

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Angeborene Herzfehler/ Kinderkardiologie
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Felix Berger

Habilitationsschrift

**Neuromonitoring mittels Nah-Infrarot-
Spektroskopie und biochemischer Parameter im
Kindesalter**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Pädiatrie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Nicole Nagdyman
geboren am 16.10.1965 in Berlin

Eingereicht: im Dezember 2008
Dekanin: Frau Prof. Dr. med. Annette Grüters- Kieslich
1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. Ursula Felderhoff-Müser
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Deniz Kececioglu

INHALTSVERZEICHNIS	Seitenzahl
1. ZUSAMMENFASSUNG	4
2. EINLEITUNG	8
2.1 Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)	9
2.1.1 NIRS-Geräte	16
2.1.2 Anwendungsgebiete für NIRS	21
2.2 Biochemische Parameter	23
2.2.1 Protein S-100	23
2.2.2 Neuronen-spezifische Enolase und Kreatinkinase-Isoenzym CK-BB	26
3. ZIELSETZUNG DER ARBEIT	27
4. METHODEN UND ERGEBNISSE EIGENER STUDIEN	29
4.1 Vergleich zerebraler Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis und der zentral-venösen Sättigung sowie Vergleich kommerzieller NIRS-Geräte	29
4.1.1 Relation des zerebralen Oxygenierungsindex TOI zur Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof bei Kindern	
4.1.2 Vergleich zwischen zerebralem Oxygenierungsindex TOI und der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis bei Kindern	
4.1.3 Vergleich verschiedener nah-infrarotspektroskopisch ermittelter Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung in der oberen Hohlvene und im Bulbus jugularis	
4.2 Klinische Anwendungen des Neuromonitorings „NIRS“	31
4.2.1 Einfluss von intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Oxygenierung nach Herzoperationen bei Kindern	
4.2.2 Zerebrales Monitoring mit NIRS während Reanimation	33
4.3 Untersuchungen biochemischer Marker zur Erkennung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie und der entwicklungsneurologischen Folgen nach Asphyxie	35
4.4 Untersuchung von Protein S-100 in verschiedenen extrazerebralen Flüssigkeiten vor und nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern	37

5.	DISKUSSION UND AUSBLICK	39
5.1	Vergleich zerebraler Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis und der zentral-venösen Sättigung sowie Vergleich kommerzieller NIRS-Geräte	
5.1.1	Relation des zerebralen Oxygenierungsindex TOI zur Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof bei Kindern	
5.1.2	Vergleich zwischen zerebralem Oxygenierungsindex TOI und der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis bei Kindern	40
5.1.3	Vergleich verschiedener nah-infrarotspektroskopisch ermittelter Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung in der oberen Hohlvene und im Bulbus jugularis.	42
5.2	Klinische Anwendungen des Neuromonitorings „NIRS“	43
5.2.1	Einfluss von intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Oxygenierung nach Herzoperationen bei Kindern	
5.2.2	Zerebrales Monitoring mit NIRS während Reanimation	45
5.3	Untersuchungen biochemischer Marker zur Erkennung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie und deren entwicklungsneurologische Folgen nach Asphyxie	47
5.4	Untersuchung von Protein S-100 in verschiedenen extrazerebralen Flüssigkeiten vor und nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern	50
6.	LITERATURVERZEICHNIS	52
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	66
8.	DANKSAGUNG	67
9.	ERKLÄRUNG gemäß § 4 Abs. 3 der HabOMed der Charité	68

1. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Perinatale Asphyxie kann zu schwerwiegenden entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen führen [Goodwin 1992]. Ebenso kann es bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit angeborenen Herzfehlern, welche sich komplexen Prozeduren wie Herzkatheteruntersuchungen oder Herzoperationen unterziehen müssen, schwerwiegende neurologische Komplikationen geben [Menache 2002]. Neuromonitoring zur Erkennung von zerebralen Schäden rückt daher zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses bei der Behandlung dieser neonatalen bzw. pädiatrischen Patientengruppen.

Die hier vorgestellten Arbeiten haben sich in einem Schwerpunkt systematisch mit Vergleichsstudien [Nagdyman 2004, 2005, 2008a] und klinischer Anwendung der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) beschäftigt [Nagdyman 2003a, 2006].

Der zweite Schwerpunkt liegt in der Analyse biochemischer Parameter (Protein S-100, CK-BB und NSE) in Bezug auf ihren Stellenwert als früher Marker zur Erkennung einer hypoxämisch-ischämischen Enzephalopathie nach Asphyxie [Nagdyman 2001] und ihre Vorhersagekraft für entwicklungsneurologische Folgeschäden [Nagdyman 2003b]. Darüber hinaus wurde das Vorkommen von Protein S-100 in verschiedenen extrazerebralen Flüssigkeiten vor und nach Herzoperationen untersucht, um ein besseres Verständnis für die Beurteilung von Protein S-100 Konzentrationen nach Herzoperationen zu bekommen [Nagdyman 2008b].

Methodik

Alle Untersuchungen wurden im Rahmen der klinischen Routine entweder auf der kinder-kardiologischen bzw. neonatologischen Intensivstation, im Herzkatheterlabor, im Operationssaal oder im klinischen Labor durchgeführt.

1. Nah-Infrarot-Spektroskopiegeräte liefern sogenannte zerebrale Oxygenierungsindices: das Gerät NIRO 200 bzw. 300 der Firma Hamamatsu Photonics (Hamamatsu Photonics, Japan) liefert den zerebralen Gewebeoxygenierungs-Index, den tissue oxygenation index (=TOI-Wert), das Gerät INVOS 5100 (Somanetics Corporation, Troy, U.S.A.) einen vergleichbaren zerebralen „regionalen Gewebesättigungswert“ (= rSO₂ Wert).

Um den zerebralen Oxygenierungsindex (TOI, NIRO 300 der Firma Hamamatsu Photonics) interpretieren zu können, wurden Vergleiche zwischen dem TOI und den simultan oximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigungen im Bulbus der Vena jugularis sowie im rechten Vorhof vorgenommen.

Der zerebrale Gewebesättigungswert (rSO₂, INVOS 5100 von Somanetics Corp.) wurde mit der Sättigung im Bulbus jugularis und in der oberen Hohlvene verglichen. Parallel dazu wurde ein Gerätevergleich durchgeführt, indem die oximetrisch gemessenen Sättigungen im Bulbus jugularis und in der oberen Hohlvene zeitgleich sowohl mit dem TOI als auch mit der rSO₂ verglichen wurden.

2. Bei Patienten nach Herzoperationen mit Herzfehler-bedingter pulmonaler Hypertension wurde in der unmittelbar postoperativen Phase mit Hilfe von NIRS die zerebrale Oxygenierung und ihre Beeinflussung durch ein pulmonal- antihypertensives Medikament (Sildenafil) untersucht. Darüber hinaus wurde die Wertigkeit der NIRS in der Beurteilung klinisch extrem kritischer Situationen (Reanimation) analysiert.

3. Die biochemischen Parameter Protein S-100, CK-BB und NSE im Serum wurden unmittelbar nach einem geburtsasphyktischen Ereignis in definierten Zeitabständen bestimmt, um ihre prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) zu analysieren. Nach 20 Monaten wurden die Patienten entwicklungsneurologisch nachuntersucht und die Ergebnisse mit den Serumkonzentrationen der biochemischen Marker korreliert.

4. Zur Klärung möglicher Störeinflüsse bei der Verwendung des Protein S-100 als zerebraler Marker nach Herzoperationen im Kindesalter wurde das Protein prä- und postoperativ in verschiedenen extrazerebralen Körperflüssigkeiten (native Perikardflüssigkeit, postoperative Perikard-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit) untersucht.

Resultate

1. Vergleich zerebraler Oxygenierungsindices

Die Arbeiten konnten zeigen, dass die zerebralen Oxygenierungsindices geräte-unabhängig sowohl eine Korrelation zu den Sättigungswerten im Bulbus jugularis als auch zu der globalen Oxygenierungssituation (gemessen in der oberen Hohlvene und im rechten Vorhof) aufweisen. Im Gerätevergleich korrelierten die Ergebnisse des INVOS 5100 jedoch besser.

2. Klinische Anwendungen des Neuromonitorings „NIRS“

Durch den Einsatz von NIRS scheint sich ein direkter Einfluss von Sildenafil auf den neuronalen Zellmetabolismus nachweisen zu lassen, in dem mittels NIRS nach Sildenafilgabe ein Anstieg des oxygenierten Hämoglobins messbar ist.

Während kardiopulmonaler Reanimation dokumentiert NIRS zuverlässig hämodynamische Veränderungen in Echtzeit.

3. Untersuchungen biochemischer Marker zur Erkennung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie und deren entwicklungsneurologische Folgen nach Asphyxie

Die Kombination einer frühen Serumuntersuchung von Protein S-100 und CK-BB bereits zwei Stunden nach Asphyxie hat einen hohen prädiktiven Wert bezüglich der Vorhersage der Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie.

Andererseits zeigte sich in derselben Patientengruppe kaum ein Zusammenhang zu den biochemischen Parametern im Hinblick auf entwicklungsneurologische Defizite.

4. Untersuchung von Protein S-100 in verschiedenen extrazerebralen Flüssigkeiten vor und nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern

Protein S-100 lässt sich bereits in nativer Perikardflüssigkeit nachweisen. Nach Operation an der Herz-Lungen-Maschine ist es in Perikard-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit vorhanden.

Schlussfolgerungen

Die in dieser Habilitationsschrift ausgeführten Arbeiten haben weiterführende Antworten auf die Anwendbarkeit des nicht-invasiven zerebralen Überwachungssystems „NIRS“ geliefert, und eine neue Bewertung der biochemischen Marker Protein S-100, CK-BB und NSE im Hinblick auf die Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie und der Abschätzung neurologischer Folgen ermöglicht.

2. EINLEITUNG

Bereits bei der Geburt eines Kindes kann es zu einer schweren perinatalen Asphyxie kommen, die mit neonataler Morbidität, Mortalität sowie mit entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen verbunden sein kann [Goodwin 1992]. Aktuelle Daten aus hochentwickelten Ländern sprechen von ca. 2-5 Kindern pro 1000 Lebendgeburten, welche einen Hirnschaden erleiden und von diesen tragen bis zu 20-40% entwicklungsneurologische Defizite davon [Badr Zahr 2006]. Die Lebensqualität der Kinder - und hier insbesondere die neurologischen und entwicklungsneurologischen Ergebnisse - rücken immer intensiver in den Mittelpunkt des Interesses. Die frühzeitige Erkennung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie nach Asphyxie und den daraus resultierende Folgen stellt aus diesem Grunde einen Forschungsschwerpunkt dar.

Ähnliches gilt für Neugeborene, Säuglinge und Kinder, welche sich Prozeduren wie komplizierte Herzkatheteruntersuchungen oder Operationen am Herzen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterziehen müssen [Wypij 2003]. Die Inzidenz neurologischer Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern schwankt zwischen 2 bis 25% [Ferry 1987, Fallon 1995, Austin 1997, Menache 2002]. In einer retrospektiven Studie an 706 Kindern, die eine Herzoperation erhielten, wiesen 2,3 % eine akute neurologische Komplikation auf [Ferry 1987, Fallon 1995, Austin 1997, Menache 2002].

Die Inzidenz der Asphyxie hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise verringert [Becher 2007]. Auch bei Neugeborenen und Kindern mit angeborenen Herzfehlern sind durch optimierte Frühdiagnostik und durch verbesserte interventionelle und kardiochirurgische Therapiekonzepte in den letzten Jahren Morbidität und Mortalität ebenfalls deutlich zurückgegangen.

Bei herzkranken Kindern werden die Vitalfunktionen während herzchirurgischer Eingriffe oder Herzkatheterprozeduren zwar routinemäßig überwacht, dennoch gehört es noch nicht zum Standard, neurologische Funktionen kontinuierlich zu überwachen und damit potentiell schädigende Situationen sofort zu erkennen. Hier könnte das nicht-invasive Messinstrument der Nah-Infrarot-Spektroskopie wertvolle Beiträge bei der Überwachung zerebraler Oxygenierung liefern.

2.1 Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)

Nah-Infrarot bezeichnet Licht in dem Wellenlängenbereich des Infraroten, der dem sichtbaren Spektrum am nächsten steht (nutzbares "Fenster" von 780 bis 1000 nm). Die Nah-Infrarot-Spektroskopie als Anwendung in der Medizin wurde in vivo erstmals 1977 beschrieben [Jobsis 1977].

Die Chromophoren

Die Methode beruht auf der relativ guten Transparenz biologischer Gewebe für Licht in diesem Wellenlängenbereich bei gleichzeitiger Anwesenheit biologisch relevanter Chromophoren-Absorptionen. Hämoglobin und Cytochrom aa₃ (Cytochromoxydase) haben verschiedene Absorptionsspektren in Abhängigkeit von ihrem Oxygenierungs- bzw. Oxydationsgrad. Demzufolge liegen hier unter anderem vier Chromophoren vor: das oxygenierte Hämoglobin (HbO₂), das deoxygenierte Hämoglobin (HHb), das oxydierte Cytochrom aa₃ und das reduzierte Cytochrom aa₃, welches in diesen Wellenlängenbereichen eine kleinere Absorption aufweist [Cope 1988, Delpy 1988]. Das Gesamt-Hämoglobin (tHb), die Summe dieser Parameter, kann als das Maß der Hb-Konzentration errechnet werden ($\text{HbO}_2 + \text{HHb} = \text{tHb}$).

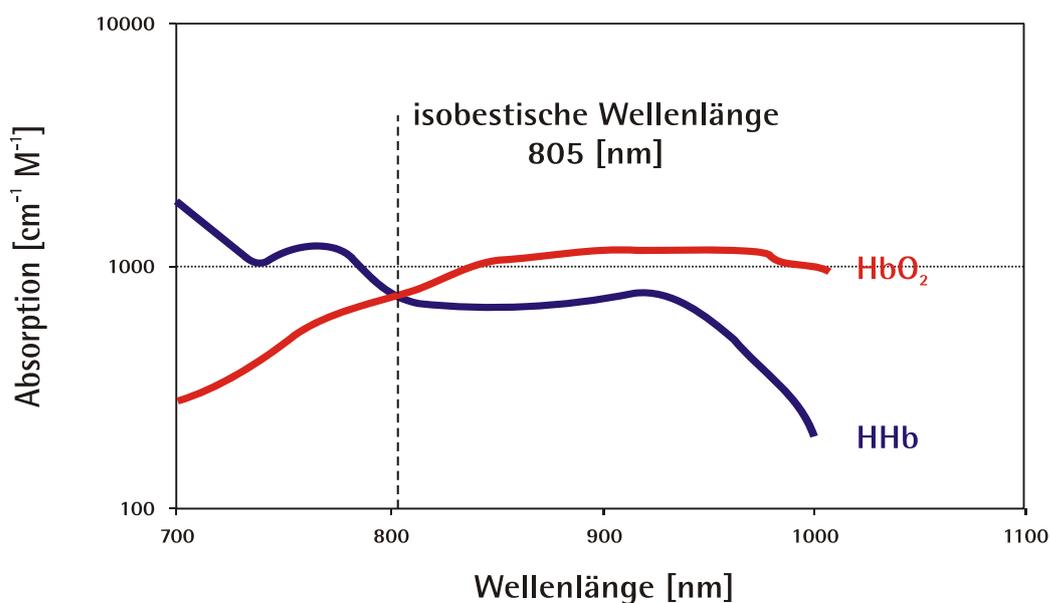


Abb.1: Hämoglobin- Absorptionen, gültig für hämolysiertes Blut. Derivate Oxyhämoglobin (HbO₂) und Deoxyhämoglobin (HHb)

Das Hämoglobin findet sich normalerweise lediglich in den roten Blutzellen. Aus diesem Grund eignet sich sein Oxygenierungszustand als Indikator der Blutoxygenierung. Das Cytochrom aa₃ ist der endständige Elektronenakzeptor der Atmungskette und ubiquitär im Organismus zu finden. Es besitzt vier optisch aktive und redoxabhängige Zentren: zwei Häm-Gruppen, die primär im sichtbaren Wellenlängenbereich absorbieren und zwei Kupferatome, welche dominante Absorptionseigenschaften im Nahinfrarotbereich aufweisen. Die Kupferatome nehmen am Elektronentransport teil, ihre Absorption ist deshalb abhängig vom Redoxstatus: im oxydiertem Zustand erzeugen sie ein breites Absorptionsband um 840 nm; im reduzierten Zustand dagegen zeigen sie eine geringer ausgeprägte Absorption. Dieser Absorptionsunterschied macht das Cytochrom zu einem in der Spektroskopie einsetzbaren Parameter.

