

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von alveolarer Hyperoxygenierung, inhalativem
Stickoxid und intravenösem Sildenafil auf die zerebrale
Oxygenierung bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie
nach kardiochirurgischen Operationen – eine
Nahinfrarotspektroskopiestudie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Birgit Farahwaschy

aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F. Berger

2. Prof. Dr. med. D. Kececioglu

3. Prof. Dr. med. U. Felderhoff-Müser

Datum der Promotion: 19.11.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Stickoxid (NO).....	5
1.1.1 Der Einfluss von inhalativem Stickoxid auf die zerebralen Gefäße.....	5
1.1.2 Biologische Eigenschaften und Effekte von Stickoxid im Gehirn.....	6
1.2 Sildenafil.....	9
1.2.1 Der Einfluss von Sildenafil auf die zerebralen Gefäße.....	9
1.2.2 Die Pharmakologie der Phosphodiesteraseinhibitoren.....	10
1.3 Die zerebrale Gefäßregulation bei Kindern.....	11
1.3.1 Allgemeine Physiologie.....	11
1.3.2 Die Auswirkungen des kardiopulmonalen Bypass auf die zerebrale Durchblutung.....	13
1.4 Monitoring der zerebralen Hämodynamik.....	14
1.4.1 Überblick.....	14
1.4.2 Die Nahinfrarotspektroskopie.....	15
2. Fragestellung	17
3. Methodik	18
3.1 Patienten und Studiendesign.....	18
3.2 Studienprotokoll.....	18
3.2.1 Vorbereitung.....	18
3.2.2 Stufenplan.....	19
3.3 Nahinfrarotspektroskopie.....	20
3.3.1 Physikalische Grundlagen.....	20
3.3.2 Das zerebrale Oxymeter NIRO-300.....	23
3.4 Messungen der systemischen Hämodynamik und des Gasaustauschs.....	25
3.5 Statistische Auswertung.....	26
4. Ergebnisse	27
4.1 Patienten.....	27
4.2 Alveolare Hyperoxygenierung und inhalatives Stickoxid.....	29
4.2.1 Veränderungen der zerebralen Hämodynamik.....	29
4.2.2 Veränderungen der systemischen Hämodynamik und der Blutgase.....	35
4.3 Sildenafil.....	40
4.3.1 Veränderungen der zerebralen Hämodynamik.....	40
4.3.2 Veränderungen der systemischen Hämodynamik und der Blutgase.....	49
5. Diskussion	54
5.1 Der Einfluss der alveolaren Hyperoxygenierung auf die zerebrale Oxygenierung.....	54
5.2 Der Einfluss von inhalativem Stickoxid auf die zerebrale Oxygenierung.....	56

5.3 Der Einfluss von intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Oxygenierung.....	59
5.4 Diskussion der einzelnen Fragen.....	62
5.5 Limitationen der Studie.....	64
6. Zusammenfassung.....	65
7. Literaturverzeichnis.....	67
8. Zusatzverzeichnisse.....	76
8.1 Tabellenverzeichnis.....	76
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	77
8.3 Abkürzungsverzeichnis.....	79
9. Anhang.....	81
Lebenslauf.....	81
Publikationsliste.....	82
Selbständigkeitserklärung.....	84
Danksagung.....	85

1. Einleitung

1.1 Stickoxid (NO)

1.1.1 Der Einfluss von inhalativem Stickoxid auf die zerebralen Gefäße

Angeborene Herzfehler mit einem großen Links-Rechts-Shunt führen bei längerem Bestehen aufgrund der Fluss- und Druckbelastung der Lungengefäße zur Ausbildung einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), deren Ausmaß eine entscheidende Rolle für die Operabilität und Prognose der betroffenen Patienten spielt. Auch in einem frühen Krankheitsstadium, trotz erhaltener Operabilität, können vorwiegend Säuglinge, bei denen eine PAH mit noch reagiblen Pulmonalgefäßsystem vorliegt, im unmittelbaren postoperativen Verlauf pulmonalhypertensive Krisen entwickeln, die zum Rechtsherzversagen führen können (*Wheller, 1979*). Diese treten bei etwa 7% der Patienten auf und sind mit einer Mortalität von bis zu 54% (*Hopkins, 1991*) bzw. nach neueren Angaben von etwa 29% (*Bando, 1996*) belastet. Mit der Inhalation von Stickoxid können diese pulmonalhypertensiven Krisen durch Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks (PAP), des pulmonalvaskulären Widerstandes, des rechtsventrikulären Afterloads, sowie einer Verbesserung der Oxygenierung effizient behandelt werden (*Miller, 2000*).

In zahlreichen Studien wurde bestätigt, dass inhalatives Stickoxid (iNO) aufgrund seiner schnellen Inaktivierung eine selektive pulmonale Wirksamkeit und damit keinen klinisch relevanten Einfluss auf Herzzeitvolumen und systemischen Blutdruck hat (*Roberts, 1997; Steudel, 1999; Clark, 2000*). Es existieren jedoch auch einige Daten, die vermuten lassen, dass iNO aufgrund alternativer Stoffwechselwege einen Effekt auf die systemische Hämodynamik ausüben (*Weinberger, 2001*) und möglicherweise sogar eine systemische Hypotension verursachen könnte (*Henrichsen, 1996; Quezado, 2000*).

Ob inhalatives Stickoxid einen Einfluss auf die zerebrale Hämodynamik ausübt, wird kontrovers diskutiert. Neben einer direkten Wirkung können hier möglicherweise die Bindung an Plasmaproteine mit sekundärer Freisetzung von NO in der Peripherie oder ein indirekter Effekt infolge Veränderungen der systemischen Hämodynamik oder der Blutgase eine Rolle spielen (*Van Bel, 1988*).

Hinweise auf einen Effekt auf die zerebrale Mikrozirkulation geben EEG-Veränderungen (*Moenkhoff, 1998*), neurotoxische Effekte (*Tsai, 1995*) und eine erhöhte Inzidenz von abnormem Verhalten und gestörten Lernprozessen (*Groll-Knapp, 1988*), die nach der NO-Inhalation beobachtet werden konnten. Auch das Auftreten von intrakraniellen Hämorrhagien bei Frühgeborenen (*Van Meurs, 2005*) bzw. Hämatomen im Tiermodell (*Rees, 2007*) konnte nach Applikation von iNO beobachtet werden.

Wenige Studien beschäftigten sich bislang mit den direkten Auswirkungen von iNO auf die großen zerebralen Gefäße bzw. den zerebralen Blutfluss (CBF). Bei einer Studie mit acht fetalen Schafen stellten Rosenberg und Kollegen nach Gabe von 20 ppm iNO keine Veränderung des mittels radiomarkierter Mikrosphären gemessenen CBF fest (*Rosenberg, 1995*). Auch bei 15 neugeborenen Ferkeln mit hypoxieinduzierter pulmonaler Hypertonie (PHT) (*Kusuda, 1999*) und sechs neugeborenen Lämmern mit streptokokkeninduzierter PHT (*Lopes Cardozo, 1996*) zeigte die NO-Inhalation keinen nennenswerten Einfluss auf den CBF, der jeweils anhand von Veränderungen des Karotisblutflusses berechnet wurde. Zu dem gleichen Ergebnis gelangten Vavilala und Kollegen, die die zerebrale Hämodynamik nach iNO-Applikation mithilfe von transkranialer Dopplersonographie (TCD) und gleichzeitiger Messung der jugulären Sauerstoffsättigung bei einem Kind mit traumatischer Hirnschädigung untersuchten (*Vavilala, 2001*).

Entgegen dieser Ergebnisse fiel bei der ersten Studie mit Neugeborenen und PHT unterschiedlicher Ätiologie die Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media (CBFV) nach Gabe von 10-20 ppm iNO um durchschnittlich 30% ab (*Day, 2001*).

Auch in der bislang einzigen Nahinfrarotspektroskopiestudie zu diesem Thema wurde bei sieben narkotisierten Schweinen bereits nach einer Gabe von 5 ppm iNO eine Zunahme des zerebralen Blutvolumens (CBV) nachgewiesen, während der CBF hingegen unverändert blieb (*Kuebler, 2003*). Die Berechnung des CBF erfolgte anhand eines intravenös applizierten Indozyanin-Grün-Bolus, dessen Passage durch den zerebralen Gefäßkreislauf nahinfrarotspektroskopisch sichtbar gemacht werden kann (*Kuebler, 1998*). Als Berechnungsgrundlage für das CBV diente der gemessene Tissue Hemoglobin Index (THI), der sich in zerebrovaskulären Reaktionstests als zuverlässiger Indikator für das Blutvolumen erwiesen hat (*Totaro, 1998*).

1.1.2 Biologische Eigenschaften und Effekte von Stickoxid im Gehirn

1980 konnten Furchgott und Zawadzki nachweisen, dass Endothelzellen nach Stimulation durch Acetylcholin eine gefäßerweiternde Substanz freisetzen (*Furchgott, 1980*). Dieser sogenannte Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) erwies sich als Schlüsselmolekül bei der endothelvermittelten Regulation des Gefäßtonus zahlreicher arterieller und auch venöser Gefäßabschnitte. Einige Jahre später wurde EDRF als Stickoxid identifiziert (*Ignarro, 1987*).

Die vasodilatierende Wirkung von NO erfolgt durch Aktivierung der Guanylatzyklase, welche die Umwandlung von Guanosin-5-Triphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert. Dieses fungiert als Second Messenger für viele verschiedene Zelltypen: neben der Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen vermitteln die cGMP-abhängigen Proteinkinasen auch eine Hemmung der Leukozytenadhäsion und -migration (*Kubes, 1991*),

der Plättchenadhäsion und -aktivierung (*Moncada, 1991*) und der Zellproliferation (*Leopold, 1997*).

In Abbildung 1 ist der NO-cGMP-Stoffwechselweg auf zellulärer Ebene graphisch dargestellt.

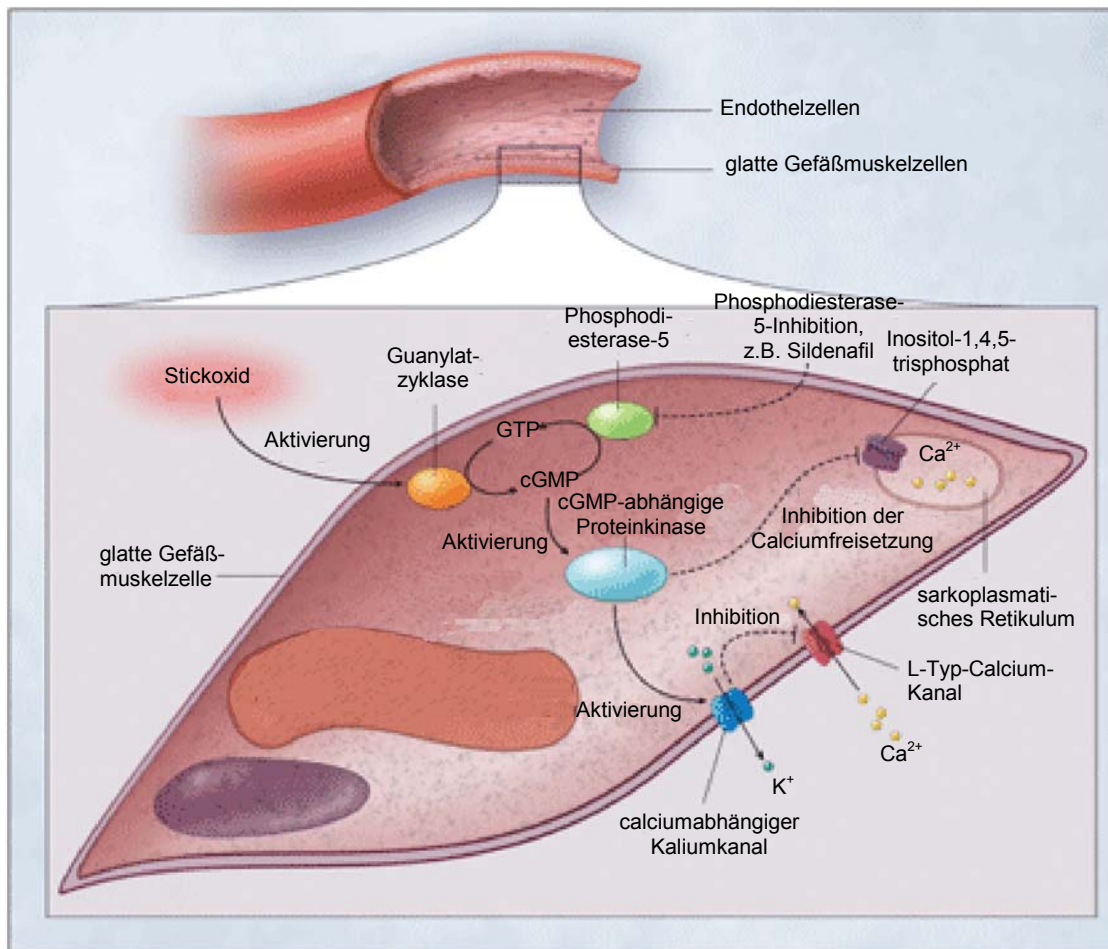


Abb. 1. Der NO-cGMP-Stoffwechselweg auf zellulärer Ebene: durch Aktivierung der Guanylatzyklase bewirkt NO eine Steigerung des cGMP-Spiegels. Die aktivierten cGMP-abhängigen Proteinkinasen inhibieren die Calciumfreisetzung, woraus eine Dilatation der Gefäßmuskelzelle resultiert (*modifiziert nach Griffiths, 2005*).

Es wurden verschiedene Isoformen der NO-Synthase (NOS) identifiziert und nach dem Gewebe, in dem sie erstmals gefunden wurden, der Regulation ihrer Aktivität und ihrem Substrat-Inhibitor-Profil klassifiziert. Grundsätzlich werden eine konstitutive, eine induzierbare und eine neuronale NOS unterschieden. Die NOS-Isoformen werden im Gefäßendothel, in Epithelzellen, Nervenzellen, glatten Gefäßmuskelzellen und Entzündungszellen exprimiert (*Michel, 1997*).

NO ist in weitem Ausmaß an der physiologischen Regulation der zerebralen Gefäße beteiligt. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Mono-L-Arginin, der Ausgangsstoff aus dem die NOS das Stickoxid produziert, in den zerebralen Arteriolen von Ferkeln als vasodilatierende Substanz fungiert (*Busija, 1990*) und dass NO an der Vasodilatation der zerebralen Arterien von

Kühen beteiligt ist (Gonzalez, 1991). Die Inhibition der NOS führte zu einer Hemmung der acetylcholininduzierten Vasodilatation bei Katzen (Wei, 1992) und zu einer Abnahme des CBF (Prado, 1992) bzw. einer Beeinflussung der unteren Autoregulationsgrenze (Jones, 1999) bei Ratten.

Die endotheliale NOS, die hauptsächlich für die Aufrechterhaltung des Basaltonus verantwortlich ist, wird durch einen Anstieg des intrazellulären Calciums stimuliert und durch einen negativen Feedbackmechanismus gehemmt. Möglicherweise entstammt ein Teil des basal freigesetzten Stickoxids im Gehirn auch Gliazellen oder Neuronen (Toda, 1993). Als gesichert gilt die Freisetzung von NO aus Neuronen nach der Aktivierung von Glutamatrezeptoren (Garthwaite, 1991), was einen Hinweis auf die potentielle Rolle von Stickoxid als „Vermittler“ zwischen CBF und Gehirnmetabolismus gibt (Goadsby, 1992).

In-vitro-Studien unter Verwendung von NO-Synthase-Inhibitoren, künstlicher Endothelschädigung oder lokaler Nitritmessung konnten den NO/cGMP-Stoffwechselweg mit konsekutiver Vasodilatation vor allem an den großen Gehirnarterien nachweisen. Aber auch die Dilatation in der Mikrozirkulation infolge von Stimulation durch Acetylcholin, Serotonin, Faktor P und ADP verläuft über den Zwischenschritt NO (Faraci, 1994). Auch die Vasodilatation infolge Hyperkapnie (Iadecola, 1992) und die Vasokonstriktion infolge Hyperoxie erfolgen wahrscheinlich NO-abhängig (Demchenko, 2002).

In Abbildung 2 sind die komplexen Funktionen von NO innerhalb des zerebralen Stoffwechsels im Überblick dargestellt.

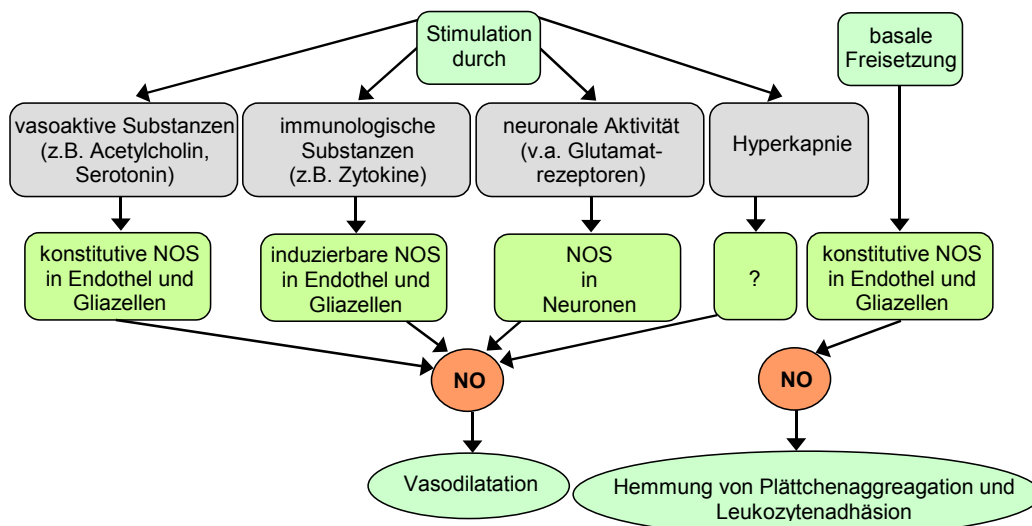


Abb. 2. NO im Gehirn: Regulation und Funktionen.

Die Halbwertszeit von NO beträgt nur einige wenige Sekunden (Kelm, 1988). Die Inaktivierung erfolgt hauptsächlich durch Bindung an die Häm-Untereinheit des Hämoglobins (Hb) unter Bildung von Methämoglobin und Nitrat (NO_3^-) (Griffiths, 2005). Ein weiterer

Metabolisierungsweg besteht in der reversiblen Reaktion mit Plasmathiolen (z.B. Albumin, Hämoglobin) (*Stamler, 1992*). Die daraus entstehenden S-Nitrosothiole können ebenfalls wichtige Funktionen bei der Vasodilatation, der Plättchenaggregation oder sogar der Sauerstofffreisetzung aus Erythrozyten übernehmen (*Ignarro, 1981; Singel, 2005*).

Während einer Inhalation werden etwa 90% des eingeatmeten NO resorbiert. Fast 70% des inhalierten Gases erscheinen innerhalb von 48 Stunden als NO_3^- im Urin (*Young, 1996*). Die restlichen 30% werden von den Speicheldrüsen als Nitrit (NO_2^-) in der Mundhöhle freigesetzt. Ein Teil des NO_2^- wird im Magen wiederum zu Stickstoff umgewandelt, ein anderer im Darm zu Ammoniak und Harnstoff abgebaut (*Yoshida, 1987*).

1.2 Sildenafil

1.2.1 Der Einfluss von Sildenafil auf die zerebralen Gefäße

Ein neuer pharmakologischer Ansatz, die endogene NO-Konzentration zu erhöhen bzw. Effektivität und Wirkungsdauer des exogen zugeführten NO zu steigern, ist die Verwendung von Phosphodiesteraseinhibitoren. Die Gruppe der Phosphodiesterasen (PDE) baut mittels Hydrolyse den Second Messenger cGMP ab, so dass ihre Inhibition durch eine Steigerung des cGMP-Spiegels wiederum eine Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt (*Corbin, 1999*).

Sildenafil, ein selektiver Hemmstoff der für cGMP spezifischen Phosphodiesterase vom Typ 5 (PDE-5), zeigte bei der Behandlung von Erwachsenen mit PHT unterschiedlicher Genese (*Galie, 2005*) und bei Kindern mit postoperativer PHT bei angeborenen Herzfehlern (*Schulze-Neick, 2003*) ebenfalls vielversprechende Ergebnisse und ist inzwischen als Revatio® zur Therapie der PHT zugelassen.

Aufgrund des breiten Verteilungsmusters der PDE-5 bzw. aufgrund seiner geringen Bindungsaffinität für andere PDE-Isoenzyme könnte Sildenafil auch Einfluss auf die zerebrale Hämodynamik ausüben. Bekannte zerebrale Nebenwirkungen der Sildenafiltherapie sind Kopfschmerzen, transiente Amnesien, TIA bzw. Stroke und intrazerebrale Hämorrhagien (*Buxton, 2001; Monastero, 2001; Morgan, 2001; Diomed, 2005*).

Tatsächlich wurden die PDE-Subtypen 1, 3, 4 und 5 in den zerebralen Gefäßen in zahlreichen tierexperimentellen Studien mithilfe einer durch selektive Inhibitoren verursachten Vasodilatation nachgewiesen (*Parfenova, 1993; Willette, 1997; Kruuse, 2001*). Die PDE-5-Inhibition bewirkte in bestimmten Gehirnarealen eine Steigerung des cGMP-Spiegels (*Van Staveren, 2001; Zhang, 2005*), eine Induktion der Neurogenese und eine Reduktion neurologischer Defizite (*Zhang, 2002*).

Inzwischen konnte die PDE-5 auch in der menschlichen mRNA der Zerebralarterien nachgewiesen und ein entsprechender vasodilatatorischer Effekt von Sildenafil in vitro aufgezeigt werden (*Kruuse, 2005*).

Die subkutane Applikation von 10 mg/kg Sildenafil führte bei Ratten nach embolischem Stroke zur Angiogenese und zu einer Steigerung des mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) gemessenen CBF in der ischämischen Region (*Li, 2007*). Auch bei nichtischämischen Ratten wurde ein vorübergehender Anstieg des CBF nach Sildenafilgabe beobachtet (*Zhang, 2002*), sowie eine Relaxation an der isolierten Basilararterie von Kaninchen (*Salom, 2006*).

Für mehrere PDE-Inhibitoren wurde bei Studien mit gesunden Probanden bereits eine gefäßerweiternde Wirkung an den zerebralen Gefäßen nachgewiesen: Dipyridamol, einen nichtselektiven PDE-5-Inhibitor (*Kruuse, 2000*), Papaverin (nichtselektiv) (*McHenry, 1983*), Nimodipin (PDE-1) (*Schmidt, 1990*) und Olprinon (PDE-3) (*Yu, 2000*).

In klinischen Studien wurde der Einfluss von Sildenafil auf die zerebralen Gefäße bisher kaum untersucht. Kruuse und Kollegen konnten nach der oralen Gabe von 100 mg Sildenafil bei 10 gesunden Probanden keine Veränderungen des CBF, der CBFV und dem Durchmesser der Arteria temporalis feststellen, jedoch kam es zum Auftreten von Kopfschmerzen (*Kruuse, 2002*). Die Messungen erfolgten 15-minütlich mithilfe der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und der TCD. Bei einer weiteren Studie mit sechs gesunden Erwachsenen zeigten sich nach Sildenafilapplikation ebenfalls keine Veränderungen der CBFV (*Arnavaz, 2003*).

Auch Diomedi bzw. Rosengarten und Kollegen konnten diese Ergebnisse hinsichtlich der CBFV bestätigen, demonstrierten jedoch eine verbesserte zerebrale Endothelfunktion (*Diomedi, 2005*) bzw. eine verbesserte neurovaskuläre Kopplung nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg Sildenafil (*Rosengarten, 2006*).

1.2.2 Die Pharmakologie der Phosphodiesteraseinhibitoren

Zum jetzigen Zeitpunkt sind 11 PDE-Isoenzyme bekannt, von denen bislang sechs näher charakterisiert worden sind (*Lodato, 2001*). Die PDE-5 wird in hoher Konzentration in der glatten Gefäßmuskulatur des Corpus Cavernosum und der Lunge gefunden, tritt aber auch in Thrombozyten, Skelettmuskulatur und viszeraler glatter Muskulatur auf (*Wallis, 1999*). Neben ihrer gefäßerweiternden Wirkung üben PDE-5-Inhibitoren möglicherweise auch einen antiproliferativen Effekt auf die pulmonalen Gefäßmuskelzellen aus, was ihr therapeutisches Potential bei der Behandlung der PHT noch verstärken würde (*Tantini, 2005*).

Eine Übersicht über sechs der 11 PDE-Isoenzyme gibt Tabelle 1.

Tab. 1. Klassifizierung und Gewebeverteilung der 6 bislang näher charakterisierten PDE-Isoenzyme. Sildenafil besitzt eine hohe Selektivität für die PDE-5, ersichtlich aus der niedrigen IC_{50} – der Konzentration, die notwendig ist, um 50% der Enzymaktivität zu hemmen (Wallis, 1999; Omori, 2007).

Isoenzym	Substrat	Gewebeverteilung	IC_{50} [nM] – Sildenafil
PDE-1	cGMP>cAMP	Gehirn, Herz, Niere, Leber, Skelettmuskulatur, glatte Muskulatur, Hoden	280
PDE-2	cGMP, cAMP	Adrenaler Kortex, Gehirn, Corpus Cavernosum, Herz, Niere, Leber	68000
PDE-3	cAMP, cGMP	Corpus Cavernosum, Herz, Thrombozyten, glatte Muskulatur, Leber, Niere	16200
PDE-4	cAMP	Niere, Lunge, Mastzellen, Herz, Skelettmuskulatur, glatte Muskulatur	7200
PDE-5	cGMP	glatte Muskulatur, Thrombozyten, Skelettmuskulatur, Zerebellum	3,5
PDE-6	cGMP	Retina	34

Bei oraler Applikation wird Sildenafil zu ca. 90% resorbiert, wobei die absolute Bioverfügbarkeit aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Effektes lediglich etwa 40% beträgt (Muirhead, 1996). Bei intravenöser Applikation betragen das Verteilungsvolumen 1,2 l/kg und die Plasmaclearance 6 ml/min/kg mit einer daraus resultierenden Halbwertszeit von 2,4 Stunden (Walker, 1999). Der Vergleich der maximalen Plasmakonzentrationen nach oraler und intravenöser Applikation zeigte, dass eine intravenöse Dosis von 80 mg Sildenafil einer oralen von 200 mg entspricht (Jackson, 1999). Sildenafil und sein N-desmethylierter Hauptmetabolit liegen beide – unabhängig von ihrer Gesamtkonzentration – zu ca. 96% an Plasmaproteine gebunden vor. Die In-vitro-Wirksamkeit des Metaboliten beträgt ca. 50% der Muttersubstanz. Sildenafil wird überwiegend hepatisch durch die mikrosomalen Isoenzyme CYP 3A4 (Hauptweg) und CYP 2C9 (Nebenweg) metabolisiert, wobei das PDE-Affinitätsprofil der bislang 17 bekannten Metaboliten dem von Sildenafil ähnelt. Weniger als 1% der verabreichten Dosis werden als unverändertes Sildenafil ausgeschieden, die Metaboliten werden zu ca. 80% biliär und zu ca. 14% renal ausgeschieden (Walker, 1999).

1.3 Die zerebrale Gefäßregulation bei Kindern

1.3.1 Allgemeine Physiologie

Das Gehirn ist eines der stoffwechselaktivsten Organe des menschlichen Körpers. Obwohl sein Gewicht nur etwa 2% des Körpergewichtes ausmacht, werden für seine Durchblutung ca. 15% des Herzzeitvolumens und für seinen Metabolismus etwa 20% des dem Körper zur Verfügung stehenden Sauerstoffs benötigt (Schell, 1993). Der globale zerebrale Blutfluss beträgt etwa 50 ml/100g/min – 80% hiervon versorgen die graue, 20% die weiße Substanz (Drummond, 1990).

Das zerebrale Sauerstoffangebot beläuft sich also auf ca. 10 ml/100g/min, wohingegen der Verbrauch unter physiologischen Bedingungen nur etwa 3-5 ml/100g/min beträgt.

Die Regulation der zerebralen Durchblutung ist ein multifaktorielles Geschehen, wobei die Anteile der einzelnen Einflussfaktoren bei Kindern zum Teil anders gewichtet sind, als bei Erwachsenen. Wie beim Erwachsenen ist auch beim Kind die Haupteinflussgröße des CBF die zerebrale metabolische Rate (CMR). Eine Proportionalität zwischen CBF und lokalem Glukosemetabolismus kann bereits bei neugeborenen Welpen, deren Gehirn weitaus unreifer als das des menschlichen Neugeborenen ist, nachgewiesen werden (*Greisen, 1997*). Außerdem konnte festgestellt werden, dass der CBF bei frühgeborenen Kindern im wachen Zustand höher ist als im Schlaf (*Greisen, 1985*). Man nimmt an, dass diese Fluss-Metabolismus-Kopplung, deren exakter Mechanismus noch weitgehend unklar ist, beim Menschen spätestens bis zur 32. Gestationswoche ausgebildet ist.

1948 wurde erstmals von Kety und Schmidt ein durch Hyperventilation induzierter Abfall des CBF bei gesunden Erwachsenen beschrieben (*Kety, 1948*). Anhand zahlreicher Studien wurde deutlich, dass Kohlendioxid (CO_2) eine Hauptrolle bei der zerebralen Vasodilatation spielt. Die CO_2 -Reaktivität, die beim Erwachsenen in einer 25-30%igen Änderung des CBF pro kPa Abweichung des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO_2) besteht (*Hauge, 1980*), ist beim Neugeborenen geringer ausgeprägt (*Wyatt, 1991*). Die Gründe hierfür – noch nicht bis ins Detail geklärt – liegen zum einen darin, dass die mit der Hyperkapnie einhergehende Azidose beim Erwachsenen eine stärkere Dilatation der Gehirnarterien verursacht als beim Neugeborenen, zum

anderen spielen möglicherweise altersabhängige Veränderungen des Hämatokritgehaltes eine Rolle. Bei chronischer Änderung des pCO_2 kehrt der CBF parallel mit der Normalisierung des Liquor-pH-Wertes innerhalb weniger Stunden auf seine Ausgangswerte zurück (*Lassen, 1974*). Während der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) bei Normoxie keinen nennenswerten Einfluss auf die Regulation des CBF hat, kommt es bei einer stark ausgeprägten Hypoxämie ab Werten von etwa 50 mmHg ebenfalls zu einer Gefäßerweiterung mit bis zu dreifach erhöhtem CBF und gesteigerter Sauerstoffextraktion (*Lassen, 1976*).

Eine ausgeprägte Hyperoxämie hingegen bewirkt einen Abfall des CBF: bei Messungen mithilfe der Venenverschlussplethysmographie induzierte die Ventilation mit 100% Sauerstoff bei 12 gesunden Frühgeborenen einen Abfall des CBF um 15% (*Leahy, 1980*). Während der Abfall des CBF bei Neugeborenen den Anstieg des arteriellen Sauerstoffgehaltes übersteigt, scheint

Tab. 2. Wichtige physiologische Parameter und ihre Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss.

Variable	CBF
↓ pCO_2	↓
↑ pCO_2	↑
↓ pO_2 (< 50 mmHg)	↑
↑ pO_2	↓
↓ Blutviskosität	↑
MAP (60-160 mmHg)	↔
↑ ICP	↓
↑ CVP	↓

sich die zerebrale Hämodynamik im reifen Gehirn proportional zum Blutsauerstoffgehalt zu verändern (*Shinozuka, 1989*). Dies beruht wahrscheinlich auf der bei Früh- und Neugeborenen ausgeprägteren Gefäßsensitivität für Sauerstoff.

