropsychological deficit following clinical cardiopulmonary bypass: comparison of membrane and bubble oxygenator. A preliminary communication*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1989. **3**: p. 135-139.
75. Javid H, T.H., Najafi H, et al., *Neurological abnormalities following open-heart surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1969. **58**: p. 502-509.
76. Steinberg GK, D.I.P.R., Mitchell RS, et al., *MR and cerebrospinal fluid enzymes as sensitive indicators of subclinical cerebral injury after open heart valve replacement surgery*. Am J Neuroradiol, 1996. **17(2)**: p. 205-212.
77. Hise JH, N.M., Schnitker JC, *Stroke associated with coronary artery bypass surgery*. Am J Neuroradiol, 1991. **12(5)**: p. 811-814.
78. Blossom GB, F.R., Bassett Js, et al., *Characteristics of cerebrovascular accidents after coronary artery bypass grafting*. Am Surg, 1992. **58**: p. 584-589.
79. Howard R, T.P., Russel WR., *Clinical features of ischemia in cerebral arterial border zones after periods of reduced cerebral blood flow*. Arch Neurol, 1987. **44**: p. 934-940.
80. Moody DM, B.W., Challa VR, et al., *Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**: p. 1304-1307.
81. Blauth CI, C.D., Webb BW, et al., *Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery*. J Thoracic Cardiovasc Surg, 1992. **103**: p. 1104-1112.
82. Wareing TH, D.-R.V., Barzilai B, et al., *Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. A strategy for detection and treatment*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **103**: p. 453-462.
83. Dewanjee MK, W.S., De D, et al., *Reduction of neutrophil margination by L-arginine during hypothermic cardiopulmonary bypass in a pig model*. ASAIO J, 1996. **42(5)**: p. M661-M666.
84. Grossmann M, S.F., Messmer BJ, *Klinische Effektivität der Pre-Bypass Filtration bei extrakorporale Zirkulation in der offenen Herzchirurgie*. Biomedizinische Technik, 1994. **39**: p. 324-325.
85. http://www.info-kt.de/index.php?page=ekz_patho#neurologische.
86. Lynn GM, S.K., Reed JF III, et al., *Risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1992. **104**: p. 1518-1523.
87. Herlitz J, B.-W.G., Haglid M, et al., *Mortality and morbidity during a period of 2 years after coronary artery bypass surgery in patients with and without a history of hypertension*. J Hypertens, 1996. **14**: p. 309-314.
88. Strandgaard S, O.J., Skinhoj E, et al., *Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension*. Br Med J, 1973. **1**: p. 507-510.
89. Baumbach GL, H.D., *Cerebral circulation in chronic arterial hypertension*. Hypertension, 1988. **12**: p. 89-95.
90. Granger DN, K.P., *The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion*. J Leukoc Biol, 1994. **55**: p. 662-675.

91. GJ, d.S., *Microvascular responses to cerebral ischemia/inflammation*. Ann N Y Acad Sci 1997. **823**: p. 132-147.
92. Feerick AE, J.W., Steinsland O, et al., *Cardiopulmonary bypass impairs vascular endothelial relaxation: effects of gaseous microemboli in dogs*. Am J Physiol, 1994. **267**: p. H 1174- H 1182.
93. Schmeling DJ, C.M., Oldham KT, et al., *Evidence for neutrophil-related acute lung injury after intestinal ischemia-reperfusion*. Surgery, 1989. **106**: p. 195-202.
94. Pogetti RS, M.E., Moore FA, et al., *Liver injury is a reversible neutrophil-mediated event following gut ischemia*. Arch Surg, 1992. **127**: p. 175-179.
95. Cremer J, M.M., Redl H, et al., *Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations*. Annals of Thoracic Surgery, 1996. **61**: p. 1714.
96. Faymonville ME, P.J., Duchateau J et al, *Myeloperoxidases and elastase as markers for leucocyte activation during cardiopulmonary bypass in human*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1991. **102**: p. 309.
97. Polmann TH, H.J., *Endotoxin-endothelial interactions. Bacterial endotoxic lipopolysaccherides*. Boca Raton CRC, 1992. **1**: p. 348.
98. Cook DJ, A.R., Michenfelder JD *Cerebral blood flow during cardiac operations: Comparison of Kety-Schmidt and xenon-133 clearance methods*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**: p. 614.
99. Rossaint R, W.C., Zwißler B, *Die Anästhesiologie*. 2004.
100. S, S., *Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. A modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, druginduced hypotension*. Circulation 1976. **53**: p. 720.
101. Gold JP, C.M., Williams-Russo P, et al., *Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **110**: p. 1302-1311.
102. JD, M., *Anesthesia and the brain*. New York: Churchill Livingstone, 1988.
103. Michenfelder JD, M.J., *The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia*. Anesthesiology 1991. **75**: p. 130-136.
104. Greely WJ, K.F., Unterleider RM et al. , *The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants and children*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **101**: p. 783-794.
105. RJ, T., *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. 2005, Lengerich: Pabst.
106. Wong BI, M.R., Naylor CD et al., *Central-nervous-system dysfunction after warm or hypothermic cardiopulmonary bypass*. Department of Anaesthesia, 1992. **339(8806)**: p. 1383-4.
107. Mc Neill BR, M.J., Farrar JK et al. , *Autoregulation of the CO2 responsiveness of cerebral blood flow after cardiopulmonary bypass*. Canadian Journal of Anaesthesiology, 1990. **37**: p. 313.
108. O'Dwyer C, P.D., Jonsthon WE, *Determinants of cerebral perfusion during Cardiopulmonary Bypass*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 1996. **10**: p. 54.
109. Gillinov AM, R.J., Zehr KJ et al. , *Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**: p. 126-133.
110. Chopp M, Z.Z., *Anti-adhesion molecule and nitric oxide protection strategies in ischemic stroke*. Curr Opin Neurol, 1996. **9**: p. 68-72.
111. Chopp M, L.Y., Jiang N, et al. , *Antibodies against adhesion molecules reduce apoptosis after transient middle cerebral artery occlusion in rat brain*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**: p. 578-584.
112. Adama R.P., D.L., Cain SM, *A critical value for O2 transport in the rat*. J Appl Physiol, 1987. **53(3)**: p. 660-664.
113. Shaw PJ, B.D., Cartlidge NE, et al. , *Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: A six month follow-up study*. Q.Journal of Medicine, 1987. **62**: p. 259.
114. Hill SE, V.W.G., Lardenoye JW et al., *Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part I. In-hospital mortality*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**: p. 1070-5.