Mit Hilfe geeigneter Wellenlängen liefert das NIRS-Gerät Informationen über die Chromophore HbO₂ und HHb, da HbO₂ und HHb definierte Absorptionsverläufe aufweisen (Abb.1); bei 805 nm ist die Lichtabsorption beider Chromophore gleich, eine sogenannte isobestischen Wellenlänge der HbO₂ und HHb- Derivate.

Die Anteile der Chromophoren Hämoglobin und Cytochromoxydase an der Absorption sind aufgrund ihrer physiologischen Konzentrationen im Hirn unterschiedlich. An den Chromophoren findet sowohl eine Absorption als auch eine multiple Reflexion (Streuung) des von einem NIRS- Gerät ausgesendete Licht in Abhängigkeit von deren Konzentrationen und der Wellenlänge des Lichtes statt.

Bei Annahme einer reinen Photonenabsorption im Gewebe kann diese durch das Lambert-Beer Gesetz beschrieben werden:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot d$$

[A: Absorption; ϵ : Extinktionskoeffizient; c: Konzentration, d: optische Weglänge]

Im lebenden Gewebe wird die Nah-Infrarot-Spektrophotometrie durch die streuenden Eigenschaften des Mediums dominiert. Die Lambert-Beer'sche Gleichung lässt sich nicht mehr nach der Konzentration als Funktion der Extinktion umstellen, da die Weglängen der Photonen unbekannt ist. Licht, welches Gewebe

passiert, erfährt einen Intensitätsverlust sowohl durch Streuung als durch Absorption.

In NIRS-Anwendungen werden Lichtquellen und – empfänger entweder patientenfern (dann finden Lichtwellenleiter als Transportmedium eine Anwendung) oder patientennah appliziert (dann findet die Illumination und der Lichtempfang am Applikationsort statt). Während die ersten großen Intensitätsverluste durch die Reflektion des vor dem gebündelten Strahles beim Übertritt in das streuende Medium erfolgen, wird nach einigen Millimetern Lichtweg im Gewebe der Anteil der Absorption durch Chromophoren an den Lichtverlusten immer bedeutsamer.

Die Lambert- Beer Gleichung kann in NIRS Anwendungen als abschätzende spektrophotometrische Methode nur verwendet werden, wenn sie abhängig von der Weglänge modifiziert wird (Abb.2). Abhängig von der Wellenlänge treten in biologischen Gewebe streuungsbedingt unterschiedliche Photonenwege auf. Der einfache geometrische Abstand zwischen einer Lichtquelle und einem Empfänger stellt nur ein Bruchteil des mittleren Laufweges der Photonen dar, wenn diese zwischen diesen beiden optoelektronischen Elementen wechseln.

Es wird der Begriff des „differenten Weglängenfaktors“ (differential pathlength factor = DPF) eingeführt. DPF ist ein dimensionsloser Faktor und beschreibt summarisch die multiplikative Vergrößerung des theoretisch direkten Lichtweges zwischen zwei Optoden. Im dichter strukturierten Hirngewebe (Glia/ Neuronen/ Astrozyten) des Erwachsenen ist die Streuung vergleichsweise dominanter als im noch nicht derart dichten neonatalen und kindlichen Hirngewebe. Für Gewebescheiben [Delpy 1988] und auch für den Kopf des Frühgeborenen [Wyatt 1990] wurden solche DPF ermittelt. Deshalb gilt für ca. 700 nm, dass die DPF am adulten Applikationsort bei 6, am neonatalen Schädel jedoch bei ca. 4 liegt [van der Zee 1992].

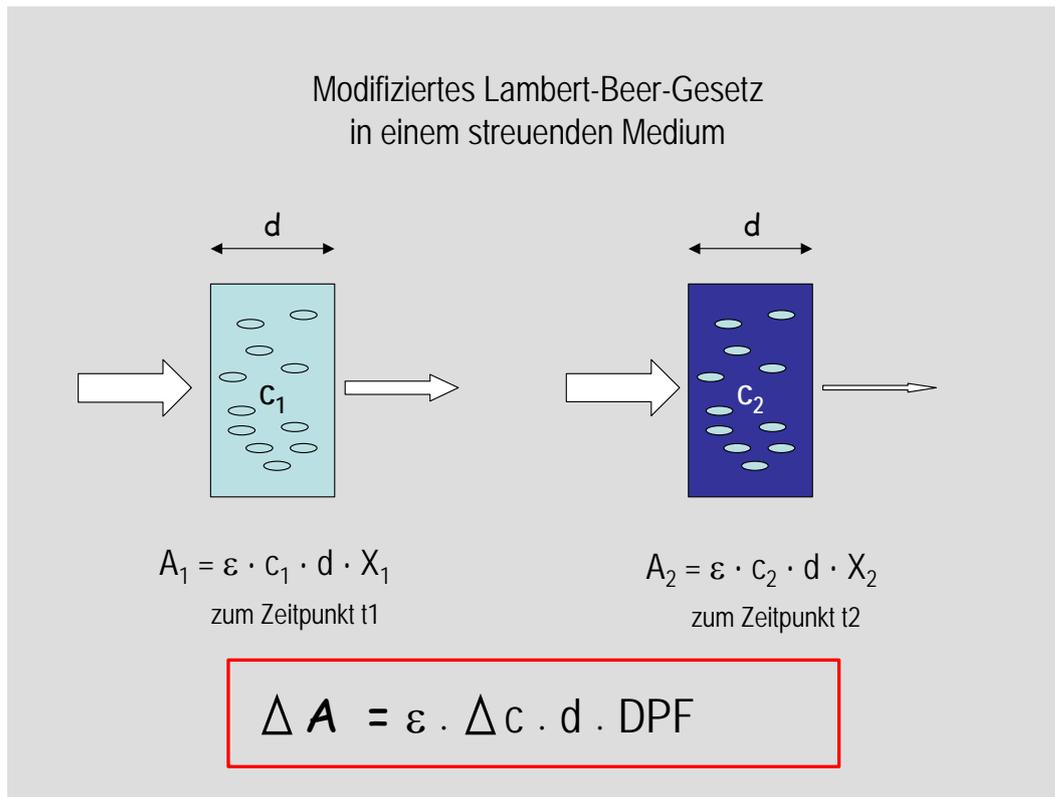


Abb.2: Das modifizierte Lambert-Beer'sche Gesetz beschreibt die Veränderung der Schwächung der Strahlungsintensität mit der Weglänge beim Durchgang durch eine absorbierende Substanz über den Zusammenhang der Intensitätsschwächung mit der Konzentration der absorbierenden Substanz. Da es sich um Lichtschwächung in einem streuenden Gewebe handelt, gehen der für das Gewebe spezifische Weglängenfaktor ein. (A: Absorption; ε : Extinktionskoeffizient; c: Konzentration, d: optische Weglänge; DPF: differential pathlength factor = Weglängenfaktor= X) [Abbildung modifiziert nach Hamamtsu Photonics Deutschland GmbH]

Die Schätzung der Weglänge des Lichtes im Hirngewebe hängt von der Schädelgeometrie, dem Abstand zwischen den Optoden, der Wellenlänge des Lichts und den Streueigenschaften der durchleuchteten Gewebeanteile ab. Diese Eigenschaften weisen eine Reifeabhängigkeit auf, und können sich mit Temperatur, Ödembildung, Chromophorenkonzentration und anderen Konditionen verändern [Delpy 1989]. Die kommerziellen NIRS-Geräte messen die Weglänge des Lichtes nicht. Mathematische Modelle des Lichtweges im Gewebe zeigen, dass das NIRS-Signal von Schädel, Haut, zerebrospinaler Flüssigkeit sowie der Hirnsubstanz beeinflusst werden [Nossal 1989, Patterson 1989]. Das Ausmaß der genannten Einflüsse variiert mit der Schädelgeometrie und dem Optodenabstand. Eine sehr gute Näherung an den realen Lichtdurchgang ist durch einen gekrümmten Photonenweg

gegeben, der sich im Reflektionsmodus zwischen den Optoden einstellt. Entsprechend der Form wird diese häufig mit einem „bananenförmigen“ Lichtweg verglichen (Abb.3). Dabei ist das Signal und die Eindringtiefe in hohem Maße von der Oxygenierung der grauen Substanz abhängig. Bei Erwachsenen ist die Lichtpenetration schwächer, so dass die graue und weiße Substanz zum Signal prozentual weniger beitragen. Gefäßchirurgische Untersuchungen belegten eine gute Korrelation des NIRS-Signals zum Fluss der A. carotis interna und eine weitgehende Unabhängigkeit vom Fluss der A. carotis externa [Kirkpatrick 1995]. Die Signale der Chromophore werden zum Großteil von venösem Blut bestimmt, weil es ca. 75% des intrakraniellen Blutvolumens umfasst. Arteriell Blut liefert ca. 20% und kapilläres Blut ca. 5% zum Signal bei [Mchedlishvili 1986], wobei von anderen Autoren hier von einer Verteilung 66% zu 33% gesprochen wird [Brun 1997].

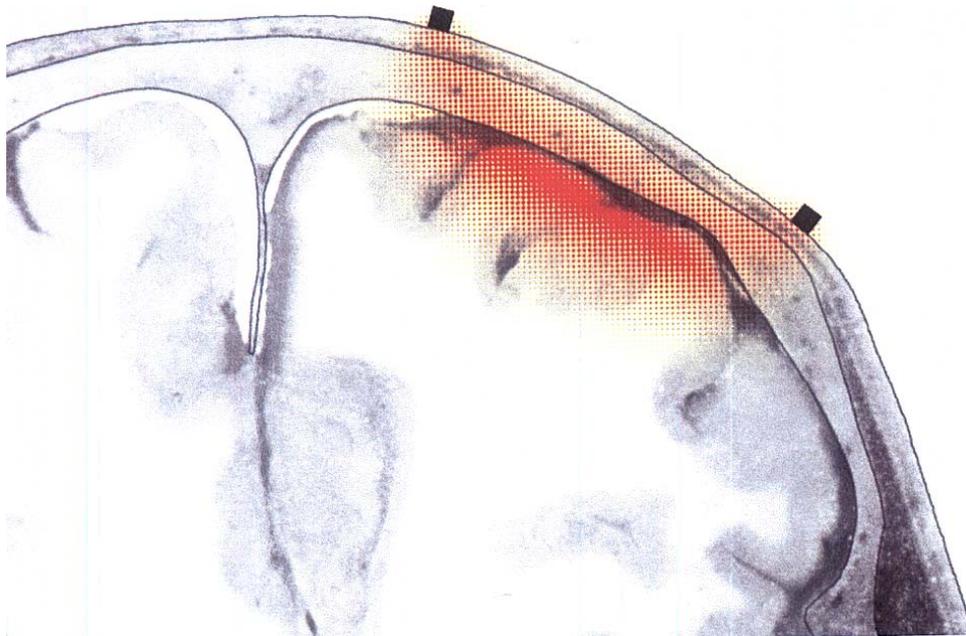


Abb.3: INVOS NIRS (Optodenabstand 40 mm): Photonen-Besetzungsdichte am Photonen- Diffusions-Mehrschichten-Modell [mit freundlicher Genehmigung des Forschungsinstituts für klinische Medizintechnik (FIMT)]

Extrazerebrale Signalkompensation

NIRS wird in der Regel im Reflektionsmodus appliziert. Photonen treten deshalb aus allen Tiefen in den Detektor ein. Ziel der Bestimmung ist es, das klinisch relevante Hirngewebe zu untersuchen, welches immer von den oberflächlichen Schichten zu unterscheiden ist. Letztere betreffen die Haut, Muskel-, Knorpel- und Knochengewebe.

Es sind unterschiedliche Methoden zur Kompensation des extrazerebralen Anteils realisiert worden. Bei einer kommerziellen Entwicklung (NIRO von Hamamatsu Photonics) soll das zugrundeliegende Modell automatisch zu einer Kompensation führen. Einzelne klinische Arbeiten belegen dies [Kirkpatrick 1995, Al-Rawi 2001], ob dies auch für alle Patienten so angenommen werden kann, bleibt offen. Lichtemitter (Laserdiode) und Detektor sind im Hamamatsu Gerät (hier dargestellt im NIRO 200 Gerät) wie folgt aufgebaut (Abb.4):

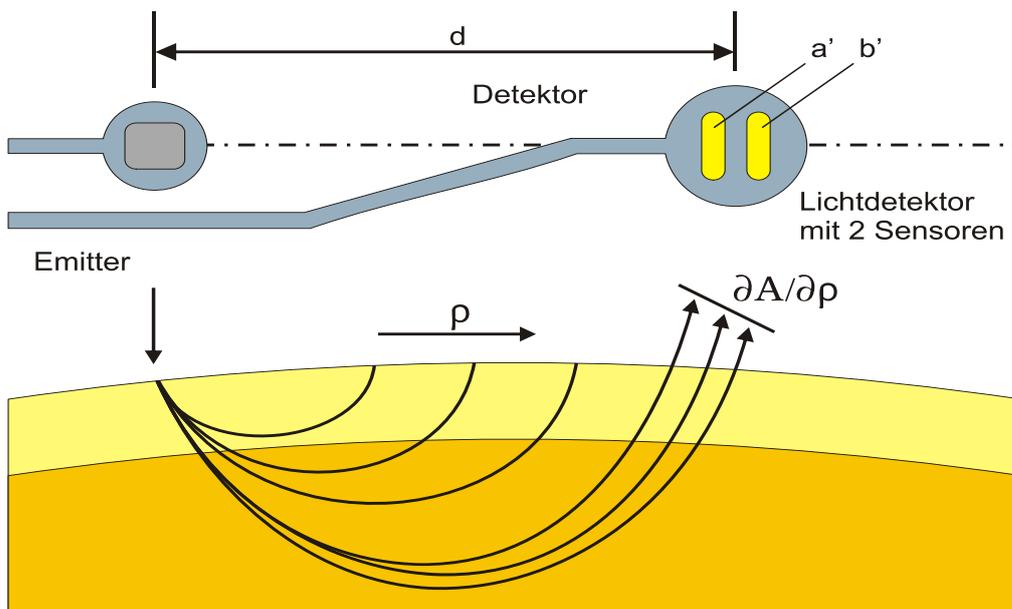


Abb. 4: Darstellung des Emitters und Detektors im Hamamatsu Gerät (NIRO 200). Die Messung des rückgestreuten Lichts durch benachbarte Sensoren wird als Intensitätsabnahme an den Sensorelementen a' und b' beschrieben. Dabei gibt es eine räumliche Änderung, die als *slope* $\partial A/\partial \rho$ ausgedrückt wird. [Abbildung modifiziert nach Hamamatsu Photonics Deutschland GmbH]

Ein weiteres Verfahren (INVOS von Somanetics Corporation) hat eine spezielle Anordnung der Detektoren (Abb.5). Zwei Photodioden dienen als Detektoren. Sie sind im Abstand von 3 bzw. 4 cm von der Lichtquelle angebracht. Da die Eindringtiefe eines durchschnittlichen Lichtstrahls mit dem Abstand von der Lichtquelle zunimmt, kann die Messung in die Tiefe eingestellt werden und erlaubt so die gleichzeitige Überwachung verschiedener Gewebeschichten [Bonner 1987].

