Veränderungen von Parametern des Hirnstoffwechsels im Liquor cerebrospinalis und Plasma während operativer Eingriffe sowie der Einfluß des Kalziumantagonisten Nimodipin auf zerebrale Ischämiemarker

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Daniela Simone Schirrmeister

aus Göppingen

Giessen 1998

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie
Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin
Leiter: Prof. Dr. Hempelmann
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Hempelmann
Gutachter: Prof. Dr. Böker

Tag der Disputation: 16.03.1999

Inhaltsangabe

1. Einleitung **1**

1.1. Schädigung des Gehirns während operativen Eingriffen 1
1.2. Die Rolle des Kalziums für die neuronale Zelle 5
1.3. Nimodipin 6
1.4. Die klinische Bedeutung der zerebralen Ischämiemarker 8
1.5. Fragestellung 11

2. Material und Methoden **12**

2.1. Patienten
2.1.1. Allgemeines 12
2.1.2. Einschlußkriterien 12
2.1.3. Ausschlußkriterien 12
2.1.4. Begleitmedikation 13
2.1.5. Einverständnis 13
2.1.6. Gruppenverteilung 14
2.2. Prüfpräparat
2.2.1. Chemie der Prüfsubstanz 14
2.2.2. Darreichungsform 14
2.2.3. Dosierung 15
2.2.4. Nebenwirkungen 15
2.2.5. Wechselwirkungen 15
2.3. Studienverlauf
2.3.1. Vorbereitungen 16
2.3.2. Probenentnahmen 17
2.3.3. Unerwünschte Ereignisse 18
2.4. Meßparameter
2.4.1. Biometrische Daten und Daten der intraoperativen Phase 19
2.4.2. Laborparameter 19
2.5. Labormethodik
2.5.1. Glukose-Bestimmung mittels Photometrie 20
2.5.2. Laktat-Bestimmung mittels Photometrie 21
2.5.4. NSE-Bestimmung mittels RIA 21
2.5.5. Hypoxanthin-Bestimmung mittels HPLC 23
2.5.6. Creatin-Kinase-Bestimmung mittels Photometrie 24

2.5.7. Pyruvat-Messung mittels Photometrie 25
2.5.9. Messung von Elektrolyten und Blutgasen 26
2.6. Statistik 27

3. Ergebnisse 28
3.1. Biometrische Daten und Daten der intraoperativen Phase 28
3.2. Laborparameter
3.2.1. Glukose im Liquor cerebrospinalis 29
3.2.2. Glukose im Plasma 30
3.2.3. Laktat im Liquor cerebrospinalis 31
3.2.4. Laktat im Plasma 32
3.2.5. Pyruvat im Liquor cerebrospinalis 33
3.2.6. Laktat/Pyruvat-Quotient im Liquor cerebrospinalis 34
3.2.7. NSE im Liquor cerebrospinalis 35
3.2.8. NSE im Serum 36
3.2.9. Hypoxanthin im Liquor cerebrospinalis 37
3.2.10. Creatin-Kinase im Liquor cerebrospinalis 38
3.2.11. Natrium im Liquor cerebrospinalis 39
3.2.12 Natrium im venösen Blut 40
3.2.13. Kalium im Liquor cerebrospinalis 41
3.2.14. Kalium im venösen Blut 42
3.2.15. Kalzium im Liquor cerebrospinalis 43
3.2.16. Kalzium im venösen Blut 44
3.2.17. pH-Wert im Liquor cerebrospinalis 45
3.2.18. pH-Wert im venösen Blut 46
3.2.19. pCO_2 im Liquor cerebrospinalis 47
3.2.20 pCO_2 im venösen Blut 48
3.2.21. pO_2 im Liquor cerebrospinalis 49
3.2.22. pO_2 im venösen Blut 50
3.3. Komplikationen
3.3.1. Komplikationen während der Studie 51
3.3.2. Komplikationen, die zum Studienabbruch führten 52

4. Diskussion 53
4.1. Methodik 53
4.2. Neuronen-spezifische Enolase (NSE) 58
4.3. Hypoxanthin 60
4.4. Creatin-Kinase (CK) 62
4.5. Laktat 64

