

Reduziert die dynamische Luftfalle die Anzahl der mikroembolischen Signale in der Arteria cerebri media während der extrakorporalen Zirkulation?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Angelika Mühling

aus Esslingen

Gießen 2002

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und
Urologie

Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Hempelmann

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Hempelmann

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Kaps

Tag der Disputation: 26. November 2002

Für meinen Prinzen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>I</u> <u>EINLEITUNG</u>	I
1.1 Geschichte der extrakorporalen Zirkulation	I
1.2 Postoperative neurologisch-psychologische Komplikationen durch die Herz-Lungen-Maschine (HLM)	4
1.3 Mikroembolisationen (MES) bei Herzoperationen mit dem Einsatz der HLM	7
1.4 Fragestellungen	II
<u>2</u> <u>MATERIAL UND METHODIK</u>	12
2.1 Transkranielle Doppler-Sonographie (TCD)	12
2.1.1 <i>Physikalische Grundlagen</i>	12
2.1.2 <i>Anatomische Voraussetzungen</i>	14
2.1.3 <i>TCD-Gerät</i>	15
2.2 Patienten	19
2.3 Untersuchung	21
2.3.1 <i>Aufsuchen der Arteria cerebri media</i>	21
2.3.2 <i>Intraoperative transkranielle Doppler-Sonographie</i>	22
2.3.3 <i>Identifizierung und Quantifizierung der Mikroembolisationen</i>	23
2.3.4 <i>Weitere intraoperative Daten und deren Meßzeitpunkte</i>	25
2.4 Narkoseführung und intraoperative Überwachung	26

2.5	Operationstechnik	29
2.6	Extrakorporale Zirkulation (EKZ)	30
	2.6.1 <i>Elemente und Funktionsprinzip unserer HLM</i>	30
	2.6.2 <i>Herz-Lungen-Maschine während der Studie</i>	31
	2.6.3 <i>Beschreibung der dynamischen Luftfalle (DBT)</i>	34
	2.6.4 <i>Ultraschall-Doppler-Meßgerät an der HLM</i>	38
2.7	Serum-Protein S-100 β	38
2.8	Datenübersicht	39
2.9	Statistik	41
<u>3</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	43
3.1	Vergleich der biometrischen Daten beider Patientengruppen	43
3.2	Intraoperative Vitalparameter und Laborwerte	43
3.3	Intraoperative TCD-Werte der Arteria cerebri media	46
3.4	TCD-Befunde in den verschiedenen Operationsphasen	49
3.5	Datenerhebung an der Herz-Lungen-Maschine	53
3.6	Serum-Protein S-100 β	55
<u>4</u>	<u>DISKUSSION</u>	57
4.1	Methodik	57
	4.1.1 <i>Transkranielle Doppler-Sonographie</i>	57

4.2	Resultate	68
4.2.1	<i>Mikroembolisationen in der Arteria cerebri media</i>	68
4.2.2	<i>Mikroluftbläschen in der Herz-Lungen-Maschine</i>	71
4.2.3	<i>Weitere Auswirkungen der HLM</i>	74
4.3	Zusammenfassung, klinische Bedeutung und Ausblick	80
<u>5</u>	<u>LITERATUR</u>	85
<u>6</u>	<u>ANHANG</u>	106
6.1	Liste der verwendeten Abkürzungen	106
6.2	Tabellen	110
6.3	Quellen der Bilddokumente	122
6.4	Curriculum vitae	124
6.5	Danksagung	125

I EINLEITUNG

„In stetem Sondern, Prüfen und Verbinden

Ihr einziger Trieb ist, Neues zu erfinden.

Mit leisem Finger geistiger Gewalten

Erbauen sie durchsichtige Gestalten;

Dann im Kristall und seiner ewigen Schweignis

Erblicken sie der Oberwelt Ereignis.“

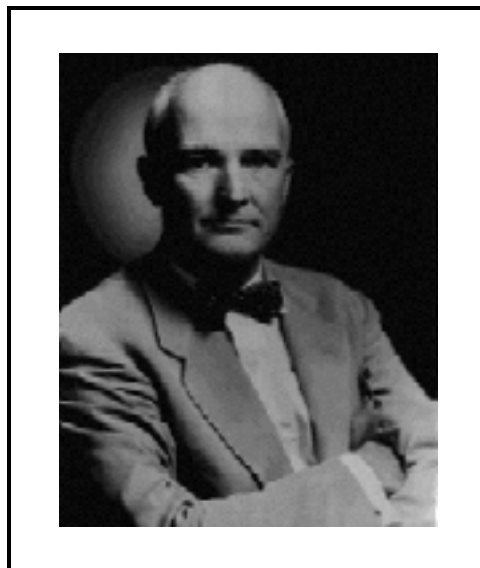
- J.W. Goethe: Faust. Der Tragödie zweiter Teil -

1.1 Geschichte der extrakorporalen Zirkulation (EKZ)

Schon Anfang des 19. Jahrhunderts hat die Idee, Herz- und Lungenfunktion des menschlichen Körpers durch künstliche Apparate zu ersetzen, die Ärzte fasziniert. Im Jahre 1812 überlegte der französische Mediziner LeGallois, daß es möglich sein müsse, das Herz durch eine Pumpe zu ersetzen, die dann ein beliebiges isoliertes Organ mit dem arterialisierten Blut versorgt und über längere Zeit am Leben hält. Es gelang ihm jedoch noch nicht, dies in Tierexperimenten nachzuvollziehen *{Knobl 1991, Gravlee 1993}*. Die ersten funktionsfähigen Oxygenatoren wurden 1885 von Frey und Gruber (Filmoxygenatoren) konstruiert: das venöse Blut fließt in einem dünnen Film an groß-

flächigen Sieben entlang, welche sich in einer abgeschlossenen Atmosphäre aus Sauerstoff (97%) und Kohlendioxid (3%) befinden. Hier tritt es mit dem umgebenden Gasgemisch in Kontakt und wird so oxygeniert. Doch viele Versuche, diese Oxygenatoren einzusetzen, scheiterten damals daran, daß das Blut im extrakorporalen Kreislauf durch den Kontakt mit den Fremdoberflächen schnell geronnen war *{Tschaut 1999}*. Der Durchbruch kam durch McLean im Jahre 1916 aufgrund der Entdeckung des Heparins, wodurch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes stark herabgesetzt werden kann *{Schulte 1996}*.

1934 bis 1942 entwickelte Gibbon (Abbildung 1) in Philadelphia eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) und führte 1953 die erste gelungene Operation mit dieser an offenen Herzen (Filmoxxygenator, Abbildung 2) mit Rollerpumpen durch: er verschloß einen Vorhofseptumdefekt bei einem 18-jährigen Mädchen *{Shumacker 1999}*.



*Abbildung 1: Dr. John Gibbon (1903-1973).
„Vater“ der Herz-Lungen-Maschine.*

Die Arbeit mit der modifizierten Herz-Lungen-Maschine von Gibbon setzte Kirklin in Rochester fort. Er entwickelte dort erfolgreich ein Programm für offene Herzoperationen: in den Jahren 1955 - 1958 operierte er über 240 Patienten mit dieser Technik.

Die Filmoxygenatoren hatten jedoch den großen Nachteil, daß sie schwer zu bedienen waren und sehr viel Zeit für die Reinigung und Sterilisation beanspruchten {Hurst 1998}.

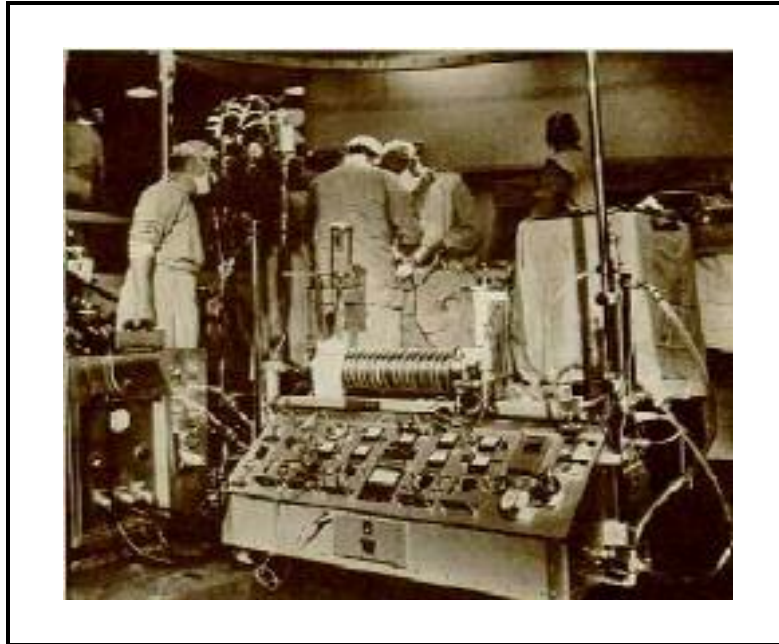


Abbildung 2: Dr. Gibbon mit seiner Herz-Lungen-Maschine.

Im Jahre 1955 führten DeWall und Lillehei einen neuen Oxygenator in die klinische Praxis ein: einen sogenannten Blasen-oxygenator, welcher preiswert zu produzieren und sogar als Einwegartikel zu beziehen war. Venöses Blut wird hierbei in eine Oxygenierungssäule gepumpt. In der Säule steigen ebenfalls Sauerstoff-Bläschen auf, an deren Oberfläche der Gasaustausch stattfindet. Im Anschluß daran muß das oxygenierte Blut von den Gasbläschen -durch einen Entschäumer mit großer Oberfläche- getrennt werden. Dieser Oxygenatortyp dominierte dann die nächsten 25 Jahre der extrakorporalen Zirkulation {Plechinger 1991, Weitkemper 1994}.

Ab diesem Zeitpunkt entwickelte sich die Herzchirurgie stürmisch. Im gleichen Jahr operierte Zenker in Marburg zum ersten Mal in Deutschland einen herzkranken Patienten unter Zuhilfenahme der EKZ {Schott 1993, Tschaut 1999}. In den nach-

folgenden Jahren wurden neue Oxygenatoren entwickelt, keiner konnte sich jedoch mit dem Blasenoxxygenator messen. Erst 1965 konstruierte Bramson den Membranoxxygenator *{Tschaut 1999}*: es handelt sich dabei um eine geschlossene, gaspermeable Membran, welche die Gas- von der Blutseite strikt trennt. Von der Gasseite wird der Oxxygenator mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch angeblasen. Aufgrund des höheren Sauerstoffpartialdrucks auf der Gasseite diffundiert Sauerstoff durch die Membran auf die Blutseite; umgekehrt diffundiert Kohlendioxid wegen seines höheren Partialdrucks auf der Blutseite zur Gasseite. Oxygenatoren, die nach diesem Prinzip arbeiten, dominieren heute in der Herzchirurgie. Inzwischen werden weltweit jährlich über eine Million Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, davon mehr als 100 000 in Deutschland *{Klawki 1998}*.

1.2 Postoperative neurologisch-psychologische Komplikationen durch die Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Seit der Verwendung von Oxygenatoren zur EKZ werden jedoch postoperative neurologische und psychologische Komplikationen beobachtet. *Smith* und Mitarbeiter konnten 1986 nachweisen, daß die extrakorporale Zirkulation einen besonderen Stellenwert bei der Entstehung neurologisch-psychologischer Komplikationen einnimmt. Sie verglichen die intrathorakalen Operationen mit und ohne den Einsatz einer HLM. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, daß signifikant mehr Patienten nach dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine unter neuro-psychologischen Komplikationen litten als nach den vergleichbaren Eingriffen ohne HLM. Hieraus ergab sich

natürlich die Frage, wodurch die extrakorporale Zirkulation zum Auslöser solcher Komplikationen wird. Aus diesem Grunde konzentrierten sich frühere Studien zunächst auf die verschiedenen Oxygenatortypen: Blasenoxxygenatoren wurden mit Membranoxygenatoren verglichen *{Kyoku 1983, Padayachee 1987}*. Auch verschiedene Filtertypen (40 μm , 20 μm) im arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine waren Gegenstand der Nachforschungen *{Henriksen 1986, Padayachee 1988, Pugsley 1994, Waaben 1994}*. Andere Autoren wandten sich der zerebralen Perfusion während der extrakorporalen Zirkulation zu *{Fox 1984, Henriksen 1986}*. Hier steht die akzidentielle Hypoperfusion im Verdacht, Ischämien auszulösen, die dann Ursachen der neurologischen Komplikationen darstellen könnten *{Smith 1986, Treasure 1989}*. Aber auch eine sekundäre reflektorische Ödembildung des Gehirns als Zeichen einer inflammatorischen Veränderung wurde als Ursache diskutiert *{Gillinov 1991, Chan 1993, Harris 1993}*.

Während schwere neurologische Komplikationen, wie zum Beispiel apoplektische Insulte, mit einer Inzidenz von 2% bis 5% behaftet sind *{Gill 1996, Roach 1996, Hammon 1997, Libmann 1997, Steuer 1998}*, lassen sich subtilere postoperative kognitive Leistungsstörungen in einem weitaus höheren Prozentsatz nachweisen. Die beobachtete Häufigkeit ist eine Funktion der Sensitivität der verwendeten Tests und kann von 30% bis 70% reichen *{Harrison 1989, Treasure 1989, Stump 1990, Murkin 1995, Borowicz 1996, Vingerhoets 1997, Müllges 1999}*. Die Patienten leiden an Gedächtnisstörungen (73%), Verständigungsschwierigkeiten (49%), Konzentrationsschwäche (46%) und einer verminderten Fähigkeit, komplexe Vorgänge zu erfassen *{44%, Aranki 1994, Roach 1996, Walzer 1997}*.

Neben den subjektiven psychologischen Tests gibt es Untersuchungsmethoden, die zusätzlich während und nach der Operation mit einer Gehirnzellschädigung in Verbindung gebracht werden können. Eine davon ist die Bestimmung des Enzyms S-100 β im Serum *{Taggart 1997}*. Dies ist ein kleines, dimeres, zytosolisches Protein mit einem Molekulargewicht von 22 Kilodalton (KD). Der Name ist von seiner Löslichkeit in 100% gesättigtem Ammoniumsulfat bei neutralem pH abgeleitet und wurde bereits 1965 von Moore entdeckt. Das Protein besteht aus zwei Untereinheiten: S-100 $\alpha\alpha$ wird vorzugsweise im Herzen, in den Nieren und im quergestreiften Muskel gefunden (Leber 0,1%; Herz 0,2%; Niere 0,3%; Skelettmuskel 0,7%; Blase 0,7%), S-100 $\alpha\beta$ in Gliazellen; das Protein S-100 $\beta\beta$ hingegen ist in der Astroglia des Gehirns und in den Schwannschen Zellen des peripheren Nervensystems repräsentiert und normalerweise nicht im Serum vorhanden *{Aurell 1991, Johnsson 1996}*. Unmittelbar nach Schädigung dieser Zellen (Apoplex, Gehirnverletzung, extrakorporale Zirkulation) tritt es in das Blutkompartiment über und ist dann im peripheren Blut nachweisbar *{Ross 1996, Abraha 1997, Fassbender 1997, Isgro 1997, Missler 1997, Taggart 1997}*. Deshalb wird das Enzym als ein sehr valider Marker für postoperative Enzephalopathien angesehen. Diese Methode ist äußerst sensitiv und erfasst auch solche Zellschädigungen, die klinisch nur von geringer Bedeutung sind. Das Dimer wird in der Niere abgebaut und mit dem Urin ausgeschieden, seine biologische Halbwertszeit beträgt 113 Minuten *{Usui 1989}*. Die speziellen Funktionen des Proteins S-100 sind noch nicht ausreichend bekannt. Da das Protein meist intrazellulär repräsentiert ist, liegt seine Hauptfunktion als intrazellulärer Kalzium-bindender Rezeptor. Weiterhin ist es involviert in das

axonale Wachstum, die Gliaproliferation und in die neuronale Differenzierung {*Selinfreund 1991, Fano 1993, Haglid 1997*}.

1.3 Mikroembolisationen bei Herzoperationen mit dem Einsatz der HLM

Hinsichtlich der verschiedenen Hypothesen als Auslöser oder Verursacher der neurologischen Komplikationen nimmt mittlerweile die Mikroembolisationstheorie eine bedeutende Stellung ein {*Hammon 1997, Wolmann 1999, Harringer 2000*}. Hier gilt das Gehirn -gegenüber anderen- als sensibelstes Organ, pathologische Veränderungen nach Mikroembolien aufzuzeigen {*Barbut 1997*}.

Seit der Einführung der transkraniellen Doppler-Sonographie (TCD) durch *Aaslid 1982* ist es möglich, nicht-invasiv und kontinuierlich Daten über die Perfusion basaler Hirngefäße zu erhalten. Neben der Erfassung der Blutflußgeschwindigkeit kann die TCD auch Hinweise auf den Gefäßwiderstand der nachgeschalteten Strombahn sowie auf eventuelle Stenosen intrakranieller Arterien liefern. Erste Berichte über hochfrequente „übersteuerte“ TCD-Signale (im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch high intensity transient signals= HITS, im Deutschen Mikroembolisationen= MES genannt, *Ringelstein 1986*) während Operationen an der extrakraniellen Arteria carotis interna {*Padayachee 1986, Thiel 1989*} als auch unter dem Einsatz der extrakorporalen Zirkulation {*Padayachee 1987*} legten nahe, daß diese Phänomene durch zentrale Embolien verursacht werden könnten. Im Tierversuch konnte bewiesen werden, daß mit der transkraniellen Doppler-Sonographie überdies eine Methode entwickelt wurde, die

es erlaubt, Mikroembolisationen in den basalen Hirnarterien zu quantifizieren *{Russel 1991, Stump 1991, Markus 1993, Bunegin 1994}*. Aber ebenso in klinischen Studien am Menschen konnten zerebrale Embolien mit der TCD nachgewiesen werden *{Pugsley 1994, Braekken 1997, Müllges 1999}*.

Bei kardiochirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation lassen sich zu bestimmten Operationsphasen (Kanülierung/Dekanülierung der Aorta, Setzen/Öffnen der Aortenklamme, tangenciales Abklemmen der Aorta/Lösen der Tangentialklamme, chirurgische Manipulationen am Herzen) typische Emboliesignale nachweisen *{Van der Linden 1991, Barbut 1994, Müllges 1999, Taylor 1999}*. Die Inzidenz liegt bei Operationen mit Eröffnung der Herzhöhlen (Klappenersatz) höher als bei rein koronar-chirurgischen Eingriffen *{Braekken 1997, Willcox 1999}*; die höchste Inzidenz findet sich beim Doppelklappenersatz *{Grosset 1994}*.

Darüber hinaus spielt auch das Perfusionsregime eine wichtige Rolle: die Wahl der Kardioplegie *{Baker 1995}* oder die Interventionen des Kardiochirurgen (Start des kardiopulmonalen Bypasses, Medikamentengabe, Blutentnahme) beeinflussen die Mikroembolisationsrate *{Bogert 1999, Taylor 1999}*. Zudem können Mikroluftbläschen durch die rechte Vorhofkanüle im venösen Schenkel der HLM entstehen (Venturi-Prinzip), wenn über diese vermehrt drainiert wird *{Mehra 1995, Taylor 1999}*. Das Verhältnis zwischen arterieller Flußrate der Herz-Lungen-Maschine und dem Volumenlevel des venösen Reservoirs wird ebenso mit dem Entstehen von Mikrobläschen in Verbindung gebracht *{Mitchel 1997}*. Außerdem beeinflusst der Oxygenator-Typ die Anzahl der entstehenden Luftbläschen: ein Membranoxygenator produziert weitaus weniger als ein Blasen-oxygenator *{Padayachee 1987, Blauth 1988}*.

In der arteriellen Linie der Herz-Lungen-Maschine wird in der Regel ein Filter verwendet, der Partikel und Bläschen, die größer als $40\ \mu\text{m}$ sind, eliminieren soll. Alle Bestandteile, besonders Mikrobubbles, die kleiner als $40\ \mu\text{m}$ sind, werden mit dem Blutstrom zum Patienten reinfundiert. Es handelt sich um hunderte bis zehntausende von Mikroluftbläschen, die während einer Operation durch die HLM zum Patienten kommen und in das Blut der arteriellen Hirnversorgung gelangen können {Urbanek 1999 a}.

Die Emboliequellen durch chirurgische Manipulationen wie Aortenkanülierung, Luxation des Herzens oder tangentielle Abkemmung der Aorta zum Anbringen der zentralen Anastomosen der Venenbypasses können trotz sorgfältiger chirurgischer Technik nie ganz vermieden werden. Diese Embolien können sowohl Makroembolien, das heißt über $200\ \mu\text{m}$ Durchmesser, als auch Mikroembolien (kleiner als $40\ \mu\text{m}$) sein und bestehen aus Blutpartikeln, Luft, Kalzium oder atheromatösen Plaques {Gill 1996}. Es stellt sich daher die Frage, ob es außer dem Anbringen eines arteriellen Filters in die Herz-Lungen-Maschine noch mit anderen Maßnahmen möglich sein könnte, die Embolierate in der HLM zu reduzieren.

1998 entwickelte Dr. Urbanek eine dynamische Luftfalle (dynamic bubble trap= DBT, Abbildung 3), um zu versuchen, die Anzahl der Mikroluftbläschen im arteriellen Schenkel der HLM zu vermindern.

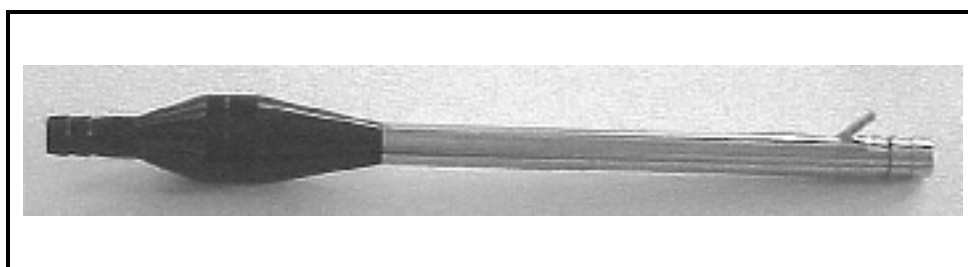


Abbildung 3: Originalbild einer dynamischen Luftfalle mit einer Gesamtlänge von 245 mm.

Die dynamische Luftfalle ist in der arteriellen Linie zwischen dem arteriellen Filter und der arteriellen Kanüle platziert, ihre Aufgabe ist die Reduzierung der potentiellen Mikrobubbles, die sich nach dem arteriellen Filter der HLM noch im Blutstrom befinden. Die gesammelten Mikrobubbles der DBT werden mit kleinem Rückblutstrom zurück zum venösen Reservoir -einem Bestandteil der HLM- gebracht. Dadurch soll verhindert werden, daß diese Mikroluftbläschen dem Patienten während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine reinfundiert werden.

In dieser Studie soll erstmalig anhand einer randomisierten, kontrollierten Doppel-Blind-Studie bei 49 Patienten der Einsatz einer dynamischen Luftfalle oder eines Placebogertes untersucht werden. Die DBT/der Placebo wurde in der geschilderten Art und Weise in die HLM installiert (2.6.3 Beschreibung der dynamischen Luftfalle). Im Rahmen dieser Untersuchung wurde mit Hilfe der transkraniellen Doppler-Sonographie die Anzahl der mikroembolischen Signale in der rechten und linken Arteria cerebri media während der extrakorporalen Zirkulation registriert. Gleichzeitig wurde das Auftreten von Luftbläschen am proximalen (nach dem 40 μm Filter) sowie am distalen Schenkel der dynamischen Luftfalle/des Placebos an der HLM durch ein Ultraschall-Doppler-Meßgerät ermittelt. Mit dieser Methode können die Luftbläschen bestimmt werden, die ohne die DBT/des Placebos zum Patienten gelangen würden (proximaler Schenkel) und mit denjenigen verglichen werden, welche distal der dynamischen Luftfalle oder des Placebogertes, letztendlich nach dem Passieren der DBT/des Placebos auftreten. Das Protein S-100 β wurde ferner einen Tag präoperativ, unmittelbar postoperativ, 6 und 48 Stunden nach der Operation sowie am 7. postoperativen Tag der Patienten mittels eines Radio-Immuno-Assays im Serum bestimmt,

um herauszufinden, ob durch den Einsatz der DBT eine zerebrale Zellschädigung reduziert werden kann.

1.4 Fragestellungen

Mit der vorliegenden prospektiven Untersuchung an Patienten, die sich einer elektiven aorto-koronaren Bypass-Operation (ACB) unterzogen haben, sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Reduziert die dynamische Luftfalle die Anzahl der mikroembolischen Signale in der Arteria cerebri media, die während der extrakorporalen Zirkulation mit der transkraniellen Doppler-Sonographie registriert werden?
- 2) Kann die Anzahl von Luftbläschen (ermittelt durch ein Ultraschall-Doppler-Meßgerät) an der Herz-Lungen-Maschine, die dem Kreislauf des Patienten zugeführt werden, durch die Verwendung einer DBT verringert werden?
- 3) Beeinflusst der Einsatz einer DBT -verglichen mit einem Plazebo- den Verlauf der im Plasma beobachteten Protein S-100 β -Spiegel?
- 4) Gibt es andere Einflußgrößen (Aortenokklusionszeit, Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Alter der Patienten), welche die intraoperative Mikroembolisationshäufigkeit indoktrinieren können?

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 Transkranielle Doppler-Sonographie (TCD)

Die transkranielle Doppler-Sonographie ist ein nicht-invasives Ultraschallverfahren, mit dem es möglich ist, zuverlässige Aussagen über die Perfusion der basalen Hirngefäße zu treffen. Seit den Publikationen von *Aaslid* und Mitarbeitern {1982} über Doppler-Aufzeichnungen der basalen Hirnarterien durch das sogenannte „akustische Fenster“ in der Temporalschuppe des menschlichen Schädels ist es möglich, die Doppler-Sonographie zu diagnostischen Zwecken -über die Beschallung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße hinaus- auch durch den knöchernen Schädel anzuwenden {*Widder 1987*}.

2.1.1 *Physikalische Grundlagen*

Die klinische Anwendung des von *Christian Doppler 1842* beschriebenen Effekts beruht auf der Tatsache, daß die von einem Ultraschall abgegebene Schallfrequenz F durch die bewegten Erythrozyten des Blutes nicht nur reflektiert, sondern auch in Abhängigkeit von deren Geschwindigkeit V verändert wird (F'). Das Ausmaß dieser „Doppler shift“ ist auch vom Einfallswinkel α des Ultraschalls in Bezug zur Gefäß-Längsachse und von der Geschwindigkeit des Ultraschalls im Gewebe C abhängig. Diese Beziehungen lassen sich mathematisch wie folgt formulieren:

$$(F - F') = \frac{V \times 2 \times \cos \alpha}{C}$$

Nach den Berechnungen von Aaslid sollte der Winkel ± 30 Grad nicht überschreiten, da in diesem Winkel die gemessene und die tatsächliche Geschwindigkeit der sich bewegenden Teilchen mit einer 87%-igen Genauigkeit übereinstimmen ($\cos \alpha$ ist dann ungefähr 1). Bei einem Winkel von zum Beispiel 60 Grad entspricht die Genauigkeit nur noch 50% {Widder 1995, Aaslid 1986}. Durch den Einsatz eines gepulsten Systems, in dem ein Kristall in der Ultraschallsonde alternierend als Sender und Empfänger arbeitet (piezoelektrischer Schallwandler), kann die Tiefe der Doppler-Untersuchung im Gewebe definiert werden, indem das Zeitintervall zwischen der Ausendung des Ultraschallimpulses und dem Empfang des reflektierten Signals verändert wird (Abbildung 4):

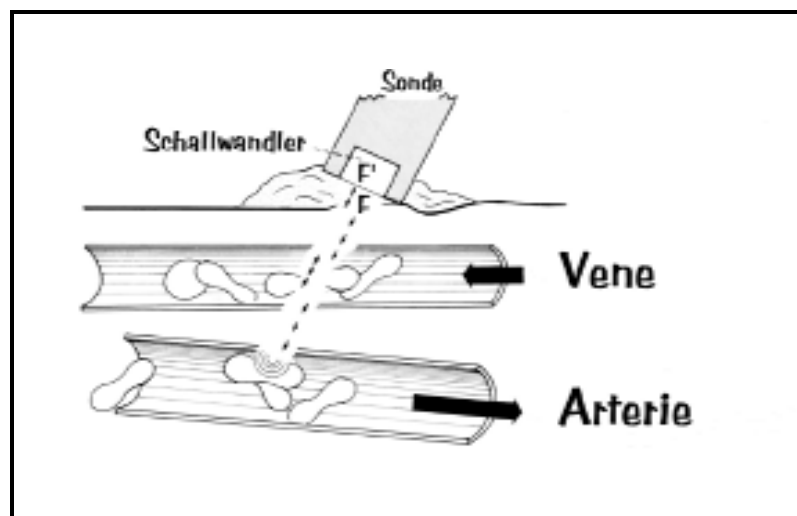


Abbildung 4: Funktionsweise einer „gepulsten“ Dopplersonde. Ein einzelnes Gefäß kann selektiv durch Veränderung des Zeitintervalls beschallt werden. F = gesendete Schallfrequenz des Ultraschalls, F' = empfangene Schallfrequenz des Ultraschalls.

Die Laufzeit zwischen Schallsendung und Empfang eines Echos gibt Informationen darüber, aus welcher Tiefe im Gewebe das Echo stammt. Ermöglicht wird dies dadurch, daß die Schallgeschwindigkeit in den Weichteilen des menschlichen Körpers weitgehend konstant ist (zirka 1500 m/s). Um den großen Schallwiderstand,

den der knöchernen Schädel darstellt, zu durchdringen, müssen niedrige Sendefrequenzen, in diesem Fall 2 MHz, gewählt werden {Newell 1992}.

2.1.2 Anatomische Voraussetzungen

Mit der transkraniellen Doppler-Sonographie können definierte Abschnitte des basalen arteriellen Hirnkreislaufs untersucht werden. Es gibt drei verschiedene Möglichkeiten, den knöchernen Schädel zu durchdringen: nämlich transorbital, transnuchal und transtemporal {De Witt 1988}. Für die vorliegende Untersuchung wurde ausschließlich die transtemporal erreichbare Arteria cerebri media (MCA) beschallt, da sie zirka 80% des Hemisphärenblutflusses liefert {Toole 1984, Kaps 1994, McCartney 1997} und daher zur Beurteilung der zerebralen Perfusion als besonders geeignet erscheint (Abbildung 5):

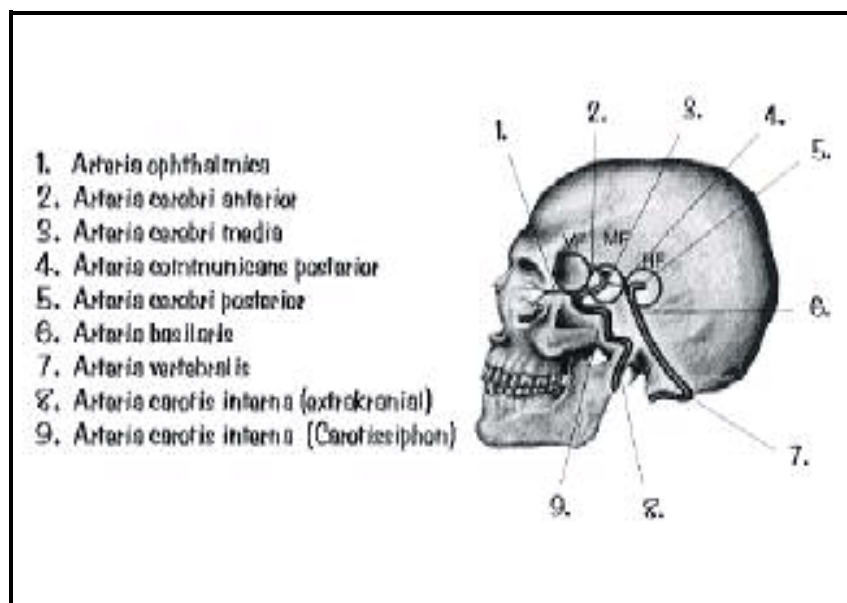


Abbildung 5: Darstellung der intrakraniellen Arterien (Circulus Willisii). Temporale Zugangswege der Arteria cerebri media. Es wird zwischen vorderem Fenster (VF), mittlerem Fenster (MF) und hinterem Fenster (HF) unterschieden.