Weitere Faktoren, die zu einem Absinken des CBF führen, sind ein Temperaturabfall (*Croughwell, 1992*) und starke Veränderungen des intrakraniellen (ICP) oder des zentralvenösen Drucks (CVP) (*Schell, 1993*). Ein Abfall der Blutviskosität hingegen bewirkt einen Anstieg des CBF (*Hudak, 1986*) (siehe Tabelle 2).

Ein weiterer essentieller Bestandteil der zerebralen Gefäßregulation ist die zerebrale Autoregulation, definiert als Fähigkeit, eine konstante zerebrale Perfusion unabhängig von Änderungen des zerebralen Perfusionsdrucks aufrechtzuerhalten. Die Grenzen des Blutdrucks, zwischen denen die Gehirndurchblutung konstant gehalten wird, liegen beim Erwachsenen zwischen einem mittleren systemarteriellen Druck (MAP) von 60 und 160 mmHg (*Paulson, 1990*) und beim Neugeborenen – entsprechend dem niedrigeren physiologischen Perfusionsdruck – zwischen 30 und 70 mmHg (*Greisen, 1997*). Auch wenn eine genaue Determinierung der Grenzen aufgrund der Schwierigkeit einer kontrollierten Manipulation des Blutdrucks nicht möglich ist, lassen sämtliche Studien darauf schließen, dass die autoregulative Funktion beim gesunden Neugeborenen bereits voll ausgebildet ist (*Pryds, 1990; Greisen, 1997*).

1.3.2 Die Auswirkungen des kardiopulmonalen Bypass auf die zerebrale Durchblutung

Während die Häufigkeit neurologischer Komplikationen nach pädiatrischen Herzoperationen in früheren Jahren mit bis zu 25% angegeben wurde (*Austin, 1997*), konnte sie inzwischen aufgrund des verbesserten perioperativen Managements auf 1-2% gesenkt werden (*Menache, 2002*). Neben akuten Komplikationen finden deshalb zunehmend entwicklungsneurologische Verzögerungen oder Verhaltensauffälligkeiten im Langzeitverlauf Beachtung. Nicht selten führt eine im postoperativen Intervall auftretende kognitive Dysfunktion zu langfristigen neurologischen Beeinträchtigungen, die sich sowohl auf kognitiver, sprachlicher, visuell-räumlicher oder motorischer Ebene abspielen bzw. sich als Hyperaktivitätssyndrom oder Konzentrationsschwäche äußern können (*Wernovsky, 2005*). Neben präoperativen Malformationen, einer perioperativen Hypoxämie, dem Low Cardiac Output und dem hypothermen Kreislaufstillstand ist die durch den kardiopulmonalen Bypass (CPB) verursachte Endothelschädigung, die sich nicht nur in der pulmonalen, sondern auch in der zerebralen Mikrozirkulation beobachten lässt (*Taylor, 1998*), eine mögliche Ursache für das Entstehen dieser neurologischen Auffälligkeiten (*Williams, 2007*).

Studien zu diesem Thema wurden bislang fast ausschließlich während der Operation durchgeführt, so dass das Verhalten des CBF und assoziierte zerebrale Regulationsvorgänge im postoperativen Intervall zum jetzigen Zeitpunkt nur schlecht untersucht sind.

Floyd und Kollegen konnten jedoch bei einer Untersuchung von 12 Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff einen für mindestens eine Woche andauernden gesteigerten CBF nachweisen (Floyd, 2003). Obwohl dieser wahrscheinlich in erster Linie als Folge der postoperativen Anämie zu werten ist, war sein Ausmaß derart ausgeprägt, dass noch weitere ursächliche Faktoren für sein Auftreten in Betracht gezogen werden müssen.

1.4 Monitoring der zerebralen Hämodynamik

1.4.1 Überblick

Aufgrund des Rückgangs der perioperativen Mortalität bei der Korrektur angeborener Herzfehler ist die Erkennung und Behandlung sekundärer Langzeitschäden als Folge des chirurgischen Eingriffs – insbesondere hinsichtlich des neurologischen Outcomes – zum wichtigen Bestandteil bei der Versorgung der betroffenen Patienten geworden. Wichtig für die Neuroprotektion ist ein neurologisches Monitoring, welches einfach zu handhaben ist und verlässlich und reproduzierbar zerebrale Auffälligkeiten entdeckt.

Mehrere Methoden zur Messung der zerebralen Hämodynamik haben sich in den letzten Jahren etabliert. Einen Überblick über die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden gibt Tabelle 3.

Tab. 3. Vor- und Nachteile der verschiedenen Neuroimagingverfahren.

Methode	Vorteile	Nachteile
PET	<ul style="list-style-type: none"> • hohe räumliche Auflösung • präzise Erfassung funktioneller Veränderungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Strahlenbelastung • hohe Kosten • geringe zeitliche Auflösung • geringe Verfügbarkeit
MRT	<ul style="list-style-type: none"> • sehr hohe räumliche und zeitliche Auflösung 	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Kosten • hoher technischer Aufwand
TCD	<ul style="list-style-type: none"> • Nichtinvasivität • kontinuierliches Monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> • Expertise notwendig • Dateninterpretation schwierig • keine quantitative Messung
NIRS	<ul style="list-style-type: none"> • Nichtinvasivität • kontinuierliches Monitoring • geringe Kosten • einfache Handhabung • sehr hohe zeitliche Auflösung 	<ul style="list-style-type: none"> • keine quantitative Messung • Dateninterpretation schwierig
¹³³Xenon-Technik	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Präzision 	<ul style="list-style-type: none"> • Strahlenbelastung • Störanfälligkeit • nur Erfassung des globalen CBF möglich
SPECT	<ul style="list-style-type: none"> • hohe räumliche Auflösung • gute Verfügbarkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Strahlenbelastung • geringe zeitliche Auflösung

Ein wichtiger Ansatz für ein erfolgreiches neurologisches Monitoring ist die Multimodalität, welche die Methoden nicht als kompetitive, sondern sich ergänzende Untersuchungen bewertet, die jeweils unterschiedliche Aspekte der neurologischen Funktion erfassen. Es konnte gezeigt werden, dass die intraoperative Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), der TCD und des EEG die Rate neurologischer Komplikationen bei korrekter Behandlung des detektierten Ereignisses um bis zu 75% senkt (*Austin, 1997*). Basierend auf diesen Untersuchungen entwickelten Andropoulos und Kollegen einen Algorithmus, dessen Anwendung zur signifikanten Verbesserung des neurologischen Outcomes pädiatrischer Patienten nach Kardiochirurgie führen kann (*Andropoulos, 2004*).

1.4.2 Die Nahinfrarotspektroskopie

Die NIRS bietet die Möglichkeit, Veränderungen der zerebralen Hämodynamik nichtinvasiv, kontinuierlich, kostengünstig und mit geringem technischem Aufwand direkt am Patientenbett zu messen. Die gemessenen Veränderungen des oxygenierten, des desoxygenierten und des totalen Hämoglobins, sowie die Veränderungen des Redoxzustandes der Cytochromoxidase ermöglichen Aussagen über den Oxygenierungszustand des Gehirns und die neurovaskuläre

Kopplung und können zur sekundären Berechnung des CBF und des CBV herangezogen werden.

Die NIRS findet Anwendung zur Messung der zerebralen Oxygenierung während CPB bei Erwachsenen (*McCormick, 1991*) und bei Kindern (*Kurth, 1995; Abdul-Khaliq, 2002; Redlin, 2006; Scholl, 2006*) und ermöglicht ein kontinuierliches zerebrales Monitoring auf der neonatologischen Intensivstation (*Adcock, 1999*). Auch wenn die Überwachung nicht durch die Messung absoluter Werte gelingt, so eignet sich die NIRS doch als Trendmonitor, Veränderungen der venösen Oxygenierung anzuzeigen (*Weiss, 2005; Dullenkopf, 2007*). Es konnte nachgewiesen werden, dass die NIRS Veränderungen der zerebralen Hämodynamik infolge Hyperkapnie (*Wyatt, 1991*) und nach Applikation von Indomethacin (*Edwards, 1990*) bzw. Surfactant (*Edwards, 1992*) erfasst. Weitere Studien untersuchten den Einsatz der NIRS während Karotisendarterektomie (*Samra, 1996*), Anästhesieeinleitung (*Lovell, 1997*), zur Detektion intrakranieller Hämatome (*Gopinath, 1993*) und zur Erfassung der zerebrovaskulären Reservekapazität (*Smielewski, 1995*). Auch zur funktionellen Untersuchung des Gehirns findet die NIRS zunehmend Anwendung. So konnte eine zerebrale Aktivierung nach kognitiven (*Villringer, 1993*), motorischen (*Obrig, 1996*), visuellen (*Kato, 1993*) und komplexen psychomotorischen (*Okada, 1993*) Stimuli detektiert werden.

Die Validität der NIRS wurde in zahlreichen Studien durch Vergleiche mit der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis überprüft (*Daubeney, 1996; Nagdyman, 2005*). Untersuchungen zeigten eine positive Korrelation zwischen pCO₂-induzierten Veränderungen des mithilfe der ¹³³Xenon-Technik gemessenen CBF und dem mit der NIRS gemessenen CBV (*Pryds, 1990*) bzw. CBF (*Bucher, 1993*). Valide Übereinstimmungen konnten außerdem bei Vergleichen mit der Venenverschlussplethysmographie am Unterarm (*Edwards, 1993*) und mit der dopplersonographischen Messung der CBFV (*Williams, 1994*) aufgezeigt werden.

2. Fragestellung

Die Medikamente iNO und Sildenafil werden innerhalb der Kinderkardiologie zur Behandlung der postoperativen pulmonalarteriellen Hypertonie mit zunehmendem Erfolg eingesetzt, die alveolare Hyperoxygenierung kommt als intensivmedizinische Behandlungsoption ebenfalls häufig zur Anwendung. Neben den therapeutischen Effekten lassen sich aufgrund ihres jeweiligen pharmakologischen Profils sowohl direkte, als auch indirekte Auswirkungen der beiden Medikamente bzw. des Sauerstoffs auf die zerebrale Hämodynamik nicht ausschließen. Insbesondere der vorausgegangene kardiochirurgische Eingriff mag dabei von großer Bedeutung sein.

Ziel dieser Arbeit war es, einen Diskussionsbeitrag hinsichtlich folgender Fragestellungen zu leisten:

- 1. Spiegelt sich die gesteigerte Blutoxygenierung in einem mithilfe der NIRS gemessenen Anstieg der zerebralen Oxygenierungsparameter wider?**
- 2. Führt die Therapie mit inhalativem Stickoxid und/oder mit intravenösem Sildenafil zu Veränderungen der zerebralen Hämodynamik?**
- 3. Sind diese mit den pharmakologischen Wirkmechanismen der beiden Medikamente vereinbar?**
- 4. Lassen sich anhand der Erfassung diverser systemischer hämodynamischer Parameter direkte von indirekten Effekten abgrenzen?**

3. Methodik

3.1 Patienten und Studiendesign

Die Daten wurden innerhalb einer prospektiven, kontrollierten, nicht-randomisierten Studie erhoben. Neben den Messungen der zerebralen Oxygenierung erfolgte eine Evaluierung der Auswirkungen von iNO und Sildenafil auf den pulmonalen Gefäßwiderstand.

Nach Vorliegen eines positiven Votums der zuständigen Ethikkommission wurde im Februar 2002 mit dem Patienteneinschluss begonnen. Die Rekrutierungsphase dauerte bis einschließlich Juni 2002. Alle konsekutiven Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums am Deutschen Herzzentrum Berlin operiert worden sind und die in Tabelle 4 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten bzw. nicht erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Tab. 4. Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Vorstellung zur Korrekturoperation eines einfachen kongenitalen Vitiums • Vorliegen einer postoperativen pulmonalarteriellen Hypertonie mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck größer 25 mmHg • Patientenalter: 0-4 Jahre • Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung nach Aufklärung 	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenerkrankungen, andere als pulmonalarterielle Hypertonie • zerebrale Erkrankungen • Übersteigen des mittleren pulmonalarteriellen Drucks von mehr als 75% des mittleren systemarteriellen Drucks • hämodynamische oder respiratorische Instabilität vor Beginn der Messung

3.2 Studienprotokoll

3.2.1 Vorbereitung

Am Vortag der Operation wurden die Eltern über die Studie aufgeklärt. Mit ihrer Unterschrift gaben sie die Einwilligung zur Studienteilnahme ihres Kindes. Bei sämtlichen Patienten erfolgte eine Korrekturoperation des die pulmonale Hypertonie verursachenden Herzfehlers.

Während der Operation erfolgte die Einlage eines Pulmonalarterien- und eines linksatrialen Katheters. Unmittelbar nach Beendigung der chirurgischen Prozedur wurden die Patienten intubiert und beatmet auf die Intensivpflegestation verlegt.

Die Grundversorgung und die intensivmedizinische Therapie wurden nach hausinternem Standard durchgeführt. Die Sedierung wurde mit der kontinuierlichen Infusion von Fentanyl (4-20 µg/kg/h) und Midazolam (0,4-2 µg/kg/min) aufrechterhalten. Die Gabe von NO-haltigen Medikamenten bzw. PDE-Inhibitoren (außerhalb der Studienmedikation) wurde strengstens vermieden, die sonstige Begleitmedikation wurde während der gesamten Messung unverändert beibehalten. Blutverdünnende oder –ersetzende Maßnahmen wurden während des gesamten Zeitraums der Untersuchung ebenfalls keine durchgeführt.

Nach Anfertigung einer Röntgenthoraxaufnahme und Durchführung einer echokardiographischen Untersuchung zum Ausschluss residueller Shunts wurde bei stabiler kardiorespiratorischer Lage 30-90 Minuten nach Erreichen der Intensivstation mit den Messungen begonnen.

3.2.2 Stufenplan

Die Messung der zerebralen Oxygenierung erfolgte während folgender acht Teststufen:

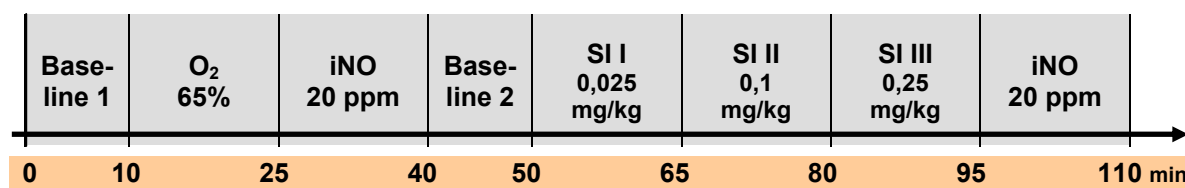


Abb. 3. Stufenplan. Insgesamt acht Stufen wurden durchgeführt – zwei 10-minütige Baselines und sechs 15-minütige Medikamentenstufen. iNO: inhalatives Stickoxid; SI: intravenöses Sildenafil.

Die erste 10-minütige Baseline repräsentiert die Ausgangsverhältnisse bei stabiler Lage und einer Sauerstoffkonzentration im Inspirationsgas von 21-25%. Die folgenden Medikamentenstufen dauerten jeweils 15 Minuten.

In der zweiten Teststufe wurde die Sauerstoffkonzentration auf 65% erhöht, um eine alveolare Hyperoxygenierung zu induzieren. Diese Sauerstoffkonzentration wurde während des gesamten weiteren Verlaufs des Studienprotokolls beibehalten. In Stufe 3 wurden dem Inspirationsgas 20 ppm NO zugefügt.

Es folgte eine weitere 10-minütige Baseline.

Die intravenöse Sildenafilapplikation (Viagra®, Pfizer, Sandwich, UK) erfolgte über einen zentralvenösen Katheter in drei ansteigenden Dosierungen: 0,025 mg/kg, 0,1 mg/kg und 0,25 mg/kg. Zur Herstellung der Infusionslösung wurde das Sildenafilcitrat mit 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt. Um eine schnelle Aufsättigung des Medikaments zu erreichen,

wurden etwa 80% der jeweiligen Dosis über 5 Minuten als Bolus verabreicht, die restlichen 20% über 10 Minuten als Erhaltungsdosis.

Somit ergab sich folgendes Infusionsschema für die drei Sildenafilstufen:

Tab. 5. Infusionsschema. Die Sildenafilcitratlösung wurde in drei aufeinanderfolgenden Stufen in steigender Dosierung intravenös appliziert.

	Dosierung	Bolus	Erhaltungsphase
SI I	0,025 mg/kg	18 ml/h	3 ml/h
SI II	0,1 mg/kg	57 ml/h	10 ml/h
SI III	0,25 mg/kg	99 ml/h	25 ml/h

Nach der Infusion wurde in einer letzten Teststufe die gemeinsame Wirkung von Sildenafil und iNO überprüft. Dazu wurden die Patienten erneut 15 Minuten lang mit 20 ppm iNO ventiliert, während die Wirkung des Sildenafils aufgrund seiner längeren Halbwertszeit noch andauerte. Nach Abschluss des Stufenplans wurden die Messung der zerebralen Oxygenierung beendet, die Sauerstoffzufuhr wieder erniedrigt und die Patienten für weitere 30 Minuten überwacht.

3.3 Nahinfrarotspektroskopie

3.3.1 Physikalische Grundlagen

Sichtbares Licht kann Gewebe nur bis zu einer Dicke von etwa einem Zentimeter durchdringen, da es aufgrund von Absorption und Streuung stark abgeschwächt wird (*Fallon, 1993*). Im Nahinfrarotbereich (750-900 nm) gibt es jedoch ein Spektrum von Wellenlängen, dessen Photonen weniger stark absorbiert werden und die bis zu 4 cm Gewebe transmittieren können. Dies ermöglicht ihnen, tiefere Gewebeschichten, wie zum Beispiel den zerebralen Kortex, zu erreichen (*Delpy, 1988; McCormick, 1992*). Bei Anwendung in biologischen Medien werden die Photonen von spezifischen physiologischen Substanzen, den sogenannten Chromophoren, absorbiert, wodurch sich die Intensität des eingestrahlteten Lichtes verringert. Anhand dieser Lichtabschwächung erfolgt die Berechnung der Chromophorenkonzentrationen. Von besonderem klinischen Interesse sind dabei das intravasale Hämoglobin und die intrazelluläre Cytochrom-c-Oxidase (CytOx), die jeweils ein unterschiedliches Absorptionsspektrum für die oxygenierte und desoxygenierte (Hämoglobin) (siehe Abbildung 4) bzw. die oxidierte und reduzierte (CytOx) Form aufweisen (*Wray, 1988*).

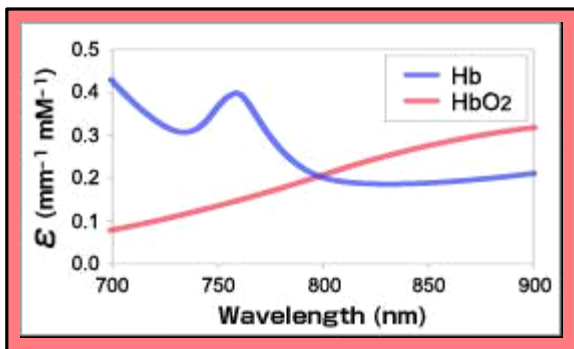


Abb. 4. Die unterschiedlichen Absorptionsspektren für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin (Hamamatsu, Produktinformation).

Die CytOx katalysiert den letzten Schritt der Atmungskette und wird bei dem dabei stattfindenden Elektronentransfer auf Sauerstoff oxidiert. Je mehr Sauerstoff zur Verfügung steht, desto höher ist demnach der Anteil der oxidierten im Vergleich zur reduzierten Form (Brazy, 1991). Der Redoxzustand der CytOx ist somit ein guter Indikator für die zelluläre Sauerstoffverfügbarkeit und Energieproduktion. Hämoglobin liegt im Gehirn in einer Konzentration von 600-1000 mg pro 100 g Gewebemasse vor – ein Vielfaches der Konzentration der CytOx (Ausman, 1993). Obwohl der Absorptionskoeffizient der CytOx in etwa doppelt so groß ist wie der des Hämoglobins, kann das Hämoglobin demnach für den Hauptanteil der Lichtabsorption verantwortlich gemacht werden (Sato, 1976). Da die Validität von In-vivo-Messungen der CytOx mithilfe der NIRS in der Literatur sehr widersprüchlich diskutiert wird (Shadid, 1999), wurde bei dieser Arbeit auf die Auswertung des CytOx-Signals verzichtet.

In einem nichtstreuenden Medium wird das Verhältnis zwischen Lichtabsorption und Chromophorenkonzentration durch das Lambert-Beersche Gesetz beschrieben:

$$E = \log I_0 / I = \alpha \cdot c \cdot d,$$

wobei E die Extinktion bezeichnet, I_0 und I die Intensität des einfallenden bzw. ausfallenden Lichtes, α den molaren Extinktionskoeffizienten, c die Konzentration des jeweiligen Chromophors und d die Schichtdicke (siehe Abbildung 5).

Da biologisches Gewebe ein stark streuendes Medium für Licht ist, müssen in die Berechnung ein Streufaktor B, der die tatsächlich zurückgelegte Wegstrecke eines Photons beschreibt, und ein geometrischer Faktor G, der sich auf die Beschaffenheit des Gewebes und der Optoelektrode bezieht, miteinbezogen werden (Fallon, 1993).

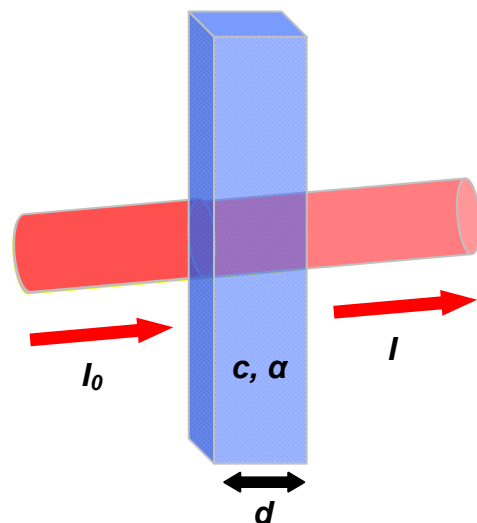


Abb. 5. Graphische Veranschaulichung des Lambert-Beerschen Gesetzes. Das Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen der Lichtabschwächung und der Konzentrationsänderung einer absorbierenden Substanz in einem nichtstreuenden Medium.

Während des Zeitraums einer einzelnen Messung kann der geometrische Faktor G als konstant angenommen werden, so dass sich die Änderung der Chromophorenkonzentration mit der Gleichung

$$\Delta c = \Delta E / \alpha \cdot d \cdot B$$

berechnen lässt (*Elwell, 1994*).

Die Absorptionskoeffizienten für oxygeniertes (O₂Hb) und desoxygeniertes (HHb) Hämoglobin wurden in vitro bei Messungen reiner Hämoglobinlösungen bestimmt (*Wray, 1988*).

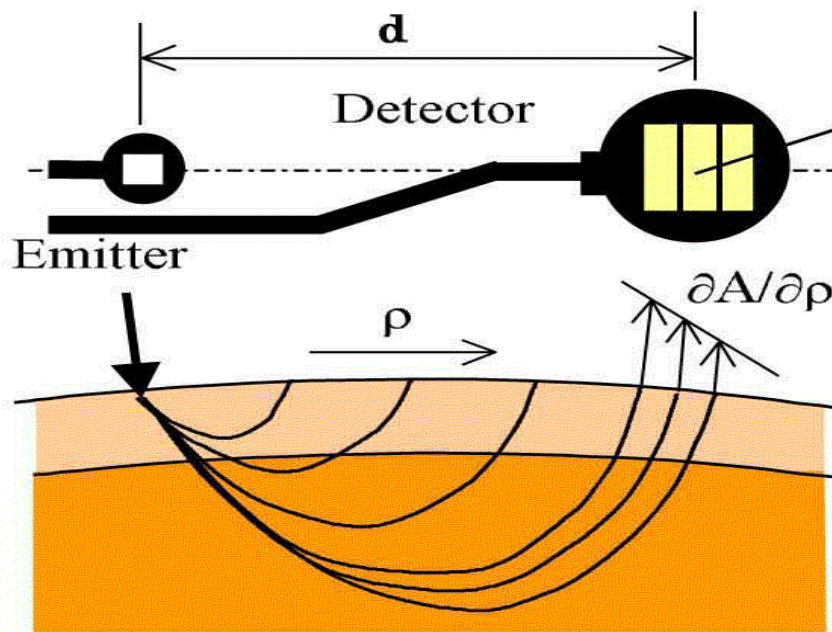
Für den Streuungsfaktor B, der bei den angewandten Berechnungen durch den sogenannten Wegstreckenfaktor (DPF) ausgedrückt wird, wurde nach zahlreichen Studien ein Wert von 5,93 für den Erwachsenenkopf (*Van der Zee, 1992*) und ein Wert von 4,99 für den Neugeborenenkopf festgelegt (*Duncan, 1995*). Dies bedeutet, dass der Weg, den das Licht aufgrund der Streuung zurücklegen muss, beim Erwachsenen 5,93 mal so lang ist, wie die eigentliche gerade Strecke.

Zerebrale Oxymeter der neuen Generation ermöglichen durch die Anordnung dreier Photodioden innerhalb des Detektors eine räumlich auflösende Messung – Spatially Resolved Spectroscopy (SRS). Während die Cytochrom- und die Hämoglobinkonzentrationen mit der mittleren Photodiode nur als relative Abweichungen von einer unbekanntem Baseline gemessen werden können, kann bei Verwendung aller drei Photodioden auch ein absoluter Wert erfasst werden, der sogenannte Tissue Oxygenation Index (TOI). Der TOI repräsentiert das Verhältnis zwischen oxygeniertem und Gesamthämoglobin (tHb) und wird durch die Formel

$$O_2Hb / (O_2Hb + HHb) \cdot 100$$

ausgedrückt. Die räumliche Auflösung basiert auf der Messung des Lichtabschwächungsgrades als einer Funktion des Abstandes zwischen Emitter und den einzelnen Photodioden des Detektors (*Al-Rawi, 2001*). Dadurch gelingt eine Entkopplung von Absorptions- und Streuverlusten und somit eine quantitative Erfassung von Absorptionsveränderungen. Eine detaillierte mathematische Darstellung des verwendeten Algorithmus kann der Arbeit von Suzuki und Kollegen entnommen werden (*Suzuki, 1999*).

Zur Veranschaulichung ist das Prinzip der SRS in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

**Abb. 6.**

Das Prinzip der räumlich auflösenden Spektroskopie. Durch den Einsatz dreier einzelner Detektoren und die Anwendung eines spezifischen Algorithmus (Suzuki, 1999) können die Streuverluste mathematisch erfasst werden. Somit ist die quantitative Messung der Absorptionsveränderungen möglich und ein absoluter Wert – der Tissue Oxygenation Index – kann gewonnen werden (Hamamatsu, Produktinformation).

3.3.2 Das zerebrale Oxymeter NIRO-300

Alle Messungen wurden mit dem zerebralen Oxymeter NIRO-300 (Hamamatsu Photonics, Japan) durchgeführt:

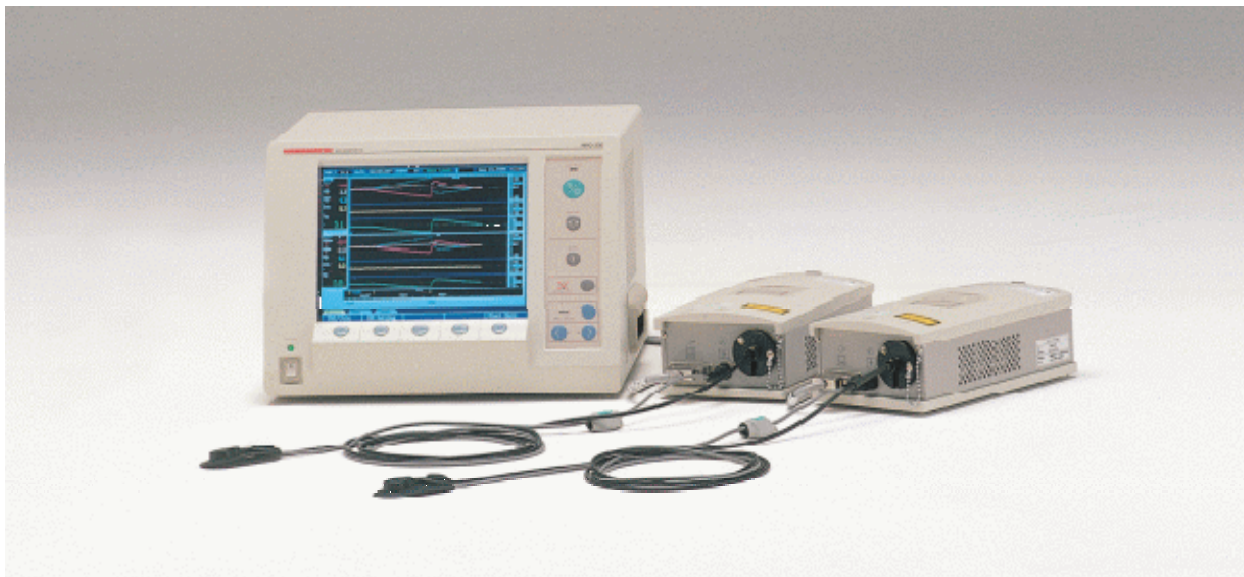


Abb. 7. Das zerebrale Oxymeter NIRO-300, bestehend aus der Lichtquelle, den zwei Sonden für Lichtemitter und Detektor, einem flexiblen Sondenhalter, einer Anzeigeeinheit und einem Prozessor für die Aufbereitung der Daten (Hamamatsu, Produktinformation).

Die Messeinheit dieses Gerätes besteht aus einer Lichtquelle und den beiden Sonden für Lichtemitter und -detektor, die durch ein zwei Meter langes Kabel mit der Lichtquelle verbunden sind. Die 4 gepulsten Laserdioden erzeugen Licht mit den Wellenlängen 775 nm, 810 nm, 847

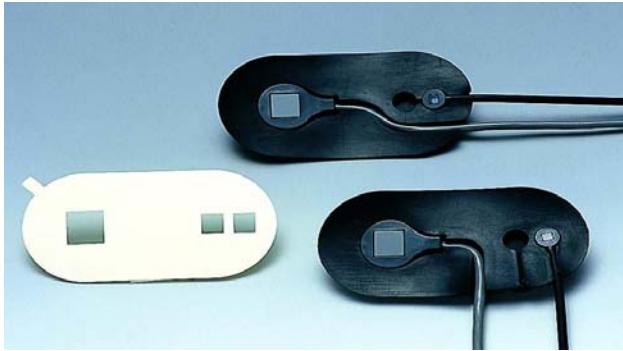


Abb. 8. Flexible Sondenhalter. Der Interoptodenabstand kann verschieden groß gewählt werden und so der Größe des Probanden angepasst werden (Hamamatsu, Produktinformation).

nm und 919 nm und einer Laserimpulsdauer von ca. 100 ns. Das Licht wird mittels eines zwei Millimeter breiten Glasfaserbündels auf den Patienten übertragen und beim Austritt aus dem Kopf von einer Silicium-Photodiode erfasst. Der 8x4,5 mm große Kopf des Lichtdetektors beinhaltet die drei Einzeldetektoren, die für die SRS-Technik notwendig sind.

Die Messeinheit ist mit einer Anzeigeeinheit verbunden, deren Monitor die gemessenen Konzentrationsänderungen der Chromophoren graphisch und numerisch anzeigt. Außerdem ist ein Rechner angeschlossen, der die Daten in Echtzeitübertragung speichert und für die weitere Bearbeitung zur Verfügung stellt (siehe Abbildung 9).

Für die Beurteilung der zerebralen Hämodynamik wurden oxygeniertes (ΔO_2Hb [$\mu\text{mol/l}$]), desoxygeniertes (ΔHHb [$\mu\text{mol/l}$]) und Gesamthämoglobin (ΔtHb [$\mu\text{mol/l}$]), sowie der TOI [%] gemessen.

