Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der moderaten Hypothermie auf die Inzidenz zerebraler Ischämien und das neuropsychologische Outcome nach kontrollierter tiefer arterieller Hypotension

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anke Schlosser
aus Meiningen

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. M. Welte

2. Prof. Dr. med. C. Werner

3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Angstwurm

Datum der Promotion: 14.06.2009

Inhaltsverzeichnis III

Abkürzungsverzeichnis V

1. Einleitung 1
1.1. Kontrollierte Hypotension 1
1.2. Zerebrale Effekte der kontrollierten Hypotension 2
1.3. Zerebrales Ischämiemonitoring 7
1.3.1. Monitoring des zerebralen Metabolismus 7
1.3.2. Elektrophysiologisches Monitoring 8
1.3.3. Kognitive Funktion und zerebrale Oxygenierung 10
1.4. Zerebroprotektion durch perioperative moderate Hypothermie 11
1.4.1. Zerebrale Wirkmechanismen der Hypothermie 13
1.5. Die Exzision maligner Aderhautmelanome in tiefer Hypotension 15

2. Studienziel und Hypothese 18
2.1. Hypothesen 18

3. Methoden 19
3.1. Patientenauswahl 19
3.2. Anästhesieführung 21
3.3. Messungen des zerebralen Sauerstoffverbrauches und Metabolismus 25
3.4. Neurologisch-neuropsychologisches Outcome 26
3.5. Statistische Methoden 30

4. Ergebnisse 31
4.1. Patienten 31
4.2. Hämodynamik 33
4.2.1. Medikation zur Blutdrucksenkung 33
4.2.2. Hämodynamische Effekte 34

4.3. Indikatoren zerebraler Oxygenierung 41
4.4. Somatosensorisch evozierte Potentiale 48
4.5. Neuropsychologisches Outcome 51

5. Diskussion 58
5.1. Zerebrale hämodynamische Effekte durch arterielle Hypotension 59
5.1.1. Zerebrales Ischämiemonitoring mittels kortikaler SEP 59
5.1.2. Zerebraler Sauerstoffverbrauch und Metabolismus 63
5.2. Evaluation neuropsychologischer Funktionen 66
5.3. Verwendete Medikamente zur Induktion der tiefen Hypotension: 69
5.3.1. Zerebroprotektiver Effekt der moderaten Hypothermie 70

6. Zusammenfassung **72**

Literaturverzeichnis **74**

Anhang **89**

Danksagungen

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHMM	Aderhautmelanom
ajDGluc	arterio-zerebralvenöse Glukosedifferenz
ajDLac	arterio-zerebralvenöse Laktatdifferenz
$ajDO_2$	arterio-jugularvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
aLac	arterielles Laktat
ASA	American Association of Anesthesiologists
$ca\ O_2$	arterieller Sauerstoffgehalt
CBF	cerebral blood flow
CCT	zentrale Überleitungszeit
cEO_2	zerebrale Sauerstoffextraktionsrate
cjO_2	zerebralvenöser Sauerstoffgehalt
$CMRO_2$	cerebral metabolic rate of oxygen
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CO	cardiac output
DgMRT	Diffusions-gewichtete-Magnet-Resonanztomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
F	Fehler (D2-Test)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GZ	Gesamtzahl (D2-Test)
GZ-F	Gesamtzahl abzüglich der Fehler (D2-Test)
Hb	Hämoglobin
ICP	intrakranieller Druck
IL	Interleukin
jLac	jugularvenöses/zerebralvenöses Laktat
KG	Körpergewicht
KL	Konzentrationsleistung (D2-Test)

KLT	Konzentrations-Leistungstest
LOI	Laktat-Sauerstoff-Index
MAD	mittlerer arterieller Druck
MP	Messpunkt
NOS	Nitrit-Oxid-Synthetase
NTG	Nitroglyzerin
pa O_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PET	Positron Emission Tomography
Sa O_2	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SEP	sensorisch evozierte Potentiale
Sj O_2	jugularvenöse/zerebralvenöse Sauerstoffsättigung
SNP	Natrium-Nitroprussid
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
U	Unit
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Kontrollierte Hypotension

Definition:
Eine pharmakologisch induzierte Blutdrucksenkung auf einen mittleren arteriellen Druck von 50 – 60 mmHg beim kontrolliert beatmeten Patienten in Allgemeinanästhesie. Tiefe kontrollierte Hypotension ist definiert durch eine Senkung des MAD < 50 mmHg.

Die kontrollierte Senkung des arteriellen Blutdrucks während chirurgischer Eingriffe schafft ein blutarmes Operationsfeld und reduziert den Blutverlust. Die Durchführung bestimmter operativer Eingriffe wie die Resektion maligner Melanome der Aderhaut wird erst durch die Senkung des arteriellen Blutdruckes auf einen Mitteldruck von ca. 35 mmHg möglich , um massive intraokulare Blutungen und konsekutive Enukleation zu vermeiden (Foulds 1987, Char 2001). Ein weiterer Effekt der kontrollierten Hypotension ist der für bestimmte operative Eingriffe, z.B. Hüftgelenksersatz oder radikale Prostatektomie, nachgewiesene verringerte Bedarf an Fremdbluttransfusionen (Barbier-Böhm 1980, Boldt 1999). Daher erfährt die kontrollierte Hypotension im Rahmen der Diskussion um infektiologische und immunologische Nebenwirkungen von Fremdbluttransfusionen als Optionen zur Einsparung von Blutprodukten seit einigen Jahren eine Renaissance (Williams-Russo 1999).

Bestimmte operative Eingriffe wie die Resektion von malignen Aderhautmelanomen erfordern hingegen eine extreme Blutdrucksenkung auf einen mittleren arteriellen Druck von 30-35 mmHg (Foulds 1987, Todd 1993). Ob die Reduktion des MAD auf solch niedrige Werte ebenfalls sicher durchgeführt werden kann, ist bisher nicht systematisch am Menschen untersucht. So ist unklar, bei welchem minimalen Blutdruck es zu einer kritischen Reduktion der Oxygenierung einzelner Organsysteme kommt. Darüber hinaus ist der Stellenwert verschiedener Monitoringverfahren zur Detektion von Ischämien nicht ausreichend validiert. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Überwachung der zerebralen Oxygenierung sowie die Effektivität von Maßnahmen zur Ischämieprotektion wie zum Beispiel der Induktion moderater Hypothermie.

Die erste Beschreibung der kontrollierten Senkung des Blutdruckes findet sich 1917 (Cushing 1917). Der Nachweis einer Reduktion des Blutverlustes durch den Einsatz der Hypotension 1946

von Gardner führte in den folgenden Jahren zu einer enormen Verbreitung dieses Verfahrens in der Anästhesie (Gardner 1946). Nach der Veröffentlichung einer erhöhten Todesrate nach hypotensiver Anästhesie 1953 (Hampton 1953) wurde das Verfahren in den USA fast vollständig verlassen. Erst Studien aus den 70er und 80er Jahren konnten zeigen, daß unter Beachtung von Kontraindikationen die Mortalität nach hypotensiver Anästhesie nicht höher ist als nach normotensiver Anästhesie (Enderby 1985). Als Risikofaktoren wurden vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hypovolämie, Hypokapnie, systolischen Blutdruck unter 70 mmHg während Hypotension und eine manifeste arterielle Hypertonie als Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen identifiziert (Pasch 1986, Lindop 1972). Diese Studien sind unter anderem die Grundlage für die klinische Empfehlung, den mittleren arteriellen Druck während kontrollierter Hypotension nicht unter 50 mmHg zu senken und eine Normovolämie sicherzustellen. Besonders gefürchtete Komplikationen der kontrollierten Hypotension sind zerebrale und myokardiale Ischämien.
Im Folgenden sollen die die hämodynamischen Effekte der kontrollierten Blutdrucksenkung sowie die bisher bekannten Auswirkungen auf die zerebrale Oxygenierung dargestellt werden. Besondere Berücksichtigung findet die tiefe Hypotension mit einem mittleren arteriellen Druck von 35 mmHg.

1.2 Zerebrale Effekte der kontrollierten Hypotension

Zerebrale Minderperfusionen während Hypotension können zu zeitweiligen oder permanenten neurologischen Störungen führen. Deshalb sind die Auswirkungen der kontrollierten Blutdrucksenkung auf die zerebrale Blutzirkulation und Oxygenierung von erheblicher Bedeutung. In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, daß der zerebrale Blutfluss (CBF) während einer durch Natrium-Nitroprussid induzierten Blutdrucksenkung auf einen MAD von 50 mmHg konstant bleibt (Larsen 1982, Bünemann 1987). Gleichzeitig bleibt der zerebrale Sauerstoffverbrauch ($CMRO_2$) und die arterio-zerebralvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz konstant (Larsen 1982, Henriksen 1982). Die Auswirkungen der weiteren Senkung des MAD auf 40 mmHg auf die zerebrale Hämodynamik wurden auch von Pinaud et al. untersucht (Pinaud 1989). Die Autoren konnten keine Veränderung des CBF oder der $CMRO_2$ nachweisen. Allerdings erfolgte die Blutdrucksenkung im Rahmen neurchirurgischer Eingriffe nach Eröffnen

der Dura, so daß der zerebrale Perfusionsdruck (CPP=MAD-ICP) mit 38 +/- 5 mmHg dem MAD entsprach, da der intrakranielle Druck (ICP) lediglich 0 –2 mmHg betrug (Pinaud 1989). Bei geschlossener Schädelkalotte hingegen führt die Applikation sowohl von Natrium-Nitroprussid als auch von Nitroglyzerin zu einem Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP), so daß der CPP deutlich stärker reduziert ist als der MAD (Turner 1977, Rogers 1979). Eine weitere Senkung des zerebralen Perfusionsdruckes unterhalb der Autoregulationsgrenze bewirkt eine Zunahme der Sauerstoffextraktion. Dies ist allerdings ein begrenzter Kompensationsmechanismus (Haugen 2006).

Sichere Grenzwerte der induzierten Hypotension beim Menschen konnten bisher nicht definiert werden. Auch die Auswirkungen der Senkung des MAD < 40 mmHg und des CPP < 38 mmHg auf die zerebrale Oxygenierung wurden bisher am Menschen nicht untersucht. Lediglich Kottenberg-Assenmacher et al überprüften in einem ähnlichen Setting wie dem unseren bei Patienten das Verhalten der SSEP während tiefer Hypotension um 40 mmHg in Hypothermie und Normothermie. In dieser Studie traten weder elektrophysiologische (SEP-Amplitudenreduktion) noch metabolische Hinweise (SjO2, ajDO2, ajDLac) für eine zerebrale Ischämie auf. Postoperativ zeigten diese Patienten kein neurologisches Defizit. Lediglich die Latenzen sowie die CCT waren abhängig von der Temperatur signifikant verlängert.

Auch in experimentellen Studien wurde versucht, den kritischen MAD zu ermitteln, bei dem es zu einer kritischen Reduktion der zerebralen Perfusion und Oxygenierung kommt. Bei Reduktion des CPP durch Natrium-Nitroprussid auf 30 mmHg blieb der CBF und der $CMRO_2$ bei Hunden unverändert (Stoyka 1975). Die gleiche Studie zeigte, daß Änderungen des CBF und der $CMRO_2$ nicht nur vom absoluten CPP und MAD abhängig sind, sondern auch von den eingesetzten Pharmaka und Veränderungen des Herzminutenvolumens. Die gleiche Reduktion des CPP induziert durch eine andere Substanz, das Trimetaphan, führte zu einer Reduktion des CBF um 50% und gleichzeitig zu einer Abnahme der $CMRO_2$ um ca. 35% . Die Abnahme des CBF ging einher mit einer entsprechenden Abnahme des Herzminutenvolumens (Stoyka 1975). Die Auswirkungen der tiefen Hypotension auf den CBF sind nicht nur von den eingesetzten Pharmaka abhängig, sondern zeigen auch regionale Unterschiede. So war der regionale CBF bei Reduktion des MAD auf 28 mmHg bei Ratten im Neokortex, Telencephalon und Thalamus um 18 – 43 % reduziert, während die Perfusion im Mittelhirn, Pons und Medulla unverändert war (Tsutsui 1995). In einer Arbeit von Jones et al traten bei Affen bei einem Absinken des CBF

unter einen Wert von 20ml/100g/min reversible Ischämien auf, bei weiterer Reduktion des CBF auf Werte zwischen 12-14 ml/100g/min konnten intrazerebrale Zellnekrosen nachgewiesen werden (Jones 1982).

In einigen experimentellen Studien wurde untersucht, bei welchem minimalen MAD (während Hypotension) die zerebrale Perfusion und Oxygenierung so weit reduziert wird, daß irreversible Zellschäden eintreten. Nach mindestens 20 minütiger Hämorrhagie-induzierter Hypotension bei Katzen wurden bei einem MAD von 35 mmHg bei 20% der Tiere und bei einem MAD von 25 mmHg bei 80% zerebrale Zellnekrosen nachgewiesen (Graham 1979). Diese Nekrosen waren im Ammon's Horn des Hippocampus, im Thalamus und im Kortex lokalisiert. Die Reduktion des CPP auf 20 mmHg durch Trimethaphan und Hämorrhagie bei Affen führte bei 40 % der untersuchten Tiere zu lokalisierten Nekrosen in Kortex und Basalganglien und bei 26% zu generalisierten Zelluntergängen (Brierley 1969). In einer ähnlichen Studie wurden die Auswirkungen der Dauer der Trimethaphan-induzierten Hypotension auf zerebrale Zellschädigungen bei Affen untersucht (Gamache 1975). Nach 15 minütiger Senkung des MAD auf 25 mmHg wurden bei 34% der Tiere eine Hirnschwellung und Herniation des Kleinhirns beobachtet. Wurde der Blutdruck für 30 min auf 25 mmHG gesenkt, konnte ein Hirnödem bei 64% der Tiere nachgewiesen werden (Gamache 1975). Einen direkten Einfluss des minimalen MAD auf das Ausmaß der zerebralen Schädigung konnte in einer weiteren tierexperimentellen Studie gezeigt werden. Bei 20 bis 40 minütiger Hämorrhagie-induzierter Hypotension bei Affen konnten keine zerebralen Nekrosen beobachtet werden, wenn der MAP > 35 mmHg war. Bei einem MAD von 25 bis 35 mmHg wurden bei 8 %, bei einem MAD von < 25 mmHg bei 93 % der Tiere zerebrale Nekrosen postoperativ nachgewiesen (Selkoe 1979). In allen zitierten experimentellen Studien wurde der Blutdruck durch den Ganglienblocker Trimethaphan oder durch Blutentzug gesenkt. Beide Verfahren führen zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens (Chen 1984, Stoyka 1975). Unklar ist, ob die Ergebnisse dieser Studien auf die durch Vasodilatatoren wie Nitroglyzerin und Natriumnitroprussid induzierte Hypotension bei konstantem oder erhöhtem Herzminutenvolumen übertragbar sind.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß es bei Induktion der kontrollierten Hypotension auf einen MAD von 50 mmHg zu keinen Veränderungen des CBF und des zerebralen Sauerstoffverbrauches kommt, wenn Substanzen eingesetzt werden, die das Herzminutenvolumen aufrechterhalten. Auswirkungen der Blutdrucksenkung auf einen MAD <

40 mmHg beziehungsweise einen CPP < 38 mmHg auf die zerebrale Oxygenierung wurden am Menschen bisher nicht untersucht. Experimentell wurde gezeigt, daß der CBF bei Reduktion des MAD unter 40 mmHg abfällt, bei Reduktion des MAD unter 35 mmHg ist mit zerebralen Ischämien und Zellnekrosen zu rechnen. Bei einem MAD < 25 mmHg sind zerebrale Nekrosen bei der Mehrzahl der Tiere nachweisbar. Das Ausmaß der ischämischen Schädigung scheint dabei von der Dauer der Hypotension abhängig zu sein.

Verwendete Medikamente:

Häufig eingesetzte Substanzen zur Induktion der kontrollierten Hypotension sind z.B. Natrium-Nitroprussid, Nitroglyzerin, Trimetaphan, Esmolol, Nicardipin (Dutton 2004). Daneben ist auch der Einsatz von Anästhetika, insbesondere des Isoflurans, zur Blutdrucksenkung beschrieben worden (Maktabi 1986, Madson 1987).

Nitroglycerin (NTG) ist ein organisches Nitrat mit bevorzugter Wirkung an venösen Kapazitätsgefäßen. Unter NTG-Applikation kommt es zum sogenannten “venösen Pooling”; dadurch bedingt zur Senkung der ventrikulären Füllungsdrucke und zur Verminderung der myokardialen Wandspannung. Bei höherer Dosierung (> 2 μg/kg/min) dilatiert NTG auch arterielle Gefäße, das Ausmaß der blutdrucksenkenden Wirkung wird dabei auch vom Volumensstatus beeinflusst. Die Substanz hat keine ino- oder chronotrope Wirkung; die Auswirkungen auf das Herzzeitvolumen (CO) sind ebenfalls stark vom zirkulierenden Blutvolumen abhängig. Bei Senkung des Blutdrucks durch Nitroglyzerin bleibt im Gegensatz zu der durch Natrium-Nitroprussid induzierten Hypotension die regionale Sauerstoffversorgung unbeeinflußt (Hauss 1982, Endrich 1987). NTG führt zur Dilatation zerebraler Gefäße und kann daher den intrazerebralen Druck steigern.

Zur Induktion der kontrollierten Hypotension wird die Substanz kontinuierlich intravenös verabreicht (0,5 – 8 μg/kg/min), der hämodynamische Effekt setzt rasch ein und ist aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit (ca. 1,5 min) gut steuerbar.

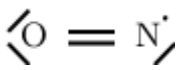


Abb. 1: Strukturformel von Nitroglyzerin

Natrium-Nitroprussid (SNP) ist ein sichtselektiver Vasodilatator in Venen und Arterien. Das hämodynamische Wirkprofil ist gekennzeichnet durch systemische und pulmonale Vasodilatation mit Blutdruckabfall, insbesondere des diastolischen Druckes, sowie Verminderung der kardialen Füllungsdrucke. Obwohl SNP keine direkte chrono- und inotrope Wirkung hat, kommt es Barorezeptorreflex-vermittelt zur Tachykardie sowie aufgrund der Nachlastsenkung und Reflex-vermittelten Aktivierung des sympathischen Nervensystems zum Anstieg des Herzzeitvolumens. SNP kann den intrazerebralen Druck steigern. Bei der Metabolisierung von SNP entstehen neben Stickstoffmonoxid Methämoglobin, Cyanmethämoglobin und freie Cyanidionen, die in Leber und Niere durch das Enzym Rhodanase zu Thiocyanat abgebaut werden. Entsprechend können als Nebenwirkungen Cyanidtoxizität, Methämoglobinämie und Thiocyanattoxizität auftreten. Der Zyanid-Plasmaspiegel korreliert dabei mit der Dosis des zugeführten Natrium-Nitroprussid (Mitchenfelder 1977). Durch die Vorbehandlung mit einem „Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor“ (ACE-Hemmer) wie Captopril läßt sich die Dosis des Natrium-Nitroprussid erheblich reduzieren (Woodside 1984). Auch die Kombination mit Nitroglyzerin führt zu einer deutlichen Abnahme der notwendigen Dosierung von Natrium-Nitroprussid (Guggiari 1985). Die Reflextachykardie unter SNP kann mit ß-Blockern vermindert werden.

Das Agens zeichnet sich durch unmittelbaren Wirkbeginn sowie eine sehr kurze Wirkdauer aus, es muss daher kontinuierlich intravenös verabreicht werden. SNP wird beginnend mit einer Infusionsrate von 0,03 µg/kg/min bis zu maximal 10 µg/kg/min.

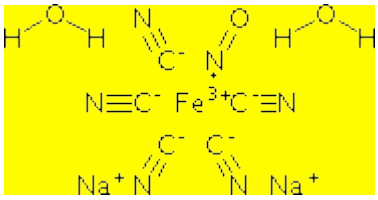


Abb. 2: Strukturformel von Natrium-Nitroprussid

1.3 Zerebrales Ischämiemonitoring

Zerebrale Ischämien während tiefer kontrollierter Hypotension sind besonders gefürchtete Komplikationen. Aus diesem Grunde ist speziell bei Blutdrucksenkung auf einen MAP von 35 mmHg das adäquate zerebrale Monitoring von besonderer Bedeutung. In nicht pathologisch verändertem Gewebe determiniert die neuronale Funktion den Metabolismus und dieser den Blutfluß. Der Normwert beträgt 40 – 50 ml * 100 g^{-1} * min^{-1}(Detsch 1997).
Zerebrale Ischämien können auf globaler oder regionaler Ebene detektiert werden. Informationen über die globale zerebrale Perfusion können durch die Messung des zerebralen Blutflusses, mittels transkranieller Doppler-Sonografie, durch Nah- Infrarot-Spektroskopie oder durch Jugular-Bulbusoxymetrie gewonnen werden.
Die Messung des CBF ist auf vielfältige Weise möglich. Der globale CBF kann z.B. mittels Indikatorverdünnungsmethoden (Kety-Schmidt-Methode) (Becker 1970) sowie mit dem Doppelindikatorprinzip (Keller 1998, Wietasch 2000) bestimmt werden, der regionale CBF mittels „Positron emission tomography“ (PET) oder „Single photon emission computed tomography“ (SPECT). Diese Methoden sind allerdings intraoperativ als Routine-Monitoringverfahren nicht praktikabel. Für das regionale Ischämiemonitoring kommen weitere Verfahren wie die Mikrodialyse und die Messung des zerebralen Sauerstoffpartialdruckes in Frage.
Verfahren wie die Doppler-Sonographie der Arteria cerebri media oder die Messung der Gewebsoxygenierung mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie sind in Hinblick auf die Detektion intraoperativer zerebraler Ischämien bisher nicht ausreichend validiert (De Deyne 2000, Ter Minassian 1999). Daher muss für die routinemäßige Überwachung der zerebralen Perfusion und Oxygenierung vorläufig auf andere Verfahren zurückgegriffen werden.
Eine weitere Überwachungsmöglichkeit besteht in der laborchemischen Untersuchung zerebraler Ischämiemarker, wie im folgendem Abschnitt beschrieben.

1.3.1 Monitoring des zerebralen Metabolismus

Mit der Messung der zerebrovenösen Sauerstoffsättigung können Veränderungen des zerebralen Sauerstoffverbrauchs und des zerebralen Blutflusses abgeschätzt werden.

Technisch einfach ist die retrograde Kanülierung der Jugularvene. Über die venösen Sinus (Sinus sagitalis superior et inferior, Sinus rectus, Sinus sigmoidei) fließt unter normalen Bedingungen beim liegenden Menschen ca. 85% des venösen Blutes letzendlich über die Venae jugulares internae ab. In 85-90% der untersuchten Fälle ist das Blut der rechten und linken V. Jugularis int. eine gleichmäßige Vermengung aus dem venösen Blut beider Hirnhemisphären (Woodhall 1936, Epstein 1970, Tsunoda 1992). Blutproben können so aus dem hirnvenösen Blut, das direkt in den Bulbus der Vena jugularis an der Schädelbasis drainiert wird, entnommen werden. Bei konstantem zerebralem Sauerstoffverbrauch ($CMRO_2$) ist die aus dem jugularvenösen und arteriellem Blut bestimmte Sauerstoffgehaltsdifferenz ($ajDO_2$) umgekehrt proportional zum CBF. Dieses konnte an gesunden wachen Probanden während kurzfristiger extremer Hypotension gezeigt werden (Finnerty 1954). Kommt es zu einer kritischen Reduktion des zerebralen Sauerstoffangebotes , kann die zusätzliche Bestimmung der arterio-zerebralvenösen Laktatdifferenz (ajDLac) Hinweise auf eine zerebrale Ischämie geben. Dieses wurde bei Schädelhirn-traumatisierten Patienten, die häufig eine reduzierte ($CMRO_2$) aufweisen, gezeigt (Robertson 1989). Der Laktat-Sauerstoff-Index ist ebenfalls ein Parameter des zerebralen Stoffwechsels. Eine erniedrigte jugularvenöse Sauerstoffsättigung unter 50% im Zusammenhang mit einem Anstieg der jugularvenösen Laktatkonzentration ist ein deutlicher Hinweis auf eine zerebrale Ischämie. Er berechnet sich aus dem Quotienten der negativen arterio-jugularvenösen Laktatdifferenz und der arterio-jugularvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (Cruz 1994). Der Normbereich liegt bei 0,03. Werte über 0,08 korrelieren mit Ischämie und Infarkt (Kiening 1999).

1.3.2 Elektrophysiologisches Monitoring

Seit vielen Jahren wird die gemittelte EEG-Amplitude eines 2-Kanal-EEG's (Cerebral Function Monitor) zur Überwachung der zerebralen Funktion intraoperativ eingesetzt (Patel 1981, Prior 1985). Verlangsamung der EEG-Aktivität und Reduktionen der gemittelten EEG-Amplituden korrelieren dabei mit einer kritischen Reduktion des CBF, bei dessen Unterschreitung mit Zellschädigungen zu rechnen ist (Sharbrough 1973, Ishikawa 1980). Experimentell konnte gezeigt werden, daß bei Eintreten einer EEG-Nullinie der CBF unter 20–25 ml/100g/min abgefallen ist (Ishikawa 1980, Trojaborg 1973). Die Reduktion der EEG-Aktivität hängt wie die

Reduktion des CBF von den eingesetzten Pharmaka ab. So konnte bei durch Trimethaphan induzierter Blutdrucksenkung bei einem MAD unter 54 mmHg, bei Einsatz von Natrium-Nitroprussid bereits bei einem MAD < 61 mmHg eine deutliche Reduktion der EEG-Aktivität nachgewiesen werden (Thomas 1985).

Neben dem prozessierten EEG hat die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP) einen festen Platz in der perioperativen Detektion zerebraler Ischämien. Bei diesem Verfahren werden nach Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk die im Plexus brachialis (N9), im Hirnstamm (N13) und im somatosensorischen Kortex der kontralateralen Seite (N20) generierten Potentiale durch Nadelelektroden abgeleitet und per Computer prozessiert. Reduktionen des CBF korrelieren dabei mit Reduktionen der kortikalen SEP-Amplituden (Branston 1984). Die meisten Erfahrungen über eine Korrelation zwischen Veränderungen der elektrophysiologischen Parameter EEG und SSEP, Reduktionen des CBF und dem Auftreten neurologischer Defizite postoperativ liegen aus der Carotischirurgie vor. Sowohl Amplitudenreduktionen von EEG als auch von SEP nach Okklusion der Arteria carotis haben einen hohen prädiktiven Wert im Hinblick auf das Auftreten postoperativer neurologischer Defizite. Reduktionen der kortikalen SEP um mehr als 50% scheinen dabei eine höhere Sensitivität aufzuweisen als entsprechende Veränderungen des EEG (Lam 1991, Fava 1992, Dinkel 1994). Eine intraoperative Reduktion der kortikalen SEP < 50% prädiktiert mit einer 100%igen Sensitivität und 94%igen Spezifität postoperative neurologische Defizite, während EEG-Veränderungen lediglich eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 92% aufweisen (Lam 1991).

Es stellt sich jedoch weiterhin die Frage, welche prozentualen Amplitudenveränderungen kortikaler SEP eine kritische Reduktion der zerebralen Oxygenierung anzeigen. Weiterhin wurden Änderungen der SEP während Hypotension bisher nicht mit postoperativen neurologischen Störungen oder Einschränkungen kognitiver Funktionen beim Menschen in ausreichendem Maße korreliert. Die Auswirkungen der tiefen Hypotension auf Amplituden und Latenzen der SSEP wurden bisher ebenfalls nur vereinzelt beschrieben (Kottenberg-Assenmacher 2003).