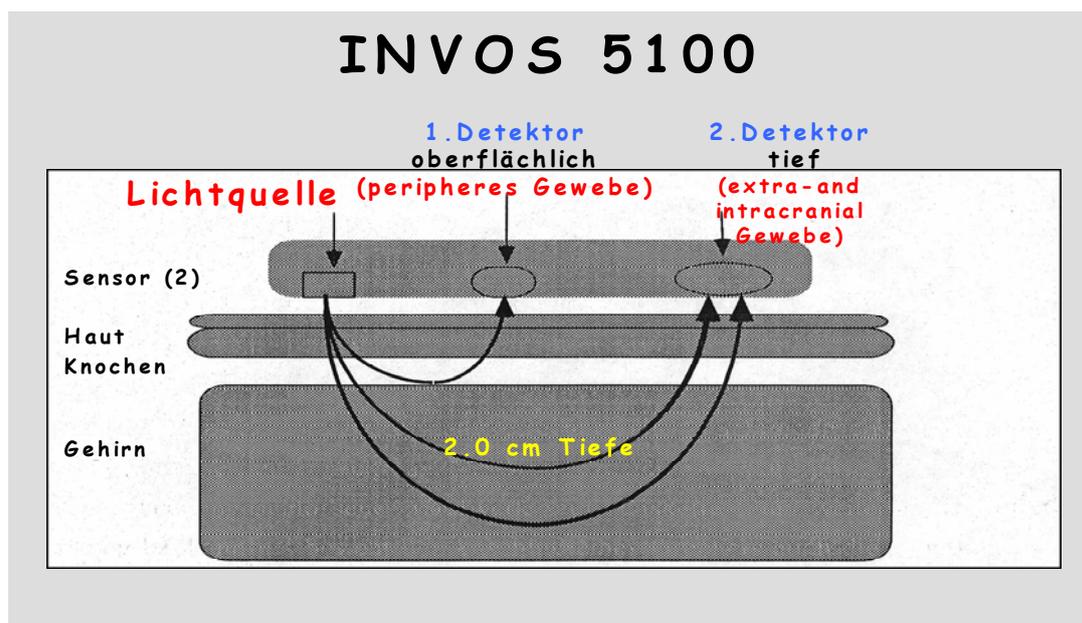


Abb.5: Messprinzip des INVOS 5100 mit zwei Detektoren, die in unterschiedlichen Gewebetiefen messen

Der weiter entfernte Detektor misst die Sättigung im gesamten Gewebe, durch das der Lichtstrahl hindurch gegangen ist, einschließlich Haut, Muskelgewebe, Schädel und fronto-parietaler Cortex. Der näher liegende Detektor macht im Wesentlichen dieselbe Messung, wobei das Licht, das er empfängt allerdings weniger tief eingedrungen ist, und somit vorwiegend die Absorption des extrakraniellen Gewebes detektiert. Werden die Messungen voneinander subtrahiert, so erhält man ein Signal, das weitestgehend von der oberflächlichen Absorption befreit ist (Abb. 5). Auch in diesem Fall bleibt die Präzision der Kompensation des Oberflächenanteils im Einzelnen offen.

2.1.1 NIRS-GERÄTE

Es existieren unterschiedliche NIRS-Geräte mit verschiedenen Technologien und Methoden für den klinischen Einsatz. Im folgenden sollen die beiden Geräte näher erläutert werden, die in dieser Arbeit verwendet wurden.

NIRO 200 (Hamamatsu Photonics, Japan)

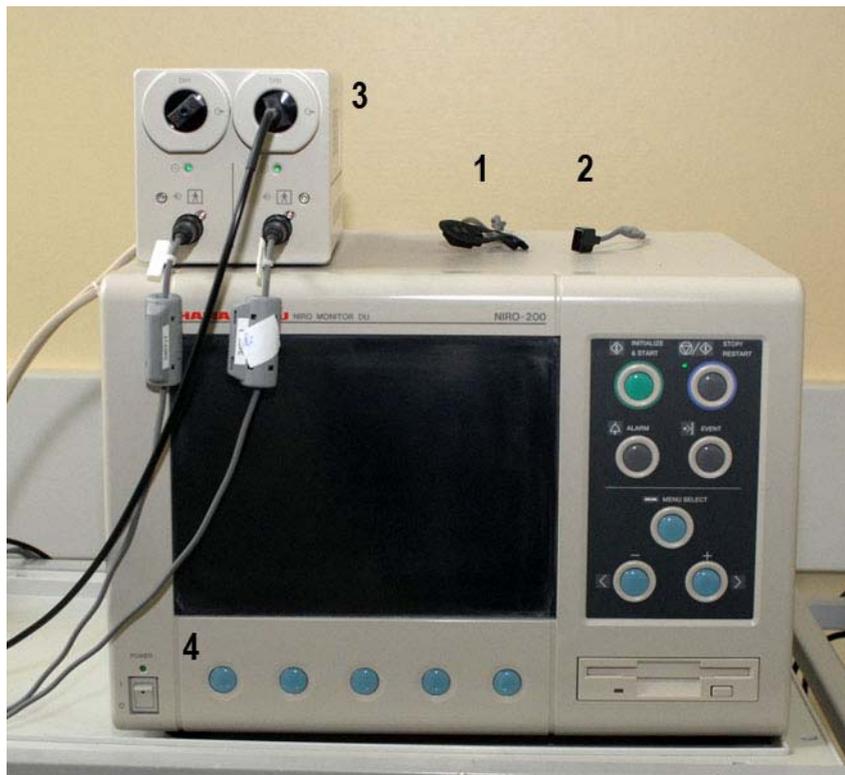


Abb.6: NIRO 200 bestehend aus Lichtemitter (1), Detektor (2), Messeinheit (3) sowie Monitor (4)

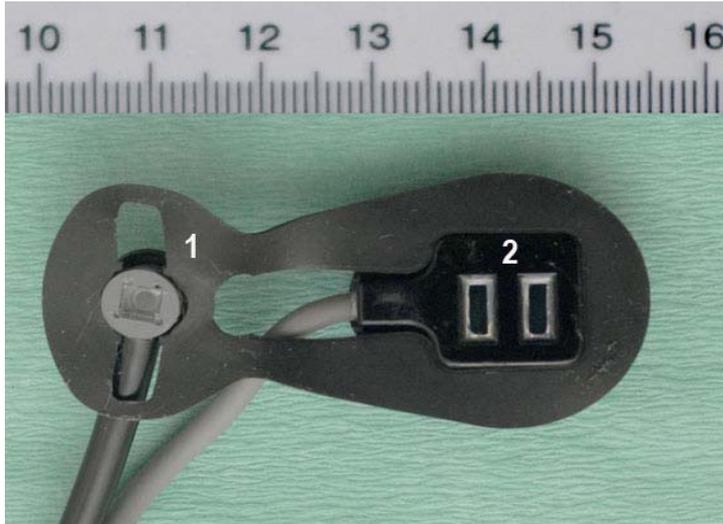


Abb.7: Lichtemitter (1) und Detektor (2) des NIRO 200 in vorgefertigter Probenhalterung

Das Hamamatsu Gerät (Abb.6) besteht aus einem Lichtemitter und einem Lichtdetektor (Abb.7), die in einem wählbaren definierten Abstand von 4 cm (Neonaten- und Kinderausführung) bzw. 5 cm (adulte Ausführung) zueinander stehen. Der höhere Optodenabstand des Adulten trägt der histologisch höheren extrazerebralen Gewebedicke Rechnung.

Der Lichtemitter sendet nah-infrarotes Licht definierter Wellenlängen [775, 810 und 850 nm] mittels Laserdioden aus; im Lichtdetektor sind zwei parallel angeordnete Silizium- Photodioden zum Lichtempfang angeordnet. Die NIRO- Messvorrichtung ist mit der sogenannten „Messeinheit“ verbunden, die ihrerseits an einen Monitor angeschlossen ist und die gemessenen Werte visualisiert. Es wird eine kontinuierliche Registrierung der Messwerte durchgeführt, wobei das kleinste Messintervall bei 1 sec liegt. Die Messwerte können simultan auf einem PC gespeichert werden.

Der NIRO 200 (Hamamatsu Photonics, Japan) misst Änderungen der Hämoglobinkonzentrationen (Delta HbO₂, HHb, tHb) mit Hilfe des modifizierten Lambert-Beer'schen Gesetzes (Abb.2). Dabei werden die Konzentrationsänderungen abhängig von den spektroskopischen Messwertänderungen an der untersuchten Stelle detektiert. Vor jeder Messung werden alle Messwerte auf einen relativen Referenzwert (üblicherweise Null) kalibriert, da absolute Aussagen über die Konzentrationen nicht möglich sind [Fox 1985].

Die spektroskopische Bestimmung durch das Hamamatsu Gerät ergibt Änderungen der Substanzmenge pro Liter der detektierten Chromophoren im Lichtweg. Die Messung erfolgt deshalb in der Einheit μmol pro Liter Volumeneinheit. Die klinische Interpretation dieser Veränderungen ist schwierig und Gegenstand intensiver klinischer Forschung.

Das ältere Gerät NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) misst darüber hinaus Veränderungen der Cytochromoxidase. Das Gerät hat in seiner für den Lichtempfang bestimmten Optode drei parallel angeordnete Photodioden. Die parallele Bestimmung von Cytochrom- und Hämoglobinkonzentrationen wurde im Laufe der Gerätegenerationen aufgegeben. Der Grund ist, dass die beiden genannten Chromophoren nicht ohne Querverbeeinflussung bestimmt werden konnten [Sakamoto 2001].

Der Infrarot – Spektroskopie der Fa. Hamamatsu liegt ein Verfahren zu Grunde, welches über die wellenlängenabhängige Messung der lateralen Lichtabschwächung ermöglicht, prozentuale Stoffkonzentrationen zu bestimmen. Dieses Verfahren ist in [Matcher 1995] beschrieben und wird SRS Methode (= spatial resolved spectroscopy) genannt.

Die idealisierende Annahme dieses Verfahren ist, dass die emittierten Photonen der Lichtquelle sich in einem homogenen absorbierenden und streuenden Medium bewegen. Die histo-anatomische Schichtenstruktur über dem Hirngewebe wird vernachlässigt.

Unter dieser Annahme ist die Abnahme der Reflektion des Lichts an bestimmten, wohldefinierten Abständen von einer Lichtquelle direkt mit der Absorption und der Streuung im Gewebe der Photonlaufwege verbunden. Ist die Streueigenschaft des Gewebes numerisch bekannt, können Stoffkonzentrationen ermittelt werden, ist eingeschränkt nur die Änderung der Streuung mit der Wellenlängenabhängigkeit bekannt, können prozentuale Stoffkonzentrationen, also z.B. die Sauerstoffhämoglobinsättigung gemessen werden. In der Praxis ist nur die letztere Annahme hinreichend genau erfüllt.

Untersuchungen zur Anwendung der Grundlagen des SRS – Verfahrens ergaben prinzipiell die erwarteten Sauerstoffgewebesättigung, eine hinreichende Präzision für eine genaue numerische Bestimmung konnte aber nicht nachgewiesen werden.

Da die Streueigenschaften für unterschiedliche klinische Applikationsorte variieren, sind diese jeweils vor Wahl eines spezifischen Applikationsorts dem Bestimmungsalgorithmus des Geräts bekannt zu machen. Dies erfolgt indirekt über die jeweilige Eingabe des differentiellen Weglängenfaktors DPF. Die vorausgewählten Werte approximieren aber lediglich die Verhältnisse an einem bestimmten Applikationsort und können die Bestimmung von Sättigungen im Einzelfall nicht präzise möglich machen.

Basierend auf der zugrunde liegenden Methode können bei dem Hamamatsu Gerät klinisch anwendbare Parameter abgeleitet werden: Dies ist zum einen der sogenannte zerebrale Gewebesauerstoff-Index, der tissue oxygenation index (= TOI) sowie ein Gewebehämoglobin-Index, der tissue hemoglobin index (=THI). Beide Parameter werden auf der Basis des Ausmaßes der Lichtabschwächung erfasst [Matcher 1995, Suzuki 1999]:

Der zerebrale TOI beschreibt das Verhältnis von oxygeniertem Hämoglobin zum Gesamthämoglobin bestehend aus der relativem oxygenierten und relativen deoxygeniertem Hb-Konzentration. Er entspricht einer Gewebesauerstoffsättigung und errechnet sich nach der Formel:

$$\text{TOI [\%]} = \text{HbO}_2 / [\text{HbO}_2 + \text{HHb}] \times 100.$$

.

Der THI ist die Summe aus oxygeniertem Hämoglobin plus deoxygeniertem Hämoglobin und damit ein Maß für die Hämoglobin-Konzentration im Messgebiet. Auch sie kann nicht absolut angegeben werden, da der Faktor der Weglänge nicht bekannt ist, den das Licht durch das Gewebe nimmt:

$$\text{THI} = \text{HbO}_2 + \text{HHb} \quad [\text{a.u.}] = \text{arbitrary unit}$$

INVOS 5100 (Somanetics Corporation, Troy, U.S.A.)



Abb.8: INVOS 5100 bestehend Lichtemitter und Detektoren zusammengefasst in einem festen Klebeband (1), Messeinheit (2) sowie Monitor (3)

Emitter und Detektor sind bei diesem Gerät in ein medizinisches Klebeband integriert und sollen nur bei einem Patienten benutzt werden (Einmalmaterial) (Abb. 8 und 9). Licht-emittierende Dioden erzeugen sowohl sichtbares [730 nm] als auch nah-infrarotes Licht [810 nm].