115. RJ, T., *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. Vol. 2. 2005, Lengerich: Pabst. p. 371.
116. RJ, T., *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. Vol. 2. 2005, Lengerich: Pabst.
117. Kretz FJ, B.K., *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern*. Vol. 1. 1997, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 291-292.
118. Gottstein U, H.K., *Effect of aging on cerebral circulation and metabolism in man*. Acta Neurologica Scandinavica, 1979. **60 Suppl.72**: p. 54.
119. Kretz FJ, B.K., *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern*. Vol. 2. 1997: Georg Thieme Verlag KG.
120. HW, S., *Die Anästhesie Band I*. Vol. 2.Auflage. 2003, Frankfurt: Schattauer.
121. Buchardi H, K.R., Schölmerich J, et al., *Die Intensivmedizin*. Vol. 10.Auflage. 2004, Berlin: Springer.
122. Jobsis, F.F., *Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial sufficiency and circulatory parameters*. Science, 1977. **198**: p. 1264-1267.
123. Nollert G, J.R., Reichart B, *Optimizing Cerebral Oxygenation During Cardiac Surgery: A Review of Experimental and Clinical Investigations with Near Infrared Spectrophotometry*. Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **48**: p. 247-253.
124. HW, S., *Die operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis*. 208, Stuttgart: Schattauer.
125. WJ., L., *Quantitative analysis of EEG changes during hypothermia*. Anesthesiology, 1984. **60(4)**: p. 291-7.
126. Larsen, *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Vol. 7.Auflage. 2009, Heidelberg: Springer. p. 89.
127. Ali MS, H.M., Vaughan R. , *Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery*. British Journal of Anaesthesia, 2000. **85**: p. 287-298.
128. Guder G, N.J., *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. Vol. 1.Auflage. 2005, München: Urban&Fischer.
129. P, B., *Klinische Neurologie*. Vol. 2.Auflage. 2006, Heidelberg: Springer.
130. H, R., *Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie*. 2003, Berlin: de Gruyter.
131. Arrowsmith JE, G.H., Reves JG et al., *Central nervous system complications of cardiac surgery*. British Journal of Anaesthesia, 2000. **84 (3)**: p. 378-93.
132. Govier AV, R.J., McKay RD, et al., *Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1984. **38**: p. 592.
133. Venn GE, P.R., Chambers DJ. , *Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit*. . Ann Thorac Surg, 1995. **59**: p. 1331-13354.
134. Rossaint R, W.C., Zwißler B, *Die Anästhesiologie*. 2004, Heidelberg: Springer Verlag. 216.
135. Ohman J, H.O., *Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery*. J.Neurosurg., 1988. **69**: p. 683-86.
136. Swindle MM, S.A., Hepburn BJ *Swine as models in experimental surgery*. J Invest Surg., 1988. **1(1)**: p. 65-79.
137. Ordman LJ, G.T., *Studies in the healing of cutaneous wounds. I, II, III*. . Arch Surg., 1966. **93(6)**: p. 857-928.
138. Schmid C, P.A., *Leitfaden Extrakorporale Zirkulation*. 2011, Heidelberg: Springer. 82.