1.3.3 Kognitive Funktion und zerebrale Oxygenierung

Die postoperative Erholung höherer Hirnfunktionen ist von einem multifaktoriellen Geschehen abhängig, das bis jetzt nur teilweise verstanden wird. Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit können in allen Altersstufen postnarkotisch auftreten. Diese kognitiven Funktionsdefizite bilden sich meist innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen zurück, können aber auch bis zu mehreren Monaten postoperativ anhalten (Dahn 2003). Moller et al. führten eine Multicenterstudie an 1200 geriatrischen Patienten durch, dabei stellten das Alter, die Anästhesiedauer, ein Folgeeingriff, ein geringer Bildungsstand, postoperative Infektionen und pulmonale Komplikationen Risikofaktoren für das Auftreten solcher Störungen dar. Als weitere Einflußgrößen werden die Anästhesietechnik sowie pharmakodynamische, psychophysische und metabolische Faktoren definiert (Dodds 1998, Gallinat 1999, Müller 1999, Linstedt 2002). Perioperative hypoxämische und hypotone Phasen konnten in dieser Studie nicht als Risikofaktoren identifiziert werden (Moller 1998). In einer Reihe von Untersuchungen wurden Veränderungen kognitiver Funktionen nach Hypotension untersucht. Übereinstimmend konnten keine Einschränkungen neuropsychologischer Qualitäten postoperativ nach 50- bis 126 minütiger intraoperativer Blutdrucksenkung auf einen MAD von 50 bis 60 mmHg nachgewiesen werden (Eckenhoff 1964, Rollason 1971, Townes 1986, Toivonen 1993, Bembridge 1993). Diese wurde auch für ältere Patienten bestätigt (Williams-Russo 1999). Solche Untersuchungen wurden bisher nicht bei tiefer Hypotension auf einen MAD < 40 mmHg durchgeführt und mögliche Veränderungen kognitiver Funktionen postoperativ nicht mit intraoperativen EEG- oder SEP-Veränderungen korreliert. Auch wenn experimentell gezeigt wurde, daß histologisch nachweisbare zerebrale Zellnekrosen bei einem MAD >35 mmHg nicht auftreten, können passagere zerebrale Ischämien zur Beeinträchtigung differenzierter kognitiver Funktionen postoperativ führen. Ein möglicher Zusammenhang zwischen globaler zerebraler Ischämie und Einschränkungen kognitiver Funktionen konnte beispielsweise für Patienten mit beidseitiger hochgradiger Stenose der Arteria carotis gezeigt werden. Präoperativ war bei diesen Patienten aufgrund der globalen zerebralen Ischämie das Konzentrationsvermögen eingeschränkt. Nach Desobliteration beider hirnversorgenden Gefäße besserte sich die Konzentrationsfähigkeit der Patienten signifikant (Hamster 1984).

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit Veränderungen unterschiedlicher kognitiver Funktionen nach tiefer Hypotension untersucht, um differenziert mögliche Änderungen neurologischer und neuropsychologischer Qualitäten nach kritischer Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes erfassen zu können. Da weder spezielle Funktionen noch allgemeine Leistungsvoraussetzungen unmittelbar gemessen werden können, erfolgt eine Diagnose über die Interpretation des Verhaltens, das bei bestimmten paradigmatischen Tätigkeiten gezeigt wird.
Der unter anderem eingesetzte Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop ist ein leicht anwendbarer, sensomotorischer Speed-Leistungstest, der als Testprofil kognitive Grundfunktionen des Lesens, Benennens sowie der Selektivität erfasst (Häcker 1998). Ein weiterer Test, der Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2-Test) gehört zur Kategorie der allgemeinen Leistungstests (Brickenkamp 1962).

1.4 Zerebroprotektion durch perioperative moderate Hypothermie

Wie bereits dargestellt, scheint die kontrollierte Hypotension auf einen MAD von 50 mmHg bei Beachten der Kontraindikationen nicht mit einer erhöhten Inzidenz postoperativer zerebraler, myokardialer oder anderer Organfunktionsstörungen einherzugehen. Anders verhält es sich bei weiterer Senkung des Blutdrucks bis in einen kritischen Bereich, der die Gewebeoxygenierung gefährden kann. Durch die Induktion einer perioperativen moderaten Hypothermie von 32 – 33°C könnte die Inzidenz und das Ausmaß von Organischämien reduziert werden.
Die Senkung der Körperkerntemperatur führt zu einer Reduktion des systemischen und regionalen Sauerstoffverbrauches um 5 -8% / °C Temperaturreduktion (Lindner 1958): Diese Abnahme des Sauerstoffverbrauches geht einher mit einer entsprechenden Reduktion des Herzminutenvolumens und des regionalen Blutflusses. Weiterhin führt diese Reduktion des basalen Sauerstoffverbrauches (Strukturstoffwechsel) zu einer Verlängerung der Ischämietoleranz vitaler Organe und Gewebe. Die perioperative moderate Hypothermie von 32 – 33°C ist daher ein etabliertes Verfahren, um die Ischämietoleranz einzelner Organe zu erhöhen.
Die protektiven Effekte einer Hypothermie auf gestörte zerebrale Funktionsabläufe, ausgelöst durch ischämische oder traumatische Ereignisse, sind bereits seit vielen Jahren bekannt. Über

erste medizinische Anwendungen der Hypothermie wurde bereits im 16. Jahrhundert außerhalb neurologischer und neurochirurgischer Krankheitsbilder im Rahmen einer regionalen Kälteanästhesie durch Severino berichtet. Larrey, der Feldarzt Napoleons, konnte im Februar 1807 schmerzlose Gliedmaßenamputationen bei Außentemperaturen von –19ºC durchführen. Weiterhin wurde in der Folgezeit über Fälle vollständiger Rekonvaleszenz von Patienten nach Unterkühlung mit Rektaltemperaturen von 24 - 26ºC berichtet und damit das Interesse an der Hypothermieforschung geweckt. Velten, der 1880 Experimente an Tieren im Winterschlaf durchführte, konnte einen deutlich verminderten Sauerstoffverbrauch unter generalisierter Hypothermie beobachten (Friehs 1969). In den frühen 50 er Jahren konnte Bigelow experimentell nachweisen, dass ein Herz – Kreislaufstillstand unter Hypothermie deutlich länger toleriert wird, als dies unter normothermen Bedingungen möglich ist (Bigelow 1950). Diese Versuche riefen vermehrtes Interesse bezüglich klinischer Anwendungsmöglichkeiten zur zerebralen Ischämieprotektion hervor. Bis 1955 wurden bereits 100 kardiochirurgische Eingriffe unter tiefer Hypothermie (Temperatur 17 - 20ºC) durchgeführt (Mohri 1969). Technische Innovationen führten zu einer Verbesserung der Herz – Lungenmaschinen und damit zu einer verbesserten Oxygenierung des Gehirns, so dass die Anwendung von einer tiefen Hypothermie bei gleichzeitigem Zirkulationsstillstand in der Erwachsenenkardiochirurgie seltener wurde (Crawford 1981). In der pädiatrischen Kardiochirurgie wurden jedoch immer wieder Umstände angetroffen, die eine routinemäßige Anwendung eines Herz – Kreislaufstillstandes unter tiefer Hypothermie notwendig machten. Darunter konnten zerebrale Ischämiezeiten bis zu 60 Minuten toleriert werden (Rittenhouse 1974). Erste neurochirurgische Anwendungen erfolgten bei Schädel – Hirn – Traumen (Sedzimir 1959). Beim Ausschalten zerebraler Aneurysmen unter Zirkulationsstillstand wurde versucht, durch tiefe Hypothermie die Ischämietoleranz und das postoperative Outcome zu verbessern (Botterell 1956; Drake 1964; Uihlein 1966). Diese Technik musste allerdings wieder verlassen werden, nachdem es postoperativ zu einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate, vor allem aufgrund einer verstärkten Blutungsneigung während der Phase der Wiedererwärmung, gekommen war (Drake 1964; Uihlein 1966). Zusätzlich konnten bei längerer Anwendung von tiefer Hypothermie Nebenwirkungen auf das Myokard (Guntun 1956, Sedzimir 1959) und das Knochenmark, assoziiert mit einer erhöhten Infektionsgefahr (Biggar 1983) beobachtet werden.

Das Interesse am Einsatz einer Hypothermie im Gebiet der Neurologie und Neurochirurgie wurde Ende der 80 er und Anfang der 90 er Jahre erneut entfacht, nachdem bekannt wurde, dass

auch unter moderater bzw. milder Hypothermie mit Temperaturen zwischen 30 - 35ºC eine zerebrale Ischämieprotektion möglich ist (Young 1983, Busto 1987; Clifton 1991, Xue 1992, Morikawa 1992). Große Hoffnungen wurden gehegt, dass eine geringere Abkühlung nicht die gleichen massiven Nebenwirkungen provozierte, die zum Verlassen der Methode geführt hatten. In der klinischen Anwendung und Erforschung von milder bzw. moderater Hypothermie bei Patienten mit Schädel–Hirn–Trauma wurden zahlreiche Studien veröffentlicht: u.a. (Marion 1993/ 1997, Shiozaki 2001, Clifton 1991/ 1995/ 2001[2]) hervor. Nachdem zunächst vieles auf eine Verringerung der Mortalität und Verbesserung des neurologischen Outcomes hindeuteten, konnte Shiozaki in einer japanischen Studie und Clifton in einer großen, in Nordamerika durchgeführten Multicenterstudie keinen, bzw. im Falle von Clifton nur bei bereits bei Aufnahme hypothermen Patienten unter 45 Jahren einen positiven Effekt der hypothermen Behandlung nachweisen (Shiozaki 2001; Clifton 2001[1]). Wiederum neuere Untersuchungen an Patienten mit zerebraler Ischämie nach Herz- und Kreislaufstillstand, erfolgreicher kardio-pulmonaler Reanimation und daraufhin induzierter moderater Hypothermie zeigten eine signifikante Verbesserung des neurologischen Outcomes (Holzer 2002; Bernard 2002). Die klinische Datenlage über die perioperative Anwendung milder bzw. moderater Hypothermie zur zerebralen Ischämieprotektion erscheint damit insgesamt noch widersprüchlich und bedarf sicherlich weiterer intensiver klinischer Forschung.

1.4.1 Zerebrale Wirkmechanismen der Hypothermie

Die neuroprotektive Wirkung einer Hypothermie wurde, wie bereits angeführt, vielfach experimentell sowie klinisch untersucht. Die Ergebnisse deuten dabei auf das Zusammenspiel verschiedenster Mechanismen hin. Nach Hitchcock lässt sich klinisch eine Einteilung der Hypothermie in folgende Temperaturgrade vornehmen:

- 36,5ºC - 34ºC milde Hypothermie
- 33,5ºC - 28ºC moderate Hypothermie
- 27,5ºC - 17ºC tiefe Hypothermie
- 16,5ºC - 4ºC profunde Hypothermie

Es wird angenommen, dass die Hypothermie in allen genannten Ausprägungen den zerebralen Metabolismus senkt. Bering konnte bereits 1956 zeigen, dass unter Hypothermie die zerebrale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz abnimmt und damit eine verminderte Sauerstoffausschöpfung vorliegen muss (Bering 1956). Auf zellulärer Ebene scheint offenbar die Abnahme der Temperatur des Hirngewebes zu einer Reihe zytoprotektiver Stoffwechselveränderungen zu führen. So wird davon ausgegangen, das Hypothermie die posttraumatische, intrazerebrale entzündliche Reaktion über eine verminderte Ausschüttung von Myeloperoxidase und damit verbundener Akkumulation neutrophiler Granulozyten positiv beeinflusst (Toyoda 1996). Als ebenfalls zellprotektiv soll sich die höhere Konzentration der freien Radikalfänger Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase auswirken, die unter Hypothermie im Vergleich zur Normothermie nachweisbar ist (Baker 1992). Desweiteren verringert Hypothermie offenbar die posttraumatische bzw. postischämische Ausschüttung von exzitatorischen Aminosäuretransmittern (Globus 1995, Berger 2002). Im Falle einer zerebralen Hypoxie bzw. Ischämie werden exzessive Mengen solcher exzitatorischer Transmitter freigesetzt, in deren Folge es akut durch Kalzium–, Natrium–, und Wassereinstrom zu einer Schwellung bis hin zur Lyse der Zelle bzw. des Neurons kommt (Choi 1990). Ein weiterer Aspekt ist, dass es unter Hypothermie zu einer Stabilisierung der Blut–Hirnschranke kommt und dies zu einer Verminderung des vasogenen Hirnödems beiträgt (Smith 1996). Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass in der postischämischen Phase die Expression typischer so genannter Stressproteine („heat-shock“) vermindert ist (Nakamura 1995). Auch beim diffusen axonalen Trauma konnte tierexperimentell unter Hypothermie eine Protektion der Axone erreicht werden (Koizumi 1998). Auch der Einfluss auf den intrakraniellen Druck (ICP) und den zerebralen Blutfluss wurde vielfach untersucht. Die Ergebnisse (experimentell und klinisch) zeigten weitestgehend übereinstimmend, dass unter Hypothermie eine signifikante Reduktion der ICP-Werte möglich ist (Metz 1996, Ebmayer 1998). Insbesondere bei Ischämiemodellen kann eine Hypothermie zu einer Verringerung der postischämischen Hyperperfusion, der verzögerten postischämischen Hypoperfusion und damit verbunden einer geringeren Ausbildung des zytotoxischen und vasogenen Hirnödems (Karibe 1994) führen. Dieses gilt auch für die postischämisch begonnene Senkung der Körperkerntemperatur (Chopp 1989). Auch sind Effekte auf die Nitrit-Oxid-Synthetase (NOS) nachgewiesen worden. Insbesondere verhindert Hypothermie einen Anstieg der induzierbaren NOS (iNOS), die nach zerebraler Ischämie erhöht

gefunden wird (Chatzipantel 1999). Inflammatorische Folgeprozesse nach Ischämie, die für den sekundären Hirnschaden mitverantwortlich gemacht werden, werden durch Hypothermie gehemmt (Goss 1995, Whalen 1997). Interessanterweise wurden auch positive Effekte von Hypothermie auf das neurologische Outcome nachgewiesen, ohne dass dafür morphopathologische Korrelate gefunden werden konnten (Dixon 1998).
Trotz der Vielzahl an genannten möglichen Mechanismen ist das Verständnis und das Wissen über die zerebrale Protektion durch Hypothermie sicherlich als nur unvollständig zu bezeichnen und bedarf weiterer intensiver Anstrengungen zum besseren Verständnis.

1.5 Die Exzision maligner Aderhautmelanome in tiefer Hypotension

Jährlich erkranken 7 pro 1.000.000 Einwohner in der Bundesrepublik Deutschland an einem malignen Melanom der Aderhaut. Dieser hochmaligne Tumor wurde bis in die 70er und 80er Jahre ausschließlich durch Enukleation des Auges behandelt. In den vergangenenen Jahren haben sich die Therapieoptionen erheblich erweitert. Insbesondere durch die lokale Bestrahlung der Tumoren mit verschiedenen Nukliden (106 Ruthenium, 125 Jod) kann meist das Auge der Patienten erhalten werden (Bornfeld 1992). Bei größeren Tumoren muß das Nuklid und die Strahlendosis (125 Jod) so gewählt werden, daß häufig eine Strahlenretinopathie und Neuropathie des Nervus Opticus resultiert. Der Visus des betroffenen Auges verschlechtert sich dann nach der Behandlung kontinuierlich. Für Tumoren mit einer Größe von 10 – 14 mm haben Foulds et al bereits 1987 ein alternatives Therapieverfahren vorgestellt (Foulds 1987). Diese Tumoren können unter bestimmten Vorraussetzungen lokal exzidiert werden. Nach Tumorexzision ist der Visus im Vergleich zu lokal bestrahlten Patienten deutlich besser: 58% der Patienten, bei denen eine transsklerale Tumorresektion durchgeführt wurde, und 15%, bei denen eine Jod-125-Brachytherapie durchgeführt wurde, behielten in einer Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten einen Visus = 0,1. Nach Jod-125-Brachytherapie besteht eine 6fach höhere Rate an Sekundärglaukomen im Vergleich zur transskleralen Resektion. Die sekundäre Enukleations- und Mortalitätsrate war in beiden Gruppen gleich (Bechrakis 2001, Augsburger 1990).
Da die Aderhaut ein sehr gut perfundiertes Gewebe ist, droht bei Einschneiden eine starke, unstillbare Blutung, die zum Verlust des Auges führen kann (Foulds 1987). Aus diesem Grunde

ist es notwendig, während der Exzision den arteriellen Blutdruck extrem zu senken (Damato 2004). Es wird ein mittlerer arterieller Blutdruck von 27 – 35 mmHg bzw. ein systolischer Blutdruck von 40 -50 mmHg als Voraussetzung für eine erfolgreiche Operation definiert (Damato 2005, Todd 1993, Chaudri 1992).

Bei dieser Therapie wird nach Dissektion einer Skleralamelle der Tumor mit einem tumorfreien Chorioideasaum herausgeschnitten. Mit Ende der Präparation der Skleralamelle bis zum kompletten Skleraverschluß und dem intraokulären Einbringen von Hexagas, um die Retina der Sklera anzulegen und damit eine Blutung aus dem Aderhautresektionsrand zu verhindern, muß der Blutdruck in dem angegebenen extrem niedrigen Bereich gehalten werden. Diese Phase erstreckt sich über einen Zeitraum von 50 bis 80 Minuten.

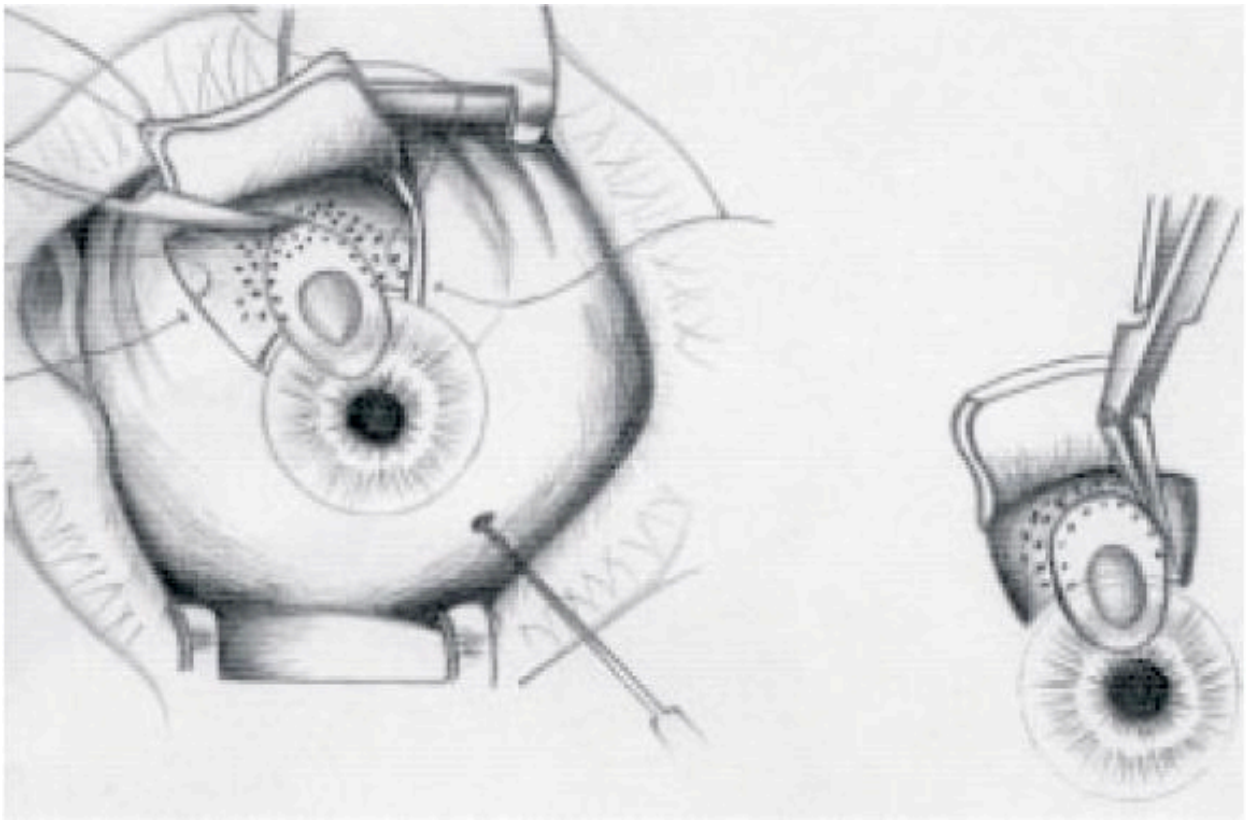


Abb.3: schematische Darstellung der Exzision eines ziliar-uvealen Melanoms der Iris (Char 2001)

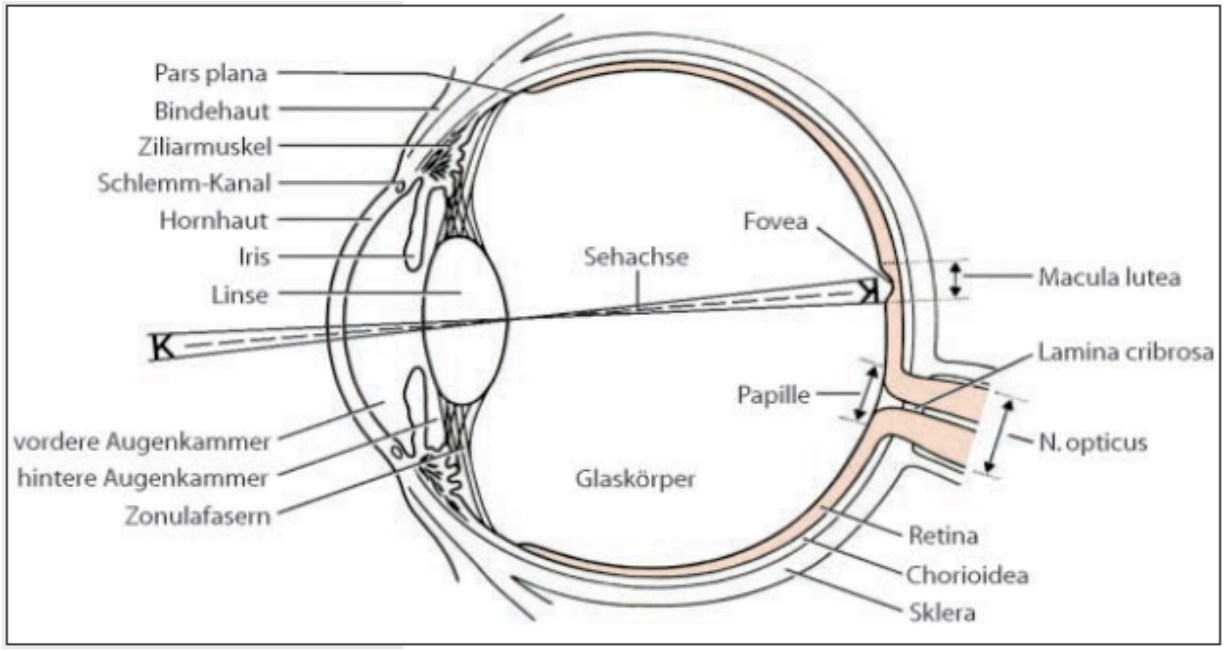


Abb.4: Waagerechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel, von oben gesehen. Axial im Sehnerven verlaufen die A. und V. centralis Retinae, was in der Zeichnung durch einen leeren Spalt angedeutet ist (aus: F. Grehn, Augenheilkunde, Springer Verlag Heidelberg)

2. Studienziel und Hypothesen

Am Universitätsklinikum Benjamin Franklin wird an einem von zur Zeit drei Zentren in Europa die Exzision maligner Aderhautmelanome durchgeführt. Bei der Bewertung des Verfahrens, das im Vergleich zu alternativen Therapien nachweislich zu verbessertem Sehvermögen der Patienten führt, müssen die potentiellen Risiken der notwendigen tiefen Hypotension berücksichtigt werden. Inzidenz und Ausmaß regionaler Ischämien während extremer Blutdrucksenkung wurden bisher systematisch nicht evaluiert.
Das Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkungen der tiefen Hypotension unter dem Einfluß perioperativer Hypothermie auf die zerebrale Oxygenierung zu untersuchen. Schließlich sollte der Stellenwert der Ableitung somatosensorisch evozierter Potenziale zur Detektion zerebraler Ischämien sowie mögliche Einschränkungen postoperativer kognitiver Funktionen nach tiefer Hypotension und Hypothermie untersucht werden.

2.1 Hypothesen

I. Die Induktion einer perioperativen moderaten Hypothermie von 32 – 33°C reduziert die Inzidenz zerebraler Ischämien während tiefer arterieller Hypotension.

II. Die Induktion einer perioperativen moderaten Hypothermie während tiefer arterieller Hypotension verbessert das neurologisch-neuropsychologische Outcome der Patienten.

Zusätzlich sollten die Effekte der perioperativen moderaten Hypothermie auf somatosensorisch evozierte Potentiale untersucht werden.

3. Methoden

3.1 Patientenauswahl

Zwischen Januar 1995 und April 2000 wurden alle Patienten untersucht, die sich der Resektion eines malignen Aderhautmelanoms in tiefer Hypotension unterzogen. Die Patientenrekrutierung erfolgte aufgrund der geringen Inzidenz der Grunderkrankung überregional. In dieser Arbeit wurden die Veränderungen der zerebralen Oxygenierung unter sowie das neuropsychologische Outcome nach tiefer arterieller Hypotension untersucht. Der Einfluß einer moderaten Hypothermie während tiefer arterieller Hypotension wurde in einer kontrollierten und prospektiven Studie gegenüber einer normothermen Kontrollgruppe verglichen.
Die Studienpläne der Untersuchungen wurden der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Freien Universität vorgelegt. Alle Patienten gaben nach ausführlicher mündlicher Aufklärung über den Zweck der Untersuchung, die Methodik und die Risiken ihr schriftlich dokumentiertes Einverständnis. Die Aufklärung erfolgte spätestens am Vortag der Operation.
Außerdem wurden im Vorfeld der Operation folgende Parameter erfaßt: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, ASA-Klassifikation, Vorerkrankungen und Dauermedikation.
Bei allen Patienten wurde neben den Routine-Laboruntersuchungen zum Ausschluß von kardiovaskulären Risikofaktoren eine 24h-Blutdruckmessung, ein Stress-Echokardiogramm, eine Ergomentrie sowie eine Doppler-Ultraschalluntersuchung der Carotiden durchgeführt .

Definition Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA):

ASA I : normaler gesunder Patient
ASA II : Patient mit leichter Systemerkrankung
ASA III : Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungseinschränkung
ASA IV : Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung
ASA V : moribunder Patient, der voraussichtlich 24h (mit oder ohne OP) nicht überlebt.