Die MCA verläuft von ihrem Ursprung aus der Arteria carotis interna horizontal nach lateral und gibt in Höhe der Fissura Sylvii ihre Hauptäste ab. Sie lässt sich

hier in einer Tiefe von 45 bis 60 mm kontinuierlich beschallen {Rautenberg 1987}. Dazu muß der temporale Zugang gewählt werden, der sich zwischen lateralem Orbitarand und äußerem Gehörgang oberhalb des Os zygomaticum befindet. Man unterscheidet hier zwischen einem vorderen, mittleren und hinteren Knochenfenster (Abbildung 6).

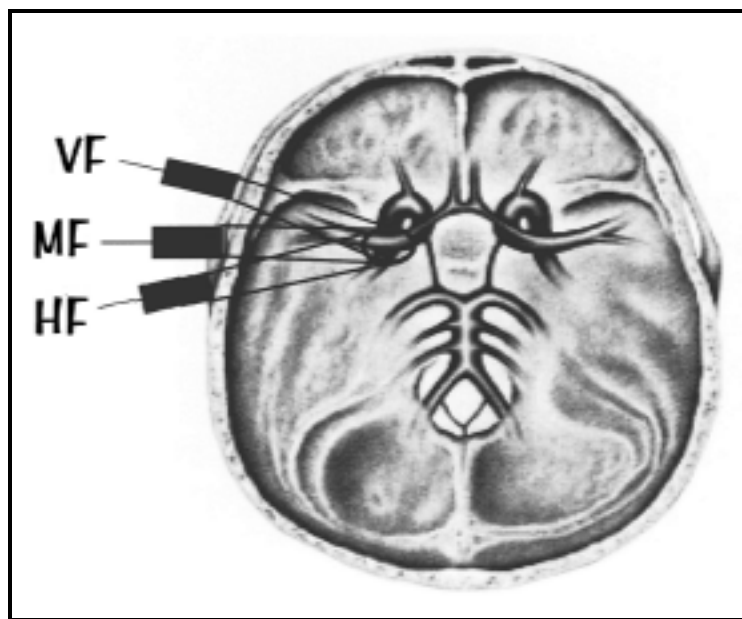


Abbildung 6: Temporale Zugangswege der Arteria cerebri media. Es wird zwischen vorderem Fenster (VF), mittlerem Fenster (MF) und hinterem Fenster (HF) unterschieden.

2.1.3 TCD-Gerät

Die beidseitige, parallele transkraniale Beschallung der Arteriae cerebri mediae erfolgte in der vorliegenden Studie über das posteriore transtemporale Fenster mit einem gepulsten 2 MHz-Doppler-System der Firma MedaSonics/Neuroguard (Fremont, CA, USA). Hierbei arbeitet ein einzelner Kristall abwechselnd als Sender und Empfänger. In Abhängigkeit vom zeitlichen Intervall zwischen Senden und Empfangen gelingt es, Dopplerinformationen aus bestimmten, vom Untersucher festgelegten Tiefen, zu gewinnen. Die Ultraschallenergie kann zwischen 10 und 100 mW/cm² variiert

werden und der Schallstrahl wird mit einer akustischen Linse fokussiert. Ein Meßvolumen von zirka 10 mm Länge bei einer etwa 4x4 mm großen Grundfläche kann zwischen 25 und 120 mm Tiefe in 1 mm-Schritten eingestellt werden. Die MCA wird hier in einer Tiefe von 45-60 mm nahezu orthograd erreicht (Abbildung 7), über einen Lautsprecher kann ein erfahrener Untersucher das typische pulssynchrone, fauchende Geräusch der Arteria cerebri media hören.

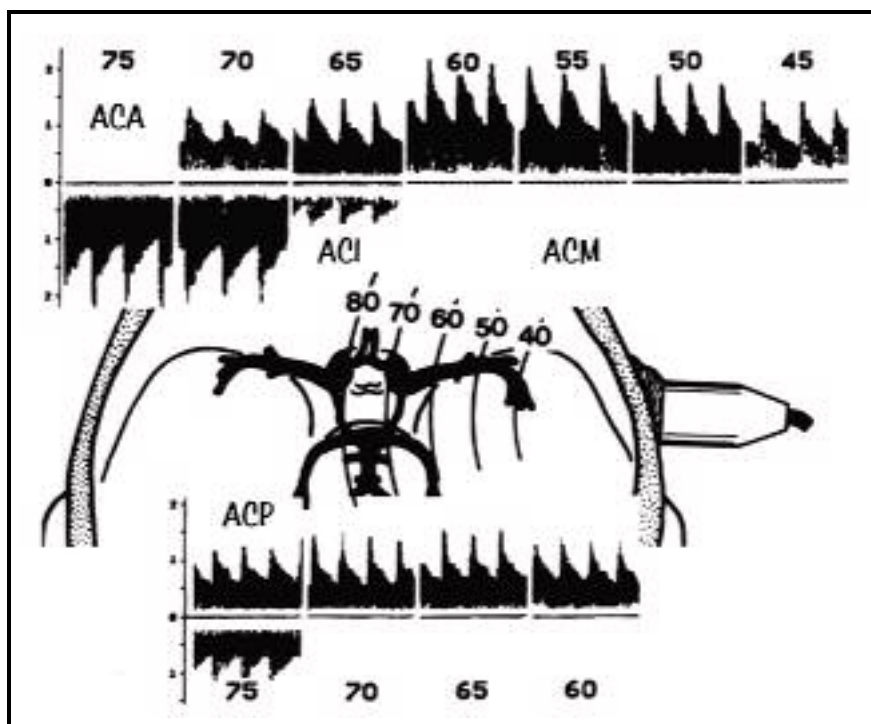


Abbildung 7: Transtemporale Beschallung der Hirnbasisarterien mit Angaben der erwarteten Tiefen in mm. ACA= Arteria cerebri anterior, ICA= Arteria carotis interna, MCA= Arteria cerebri media, PCA= Arteria cerebri posterior.

Die komplexe Mischung der verschiedenen Frequenzen läßt sich mit Hilfe der Spektralanalyse dokumentieren. Diese erfolgt durch die „Fast Fourier Transformation“ und macht eine kontinuierliche Darstellung des Frequenzspektrums in Echtzeit auf einem Videomonitor möglich (Abbildung 8). Diese Frequenzanalyse teilt jeder im Dopplersignal erhaltenen Frequenz ihren Platz in einem Frequenzverteilungsmuster zu. Die Häufigkeit einer jeden Frequenz wird in Form einer Intensitätsverstärkung oder

Minderung des Frequenzpunktes definiert. So bleiben selbst bei schwachen Signalen und Störeinflüssen die Spektren in ihrer Form erkennbar {Widder 1995}. Es erscheint die Pulskurve über der Zeit (Abszisse) in Abhängigkeit der auftretenden Frequenzen (Ordinate) und deren Energie als Grauskala {Rautenberg 1987, Widder 1995}.

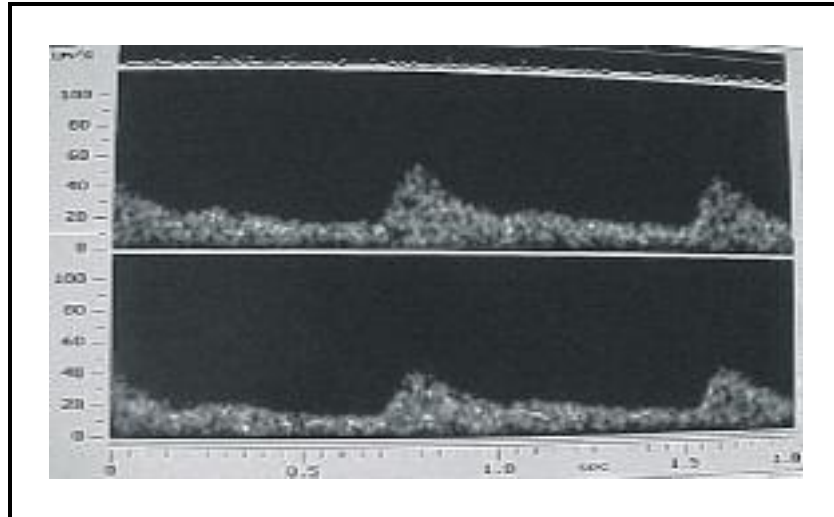


Abbildung 8: Originalregistrierung. Transtemporal abgeleiteter Normalbefund beider Arteriae cerebri mediae (oben: linke Seite, unten: rechte Seite). Der Zeitverlauf der spektralanalytisch dargestellten Doppler-Signale wird auf der Abszisse (0-1,8 s), die Blutflußgeschwindigkeit auf der Ordinate in cm/s wiedergegeben.

Auf dem Monitor des TCD-Gerätes kann neben dem spektralanalytisch dargestellten Dopplersignal die mittlere Blutflußgeschwindigkeit der Arteria cerebri media abgelesen werden. Der Pulsatilitätsindex (PI) errechnet sich aus der systolischen (V_s -MCA) und diastolischen (V_d -MCA) Spitzengeschwindigkeit sowie der mittleren Geschwindigkeit (V_m -MCA) der Arteria cerebri media:

$$PI = \frac{V_s (MCA) - V_d (MCA)}{V_m (MCA)}$$

Der Normwert des Pulsatilitätsindex bei einem Alter von 60 Jahren beträgt ungefähr 1. Es handelt sich um eine Maßzahl der Pulsatilität, die den Widerstand des distal der

Messstrecke gelegenen Gefäßbettes repräsentiert und zur Beurteilung des zerebrovaskulären Widerstands geeignet ist {Gosling 1974, Widder 1995}.

Während die Blutflußgeschwindigkeit durch die Frequenzänderung des reflektierten Ultraschalls bestimmt wird, ist für die Detektion von Embolien durch Ultraschallverfahren die Änderung der Intensität des empfangenen Signals wesentlich. Derartige Intensitätsmodulationen entstehen durch Ultraschallreflektionen an den Grenzflächen von Medien mit unterschiedlicher akustischer Impedanz. Im Fall von Grenzflächen mit hohem Schallwiderstandsunterschied (zum Beispiel Blut/Luft) erweisen sich Ultraschallverfahren als besonders sensitiv. Typischerweise lassen sich bei gasförmigen oder soliden Embolien hochfrequente, kurzdauernde Signale ableiten, die von Artefakten zu unterscheiden sind.

Die transkranielle Doppler-Sonographie wurde eingesetzt, um die Anzahl der mikroembolischen Signale in den Arteriae cerebri mediae beidseits zu registrieren (Embotec Software, Stack Electronic Systems, Erlangen, Deutschland). Zur Embolidetektion mit der TCD ist es sinnvoll, eine niedrige Eingangsempfindlichkeit („gain“) zu benutzen, denn dadurch wird der untere Teil des Meßbereichs während der Ableitung verwendet und den mikroembolischen Signalen ein möglichst hoher Ausschlag nach oben ermöglicht {Droste 1994}. Die so gewonnenen akustischen und optischen Signale wurden mit Hilfe eines DAT-Rekorders (Digital Audio Tape, Tascam DA-30 MK II, Teak Corporation, Montebello, CA, USA) automatisch auf Band (DT 90 RA, Sony Corporation, Berlin, Deutschland) aufgezeichnet und nach der Operation „offline“ ausgewertet.

2.2 Patienten

In die Studie aufgenommen wurden 49 Patienten aus der Abteilung für Thorax- und Kardiochirurgie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim, wo sie sich einer elektiven aorto-koronaren Bypass-Operation (ACB) unterzogen. Mit Zustimmung der Ethikkommission in Frankfurt wurden die Patienten prospektiv doppel-blind randomisiert untersucht. Am Vortag der Operation wurde mit jedem Patienten ein ausführliches Gespräch über den gesamten Versuchsablauf, über die potentiellen Risiken und Nebenwirkungen geführt, außerdem wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Zustimmung über die Teilnahme an der Studie wurde auf einem Aufklärungsblatt durch die Unterschrift des Patienten dokumentiert. Die Randomisierung erfolgte in zwei Stufen: die herstellende Firma (HP-medica, Augsburg, Deutschland) stellte steril verpackte Plazebos/DBTs -in willkürlicher Reihenfolge durchnummeriert- zur Verfügung. Die Hälfte beinhaltete eine bläschensammelnde Spirale (DBT), die übrigen waren äußerlich identisch, enthielten jedoch keine Spirale (Plazebo, 2.6.4 Beschreibung der dynamischen Luftfalle). Die zweite Randomisierung erfolgte durch einen externen Kardiotechniker. Durch Werfen einer Münze wurde festgelegt, was in die HLM eingebaut wurde: bei Zahl wurde ein Gerät verwendet, das mit einer geraden Nummer endete; bei Adler wurde eine Apparatur zum Einsatz gebracht, die mit einer ungeraden Ziffer beschriftet war. Nach der gesamten Untersuchung wurde über die kostentragende Firma (HP-medica) geklärt, ob eine DBT oder ein Plazebo benutzt wurde und der Patient konnte einer Studiengruppe zugeordnet werden. Im Unternehmen war hierfür eine Liste hinterlegt, aus der hervorging, zu welcher Nummer eine funktionsfähige dynamische Luftfalle oder ein Plazebo gehörte. Die Verblindung wurde somit

erst aufgedeckt, als alle 49 Patienten untersucht waren, um die Doppelblindheit dieser Studie zu gewährleisten.

Die Patienten wurden anhand folgender Kriterien ausgewählt:

a) *Einschlusskriterien:*

- ◆ Elektive aorto-koronare Bypass-Operation

b) *Ausschlusskriterien:*

- ◆ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35%
- ◆ Kombinierte Eingriffe (Klappen- und Koronarchirurgie)
- ◆ Karotisstenosen
- ◆ Verkalkte Aorta auf dem Röntgenbild
- ◆ Alter über 75 Jahre
- ◆ Dialysepflicht des Patienten
- ◆ Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- ◆ Abusus von Psychopharmaka, Analgetika, Schlafmittel, Drogen oder Alkohol in der Anamnese
- ◆ Notfalleingriffe
- ◆ Alternative Behandlungsmethode (zum Beispiel Laserrevaskularisation)
- ◆ Mangelnde Beschallbarkeit der Arteria cerebri media (erst nach Narkoseeinleitung verifizierbar)

Die Untersuchung erstreckte sich im Jahr 1999/2000 über einen Zeitraum von 8 Monaten. Von den vor der Narkoseeinleitung vorläufig in die Studie eingeschlossenen 52 Patienten konnte in drei Fällen (zwei weiblichen, einem männlichen) nach der Einleitung der Narkose kein schallbares Knochenfenster gefunden werden, sie wurden deshalb vor DBT-/Plazebo-Einbau, noch vor Operationsbeginn laut Ausschlusskriterien endgültig aus der Studie ausgeschlossen. Zur statistischen Auswertung kamen somit

49 Patienten, davon 25, bei denen eine DBT in die HLM eingebaut worden war und 24, die ein Placeboggerät installiert bekamen. An demographischen Daten wurden Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche (KOF) und Geschlecht der Patienten erhoben.

2.3 Untersuchung

2.3.1 *Aufsuchen der Arteria cerebri media*

Da die Ultraschallenergie beim Durchtritt durch die knöchernen Temporal-schuppe und auf dem Weg zum Empfänger zurück eine über 80-prozentige Abschwächung erfährt {*Aaslid 1986*}, ist das Auffinden eines geeigneten „knöchernen Schall-Fensters“, die exakte Einstellung der Schallsonde, die Wahl der geeigneten Beschallungstiefe und die Beobachtung der Flußrichtung (orthograd) zur Identifikation der Arteria cerebri media bei der transkraniellen Doppler-Sonographie von großer Bedeutung. Das temporale Knochenfenster liegt oberhalb des Os zygomaticum zwischen Ohr und Orbita. In den meisten Fällen ist das posteriore Fenster direkt vor dem Tragus am besten für die Untersuchung der MCA geeignet, denn durch eine verminderte Dicke der Diploe des Schädels wird der Ultraschall hier weniger stark absorbiert {*Ringelstein 1986*}.

Nach dem Aufbringen eines Ultraschallgels (Döll & Co Medizintechnik GmbH, Hofheim, Deutschland) auf die Haut wie auch auf die Ultraschallsonden wurde in einer Tiefe zwischen 45 und 60 mm das Signal der MCA (Flußrichtung auf die Sonde zu) aufgesucht und optimiert; dabei wurden die Sonden leicht nach ventral und kranial geneigt {*Aaslid 1986, Russo 1986, De Witt 1988, Schregel 1989*}. Obwohl

laut Aaslid die Arteria cerebri media oft die einzige Arterie in einer Tiefe zwischen 35 und 60 mm ist, die sich so deutlich darstellen läßt, erfolgte zur sicheren Identifikation die Kompression der ipsilateralen Arteria carotis communis: sie führt über wenige Herzaktionen auch ohne vollständige Unterbrechung der Zirkulation zu einer deutlichen Reduktion des Dopplersignals. Anschließend wurden die Sonden mit einer speziellen Kunststoffhalterung am Schädel der Patienten fixiert (Marc 500, Spencer Technologies, USA). Die Ableitung der Dopplersignale erfolgte mit einer Energie von 70-100 mW/cm².

2.3.2 *Intraoperative transkranielle Doppler-Sonographie*

Die Schallsonden wurden nach der Narkoseeinleitung und der sich anschließenden Lagerung des Patienten in der oben beschriebenen Weise angelegt. Die rechte und die linke Arteria cerebri media wurden gleichzeitig beschallt. Die TCD-Meßwerte wurden während der gesamten Herz-Lungen-Maschinenzeit registriert, durch die Untersucherin beobachtet und außerdem von einem DAT-Rekorder zur Dokumentation und Quantifizierung der erwarteten Mikroembolisationen beziehungsweise ihrer typischen Signalveränderungen aufgezeichnet. An der HLM wurden die Mikroembolisationen zu folgenden Zeiträumen ermittelt:

Zeitraum 1	(MES)	=	Beginn der HLM bis „Aorta zu“
Zeitraum 2	(MES)	=	„Aorta zu“ bis „Wärmen“
Zeitraum 3	(MES)	=	„Wärmen“ bis „Aorta auf“
Zeitraum 4	(MES)	=	„Aorta auf“ bis HLM-Ende

Als weitere TCD-Meßgröße wurde die mittlere Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media an vier verschiedenen Meßzeiträumen bestimmt (Normwert V_m -MCA bei einem Alter von 60 Jahren: ungefähr 50 cm/s):

Meßzeitraum 1	(V_m -MCA)	=	vor HLM
Meßzeitraum 2	(V_m -MCA)	=	nach HLM-Beginn
Meßzeitraum 3	(V_m -MCA)	=	vor HLM-Ende
Meßzeitraum 4	(V_m -MCA)	=	nach HLM

Dabei wurde über einen fünf-minütigen Zeitraum die V_m -MCA alle 15 Sekunden ermittelt und daraus der Mittelwert bestimmt. Alle gewonnenen Daten wurden in einem Meßprotokoll, das außerdem noch Angaben über Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Patienten, über die Anzahl der Bypasses, die HLM-Daten und die Laborwerte enthielt, dokumentiert.

2.3.3 Identifizierung und Quantifizierung der Mikroembolisationen

Der doppler-sonographische Nachweis von Mikroembolien im Blut basiert auf der Tatsache, daß sie sich durch Größe und akustische Impedanz von den übrigen korpuskulären Blutbestandteilen unterscheiden {Padayachee 1987}. In der vorliegenden Studie wurde von der Untersucherin während der EKZ ein Protokoll geführt. Damit war es postoperativ möglich, die auf dem DAT-Rekorder aufgezeichneten Signale wiederzufinden und zeitlich den verschiedenen Operationsphasen zuzuordnen. Außerdem wurde das Auftreten von Artefakten im Protokoll vermerkt. So konnten diese bei der Auswertung der Bänder im nachhinein von verwertbaren akustischen Signalen eindeutig unterschieden werden. Artefakte, die durch den Elektrokauter entstehen, konn-

ten ausgeschlossen werden, indem er während der Herz-Lungen-Maschinenzeit abgeschaltet wurde.

Grundlegend bei der Identifizierung der MES war ein typisches Geräusch, das als „pfeifend“ und „zirpend“ beschrieben wurde {Teague 1991, Spencer 1992, Grosset 1994, Khaffaf 1994, Clark 1995}. Gleichzeitig erscheint ein über das normale Dopplerspektrum hinausgehendes Signal, das in seiner Ausdehnung in Breite (Dauer) und Höhe (Geschwindigkeit) variieren kann. Beide Signalqualitäten, das typische Geräusch sowie die sichtbare Amplitudenveränderung zum benachbarten Dopplerspektrum der Erythrozyten waren Kriterien zur Identifikation der Mikroembolisationen. Die MES wurden demnach als „echt“ bewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren {Spencer 1992}:

- 1) Signalintensität mindestens 3 dB über dem Hintergrundgeräusch
- 2) Signale innerhalb der Hüllkurve (Ausnahme: „overloaded MES“, deren Signale über die Hüllkurve hinausstrahlen, aber deren Ursprung die Hüllkurve ist)
- 3) Unidirektionale Richtung
- 4) Typisches Geräusch
- 5) Signaldauer kleiner als 200 ms

Da durch die Software jeweils die Mikroembolisationen während eines Zeitraums von zwei Sekunden auf dem Monitor abzulesen waren, wurden die Aufnahmen bei der Auswertung alle zwei Sekunden im Standbildmodus angehalten und das zu überblickende Zeitintervall beurteilt. Lediglich Zeiträume, in denen kein mikroembolisationsverdächtiges Signal auftrat, wurden im normalen Wiedergabemodus beobachtet. Einzelvorkommende Mikroembolisationen konnten nach ihrer Identifizierung einfach gezählt und in ein Zählprotokoll eingetragen werden. Trat eine größere Anzahl

hochfrequenter Signale im Zwei-Sekunden-Intervall auf (Abbildung 9), mußte eine Hilfskonstruktion herangezogen werden, wenn einzelne Signale nicht mehr zu unterscheiden waren. Wurden solche „Duschphänomene“ {Spencer 1992} zum Beispiel über einen Zeitraum von einer Sekunde beobachtet, so wurden sie mit dem Faktor 10 multipliziert, weil nach den eigenen Erfahrungen im gewählten Zeitintervall höchstens zehn verschiedene Mikroembolisationen pro Sekunde optisch und akustisch differenzierbar waren.

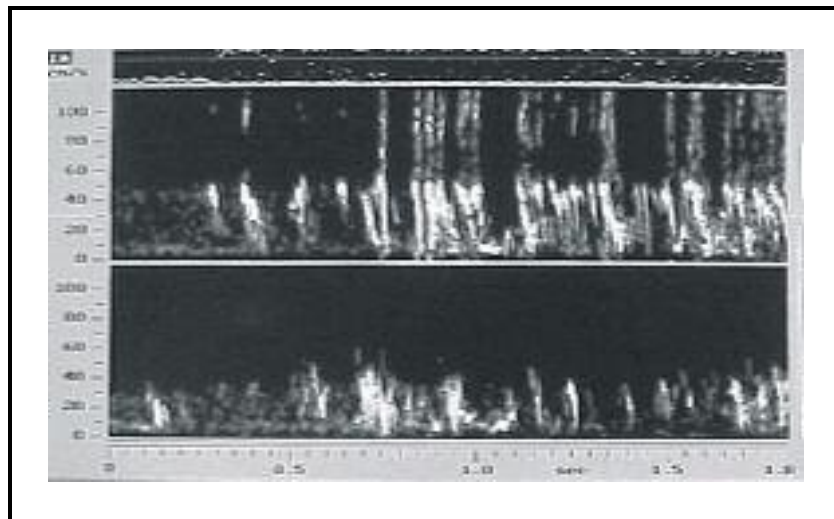


Abbildung 9: Originalregistrierung. Dopplerspektrum beider Arteriae cerebri mediae (oben: linke Seite, unten: rechte Seite) beim Öffnen der Aortenklemme. Viele Mikroembolisationen sind als sogenanntes „Duschphänomen“ zu erkennen.

Dergestalt ergaben sich die Mikroembolisationshäufigkeiten pro Eingriff, die in die statistische Auswertung genommen wurden. Es wurde nicht zwischen festen und gasförmigen Embolisierungen unterschieden.

2.3.4 Weitere intraoperative Daten und deren Meßzeitpunkte

Während der Operation wurden außerdem noch weitere Daten analysiert und protokolliert. Aus den Blutproben, die aus der arteriellen Kanüle, dem Pulmonalarterienkatheter bzw. aus der arteriellen oder venösen Linie der HLM zu den Meß-

zeiträumen 1-4 gewonnen wurden, kamen folgende Werte zur statistischen Auswertung:

- ◆ pH
- ◆ paO_2 (mmHg)
- ◆ $paCO_2$ (mmHg)
- ◆ Hb (g/dl)
- ◆ SaO_2 (%)
- ◆ $S\bar{v}O_2$ (%)

Die Blutgase wurden im operationseigenen Laborgerät (Chiron Diagnostics, Bayer Vital GmbH, Fernwald, Deutschland) nach dem α -stat-Regime gemessen, welches das Ansteigen des pH-Wertes mit der Abkühlung toleriert und kein CO_2 zuführt; die Blutgasanalyse wird im Automaten immer bei $37^\circ C$ gemessen und erfordert keine Temperaturkorrektur {Gill 1996}.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MABP) wurde ebenfalls zu den oben genannten vier Meßzeiträumen bestimmt.

2.4 Narkoseführung und intraoperative Überwachung

Die Patienten erhielten am Vorabend der Operation und am Operationstag 2 mg Flunitrazepam per os (Rohypnol, Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Nach Anschluß an einen 5-Kanal EKG-Monitor (Sirecust 1204, Siemens, Erlangen, Deutschland), an eine oszillatorische Blutdruckmessung (Siemens, Erlangen, Deutschland), an eine Pulsoxymetrie (Siemens, Erlangen, Deutschland), außerdem an eine Präoxygenierung über eine Hudson-Maske mit 6 Litern Sauerstoff (Kendall GmbH, Neustadt,

Deutschland) erfolgte nach dem Legen eines peripheren venösen Zugangs (Ohmeda, Helsingborg, Schweden) die Narkoseeinleitung intravenös durch kontinuierliche Gaben von Propofol (Disoprivan[®] 1%, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) über eine automatische Infusionspumpe (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) mit einer Laufgeschwindigkeit von 150-200 mg/Stunde. Gleichzeitig wurde Sufentanil[®] (Sufentanildihydrogenzitat, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) in einer Dosis von 0,75-1,0 µg pro kg KG als Bolus appliziert. Die endotracheale Intubation erfolgte fünf Minuten nach Gabe von 0,1 mg pro kg KG Pancuroniumbromid (Cura MED Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland) mit 7,5 mm (bei weiblichen Patienten) oder 8,5 mm (bei männlichen Patienten) Tuben (SIMS Portex, Hythe, United Kingdom).

Alle Patienten wurden volumenkontrolliert über ein halboffenes System (Servo 900 C, Siemens, Erlangen, Deutschland) normoventiliert [Atemzugvolumen: 8-10 ml/kg KG; Atemfrequenz: 12-14/min; Verhältnis Inspiration: Expiration: 1:2; Atemwegsdruck: maximal 40 mbar; FiO₂: 50-100%; positiver endexpiratorischer Druck (PEEP): 4 cmH₂O; paCO₂: 35 mmHg]. Die Arteria radialis am nicht-dominierenden Arm bzw. bei pathologischen Allen-Tests die Arteria femoralis (rechts) wurde zur kontinuierlichen Überwachung des Blutdrucks mit einer 20 oder 18 Gauge (G) Kanüle (Angio kath, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) punktiert. Über einen Druckwandler (Braun, Melsungen, Deutschland) erfolgte die digitale Anzeige am Monitor (Sirecust 1204), dabei wird der systolische und diastolische Blutdruck sowie der Mitteldruck angegeben. Mittels Seldinger-Technik wurde ein 7 French Pulmonalarterienkatheter (2,3 mm, Medex medical, Klein-Winternheim, Deutschland) sowie ein zweilumiger 7 French zentraler Venenkatheter (ZVK, Medex medical, Klein-Winternheim, Deutsch-

land) jeweils über die rechte Vena jugularis interna platziert, um kontinuierlich den zentralvenösen Druck (ZVD), Pulmonalarteriendruck und intermittierend den Lungenkapillarverschußdruck (PCWP) registrieren zu können sowie zur Entnahme von gemischt-venösen Blutproben aus der Pulmonalarterie (PA). Alle Medikamente wurden dann zentral über den ZVK verabreicht. Sämtlichen Patienten wurde auch eine 16 Charrière Magensonde (5,3 mm, Salemsonde, Sherwood Medical, Tullamore, Irland) mit Sekretbeutel (Urias, SE Series, Dänemark), ein 16 Charrière Blasen-Dauerkatheter (Beiersdorf-AG, Hamburg, Deutschland) mit Urinmeßgerät (Kendall GmbH, Neustadt, Deutschland) und zwei Temperatursonden -eine in die Handfläche, die andere in die Axilla- gelegt (Siemens, Erlangen, Deutschland).

Das perioperative Monitoring umfaßte EKG, Herzfrequenz, Pulsoxymetrie, arteriellen Blutdruck, Pulmonalarteriendruck, zentralen Venendruck, Temperaturermittlungen (Handfläche, Axilla, Pulmonalarterienkatheter) wie auch Herz-Zeit-Volumen- (HZV) und Herzindex- (HI) Messungen über den PA-Katheter; des weiteren wurde die Urinausscheidung protokolliert. Die Labor- und Blutgasparameter (pH, Hb, paO_2 , $paCO_2$, SaO_2 , SvO_2) ebenso wie die ACT (activated clotting time, Actalyke K-ACT, Helena Laboratories, Beaumont, USA, 2.6.2 Herz-Lungen-Maschine während der Studie) wurden halbstündlich untersucht und nach der α -stat-Methode ausgewertet.