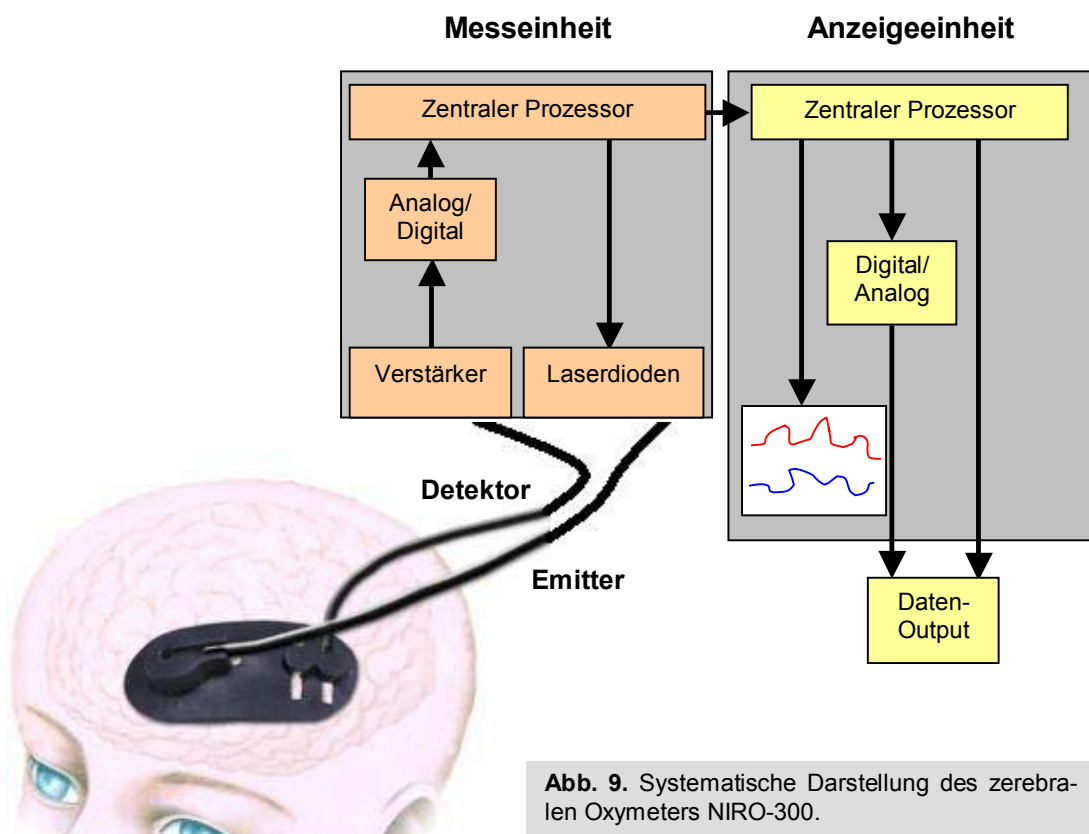


Abb. 9. Systematische Darstellung des zerebralen Oxymeters NIRO-300.

Für die Messungen wurden Emitter und Detektor in einem flexiblen Sondenhalter (siehe Abbildung 8) im Abstand von 40 mm platziert und mithilfe eines doppelseitigen Klebebandes supraorbital auf der rechten Stirnhälfte der Patienten befestigt. In dieser Position reflektieren die Sonden Licht aus dem Bereich des frontalen Neokortex und eine Kontamination durch den Musculus temporalis und den Sinus sagittalis superior wird vermieden. Um eine gute Fixierung

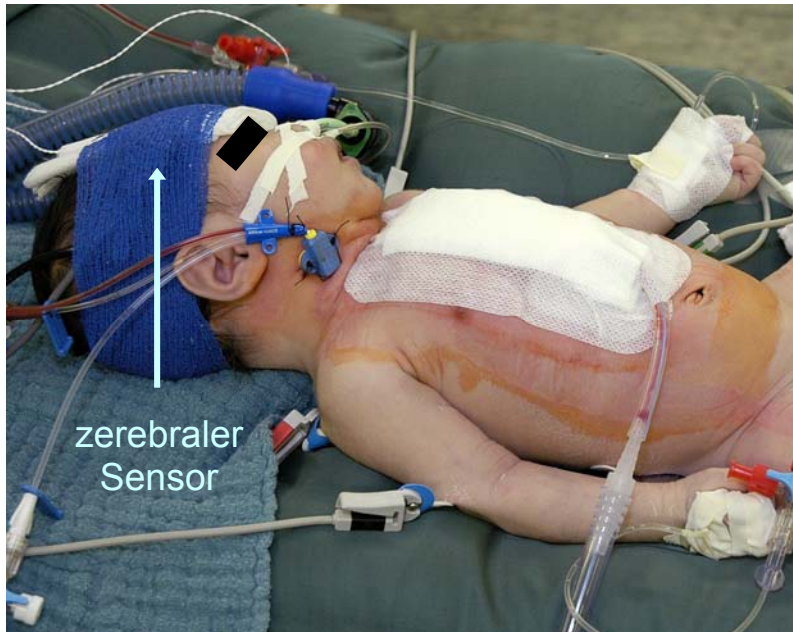


Abb. 10. Die Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie beim intensivmedizinisch versorgten Kind nach kardiochirurgischem Eingriff. Die Sonden werden auf der rechten Stirnhälfte des Patienten mit einem selbsthaftenden Kreppband fixiert.

zu gewährleisten und den Einfluss anderer Lichtquellen möglichst gering zu halten, wurden Sondenhalter und Kopf mit einem selbsthaftenden Kreppband umwickelt. Für die Abtastrate, also das Intervall über das die erfassten Signalwerte kumuliert werden, um als Durchschnittswert einmal ausgegeben zu werden, wurde ein Wert von einer Sekunde gewählt. Die Wegstrecke wurde aufgrund obenerwähnter Berechnungen (*Duncan, 1995*) auf 15,5 cm eingestellt.

3.4 Messungen der systemischen Hämodynamik und des Gasaustauschs

Während der gesamten Messung wurden Herzfrequenz (HR), systemarterieller Blutdruck, zentralvenöser Druck, periphere Sauerstoffsättigung und zentrale Temperatur im Rahmen des Standardmonitoring der Intensivstation erfasst und alle drei Minuten protokolliert. Der mithilfe des intraoperativ gelegten Katheters gemessene PAP und der Druck im linken Vorhof wurden ebenfalls dreiminütlich dokumentiert.

Jeweils am Ende einer Teststufe des Studienprotokolls wurden aus dem Pulmonalarterien- und dem linksatrialen Katheter Blutproben entnommen und auf Eis gelagert. Nach Abschluss der Messung wurde für sämtliche Proben eine Blutgasanalyse mit Bestimmung des pO_2 , des pCO_2 , der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (SvO_2) durchgeführt. Desweiteren wurde der Cardiac Index (CI) als körperoberflächenbezogenes Maß für das Cardiac Output (CO) nach dem Fickschen Prinzip

$$CO = VO_2 / avDO_2$$

berechnet: VO_2 entspricht hierbei der Sauerstoffaufnahme und $avDO_2$ der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Diese lässt sich nach der Formel

$$avDO_2 = CaO_2 - CvO_2$$

berechnen, wobei CaO_2 bzw. CvO_2 den arteriellen bzw. venösen Sauerstoffgehalt beschreiben:

$$CaO_2 = (1,34 \cdot Hb \cdot SaO_2) + (0,0031 \cdot pO_2)$$

$$CvO_2 = (1,34 \cdot Hb \cdot SvO_2) + (0,0031 \cdot pO_2).$$

3.5 Statistische Auswertung

Innerhalb der einzelnen Stufen wurden vier Zeitpunkte ausgewählt, die jeweils für die statistischen Berechnungen und zur Verlaufsdarstellung der Parameter der zerebralen Oxygenierung herangezogen wurden. Diese waren die 1., die 5., die 10. und die 14. Minute. Bei den Nahinfrarotspektroskopiedaten wurde dafür jeweils der Mittelwert aus den 60 Einzelwerten einer Minute berechnet. Für die beiden Baselines wurde jeweils ein Mittelwert über 5 Minuten gebildet.

Alle Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms 'Statistical Package for Social Sciences' (SPSS 12.0 für Windows) analysiert.

Die Ergebnisse werden als Mittelwert (M) \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

Die graphische Darstellung erfolgt mithilfe von Boxplots. Ein Boxplot zeigt eine Box, die vom 1. und 3. Quartil (entsprechend der 25. bzw. 75. Perzentile) begrenzt wird und deren innere Horizontale den Median repräsentiert. Ferner werden die 5. und die 95. Perzentile durch zwei außenliegende, vertikale Linien – die sogenannten Whisker – markiert.

Die Überprüfung der statistischen Signifikanz erfolgte mithilfe einer Varianzanalyse für Messwertwiederholungen. Ausschlaggebend waren dabei für die Sauerstoff- und die iNO-Teststufe die jeweiligen Abweichungen zur ersten Baseline und für die Sildenafilstufen die jeweiligen Abweichungen zur zweiten Baseline.

Die tatsächliche Irrtumswahrscheinlichkeit wird als p-Wert angegeben. Ein p-Wert kleiner 0,05 galt als signifikant, ein Wert kleiner 0,01 als hochsignifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Zwischen Februar und Juni 2002 wurden 14 Kinder (9 weiblich, 5 männlich) mit angeborenem Herzfehler und postoperativer PAH eingeschlossen. Das mittlere Alter der Kinder betrug $4,3 \pm 2,0$ Monate bei einem mittleren Gewicht von $4,9 \pm 0,9$ kg. Die Hauptdiagnose war in 10 Fällen ein Ventrikelseptumdefekt (VSD), in 3 Fällen ein Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) und in einem Fall eine Totale Lungenvenenfehleimündung (TAPVD). Die demographischen Daten sind in Tabelle 6, die Häufigkeitsverteilung der Haupt- und relevanten Nebendiagnosen ist in Abbildung 11 dargestellt.

Bei zwei Patienten kam es während der Untersuchung zu einer akuten Verschlechterung des klinischen Zustands. Obwohl der Stufenplan auch bei diesen Patienten regulär beendet wurde, wurde die Messung der zerebralen Oxygenierung beim einen in der 10. Minute der zweiten Sildenafilstufe, und beim anderen in der 1. Minute der dritten Sildenafilstufe abgebrochen. Um Störungen des Signals auszuschließen, muss jegliche Manipulation an und in der Nähe der Sonden vermieden werden, was bei diesen Patienten nicht mehr gewährleistet werden konnte. Die Daten dieser zwei Patienten wurden bis zu den oben genannten Zeitpunkten mit in die Auswertung aufgenommen.

Alle anderen Patienten blieben während der gesamten Untersuchung hämodynamisch stabil und zeigten eine gute Verträglichkeit der Studienmedikation.

Tab. 6. Demographische Daten der 14 eingeschlossenen Patienten.

Lfd. Nr.	Hauptdiagnose	Geschlecht	Alter [Mon.]	Gewicht [kg]
1	VSD	W	3,7	4,9
2	VSD	W	1,3	3,9
3	VSD	M	4,9	5,8
4	AVSD	M	7,8	5,8
5	VSD	W	3,1	3,5
6	VSD	W	4,2	4,7
7	VSD	W	4,3	4,8
8	AVSD	W	5,1	6,3
9	VSD	M	3,6	4,3
10	VSD	M	3,7	4,4
11	VSD	W	2,8	5,0
12	VSD	M	8,5	6,4
13	AVSD	W	4,5	4,4
14	TAPVD	W	2,1	4,1
Mittelwert \pm SD			4,3 \pm 2,0	4,9 \pm 0,9
Min.-Max.			1,3-8,5	3,5-6,4

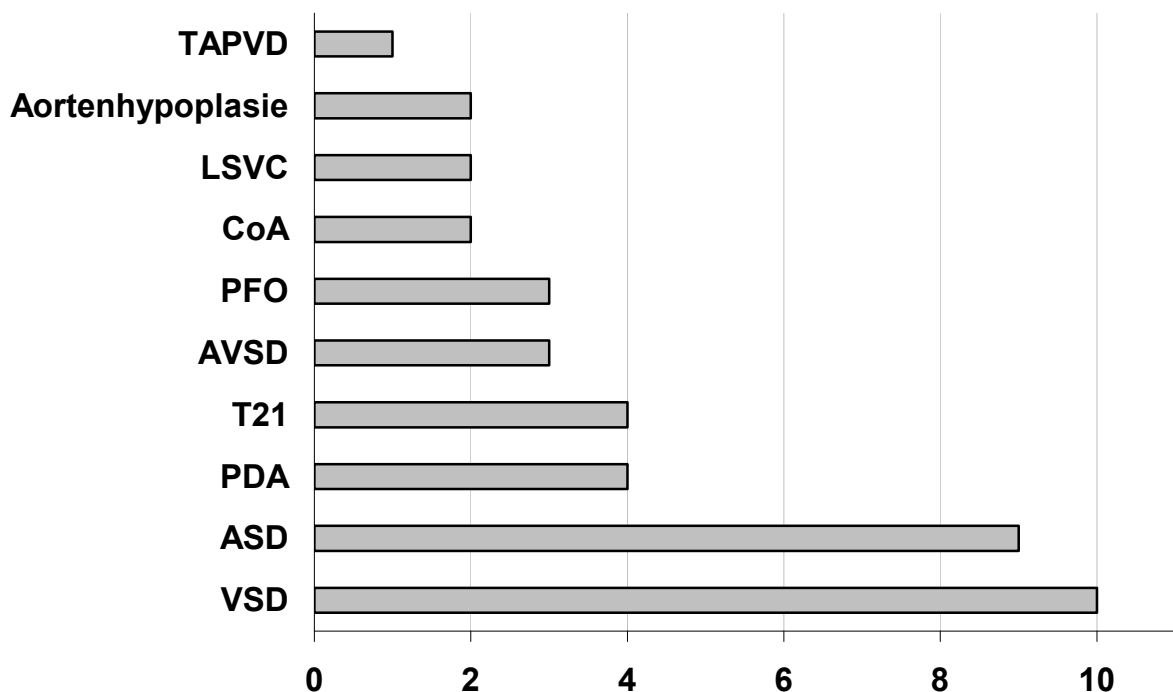


Abb. 11. Häufigkeitsverteilung der Haupt- und relevanten Nebendiagnosen.

4.2 Alveolare Hyperoxygenierung und inhalatives Stickoxid

4.2.1 Veränderungen der zerebralen Hämodynamik

Während der alveolaren Hyperoxygenierung kam es zu einem signifikanten Anstieg des O₂Hb mit einem Maximum von $\Delta 0,98 \pm 1,37 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) in der 5. Minute der Teststufe. Im weiteren Verlauf und auch unter der zusätzlichen Applikation von 20 ppm iNO fiel das O₂Hb ab. In den letzten fünf Minuten der zweiten Teststufe kam es zu einem erneuten Anstieg, so dass das O₂Hb am Ende wieder seinen ungefähren Ausgangswert erreichte. Den Veränderungen des O₂Hb entsprechend fiel das HHb während der alveolaren Hyperoxygenierung um $-\Delta 1,23 \pm 1,50 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) ab. Dieser Trend setzte sich während der iNO-Applikation fort, wobei das Minimum von $-\Delta 1,31 \pm 1,50 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) in der 5. Minute erreicht wurde. Im weiteren Verlauf der Teststufe stieg das HHb wieder an und erreichte am Ende einen Wert von $-\Delta 0,78 \pm 2,08 \mu\text{mol/l}$. Das tHb fiel sowohl während der O₂- als auch zunächst während der iNO-Gabe leicht, jedoch nicht signifikant, ab. Wie das O₂Hb zeigte auch das tHb am Ende der zweiten Teststufe einen Anstieg. Die Veränderungen der Chromophorenkonzentrationen während der ersten beiden Teststufen sind in Tabelle 7 aufgeführt und in einer gemeinsamen Graphik in Abbildung 12 veranschaulicht.

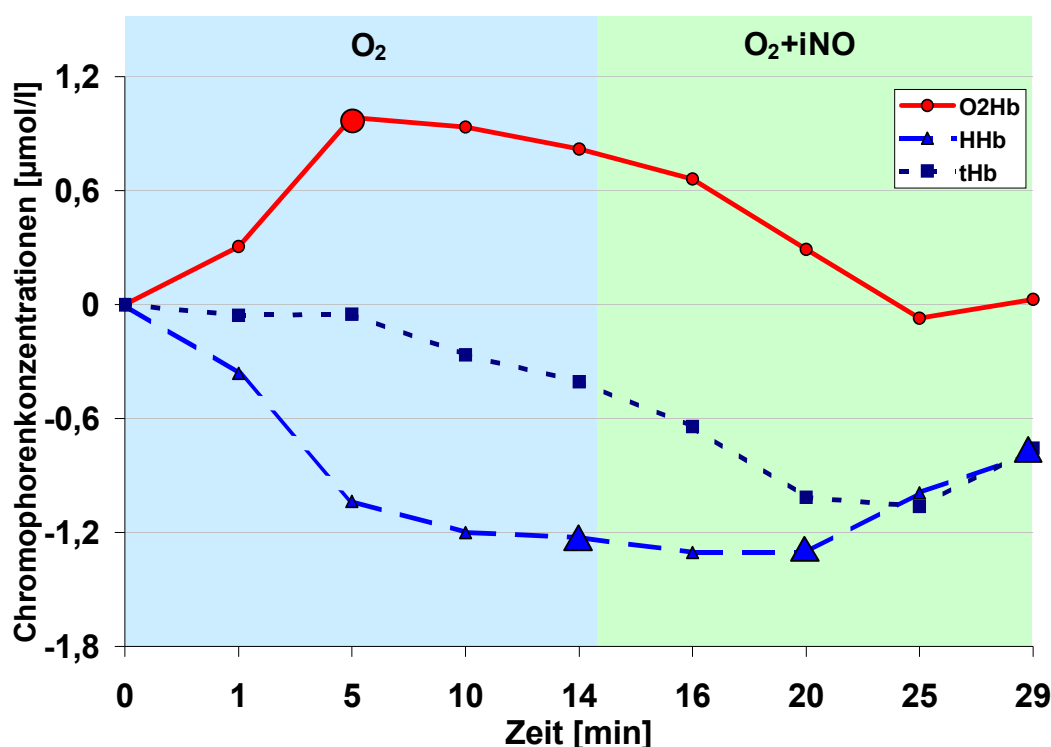


Abb. 12. Veränderungen von oxygeniertem Hämoglobin (O₂Hb), desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) und Gesamthämoglobin (tHb) nach Gabe von 65% Sauerstoff (O₂) bzw. Sauerstoff und 20 ppm inhalativem Stickoxid (iNO). Dargestellt sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte über alle 14 Patienten. Die NIRS-Daten wurden jeweils für die 1., 5., 10. und 14. Minute der beiden Teststufen über eine Minute gemittelt. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Werte linear verbunden.

Tab. 7. Die Parameter der zerebralen Oxygenierung während Baseline und der ersten beiden Medikamentenstufen (Mittelwerte \pm Standardabweichung). Zur Überprüfung der Signifikanz wurde eine Varianzanalyse für Messwertwiederholungen durchgeführt ($p < 0,05$ = signifikant (*); $p < 0,01$ = hochsignifikant (**) – rot markiert).

Parameter	Baseline 0 min	O ₂ 65% 1 min	5 min	10 min	14 min
O ₂ Hb [μ mol/l]	0	0,31 \pm 1,04	0,98 \pm 1,37*	0,94 \pm 1,58*	0,82 \pm 1,54
p-Wert		0,29	0,018	0,045	0,07
HHb [μ mol/l]	0	-0,36 \pm 0,61*	-1,03 \pm 1,08**	-1,20 \pm 1,42**	-1,23 \pm 1,50**
p-Wert		0,046	0,003	0,008	0,009
tHb [μ mol/l]	0	-0,06 \pm 1,32	-0,05 \pm 1,55	-0,26 \pm 1,81	-0,41 \pm 1,95
p-Wert		0,88	0,90	0,59	0,45
TOI [%]	63,2 \pm 9,4	63,8 \pm 9,2*	64,8 \pm 8,8**	64,9 \pm 8,7**	64,6 \pm 8,5
p-Wert		0,032	0,001	0,003	0,05

Parameter	O ₂ +iNO 16 min	20 min	25 min	29 min
O ₂ Hb [μ mol/l]	0,67 \pm 1,66	0,29 \pm 2,3	-0,07 \pm 2,88	0,03 \pm 3,54
p-Wert	0,16	0,64	0,93	0,98
HHb [μ mol/l]	-1,30 \pm 1,71*	-1,31 \pm 1,79*	-0,99 \pm 1,98	-0,78 \pm 2,08
p-Wert	0,013	0,017	0,084	0,18
tHb [μ mol/l]	-0,64 \pm 2,34	-1,02 \pm 2,90	-1,06 \pm 3,28	-0,76 \pm 3,97
p-Wert	0,33	0,21	0,25	0,49
TOI [%]	64,6 \pm 8,2	64,5 \pm 8,6	63,6 \pm 9,0	63,8 \pm 9,0
p-Wert	0,05	0,06	0,65	0,57

In den Abbildungen 13 bis 16 sind die Verläufe des O₂Hb und des HHb während der alveolaren Hyperoxygenierung und der NO-Inhalation jeweils als Boxplots dargestellt. Dabei markiert der waagrechte Strich innerhalb der Box den Median und das Quadrat den Mittelwert. Der obere bzw. untere Whisker markieren das obere (75%) bzw. untere (25%) Quartil.

Anhand dieser Darstellung wird deutlich, dass die Werte zum Ende der beiden Teststufen, insbesondere während der gemeinsamen Inhalation von 65%igem O₂ und NO, einer sehr breiten Streuung unterlagen.

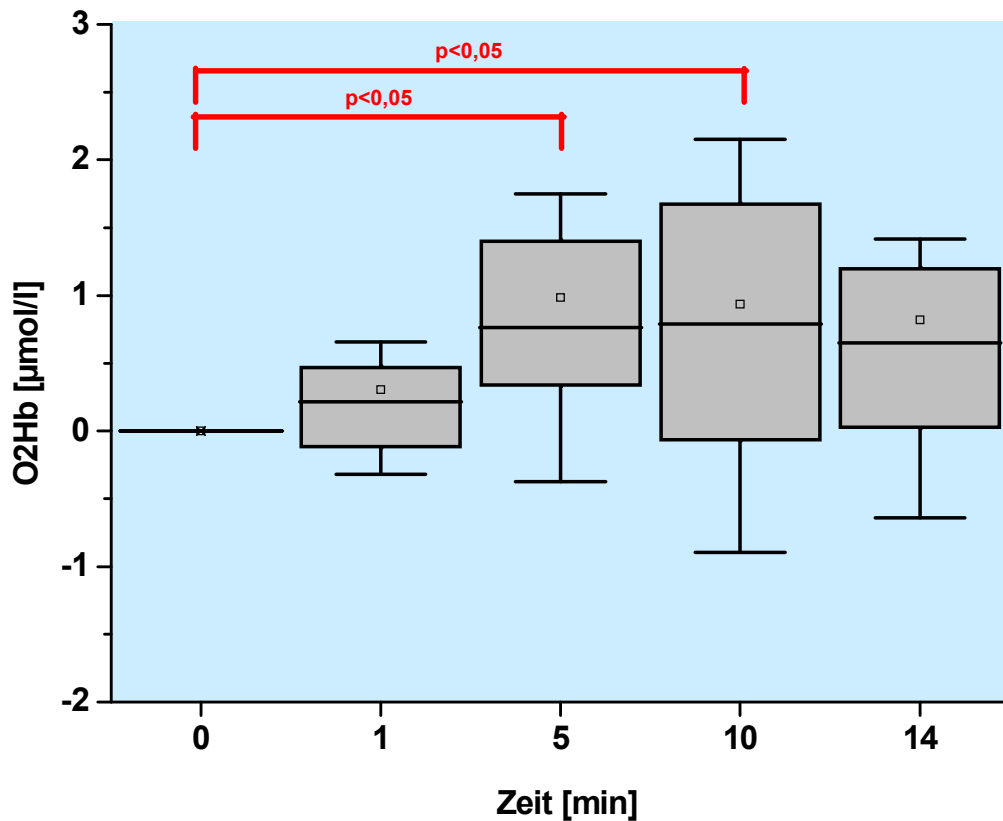


Abb. 13. Boxplotdarstellung für oxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb) während der Inhalation von 65% Sauerstoff. Der maximale Anstieg wurde in der 5. Minute erreicht, die Abweichungen in der 1. und 14. Minute waren jeweils nicht signifikant.

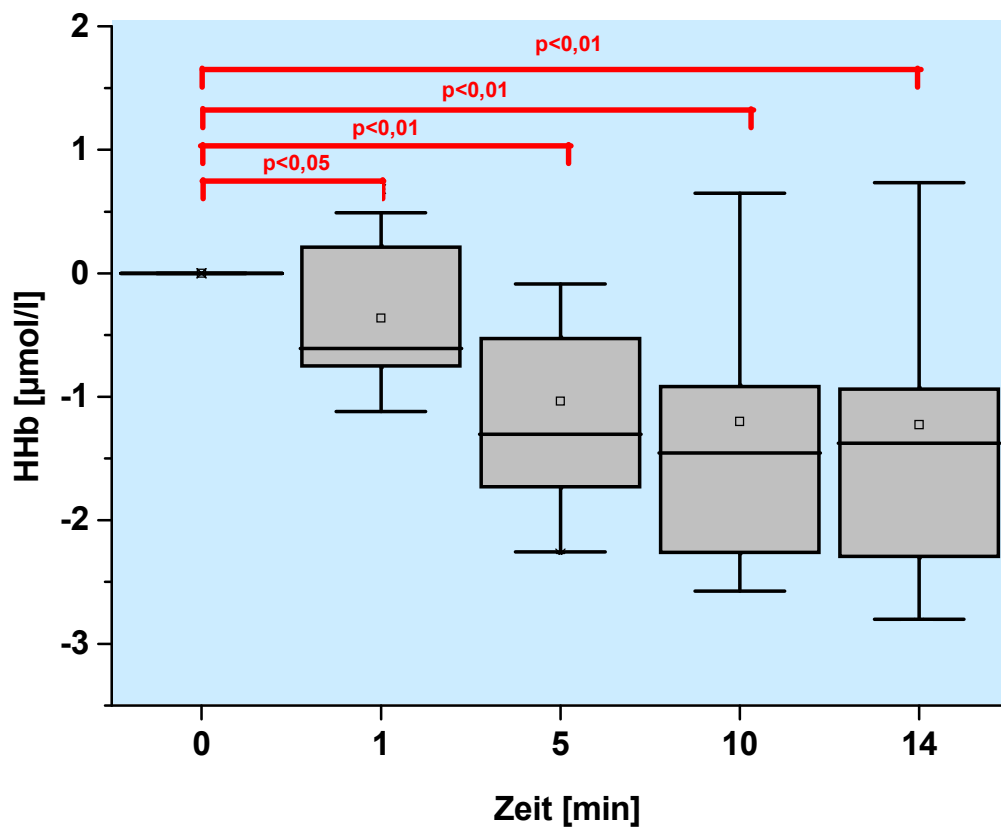


Abb. 14. Boxplotdarstellung für desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) während der Inhalation von 65% Sauerstoff. Der Abfall des HHb war zu jedem Zeitpunkt signifikant.

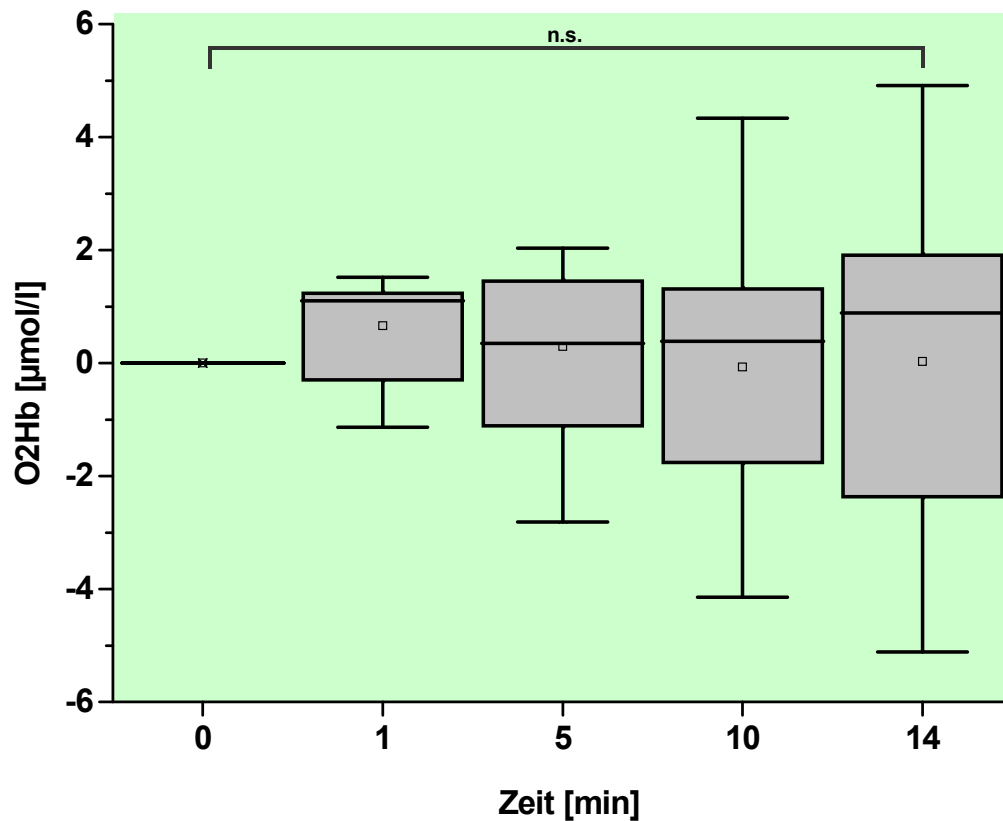


Abb. 15. Boxplotdarstellung für oxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb) während der Inhalation von 65% Sauerstoff und 20 ppm Stickoxid. Sämtliche Veränderungen waren nicht signifikant (n.s. = nichtsignifikant).

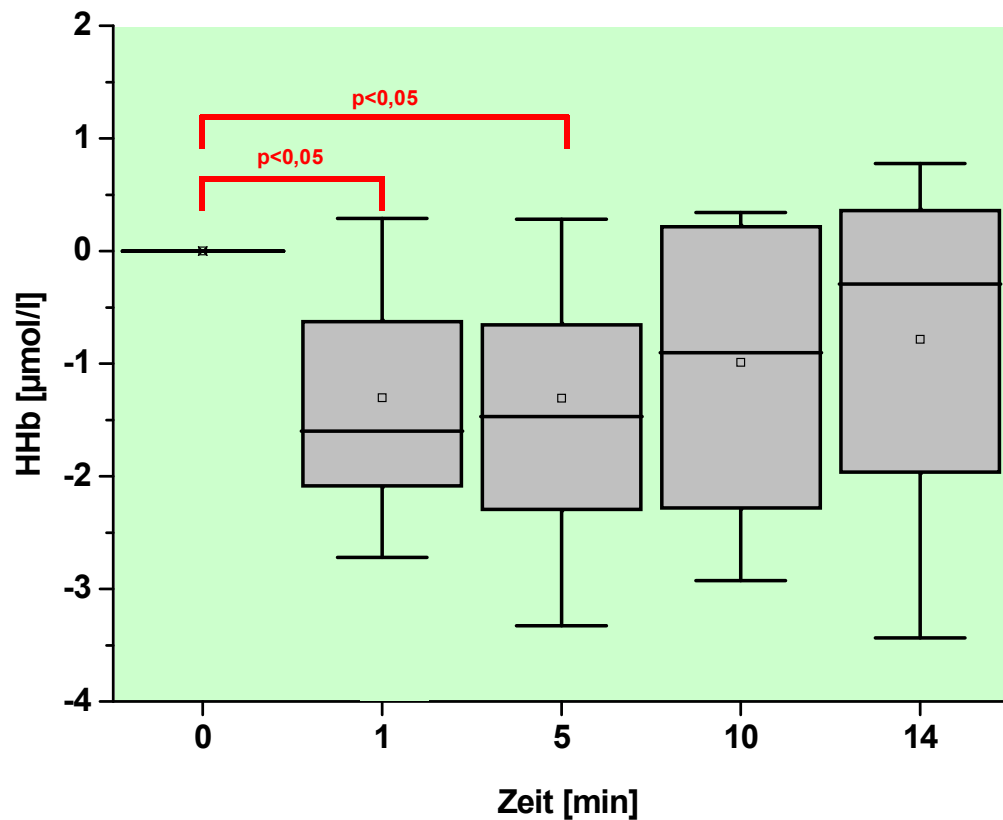


Abb. 16. Boxplotdarstellung für desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) während der Inhalation von 65% Sauerstoff und 20 ppm Stickoxid. Es kam zunächst zu einem signifikanten Abfall des HHb. Der folgende Anstieg in der 10. und 14. Minute der Teststufe war jeweils nicht signifikant.