Ausschlußkriterien für die Induktion der tiefen arteriellen Hypotension waren:

- koronare Herzkrankheit: stattgehabter Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, positive Dipyridamol-Streßechokardiographie oder pathologisches Belastungs-EKG.
- hämodynamisch wirksame Herzklappenvitien: Ausschluß erfolgte durch die transthorakale Echokardiographie.
- nicht oder unzureichend behandelter arterieller Hypertonus: als solcher galt, wenn mehr als 50% der in der 24 h Blutdruckmessung ermittelten Werte über der Norm (WHO-Definition) lagen (ABD-Monitor, SpaceLabs Medical)
- neurologische Erkrankungen, die durch zerebrovaskuläre Insuffizienz verursacht werden: vergangener Apoplex, Zeichen der Gefäßstenosierung in der Dopplersonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße.
- Zeichen der Leberzellschädigung: chronische Hepatitis, GPT > 18 U/l bei Frauen, >25 U/l bei Männern
- Zeichen der Niereninsuffizienz: Kreatininkonzentration im Serum > 1,3 µmol/l
- ASA > II

Patientenkollektive

Von 1995 bis 2000 wurden 39 Patienten prospektiv in zwei Gruppen eingeteilt: bei 20 Patienten fand die tiefe Hypotension während moderater Hypothermie statt, bei weiteren 19 Patienten wurde sie in Normothermie induziert.

Definition moderate Hypothermie: 32 - 33^0 C Bluttemperatur

Definition Normothermie: 36 - 37^0 C Bluttemperatur

Die Zuordnung der Patienten zu den Gruppen erfolgte aus logistischen Gründen seriell.

3.2 Anästhesieführung

Prämedikation

Alle Patienten erhielten am Vorabend der Operation 2 mg Flumitrazepam (Rohypnol®) und ca. 45 Minuten vor Eintreffen im Operationsvorbereitungsraum 7,5 mg Midazolam (Dormicum®) per os.

Narkosevorbereitung

Nach Eintreffen des Patienten im Operationsvorbereitungsraum wurde eine pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung angelegt. Die Blutdruckmessung erfolgte zunächst noninvasiv nach Riva Rocci. Danach wurde ein peripher venöser Zugang gelegt. Direkt nach Punktion der Arteria radialis erfolgte die invasive Blutdruckmessung. Perioperativ wurde ein 2-Kanal EKG (Ableitung II und V5, CMS-Monitor, Hewlett Packard) abgeleitet. Vor Beginn der Narkoseeinleitung erfolgte die intravenöse Gabe von10 ml/kg Körpergewicht Ringer-Lactat-Lösung.

Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung

Es wurde eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol und Fentanyl durchgeführt, um die Ableitungsqualität somatosensorisch evozierter Potentiale so wenig wie möglich zu beeinflussen (Tanigushi 1992). Mit der intravenösen Gabe von 5µg/kg Fentanyl und 1-1,5mg/kg Propofol wurde die Anästhesie eingeleitet. Nach Muskelrelaxierung mit 0,1mg/kg Pancuronium erfolgte die orotracheale Intubation.

Danach wurde die Anästhesie mit der kontinuierlichen Zufuhr von 6 mg/kg/min Propofol aufrechterhalten, um eine ausreichende Anästhesietiefe während Abkühlung und Hypotension zu gewährleisten. Außerdem wurde bis zum Beginn der Hypotension, also 180-215 min nach Einleitung, Fentanyl fraktioniert bis zu einer Gesamtdosis von 30µg/kg appliziert. Die Muskelrelaxierung wurde nach Relaxometriekontrolle (Train of four) durch wiederholte Gaben von Pancuronium aufrechterhalten.

Beatmung

Die Patienten wurden mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch durch einen zeitgesteuerten, volumenregulierten Respirator (Servo 900B, Siemens) beatmet. Das Atemzugvolumen wurde mit 10-12 ml/kg gewählt und die Beatmungsfrequenz dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck angepaßt (der angestrebte $PaCO_2$ lag zwischen 37 und 43 mmHg, nicht temperaturkorrigiert, alpha-stat Management). Die inspiratorische Sauerstofffraktion (FIO_2) betrug initial 0,4. Sie wurde um 0,1 erhöht, wenn der arterielle Sauerstoffpartialdruck unter 100 mmHg fiel.

Gewährleistung einer Normovolämie

Durch die Infusion kristalloider Lösung (Ringer Laktat) wurde perioperativ eine Normovolämie angestrebt. Vor Einleitung der Narkose wurden 10 ml/kg Körpergewicht Ringer Laktat intravenös infundiert, im weiteren Verlauf der Anästhesie wurden kontinuierlich 4 ml/kgKG/h Ringer Laktat Lösung zugeführt. Angestrebt wurde eine Urinausscheidung > 1 ml/kgKG/h. War dies nicht der Fall, wurden zusätzlich 5 ml/kgKG Ringer Laktat als Bolus gegeben.

Intraoperatives Monitoring

Bei allen Patienten wurde kontinuierlich ein 2-Kanal-EKG abgeleitet (Ableitung II und V5). Außerdem wurde zu definierten Zeitpunkten (10 min vor, alle 10 min während und 10 min nach Hypotension sowie beim Auftreten von ST-Streckenveränderungen am Monitor) ein 12-Kanal EKG registriert. Die Blutdruckmessung erfolgte direkt in der Arteria radialis (8cm Katheter, Braun). Die in- und expiratorische Sauerstoff- und Kohlendioxidfraktion wurde mittels eines Seitstrom-Gasanalysators (M 1026 A, Hewlett Packard) kontinuierlich registriert. Nach Anästhesieeinleitung wurde eine Vena jugularis interna retrograd unter sonographischer Kontrolle punktiert und eine 6,5 F-Einführungsschleuse plaziert. Danach wurde ein 5,5 F Pulmonalarterienkatheter (Edwards Swan-Ganz oxymetrie thermodilution catheter, Baxter Healthcare Corporation) in den Bulbus der Vena jugularis vorgeschoben. Die Messung der Bluttemperatur erfolgte über den Thermistor dieses Katheters im Bulbus der Vena jugularis (Vigilance-Monitor, Baxter Healthcare Corporation).

Die Urinausscheidung wurde mittels eine Blasendauerkatheters erfaßt. Die Rektaltemperatur wurde kontinuierlich gemessen.
Bei allen Patienten wurden somatosensorisch evozierte Potentiale abgeleitet.

Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP)

Die Stimulation erfolgte beidseits am Nervus medianus in Höhe des Handgelenkes über Oberflächendipolelektroden, die Stimulationsfrequenz betrug 5,3 Hz, die Stromstärke 30 - 40 mA. Die Reizimpulsdauer betrug 0,2 ms, die Impedanz unter 5 kΩ
Die Ableitung der Potentiale erfolgte durch Nadelelektroden am Erb'schen Punkt (2 cm oberhalb der Clavicula, Mediaclavikularlinie, N9), oberhalb des Processus Spinosus C7 (N13) sowie über der Handregion des kontralateralen Kortex (Pos. C3;C4 (Int. 10-20-System)) (N20/P25). Es wurde monopolar gegen eine frontomedian plazierte Referenzelektrode abgeleitet. Jeweils 200 Reizantworten wurden gemittelt. Genutzt wurde das Gerät Nicolet Viking IV (Nicolet Biomedical Inc., Madison, WI).

Gemessene Parameter:
Amplituden (µV) und Latenzen (msec) von N9, N13, N20 beidseits

Errechnete Parameter:
CCT (Zentrale Überleitungszeit, msec) = Latenz N20 - Latenz N13

Induktion einer moderaten Hypothermie

Nach Einleitung der Anästhesie wurden die Patienten, bei denen die Hypotension in moderater Hypothermie induziert wurde, mit zwei Kaltwasser-durchströmten Matten (Wassertemperatur 4°C) im Sandwichverfahren gekühlt. Bei Erreichen einer Bluttemperatur von 33°C wurde die Kühlung beendet, bei Absinken der Temperatur unter 32°C wurde die Wassertemperatur der Matten erhöht, um eine Bluttemperatur von 32 +/- 0,5°C aufrechtzuerhalten. Die Hypotension wurde erst induziert, wenn eine Bluttemperatur < 33°C gemessen wurde. Nach Beendigung der Operation wurden die Patienten wiedererwärmt. Dies erfolgte durch die Erwärmung der Matten auf 42°C. Angestrebt wurde eine Erhöhung der Bluttemperatur von 1°C/h. Die Anästhesie wurde bei Erreichen einer Bluttemperatur von 36 °C ausgeleitet.

Durchführung der Hypotension

Um optimale Voraussetzungen für die Exzision an der Aderhaut zu schaffen, wurde eine Verminderung des mittleren arteriellen Druck auf 35 +/- 5 mmHg für diese Phase der Operation angestrebt. Nach Präparation des Skleradeckels wurden 1,25 - 2,5 mg des ACE-Hemmers Enalapril i.v. appliziert, um gegebenenfalls in Kombination mit Betablockade einen Anstieg der Herzfrequenz unter Hypotension in Normothermie zu reduzieren. Zehn Minuten später wurde der Blutdruck durch kontinuierliche Zufuhr von Nitroglyzerin reduziert. Die Nitroglyzerin-Dosierung wurde dem Bedarf bis zu einer Maximaldosis von 10 µg/kg x min^{-1} angepaßt. Konnte der Blutdruck mit Nitroglycerin allein nicht entsprechend gesenkt werden, wurde Natrium-Nitroprussid in steigender Dosierung supplementiert. Bei Auftreten einer Tachykardie > 100 S/min wurde Esmolol in Dosen von 20 mg zusätzlich appliziert.

Bei Auftreten myokardialer Ischämien (ST-Streckensenkung > 0,2 mV) oder bei komplettem Ausfall der kortikalen SEP-Amplituden wurde der MAD durch Reduktion der Vasodilatatorendosis um 10 mmHg angehoben; bei Persistenz der Ischämiezeichen um weitere 10 mmHg.

3.3 Messungen des zerebralen Sauerstoffverbrauches und Metabolismus

Über den Katheter im Bulbus der Vena jugularis wurde zu definierten Meßzeitpunkten jeweils 2 ml Blut entnommen, um die zerebralen Blutgase, Sauerstoffsättigung, Säure-Basen-Status, Glucose- und Laktatspiegel zu bestimmen. Zeitgleich wurden die entsprechenden arteriellen Parameter bestimmt. Die Blutgasanalyse und die Messung der metabolischen Parameter wurden unmittelbar nach Entnahme in einem Analysegerät ABL 625 (Radiometer Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt. Vor jeder Meßreihe wurde das Gerät kalibriert und Kontrollmessungen mit Standardlösungen durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei 37°C und korrigiert nach Körpertemperatur.
Als Parameter des zerebralen Sauerstoffverbrauchs dienten die zerebralvenöse Sättigung (SjO_2), die arterio-zerebralvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($ajDO_2$) sowie die zerebrale Sauerstoffextraktion (CEO_2). Für die Fragestellung nach dem Verhalten des zerebralen Metabolismus bzw. Detektion auftretender Ischämien unter Hypotension bei Hypothermie oder Normothermie wurde die arterio-zerebralvenöse Laktatdifferenz (ajDLac), die arterio-zerebralvenöse Glukosedifferenz (ajDGluc) und der Laktat-Sauerstoff-Index (LOI) untersucht.

Berechnungen der Parameter:

arterieller Sauerstoffgehalt: $caO2 = Hb * SaO_2/100 * 1{,}36 + paO_2 * 0{,}003$
zerebralvenöser Sauerstoffgehalt: $cjO_2 = Hb * SjO_2/100 * 1{,}36 + pjO_2 * 0{,}003$
arterio-zerebralvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz: $ajDO_2 = caO_2 - cjO_2$
arterio-zerebralvenöse Laktatdifferenz: ajDLac = aLac – jLac
arterio-zerebralvenöse Glukosedifferenz: ajDGluc = aGluc - jGluc

Laktat-Sauerstoffindex: LOI = (-ajDLac / ajDO$_2$) * 2,24 (Terme in molaren Einheiten)
zerebrale Sauerstoffextraktionsrate (%): cEO$_2$ = SaO$_2$ - SjO$_2$

Ableitbare Parameter der Bulbusoxymetrie und deren Normwerte (Wöbker 1999, Kiening 1999, Moss 1995, Cruz 1994, Scheinberg 1992, Robertson 1989):

SjO$_2$	Norm: 55 – 75 % , Ischämie: <50%
ajDO$_2$	Norm: 6 + - 1,5 ml O$_2$*100g^{-1}*min^{-1}.
LOI	Norm: <0,03 , Ischämie: < 0,08

Meßzeitpunkte

- Baseline (MP 0): nach Anästhesieeinleitung (beide Gruppen in Normothermie)
- Messpunkt 1 (MP 1): 10 min vor Hypotension (Hypothermie und Normothermie)
- Messpunkt 2 (MP 2): während Hypotension (letzter Zeitpunkt, Hypothermie und Normothermie)
- Messpunkt 3 (MP 3): 10 min nach Hypotension (Hypothermie und Normothermie)
- Messpunkt 4 (MP 4): vor Ausleitung (beide Gruppen in Normothermie)

3.4 Neurologisch-neuropsychologisches Outcome

Das neurologisch-neuropsychologische Outcome wurde mittels einer Testreihe, die verschiedene kognitive Funktionen evaluiert, prä- und postoperativ untersucht. Ein in den Methoden geschulter Mitarbeiter führte diese Untersuchung durch. Der Test wurde präoperativ 2 - 5 Tage vor der Operation durchgeführt, postoperativ erfolgte die Untersuchung generell am zweiten postoperativen Tag. Die Differenz beider Leistungen diente zur Ermittlung des neuropsychologischen Outcome.

Alle Patienten wurden präoperativ und am zweiten postoperativen Tag im Hinblick auf Sensibilitätsstörungen und motorische Ausfälle untersucht.

Neuropsychologische Testverfahren:

Rey verbal:

The Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey 1941) stellt ein Instrument zur Erfassung der Merkfähigkeit dar, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses, der Lerneffizienz sowie der Erinnerungsfähigkeit nach verschieden langen Zeitabständen (Rey 1964).

Dem Patienten wurde eine Liste mit 15 Substantiven vorgelesen, mit der Anweisung, sich diese zu merken und anschließend möglichst vollständig zu rekapitulieren. Die Reihenfolge der Wiedergabe spielte keine Rolle. Dieser Zyklus wurde fünfmal wiederholt, wobei der Proband immer alle Worte erneut ansagen sollte. Danach wurde eine Liste mit weiteren 15 Wörtern vorgelesen, ebenfalls mit der Maßgabe, sich diese zu merken. Anschließend wurde der Patient nach den Worten der ersten Liste befragt. Nach ca. 20 min wurde die Liste 1 im weiteren Testverlauf noch einmal ohne vorangehendes Vorlesen abgerufen.

In der letzten Aufgabe des verwendeten verbalen Rey-Test sollte der Proband in einer Liste, die 50 Substantive beinhaltete, die Worte aus Liste 1 und 2 erkennen und richtig zuordnen.

(Wortliste 1 und 2 siehe Anhang)

Rey figural:

Auf einem ähnlichen Prinzip beruht auch der figurale Rey-Test. Dem Probanden wurde eine Serie von 15 einfach strukturierten geometrischen Figuren gezeigt (pro Figur eine Sekunde), mit der Aufforderung, sich diese einzuprägen und unmittelbar danach möglichst vollständig aufzuzeichnen. Die Reihenfolge der Aufzeichnungen spielte keine Rolle. Der Zyklus von Präsentation und Aufzeichnung wiederholte sich auch hier fünfmal, wobei dem Patienten bei der Rekapitulation ein Zeitrahmen von 90 Sekunden gesetzt wurde. Falsch in Struktur, Füllung oder Dimension gezeichnete Figuren wurden nicht gewertet. Zwanzig Minuten nach Beendigung der Aufgabe wurde die Serie erneut ungestützt abgefragt.

Am Ende des gesamten Test wurde dem Patienten erneut eine Reihe von 30 Figuren gezeigt. Diesmal bestand seine Aufgabe darin, die 15 vorher Gezeigten richtig zu erkennen und zu benennen.
(Abbildungen der Figuren siehe Anhang)

Farbe-Wort-Interferenz-Test:

Dieses Verfahren erlaubt eine sehr zuverlässige Erfassung der Fähigkeit zur Inhibition überlernter Antworten bei einfachen Aufgaben (Stroop 1935).
Dem Probanden wird ein DIN A4 Papier präsentiert, auf dem sich schwarz gedruckt 36 mal die Worte „blau“, “rot“, „grün“ und „gelb“ in verschiedener Reihenfolge befinden. Der Proband soll jetzt so schnell wie möglich diese 36 Worte in richtiger Reihenfolge lesen, ohne sich zu versprechen. Die von ihm dafür benötigte Zeit wird notiert.
Anschließend wird der Versuchsperson ein Papier präsentiert, auf dem 36 Balken in den oben genannten Farben abgebildet sind. Auch diesmal soll der Proband schnellstmöglich und fehlerlos diese Farben in der richtigen Reihenfolge benennen. Die benötigte Zeit wird notiert.
Im dritten Teil ist die Darstellung dahingehend modifiziert, daß die genannten Wörter farbig gedruckt sind, aber nie in Farbe und Sinn identisch sind. Das Wort „Grün“ ist also blaufarbig gedruckt usw. Nun soll der Proband die Farben der Worte benennen, in denen sie gedruckt sind. Die Differenz der benötigten Zeit zwischen Teil zwei und drei ist der Testwert (Stroop 1935, Vilkki 1989).

Fluency-Test:

Bei der Fluencyaufgabe handelt es sich um ein Verfahren zur Testung des Wortfindungs- und Assoziationsvermögens (Benton 1976, Turnage 1965).
Untersucht wird diese Fähigkeit mit folgender Aufforderung an den Probanden: “Versuchen Sie, so viele Worte wie möglich zu nennen, die den Anfangsbuchstaben “S” haben. Sie sollen keine Begriffe wiederholen und keine Eigennamen, wie Sandra oder Stuttgart, angeben sowie Worte aus derselben Wortfamilie vermeiden.” Die Gesamtzahl der genannten Worte abzüglich der Fehler ist der Testwert.

Labyrinth-Test:

Dieser Test ist ein Untertest im HAWIK III und stellt ein Instrument zur Überprüfung der visuell-motorischen Koordination dar.
Bei diesem bildungsunabhängigen Intelligenztest soll der Proband so schnell wie möglich den Weg von außen zu einem Zielpunkt im Inneren eines vorgegebenen Labyrinths zeichnen. Die dafür benötigte Zeit dient als Maß für die Fähigkeit, komplexe Strukturen zu erfassen.

D2-Test:

Der Test misst die anhaltende Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit unter Zeitdruck. Das Prinzip des Tests wurde 1895 von Bourdon eingeführt.
Dieser Papier-Bleistift-Test ist zusammengesetzt aus 14 Zeilen mit je 47 Buchstaben („d“ und „p“). Die Buchstaben sind ober- und unterhalb mit insgesamt ein bis vier Strichen versehen. Der Zielbuchstabe ist das „d“ mit insgesamt zwei Strichen, die entweder beide oberhalb, beide unterhalb oder je ein Strich oberhalb und unterhalb des Buchstabens „d“ stehen können. Alle anderen Buchstaben- und Strichkombinationen dienen der Ablenkung und sollen nicht erfasst werden. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, so schnellstmöglich fehlerfrei so viele Zielbuchstaben wie möglich anzustreichen. Die Zeichen sollen nacheinander bearbeitet werden und keine Zielbuchstaben ausgelassen werden. Nach 20 Sekunden muss mit der Bearbeitung einer neuen Zeile begonnen werden.

auswertbar sind folgende Meßwerte:

GZ Die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen, sie ist ein hochreliables Kriterium des Bearbeitungstempos.

F Die Summe aller Fehler. Das können Auslassungsfehler und Verwechslungsfehler sein.

F% Beziffert den Fehleranteil innerhalb des bearbeiteten Testteils (F% = F*100/GZ)

SB Die Streubreite ist die Anzahl der bearbeiteten Zeichen auf der Zeile mit dem besten Ergebnis abzüglich der Anzahl auf der schlechtesten Zeile.

GZ-F (= Gesamtzahl minus Fehler) Die Gesamtmenge der bearbeiteten Zeichen minus der ausgelassenen und falsch markierten Zeichen (Gesamtzahl der Fehler) ergibt einen Wert, der das Konzentrationsvermögen zuverlässig mißt (Brickenkamp 1986).

KL Konzentrationsleistung

In der vorliegenden Arbeit wurde die GZ-F und die KL untersucht.

3.5 Statistische Methoden

Das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 7.0 (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim), in welches die Daten übertragen wurden, diente als Vorbereitung der Messwertergebnisse zur statistischen Auswertung, die mit dem Statistical Package for the Social Sciences Version 9.0 (SPSS 99.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.) erfolgte. Alle erhobenen Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Normalverteilung der Werte wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (zweiseitig) untersucht. Der Vergleich der Messwerte im zeitlichen Verlauf mit dem Ausgangswert innerhalb einer Gruppe wurde mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit Meßwiederholung durchgeführt; nachfolgende multiple post-hoc Vergleiche innerhalb einer Gruppe erfolgten mit dem t-Test für gepaarte Stichproben (zweiseitig), wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit nach Bonferroni adjustiert wurde. Nominalskalierte Daten wurden mit dem χ^2-Test und Fishers exaktem Test auf Signifikanz geprüft. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % ($p < 0,05$) wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Während des Studienzeitraumes wurden insgesamt 48 Patienten zur Resektion eines AHMM vorgestellt.
Bei 7 Patienten wurden Kontraindikationen festgestellt: ein Patient litt an einer chronischen Hepatitis unklarer Genese, 2 Patienten wiesen Stenosierungen der Arteria carotis interna auf, bei einem Patienten wurde im Mittelhirn eine 5mm große Läsion mit Verdacht auf ischämische Infarzierung diagnostiziert, drei Patienten wurden wegen eines nicht eingestellten arteriellen Hypertonus in die Studie nicht aufgenommen.
Zwei Patienten lehnten nach ausführlicher Aufklärung über die geplante Blutdrucksenkung und die potentiellen Risiken den Eingriff ab, so daß 39 Patienten untersucht werden konnten. Diese wurden prospektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Nach Erreichen von 20 Patienten in der Hyporthermiegruppe wurden die folgenden Patienten in Normothermie untersucht.

Gruppe 1 (Hypothermiegruppe):

Bei den ersten zwanzig Patienten wurde der Tumor in tiefer Hypotension während moderater Hypothermie reseziert.

Gruppe 2 (Normothermiegruppe):

Bei weiteren neunzehn Patienten wurde die tiefe Hypotension in Normothermie induziert.

Vergleichbarkeit der Gruppen

In Tabelle 1 sind die demographischen Daten der beiden untersuchten Patientenkollektive dargestellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und der Risikoklassifikation der American Society of Anaesthesiology (ASA). Alle Patienten konnten den ASA-Risikogruppen 1 oder 2 zugeordnet werden.

Tab. 1: demographische Daten, Anästhesie- und Hypotensionsdauer, maximale Herzfrequenz, minimaler mittlere arterieller Druck während Hypotension in der Hypothermiegruppe (n=20) und der Normothermiegruppe (n=19). Mittelwerte (Standardabweichung), Geschlecht und ASA-Klassifikation in Absolutwerten. Keine signifikanten Unterschiede.

	Hypothermie n = 20	**Normothermie n = 19**
Alter (Jahre)	46 (13)	49 (14)
Gewicht (kg)	71 (12)	79 (20)
Größe (cm)	171 (9)	172 (10)
Geschlecht (w/m)	13 /7	8 / 11
ASA Status (I / II)	14 / 6	14 / 5

Von den in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erhielten präoperativ 3 Patienten der Normothermiegruppe und 1 Patient der Hypothermiegruppe eine antihypertensive Dauertherapie (siehe Tab.2).

Tab. 2: antihypertensive Dauermedikation in der Hypothermiegruppe (n=20) und der Normothermiegruppe (n=19), absolute Anzahl der Wirkstoffe, Kombination von Wirkstoffen war möglich. Keine signifikanten Unterschiede.

Antihypertensiva	Normothermiegruppe	Hypothermiegruppe
Betablocker	1	0
ACE-Hemmer	1	1
Calciumantagonisten	2	0

4.2 Hämodynamik

Die systemischen hämodynamischen Veränderungen während tiefer Hypotension wurden an allen normothermen und allen hypothermen Patienten überprüft. Berücksichtigt wurde in dieser Studie Herzfrequenz, systolischer, mittlerer und diastolischer Blutdruck in beiden Patientengruppen.
In der Normothermiegruppe wurde das Monitoring um einen Pulmonaliskatheter bzw. die damit erhebbaren Parameter erweitert. Wegen fehlender Vergleichbarkeit werden diese in der hier vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

4.2.1 Medikation zur Blutdrucksenkung

In der Hypothermiegruppe war für 12 Patienten die Gabe von 6 - 10 µg/kg x min Nitroglycerin ausreichend, um den avisierten MAD von 35 mmHg zu erreichen. Ein Patient benötigte temporär zusätzlich Natrium-Nitroprussid in der Dosierung von < 0,3 µg/kg x min. Bei 7 weiteren war eine höhere Zufuhr dieser Substanz von bis zu 7 µg/kg x min nötig, um den angestrebten MAD zu erreichen. Eine kontinuierliche Steigerung der Vasodilatatorendosis war in der Hypothermiegruppe bei 14 Patienten notwendig. In dieser Gruppe erhielten insgesamt 3 Patienten aufgrund von Frequenzsteigerung über 100/min und ST-Streckensenkungen Esmolol in Boli von 20 mg.

Bei 9 Patienten der normothermen Gruppe konnte der angestrebte MAD mit 6 - 10 µg/kg/min Nitroglycerin erzielt werden. Bei 4 weiteren Patienten mußte zeitweise Natrium-Nitroprussid in niedriger Dosierung < 0,3 µg/kg/min supplementiert werden, bei den übrigen 6 Patienten war eine zusätzliche Natrium-Nitroprussid-Gabe bis zu 7 µg/kg/min notwendig, um einen MAD von 30 - 40 mmHg zu erreichen. Die notwendige Vasodilatoren-Dosis mußte bei 16 Patienten im Verlauf der Hypotension kontinuierlich gesteigert werden. 5 Patienten erhielten den Beta-Blocker Esmolol, da die Herzfrequenz > 100/min lag oder ST-Streckensenkungen auftraten.
Es war der Trend zu häufigerem und höher dosiertem Einsatz von Natrium-Nitroprussid in der Hypothermiegruppe zu beobachten. Dies erreichte allerdings kein statistisches Signifikanzniveau.

Tab. 3: Medikation zur Induktion der Hypotension: keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des maximalen Vasodilatorenbedarfs pro Zeiteinheit und des Betablockers kumulativ in Hypothermiegruppe (n=20) und Normothermiegruppe (n=19). Mittelwerte und Standardabweichung

	Hypothermie		**Normothermie**	
	Anzahl Patienten	**max. Dosis**	**Anzahl Patienten**	**max. Dosis**
Nitroglyzerin (µg/kg/min)	20	7,6 (1,9)	19	6,6 (1,8)
Natrium-Nitroprussid (µg/kg/min)	8	1,8 (1,5)	3	0,9 (1)
Esmolol (mg kumulativ)	3	77 (17)	5	94 (96)

4.2.2 Hämodynamische Effekte

Bei allen Patienten wurde der angestrebte MAD von 35 +/-3 mmHg erreicht. Die maximale Herzfrequenz während Hypotension war bei Hypothermie signifikant geringer im Vergleich zur Normothermiegruppe.