Die Aufrechterhaltung der totalen intravenösen Narkose (TIVA) erfolgte kontinuierlich über eine automatische Infusionspumpe mittels Propofol und Repetitions-gaben von Sufentanil und Pancuroniumbromid. Dabei wurden im Mittel 844 mg Propofol, 512 μ g Sufentanil und 17 mg Pancuroniumbromid verabreicht. Außerdem wurden den

Patienten routinemäßig über automatische Infusionspumpen Kaliumchlorid 7,5% (50 mval/50 ml = 1 mval/ml, Braun, Melsungen, Deutschland) und NTG (Glyceroltrinitrat, 50 mg/50ml = 1 mg/ml, 0,5 ml/Stunde, G. Pohl-Boskamp GmbH & Co, Hohenlockstedt, Deutschland) zugeführt. Als Trägersubstanz diente Dopamin (125 mg/500 ml = 0,25 mg/ml, Solvay, Hannover, Deutschland) in einer Laufgeschwindigkeit von 10 ml/Stunde (Nierendosis). Zur Unterdrückung der systemischen inflammatorischen Reaktion {Harris 1998} verwendeten wir zur Narkoseeinleitung 40 mg Fortecortin[®] (Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Merck, Darmstadt, Deutschland) und 2 g Gramaxin[®] (Cephazolin, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland). Nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschinenzeit wurde den Patienten nochmals 2 g Gramaxin[®] verabreicht.

Alle Patienten wurden nach dem Wundverschluß kontrolliert beatmet mit einem Transportmonitor (Sirecust 620, Siemens, Erlangen, Deutschland) auf die Kardiochirurgische Intensivstation der Kerckhoff-Klinik verlegt.

2.5 Operationstechnik

Für die aorto-koronare Bypass-Operation wurde grundsätzlich folgendes standardisierte Operationsverfahren angewandt: nach medianer Sternotomie erfolgte die Präparation der Arteria mammaria = Arteria thoracica interna (links u./o. rechts), in wenigen Fällen die der Arteria radialis (links). Gleichzeitig wurde in der Regel die Vena saphena magna vom rechten oder linken Bein entnommen. Dann wurde das Perikard längsinzidiert und mit der Anlage von Hochnähten fixiert. Der Anschluß des Patienten

an die Herz-Lungen-Maschine kam nach einem weiter unten beschriebenen Schema nach Vollheparinisierung zustande (2.6.2 Herz-Lungen-Maschine während der Studie). Nach dem Abklemmen der Aorta wurden die Koronarien mit Kardioplegielösung perfundiert. Zum Absaugen des Blutes aus dem linken Ventrikel wurde eine Kanüle in die Aortenwurzel (2,0 mm aortic root, Stöckert, München, Deutschland) gelegt. Danach konnten die peripheren Venentransplantate wie auch das Mammaria- bzw. das Radialispräparat anastomosiert werden. Hierauf folgte das Öffnen der Aortenklemme und nach dem tangentialen Ausklemmen der Aorta ascendens konnten die Neoostien ausgestanzt und die zentralen Anastomosen angeschlossen werden. Während der Reperfusionzeit wurden Schrittmacherelektroden (temporäre Myokardelektroden TME 70 TL, Dr. Osypka GmbH, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) jeweils am rechten Vorhof sowie am rechten Ventrikel epikardial fixiert, außerdem wurden Perikard- und Pleuradrainagen angelegt. Nach der Entwöhnung von der HLM (2.6.2 Herz-Lungen-Maschine während der Studie) erfolgte die venöse und arterielle Dekanülierung, dann die Heparinantagonisierung mit Protamin (ICN Pharmaceuticals, Frankfurt/Main, Deutschland) im Verhältnis 1:1. Daraufhin wurde die Wunde schichtweise verschlossen, wobei das Perikard soweit wie möglich adaptiert wurde.

2.6 Extrakorporale Zirkulation

2.6.1 *Elemente und Funktionsprinzip unserer HLM*

Das verwendete Grundsystem der Herz-Lungen-Maschine (Abbildung 10) besteht aus einem Membranoxygenator, welcher das vom Patienten kommende venöse

Blut einem Gasaustausch unterzieht und aus Rollerpumpen, die das arterialisierte Blut -durch diesen Membranoxygenator- über eine Perfusionskanüle in die Aorta ascendens des Patienten zurückpumpt. Das Koronarsinusblut bzw. der Blutrückfluß über die Pulmonalvenen aus dem Operationsgebiet wird in ein venöses Reservoir abgesaugt {Gravlee 1993, Tschaut 1999}.

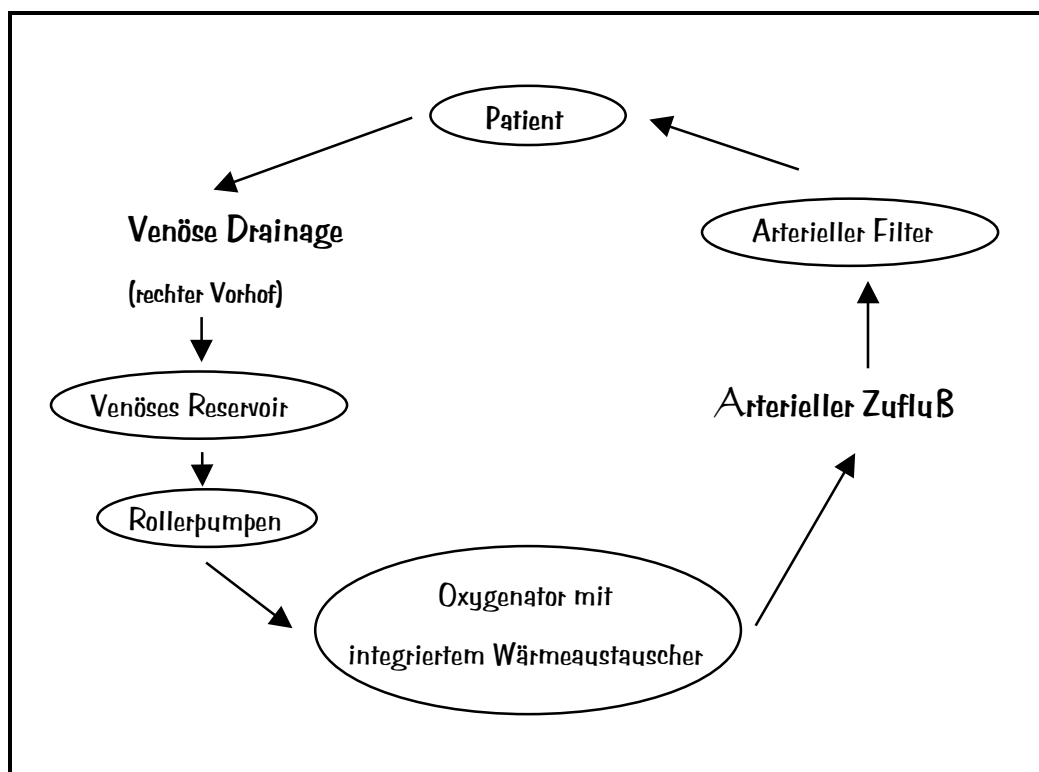


Abbildung 10: Schema unseres HLM-Kreislaufsystems.

2.6.2 Herz-Lungen-Maschine während der Studie

Bevor mit dem eigentlichen Füllen der Herz-Lungen-Maschine begonnen wurde, mußte das gesamte Schlauchsystem (HMT Medizintechnik GmbH, Fürstentfeldbruck, Deutschland) über 5 Minuten mit CO₂ gespült werden, um atmosphärische Luft aus den Schläuchen zu verdrängen, als auch das Entlüften der Schläuche und des Oxygenators zu erleichtern {Friedel 1991}. Unter der Primärfüllung („Priming“) ver-

steht man das Füllen und Entlüften des extrakorporalen Kreislaufsystems. Das Füllvolumen umfaßt hierbei das Gesamtvolumen der zur kompletten Auffüllung des HLM-Systems benötigten Flüssigkeitsmenge {Tschaut 1999}:

- ◆ *1200 ml Jonosteril*: kristalloide isotone, isoionie Vollelektrolytlösung zur blutfreien, physiologischen Hämodilution
(Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland)
- ◆ *100 ml Natriumhydrogenkarbonat 8,4%*: um den pH-Wert der Priming-Lösung dem des Blutes anzugleichen
(Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland)
- ◆ *100 ml Mannit 20%*: Osmodiuretikum zur Induktion der Diurese
(Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland)
- ◆ *5000 I.E. Heparin*: antikoagulatorisch
(Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland)
- ◆ *2 Millionen I.E. Trasylof*: Kallikrein-Inhibitor E, antifibrinolytisch
(Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland)

Dies ergibt eine Priminglösung von ungefähr 1600 ml.

Es kamen nur Membranoxygenatoren mit äußerem Blutfluß zum Einsatz. Wir verwendeten die Oxygenatoren Biocor 2000 IHS (Minntech, Mineapolis, USA). Ein Patient mußte mit einem Hilite 7000-Oxygenator (Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Deutschland) versorgt werden, weil der für die Studie vorgesehene und vorbereitete Biocor 2000-Oxygenator für einen reanimationsbedürftigen Patienten, welcher sofort an eine HLM angeschlossen werden mußte, benötigt wurde.

Die Heparinisierung der Patienten erfolgte mit 400 I.E. pro kg KG (Liquemin, Hoffman-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) vor Beginn der HLM-Phase. Es galt sicherzustellen, daß vor dem Beginn der EKZ, genauer gesagt, vor der Insertation

der Kanülen in die großen Gefäße beziehungsweise in das Herz, eine ausreichende gerinnungshemmende Wirkung durch das Heparin vorlag und diese bis nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation (mindestens bis zur venösen Dekanülierung) anhielt. Deshalb war die Überprüfung der Antikoagulation durch Heparin mit Hilfe eines Globaltests erforderlich, welcher einfach und direkt am Patienten durchführbar war. Der 1966 durch *Hattersley* beschriebene Test der „activated clotting time“ = ACT erfüllt diese Bedingungen: eine kleine Menge Blut (2 ml) wird in einem Teströhrchen mit einem Oberflächenaktivator in Kontakt gebracht, welcher das intrinsische Gerinnungssystem aktiviert. Die Gerinnung kann anhand der Bewegungen eines im flüssigen Blut respektive im Koagel mitgeführten Magnetkerns fortlaufend registriert werden. Der Normwert liegt zwischen 110 und 140 Sekunden. Vor Beginn der EKZ sollte in unserer Klinik ein Wert von mindestens 400 Sekunden angestrebt werden, er wurde während der EKZ halbstündlich überprüft und bei Absinken unter 400 Sekunden erfolgte eine erneute Bolusgabe von Heparin.

Danach konnte die Aorta ascendens mit einer 6,5 mm großen Kanüle (Stöckert Instrumente, München, Deutschland) punktiert werden. Die venöse Kanülierung erfolgte mit einer 36/32 French großen Zweistufenkanüle (Medos, Stolberg, Deutschland). Der partielle Bypass mit einer errechneten Flußrate von 2,2-2,4 l/min/m² Körperoberfläche lief nach dem Abklemmen der Aorta unter hypothermen Bedingungen (28°C, venöse Kanüle der HLM) und die Rollerpumpen (Stöckert Instrumente, München, Deutschland) erzeugten einen kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Blutstrom. Ein arterieller Filter von 40 µm (AF 1040 Gold, Baxter, Irvine, USA) nach dem Oxygenator war obligat. Wir verwendeten 700 ml initiale, eisgekühlte, kristalloide Kardioplegielösung

{Bretschneider 1961, Custodiol, Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein, Deutschland}. Die Wiedererwärmung auf 37°C erfolgte zirka 15-20 Minuten vor dem Öffnen der Aortenklemme. Die anschließende Reperfusionzeit erstreckte sich mindestens über die Dauer eines Drittels der Ischämiezeit. Unter Berücksichtigung des arteriellen, pulmonalarteriellen sowie des zentralvenösen Drucks und der Körperkerntemperatur wurden die Patienten von der HLM entwöhnt und dann venös und arteriell dekanüliert. Die ACT hatte sich nach der Heparinantagonisierung mit Protamin wieder im Normbereich befunden.

Die HLM-Daten, die erhoben wurden, waren die extrakorporale Zirkulationszeit, die Zeit der Aortenokklusion, die minimale venöse Bluttemperatur und der mittlere HLM-Fluß. Alle Studienpatienten wurden durch den selben Herzchirurgen und Kardiotechniker betreut.

2.6.3 Beschreibung der dynamischen Luftfalle (DBT)

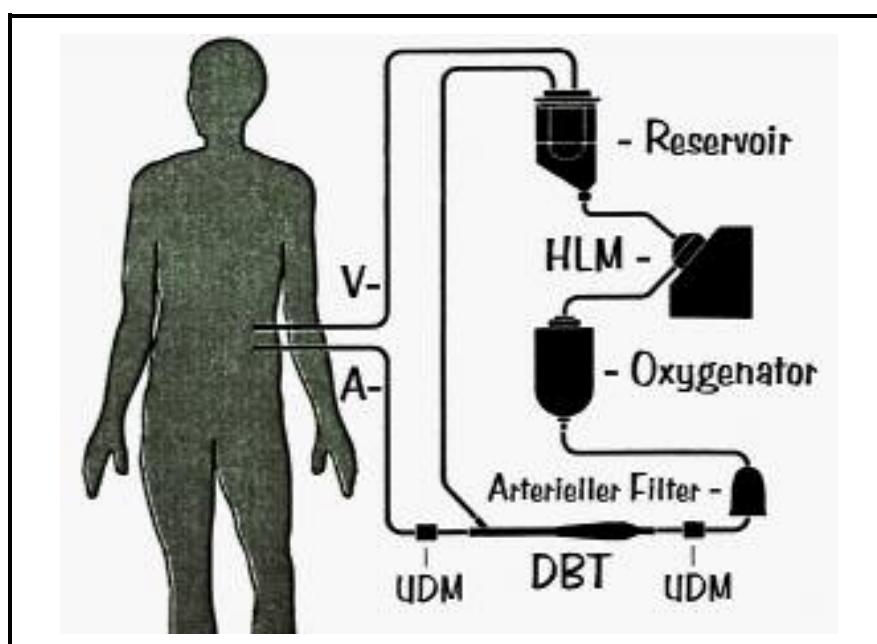


Abbildung 11: Integration einer dynamischen Luftfalle (DBT) in den Herz-Lungen-Maschinen-Kreislauf. V= venöse Kanüle, A= arterielle Kanüle, HLM= Herz-Lungen-Maschine, UDM= Ultraschall-Doppler-Meßgerät.

Die dynamische Luftfalle (Convergenza AG, Vaduz, Liechtenstein) wurde in der arteriellen Linie zwischen dem obligatorischen Filter und der arteriellen Kanüle einer standardisierten HLM (HMT, Fürstentfeldbruck, Deutschland) installiert (Abbildung 11). Sie hat die Form eines 245 mm langen Rohres (Abbildung 12), besteht aus einem 3/8" Eingangsstutzen, einem Rohr mit einem 3/8" Ausgangsstutzen, einer Mikrobläschen-Sammelstelle mit einem Ausgang für die Rezirkulationslinie und einer Diffusorkammer:

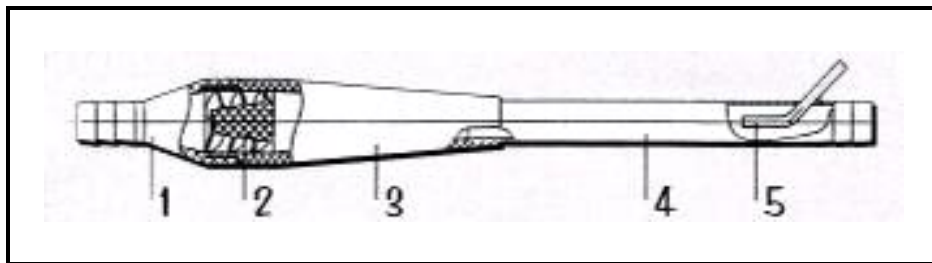


Abbildung 12: Dynamische Luftfalle: 1 = 3/8" Eingangsstutzen, 2 = „Schnecke“, 3 = Diffusorkammer, 4 = Rohr mit 3/8" Ausgangsstutzen, 5 = Mikrobläschen-Sammelstelle.

Im Diffusor ist eine Spirale („Schnecke“) mit drei Windungen eingebaut. Wenn das Blut diese „Schnecke“ durchfließt, wird es in eine Drehbewegung versetzt. Die dadurch entstehenden Fliehkräfte zentrieren die Mikroluftbläschen in der Strömung {Urbanek 1999 a}. Im Rohr fließen deshalb die meisten Bläschen auf die zentrale Sammelstelle zu, durch die sie aus dem Blutstrom herausgefiltert und über eine Rezirkulationslinie zum venösen Reservoir der Herz-Lungen-Maschine zurückgeführt werden. Der Rückfluß zu diesem Reservoir beträgt etwa 400-450 ml/min.

Abbildung 13 zeigt die berechneten Bewegungen eines Mikrobläschens in der dynamischen Luftfalle, welche abhängen von der Form des Diffusors und der „Schnecke“, der Position des Bläschens im Blutstrom, der Blutviskosität, aber vor allem von der Bläschengröße und der Blutflußgeschwindigkeit: je größer das Bläschen, desto

schneller gerät es in die mittlere Strömungslinie, wo es auch stabil bleibt. Sehr kleine Bläschen tendieren zu einer Oszillationsbewegung, so daß die Wahrscheinlichkeit, in der Sammelstelle abgefangen zu werden, niedriger ist.

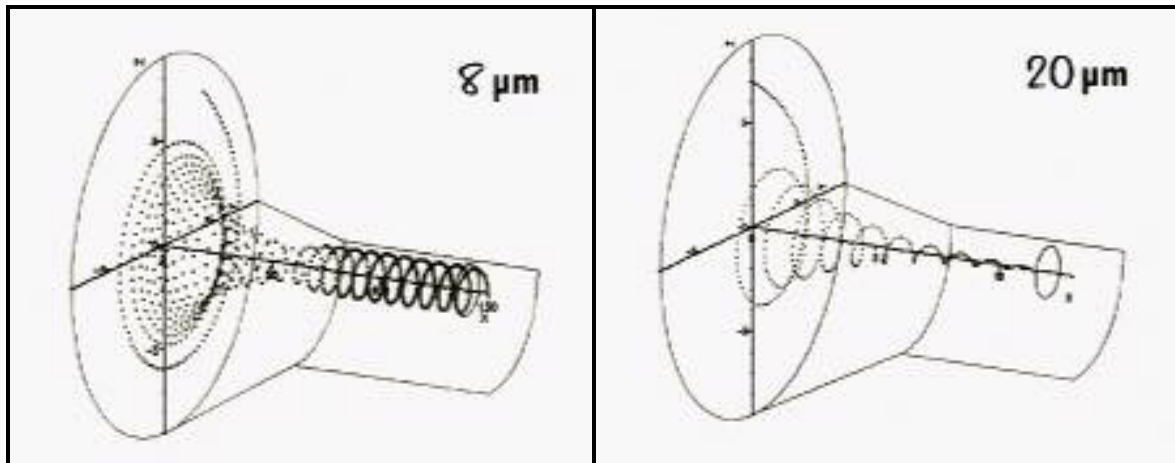


Abbildung 13: Berechnete Bewegungen der Luftbläschen unterschiedlicher Größe ($8\ \mu\text{m}$ und $20\ \mu\text{m}$) in der „Schnecke“ der dynamischen Luftfalle.

Die theoretische Effizienzkurve wurde für die Bewegung eines einzelnen Luftbläschens mit einem Blutfluß von drei, vier und fünf Litern/Minute berechnet: Abbildung 14 zeigt, daß Bläschen von $15\ \mu\text{m}$ zu mindestens 70% entfernt werden. Die Anzahl größerer Bläschen ($\geq 25\ \mu\text{m}$) wird um mindestens 90% reduziert {Urbanek 1999 b}.

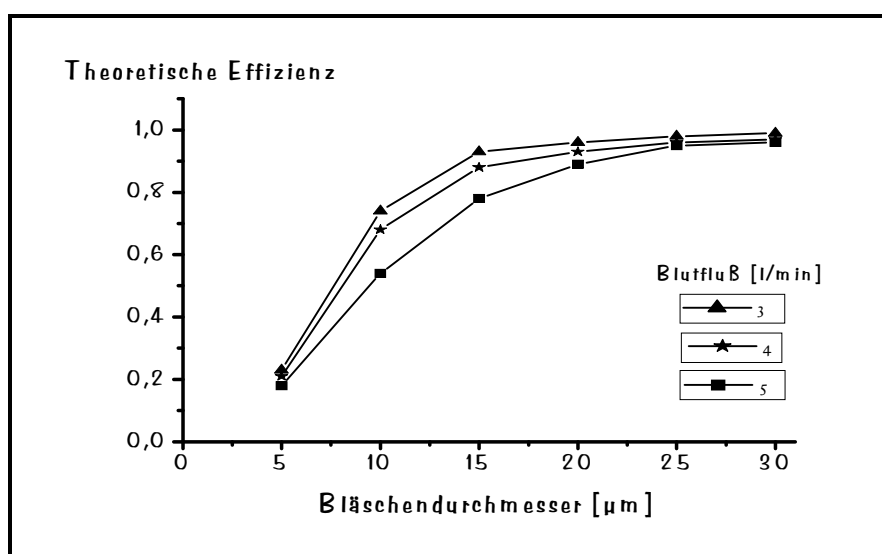


Abbildung 14: Theoretische Effizienz der dynamischen Luftfalle bei verschiedener Größe der Luftbläschen und unterschiedlichem HLM-Fluß.

Um die Frage der Biokompatibilität und um diese theoretischen Voraussetzungen zu überprüfen, wurde vor unserer klinischen Studie zuerst eine in-vitro-Studie durchgeführt *{Taborski 1999}*: in zehn Untersuchungen wurden zwei identische, mit Humanblut gefüllte Meßkreise (800 ml) aufgebaut, wobei das heparinisierte Vollblut mit den üblichen, unter HLM eingesetzten Infusionslösungen auf einen Hämoglobinwert von 9 Gramm/100 ml eingestellt wurde. Es wurden 15 Parameter der Hämokompatibilität gemessen (Hämostase, Zell- und Komplementaktivierung, Zytokine, Hämolyse und Elektrolyte). Nur in den ersten Meßkreis wurde eine DBT integriert, ihre Rezirkulationslinie zum venösen Reservoir geführt. Die gesamte Untersuchungszeit betrug 3 Stunden, wobei das Blut mittels einer Rollerpumpe in einer Flußgeschwindigkeit von 3 Litern/Minute zirkulierte. Die zu untersuchenden Parameter wurden unmittelbar vor dem Start, nach einer Minute und nach 60, 120 sowie 180 Minuten erhoben. In keinem Fall wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Meßkreisen ermittelt. Geringe Anstiege wurden für die Parameter freies Hämoglobin, LDH (Laktatdehydrogenase) und TAT (Thrombin-Antithrombin-Komplex) gemessen, die sich jedoch nicht signifikant voneinander unterschieden und in ihrem Verlauf den Werten entsprachen, die bei längeren Operationen klinisch bekannt sind und gefunden wurden *{Taborski 1999}*.

Die vorliegende Untersuchung stellt somit eine klinische Doppel-Blind-Studie dar, in der analysiert werden soll, ob sich die theoretische Effizienz unter klinischen Bedingungen bestätigen läßt.

2.6.4 *Ultraschall-Doppler-Meßgerät an der HLM*

Für das Messen der Mikrobläschen in der arteriellen Linie der HLM während der gesamten Zeit der extrakorporalen Zirkulation wurde ein zweikanaliges Ultraschall-Doppler-Meßgerät UDBC (GAMPmbH, Halle, Deutschland) verwendet. Die Sonden wurden unmittelbar vor und nach der dynamischen Luftfalle installiert. Prinzipiell handelt es sich um eine Ultraschall-Doppler-Ermittlung von Bläschen, die das Meßfeld einer Sonde passieren. Die Besonderheit dieses Gerätes ist eine automatische Einstellung der Sensitivität von Meßumständen (Schlauchdämpfung, Meßsondenkopplung zum Schlauch, Temperaturveränderung; *Jenderka 1998*). Die Apparatur mißt Mikrogasbläschen im Bereich von 2 μm bis 120 μm , wobei feste Partikel (Blutelemente, Mikrothromben) die Meßergebnisse wegen des nur geringen Dichteunterschieds zu Blut nicht beeinflussen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden nur Mikrobläschen berücksichtigt, die größer als 5 μm waren. In die Auswertung ging die Gesamtzahl der Luftbläschen während der extrakorporalen Zirkulation ein. Wir unterschieden die Zahl der Luftbläschen vor bzw. nach Plazebo/DBT. Das Gerät ermöglicht eine Aufzeichnung der Rohdaten auf eine Festplatte, so konnte eine Auswertung der Befunde im „off-line-Regime“ nach der Operation stattfinden.

2.7 *Serum-Protein S-100 β*

Das Protein S-100 β gilt als neurobiochemischer Marker zerebraler Schädigungen, welches in den Astrozyten des Gehirns bei Zellschädigung freigesetzt wird. Die Messungen dieses Proteins wurden von der Abteilung Hämostaseologie und Trans-

fusionsmedizin der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim im Rahmen dieser Doppel-Blind-Studie vorgenommen.

Die Untersuchungszeitpunkte waren:

Meßzeitpunkt	1	(S-100ß)	=	ein Tag präoperativ
Meßzeitpunkt	2	(S-100ß)	=	unmittelbar postoperativ
Meßzeitpunkt	3	(S-100ß)	=	6 Stunden nach der Operation
Meßzeitpunkt	4	(S-100ß)	=	48 Stunden nach der Operation
Meßzeitpunkt	5	(S-100ß)	=	7. Tag postoperativ

Jedem Patienten wurde eine Probe von 5 ml Vollblut entnommen (Kabe Labortechnik GmbH, Nümbrecht Elsenroth, Deutschland), diese wurde zentrifugiert und das Serum in 2 Polypropylen-Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) zu jeweils 1 ml portioniert, beschriftet und bei -20°C gelagert bis zur endgültigen Untersuchung in der Serie nach Abschluß der Studie. Gemessen wurde das Protein S-100ß mittels Radio-Immuno-Assay (Sangtec 100, AB Sangtec Medical, Bromma, Schweden), wie in der Methodik von *Westaby 1996* beschrieben. Basis des Tests sind drei monoklonale Antikörper, um die drei Untereinheiten des Proteins voneinander zu unterscheiden und an radioaktives J^{125} gebunden im Gammazähler anzuzeigen. Die Grenze der Nachweisbarkeit liegt bei 0,2 µg/l, die Serumkonzentration von gesunden Menschen jedoch darunter.

2.8 Datenübersicht

1) Demographische Daten

- ◆ Alter
- ◆ Größe
- ◆ Gewicht

- ◆ Geschlecht
 - ◆ Körperoberfläche
- 2) Vitalparameter
- ◆ Beatmungsparameter
 - ◆ Mittlerer arterieller Blutdruck
- 3) TCD-Meßwerte
- ◆ Mikroembolische Signale in der Arteria cerebri media beidseits
 - ◆ Mittlere Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media beidseits
 - ◆ Pulsatilitätsindex nach Gosling
 - ◆ Anschalltiefe der Arteria cerebri media beidseits
 - ◆ „Power“ des transkraniellen Dopplers
- 4) HLM-Meßwerte
- ◆ Extrakorporale Zirkulationszeit
 - ◆ Zeit der Aortenokklusion
 - ◆ Mittlerer HLM-Fluß
 - ◆ Minimale venöse Bluttemperatur
 - ◆ Mikroluftbläschen in der arteriellen Linie vor/nach DBT/Plazebo
 - ◆ Oxygenatortyp
- 5) Verlauf des Serum-Proteins S-100β
- 6) Weitere intraoperative Daten
- ◆ pH
 - ◆ Hb (g/dl)
 - ◆ paO₂ (mmHg)
 - ◆ paCO₂ (mmHg)
 - ◆ SaO₂ (%)
 - ◆ S_vO₂ (%)
 - ◆ ACT

- ◆ Anzahl der arteriellen und venösen Bypasses

Alle Meßgrößen und Parameter wurden in die statistische Auswertung miteinbezogen.

2.9 Statistik

Die statistische Erfassung, Anwendung und Interpretation wurde mit Hilfe des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Im einzelnen kamen folgende statistische Verfahren zur Anwendung:

1/ *Fisher's exact Test*

- ◆ Verteilung männlicher und weiblicher Patienten

2/ *T-Test für unverbundene Stichproben*

- ◆ Biometrische Daten (Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche)
- ◆ Mittlerer arterieller Blutdruck
- ◆ Mittlere Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media
- ◆ Seitenvergleich der mittleren Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media
- ◆ Schalltiefe der Arteria cerebri media mittels der TCD
- ◆ Ultraschallenergie der TCD
- ◆ Pulsatilitätsindex nach Gosling
- ◆ EKZ-Dauer
- ◆ Aortenokklusions-Dauer
- ◆ Mittlerer HLM-Fluß
- ◆ Anzahl der venösen Bypasses
- ◆ Minimale venöse Bluttemperatur an der HLM
- ◆ Oxygenatortypen
- ◆ pH, Hb, paO₂, paCO₂, SaO₂, S_vO₂

3/ *Mann-Whitney Rangsummen-Test*

- ◆ Anzahl der mikroembolischen Signale im Seitenvergleich
- ◆ Anzahl der arteriellen Bypasses
- ◆ Anzahl der Luftbläschen an der HLM vor Placebo/DBT bzw. nach Placebo/DBT

4/ *Wilcoxon Rangsummen-Test*

- ◆ Vergleich der Luftbläschen an der HLM vor/nach dem Placebo bzw. vor/nach der DBT

5/ *Kruskal-Wallis Varianzanalyse*

- ◆ Gesamtanzahl der MES in der Arteria cerebri media beider Gruppen
- ◆ Anzahl der MES während der verschiedenen Operationsphasen beider Gruppen
- ◆ Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der mikroembolischen Signale während der verschiedenen Operationsphasen
- ◆ Verlauf des Serum-Proteins S-100β

6/ *Lineare Regressionsanalyse*

- ◆ Einfluß der ECC-Zeit auf die Anzahl der Mikroembolisationen
- ◆ Einfluß der Zeit der Aortenokklusion auf die Anzahl der Mikroembolisationen
- ◆ Einfluß des Alters auf die Anzahl der Mikroembolisationen
- ◆ Einfluß des Alters auf das Serum-Protein S-100β

Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt. In den Abbildungen und Tabellen wurden nur signifikante Unterschiede entsprechend markiert.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vergleich der biometrischen Daten beider Patientengruppen

Die beiden Patientengruppen wurden hinsichtlich der Parameter Alter (J), Größe (cm), Gewicht (kg), Geschlecht (m; w) und Körperoberfläche (m²) verglichen. Sie unterschieden sich nicht signifikant, wie aus Tabelle 1 hervorgeht:

Biometrische Daten		PLAZEBO (n = 24)	DBT (n = 25)
Alter	[Jahre]	60,1 ± 7,7	63,5 ± 8,5
Größe	[cm]	173,7 ± 7,0	169,5 ± 8,5
Gewicht	[kg]	82,8 ± 13,7	77,3 ± 12,6
Geschlecht	[w/m]	w=4 ; m=20	w=4 ; m=21
KOF	[m ²]	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2

Tabelle 1: Biometrische Daten der Patientengruppen Plazebo/DBT. Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen von 49 Patienten.