Der TOI stieg während der ersten zehn Minuten der alveolaren Hyperoxygenierung von $63,2 \pm 9,4\%$ auf insgesamt $64,9 \pm 8,7\%$ an ($p < 0,01$). Im weiteren Verlauf der Teststufe fiel er leicht ab. Während der zusätzlichen NO-Inhalation blieb der TOI zunächst auf diesem Niveau, fiel dann in der 10. Minute auf ein Minimum von $63,6 \pm 9,0\%$ ab, um in den letzten fünf Minuten erneut leicht anzusteigen.

Die Veränderungen von O_2Hb und TOI sind in Abbildung 17 in einer gemeinsamen Graphik dargestellt. Beide Parameter zeigten die gleichen Trends.

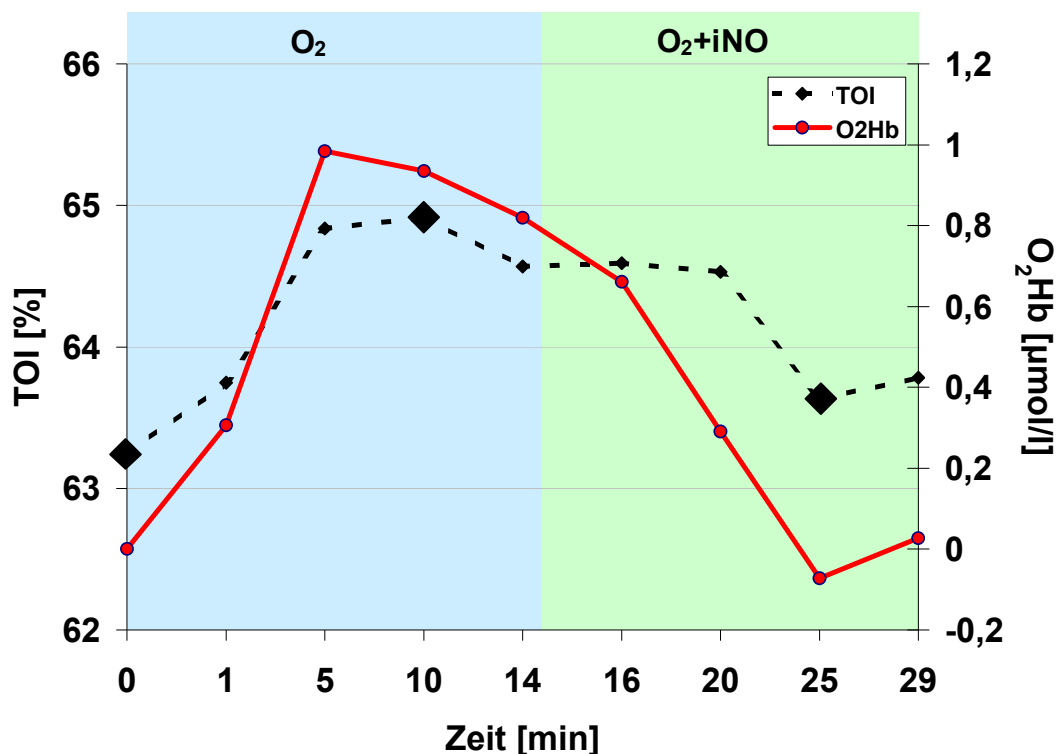


Abb. 17. Vergleich von oxygeniertem Hämoglobin (O_2Hb) und Tissue Oxygenation Index (TOI) nach Gabe von 65% Sauerstoff (O_2) bzw. Sauerstoff und 20 ppm inhalativem Stickoxid (iNO). Dargestellt sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte über alle 14 Patienten. Die NIRS-Daten wurden jeweils für die 1., 5., 10. und 14. Minute der beiden Teststufen über eine Minute gemittelt. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Werte linear verbunden.

In den Abbildungen 18 und 19 sind die Verläufe des TOI während der alveolaren Hyperoxygenierung und der NO-Inhalation jeweils als Boxplots dargestellt. Für beide Teststufen ließ sich eine sehr breite Streuung der Werte beobachten.

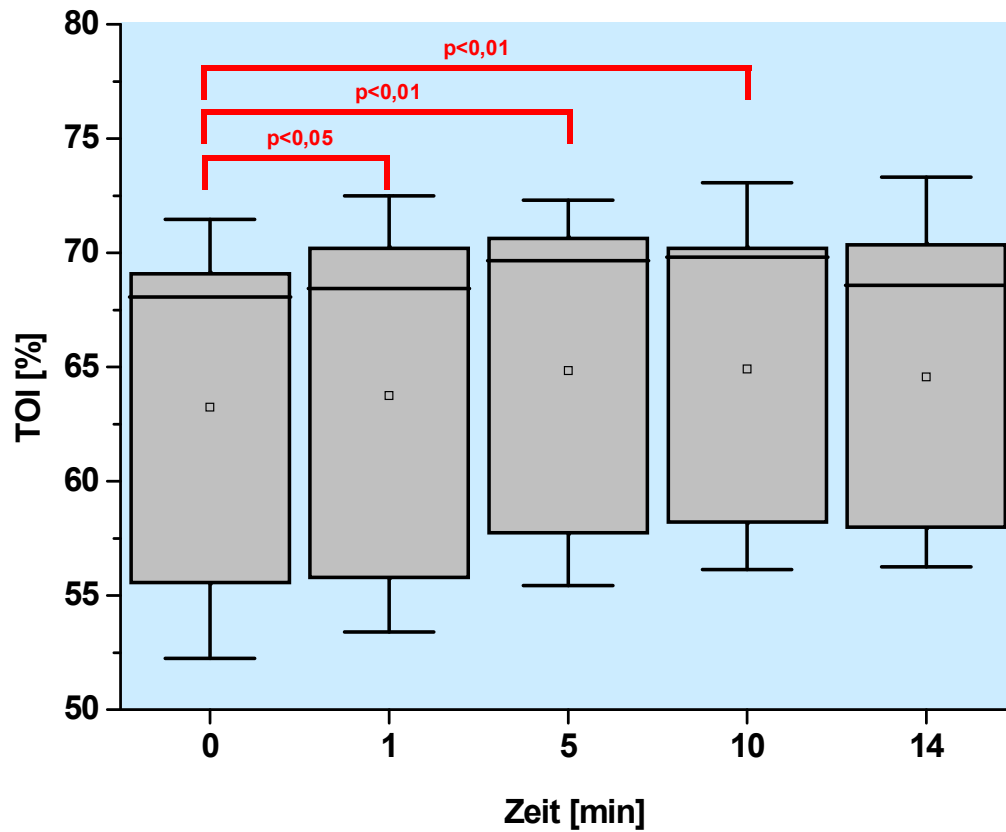


Abb. 18. Boxplotdarstellung für den Tissue Oxygenation Index (TOI) während der Inhalation von 65% Sauerstoff. Der TOI stieg zunächst signifikant an, der folgende Abfall in der 14. Minute war nicht signifikant.

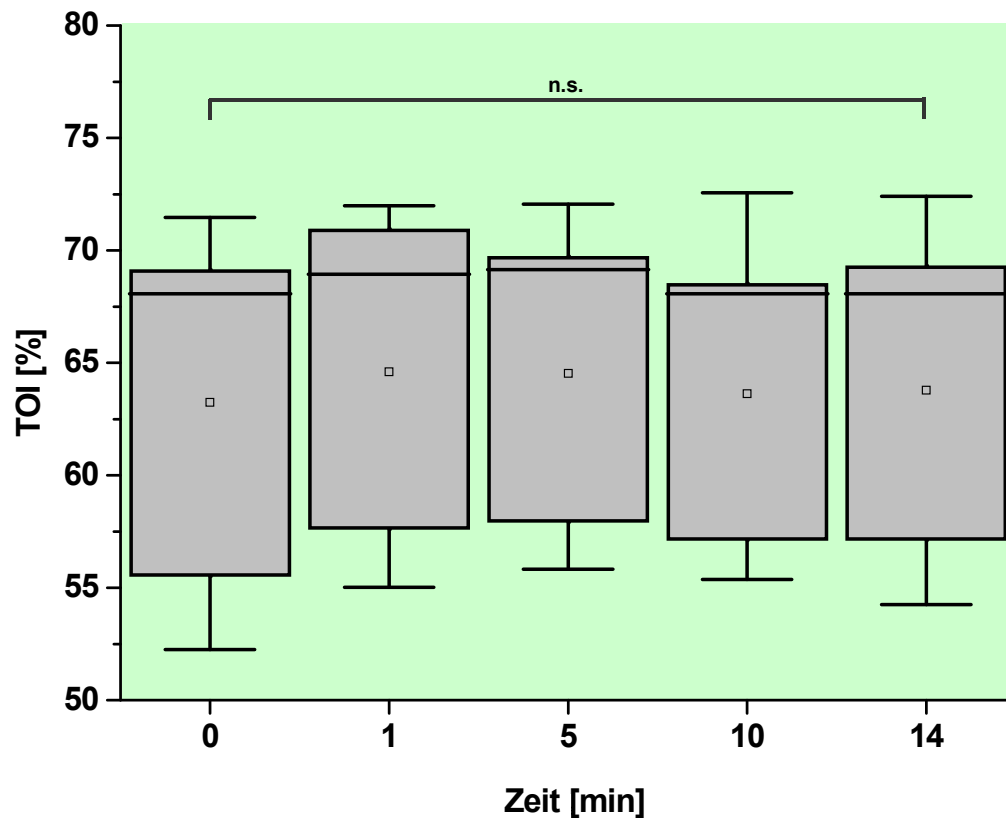


Abb. 19. Boxplotdarstellung für den Tissue Oxygenation Index (TOI) während der Inhalation von 65% Sauerstoff und 20 ppm Stickoxid. Sämtliche Veränderungen waren nicht signifikant.

4.2.2 Veränderungen der systemischen Hämodynamik und der Blutgase

In den ersten beiden Teststufen blieben die Herzfrequenz, der mittlere systemarterielle Druck, der pH-Wert, die arterielle Sauerstoffsättigung und die Hämoglobinkonzentration unverändert. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck stieg von $129,6 \pm 27,5$ mmHg auf $221,6 \pm 55,5$ mmHg an ($p < 0,01$). Auch die zentralvenöse Sättigung und der Cardiac Index zeigten einen hochsignifikanten Anstieg von $71,2 \pm 7,0\%$ auf $74,2 \pm 6,5\%$ bzw. $2,31 \pm 1,12$ l/min/m² auf $3,13 \pm 1,30$ l/min/m². Der Kohlendioxidpartialdruck fiel leicht, jedoch nicht signifikant, ab. Der zentralvenöse Druck zeigte eine rechnerisch zwar signifikante, klinisch jedoch nicht relevante Reduktion von $10,6 \pm 2,9$ mmHg auf $9,9 \pm 3,1$ mmHg.

In Tabelle 8 sind die Veränderungen der systemischen Parameter im Überblick dargestellt. Da die Blutgasanalysen jeweils nur am Ende der einzelnen Teststufen durchgeführt wurden, werden auch die übrigen Parameter der systemischen Hämodynamik nur für die letzte Minute der jeweiligen Teststufe aufgeführt.

Tab. 8. Die Parameter der systemischen Hämodynamik und der Blutgasanalyse während Baseline und jeweils in der letzten Minute der ersten beiden Medikamentenstufen (Mittelwerte \pm Standardabweichung). Zur Überprüfung der Signifikanz wurde eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen durchgeführt ($p < 0,01$ = hochsignifikant (**)) – rot markiert).

Parameter	Baseline (0 min)	O₂ (14 min)	O₂+iNO (29 min)
HR [bpm]	135 \pm 15	132 \pm 15	132 \pm 15
p-Wert		0,2	0,18
MAP [mmHg]	60 \pm 9	61 \pm 8	59 \pm 7
p-Wert		0,33	0,26
CVP [mmHg]	10,6 \pm 2,9	10,6 \pm 3,1	9,9 \pm 3,1**
p-Wert		1,0	0,008
CI [l/min/m²]	2,31 \pm 1,12	3,06 \pm 1,34**	3,13 \pm 1,30**
p-Wert		0,001	0,000
pO₂ [mmHg]	129,6 \pm 27,5	202,9 \pm 56,9**	221,6 \pm 55,5**
p-Wert		0,000	0,000
pCO₂ [mmHg]	40,1 \pm 10,0	40,3 \pm 7,8	38,7 \pm 9,3
p-Wert		0,75	0,22
pH	7,43 \pm 0,05	7,42 \pm 0,06	7,44 \pm 0,05
p-Wert		0,4	0,7
SaO₂ [%]	98,2 \pm 1,2	98,2 \pm 1,2	98,6 \pm 1,1
p-Wert		0,96	0,29
SvO₂ [%]	71,2 \pm 7,0	74,4 \pm 7,2**	74,2 \pm 6,5**
p-Wert		0,006	0,005
Hb [g/dl]	13,2 \pm 2,6	12,9 \pm 2,2	12,8 \pm 1,9
p-Wert		0,51	0,29

In den Abbildungen 20 bis 24 sind die wichtigsten systemischen Parameter bzw. diejenigen, bei denen signifikante Veränderungen auftraten, dem O_2Hb graphisch gegenübergestellt. Dargestellt sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte über alle 14 Patienten.

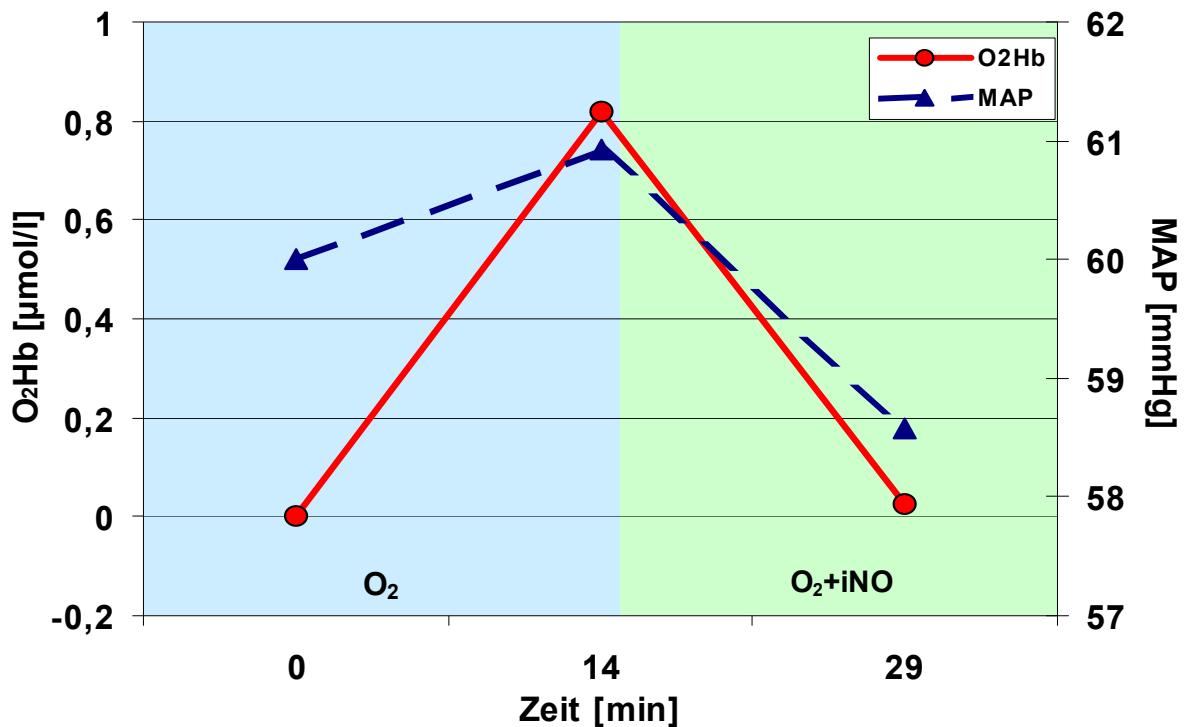


Abb. 20. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) und des mittleren systemarteriellen Druckes (MAP) nach Gabe von 65% Sauerstoff bzw. Sauerstoff und 20 ppm inhalativem NO. Die beiden Parameter zeigten ein gleichsinniges Verhalten mit einem Anstieg während der Sauerstoffinhalation und einem folgenden Abfall während der zusätzlichen NO-Inhalation.

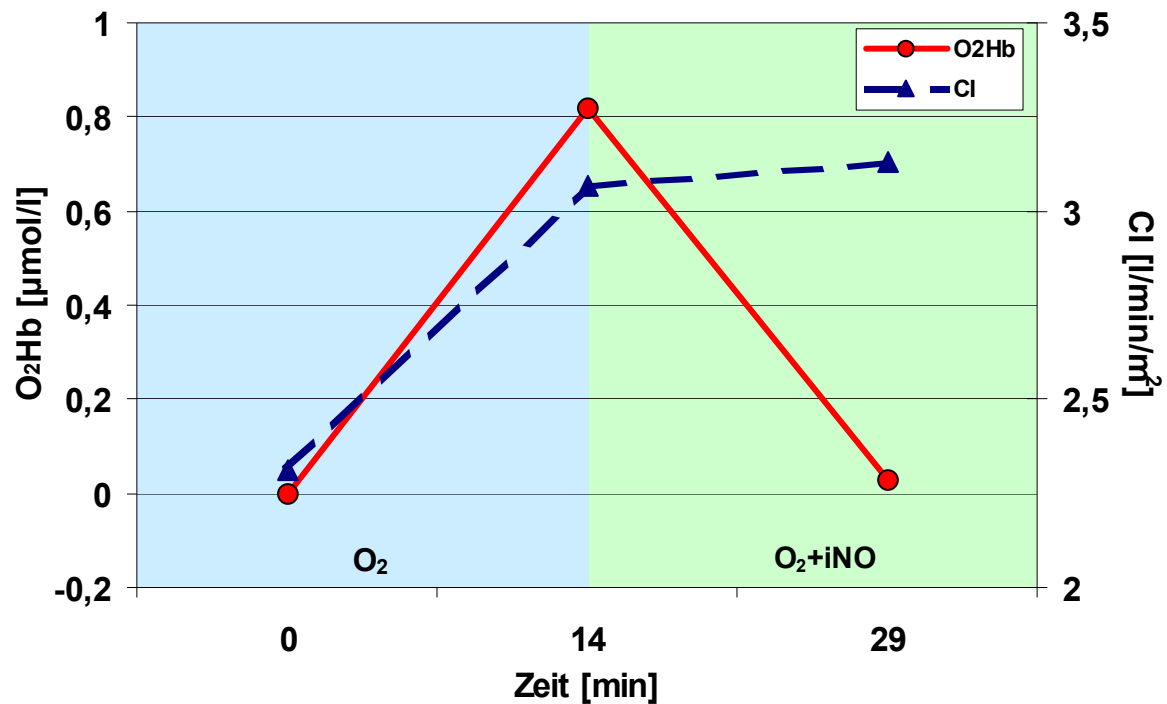


Abb. 21. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und des Cardiac Index (CI) nach Gabe von 65% Sauerstoff bzw. Sauerstoff und 20 ppm inhalativem NO. Beide Parameter zeigten während der Sauerstoffinhalation einen Anstieg. Während das O₂Hb nach Zugabe von iNO wieder auf seinen ungefähren Ausgangswert abfiel stieg der Cardiac Index weiter an.

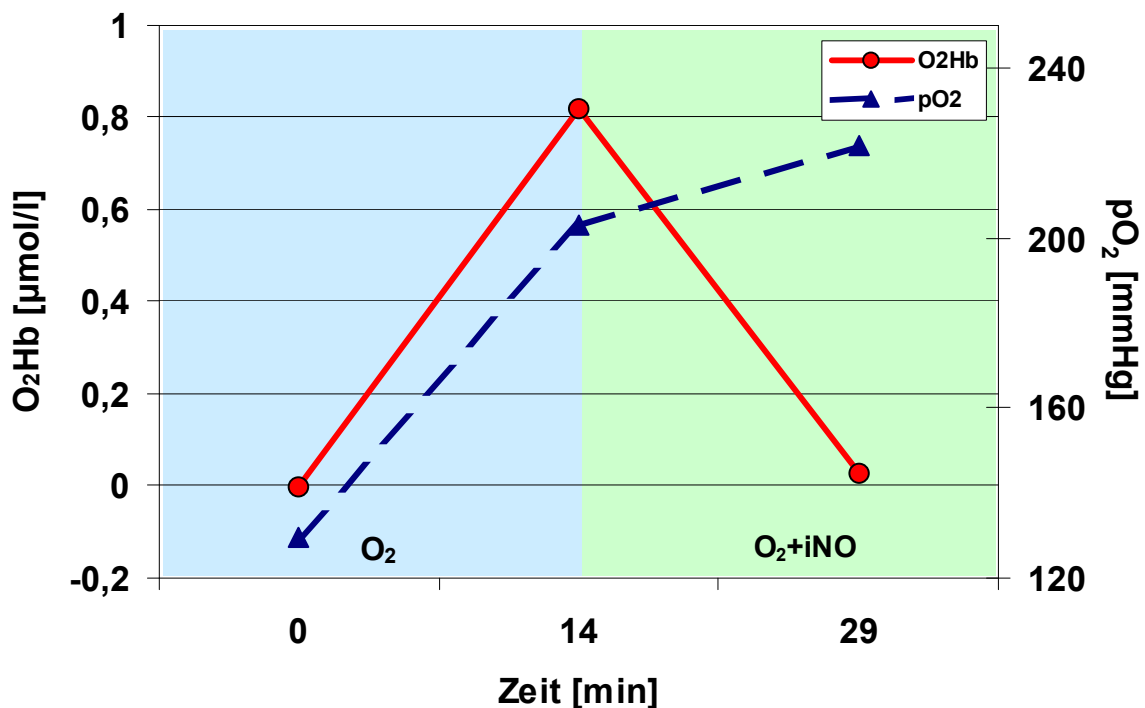


Abb. 22. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und des Sauerstoffpartialdrucks (pO₂) nach Gabe von 65% Sauerstoff bzw. Sauerstoff und 20 ppm inhalativem NO. Wie der Cardiac Index stieg auch der pO₂ während der zusätzlichen Inhalation von NO weiter hochsignifikant an.

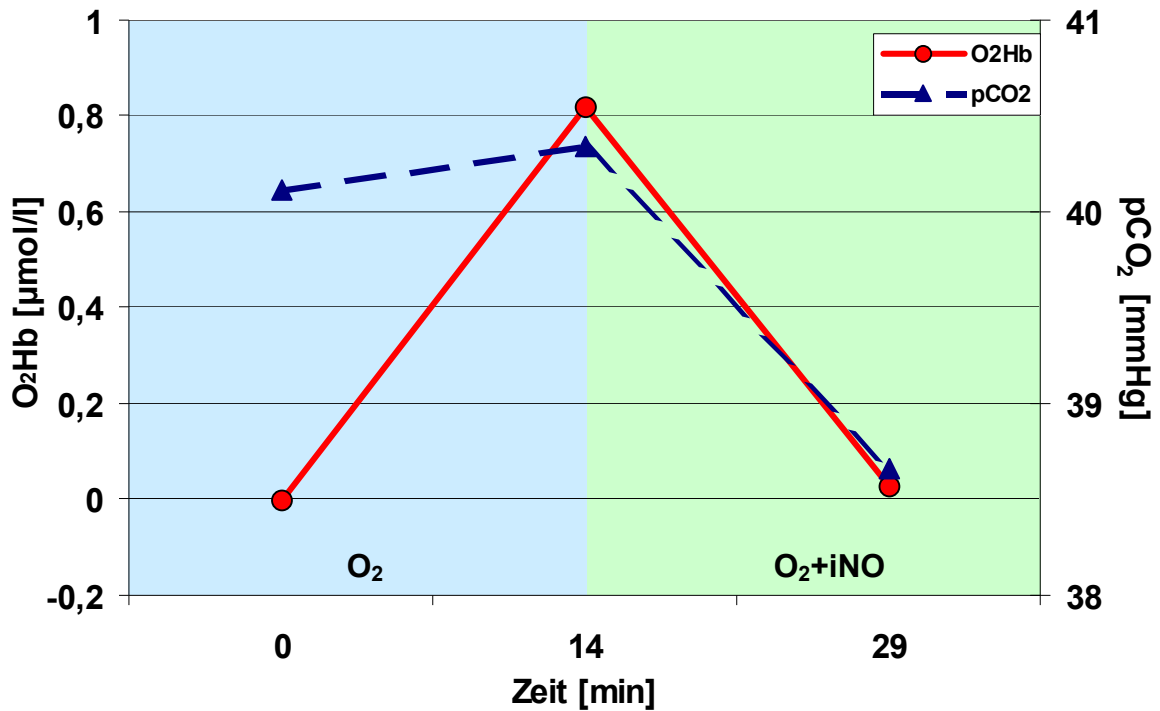


Abb. 23. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO₂) nach Gabe von 65% Sauerstoff bzw. Sauerstoff und 20 ppm inhalativem NO. Nach einem minimalen Anstieg während der ersten Teststufe fiel der pCO₂ während der iNO-Gabe unter sein Ausgangsniveau ab.

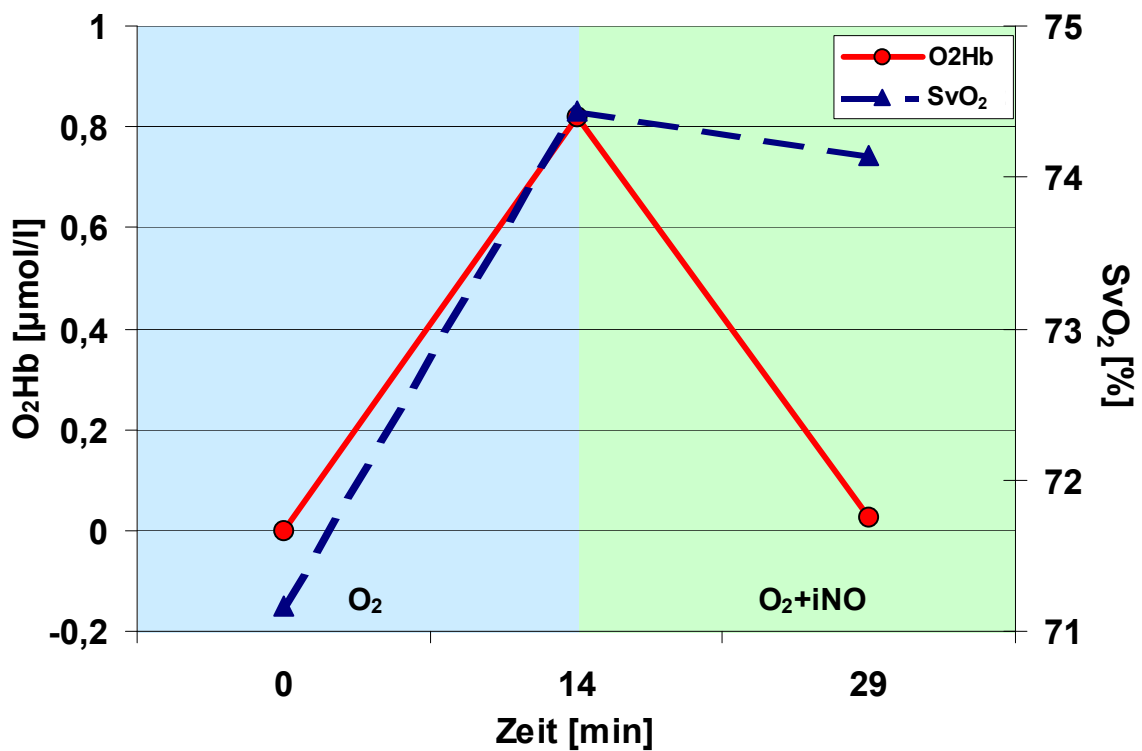


Abb. 24. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und der zentralvenösen Sättigung (SvO₂) nach Gabe von 65% Sauerstoff bzw. Sauerstoff und 20 ppm inhalativem NO. Der Anstieg der zentralvenösen Sättigung war in den beiden Teststufen jeweils signifikant.

4.3 Sildenafil

4.3.1 Veränderungen der zerebralen Hämodynamik

Sildenafil wurde in drei Stufen in ansteigender Dosierung (0,025 mg/kg; 0,1 mg/kg; 0,25 mg/kg) intravenös appliziert. Während aller drei Dosierungsstufen zeigte das O₂Hb einen charakteristischen Kurvenverlauf mit einem kurzen Anstieg bis zur 5. Minute und einem darauffolgenden Abfall bis zum Ende der jeweiligen Teststufe, wobei die Veränderungen nur in den ersten beiden Teststufen signifikant waren. Dieser Reaktion entgegengesetzt verhielt sich das HHb: es fiel nach Beginn der Sildenafilapplikation zunächst ab, um dann im weiteren Teststufenverlauf wieder leicht anzusteigen.

In Abbildung 25 ist die Originalkurve eines vier Monate alten weiblichen Säuglings mit VSD dargestellt, anhand derer sich der charakteristische stufenförmige Verlauf der Chromophorenkonzentrationen während der Sildenafilapplikation gut erkennen lässt.

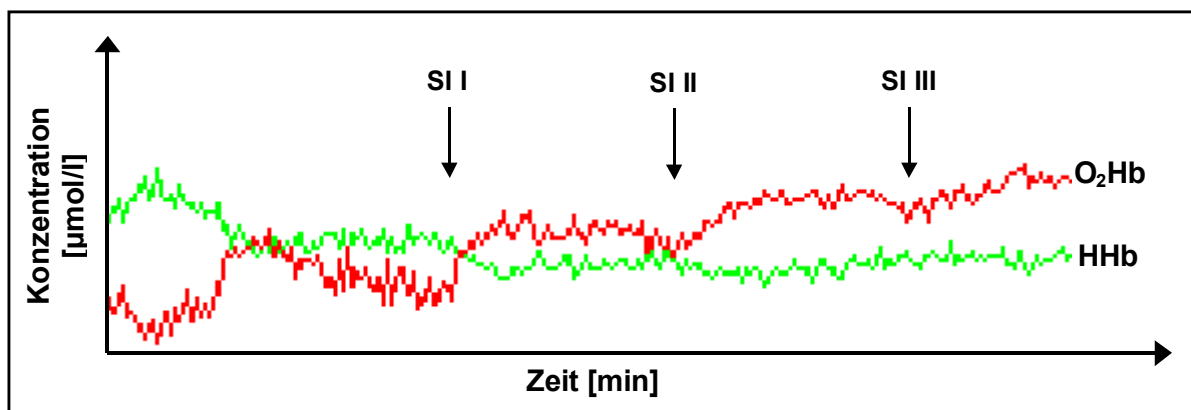


Abb. 25. Typischer Verlauf des NIRS-Signals während der Sildenafilapplikation. Die rote Kurve entspricht dem oxygenierten, die grüne dem desoxygenierten Hämoglobin. Darstellung einer Patientenoriginalkurve (SI I = 0,025 mg/kg; SI II = 0,1 mg/kg; SI III = 0,25 mg/kg).