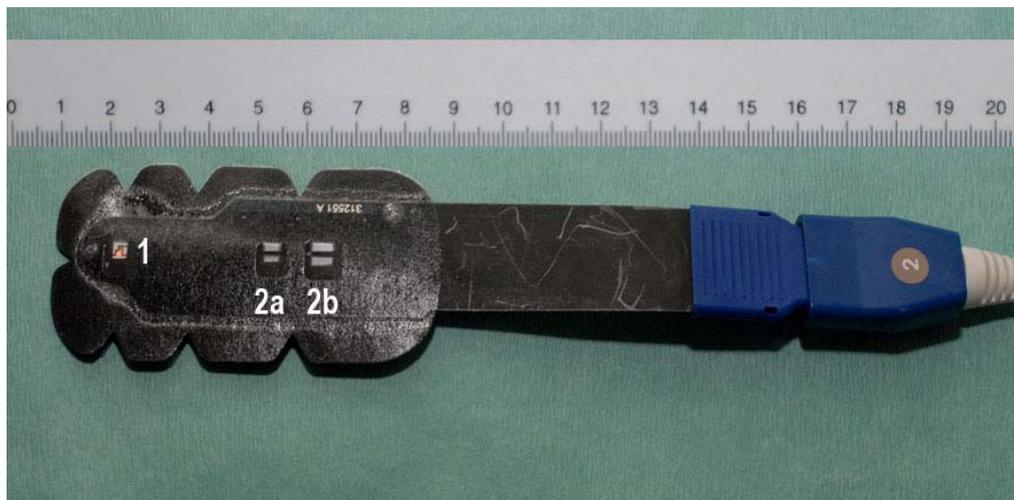


Abb.9: INVOS 5100 Klebeband mit Emitter (1) und Detektoren (2a=oberflächlich;2b= tief)

Das Gerät liefert den sogenannten Gewebesättigungswert (rSO₂), welcher sich aus dem Quotienten von oxygeniertem Hämoglobin zu Gesamthämoglobin errechnet. Die Messung erfolgt kontinuierlich. Der Gewebesättigungswert rSO₂ entspricht dem von dem Hamamatsu Gerät gelieferten Gewebeoxygenierungs- Index TOI.

Die der INVOS Gerätetechnik zugrundeliegenden theoretischen Zusammenhänge und Modellannahmen sind im Detail nicht publiziert. Dies ist als nachteilig zu bewerten, da eine Darstellung der Grundlagen der Methodik zu einem verbesserten Verständnis des Messergebnisses, nämlich der regionalen zerebralen Gewebssauerstoffsättigung (rSO₂) beitragen würde.

Die INVOS Methode appliziert am Patienten einen der Lichtquelle nahen Detektor im Abstand von 30 mm, sowie einen von der Lichtquelle fernen Detektor im Abstand 40 mm (Abb.5). Die mittleren Photonenlichtwege, welche in den nahen Detektor eintreten sind oberflächennah und sollen primär extrakranielle Gewebsteile betreffen. Die Photonen, welche in den ferneren Detektor eintreten entstammen mehrheitlich aus tieferen Gewebsschichten und können dem Hirngewebe zugeordnet werden. Durch die differentielle Auswertung der beiden Detektorsignale sollen die extrakraniellen Signale von den Signalen aus dem Hirngewebe weitgehend getrennt werden können.

Während auch die genauen theoretischen Grundlagen dieser Kompensation bis dato nicht publiziert sind, sprechen Ergebnisse verschiedener Untersuchungen für eine tatsächlich weitgehend intrazerebrale Messung bei der Ableitung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung.

Die pädiatrischen Sensoren sind für Patienten mit einem Körpergewicht von 4-40 kg ausgelegt und berücksichtigen in ihrem zugeordneten Algorithmus die dünnere Beschaffenheit von Haut und extrakraniellem Gewebe von Säuglingen und Kindern [Dullenkopf 2003], die Sensorkonstruktion ist jedoch bezüglich des Optodenabstandes zu den adulten Versionen nicht unterschiedlich.

2.1.2 Anwendungsgebiete für NIRS

NIRS kommt in einer Vielzahl klinischer Fächer zum Einsatz, so in der Neonatologie [Adcock 1999, Fortune 2001, Schulz 2002, Nelson 2008], der Neurochirurgie [Kashiwazaki 2007], der Gefäßchirurgie [Moritz 2007] und in der Herzchirurgie

[Abdul-Khaliq 2002, Sakamoto 2004, Gottlieb 2006, Kirshbom 2007]. Kardiochirurgische Eingriffe scheinen besonders geeignet für den Einsatz von NIRS, da die Veränderungen in der Oxygenierung in der Regel das gesamte Gehirn homogen betreffen. Herzchirurgische Eingriffe in Hypothermie und Kreislaufstillstand sind mit einer beabsichtigten Reduktion von Hirnmetabolismus, elektrischer Aktivität und zerebralem Blutfluss verbunden [Nollert 1998, Nollert 2000]. Hier sind die NIRS Messungen anderen Methoden wie z.B. EEG oder evozierten Potentialen überlegen, da sie auch Informationen über den zerebralen Oxygenierungszustand des Gehirns liefern, selbst wenn der Hirnmetabolismus reduziert oder der zerebrale Blutfluss minimiert ist. Darüber hinaus handelt es sich um ein nicht-invasives, kontinuierliches Messverfahren, welches einfach zu handhaben ist, und verzögerungsfrei Veränderungen zu detektieren vermag.

Eine seitengetrennte, parallele Messung der NIRS- Parameter ist in der Regel klinisch sinnvoll, da globale Veränderungen (z.B. Sättigungsabfälle, systemischer Blutdruckabfall, Temperaturveränderungen) beide Seiten der Applikation betreffen. Bei unilateralen NIRS-Veränderungen der Oxygenierung ist eine lokale oder seitendifferente Perfusion anzunehmen.

2.2 Biochemische Marker

2.2.1 Protein S-100

Die S-100 Familie der Ca-bindenden Proteine enthält mindestens 20 Mitglieder mit unterschiedlicher Organexpression und zellulären und extrazellulären Funktionen [Korfias 2006a]. Das Protein S-100 wurde bereits 1965 von Moore aus Rinderhirn isoliert und erhielt seinen Namen aufgrund seiner Löslichkeit (Solubility) in 100%igem Ammonium-Sulfat [Moore 1965].

1995 wurde eine neue Nomenklatur für S-100 Proteine eingeführt: entsprechend der Zuordnung von 9 Mitgliedern der S-100 Familie auf dem langen Arm des Chromosoms 1, hieß S-100 alpha seitdem S-100A1 und das frühere S-100 beta seitdem S-100B. In den Zellen liegt S-100 in homodimerer (S-100B/S-100B) oder heterodimerer (S-100A1/S-100B) Form vor [Beaudeau 1999].

Die Typen S-100AB und S-100BB werden als S-100B zusammengefasst und sind hoch spezifisch für zentrales Nervengewebe. S-100B besteht aus einem kleinen dimeren Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 21 kD [Isobe 1978]. In hohen Konzentrationen findet man es im Zytosol von Gliazellen des zentralen und peripheren Nervensystems (Astrozyten und Schwannzellen), in geringeren Konzentrationen jedoch auch in Melanocyten, Adipocyten und Chondrozyten [Donato 1991, Heizmann 2002].

Physiologie von Protein S-100B

Es existieren verschiedene intra- und extrazelluläre Funktionen von S-100 im menschlichen Körper [Donato 2003]. Im Zusammenhang mit Kalzium agiert die Familie der S-100 Proteine hauptsächlich als second messenger und reguliert so konzentrationsabhängig extrazelluläre apoptotische Vorgänge oder chemotaktische Aktivitäten. Intrazellulär sind sie an der Modulation von Enzymaktivitäten und der Endo- bzw. Exozytose von bestimmten Zellbestandteilen beteiligt [Schafer 1996]. Darüber hinaus beeinflusst Protein S-100 Regulationsmechanismen der Zellmorphologie. Es reguliert die Integrität des zytoplasmatischen Skeletts und die strukturelle Membranorganisation [Donato 1984, Zolse 1988].

In nanomolaren Konzentrationen hat Protein S-100 einen neuroprotektiven und/oder neurotrophen Effekt [Kligman 1985, Marshak 1990, Kleindienst 2005]. Im mikromolaren Bereich kann S-100 apoptotischen neuronalen Zelluntergang induzieren [Hu 1996a, Hu 1996b].

Hinweise für die toxischen Wirkungen höherer Protein S-100 Konzentrationen stammen aus der Beobachtung von Patienten mit Down Syndrom oder Alzheimer Erkrankung [Mrak 1995]. Bei Patienten mit Down Syndrom wird eine erhöhte Expression von Protein S-100 beobachtet, da sie ein drittes Chromosom 21 haben, auf welchem die beta Untereinheit des S-100 codiert wird [Griffin 1989].

Normalerweise ist Protein S-100 im Serum nicht oder nur in ganz geringen Konzentrationen nachweisbar [Wiesmann 1997]. Dennoch konnten viele Studien Protein S-100 im Serum in besonderen pathologischen Situationen detektieren. Dies wird im Zusammenhang mit einer gestörten Blut-Hirnschranken-Funktion gesehen [Marchi 2004]. Dennoch bleibt offen, ob Protein S-100 nur durch Schädigung oder Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke in das Serum gelangen kann, oder ob es in der Lage ist, die Bluthirn-Schranke prinzipiell zu passieren.

In den letzten Jahren gab es eine Reihe klinischer Studien, die gezeigt haben, dass Protein S-100 Konzentrationen im Serum mit dem Ausmaß primärer zerebraler Insulte und dem Auftreten sekundärer Hirnschäden korrelieren und damit von prognostischer Bedeutung sein können [Buttner 1997, Herrmann 2001, Wunderlich 2004].

Patienten mit schweren traumatischen Hirnschäden zeigten unmittelbar nach dem traumatischen Ereignis sowie in den darauffolgenden Tagen als Ausdruck eines sekundären Hirnschadens sehr hohe Serum Protein S-100 Konzentrationen, möglicherweise durch Störungen der Blut-Hirn-Schranke [Raabe 1999, Rothoerl 1999, Woertgen 1999].

Bei Subarachnoidalblutungen stellt Protein S-100 ebenfalls ein diagnostisches Werkzeug zur Verlaufsbeurteilung mit guten Korrelationen zum klinischen Outcome dar [Fagnart 1988, Wiesmann 1997, Stranjalis 2007]. Darüber hinaus zeigte Protein S-100 eine signifikante Korrelation zum neuroradiologischen Ausmaß der Schädigung, dem Auftreten akuter subduraler Hämatome und der Präsenz subarachnoidaler Blutungen [Romner 2000, Pleines 2001].

Protein S-100 ist auch in Situationen generalisierter zerebraler Hypoxie wie etwa nach Herzstillstand, Ertrinken oder schwerer Luftwegsobstruktion im Serum erhöht nachweisbar [Martens 1998, Bottiger 2001, Korfias 2006a].

Bei gesunden Neugeborenen und Frühgeborenen kann Protein S-100 im Serum in höheren Konzentrationen als bei gesunden Erwachsenen nachgewiesen werden [Nagyman 2001, Distefano 2002]. Allerdings findet man bei der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie des reifen Neugeborenen deutlich erhöhte Werte [Maschmann 2000]. Bei Frühgeborenen nach perinataler Asphyxie mit periventriculären Läsionen zeigten sich vergleichbare Ergebnisse [Distefano 2002]. Untersuchungen von Gazzolo konnten zeigen, dass ein bereits 12 Stunden nach der Geburt erhöhter Wert für Protein S-100 wegweisend für die frühe Erkennung von intraventrikulären Blutungen bei asphyktischen reifen und frühgeborenen Kindern sein kann [Gazzolo 1999, Gazzolo 2002].

Untersuchungen, die sich mit zerebralen Schäden nach herzchirurgischen Operationen mit der Herz-Lungen- Maschine (HLM) beschäftigt haben, konnten zeigen, dass erhöhte Protein S-100 Werte bei zerebralen Insulten nachweisbar sind und mit dem Ausmaß des Infarktes korrelieren [Westaby 1996, Jonsson 1999, Johnsson 2003].

Protein S-100 kann aber auch in Fettzellen, Knorpelzellen, Knochenmark, Melanocyten und im Skelettmuskel nachgewiesen werden [Johnsson 1996, Ingebrigtsen 1999]. In den letzten Jahren tauchte daher zunehmend die Frage auf, in welchem Ausmaß auch extrazerebrale Quellen für Protein S-100 Erhöhungen verantwortlich sein können. Die ersten Untersuchungen wurden in der Herzchirurgie [Anderson 2000, Anderson 2001b] sowie bei Patienten mit Trauma ohne Kopfverletzung durchgeführt [Anderson 2001a]. Patienten mit isoliertem extrakraniellm Trauma wiesen ein erhöhtes Protein S-100 im Serum auf. Patienten mit abdominellm Trauma und zusätzlichen Knochenfrakturen zeigten noch höhere Werte für Protein S-100 [Korfias 2006b]. Erhöhte Protein S-100 Konzentrationen ließen sich auch bei kritisch kranken, beatmeten Patienten mit verschiedenen Organ- Dysfunktionen nachweisen, obwohl sie keine zerebralen Auffälligkeiten aufwiesen [Routsi 2006]. Sogar bei Marathon-Läufern konnten erhöhte Protein S-100 Werte beobachtet werden [Hasselblatt 2004]. Bei diesen Konstellationen wird vermutet, dass Protein S-100 am ehesten aus den Adipocyten stammt.

2.2.2 Neuronen-spezifische Enolase und Kreatin-Isoenzym CK-BB

Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein Enzym des Glukose-Stoffwechsels. Sie kommt in verschiedenen Isoformen in Neuronen des Gehirns und des peripheren Nervengewebes sowie in neuroendokrinen Geweben vor [Rider 1975].

NSE kann als Marker zerebraler Schädigung bei Sepsis [Nguyen 2006], traumatischen [Woertgen 1997] oder ischämischen Schäden [Missler 1997], Herzstillstand [Martens 1998] sowie nach kardiochirurgischen Eingriffen [Georgiadis 2000] angesehen werden. Bei Schädigung der Nervenzellen tritt NSE in den Liquor und in das Blut über [Kochanek 2008].

Die Creatin-Kinase ist ein Enzym, das eine N-Phosphoryl-Gruppe von Phospho-Kreatin auf ADP überträgt. Das Enzym findet man in allen Muskelzellen und im Gehirn. Es werden vier Isoenzyme unterschieden: CK-MM (Skelettmuskeltyp), CK-MB (Myokardmuskeltyp), CK-BB (Gehirntyp) und CK-MiMi (Mitochondrientyp). Die Gesamt-CK ist die Summe aller vier Isoenzyme.

CK-BB kann sowohl in Neuronen als auch in Astrocyten nachgewiesen werden. Man findet sie aber auch in der Plazenta, der Lunge, im Gastrointestinaltrakt und in den Nieren. Nach Asphyxie bei Neugeborenen konnten CK-BB Erhöhungen nachgewiesen werden [Cuestas 1980, Walsh 1982, Fernandez 1987].

3. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

I. Vergleich zerebraler Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis und der zentral-venösen Sättigung sowie der Vergleich kommerzieller NIRS-Geräte

Die untersuchten NIRS Geräte liefern zwei unterschiedliche zerebrale Oxygenierungsindices: den sogenannten „tissue oxygenation index“ (TOI), der mit dem NIRO 200 (Hamamtsu Photonics, Japan) gemessen wird und den „regionalen Gewebesättigungswert“ (rSO₂), der von dem INVOS 5100 (Somanetics Corporation, Troy, U.S.A.) ermittelt wird.

Um den zerebralen TOI interpretieren zu können, werden Vergleiche zwischen dem TOI und den simultan oximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigungen im Bulbus der Vena jugularis sowie im rechten Vorhof durchgeführt.

Die Untersuchungen mit dem INVOS 5100 vergleichen den zerebralen rSO₂-Wert mit der Sättigung im Bulbus jugularis sowie der Sättigung in der oberen Hohlvene. Bei diesen Untersuchungen wird parallel ein Gerätevergleich durchgeführt, in dem die Sättigungen im Bulbus jugularis bzw. in der oberen Hohlvene zeitgleich mit dem NIRO 200 und dem zerebralen TOI-Wert verglichen wird.