4.6. Pyruvat 67
4.7. Laktat/Pyruvat-Index 68
4.6. pH-Wert 69
4.7. Glukose 71
4.8. Elektrolyte 72
4.9. Blutgase 75

5. Zusammenfassung 76

6. Literaturverzeichnis 78

7. Anhang 98
7.1. Abkürzungsverzeichnis 98
7.2. Tabellen 100
7.3. Nachwort 105
7.4. Lebenslauf 106

1. Einleitung

1.1. Schädigung des Gehirns während operativer Eingriffe

Die Anzahl der operativen Eingriffe an älteren Patienten ist in den letzten Jahren ständig gestiegen. Zum einen aufgrund des seit Beginn dieses Jahrhunderts anhaltend zunehmenden Anteiles älterer Menschen in den hochzivilisierten Industrieländern, bedingt durch steigendes Lebensalter und Geburtenrückgang [114]. Und zum anderen konnte die Operationsindikation bei elektiven Eingriffen an älteren Patienten dank des sich ständig verbessernden perioperativen Managements häufiger gestellt werden. In Großbritannien war 1984 ein Viertel der operativen Patienten älter als 65 Jahre. Der Anteil der älteren Patienten bei operativen Eingriffen ist in den letzten Jahren stärker gestiegen als der Anteil jüngerer Patienten [19].

Vor allem bei diesem Patientenkollektiv sind nach größeren chirurgischen Eingriffen neurologische Defizite eine wohlbekannte postoperative Komplikation. Ein Durchgangssyndrom ist hierbei häufiger als fokale Ischämien und periphere Nervenläsionen [84, 110, 148]. In Abhängigkeit von Patientenkollektiv und Art des Eingriffes beträgt die Häufigkeit des Hirninfarktes 4-5 %, während die des Durchgangssyndroms mit 7-40 % der chirurgischen Eingriffe an Patienten nach dem 60. Lebensjahr [11, 14, 20, 32, 84, 110, 127, 143, 185] angegeben wird. Hierbei sind leichte bis mittelschwere Störungen bei weitem in der Überzahl [89, 110, 161]. Laut Statistik kommt nur ein schweres Durchgangssyndrom auf 1600 Operationen [108].

Das Durchgangssyndrom wird definiert als Erscheinungsform einer symptomatischen Psychose, die fast ausnahmslos bei der Rückbildung eines pathologischen Zustandes zum Beispiel nach einer Schädigung des Gehirns im Rahmen von Intoxikation, Hypoxie oder Trauma auftritt [139].
Das klinische Erscheinungsbild ist durch eine Störung unterschiedlicher kortikaler Funktionen wie Antrieb, Affekt und Merkfähigkeit sowie formale und inhaltliche Denkstörungen in einer Vielzahl von Ausprägungen gekennzeichnet. Je nach Ausmaß der Schädigung kann die Symptomatik von Schlaflosigkeit, beeinträchtigtem Konzentrations- und Urteilsvermögen, Störungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses und Angstgefühlen bis hin zu psychischer und motorischer Unruhe, akustischen sowie visuellen Halluzinationen führen [32, 113, 130, 161]. Folglich kann durch fehlende Kooperations- und Kommunikationsfähigkeit des Patienten die optimale postoperative

Wundheilung und Pflege sowie Mobilisierung eingeschränkt sein. Das Durchgangssyndrom entwickelt sich bei 92 % der Betroffenen innerhalb der ersten sechs postoperativen Tage [130] und ist in der Regel nach wenigen Tagen nicht mehr nachweisbar, so daß nur sehr wenige Patienten von einer Dauerschädigung betroffen sind [20, 32, 90, 108, 145, 148]. Obwohl diese Phase in mehr als der Hälfte aller Fälle weniger als sieben Tage andauert [130], verzögert sie den Heilungsprozeß, verlängert den Krankenhausaufenthalt und erhöht deutlich den Bedarf an postoperativen Rehabilitationsmaßnahmen [11]. Zudem erschwert ein verlängerter Aufenthalt eines älteren Menschen im Krankenhaus die soziale Wiedereingliederung nach der Entlassung [168]. Diese Punkte stellen nicht nur für den alternden Menschen und seine Angehörigen eine enorme Belastung dar, sondern sind auch mit Blick auf die gesundheitspolitischen Veränderungen unserer Zeit ein logistisches Problem mit erheblichen Kosten.