15. Appendix

15.1 Genehmigung des Tierversuchs

BM.W.F^a

Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Herrn
Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez
p.A. Universitätsklinik für Chirurgie
Klin.Abt. für Herzchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz

mit dem Ersuchen um Kenntnisnahme und Information.

Beilage

Wien, 12. März 2008
Für den Bundesminister:
SektChef Dr. Wolf Frühauf

Elektronisch gefertigt

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0016-II/10b/2008
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301



Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Medizinische Universität Graz
Rektorat
Auenbruggerplatz 2/4
8036 Graz

Universitätsklinik für Chirurgie,
Klin.Abt. für Herzchirurgie,
Genehmigung eines Tierversuches gemäß
Tierversuchsgesetz (BGBl. Nr. 501/1988 i.d.g.F.)

BESCHIED

Das Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung hat über Ihren mit do. Schreiben vom 26. Februar 2008 übermittelten Antrag auf Genehmigung eines Tierversuches gemäß Tierversuchsgesetz (TVG, BGBl.Nr. 501/1989, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 162/2005) wie folgt entschieden:

1. Gemäß dem ergänzten Antrag (s. Beilage) wird der Medizinischen Universität Graz die Genehmigung gemäß § 8 TVG zu dem in der Beilage umschriebenen Tierversuch (Akutversuch) – und gemäß § 10 Abs. 1 TVG bis 31. März 2009 befristet - erteilt.
Die Beilage stellt somit einen integrierten Bestandteil dieser Genehmigung dar.
2. Dem Leiter des Tierversuches Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez wird die Genehmigung gemäß § 7 TVG für den in der Beilage umschriebenen Tierversuch erteilt. Tierversuche dürfen nur von Personen oder unter Verantwortung oder Aufsicht von Personen vorgenommen werden, denen dafür die Genehmigung erteilt worden ist. Der Leiter des Tierversuches hat über die Tierversuche Aufzeichnungen gemäß § 15 TVG zu führen.
3. Die in Punkt 11 der Beilage angeführte Tierversuchseinrichtung wird gemäß § 6 TVG für den in der Beilage umschriebenen Tierversuch genehmigt. Der Träger der Tierversuchseinrichtung hat bis zum 1. März eines jeden Jahres die im vorangegangenen Kalenderjahr verwendeten Versuchstiere gemäß § 16 TVG dem Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung bekannt zu geben.

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0016-II/10b/2008
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301

An das
 Bundesministerium für Bildung,
 Wissenschaft und Forschung
 Bereich Gentechnik und Tierversuche
 Ref. II/10b (Gentechnik und Tierversuche)
 Im Dienstweg

Antrag auf Genehmigung von Tierversuchen
 gemäß Tierversuchsgesetz, BGBl. Nr. 501/1989,
 i.d.F. BGBl. I Nr. 169/1999

1. Institut/Klinik (Stempel)

Kurztitel des Projekts: Minimal invasive extrakorporale Zirkulation (MECC) versus konventionelle extrakorporale Zirkulation („Herz-Lungen Maschine/HLM“): Unterschiede in der organbezogenen Messung von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck – eine experimentelle herzchirurgische Studie am Tiermodell

2. Verantwortlicher Leiter des Tierversuchs

Name/Vorname/Titel: Ao. Univ. Prof. Dr. Igor Knez

Tel/Fax/email: 0316/385 80527, Fax: 0316/385 4672, igor.knez@meduni-graz.at

Fachliche Qualifikation:

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Veterinärmedizin | <input type="checkbox"/> Biologie |
| <input checked="" type="checkbox"/> Humanmedizin | <input type="checkbox"/> Pharmazie |
| <input type="checkbox"/> sonstige: | |

Spezialkenntnisse gem. § 7: FA für Chirurgie, FA für Herzchirurgie

3. Personen, die mit der Durchführung des beantragten Tierversuches betraut werden:

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Ao. Univ. Prof. Dr. Igor Knez, FA f. Chirurgie, FA für Herzchirurgie

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Univ. Ass. Dr. Elisabeth Beran, in Ausbildung Chirurgie

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Univ. Ass. Dr. Ismar Ovcina, in Ausbildung Chirurgie

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Ao. Univ. Prof. Dr. Drago Dacar, FA für Chirurgie, FA für Herzchirurgie, FA für Chirurgische Intensivmedizin

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Dr. Jakub Krumnikl, FA für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Ao. Univ. Prof. Dr. Gerfried Zobel, FA für Kinderheilkunde, FA für Intensivmedizin

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Univ. Ass. Dr. Klaus Pfurtscheller, FA für Kinderheilkunde