3.2 Intraoperative Vitalparameter und Laborwerte

Der mittlere arterielle Blutdruck (MABP) beider Patientengruppen wurde an den Meßzeitpunkten (MZP) 1= vor der Herz-Lungen-Maschine, MZP 2= nach Beginn der HLM, MZP 3= vor dem Ende der HLM und MZP 4= nach der extrakorpo-

ralen Zirkulation bestimmt. Der MABP betrug zum MZP 1 durchschnittlich 82 mmHg (Plazebo) und 78 mmHg (DBT). An den MZP 2 und 3 dagegen 43 mmHg bzw. 48 mmHg (Plazebo), die DBT-Gruppe wies mit 41 mmHg und 48 mmHg ähnliche Werte auf. Zum 4. Meßzeitpunkt zeigten die beiden Gruppen einen mittleren arteriellen Druck von 68 mmHg (Plazebo) und 71 mmHg (DBT). Im Rahmen der EKZ kam es zu einer signifikanten Reduktion des MABP, nach deren Abschluß waren hinsichtlich der Ausgangswerte keine signifikanten Unterschiede mehr festzustellen. Betrachtet man die Druckwerte der einzelnen Operationsphasen und vergleicht die der beiden untersuchten Gruppen (Plazebo/DBT) miteinander (Einzelwerte im Anhang, Tabelle 2), so zeigte sich kein wesentlicher Unterschied. Diese Aussage wird in der Abbildung 15 graphisch verdeutlicht:

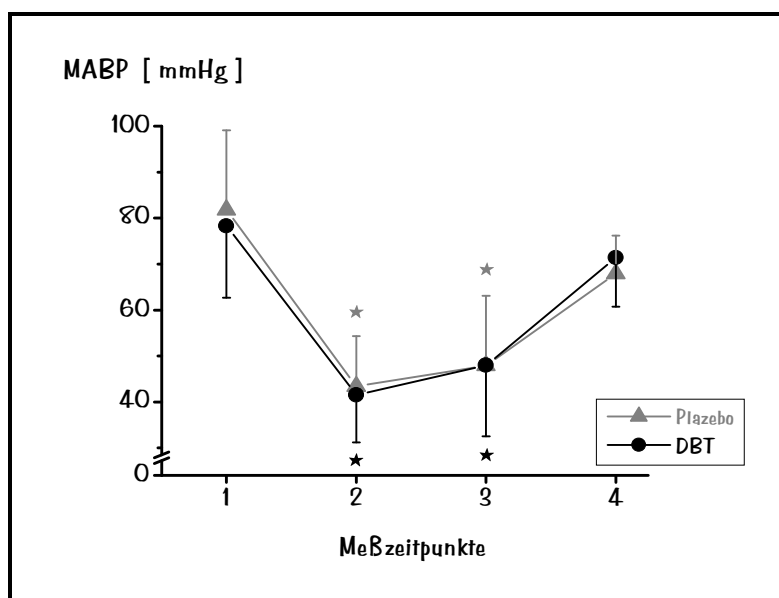


Abbildung 15: Mittelwerte sowie Standardabweichungen des mittleren arteriellen Blutdrucks der beiden Gruppen (Plazebo/DBT) an den Meßzeitpunkten 1-4. Meßzeitpunkte im Text. ★ = $p < 0,05$ versus Ausgangswert.

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen jedes einzelnen Patienten, die aus den Proben nach der Narkoseeinleitung (1), nach Beginn der EKZ (2), des weiteren vor (3) und nach (4) Beendigung der Herz-Lungen-Maschine gewonnen wurden, werden

im Anhang in den Tabellen 3-8 aufgeführt. Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Gruppen können der folgenden Tabelle 9 entnommen werden:

LABORPARAMETER			
Plazebo	DBT	Plazebo	DBT
Hb [g/dl]		paCO₂ [mmHg]	
(1) 12,3 ± 1,2	12,3 ± 1,2	(1) 36,0 ± 4,0	34,7 ± 4,8
(2) 7,6 ± 1,1	7,3 ± 0,7	(2) 45,1 ± 4,3	43,8 ± 3,6
(3) 8,2 ± 1,0	7,9 ± 0,8	(3) 38,2 ± 4,8	37,8 ± 4,3
(4) 9,3 ± 1,0	9,5 ± 1,0	(4) 39,3 ± 4,9	38,8 ± 4,4
paO₂ [mmHg]		pH	
(1) 213,6 ± 82,1	271,7 ± 104,9	(1) 7,44 ± 0,04	7,45 ± 0,05
(2) 281,8 ± 98,1	251,6 ± 79,3	(2) 7,37 ± 0,09	7,40 ± 0,05
(3) 237,5 ± 77,8	225,0 ± 87,6	(3) 7,42 ± 0,06	7,43 ± 0,05
(4) 223,5 ± 113,3	187,0 ± 89,9	(4) 7,40 ± 0,05	7,41 ± 0,05
SaO₂ [%]		S_vO₂ [%]	
(1) 99,5 ± 0,007	99,7 ± 0,005	(1) 80,3 ± 0,041	81,6 ± 0,047
(2) 99,8 ± 0,005	99,6 ± 0,006	(2) 85,7 ± 0,056	85,3 ± 0,044
(3) 99,5 ± 0,011	99,8 ± 0,004	(3) 72,3 ± 0,062	72,4 ± 0,071
(4) 99,4 ± 0,008	98,8 ± 0,033	(4) 79,3 ± 0,047	79,7 ± 0,051

Tabelle 9: Hämoglobingehalt (Hb, g/dl), arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂, mm Hg), arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO₂, mmHg), arterieller pH-Wert, arterieller Sauerstoffgehalt (SaO₂, %) und gemischt-venöser Sauerstoffgehalt (S_vO₂, %) während des gesamten Untersuchungszeitraums. Meßzeitpunkte im Text. Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen aller Patienten.

Es zeigte sich, daß die erhobenen Blutwerte sich bezüglich der beiden Gruppen (Plazebo/DBT) an keinem der angegebenen Meßzeitpunkte signifikant unterschieden.

3.3 Intraoperative TCD-Werte der Arteria cerebri media

Bei den 49 Patienten, deren Daten vollständig aufgenommen werden konnten, wurde jeweils die rechte und die linke MCA in einer mittleren Tiefe von 53 mm ($\pm 7,9$ mm) beschallt. Die geringste Tiefe von 35 mm konnte bei einer sehr kleinen, zierlichen Frau eingestellt werden. Nur ein ausnehmend großer Patient wurde mit einer maximalen Fokuseinstellung von 68 mm beschallt. Insgesamt ergab sich weder für die Plazebo- noch für die DBT-Gruppe ein signifikanter Unterschied. Die benutzte Ultraschallenergie hob sich zwischen beiden Kollektiven ebenfalls nicht wesentlich ab: (Plazebo $86,7 \text{ mW/cm}^2 \pm 2,5 \text{ mW/cm}^2$; DBT $86,5 \text{ mW/cm}^2 \pm 2,8 \text{ mW/cm}^2$).

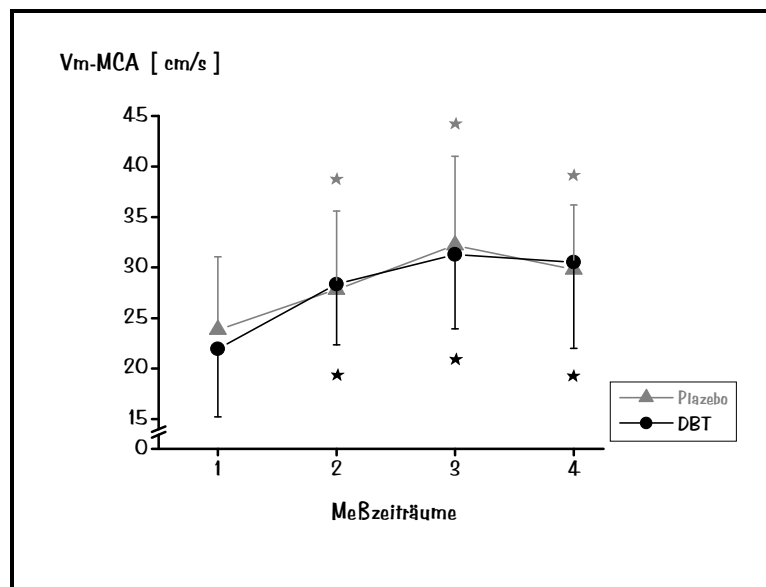


Abbildung 16: Veränderungen der Vm-MCA (cm/s) über die Meßzeiträume 1-4 (im Text). Dargestellt sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Gruppe der Plazebo-Patienten und der Patienten mit DBT. ★ = $p < 0,05$ versus Ausgangswert.

Die mittlere Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media wurde vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation (MZR₁), nach HLM-Beginn (MZR₂), vor dem Ende der EKZ (MZR₃) und nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschine (MZR₄) bestimmt. Abbildung 16 zeigt die gemittelten Werte der beiden Gruppen über die

Zeit graphisch dargestellt. Die Tabelle 10 im Anhang zeigt die Gesamtwerte aller Patienten. Es zeigte sich während und nach den Meßzeiträumen an der HLM eine signifikante Zunahme der Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media. Die einzelnen Meßzeiträume der zwei Patientengruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

Die Pulsatilitätsindices nach Gosling unterschieden sich weder in Phase 1 noch in Phase 4 der beiden Gruppen signifikant.

Die Anzahl der Mikroembolisationen, die durch Aufzeichnung der abgeleiteten TCD-Signale, Auffinden der verdächtigen hochfrequenten Signale und anschließende Analyse sowie Zählung ermittelt wurden, zeigten bezüglich ihrer Gesamtzahl einen signifikanten Unterschied (Abbildung 17): die Anzahl der Mikroembolisationen in der DBT-Gruppe (55 ± 7) war um 53% gegenüber der Plazebo-Gruppe (118 ± 18) vermindert. Die Gesamtzahl der MES jedes einzelnen Patienten können der Tabelle 11 im Anhang entnommen werden.

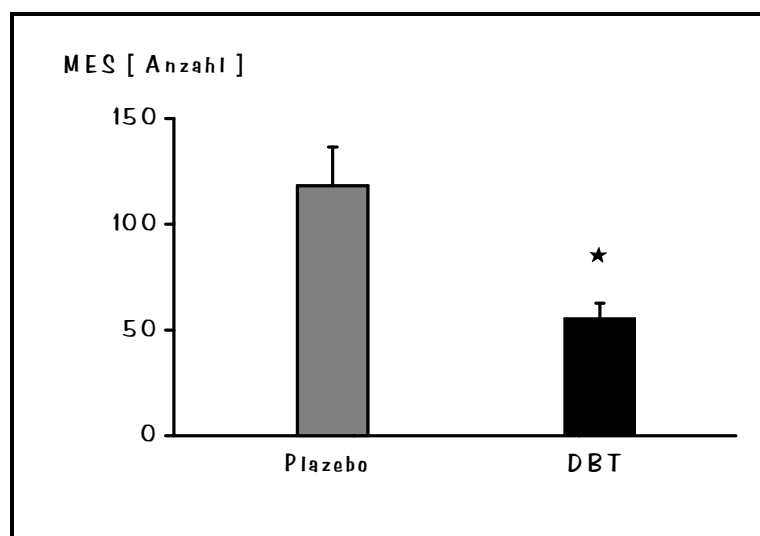


Abbildung 17: Mikroembolisationen in der Arteria cerebri media der Gruppen Plazebo/DBT. Eingetragen sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler. ★ = $p < 0,05$ versus Plazebo.

Im Seitenvergleich der beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 18), deshalb werden im folgenden die Gesamtzahlen der MES (rechts und links) dargestellt.

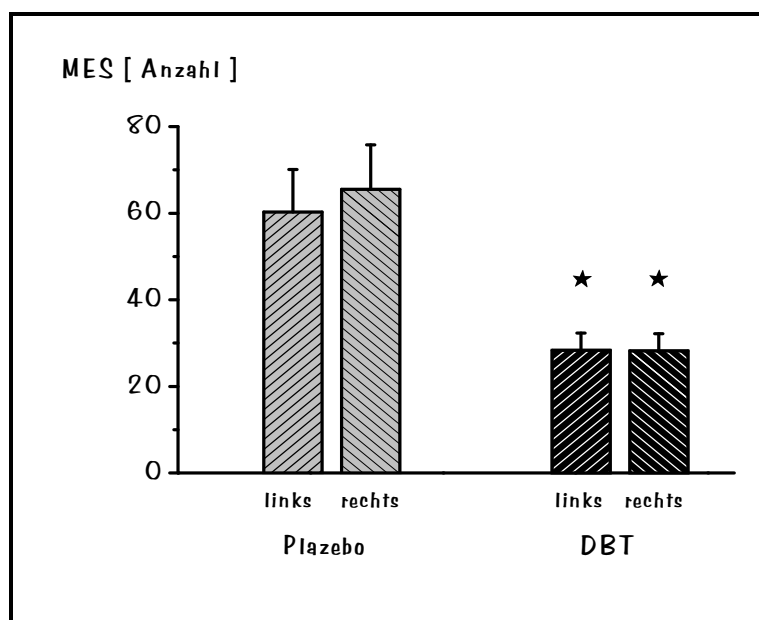


Abbildung 18: Anzahl der MES beider Gruppen (Plazebo/DBT) im Seitenvergleich. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardfehler. ★ = $p < 0,05$ versus Plazebo.

Da die beiden Gruppen unterschiedliche Anzahlen von MES boten, wurden die einzelnen Operationsphasen (Zeitraum 1= Beginn der HLM bis „Aorta zu“, Zeitraum 2= „Aorta zu“ bis „Wärmen“, Zeitraum 3= „Wärmen“ bis „Aorta auf“, Zeitraum 4= „Aorta auf“ bis HLM-Ende) hinsichtlich der Mikroembolisationszahlen verglichen (Abbildung 19): es zeigte sich für alle Operationsphasen ein signifikanter Unterschied bezüglich beider Gruppen. Die Tabelle II (Anhang) führt die Mikroembolisierungen aller Patienten beider Gruppen während der vier Operationszeiträume auf.

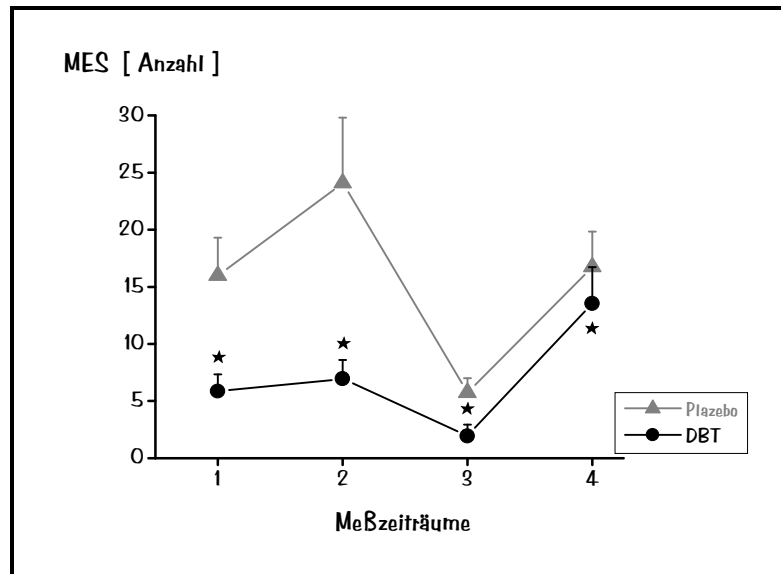


Abbildung 10: Mikroembolisationszahlen in der Arteria cerebri media beider Gruppen (Placebo/DBT). Zeitraum 1= Beginn der HLM bis „Aorta zu“, Zeitraum 2= „Aorta zu“ bis „Wärmen“, Zeitraum 3= „Wärmen“ bis „Aorta auf“ und Zeitraum 4= „Aorta auf“ bis HLM-Ende. Mittelwerte und Standardfehler sind eingetragen. ★= $p < 0,05$ versus Placebo.

Es konnte keine Beziehung zwischen dem Alter der Patienten und der Mikroembolisationshäufigkeit festgestellt werden (Placebo: $r = 0,02$; $p = 0,33$; DBT: $r = 0,04$; $p = 0,84$).

3.4 TCD-Befunde in den verschiedenen Operationsphasen

Der Beginn der extrakorporalen Zirkulation zeigte sich im abgeleiteten Dopplerspektrum in einem zu Anfang breiter werdenden Signalmuster, das sich bandförmig über der Nulllinie aufbaute und sich gleichzeitig akustisch als ein gleichmäßiges Rauschen auszeichnete. Dieses optische Signalmuster und das akustische Rauschen stellten das doppler-sonographische Korrelat zum nicht-pulsatilen Blutfluß der Herz-Lungen-Maschine dar (Abbildung 20):

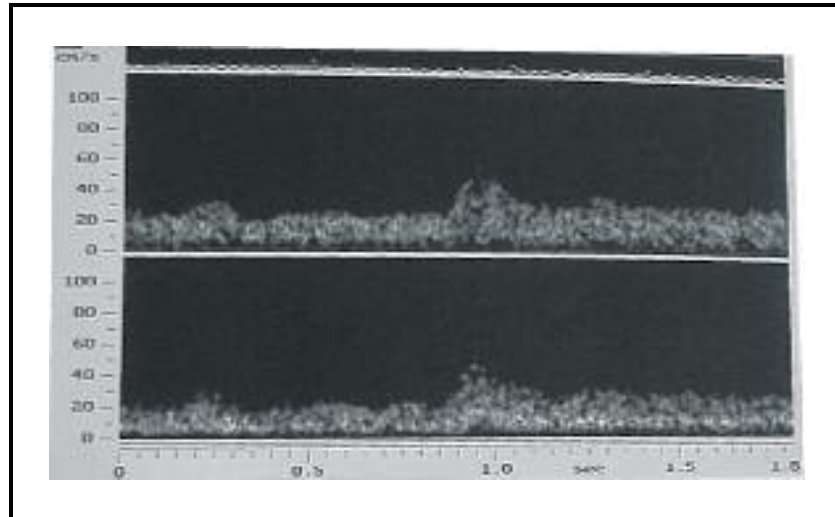


Abbildung 20: Originalregistrierung beider Arteriae cerebri mediae (oben: linke Seite, unten: rechte Seite). Beginn der HLM. Der Maschinenfluß ist als breiter werdender Streifen zu erkennen. Das diastolische Blutflusssignal wird vom Maschinenfluß überlagert.

Während der EKZ nach Anlage der Aortenklemme wurde kein Signal der Herzaktion des Patienten fortgeleitet (Abbildung 21). Auf dem Monitor des TCD-Gerätes ließ sich nur das gleichförmige Bandmuster der nicht-pulsatil arbeitenden Herz-Lungen-Maschine beobachten:

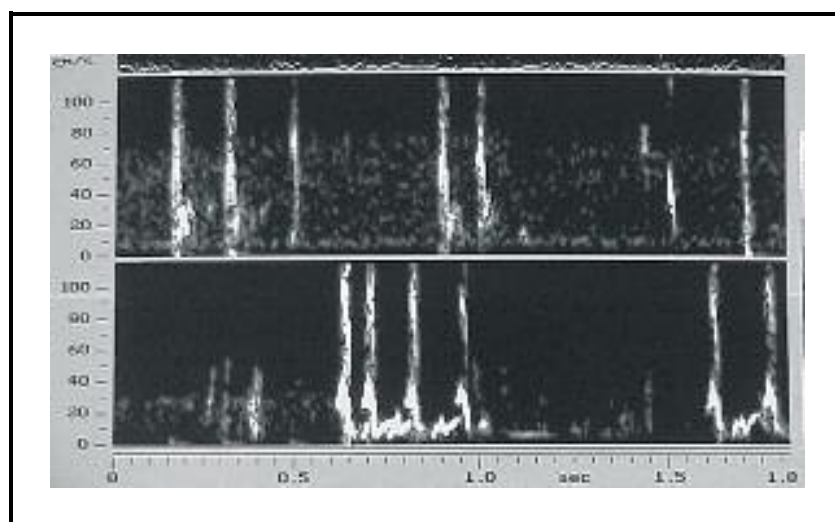


Abbildung 21: Originalregistrierung beider Arteriae cerebri mediae (oben: linke Seite, unten: rechte Seite). Partieller Bypass nach Anlage der Aortenklemme. TCD-Signal als breites Band. In dieser Phase sind viele Mikroembolisierungen zu erkennen.

Unmittelbar vor dem Öffnen der Aortenklemme wurde der HLM-Fluß reduziert (Abbildung 22). Nach der Steigerung des Flusses wurde bei offener Aorta das übliche Signalmuster wieder sichtbar. In dieser Phase waren sehr häufig zahlreiche hochfrequente Signale zu beobachten (Abbildung 23):

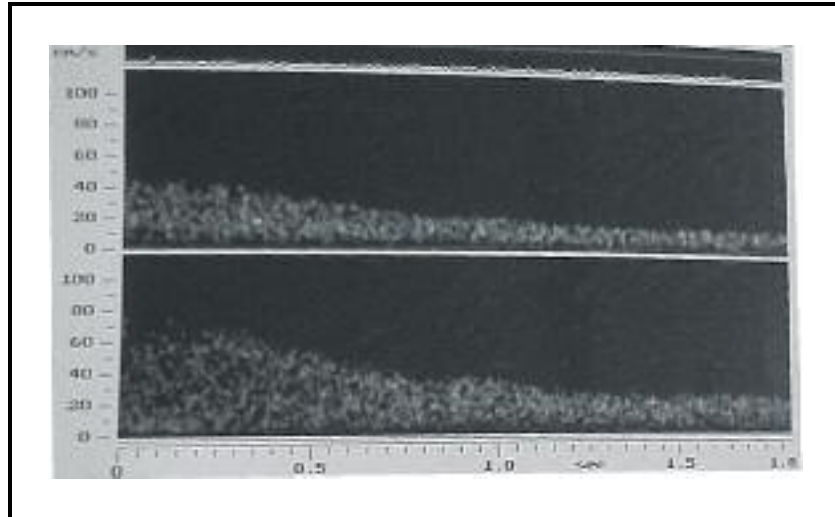


Abbildung 22: Originalregistrierung beider Arteriae cerebri mediae (oben: linke Seite, unten: rechte Seite). TCD-Signal bei reduziertem Fluß der HLM unmittelbar vor dem Öffnen der Aortenklemme. Deutlich ist das schwächer werdende Signal der Herz-Lungen-Maschine zu erkennen.

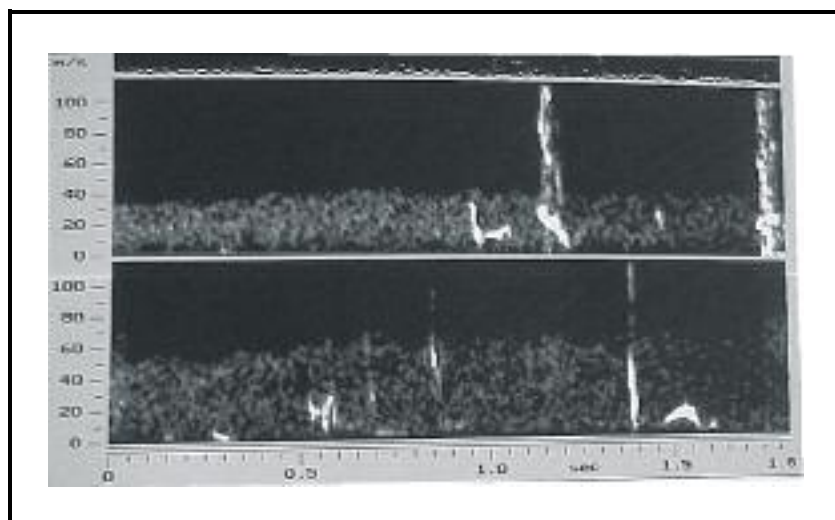


Abbildung 23: Originalregistrierung beider Arteriae cerebri mediae (oben: linke Seite, unten: rechte Seite). TCD-Registrierung direkt nach der Abbildung 22. Die Aortenklemme ist geöffnet, der HLM-Fluß wird wieder gesteigert. Es folgen typische Mikroembolisations-signale.

Bei einigen Patienten war es nötig, eine regelmäßige und suffiziente Herzleistung durch elektrische Defibrillation herbeizuführen. In der Phase nach dem Öffnen der Aortenklemme wurde bei Kammerflimmern das Herz direkt mit 10-30 Joule defibrilliert. In der Reperfusionzeit konnte man oft die sich langsam steigernde Herzfrequenz und die größer werdende Auswurfleistung im Dopplerspektrum beobachten (Abbildung 24 und 25):

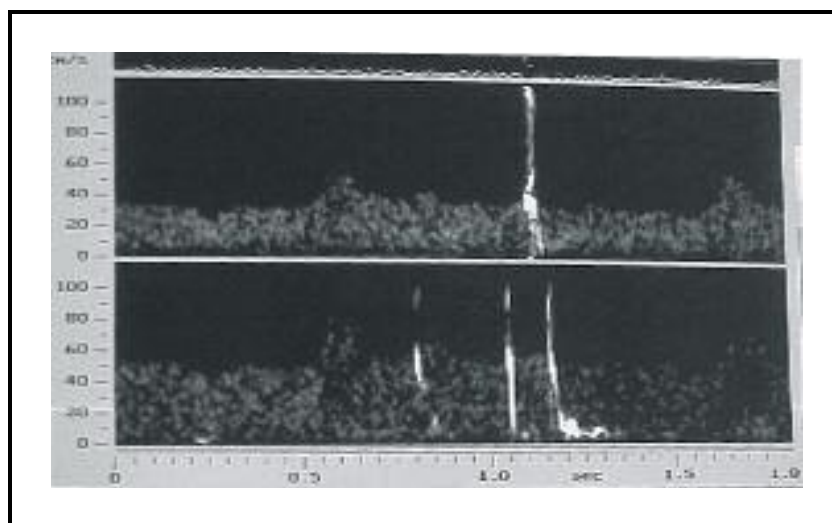


Abbildung 24: Originalregistrierung beider Arteriae cerebri mediae (oben: linke Seite, unten: rechte Seite). Frühe Reperfusionzeit. Wenige suffiziente Herzaktionen. Typische Mikroembolisations-signale.

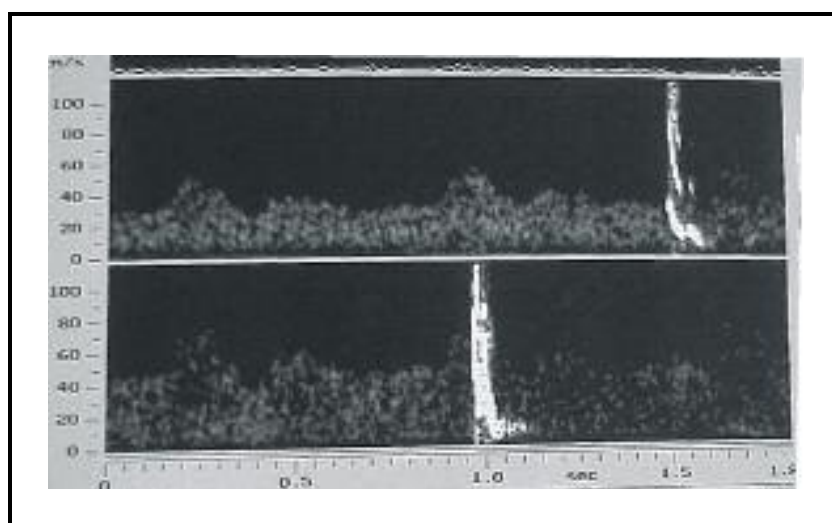


Abbildung 25: Originalregistrierung beider Arteriae cerebri mediae (oben: linke Seite, unten: rechte Seite). Am Ende der Reperfusionzeit. Regelmäßige Herzaktionen. Sehr deutlich sind große Mikroembolisationsereignisse zu erkennen.

3.5 Datenerhebung an der Herz-Lungen-Maschine

Während der extrakorporalen Zirkulation wurde deren Gesamtzeit (min), die Zeit der Aortenokklusion (min), der mittlere Fluß der HLM (l/min), die minimale venöse Bluttemperatur an der Herz-Lungen-Maschine (°C), die Anzahl der arteriellen und venösen Bypasses (Tabelle 12) sowie der Oxygenatortyp der HLM erhoben. Die Daten jedes einzelnen Patienten finden sich in Tabelle 13 im Anhang.

HLM - Parameter		PLAZEBO (n = 24)	DBT (n = 25)
EKZ - Zeit	[min]	81,8 ± 23,4	71,0 ± 16,7
Aortenokklusionszeit	[min]	52,4 ± 14,9	44,8 ± 10,4
Mittlerer HLM-Fluß	[l/min]	4,3 ± 0,3	4,4 ± 0,3
Min. venöse HLM-Temp.	[°C]	26,9 ± 1,5	26,9 ± 1,2
Arterielle Bypasszahl	[Anzahl]	1,7 ± 0,9	1,3 ± 0,7
Venöse Bypasszahl	[Anzahl]	2,0 ± 1,2	1,7 ± 0,9

Tabelle 12: ECC-Zeit (min), Aortenokklusionszeit (min), mittlerer HLM-Fluß (l/min), minimale venöse Bluttemperatur an der HLM (°C) wie auch arterielle und venöse Bypasszahl beider Patientengruppen. Mittelwerte und Standardabweichungen von 49 Patienten.

Bei den während der Herz-Lungen-Maschine erhobenen Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Zeit der Aortenokklusion wie auch die ECC-Zeit hoben sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ab. Weder der mittlere HLM-Fluß, die minimale venöse Bluttemperatur an der HLM, noch der Oxygenatortyp deutete auf eine Verschiedenheit der Gruppen hin. Auch die

Anzahl der arteriellen und venösen Bypasses ergab keinen diesbezüglichen Zusammenhang.

Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation zeigte ebensowenig eine Signifikanz bezüglich der Mikroembolisationen in der Arteria cerebri media (Plazebo: $r = 0,24$; $p = 0,27$; DBT: $r = 0,35$; $p = 0,08$) wie die Aortenokklusionszeit (Plazebo: $r = 0,31$; $p = 0,14$; DBT: $r = 0,17$; $p = 0,43$).

Mit Hilfe einer 2 Kanal Doppler-Sonographie wurde die Anzahl der Luftbläschen vor/nach dem Plazebo bzw. vor/nach der dynamischen Luftfalle in der arteriellen Linie der HLM gemessen (Abbildung 26). Die vollständigen Daten aller Patienten finden sich in Tabelle 14 im Anhang.

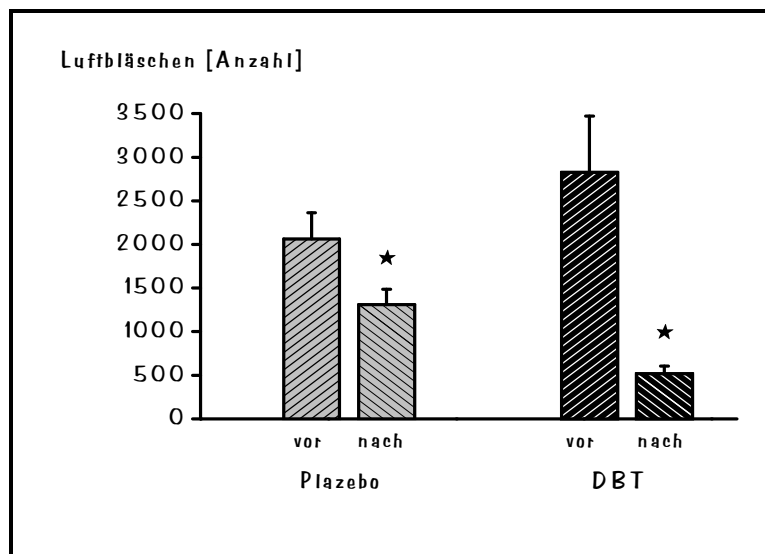


Abbildung 26 : Anzahl der Luftbläschen vor/hinter dem Plazebo sowie vor/hinter der DBT in der arteriellen Linie der HLM gemessen mit einer 2 Kanal Doppler-Sonographie. Eingetragen sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler. ★ = $p < 0,05$ versus Ausgangswert.