Die Pathophysiologie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Diagnostische Verfahren wie zum Beispiel die Craniale Computertomographie (CCT) konnten keine globalen oder fokalen Schäden des Gehirns darstellen. In der Elektroencephalograpie (EEG) läßt sich zum Teil eine Verlangsamung des Grundrhythmus als Hinweis auf eine diffuse neuronale Funktionsstörung nachweisen [130]. Diese Befunde sowie das klinische Erscheinungsbild mit den Störungen unterschiedlicher kortikaler Funktionen lassen die Vermutung zu, daß es sich um eine diffuse zerebrale Schädigung handelt.
Als mögliche Ursache hierfür werden im operativen Rahmen passagere Durchblutungsstörungen oder eine diskrete Hypoxie angesehen. Kehlet [102] und Rosenberg [147, 149] konnten einen Zusammenhang zwischen postoperativ auftretenden Hypoxämien und der Entwicklung von zerebralen Dysfunktionen feststellen. Zudem steht eine präoperativ reduzierte vasomotorische Reaktivität der zerebralen Gefäße in enger Korrelation mit postoperativen Verwirrtheitszuständen [104]. Neben diesen Faktoren werden unterschiedliche Anästhesie-Verfahren, eine perioperative Medikation mit Analgetika und Anticholinergika sowie ein Medikamentenüberhang diskutiert. Zudem spielen dem Anschein nach neben einer Disposition [130] auch perioperative Elektrolytverschiebungen, Infektionen, Mikroembolien, postoperative Schmerzen, Inaktivität und sensorische Deprivation im Sinne von psychischen Hospitalismen als Auslöser eine Rolle [11, 30, 89, 90, 108, 127, 130, 132, 133, 148, 161, 173, 185]. Aus diesem Grund erscheint eine multifaktorielle Genese – eventuell auf dem Boden eines vorgeschädigten Organismus [130, 143, 166] - bei der Entstehung des Durchgangssyndroms am wahrscheinlichsten.

Bei der hauptsächlich betroffenen Patientenklientel hat sich im Alter die Leistungsbreite der unterschiedlichen Organsysteme physiologischerweise eingeschränkt und die Inzidenz von Begleiterkrankungen erhöht.

Im Alter kommt es zu morphologischen Veränderungen an den Alveolen und Bronchiolen, die zu einer Abnahme der Compliance der Lunge führen. Die Sekundenkapazität nimmt ab, während das Residualvolumen zunimmt. Es folgen respiratorische Verteilungsstörungen und damit eine Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks um 2 bis 4 mmHg pro Lebensjahrzehnt.
Physiologische Altersveränderungen am Herz-Kreislauf-System führen zu funktionellen Einschränkungen wie zum Beispiel Verminderung des Herzminutenvolumens, Abnahme des Pulsanstiegs nach Belastung und Anstieg des enddiastolischen Ventrikelvolumens. Die Sklerosierung der Aorta hat eine verminderte Windkesselfunktion und damit eine Erhöhung des diastolischen Druckes in Ruhe und während der Arbeit zur Folge [113].
Stärkere Blutverluste und Blutdruckschwankungen, die während operativer Eingriffe auftreten, können aus oben genannten Gründen durch das alternde Herz nur eingeschränkt kompensiert werden, so daß bei gleichzeitig eingeschränkter Autoregulation der Hirngefäße die Gefahr einer Minderperfusion des Gehirns besteht. Dies wirkt sich um so stärker auf die zerebrale Versorgung aus, je geringer der Sauerstoffgehalt des Blutes bei eingeschränkter Lungenfunktion ist.
Zudem verliert das alternde Gehirn an Plastizität [116], das heißt das Altern der neuronalen Zelle führt zu einer verminderten Fähigkeit die Kalziumhomöostase aufrechtzuerhalten. Aus vermehrtem Ca^{++}-Influx, verminderter Speicherfähigkeit sowie reduziertem Ca^{++}-Efflux folgen erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen, deren Folgen unter 1.2 beschrieben werden [114].

Neben diesen physiologischen Veränderungen, die zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Gehirns führen können, treten beim älteren Menschen vermehrt pathologische Veränderungen hinzu, die die Versorgungssituation des Gehirns während einer Operation noch weiter verschlechtern könnten. Diese Veränderungen betreffen alle Organe. So können zum Beispiel Herzrhythmusstörungen eine kardiale Embolie auslösen, die durch Embolisation kleinster Gefäße zu Störungen der Gewebeperfusion führen. Durch Hypoglykämie infolge eines fehlregulierten Diabetes mellitus kommt es zu einem Substratmangel im Gehirn. Jedoch können auch erhöhte Blutzuckerwerte dem Patienten bei der Mangeldurchblutung schaden, da eine Azidose aufgrund einer Ischämie verstärkt wird [53, 79]. Werden Blutverluste durch Wasser-/Elektrolyt-Substitution oder kolloidale Volumenersatzmittel ausgeglichen, muß die Entstehung einer Verdünnungsanämie beachtet werden. Durch eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion im Alter [43, 57, 113], verstärkt durch eine potentielle intraoperative Minderdurchblutung, kann es zur Anreicherung toxischer Substanzen während der Operation und damit zu einer zusätzlichen Schädigung des Gehirns kommen.