Tab. 4: Anästhesie- und Hypotensionsdauer, maximale Herzfrequenz, minimaler mittlere arterieller Druck während Hypotension in der Hypothermiegruppe (n=20) und der Normothermiegruppe (n=19). Mittelwerte (Standardabweichung), **=p<0,01 vs. Normothermiegruppe

	Hypothermie n = 20	**Normothermie n = 19**
Anästhesiedauer (min)	537 (79) **	434 (73)
Hypotensionsdauer (min)	67 (11)	59 (12)
minimaler MAD (mmHg)	32 (2)	32 (3)
maximale Herzfrequenz (S/min)	68 (17)**	83 (16)

In der Hypothermiegruppe wurde die Bluttemperatur auf 32,2 (0,8) °C vor Induktion der Hypotension gesenkt. Angestrebt wurde ein Temperaturabfall von 1°C/h. Durchschnittlich vergingen 206 (31)* min bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Die Zieltemperatur wurde von allen Patienten der Hypothermiegruppe erreicht und über den gesamten geforderten Zeitraum konstant gehalten. Die induzierte Temperaturreduktion ist in der Hypothermiegruppe an den Messzeitpunkten M1, M2 und M3 im Vergleich zur Baseline ersichtlich und unterscheidet sich zu diesen Zeitpunkten hochsignifikant von der normothermen Kontrollgruppe. Nach dem Ende der Hypotension wurde die Bluttemperatur in der Hypothermiegruppe durch aktive Wärmung auf 36,1 (0,4) °C angehoben. Angestrebt wurde ein Temperaturanstieg um 1°C/h. Zu diesem Meßzeitpunkt ist die Temperatur in der Hypothermiegruppe signifikant höher als am Ausgangsmesswert (Baseline).

In der Normothermiegruppe vergingen bis zur Induktion der Hypotension 186 (23) min. (Zu diesem Zeitpunkt betrug die mittlere Bluttemperatur 35,3 (0,7) °C.) Die Temperatur in der Normothermiegruppe wurde konstant gehalten. In beiden Gruppen lag die Bluttemperatur schon zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung (Baseline) im leicht hypothermen Bereich. Zum Zeitpunkt vor Narkoseausleitung (M4) befinden sich beide Gruppen auf normothermen Niveau ohne signifikante Unterschiede.

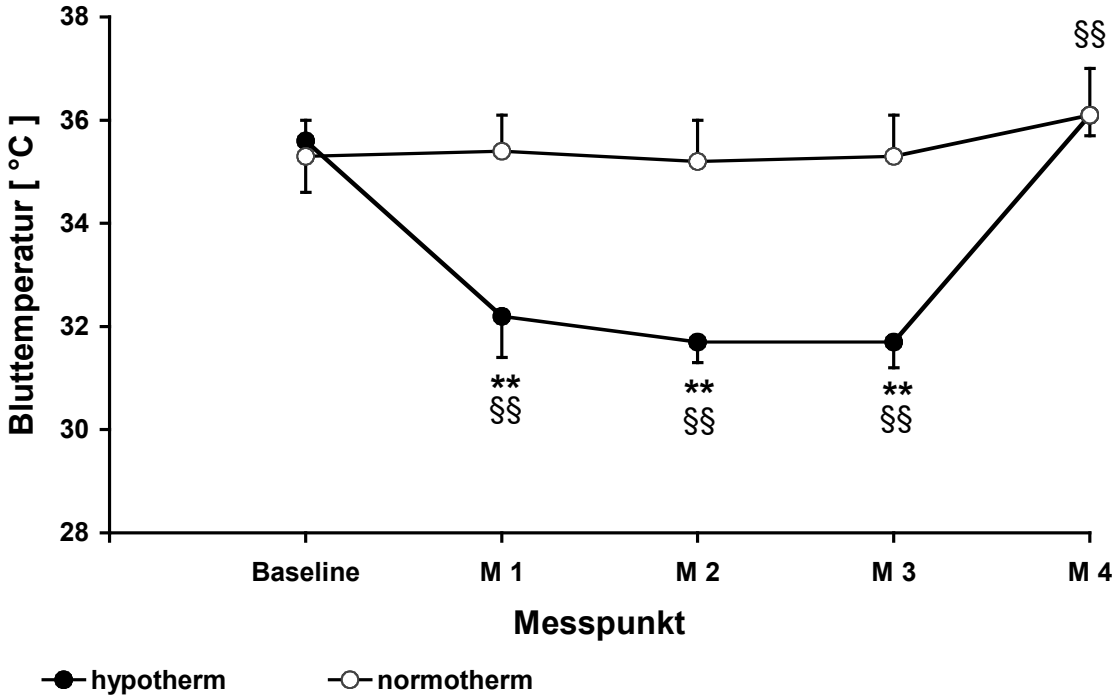


Abb. 5: Bluttemperatur bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermen Patienten (n=19) während des Protokolls. **=p<0,01 vs. Normothermiegruppe, §§=p<0,01 vs. Baseline

Das Ziel, den MAD medikamentös auf ein Niveau von 35 mmHg zu senken und für einen definierten Zeitraum (Exzision des Aderhautmelanoms) zu halten, wurde bei allen Patienten der Hypothermie- sowie der Normothermiegruppe erreicht. Während Hypotension (M2) zeigt sich in beiden Gruppen eine gleichartige Absenkung des MAD im Vergleich zur Baseline. Nach Hypotension (M3) erreicht die hypotherme Gruppe wieder das Ausgangsniveau und unterscheidet sich damit signifikant von der Kontrollgruppe. Vor Ausleitung (M4) steigt der MAP in der Kontrollgruppe weiter an. Dadurch besteht zu diesem Meßzeitpunkt wiederum ein signifikanter Unterschied zur Hypothermiegruppe.Nach Ende der induzierten Hypotension stieg der MAD in beiden Gruppen auf ein normotones Niveau an, in der Hypothermiegruppe jedoch signifikant stärker als in der Normothermiegruppe. Zum Zeitpunkt der letzten Messung (M4), nach Ausgleich der Temperaturunterschiede und Bestehen von Normothermie in beiden Gruppen, war der MAD in der Normothermiegruppe signifikant höher. In beiden Gruppen gab es

zu diesem Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangspunkt (Baseline).

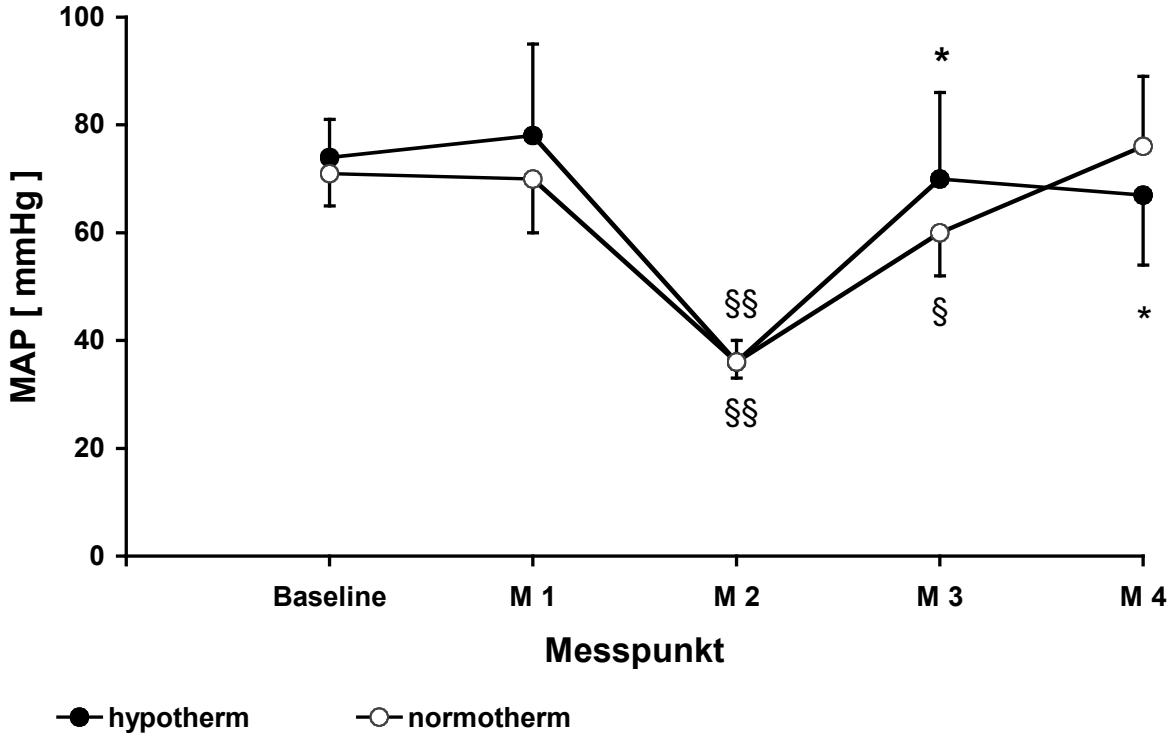


Abb. 6: Mittlerer arterieller Druck bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermer Patienten (n=19) während des Protokolls. Mittelwerte und Standardabweichung. *=p<0,05 vs. Normothermiegruppe, §=p<0,05 vs. Baseline, §§=p<0,01 vs. Baseline

Tab. 6: mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) bei hypothermen Patienten (n=18) und normothermen Patienten (n=19) unter Hypotension während des Protokolls bis 40 Minuten, danach weniger Werte. MAD 70 Minuten; normotherm: n=13; hypotherm: n=4). Einheit in mmHg. Mittelwerte und Standardabweichung Statistisch berücksichtigt wurden die ersten 50 Minuten Hypotension. ANOVA mit Messwiederholung. Keine signifikanten Unterschiede intraspezifisch und zwischen den Gruppen.

	Hypothermie	**Normothermie**
10 Minuten	35,8 (3,3)	37,8 (5,6)
20 Minuten	34,9 (2,1)	36,3 (4)
30 Minuten	33,6 (2,8)	34,4 (2,3)
40 Minuten	33,4 (2,6)	34,7 (2,3)
50 Minuten	34,6 (4,2)	35,7 (2,4)
60 Minuten	36,7 (3,5)	35,8 (2,2)
70 Minuten	35,5 (2,4)	36,4 (2,4

Bei der Tabelle “MAD während Hypotension” war eine statistische Signifikanzprüfung bis 70 Minuten aufgrund zu geringer statistischer Power nicht möglich (während der letzten Zeitpunkte zu geringe Fallzahl). Die Werte wurden der Vollständigkeit halber trotzdem aufgeführt. Für statistische Berechnungen wurden nur die ersten 50 Minuten Hypotension berücksichtigt.

Vor Einleitung der Hypotension (M1) sinkt die Herzfrequenz in der Hypothermiegruppe signifikant gegenüber der Baseline, sowie im Vergleich zur Normothermiegruppe ab. Während Hypotension (M2) bleibt die Herzfrequenz in dieser Gruppe auf signifikant niedrigerem Niveau, während in der Normothermiegruppe die Herzfrequenz signifikant zunimmt. Nach Hypotension (M3) bleibt der Unterschied erhalten, ist aber geringer ausgeprägt. Vor Narkoseausleitung, nach Temperaturangleichung (M4), unterscheiden sich die Werte nicht mehr und haben sich dem Ausgangsniveau wieder angeglichen.

Limitiert wurde die Frequenzerhöhung in beiden Gruppen durch die fraktionierte Gabe von Esmolol (siehe Tabelle 3, Medikation Hypotension).

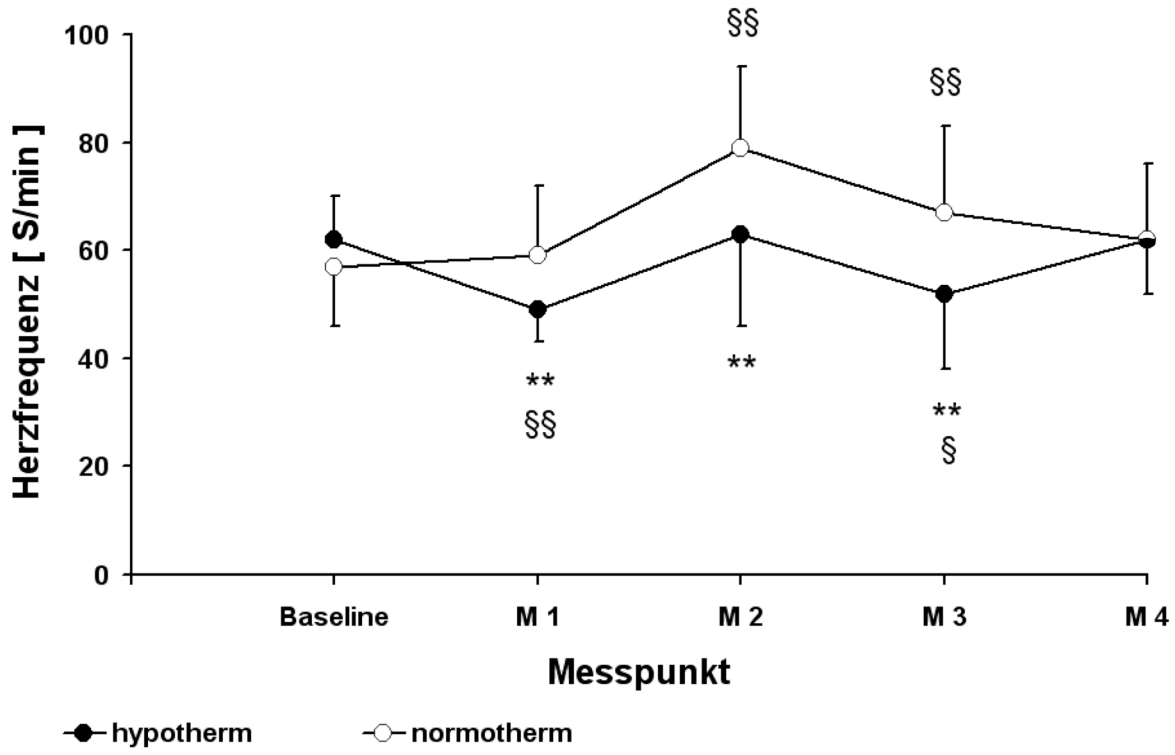


Abb. 7: Herzfrequenz (HF) bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermer Kontrollgruppe (n=19) während des Protokolls. **= $p<0,01$ vs. Kontrollgruppe, §§=$p<0,01$ vs. Baseline

Tab. 7: Herzfrequenz (HF) bei hypothermen Patienten (n=18) und normothermen Patienten (n=14) unter Hypotension während des Protokolls. Schläge pro Minute. Mittelwerte (Standardabweichung) Berücksichtigt wurden die ersten 50 Minuten Hypotension. *: p<0,05 vs. normotherm.

	Hypothermie n = 18	**Normothermie n = 14**
10 Minuten	62 (15)	70 (16)
20 Minuten	65 (16)	72 (15)
30 Minuten	63 (15)	73 (16)
40 Minuten	62 (15) *	73 (15)
50 Minuten	64 (16) *	77 (14)
60 Minuten	64 (16)	82 (14)
70 Minuten	64 (18)	91 (23)

Bei der Tabelle "HF während Hypotension" war eine statistische Signifikanzprüfung bis 70 Minuten aufgrund zu geringer statistischer Power nicht möglich (während der letzten Zeitpunkte zu geringe Falllzahl). Die Werte wurden der Vollständigkeit halber trotzdem aufgeführt. Für statistische Berechnungen wurden nur die ersten 50 Minuten Hypotension berücksichtigt.

4.3 Indikatoren zerebraler Oxygenierung

Insgesamt wurden alle 39 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen.

Die jugularvenöse Sauerstoffsättigung wies keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen sowie an den verschiedenen Meßzeitpunkten im Zeitreihenvergleich auf. Die Mittelwerte dieses Parameters lagen jederzeit über 55%, allerdings gab es auch schon vor Induktion der Hypotension 9 Patienten in der Hypothermiegruppe und 7 Patienten in der Normothermiegruppe, die eine zerebralvenöse Sauerstoffsättigung unter 55% aufwiesen.

Tab. 9: jugularvenöse Sauerstoffsättigung: absolute Anzahl der Patienten mit Werten < 55% zum Meßzeitpunkt (Gesamtzahl der gemessenen Werte), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sowie zu den verschiedenen Meßzeitpunkten

SjO_2 < 55%

	Baseline	**MP 1**	**MP 2**	**MP 3**	**MP 4**
Hypothermie	9 (18)	6 (20)	7 (20)	6 (19)	6 (20)
Normothermie	7 (17)	10 (19)	8 (19)	7 (19)	8 (19)

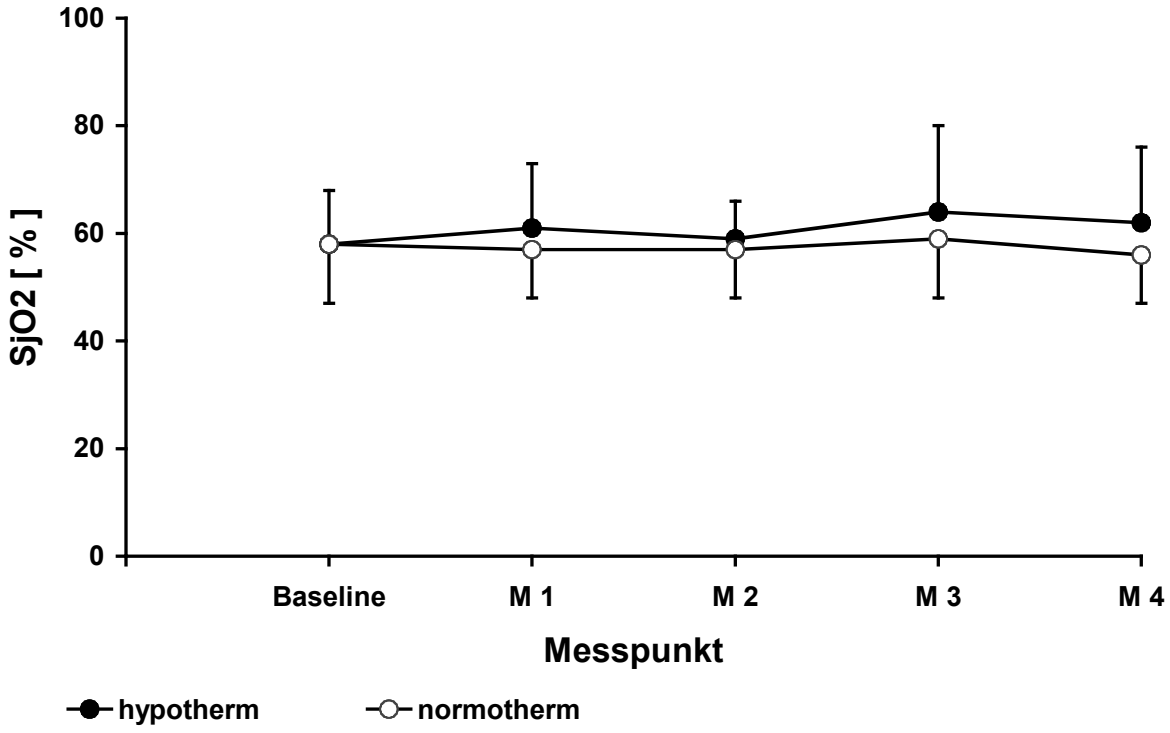


Abb. 8: Sauerstoffsättigung im Bulbus Venae jugularis (SjO2). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Hypothermiegruppe (n=20) und normothermer Kontrollgruppe (n=19) oder im Zeitreihenvergleich. Mittelwerte und Standardabweichung.

Tab. 10: jugularvenöse Sauerstoffsättigung während Hypotension: absolute Anzahl der Patienten mit Werten < 55% zum Meßzeitpunkt (Gesamtzahl der gemessenen Werte)*

	Hypothermie	**Normothermie**
10 Minuten	5 (19)	13 (19)
20 Minuten	4 (20)	10 (18)
30 Minuten	4 (19)	13 (18)
40 Minuten	7 (20)	10 (17)
50 Minuten	5 (18)	8 (14)
60 Minuten	4 (14)	5 (12)
70 Minuten	5 (12)	0 (4)

*Bei der Tabelle "SjO_2 während Hypotension" war eine statistische Signifikanzprüfung bis 70 Minuten aufgrund zu geringer statistischer Power nicht möglich (während der letzten Zeitpunkte zu geringe Falllzahl). Die Werte wurden der Vollständigkeit halber trotzdem aufgeführt. Für statistische Berechnungen wurden nur die ersten 50 Minuten Hypotension berücksichtigt.

Die zerebrale Sauerstoffextraktionsrate zeigte keinerlei signifikante Veränderungen während Normo- und Hypotension in beiden Gruppen. Auch innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

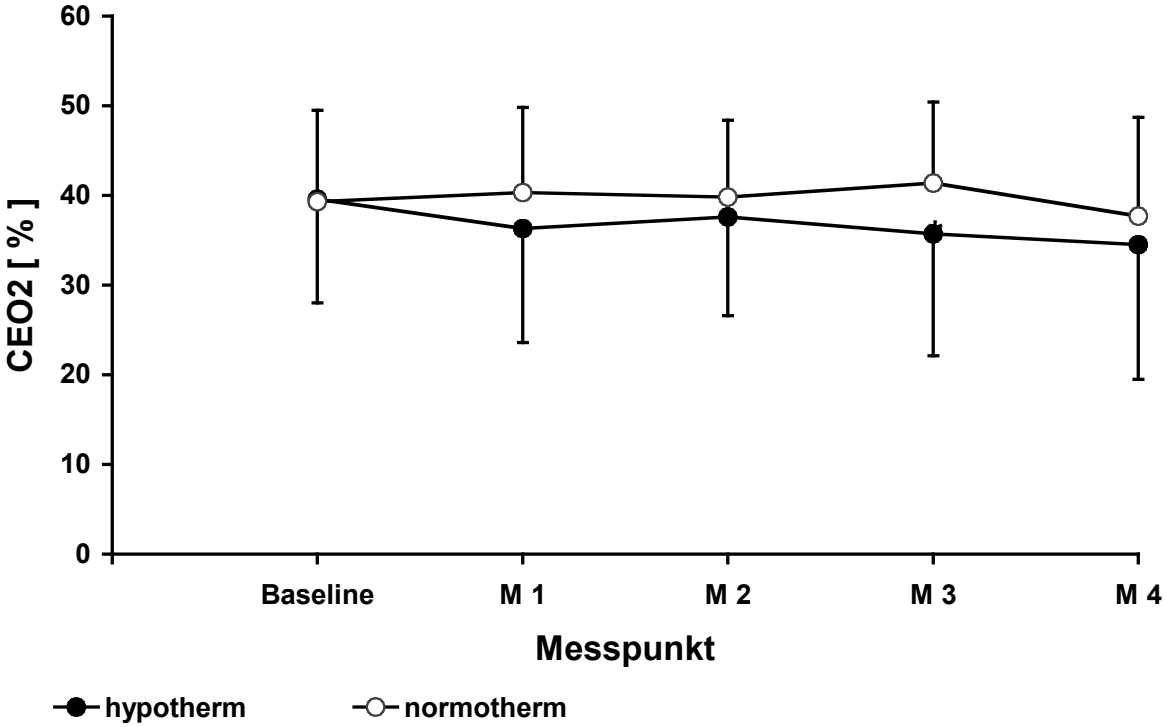


Abb. 9: Zerebrale Sauerstoffextraktionsrate (cEO_2) bei hypothermen Patienten n=20) und normothermer Kontrollgruppe (n=19) während des Protokolls. Mittelwerte und Standardabweichung. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder im Zeitreihenvergleich.

Die arterio-zerebralvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz wies am Ausgangspunkt sowie an allen weiteren Zeitpunkten mit Ausnahme des letzten Messpunktes (vor Ausleitung) in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Zu diesem Zeitpunkt (MP 4) war eine signifikante Abnahme der $ajDO_2$ in der Hypothermiegruppe im Vergleich zum Ausgangswert festzustellen (siehe Abb.10).

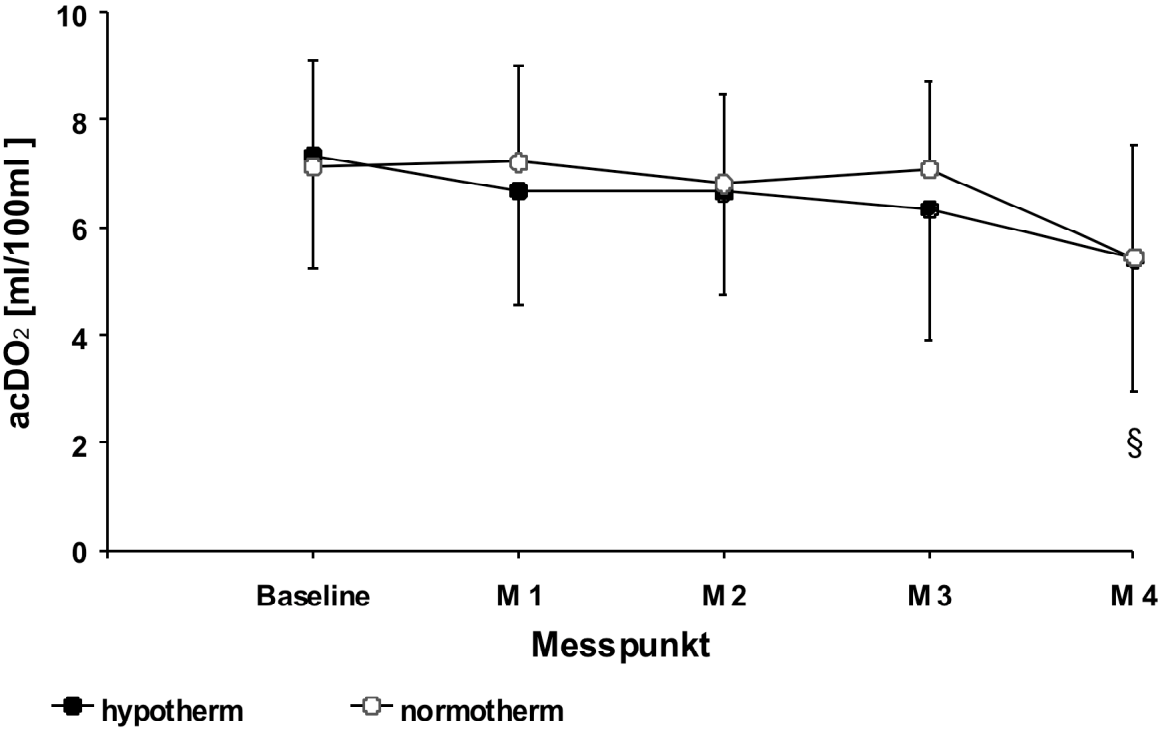


Abb. 10: arterio-zerebralvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($ajDO_2$) bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermen Kontrollpatienten (n=19) während des Protokolls. Mittelwerte und Standardabweichung. In der Hypothermiegruppe resultiert ein signifikanter Abfall am Messpunkt 4 (M4) vor Ausleitung in Normothermie gegenüber dem Ausgangswert bei Einleitung. §: $p<0,05$ vs. Baseline.

Sowohl bei der arterio-zerebralvenösen Laktatdifferenz als auch bei der arterio-zerebralvenösen Glukosedifferenz als gemessenen Parameter für den zerebralen Metabolismus ergaben sich zu keinem Zeitunkt signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen oder zwischen den Gruppen. 3 Patienten der Hypothermiegruppe, aber kein Patient der normothermen Kontrollgruppe wiesen einen Laktat-Sauerstoff-Index (LOI) > 0,07 während Hypotension auf.

Tab. 11: $ajDO_2$ während Hypotension: relativer Anteil der Patienten mit Werten < 7,5ml/100ml sowie > 4,5ml/100ml zum Meßzeitpunkt, Angaben in Prozent (%), Absolutwerte sind nicht temperaturkorrigiert)*

	Hypothermie	**Normothermie**
10 Minuten	11 / 16	5 / 32
20 Minuten	5 / 20	22 / 11
30 Minuten	15 / 15	33 / 6
40 Minuten	10/ 20	24 / 0
50 Minuten	22 / 11	36 / 7
60 Minuten	13 / 20	17 / 0
70 Minuten	23 / 15	0 / 25

*Bei der Tabelle "$ajDO_2$ während Hypotension" war eine statistische Signifikanzprüfung bis 70 Minuten aufgrund zu geringer statistischer Power nicht möglich (während der letzten Zeitpunkte zu geringe Falllzahl). Die Werte wurden der Vollständigkeit halber trotzdem aufgeführt.