2

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: VR Univ. Prof. Dr. Karlheinz Tscheliessnigg, FA für Chirurgie, FA für Herzchirurgie, FA für Gefäßchirurgie, FA für Chirurgische Intensivmedizin

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Ao. Univ. Prof. Peter Leber, FA für Neurochirurgie, FA für Neurochirurgische Intensivmedizin

4. Durch wen erfolgt die veterinärmedizinische Betreuung der Versuchstiere:

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Mag. Dr. Birgit Gutmann, Leiterin Biomedizinische Forschung, Graz

Mag. Heimo Kren, Veterinärmediziner

5. Fachkundiges Hilfspersonal zur Betreuung der Versuchstiere (Tierpfleger):

Name, Vorname: Rodler Reinhard, staatl. Geprüfter Facharbeiter für Tierpflege, Tierhaltung

D'Alonzo Norbert, staatlich geprüfter Tierpfleger,

fachl. Qualifikation, nachgewiesen durch¹: Mitarbeiter der Sektion Chirurgische Forschung

6. Art und Anzahl der beantragten Versuchstiere sowie nach Herkunft aufgegliedert²:

Art (Stamm)	Gesamt	gem. 1.3 ²	gem. 1.4 ²	gem. 1.5 ²	gem. 1.6 ²	gem. 1.7 ²	transgen:
Hausschweine	20				20		<input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein
							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

bei Verwendung mehrerer Arten die Begründung:

Herkunft der Versuchstiere (und Name der Zuchteinrichtung):

FINK JOSEF
Oberrettenbach 19
8212 Pischelsdorf

Name und Anschrift des Vorbesitzers (bei Hunden und Katzen):

7. Art und Anzahl der beantragten Versuchstiere nach Versuchszweck³:

Art (Stamm)	gem. 2.2 ³	gem. 2.3 ³	gem. 2.4 ³	gem. 2.5 ³	gem. 2.6 ³	gem. 2.7 ³	gem. 2.8 ³	gem. 2.9 ³	Gesamt
Hausschweine	20								20

8. sofern ein Tierversuch im Zusammenhang mit Krankheiten von Mensch und Tier beantragt wird, ist die Krankheit⁴ anzugeben:

4.2. Herz-Kreislaufkrankungen

¹ z.B. Tierpfleger gem. Tierpfleger-Ausbildungsordnung, BGBl. II Nr. 64/1997

² Tierversuchstatistik-Verordnung (TVSt-V), Anh. I Tab. 1 nach Herkunft aufgeschlüsselte Anzahl der verwendeten Tiere

³ TVSt-V, Anh. I, Tab. 2 nach Versuchszweck aufgeschlüsselte Anzahl der verwendeten Tiere

⁴ TVSt-V, Anh. I, Tab. 4 Tierversuche im Zusammenhang mit Krankheiten von Mensch und Tier

3

9. sofern ein Tierversuch zur Herstellung und Qualitätskontrolle von Produkten und Geräten beantragt wird (siehe Punkt 7, Spalte 2.4 und 2.5), ist die hierfür maßgebende Rechtsvorschrift⁵ anzugeben:
-

10. sofern ein Tierversuch für toxikologische und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen beantragt wird (siehe Punkt 7, Spalte 2.6), ist (a) die zu testende Produktkategorie⁶, (b) die hierfür maßgebende Rechtsvorschrift Produktkategorie⁷, (c) die Versuchsart Produktkategorie⁸ und (d) die Versuchsart/Produkt Produktkategorie⁹ anzugeben:

- (a)
- (b)
- (c)
- (d)

11. Wo wird der Versuch durchgeführt (Tierversuchseinrichtung)?

Operationssaal der Chirurgischen Forschung der Univ. Klinik für Chirurgie, Graz

12. Wo werden die Versuchstiere untergebracht?

Akutversuch, INSTITUT FÜR BIOMED. FORSCHUNG

13. Zweck des Tierversuchs (BEILAGE)

Ausführliche Beschreibung und Begründung des Versuchszieles, Literaturhinweise, Versuchsplan und vorgesehene statistische Auswertungsverfahren

14. Art des Eingriffes bzw. der Behandlung (BEILAGE)

Ausführliche Beschreibung der experimentellen Methode (Operationstechnik, Narkose, Analgesie, Tötung usw.); Dauer des Eingriffes bzw. der Behandlung

15. Zucht- und Liefereinrichtung gem. Tierversuchs-Verordnung § 3 Abs. 2

Die Zulassung und Registrierung der folgenden Zucht- und Liefereinrichtung wird beantragt:

Folgende Änderung der Zulassung wird beantragt:

Die Zulassung wurde bereits erteilt. (GZ., Datum

- Name, Sitz (Adresse) der Einrichtung:

- Unternehmensgegenstand bzw. Angaben über Zucht und Lieferung von Versuchstieren (Art und Umfang):
-