Für diffuse Schädigungen unterschiedlicher Ursachen sind die phylogenetisch jüngeren Anteile des Gehirns wie zum Beispiel der Hippocampus, die für die differenzierteren Leistungen wie Intellekt und Psyche verantwortlich sind, am sensibelsten [1, 99, 105, 113]. Erst mit fortschreitender Schädigung treten Störungen des Mittelhirns und zuletzt auch des Hirnstamms auf, die eine Beeinträchtigung der Bewußtseinslage zur Folge haben. Bei Wiedererlangung des Bewußtseins durchläuft der Patient immer eine Phase des Durchgangssyndroms [113].

Als eines der stoffwechselaktivsten Organe des Menschen besitzt das Gehirn einen ständigen Bedarf an Sauerstoff. Unter normalen Bedingungen benötigt ein wacher Mensch annähernd 3,5 ml O_2 sowie 27 µmol Glukose/100 mg Hirngewebe pro Minute bei einer durchschnittlichen Hirndurchblutung von 50 ml/100 mg Gehirn in der Minute [119]. Das bedeutet, daß bei einem Anteil von 2 % am gesamten Körpergewicht das zentrale Nervensystem insgesamt 20 % des menschlichen Sauerstoffbedarfes [51, 53] beansprucht. Das Gehirn kann Glukose und Energie in Form von zum Beispiel ATP und Phosphocreatinen speichern, es hat jedoch so gut wie keine Möglichkeit Sauerstoff zu deponieren.

Der quantitativ größte Anteil des Sauerstoffs wird vom Gehirn bei der Glukoseoxidation verbraucht. Bei normaler Durchblutung und normalem Sauerstoffverbrauch wird ausschließlich Glukose zur Energieherstellung benötigt [15, 119]. Mehr als 95 % der Glukose wird dabei aerob und circa 5 % anaerob oxidiert, dabei fallen nur sehr geringe Mengen an Laktat und Pyruvat an [162]. Bei mangelnder Sauerstoffversorgung wird in der neuronalen Zelle rasch die anaerobe Glykolyse aktiviert. Der Netto-Energiegewinn aus 1 mol Glukose beträgt bei der anaeroben Glykolyse nur etwa 8 mol ATP im Vergleich zur oxidativen Glykolyse, die 38 mol ATP erbringt [15]. Dies bedeutet, daß weniger als ein Drittel der Energie gewonnen wird. Statt dessen werden größere Mengen an Laktat produziert, die wiederum auf Kosten energiereicher Substrate entsorgt werden müssen. Unter anaeroben Bedingungen wird Pyruvat in einer durch Laktat-Dehydrogenase katalysierten Reaktion zu Laktat reduziert. So ist es ersichtlich, daß unter hypoxischen Bedingungen die anaerobe Oxidation von Glukose nicht suffizient ist. Über die Glukoseoxidation hinaus wird Sauerstoff auch zur Synthese und Metabolisierung von Neurotransmittern sowie für den Strukturstoffwechsel benötigt [51].

Eine Ischämiebedingte Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems löst einen Anstieg der Bradykinin-Konzentration im Plasma und Gewebe bis 30 Minuten nach Einsetzen der Reperfusion aus. Bradykinin erhöht die Gefäßdilatation sowie –permeabilität [94]. Sofern noch Sauerstoff vorhanden ist, wie zum Beispiel bei der inkompletten Ischämie oder nach

der Hypoxie, wird die Bildung von freien zytotoxischen Sauerstoffradikalen initiiert. Dieses kann beispielsweise durch Autooxidation von Katecholaminen, durch Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, durch Kalzium-vermittelten Metabolismus des Xanthin-haushalts oder auch in den Mitochondrien geschehen [85, 164, 196]. Die freien Radikale können wiederum das Freisetzen von exzitatorisch wirkenden Neurotransmittern vorantreiben [64]. Alle diese geschilderten Pathomechanismen können zu einer zytotoxischen und/oder vasogenen Hirndruckerhöhung führen, die in einen Circulus vitiosus mündet [53].
Der hohe und nicht reduzierbare Energiebedarf ist ein empfindlicher Faktor im Stoff-wechsel des Gehirns. Die geringen intrazellulären Energiespeicher, die den Hirnzellen zur Verfügung stehen, sind ohne ständige Zufuhr von Glukose und Sauerstoff innerhalb weniger Sekunden erschöpft. Die Hirnzellen kommen bei einer Hypoperfusion, zum Beispiel während einer Operation, in einen Energienotstand und sind rasch nicht mehr zur Aufrechterhaltung ihrer wichtigsten Funktionen fähig.