Tab. 12: arterio-zerebralvenöse Laktatdifferenz, arterio-zerbralvenöse Glukosedifferenz und Laktat-Sauerstoff-Index in der hypothermen Gruppe (n=20) und der normothermen Kontrollgruppe (n=19) während des Protokolls. Mittelwerte und Standardabweichung. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder zu verschiedenen Messzeitpunkten.

	Baseline	**MP 1**	**MP 2**	**MP 3**	**MP 4**
ajDLac in mmol/l					
Hypothermie	9 (5)	12(6)	12 (6)	10 (7)	9 (5)
Normothermie	10 (4)	12 (7)	12 (5)	13 (9)	11 (109
ajDGluc in mmol/l					
Hypothermie	-0,04 (0,34)	-0,04 (0,08)	-0,06 (0,13)	0,06 (0,4)	-0,02 (0,1)
Normothermie	-0,03 (0,1)	-0,02 (0,1)	-0,01 (0,11)	0,06 (0,17)	0,05 (0,25)
Laktat-Sauerstoff-Index					
Hypothermie	0,02 (0,1)	0,01 (0,03)	0,03 (0,06)	0,0 (0,1)	0,02 (0,08)
Normothermie	0,02 (0,04)	0,01 (0,04)	0,01 (0,04)	-0,01 (0,06)	-0,02 (0,11)

In der Hypothermiegruppe fanden sich zwei Patienten, die einen Lakat-Sauerstoff-Index über 0,07 während des Protokolls aufwiesen (einer während Hypotension, einer vor Ausleitung). In der normothermen Kontrollgruppe konnte bei keinem Patienten ein LOI > 0,07 nachgewiesen werden.

Tab. 13: Laktat-Sauerstoff-Index (LOI) während Hypotension: absolute Anzahl der Patienten mit Werten > 0,07 zum Meßzeitpunkt (Gesamtzahl der gemessenen Werte), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder zu verschiedenen Meßzeitpunkten bis 50 Minuten*.

	Hypothermie	**Normothermie**
10 Minuten	0 (19)	0 (19)
20 Minuten	1 (20)	0 (19)
30 Minuten	1 (20)	1 (18)
40 Minuten	2 (20)	0 (17)
50 Minuten	0 (18)	0 (14)
60 Minuten	2 (17)	0 (12)
70 Minuten	0 (12)	0 (4)
80 Minuten	0 (4)	0 (1)

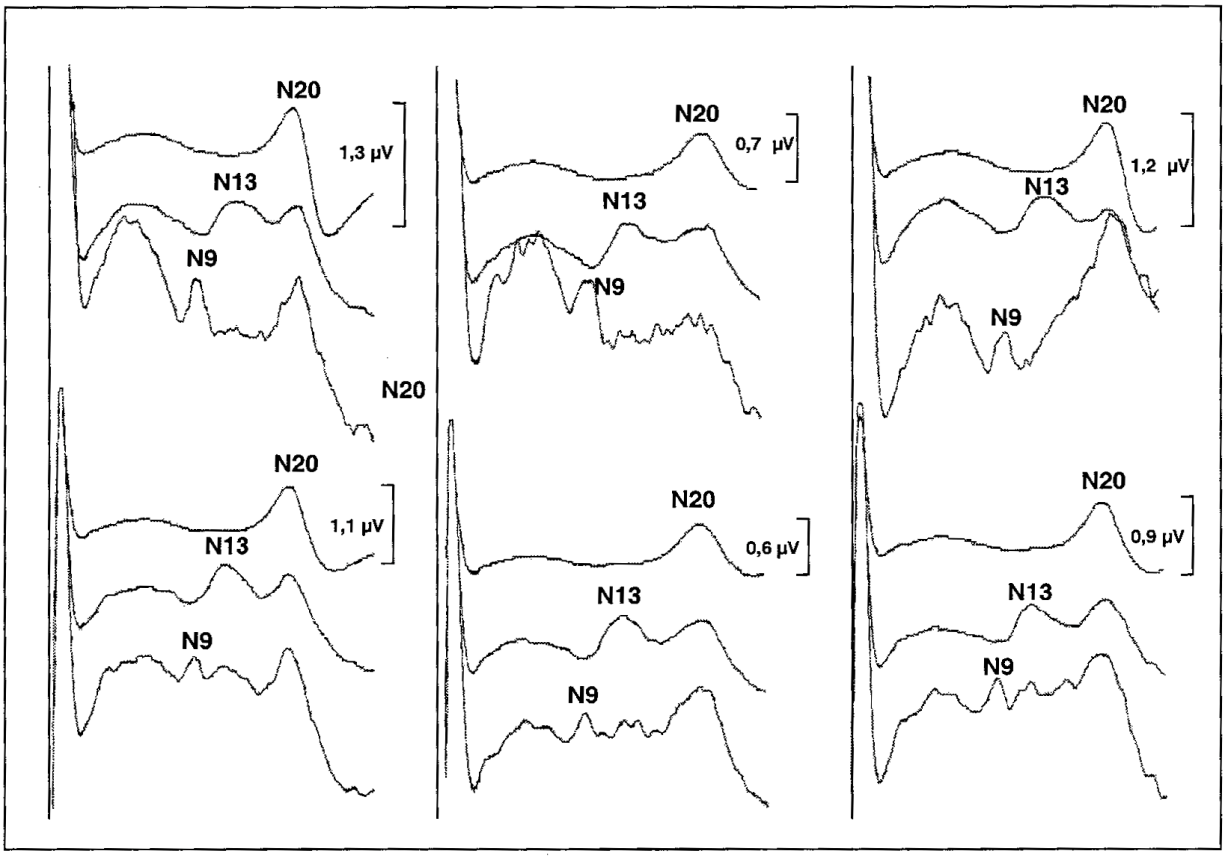
*Bei der Tabelle "Laktat-Sauerstoff-Index während Hypotension" war eine statistische Signifikanzprüfung bis 80 Minuten aufgrund zu geringer statistischer Power nicht möglich (während der letzten Zeitpunkte zu geringe Falllzahl). Die Werte wurden der Vollständigkeit halber trotzdem aufgeführt. Für statistische Berechnungen wurden nur die ersten 50 Minuten Hypotension berücksichtigt.

4.4 Somatosensorisch evozierte Potentiale

An den 39 während des Studienzeitraumes untersuchten Patienten wurde eine zerebrale Ischämiediagnostik mittels SEP-Ableitungen durchgeführt. Bei vier Patienten der Hypothermiegruppe sowie bei einem Patienten der Normothermiegruppe waren nicht zu allen Zeitpunkten oder an allen Ableitungspunkten adäquate SEP-Ableitungen möglich, deshalb wurden sie bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Somit konnten SEP-Aufzeichnungen von 34 Patienten berücksichtigt werden.

Bei genauerer Analyse ließen sich zwei unterschiedliche Erscheinungsbilder differenzieren: Bei einem Patienten der Hypothermiegruppe, aber keinem Patienten der Normothermiegruppe kam es während Hypotension zu einer Amplitudenreduktion der SEP an allen Ableitpunkten (N9, N13 und N20, siehe Abb.). Es wurde angenommen, daß bei diesem Patienten durch die Hypotension bereits die periphere Nervenleitung beeinträchtigt war und die Stimulation am peripheren Nervus medianus nicht mehr adäquat bis in den Plexus brachialis weitergeleitet wurde. Die kortikale Amplitudenreduktion konnte daher nicht als Indikator einer zerebralen Perfusionsreduktion interpretiert werden. Deshalb wurde dieser Patienten bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Tatsächlich in die SEP-Analyse einbezogen werden konnten deshalb 15 hypotherme Patienten und 18 normotherme Patienten.

Einen isoliert kortikalen SEP-Abfall der Amplitude von mehr als 50% über 10 min persistierend erlitten zwei Patienten der Hypothermiegruppe und zwei Patienten der Normothermiegruppe.



MAD 68 mmHg MAD 34 mmHg MAD 61 mmHg

Abb. 11: Orignalregistrierung somatosensorisch evozierter Potentiale vor, während und nach Hypotension. Isolierte Amplitudenreduktion der kortikalen Potentiale (N20) bds um 48 und 47% während Hypotension (MAD 34 mmHg): N9 = Plexus brachialis, N13 = Hinterstrangkerne, N20 = sensomotorischer Kortex. Diese Patienten wurden weiter ausgewertet (siehe Text). (Grafik aus Hansen, Habilitation 2000)

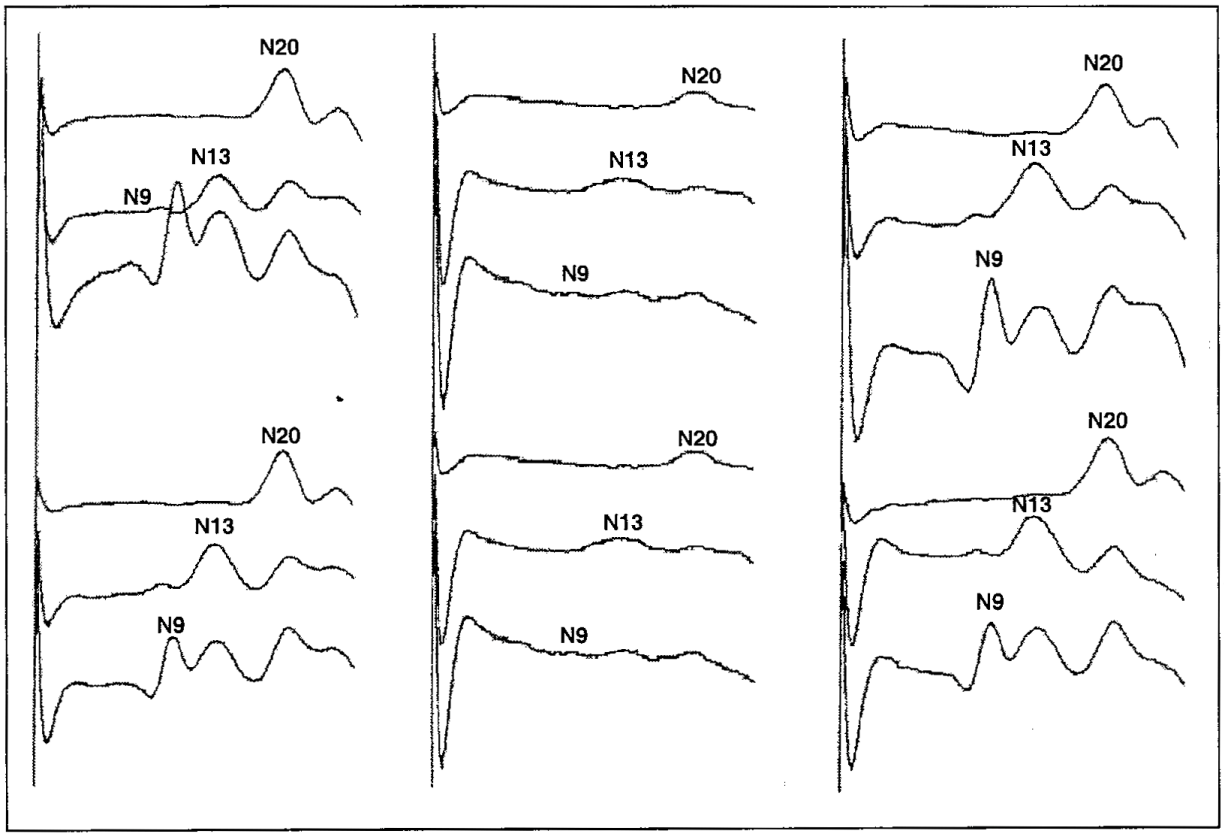


Abb. 12: Originalregistrierung somatosensorisch evozierter Potentiale nach Stimulation des Nervus medianus vor, während und nach Hypotension. Nahezu kompletter Amplitudenausfall beidseits an allen Ableitungspunkten während Hypotension (MAD 35 mmHg): N9 = Plexus brachialis, N13 = Hinterstrangkerne, N20 = sensomotorischer Kortex. Diese Patienten wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt (siehe Text). (Grafik aus Hansen, Habilitation 2000)

Tab. 14: kortikale SEP-Abfälle (N20) über 10 min. persistierend, in Hypothermie und Normothermie während Hypotension; absolute Anzahl, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

	Gesamtzahl	**SEP-Abfall >50%**	**generalisierter SEP-Abfall**
Hypothermie	16	2	1
Normothermie	18	2	0

Die kortikalen Amplituden der sensorisch evozierten Potentiale während Hypotension reduzierten sich bei den Patienten der Hypothermiegruppe, die über mindestens 10 min unter 50% fielen, auf durchschnittlich 43% sowie 48%. Bei den beiden Patienten der Normothermiegruppe, bei denen ein SEP-Abfall nach den oben genannten Kriterien registriert werden konnte, belief sich die Amplitudenreduktion auf 28% sowie 41%. Bei allen vier Patienten erholten sich die Amplituden der SSEP spontan bei Ende der Hypotension und wiesen Normalwerte auf.

4.5 Neuropsychologisches Outcome

Bei allen 39 Patienten, die sich der Tumor-Resektion unterzogen, wurde das neuropsychologische Outcome mittels einer Testbatterie präoperativ sowie am zweiten postoperativen Tag überprüft.

Bei zwei Patienten der Hypothermiegruppe konnte bereits präoperativ wegen Einschränkung des Sehvermögens kein D2 Test angewandt werden. Postoperativ betraf dies zusätzlich einen weiteren Patienten.

In der Normothermiegruppe konnten bei der präoperativen Testung alle Patienten in allen Testbestandteilen evaluiert werden, postoperativ konnten zwei Patienten den D2 Test aufgrund moderater visueller Einschränkung nicht bearbeiten, ein weiterer Patient konnte aufgrund starker Beeinträchtigung des Sehvermögens postoperativ keinerlei visuelle Tests bearbeiten.

Im Word-Fluency-Test , im verbalen und figuralen Rey-Test, sowie in beiden Parametern des D2-Aufmerksamkeitstests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder in der postoperativen Testung gegenüber der präoperativen Untersuchung.

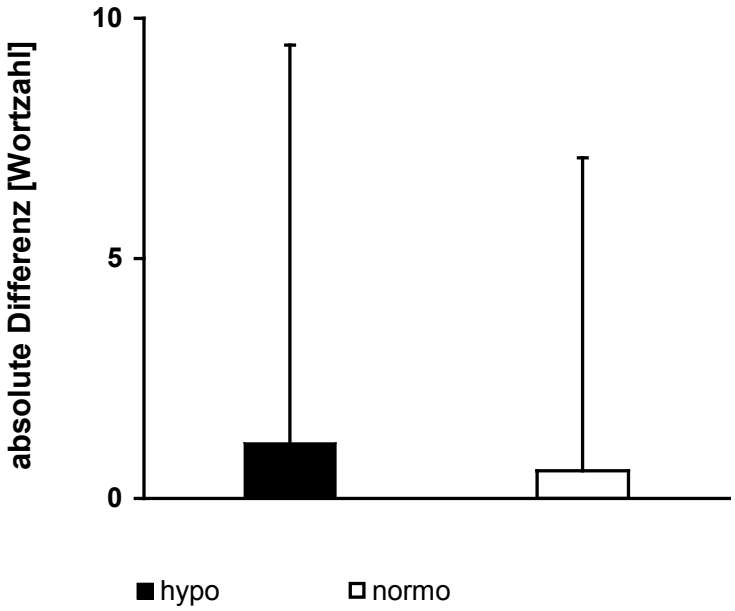


Abb.13: neuropsychologischer Test fluency, absolute Differenzen zwischen prä- und postoperativer Testung bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermer Kontrollgruppe (n=19) während des Protokolls. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen

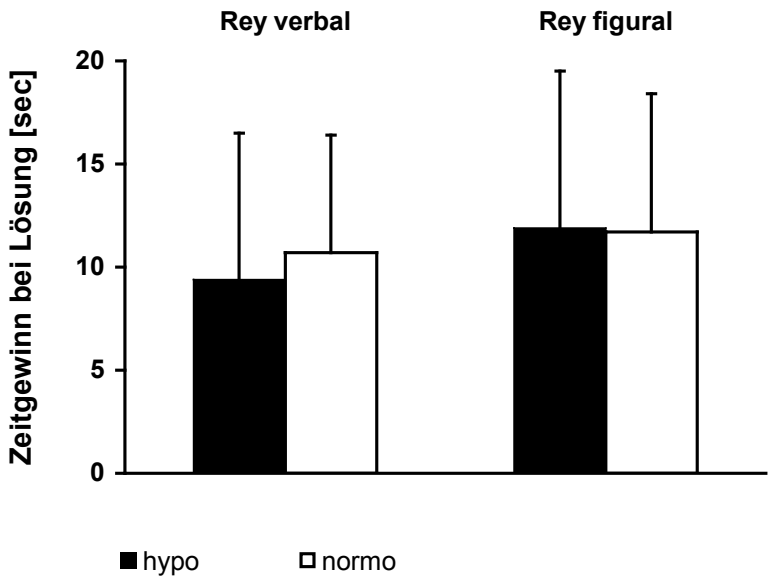


Abb.14: neuropsychologischer Test Rey verbal und figural: absolute Differenzen zwischen prä- und postoperativer Testung bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermer Kontrollgruppe (n=18/19) während des Protokolls. Mittelwerte und Standardabweichung. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede

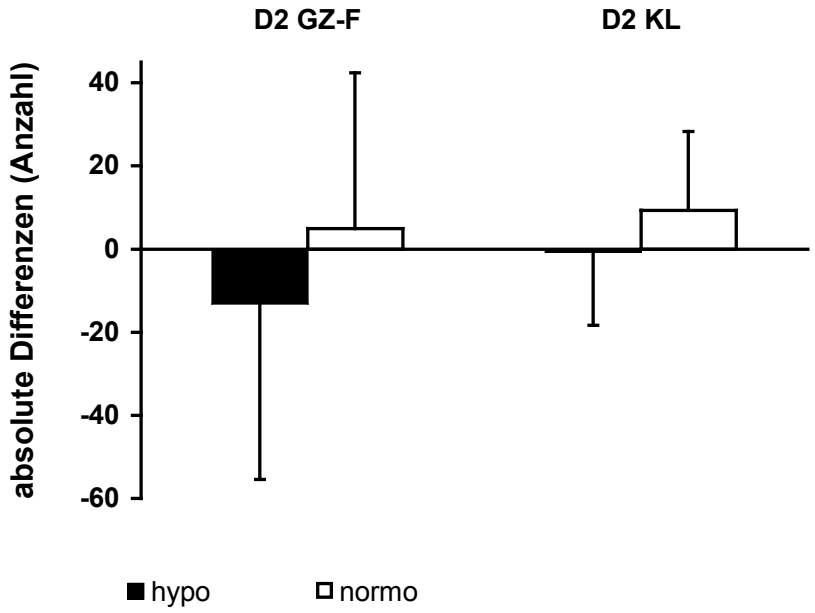


Abb.15: neuropsychologischer Test D2: Gesamtzeichen – Fehler (GZ-F) sowie Konzentrationsleistung (KL), absolute Differenzen zwischen prä- und postoperativer Testung bei hypothermen Patienten (n=16) und normothermer Kontrollgruppe (n=17). Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen

Beim Labyrinth-Test hingegen konnte in beiden Gruppen eine signifikant geringere Leistung in der Hypothermiegruppe gegenüber der normothermen Kontrollgruppe schon bei der präoperativen Testbatterie festgestellt werden, postoperativ ergab sich im Vergleich zwischen den Gruppen ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Allerdings gab es in keiner Gruppe einen Unterschied zwischen prä- und postoperativer Testung. Damit konnte kein Unterschied in den Auswirkungen der Hypotension auf den Labyrinth-Test zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Beim Stroop-Interferenz-Test konnte eine signifikante Leistungssteigerung sowohl in der Hypothermie- als auch in der Normothermiegruppe festgestellt werden (siehe Abb.11). In beiden Gruppen ergibt sich eine Beschleunigung bei der Lösung des postoperativen Tests um ca. 5

Sekunden im Vergleich zur präoperativen Testung. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

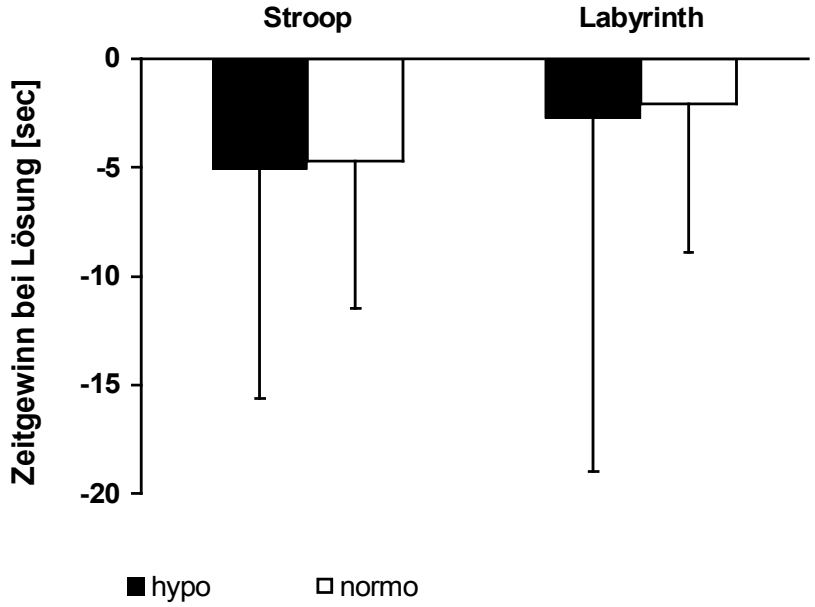


Abb.16: neuropsychologischer Test nach Stroop: absolute Differenzen zwischen prä- und postoperativer Evaluation bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermer Kontrollgruppe (n=19) während des Protokolls.
Labyrinth-Test: absolute Differenzen zwischen prä- und postoperativer Evaluation bei hypothermen Patienten (n=17) und normothermer Kontrollgruppe (n=18) während des Protokolls.
Bei beiden Parametern erfolgt die Angabe von Mittelwert und Standardabweichung. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Testverhalten zwischen den Gruppen.

Korrelation zwischen SEP-Abfall und neuropsychologischer Leistungsfähigkeit

Es wurde analysiert, ob der SEP-Abfall mit schlechteren Ergebnissen in den verschiedenen Leistungstest korreliert. Untersucht wurden der Fluency-Test, der Stroop-Test, der D2-Test (GZ-F und KL), der Labyrinth-Test sowie Rey verbal und figural. Es wurden die vier Patienten (2 der Hypothermiegruppe und 2 der Normothermiegruppe) mit den Patienten ohne SEP-Abfall verglichen. In keinem der Tests ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Lediglich beim Rey-Test figural und verbal unterscheiden sich in beiden Gruppen die

prä-und postoperative Testung hochsignifikant im Sinne einer Leistungsverbesserung. Zwischen den Gruppen sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.
Einschränkend muss man allerdings feststellen, dass die Stichproben zu klein waren, um statistisch aussagekräftig zu sein.

Tab.15: neuropsychologische Leistungstests in Korrelation mit kortikalen SEP-Abfällen. Es wurde nicht zwischen normothermen und hypothermen Patienten unterschieden.

	präoperativ	postoperativ	n	Signifikanz
Stroop-Test in sec				
SEP-Abfall	22,25+-6,02	11,00+-8,41	4	
kein SEP-Abfall	20,17+-13,54	17,11+-10,84	28	n.s.
D2GZ-F, absolute Anzahl				
SEP-Abfall	337,50+-80,83	336,33+-137,37	3	
kein SEP-Abfall	362,85+-83,07	351,83+-72,44	24	n.s.
D2 KL, ohne Einheit				
SEP-Abfall	133,75+-37,30	140,33+-54,37	3	
kein SEP-Abfall	136,74+-37,88	137,25+-32,54	24	n.s.
Fluency-test, absolute Wortzahl				
SEP-Abfall	24,75+-5,74	28,25+-11,59	4	
kein SEP-Abfall	23,79+-8,90	23,83+-9,06	29	n.s.
Labyrinth-Test in sec				
SEP-Abfall	24,00+-9,49	23,75+-12,69	4	
kein SEP-Abfall	24,96+-10,23	25,28+-11,86	25	n.s.
Rey figural, absolute Anzahl				
SEP-Abfall	33,25+-15,69	49,25+-15,80	4	p<0,01 vs.präop
kein SEP-Abfall	35,24+-12,46	46,75+-14,63	28	p<0,01 vs.präop
Rey verbal, absolute Anzahl				
SEP-Abfall	57,25+-7,76	62,00+-12,68	4	
kein SEP-Abfall	48,21+-10,89	58,52+-11,85	29	p<0,01 vs.präop

4.6 Kortikale Latenzen und zentrale Überleitungszeit

Die zentrale Überleitungszeit war in der Hypothermiegruppe signifikant verlängert um 34 (11)%** gegenüber der Normothermiegruppe um 12 (15)%. Gleichzeitig war die zentrale Überleitungszeit (CCT) bei den Patienten mit Amplitudenreduktion im Vergleich zu den Patienten ohne Veränderungen kortikaler SEP während Hypotension in beiden Gruppen nicht signifikant verlängert. Bei keinem Patienten wurden postoperativ sensorische oder motorische Störungen detektiert.

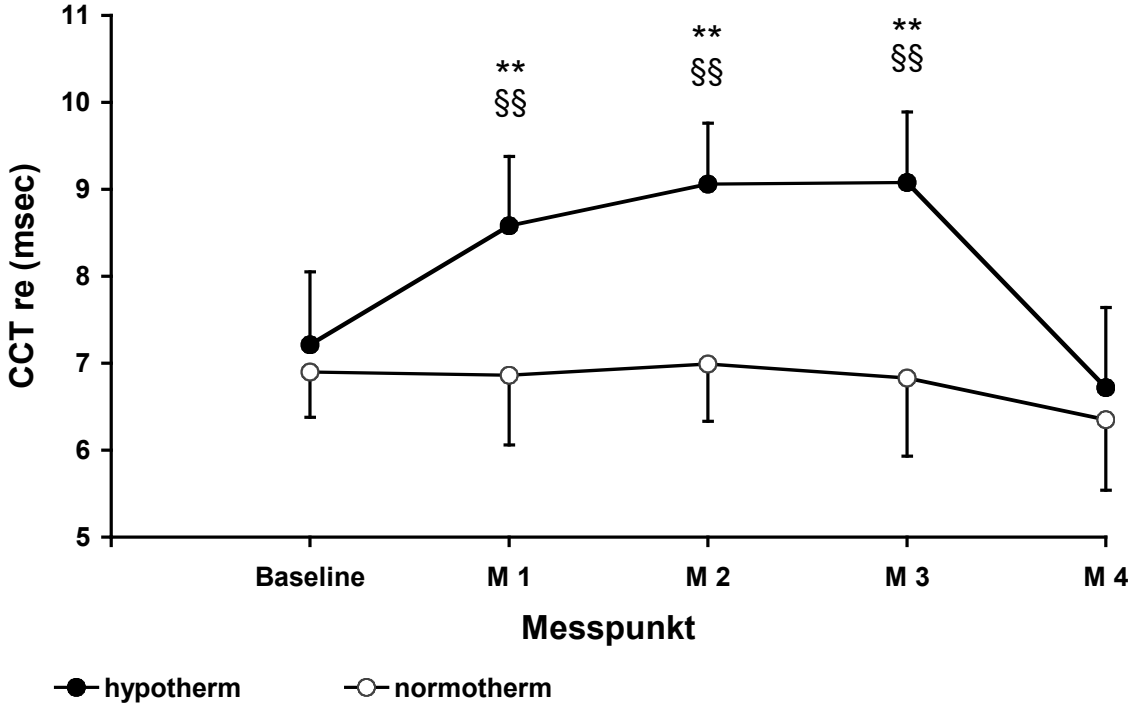


Abb. 17: Central Conduction Time rechts (CCT) bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermen Kontrollpatienten (n=19) während des Protokolls. Mittelwerte und Standardabweichung. In der Hypothermiegruppe resultiert eine hochsignifikante Verlängerung zu allen Zeitpunkten unter Hypothermie (M1, M2, M3) gegenüber der normothermen Kontrollgruppe. Im Zeitreihenvergleich resultiert ebenfalls an allen Meßzeitpunkten unter Hypothermie eine hochsignifikante Verleängerung der CCT gegenüber des Ausgangswertes. **: $p<0,01$ vs. Kontrollgruppe, §§: $p<0,01$ vs. Baseline.