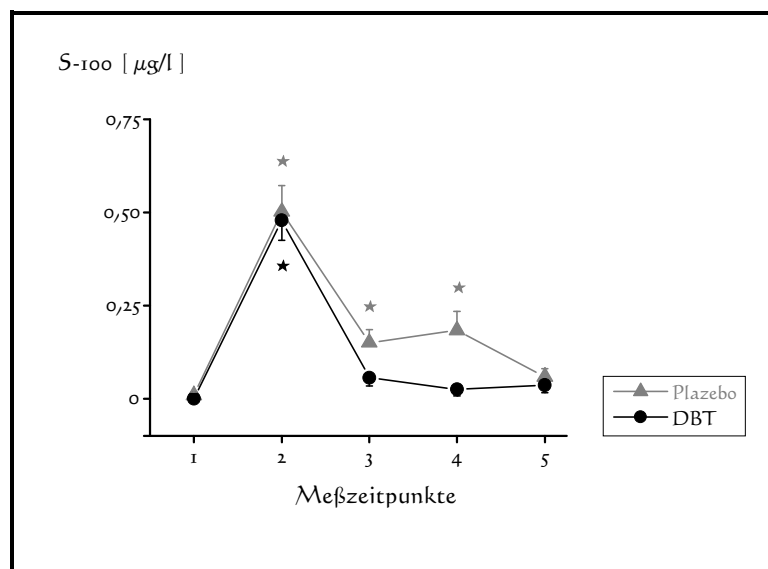
Es zeigte sich, daß die Anzahl der Luftbläschen vor dem Plazebogerät im Mittel 2060 (± 1420) betrug, danach nur noch 1310 (± 840) Luftbläschen registriert werden konnten. In der DBT-Gruppe dagegen war das Ergebnis noch deutlicher: Die Reduktion von 2825 (± 3180) vor der DBT auf 519 (± 419) danach war weitaus gravierender. Die Quantität der

Bläschen wurden sowohl nach dem Plazebo als auch nach der DBT signifikant vermindert. Man kann deutlich erkennen, daß durch die dynamische Luftfalle eine Reduktion der Luftbläschen um 82% stattfindet, aber auch der Plazebo die Luftbläschen in der arteriellen Linie der HLM um immerhin 36% dezimiert.

3.6 Serum-Protein S-100 β

Das Serum-Protein S-100 β wurde bei allen Patienten einen Tag präoperativ, unmittelbar postoperativ, sowie 6 und 48 Stunden nach der elektiven ACB-Operation abgenommen. Die letzte Bestimmung erfolgte am 7. postoperativen Tag.

Für die beiden untersuchten Gruppen (Plazebo/DBT) gab es einen unterschiedlichen Verlauf dieses Proteins (Abbildung 27):



*Abbildung 27: Verlauf des Serum-Proteins S-100 β über die verschiedenen Meßzeitpunkte in beiden Gruppen (Plazebo/DBT). Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardfehler. * = $p < 0,05$ versus Ausgangswert. Meßzeitpunkt (MZP) 1 = präoperativ; MZP 2 = unmittelbar postoperativ; MZP 3 = 6 Stunden postoperativ, MZP 4 = 48 Stunden postoperativ; MZP 5 = 7. postoperativer Tag.*

Während das Serum-Protein S-100 β in der Plazebo-Gruppe zum Operationsende, nach 6 und 48 Stunden gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht war, zeigte die DBT-Gruppe nur zum Operationsende signifikant erhöhte Werte, bereits 6 Stunden nach dem operativen Eingriff war das Serum-Protein S-100 β in dieser Gruppe wieder auf die präoperativ erhobenen Werte gesunken, was bedeutet, daß es im Serum nicht mehr nachweisbar war. Die Plazebo-Gruppe zeigte dagegen erst am 7. postoperativen Tag nicht mehr registrierbare Werte. Die Einzelwerte jedes Patienten finden sich in Tabelle 15 (Anhang).

Wir konnten keinen Einfluß des Alters auf die Serum-Protein S-100 β -Werte feststellen (Plazebo: $r = 0,26$; $p = 0,23$; DBT: $r = 0,46$; $p = 0,06$).

4 DISKUSSION

4.1 Methodik

4.1.1 *Transkranielle Doppler-Sonographie*

Grundlage für die klinische Anwendung der transkraniellen Doppler-Sonographie ist das nach Christian Doppler benannte Prinzip. Aus der Frequenzänderung des Ultraschalls lassen sich Geschwindigkeit und Richtung des Blutstroms im untersuchten Gefäß herleiten. Einzelheiten wurden im Methodikteil formuliert (2.1.1 Physikalische Grundlagen). Das neuronale Netzwerk ist ein Weg zur automatisierten Embolusdetektion {Siebler 1994}. Dabei erlernt eine Computersoftware, die nicht näher definierten MES durch Prüfung von tausender Einzelereignisse. Das Netzwerk kann naturgemäß bestenfalls die Treffsicherheit seines Trainers erreichen. Zur Zeit ist keines der verfügbaren Geräte mit automatischer Embolusdetektion in der Lage, zuverlässig MES vom Hintergrundspektrum zu differenzieren. Diese Geräte können allenfalls halbautomatisch eine Vorauswahl embolieverdächtiger Ereignisse treffen, die dann -wie auch in unserer Studie geschehen- von einem Untersucher verifiziert werden müssen.

Die Größe des Insonationswinkels ist zur Berechnung der Geschwindigkeit des Blutstroms im untersuchten Gefäßabschnitt grundlegend. Wenn -wie hier- das hintere „Knochenfenster“ zur transtemporalen Beschallung der MCA verwendet wird, können geringe Abweichungen von der Ideallinie auftreten {Aaslid 1986}. Aufgrund der

Tatsache, daß sich das hintere „Fenster“ bei älteren Patienten am ehesten zur Beschallung eignet, wurde diese geringe Ungenauigkeit - *Schregel* und *Mitarbeiter {1989}* sprechen von maximal 20 Grad Abweichung von der Ideallinie- in Kauf genommen. Da der Kosinus des Winkels in die Berechnung der Blutflußgeschwindigkeit eingeht, beträgt die Unterschätzung der tatsächlichen Geschwindigkeit maximal 13% *{Thiel 1992}*. Bleibt der Insonationswinkel unter 20 Grad, so minimiert dies auch den Effekt der Überlagerung von einzelnen Emboliesignalen *{Bunegin 1994}*. Mögliche Einflüsse unterschiedlicher Anschlagwinkel auf die Ergebnisse können praktisch eliminiert werden, da immer eine fixierbare Ultraschallsonde eingesetzt und so der Beschallungswinkel während der Messung nicht verändert wurde.

Weil die Penetrationsfähigkeit des Ultraschallstrahls von der Dicke der Temporalschuppe abhängt *{Grolimund 1986}*, konnten nicht alle Patienten, die zur Messung vorgesehen waren, hinreichend beschallt werden. Insbesondere bei älteren Personen ist damit zu rechnen, daß entweder nur ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis besteht oder eine transkranielle Doppler-Sonographie gar nicht durchführbar ist *{Widder 1995}*. Häufig treten diese Probleme bei älteren Frauen durch den osteoporotischen Umbau des Schädels auf *{Eden 1994}*. In der vorliegenden Untersuchung konnte bei drei von 52 Patienten -das entspricht 5,7%- kein geeignetes „Knochenfenster“ gefunden werden. In vergleichbaren Studien lag die Anzahl der Patienten mit nicht ausreichender Beschallbarkeit auch höher: *Thiel {1992}* nennt 12%, *Dinkel {1994}* spricht von bis zu 17% und *Widder {1995}* kommt auf bis zu 25% unzureichender Beschallbarkeit bei Patienten von zirka 60 Jahren. Die TCD wurde in unserer Studie zur Registrierung der Arteria cerebri media auf beiden Seiten gleichzeitig eingesetzt, da eigene Voruntersu-

chungen und neuere Befunde zeigten, daß keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich embolischer Ereignisse zwischen rechter und linker MCA nachzuweisen sind *{Kaps 1994}*. Frühere Arbeiten, die postulierten, daß 80% aller Embolien kardiogenen Ursprungs in die linke Arteria cerebri media gelangen, müssen daher als überholt angesehen werden *{Oder 1992}*.

Noch bevor die Möglichkeit der transkraniellen Doppler-Sonographie bestand, wurden Embolisationen während herzchirurgischer Eingriffe als mögliche Ursache postoperativer neurologischer Symptomaten vermutet und nachfolgend auch beobachtet *{Clark 1976, Furness 1985, Topol 1985}*. Zur Untersuchung dieser Embolisationsereignisse bediente man sich jedoch zunächst nicht der transkraniellen, sondern der extrakraniellen Dopplertechnik: die „direkte“ Ultraschalluntersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße zeigte, daß nahezu alle supraaortalen Gefäße in ihrem extrakraniellen Verlauf dopplersonographisch ableit- und vor allem auch unterscheidbar sind. Die transkranielle Doppler-Sonographie wurde in dieser Doppel-Blind-Studie in erster Linie für die Detektion der Mikroembolisationen eingesetzt, darüber hinaus wurde mit ihr die Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media gemessen.

Seit diesen ersten Beobachtungen hochfrequenter transkranieller Dopplersignale bei Herzoperationen bestand daher die noch nicht verifizierte Hypothese, daß diese auch als embolische Phänomene zu werten seien *{Ries 1986, Thiel 1988}*. Den endgültigen Beweis über den Zusammenhang zwischen Mikroembolisationen und transkraniell darstellbaren Dopplersignalen erbrachten weitere wissenschaftliche Arbeiten mittels tierexperimentellen und in-vitro-Studien sowie durch Kontrastmitteluntersuchungen an Patienten mit bestehendem Rechts-Links-Shunt *{Russel 1991,*

Stump 1991, Teague 1991, Ries 1993}. Mit einem Modell eines einfachen extrakorporalen Kreislaufs konnten *Pugsley* und Mitarbeiter *1989* hochfrequente TCD-Signale -ähnlich denen intraoperativer TCD-Untersuchungen bei extrakorporaler Zirkulation- nachweisen: innerhalb eines leeren Schädels wurde ein interponierter Venenabschnitt perfundiert und transtemporal, vergleichbar der Arteria cerebri media, beschallt. Die Injektion von Luft oder Mikropartikeln erzeugte die typischen Emboliesignale, während sich bei Injektion von Blut in den extrakorporalen Kreislauf das TCD-Signal nicht veränderte. Die Luftembolisationen in den experimentellen Modellen produzierten den gleichen charakteristischen zirpenden Klang und auch das optische Phänomen des sehr kurzen und schnellen Signals wie in analogen in-vivo-Untersuchungen. Die hochfrequenten Signale der Mikroembolisationen lagen in den Experimenten von *Bunegin* und Mitarbeitern *{1994}* durchgehend deutlich über dem Hintergrund- oder Grundrauschen. Das hörbare, typisch zirpende, metallische Geräusch wird von den meisten Anwendern der transkraniellen Doppler-Sonographie mittlerweile als Luftembolisationen repräsentierendes Geräusch akzeptiert. Es liegt nach den Messungen von *Bunegin* zwischen 250 und 500 Hertz (Hz). Auch in der vorliegenden Arbeit waren diese typischen optischen und akustischen Phänomene Grundlage der Quantifizierung.

Padayachee und Mitarbeiter *{1987 und 1988}* zählten mit Hilfe der transkraniellen Doppler-Sonographie Mikroembolisationen während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine und verglichen verschiedene Oxygeneratoren und Filter im arteriellen Schenkel der HLM. Dabei zeigten sich signifikant mehr MES bei der Verwendung von Blasenoxygeneratoren als beim Einsatz der Oxygeneratoren vom Membrantyp. Die Untersuchungsergebnisse bei der Verwendung unterschiedlich großer arterieller Filter

zeigten entsprechende Ergebnisse: so boten alle Patienten ohne arteriellen Filter TCD-Signale, die auf Mikroembolisationen schließen lassen. Die Anzahl der Ereignisse nahm deutlich unter dem Einsatz von 40 μm Filtern ab und schließlich noch mehr bei der Verwendung der 25 μm Filter. Mikrobläschen, verursacht durch Blasenoxygenatoren, erweisen sich historisch als die am häufigsten berichtete Ursache *{Kyoku 1983, Padayachee 1987}*. Das neue Design von Oxygenatoren mit chemischen Entschäumungssubstanzen und arteriellem Filter haben zu einer signifikanten Verringerung der Zahl und Größe gasförmiger Mikroembolien geführt. Die derzeit verwendeten Membranoxygenatoren haben die Entstehung von Mikrobläschen noch weiter reduziert, obwohl es durch eine physikalische Beschädigung des Membranmaterials immer noch zu einer Freisetzung von Gasbläschen ins Blut kommt *{Tschaut 1999}*.

Clark unterschied in seiner Studie *{1995}* an ACB-Patienten zwischen Mikroembolisationen, die durch das Herz-Lungen-Management bedingt waren und denen, die mit chirurgischen Tätigkeiten während des Eingriffs assoziiert waren. Es ergaben sich nach seinen Untersuchungen drei herzchirurgische Tätigkeiten, die sich von insgesamt fünfzehn anderen durch relativ hohe Mikroembolisationszahlen unterschieden. Dazu gehört die Kanülierung der Aorta, das Lösen der Aortenklammer sowie das Anheben des Herzens zur Kontrolle der posterioren Anastomosen. Die häufigen Embolisationen bei der Kanülierung der Aorta können auch auf gelöstes, atherosklerotisches Material aus der Aorta ascendens zurückzuführen sein. Partikelmaterial kann hierbei in Form von Makroembolien (Luft, Kalzium, atheromatöse Plaques oder Thromben), die aus Manipulationen innerhalb des Operationsbereiches produziert werden, entstehen *{Bogert 1999, Müllges 1999, Taylor 1999}*. Signifikante aufsteigende aortale athero-

sklerotische Läsionen liegen nach Schätzungen bei ungefähr 19% der Patienten vor {Moody 1990}, mit einer Häufigkeit von athero-embolischen Erkrankungen von zirka 20% {Blauth 1992}, die bei Autopsien von Patienten, welche nach Herzoperationen verstarben, entdeckt wurden. Athero-Embolien traten bei 37% der Patienten mit schwerer Erkrankung der aufsteigenden Aorta auf, und es scheint eine direkte Korrelation zwischen zunehmendem Alter, Schwere der aortalen Erkrankung und perioperativem Infarkt zu geben; des weiteren beeinflusst die Zahl und Größe der Embolien signifikant das neurologische Ergebnis von Patienten unter kardio-pulmonalem Bypass {Clark 1995}. Barbut et al. {1997} haben die Größe und die embolische Belastung während aorto-koronarer Bypass-Operationen mittels transösophagealer Echokardiographie und transkranieller Ultraschall-Doppler-Sonographie bestimmt, unter Vergleich der mit den beiden Techniken entdeckten Zahl von Embolien. Sie zeigten, daß 76% des Embolievolumens nach dem Lösen der Aortenklammer über einen 20-Sekunden-Zeitraum auftraten, mit einem sehr variablen Anteil, der in den zerebralen Kreislauf eindrang, auch wenn die neurologische Verschlechterung infolge einer solchen Embolisierung noch bestimmt werden muß {Barbut 1997}. Pugsley und Mitarbeiter demonstrierten 1994, daß postoperativ beobachtete neuro-psychologische Defizite nach routinemäßigem Herz-Lungen-Bypass mit der Anzahl der Mikroembolien, die während der Operation entstanden, hierbei durchaus in Zusammenhang stehen. Dies kann auch mit anderen Faktoren zu tun haben, wie beispielsweise der Kanülierungstechnik, den hämodynamischen Parametern des Bypass-Materials und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten {Ravi 1996}. Es besteht jedoch noch Unsicherheit über die Bedeutung der Korrelation zwischen Dauer des CPB und dem Grad der neuro-psychologischen

Dysfunktion aufgrund der gegensätzlichen Ergebnisse in den Veröffentlichungen {Clark 1995, Thiel 1997, Brown 2000, Smith 2000}.

Grosset und Mitarbeiter {1993} erkannten charakteristische akustische und optische Differenzen zwischen unterschiedlichem Embolisationsmaterial. Wegen der stärkeren Ultraschallreflexionen erzeugen größere Mikroembolisationen intensivere Signale als kleinere {Russel 1991}. Die Intensität wird aber nicht nur durch die Größe, sondern auch durch die Zusammensetzung der Embolisationen bestimmt. Gasförmige Emboli rufen, bedingt durch den höheren akustischen Impedanzsprung, wesentlich stärkere MES hervor als feste Emboli vergleichbarer Größe {Markus 1996}. Geformte Mikroembolisationen produzieren zwar auch Signale von hoher Intensität, aber nicht immer liegen sie über dem Spektrum des umgebenden Blutes {Gaunt 1994}. Darüber hinaus konnten andere Experimente aufzeigen, daß gasförmige und geformte Mikroembolisationen ähnliche Signale provozierten. Albin et al. {1989} berichteten zwar über eine erfolgreiche Unterscheidung zwischen gasförmigen und geformten Mikroembolisationen bei der transkraniellen Doppler-Sonographie der Arteria cerebri media, Pugsley {1989} und Spencer {1990} kamen dagegen zu dem Ergebnis, daß es nicht möglich sei, aus dem Dopplerspektrum Rückschlüsse auf die Größe und das Material zu ziehen. Markus {1993} und Russel {1991 und 1992} wiederum beschrieben eine Möglichkeit der Differenzierung zwischen den verschiedenen Embolisationsstypen, basierend auf der Intensität des reflektierten Signals. Die Tatsache, daß Größe und Zusammensetzung der Mikroemboli unabhängig voneinander die Intensität beeinflussen, macht eine Einschätzung von Größe und Zusammensetzung im Einzelfall unmöglich. Damit muß

auch die Frage offen bleiben, ob ein kräftiges MES von einem großen thrombotischen oder einem kleinen gasförmigen Embolus herrührt {Droste 1999}.

Schon Semb und Mitarbeiter {1982} konnten die Relation zwischen der reflektierten Ultraschallenergie und der Größe der Luftbläschen beschreiben. Auch Clayton et al. {1990} und Stump {1991} zeigten ähnliche Relationen auf, jedoch mit geformten Mikroembolisationen. Bunegin konnte dann in seiner tierexperimentellen Studie 1994 die resultierenden Signale von gasförmigen Embolisationen zwischen einer Größe von 0,5 und 40 μl aufzeichnen und beschrieb die Grenze der noch zu differenzierenden MES bei zirka 50 μl . Bei größeren Mikroembolisationen scheint das hochfrequente Signal in ein Rauschen überzugehen, einem sogenannten „Duschphänomen“. Bei den klinischen Beobachtungen dieses Phänomens, wie in der vorliegenden Studie, läßt sich jedoch nicht erkennen oder rückschließen, ob diese Ereignisse -oft über mehrere Herzzyklen andauernd- auf einzelne große oder auf viele kleine MES zurückzuführen sind. Eine endgültige Beantwortung der Frage, welchen Ursprungs und welchen Materialien die aufgezeichneten hochfrequenten Signale zuzuordnen sind, bleibt in Zukunft zu beantworten. Zwar besteht in vitro zwischen dem zugrundeliegenden Material und der doppler-sonographisch ermittelten Signalamplitude ein enger Zusammenhang, wobei Luft aufgrund ihrer gegenüber dem strömenden Blut anders gearteten Impedanz zu den stärksten Signalen führt. Es folgen Thromben und Atherome. Auch die Dauer des Signals gibt nur bedingt Hinweise auf die Größe der signalverursachenden Elemente {Widder 1995}. Die Aussagen über die Möglichkeit der Differenzierung zwischen gasförmigen und festen Embolisationen beziehen sich auf sorgfältig kontrollierte experimentelle Studien {Russel 1992, Markus 1993}. Dagegen muß postuliert werden, daß im

klinischen Alltag meist gemischte Embolisationsformen auftreten und deren Unterscheidung sich oft als schwierig bis unmöglich herausstellt.

Zur Abgrenzung der Mikroembolisations-signale gegenüber Artefakten, die von Berührungen in der Nähe der Ultraschallsonden, Veränderung der Patientenlage und hauptsächlich von der intraoperativen chirurgischen Elektrokoagulation herrühren, ist besonders das akustische Signalmuster wichtig. Artefakte zeigen sich als Signale mit einer maximalen Intensität in den tiefen Frequenzbereichen und einer Ausbreitung über mehrere nebeneinanderliegende Frequenzen *{Spencer 1990, Newell 1992}*. Hin-gegen bieten Emboliesignale einen Frequenzanstieg im Dopplerspektrum, der sich auf ein schmales Spektrum der Dopplerfrequenzen beschränkt *{Markus 1993}*. Ein geübter Untersucher ist in der Lage, solche Unterschiede im akustischen Bereich zu differen-zieren *{Brown 1994}*. Die meisten Artefakte entstehen intraoperativ beim Gebrauch der Elektrokoagulation und sind durch ihr typisches breites, bandförmiges Doppler-signal leicht zu identifizieren und somit von Mikroembolisierungen zu trennen. Eine weitere Hilfe bei der Unterscheidung bietet die simultane beidseitige Ableitung der Arteriae cerebri mediae, die vor allem elektrische Artefakte und Störungen durch Kopf-bewegungen unschwer erkennen läßt. Diese neueren Geräte arbeiten mit einem Multi-Gate-Doppler und leiten gleichzeitig Dopplersignale aus mehreren Untersuchungs-tiefen ab. Dabei werden mehrere Meßvolumina wenige Millimeter hintereinander im untersuchten Gefäß plaziert. Ein Embolus durchläuft diese Meßvolumina nacheinander mit einem Zeitversatz. Damit ist es möglich, ihn in seinem Verlauf zu verfolgen und auch dessen Geschwindigkeit im Blutstron zu bestimmen *{Georgiadis 1996, Smith 1996, Droste 1997}*. Ein Artefakt tritt dagegen in allen Meßvolumina gleichzeitig auf.

Artefakte, die während der extrakorporalen Zirkulation durch Induktionsspannungen des Elektrokaeters entstehen, konnten in unserer Studie ausgeschlossen werden, da dieser im Verlauf der HLM abgeschaltet war. Artefakte, bedingt durch ein Verutschen der TCD-Sonden, konnten durch die Fixation an einem Stirmband ebenfalls vermieden werden.

Um eine sichere Erkennung der hochfrequenten Doppler-Signale zu gewährleisten, wurden alle TCD-Messungen, die Grundlage der Identifizierung und Detektion waren, aufgezeichnet und unter Bedingungen ausgewertet, die nicht durch den Ablauf der Operation oder andere Störeinflüsse beeinträchtigt waren. Durch diese „off-line“-Auswertung, wie sie auch *Spencer {1990}*, *Markus {1993}* ebenso wie *Georgiadis {1995}* und Mitarbeiter anwendeten, ist es möglich, akustische und optische Signalmuster durch mehrfache oder verlangsamte Wiedergabe sicher zu verifizieren. Neuere Untersuchungen zeigen bei der Detektion der Mikroembolisationen eine hohe Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Untersuchern und auch zwischen verschiedenen Zentren *{Markus 1996}*. Es bleibt jedoch anzumerken, daß die beobachteten hochfrequenten Signale nicht immer einzeln und klar voneinander abgrenzbar -wie in der Studie von *Georgiadis et al. {1994}*- waren. Hier liegt auch die Schwierigkeit, die in früheren Studien erhobenen Daten über die Anzahl der Mikroembolisationen mit den vorliegenden zu vergleichen und einzuordnen. Die Streubreite der gezählten oder hochgerechneten Werte ist enorm. *Clark* und Mitarbeiter *{1986}* zählten die Ergebnisse in den ersten gegenüber denen der zweiten zehn Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation. *1995* benutzte der selbe Autor eine computergestützte Zählweise der MES und ordnete die auftretenden Ereignisse in Klassen von unter 30, 31 bis 59 und über 60

Mikroembolisationen den verschiedenen Operationsphasen zu. *Padayachee* und Mitarbeiter bedienten sich 1987 und 1988 eines Mikroembolisationsindexes bei ihren transkraniellen Untersuchungen. In der Studie von *Clayton et al. {1990}* wurden die verdächtigen Signale pro Sekunde gezählt. Und auch *Van der Linden {1991}* quantifizierte die Mikrobubbles mit Hilfe eines Mikroembolisationsindexes. Andere Autoren zählten die Ereignisse über zwei Minuten *{Grosset 1994}*, 30 Minuten *{Georgiadis 1994}* und 60 Minuten *{Stump 1991}* aus. In der vorliegenden Arbeit wurden die MES über den gesamten Zeitraum der extrakorporalen Zirkulation gezählt und auch den verschiedenen Operationsphasen zugeordnet. Besonders nach den Ergebnissen der Studie von *Bunegin und Mitarbeitern {1994}* bleibt festzustellen, daß die verwendete Zählweise nicht zu der tatsächlichen Anzahl der Mikroembolisationen führen kann, da -wie Bunegin aufzeigt- die größeren Embolisationsereignisse als optisches und akustisches „Duschphänomen“ erscheinen. Ob die hier gezeigten Signale größeren MES entsprechen oder aus vielen „kleinen“ Signalen zusammengesetzt sind, kann letztendlich nicht eindeutig geklärt werden. Da allerdings sämtliche vorliegenden aufgezeichneten TCD-Signale unter Verwendung der gleichen Hilfsberechnung und auch unter identischen Bedingungen ausgewertet wurden, können die Zahlen zum Vergleich der untersuchten Patientengruppen herangezogen werden.

Schließlich bleibt festzustellen, daß die Mikroembolisationen mit Hilfe einer Technik gezählt wurden, die sich eventuell in Zukunft durch Verwendung von Multi-Gate-Geräten präzisieren lassen. Doch bleibt auch diesbezüglich das Problem der möglichen falschen Zählweise, zum Beispiel durch Überlappung verschiedener Signale, bestehen. *Gaunt und Mitarbeiter {1994}* weisen auf die Möglichkeit hin, daß Signale

geformter Partikel durch die hochfrequenten Signale gasförmiger Mikroembolisationen überlagert werden. Eine Verfälschung der Ergebnisse wäre hierdurch potentiell gegeben.

4.2 Resultate

4.2.1 *Mikroembolisationen in der Arteria cerebri media*

In dieser Arbeit zeigen sich hinsichtlich der Mikroembolisationen deutliche Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven Plazebo/DBT. In allen vier Phasen des Beobachtungszeitraums wird die signifikant höhere Embolisationsrate der Plazebo-Gruppe erkennbar. Im Gegensatz zu anderen Untersuchern {Albin 1992, Thiel 1997} wurden nicht nur einzelne Phasen vor, während und nach der Herz-Lungen-Maschinenzeit untersucht (Kanülierung der Aorta, Öffnen der Aortenklappe, nach Beendigung der HLM), sondern die ganze Zeit der extrakorporalen Zirkulation wurde registriert, weil wir die Effizienz der dynamischen Luftfalle während des gesamten Ablaufs der EKZ erfassen wollten. Daß die Anzahl der mikroembolischen Signale durch den zusätzlichen Einsatz einer dynamischen Luftfalle in den arteriellen Schenkel der HLM nochmals signifikant reduziert werden kann, zeigt die vorliegende Studie: während in der Plazebo-Gruppe zu allen Untersuchungszeiträumen (1-4) signifikant mehr MES zu verzeichnen waren, traten bei den DBT-Patienten dagegen in dieser Zeit signifikant weniger Mikroembolisationen in der Arteria cerebri media auf. Insgesamt senkt die dynamische Luftfalle die Anzahl der mikroembolischen Signale um 53%. Vor allem in der ersten beiden Meßzeiträumen („HLM-Beginn“ bis „Aorta zu“ und „Aorta zu“ bis „Wärmen“) kann man weitaus mehr MES in der Plazebo-Gruppe beobachten, denn

beim Anfahren der Herz-Lungen-Maschine entstehen sehr viele Luftbläschen, welche aber in der DBT-Gruppe durch die Luftfalle herausgefiltert werden. Da der Zeitpunkt der Aortenabklemmung kurz nach HLM-Beginn stattfand (zirka 0,5 Minuten später), gehen noch viele mikroembolischen Signale, welche durch den Start des extra-korporalen Kreislaufs entstehen, in die Messung des zweiten Zeitraums mit ein. Im dritten Meßzeitraum („Wärmen“ bis „Aorta auf“) können in beiden Gruppen am wenigsten MES verzeichnet werden, denn weder durch die chirurgischen Tätigkeiten (periphere Anastomosen) noch durch die HLM (konstanter Fluß) können in diesem Zeitraum überaus viele Luftbläschen entstehen. Dies ist jedoch am letzten Meßzeitraum anders: von „Aorta auf“ bis „HLM-Ende“ werden in beiden Untersuchungsgruppen viele Mikroembolisierungssignale aufgezeichnet, denn hier werden die zentralen Anastomosen genäht: durch das Ausstanzen der Aorta kann nach dem Venturi-Prinzip Luft angesaugt werden, die mikroembolischen Signale sind also vornehmlich durch den Chirurgen bedingt und können somit nicht durch die dynamische Luftfalle in der Herz-Lungen-Maschine herausgefiltert werden. Deshalb können hier in der DBT-Gruppe die meisten Mikroembolisierungen verzeichnet werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wird in diesem letzten Untersuchungszeitraum aber trotzdem gerade noch erreicht, denn die „wenigen“ Luftbläschen, welche in diesem Zeitraum in der HLM generiert werden, können durch die dynamische Luftfalle effektiv eliminiert werden.

Kessler und Mitarbeiter konnten 1992 experimentell beweisen, daß geformte Mikroembolisierungen bei Affen durch die transkranielle Doppler-Sonographie nachzuweisen sind und fokale neurologische Dysfunktionen auslösen können, die sich jedoch

innerhalb von 24 Stunden komplett zurückbilden. Um die neurologischen Dysfunktionen aufzuzeigen, bediente sich Kessler somatosensorisch evozierter Potentiale. Ein Jahr später veröffentlichten *Stump et al. {1993}* die Ergebnisse einer Studie, in der 54 Patienten vor und fünf Tage nach einem elektiven ACB-Eingriff mit einem neuro-psychologischen Test konfrontiert, und die Embolisationen mit einem 5 MHz „continuous wave“ Doppler über der linken Arteria carotis während des Eingriffs gezählt wurden. Er kam zu dem Ergebnis, daß Patienten mit neuro-psychologischen Defiziten signifikant mehr Mikroembolisationen boten als Patienten ohne Testauffälligkeiten. 1989 verglich *Treasure* Patientengruppen, die sich dadurch unterschieden, daß entweder kein arterieller Filter im System der Herz-Lungen-Maschine war, oder dieses mit einem 40 µm Filter bestückt war. Die Ergebnisse wurden denen eines neuro-psychologischen Tests -vor einem ACB-Eingriff (n=40) und acht Tage danach- gegenübergestellt. Er kam zu der Schlußfolgerung, daß die Gedächtnisleistung und Ausprägung der Depressionen unter Verwendung eines Filters geringer ausgeprägt sind.