Die Maximalwerte des O₂Hb betragen $\Delta 1,31 \pm 1,47 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) in der ersten Sildenafilstufe, $\Delta 1,88 \pm 2,41 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) in der zweiten Sildenafilstufe und $\Delta 0,38 \pm 3,18 \mu\text{mol/l}$ in der dritten Sildenafilstufe. Am Ende der Sildenafilapplikation lag das O₂Hb in etwa bei seinem Ausgangswert.

In der letzten Teststufe – während der gemeinsamen Wirkung von Sildenafil und iNO – kam es zu einem weiteren Abfall des O₂Hb. Das Minimum am Ende der letzten Teststufe betrug $-\Delta 1,24 \pm 3,65 \mu\text{mol/l}$.

Der Abfall des HHb erreichte ein Minimum von $-\Delta 0,77 \pm 1,36 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) in der 10. Minute der ersten Dosierungsstufe bzw. ein Minimum von $-\Delta 1,21 \pm 2,01 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$) in der 5. Minute der zweiten Dosierungsstufe. In den beiden letzten Teststufen stieg das HHb kontinuierlich an und erreichte zum Ende des Stufenplans seinen ungefähren Baselinewert.

Das tHb zeigte in den ersten drei Dosierungsstufen den gleichen Kurvenverlauf wie das O₂Hb. Zudem kam es auch in der letzten Teststufe zu einem kurzen Anstieg mit nachfolgendem Abfall. Am Ende des Stufenplans lag das tHb mit $-\Delta 1,21 \pm 2,87 \mu\text{mol/l}$ weit unter seinem Ausgangswert.

Die Veränderungen der Chromophorenkonzentrationen während der Sildenafilapplikation und während der letzten Teststufe sind in den Tabellen 9 und 10 aufgeführt und in einer gemeinsamen Graphik in Abbildung 26 veranschaulicht.

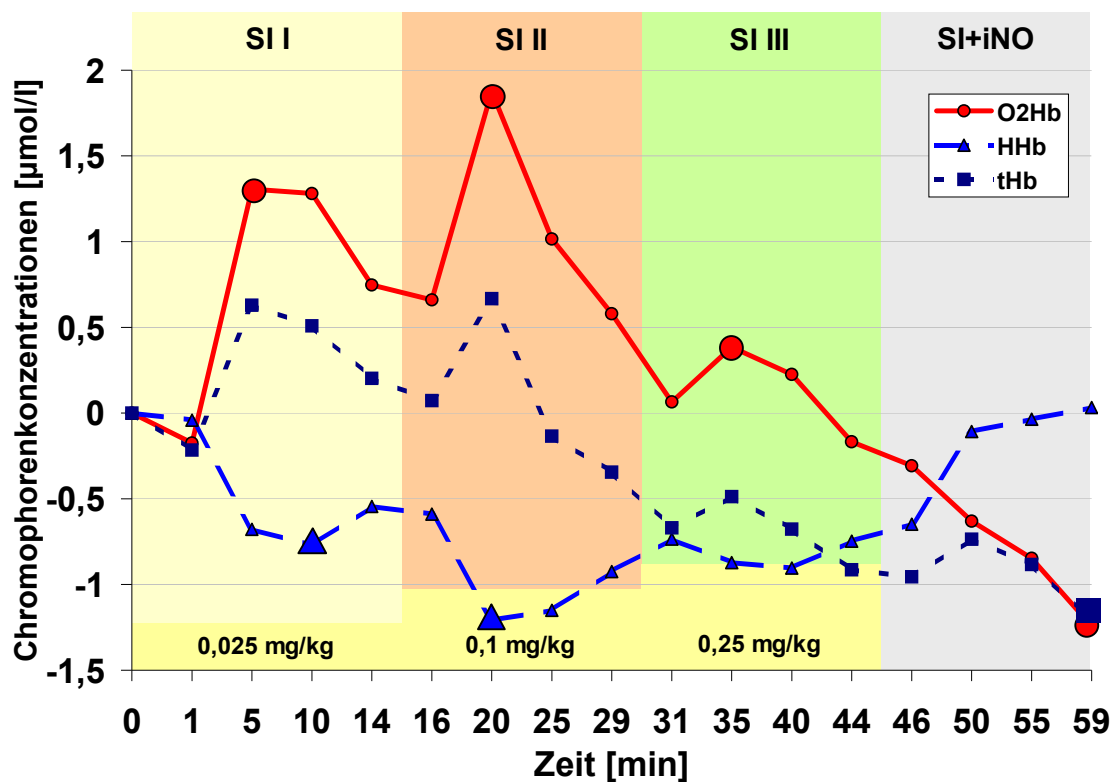


Abb. 26. Veränderungen von oxygeniertem Hämoglobin (O₂Hb), desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) und Gesamthämoglobin (tHb) nach Applikation von intravenösem Sildenafil in drei ansteigenden Dosierungen und während der gemeinsamen Wirkung von Sildenafil und inhalativem Stickoxid. Dargestellt sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte über alle 14 Patienten. Die NIRS-Daten wurden jeweils für die 1., 5., 10. und 14. Minute der einzelnen Teststufen über eine Minute gemittelt. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Werte linear verbunden.

Tab. 9. Die Parameter der zerebralen Oxygenierung nach Applikation von intravenösem Sildenafil in drei ansteigenden Dosierungen (Mittelwerte \pm Standardabweichung). Zur Überprüfung der Signifikanz wurde eine Varianzanalyse für Messwertwiederholungen durchgeführt ($p < 0,05$ = signifikant (*); $p < 0,01$ = hochsignifikant (**) – rot markiert). SI I = 0,025 mg/kg; SI II = 0,1 mg/kg; SI III = 0,25 mg/kg.

Parameter	Baseline 0 min	SI I 1 min	5 min	10 min	14 min
O ₂ Hb [$\mu\text{mol/l}$]	0	-0,17 \pm 0,3	1,31 \pm 1,47**	1,28 \pm 1,22**	0,75 \pm 1,45
p-Wert		0,05	0,005	0,002	0,08
HHb [$\mu\text{mol/l}$]	0	-0,04 \pm 0,33	-0,68 \pm 0,93*	-0,77 \pm 1,36	-0,55 \pm 1,45
p-Wert		0,65	0,018	0,05	0,18
tHb [$\mu\text{mol/l}$]	0	-0,22 \pm 0,28*	0,63 \pm 1,07*	0,51 \pm 1,09	0,2 \pm 1,41
p-Wert		0,013	0,046	0,11	0,6
TOI [%]	62,6 \pm 9,1	62,6 \pm 9	64,0 \pm 9,7**	64,1 \pm 10,1**	63,6 \pm 10,4
p-Wert		0,84	0,009	0,006	0,14

Parameter	SI II 16 min	20 min	25 min	29 min
O ₂ Hb [$\mu\text{mol/l}$]	0,67 \pm 1,67	1,88 \pm 2,49*	1,02 \pm 2,45	0,58 \pm 2,27
p-Wert	0,21	0,023	0,16	0,38
HHb [$\mu\text{mol/l}$]	-0,59 \pm 1,68	-1,21 \pm 2,01	-1,15 \pm 2,17	-0,92 \pm 2,07
p-Wert	0,19	0,06	0,08	0,13
tHb [$\mu\text{mol/l}$]	0,07 \pm 1,33	0,67 \pm 1,95	-0,14 \pm 1,47	-0,34 \pm 1,53
p-Wert	0,95	0,46	0,75	0,43
TOI [%]	63,2 \pm 10,1	64,7 \pm 10,2*	64,9 \pm 11	64,5 \pm 11
p-Wert	0,34	0,03	0,09	0,18

Parameter	SI III 31 min	35 min	40 min	44 min
O ₂ Hb [$\mu\text{mol/l}$]	0,06 \pm 2,44	0,38 \pm 3,18	0,23 \pm 3,43	-0,17 \pm 3,5
p-Wert	0,93	0,68	0,82	0,87
HHb [$\mu\text{mol/l}$]	-0,73 \pm 2,16	-0,87 \pm 2,4	-0,9 \pm 2,38	-0,75 \pm 2,38
p-Wert	0,26	0,24	0,22	0,3
tHb [$\mu\text{mol/l}$]	-0,67 \pm 1,56	-0,49 \pm 2,13	-0,68 \pm 2,42	-0,91 \pm 2,28
p-Wert	0,17	0,44	0,35	0,19
TOI [%]	63,1 \pm 10,7	63,9 \pm 10,7	64,3 \pm 10,7	64 \pm 10,9
p-Wert	0,72	0,18	0,14	0,22

Tab. 10. Die Parameter der zerebralen Oxygenierung während der gemeinsamen Wirkung von intravenösem Sildenafil und inhalativem Stickoxid. Die Veränderungen waren allesamt nicht signifikant.

Parameter	Baseline 0 min	SI+NO 46 min	50 min	55 min	59 min
O₂Hb [μmol/l]		-0,31 ± 3,53	-0,63 ± 3,82	-0,85 ± 3,89	-1,24 ± 3,65
p-Wert		0,77	0,58	0,47	0,26
HHb [μmol/l]		-0,65 ± 2,36	-0,11 ± 2,64	-0,04 ± 2,58	0,03 ± 2,33
p-Wert		0,36	0,89	0,96	0,96
tHb [μmol/l]		-0,96 ± 2,47	-0,74 ± 2,91	-0,88 ± 2,81	-1,21 ± 2,87
p-Wert		0,21	0,4	0,3	0,17
TOI [%]		63,9 ± 10,7	62,9 ± 9,8	62,9 ± 9,8	62,6 ± 9,9
p-Wert		0,23	0,96	0,96	0,81

Zur Veranschaulichung der Signifikanz und der Streuung sind die Daten für O₂Hb und HHb in den Abbildungen 27 bis 30 als Boxplots dargestellt. Da in den letzten beiden Teststufen keine signifikanten Änderungen mehr auftraten und die Werte stark streuten, wird für diese Ergebnisse auf eine Boxplotdarstellung verzichtet.

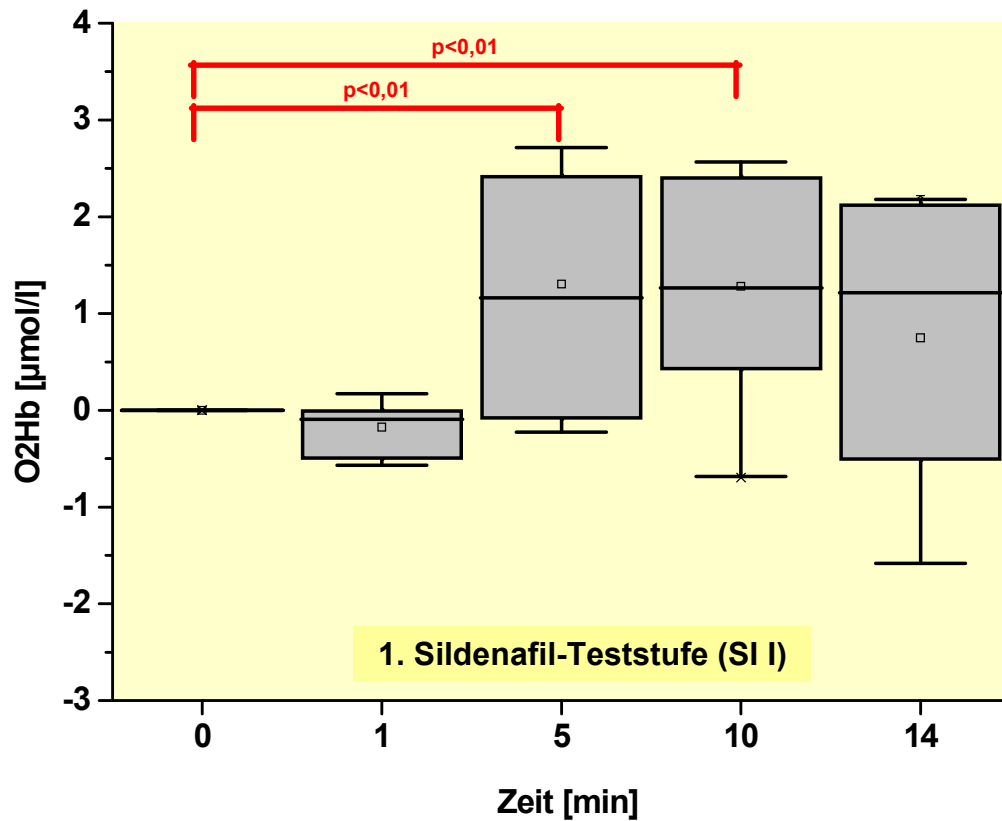


Abb. 27. Boxplotdarstellung für oxygeniertes Hämoglobin (O_2Hb) während der intravenösen Applikation von 0,025 mg/kg Sildenafil. Es kam zu einem hochsignifikanten Anstieg des O_2Hb während der 5. und 10. Testminute.

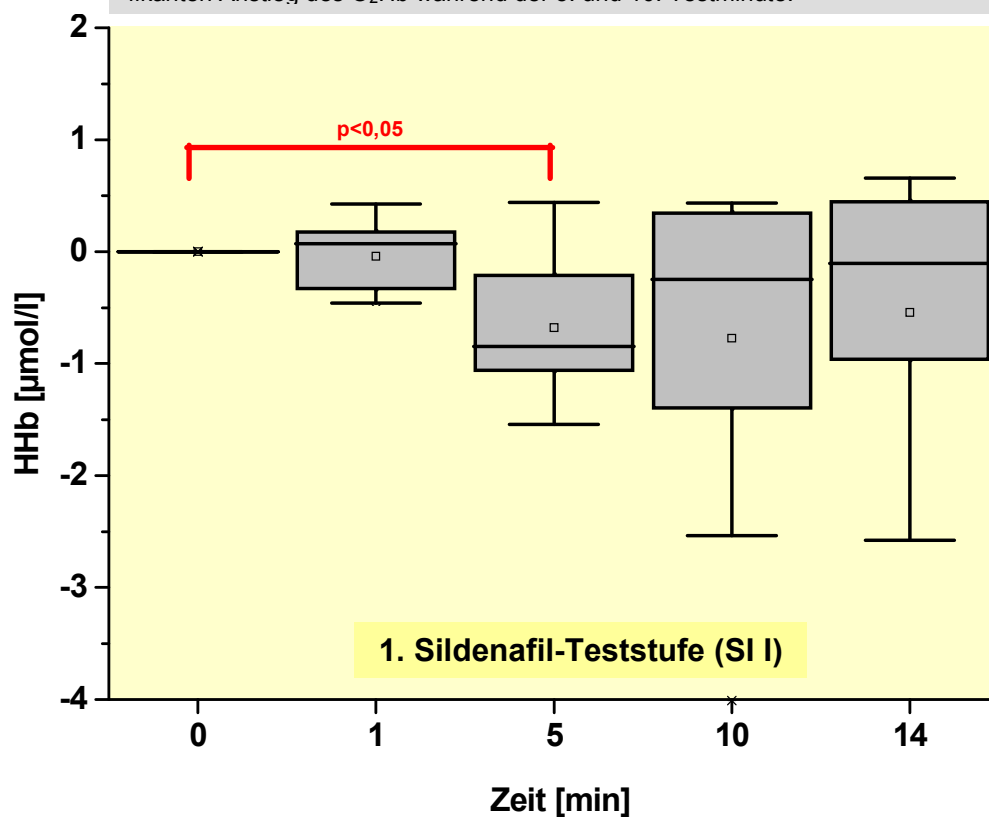


Abb. 28. Boxplotdarstellung für desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) während der intravenösen Applikation von 0,025 mg/kg Sildenafil. Der Abfall des HHb war in der 5. Minute signifikant.

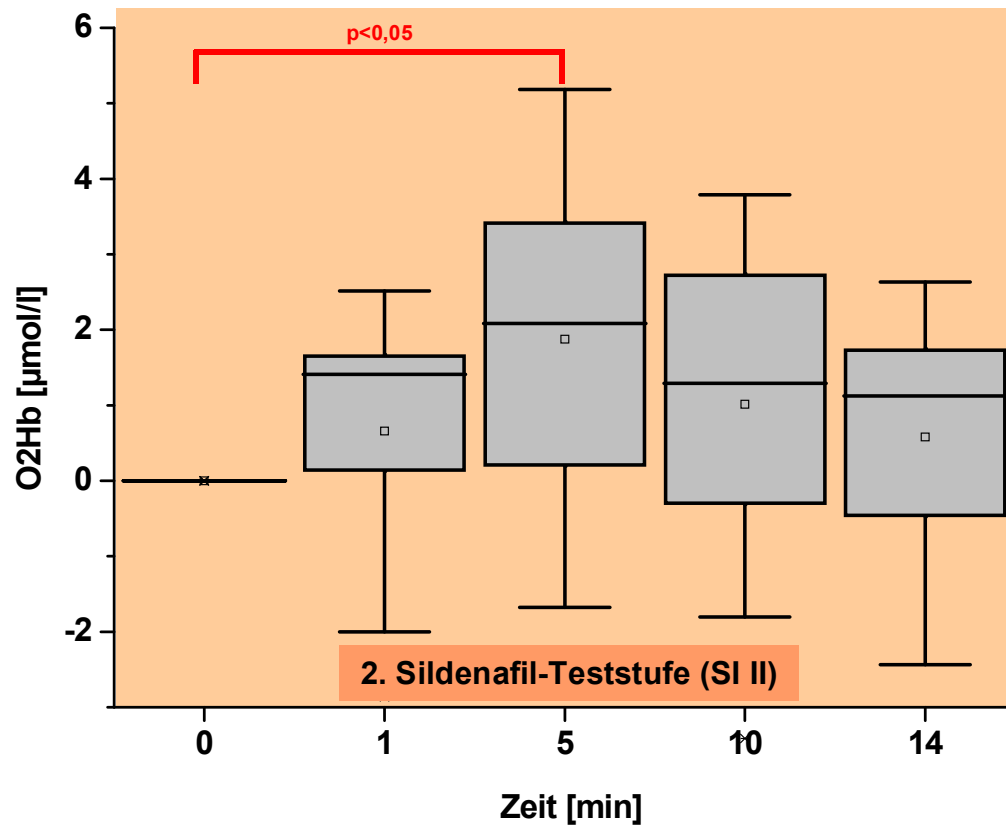


Abb. 29. Boxplotdarstellung für oxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb) während der intravenösen Applikation von 0,1 mg/kg Sildenafil. Der Anstieg erreichte in der 5. Minute der Teststufe erneut signifikante Werte, die übrigen Veränderungen waren nicht signifikant.

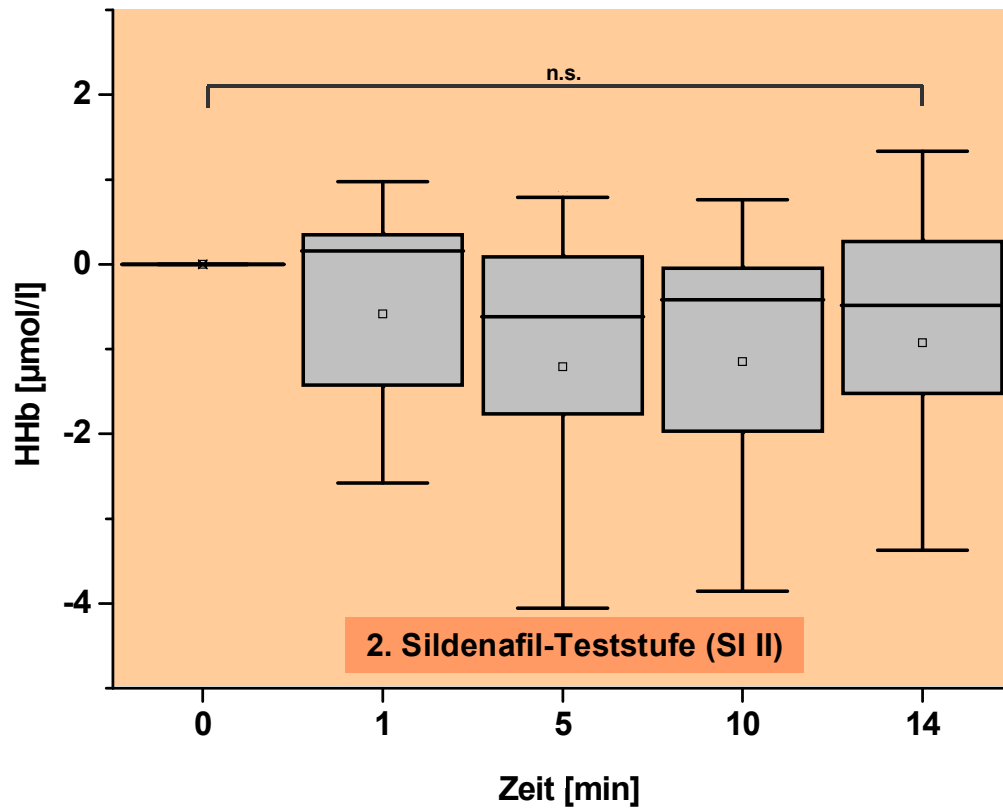


Abb. 30. Boxplotdarstellung für desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) während der intravenösen Applikation von 0,1 mg/kg Sildenafil. Sämtliche Veränderungen waren nicht signifikant.

Der TOI zeigte in allen drei Sildenafilstufen den gleichen stufenförmigen Verlauf wie das O₂Hb, wobei die Veränderungen auch hier nur in den ersten beiden Teststufen signifikant waren.

Der TOI erreichte seine Maximalwerte dabei jeweils in der 10. Minute der einzelnen Teststufen. Während der niedrigsten Dosierung stieg er von $62,6 \pm 9,1\%$ auf $64,1 \pm 10,1\%$ ($p < 0,01$), während der mittleren Dosierung auf $64,9 \pm 11\%$ ($p < 0,05$) und während der höchsten Dosierung auf $64,3 \pm 10,7\%$ an. Am Ende der Teststufen fiel der TOI jeweils wieder ab.

Unter der gemeinsamen Wirkung von Sildenafil und inhalativem Stickoxid kam es zu einem weiteren Abfall des TOI bis zu einem Minimum von $62,6 \pm 9,9\%$.

Die Veränderungen von O₂Hb und TOI sind in Abbildung 31 in einer gemeinsamen Graphik dargestellt.

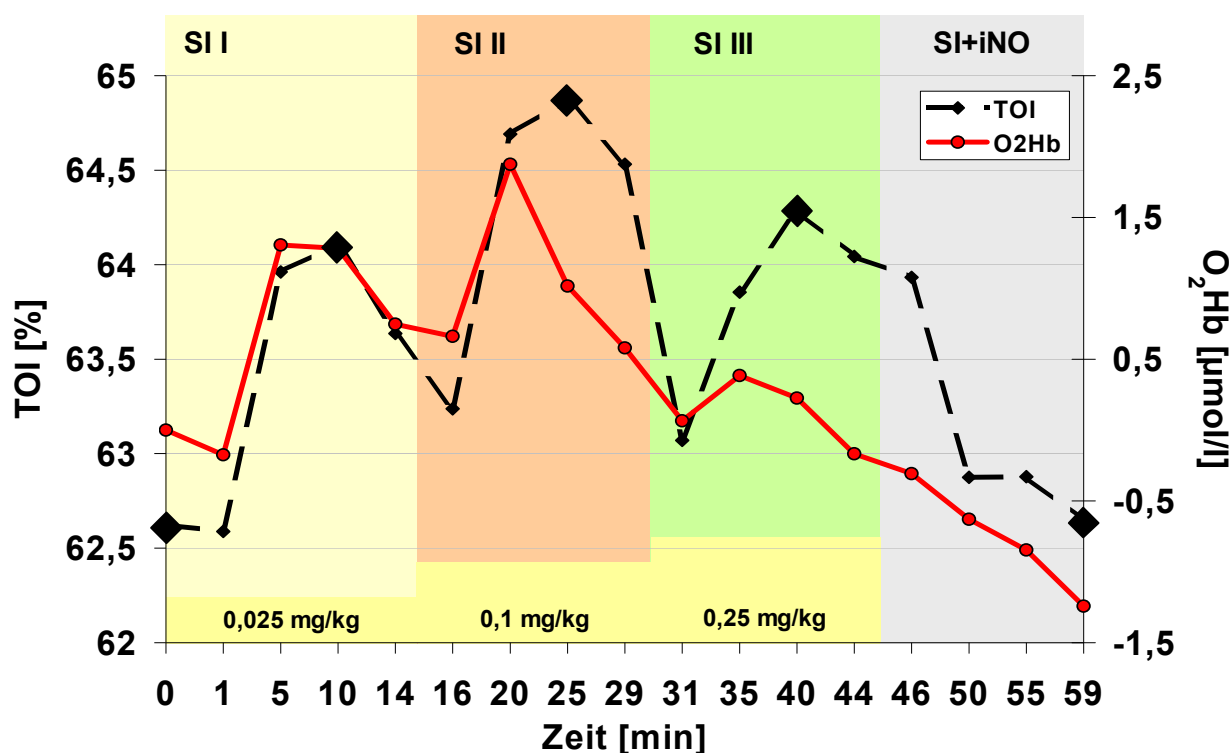


Abb. 31. Vergleich von oxygeniertem Hämoglobin (O₂Hb) und Tissue Oxygenation Index (TOI) nach Applikation von intravenösem Sildenafil in drei ansteigenden Dosierungen und während der gemeinsamen Wirkung von Sildenafil und inhalativem Stickoxid. Dargestellt sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte über alle 14 Patienten. Die NIRS-Daten wurden jeweils für die 1., 5., 10. und 14. Minute der einzelnen Teststufen über eine Minute gemittelt. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Werte linear verbunden.

Für die ersten beiden Sildenafilstufen, während derer es zu signifikanten Veränderungen des TOI kam, sind die Verläufe als Boxplots dargestellt (Abbildungen 32 und 33).

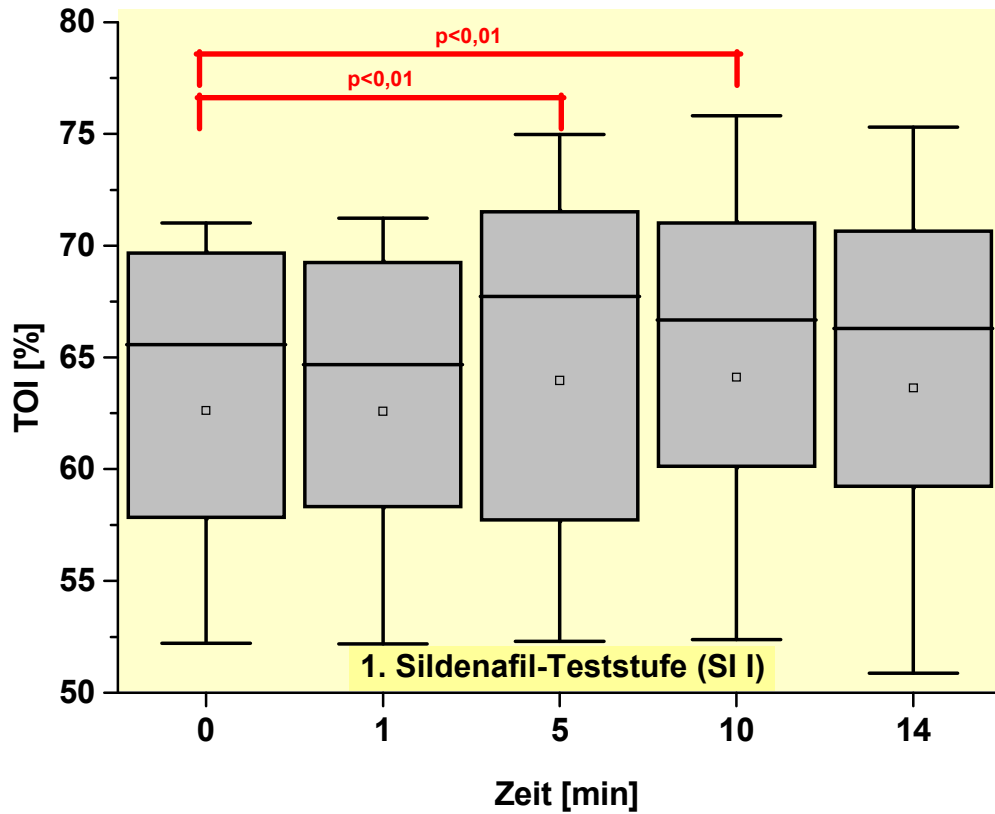


Abb. 32. Boxplotdarstellung für den Tissue Oxygenation Index (TOI) während der Applikation von 0,025 mg/kg intravenösem Sildenafil. Wie das O₂Hb, stieg auch der TOI in der 5. und 10. Minute der Teststufe jeweils hochsignifikant an.

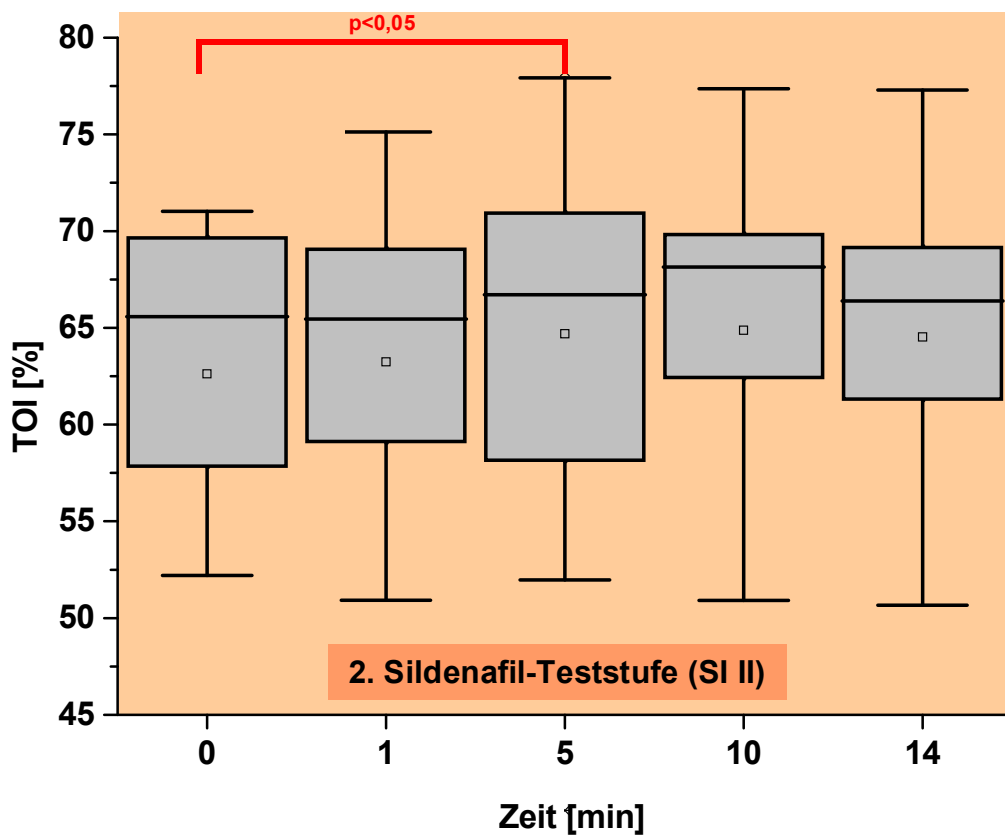


Abb. 33. Boxplotdarstellung für den Tissue Oxygenation Index (TOI) während der Applikation von 0,1 mg/kg intravenösem Sildenafil. Der Anstieg des TOI erreichte nur noch in der 5. Minute der Teststufe signifikante Werte.

4.3.2 Veränderungen der systemischen Hämodynamik und der Blutgase

Während der intravenösen Applikation von Sildenafil bzw. der gemeinsamen Wirkung von Sildenafil und iNO blieben die Herzfrequenz, der zentralvenöse Druck, der pH-Wert und die Hämoglobinkonzentration unverändert.