Die Latenzen des Ableitungspunktes N20 verhielten sich entsprechend der CCT: es erfolgte eine temperaturabhängige Verlängerung, die sich nach Wiederaufwärmung zurückbildete.

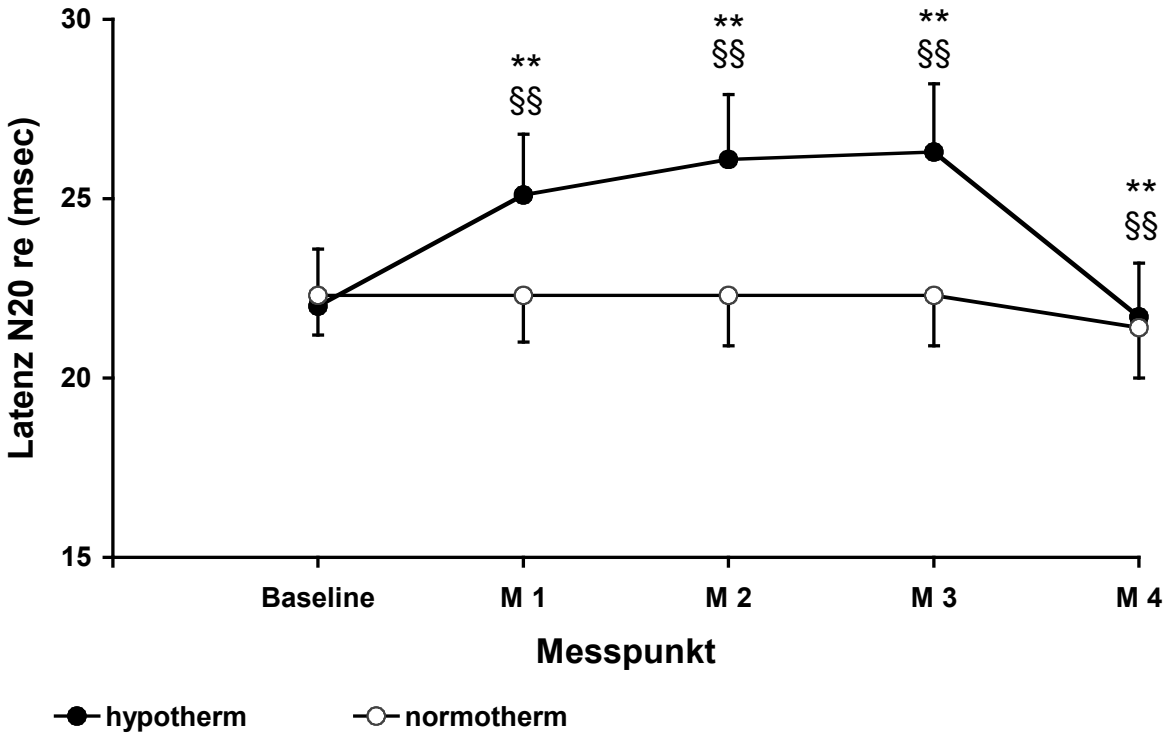


Abb.18: **Latenz N20 rechts** bei hypothermen Patienten (n=20) und normothermen Kontrollpatienten (n=19) während des Protokolls. Mittelwerte und Standardabweichung. In der Hypothermiegruppe resultiert eine hochsignifikante Verlängerung zu allen Zeitpunkten nach Einleitung (M1, M2, M3, M4) gegenüber der normothermen Kontrollgruppe. Im Zeitreihenvergleich resultiert ebenfalls an allen Meßzeitpunkten nach Einleitung eine hochsignifikante Verleängerung der Latenz gegenüber des Ausgangswertes. **: $p<0,01$ vs. Kontrollgruppe, §§: $p<0,01$ vs. Baseline.

5. Diskussion

In der hier vorgelegten Arbeit sollten die Hypothesen geprüft werden, dass:

1. durch die Induktion einer perioperativen moderaten Hypothermie von 32 – 33°C die Inzidenz zerebraler Ischämien während tiefer arterieller Hypotension reduziert wird.

2. durch die Induktion einer perioperativen moderaten Hypothermie während tiefer arterieller Hypotension das neurologisch-neuropsychologische Outcome der Patienten wird.

Zusätzlich sollten die Effekte der perioperativen moderaten Hypothermie auf somatosensorisch evozierte Potentiale untersucht werden.

Die Hypothese “Hypothermie reduziert die Inzidenz zerebraler Ischämien während tiefer arterieller Hypotension.” wird zurückgewiesen. Es konnten keine Unterschiede zwischen normothermen und hypothermen Patienten bei der Inzidenz zerebraler Ischämien nachgewiesen werden. Wichtiges zusätzliches Ergebnis ist, dass bei keinem Patienten in beiden Gruppen die untersuchten Indikatoren zerebraler Ischämie auffallend waren.
Auch die Hypothese, dass eine moderate Hypothermie das neuropsychologische Outcome verbessert, muss zurückgewiesen werden. Insgesamt konnte weder in der hypothermen noch in der normothermen Gruppe eine signifikante Einschränkung der neuropsychologischen Funktionen mit den umfangreichen Tests nachgewiesen werden.
Damit kann insgesamt das Verfahren als sicher bezeichnet werden und eine zusätzliche Hypothermie erscheint aufgrund der Ergebnisse nicht indiziert.

Im folgenden werden die Ergebnisse im Detail analysiert und diskutiert.

5.1 Zerebrale hämodynamische Effekte durch arterielle Hypotension

Die Auswirkungen der tiefen arteriellen Hypotension auf die zerebrale Hämodynamik können nicht ohne Berücksichtigung des eingesetzten Anästhesieverfahrens interpretiert werden. Daher soll zunächst auf die verwendeten Anästhetika eingegangen werden. Der entscheidende Grund für die Wahl einer intravenösen Anästhesie mit Propofol und Fentanyl bei den von uns untersuchten Patienten ist darin zu sehen, daß diese Substanzen am geringsten mit neurophysiologischen Parametern interferieren. Die für die Inhalationsanästhetika bekannte Depression kortikaler SEP ist für Propofol nicht oder kaum nachweisbar (Taniguchi 1992, Keller 1992, Liu 2005). Um die Ableitungsbedingungen für SEP zu optimieren, wurde auch auf Lachgas, das zu einer Reduktion der kortikalen Amplituden bis zu 70 % führen kann, verzichtet (Kalkmann 1991, Schindler 1998). Darüberhinaus scheint Propofol bei der Induktion einer Hypotension Vorteile gegenüber Inhalationsanästhetika im Hinblick auf die Konstanthaltung des regionalen Blutflusses aufzuweisen. Beispielsweise war der Blutfluss im Innenohr während Hypotension in Propofol-Opioid-Anästhesie nicht reduziert, hingegen führte die Blutdruckreduktion während Enfluranästhesie zu einer signifikanten Reduktion des Innenohrblutflusses (Preckel 1998). Desweiteren werden gerade bei ophtalmologischen Eingriffen bevorzugt intravenöse Anästhestika eingesetzt, obwohl gegen einen Einsatz volatiler Anästhetika unter Ausschluß von Lachgas bei intraokularen Eingriffen grundsätzlich nichts einzuwenden ist (Bardenheuer 2001).

5.1.1 Zerebrales Ischämiemonitoring mittels kortikaler SEP

Somatosensorisch evozierte Potentiale sind die auf eine Stimulation eines peripheren afferenten Nervens ableitbaren Reizantworten des zentralen Nervensystems. Die zuverlässigsten Ableitungen zeigen sich bei Stimulation des Nervus medianus sowie N. tibialis, die dadurch Eingang in die Routinediagnostik gefunden haben. Tibialis-SEP sind jedoch hauptsächlich dem Monitoring der spinalen Integrität bei operativen Eingriffen am Myelon vorbehalten. In dieser Arbeit wurde die SEP-Ableitung am Nervus medianus durchgeführt. Die Auslösung der Reizantwort geschieht durch Gleichstromreizung des N. medianus im Bereich des Handgelenks

(siehe Abb.) Potentielle Ableitpunkte sind in der Abbildung ebenso beschrieben. Die nicht zum ZNS gehörenden Reizantworten dienen dazu, eine erhaltene peripher-neuronale Integrität nachzuweisen, um pathologische Verhältnisse im ZNS von peripher bedingten Störungen unterscheiden zu können. Der N. Medianus wird mit einer Stromstärke von 10-50 mA solange gereizt, bis durch eine Kontraktion des M.abductor pollicis brevis eine sichtbare Daumenbewegung induziert wird. Da bei relaxierten Patienten diese Bewegung nicht auslösbar ist und damit eine sichere Lokalisation des Reizgebers nicht erfolgen kann, sollte die Platzierung vor langdauernder Relaxierung erfolgen.

Bei zwei hypothermen sowie zwei normothermen Patienten konnte in unserer Studie eine Reduktion kortikaler Amplituden der somatosensorisch evozierten Potentiale um mehr als 50% über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten detektiert werden. Bei allen Patienten kam es spontan zu einer Erholung der SEP-Amplituden. Bei keinem Patienten konnte eine Einschränkung der neuropsychologischen Funktionen nachgewiesen werden. Damit muss ein SEP-Amplitudenabfall auf 28 – 48% als nicht valider Ischämieparameter für die tiefe arterielle Hypotension gewertet werden. Amplitudenreduktionen der kortikalen SEP werden meist mit Reduktionen des Blutflusses im Kortex assoziiert. In die Leitung des elektrischen Impulses vom Stimulationsort am Nervus Medianus bis zum somatosensorischen Kortex sind allerdings weitere anatomische Strukturen beteiligt. Nach Eintritt der sensorischen Fasern in das Rückenmark und Umschaltung in den Hinterstrangkernen Nuclei gracilis und cuneatus wird die Erregung der Nerven über den Lemniscus medialis durch Pons und Mittelhirn in den Thalamus weitergeleitet. Im ventrobasalen Thalamuskern erfolgt die Umschaltung; danach wird die Reizantwort durch die Capsula interna in den primären somatosensorischen Kortex geleitet. Oxygenierungsstörungen, die zu Veränderungen der kortikalen SEP-Komponente N20 bei unveränderten N13 Potential führen, das in den Hinterstrangkernen generiert wird, können demnach in Pons, Mittelhirn, Thalamus, Capsula interna oder dem Kortex lokalisiert sein.

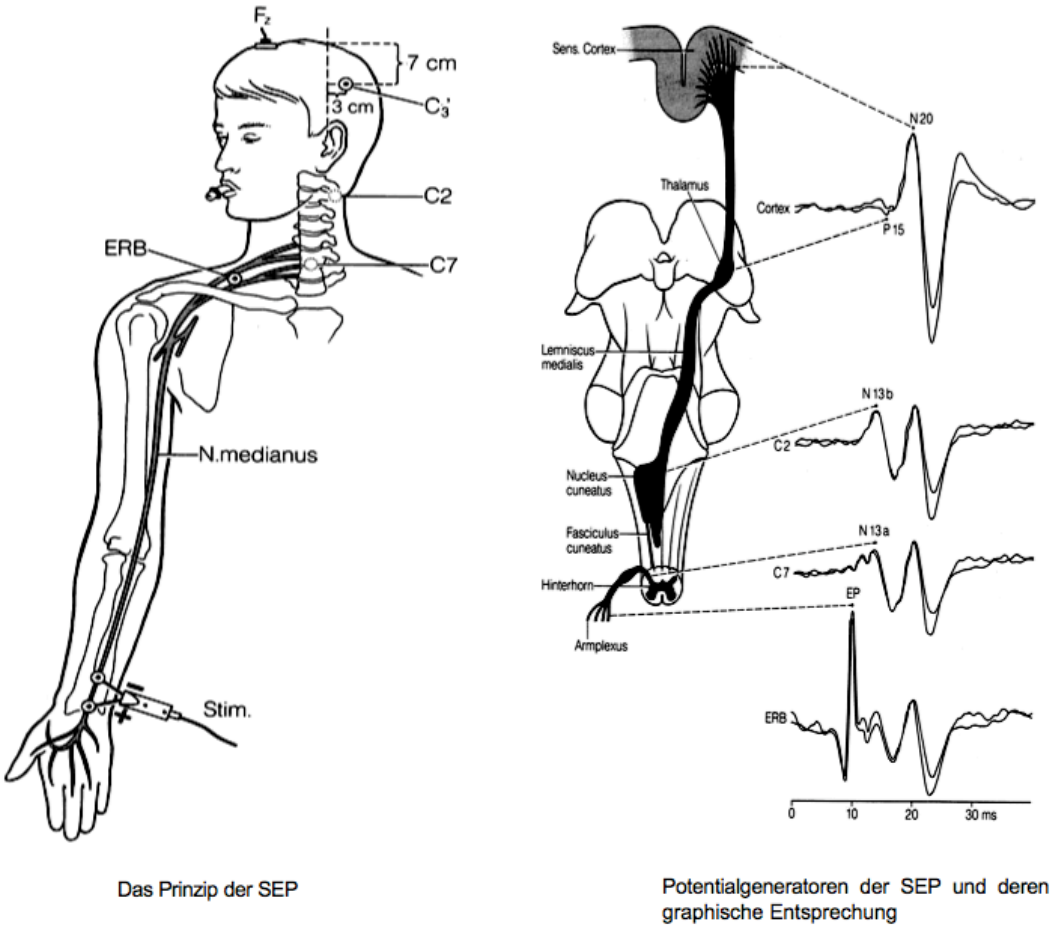


Abb.19: Das Prinzip der SEP. Potentialgeneratoren der SEP und deren graphische Entsprechung (Fischer 2002)

Kortikale SEP-Amplitudenreduktionen sind nur dann Indikatoren einer zerebralen Ischämie, wenn das Potential über dem Plexus brachialis (N9) unverändert ist. Die Bedeutung der Ableitung von N9 und N13 zur Beurteilung der kortikalen Veränderung konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Bei einem hypothermen Patienten kam es zu Reduktionen der Amplituden an allen Ableitungspunkten, auch das Plexuspotential war nicht mehr nachweisbar. Bereits bei Anheben des MAD auf 40 mmHg bzw. 38 mmHg am Ende der Tumorexzision war N9 wieder ableitbar. Bei MAD-Reduktion wurde bei diesem Patienten offensichtlich die Perfusion des peripheren Nervensystems früher als die des zentralen Nervensystems reduziert (Hansen 2000).

In einer Arbeit von Lam et al prädiktieren erst SEP-Amplitudenreduktionen > 50% im Rahmen der Carotischirurgie postoperative neurologische Störungen (Lam 1991). Allerdings wurden in diesen Studien nur sensomotorische Störungen als neurologisches Outcome untersucht, die ihr anatomisches Korrelat im Neocortex haben. Andere komplexe zerebrale Funktionen wie Gedächtnis, Konzentrationsvermögen oder die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu verschieben, die in anderen Hirnstrukturen wie Thalamus, Hippocampus oder Frontalhirn ihr anatomisches Korrelat haben, wurden bisher lediglich in einer Studie untersucht. Der Ausfall kortikaler SEP während Endarteriektomie der Arteria carotis war in dieser Untersuchung mit Einschränkungen neuropsychologischer Funktionen in der ersten postoperativen Woche assoziiert (Brinkmann 1984). Die bisherigen Empfehlungen, erst SEP-Amplitudenreduktionen > 50% wesentliche klinische Bedeutung beizumessen, resultieren aus den genannten sowie aus experimentellen Studien. Reduktionen kortikaler SEP Amplituden setzen bei einer Abnahme des CBF auf 20 ml/100g x min^{-1} ein, bei einem CBF zwischen 10 – 15 ml /100g x min^{-1} (Branston 1984) sind die Potentiale nicht mehr nachweisbar. Reversible ischämische Zellschädigungen werden bei Werten unter 20 ml/100g x min^{-1} für mindestens 45 min beobachtet, zerebrale Infarkte treten bei Werten um 12 ml/100g x min^{-1} ein (Jones 1981). Die phylogenetisch jüngeren Hirnstrukturen scheinen dabei einen höheren kritischen CBF aufzuweisen. So zeigte Branston et al, daß im Neokortex generierte SEP bei einem regionalen CBF von 15 – 20 ml/100g x min^{-1}, thalamische SEPs bei 10 – 15 ml/100g x min^{-1}, und SEP des medialen Lemniscus erst bei Flussraten unter 10 ml/100g x min^{-1} ausfallen (Branston 1984).

Zusätzlich zur Untersuchung der SEP-Amplitudenreduktion als geeigneter zerebraler Ischämieindikator sollten die Auswirkungen der moderaten Hypothermie auf SEP untersucht werden. In unserer Studie war die zentrale Überleitungszeit in der Hypothermiegruppe signifikant gegenüber der Normothermiegruppe verlängert. Gleichzeitig war die zentrale Überleitungszeit (CCT) bei den Patienten mit Amplitudenreduktion im Vergleich zu den Patienten ohne Veränderungen kortikaler SEP während Hypotension in beiden Gruppen nicht signifikant verlängert.

Viele Studien belegen den Einfluß der Hypothermie auf SSEP (Stecker 2002, Lang 2002, Kottenberg-Assenmacher 2003). Kottenberg-Assenmacher et al berichten über eine isolierte Verlängerung der Latenzen im SSEP während Hypothermie. Eine induzierte kontrollierte

Hypotension rief weder in Hypo- noch in Normothermie eine signifikante Amplitudenänderung hervor. Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen, wonach unter einer Bluttemperatur von 32°C eine generalisierte Latenzenverlängerung stattfindet, unabhängig von Amplitudenänderungen.

Insbesondere nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung wurde eine Verlängerung der CCT bei Patienten mit neurologischen Defiziten beobachtet (Symon 1979). Auch konnte eine Korrelation zwischen CCT und zerebralem Blutfluss bei diesen Patienten nachgewiesen werden (Rosenstein 1985). Experimentell konnte gezeigt werden, daß bei der Reduktion der kortikalen SEP-Amplituden um 48 % die CCT um 8 % verlängert ist, wenn der MAD durch Blutentzug auf 40 mmHg gesenkt wird (Bauer 1997). Zwar wurde auch bei zerebraler Minderperfusion während Endarteriektomien der Arteria carotis die CCT verlängert gemessen (Fava 1992), allerdings war die Sensitivität der Verlängerung der CCT bezüglich der Prädiktion postoperativer neurologischer Defizite der einer Amplitudenreduktion weit unterlegen (Lam 1991). Diese Studien deuten darauf hin, daß ein Amplitudenabfall kortikaler SEP die größte Sensitivität bezüglich der Detektion zerebraler Ischämien aufweist.

Theilen et al weisen allerdings darauf hin, dass auch der Verlust von kortikaler Aktivität gemessen mit der Darstellung von SSEP's nicht zwangsläufig ein Zeichen der unmittelbar drohenden zerebralen Infarzierung sei, obwohl eine Ischämie dann sehr wahrscheinlich sei. Dies erklärt sich insbesondere aus dem Umstand, dass eine außerordentlich hohe interindividuelle Schwankungsbreite der Signalveränderung auf eine entsprechende Veränderung der zerebralen Durchblutung bekannt ist. Als sichere Aussage könne aus einer Veränderung des Meßsignals lediglich abgeleitet werden, dass eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit einer pathologisch relevanten Ischämie vorliege (Theilen)

5.1.2 Zerebraler Sauerstoffverbrauch und Metabolismus

Wie in der Einleitung ausgeführt, ist die unmittelbare Messung der zerebralen Durchblutung als standardisierten Monitoring zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Alle anwendbaren Verfahren der Sauerstoffmessung sind lediglich in der Lage, über Veränderungen des entsprechenden Parameters indirekt Auskunft über den Absolutwert der Durchblutung bzw. des Sauerstofftransportes zu geben (z.B. Doppelindikator-Dilutionsprinzip).
Zur Einschätzung des globalen zerebralen Blutflusses (CBF) wurde in der hier vorliegenden Arbeit die zerebralvenöse Sauerstoffsättigung und die arterio-zerebralvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz intermittierend gemessen. Die intermittierende oder kontinuierliche Bulbusoxymetrie basiert auf dem Zusammenhang, daß bei konstanter zerebraler metabolischer Umsatzrate ($CMRO_2$) und konstantem Hämoglobin die kontinuierlich mittels Fiberoptikkatheter im Bulbus Venae jugularis gemessene Bulbussättigung (SjO_2) den zerebralen Blutfluss widerspiegelt. Sie erlaubt die kontinuierliche Beurteilung des globalen Verhältnisses zwischen Sauerstoffzufuhr und Sauerstoffverbrauch. Eine regionale Ischämie dagegen kann, wegen der Möglichkeit der gleichzeitig stattfindenden "Luxusperfusion" anderer Regionen, nicht zuverlässig erkannt werden (Cruz 1998). Als weiterer sensitiver Parameter zur Erkennung von zerebralen Sauerstoffdefiziten hat sich die Bestimmung der arterio-bulbärvenösen Laktatdifferenz (ajDLac) erwiesen, wobei sich im Verlauf eine erweiterte Verrechnung dieser Größe mit der arterio-bulbärvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($ajDO_2$) zum sogenannten Lactate-Oxygen-Index (LOI) ebenfalls als aussagekräftig erwiesen hat (Artru 2004).
Einschränkend für oben genannte Methoden muss die Tatsache Erwähnung finden, daß für keines der Verfahren ein pathologisch relevanter Grenzwert definiert werden kann. Beispielsweise kann die Verminderung des SjO_2-Wertes von 73% auf 65% schon ein Warnsignal darstellen, obwohl sich der Wert noch im sogenannten Normbereich befindet (Theilen).
Bei den von uns untersuchten Patienten wiesen vor als auch zu den verschiedenen Zeitpunkten während Hypotension teilweise über 50% eine bulbärvenöse Sauerstoffsättigung unter 55% auf. Die in der Literatur angegebenen Normwerte der zerebralen Sauerstoffsättigung bewegen sich zwischen 52% und 82%. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass neben den Absolutwerten die Zeit der Entsättigung sowie der relative Abfall eine wichtige Rolle für das neuropsychologische Outcome spielen. (Negargar 2007). Fun-Sun et al vertreten die These, das eine geringfügige zerebrale Hypoxie (SjO_2 40% -49%) für eine längere Zeit toleriert werden kann, ohne dass klinische zeichen der zerebralen Dysfunktion auftreten (Fun-Sun 2004).
Bereits 1954 zeigten Frank et al, daß bei Reduktion des MAD von 84 auf 35 mmHg bei wachen jungen Patienten der zerebrale Sauerstoffverbrauch ($CMRO_2$) konstant bleibt, der CBF aber von

46 auf 31 ml/100g x min^{-1} abfällt. Dieser Abfall des CBF um 33% spiegelte sich in einem Anstieg der ajDO2 um 50% von 6,25 auf 9,35 ml/dl wieder (Frank 1954). Trotz unveränderter $CMRO_2$ und einem globalen CBF von 31 ml/100g x min^{-1} , der deutlich über dem als kritisch erachteten minimalen CBF liegt, zeigten die Patienten klinische Zeichen der zerebralen Ischämie wie Müdigkeit, Verwirrtheit oder Bewußtlosigkeit (Finnerty 1954). Die hohe Korrelation von Abnahme des globalen CBF und Anstieg der arterio-zerebralvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($ajDO_2$) während Hypotension wurde auch experimentell gezeigt (Chen 1984). Wie bereits ausgeführt, gilt diese Korrelation nur bei konstantem $CMRO_2$**.** Zwar konnte für die Natrium-Nitroprussid induzierte Hypotension die Konstanz des $CMRO_2$ mehrfach gezeigt werden (Larsen 1982, Bünemann 1987, Pinaud 1989), dennoch kann die zerebralvenöse Oxymetrie bei Auftreten von Ischämien Reduktionen des CBF in Kombination mit Reduktionen des $CMRO_2$ nicht detektieren. Dies wurde sowohl für Isofluran-induzierte Hypotension, die zu einer Abnahme der $CMRO_2$ führt, als auch für die Blutdrucksenkung durch Trimetaphan gezeigt (Stoyka 1975). Schädelhirn-traumatisierte Patienten mit stark reduziertem CBF und gleichzeitig erniedrigter $CMRO_2$ wiesen eine normale $ajDO_2$ auf. Solche Patienten waren nur durch eine erhöhte zerebrale Laktatproduktion identifizierbar (Robertson 1989).

In der hier vorliegenden Arbeit konnten mit den gemessenen Parametern weder in der Hypothermiegruppe noch in der Normothermiegruppe durch Hypotension induzierte zerebrale Ischämien detektiert werden. Im Vergleich zwischen hypothermen Patienten und normothermer Gruppe gab es in der hier vorliegenden Arbeit bei den gemessenenen Parametern keine signifikanten Unterschiede.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine zerebralvenöse Sauerstoffsättigung (SjO_2) < 55%, die als Zeichen einer unzureichenden zerebralen Oxygenierung bei Schädelhirn-traumatisierten und neurochirurgischen Patienten nachgewiesen wurde (Matta 1994, Kiening 1996), während tiefer Hypotension bei gesunden Patienten nicht als kritischen Wert bestätigt werden. Bereits bei normalem Blutdruck wiesen 9 der Hypothermie- und 7 Patienten der Normothermiegruppe eine SjO_2 < 55% auf.
Die Messwerte der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz waren bei beiden Patientengruppen im Normbereich. Ob die zerebrale Oxygenierung während Hypotension bei den Patienten mit

SEP-Amplitudenreduktion global und regional unterschiedlich verändert war und ob gleichzeitig die $CMRO_2$ reduziert war, kann nur spekuliert werden. Es gibt sowohl experimentelle als auch klinische Hinweise dafür, daß der kritische Blutdruck, bei dem es zu zerebralen Ischämien kommt, in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlich ist. So konnte experimentell gezeigt werden, daß der regionale CBF bei progredienter Hämorrhagie-induzierter Blutdrucksenkung im Thalamus zunächst anstieg, während der kortikale CBF konstant blieb. Bei Reduktion des MAD um 60% fiel der CBF im Kortex um ca. 50%, im Thalamus um 20% und im Plexus choroideus um 93% (Chen 1984). In der Studie von Frank et al traten klinische Zeichen der zerebralen Ischämie bereits bei einem globalen CBF von 31 ml/100g x min^{-1} auf (Frank 1954). Da dieser Wert deutlich über dem als kritisch angesehenen CBF von 20 ml/100g x min^{-1} liegt, spricht diese Beobachtung für regional sehr unterschiedliche Veränderungen des CBF während tiefer Hypotension.