⁵ TVSt-V, Anh. I, Tab. 5 Rechtsvorschrift für TV zur Herstellung und Qualitätskontrolle von Produkten und Geräten der Human-, Zahn- und Veterinärmedizin

⁶ TVSt-V, Anh. I, Tab. 3 nach Produkt/Art aufgeschlüsselte Anzahl der bei toxikolog. und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen verwendeten Tiere

⁷ TVSt-V, Anh. I, Tab. 6 nach Rechtsvorschrift/Art aufgeschlüsselte Anzahl der bei toxikolog. und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen verwendeten Tiere

⁸ TVSt-V, Anh. I, Tab. 7 nach Versuchsart/Art aufgeschlüsselte Anzahl der bei toxikolog. und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen verwendeten Tiere

⁹ TVSt-V, Anh. I, Tab. 8 nach Versuchsart/Produkt aufgeschlüsselte Anzahl der bei toxikolog. und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen verwendeten Tiere

4.

- Bezeichnung (Name/n) der für die Zucht- und Liefereinrichtung sachkundigen Person/en, die für die in der Einrichtung gezüchteten oder gehaltenen Tiere Pflege und Betreuung Sorge zu tragen hat/haben:

Name, Vorname:

fachl. Qualifikation, nachgewiesen durch¹:

Name, Vorname:

fachl. Qualifikation, nachgewiesen durch¹:

Die Unterzeichneten bestätigen, dass das angestrebte Versuchsziel nicht durch andere Methoden erreicht werden kann und dass die erforderlichen Anlagen, Geräte und Räumlichkeiten zur tierschutzgerechten Haltung und Wartung der Versuchstiere zur Verfügung stehen.

Datum: 15.02.2008

Ao. Univ. Prof. Dr. Igor Knez

Unterschrift des Versuchsleiters

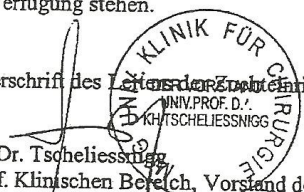
[Handwritten signature of Igor Knez]



Unterschrift des Leiters der Zucht- und Liefereinrichtung¹⁰

Univ. Prof. Dr. Tscheliessnigg
Suppl. Rektor, VR f. Klinischen Bereich, Vorstand der
Medizinischen Univ. Klinik für Chirurgie

Unterschrift des Rektors



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ
Rektor

A-8036 Graz, Austria, Auenbruggerplatz 2/4

27. FEB. 2008

[Handwritten signature of Univ. Prof. Dr. Tscheliessnigg]

eingelautet: 20.2.08
Medizinische Universität Graz
Institut für
Biomedizinische Forschung
A-8036 Graz, Roseggerweg 48
weitergeleitet: 21.2.08

[Handwritten signature]

¹⁰ Nur im Falle eines Antrags zu Punkt 15 erforderlich

BMW_F^a

Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Herrn
Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez
p.A. Universitätsklinik für Chirurgie
Klin.Abt. für Herzchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz

mit dem Ersuchen um Kenntnisnahme und Information.

Beilage

Wien, 18. November 2008

Für den Bundesminister:

Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0063-II/10b/2008
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

An Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301



Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Medizinische Universität Graz
Rektorat
Auenbruggerplatz 2/4
8036 Graz

Universitätsklinik für Chirurgie, Klin.Abt. für Herzchirurgie
Abänderung eines bereits genehmigten Tierversuches

Zu do. Fax vom 22. Oktober 2008

B E S C H E I D

Die Abänderung (= Aufstockung der Versuchstierzahl um 10 Schweine von ursprünglich 20 auf nun insgesamt 30 Schweine - s. Beilage) für den mit GZ 66.010/16-II/10b/2008 vom 12. März 2008 genehmigten Tierversuch der Medizinischen Universität Graz (Leiter des Tierversuchs: Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez) wird gemäß dem ergänzten Antrag (s. Beilage) genehmigt.

Alle übrigen Bestimmungen der seinerzeitigen Genehmigung des Tierversuches

„Minimal invasive extrakorporale Zirkulation (MECC) versus konventionelle extrakorporale Zirkulation (Herz-Lungenmaschine/HLM): Unterschiede in der organbezogenen Messung von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck – eine experimentelle herzchirurgische Studie am Tiermodell“

bleiben weiterhin unverändert aufrecht.

Zur Überwachung der Einhaltung des Tierversuchsgesetzes werden vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung betraute Kontrollorgane gemäß § 12 TVG angesagt oder unangesagt die Tierversuchseinrichtung kontrollieren. Die Kontrollorgane sind mit einem Ausweis des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung ausgestattet.