Der mittlere systemarterielle Druck fiel während der drei Sildenafilstufen kontinuierlich von $59,9 \pm 7,8$ mmHg auf $53,1 \pm 7,5$ mmHg ($p < 0,01$) ab. In der letzten Teststufe stieg er zwar leicht an, die Abweichungen gegenüber der Baseline waren jedoch weiterhin signifikant.

Der Sauerstoffpartialdruck fiel ebenfalls von $195,5 \pm 53,8$ mmHg auf $159,3 \pm 76,6$ mmHg signifikant ab, wohingegen der Kohlendioxidpartialdruck von $38,0 \pm 9,7$ mmHg auf $39,1 \pm 9,3$ mmHg leicht anstieg. Die arterielle Sauerstoffsättigung fiel von $98,4 \pm 1,0\%$ auf $97,5 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). Beide, der Sauerstoffpartialdruck und die arterielle Sauerstoffsättigung, zeigten ihre niedrigsten Werte während der zweiten Sildenafilstufe und entwickelten im weiteren Verlauf einen Trend zur Zunahme.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung fiel bis zum Ende des Stufenplans von $73,5 \pm 6,7\%$ auf $71,1 \pm 8,4\%$ ($p < 0,05$). Der Cardiac Index reduzierte sich während der ersten Sildenafilstufe ebenfalls leicht, jedoch nicht signifikant, von $3,01 \pm 1,19$ l/min/m² auf $2,84 \pm 1,17$ l/min/m². Er stieg im weiteren Verlauf der Untersuchung kontinuierlich an, um am Ende seinen ungefähren Ausgangswert zu erreichen.

In Tabelle 11 sind die Veränderungen der systemischen Parameter im Überblick dargestellt.

Tab. 11. Die Parameter der systemischen Hämodynamik und der Blutgasanalyse nach Applikation von intravenösem Sildenafil in drei ansteigenden Dosierungen und während der gemeinsamen Wirkung von Sildenafil und inhalativem Stickoxid jeweils in der letzten Minute der Teststufen (Mittelwerte \pm Standardabweichung). Zur Überprüfung der Signifikanz wurde eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen durchgeführt ($p < 0,05$ = signifikant (*); $p < 0,01$ = hochsignifikant (**) – rot markiert).

Parameter	Baseline (0 min)	SI I (14 min)	SI II (29 min)	SI III (44 min)	SI+NO (59 min)
HR [bpm]	132 \pm 15	132 \pm 15	131 \pm 16	132 \pm 16	133 \pm 15
p-Wert		0,55	0,35	0,84	0,64
MAP [mmHg]	59,9 \pm 7,8	56,9 \pm 8,8**	53,8 \pm 7,6**	53,1 \pm 7,5**	54,1 \pm 8,7*
p-Wert		0,001	0,000	0,000	0,028
CVP [mmHg]	10 \pm 3	10 \pm 3	10 \pm 3	11 \pm 3	10 \pm 2
p-Wert		0,47	0,28	0,1	0,89
CI [l/min/m²]	3,01 \pm 1,19	2,84 \pm 1,17	2,95 \pm 1,30	3,01 \pm 1,30	3,05 \pm 1,21
p-Wert		0,06	0,71	0,74	0,94
pO₂ [mmHg]	195,5 \pm 53,8	170,2 \pm 66,2	151,3 \pm 75,4*	154,6 \pm 74,2*	159,3 \pm 76,6
p-Wert		0,06	0,027	0,043	0,09
pCO₂ [mmHg]	38,0 \pm 9,7	38,7 \pm 9,9	38,2 \pm 10,1	39,3 \pm 9,9	39,1 \pm 9,3
p-Wert		0,13	0,61	1,0	0,78
pH	7,44 \pm 0,06	7,44 \pm 0,07	7,46 \pm 0,08	7,46 \pm 0,05	7,46 \pm 0,08
p-Wert		0,7	0,29	0,2	0,25
SaO₂ [%]	98,4 \pm 1,0	98,1 \pm 0,8	97,1 \pm 1,5*	97,6 \pm 1,6*	97,5 \pm 1,5
p-Wert		0,42	0,028	0,049	0,11
SvO₂ [%]	73,5 \pm 6,7	71,8 \pm 6,4	71,3 \pm 8,3	72,5 \pm 7,5	71,1 \pm 8,4*
p-Wert		0,06	0,07	0,25	0,029
Hb [g/dl]	13,4 \pm 2	13,2 \pm 2	13,3 \pm 2,7	13,2 \pm 2,4	13,1 \pm 1,8
p-Wert		0,51	0,82	0,73	0,35

In den Abbildungen 34 bis 39 sind die relevanten systemischen Parameter dem O₂Hb gegenübergestellt. Dargestellt sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte über alle 14 Patienten.

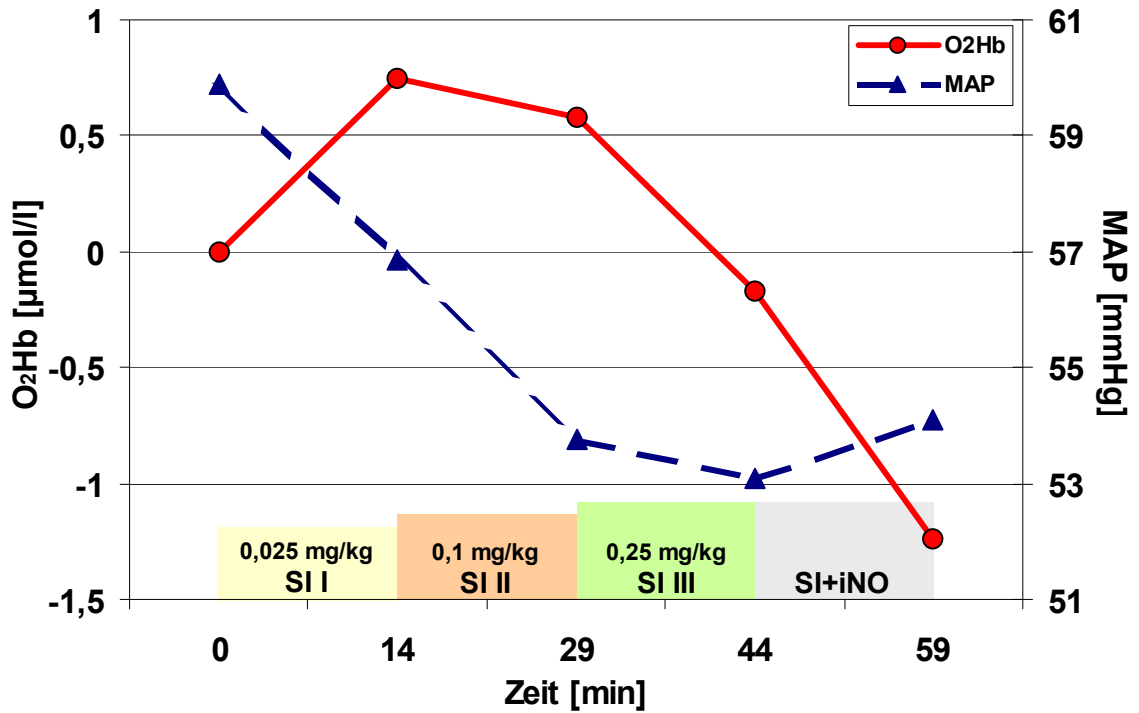


Abb. 34. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und des mittleren systemarteriellen Drucks (MAP) nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation. Während der Sildenafilapplikation kam es zu einem hochsignifikanten Abfall des MAP.

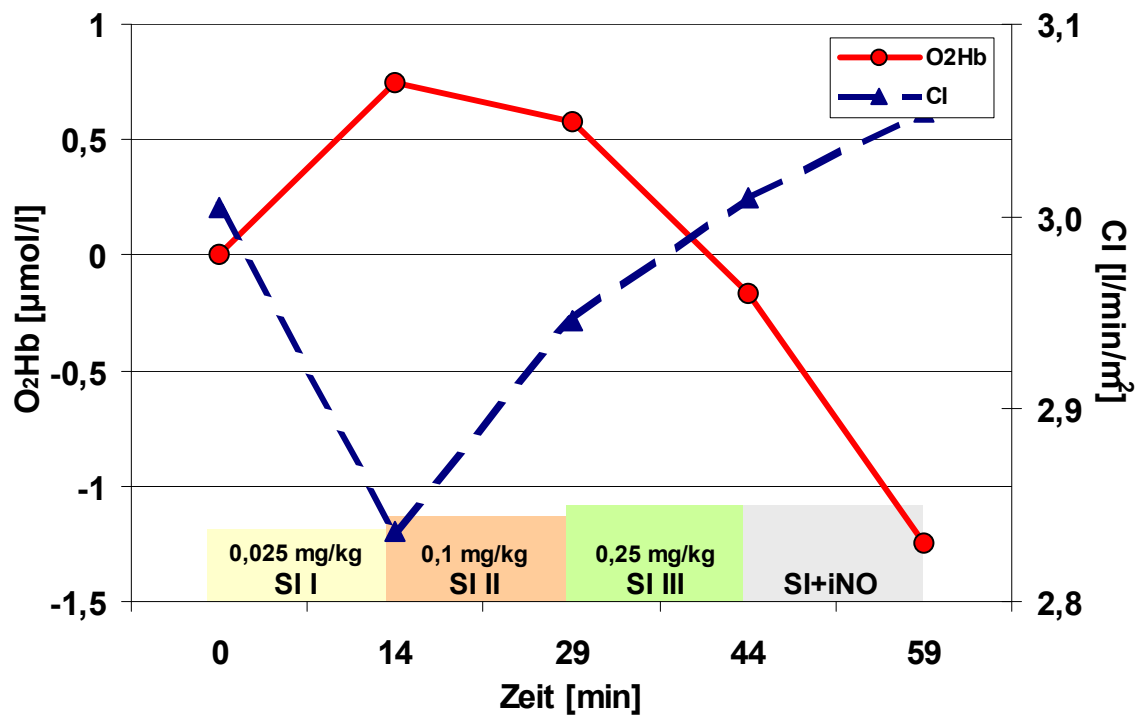


Abb. 35. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und des Cardiac Index (CI) nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation. Der Cardiac Index verhielt sich dem O₂Hb entgegengesetzt: nach einem kurzen Abfall während der ersten Teststufe stieg er im weiteren Verlauf kontinuierlich an.

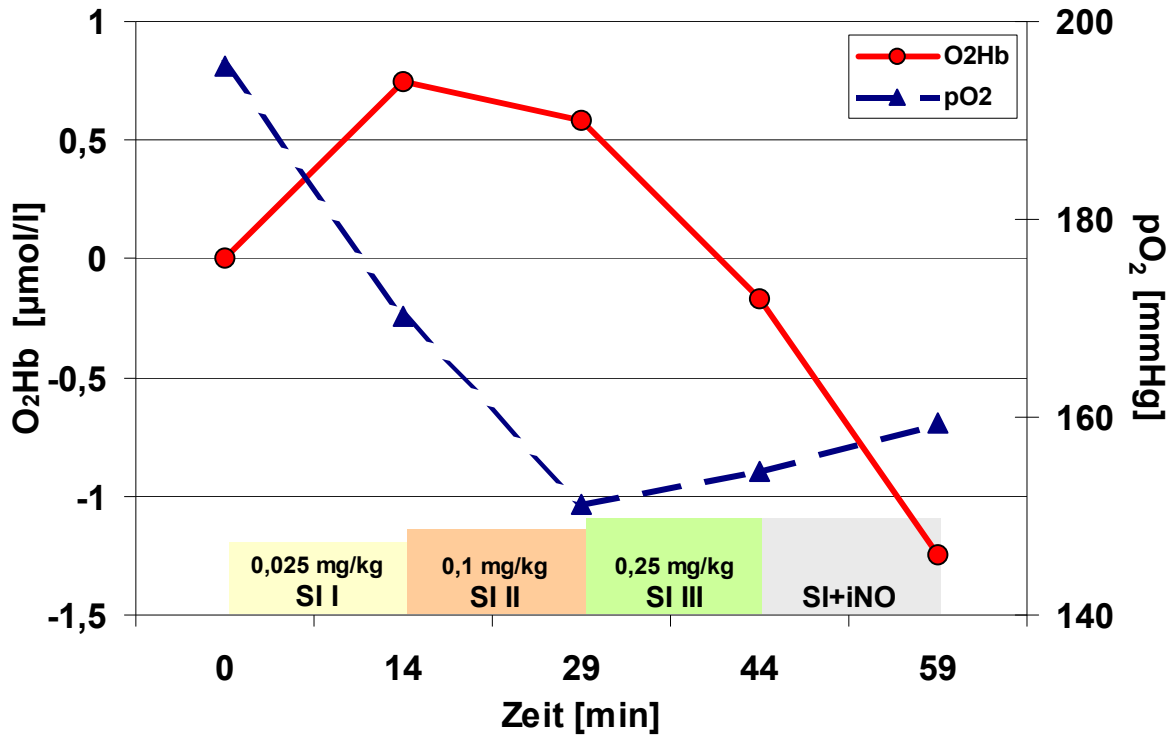


Abb. 36. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und des Sauerstoffpartialdrucks (pO₂) nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation. Der Abfall des pO₂ erreichte in der zweiten und dritten Teststufe signifikante Werte. Am Ende der Testung zeigte der pO₂ einen Trend zur Zunahme.

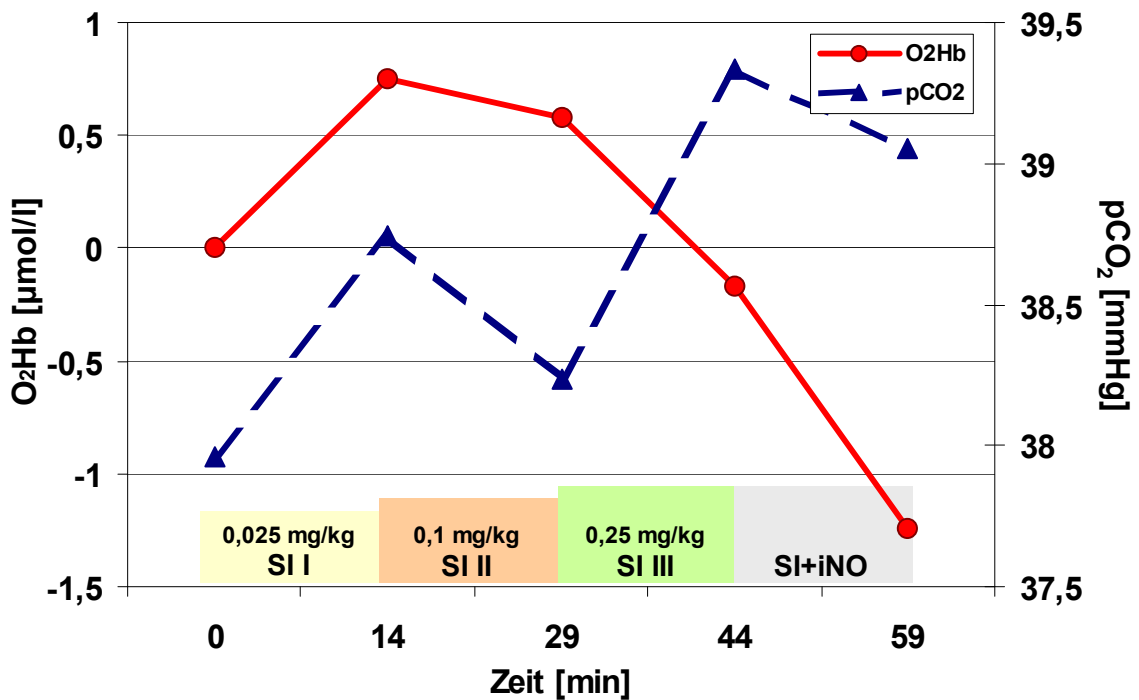


Abb. 37. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO₂) nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation. Der pCO₂ stieg zwar insgesamt leicht an, zeigte aber weder eine klinisch noch eine rechnerisch signifikante Abweichung.

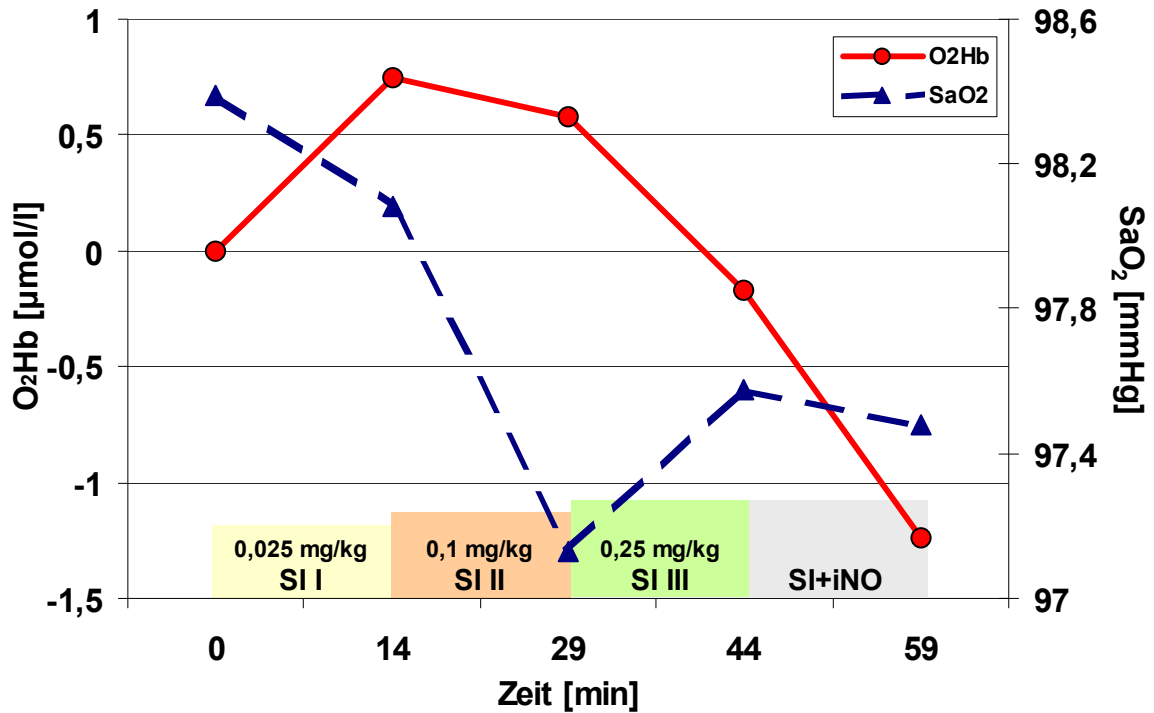


Abb. 38. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und der arteriellen Sättigung (SaO₂) nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation. Die SaO₂ fiel während der ersten beiden Teststufen signifikant ab. In den letzten beiden Teststufen kam es zu einem leichten Anstieg.

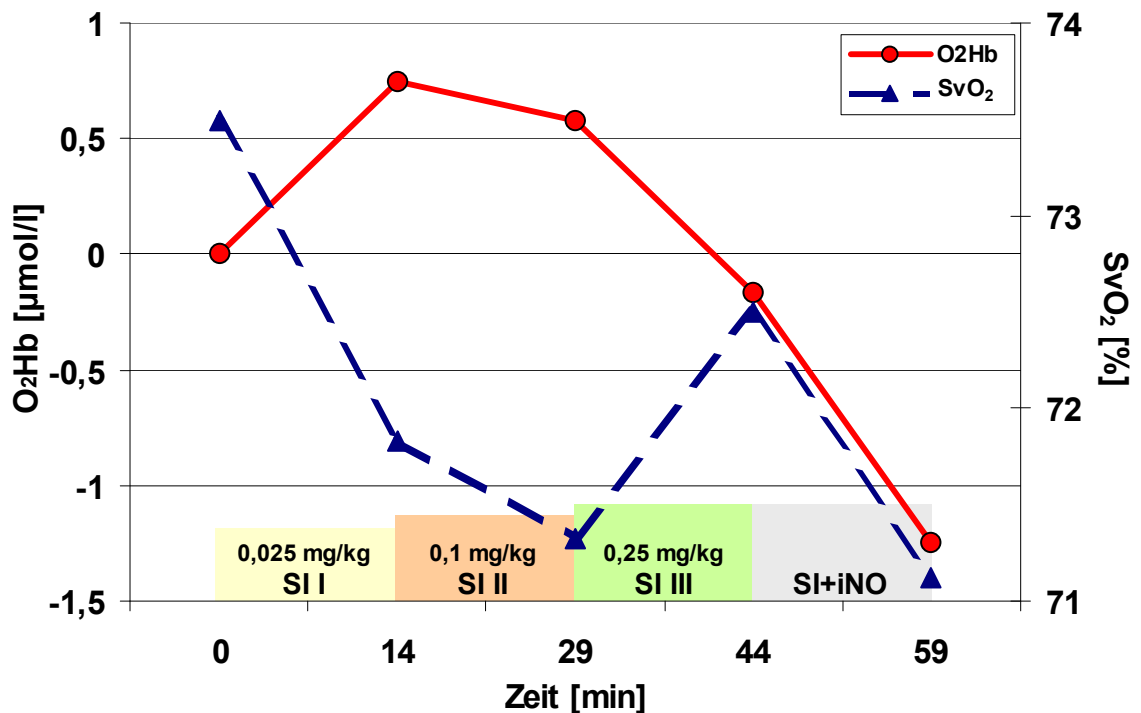


Abb. 39. Vergleich des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und der zentralvenösen Sättigung (SvO₂) nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation. Die zentralvenöse Sättigung fiel im Verlauf der vier Teststufen deutlich unter ihren Ausgangswert ab, die letzte Abweichung war rechnerisch signifikant.

5. Diskussion

Der Einfluss der postoperativen Applikation von inhalativem Stickoxid und intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Hämodynamik bei Patienten mit angeborenem Shuntvitium und pulmonalarterieller Hypertonie ist bislang nicht untersucht worden. In dieser Arbeit wurden die Veränderungen der zerebralen Oxygenierungsparameter unter den obengenannten Konditionen mithilfe der NIRS gemessen. Da die Messungen im Rahmen einer Studie zur pulmonalen Wirksamkeit der Medikamente erfolgten, wurde auch der Effekt der alveolaren Hyperoxygenierung erfasst. Dieser soll im folgenden Kapitel ebenfalls diskutiert werden.

5.1 Der Einfluss der alveolaren Hyperoxygenierung auf die zerebrale Oxygenierung

Nach der Applikation von 65%igem Sauerstoff zeigten sich zunächst ein Anstieg des O_2Hb und des TOI sowie ein entsprechender Abfall des HHb. Diese Veränderungen sind am ehesten als direkte Folge der gesteigerten Blutoxygenierung zu werten, welche sich auch deutlich in der Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung widerspiegelte.

Die zerebrale Gefäßregulation in Antwort auf eine vermehrte Sauerstoffzufuhr ist ein komplexes Geschehen, da dabei sowohl Reaktionen auf den Blutsauerstoffgehalt und den arteriellen Sauerstoffpartialdruck, als auch neurovaskuläre Feedbackmechanismen auf eine gesteigerte Sauerstoffsättigung im Gewebe eine Rolle spielen. Die Sauerstoffsättigung im Gewebe ist abhängig von Sauerstoffverbrauch und -angebot. Letzteres wiederum korreliert mit der arteriellen Sauerstoffkapazität, dem zerebralen Blutfluss und der Kapillarpermeabilität für Sauerstoff. Innerhalb weiter Grenzen sind zerebraler Blutfluss und Sauerstoffverbrauch vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck unabhängig (*Kety, 1948*). Weiterhin besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der arteriellen Blut- und der Gewebeoxygenierung (*Duong, 2001*), da der Sauerstofftransport über die Blut-Hirn-Schranke vornehmlich passiv erfolgt.

Da die Sauerstoffausschöpfung trotz gesteigertem Sauerstoffangebot konstant bleibt und Blut- und Gewebeoxygenierung korrelieren, steigen sowohl das O_2Hb , als auch der TOI an.

Bei gesunden Erwachsenen führt die Beatmung mit 100%igem Sauerstoff zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses um 20-30% (*Watson, 2000*). Diese zerebrale Vasokonstriktion infolge hyperoxischer Stimuli ist wahrscheinlich eine direkte Gefäßantwort auf den gelösten Sauerstoff und Resultat einer vermehrten Inaktivierung von NO (*Demchenko, 2002; Floyd, 2003*).

Der im Verlauf der Teststufe einsetzende Abfall der beiden Parameter ist möglicherweise Ausdruck einer solchen Vasokonstriktion, wobei das Ausmaß der gesteigerten Oxygenierung diese zu Beginn der Sauerstoffapplikation überstiegen haben könnte. Der kontinuierliche Abfall des tHb würde diesem Mechanismus ebenfalls entsprechen.

Der Zusammenhang zwischen Hyperoxämie und zerebraler Vasokonstriktion ist seit langem bekannt und gut belegt. Nicht eindeutig belegt hingegen ist, ob dieser Regulationsmechanismus durch den kardiopulmonalen Bypass nicht beeinträchtigt werden könnte. Chow und Kollegen konnten in einer Nahinfrarotspektroskopiestudie mit 14 Kindern während kardiopulmonalem Bypass keine Abhängigkeit zwischen dem Sauerstoffpartialdruck und dem zerebralen Blutfluss nachweisen: selbst bei Werten von 445 mmHg wurden keine Veränderungen der zerebralen Hämodynamik beobachtet (Chow, 1997). Floyd und Kollegen hingegen fanden die vasokonstriktorische Gefäßantwort auf eine gesteigerte Sauerstoffexposition nach kardiopulmonalem Bypass intakt (Floyd, 2007).

Es muss davon ausgegangen werden, dass die durch den kardiopulmonalen Bypass verursachte zerebrale Endothelschädigung nicht nur intraoperativ auftritt, sondern bis in das postoperative Intervall hineinreicht. Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse eines absinkenden tHb bei massiv steigendem Sauerstoffpartialdruck sprechen jedoch dafür, dass diese Endothelschädigung zumindest hinsichtlich der hyperoxämischen Vasokonstriktion keine Auswirkungen zeigt.

Wichtig bei der Interpretation der Ergebnisse ist außerdem die Berücksichtigung des Kohlendioxidpartialdrucks als einem der wichtigsten Einflussfaktoren der zerebralen Gefäßregulation. Die Beatmung mit hyperoxischen Gasgemischen führt in der Regel zu einer milden Hypokapnie von etwa 2-4 mmHg. Dieser Effekt ließ sich bei der vorliegenden Arbeit nicht beobachten – der Kohlendioxidpartialdruck blieb nahezu unverändert. Ein indirekter Einfluss durch den Kohlendioxidpartialdruck innerhalb dieser Teststufe kann somit ausgeschlossen werden.

Auch der Anstieg des Cardiac Index ist nicht mit den beobachteten Veränderungen der zerebralen Oxygenierungsparameter vereinbar, da dieser sich in einer Zunahme des tHb hätte äußern müssen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die gesteigerte Oxygenierung des arteriellen Blutes infolge der Applikation von 65%igem Sauerstoff in einem deutlichen Anstieg der zerebralen Oxygenierung widerspiegelte. Es muss jedoch angenommen werden, dass im Verlauf gegenregulatorische Mechanismen zum Tragen kamen – möglicherweise in Form einer Vasokonstriktion –, die einen Abfall des tHb, des O_2Hb und des TOI nach sich zogen. Um die Ursachen dieser Abweichungen besser beurteilen zu können, wäre die weitere Beobachtung der Parameter nach Beendigung der Sauerstoffapplikation sinnvoll gewesen, was jedoch im Rahmen des Studienprotokolls nicht vorgesehen war.

5.2 Der Einfluss von inhalativem Stickoxid auf die zerebrale Oxygenierung

Während der zusätzlichen Inhalation von 20 ppm Stickoxid setzte sich der Abfall von O₂Hb und TOI zunächst fort. Auch wenn es im weiteren Verlauf der Teststufe zu keinen signifikanten Veränderungen mehr kam, fällt dennoch ein gleichzeitiger Anstieg aller Chromophorenkonzentrationen sowie des TOI am Ende der Teststufe auf. Die größte Abweichung zeigte hierbei das HHb, bei welchem der Anstieg auch zu einem etwas früheren Zeitpunkt auftrat. Die zusätzliche Wirkung des NO schien die Reaktion auf die Sauerstoffapplikation, welche sich bis dahin weiterhin als Gegenregulation mit Absinken der Oxygenierung äußerte, also allmählich zu übersteigen. Dieses Reaktionsmuster ist am ehesten mit einer im Verlauf auftretenden Vasodilatation der kleinen venösen Gefäße vereinbar.

Es ist bekannt, dass das NIRS-Signal überwiegend von kleinen venösen Gefäßen stammt (*Liu, 1995*), auch wenn die Anteile der verschiedenen Gefäßkompartimente am NIRS-Signal nicht exakt differenziert werden können bzw. keinerlei Aussagen darüber getroffen werden können, wie hoch die Signalveränderungen sein müssen, um Vorgänge im arteriellen oder im venösen Anteil des Gefäßbettes widerzuspiegeln.

Hilfreich bei der Interpretation der Ergebnisse ist deshalb die Berücksichtigung systemischer Kreislauf- und Blutparameter, die möglicherweise Hinweise auf die zugrundeliegenden Mechanismen bzw. Ursachen des beobachteten Reaktionsmusters geben.

Der bei unserer Studie aufgetretene Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks und des Cardiac Index, sowie der klinisch und statistisch nicht signifikante Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks und des mittleren arteriellen Drucks sind auf die vasodilatatorischen Eigenschaften von NO auf die pulmonalen und möglicherweise auch systemischen Gefäße zurückzuführen und stimmen mit den Ergebnissen vorausgegangener Studien überein (*Stuedel, 1999*). Ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks oder des Cardiac Index wäre zwar grundsätzlich mit einem Anstieg der Chromophorenkonzentrationen vereinbar, da sich das Verhältnis dieser aber deutlich zugunsten des HHb änderte, ist ein Zusammenhang sehr unwahrscheinlich. Da sowohl ein Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks als auch des mittleren arteriellen Drucks zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses führen würden, nicht jedoch zu einer Verschiebung innerhalb der einzelnen Chromophorenkonzentrationen, ist auch hier ein Zusammenhang sehr unwahrscheinlich. Abweichungen des pH-Werts und der Hämoglobinkonzentration – Faktoren, die im postoperativen Verlauf ebenfalls von großer Bedeutung sind und Einfluss auf den CBF bzw. das NIRS-Signal nehmen könnten – wurden ebenfalls nicht beobachtet.

Während die Datenlage zu den systemischen Auswirkungen der NO-Inhalation sehr eindeutig ist, wird der Effekt von iNO auf die zerebrale Hämodynamik kontrovers diskutiert.

In Einklang mit den vorliegenden Beobachtungen stehen die Ergebnisse von Kuebler und Kollegen, die bei sieben narkotisierten Schweinen bereits nach einer Gabe von 5 ppm iNO eine Zunahme des zerebralen Blutvolumens nachweisen konnten (*Kuebler, 2003*).

Auch die erste Studie mit Neugeborenen gibt einen Hinweis auf einen möglichen vasodilatatorischen Effekt von iNO auf die zerebralen Gefäße: bei 22 Neugeborenen mit PHT bewirkte die Inhalation von 20 ppm NO eine 30%ige Abnahme der dopplersonographisch gemessenen Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (*Day, 2001*). Neben einem direkten Effekt von iNO ist jedoch auch hier eine sekundäre Beeinflussung durch andere physiologische Variablen, wie dem um 9% abgefallenen mittleren systemarteriellen Druck oder dem Kohlendioxidpartialdruck, möglich.