5.2 Evaluation neuropsychologischer Funktionen

Wie bereits in der Einleitung erläutert, wurden in mehreren Studien kognitive Funktionen nach Hypotension auf einen MAP von 50 – 55 mmHg untersucht (Eckenhoff 1964, Rollason 1971, Townes 1986, Toivonen 1993, Bembridge 1993, Williams-Russo 1999). In keiner dieser Studien konnte eine Einschränkung der getesteten neuropsychologischen Funktionen nachgewiesen werden. Allerdings basierten die Untersuchungen auf einem höheren minimalen Blutdruck als in der hier vorliegenden Arbeit. Um Einflüsse der Anästhesie auf die postoperative Testung zu minimieren, wurde die Testung am zweiten postoperativen Tag durchgeführt. Neuropsychologische Testungen sind am zweiten Tag nach Anästhesie weniger eingeschränkt im Vergleich zu Untersuchungen, die am ersten postoperativen Tag durchgeführt wurden (Townes 1984, Toivonen 1993).

Die Testauswahl zur perioperativen Evaluierung kognitiver Funktionen ist in der Literatur nicht standardisiert. In Studien wurden bereits die unterschiedlichsten Tests angewandt. Für allgemeine Leistungstests sollten das Tätigkeiten sein, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Konzentration, aber möglichst keine speziellen Fähigkeiten und Fertigkeiten erfordern. Traditionsgemäß geben solche Verfahren entweder mehr oder weniger einfache Rechenaufgaben

vor (z.B. Pauli-Test (Arnold 1975), KLT (Düker und Lienert 1959)) oder sie benutzen visuelle Diskriminationsaufgaben wie die von Bourdon 1895 eingeführten Durchstreichtests (Giessler 1895). Ein Nachteil der erstgenannten Gruppe von Verfahren besteht darin, daß die spezielle Rechenfähigkeit des Probanden, ggf. auch eine Aversion gegen den Umgang mit Zahlen, das Ergebnis in unerwünschter Weise beeinflussen. Durchstreichtests, zu denen auch der Test d2 gehört, fokussieren die visuelle Aufmerksamkeit und setzen einen ungefähr gleichen Bekanntheitsgrad der verwendeten Buchstaben oder Zeichen bei den Probanden voraus, deren Leistungen verglichen werden sollen.

Desweiteren werden in den meisten Studien Tests zur Überprüfung neuropsychologischer Funktionen ausgewählt, die in unterschiedlichen Hirnstrukturen lokalisiert sind. (Vilkki 1989). Solche Testbatterien sollten Gedächtnis-, Aufmerksamkeits-, und Wortfindungstests einschließen. Typische Frontallappenfunktionen sind Flexibilität und Wortfindung, die häufig mit dem Fluency und dem Stroop Test gemessen werden (Villki 1989). Störungen von Gedächtnisleistungen werden sowohl mit Frontallappenstörungen als auch mit diffusen Hirnschädigungen in Verbindung gebracht (Vilkki, Mayes 1986). So wurden in der Studie von Williams-Russo et al, die die kognitive Funktionen nach induzierter Hypotension auf einen MAD von 50 mmHg untersuchte, ebenfalls der Fluency Test, dem Rey Test entsprechende Recall-Tests und Aufmerksamkeitstests durchgeführt (Williams-Russo 1999). Der für diese Arbeit gewählte d2 Test ist im angloamerikanischen Raum nicht verbreitet, zeichnet sich aber durch hohe Reproduzierbarkeit und exzellente Einschätzung der Konzentrationsfähigkeit aus (Brickenkamp 1986).

Ein Zusammenhang zwischen reduzierter globaler zerebraler Perfusion und Einschränkungen im d2-Test ist auch für Patienten mit beidseitiger hochgradiger Stenose der Arteria carotis interna gezeigt worden. Nach Desobliteration beider Arteriae carotides verbesserten sich die Werte im d2 Test (Hamster 1984).

Einschränkungen von Frontalhirnfunktionen und von Gedächtnisleistungen konnten bei keinem der von uns untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Auch bei der nebenbefundlichen Analyse der Patienten mit SEP-Abfall ließ sich kein signifikanter Leistungsabfall bei der neuropschologischen Testung zeigen. Es zeigten sich sogar in drei der Tests signifikante Leistungsverbesserungen bei der postoperativen Messung, was auf einen Lerneffekt schließen läßt. Dieser Lerneffekt war bei Patienten mit und ohne SEP-Abfall gleich. Allerdings ist die

statistische Aussagekraft dieser Analyse gering, da es sich dabei nur um 4 Patienten (jeweils 2 der Hypothermiegruppe und der Normothermiegruppe) handelte, die mit dem Restkollektiv verglichen wurden. Fazit: tiefe arterielle Hypotension führt bei gesunden Patienten, bei denen Kontraindikationen strikt ausgeschlossen wurden, nicht zu einer Einschränkung neuropsychologischer Funktionen.

Einschränkend muss angeführt werden, dass neuropsychologische Tests offenbar nicht das messen, was die Patienten subjektiv empfinden: Fassolt et al. erfuhren durch retrospektive Befragung, dass von 520 Patienten 30% an postoperativen Konzentrations- und Gedächtnisstörungen litten. Als die gleichen Untersucher mit standardisierten neuropsychologischen Tests eine Gruppe von 90 Patienten prospektiv untersuchten, fand sich die gleiche Rate an subjektiven Gedächtnisstörungen (Befragung), die sich aber in Hirnleistungstests nicht bestätigen ließen (Fasold 1986), was auf eine geringe Konstruktvalidität der Testbatterie schließen lässt. Die Ergebnisse verschiedener Studien von Untersuchungen postoperativer kognitiver Störungen sind schwierig zu vergleichen, da selten die gleichen Tests verwendet werden. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass häufig nicht die Inzidenz einer Störung angegeben wird, sondern der Mittelwert eines Scores über eine gesamte Untersuchungsgruppe. Eine andere Schwierigkeit besteht in den unterschiedlichen Vorstellungen, welches Ausmaß einer kognitiven Verschlechterung überhaupt relevant ist. Im Kompendium der Neuropsychologischen Tests von Spreen und Strauss werden folgende Bewertungen vorgeschlagen: Schwankungen um eine Standardabweichung (SD) sind normal, Abweichungen zwischen einer und zwei sind milde, zwischen zwei bis drei SD moderate Verschlechterungen etc. Der häufig geforderte Vergleich mit einem Normkollektiv ist für die vorliegende Studie nicht notwendig, da ein Gruppenvergleich stattfand. Entscheidend ist das Ausmaß der Verschlechterung der kognitiven Funktionen.

Als Nachteil unserer Testbatterie muss benannt werden, dass fast alle unsere Aufgaben normale optische Fähigkeiten der Probanden erforderten. Dies war nicht immer gegeben, vorallem postoperativ klagte die Mehrheit der Patienten über ein eingeschränktes Sehvermögen. Dieses war allerdings nur bei jeweils 2 Patienten beider Gruppen für den D2-Test relevant.

5.3 Verwendete Medikamente zur Induktion der tiefen Hypotension:

Die während Propofol-Fentanyl-Anästhesie durch Nitroglyzerin und Natrium-Nitroprussid induzierte Blutdrucksenkung auf einen MAD von 35 mmHg war durch eine Reduktion des systemischen Widerstandes bedingt.
Nitroglyzerin wurde in dieser Untersuchung als primärer Vasodilatator eingesetzt, da Vorteile gegenüber Natrium-Nitroprussid hinsichtlich der Mikrozirkulation und Gewebsoxygenierung gesehen werden (Endrich 1987, Ovadia-Tirosh 1997). Darüberhinaus wurde gezeigt, daß die Dosis der häufig notwendigen zusätzlichen Infusion von Natrium-Nitroprussid niedrig gehalten werden kann (Guggiari 1985). Hohe, potentiell toxische Dosen von Natrium-Nitroprussid konnten auf diese Weise vermieden werden. Die zusätzliche Gabe eines ACE-Inhibitors vor Induktion der Hypotension sollte reflektorische Aktivierungen des Renin-Angiotensin-Systems reduzieren (Woodside 1984, Guggiari 1985).

Die Induktion der Hypotension auf einen MAD von 35 mmHg führte bei den von uns untersuchten normothermen Patienten zu einer Zunahme der Herzfrequenz, durch die eine Zunahme des Herzminutenvolumens erreicht wurde (Hansen 2000). Diese Herzfrequenzsteigerung steht aber auch in direktem Zusammenhang mit dem erhöhten Verbrauch an Vasodilatanzien bei Hypotension in der Normothermiegruppe. Diese Beobachtung ist ein Hinweis für eine gesteigerte Freisetzung vasoaktiver Hormone unter Blutdrucksenkung. Eine kontinuierliche Zunahme der Plasmaspiegel von Renin, Noradrenalin und Adrenalin während 60 minütiger Hypotension konnte mehrfach nachgeweisen werden (Zubrow 1983, Knight 1983). Es läßt sich vermuten, das die moderate Hypothermie diese neurohumorale Antwort auf die extreme Blutdrucksenkung zu reduzieren vermag.

In der Hypothermiegruppe sank die Herzfrequenz zunächst unter das Niveau vor Hypothermieinduktion, um unter hypotensiven Bedingungen wieder auf das Ausgangsniveau anzusteigen. Die verringerte Reaktion der Herzfrequenz auf die induzierte Hypotension in Hypothermie ist ein bekanntes Phänomen und läßt sich auf die verzögerte spontane diastolischen Depolarisation der kardialen Schrittmacherzellen zurückführen. Dieses könnte ein myokardprotektiver Effekt sein, da mit reduzierter Herzfrequenz der myokardiale

Sauerstoffverbrauch sinkt. Eine klinische Relevanz wurde in unserer Studie allerdings nicht untersucht.
Als Ausdruck der Leitungsverzögerung sind die PQ- und QT-Intervalle verlängert und die QRS-Komplexe verlängert. In Normotension führt dieser Mechanismus zur Bradykardie (Pozos 2001). Auffallend war auch ein signifikant höherer MAP unter Hypothermie an den Meßzeitpunkten ohne induzierte Hypotension. Nach Untersuchungen von Brüx et al ist dieses vermutlich durch die erhöhte periphere Vasokonstriktion bedingt (Brüx 2005).

5.3.1 Zerebroprotektiver Effekt der moderaten Hypothermie

Es konnte kein zerebroprotektiver Effekt einer moderaten perioperativen Hypothermie nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass bei keinem Patienten beider Gruppen ein Hinweis für zerebrale Ischämien währen der Hyptension nachgewiesen werden konnte. Die Anzahl der Patienten, die während Hypotension mit einem SEP-Amplitudenabfall über einen definierten Zeitraum reagierten, waren in beiden Gruppen gleich (2 pro Gruppe). Die laborchemischen Parameter zerebraler Ischämie zeigten durch die Induktion der Hypothermie keine signifikante Veränderungen in der vorliegenden Arbeit. Dieses steht im Gegensatz zu Ergebnissen tierexperimenteller Studien. Andererseits sind die Auswirkungen der tiefen Hypotension auf CBF und die zerebrale Oxygenierung während Hypothermie bisher nur wenig untersucht. Die zerebralen hämodynamischen Ausgangsbedingungen vor Vasodilatatorenzufuhr sind bei Hypothermie grundlegend verschieden von Normothermie. Die Reduktion der $CMRO_2$ bei Hypothermie wird von einer entsprechenden Reduktion des CBF begleitet. Dieses führt zu einer Zunahme des zerebralen Gefäßwiderstandes (Lafferty 1978). Wie sich der CBF global und regional durch Vasodilatation bei erhöhtem zerebralen Gefäßwiderstand verändert, ist nicht bekannt. Zu berücksichtigen ist weiterhin, daß bei Hypothermie die Viskosität des Blutes erhöht ist (Eiseman 1962) und damit die Rheologie verschlechtert ist. Dieses könnte sich bei Hypotension in der Mikrozirkulation negativ auswirken.
Die Aussagekraft unserer Beobachtung wird methodisch dadurch eingeschränkt, daß die Einteilung der Patienten in Hypothermie und Normothermie prospektiv, aber nicht randomisiert erfolgte, sondern nach Untersuchung von 20 Patienten in Hypothermie weitere 19 Patienten in

Normothermie untersucht wurden. Dies war begründet durch die geringe Anzahl rekrutierbarer Patienten über einen längeren Zeitraum.

Bei der Bewertung der Effizienz der perioperativen moderaten Hypothermie zur zerebralen Ischämieprophylaxe müssen zudem auch die unerwünschten Wirkungen berücksichtigt werden. Von besonderer Bedeutung sind Störungen der Blutgerinnung während Hypothermie. Die Thrombozyten werden bei tiefer Hypothermie in die Leber sequestriert, was zu einem Abfall der Anzahl zirkulierender Thrombozyten führt (Hessel 1998). Auch die Thrombozytenfunktion ist durch eine reduzierte Thromboxan B2 Produktion gestört (Valery 1992). Ursächlich hierfür werden eine up-Regulation des Thrombozytenoberflächenantigens GMP-140 und eine down-Regulation des Glycoproteins IbIX-Komplexes verantwortlich gemacht (Michelson 1994). Dieses kann bei der Exzision maligner Aderhautmelanome, bei der eine Blutung unbedingt vermieden werden soll, von Bedeutung sein. Für Hüftoperationen konnte bei perioperativer Hypothermie ein gegenüber normothermen Patienten erhöhter Blutverlust nachgewiesen werden (Schmied 1996). Darüberhinaus kann die Hypothermie zu einer Immunsuppression führen. Sowohl die Phagozytosefähigkeit als auch die Kapazität, reaktive Sauerstoffradikale zu bilden ist für neutrophile Granulozyten bei Hypothermie reduziert (Wenisch 1996). In vitro Studien haben gezeigt, daß die IL-1β und die IL-2 Produktion erniedrigt ist. Unter anderem werden diese Mechanismen für eine erhöhte perioperative Infektionsrate nach intraoperativer Hypothermie verantwortlich gemacht (Kurz 1996).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei den untersuchten Patienten kein protektiver Effekt der moderaten Hypothermie während tiefer Hypotension nachgewiesen werden konnte. Die Hypothese „Die Induktion einer perioperativen moderaten Hypothermie von 32-33ºC reduziert die Inzidenz zerebraler Ischämien während tiefer Hypotension“ mußte ebenso abgelehnt werden wie die Hypothese “Die Induktion einer perioperativen moderaten Hypothermie während tiefer arterieller Hypotension verbessert das neurologisch-neuropsychologische Outcome der Patienten”.
Unter Berücksichtigung der potentiellen Nebenwirkungen kann anhand der vorliegenden Daten der Einsatz der Hypothemie von 32ºC perioperativ bei tiefer kontrollierter Hypotension zur Zeit nicht empfohlen werden.

6. Zusammenfassung

Dass die kontrollierte Senkung des mittleren arteriellen Blutdruckes auf 50-55 mmHg bei Ausschluß zerebraler und kardialer Gefäßerkrankungen sicher durchgeführt werden kann, um ein blutarmes Operationsfeld zu schaffen und eine Reduktion des perioperativen Blutverlustes zu erreichen, haben zahlreiche Studien gezeigt. Auswirkungen einer weiteren Senkung des arteriellen Mitteldruckes auf die zerebrale Oxygenierung und das neurologisch-neuropsychologische Outcome, wie es für die Exzision maligner Aderhautmelanome erforderlich ist, sind am Menschen bisher nicht untersucht worden. Die Gefahr zerebraler Ischämien lässt zerebroprotektive Massnahmen wie die Induktion einer moderaten Hypothermie sinnvoll erscheinen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der moderaten Hypothermie während tiefer Hypotension (MAP von 35 mmHg) auf die zerebrale Oxygenierung und die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit untersucht. Weiterhin wurde das Verhalten der kortikalen somatosensorisch evozierter Potentiale unter hypothermen und hypotensiven Bedingungen untersucht.

Das Probandenklientel wurde aus Patienten, die sich einer Exzision eines Aderhautmelanoms unterziehen mußten, rekrutiert. Dieser Eingriff kann nur bei tiefer arterieller Hypotension erfolgreich durchgeführt werden.

Im Studienzeitraum von 4,5 Jahren wurden insgesamt 39 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Bei 20 Patienten wurde die Hypotension während moderater Hypothermie von 32-33°C , bei 19 Patienten in Normothermie durchgeführt. Als zerebrale Ischämieindikatoren wurden die zerebralvenöse Sauersoffsättigung (SjO_2), die zerebrale Sauerstoffextraktionsrate CEO_2), die arterio-jugularvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($ajDO_2$), die arterio-jugularvenöse Laktatdifferenz, die arterio-jugularvenöse Glukosedifferenz (ajDGluc) sowie der Laktat-Sauerstoff-Index (LOI) bestimmt, das neuropsychologische Outcome wurde postoperativ mit präoperativen Testergebnissen von insgesamt 5 unterschiedlichen Testverfahren verglichen.

Bei 2 von 20 hypothermen und 2 von 19 normothermen Patienten wurden elektrophysiologische Zeichen der zerebralen Minderperfusion registriert (SEP-Abfall >50%). Die zerebrale

Oxygenierung sowie der zerebrale Metabolismus wiesen zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede auf. Auch bei der postoperativen Untersuchung kognitiver Funktionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Damit konnte ein Organ-protektiver Effekt einer moderaten Hypothermie von 32ºC nicht belegt werden.

Das Ergebnis zeigt, dass bei gesunden Patienten ohne Kontraindikationen kein Hinweis auf zerebrale Ischämien nachgewiesen werden konnte. Eine protektive Hypothermie scheint daher verzichtbar. Das Verfahren sollte auf operative Eingriffe beschränkt bleiben, für die ein verbessertes Outcome der Patienten im Vergleich zu alternativen Therapieverfahren sicher belegt ist. Dieses trifft zur Zeit lediglich für die Exzision maligner Aderhautmelanome zu. Neben einer strengen Selektion der Patienten ist adäquates Monitoring, das die Ableitung eines 12-Kanal-EKG's und somatosensorisch evozierte Potentiale einschließt, obligat.

Bei Zeichen zerebraler Ischämien während tiefer Hypotension sollte der Perfusionsdruck angehoben werden, um postoperative Einschränkungen kognitiver Funktionen zu verhindern.

Die vorgestellten Ergebnisse werfen eine Reihe von Fragen auf, die in zukünftigen Studien untersucht werden sollten. Ein möglicher Zusammenhang zwischen moderaten Amplitudenreduktionen kortikaler SEP und kognitiven Funktionen ist bei anderen Patientenkollektiven, z.B. Patienten zur Carotis-Endarteriektomie, von klinischen Interesse. In zukünftigen Studien ist zu empfehlen, die Dauer solcher kognitiver Funktionsstörungen zu erfassen. Experimentelle Studien könnten Aufschluß über Veränderungen des zerebralen Blutflusses und der regionalen zerebralen Oxygenierung während tiefer Hypotension in Normo- und Hypothermie geben.

Literaturverzeichnis

1. Arnold W. Der Pauli-Test. Springerverlag 1959

2. Artru F, Dailler F, Burel E et al. Assesment of jugular blood oxygen and lactate indices for detection of cerebral ischemia and prognosis. J Neurosurg Anesthesiol 2004; 16(3): 226-31

3. Augsburger JJ, Laurutzen K, Gamel JW et al. Matched group study of surgical resection versus cobalt-60 plaque radiotherapy for primary choroidal or ciliary body melanoma. Ophtalmic surgery 1990; 21: 682-8

4. Baker CJ, Onesti ST, Solomon RA. Reduction by delayed hypothermia of cerebral infarction following middle cerebral artery occlusion in the rat: a time-course study. J Neurosurg 1992; 77: 438-44

5. Barbier-Böhm G, Desmonts JM, Couderc E et al. Comparative effects of induced hypotension and normovolemic haemodilution on blood loss in total hip arthroplasty. Br J Anaesth 1980; 52: 1039-43

6. Bardenheuer HJ, Forst H, Rossaint R et al. Anästhesie in der Augenheilkunde. Anästhesist 2001; 50: 798-815

7. Bauer R, Hoyer D, Walter B et al. Changed systemic and cerebral hemodynamics and oxygen supply due to gradual hemorrhagic hypotension induced by an external PID-controller in newborn swine. Exp Toxic Pathol 1997; 49: 469-76

8. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöller I et al. Jod-125-Brachytherapie und transsklerale Tumorresektion bei großen uvealen Melanomen. Ophthalmologe 2001; 98: 736-42

9. Becker K. Gaschromatografisches Verfahren für die Blutgasanalysen bei der Hirndurchblutungsmessung nach Kety und Schmidt. Ein Äquilibrationsverfahren mit abgekürzter Austreibungszeit. J of Molecular Medicine 1970; 48: 464-67

10. Bembridge JL, Moss E, Grummitt RM, Noble J. Comparison of propofol with enflurane during hypotensive anaesthesia for middle ear surgery. Br J Anaesth 1993; 71: 895-7

11. Benton AL, Hamsher K. Multilingual aphasia examination. Iowa City, University of Iowa Hospitals. 1976

12. Berger C, Schäbitz WR, Georgiadis D et al. Effects of hypothermia on exzitatory amino acid in stroke patients. A microdialysis study. Stroke 2002; 33: 519-24

13. Bering EA, Taren JA, McMurrey J et al. The effect of hypothermia on general physiology and cerebral metabolism of monkeys in the hypotherm state. Surg Gyn Obst 1956; 102: 134-8

14. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out of hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002; 346: 557-63

15. Bigelow WA, Lindsay WK, Harrison RC. O_2-Transport and Utilization in dogs at low temperatures. Am J Physiol 1950; 160: 125-37

16. Biggar WD, Bohn D, Kent G. Neutrophil circulation and release from bone marrow during hypothermia. Infect Immun 1983; 40: 708-12

17. Boldt J, Weber A, Mailer K et al. Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allo geneic blood in patients undergoing radical prostatectomy. Br J Anaesth 1999; 82: 170-4

18. Bornfeld N, Foerster MH, Wessing A, Meyer-Schwickerad G. Surgical procedures for tumorsof the retina and choroid. In: Surgical Ophtalmology. Eds: Blodi FC, MacKensen G, Neubauer H. 1992; 415-26

19. Botterell BH, Lougheed WM, Scott JW et al. Hypothermia, and interuption of carotid-, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. J Neurosurg 1956; 13: 1-42

20. Branston NM, Ladds A, Syman L, Wang AD. Comparison of the Effects of ischemia on early components of the somatosensory evoked potential in brainstem, Thalamus and cerebral cortex. J Cerebr Blood Flow Metab 1984; 4: 68-81

21. Brickenkamp R. Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2) 1962. Göttingen, Hogreve Verlag

22. Brierley JB, Brown AW, Excell BJ et al. Brain damage in the rhesus monkey resulting from profound arterial hypotension. I. Its nature, distribution and general physiological correlates. Brain research 1969; 13: 68-100

23. Brinkman SD, Braun P, Ganji S et al. Neuropsychological performance one week after carotid endarterectomy reflects intra-operative ischemia. Stroke 1984; 15: 497

24. Brüx A, Girbes ARJ, Poldermann KH. Kontrollierte milde und moderate Hypothermie. Anästhesist 2005; 54: 225-44

25. Bünemann L, Jensen K, Thomsen L, Riisager S. Cerebral blood flow and metabolism during controlled hypotension with sodium nitroprusside and general anaesthesia for total hip replacement a.m. Charnley. Acta Anaesth Scand 1987; 31: 487-90

26. Busto R, Dietrich WD, Globus MY et al. Smal differences in intraischemic temperature critically determine the extend of ischemic neuronal injury. J Cereb Blood Flow Metab 1987; 7: 729-38

27. Char DH, Miller T, Crawford JB. Uveal tumor resection. Br J Ophthalmol 2001; 85: 1213-9

28. Chaudhri S, Colvin JR, Todd JG, Kenny GNC. Evaluation of closed loop control of arterial pressure during hypotensive anaesthesia for local resection of intraocular melanoma. Br J Anaesth 1992; 69: 607-10

29. Chatzipanteli K, Wada K, Busto R, Dietrich WD. Effects of moderate hypothermia on constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after traumatic brain injury in the rat. J Neurochem 1999; 72: 2047-52

30. Chen RYZ, Fan F-C, Schuessler GB et al. Regional cerebral blood flow and oxygen consumption of the canine brain during hemorrhagic hypotension. Stroke 1984; 15: 343-50

31. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxy ischemic neuronal death. Ann Rev Neurosci 1990; 13: 171-82

32. Chopp M, Knight R, Tidwell CD et al. The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia. J Cereb Blood Flow Metab 1989;): 141-8

33. Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG et al. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. J Cerebr Blood Flow Metab 1991; 11:114-21

34. Clifton GL. Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury: a review and update. J Neurotrauma 1995; 12: 923-7

35. Clifton GL, Miller ER, Choi SC et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury[1]. New Eng Med 2001; 344: 556-63

36. Clifton GL, Choi SC, Miller ER et al. Intercenter variance in clinical trials of head trauma – experience of the national acute injury study: hypothermia[2]. J Neurosurg 2001; 95: 751-5

37. Covino BG, Charleson DA, D'Amato HE. Ventricualr fibrillation in the hypothermic dog. Am J Physiol 1954; 178: 148-54

38. Crawford ES, Saleh SA. Transverse aortic arch aneurysm. Improved results of treatment employing new modifikations of aortic reconstruction and hypothermic cerebral circulatory arrest. Ann Surg 1981; 194: 180-8

39. Cruz J, Hofstad OJ, Jaggi JL. Cerebral lactate-oxygen-index in acute brain injury with acute anemia: assesment of false positve versus true ischemia. Crit Care Med 1994; 22: 1465-70

40. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. Crit Care Med 1998; 26: 344-51

41. Cushing H. Tumors of the nervus acusticus. WB Saunders, Philadelphia, 1917

42. Dahn J, Eckert S, Oster M et al. Kognitive Funktion und zerebrale Oxygenierung älterer Patienten nach Allgemein- und Regionalanästhesie. Anästhesist 2003; 52: 596-605

43. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. Clin and Exp Ophthalm 2004; 32:639-47

44. Damato B, Jones AG. Uveal Melanoma: Resection techniques. Ophthalmol Clin N Am 2005; 18: 119-28

45. De Deyne CS, Struys MR. New developments in cerebral monitoring. Curr Opin Anesthesiol 2000; 13: 517-21

46. Detsch O., Kochs E. Perioperatives Neuromonitoring. Anästhesist 1997; 46: 999-1014

47. Dinkel M, Langer H, Schweiger H, Rügheimer E. Risikominimierung in der Gefäßchirurgie durch zentralnervöses Ischämiemonitoring. Anästh Intensivmed 1994; 35: 365-70

48. Dixon CE, Markgraf CG, Angileri F et al. Protective effects of moderate hypothermia on behavioral deficits but not necrotic caviation following cortical impact injury in the rat. J Neurotrauma 1998; 15: 95-103

49. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. Br J Anaesth 1998; 81: 449-462

50. Dong WK, Bledsoe SW, Eng DY et al. Profound arterial hypotension in dogs: brain electrical activity and organ integrity. Anaesthesiology 1983; 58: 61-71

51. Drake CG, Barr WK, Coles JC et al. The use od extracorporal circulation and profound hypothermia in treatment of ruptured intracranial aneurysm. J Neurosurg 1964; 21: 575-81

52. Düker H, Lienert GA. Konzentrations-Leistungs-Test, 1959

53. Dutton P. Controlled hypotension for spinal surgery. Eur Spine J 2004; 13 (Suppl.1): S66-S71

Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A et al. Moderate hypothermia for 48 hours after temporary epidural brain compression injury in a canine outcome model. J Neurotrauma 1998; 15: 323-36