II. Anwendungen des Neuromonitorings „NIRS“

Mit Hilfe von NIRS wird die Wirkung eines pulmonal-antihypertensiven Medikaments (Sildenafil) auf die zerebrale Oxygenierung in der unmittelbar postoperativen Phase bei Patienten mit Herzfehler-bedingter pulmonaler Hypertension untersucht. Darüber hinaus wird die Wertigkeit der NIRS in der Beurteilung klinisch extrem kritischer Situationen (Reanimation) analysiert.

III. Bedeutung von biochemischen Parametern für hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und deren Folgen

Gegenstand der Untersuchung ist, ob sich die biochemischen Parameter Protein S-100, NSE und CK-BB zur frühen Erkennung einer hypoxisch-

ischämischen Enzephalopathie (HIE) nach Asphyxie eignen und ob die Parameter auch zur Vorhersage entwicklungsneurologischer Defizite nach 20 Monaten herangezogen werden können.

IV. Untersuchung des Protein S-100 in verschiedenen extrazerebralen Flüssigkeiten vor und nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern

Zur Klärung möglicher Störgrößen bei der Beurteilung des Protein S-100 wurde das Protein in verschiedenen extrazerebralen Körperflüssigkeiten (native Perikardflüssigkeit, postoperative Perikard-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit) vor und nach Herzoperationen im Kindesalter untersucht.

4. METHODEN UND ERGEBNISSE EIGENER STUDIEN

4.1 Vergleich zerebraler Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis und der zentral-venösen Sättigung sowie der Vergleich kommerzieller NIRS-Geräte

Fragestellung:

Ein kontinuierliches, nicht-invasives Messverfahren zur Überwachung der zerebralen Oxygenierung von Säuglingen und Kindern ist bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen erstrebenswert, um zerebrale Schäden zu vermeiden.

Es existieren unterschiedliche NIRS-Geräte (NIRO 200[®] und INVOS 5100[®]) mit verschiedenen Technologien und Methoden für den klinischen Anwendungsbereich, welche verschiedene zerebrale Oxygenierungsindices (TOI und rSO₂) liefern.

Herausgearbeitet werden sollte:

- 4.1.1 Die Relation des zerebralen Oxygenierungsindex TOI zur Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof bei Kindern.
- 4.1.2 Der Vergleich zwischen zerebralem Oxygenierungsindex TOI und der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis bei Kindern.
- 4.1.3 Sowie der Vergleich *verschiedener* nah-infrarotspektroskopisch ermittelter Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung in der oberen Hohlvene und im Bulbus jugularis.

Zugrunde liegende Publikationen:

Relation of cerebral tissue oxygenation index to central venous oxygen saturation in children.

Intensive Care Med. 2004;30:468-471

Comparison between cerebral tissue oxygenation index measured by near-infrared spectroscopy and venous jugular bulb saturation in children.

Intensive Care Med. 2005;31:846-850

Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children.

Paediatr Anaesth 2008; 18: 160-166

Die drei Arbeiten konnten zeigen, dass die zerebralen Oxygenierungsindices geräteunabhängig sowohl eine Korrelation zu den Sättigungswerten im Bulbus jugularis als auch zu der globalen Oxygenierungssituation (gemessen in der oberen Hohlvene und im rechten Vorhof) aufweisen. Im Gerätevergleich zeigte der INVOS 5100 jedoch an beiden Messorten bessere Korrelationen.

In der folgenden Arbeit sollte mit Hilfe von NIRS die Wirkung des pulmonalantihypertensiv wirkenden Medikamentes „Sildenafil“ auf die zerebrale Oxygenierung untersucht werden.

4.2 Klinische Anwendungen des Neuromonitorings „NIRS“

4.2.1 Einfluss von intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Oxygenierung nach Herzoperationen bei Kindern

Fragestellung:

Bislang wurden die Wirkungen von Medikamenten auf die zerebrale Oxygenierung nur sporadisch untersucht. Gegenstand der klinischen Beobachtung war, ob und in welchem Umfang das pulmonal anti-hypertensiv wirkende Medikament Sildenafil einen Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung und den zerebralen Blutfluss nimmt. Die zerebrale Oxygenierung wurde mittels NIRS gemessen.

Zugrunde liegende Publikation:

Influence of intravenous Sildenafil on cerebral oxygenation measured by near infrared spectroscopy in infants after cardiac surgery.
Pediatr Res. 2006; 59:462-465

Sildenafil scheint einen direkten Einfluss auf den neuronalen Zellmetabolismus zu nehmen, der mit einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins verbunden ist. In der folgenden Arbeit wurde die Wertigkeit der NIRS in der Beurteilung klinisch extrem kritischer Situationen (Reanimation) untersucht.

4.2.2 Zerebrales Monitoring mit NIRS während Reanimation

Fragestellung:

Wie geeignet ist NIRS in kritischen Situationen wie dem Herz-Kreislaufstillstand mit kardiopulmonaler Reanimation den zerebralen Oxygenierungszustand während der Reanimation widerzuspiegeln?

Zugrunde liegende Publikation:

Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy during circulatory arrest and cardiopulmonary resuscitation.

Br J Anaesth. 2003;91:438-442

Es hat sich gezeigt, dass NIRS während kardiopulmonaler Reanimation zuverlässig hämodynamische Veränderungen in Echtzeit dokumentieren kann.

Die nun folgenden Arbeiten beschäftigen sich mit biochemischen Markern zur Erkennung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie nach Asphyxie und ihrem Vorhersagewert in Bezug auf die Entwicklung entwicklungsneurologischer Defizite.

4.3 Untersuchung biochemischer Marker zur Erkennung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie und deren entwicklungsneurologische Folgen nach Asphyxie

Fragestellung:

Perinatale Asphyxie ist heutzutage noch eine häufige Ursache für neonatale Morbidität und Mortalität sowie daraus resultierenden neurologischen Folgeschäden. Untersucht wurden die biochemischen Parameter Protein S-100, CK-BB und NSE im Serum innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem asphyktischen Ereignis. Betrachtet wurde dieses enge Zeitfenster, da die neuroprotektiven Interventionsansätze in diesem engen „therapeutischen Fenster“ liegen.

Herausgearbeitet werden sollte, ob einer oder mehrere biochemische Parameter im Serum in der Lage sind, mit einem definierten „cut off“ Wert eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie nach Asphyxie vorherzusagen.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß diese biochemischen Parameter in der Lage sind, entwicklungsneurologische Folgeschäden nach 20 Monaten zu erkennen.

Zugrunde liegende Publikationen:

Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia.

Pediatr Res. 2001;49:502-506

Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia.

Pediatr Res. 2003;54:270-275

Die Arbeiten konnten einerseits belegen, dass die Kombination einer frühen Serumuntersuchung von Protein S-100 und CK-BB bereits zwei Stunden nach Asphyxie einen hohen prädiktiven Wert bezüglich der Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie aufweist. Andererseits zeigte sich in derselben Patientengruppe kaum ein Zusammenhang zu den biochemischen Parametern im Hinblick auf entwicklungsneurologische Defizite.

Da Protein S-100 auch in extrazerebralen *Geweben* nachgewiesen werden kann, wurde in der folgenden Studie untersucht, ob Protein S-100 auch in extrazerebralen *Flüssigkeiten* vor und nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Kindern nachgewiesen werden kann.

4.4 Untersuchung des Protein S-100 in verschiedenen extrazerebralen Flüssigkeiten vor und nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern

Fragestellung:

Protein S-100 ist ebenfalls in extrazerebralen *Geweben* nachweisbar. Ziel war es, zu untersuchen, ob und in welchem Umfang Protein S-100 in extrazerebralen *Flüssigkeiten* (Perikard-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit) vor und nach Herzoperationen bei Kindern nachgewiesen werden kann.

Zugrunde liegende Publikation:

Protein S-100 is present in extracerebral fluids before and after cardiac surgery in children.
Ann Clin Biochem 2008; 45:409-412

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Kindern Protein S-100 sowohl in nativer Perikardflüssigkeit vor einer Operation mit der Herz-Lungen-Maschine als auch nach der Herzoperation in verschiedenen Sekreten wie Perikard-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit nachweisen lässt

5. DISKUSSION UND AUSBLICK

5.1. Vergleich zerebraler Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis und der zentral-venösen Sättigung sowie Vergleich kommerzieller NIRS-Geräte

5.1.1 Relation des zerebralen Oxygenierungsindex TOI zur Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof bei Kindern.

Die Überwachung der globalen Oxygenierung eines Patienten erfolgt in der Regel mit der zentral-venösen Sättigung, die zusammen mit der arteriellen Sättigung Aussagen über das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffaufnahme- und verbrauch erlaubt. Ein nicht- invasives und einfach zu handhabendes Messverfahren wäre hier überlegen. Der TOI kann immerhin Aussagen über regionale Gewebeoxygenierungen treffen. Schwierig dabei bleibt jedoch, die Aussagekraft der NIRS Messwerte zu interpretieren und für den klinischen Einsatz nutzbar zu machen.

Eine Studie untersuchte die Korrelationen zwischen Leber TOI und der Sauerstoffsättigung in den Lebervenen, wobei sich hier kein Zusammenhang zeigte [Weiss 2002]. Eine andere Studie konnte eine gute Korrelation zwischen Leber TOI und der zentral-venösen Sättigung finden [Schulz 2002]. Dieser scheinbare Widerspruch unterstreicht die Schwierigkeit der Interpretation im klinischen Alltag. Für kritisch kranke Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die sich sehr invasiven hämodynamischen Prozeduren wie Herzkatheteruntersuchungen oder Operationen an der Herz-Lungen-Maschine unterziehen müssen, ist besonders die zerebrale Oxygenierung von Interesse. Vergleichende Studien zwischen zerebralem NIRS und zentral-venöser Sättigung im Kindesalter wurden jedoch bis dato nicht durchgeführt.

Die meisten Kinder haben keinen pulmonal-arteriellen Katheter, mit dem das Herzzeitvolumen überwacht werden kann. Man benutzt nach herzchirurgischen Eingriffen zur Beurteilung der globalen Oxygenierung deshalb in der Regel die zentral-venöse Sättigung, welche aus einem Katheter in der oberen Hohlvene oder im rechten Vorhof gewonnen wird. Die zentral-venösen Messungen sind jedoch häufig mit Problemen behaftet: neben der Einzelmessung, stellt der Messort eine häufige Fehlerquelle dar, da die Probenentnahmestellen inkonstant sind [Miller

1974]. Darüber hinaus können hämodynamische Veränderungen im Herzen selber, wie z.B. Herzrhythmusstörungen oder Schrittmacherstimulationen nach Herzoperation, unvorhersehbar die Zusammensetzung des Blutes am Messort beeinflussen. Diese Einzelfaktoren bewirken in ihrer Gesamtheit, dass der klinische Zustand des Patienten häufig nicht mit der zentral-venösen Sättigung korrespondiert, und es verwundert daher auch nicht, dass schon aus diesem Grunde in der vorliegenden Arbeit nur eine moderate Korrelation zwischen dem zerebralen TOI und der zentral-venösen Sättigung gefunden wurde. Weiss und Mitarbeiter konnten in einer später publizierten Studie diese Ergebnisse bestätigen [Weiss 2005].

Möglicherweise könnte die Korrelation zwischen beiden Messwerten erhöht werden, wenn man eine kontinuierliche Registrierung von zentral-venöser Sättigung und zerebralen TOI durchführt. Dieses müssen weiterführende Studien zeigen.

5.1.2 Vergleich zwischen zerebralem Oxygenierungsindex TOI und der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis bei Kindern

Bei Erwachsenen konnten bereits Shaaban und Mitarbeiter eine Korrelation zwischen dem zerebralen TOI (gemessen mit dem NIRO 300, Hamamatsu Photonics) und der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis nachweisen [Shaaban Ali 2001]. In unserer Arbeit bei Kindern fanden wir ebenfalls eine gute Korrelation, die bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 10 kg besonders deutlich ausgeprägt war, was möglicherweise an der geringeren Haut- und Schädeldicke im Vergleich zu Erwachsenen liegt.

Andere Arbeiten, die sich mit der Relation zwischen Jugularvenensättigung und zerebraler NIRS (gemessen mit dem INVOS Gerät, Somnanetics) beschäftigten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen [Brown 1993, Daubeney 1996, Lewis 1996, Ter Minassian 1999, Abdul-Khaliq 2000]:

Eine gute Korrelation zwischen Jugularvenensättigungen und rSO₂ Werten konnte bei Kindern mit zyanotischen und nicht-zyanotischen Herzfehlern mit dem INVOS 3100 nachgewiesen werden [Daubeney 1996, Abdul-Khaliq 2000]. Weniger gute Korrelationen zwischen beiden Methoden zeigte sich bei Patienten mit Kopfver-

letzungen [Kirkpatrick 1995, Lewis 1996, Ter Minassian 1999], was die Autoren am ehesten mit dem Auftreten eines Hirnödems und intrazerebralen Shunts erklären. Keine der Arbeiten konnte zeigen, dass die Messverfahren Bulbussättigung und NIRS austauschbar sind. Folgende Gründe könnten hierfür eine Rolle spielen: Das NIRS Signal begrenzt sich auf eine kleine Region zerebraler Zirkulation und kann durch inhomogene Blutverteilung oder veränderte metabolische Aktivität beeinflusst werden [Brown 1993]. Während das zerebrale NIRS Signal zu 70% aus venösem, 25% aus arteriellem und zu 5% aus kapillärem Blut [Mchedlishvili 1986] ermittelt wird, misst die Bulbussättigung lediglich im venösen Stromgebiet. Weitere wichtige Einflussgrößen auf das NIRS Signal sind vor allem die Eindringtiefe, d.h. die optische Streuungsgeometrie und der Lichtweg, sowie der Einfluss extrakranieller Strukturen [Brown 1993]. Die Diskussion über den Einfluss der extrazerebralen Strukturen ist kontrovers [Germon 1994, Germon 1995, Buunk 1998, Al-Rawi 2001, Yoshitani 2002]: Germon konnte mit der Anlage eines Tourniquet um den Schädel, die NIRS Messungen beeinflussen und folgerte daraus, dass auch extrakranielles Blut vom Sensor erfasst wird [Germon 1994]. Al-Rawi dagegen konnte bei Induktion extrazerebraler Ischämie durch Abklemmen der Arteria carotis externa keinen Einfluss auf das zerebrale TOI Signal beobachten [Al-Rawi 2001].

Zerebraler TOI und S_jO₂ messen unterschiedliche Entitäten. Während die NIRS Parameter nur einen *kleinen* Ausschnitt zerebraler Mikrovaskulatur repräsentieren, reflektiert die Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis eher einen globalen zerebralen Oxygenierungszustand. Zwar scheint zwischen beiden Parametern eine Korrelation zu bestehen, ob diese aber unter allen pathologischen hämodynamischen Verhältnissen linear bleibt, muss bezweifelt werden.

5.1.3 Vergleich verschiedener nah-infrarotspektroskopisch ermittelter Oxygenierungsindices mit der Sauerstoffsättigung in der oberen Hohlvene und im Bulbus jugularis.