Den Kontrollorganen ist, soweit dies zur Kontrolle erforderlich ist, während der Betriebszeiten der Zutritt zu der Tierversuchseinrichtung zu gestatten, jede zur Kontrolle erforderliche Auskunft zu erteilen und die Einsichtnahme in die einschlägigen Unterlagen (Aufzeichnungen nach § 15 TVG, Rechnungen, Korrespondenz) zu gestatten. Die Genehmigung ist bereit zu halten.

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0063-II/10b/2008
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minorilenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301

BMW_F^a

y

Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Herrn
Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez
p.A. Universitätsklinik für Chirurgie
Klin.Abt. für Herzchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz

mit dem Ersuchen um Kenntnisnahme und Information.

Beilage

Wien, 10. August 2009
Für den Bundesminister:
Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0081-II/10b/2009
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

An Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301



Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Medizinische Universität Graz
Rektorat
Auenbruggerplatz 2/4
8036 Graz

Universitätsklinik für Chirurgie,
Klin.Abt. für Herzchirurgie,
Genehmigung eines Tierversuches gemäß
Tierversuchsgesetz (BGBl. Nr. 501/1988 i.d.g.F.)

BESCHIED

Das Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung hat über Ihren mit do. Schreiben vom 15. Juli 2009 übermittelten Antrag auf Genehmigung eines Tierversuches gemäß Tierversuchsgesetz (TVG, BGBl.Nr. 501/1989, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 162/2005) wie folgt entschieden:

1. Antragsgemäß wird der Medizinischen Universität Graz die Genehmigung gemäß § 8 TVG zu dem in der Beilage umschriebenen Tierversuch (Akutversuch)

*„Geschlossener (minimal invasive extrakorporale Zirkulation) versus offener (konventionelle extrakorporale Zirkulation) Perfusionskreislauf:
Versuch einer erstmaligen Etablierung eines geschlossenen Modells in einer experimentellen Studie am kongenitalen kinderherzchirurgischen Tiermodell –
Unterschiede und Wirkungsweisen von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck,
sowie von Laktat am Zentralnervensystem und im Splachnikusgebiet“*

 – und gemäß § 10 Abs. 1 TVG bis 31. August 2010 befristet - erteilt.
Die Beilage stellt somit einen integrierten Bestandteil dieser Genehmigung dar.
2. Dem Leiter des Tierversuches Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez wird die Genehmigung gemäß § 7 TVG für den in der Beilage umschriebenen Tierversuch erteilt. Tierversuche dürfen nur von Personen oder unter Verantwortung oder Aufsicht von Personen vorgenommen werden, denen dafür die Genehmigung erteilt worden ist. Der Leiter des Tierversuches hat über die Tierversuche Aufzeichnungen gemäß § 15 TVG zu führen.

Geschäftszahl: 8MWF-66.010/0061-11/10b/2009
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: 11/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

An Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301

3. Die in Punkt 11 der Beilage angeführte Tierversuchseinrichtung wird gemäß § 6 TVG für den in der Beilage umschriebenen Tierversuch genehmigt. Der Träger der Tierversuchseinrichtung hat bis zum 1. März eines jeden Jahres die im vorangegangenen Kalenderjahr verwendeten Versuchstiere gemäß § 16 TVG dem Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung bekannt zu geben.
4. Zur Überwachung der Einhaltung des Tierversuchsgesetzes werden vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung betraute Kontrollorgane gemäß § 12 TVG angesagt oder unangesagt die Tierversuchseinrichtung kontrollieren. Die Kontrollorgane sind mit einem Ausweis des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung ausgestattet.
Den Kontrollorganen ist, soweit dies zur Kontrolle erforderlich ist, während der Betriebszeiten der Zutritt zu der Tierversuchseinrichtung zu gestatten, jede zur Kontrolle erforderliche Auskunft zu erteilen und die Einsichtnahme in die einschlägigen Unterlagen (Aufzeichnungen nach § 15 TVG, Rechnungen, Korrespondenz) zu gestatten. Die Genehmigung ist bereit zu halten.
5. Der Wegfall der Voraussetzungen gemäß § 3 Abs. 2 TVG sowie der Wechsel in der Person des Leiters des Tierversuches sind dem Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung unverzüglich anzuzeigen.

RECHTSMITTELBELEHRUNG

Gegen diesen Bescheid ist ein ordentliches Rechtsmittel nicht zulässig.

HINWEIS

1. Gegen diesen Bescheid kann binnen sechs Wochen ab Zustellung Beschwerde an den Verwaltungs- oder Verfassungsgerichtshof erhoben werden. Diese muss von einem Rechtsanwalt unterschrieben sein. Für eine derartige Beschwerde ist eine Eingabengebühr von 180 Euro zu entrichten.
2. Es wird empfohlen, bei der Publikation von Ergebnissen aus diesem Tierversuch die Geschäftszahl dieser Genehmigung anzugeben.