Bei der Betrachtung der demographischen Daten des Patientenguts ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der beiden Gruppen (Plazebo/DBT). Die statistische Auswertung schloß eine Beziehung zwischen dem Patientenalter und der Mikroembolisationshäufigkeit aus. Dies konnten auch schon *Breuer {1983}* und *Townes {1989}* in ihren Untersuchungen feststellen. *Stump* und Mitarbeiter *{1996}* sowie *Murkin et al. {1999}* sahen dagegen eine Zunahme der Mikroembolisationshäufigkeit durch das ansteigende Alter in den Patientenkollektiven. Mit erhöhtem Alter (über 70 Jahre) wächst auch die Zahl der Begleiterkrankungen, wie z.B. arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus, welche wiederum prädisponierend für eine Atherosklerose der Aorta

ascendens wirken; somit besteht dann auch zunehmend die Gefahr, während des kardio-pulmonalen Bypasses vermehrt Mikroembolisationen zu erleiden. Unser Patientenkollektiv war mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren eventuell noch zu „jung“, um eine Korrelation zwischen Mikroembolisationen und Lebensalter aufweisen zu können; außerdem haben wir die Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen der Gefäße (insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Atherosklerose der Aorta ascendens oder Dialysepflicht) aus der Studie ausgeschlossen.

4.2.2 *Mikroluftbläschen in der Herz-Lungen-Maschine*

Die Doppler-Sonographie im arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine diente dazu, die Mikrogasbläschen vor und nach der DBT/des Placebos zu messen, um die Effizienz der Verminderung der Luftbläschen durch diese Apparatur aufzuzeigen. Es gibt relativ zuverlässige Meßmethoden zur Bestimmung von Mikrobläschen in der arteriellen Linie der HLM {Neukam 1997, Jenderka 1998, Eitschberger 1998}. Es handelt sich dabei um eine Ultraschall-Doppler-Ermittlung, mit wieviel Mikrobläschen der Patient während der Operation belastet wird. Diese Methode erlaubt die differenzierte Erfassung von Mikroluftbläschen, Mikropartikel hingegen werden nicht erfaßt.

Die dynamische Luftfalle wurde 1998 von Dr. Urbanek mit der Firma Converganza AG in Liechtenstein entwickelt und während in-vitro Studien vorab getestet, bevor die vorliegende Doppel-Blind-Studie durchgeführt wurde. Ein Verstopfen des Hauptkanals oder der Rezirkulationslinie der DBT durch Thrombosierung ist durch die Vollheparinisierung der Patienten ausgeschlossen. Die Rezirkulationslinie kann jedoch bei unvorsichtiger Manipulation knicken; die Luftbläschen werden dann nicht mehr ins venöse Reservoir der HLM zurückgeführt, sondern gelangen zum Patienten. Diese

Situation ist identisch mit dem Zustand, wenn keine DBT verwendet wird, dem Patienten entsteht dadurch keine zusätzliche negative Auswirkung im Vergleich zu der Situation, die ohne den Gebrauch der DBT entstehen würde. Um die Anzahl der bei der Herstellung der DBT entstandenen Staubpartikel zu reduzieren, wird die dynamische Luftfalle im Ultraschallbad gereinigt und gespült, genauso wie die getrennt hergestellte „Schnecke“. Danach werden alle Teile mit einer biokompatiblen Beschichtung bedeckt. Nach Komplettierung wird die DBT noch einmal im Ultraschallbad gereinigt und gespült, dann verpackt und sterilisiert. Dieser Herstellungsprozeß ist identisch mit den Verfahren, wie andere Medizinprodukte für die Herzchirurgie (Schläuche, Sauger) hergestellt werden, so daß keine über die zwingend notwendige Partikelbelastung hinausgehende Bürde des Patienten zu erwarten ist. Die DBT wurde in die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt, um zu versuchen, die dort entstehenden Luftembolien zu reduzieren. Die Anzahl der Bläschen vor der dynamischen Luftfalle bzw. vor dem Plazebo zeigten keine signifikanten Unterschiede, hinter ihnen konnte aber eine signifikante Reduktion der Mikrogasbläschen verzeichnet werden. Die DBT senkt die Luftbläschen an der HLM um 82%, wohingegen der Plazebo mit einer 36%-igen Verminderung auch effektiv arbeitet. Dies kann man dadurch erklären, daß das Gehäuse des Plazebos mit dem der dynamischen Luftfalle absolut identisch ist und sich nur durch die „Schnecke“, welche in die DBT eingesetzt wird, unterscheidet. Somit waren beide Geräte von außen nicht voneinander abzugrenzen. Strömt das Blut in das Plazebogerät, wird es aufgrund der Erweiterung durch die Diffusorkammer in eine leichte Drehbewegung versetzt, auch ohne die Spirale. Um die Doppler-Blindheit dieser Studie zu gewährleisten, mußten wir auch am Plazebo eine Rezirkulationslinie zum venösen Reser-

voir der HLM anschließen, welche die gesammelten Luftbläschen im Plazebogerät gleichfalls aus dem arteriellen Schenkel der HLM entfernt, damit sie nicht zum Patienten gelangen können. Aus diesen Gründen senkt der Plazebo auch ohne eingebaute „Schnecke“ signifikant die Mikroluftbläschen an der Herz-Lungen-Maschine.

Der Beginn des kardiopulmonalen Bypasses, Medikamentengabe in die HLM, Blutentnahme und Wiederaufnahme des kardialen Auswurfs stellen die gängigsten Emboliequellen der Herz-Lungen-Maschine dar {*Van der Linden 1991, Cosenza 1999*}. Die Löslichkeit der Gase verändert sich proportional mit der erreichten Temperatur: beim Aufwärmen bilden sich gasförmige Mikroembolien im Blut, wenn der Temperaturgradient eine bestimmte kritische Grenze übersteigt. Diese Beziehung ist am offensichtlichsten, wenn der nachfolgende Erwärmungsgradient höher als $10-17^{\circ}\text{C}$ ist, darüber hinaus können gasförmige Mikroembolien im Wärmeaustauscher entstehen. Auf ähnliche Weise können Mikroembolisationen ins Blut gelangen, sowohl während der Abkühl- als auch in der Aufwärmphase, wenn der Temperaturgradient zwischen Patientenblut und Wasser des Wärmetauschers übermäßig hoch ist. Die größte Wahrscheinlichkeit einer Entstehung gasförmiger Mikroembolien besteht jedoch in der Abkühlphase, wenn sich gesättigtes, kaltes, arterielles Blut aus dem Wärmetauscher durch Mischen mit dem warmen Blut des Patienten erwärmt, die Bläschen werden dann direkt in den Kreislauf des Patienten freigesetzt {*Tschaut 1999*}.

Die Einführung von Membranoxygenatoren und von $40\ \mu\text{m}$ Filtern in die Herz-Lungen-Maschine haben gezeigt, daß diese Maßnahmen zur Reduzierung der Luftembolien im Blut führt {*Pugsley 1994, Waaben 1994*}. Mit der Entwicklung der

dynamischen Luftfalle ist es gelungen, die Mikroluftbläschen weiterhin verringern zu können.

4.2.3 *Weitere Auswirkungen der HLM*

Die erhöhte Inzidenzrate von postoperativen neuro-psychologischen Auffälligkeiten bei Eingriffen in der Herzchirurgie, die unter der Bedingung der extrakorporalen Zirkulation vorgenommen werden, ist schon lange bekannt *{Kelm 1985}*. Derzeit liegt die Krankenhausmortalität insgesamt nach Herzoperationen zwischen 0,5% und 5% *{Manango 1990, Ravi 1996}*. Trotz einer relativen Abnahme der kardio-pulmonalen Bypass- (CPB) bezogenen Mortalität, hat die durch neurologische Defizite verursachte Sterblichkeit von 7,2% auf 19,6% in den vergangenen Jahren zugenommen *{The Warm Heart Investigators 1994}*. Die offenkundige neurologische Dysfunktion zeigt sich in einer Häufigkeit von 2-3% (Hemiplegie, zerebraler Insult) mit einem exponentiellen Anstieg nach dem 70. Lebensjahr *{Shaw 1985}*. Andererseits variiert die Häufigkeit einer postoperativen neuro-psychologischen Dysfunktion zwischen 33% und 83%, zugleich hält sie bei bis zu 35% der Patienten mindestens 12 Monate an *{Venn 1987}*. Die großen Schwankungen beim Auftreten zerebraler Komplikationen, wie in der Literatur beschrieben, hängen wahrscheinlich mit den verschiedenen, zur Beurteilung von neurologischen Schäden verwendeten Studiendesigns, Methoden und Kriterien zusammen, dem Timing von Nachsorge-Untersuchungen, der Art der Herzoperation und dem Perfusionsmanagement *{Shell 1993, Sotaniemi 1983, Heyer 1996}*. Viele Faktoren können das Auftreten von postoperativen zerebralen Schädigungen erhöhen, beispielsweise fortgeschrittenes Alter, schlechter präoperativer Herzstatus, zerebrovaskuläre oder aortale atheromatöse Erkrankungen, verlängerte Dauer des CPB, Operationen am offenen

Herzen und die Verwendung eines Blasenoxxygenators ohne arteriellen Filter während der Bypass-Periode {Slogoff 1982, Shaw 1989, Borowicz 1996, Heyer 1996, Stump 1996, Newman 1999}. Die Dauer und Schwere von Herzerkrankungen kann Patienten für postoperative, neurologische Defizite empfänglich machen. Eine symptomatische Herzerkrankung, die mehr als fünf Jahre andauert und einen hohen Grad an Angina-Pectoris-Symptomatik aufweist, prädisponiert für mäßige präoperative und postoperative neuro-psychologische Werte {Borowicz 1996}. Hierbei korreliert das Auftreten eines pathologischen systolischen Blutdrucks, einer abnormen Herzgröße, eines Herzversagens und einer linksventrikulären Dysfunktion mit einem beeinträchtigten neuro-psychologischen Ergebnis. Bei einem Diabetes mellitus zeigt sich eine Beeinflussung der zerebralen Autoregulation während des CPB mit einem negativen Einfluß auf kognitive Funktionen {Shaw 1989, Croughwell 1990}. Auf die Operation per se bezogene Variablen können ebenfalls das Auftreten und das Ausmaß von Gehirnschädigungen oder neuro-psychologischen Folgen beeinflussen. Diese Faktoren sind gut bekannt und können beim Management der Operation mit eingebunden werden.

Die frühzeitige Erkennung und Identifikation von zerebralen Schädigungen ohne Mitwirkung des Patienten durch einen zusätzlichen biochemischen Marker könnte von besonderer diagnostischer und prognostischer Bedeutung sein {Ingebrigsten 1995, Volpe 1995}. Nachweisbare Konzentrationen von Protein S-100 β im Serum, welches aus der Astroglia des Gehirns bei der extrakorporalen Zirkulation freigesetzt wird, könnten somit ein Zeichen zerebraler Zellschädigung oder ein Hinweis auf eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke sein {Johnsson 1995, Rützler 1998}. Daß die zerebralen Komplikationen durch die Herz-Lungen-Maschine verursacht werden,

zeigen Studien, die bei Herz-Operationen ohne HLM („off-pump“) vier Mal niedrigere Protein S-100 β -Werte nachweisen als bei Operationen mit dieser {Wandschneider 2000}. Die in unserer Studie gefundenen Protein S-100 β -Werte zeigen deutlich, daß in der Plazebo-Gruppe -im Vergleich zum präoperativ erhobenen Wert- zu den Meßzeitpunkten 2-4 (Meßzeitpunkt 2= unmittelbar postoperativ; Meßzeitpunkt 3= 6 Stunden nach der Operation; Meßzeitpunkt 4= 48 Stunden nach der Operation) signifikant höhere Werte gefunden werden konnten als in der DBT-Gruppe, denn in dieser war nur der postoperative Wert des Serum-Proteins signifikant erhöht. Erst am letzten Meßzeitpunkt (7. postoperativer Tag) war das S-100 β in der Plazebo-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert (Meßzeitpunkt 1) soweit gesunken, daß sich keine signifikanten Unterschiede mehr ergaben. Die verlangsamte Reduktion der erhöhten Serum-Protein S-100 β -Werte in der Plazebo-Gruppe korreliert mit den signifikant vermehrten Mikroembolisationen in der Arteria cerebri media dieser Patienten. Das selbe Ergebnis fand *Ali* im Jahr 2000 in seiner Arbeit; bei ihm steht jedoch der S-100 β -Wert mit der Anzahl der MES und dem Alter der Patienten in Wechselwirkung, dies konnten wir in unserer Arbeit nicht finden. *Jonsson* postulierte 1998, daß ein früher Protein S-100 β -Anstieg mit dem Alter und der Perfusionszeit zusammenhängt, jedoch erst ein später Anstieg (5-48 Stunden) mit zerebralen Komplikationen beziehungsweise als Risikofaktor für solche in Verbindung gebracht werden kann. *Blomquist et al.* {1997} hatten bei vier Patienten neurologische Schäden nach der Herz-Lungen-Maschine festgestellt. Diese Patienten wiesen nach Beendigung der HLM einen S-100 β -Spiegel von 3,2-8,7 $\mu\text{g/l}$ auf, der auf pathologischem Level persistierte. Postoperativ unauffällige Patienten hatten einen mittleren Protein S-100 β -Spiegel von 1,9 $\mu\text{g/l}$ post HLM, welcher sich innerhalb von

zirka 15 Stunden normalisierte. In unserer Studie betrug der höchste Protein S-100 β -Spiegel 1,7 $\mu\text{g/l}$. Da der eingesetzte Plazebo auch ohne „Schnecke“ die Mikroembolisationen um etwa 36% reduziert, wäre es interessant zu erfahren, welche S-100 β -Werte bei Patienten ohne Einsatz eines Plazebogeräts nachzuweisen sind.

Unsere Untersuchung zeigt, daß durch die dynamische Luftfalle das Serum-Protein S-100 β signifikant gesenkt werden kann, schon 48 Stunden nach der Operation war es in dieser Gruppe nicht mehr nachweisbar. Die Plazebo-Gruppe bot dagegen ein anderes Bild: Protein S-100 β war erst am 7. postoperativen Tag nicht mehr im Serum vorhanden. Mit der vorliegenden Doppel-Blind-Studie kann somit gezeigt werden, daß der Einsatz einer dynamischen Luftfalle eine Reduktion der Protein S-100 β -Werte bedingt und deshalb die Gefahr einer potentiellen zerebralen Zellschädigung reduziert werden kann. Weitere Studien könnten zeigen, ob es einen Zusammenhang zwischen Protein S-100 β -Spiegeln und neuro-psychologischen Auffälligkeiten gibt, dies wird momentan in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert {*Georgiadis 2000, Hammon 2000, Lloyd 2000, Shaaban Ali 2000, Westaby 2000*}. Die untersuchte Klientel sind außerdem allesamt „relativ junge“ Patienten, welche sich einer elektiven Operation unterzogen haben und keine präoperativen neurologischen Auffälligkeiten aufwiesen. Es wäre wichtig zu sehen, ob dies bei älteren Patienten mit existierenden neurologischen Defiziten anders geartet ist.

Es ist insgesamt jedoch sehr problematisch, die tatsächliche Prävalenz psychologischer Konsequenzen in Bezug zu Operationsvariablen festzulegen. *Shaw* et al. berichteten 1987 über eine längere Depression des Bewußtseins über mehr als 24 Stunden hinweg bei 3% der ACB-Patienten, wobei das normale Bewußtsein nach drei Tagen

wieder zurückkam. Einige Autoren haben die Auswirkungen der Herzoperationen auf den psychologischen und neurologischen Status der Patienten über einen längeren Zeitraum von sechs Wochen postoperativ {*Stump 1990*} bis zu sechs Monaten {*Shaw 1989*} und Jahreszeiträumen {*Sotaniemi 1986, Townes 1989*} beobachtet. Hier wurden keine auffälligen Veränderungen gesehen, die von den üblichen Verschlechterungen besonders im fortgeschrittenen Lebensalter abwichen {*Stump 1993, Clark 1995*}. Die meisten Autoren vermuten eine Beeinflussung, die sich in subklinischen Veränderungen darstellt und schlecht oder gar nicht durch Test- oder Prüfverfahren zu erkennen ist {*Sotaniemi 1986*}. Die vielen verschiedenen Tests (zum Beispiel standardisierter psychiatrischer Kurzbefund = PSY, Syndrom-Kurztest = SKT oder Aufmerksamkeits-Belastungstest, *Erzigkeit 1992, Murkin 1996*) sind außerdem aufgrund ihrer sprachlichen Komponenten kurz nach der Operation zur Erhebung früher psychologischer Auffälligkeiten nicht zu verwenden, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch intubiert sind. Bei der Interpretation der Testergebnisse stellt sich außerdem die Frage, ob sich durch Wiederholungen der einzelnen Tests ein Lerneffekt einstellen kann {*Klonoff 1989, Murkin 1996*}.

Weitere pathophysiologische Veränderungen mit Aufhebung zerebraler Zellfunktionen können sich durch die EKZ-induzierten arteriellen Blutdruckveränderungen ergeben. Hierbei unterschieden sich die von uns beobachteten Befunde aber nicht von den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen {*Thiel 1988, Heyer 1996*}. Diese postulierten, daß ein deutlicher Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks eine Verminderung des zerebralen Blutflußanstiegs sowie eine Reduktion des zerebralen Autoregulationsvermögens und damit eine signifikante Zunahme der zerebralen Gewebeschädigung indu-

zieren könnte. Das ist von besonderer Bedeutung, da die gehirnversorgenden Gefäße die Fähigkeit besitzen, den zerebralen Blutfluß (CBF) in bestimmten Grenzen konstant zu halten. Außerhalb dieser pathophysiologisch nur ungenau faßbaren Grenzen *{Schmidt 1985, Cunitz 1995, Heyer 1996}* versagen die zerebralen Autoregulationsmechanismen, mit der Folge einer Reduktion des zerebralen Blutflußanstiegs und der Gefahr einer zerebralen Ischämie, die zerebrale Gewebeschädigungen sowie eine Aufhebung der Blut-Hirn-Schrankenfunktionen mit Hirnödembildung nach sich ziehen könnte *{Stump 1996}*. *Harris et al. {1993}* postulierten, daß die durch kernspintomographische Untersuchungen gesicherte intrazerebrale Ödembildung eine Folge der durch die EKZ veränderten zerebralen Durchblutungsbedingungen sein könnte. Auch signifikante Änderungen des $p\text{CO}_2$ sowie ein positiv endexpiratorischer Druck über 5 cm H_2O können den zerebralen Blutfluß bzw. die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit beeinflussen *{Siegenthaler 1987, Silbermagl 2001, Werner 1990}*. Der potentielle Einfluß dieser Parameter wurde in unserer Untersuchung dahingehend elimiert, daß alle Patienten mit einem PEEP unter 5 cm H_2O beatmet wurden bzw. der arterielle $p\text{CO}_2$ -Gehalt konstant gehalten wurde. Einige Berichte befassen sich darüber hinaus eingehend mit der Bedeutung der Temperatur beim CPB-Management. Zu diesem spezifischen Thema wurden gegensätzliche Ergebnisse berichtet: trotz einer demonstrierten Verbesserung der Myokardleistung nach normothermem CPB kann diese Technik das neurologische Ergebnis verschlechtern, verglichen mit dem klassischen hypothermen Bypass-Regime *{Murkin 1995}*. *Greenley {1989 und 1991}* demonstrierte, daß der zerebrale Blutfluß in linearem Zusammenhang mit der Temperatur steht. Er stellte die Theorie auf, daß die zerebrale Autoregulation während mäßig hypothermem CPB (25°C

-32°C), noch erhalten bleibt, aber bei tiefer Hypothermie (18°C -22°C) verlorengeht. Schließlich haben Untersuchungen zum Einfluß der pH-Management-Strategie auf das neuro-psychologische Ergebnis bewiesen, daß bei moderater Hypothermie die α -stat-der pH-stat-Technik vorzuziehen ist {Stephan 1992, Murkin 1995}. Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb nach der α -stat-Methode vorgegangen.

Die vorübergehende Natur einer perioperativen kognitiven Dysfunktion kann wahrscheinlich nicht richtig die Erholung der Gehirnfunktion reflektieren, deutet aber möglicherweise auf eine Kompensierung durch andere Gehirnbereiche für die verletzte Gewebezonen hin. Es ist jedoch schwierig, auf die Ursachen der neuro-psychologischen Dysfunktionen zu folgern, da der Einfluß unspezifischer Faktoren hinsichtlich Operation, Anästhesie, komorbiden Erkrankungen oder Hospitalisierung nicht kontrollierbar ist und wahrscheinlich alle Faktoren aufeinander einwirken, so daß es problematisch sein könnte, einen einzelnen Parameter für die neuro-psychologischen Defizite verantwortlich zu machen.

4.3 Zusammenfassung, klinische Bedeutung und Ausblick

Im Mittelpunkt der vorliegenden randomisierten Doppel-Blind-Studie standen die Fragen, ob die Installation einer dynamischen Luftfalle -verglichen mit einem Plazebogerät- signifikante Effekte hinsichtlich der mittels transkranieller Doppler-Sonographie ermittelten Mikroembolisationshäufigkeit in der Arteria cerebri media induzieren kann. Weiterhin wurde geprüft, ob durch den Einsatz einer dynamischen Luftfalle auch die Mikroluftbläschen im arteriellen Schenkel der HLM beeinflusst werden können. Der

Verlauf der Serum-Protein S-100 β -Spiegel wurde ferner in beiden Untersuchungsgruppen beobachtet.

Die einleitend (Seite 11) formulierten Fragestellungen können demnach wie folgt beantwortet werden:

- 1) Die verschiedenen Patientenkollektive (Plazebo/DBT) unterschieden sich signifikant hinsichtlich der ausgezählten Mikroembolisationen in der Arteria cerebri media. Durch den Einsatz einer dynamischen Luftfalle in die HLM kam es insgesamt zu einer Reduktion der Mikroembolien um 53%.
- 2) Ein direkter Einfluß der DBT in der arteriellen Linie der Herz-Lungen-Maschine war ebenfalls nachweisbar: wie die vorliegenden Ergebnisse belegen, reduzierte sie die gemessenen Luftbläschen signifikant um 82%. Bemerkenswerterweise induzierte auch das Plazebogerät hier eine 36%-ige Verminderung.
- 3) Operationsabhängig signifikant erhöhte Serum-Protein S-100 β Werte konnten in beiden Untersuchungskollektiven nachgewiesen werden. Während sich in der DBT-Gruppe hierbei jedoch nur bis zum Operationsende ein signifikanter Anstieg dieses Parameters nachweisen ließ, normalisierten sich in der Plazebo-Fraktion die Serum-Protein S-100 β -Spiegel erst am 7. postoperativen Tag.
- 4) Keine Beeinflussung der intraoperativen Mikroembolisationshäufigkeit in der Arteria cerebri media zeigte sich dagegen bei weiteren im Rahmen dieser

Arbeit untersuchten potentiellen Einflußgrößen (Alter der Patienten, Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Aortenokklusionszeit).

Wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, ist die transkranielle Doppler-Sonographie in der Lage, Embolisationen von Luft oder Partikeln während der extrakorporalen Zirkulation aufzuzeigen. Es bleibt weiter zu untersuchen, ob durch technische Neuerungen die TCD als zu etablierendes Monitoring-Verfahren zu verbessern ist. Die automatische Embolusdetektion könnte verfeinert werden, um eine genauere Anzeige zu gewährleisten und die manuelle Auszählung überflüssig zu machen. Das Spektrum der verwendeten Techniken reicht von einfachen Schwellenwertdetektoren, die bei Überschreiten einer bestimmten Signalamplitude das aktuelle Dopplerspektrum aufzeichnen, bis hin zu selbstlernenden, neuronalen Netzwerken *{Markus 1994}*. Nach *Widder {1995}* sollen alle Verfahren in der Lage sein, verdächtige hochfrequente Dopplersignale gleichermaßen zu erfassen, wenn die Diskriminationsschwelle entsprechend niedrig eingestellt wird. Hierbei sollte der Unterscheidbarkeit zwischen festen und gasförmigen Embolisationen besondere Beachtung geschenkt werden. Es scheinen in Zukunft die neuen Multi-Gate-Geräte mit Simultanerfassung mehrerer Meßstellen in einer Apparatur Verbesserungen zu versprechen. Auch mit der weiteren Entwicklung technischer Verbesserungen wie 1 MHz-Schallköpfen und deren Vorteile *{Georgiadis 1999}* kann die transkranielle Doppler-Sonographie sicherlich zu einem etablierten Routineverfahren in der unkomplizierten Überwachung der zerebralen Hämodynamik der Zukunft werden.

Die TCD kann Embolisationen von Luft oder Partikeln mit einer hohen Sensitivität erfassen *{Aaslid 1986}*. Diese Aussage läßt sich auch durch unsere Untersuchung bestätigen. Weil die Überprüfung, Beschreibung und Klassifikation der neuropsychologischen Veränderungen nach der Herz-Lungen-Maschine schwierig zu erfassen ist, erweist sich der Nachweis des Serum-Proteins S-100 β als äußerst sensibel, die fraglichen perioperativen zerebralen Veränderungen „on-line“ und simultan zu den mittels der transkraniellen Doppler-Sonographie erhobenen Mikroembolisationen aufdecken zu können.

Da sich die dynamische Luftfalle als signifikant reduzierender Faktor hinsichtlich des Auftretens der MES erwiesen hat, sollte es die Möglichkeit geben, dieses Gerät weiter zu optimieren, um es dann bei einem großen Patientengut einsetzen zu können. Es wäre wünschenswert, wenn die DBT dazu beitragen könnte, die zerebrale Zellschädigung zu verringern.

Ferner könnte man in Zukunft untersuchen, ob durch andere Verfahren, wie somato-sensorisch evozierte Potentiale, akustisch evozierte Potentiale oder EEG die Beeinflussung des neuro-psychologischen „outcomes“ durch die transkraniell-dopplersonographisch detektablen Embolisationen bei Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine aufzudecken ist. Aus diesen Untersuchungen müssen Embolisationsschwellen erarbeitet werden, die protektive Maßnahmen zur weiteren Minimierung embolischer Ereignisse nach sich ziehen, beispielsweise der generelle Einbau einer DBT in die Herz-Lungen-Maschine.

Als ein besonders einfaches und wirkungsvolles Verfahren hat sich die akustische Übermittlung der transkraniell ermittelten Embolisationsereignisse an das Ope-

rationsteam erwiesen. Durch dieses Monitoring ließen sich zum Beispiel Kanülie rungs- und/oder Entlüftungsverfahren optimieren.

Letztendlich bleibt die Herausforderung, durch künftige Studien die gefürchteten neuro-psychologischen Veränderungen als postoperative Komplikationen nach Eingriffen im Bereich der Herzchirurgie weiter einzugrenzen.

**„Doch gilt es hier nicht viel Besinnen,
Im weiten Meere mußt du anbeginnen!
Da fängt man erst im kleinen an
Und freut sich, Kleinste zu verschlingen,
Man wächst so nach und nach heran
Und bildet sich zu höherem Vollbringen.“**

- J.W.Goethe: Faust. Der Tragödie zweiter Teil -

5 LITERATUR

Aaslid R: Transcranial Doppler Sonography. Springer-Verlag Wien 1986.

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.

Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA: Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 366-370.

Albin MS, Hantler C, Mitzel F, Bunegin L, Grover F, Cohen D: Transcranial Doppler Utilization During open Heart Surgery: Flow Changes and Incidence of Air Microemboli. *Stroke* 1992; 23: 474-477.

Albin MS, Bunegin L, McKay W: The transcranial Doppler can imagine microaggregates of air and particulate matter. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989; 1: 134-135.

Ali MS, Harmer M, Vaughan R: Serum S 100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anesth* 2000; 85: 287-289.

Aranki SF, Sullivan TE, Cohn LH: The effect of the single aortic cross-clamp technique on cardiac and cerebral complications during coronary bypass surgery. *Stroke* 1994; 25: 1393-1399.

Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG: Determination of S100 and glial fibrillary acidic concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254-1258.

Baker AJ, Naser B, Benaroya M, Mazer CD: Cerebral microemboli during coronary artery bypass using different cardioplegia techniques. Ann Thorac Surg 1995; 59: 1187-1191.

Barbut D, Lo YW, Gold JP, Trifiletti RR, Yao FS, Hager CN, Hinton RB, Isom OW: Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay. Ann Thorac Surg 1997; 63: 998-1002.

Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartmann GS, Bruefach M, Williams-Russo P: Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. Stroke 1994; 25: 2398-2402.

Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW: Atheroembolism from the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 1104-1105.

Blauth CI, Arnold JV, Schulenberg WE, McCartney AC, Taylor KM: Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 668-676.

Blomquist S, Johnsson P, Lührs C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, Stahl E: The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11: 699-703.

Bogert AM, Taylor RL, Weisel RD, Fedorko L, Feindel CH: Cerebral microemboli during cardiopulmonary bypass: increased emboli during perfusionist intervention. Mech Perf Orlando 1999 (FL).

Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA: Neuropsychological change after cardiac surgery: a critical review. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996; 10: 105.

Braekken SK, Russell D, Brucher R, Abdelnoor M, Svennevig JL: Cerebral micro-embolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time occurrence and association with patient and surgical characteristics. Stroke 1997; 28: 1988-1992.

Bretschneider HJ: Sauerstoffbedarf und -versorgung des Herzmuskels. Verh Dtsch Ges Kreisl Forsch 1961; 27: 27-32.

Breuer AC, Furlan AJ, Hanson MR, Lederman RJ, Loop FD, Cosgrove DM, Greenstreet RL, Estafanous FG: Central Nervous System Complications of Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Prospective Analysis of 421 Patients. Stroke 1983; 14: 682-687.

Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW: Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. Stroke 2000; 31: 707-713.

Brown MM, Markus HS: Transcranial Doppler Detection of Asymptomatic Cerebral Microemboli. J Heart Valve Dis 1994; 3: 126-127.

Bunegin L, Wahl D, Albin MS: Detection and Volume Estimation of Embolic Air in the Middle Cerebral Artery Using Transcranial Doppler Sonography. Stroke 1994; 25: 593-600.

Chan KH, Dearden NM, Miller JD: Transcranial Doppler Sonography in Severe Head Injury. Acta Neurochir 1993; 59: 81-85.

Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TRP, Magovern GJ: Microemboli during coronary bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 249-257.

Clark RE, Dietz DR, Miller JG: Continuous Detection of Microemboli During Cardiopulmonary Bypass in Animals and Man. Cardiovasc Surg 1986; 54: 74-78.

Clayton RH, Pearson DT, Murray A: Clinical comparison of two devices for detection of microemboli during cardiopulmonary bypass. *Clin Phys Physiol Measure* 1990; 4: 327-332.

Cosenza RM: Cerebral embolic events and cardiopulmonary bypass. Proceedings of the 37th International Conference of AmSECT, New Orleans 1999; 34.

Croughwell N, Lyth M, Quill TJ: Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1990; 82: 407-409.

Cunitz G: Die Erstversorgung des Schädel-Hirn-Trauma-Patienten. *Anaesthesist* 1995; 44: 369-391.

De Witt LD, Wechsler LR: Transcranial Doppler. *Stroke* 1988; 19: 915-921.

Dinkel M, Langer H, Rügheimer E, Schweiger H: Neuromonitoring in der Karotischirurgie: Möglichkeiten und Grenzen der transkranialen Doppler-Sonographie. *Vasa* 1994; 23: 337-344.

Doppler C: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einige andere Gestirne des Himmels: Abhandl königl böhm Gesellsch d Wiss 1842; 2: 65-82.

Droste DW, Kaps M, Nabavi D, Kemeny V, Dittrich R, Schulte-Altendorfer G, Ringelstein EB: Embolusdetektion mit der transkranialen Dopplersonographie. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 8: 37-38.