Im Gerätevergleich zeigte der INVOS 5100 sowohl mit den Sättigungen im Bulbus jugularis als auch mit der Sättigung in der oberen Hohlvene eine bessere Korrelation als der NIRO 200. Interessanterweise zeigten beide NIRS-Geräte eine bessere Korrelation zu den Werten aus der oberen Hohlvene als zu der Sättigung im Bulbus jugularis. Dies hätten wir eigentlich umgekehrt erwartet, da die Sättigung in der oberen Hohlvene noch durch Beimischung extrazerebralen Blutes aus den oberen Extremitäten beeinflusst wird. Am ehesten kann man von einem Messfehler bei den Bestimmungen im Jugularvenenbulbus ausgehen. So kann es bei der Benutzung end-offener Katheter in sehr engen Jugularvenen durchaus möglich sein, dass bei der Entnahme aus dem Bulbus jugularis auch venöses Blut aus der Vena facialis oder thyreoidalis entnommen wurde.

Eine Vergleichsstudie zwischen den beiden NIRS Geräten (NIRO 300 und INVOS 5100) konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den absoluten Werten des TOI und rSO₂ nachweisen. Allerdings streuten die individuellen Messwerte sehr stark, so dass der direkte Vergleich der absoluten Werte häufig diskrepante Ergebnisse lieferte [Thavasothy 2002]. Intraindividuelle Veränderungen von rSO₂ und TOI durch Hyperoxie oder Hypokapnie werden jedoch von beiden NIRS Geräten gleichsinnig beantwortet [Thavasothy 2002].

Die zerebralen Oxygenierungsindices werden von vielen Variablen beeinflusst. Dazu gehören die arterielle, venöse und kapilläre Sättigung, das Verteilungsverhältnis von arteriellen zu venösen Anteilen im zerebralen Gefäßbett, das zerebrale Blutvolumen sowie der Einfluss von extrazerebralem Blutfluss [Mchedlishvili 1986, Watzman 2000]. Die genannten Einflussgrößen werden durch die beiden NIRS Geräte auf Grund ihrer unterschiedlichen Methodik jeweils anders verarbeitet und dies führt möglicherweise zu der Variabilität zwischen beiden Geräten.

Im Gegensatz zum NIRO 200 benutzt der INVOS 5100 zwei Detektoren in definierten Abständen von 4 bzw. 3 cm von der Lichtquelle, um extrakranielle Einflüsse subtrahieren zu können. Vier Zentimeter sind möglicherweise ein nicht

ausreichend gewählter Interoptodenabstand, um die gesamte extrakranielle Absorption auszuschließen [Duncan 1995, Firbank 1998].

Unabhängig vom benutzten NIRS Gerät zeigte sich, dass mit der zerebralen NIRS Messung Aussagen zu zerebralen Oxygenierungszuständen getroffen werden können. Die globale hämodynamische Oxygenierungssituation reflektiert sich ebenfalls in der zerebralen NIRS Messung, was in der Arbeit gut dargestellt werden konnte. Die Unterschiede in den Werten zwischen beiden Geräten erlauben keinen direkten Vergleich zwischen den jeweiligen Einzelmesswerten. Vielmehr müssen die Werte im individuellen Verlauf und im Hinblick auf Veränderungen beurteilt werden.

Die kontinuierliche Registrierung von Sättigungswerten mit Hilfe invasiv gelegter Katheter im rechten Vorhof bei der Überwachung hämodynamisch kritischer Situationen nach komplexen Herzoperationen (z.B. Operation eines hypoplastischen Linksherzsyndroms) könnte einen neuen Ansatz liefern, die kontinuierlich erhobenen NIRS-Parameter zu werten und für die klinische Anwendung zu evaluieren.

5.2 Klinische Anwendungen des Neuromonitorings „NIRS“

Im Rahmen dieser Arbeiten konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe von NIRS Medikamenteneinflüsse und zerebrale Oxygenierungszustände im Rahmen von Reanimationssituationen überwacht werden können.

5.2.1 Einfluss von intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Oxygenierung nach Herzoperationen bei Kindern

Es konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von Sildenafil zu einem initialen signifikanten Anstieg des zerebralen oxygeniertem Hämoglobin und Gesamthämoglobin führt, wobei gleichzeitig ein Abfall des deoxygenierten Hämoglobin beobachtet werden kann. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Gabe von Sildenafil bei Patienten nach Herzoperationen zu einer Veränderung des zerebralen Blutflusses führt. Sildenafil ist ein hochselektiver Hemmer der Phosphodiesterase 5 (PDE 5), einem Enzym, das in der Zelle Cycloguanosinmonophosphat (cGMP)

abbaut. Durch Sildenafil erhöht sich die intrazelluläre cGMP Konzentration und verstärkt so die gefäßdilatierende Wirkung von Stickoxid (NO).

Obwohl PDE5 mRNA in menschlichen Hirnarterien nachweisbar ist [Kruuse 2005], zeigten Studien bei erwachsenen gesunden Probanden keinen Einfluss von Sildenafil auf den zerebralen Blutfluss [Kruuse 2002, Arnavaz 2003]. In eigenen Untersuchungen bei Kindern nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine konnten wir allerdings sehr wohl mittels NIRS eine Zunahme des oxygenierten und einen Abfall des deoxygenierten Hämoglobins sowie einen Anstieg des Gesamthämoglobins nachweisen. Bei Kindern nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass ist von einer allgemeinen endothelialen Dysfunktion auszugehen, die zu einer endogenen NO „Erschöpfung“ führt [McMullan 2000]. Überträgt man dies auf das zerebrale Gefäßsystem, so könnte die Steigerung der NO Konzentration durch Sildenafil zu einer Vasodilatation auch im zerebralen Gefäßbett führen. Sildenafil hat aber möglicherweise auch einen direkten Einfluss auf den neuronalen Zellmetabolismus, der mit Hilfe von NIRS beobachtet werden kann. Eine zerebrale Vasodilatation als Antwort auf einen sinkenden arteriellen Sauerstoffpartialdruck scheidet als Ursache für die beobachteten NIRS Veränderungen aus. Es kam zwar unter der Sildenafilgabe zu einer signifikanten Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (am ehesten Eröffnung intrapulmonaler Shunts) [Schulze-Neick 2003], dieser führte jedoch nicht zu einer Hyxoxämie (niedrigster Wert des arteriellen pO₂ war 141 mmHg). Auch der systemische Blutdruckabfall, ein bekannter Nebeneffekt des Sildenafils [Jackson 1999], war zwar signifikant, muss jedoch ebenfalls als klinisch irrelevant eingestuft werden, und kann somit die beobachteten Effekte auf die zerebrale Oxygenierung nicht erklären. Da schließlich auch die pCO₂ Werte während der gesamten Studie stabil blieben, scheidet dieser mögliche Einfluss als Ursache für die Veränderungen der NIRS Messungen ebenfalls aus.

NIRS hat sich in dieser Studie als ein elegantes nicht invasives Instrument erwiesen, bei Kindern Einflüsse von einem Medikament (hier Sildenafil) auf die zerebrale Oxygenierung aufzuzeigen.

5.2.2 Zerebrales Monitoring mit NIRS während Reanimation

Kardiopulmonales Monitoring gehört während Operationen an der Herz-Lungen-Maschine oder der Durchführung von Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern zum Standard einer Überwachung, wohingegen die Überwachung der zerebralen Oxygenierung noch kein etablierter Standard ist.

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) stellt ein Messinstrument dar, welches schon in der Kinderkardiochirurgie zur Überwachung zerebraler Funktionen Anwendung gefunden hat [Greeley 1989, Hillier 1991, Zimmerman 1997, Andropoulos 2003]. Bedacht werden muss, dass die TCD zerebrale Blutflussgeschwindigkeiten (CBFV) und nicht den Blutfluss selbst misst. CBFV ist u.a. vom Gefäßdiameter abhängig, wohingegen zerebraler Blutfluss vom zerebralen Gefäßwiderstand abhängt, der wiederum von Veränderungen von CO₂, Temperatur, zerebralem Perfusionsdruck und Bypassflow an der Herz-Lungen-Maschine beeinflusst wird. Die Beurteilung der TCD muss demzufolge immer den Status des zerebralen Gefäßwiderstandes berücksichtigen.

Die zerebrale Überwachung anhand des EEG ist ebenfalls ein Messinstrument, welches dem Anästhesisten eine Orientierung über die Narkosetiefe des Patienten liefert. Es wird durch eine Vielzahl von Faktoren wie Anästhetika, Temperatur und kardiopulmonalen Bypass beeinflusst. Der Bispectral Index (BIS) Monitor (Aspect Medical Systems, Newton, USA) ist ein einfach zu benutzendes Narkose-Überwachungssystem mit fronto-temporalen Sensoren. Über einen Algorithmus auf der Basis eines normalen EEG, benutzt BIS die Fourier Transformations- und Bispektral-Analyse eines bearbeiteten Ein-Kanal-EEG, um eine Nummer, den sogenannten BIS, auszugeben [Sigl 1994]. Der Index rangiert zwischen 0 (isoelektrisches EEG) bis 100 (Wachzustand) mit mittleren „Wachheitswerten“ von 90-100 für Erwachsene, Kleinkinder und Kinder [Denman 2000]. Limitationen sind bedingt durch Bewegungsartefakte, elektromyographische Aktivität und vor allem im Operationsraum durch Interferenzen durch andere elektrische Instrumente (z.B. Elektrokauter).

NIRS hat in den letzten Jahren zunehmend Eingang in die Überwachung von Kindern mit Herzoperationen gefunden [Nollert 1998, Kilpack 2004, Kussman 2005, Gottlieb 2006].

In hämodynamisch kritischen Situationen wie einer Reanimationssituation konnte gezeigt werden, dass die Pulsoxymetrie keine plausiblen Überwachungssignale liefern konnte, wohingegen das NIRS Signal die hämodynamisch kritische Situation sofort sichtbar machte. Als Ausdruck einer zellulären Sauerstoffunterversorgung wurden dramatische Veränderungen der Cytochromoxidase sofort messbar. Die Stabilisierung des HbO₂ und des TOI nach erfolgreichen Wiederbelebungsmaßnahmen wurde ebenfalls nachvollziehbar erfasst. Prinzipiell wurde dargelegt, dass die Überwachung der zerebralen Oxygenierung des Gehirns die hämodynamische Situation des Patienten widerspiegelt. Dies wird in den eigenen Untersuchungen [Nagdyman 2004, 2008a] durch die signifikante Korrelation zwischen den zerebralen NIRS-Oxygenierungsindices und der globalen Oxygenierung des Patienten (gemessen als Sättigungswert in der oberen Hohlvene bzw. dem rechten Vorhof) untermauert.

NIRS ist sicherlich nicht in der Lage, alle offenen Fragen in Bezug auf ein optimales hämodynamisches Management zu beantworten. Berücksichtigt werden muss in diesem Zusammenhang auch, dass mit der Methode nur in einem winzigen zerebralen Teil gemessen wird. Prozesse (z.B. Insulte), die in anderen Regionen stattfinden, sind nicht erkennbar. Die Methode erlaubt dennoch eine zusätzliche Aussage über globale zerebrale und auch hämodynamische Veränderungen zu treffen. Natürlich gibt es auch Umstände, welche eine reproduzierbare Messung schwierig machen. Dazu gehört beispielsweise ein ausgeprägtes Ödem durch ein Kapillarleck-Syndrom nach einer Operation mit der Herz-Lungen-Maschine. Aber selbst unter dem kritischen Blickwinkel dieser Einschränkungen, lässt sich anhand der vorliegenden Arbeiten sagen, dass die NIRS ein nicht-invasives, einfach zu handhabendes Messinstrument darstellt, welche Aussagen zur zerebralen und globalen Oxygenierung liefern kann.

5.3 Untersuchung biochemischer Marker zur Erkennung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie und der entwicklungsneurologischen Folgen nach Asphyxie

Es ist unklar, wie lange das sogenannte „therapeutische Fenster“ zur Durchführung von Interventionen zur erfolgreichen Behandlung einer Asphyxie offen bleibt [Levene 1999]. Generell gilt, je früher man das Risiko einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) abschätzen kann, desto eher ist eine wirksame Intervention wie z.B. Kühlung oder Medikamentengabe möglich. Da aber neuroprotektive Interventionen ebenfalls eine Gefahr für den Patienten darstellen können [Lorek 1994], ist es wichtig, eine hypoxische Schädigung nicht nur früh, sondern auch zuverlässig zu erkennen. Kraniale Computertomographie, somatosensorisch-evozierte Potentiale und Magnetresonanztomographie sind sicherlich sinnvoll für die Prognose, aber nicht in den ersten 24 Stunden nach dem asphyktischen Ereignis [Fitzhardinge 1981, De Vries 1991]. Das amplituden- integrierte EEG (aEEG) hat in den letzten Jahren einen festen Platz in der Beurteilung des neurologischen Outcomes nach Asphyxie bekommen [Hellstrom-Westas 1995, al Naqeeb 1999].

Diverse biochemische Faktoren sind im Serum und im Liquor untersucht worden, die meisten von ihnen jedoch in einem späteren Zeitfenster nach der Asphyxie, wie z.B. das in Gliazellen vorkommende Glial fibrillary acidic protein (=GFAP) nach 12 bis 48 Stunden [Blennow 1995] oder das Interleukin-6 im Liquor nach 12 Stunden [Martin-Ancel 1997]. Ein noch früherer Parameter stellt der Quotient aus Laktat und Kreatinin im Urin dar, welcher schon 6 Stunden nach Asphyxie eine prognostische Aussagekraft haben soll [Huang 1999].

Bereits zwei Stunden nach Asphyxie zeigte die Kombination von Serum Protein S-100 und CK-BB als sehr früher Parameter einen vielversprechenden Aussagewert hinsichtlich der potentiellen Entwicklung einer therapiebedürftigen HIE. Das hypoxische Ereignis führt möglicherweise zu einem Austritt von Protein S-100 aus den Gliazellen in den extrazellulären Raum und damit zu der frühen Erhöhung dieses Parameters im Serum.

Allerdings führen Schädigungen des Gehirns nicht zwangsläufig zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, und Protein S-100 findet sich nicht ausnahmslos im Gehirn, sondern auch im quergestreiften Muskel, in Herz, Fettzellen und im Thymus

des Neugeborenen [Haimoto 1987]. Es kann daher nicht völlig ausgeschlossen werden, dass im Rahmen des asphyktischen Geschehens eine globale Schädigung der Zellmembranen auch in anderen Geweben für die erhöhten Werte von CK-BB und Protein S-100 im Serum verantwortlich ist.

Prinzipiell sollte natürlich nie das Ergebnis einer oder zweier Untersuchungsmethoden allein die Basis zur Durchführung einer neuroprotektiven Maßnahme darstellen. Vielmehr sollte die Entscheidung einer Therapie immer auf dem Boden verschiedener Befunde getroffen werden. Protein S-100 und CK-BB können in den ersten beiden Stunden des asphyktischen Ereignisses einen Beitrag zur Erkennung einer HIE leisten.

Eine moderate bzw. schwere HIE ist in der Regel - im Gegensatz zum APGAR-Score- mit einer hohen Sensitivität für Tod oder der Entwicklung einer schweren entwicklungsneurologischen Störung assoziiert [Levene 1986]. Immerhin hatten in dem untersuchten Kollektiv alle Kinder mit einer schweren HIE, bzw. die Hälfte der Patienten mit einer moderaten HIE eine Retardierung. Während die klinische Diagnose einer HIE nach 24 Stunden erfolgt [Sarnat 1976] - einem für eine neuroprotektive Intervention sehr späten Zeitpunkt - erlaubt die Kombination der beiden serologischen Parameter Protein S-100 und CK-BB bereits nach zwei Stunden eine Risikoabschätzung. Die Erkennung einer moderaten bzw. einer schweren HIE hatte einen hohen positiven prädiktiven Wert (83%) und eine Spezifität, die bei 93% lag.