Für die transkranielle Dopplersonographie gilt jedoch – ähnlich wie für die NIRS –, dass die gewonnenen Ergebnisse ebenfalls nur bedingt Aussagen über die eigentlichen Vorgänge innerhalb der Gefäße zulassen, da das gemessene Geschwindigkeitsintegral sowohl proportional zum Blutfluss, als auch zur Herzfrequenz und zum Gefäßdurchmesser ist. Letzterer wurde in der Studie von Day und Kollegen nicht erfasst, so dass die verminderte Blutflussgeschwindigkeit sowohl Ausdruck einer Vasodilatation der Gefäße, als auch einer tatsächlichen Abnahme des Blutflusses – z.B. aufgrund eines pulmonalen Poolings – sein könnte. Da der Cardiac Index bei unserer Studie signifikant angestiegen ist, kann der eben beschriebene Mechanismus als Ursache für die Veränderungen der zerebralen Hämodynamikparameter ausgeschlossen werden.

Trotz der selektiven Administration und der kurzen Halbwertszeit von iNO konnte die extrapulmonale Wirksamkeit von iNO in mehreren Studien aufgezeigt werden (*Troncy, 1997; Fox-Robichaud, 1999; Quezado, 2000*). Dies könnte damit erklärt werden, dass iNO nach seiner Bindung an Hämoglobin erneut freigesetzt wird oder ein aktiver Metabolit in der Peripherie wirksam wird (*Stamler, 1992; Cannon, 2001*).

Obwohl die In-vitro-Wirksamkeit von iNO auf Arterien und Venen gleich ist (*Shirai, 1996*), könnte sein Effekt auf die einzelnen zerebralen Gefäßkompartimente infolge der verschiedenen Transportmechanismen dennoch unterschiedlich sein: nach der Inhalation reagiert NO nicht nur mit Hämoglobin unter der Bildung von Methämoglobin und Nitrat, sondern bindet auch an Plasmathiole und Eisen unter der Bildung von stabilen S-Nitrosothiolen (*Gow, 1998*) und Nitrosylhämoglobin (*Taketa, 1978*). Diese Verbindungen fungieren als NO-Transporter und sind in der Lage, diesen wieder freizusetzen. Aufgrund des Bohreffektes und der pH- und pO₂-abhängigen Reduktion von Nitrit zu NO durch die Xanthinoxidoreduktase setzen die meisten dieser Carriermoleküle das aktive NO dort frei, wo ein niedriger pH-Wert oder Sauerstoffpartialdruck vorherrscht (*Cannon, 2001*). Diese physiologischen Zusammenhänge könnten eine bevorzugte Wirksamkeit von NO in den venösen Gefäßanteilen erklären.

Dennoch stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu mehreren Untersuchungen, in denen die Inhalation von NO keinen Effekt auf die zerebrale Hämodynamik zeigte: in der Studie von Rosenberg und Kollegen bewirkte die Inhalation von 20 ppm iNO bei acht fetalen Schafen keine Veränderungen des CBF (*Rosenberg, 1995*). Die Schafe wurden allerdings im Gegensatz zu unserer Studie während der iNO-Applikation hypoxisch ventiliert.

Auch bei Ultraschallmessungen der A. carotis mit nachfolgenden Berechnungen des CBF kam es weder bei 15 neugeborenen Ferkeln (*Kusuda, 1999*), noch bei sechs neugeborenen Lämmern (*Lopes Cardozo, 1996*) zu signifikanten Veränderungen. Lopes Cardozo und Kollegen konnten zwar einen leichten Abfall des CBF beobachten, dieser war aber statistisch nicht signifikant und am ehesten auf den stark gesunkenen Kohlendioxidpartialdruck zurückzuführen.

Entgegen der NIRS, mithilfe derer Veränderungen in den kleinen zerebralen Gefäßen und im Kapillarnetz gemessen werden können, misst die transkraniale Dopplersonographie die gesamte zerebrale Perfusion, so dass geringfügige Veränderungen der kleinen venösen Gefäße bzw. Verlagerungen innerhalb der einzelnen Gefäßkompartimente nicht erfasst werden können.

Bei der Arbeit von Vavilala und Kollegen, die den CBF nach iNO-Gabe mithilfe von Dopplersonographie und gleichzeitiger Messung der jugulären Sauerstoffsättigung bei einem Kind mit traumatischer Hirnschädigung untersuchten (*Vavilala, 2001*), liegt das Ausbleiben einer zerebralen Gefäßantwort möglicherweise in der Grunderkrankung des Patienten begründet. Da die zerebralen Gefäße infolge der Hyperämie bereits maximal dilatiert sind bzw. eine Vasoparalyse aufgrund eines Überangebotes an endogenem NO besteht, ist ein weiteres Reagieren auf exogen zugeführtes NO wahrscheinlich nicht mehr möglich (*Iadecola, 1994*).

Genau entgegengesetzt verhält es sich bei den Patienten dieser Studie: die durch den kardiopulmonalen Bypass induzierte endotheliale Dysfunktion zieht ein vermindertes Angebot an endogenem Stickoxid nach sich (*McMullan, 2000*), was einen akuten zerebralen Effekt durch Steigerung des NO-Spiegels fördern könnte.

Die abweichenden Ergebnisse der einzelnen Studien sind also zumindest teilweise auf die sich unterscheidenden Patientengruppen und vor allem auf die verschiedenen Messverfahren zurückzuführen. Um mehr Aufschluss über den Einfluss von inhalativem Stickoxid auf die einzelnen zerebralen Gefäßsegmente zu erhalten, wären Studien sinnvoll, bei denen eine Kombination verschiedener Methoden zum Einsatz kommt. Neben der Dopplersonographie der A. cerebri media sollte auch eine Sonographie der V. cava superior erfolgen, um festzustellen, ob sich der venöse Rückfluss verändert. Die Magnetresonanztomographie könnte bei der genauen Lokalisation der Veränderungen hilfreich sein.

Eine klinische Relevanz der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich unter anderem aus EEG-Veränderungen (*Moenkhoff, 1998*) und einer erhöhten Inzidenz abnormen Verhaltens und

gestörter Lernprozesse (*Groll-Knapp, 1988*), die während bzw. nach NO-Inhalation nachgewiesen werden konnten. Ob man aus den minimalen Veränderungen, die in dieser Studie beobachtet werden konnten, Rückschlüsse auf weiterreichende Folgeerscheinungen ziehen kann, erscheint unwahrscheinlich. Um die Sicherheit der iNO-Therapie jedoch definitiv zu bestätigen, sollten weitere Untersuchungen zu den Akut-, aber auch zu den Langzeiteffekten von iNO auf die zerebralen Gefäße erfolgen.

5.3 Der Einfluss von intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Oxygenierung

Die Applikation von intravenösem Sildenafil bewirkte in allen drei Dosierungsstufen charakteristische Veränderungen der zerebralen Hämoglobinkonzentrationen mit einem initialen Anstieg von O₂Hb, tHb und TOI sowie einem entsprechenden Abfall des HHb. Die Interpretation dieser Beobachtungen bzw. der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen ist schwierig und Gegenstand derzeitiger Forschung. Dem Wirkmechanismus des Medikamentes entsprechend, kann jedoch vermutet werden, dass die Zunahme des O₂Hb und des tHb Ausdruck einer arteriellen Vasodilatation der zerebralen Gefäße ist.

Neben der direkten Wirkung auf die Zerebralarterien könnten die Veränderungen auch eine Zunahme des CBF reflektieren, welche infolge eines Anstiegs des Cardiac Index auftreten würde. Da es neben der Zunahme des O₂Hb und des tHb zu einer deutlichen Abnahme des HHb kam – also eine relative Verschiebung zwischen den einzelnen Hämoglobinparametern auftrat – ist es jedoch unwahrscheinlich, dass der Anstieg des Cardiac Index für die beobachteten Ergebnisse verantwortlich gemacht werden kann. Desweiteren war ein Anstieg des Cardiac Index zwar zwischen den einzelnen Sildenafilstufen zu beobachten, relativ zur Baseline blieb der Cardiac Index jedoch unverändert.

Auch eine gesteigerte arterielle Sauerstoffsättigung, die ebenfalls eine Zunahme des O₂Hb bewirken würde, konnte nicht beobachtet werden. Darüber hinaus würde diese das Gesamthämoglobin nicht in dem Maße affektieren. Weitere Faktoren wie pH-Wert, Hämoglobinkonzentration, sowie die Haupteinflussgröße Kohlendioxidpartialdruck blieben ebenfalls unverändert.

Neben dem direkten gefäßerweiternden Effekt der PDE-5-Inhibition könnte die Gefäßdilatation auch als sekundäre Folge des Abfalls des Sauerstoffpartialdrucks zu werten sein. Dieser war zwar rechnerisch signifikant, klinisch kam es jedoch zu keiner relevanten Hypoxämie – der niedrigste gemessene Wert betrug 142 mmHg. Da der CBF in weitem Ausmaß vom Sauerstoffpartialdruck unbeeinflusst bleibt, ist die Induktion einer zerebralen Vasodilatation durch diesen Parameter während der Sildenafilstufen sehr unwahrscheinlich. Ursächlich für den kontinuierlichen Abfall von Sauerstoffpartialdruck und arterieller Sauerstoffsättigung ist eine

Zunahme der intrapulmonalen Shunts. Im Gegensatz zu iNO, das eine Selektivität für ventilierter Lungenareale besitzt, führt Sildenafil auch zu einer Dilatation derjenigen pulmonalen Arteriolen, die nichtventilierter Lungenabschnitte versorgen.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass Sildenafil durch die Inhibition der PDE-5, deren Aktivität in menschlichen Zerebralarterien nachgewiesen werden konnte (*Kruuse, 2005*), einen direkten vasodilatatorischen Effekt auf die zerebralen Gefäße ausübte.

Dennoch stehen die vorliegenden Ergebnisse im Kontrast zu vorausgegangenen Studien, die keinen Einfluss von Sildenafil auf den CBF und die CBFV bei gesunden Probanden nachweisen konnten (*Kruuse, 2002; Arnavaz, 2003*). Bei diesen Untersuchungen wurde der CBF 15-minütlich mithilfe der SPECT, sowie die Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media mithilfe der transkraniellen Dopplersonographie gemessen. Wahrscheinlich wurden bei diesen Untersuchungen kurzandauernde Veränderungen aufgrund der langen Abstände zwischen den Messungen nicht erfasst. Desweiteren reflektiert die NIRS die Oxygenierung und Perfusion in den kleinen Gefäßen und Kapillaren. Hier führen auch kleinste Durchmesseränderungen bereits zu einer Signalabweichung, wohingegen sich minimale Durchmesseränderungen der großen zerebralen Gefäße nicht sofort in messbaren Änderungen des globalen zerebralen Blutflusses niederschlagen würden.

Ein weiterer Erklärungsansatz für den ausbleibenden Nachweis einer vasodilatatorischen Antwort in den genannten Untersuchungen könnte ein Überwiegen gegenregulatorischer Mechanismen sein. Aufgrund eines negativen Feedbackmechanismus kommt es durch die Phosphodiesterasehemmung möglicherweise zu einer gesteigerten Aktivität der PDE-5 oder zu einer Hochregulation der PDE-1 (*Kruuse, 2002*). Auch die vermehrte Aktivität der PDE-10, die sowohl cAMP als auch cGMP hydrolysiert (*Fujishige, 1999*), könnte zum Ausbleiben einer Vasodilatation führen.

Diese Mechanismen sind also unter Umständen für die kurze Dauer des vasodilatatorischen Effekts von Sildenafil in dieser Studie verantwortlich, der den oben erwähnten Studien entgangen sein könnte.

Ähnliches trifft für die Arbeiten von Diomedi sowie Rosengarten und Kollegen zu: hier konnte zwar eine verbesserte zerebrale Endothelfunktion (*Diomedi, 2005*) bzw. eine verbesserte neurovaskuläre Kopplung (*Rosengarten, 2006*) nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg Sildenafil nachgewiesen werden, Veränderungen der CBFV traten jedoch ebenfalls nicht auf. Bei beiden Studien wurden die dopplersonographischen Messungen jeweils einmalig 60 Minuten nach der Sildenafilapplikation durchgeführt, so dass kurzandauernde Abweichungen möglicherweise ebenfalls verpasst worden sind.

Der Hauptaspekt, der die vorliegende von den bisherigen Studien unterscheidet, ist jedoch, dass die Ergebnisse bei Patienten nach kardiopulmonalem Bypass gewonnen worden sind. Wie bereits bei der Besprechung der Ergebnisse der iNO-Stufe erwähnt, könnte die endotheliale

Dysfunktion durch die verminderte endogene NO-Produktion zu einer verstärkten Sensitivität auf exogene Stimuli des NO-cGMP-Stoffwechselweges führen. Die gefäßerweiternden Eigenschaften von Sildenafil könnten dann bei diesem Patientengut die beobachteten Veränderungen der Zerebralf Gefäße bewirken.

Der im Verlauf der Sildenafilinfusion auftretende Abfall des O₂Hb und des tHb könnte neben einer Hochregulation der Enzymaktivität der Phosphodiesterasen auch auf den Einfluss systemischer Hämodynamik- und Blutparameter zurückzuführen sein.

Der Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks entspricht der hämodynamischen Wirkung von Sildenafil und wurde bislang in zahlreichen Studien beobachtet (*Jackson, 1999*). Ein Abfall des systemarteriellen Blutdrucks von dem Ausmaß, wie er hier aufgetreten ist, könnte jedoch nur dann eine Abnahme des CBF mit Reduktion der Signale von O₂Hb, HHb und tHb bewirken, wenn der vorausgegangene kardiopulmonale Bypass Einfluss auf die autoregulative Funktion der Zerebralf Gefäße genommen hat.

Die Autoregulation, die beim Neugeborenen bereits voll funktionsfähig ist (*Greisen, 1997*), kann durch Faktoren wie Hypoxie, Hypo- und Hyperkapnie, Hypo- und Hypertension, Hypothermie und Azidose beeinträchtigt werden (*Laptook, 1982*). Von den meisten Autoren wird jedoch die Ansicht vertreten, dass sie während und nach Eingriffen in moderater Hypothermie intakt bleibt (*Govier, 1984; Greeley, 1989; McNeill, 1990*). In einer aktuellen Studie wurde die Integrität der zerebralen Autoregulation bei Kindern nach kardiopulmonalem Bypass mithilfe der nahinfrarotspektroskopisch gemessenen Hämoglobindifferenz evaluiert (*Bassan, 2005*) – einer Methode, die im Tiermodell anhand radioaktivmarkierter Mikrosphären validisiert wurde (*Tsuji, 1998*). Die Untersuchung bestätigte, dass die Autoregulation während der frühen postoperativen Phase intakt ist, im weiteren Verlauf infolge Hyperkapnie und Fluktuationen des mittleren arteriellen Drucks jedoch gestört. Auch Morren und Kollegen beobachteten bei Frühgeborenen eine Übereinstimmung des mittleren arteriellen Drucks und der Hämoglobindifferenz als möglichen Ausdruck einer gestörten Autoregulation (*Morren, 2003*). Da die Blutdruckveränderungen während der Sildenafilapplikation in dieser Studie jedoch klinisch nicht relevant waren, und die Werte erst am Ende der jeweiligen Stufen ein übereinstimmendes Verhalten mit den zerebralen Parametern aufweisen, ist ein Zusammenhang zwischen diesen Variablen sehr unwahrscheinlich.

Wahrscheinlicher ist hingegen, dass die PDE-5-Inhibition innerhalb der einzelnen Dosierungsstufen und im Verlauf der gesamten Sildenafilapplikation einer schnellen Sättigung unterlag. Dafür spricht unter anderem die Tatsache, dass auch auf systemischer Ebene die Applikation einer niedrigen Sildenafilosis (<250 ng/ml) zur gleichen Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes führte, wie die Applikation einer hohen Dosis (>2000 ng/ml), was eine komplette Inhibition der PDE-5 bereits durch eine niedrige Sildenafilosis vermuten lässt (*Schulze-Neick, 2003*).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Applikation von intravenösem Sildenafil einen kurzen, reversiblen Anstieg der zerebralen Hämoglobinparameter und des TOI bewirkte, der möglicherweise Ausdruck einer Vasodilatation der Zerebralarterien bzw. eines gesteigerten CBF ist. Es ist anzunehmen, dass die Veränderungen nur gering ausgeprägt sind und keine klinische Relevanz besitzen. Dies bleibt jedoch in weiteren Studien mit einer größeren Patientenzahl und erweiterten Methoden abzuklären.

5.4 Diskussion der einzelnen Fragen

Abschließend lässt sich hinsichtlich der Beantwortung der einzelnen Fragen Folgendes zusammenfassen:

1. Spiegelt sich die gesteigerte Blutoxygenierung in einem mithilfe der NIRS gemessenen Anstieg der zerebralen Oxygenierungsparameter wider?

Während der Inhalation von 65%igem Sauerstoff konnte sowohl ein deutlicher Anstieg der systemischen Blutoxygenierung als auch der zerebralen Oxygenierungsparameter beobachtet werden. Der anhaltende leichte Anstieg unter der zusätzlichen NO-Inhalation hingegen führte zu keinem eindeutigen Reaktionsmuster der zerebralen Oxygenierung. Es kann also davon ausgegangen werden, dass sich ausgeprägte Veränderungen der Blutoxygenierung durchaus in entsprechenden Veränderungen der mithilfe der NIRS gemessenen zerebralen Oxygenierungsparameter widerspiegeln. Geringgradigere Abweichungen hingegen zeigen wahrscheinlich aufgrund des komplexen Zusammenspiels der die zerebrale Perfusion regulierenden physiologischen Parameter oder dem kleinen Anteil der am NIRS-Signal beteiligten Gefäße keine eindeutige Signalantwort.

2. Führt die Therapie mit inhalativem Stickoxid und/oder mit intravenösem Sildenafil zu Veränderungen der zerebralen Hämodynamik?

Insbesondere die Applikation von intravenösem Sildenafil führt zu charakteristischen und reproduzierbaren – da in allen drei Dosierungsstufen wiederauftretenden – Veränderungen der zerebralen Hämodynamik mit einem Anstieg von O₂Hb, tHb und TOI sowie einem Abfall des HHb. Diese Veränderungen sind jedoch wahrscheinlich infolge eines Sättigungseffektes oder gegenregulatorischer Mechanismen reversibel, da es sowohl innerhalb der einzelnen Dosierungsstufen zum Einsetzen eines gegensätzlichen Verhaltens der einzelnen Parameter als auch im Gesamtverlauf zu einer nachlassenden Wirkung trotz höherer Dosierung kommt.

Weniger eindeutig lässt sich diese Frage hinsichtlich der Wirkung von inhalativem Stickoxid beantworten. Abgesehen von den zu Beginn der Teststufe signifikant erniedrigten HHb-Werten,

die am ehesten noch als Folge der gesteigerten Sauerstoffzufuhr zu werten sind, lassen sich während dieser Teststufe keine signifikanten Veränderungen beobachten. Auffällig ist dennoch ein im Verlauf einsetzender Anstieg aller Chromophorenkonzentrationen sowie des TOI. Dieser Effekt ist am ehesten mit einer Vasodilatation der kleinen venösen Gefäße vereinbar, wobei die Veränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit – auch wenn nicht quantifizierbar – nur als minimal zu werten sind.

3. Sind diese mit den pharmakologischen Wirkmechanismen der beiden Medikamente vereinbar?

Sildenafil bewirkt als selektiver Hemmstoff der PDE-5 eine Erhöhung der endogenen NO-Konzentration und führt damit zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulzellen. Die Aktivität der PDE-5 konnte inzwischen auch in der menschlichen mRNA der Zerebralarterien nachgewiesen und ein entsprechender vasodilatatorischer Effekt von Sildenafil in vitro aufgezeigt werden. Somit wären die beobachteten Veränderungen der Chromophorenkonzentrationen plausibel mit einer arteriellen Vasodilatation der zerebralen Gefäße erklärbar.

Es wird angenommen, dass inhalatives Stickoxid trotz der selektiven Administration und der kurzen Halbwertszeit infolge sekundärer Stoffwechselwege eine extrapulmonale Wirksamkeit besitzt. Auch eine bevorzugte Wirksamkeit in venösen Gefäßanteilen infolge einer Bindungsaffinität zu Plasmathiolen und Eisen mit sekundärer Freisetzung in Regionen mit niedrigem pH-Wert oder Sauerstoffpartialdruck wurde beschrieben. Da der endogene NO-Spiegel bei Patienten nach kardiopulmonalem Bypass aufgrund einer endothelialen Dysfunktion vermindert ist, wäre also ein akuter zerebraler Effekt im Sinne einer venösen Vasodilatation denkbar.

4. Lassen sich anhand der Erfassung diverser systemischer hämodynamischer Parameter direkte von indirekten Effekten abgrenzen?

Trotz der Erfassung zahlreicher zerebraler und systemischer hämodynamischer Parameter ist eine Abgrenzung der direkten von den indirekten Effekten aufgrund der sehr komplexen physiologischen Zusammenhänge sehr schwierig. Nach eingehender Diskussion und Berücksichtigung aller möglichen Wirkungsursachen und -mechanismen lassen die vorliegenden Ergebnisse zwar für alle drei Testsubstanzen eine direkte Wirkung auf die zerebralen Gefäße vermuten, eine definitive Aussage über die tatsächlichen Ursachen und physiologischen Vorgänge ließe sich jedoch höchstens mit einer Kombination verschiedener Neuroimagingverfahren erreichen.

5.5 Limitationen der Studie

Limitationen der Studie sind die kleine Probandenzahl und die fehlende Kontrollgruppe bzw. Randomisierung. Diese Einschränkungen resultieren aus dem anspruchsvollen klinischen Versuchsaufbau und den engen Einschlusskriterien.

Hinsichtlich der NIRS muss an dieser Stelle noch einmal erwähnt werden, dass sie in erster Linie qualitative, nicht jedoch quantitative Ergebnisse liefert, da die Werte als Abweichungen von einer unbekanntem Baseline ausgegeben werden. Seit der Einführung der räumlich auflösenden Spektroskopie ist neben der Erfassung der einzelnen Hämoglobinkonzentrationen jedoch auch die Berechnung des TOI als absolutem Wert der Gewebesauerstoffsättigung möglich. Elwell und Kollegen legten zwar den Verdacht nahe, dass der TOI den tatsächlichen Wert der zerebralen Sättigung unterschätzt (*Elwell, 1997*), da die Ergebnisse der beiden unabhängigen Algorithmen in der vorliegenden Arbeit jedoch weitgehend übereinstimmen, ist anzunehmen, dass zumindest über Trendverläufe verlässliche Aussagen getroffen werden können. Desweiteren waren die relativen Abweichungen während der einzelnen Stufen des Studienprotokolls intra- und interindividuell reproduzierbar, so dass die Veränderungen als tatsächliche Reaktionen auf die Medikamentenapplikation gewertet werden können und nicht als undefinierte Baselineabweichung.

Ein weiterer methodologischer Aspekt ist die Anfälligkeit der NIRS für Bewegungsartefakte. Da die Patienten während der Messungen jedoch relaxiert waren, können durch Bewegungen ausgelöste Störungen des NIRS-Signals in dieser Studie weitestgehend ausgeschlossen werden.

6. Zusammenfassung

Inhalatives Stickoxid und der PDE-5-Inhibitor Sildenafil (Viagra®) bewirken als pulmonale Vasodilatoren eine effektive Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes und des pulmonalarteriellen Drucks. Vor diesem Hintergrund werden die beiden Medikamente mit Erfolg zur Therapie von postoperativen pulmonalhypertensiven Krisen eingesetzt. Obwohl iNO aufgrund der selektiven Administration und der kurzen Halbwertszeit weitgehend spezifisch auf die pulmonalen Gefäße wirkt, konnten dennoch extrapulmonale Effekte von iNO aufgezeigt werden. Auch intravenös appliziertes Sildenafil besitzt neben seinen pulmonalen gefäßerweiternden Eigenschaften eine systemische Wirkung, die sich in Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, Kopfschmerzen und Flush niederschlägt.

Da NO in weitem Ausmaß an der physiologischen Regulation der zerebralen Gefäße beteiligt ist und auch die PDE-5 in zerebralen Arterien nachgewiesen werden konnte bzw. in eine Reihe zerebraler Prozesse involviert ist, wäre ein Einfluss der beiden Medikamente auf die zerebrale Hämodynamik denkbar. Klinische Studien diesbezüglich sind selten und liefern widersprüchliche Ergebnisse, sind aber angesichts der steigenden therapeutischen Wichtigkeit der beiden Medikamente von großer klinischer Bedeutung.

Die NIRS eignet sich als nichtinvasive, einfach zu handhabende und kostengünstige Methode besonders gut, bei diesem Patientengut und in diesem Setting Veränderungen der zerebralen Hämodynamik zu erfassen und somit orientierende Informationen über die Auswirkungen von Sildenafil und iNO auf die zerebralen Gefäße zu erhalten.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, Veränderungen der zerebralen Hämodynamik bei Kindern mit postoperativer pulmonalarterieller Hypertonie und angeborenem Shuntvitium nach Applikation von iNO und intravenösem Sildenafil mithilfe der NIRS zu erfassen. Durch die gleichzeitige Messung und spätere Analyse der systemischen Hämodynamik und des Gasaustauschs sollten direkte von indirekten Effekten abgegrenzt werden.

14 Patienten mit einem mittleren Alter von $4,3 \pm 2,0$ Monaten und einem mittleren Gewicht von $4,9 \pm 0,9$ kg wurden eingeschlossen. Die Messung der zerebralen Oxygenierung erfolgte während acht Teststufen, in denen 65%iger Sauerstoff, 20 ppm iNO und intravenöses Sildenafil in drei ansteigenden Dosierungen (0,025 mg/kg; 0,1 mg/kg; 0,25 mg/kg) appliziert wurden. Bei den drei Sildenafilstufen wurde etwa 80% der jeweiligen Dosis über 5 Minuten als Bolus und die restlichen 20% über 10 Minuten als Erhaltungsdosis verabreicht. Mithilfe einer Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen wurden die Veränderungen der zerebralen Chromophorenkonzentrationen (O_2Hb , HHb und tHb) und des Tissue Oxygenation Index auf statistische Signifikanz überprüft.

Während der alleinigen Sauerstoffapplikation kam es zunächst zu einem signifikanten Anstieg des O_2Hb und des TOI. Im weiteren Verlauf der Teststufe fielen die beiden Parameter leicht ab.

Für das HHb und das tHb konnte während der gesamten Stufe ein Abfall beobachtet werden. Die Veränderungen waren mit einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks, der zentralvenösen Sättigung und des Cardiac Index assoziiert. Das beobachtete Reaktionsmuster lässt am ehesten darauf schließen, dass der Anstieg des O₂Hb und des TOI eine direkte Folge der gesteigerten Blutoxygenierung ist, welche sich auch deutlich in der Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks und der zentralvenösen Sättigung widerspiegelte. Der im Verlauf der Teststufe einsetzende Abfall der beiden Parameter ist möglicherweise Ausdruck einer hyperoxiebedingten zerebralen Vasokonstriktion, wobei das Ausmaß der gesteigerten Oxygenierung diese zu Beginn der Sauerstoffapplikation wahrscheinlich überstiegen hat.

Die gemeinsame Inhalation von 65%igem Sauerstoff und 20 ppm Stickoxid bewirkte nur minimale Veränderungen, wobei sich der Abfall des O₂Hb, des tHb und des TOI zunächst fortsetzte. In den letzten Minuten der Stufe wurde bei allen genannten Variablen und insbesondere dem HHb ein Anstieg beobachtet. Diese Ergebnisse könnten durch eine im Verlauf der iNO-Applikation einsetzende Vasodilatation der kleinen venösen Gefäße erklärt werden. Die Veränderungen auf systemischer Ebene – Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks und des Cardiac Index, sowie leichter Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks und des mittleren arteriellen Drucks – sind allesamt pathophysiologisch nicht mit den beobachteten Veränderungen der zerebralen Hämodynamik in Einklang zu bringen.

Die Applikation von intravenösem Sildenafil führte in allen drei Dosierungsstufen zu einem initialen Anstieg des O₂Hb, des tHb und des TOI, im weiteren Verlauf der Teststufen fielen die Parameter jeweils wieder ab. In den ersten beiden Stufen waren die Veränderungen signifikant. Auch hier ist eine sekundäre Beeinflussung durch die systemischen Parameter – Abfall des mittleren arteriellen Drucks, sowie des Sauerstoffpartialdrucks und der arteriellen bzw. der zentralvenösen Sauerstoffsättigung als Ausdruck eines verstärkten intrapulmonalen Shuntings – sehr unwahrscheinlich. Vielmehr sprechen die beobachteten Veränderungen für eine direkte gefäßerweiternde Wirkung von Sildenafil an den Zerebralarterien. Diese waren jedoch reversibel und bereits zum Ende der Sildenafilapplikation – bei noch wirkendem Medikament – nicht mehr nachweisbar, so dass es unwahrscheinlich ist, dass sich aus den beobachteten Veränderungen Einschränkungen für den klinischen Einsatz des Medikamentes ergeben.

Um die gewonnenen Ergebnisse zu validieren und die zugrunde liegenden Mechanismen der beobachteten Effekte von inhalativem Stickoxid und intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Hämodynamik besser zu verstehen, sollten weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl und einer Kombination verschiedener Neuroimagingverfahren folgen.