Droste DW, Hagedorn G, Nötzold A: Bigated transcranial Doppler for the detection of clinically silent emboli in normal persons and patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 1997; 28: 580-592.

Droste DW, Markus HS, Brown MM: The effect of different settings of ultrasound on the appearance of emboli studied in a transcranial Doppler model. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 152-156.

Eden A: Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. *Stroke* 1994; 24: 523-524.

Eitschberger S, Henseler A, Oedekoven B, Krasenbrink B, Mottaghy K: In-Vitro Untersuchungen von Microbubble Detektoren für extrakorporale Zirkulation. *Z Herz Thor Gefäßschir* 1998; 12: 16-22.

Erzigkeit H: SKT- Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Beltz-Verlag Weinheim 1992.

Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Calissano P: The S100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC12 cells. *Neuroscience* 1993; 53: 919-925.

Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A: Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997; 48: 101-105.

Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, Bishop SP, Bergdahl LAL, Bradley EL: Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 658-664.

Friedel N, Kopitz U: Luftabscheideverhalten verschiedener arterieller Filter. *ECC Int* 1991; 3: 129-132.

Furness A, Wright G: Microbubble detection during cardiopulmonary bypass for open heart surgery. *Life Support Syst* 1985; 3: 103-109.

Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, Rimmer T, Cherryman G, Ratliff DA, Bell PRF, Naylor AR: Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial

Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Surg* 1994; 10: 1435-1439.

Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, Lautenschlager C, Borner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T: Predictive value of S-100 beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 138-147.

Georgiadis D, Karatschai R, Uhlmann F, Lindner A: Diagnostic yield of a 1 MHz transducer in evaluation of the basal cerebral arteries. *J Neuroimaging* 1999; 9: 15-18.

Georgiadis D, Goeke J, König M: A novel technique for identification of Doppler microembolic signals based on the coincidence method. *Stroke* 1996; 27: 683-686.

Georgiadis D, Kaps M, Siebler M, Hill M, König M, Berg J, Kahl M, Zunker P, Diehl B, Ringelstein EB: Variability of Doppler Microembolic Signal Counts in Patients with Prosthetic Cardiac Valves. *Stroke* 1995; 26: 439-443.

Georgiadis D, Grosset D, Kelman A, Faichney A, Less K: Coincidence and Characteristics of Intracranial Microemboli Signals in Patients with Different Types of Prosthetic Cardiac Valves. *Stroke* 1994; 25: 1-6.

Gill R, Murkin JM: Neuropsychologic Dysfunction After Cardiac Surgery: What is the problem? *Jour Card Thor Vasc Anaesth* 1996; 10: 91-98.

Gillinov AM, Davis EA, Curtis WE: Cardiopulmonary bypass and the blood brain barrier. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 104: 1110-1115.

Goethe JW: Faust. Der Tragödie zweiter Teil. Reclam-Verlag Stuttgart 1982.

Gosling RG, King DH: Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc Roy Soc Med* 1974; 67: 447-449.

Gravlee GP, Davis RF, Utley JR: Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice. Williams and Wilkins Press Baltimore 1993.

Greenley WJ, Kern FH, Ungerleider RM: The effects of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulation arrest on cerebral metabolism in neonates, infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 783.

Greenley WJ, Ungerleider RM, Kern FH: Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants and children. Circulation 1989; 80: 201-209.

Grolimund P: Transmission of ultrasound through the temporal bone. In: Aaslid R: Transkraniel Doppler Sonography. Springer-Press Wien 1986.

Grosset DG, Cowburn P, Georgiadis D, Dargie HJ, Faichney A, Lees KR: Ultrasound Detection of Cerebral Emboli in Patients with Prosthetic Heart Valves. J Heart Valve 1994; 2: 128-132.

Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Lees KR: Quantification of Ultrasound Emboli Signals in Patients with Cardiac and Carotid Disease. Stroke 1993; 24: 1922-1924.

Haglid K, Yang Q, Hamberger A, Bergman S, Widerberg A, Danielson N: S-100 β stimulates neurite outgrowth in rat sciatic nerve grafted with a cellular muscle transplants. Brain Res 1997; 753: 196-201.

Hammon JW, Stump D: Cardiopulmonary Support And Physiology. Commentary: Biochemical Markers Of Brain Injury After Cardiac Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 130-131.

Hammon JW Jr., Stump DA, Kon ND, Cordell AR, Hudspeth AS, Oaks TE, Brooker RF, Rogers AT, Hilbawi R, Coker LH, Troast BT: Risk factors and solutions

for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1613-1618.

Harringer W: Capture of particulate emboli during cardiac procedures in which aortic cross-clamp is used. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1119-1123.

Harris DN, Oatridge A, Dob D, Smith PL, Taylor KM, Bydder GM: Cerebral swelling after normothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesth* 1998; 88: 340-345.

Harris DN, Bailey SM, Smith PLC, Taylor KM, Oatridge A, Bydder GM: Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 1993; 342: 586-587.

Harrison MJ, Scheidan A, Ho R, Smith PL, Newman S, Treasure T: Cerebrovascular disease and functional outcome after coronary artery bypass surgery. *Stroke* 1989; 20: 235-237.

Hattersley TG: Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966; 196: 436.

Henriksen L, Hjelms E: Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in man: effect of arterial filtration. *Thorax* 1986; 41: 386-395.

Heyer EJ, Adams DC: Neurologic Assessment and Cardiac Surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1996; 10: 99-104.

Hino A, Ueda S, Mizukawa N, Imahori Y, Tenjin H: Effect of hemodilution on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. *Stroke* 1992; 23: 423-426.

Hurst JW, Fye B: Profiles in Cardiology. *Clin Cardiol* 1998; 21: 66-68.

Ingebrigsten T, Rommer B, Kongstad P, Langbakk B: Increased serum concentration of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psych* 1995; 59: 103-104.

Isgro F, Schmidt CH, Pohl P, Saggau W: A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery? Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 640-644.

Jenderka KV, Dietrich G, Cobet U, Kopsch B, Klemenz A, Urbanek P: Detection and estimation of micro-bubble size distribution in blood. Proceedings 16th Int Congress on Acoustics 1998; 3: 1845-1846.

Johnsson P: Markers of Cerebral Ischemia After Cardiac Surgery. Journ Card Vasc Ann 1996; 10: 120-126.

Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E: Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. J Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9: 694-699.

Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S: Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1998; 6: 1639-1644.

Kaps M: Extra- und intrakranielle Farbduplexsonographie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1994.

Kelm C: Psychische Komplikationen nach Herzoperationen. Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg 1985.

Kessler C, Kelly AB, Suggs WD, Weissman JD, Epstein CM, Hanson SR, Harker LA: Induction of Transient Neurological Dysfunction in Baboons by Platelet Microemboli. Stroke 1992; 23: 697-702.

Khaffaf N, Karnik R, Winkler WB, Valentin A, Slany J: Embolic Stroke by Compressing Maneuver During Transcranial Doppler Sonography. Stroke 1994; 25: 1056-1057.

Klawki R: Die Herzmedizin der letzten 90 Jahre- Explosion einer Wissenschaft. Labaz GmbH Taunusstein 1998; 1-108.

Klonoff H, Clark C, Kavanagh-Gray D, Mizgala H, Munro I: Two-year follow-up study of coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 78-85.

Knobl H, Drambury W: Extrakorporale Zirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei Säuglingen und Kindern. In: Handbuch der Kardiotechnik. Fischer-Verlag Stuttgart 1991.

Kyoku I: Microbubble Embolism as a Cause of Computed Tomographic Changes of the Brain after Cardiopulmonary Bypass. *Arch Jpn Chir* 1983; 6: 758-776.

Libmann RB, Wirkowski E, Neystat M, Barr W, Gelb S, Graver M: Stroke associated with cardiac surgery: determinants, timing and stroke subtypes. *Arch Neurol* 1997; 54: 83-87.

Lloyd CT, Ascione R, Underwood MJ, Gardner F, Black A, Angelini GD: Serum S-100 Protein Release And Neuropsychologic Outcome During Coronary Revascularization On The Heart: A Prospective Randomized Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 148-154.

Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-155.

Markus HS, Bland JM, Rose G, Sitzer M, Siebler M: How good is intercenter agreement in the identification of embolic signals in carotid artery disease? *Stroke* 1996; 27: 1249-1252.

Markus HS, Loh A, Brown MM: Detection of circulating cerebral emboli using Doppler ultrasound in a sheep model. *J Neurol Sci* 1994; 122: 117-124.

Markus HS, Brown MM: Differentiation Between Different Pathological Cerebral Embolic Materials Using Transcranial Doppler in an In Vitro Model. Stroke 1993; 24: 1-5.

Marshall WG, Barzilai B, Kouchoukos NT, Saffitz J: Intraoperative Ultrasonic Imaging of the Ascending Aorta. Ann Thorac Surg 1989; 48: 339-344.

Maruyama M, Shimoji K, Ichikawa T, Hashiba M, Naito E: The effects of extreme hemodilutions on the autoregulation of cerebral blood flow, electroencephalogram and cerebral metabolic rate of oxygen in the dog. Stroke 1985; 16: 675-679.

McCartney JP, Thomas-Lukes KM, Gomez RG: Handbook of Transcranial Doppler. Springer-Verlag New York 1997.

Mehra AP, Akins A, Maisuria A, Glenville BE: Air handling characteristics of five membrane oxygenators. Perfusion 1995; 9: 357-362.

Missler U, Wiesmann M, Christine F, Kaps M: S100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. Stroke 1997; 28: 1956-1960.

Mitchel SJ, Willcox T, Gorman DF: Bubble generation and venous air filtration by hard-shell venous reservoirs: a comparative study. Perfusion 1997; 12: 325-333.

Molloy J, Markus HS: Multigated Doppler ultrasound in the detection of emboli in a flow model and embolic signals in patients. Stroke 1996; 27: 1548-1552.

Moody DM, Bell MA, Challa VR: Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. Ann Neurol 1990; 28: 477-479.

Moore B: A soluble protein characteristic of the nervous system. Biochem Biophys Res Commun 1965; 19: 739-744.

Müllges W: Neuropsychologische Veränderungen nach ACVB-Operationen. *Kardiotechnik* 1999; 4: 93-99.

Murkin JM: Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 12-17.

Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA: Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1996; 59: 1289-1295.

Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM: pH management during prolonged hypothermic cardiopulmonary bypass significant influence the incidence of postoperative neuropsychological dysfunction. *Can J Anesth* 1995; 46.

Nabavi D, Georgiadis D, Mumme T, Zunker P, Ringelstein EB: Detection of microembolic signals with middle cerebral artery stenosis by means of a bigate probe. *Stroke* 1996; 27: 1347-1349.

Neukam K, Babin-Ebell J, Hickeither T, Weigel A, Elert O: Microbubble Detection während der extrakorporalen Zirkulation. *Z Herz Thor Gefäßschir* 1997; 11: 127-130.

Newell DW, Aaslid R: Transcranial Doppler: Clinical and Experimental Uses. *Cerebrovasc Brain Metab* 1992; 2: 98-119.

Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, Frasco P, Tower EA, Schell RM, Hurwitz BJ: Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Stroke* 1999; 30: 807-810.

Oder W, Siostrzonek P, Lang W, Gössinger H, Kollegger H, Zangeneh M, Zeiler K, Deeke L: Distribution of Ischemic Cerebrovascular Events in Cardiac Embolism. *Klin Wochenschrift* 1992; 69: 757-762.

Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, Gosling RG, Deverall PB: The Effect of Arterial Filtration on Reduction of Gaseous Microemboli in the Middle Cerebral Artery During Cardiopulmonary Bypass. Ann Thorac Surg 1988; 45: 647-649.

Padayachee TS, Parson S, Theobald R, Linley J, Gosling RG, Deverall PB: The Detection of Microemboli in the Middle Cerebral Artery during Cardiopulmonary Bypass: A Transcranial Doppler Ultrasound Investigation Using Membrane and Bubble Oxygenators. Ann Thorac Surg 1987; 44: 298-302.

Padayachee TS, Kirkham FJ, Lewis RR, Gillard J, Hutchinson MC, Gosling RG: Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: a method of assessing the Circle of Willis. Ultrasound Med Biol 1986; 12: 5-14.

Plechinger H: Handbuch der Kardiotechnik. Fischer-Verlag Stuttgart 1991.

Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. Stroke 1994; 25: 1393-1399.

Pugsley W: The use of Doppler ultrasound in the assessment of microemboli during cardiac surgery. Perfusion 1989; 4: 115-122.

Rautenberg W, Hennerici M, Schwartz A: Transkranielle Dopplersonographie. In: Durchblutungsstörungen des Gehirns- neue diagnostische Möglichkeiten. Bertelsmann-Verlag Gütersloh 1987.

Ravi G, Murkin JM: Neurophysiologic dysfunction after cardiac surgery: what is the problem? J Cardiothorac Vasc Anesth 1996; 10: 91-95.

Ries F, Hornisch C, Lambertz M, Schliep R: A Transpulmonary Contrast Medium Enhances the Transcranial Doppler Signal in Humans. Stroke 1993; 24: 1903-1909.

Ries F, Murday K, Kirchhoff PG: Intraoperatives Monitoring mit der transkraniellen Doppler-Sonographie. *Psycho* 1986; 12: 306-309.

Ringelstein EB: Transcranial Doppler Monitoring. In: Aaslid R: Transcranial Doppler Sonography. Springer-Press New York 1986.

Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-1863.

Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ: Neuron-specific enolase as an acid to outcome prediction in head injury. *Br J Neurosurg* 1996; 10: 471-476.

Rützler K, Abdul-Khaliq H, Uhlig R, Dähnert I, Alexi-Meskishvilli V, Abraham K, Hetzer R, Lange PE: Altersabhängigkeit des nachweisbaren Serumproteins S-100 während und nach Korrekturoperation angeborener Herzfehler im Kleinkindesalter. *Z Herz Thorax Gefäßschir* 1998; 12: 2-7.

Russel D, Brucher RR, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA: The Intensity of the Doppler Signal Caused by Cerebral Embolic Materials. *Stroke* 1992; 23: 474-479.

Russel D, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA: Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke* 1991; 22: 253-258.

Russo G, Profeta G, Acampora S, Troisi F: Transcranial Doppler ultrasound. Examination technique and normal reference values. *J Neurosurg Sci* 1986; 3: 97-102.

Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1985.

Schott H: Die Chronik der Medizin. Harrenberg-Verlag Dortmund, 1993; 495-501.

Schregel W, Cunitz G: Derzeitige Möglichkeiten und Grenzen der transkraniellen Dopplersonographie als zerebrales Monitoringverfahren. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed* 1989; 24: 11-19.

Schulte HD: Geschichte der Herzchirurgie. Fischer-Verlag Stuttgart 1996.

Selinfreund R, Bargar S, Pledger W, Van Eldikl: Neurotrophic protein S100 β stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3554-3558.

Semb BK, Pedersen T, Hattleland K, Storstein L, Lilleaasen P: Doppler Ultrasound Estimation of Bubble Removal by Various Arterial Line Filters during Extracorporeal Circulation. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1982; 16: 55-62.

Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R: Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Brit Jour Anaesth* 2000; 85: 287-298.

Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF: An analysis of factors predisposing to neurological injury in patients undergoing coronary bypass operations. *Q Jour Med* 1989; 267: 633-635.

Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian GD, Shaw DA: Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987; 18: 700-707.

Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF: Early neurologic complications of coronary artery bypass surgery. *Br J Med* 1985; 291: 1384-1386.

Shell RM, Kern FH, Greenley WJ: Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia Analgesia* 1993; 76: 849-851.

Shumacker HB Jr.: A Dream of the Heart: The Life of John H. Gibbon Jr., Father of the Heart-Lung-Machine. Fithian-Press Santa Barbara 1999.

Siebler M, Kleinschmidt S, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ: Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 1994; 44: 615-618.

Siegenthaler W: Klinische Pathophysiologie. Thieme-Verlag Stuttgart 1987.

Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. Thieme-Verlag Stuttgart 2001.

Slogoff S, Giris KZ, Keats AS: Etiologic factors in neuropsychiatric complications with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1982; 61: 903-911.

Smith JL, Evans DH, Fan L, Bell PR, Naylor AR: Differentiation between emboli and artefacts using dual-gated transcranial Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 1031-1036.

Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT, Rogers AT: Age and other risk factors for neuropsychologic decline in patients undergoing coronary bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 428-432.

Smith PL, Treasure T, Newman SP, Joseph P, Ell PJ, Schneidau A, Harrison MJG: Cerebral Consequences of Cardiopulmonary Bypass. *Lancet* 1986; 12: 823-825.

Sotaniemi KA, Mononen H, Hokkanen TE: Long term cerebral outcome after open heart surgery: a five year neuropsychologic follow up study. *Stroke* 1986; 17: 410-412.

Sotaniemi KA: Cerebral outcome after extracorporeal circulation. *Arch Neurol* 1983; 40: 75-77.

Spencer MP: Detection of cerebral arterial emboli. In: *Newell DW, Aaslid R*: Transcranial Doppler. Raven-Press 1992; 216-230.

Spencer MP, Thomas GL, Nicholls SC, Sauvage LR: Detection of Middle Cerebral Artery Emboli During Carotid Endarterectomy Using Transcranial Doppler Ultrasonography. Stroke 1990; 21: 415-423.

Stephan H, Weyland A, Kazmaier S: Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome. Br J Anesth 1992; 69: 51-55.

Steuer J, Ivert T: Neurological complications after open heart surgery. Risk factors identified in a retrospective study. Lakartidningen 1998; 95: 4348-4353.

Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP: Cerebral Emboli and Cognitive Outcome after Cardiac Surgery. J Cardioth Vasc Anesth 1996; 10: 113-119.

Stump DA, Tegeler CH, Rogers AT, Coker LH, Newman SP, Wallenhaupt SL, Hammon JW: Neuropsychological Deficits are Associated with the Number of Emboli Detected During Cardiac Surgery. Stroke 1993; 24: 509-511.

Stump DA, Stein CS, Tegeler CH, Hitchings LP, Hager R, Eicke M, Burger GL: Validity and Reliability of an Ultrasound Device for Detecting Carotid Emboli. J of Neuroimaging 1991; 1: 18-22.

Stump DA, Newman SP, Coker BSN, Phipps JM, Miller CC: Persistence of neuropsychological deficits following CABG. Anesth 1990; 73: 113.

Taborski U, Urbanek P, Erhardt G, Tiedke HJ, Schönburg M, Basser S, Wohlgemuth L, Heidinger K, Klövekorn WP: In vitro biocompatibility evaluation of the dynamic bubble trap. Int J Artif Organs 1999; 22: 438.

Taggart DP: Comparison of serum S-100 beta levels during CABG and cardiac operations. Ann Thorac Surg 1997; 63: 492-496.

Taylor RL, Borger MA, Weisel RD, Fedorko L, Feindel CM: Cerebral microemboli during cardiopulmonary bypass: increased emboli during perfusionist intervention. Ann Thorac Surg 1999; 68: 89-93.

Teague SM, Sharma MK: Detection of Paradoxical Cerebral Echo Contrast Embolization by Transcranial Doppler Ultrasound. Stroke 1991; 22: 740-745.

The Warm Heart Investigators: Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. Lancet 1994; 343: 559-562.

Thiel A, Zimmer M, Stertman WA, Kaps M, Hempelmann G: Mikroembolisation während Herzoperationen unter extrakorporaler Zirkulation. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1997; 32: 715-720.

Thiel A: Perioperative Untersuchung zur zerebrovaskulären CO₂-Reaktivität bei Patienten mit Carotisstenosen. Habilitationsschrift Justus-Liebig-Universität Gießen 1992.

Thiel A, Russ W, Nestle HW, Hempelmann G: Early detection of cerebral ischemia during carotid endarterectomy using transcranial Doppler sonography and somatosensory evoked potentials. Thorac Cardiovasc Surg 1989; 37: 226-230.

Thiel A, Russ W, Kaps M, Marck GP, Hempelmann G: Die transkranielle Doppler-sonographie als intraoperatives Überwachungsverfahren. Anaesthesist 1988; 37: 256-260.

Toole JF: Cerebrovascular disorders. Raven-Press New York 1984.

Topol EJ, Humphrey LS, Borkon AM, Baumgartner WA, Dorsey DL, Reitz BA, Weiss JL: Value of Intraoperative Left Ventricular Microbubbles Detected by Transesophageal Two-Dimensional Echocardiography in Predicting Neurologic Outcome After Cardiac Operations. Am J Cardiol 1985; 12: 773-775.

Townes BD, Basheim B, Hornbein TF, Coppel DB, Goldstein DE, Davis KB, Nessly ML, Bledsoe SW, Veith RC, Ivey TD, Cohen MA: Neurobehavioral outcomes in cardiac operations. Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 774-782.

Treasure T: Interventions to reduce cerebral injury during cardiac surgery- the effect of arterial line filtration. Perfusion 1989; 4: 147-152.

Tschaut RJ: Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Pabst Science Publishers, Lengerich 1999.

Urbanek P, Erhardt G, Taborski U, Schönburg M, Tiedke HJ, Klövekorn WP: Dynamische Luftfalle- Methode zur Beseitigung von Luftmikrobläschen aus arteriellem Blut während extrakorporaler Zirkulation. Kardiotech 1999 a; 4: 100-102.

Urbanek P, Taborski U, Erhardt G: Removing air microbubbles from the arterial blood line during extracorporeal circulation. Int J Artif Organs 1999 b, 22: 439.

Usui A, Kato K, Abe T: S-100_{ao} protein in blood and urine during open heart-surgery. Clin Chem 1989; 35: 1942-1944.

Van der Linden J, Casimir-Ahn H: When Do Cerebral Emboli Appear During Open Heart Operations? A Transcranial Doppler Study. Ann Thorac Surg 1991; 51: 237-241.

Venn G, Klinger L, Smith P: Neuropsychologic sequence of bypass twelve months after coronary artery surgery. Br Heart J 1987; 57: 565-567.

Vingerhoets G, Van Nooten G, Vermassen F, De Soete G, Jannes C: Short-term and long-term neuropsychological consequences of cardiac surgery with extracorporeal circulation. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 424-431.

Volpe JJ: Intracranial hemorrhage: subdural, primary subarachnoid, intracerebellar, intraventricular (term infant) and miscellaneous. *Neurology of the newborn*. W. B. Saunders 1995; 211-463.

Waaben J, Sorensen HR, Andersen ULS, Gefke K, Lund J, Aggestrup S: Arterial line filtration protects brain microcirculation during cardiopulmonary bypass in the pig. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1030-1035.

Walzer T, Herrmann M, Wallesch CW: Neuropsychological disorders after coronary bypass surgery: *J Neurol Neurosurg Psych* 1997; 62: 644-648.

Wandschneider W, Thalmann M, Trampitsch E, Ziervogel G, Kobinia G: Off-pump coronary bypass operations significantly reduce S100 release: an indicator for less cerebral damage? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1577-1579.

Weitkemper HH: Von Galen bis Barnard- Ein kurzer historischer Rückblick auf die Geschichte der Kardiochirurgie. *Pro Mecom-Verlag Hamburg* 1994; 4: 12-14.

Werner C, Kochs E, Dietz B, Schulte am Esch J: Der Einfluß von positiv endexpiratorischem Druck auf die Blutflußgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien unter Allgemeinanästhesie. *Anästh Intensivther Notfallmed* 1990; 25: 331-334.

Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Oeveren W, Bhatnagar NK, Brown S, Halligan PW: Is There A Relationship Between Serum S-100 β Protein And Neuropsychologic Dysfunction After Cardiopulmonary Bypass? *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 132-137.

Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E: Serum S100 Protein: A Potential Marker for Cerebral Events During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 88-92.

Widder B: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995.

Widder B: Transkranielle Doppler-Sonographie bei zerebrovaskulären Erkrankungen. Springer-Verlag Berlin 1987.

Willcox TW, Mitchel SJ, Gorman DF: Venous air in the bypass circuit: A source of arterial line emboli exacerbated by vacuum-assisted drainage. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1285-1289.

Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchugar MS, Roach GW, Newman MF: Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a group at extraordinary risk. *Stroke* 1999; 30: 514-522.

6 ANHANG

6.I Liste der verwendeten Abkürzungen

α	Einfallswinkel des Ultraschalls
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
%	Prozent
''	Zoll
<	kleiner
\geq	größer gleich
ACB	aorto-koronarer Bypass
ACT	activated clotting time
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
AZV	Atemzugvolumen
bzw.	beziehungsweise
C	Geschwindigkeit des Ultraschalls im Gewebe
CBF	zerebraler Blutfluß
cm	Zentimeter
cm^2	Quadratzentimeter
CO_2	Kohlendioxid
cos	Cosinus
CPB	kardio-pulmonaler Bypass
DAT	Digital Audio Tape
db	Dezibel
DBT	dynamic bubble trap = dynamische Luftfalle

dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	extrakorporale Zirkulation
F	gesendete Schallfrequenz des Ultraschalls
F'	empfangene Schallfrequenz des Ultraschalls
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
g	Gramm
h	Stunde
Hb	deoxygeniertes Hämoglobin
HI	Herzindex
HITS= MES	high intensity transient signals = mikroembolische Signale
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
I.E.	internationale Einheiten
J	Jahre
KD	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m	männlich
MABP	mittlerer arterieller Blutdruck
mbar	Millibar
MCA	Arteria cerebri media

MES= HITS	mikroembolische Signale = high intensity transient signals
m ²	Quadratmeter
μg	Mikrogramm
μm	Mikrometer
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
m/s	Meter pro Sekunde
mval	Millival
mW	Milliwatt
MZP	Meßzeitpunkt
Nr.	Patientennummer
NTG	Glyceroltrinitrat
o.	oder
PA	Pulmonalarterie
paCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
paO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PCWP	Lungenkapillarverschlußdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pH	negativ dekadischer Logarithmus der H ₃ O ⁺ -Ionen-Konzentration
PI	Pulsatilitätsindex
PSY	psychiatrischer Kurzbefund

s	Sekunde
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SKT	Syndrom-Kurztest
S _v O ₂	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TCD	transkranielle Doppler-Sonographie
TIVA	totale intravenöse Narkose
u.	und
V	Geschwindigkeit der Erythrozyten im Blut
V _d -MCA	diastolische Spitzengeschwindigkeit der Arteria cerebri media
V _m -MCA	mittlere Geschwindigkeit der Arteria cerebri media
V _s -MCA	systolische Spitzengeschwindigkeit der Arteria cerebri media
w	weiblich
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentralvenöser Katheter

6.2 Tabellen

Nr.	Gruppe	MABP ₁	MABP ₂	MABP ₃	MABP ₄
1	Plazebo	54	24	29	69
2	DBT	75	44	61	74
3	DBT	60	43	64	66
4	Plazebo	114	59	75	65
5	DBT	61	47	52	71
6	Plazebo	106	46	62	80
7	Plazebo	89	28	40	87
8	Plazebo	65	46	32	67
9	Plazebo	71	41	48	66
10	Plazebo	97	30	34	76
11	Plazebo	76	38	41	68
12	DBT	82	34	23	61
13	DBT	80	33	29	84
14	DBT	90	41	53	58
15	DBT	92	33	72	79
16	DBT	88	46	62	92
17	DBT	79	53	83	55
18	DBT	75	38	42	59
19	Plazebo	104	32	47	75
20	DBT	85	29	31	93
21	DBT	69	29	29	61
22	Plazebo	65	48	82	63
23	DBT	119	57	56	72
24	DBT	61	29	35	69
25	Plazebo	99	31	31	78
26	Plazebo	71	38	34	55
27	DBT	85	32	38	81
28	DBT	62	34	29	64
29	Plazebo	77	44	33	66
30	DBT	81	50	55	83
31	Plazebo	69	39	34	55
32	Plazebo	103	58	64	58
33	Plazebo	79	56	65	57
34	Plazebo	107	40	47	66
35	DBT	76	35	-	82
36	Plazebo	81	54	41	62
37	DBT	94	56	49	74
38	Plazebo	57	58	42	68
39	Plazebo	70	43	50	68
40	DBT	63	35	35	71
41	Plazebo	71	38	74	66
42	DBT	48	51	36	70
43	DBT	109	54	70	83
44	Plazebo	94	48	54	76
45	Plazebo	78	66	48	78
46	DBT	63	29	53	59
47	DBT	78	54	54	70
48	DBT	77	33	48	59
49	Plazebo	65	37	42	60

Tabelle 2: Mittlere arterielle Blutdruckwerte (MABP, mmHg) aller Patienten zu den vier Meßzeiträumen: 1= vor HLM, 2= nach HLM-Beginn, 3= vor HLM-Ende, 4= nach HLM.

Nr.	Gruppe	Hb ₁	Hb ₂	Hb ₃	Hb ₄
1	Plazebo	11,3	7,5	8,2	9,3
2	DET	12	7,2	7,8	8,9
3	DET	13,3	8,2	8,7	10,6
4	Plazebo	10,9	6,7	6,7	7,8
5	DET	10,9	7,7	8,6	10,0
6	Plazebo	11,3	6,7	7,3	8,0
7	Plazebo	12,8	7,7	7,2	9,4
8	Plazebo	12,5	8,4	9,2	9,2
9	Plazebo	13,5	7,1	7,1	8,8
10	Plazebo	11,6	8,2	9,5	9,4
11	Plazebo	12,0	6,8	7,4	8,8
12	DET	12,9	7,3	9,0	8,9
13	DET	13,6	7,8	8,9	11,8
14	DET	12,0	7,9	10,2	9,2
15	DET	12,1	6,9	7,8	10,0
16	DET	12,8	--	7,9	8,9
17	DET	10,6	6,5	7,8	8,1
18	DET	15,0	9,1	9,1	12,5
19	Plazebo	12,3	6,5	6,9	8,3
20	DET	12,6	7,0	8,1	9,2
21	DET	13,4	7,3	7,6	9,9
22	Plazebo	11,0	6,2	7,6	9,8
23	DET	10,9	7,1	7,5	8,6
24	DET	9,5	6,1	7,0	9,1
25	Plazebo	12,6	7,4	8,7	8,8
26	Plazebo	12,8	9,7	9,6	10,3
27	DET	12,7	7,2	8,1	10,0
28	DET	12,9	6,8	7,6	9,9
29	Plazebo	14,4	9,0	9,9	10,3
30	DET	12,0	6,5	6,8	9,3
31	Plazebo	13,6	8,3	8,4	12,4
32	Plazebo	11,6	6,4	7,2	9,0
33	Plazebo	13,5	8,3	8,6	8,9
34	Plazebo	10,3	6,8	7,4	8,3
35	DET	13,0	7,9	--	8,8
36	Plazebo	12,1	7,3	8,6	9,0
37	DET	10,9	7,7	8,8	9,5
38	Plazebo	14,0	8,2	9,0	10,3
39	Plazebo	12,5	6,6	7,4	8,4
40	DET	12,7	8,2	7,7	10,3
41	Plazebo	12,4	10,6	9,0	10,5
42	DET	13,6	7,2	7,8	9,7
43	DET	12,6	7,1	7,9	9,9
44	Plazebo	13,8	8,3	8,7	10,7
45	Plazebo	9,8	6,5	8,8	9,1
46	DET	13,5	6,1	6,7	8,6
47	DET	11,1	6,7	7,4	7,7
48	DET	11,0	6,4	6,9	10,5
49	Plazebo	12,0	7,4	9,4	8,7

Tabelle 3: Hämoglobinwerte (Hb, g/dl) aller Patienten zu den vier Meßzeitpunkten: 1= vor HLM, 2= nach HLM-Beginn, 3= vor HLM-Ende, 4= nach HLM.