Dennoch zeigten die entwicklungsneurologischen Nachuntersuchungen nicht, dass erhöhte Serumkonzentrationen von Protein S-100, CK-BB und NSE, welche innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Asphyxie entnommen wurden, mit einer entwicklungsneurologischen Verzögerung verbunden sind. Möglicherweise ist die Freisetzung des Protein S-100 bei Asphyxie wie der transienten Anstieg dieses Markers nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine zu bewerten, der ebenfalls nicht mit entwicklungsneurologischen Defiziten korrelierte [Westaby 1996]. Auch Serum NSE und CK-BB Werte korrelierten ebenfalls nicht mit einer entwicklungsneurologischen Verzögerung nach Asphyxie. Die Serum CK-BB Erhöhung unmittelbar nach dem asphyktischen Ereignis könnte ebenfalls durch nicht- zerebrale Quellen wie Plazenta, gastrointestinaler Trakt, Nieren oder Lunge verursacht worden sein [Laboda 1977].

Die Untersuchungsergebnisse zeigten zwar eindeutig, dass entwicklungsneurologische Defizite häufiger bei Asphyxie-Patienten als in dem Kontrollkollektiv auftreten, der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant. Möglicherweise liegt dies an der geringen Fallzahl. Obwohl die Patienten in einer der geburtenstärksten Klinik Deutschlands (3500 bis 3700 Geburten pro Jahr) rekrutiert wurden, muss glücklicherweise konstatiert werden, dass die Diagnose „Asphyxie“ ein immer seltener auftretendes Krankheitsbild geworden ist [Smith 2000, Thorngren-Jerneck 2004]. Zudem war die Inzidenz entwicklungsneurologischer Defizite in der Kontrollgruppe bemerkenswert hoch. Möglicherweise hängt dies mit dem Bildungsniveau der Mütter zusammen. Es ist bekannt, dass das mütterliche Bildungsniveau einen positiven Einfluss auf den kindlichen Intelligenzquotienten nimmt [Breslau 2001]. Die Entwicklungsdefizite im Bereich „Hören und Sprechen“ passten in der Kontrollgruppe gut zum sozio-ökonomischen Defizit der Familiensituationen. Bemerkenswert ist auch, dass in einer später publizierten Arbeit mit höherer Fallzahl sehr wohl ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Protein S-100 Konzentration im Serum und dem Auftreten zerebraler Schäden bzw. Tod gefunden wurde [Thorngren-Jerneck 2004]. Dies spricht wiederum für die Annahme, dass bei höheren Fallzahlen auch in der eigenen Studie ähnliche Ergebnisse nicht auszuschließen gewesen wären.

In der abschließenden Bewertung der früh erhobenen Parameter Protein S-100, CK-BB und NSE muss der Schluss gezogen werden, dass die initiale Hoffnung, mit diesen biochemischen Markern additive Parameter zur Beurteilung eines entwicklungsneurologischen Defizits nach Asphyxie gefunden zu haben, für die eigene Studie leider verneint werden muss. Die Problematik der niedrigen Fallzahlen kann nur in der Konzeption gemeinsamer multizentrischer Studien gelöst werden. Andererseits stellt die frühe Erkennung der HIE mit Hilfe der Serumparameter Protein S-100 und CK-BB gerade im Hinblick auf Interventionsstudien einen wertvollen Beitrag dar.

5.4. Untersuchung des Protein S-100 in verschiedenen extrazerebralen Flüssigkeiten vor und nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern

Die Signifikanz von Protein S-100 als Marker zerebraler Schäden nach Herzoperationen ist noch nicht abschließend geklärt [Westaby 1996, Vaage 2001, Farsak 2003, Ishida 2003, Jonsson 2003]. Serum Protein S-100 wird gewöhnlich bei zerebraler Schädigung freigesetzt, wird aber auch unmittelbar nach kardiopulmonalem Bypass nachgewiesen und muss nicht zwangsläufig Ursache zerebraler Schädigung sein [Anderson 2001b, Jonsson 2003].

Mediastinales Fett, Skelettmuskel, Sternum und Knochenmark enthalten hohe Konzentrationen an Protein S-100 [Anderson 2000]. Über das Vorkommen in nativen extrazellulären Flüssigkeiten liegen keine Untersuchungen vor. Für die vorliegende Arbeit ist zu postulieren, dass die „native“ Perikardflüssigkeit keiner Kontamination mit den oben genannten potentiellen Protein S-100 Quellen ausgesetzt war, da die Flüssigkeit mit einer Spritze direkt nach Eröffnung der Perikardbeutels und ohne jeglichen Kontakt zu anderen Geweben entnommen wurde. Dieses S-100 scheint also natürlicherweise im Herzbeutel vorhanden zu sein.

Vergleiche der eigenen Ergebnisse mit anderen Arbeiten, die Protein S-100 im postoperativen Pleura und Perikarddrainagebehälter bzw. im Kardiotomiereservoir untersucht haben, sind schwierig, da andere Zeitpunkte und Entnahmetechniken der Untersuchung gewählt wurden [Anderson 2001b, Jonsson 2003]. Die Untersuchungsergebnisse lieferten extrem hohe Protein S-100 Konzentrationen, wobei postuliert werden muss, dass jene Proben Blut aus dem Operationsbereich enthielten, welches nachweislich hohe Protein S-100 Konzentrationen aufweist [Anderson 2000].

Die Pleura- und Peritonealflüssigkeitsproben der eigenen Untersuchung wurden zu einem deutlich späteren Zeitpunkt (23-76 Tage nach der Operation) entnommen. Die niedrigeren Konzentrationen stehen im Einklang mit der kurzen Halbwertszeit des Proteins von 25 min. [Jonsson 2003].

In der Peritonealflüssigkeit könnte der Nachweis von Protein S-100 möglicherweise durch eine Kontamination bei der Punktion selbst bedingt sein. Es ist jedoch auch möglich, dass ein sogenannter „shift“ von intrathorakalem Protein S-100 ins Peritoneum stattfindet, da in der unmittelbaren postoperativen Phase ein enormer

Konzentrationsgradient existiert [Anderson 2001b]. Wir postulieren jedoch die in dieser Arbeit gemessene Konzentration als „Baseline“-Konzentration, da sich keine Tendenz der Konzentrationsabnahme über Tage nachweisen ließ.

Abschließend lässt sich sagen, dass Protein S-100 als Parameter zur Beurteilung zerebraler Schäden nach Herzoperationen zurückhaltend beurteilt werden sollte. Der Nachweis von Protein S-100 in verschiedenen Sekreten und deren potentielle Übertrittsmöglichkeiten in das Serum, macht die Interpretation schwierig und ist vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse kritisch zu bewerten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Eigene Literatur

- Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001;49:502-6.
- Nagdyman N, Fleck TP, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Redlin M, Lange PE. Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy during circulatory arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Br J Anaesth.* 2003a;91:438-42.
- Nagdyman N, Grimmer I, Scholz T, Muller C, Obladen M. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2003b;54:270-5.
- Nagdyman N, Fleck T, Barth S, Abdul-Khaliq H, Stiller B, Ewert P, Huebler M, Kuppe H, Lange PE. Relation of cerebral tissue oxygenation index to central venous oxygen saturation in children. *Intensive Care Med.* 2004;30:468-71.
- Nagdyman N, Fleck T, Schubert S, Ewert P, Peters B, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Comparison between cerebral tissue oxygenation index measured by near-infrared spectroscopy and venous jugular bulb saturation in children. *Intensive Care Med.* 2005;31:846-50.
- Nagdyman N, Fleck T, Bitterling B, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Stiller B, Hubler M, Lange PE, Berger F, Schulze-Neick I. Influence of intravenous sildenafil on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy in infants after cardiac surgery. *Pediatr Res.* 2006;59:462-5.
- Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth.* 2008a;18:160-6.
- Nagdyman N, Ewert P, Schmitt K, Hubler M, Stiller B, Muller C, Berger F. Protein S-100 is present in extracerebral fluids before and after cardiac surgery in children. *Ann Clin Biochem.* 2008b;45:409-12.

Fremdliteratur

- Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Berger F, Lange PE. [Regional transcranial oximetry with near infrared spectroscopy (NIRS) in comparison with measuring oxygen saturation in the jugular bulb in infants and children for monitoring cerebral oxygenation]. *Biomed Tech (Berl)*. 2000;45:328-32.
- Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, Wehsack A, Bottcher W, Gutsch E, Hubler M, Hetzer R, Lange PE. Cerebral oxygen monitoring during neonatal cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;50:77-81.
- Adcock LM, Wafelman LS, Hegemier S, Moise AA, Speer ME, Contant CF, Goddard-Finegold J. Neonatal intensive care applications of near-infrared spectroscopy. *Clin Perinatol*. 1999;26:893-903, ix.
- al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999;103:1263-71.
- Al-Rawi PG, Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke*. 2001;32:2492-500.
- Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiotomy suction on the brain injury marker S100beta after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:847-50.
- Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*. 2001a;48:1255-8; discussion 8-60.
- Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg*. 2001b;71:1512-7.
- Andropoulos DB, Stayer SA, McKenzie ED, Fraser CD, Jr. Novel cerebral physiologic monitoring to guide low-flow cerebral perfusion during neonatal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:491-9.
- Arnavaz A, Aurich A, Weissenborn K, Hartmann U, Emrich HM, Schneider U. Effect of sildenafil (Viagra) on cerebral blood flow velocity: a pilot study. *Psychiatry Res*. 2003;122:207-9.
- Austin EH, 3rd, Edmonds HL, Jr., Auden SM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, Sowell MK, Cheppo CD, Corlett KM. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:707-15, 17; discussion 15-6.

- Badr Zahr LK, Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2006;20:163-75; quiz 76-7.
- Beaudeau J, Dequen L, Foglietti M. [Pathophysiologic aspects of S-100beta protein: a new biological marker of brain pathology]. *Ann Biol Clin (Paris).* 1999;57:261-72.
- Becher JC, Stenson BJ, Lyon AJ. Is intrapartum asphyxia preventable? *Bjog.* 2007;114:1442-4.
- Blennow M, Hagberg H, Rosengren L. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr Res.* 1995;37:260-4.
- Bonner RF, Nossal R, Havlin S, Weiss GH. Model for photon migration in turbid biological media. *J Opt Soc Am A.* 1987;4:423-32.
- Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P, Motsch J, Martin E. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation.* 2001;103:2694-8.
- Breslau N, Chilcoat HD, Susser ES, Matte T, Liang KY, Peterson EL. Stability and change in children's intelligence quotient scores: a comparison of two socioeconomically disparate communities. *Am J Epidemiol.* 2001;154:711-7.
- Brown R, Wright G, Royston D. A comparison of two systems for assessing cerebral venous oxyhaemoglobin saturation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anaesthesia.* 1993;48:697-700.
- Brun NC, Moen A, Borch K, Saugstad OD, Greisen G. Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets. *Am J Physiol.* 1997;273:H682-6.
- Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997;28:1961-5.
- Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. A comparison of near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Anaesthesia.* 1998;53:13-9.
- Cope M, Delpy DT. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput.* 1988;26:289-94.

- Cuestas RA, Jr. Creatine kinase isoenzymes in high-risk infants. *Pediatr Res.* 1980;14:935-8.
- Daubeney PE, Pilkington SN, Janke E, Charlton GA, Smith DC, Webber SA. Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: comparison with jugular bulb oximetry. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:930-4.
- De Vries LS, Pierrat V, Eken P, Minami T, Daniels H, Casaer P. Prognostic value of early somatosensory evoked potentials for adverse outcome in full-term infants with birth asphyxia. *Brain Dev.* 1991;13:320-5.
- Delpy DT, Arridge SR, Cope M, Edwards D, Reynolds EO, Richardson CE, Wray S, Wyatt J, van der Zee P. Quantitation of pathlength in optical spectroscopy. *Adv Exp Med Biol.* 1989;248:41-6.
- Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol.* 1988;33:1433-42.
- Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg.* 2000;90:872-7.
- Distefano G, Curreri R, Betta P, Isaja MT, Romeo MG, Amato M. Serial protein S-100 serum levels in preterm babies with perinatal asphyxia and periventricular white matter lesions. *Am J Perinatol.* 2002;19:317-22.
- Donato R. Mechanism of action of S-100 protein(s) on brain microtubule protein assembly. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;124:850-6.
- Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. Review article. *Cell Calcium.* 1991;12:713-26.
- Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 2003;60:540-51.
- Dullenkopf A, Frey B, Baenziger O, Gerber A, Weiss M. Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter. *Paediatr Anaesth.* 2003;13:384-91.
- Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol.* 1995;40:295-304.
- Fagnart OC, Sindic CJ, Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem.* 1988;34:1387-91.

- Fallon P, Aparicio JM, Elliott MJ, Kirkham FJ. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 1995;72:418-22.
- Farsak B, Gunaydin S, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Elevated levels of s-100beta correlate with neurocognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2003;44:31-5.
- Fernandez F, Verdu A, Quero J, Perez-Higueras A. Serum CPK-BB isoenzyme in the assessment of brain damage in asphyctic term infants. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:914-8.
- Ferry PC. Neurologic sequelae of cardiac surgery in children. *Am J Dis Child*. 1987;141:309-12.
- Firbank M, Okada E, Delpy DT. A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared spectroscopy studies of visual evoked responses. *Neuroimage*. 1998;8:69-78.
- Fitzhardinge PM, Flodmark O, Fitz CR, Ashby S. The prognostic value of computed tomography as an adjunct to assessment of the term infant with postasphyxial encephalopathy. *J Pediatr*. 1981;99:777-81.
- Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med*. 2001;27:1401-7.
- Fox E, Jobsis-Vander Vliet FF, Mitnick MH. Monitoring cerebral oxygen sufficiency in anesthesia and surgery. *Adv Exp Med Biol*. 1985;191:849-54.
- Gazzolo D, Di Iorio R, Marinoni E, Masetti P, Serra G, Giovannini L, Michetti F. S100B protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med*. 2002;30:1356-60.
- Gazzolo D, Vinesi P, Bartocci M, Geloso MC, Bonacci W, Serra G, Haglid KG, Michetti F. Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry. *J Neurol Sci*. 1999;170:32-5.
- Georgiadis D, Berger A, Kowatshev E, Lautenschlager C, Borner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:138-47.
- Germon TJ, Kane NM, Manara AR, Nelson RJ. Near-infrared spectroscopy in adults: effects of extracranial ischaemia and intracranial hypoxia on estimation of cerebral oxygenation. *Br J Anaesth*. 1994;73:503-6.