7. Literaturverzeichnis

- Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, et al. 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, et al. Neonatal intensive care applications of near-infrared spectroscopy. *Clin Perinatol* 1999;26:893-903
- 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
- Andropoulos DB, Stayer SA, Diaz LK, Ramamoorthy C. Neurological monitoring for congenital heart surgery. *Anesth Analg* 2004;99:1365-75
- 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;122:207-09
- Ausman JI, McCormick PW, Stewart M, et al Cerebral oxygen metabolism during hypothermic circulatory arrest in humans. *J Neurosurg* 1993;79:810-15
- Austin EH 3rd, Edmonds HL Jr, Auden SM, et al. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:707-15
- Bando K, Turrentine MW, Sharp TG, et al. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1600-09
- Bassan H, Gauvreau K, Newburger JW, et al. Identification of pressure passive cerebral perfusion and its mediators after infant cardiac surgery. *Pediatr Res* 2005;57:35-41
- Brazy JE. Near-infrared spectroscopy. *Clin Perinatol* 1991;18:519-34
- Bucher HU, Edwards AD, Lipp AE, Duc G. Comparison between near infrared spectroscopy and ¹³³Xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critically ill preterm infants. *Pediatr Res* 1993;33:56-60
- Busija DW, Leffler CW, Wagerle LC. Mono-L-arginine-containing compounds dilate piglet pial arterioles via an endothelium-derived relaxing factor-like substance. *Circ Res* 1990;67:1374-80
- Buxton N, Flannery T, Wild D, Bassi S. Sildenafil (Viagra)-induced spontaneous intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2001;15:347-49
- Cannon RO, Schechter AN, Panza JA, et al. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. *J Clin Invest* 2001;108:279-87
- Chow G, Roberts IG, Fallon P, et al. The relation between arterial oxygen tension and cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:633-39
- Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:469-74
- Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J Biol Chem* 1999;274:13729-32
- Croughwell N, Smith LR, Quill T, et al. The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:549-54
- Daubeney P, 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;61:930-34

- Day RW. Cerebral blood flow velocity acutely decreases in newborns who respond to inhaled nitric oxide. *Am J Perinatol* 2001;18:185-94
- Delpy DT, Cope M, Van der Zee P, Arridge SR, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol* 1988;33:1433-42
- Demchenko IT, Oury TD, Crapo JD, Piantadosi CA. Regulation of the brain's vascular responses to oxygen. *Circ Res* 2002;91:1031-37
- Diomedes M, Sallustio F, Rizzato B, et al. Sildenafil increases cerebrovascular reactivity: a transcranial Doppler study. *Neurology* 2005;65:919-21
- Drummond JC, Shapiro HM. Cerebral physiology. In: *Anesthesia*. Miller RD. Churchill Livingstone, New York 1990:627-29
- Dullenkopf A, Baulig W, Weiss M, Schmid ER. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult patients after cardiac surgery is not useful for monitoring absolute values but may reflect trends in venous oxygenation under clinical conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:535-39
- Duncan A, Meek JH, Clemence M, et al. 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
- Duong TQ, Iadecola C, Kim SG. Effect of hyperoxia, hypercapnia, and hypoxia on cerebral interstitial oxygen tension and cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2001;45:61-70
- Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990;335:1491-95
- Edwards AD, McCormick DC, Roth SC, et al. Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1992;32:532-36
- Edwards AD, Richardson C, Van der Zee P, et al. Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1993;75:1884-89
- Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EO. Quantification of adult cerebral hemodynamics by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1994;77:2753-60
- Elwell CE, Matcher SJ, Tysczuk L, Meek JH, Delpy DT. Measurement of cerebral venous saturation in adults using near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 1997;411:453-60
- Fallon P, Roberts I, Kirkham FJ, et al. Cerebral hemodynamics during cardiopulmonary bypass in children using near-infrared spectroscopy. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1473-77
- Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 1994;25:692-703
- Floyd TF, McGarvey M, Ochroch EA, et al. Perioperative changes in cerebral blood flow after cardiac surgery: influence of anemia and aging. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2037-42
- Floyd TF, Ratcliffe SJ, Detre JA, et al. Integrity of the cerebral blood-flow response to hyperoxia after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:212-17
- Fox-Robichaud A, Payne D, Kubes P. Inhaled NO reaches distal vasculatures to inhibit endothelium- but not leukocyte-dependent cell adhesion. *Am J Physiol* 1999;277:L1224-31
- Fujishige K, Kotera J, Michibata H, et al. Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A). *J Biol Chem* 1999;274:18438-45
- Furchgott RF, Zawadzki, JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-76

- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57
- Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991;14:60-67
- Goadsby PJ, Kaube H, Hoskin KL. Nitric oxide synthesis couples cerebral blood flow and metabolism. *Brain Res* 1992;595:167-70
- Gonzalez C, Estrada C. Nitric oxide mediates the neurogenic vasodilation of bovine cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:366-70
- Gopinath SP, Robertson CS, Grossman RG, Chance B. Near-infrared spectroscopic localization of intracranial hematomas. *J Neurosurg* 1993;79:43-47
- Govier AV, Reves JG, McKay RD, et al. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1984;38:592-600
- Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature* 1998;391:169-73
- Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern FH, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants, and children. *Circulation* 1989;80:1209-15
- Greisen G, Hellstrom-Vestas L, Lou H, et al. Sleep-walking shifts and cerebral blood flow in stable preterm infants. *Pediatr Res* 1985;19:1156-59
- Greisen G. Cerebral blood flow and energy metabolism in the newborn. *Clin Perinatol* 1997;24:531-46
- Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683-95
- Groll-Knapp E, Haider M, Kienzl K, Handler A, Trimmel M. Changes in discrimination learning and brain activity (ERP's) due to combined exposure to NO and CO in rats. *Toxicology* 1988;49:441-47
- Hauge A, Thoresen M, Walloe L. Changes in cerebral blood flow during hyperventilation and CO₂-breathing measured transcutaneously in humans by a bidirectional, pulsed, ultrasound Doppler blood velocitymeter. *Acta Physiol Scand* 1980;110:167-73
- Henrichsen T, Goldman AP, Macrae DJ. Inhaled nitric oxide can cause severe systemic hypotension. *J Pediatr* 1996;129:183
- Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, de Leval MR, Stark J. Pulmonary hypertensive crisis following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:628-34
- Hudak ML, Koehler RC, Rosenberg AA, et al. Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Am J Physiol* 1986;251:H63-70
- Iadecola C. Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3913-16
- Iadecola C, Zhang F, Xu X. SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors. *Am J Physiol* 1994;267:R228-35
- Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218:739-49
- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 1987;61:866-79

- Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol* 1999;83:13C-20C
- Jones SC, Radinsky CR, Furlan AJ, et al. Cortical NOS inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow-arterial pressure autoregulation. *Am J Physiol* 1999;276:H1253-62
- Kato T, Kamei A, Takashima S, Ozaki T. Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:516-20
- Kelm M, Feelisch M, Spahr R, et al. Quantitative and kinetic characterization of nitric oxide and EDRF released from cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;154:236-44
- Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1948;27:487-92
- Kruuse C, Jacobsen TB, Lassen LH, et al. Dipyridamole dilates large cerebral arteries concomitant to headache induction in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1372-79
- Kruuse C, Rybalkin SD, Khurana TS, Jansen-Olesen I, Olesen J, Edvinsson L. The role of cGMP hydrolysing phosphodiesterases 1 and 5 in cerebral artery dilatation. *Eur J Pharmacol* 2001;420:55-65
- 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
- Kruuse C, Khurana TS, Rybalkin SD, et al. Phosphodiesterase 5 and effects of sildenafil on cerebral arteries of man and guinea pig. *Eur J Pharmacol* 2005;521:105-14
- Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4651-55
- Kuebler WM, Sckell A, Habler O, et al. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:445-56
- Kuebler WM, Kisch-Wedel H, Kemming GI, et al. Inhaled nitric oxide induces cerebrovascular effects in anesthetized pigs. *Neurosci Lett* 2003;348:85-88
- Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC. Cerebral oxygenation during pediatric cardiac surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Anesthesiology* 1995;82:74-82
- Kusuda S, Shishida N, Miyagi N, Hirabayashi M, Kim TJ. Cerebral blood flow during treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F30-33
- Laptook A, Stonestreet BS, Oh W. Autoregulation of brain blood flow in the newborn piglet: regional differences in flow reduction during hypotension. *Early Hum Dev* 1982;6:99-107
- Lassen NA. Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res* 1974;34:749-60
- Lassen NA, Christensen MS. Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth* 1976;48:719-34
- Leahy FA, Cates D, MacCallum M, Rigatto H. Effect of CO₂ and 100% O₂ on cerebral blood flow in preterm infants. *J Appl Physiol* 1980;48:468-72
- Leopold JA, Loscalzo J. New developments in nitrosovasodilator therapy. *Vasc Med* 1997;2:190-202
- Li L, Jiang Q, Zhang L, et al. Angiogenesis and improved cerebral blood flow in the ischemic boundary area detected by MRI after administration of sildenafil to rats with embolic stroke. *Brain Res* 2007;1132:185-92

- Liu H, Chance B, Hielscher AH, Jaques SL, Tittel FK. Influence of blood vessels on the measurement of hemoglobin oxygenation as determined by time-resolved reflectance spectroscopy. *Med Phys* 1995;22:1209-17
- Lodato RF. Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:312-13
- Lopes Cardozo RH, de Beaufort AJ, Gesink BJ, et al. Inhalation of nitric oxide: effect on cerebral hemodynamics and activity, and antioxidant status in the newborn lamb. *Biol Neonate* 1996;69:284-92
- Lovell AT, Owen-Reece H, Elwell CE, Smith M, Goldstone JC. Continuous measurement of cerebral oxygenation by NIRS during induction of anaesthesia. *Adv Exp Med Biol* 1997;428:213-18
- McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Balakrishnan G. Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans. *Stroke* 1991;22:596-602
- McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Ausman JI. Intracerebral penetration of infrared light. Technical note. *J Neurosurg* 1992;76:315-18
- McHenry LC Jr, Stump DA, Howard G, Novack TT, Bivins DH, Nelson AO. Comparison of the effects of intravenous papaverine hydrochloride and oral pavidol HP capsules on regional cerebral blood flow in normal individuals. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:442-47
- McMullan DM, Bekker JM, Parry AJ. Alterations in endogenous nitric oxide production after cardiopulmonary bypass in lambs with normal and increased pulmonary blood flow. *Circulation* 2000;102:III172-78
- McNeill BR, Murkin JM, Farrar JK, Gelb AW. Autoregulation and the CO₂ responsiveness of cerebral blood flow after cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1990;37:313-17
- 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;73:1752-58
- Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest* 1997;100:2146-52
- Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000;356:1464-69
- Moenkhoff M, Schmitt B, Wohlrab G, Waldvogel K, Fanconi S, Baenziger O. Electroencephalogram changes during inhalation with nitric oxide in the pediatric intensive care patient – a preliminary report. *Crit Care Med* 1998;26:1887-92
- Monastero R, Pipia C, Camarda LK, Camarda R. Intracerebral haemorrhage associated with sildenafil citrate. *J Neurol* 2001;248:141-42
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42
- Morgan JC, Alhatou M, Oberlies J, Johnston KC. Transient ischemic attack and stroke associated with sildenafil (Viagra) use. *Neurology* 2001;57:1730-31
- Morren G, Naulaers G, Lemmerling P, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Quantitation of the concordance between cerebral intravascular oxygenation and mean arterial blood pressure for the detection of impaired autoregulation. *Adv Exp Med Biol* 2003;510:403-08
- Muirhead GJ, Allen MJ, James GC, et al. Pharmacokinetics of sildenafil (VIAGRA), a selective cGMP PDE5 inhibitor, after single oral doses in fasted and fed healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:P259-82

- Nagdyman N, Fleck T, Schubert S, et al. 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
- Obrig H, Wolf T, Doge C, Hulsing JJ, Dirnagl U, Villringer A. Cerebral oxygenation changes during motor and somatosensory stimulation in humans, as measured by near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 1996;388:219-24
- Okada F, Tokumitsu Y, Hoshi Y, Tamura M. Gender- and handedness-related differences of forebrain oxygenation and hemodynamics. *Brain Res* 1993;601:337-42
- Omori K, Kotera J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res* 2007;100:309-27
- Parfenova H, Shibata M, Zuckerman S, Mirro R, Leffler CW. Cyclic nucleotides and cerebrovascular tone in newborn pigs. *Am J Physiol* 1993;265:H1972-82
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-92
- Prado R, Watson BD, Kuluz J, Dietrich WD. Endothelium-derived nitric oxide synthase inhibition. Effects on cerebral blood flow, pial artery diameter, and vascular morphology in rats. *Stroke* 1992;23:1118-24
- Pryds O, Andersen GE, Friis-Hansen B. Cerebral blood flow reactivity in spontaneously breathing, preterm infants shortly after birth. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:391-96
- Pryds O, Greisen G, Skov LL, Friis-Hansen B. Carbon dioxide-related changes in cerebral blood volume and cerebral blood flow in mechanically ventilated preterm neonates: comparison of near infrared spectrophotometry and ¹³³Xenon clearance. *Pediatr Res* 1990;27:445-49
- Quezado ZM, Eichacker PQ. Inhaled nitric oxide: More than a selective pulmonary vasodilator. *Crit Care Med* 2000;28:1235-36
- Redlin M, Boettcher W, Huebler M, et al. Detection of lower torso ischemia by near-infrared spectroscopy during cardiopulmonary bypass in a 6.8-kg infant with complex aortic anatomy. *Ann Thorac Surg* 2006;82:323-25
- Rees SM, Camm EJ, Loeliger M, et al. Inhaled nitric oxide: effects on cerebral growth and injury in a baboon model of premature delivery. *Pediatr Res* 2007;61:552-58
- Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:605-10
- Rosenberg AA, Kinsella JP, Abman SH. Cerebral hemodynamics and distribution of left ventricular output during inhalation of nitric oxide. *Crit Care Med* 1995;23:1391-97
- Rosengarten B, Schermuly RT, Voswinckel R, et al. Sildenafil improves dynamic vascular function in the brain: studies in patients with pulmonary hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:194-200
- Salom JB, Burguete MC, Perez-Asensio FJ, Castello-Ruiz M, Torregrosa G, Alborch E. Relaxant effect of sildenafil in the rabbit basilar artery. *Vascul Pharmacol* 2006;44:10-16
- Samra SK, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia. *Stroke* 1996;27:49-55
- Sato N, Hagihara B, Kamada T, Abe H. A sensitive method for the quantitative estimation of cytochromes a and a₃ in tissues. *Anal Biochem* 1976;74:105-17
- Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, et al. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1993;76:849-65

- Schmidt JF, Waldemar G. Effect of nimodipine on cerebral blood flow in human volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:568-71
- Scholl FG, Webb D, Christian K, Drinkwater DC. Rapid diagnosis of cannula migration by cerebral oximetry in neonatal arch repair. *Ann Thorac Surg* 2006;82:325-27
- Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003;108:II167-73
- Shadid M, Hiltermann L, Monteiro L, Fontijn J, Van Bel F. Near infrared spectroscopy-measured changes in cerebral blood volume and cytochrome aa3 in newborn lambs exposed to hypoxia and hypercapnia, and ischemia: a comparison with changes in brain perfusion and O₂ metabolism. *Early Hum Dev* 1999;55:169-82
- Shinozuka T, Nemoto EM, Winter PM. Mechanisms of cerebrovascular O₂ sensitivity from hyperoxia to moderate hypoxia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:187-95
- Shirai M, Shimouchi A, Kawaguchi AT, Sunagawa K, Ninomiya I. Inhaled nitric oxide: diameter response patterns in feline small pulmonary arteries and veins. *Am J Physiol* 1996;270:H974-80
- Singel DJ, Stamler JS. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol* 2005;67:99-145
- Smielewski P, Kirkpatrick P, Minhas P, Pickard JD, Czosnyka M. Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy? *Stroke* 1995;26:2285-92
- Stamler JS, Jaraki O, Osborne J, et al. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:7674-77
- Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 1999;91:1090-121
- Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y. A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc SPIE* 1999;3597:582-92
- Taketa F, Antholine WE, Chen JY. Chain nonequivalence in binding of nitric oxide to hemoglobin. *J Biol Chem* 1978;253:5448-51
- Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131-38
- Taylor KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S20-28
- Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Neural mechanism underlying basilar arterial constriction by intracisternal L-NNA in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1993;265:H103-07
- Totaro R, Barattelli G, Quaresima V, Carolei A, Ferrari M. Evaluation of potential factors affecting the measurement of cerebrovascular reactivity by near-infrared spectroscopy. *Clin Sci* 1998;95:497-504
- Troncy E, Francoeur M, Salazkin I, et al. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br J Anaesth* 1997;79:631-40
- Tsai GE, Gastfriend DR. Nitric oxide-induced motor neuron disease in a patient with alcoholism. *N Engl J Med* 1995;332:1036
- Tsuji M, Du Plessis AJ, Taylor G, Crocker R, Volpe JJ. Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets. *Pediatr Res* 1998;44:591-95
- Van Bel F, Van de Bor M, Baan J, Ruys JH. The influence of abnormal blood gases on cerebral blood flow velocity in the preterm newborn. *Neuropediatrics* 1988;19:27-32

- Van der Zee P, Cope M, Arridge SR, 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
- Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 2005;353:13-22
- Van Staveren WC, Markerink-van Ittersum M, Steinbusch HW, de Vente J. The effects of phosphodiesterase inhibition on cyclic GMP and cyclic AMP accumulation in the hippocampus of the rat. *Brain Res* 2001;888:275-86
- Vavilala MS, Roberts JS, Moore AE, Newell DW, Lam AM. The influence of inhaled nitric oxide on cerebral blood flow and metabolism in a child with traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2001;93:351-53
- Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett* 1993;154:101-04
- Walker DK, Ackland MJ, James GC, et al. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. *Xenobiotica* 1999;29:297-310
- Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol* 1999;83:3C-12C
- Watson NA, Beards SC, Altaf N, Kassner A, Jackson A. The effect of hyperoxia on cerebral blood flow: a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:152-59
- Wei EP, Kukreja R, Kontos HA. Effects in cats of inhibition of nitric oxide synthesis on cerebral vasodilation and endothelium-derived relaxing factor from acetylcholine. *Stroke* 1992;23:1623-29
- Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci* 2001;59:5-16
- 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
- Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:94-99
- Wheller J, George BL, Mulder DG, Jarmakani JM. Diagnosis and management of postoperative pulmonary hypertensive crisis. *Circulation* 1979;60:1640-44
- Willette RN, Shiloh AO, Sauermelch CF, et al. Identification, characterization, and functional role of phosphodiesterase type IV in cerebral vessels: effects of selective phosphodiesterase inhibitors. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:210-19
- Williams GD, Ramamoorthy C. Brain monitoring and protection during pediatric cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11:23-33
- Williams IM, Vohra R, Farrell A, Picton AJ, Mortimer AJ, McCollum CN. Cerebral oxygen saturation, transcranial Doppler ultrasonography and stump pressure in carotid surgery. *Br J Surg* 1994;81:960-64
- Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta* 1988;933:184-92

Wyatt, JS, Edwards AD, Cope M, et al. Response of cerebral blood volume to changes in arterial carbon dioxide tension in preterm and term infants. *Pediatr Res* 1991;29:553-57

Yoshida K, Kasama K. Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Perspect* 1987;73:201-05

Young JD, Sear JW, Valvini EM. Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers. *Br J Anaesth* 1996;76:652-56

Yu Y, Mizushige K, Ueda T, et al. Effect of olprinone, phosphodiesterase III inhibitor, on cerebral blood flow assessed with technetium-99m-ECD SPECT. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:422-26

Zhang L, Zhang RL, Wang Y, et al. Functional recovery in aged and young rats after embolic stroke: treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Stroke* 2005;36:847-52

Zhang R, Wang Y, Zhang L, et al. Sildenafil (Viagra) induces neurogenesis and promotes functional recovery after stroke in rats. *Stroke* 2002;33:2675-80

8. Zusatzverzeichnisse

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifizierung und Gewebeverteilung der PDE-Isoenzyme.....	11
Tabelle 2:	Physiologische Parameter – Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss.....	12
Tabelle 3:	Vor- und Nachteile der verschiedenen Neuroimagingverfahren.....	15
Tabelle 4:	Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
Tabelle 5:	Infusionsschema.....	20
Tabelle 6:	Demographische Daten.....	28
Tabelle 7:	Die Parameter der zerebralen Oxygenierung während Baseline und der ersten beiden Medikamentenstufen.....	30
Tabelle 8:	Die Parameter der systemischen Hämodynamik während Baseline und der ersten beiden Medikamentenstufen.....	36
Tabelle 9:	Die Parameter der zerebralen Oxygenierung nach Applikation von intravenösem Sildenafil.....	42
Tabelle 10:	Die Parameter der zerebralen Oxygenierung während der gemeinsamen Wirkung von intravenösem Sildenafil und inhalativem Stickoxid.....	43
Tabelle 11:	Die Parameter der systemischen Hämodynamik nach Applikation von intravenösem Sildenafil.....	50

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Der NO-cGMP-Stoffwechselweg auf zellulärer Ebene.....	7
Abbildung 2:	NO im Gehirn: Regulation und Funktionen.....	8
Abbildung 3:	Stufenplan.....	19
Abbildung 4:	Die Absorptionsspektren für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin.....	21
Abbildung 5:	Graphische Veranschaulichung des Lambert-Beerschen Gesetzes.....	21
Abbildung 6:	Das Prinzip der räumlich auflösenden Spektroskopie.....	23
Abbildung 7:	Das zerebrale Oxymeter NIRO-300.....	23
Abbildung 8:	Flexible Sondenhalter.....	24
Abbildung 9:	Systematische Darstellung des zerebralen Oxymeters NIRO-300.....	24
Abbildung 10:	Die Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie beim intensivmedizinisch versorgten Kind.....	25
Abbildung 11:	Häufigkeitsverteilung der Haupt- und relevanten Nebendiagnosen.....	28
Abbildung 12:	Veränderungen von O ₂ Hb, HHb und tHb nach Gabe von O ₂ und iNO.....	29
Abbildung 13:	Boxplotdarstellung für O ₂ Hb während der Inhalation von O ₂	31
Abbildung 14:	Boxplotdarstellung für HHb während der Inhalation von O ₂	31
Abbildung 15:	Boxplotdarstellung für O ₂ Hb während der Inhalation von O ₂ und iNO.....	32
Abbildung 16:	Boxplotdarstellung für HHb während der Inhalation von O ₂ und iNO.....	32
Abbildung 17:	Vergleich von O ₂ Hb und TOI nach Gabe von O ₂ bzw. O ₂ und iNO.....	33
Abbildung 18:	Boxplotdarstellung für den TOI während der Inhalation von O ₂	34
Abbildung 19:	Boxplotdarstellung für den TOI während der Inhalation von O ₂ und iNO.....	34
Abbildung 20:	Vergleich des O ₂ Hb und des MAP nach Gabe von O ₂ bzw. O ₂ und iNO.....	37
Abbildung 21:	Vergleich des O ₂ Hb und des CI nach Gabe von O ₂ bzw. O ₂ und iNO.....	38
Abbildung 22:	Vergleich des O ₂ Hb und des pO ₂ nach Gabe von O ₂ bzw. O ₂ und iNO.....	38
Abbildung 23:	Vergleich des O ₂ Hb und des pCO ₂ nach Gabe von O ₂ bzw. O ₂ und iNO.....	39
Abbildung 24:	Vergleich des O ₂ Hb und der SvO ₂ nach Gabe von O ₂ bzw. O ₂ und iNO.....	39
Abbildung 25:	Typischer Verlauf des NIRS-Signals während der Sildenafilapplikation.....	40

Abbildung 26:	Veränderungen von O ₂ Hb, HHb und tHb nach Applikation von intravenösem Sildenafil.....	41
Abbildung 27:	Boxplotdarstellung für O ₂ Hb während der intravenösen Applikation von 0,025 mg/kg Sildenafil.....	44
Abbildung 28:	Boxplotdarstellung für HHb während der intravenösen Applikation von 0,025 mg/kg Sildenafil.....	44
Abbildung 29:	Boxplotdarstellung für O ₂ Hb während der intravenösen Applikation von 0,1 mg/kg Sildenafil.....	45
Abbildung 30:	Boxplotdarstellung für HHb während der intravenösen Applikation von 0,1 mg/kg Sildenafil.....	46
Abbildung 31:	Vergleich von O ₂ Hb und TOI nach Applikation von intravenösem Sildenafil..	47
Abbildung 32:	Boxplotdarstellung für den TOI während der intravenösen Applikation von 0,025 mg/kg Sildenafil.....	48
Abbildung 33:	Boxplotdarstellung für den TOI während der intravenösen Applikation von 0,1 mg/kg Sildenafil.....	48
Abbildung 34:	Vergleich des O ₂ Hb und des MAP nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation.....	51
Abbildung 35:	Vergleich des O ₂ Hb und des CI nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation.....	51
Abbildung 36:	Vergleich des O ₂ Hb und des pO ₂ nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation.....	52
Abbildung 37:	Vergleich des O ₂ Hb und des pCO ₂ nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation.....	52
Abbildung 38:	Vergleich des O ₂ Hb und der SaO ₂ nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation.....	53
Abbildung 39:	Vergleich des O ₂ Hb und der SvO ₂ nach Sildenafil- bzw. Sildenafil-iNO-Applikation.....	53

8.3 Abkürzungsverzeichnis

ASD	–	Vorhofseptumdefekt
avDO ₂	–	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
AVSD	–	Atrioventrikulärer Septumdefekt
cAMP	–	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CaO ₂	–	Arterieller Sauerstoffgehalt
cGMP	–	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CBF	–	Zerebraler Blutfluss
CBFV	–	Zerebrale Flussgeschwindigkeit
CBV	–	Zerebrales Blutvolumen
CI	–	Cardiac Index
CMR	–	Zerebrale metabolische Rate
CO	–	Cardiac Output
CO ₂	–	Kohlendioxid
CoA	–	Aortenisthmusstenose
CPB	–	Kardiopulmonaler Bypass
CvO ₂	–	Venöser Sauerstoffgehalt
CVP	–	Zentralvenöser Druck
CytOx	–	Cytochrom-c-Oxidase
DPF	–	Wegstreckenfaktor
EDRF	–	Endothelium-derived relaxing factor
EEG	–	Elektroenzephalogramm
GTP	–	Guanosin-5-Triphosphat
Hb	–	Hämoglobin
HHb	–	Desoxygeniertes Hämoglobin
HR	–	Herzfrequenz
IC ₅₀	–	Mittlere inhibitorische Konzentration
ICP	–	Intrakranieller Druck
iNO	–	Inhalatives Stickoxid
LSVC	–	Linkspersistierende obere Hohlvene
MAP	–	Mittlerer systemarterieller Druck
MRT	–	Magnetresonanztomographie
NIRS	–	Nahinfrarotspektroskopie
NO	–	Stickoxid
NO ₂ ⁻	–	Nitrit
NO ₃ ⁻	–	Nitrat

NOS	–	NO-Synthase
O ₂	–	Sauerstoff
O ₂ Hb	–	Oxygeniertes Hämoglobin
PAH	–	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	–	Pulmonalarterieller Druck
pCO ₂	–	Kohlendioxidpartialdruck
PDA	–	Persistierender Ductus arteriosus
PDE	–	Phosphodiesterase
PDE-5	–	Phosphodiesterase-5
PET	–	Positronen-Emissions-Tomographie
PFO	–	Persistierendes Foramen ovale
PHT	–	Pulmonale Hypertonie
pO ₂	–	Sauerstoffpartialdruck
SaO ₂	–	Arterielle Sauerstoffsättigung
SD	–	Standardabweichung
SPECT	–	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SRS	–	Spatially Resolved Spectroscopy
SvO ₂	–	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
T21	–	Trisomie 21
TAPVD	–	Totale Lungenvenenfehleimündung
TCD	–	Transkranielle Dopplersonographie
tHb	–	Gesamthämoglobin
THI	–	Tissue Hemoglobin Index
TIA	–	Transitorische ischämische Attacke
TOI	–	Tissue Oxygenation Index
VO ₂	–	Sauerstoffaufnahme
VSD	–	Ventrikelseptumdefekt

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge

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(3):462-65

Miera O, Farahwaschy B, Schulze-Neick I, Berger F. Medikamentöse Therapie des Lungenhochdrucks bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. *Dtsch med Wochenschr* 2008;133(6):S209-11

Abstracts

Fleck TP, Nagdyman N, Schulze-Neick I, Bitterling B, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Stiller B, Redlin M, Huebler M, Lange PE. Sildenafil influence on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy in infants after cardiac surgery. *45th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Research, Stockholm, Schweden, 19.-22.09.2004. Pediatr Res* 2004;56(3):478

Fleck TP, Nagdyman N, Schulze-Neick I, Bitterling B, Huebler M, Redlin M, Lange PE. Sildenafil influence on cerebral oxygenation measured by near infrared spectroscopy in infants after cardiac surgery. *39th Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, München, 19.-22.05.2004. Cardiol Young* 2004;14(Suppl 2):37

Farahwaschy B, Gilbert N, Lunze K, Mebus S, Berger F, Schulze-Neick I. Pulmonary blood flow in Eisenmenger patients measured by inert gas rebreathing. *42nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, Warschau, Polen, 16.-19.05.2007. Cardiol Young* 2007;17(Suppl 1):39

Farahwaschy B, Gilbert N, Miera O, Huebler M, Ewert P, Berger F, Schulze-Neick I. Novel therapeutic strategy for Eisenmenger patients in childhood. *42nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, Warschau, Polen, 16.-19.05.2007. Cardiol Young* 2007;17(Suppl 1):39

Farahwaschy B, Lunze K, Mebus S, Berger F, Schulze-Neick I. Can preoperative testing predict postoperative outcome? *42nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, Warschau, Polen, 16.-19.05.2007. Cardiol Young* 2007;17(Suppl 1):57

Lunze K, Farahwaschy B, von Bismarck I, Gilbert N, Mebus S, Wensel R, Schlehofer H, Opitz C, Berger F, Schulze-Neick I. Cardiac autonomic nervous activity is impaired in patients with the Eisenmenger syndrome and trends to improve under treatment with Bosentan. *42nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, Warschau, Polen, 16.-19.05.2007. Cardiol Young* 2007;17(Suppl 1):30

Farahwaschy B, Lunze K, Mebus S, Ewert P, Schulze-Neick I, Berger F. Prädiktiver Wert der präoperativen Testung hinsichtlich des postoperativen Outcomes. *39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Neu-Ulm, 06.-09.10.2007, Clin Res Cardiol 2007;96(9):682*

Farahwaschy B, Mebus S, Lunze K, Gilbert N, von Bismarck I, Peters B, Miera O, Berger F, Lange PE, Schulze-Neick I. Hemodynamic Responses of 60 Eisenmenger Patients Treated 24 Weeks with Bosentan - First Results. *43rd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, Venedig, Italien, 21.-24.05.2008. Cardiol Young 2008;18(Suppl 1):24-25*

Farahwaschy B, Mebus S, Berger F, Lange PE, Schulze-Neick I. N-terminal-pro Brain Natriuretic Peptide Correlates with Treatment Effects of Bosentan Therapy in Eisenmenger Patients. *43rd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, Venedig, Italien, 21.-24.05.2008. Cardiol Young 2008;18(Suppl 1):22*

Mebus S, Farahwaschy B, Lunze K, Gilbert N, von Bismarck I, Peters B, Berger F, Lange PE, Schulze-Neick I. Clinical and exercise effects of a 24 week bosentan treatment of 60 patients with Eisenmenger's (EM) physiology – First results of the German competence network for congenital heart disease. *43rd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, Venedig, Italien, 21.-24.05.2008. Cardiol Young 2008;18(Suppl 1):22-23*

Mebus S, Farahwaschy B, Lunze K, Gilbert N, von Bismarck I, Peters B, Berger F, Lange PE, Schulze-Neick I. Effekte einer 24-wöchigen Behandlung mit Bosentan bei 60 Patienten mit Eisenmenger (EM)-Physiologie: Eine nationale multizentrische Studie. *40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Neu-Ulm, 04.-07.10.2008. Clin Res Cardiol 2008;97(9):688*

Vorträge

Pulmonale Hypertonie bei angeborenen Vitien im Erwachsenenalter – Therapieoptionen. *Dresdner Herz-Kreislauf-Tage 2008, Dresden, 25.-27.01.2008*

Erklärung

Ich, Birgit Farahwaschy, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der Einfluss von alveolarer Hyperoxygenierung, inhalativem Stickoxid und intravenösem Sildenafil auf die zerebrale Oxygenierung bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie nach kardiochirurgischen Operationen – eine Nahinfrarotspektroskopiestudie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Arbeit ist ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und stellt, auch in Teilen, keine Kopie anderer Arbeiten dar.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die zur Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Im Besonderen danke ich:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Felix Berger für seine kompetente Beratung sowie für die Möglichkeit, in der von ihm geleiteten Klinik wissenschaftlich und klinisch tätig sein zu dürfen – es macht mir riesengroßen Spaß!

Meiner Betreuerin und Oberärztin Fr. PD Dr. med. Nicole Nagdyman für ihre große Geduld und Ausdauer in diesem nicht immer einfachen Prozess, für die vielfältige und hilfreiche Beratung über den gesamten Verlauf dieser Arbeit und vor allem für ihre herzliche und verständnisvolle Art, die mich stets aufs Neue motiviert hat.

Meinem ehemaligen Oberarzt und Arbeitsgruppenleiter Herrn PD Dr. med. Ingram Schulze-Neick dafür, mich als allererster vom Gelingen dieser Arbeit überzeugt zu haben. Seine außerordentliche Kompetenz und sein Enthusiasmus haben in mir die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt – für die bereichernde und freundschaftliche Zusammenarbeit weit über diese Arbeit hinaus möchte ich mich an dieser Stelle besonders herzlich bedanken.

Weiterhin danke ich Dr. med. Thilo Fleck für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie sein Engagement für diese Arbeit.

Meinen Eltern für ihre außergewöhnliche Unterstützung dabei, meine Wünsche und Ziele zu realisieren.

Meinem Bruder Stefan Bitterling ganz herzlich für die unermüdliche und stets prompte Unterstützung bei allen technischen Problemen auch über diese Arbeit hinaus.

Mein persönlicher Dank gilt Nader für seine Liebe und seine Unterstützung in all den Dingen, die mir wichtig sind, sowie meinen Kindern Mayla, Leo, Bela und Yves für die große Freude, die sie täglich in mein Leben bringen.