Nr.	Gruppe	paCO ₂ 1	PaCO ₂ 2	PaCO ₂ 3	PaCO ₂ 4
1	Plazebo	34	43	35	36
2	DET	36	41	36	40
3	DET	40	43	33	40
4	Plazebo	31	49	34	37
5	DET	43	42	28	39
6	Plazebo	36	48	33	36
7	Plazebo	35	41	43	43
8	Plazebo	36	50	44	44
9	Plazebo	36	50	39	56
10	Plazebo	36	42	46	40
11	Plazebo	41	49	37	39
12	DET	36	44	46	35
13	DET	31	41	47	38
14	DET	28	38	39	31
15	DET	29	49	36	38
16	DET	31	--	37	42
17	DET	30	42	38	36
18	DET	38	48	42	36
19	Plazebo	31	40	40	38
20	DET	30	47	40	35
21	DET	35	42	35	37
22	Plazebo	40	52	26	39
23	DET	36	39	35	37
24	DET	34	46	36	36
25	Plazebo	41	45	43	41
26	Plazebo	40	43	42	36
27	DET	33	44	42	39
28	DET	33	42	41	39
29	Plazebo	39	41	33	33
30	DET	33	43	39	37
31	Plazebo	33	50	42	35
32	Plazebo	34	42	34	37
33	Plazebo	37	47	42	41
34	Plazebo	34	48	38	40
35	DET	35	52	--	41
36	Plazebo	33	48	40	42
37	DET	31	42	44	36
38	Plazebo	37	44	40	35
39	Plazebo	47	51	41	48
40	DET	36	45	39	38
41	Plazebo	32	39	40	40
42	DET	50	48	37	52
43	DET	32	45	36	39
44	Plazebo	39	39	30	37
45	Plazebo	30	39	38	35
46	DET	34	48	35	35
47	DET	38	44	35	42
48	DET	31	44	32	50
49	Plazebo	32	43	37	35

Tabelle 4: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂, mmHg) aller Patienten zu den vier Meßzeitpunkten: 1=vor HLM, 2=nach HLM-Beginn, 3=vor HLM-Ende, 4=nach HLM.

Nr.	Gruppe	PaO _{2 1}	PaO _{2 2}	PaO _{2 3}	PaO _{2 4}
1	Plazebo	130	267	258	203
2	DET	477	217	318	113
3	DET	352	250	293	209
4	Plazebo	202	627	302	185
5	DET	237	242	242	218
6	Plazebo	190	235	119	172
7	Plazebo	167	232	381	393
8	Plazebo	179	228	181	268
9	Plazebo	324	209	140	228
10	Plazebo	181	431	211	81
11	Plazebo	212	334	162	368
12	DET	452	186	250	270
13	DET	239	340	218	129
14	DET	219	241	176	81
15	DET	411	368	306	148
16	DET	283	--	333	390
17	DET	242	259	83	256
18	DET	233	234	192	150
19	Plazebo	198	276	205	136
20	DET	201	474	295	140
21	DET	167	264	345	105
22	Plazebo	262	216	212	430
23	DET	463	178	370	324
24	DET	114	174	96	142
25	Plazebo	244	220	207	368
26	Plazebo	145	273	310	153
27	DET	138	183	250	123
28	DET	202	235	227	128
29	Plazebo	233	217	214	109
30	DET	264	211	107	177
31	Plazebo	216	214	277	327
32	Plazebo	147	356	210	260
33	Plazebo	138	295	161	154
34	Plazebo	120	265	313	154
35	DET	341	253	--	181
36	Plazebo	86	274	222	111
37	DET	375	276	277	232
38	Plazebo	359	297	317	98
39	Plazebo	449	232	302	302
40	DET	106	301	187	155
41	Plazebo	247	220	178	77
42	DET	286	381	129	100
43	DET	213	260	178	92
44	Plazebo	205	293	345	155
45	Plazebo	305	407	108	438
46	DET	288	78	115	385
47	DET	355	280	346	135
48	DET	158	203	117	139
49	Plazebo	187	145	364	194

Tabelle 5: Arterieller Sauerstoffpartialdruck paO_2 , mmHg/ aller Patienten zu den vier Meßzeitpunkten: 1= vor HLM, 2= nach HLM-Beginn, 3= vor HLM-Ende, 4= nach HLM.

Nr.	Gruppe	pH ₁	pH ₂	pH ₃	pH ₄
1	Plazebo	7,46	7,43	7,5	7,47
2	DET	7,47	7,43	7,46	7,41
3	DET	7,36	7,39	7,46	7,37
4	Plazebo	7,51	7,37	7,47	7,42
5	DET	7,38	7,45	7,56	7,45
6	Plazebo	7,43	7,36	7,47	7,44
7	Plazebo	7,42	7,40	7,33	7,35
8	Plazebo	7,45	7,33	7,37	7,39
9	Plazebo	7,41	7,32	7,43	7,27
10	Plazebo	7,45	7,43	7,36	7,42
11	Plazebo	7,41	7,36	7,46	7,40
12	DET	7,45	7,41	7,38	7,47
13	DET	7,48	7,41	7,35	7,42
14	DET	7,52	7,44	7,40	7,52
15	DET	7,51	7,28	7,38	7,40
16	DET	7,47	--	7,45	7,36
17	DET	7,51	7,41	7,46	7,46
18	DET	7,42	7,38	7,37	7,41
19	Plazebo	7,50	7,41	7,42	7,41
20	DET	7,52	7,39	7,37	7,44
21	DET	7,47	7,43	7,49	7,44
22	Plazebo	7,38	7,36	7,55	7,41
23	DET	7,46	7,46	7,46	7,44
24	DET	7,47	7,42	7,46	7,46
25	Plazebo	7,41	7,39	7,36	7,38
26	Plazebo	7,41	7,40	7,39	7,41
27	DET	7,46	7,35	7,40	7,42
28	DET	7,43	7,38	7,35	7,36
29	Plazebo	7,42	7,41	7,43	7,45
30	DET	7,46	7,41	7,40	7,43
31	Plazebo	7,43	7,29	7,32	7,33
32	Plazebo	7,48	7,42	7,52	7,46
33	Plazebo	7,40	7,38	7,39	7,39
34	Plazebo	7,46	7,35	7,40	7,39
35	DET	7,43	7,34	--	7,38
36	Plazebo	7,46	7,36	7,36	7,39
37	DET	7,46	7,42	7,36	7,43
38	Plazebo	7,43	7,38	7,38	7,44
39	Plazebo	7,36	7,36	7,42	7,34
40	DET	7,40	7,42	7,41	7,40
41	Plazebo	7,46	7,37	7,42	7,39
42	DET	7,31	7,37	7,49	7,33
43	DET	7,48	7,41	7,48	7,42
44	Plazebo	7,42	7,44	7,52	7,43
45	Plazebo	7,50	7,42	7,40	7,42
46	DET	7,44	7,35	7,46	7,42
47	DET	7,37	7,34	7,42	7,36
48	DET	7,45	7,41	7,49	7,28
49	Plazebo	7,43	7,40	7,40	7,43

Tabelle 6: pH-Werte aller Patienten zu den vier Meßzeitpunkten 1= vor HLM, 2= nach HLM-Beginn, 3= vor HLM-Ende, 4= nach HLM.

Nr.	Gruppe	SaO ₂ 1	SaO ₂ 2	SaO ₂ 3	SaO ₂ 4
1	Plazebo	99	100	100	100
2	DBT	99	99	99	99
3	DBT	99	99	100	100
4	Plazebo	100	100	99	100
5	DBT	100	100	100	100
6	Plazebo	99	99	100	100
7	Plazebo	100	100	100	100
8	Plazebo	98	98	98	98
9	Plazebo	100	100	100	100
10	Plazebo	100	99	99	98
11	Plazebo	100	100	100	100
12	DBT	100	100	100	100
13	DBT	100	100	100	97
14	DBT	100	100	100	99
15	DBT	100	100	100	100
16	DBT	100	--	100	100
17	DBT	100	99	99	100
18	DBT	100	99	100	99
19	Plazebo	99	100	99	99
20	DBT	100	100	100	99
21	DBT	100	100	100	99
22	Plazebo	100	100	100	100
23	DBT	100	100	100	100
24	DBT	99	100	99	99
25	Plazebo	99	100	100	100
26	Plazebo	99	100	95	99
27	DBT	100	100	100	99
28	DBT	100	100	100	100
29	Plazebo	100	100	100	99
30	DBT	99	99	99	99
31	Plazebo	99	100	100	99
32	Plazebo	100	100	100	100
33	Plazebo	100	100	100	100
34	Plazebo	99	99	100	100
35	DBT	100	100	--	100
36	Plazebo	98	100	100	99
37	DBT	100	100	100	100
38	Plazebo	100	100	100	98
39	Plazebo	100	100	100	100
40	DBT	99	99	100	99
41	Plazebo	100	100	100	97
42	DBT	99	99	100	100
43	DBT	99	100	99	100
44	Plazebo	99	100	100	99
45	Plazebo	100	100	99	100
46	DBT	100	98	100	100
47	DBT	100	100	100	100
48	DBT	99	99	99	98
49	Plazebo	100	100	100	100

Tabelle 7: Arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂, %) aller Patienten zu den vier Meßzeitpunkten: 1= vor HLM, 2= nach HLM-Beginn, 3= vor HLM-Ende, 4= nach HLM.

Nr.	Gruppe	$S_{\text{vO}_2 1}$	$S_{\text{vO}_2 2}$	$S_{\text{vO}_2 3}$	$S_{\text{vO}_2 4}$
1	Plazebo	77	88	69	85
2	DBT	79	76	67	89
3	DBT	82	85	78	81
4	Plazebo	77	94	72	88
5	DBT	85	93	77	79
6	Plazebo	83	89	73	71
7	Plazebo	78	84	58	72
8	Plazebo	76	89	69	78
9	Plazebo	78	88	84	85
10	Plazebo	85	91	71	79
11	Plazebo	82	85	82	85
12	DBT	83	90	70	79
13	DBT	88	88	66	82
14	DBT	85	86	77	88
15	DBT	88	87	75	81
16	DBT	87	--	70	87
17	DBT	77	85	70	78
18	DBT	82	88	86	86
19	Plazebo	86	75	62	81
20	DBT	75	84	66	71
21	DBT	85	93	75	78
22	Plazebo	78	92	70	76
23	DBT	80	86	81	80
24	DBT	76	84	79	82
25	Plazebo	82	82	70	80
26	Plazebo	79	80	73	79
27	DBT	80	81	72	82
28	DBT	76	80	70	75
29	Plazebo	81	85	78	77
30	DBT	80	86	81	81
31	Plazebo	84	84	72	82
32	Plazebo	82	98	75	85
33	Plazebo	77	91	71	77
34	Plazebo	75	83	73	77
35	DBT	88	82	--	83
36	Plazebo	79	84	64	76
37	DBT	80	90	69	84
38	Plazebo	84	84	73	83
39	Plazebo	81	80	70	78
40	DBT	81	86	85	83
41	Plazebo	76	86	85	76
42	DBT	85	87	76	78
43	DBT	81	80	79	74
44	Plazebo	82	87	79	82
45	Plazebo	89	73	71	89
46	DBT	77	77	69	92
47	DBT	80	86	70	73
48	DBT	77	87	68	81
49	Plazebo	77	84	72	82

Tabelle 8: Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (S_{vO_2} , %) aller Patienten zu den vier Meßzeitpunkten: 1= vor HLM, 2= nach HLM-Beginn, 3= vor HLM-Ende, 4= nach HLM.

Nr.	Gruppe	V _m -MCA ₁	V _m -MCA ₂	V _m -MCA ₃	V _m -MCA ₄
1	Plazebo	28	19	22	28
2	DBT	28	33,5	36,5	25
3	DBT	21,5	29,5	27	32
4	Plazebo	22	23	25	29
5	DBT	23	31	37	39
6	Plazebo	16,5	24,5	30	24
7	Plazebo	29,5	21	43	40
8	Plazebo	27	32,5	38	32
9	Plazebo	18,5	26,5	21	24
10	Plazebo	14,5	24	27,5	27
11	Plazebo	25	28,5	28	25,5
12	DBT	16,5	25,5	25,5	23
13	DBT	19	24	28,5	22,5
14	DBT	21	32	44,5	40
15	DBT	24,5	32,5	35	30,5
16	DBT	16	25	34	28,5
17	DBT	18,5	37	41,5	30
18	DBT	20	24	27,5	28,5
19	Plazebo	18,5	20,5	24	29,5
20	DBT	19	22	27	24
21	DBT	11,5	18	20	24,5
22	Plazebo	22	21	25	23
23	DBT	24	26	32	28
24	DBT	23	18,5	18,5	17
25	Plazebo	17,5	24	35	43
26	Plazebo	24,5	34,5	35	31
27	DBT	21	22,5	27,5	25
28	DBT	29	32	30	28,5
29	Plazebo	13,5	21	24,5	22,5
30	DBT	21,5	34,5	35	29
31	Plazebo	37	36,5	34	30
32	Plazebo	32	29,5	31	30,5
33	Plazebo	19	25	27	21
34	Plazebo	20	32	32,5	22,5
35	DBT	21	27	29	33,5
36	Plazebo	32	40	50	33,5
37	DBT	14,5	22	30,5	23
38	Plazebo	19,5	25	33,5	27,5
39	Plazebo	28,5	22,5	33	38,5
40	DBT	15	30	28	20
41	Plazebo	28,5	33,5	25	40,5
42	DBT	25,5	40,5	27	58
43	DBT	25,5	26,5	25	28,5
44	Plazebo	17,5	21	25	32,5
45	Plazebo	20	19	29,5	25,5
46	DBT	17,5	31	36	31
47	DBT	29,5	29,5	31,5	33
48	DBT	44	36,5	48,5	44,5
49	Plazebo	35,5	49	55,5	45

Tabelle 10: Mittelwerte der Blutflußgeschwindigkeit (V_m-MCA, cm/s) in der Arteria cerebri media aller Patienten zu den vier Meßzeiträumen: 1= vor HLM, 2= nach HLM-Beginn, 3= vor HLM-Ende, 4= nach HLM.

Nr.	Gruppe	MES gesamt	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4
1	Plazebo	48	56	9	8	2
2	DET	26	1	2	3	4
3	DET	70	11	3	3	20
4	Plazebo	56	9	8	2	17
5	DET	24	20	2	0	2
6	Plazebo	63	7	3	0	15
7	Plazebo	109	14	15	5	25
8	Plazebo	113	14	16	12	7
9	Plazebo	35	0	14	0	1
10	Plazebo	60	14	2	15	10
11	Plazebo	59	2	19	0	4
12	DET	114	1	0	0	60
13	DET	31	0	1	2	13
14	DET	114	11	6	2	39
15	DET	29	1	5	7	6
16	DET	20	1	1	1	2
17	DET	112	3	17	1	7
18	DET	74	5	25	1	11
19	Plazebo	36	3	7	3	7
20	DET	22	2	4	2	8
21	DET	39	2	4	10	9
22	Plazebo	96	21	45	2	28
23	DET	22	0	0	0	7
24	DET	90	1	7	8	51
25	Plazebo	166	18	31	20	20
26	Plazebo	66	6	11	3	9
27	DET	69	8	1	0	23
28	DET	90	29	9	5	0
29	Plazebo	91	20	17	8	15
30	DET	138	8	19	3	43
31	Plazebo	141	16	38	2	12
32	Plazebo	255	34	25	7	18
33	Plazebo	147	20	30	17	31
34	Plazebo	61	3	20	1	13
35	DET	21	3	1	2	0
36	Plazebo	174	19	58	1	4
37	DET	50	6	14	1	6
38	Plazebo	63	12	14	0	7
39	Plazebo	239	52	71	9	23
40	DET	25	4	3	2	5
41	Plazebo	87	20	14	1	0
42	DET	60	4	17	3	14
43	DET	24	5	4	1	5
44	Plazebo	59	5	6	15	4
45	Plazebo	419	21	143	7	74
46	DET	40	0	9	0	3
47	DET	35	5	2	0	0
48	DET	47	11	11	0	1
49	Plazebo	196	53	6	5	30

Table 11: Gesamtzahl der Mikroembolisationen sowie deren Anzahl in den vier Untersuchungszeiträumen aller Patienten. MES 1= HLM-Beginn - „Aorta zu“, MES 2= „Aorta zu“ - „Wärmen“, MES 3= „Wärmen“ - „Aorta auf“, MES 4= „Aorta auf“ - HLM-Ende.

Nr.	Gruppe	ECC-Zeit	Ao-Okkl.-Zeit	HLM-Fluß	min. Temp.	art. Bypasses	ven. Bypasses
1	Plazebo	53	33	5,31	26	1	2
2	DBT	68	51	4,19	27,2	2	1
3	DBT	78	49	4,69	25,5	1	3
4	Plazebo	74	44	4,36	26,4	1	3
5	DBT	71	37	3,95	26	1	2
6	Plazebo	87	50	4,3	25,4	1	4
7	Plazebo	83	56	3,89	26,6	1	3
8	Plazebo	100	57	4,86	27,2	2	3
9	Plazebo	67	46	4,34	27,8	2	2
10	Plazebo	92	50	4,44	27,8	1	3
11	Plazebo	74	47	4,06	27,5	1	3
12	DBT	78	32	4,53	27,4	1	2
13	DBT	85	55	4,22	26,6	2	2
14	DBT	110	61	4,31	31	3	1
15	DBT	59	36	4,8	26,5	1	2
16	DBT	61	38	4,56	27	1	1
17	DBT	64	37	4,21	28,6	1	2
18	DBT	87	61	4,49	27	3	1
19	Plazebo	62	38	4,24	27,2	2	1
20	DBT	86	50	4,23	27,7	2	2
21	DBT	62	38	4,42	27,6	1	2
22	Plazebo	96	67	3,89	25	3	2
23	DBT	59	42	4,64	26,7	1	2
24	DBT	94	54	4,13	25,3	0	3
25	Plazebo	71	54	4,13	25,9	3	0
26	Plazebo	48	29	4,15	29	1	1
27	DBT	86	51	4,89	28,1	1	2
28	DBT	76	50	5,06	27,6	1	1
29	Plazebo	86	56	4,24	28,3	1	3
30	DBT	60	42	5,01	26,2	1	3
31	Plazebo	103	72	4,45	32	3	2
32	Plazebo	58	39	4,45	26,1	1	1
33	Plazebo	51	27	4,3	27,1	0	3
34	Plazebo	116	84	4,47	26,2	2	2
35	DBT	37	21	4,46	25,7	1	0
36	Plazebo	139	89	4,38	25,7	3	1
37	DBT	92	51	4,08	26,2	0	4
38	Plazebo	80	47	4,39	26,6	1	3
39	Plazebo	60	36	4,37	26	2	0
40	DBT	75	60	4,3	25,1	2	1
41	Plazebo	72	59	4,38	25,8	3	0
42	DBT	60	44	4,03	27,2	1	2
43	DBT	73	49	4,55	26	2	1
44	Plazebo	68	40	4,03	27,1	1	3
45	Plazebo	104	77	3,73	25	2	3
46	DBT	59	39	3,79	26,1	1	2
47	DBT	44	30	3,79	28,1	1	1
48	DBT	51	31	3,97	27,4	2	1
49	Plazebo	119	70	4,45	28,6	3	1

Tabelle 13: HLM-Daten aller Patienten: Zeit der extrakorporalen Zirkulation (ECC-Zeit, min), Zeit der Aortenokklusion (Ao-Okkl.-Zeit, min), mittlerer HLM-Fluß (HLM-Fluß, cm/s), minimale Temperatur an der HLM (min. Temp., °C), Zahl der arteriellen (art. Bypasses) und der venösen (ven. Bypasses) Bypasses.

Nr.	Gruppe	Bläschen vor	Bläschen nach
1	Plazebo	4080	1905
2	DBT	2850	186
3	DBT	1044	222
4	Plazebo	1163	713
5	DBT	2418	665
6	Plazebo	2085	1315
7	Plazebo	1029	505
8	Plazebo	1634	985
9	Plazebo	1258	976
10	Plazebo	6114	3111
11	Plazebo	950	829
12	DBT	4119	658
13	DBT	810	117
14	DBT	5662	1386
15	DBT	1735	553
16	DBT	1711	685
17	DBT	4288	1397
18	DBT	3457	790
19	Plazebo	--	1045
20	DBT	16442	438
21	DBT	2069	521
22	Plazebo	3512	3243
23	DBT	415	77
24	DBT	1314	397
25	Plazebo	1107	1389
26	Plazebo	1468	1379
27	DBT	--	--
28	DBT	3328	1627
29	Plazebo	1413	1067
30	DBT	1565	369
31	Plazebo	2090	924
32	Plazebo	4934	2837
33	Plazebo	612	300
34	Plazebo	1433	1132
35	DBT	983	96
36	Plazebo	--	--
37	DBT	1259	264
38	Plazebo	1866	1247
39	Plazebo	2469	2148
40	DBT	1042	355
41	Plazebo	1540	913
42	DBT	1799	188
43	DBT	2043	154
44	Plazebo	453	400
45	Plazebo	2453	174
46	DBT	2176	517
47	DBT	3956	357
48	DBT	1324	459
49	Plazebo	1666	1593

Tabelle 14: Anzahl der Mikroluftbläschen aller Patienten in der arteriellen Linie der HLM vor/nach Plazebo/DBT.

Nr.	Gruppe	S-100 β 1	S-100 β 2	S-100 β 3	S-100 β 4	S-100 β 5
1	Plazebo	0	0,265	0	0	0
2	DBT	0	0,39	0	0	0
3	DBT	0	0,36	0	0	0
4	Plazebo	0	1,7	0,575	0,47	0,265
5	DBT	0	0,665	0	0	0,19
6	Plazebo	0	0,27	0	0	0
7	Plazebo	0	0,235	0	0	0
8	Plazebo	0	0,395	0,2	0	0
9	Plazebo	0	1,07	0,385	0,24	0,185
10	Plazebo	0	0,365	0	0	0
11	Plazebo	0	0,435	0	0	0
12	DBT	0	0,795	0,24	0,245	0
13	DBT	0	0,49	0,23	0	0
14	DBT	--	--	--	--	--
15	DBT	0	0,745	0	0	0
16	DBT	0	0,225	0	0	0
17	DBT	0	0,675	0	0	0
18	DBT	0	0,215	0	0	0
19	Plazebo	0	0,3	0	0,75	0
20	DBT	0	0,595	0,22	0	0
21	DBT	0	0,365	0	0	0
22	Plazebo	0	0,205	0	0	0
23	DBT	0	0,305	0	0	0
24	DBT	0	1,255	--	0,315	0,3
25	Plazebo	0	0,43	0	0	0
26	Plazebo	0	0,285	0,21	0,23	0
27	DBT	0	0,2	--	0	--
28	DBT	0	0,375	0	0	0
29	Plazebo	0	0,3	0	0	0
30	DBT	0	0,295	0	0	0
31	Plazebo	0	0,43	0,24	0,215	0
32	Plazebo	0	0,815	0,32	0,25	0,24
33	Plazebo	0,21	0,415	0,21	0,21	0,2
34	Plazebo	0	0,475	0,26	0,24	0,22
35	DBT	0	0,2	0	0	0
36	Plazebo	0	0,495	0	0	0
37	DBT	0	0,485	0,21	0	0
38	Plazebo	0	0,665	0,31	0,89	0
39	Plazebo	0	0,26	0	0	0
40	DBT	0	0,525	0,235	0	0
41	Plazebo	--	--	--	--	--
42	DBT	0	0,5	0	0	0,27
43	DBT	0	0,275	0	0	0
44	Plazebo	0	0,495	0,225	0,22	0
45	Plazebo	0	0,86	0,345	0,31	0,25
46	DBT	0	--	--	--	--
47	DBT	0	--	--	--	--
48	DBT	0	0,595	0	0	0
49	Plazebo	0	0,39	0,2	0,2	0

Tabelle 15: Protein S-100 β -Werte aller Patienten zu den vier Meßzeitpunkten: S-100 β 1= 1 Tag präoperativ, S-100 β 2= nach der Operation, S-100 β 3= 6 Stunden postoperativ, S-100 β 4= 48 Stunden postoperativ, S-100 β 5= 7. Tag postoperativ.

6.3 Quellen der Bilddokumente

- Abbildung 1: *Dr. John Gibbon (1903-1973) „Vater“ der Herz-Lungen-Maschine.*
Aus: Shumaker HB: A Dream of the Heart: The Life of John H. Gibbon, Jr., Father of the Heart-Lung-Machine. Fithian-Press Santa Barbara, 1999.
- Abbildung 2: *Dr. Gibbon mit seiner Herz-Lungen-Maschine.*
Aus: Weitkemper HH: Von Galen bis Barnard- Ein kurzer historischer Rückblick auf die Geschichte der Kardiochirurgie. Pro Me Com-Verlag Hamburg, 1994.
- Abbildung 4: *Funktionsweise einer „gepulsten“ Doppler-Sonde. Ein einzelnes Gefäß kann selektiv durch Veränderung des Zeitintervalls beschallt werden. F = gesendete Schallfrequenz des Ultraschalls, F' = empfangene Schallfrequenz des Ultraschalls.*
Aus: Kaps M: Extra- und intrakranielle Farbduplexsonographie. Springer-Verlag Berlin, 1994.
- Abbildung 5: *Darstellung der intrakraniellen Arterien (Circulus Willisii). Temporale Zugangswege der Arteria cerebri media. Es wird zwischen vorderem Fenster (VF), mittlerem Fenster (MF) und hinterem Fenster unterschieden.*
Aus: McCartney JP: Handbook of Transcranial Doppler. Springer-Press New York, 1997.
- Abbildung 6: *Temporale Zugangswege der Arteria cerebri media. Es wird zwischen vorderem Fenster (VF), mittlerem Fenster (MF) und hinterem Fenster (HF) unterschieden.*
Aus: McCartney JP: Handbook of Transcranial Doppler. Springer-Press New York, 1997.
- Abbildung 7: *Transtemporale Beschallung der Hirnbasisarterien mit Angaben der erwarteten Tiefen in mm. ACA = Arteria cerebri anterior, ICA = Arteria carotis interna, MCA = Arteria cerebri media, PCA = Arteria cerebri posterior.*
Aus: Widder B: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Springer-Verlag Berlin, 1995.
- Abbildung 11: *Integration einer dynamischen Luftfalle in den Herz-Lungen-Kreislauf. V = venöse Kanüle, A = arterielle Kanüle, HLM = Herz-Lungen-Maschine, UDM = Ultraschall-Doppler-Meßgerät.*
Aus: Urbanek P, Erhardt G, Taborski U, Schönburg M, Tiedke H, Klöve Korn WP: Dynamische Luftfalle- Methode zur Beseitigung von Luftmikrobläschen aus arteriellem Blut während extrakorporaler Zirkulation. Kardiotechnik 1999, 4: 100-102.

Abbildung 12: *Dynamische Luftfalle. 1= 3/8'' Eingangsstutzen, 2= „Schnecke“, 3= Diffusorkammer, 4= Rohr mit 3/8'' Ausgangsstutzen, 5= Mikrobäschen-Sammelstelle.*

Aus: Urbanek P, Erhardt G, Taborski U, Schönburg M, Tiedke HJ, Klövekorn WP: Dynamische Luftfalle- Methode zur Beseitigung von Luftmikrobäschen aus arteriellem Blut während extrakorporaler Zirkulation. *Kardiotechnik* 1999, 4: 100-102.

Abbildung 13: *Berechnete Bewegungen der Luftbläschen unterschiedlicher Größe (8 μm , 20 μm) in der „Schnecke“ der dynamischen Luftfalle.*

Aus: Taborski U, Urbanek P, Erhardt G, Tiedke HJ, Schönburg M, Bassler S, Wohlgemuth L, Heidinger K, Klövekorn WP: In vitro biocompatibility evaluation of the dynamic bubble trap. *Int J Artif Organs* 1999; 22: 438.

Abbildung 14: *Theoretische Effizienz der DBT bei verschiedener Größe der Luftbläschen und unterschiedlichem HLM-Fluß.*

Aus: Taborski U, Urbanek P, Erhardt G, Tiedke HJ, Schönburg M, Bassler S, Wohlgemuth L, Heidinger K, Klövekorn WP: In vitro biocompatibility evaluation of the dynamic bubble trap. *Int J Artif Organs* 1999; 22: 438.

6.4 Curriculum vitae

Name:	Angelika Mühling geb. Hopp
Geburtsdatum:	04.02.1964 als erste von 3 Töchtern
Geburtsort:	Esslingen
Eltern:	Juliana Hopp geb. Rudek, Kauffrau Peter Hopp, Kaufmann
Familienstand:	verheiratet seit dem 13.09.1996 mit PD Dr. med. habil. Jörg Mühling
Schulbildung:	1970-1975: Grundschule, Esslingen 1975-1984: Gymnasium in der Taus, Backnang 06.06.1984: Abitur
Berufsausbildung:	1985-1989: Heilpraktikerausbildung, Deutsche Paracelsus Schule, Stuttgart 10.07.1989: Heilpraktikerexamen
Hochschulstudium:	WS 1989/90-SS 1996: Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen 23.03.1992: <i>Physikum</i> 23.03.1993: 1. <i>Staatsexamen</i> 14.09.1995: 2. <i>Staatsexamen</i> 23.10.1995-22.09.1996: <i>Praktisches Jahr</i> <ul style="list-style-type: none">◆ Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen◆ Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen◆ Abteilung für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Justus-Liebig-Universität Gießen 04.11.1996: 3. <i>Staatsexamen</i>
Ärztin im Praktikum:	01.08.1997-31.01.1999: Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Approbation:	01.02.1999
Assistenzärztin:	seit dem 01.02.1999: Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin

6.5 Danksagung

Ich danke

Herrn Dr. G. Karliczek für die freundliche Überlassung des Themas wie auch für seine intensive und verständnisvolle Betreuung,

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Hempelmann für seinen wissenschaftlichen Beistand und die Vertretung vor dem Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen,

im besonderen Herrn Dr. B. Kraus für das stets vorhandene Interesse, mit welchem er mich bei der Durchführung der Versuche, der Datenauswertung, der Darstellung der Ergebnisse sowie mit konstruktiver Kritik ad infinitum mit außergewöhnlichem Einsatz unterstützte,

herzlich Herrn Dr. M. Schönburg für die vortreffliche chirurgisch-anästhesiologische Zusammenarbeit,

Herrn G. Erhardt für die exzellente kardiotechnische Mitarbeit,

Herrn Dr. P. Urbanek für die gute Kooperation bei der Planung und Durchführung der Studie,

Herrn Dr. U. Taborski für die Messungen der Protein S-100 β -Werte in seiner Abteilung,

den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Informatik der Universität Gießen -insbesondere Frau M. Mann und Herrn W. Pabst- für die statistische Betreuung,

allen Patienten, die sich trotz der Belastung des bevorstehenden operativen Eingriffs für diese Studie zur Verfügung gestellt haben,

inniglichst meinem Mann Jörg für alles, dessen Aufzählung den Rahmen einer jeglichen Danksagung sprengen würde, aber vornehmlich für das Adler-Auge beim Korrekturlesen sowie für das Ertragen und erträglich-Machen mancherlei Unbilden des Doktorandinnen-Alltags,

meinen Eltern inständig für die moralische Unterstützung,

besonders nachdrücklich meinen Schwestern Sybille und Susanne für die motivierenden Anrufe, welche mein Herz erwärmten,

außerdem meinen Schwiegereltern für Ihre Anteilnahme am Fortgang der Arbeit und für das unterschwellig stets vorhandene „alles wird gut!“