- Germon TJ, Young AE, Manara AR, Nelson RJ. Extracerebral absorption of near infrared light influences the detection of increased cerebral oxygenation monitored by near infrared spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:477-9.
- Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1506-12.
- Gottlieb EA, Fraser CD, Jr., Andropoulos DB, Diaz LK. Bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation results in recognition of aortic cannula malposition during pediatric congenital heart surgery. *Paediatr Anaesth*. 2006;16:787-9.
- Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern FH, Brusino FG, Smith LR, Reves JG. Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants, and children. *Circulation*. 1989;80:1209-15.
- Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL, 3rd, Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:7611-5.
- Haimoto H, Hosoda S, Kato K. Differential distribution of immunoreactive S100-alpha and S100-beta proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab Invest*. 1987;57:489-98.
- Hasselblatt M, Mooren FC, von Ahsen N, Keyvani K, Fromme A, Schwarze-Eicker K, Senner V, Paulus W. Serum S100beta increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage. *Neurology*. 2004;62:1634-6.
- Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002;7:d1356-68.
- Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72:F34-8.
- Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:95-100.
- Hillier SC, Burrows FA, Bissonnette B, Taylor RH. Cerebral hemodynamics in neonates and infants undergoing cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest: assessment by transcranial Doppler sonography. *Anesth Analg*. 1991;72:723-8.

- Hu J, Castets F, Guevara JL, Van Eldik LJ. S100 beta stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. *J Biol Chem*. 1996a;271:2543-7.
- Hu J, Van Eldik LJ. S100 beta induces apoptotic cell death in cultured astrocytes via a nitric oxide-dependent pathway. *Biochim Biophys Acta*. 1996b;1313:239-45.
- Huang CC, Wang ST, Chang YC, Lin KP, Wu PL. Measurement of the urinary lactate:creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 1999;341:328-35.
- Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery*. 1999;45:468-75; discussion 75-6.
- Ishida K, Gohara T, Kawata R, Ohtake K, Morimoto Y, Sakabe T. Are serum S100beta proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:4-9.
- Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of S-100 protein (PAP I-b protein) and its relation to the calcium-binding proteins. *Eur J Biochem*. 1978;89:379-88.
- Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol*. 1999;83:13C-20C.
- Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977;198:1264-7.
- Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10:120-6.
- Johnsson P, Backstrom M, Bergh C, Jonsson H, Luhrs C, Alling C. Increased S100B in blood after cardiac surgery is a powerful predictor of late mortality. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:162-8.
- Jonsson H. S100B and cardiac surgery: possibilities and limitations. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21:151-7.
- Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Backstrom M, Bergh C, Blomquist S. S100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:2202-8.

- Kashiwazaki D, Kuroda S, Terasaka S, Iwasaki Y. Detection of hemodynamic transient ischemic attack during hemodialysis with near-infrared monitoring in a patient with internal carotid artery occlusion. *Surg Neurol.* 2007;68:292-4; discussion 4-5.
- Kilpack VD, Stayer SA, McKenzie ED, Fraser CD, Jr., Andropoulos DB. Limiting circulatory arrest using regional low flow perfusion. *J Extra Corpor Technol.* 2004;36:133-8.
- Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Whitfield PC, Czosnyka M, Menon D, Pickard JD. An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1995;82:756-63.
- Kirshbom PM, Forbess JM, Kogon BE, Simsic JM, Kim DW, Raviele AA, Kanter KR, Vincent RN. Cerebral near infrared spectroscopy is a reliable marker of systemic perfusion in awake single ventricle children. *Pediatr Cardiol.* 2007;28:42-5.
- Kleindienst A, McGinn MJ, Harvey HB, Colello RJ, Hamm RJ, Bullock MR. Enhanced hippocampal neurogenesis by intraventricular S100B infusion is associated with improved cognitive recovery after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2005;22:645-55.
- Kligman D, Marshak DR. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:7136-9.
- Kochanek PM, Berger RP, Bayir H, Wagner AK, Jenkins LW, Clark RS. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:135-41.
- Korfias S, Stranjalis G, Papadimitriou A, Psachoulia C, Daskalakis G, Antsaklis A, Sakas DE. Serum S-100B protein as a biochemical marker of brain injury: a review of current concepts. *Curr Med Chem.* 2006a;13:3719-31.
- Korfias S, Stranjalis G, Psachoulia C, Vasiliadis C, Pitaridis M, Boviatsis E, Sakas DE. Slight and short-lasting increase of serum S-100B protein in extra-cranial trauma. *Brain Inj.* 2006b;20:867-72.
- Kruuse C, Khurana TS, Rybalkin SD, Birk S, Engel U, Edvinsson L, Olesen J. Phosphodiesterase 5 and effects of sildenafil on cerebral arteries of man and guinea pig. *Eur J Pharmacol.* 2005;521:105-14.
- Kruuse C, Thomsen LL, Jacobsen TB, Olesen J. The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil has no effect on cerebral blood flow or blood velocity, but nevertheless induces headache in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:1124-31.

- Kussman BD, Wypij D, DiNardo JA, Newburger J, Jonas RA, Bartlett J, McGrath E, Laussen PC. An evaluation of bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation during pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005;101:1294-300.
- Laboda HM, Britton VJ. Creatine kinase isoenzyme activity in human placenta and in serum of women in labor. *Clin Chem*. 1977;23:1329-32.
- Levene MI, Evans DJ, Mason S, Brown J. An international network for evaluating neuroprotective therapy after severe birth asphyxia. *Semin Perinatol*. 1999;23:226-33.
- Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986;1:67-9.
- Lewis SB, Myburgh JA, Thornton EL, Reilly PL. Cerebral oxygenation monitoring by near-infrared spectroscopy is not clinically useful in patients with severe closed-head injury: a comparison with jugular venous bulb oximetry. *Crit Care Med*. 1996;24:1334-8.
- Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards AD, Peebles D, Wylezinska M, Owen-Reece H, Kirkbride V, et al. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1994;36:699-706.
- Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta*. 2004;342:1-12.
- Marshak DR. S100 beta as a neurotrophic factor. *Prog Brain Res*. 1990;86:169-81.
- Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*. 1998;29:2363-6.
- Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Pascual-Salcedo D, Cabanas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. *Pediatrics*. 1997;100:789-94.
- Maschmann J, Erb, Heinemann MK, Ziemer G, Speer CP. Evaluation of protein S-100 serum concentrations in healthy newborns and seven newborns with perinatal acidosis. *Acta Paediatr*. 2000;89:553-5.
- Matcher SJ, Kirkpatrick P, Nahid K, Cope M, Delpy DT. Absolute quantification methods in tissue near infrared spectroscopy. *Proc SPIE*. 1995;2389:486-95.

- Mchedlishvili G. Cerebral arterial behavior providing constant cerebral blood flow, pressure and volume. In Bevan et al. eds.: Arterial behavior and blood circulation in the brain. *New York: Plenum Press*. 1986;42-95.
- McMullan DM, Bekker JM, Parry AJ, Johengen MJ, Kon A, Heidersbach RS, Black SM, Fineman JR. Alterations in endogenous nitric oxide production after cardiopulmonary bypass in lambs with normal and increased pulmonary blood flow. *Circulation*. 2000;102:III172-8.
- Menache CC, du Plessis AJ, Wessel DL, Jonas RA, Newburger JW. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1752-8.
- Miller HC, Brown DJ, Miller GA. Comparison of formulae used to estimate oxygen saturation of mixed venous blood from caval samples. *Br Heart J*. 1974;36:446-51.
- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:1956-60.
- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965;19:739-44.
- Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology*. 2007;107:563-9.
- Mrak RE, Sheng JG, Griffin WS. Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol*. 1995;26:816-23.
- Nelson DP, Andropoulos DB, Fraser CD, Jr. Perioperative neuroprotective strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2008;49-56.
- Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, Huyghens L. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1967-74.
- Nollert G, Jonas RA, Reichart B. Optimizing cerebral oxygenation during cardiac surgery: a review of experimental and clinical investigations with near infrared spectrophotometry. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48:247-53.
- Nollert G, Shin'oka T, Jonas RA. Near-infrared spectrophotometry of the brain in cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;46:167-75.

- Nossal R, Bonner RF, Weiss GH. The influence of path length on remote optical sensing of properties of biological tissue. *Appl Optics*. 1989;28:2238-44.
- Patterson MS, Chance B, Wilson BC. Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties. *Appl Optics*. 1989;28:2331-36.
- Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2001;18:491-8.
- Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery*. 1999;45:477-83.
- Rider CC, Taylor CB. Evidence for a new form of enolase in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975;66:814-20.
- Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Borgesen SE. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings. *J Neurotrauma*. 2000;17:641-7.
- Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Rapid evaluation of S-100 serum levels. Case report and comparison to previous results. *Brain Inj*. 1999;13:387-91.
- Routsi C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A, Zervou M, Jullien G, Roussos C. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*. 2006;26:20-4.
- Ruetzler K, Buhner C, Grimmer I, Muller C, Nagdyman N, Obladen M. Urinary S-100B concentrations in term and preterm infants at risk for brain damage. *Biol Neonate*. 2006;89:260-4.
- Sakamoto T, Duebener LF, Laussen PC, Jonas RA. Cerebral ischemia caused by obstructed superior vena cava cannula is detected by near-infrared spectroscopy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:293-303.
- Sakamoto T, Jonas RA, Stock UA, Hatsuoka S, Cope M, Springett RJ, Nollert G. Utility and limitations of near-infrared spectroscopy during cardiopulmonary bypass in a piglet model. *Pediatr Res*. 2001;49:770-6.
- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33:696-705.
- Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci*. 1996;21:134-40.

- Schulz G, Weiss M, Bauersfeld U, Teller J, Haensse D, Bucher HU, Baenziger O. Liver tissue oxygenation as measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill child in correlation with central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2002;28:184-9.
- Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hubler M, Butrous G, Petros A, Lange P, Redington AN. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation.* 2003;108 Suppl 1:II167-73.
- Shaaban Ali M, Harmer M, Latto I. Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2001;56:24-37.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit.* 1994;10:392-404.
- Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *Bjog.* 2000;107:461-6.
- Stranjalis G, Korfiatis S, Psachoulia C, Kouyialis A, Sakas DE, Mendelow AD. The prognostic value of serum S-100B protein in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149:231-7; discussion 7-8.
- Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y. A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc SPIE.* 1999;3579:144-45.
- Ter Minassian A, Poirier N, Pierrot M, Menei P, Granry JC, Ursino M, Beydon L. Correlation between cerebral oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy and jugular oxygen saturation in patients with severe closed head injury. *Anesthesiology.* 1999;91:985-90.
- Thavasothy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia.* 2002;57:999-1006.
- Thorngren-Jerneck K, Alling C, Herbst A, Amer-Wahlin I, Marsal K. S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2004;55:406-12.
- Vaage J, Anderson R. Biochemical markers of neurologic injury in cardiac surgery: the rise and fall of S100beta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:853-5.
- van der Zee P, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD, Wyatt JS, McCormick DC, Roth SC, Reynolds EO, et al. Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol.* 1992;316:143-53.

- Walsh P, Jedeikin R, Ellis G, Primhak R, Makela SK. Assessment of neurologic outcome in asphyxiated term infants by use of serial CK-BB isoenzyme measurement. *J Pediatr*. 1982;101:988-92.
- Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology*. 2000;93:947-53.
- Weiss M, Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O. Near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation reading in neonates and infants is associated with central venous oxygen saturation. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:102-9.
- Weiss M, Schulz G, Fasnacht M, Balmer C, Fischer JE, Gerber AC, Bucher HU, Baenziger O. Transcutaneously measured near-infrared spectroscopic liver tissue oxygenation does not correlate with hepatic venous oxygenation in children. *Can J Anaesth*. 2002;49:824-9.
- Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:88-92.
- Wiesmann M, Missler U, Hagenstrom H, Gottmann D. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139:1155-60.
- Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139:1161-4; discussion 5.
- Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*. 1999;47:1126-30.
- Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2004;227:49-53.
- Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Richardson CE, Edwards AD, Wray S, Reynolds EO. Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*. 1990;68:1086-91.
- Wypij D, Newburger JW, Rappaport LA, duPlessis AJ, Jonas RA, Wernovsky G, Lin M, Bellinger DC. The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1397-403.

- Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. *Anesth Analg.* 2002;94:586-90; table of contents.
- Zimmerman AA, Burrows FA, Jonas RA, Hickey PR. The limits of detectable cerebral perfusion by transcranial Doppler sonography in neonates undergoing deep hypothermic low-flow cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:594-600.
- Zolese G, Tangorra A, Curatola G, Giambanco I, Donato R. Interaction of S-100b protein with cardiolipin vesicles as monitored by electron spin resonance, pyrene fluorescence and circular dichroism. *Cell Calcium.* 1988;9:149-57.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aEEG	amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm
BIS	Bispektral Index
CBFB	cerebrale Blutflussgeschwindigkeit
cGMP	Cycloguanosinmonopsphat
CK-BB	Creatinkinase Isoenzym „Hirntyp“
DPF	Differentieller Weglängenfaktor
EEG	Elektroencephalogramm
GFAP	Glial fibrillary acid protein
Hb	Hämoglobin
HbO₂	oxygeniertes Hämoglobin
HHb	deoxygeniertes Hämoglobin
HIE	hypoxämische Enzephalopathie
HLM	Herz- Lungen- Maschine
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
NO	Stickoxid
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
PDE 5	Phosphodiesterase 5
rSO₂	regionaler Gewebeoxygenierungsindex
SRS	Spatial resolved spectroscopy
TCD	transkraniale Dopplersonographie
tHb	Gesamthämoglobin
THI	Tissue hemoglobin index
TOI	Tissue oxygenation index

8. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef, Prof. Dr. Felix Berger, sowie meinem ehemaligen Chef, Herrn Prof. Dr. Peter E. Lange. Ihre Ermutigungen und Unterstützungen haben es mir ermöglicht, neben der klinischen Tätigkeit in ihrer Abteilung auch wissenschaftlich zu arbeiten.

Gleiches gilt Herrn Prof. Michael Obladen, der mit seiner Ermutigung und Unterstützung es mir ermöglicht hat, neben der klinischen Arbeit in der Neonatologie, auch wissenschaftlich zu arbeiten.

Ich bedanke mich bei meinen Kollegen der Abteilung für Angeborene Herzfehler des DHZB, ohne deren motivierende Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Neben meinen Oberarztkollegen Herrn PD Dr. Peter Ewert, Dr. Oliver Miera, Dr. Björn Peters und Dr. Stanilav Ovrouski seien hier vor allem auch meine ehemaligen Kollegen Frau Prof. Brigitte Stiller, Herr Prof. Hashim Abdul-Khaliq und Herr PD Dr. Ingram Schulze-Neick zu nennen. Mein besonderer Dank im Rahmen der Arbeiten zum Thema „NIRS“ gilt Herrn Dr. Thilo Fleck, Frau Birgit Farawashy sowie Herrn Sven Barth.

Für die Kooperation mit den Chirurgen Herrn Prof. Dr. Roland Hetzer, Prof. Dr. Yugo Weng, Prof. Dr. Vladimir Alexi-Meshkishvili und Dr. Michael Hübler möchte ich mich herzlich bedanken.

Ganz besonders bedanke ich mich bei den Schwestern und Pflegern des Herzkatherlabors des DHZB, der kinderkardiologischen Intensivstation des DHZB und der neonatologischen Intensivstation der Charité, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Diese Habilitationsschrift konnte nur in der Kooperation der Koautoren der genannten Publikationen entstehen.

Herrn Dr. Klaus Forstner möchte ich besonders dafür danken, dass er mit mir einen regen Gedankenaustausch zum Thema der Nahinfrarot-Spektroskopie gepflegt hat.

Nicht zuletzt gilt mein ganz persönlicher Dank meiner Familie und hier ganz besonders meinem Lebensgefährten Peter Ewert, die mich auf diesem Weg von ganzem Herzen unterstützt haben.

9. Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

.....

Datum