54. Eckenhoff JE, Compton JR, Larson A, Davies RM. Assesment of cerebral effects of deliberate hypotension by psychological measurements. Lancet 1964; ii:711-4

55. Eiseman B, Spencer FC. Effect of hypothermia on the flow characteristics of blood. Surg 1962; 52: 532-44

56. Enderby G. Safe hypotensive anaesthesia. In: Hypotensive anaesthesia. Churchill Livinstone, New York, 1985; 262-79

57. Endrich B, Franke N, Peter K, Messmer K. Induced hypotension: action of sodium nitroprusside and nitroglycerin on the microcirculation. Anaesthesiologyy 1987; 66: 605-13

58. Epstein HM, Linde HW, Crampton AR et al. The vertebral sinus plexus as a major cerebral venous outflow tract. Anaesthesiology 1970; 32: 332-37

59. Fasold A, Meier U, Trüllinger E. Konzentrations-und Gedächtnisstörungen in der postoperativen Spätphase. Anästhesist 1986; 35: 299-305

60. Fava E, Bortolani E, Ducati A, Schiepatti M. Role of SEP in identifying patients requiring temporary shunt during carotid endarteryectomy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992; 84: 426-32

61. Finnerty FA, Witken L, Fazekas JF et al. Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. J Clin Invest 1954; 33: 1227-32

62. Fischer A. EEG und SSEP im Rahmen von Inhalationsnarkosen bei gynäkologischen Patienten, Inaugural-Dissertation 2002

63. Foulds WS. The local excision of choroidal melanomata. Trans Ophtal Soc UK 1973; 93:343-346)

64. Foulds WS, Damato BE, Burton RL. Local resection versus enucleation in the management of choroidal melanoma. Eye 1987; 1: 676-79

65. Fries G. Möglichkeiten und Grenzen der Hypothermie. Klin Wochenschr 1969; 80: 333-8

66. Fun-Sun FY, Chia-Chih AT, Chee-Yueh AH et al. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. Cardioth Vascular Anaes 2004; 18(5): 552-58

67. Gallinat H, Möller HJ, Moser RL, Hegerl U. Das postoperative Delir. Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. Anästhesist 1999; 48: 507: 518

68. Gardner JW. The control of bleeding during operation by induced hypotension. JAMA 1946; 132: 572-4

69. Giessler M. Bourdon: Influence de l'age sur la memoire immediate. Rev Philos 1894; 38: 148-67

70. Globus MY-T, Alonso O, Dietrich WD et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. J Neurochem 1995; 65: 1704-11

71. Goss JRSD, Styren PO, Miller PO et al. Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin-1ß RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat. J neurotrauma 1995; 12: 159-67

72. Graham DI, Fitch W,MacKenzie ET et al. Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. III. Neuropathology. Stroke 1979; 10: 724-7

73. Guggiari M, Dagerou F, Lienhart A et al. Use of nitroglycerine to produce controlled decreases in mean arterial pressure to less than 50 mmHg. Br J Anaesth 1985; 57: 142-7

74. Guntun RW, Scott JW, Loungheed WM et al. Changes in cardiac rhythm and in form of electrocardiogramm resulting from induced hypothermia in man. Am Heart J 1956; 52: 419-29

75. Häcker H, Stapf KH. Dorsch- Psychologisches Wörterbuch 1998, 845

76. Hampton LJ, Little DM. Complications associated with stenoses or occlusion of the carotid arteries. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 1984; 234: 69-73

77. Hamster W, Diener HC. Neuropsychological changes associated with stenoses or occlusion of the carotid arteries. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 1984; 234: 69-73

78. Hansen D. Systemische und regionale Oxygenierung während tiefer kontrollierter Hypotension. 2000, Habilitationsschrift

79. Haugen O, Farstad M, Kvalheim VL et al. Mean arterial pressure about 40 mmHg during CPB is associated with cerebral ischemia in piglets. Scand Cardiovasc J 2006; 40: 54-61

80. Hauss J, Schonleben K, Spiegel HU, Themann H. Nitroprusside- and nitroglycerin-induced hypotension: effects on hemodynamics and on the microcirculation. World J Surg 1982; 6: 241-50

81. Hendriksen L, Thorshauge C, Harmsen A et al. Controlled hypotension with sodium nitroprusside: effects on cerebral blood flow and cerebral venous blood gases in patients operated for cerebral aneurysms. Acta Anaesth Scand 1983; 27: 62-67

82. Hessel EA, Schmer G, Dillard DH. Platelet kinetics during deep hypothermia. J Surg Res 1980; 28: 23-34

83. Hickey RF, Sybert PE, Verrier ED, Cason BA. Effects of halothane, enflurane and isoflurane on coronary blood flow autoregulation and coronary vascular reserve in the canine heart. Anesthesiology 1988; 68: 21-30

84. Holzer M for the hypothermia after cardiac arrest study group: mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Eng J Med 2002; 346: 549-56

85. Ishikawa T, Mc Dowall DG. Electrical activity of the cerebral cortex during induced hypotension with sodium nitroprusside and trimetaphan in the cat. Br J Anaesth 1980; 53: 605-11

86. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW et al. Treshold for a focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg 1981; 54: 773-82

87. Jones RN, Reimer KA, Hill ML, Jennings RB. Effect of hypothermia on changes in high-energy phosphate production and utilization in total ischemia. J Mol Cell Cardiol 1982; 14 Suppl: 123-30

88. Kalkman CJ, Traast H, Zuurmond WW, Bovill JG. Differential effects of propofol and nitrous oxide on posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials during alfentanil anaesthesia. Br J Anaesth 1991; 66:

483-9

89. Karibe H, Chen J, Zarow GJ et al. Delayed induction of mild hypothermia to reduce infarct volume after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. J Neurosurg 1994; 80: 112-9

90. Keller BP, Haghihi SS, Oro JJ et al. The effects of propofol anesthesia on transcortical electric evoced potentials in the rat. Neurosurgery 1992; 30: 557

91. Keller E, Schwab S. Bedside monitoring of cerebral blood flow in patients with akute hemispheric stroke. Crit Care Med 1998; 28: 511-6

92. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF et al. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue pO_2 versus jugular vein oxygen saturation. J Neurosurg 1996; 85: 751-7

93. Kiening KL. Bulbusoxymetrie (SHT). In: Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin. Hrsg: Piek J, Unterberg A. Zuckschwerdt, München, Bern, Wien, New Yorck. 1.Aufl., 1999, S. 117-24

94. Knight PR, Lane DG, Hensinger RN et al. Catecholamine and renin-angiotensin response during hypotensive anesthesia induced by sodium nitroprussid or trimethaphan camsylate. Anesthesiology 1983; 59: 248-53

95. Koizumi H, Povlishok JT. Posttraumatic hypothermia in the treatment of axonal damage in an animal model of traumatic axonal injury. J Neurosurg 1998; 89: 303-10

96. Kottenberg-Assenmacher E, Armbruster W, Bornfeld N et al. Hypothermia does not alter somatosensory evoked potential amplitude and global cerebral oxygen extraction during marked sodium nitroprusside-induced arterial hypotension. Anesthesiology 2003; 98: 1112-8

97. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R et al. Perioperative normothermia reduced ischaemic injury to human liver during hepatectomy. Eur J Surg 1996; 162: 717-21

98. Lafferty JJ, Keykah MM, Shapiro HM et al. Cerebral hypometabolism obtained with deep pentobarbital anesthesia and hypothermia (30C). Anesthesiology 1978; 49: 159-64

99. Lam AM, Manninen PH, Ferguson GG, Nantau W. Monitoring electrphysiologic function during carotid endarterectomy: a comparison of somatosensory evoked potentials and conventional electroencephalogram. Anaesthesiology 1991; 75: 15-21

100. Lang M, Welte M, Syben R et al. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontanuous circulation. J Neurosurg Anesth 2002; 14(2): 141-5

101. Larsen R, Teichmann J, Hilfiker O et al. Nitroprusside-hypotension: cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in neurosurgical patients. Acta Anaestg Scand 1982; 26: 327-30

102. Lindner F. Pathophysiologie und Indikationen der Hypothermie bei Operationen am offenen Herzen. Langenbecks Arch Klin Chir 1958; 289: 188-203

103. Lindop MJ. Complications and morbidity of controlled hypotension. Br J Anaesth 1975; 47: 799-803

104. Linstedt U, Meyer O, Berkau A et al. Verbessert die intraoperative Hyperventilation neuropsychologische Funktionen bei älteren Patienten nach Allgemeinnarkosen? Anästhesist 2002; 1: 457-462

105. Liu EHC, Wong HK, Chia CP et al. Effects of isoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials during comparable depth of anesthesia as guided by bispectral index. Br J Anesth 2005; 94(2): 193-7

106. Madson JB, Cold GE, Hansen ES et al. Cerebral blood flow and metabolism during isoflurane-induced hypotension in patients subjected to surgery for cerebral aneurysms. Br J Anaesth 1987; 59: 1204-7

107. Maktabi M, Warner D, Sokoll M et al. Comparison of nitroprusside, nitroglycerin and deep isoflurane anaesthesia for induced hypotension. Neurosurgery 1986; 19: 350-5

108. Marion DW, Obrist WD, Carlier WM et al. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. J Neurosurg 1993; 79: 354-62

109. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. N Engl J Med 1997; 336: 540-6

110. Matta BF, Lam AM, Mayberg TS et al. A critique of the intraoperative use of jugular venous bulb catheters during neurosurgical procedures. Anaesth Analg 1994; 79: 745-50

111. Mayes AR. Learning and memory disorders and their assessment. Neuropsychol 1986; 24: 25-39

112. McLean RF, Wong BI, Naylor CD et al. Cardiopulmonary bypass, temperature and central nervous system dysfunction. Circulation 1994; 90: II 250-5

113. Meldrum BS, Brierley JB. Brain damage in the rhesus monkey resulting from profound arterial hypotension. II. Changes in the spontaneous and evoked electrical activity of the neocortex. Brain research 1969; 13: 101-18

114. Metz C, Holzschuh M, Bein T et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. J Neurosurg 1996; 85: 533-41

115. Meyer DM, Horton JW. Effect of different degrees of hypothermia on myocardium in treatment of hemorrhagic shock. J Surg Res 1990; 48: 61-7

116. Michelson A, MacGregor H, Barnard M. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. Thromb Haemost 1994; 71: 633-40

117. Michenfelder JD, Tinker JH. Cyanide toxicity and thiosulfate protection during chronic administration of sodium nitroprusside in the dog: correlation with human case. Anaesthesiology 1977; 47: 441-8

118. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet 1998; 21: 857-61.

119. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS et al. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary revascularisation. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 514-22

120. Mohri H, Merendino KA. Hypothermia with or without pump oxygenator. Surgery of the chest 1969; Philadelphia, Saunders Company: 643-73

121. Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD et al. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia; histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12: 380-9

122. Moss E, Dearden NM, Berridge JC. Effects of change in mean arterial blood pressure on SjO2 during cerebral aneurysm surgery. Br J Anaesth 1995; 75: 527-30

123. Müller EW, Hartmann A. Pathogenese von Verwirttheitszuständen. Munch Med Wochenschr 1999; 141: 84-87

124. Nakamura M, Tanno H, Fukuda K et al. The effects of mild hypothermia on expression of stress protein (HSP72) after experimental brain injury. Brain Nerve 1995; 47: 484-90saturation changes and postoperazive neurologic complications in patients undergoing cardiac surgery. Pak J Med Sci 2007; 23(3): 380-5

125. Negargar S, Mahmoudpour A, Taheri R et al. The relationship between cerebral oxygen

126. Ovadia-Tirosh Z, Kornowski R, Walden R et al. An integratet noninvasive system for monitoring the microcirculatory effects of vasoactive drugs: an experimental study. Microvasc Res 1997; 53(1): 14-21

127. Patel H. Experience with the cerebral function monitor during deliberate hypotension. B J Anaesth 1981; 53: 639-45

128. Pasch T, Huk W. Cerebral complications following induced hypotension. Eur J Anaesthesiology 1986; 3: 299-312

129. Pinaud M, Souron R, Lelausque J-N et al. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during nitroprussid induced hypotension to less than 50 mmHg. Anaesthesiology 1989; 70: 255-60

130. Pozos RS, Danzl D. Human physiological responses to cold stress and hypothermia. In: Pandolf KB, Burr RE (eds)Medical aspects of harsh enviroment, Vol 1,Textbooks of military medicine. 2001.Borden Institute. Office of the Surgeon General, US Army Medical Department, Washington DC, 351-82

131. Preckel MP, Ferber-Viart C, Leftheriotis G et al. Autoregulation of human inner ear blood flow during middle ear surgery with propofol or isoflurane anaesthesia during controlled hypotension . Anaesth Analg 1998; 87: 1002-8

132. Prior PF. EEG monitoring and evoked potentials in brain ischemia. Br J Anaesth 1985; 57: 63-81

133. Rey A. The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). L' examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. Archieves de Psychogie 1941

134. Rey A. L' examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France 1964

135. Rittenhouse EA, Mohri H, Dillard DH, Merendino KA. Deep hypothermia in cardiovascular surgery. Ann Thorac Surg 1974; 17: 63-98

136. Robertson CS, Narajan RK, Gokaslan ZL et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. J Neurosurg 1989; 70: 222-30

137. Rogers MC, Hamburger C, Owen K, Epstein MH. Intracranial pressure in the cat during nitroglycerin-induced hypotension. Anaesthesiology 1979; 51: 227-9

138. Rollason WN, Robertson GS, Cordiner CM, Hall DJ. A comparison of mental function in relation to hypotension and normotensive anesthesia in the elderly. Br J Anaesth 1971; 43: 561-65

139. Rosenstein J, Wang AD-J, Symon L, Suzuki M. Relationship between hemispheric cerebral blood flow, central conduction time and clinical grade in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1985; 62: 25-30

140. Scheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS. Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. J Neurosurg 1992; 76: 212

141. Schmied H, Kurz A, Sessler DI et al. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet 1996; 347: 289-92

142. Sedzimir C. Therapeutic hypothermia in cases of head injury. J Neurosurg 1959; 16: 407-14

143. Selkoe DJ, Myers RE. Neurologic and cardiovascular effects of hypotension in the monkey. Stroke 1979; 10: 147-57

144. Sharbrough FW, Messick JM, Sundt TM. Correlation of continous electroencephalograms with cerebral blood flow flow measurements during carotid endarterectomy. Stroke 1973; 4: 674-83

145. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M et al. A multicenter prospektive randomized controlled trial of the efficiacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low inracranial pressure. J Neurosurg 2001; 94: 50-54

146. Smith SL, Hall ED. Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood brain barrier following controlled cortical impact injury in the rat. J Neurotrauma 1996; 13: 1-9

147. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. 2nd ed. Oxford University Press 1998. New York, Oxford

148. Stecker MM, Kent G, Escherich A et al. Anesthesia and temperature effects on somatosensory evoked potentials produced by train stimuli. Int J Neurosci 2002; 112(3): 349-69

149. Stoyka WW, Schutz H. The cerebral response to sodium nitroprusside and trimetaphan controlled hypotension. Can Anaesth Soc J 1975; 22: 275-83

150. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. L Exp Psychol 1935; 18: 643-62

151. Symon L, Hargadine J, Zawirski M, Branston N. Central conduction time as an index of ischemia in subarachnoid haemorrhage. J Neurol Science 1979; 44: 95-103

152. Taniguchi M, Nadstawek J, Pechstein W, Schramm J. Total intravenous anesthesia for improvement of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials during aneurysm surgery. Neurosurgery 1992; 31: 891-7

153. Ter Minassian A, Poirier N, Pierrot M et al. Correlation between cerebral oxygen saturation measured by near infraredd spectroscopy and jugular oxygen saturation in patients with severe closed head injury. Anesthesiology 1999; 91: 985-990

154. Theilen H, Öser G. Neuromonitoring in der Anästhesie

155. Thomas WA, Cole PV, Etherington NJ et al. Electrical activity of the cerebral cortex during induced hypotension in man. Br J Anaesth 1985; 57: 134-41

156. Todd JG, Colvin JR. Ophtalmic surgery. In: Induced hypotension. Ds: MacRae WR, Wildsmith JAW. Elsevier Science Publishers B.V. 1993; 257-69

157. Todd MM. Clinical project summaryoutline hypothermia during intracranial aneurysm surgery. In: Update in therapeutic hypothermia. Vienna, Austria 1999

158. Toivonen J, Kuikka P, Kaukinen S. Effects of deliberate hypotension induced by labetolol with isoflurane on neuropsychological function. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 7-11

159. Townes BD, Dikmen SS, Bledsoe SW et al. Neuropsychological changes in a young, healthy population after controlled hypotensive anaesthesia. Anaesth Analg 1986; 65: 955-9

160. Toyoda T, Suzuki S, Kassell NF et al. Intraischemic hypothermia attenuates neutrophil infiltration in the rat neokortex after focal ischemia-reperfusion injury. Neurosurgery 1996; 39: 1200-5

161. Trojaborg W, Boysen G. Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid stump pressure during carotid endarterectomy. Electrencephalogr Clin Neurophysiol 1973; 34: 61-9

162. Tsunoda A, Yamashita K, Matsui M et al. Jugular bulb position in the cranial base and its relation to cranial venous system. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1992; 95: 1-6

163. Tsutsi T, Maekawa T, Goodchild C et al. Cerebral blood flow distribution during induced hypotension with haemorrhage, trimetaphan or nitroprussid in rats. Br J Anaesth 1995; 74: 686-90

164. Turnage TW, Anderson NS. Letter-frequency and associative propability as determinants of learning and retention. J Verb Learn Verb Behav 1965; 4: 463-76

165. Turner JM, Powell D, Gibson RM, McDowall DG. Intracranial pressure changes in neurosurgical patients during hypotension induced with sodium nitroprusside or trimetaphan. Br J Anaesth 1977; 49: 419-25

166. Uihlein A, MacCarty CS, Michenfelder JD et al. Deep hypothermia and surgical treatment of intracranial aneurysms. JAMA 1966; 195: 127-9

167. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF et al. Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporal bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 108-16

168. Vater SF, Pagani M, Rutherford JD et al. Effects of nitroglycerin on cardiac function and regional blood flow distribution in concious dogs. Am J Physiol 1978; : H244-52

169. Vilkki J, Holst P, Öhman J et al. Cognitive deficits related to computed tomographic findings after surgery for a ruptured intracranial aneurysm. Neurosurg 1989; 25: 166-72

170. Wenisch C, Narzt E, Sessler DI, Parschalk B et al. Mild hypothermia reduces production of reactive oxygen intermediates by polymorphnuclear leucozytes. Anesth Analg 1996; 82: 810-6

171. Whalen MJ, Carlos TM, Clark RS et al. The effect of brain temperature on acute inflammation after traumatic brain injury in rats. J Neurotrauma 1997; 14: 562-72

172. Wietasch G, Mielck F, Scholz M et al. Bedside asessment of cerebral bloodflow by double-indicator dilution technique. Anesthesiology 2000; 92: 367-75

173. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S et al. Randomized trial of hypotensive epidural anaesthesia in older adults. Anaesthesiology 1999; 91: 926-35

174. Wöbker G. Bulbusoxymetrie (SAB) in: Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin. Hrsg: Piek J, Unterberg A. Zuckschwerdt, München, Bern, Wien, New York. 1.Aufl.. 1999, pp 125-8

175. Woodhall B. Variations of the cranial venous sinuses in the region of torcular herophili. Arch Surg 1936; 3: 327-42

176. Woodside J, Garner L, Bedford RF et al. Captopril reduces the dose requirement for sodium nitroprusside induced hypotension. Anaesthesiology 1984; 60: 413-7

177. Young RSK, Olenginski TP, Yagel SK et al. The effect of graded hypothermia on hypoxic-ischemic brain damage: a neuropathologic study in the neonatal rat. Stroke 1983; 14: 929-34

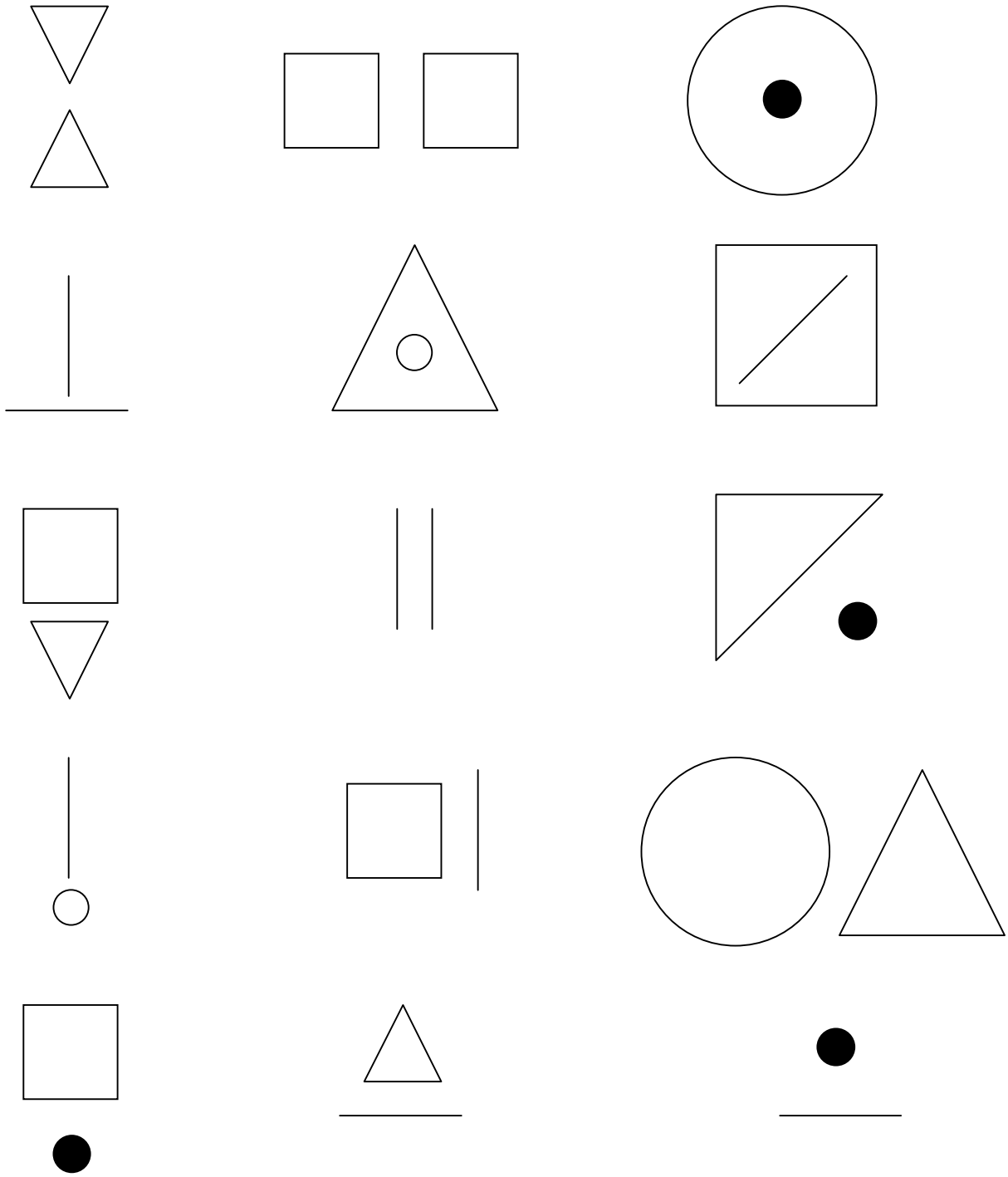
178. Xue D, Huang Z-G, Smith KE Buchan AM. Immediate or delayed mild hypothermia prevents focal cerebral infarction. Brain Res 1992; 587: 66-72

179. Zubrow AB, Daniel SS, Stark RI et al. Plasma renin, catecholamine and vasopression during nitroprusside-induced hypotension in ewes. Anesthesiology 1983; 58: 245-9

Anhang

Auswahl verwendeter neuropsychologischer Tests:

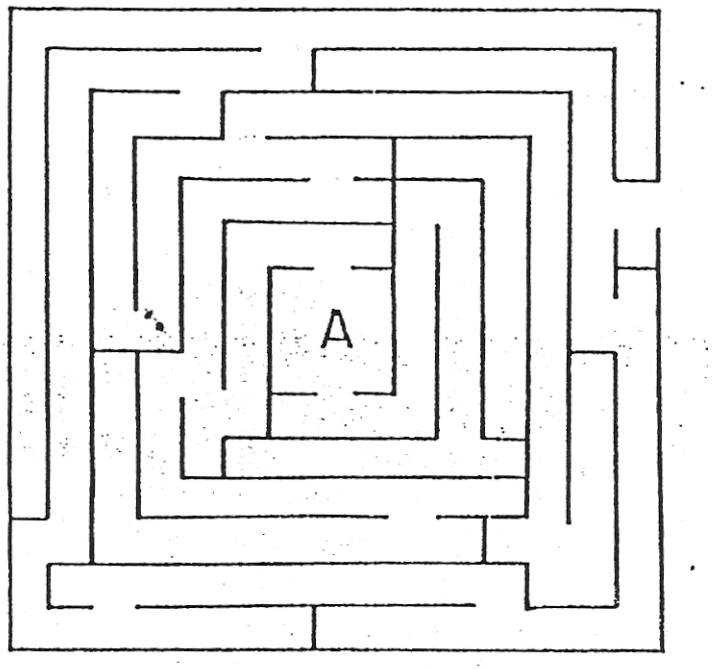
Rey-Test figural: 15 Figuren, die zu erinnern waren
(genaue Testinstruktionen siehe Methodenteil)



Rey-Test verbal: 15 Worte, die zu erinnern waren
(genaue Testinstruktionen siehe Methodenteil)

Wortliste A:	Wortliste B:
Trommel	Stuhl
Vorhang	Förster
Glocke	Bar
Kaffee	Schuh
Schule	Ofen
Eltern	Berg
Mond	Brille
Garten	Handtuch
Hut	Wolke
Bauer	Boot
Nase	Lamm
Truthahn	Gewehr
Farbe	Gummi
Haus	Kirche
Fluss	Fisch

Labyrinthtest, genaue Testinstruktionen siehe Methodenteil:



D2 Test Beispiel, genaue Testbeschreibung und Anleitung siehe Methodenteil:

Beispiele:

d d d

Übungszeile:

d	p	d	d	d	d	p	d	d	p	d	d	d	d	p	p	d	d	d	p	d	d
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Diethelm Hansen für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken sowie für dessen fachliche Unterstützung. Herrn Professor Welte danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Charite, Campus Benjamin Franklin durchzuführen. Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. Rolf Syben für die Zusammenarbeit und die Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken.
Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Thilo Busch, der mir bei der statistischen Auswertung der Daten eine sehr wertvolle Hilfe war.
Bei meinem Mann möchte ich mich für die Geduld und Unterstützung in der Phase des Zusammenschreibens bedanken.
Meiner Freundin Dr. Juliane Pleger danke ich für ihr gründliches Lektorat und den steten Zuspruch.
Schließlich möchte ich meinen Eltern für die kontinuierliche Unterstützung in all den Jahren der Ausbildung und in der Phase der Doktorarbeit danken.
Diese Arbeit ist meiner Mutter Dagmar Schlosser gewidmet.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Anke Schlosser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Einfluss der moderaten Hypothermie auf die Inzidenz zerebraler Ischämien und das neuropsychologische Outcome nach kontrollierter tiefer arterieller Hypotension selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe."

19.10.2008