Beilage

Diese Genehmigung ergeht in Abschrift an:

1. Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez, p.A. Universitätsklinik für Chirurgie, Klin.Abt. für Herzchirurgie
2. Kommission für Tierversuchsangelegenheiten z.H. Herrn Prof.Dr. Klaus Militzer

Wien, 10. August 2009

Für den Bundesminister:

Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

BMW_F^a

Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Herrn
Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez
p.A. Universitätsklinik für Chirurgie,
Klin.Abt. für Herzchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz

mit dem Ersuchen um Kenntnisnahme und Information.

Beilage

Wien, 1. Juni 2010
Für die Bundesministerin:
Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0054-II/10b/2010
Sachbearbeiter/in: Dr. Alois Haslinger
Abteilung: II/10b
E-Mail: alois.haslinger@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7114 / 53120-817114
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064501

BMWF^a

Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Medizinische Universität Graz
Rektorat
Auenbruggerplatz 2/4
8036 Graz

Universitätsklinik für Chirurgie, Klin.Abt. für Herzchirurgie,
Abänderung der Genehmigung eines Tierversuches
gemäß Tierversuchsgesetz (BGBl. Nr. 501/1988 i.d.g.F.)

BESCHIED

Das Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung hat über Ihren mit do. Schreiben vom 25. Mai 2010 übermittelten Antrag gemäß Tierversuchsgesetz (TVG, BGBl. Nr. 501/1989, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 162/2005) wie folgt entschieden:

1. Die Abänderung (Aufstockung der Versuchstierzahl um 20 Schweine von ursprünglich 40 auf nun insgesamt 60 Schweine) des der Medizinischen Universität Graz mit GZ 66.010/0081-II/10b/2009 vom 10. August 2009 genehmigten Tierversuches wird antragsgemäß genehmigt. (s. Beilage).

2. Alle übrigen Bestimmungen der seinerzeitigen Genehmigung des Tierversuches
„Geschlossener (minimal invasive extrakorporale Zirkulation) versus offener (konventionelle extrakorporale Zirkulation) Perfusionskreislauf: Versuch einer erstmaligen Etablierung eines geschlossenen Modells in einer experimentellen Studie am kongenitalen kinderherzchirurgischen Tiermodell - Unterschiede und Wirkungsweisen von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck, sowie von Laktat am Zentralnervensystem und im Splachnikusgebiet“
(Leiter des Tierversuches: Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez) bleiben weiterhin unverändert aufrecht.

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0054-II/10b/2010
Sachbearbeiter/in: Dr. Alois Haslinger
Abteilung: II/10b
E-Mail: alois.haslinger@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7114 / 53120-817114
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301

Zur Überwachung der Einhaltung des Tierversuchsgesetzes werden vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung betraute Kontrollorgane gemäß § 12 TVG angesagt oder unangesagt die Tierversuchseinrichtung kontrollieren. Die Kontrollorgane sind mit einem Ausweis des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung ausgestattet.

Den Kontrollorganen ist, soweit dies zur Kontrolle erforderlich ist, während der Betriebszeiten der Zutritt zu der Tierversuchseinrichtung zu gestatten, jede zur Kontrolle erforderliche Auskunft zu erteilen und die Einsichtnahme in die einschlägigen Unterlagen (Aufzeichnungen nach § 15 TVG, Rechnungen, Korrespondenz) zu gestatten. Die Genehmigung ist bereit zu halten.

RECHTSMITTELBELEHRUNG

Gegen diesen Bescheid ist ein ordentliches Rechtsmittel nicht zulässig.

HINWEIS

Gegen diesen Bescheid kann binnen sechs Wochen ab Zustellung Beschwerde an den Verwaltungs- oder Verfassungsgerichtshof erhoben werden. Diese muss von einem Rechtsanwalt unterschrieben sein. Für eine derartige Beschwerde ist eine Eingabengebühr von 180 Euro zu entrichten.

Beilage

Diese Genehmigung ergeht in Ablichtung an:

1. Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez, p.A. Universitätsklinik für Chirurgie, Klin.Abt. für Herzchirurgie
2. Kommission für Tierversuchsangelegenheiten

Wien, 1. Juni 2010

Für die Bundesministerin:

Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

15.2 Zeitplan

Datum	Dauer (Stunden)	Aktion
23.6.2009	1	Diplomarbeit – Anfrage
1.7.2009	1	Themen Besprechung
28.9. – 16.10.2009	80	Famulatur Herzchirurgie
30.06.09	1	Themenfindung, Versuchsaufbau, Chirurgisches Vorgehen
22.11.09	2	Literaturbesprechung
27.11.09	1	Besprechung: Formulierung des Konzeptformulars
09.10.09	8	1. Tierversuch
12.10.09	8	2. Tierversuch
13.10.09	8	3. Tierversuch
14.10.09	8	4. Tierversuch
30.10.09	8	5. Tierversuch
02.11.09	8	6. Tierversuch
03.11.09	8	7. Tierversuch
10.12.10	1	Besprechung: Literaturbesprechung, Konzeptformular
15.01.10	8	8. Tierversuch
22.01.10	8	9. Tierversuch
11.02.10	8	10. Tierversuch
11.02.10	1	Zwischenbesprechung der Daten
04.03.10	8	11. Tierversuch
05.03.10	8	12. Tierversuch
16.03.10	8	13. Tierversuch
18.03.10	2	Zwischenbesprechung der Daten
23.03.10	8	14. Tierversuch
11.05.10	8	15. Tierversuch
12.05.10	8	16. Tierversuch
26.05.10	8	17. Tierversuch
01.06.10	8	18. Tierversuch
02.06.10	8	19. Tierversuch
07.06.10	8	20. Tierversuch
28.06.10	8	21. Tierversuch
02.07.10	8	22. Tierversuch
05.07.10	8	23. Tierversuch
07.07.10	8	24. Tierversuch
12.07.10	8	25. Tierversuch
13.07.10	8	26. Tierversuch
14.07.10	8	27. Tierversuch
15.07.10	8	28. Tierversuch
16.07.10	8	29. Tierversuch
08.03.10	4	Datenaufbereitung
22.03.11	4	Datenaufarbeitung
12.04.11	2	Besprechung der Resultate
27.05.11	1	Korrekturbesprechung
30.05.11	2	Besprechung der Statistik
07.06.11	1	Besprechung der Diskussion
08.06.11	1	Korrekturbesprechung

15.3 Curriculum vitae

Romana Kupsa

Eggerstraße 15

8061 St. Radegund bei Graz

Geboren am | 2.Juni 1986

Geburtsort | Graz

Staatsangehörigkeit | Österreich

Juni 2011

Abschluss des 3. Studienabschnittes

Abgabe der vorliegenden Diplomarbeit

Praktisches 6.Studienjahr an folgenden Abteilungen:

1. Fächergruppe 01.10.2010-14.12.2010 | Univ. Klinik der medizinischen Universität Graz, Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie
 2. Fächergruppe 04.04.2011-01.07.2011 | Univ. Klinik für Innere Medizin LHK Graz West, Klinische Abteilung für Kardiologie
 3. Fächergruppe 15.12.2010-04.02.2011 | Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der medizinischen Universität Graz
- Pflichtfamulatur in allgemeinmedizinischer Lehrpraxis 28.02.2011-01.04.2011
Dr. med. Erika Kunasek

Juli 2010

Abschluss des 2. Studienabschnittes

16 Wochen Pflichtfamulatur:

- | | |
|-------------------|---|
| 1.09.-26.09.08 | Innere Medizin [KH der Elisabethinen Graz] |
| 17.09-28.09.07 | Kinderchirurgie [Univ. Klinik Graz] |
| 9.10.06-27.10.06 | Kinder-und Jugendheilkunde [Univ. Klinik Graz] |
| 20.07-7.08.09 | Radiologie [Univ. Klinik Graz] |
| 28.09.09-6.11.09 | Herzchirurgie [Univ. Klinik Graz] |
| 05.07.10-30.07.10 | Gynäkologie und Innere Medizin
[Mnazi Mmoja Hospital Tansania, Afrika] |

Wahlfächer im Umfang von 28 Semesterwochenstunden in den Fächern:

Kinderchirurgie, Physiologie, Radiologie, Dermatologie

Seit Sommersemester 2009 Arbeit an meiner Diplomarbeit: „Modifizierte minimal invasive extrakorporale Zirkulation [Mini ECC] versus konventionelle Herz - Lungen Maschine [HLM]: Unterschiede und systemische Wirkung von Sauerstoff-

und Kohlendioxidpartialdruck im Zentralnervensystem am Organ Cerebrum an
der Univ. Klinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Herzchirurgie der
medizinischen Universität Graz

Absolvierung folgender Fachprüfungen:

M10 | M11 | M13 Pathologie, Pathophysiologie, Pharmakologie

M13 | Hygiene

M14 | Radiologie

M15 | Sozialmedizin

M16 | Innere Medizin

M17 | Chirurgie

M19 | Kinder-und Jugendheilkunde

M20 | Gynäkologie

M21 | Psychiatrie

M22 | Neurologie

M23 | Orthopädie

M25 | Anästhesie

M26 | Kardiologie

M28 | Urologie

M29 | Dermatologie

Mai 2006

Abschluss des 1. Studienabschnittes

Absolvierung der präklinischen Fächer M1- M8

Oktober 2004

Beginn des Studiums der Humanmedizin

Juni 2004

Matura am BRG Körösi

Nach 8 Jahren Abschluss des Gymnasiums

Abgelegte Reifeprüfung