1.2. Die Kalzium-Homöostase

Kalzium ist für jede Zelle des Körpers ein essentielles divalentes Kation. Die Aufrecht-erhaltung der Kalzium-Homöostase ist für vielfältige Funktionen wichtig [182]. Vor allem aber ist Kalzium für die Neuronen von Bedeutung. Es stabilisiert die Zellmembran, hält das Ruhepotential aufrecht und ist an der De- und Repolarisation beteiligt. Zudem reguliert Kalzium verschiedene Stoffwechselwege [114] und erfüllt die Funktion eines second messengers [115, 131]. Ebenso wichtig ist die Aufrechterhaltung der Kalzium-Homöostase für die neuronale Plastizität, das heißt für Wachstum und Reparationsvorgänge der Zelle [52].

Um diese vielfältigen Aufgaben erfüllen zu können, muß die Konzentration von Kalzium in der Zelle auf einem niedrigen Niveau gehalten werden. Die Ca^{++}-Homöostase ist ein energieabhängiges Gleichgewicht, bei dem Kalzium gegen den Druckgradienten aus der Zelle befördert oder in intrazelluläre Speicher aufgenommen wird [98, 153]. Im Falle eines Versorgungsmangels mit energiereichen Substraten sind die ATP-abhängigen Ionenpumpen nicht mehr in der Lage die Elektrolyt-Homöostase aufrechtzuerhalten [98]. Neben dem mangelnden Vermögen der Zelle das intrazelluläre Kalzium hinaus zu befördern, kann eine erhöhte Membrandurchlässigkeit für Na^{+} - und Ca^{++}-Ionen durch einen umgekehrt funktionierenden Ca^{++}/Na^{+}-Antiporter und durch Interaktion von exzitatorischen Neurotransmittern (Glutamat, Asparat), die wiederum wahrscheinlich Ca^{++}-abhängig freigesetzt werden, eine wesentliche Rolle spielen [98, 114]. Dies führt zu

einem weiteren neurotoxischen Effekt [7, 44, 126, 156, 170]. Kalzium dringt in die Zelle ein und setzt dort eine Kaskade von zellzerstörenden Prozessen, zum Beispiel Aktivierung von Proteasen (Calpain, Phospholipase A und Nuklease) in Gang [82, 109, 114, 153, 170]. Phospholipide werden aus der Zellmembran gelöst und der Arachidonsäuremetabolismus wird gefördert, wodurch weitere Schäden entstehen.

Im Extrazellulärraum beträgt die Konzentration von freiem Kalzium 1,0 mmol/l, während sie in der Zelle nur 0,1 µmol/l beträgt [115]. So ist die extrazelluläre Konzentration circa 10.000 mal höher als die intrazelluläre und übt damit auf die Zelle einen sehr hohen Konzentrationsdruck aus [115, 131]. Da das Funktionieren und Überleben der Zelle unter anderem von der Kalzium-Homoöstase abhängt, sind der Zelle mehrere Möglichkeiten zur Aufrechterhaltung eines niedrigen intrazellulären Kalzium-Spiegels gegeben [26, 142, 153, 171]:

a. Kalzium-Bindungsproteine (Calmodulin)
b. Speicher im Endoplasmatischen Retikulum
c. Zellmembran-Kanäle, die weiter unterteilt werden in:
    1. „voltage-gated channels“, die sich entsprechend dem Membranpotential öffnen und schließen
    2. „transmitter-controlled channels“, bei denen die Kanalöffnung mittels eines Liganden (zum Beispiel G-Protein) erfolgt
    3. „leak channels“

Besonders bedeutend für die vorliegende Untersuchung sind die „voltage-gated channels“, die auch spannungsabhängige Kanäle genannt werden. Bekannt sind sechs Subtypen (L-, T-, N-, P-, Q- und R-Typ) [39, 76]. Der L-Typ ist in weitere 5 Untereinheiten ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β, χ und δ) eingeteilt, wobei die α-1-Untereinheit Rezeptoren für Dihydropyridine enthält. Die Bindung von Dihydropyridinen, zum Beispiel Nimodipin, an die Rezeptoren erfolgt in einer temperaturabhängigen, reversiblen Weise mit einer hohen Affinität und Gewebespezifität, jedoch nicht artspezifisch [54, 56]. Diese Interaktion ermöglicht die Schließung der spannungsabhängigen Kanäle und der pathologische Einstrom durch diese Kanäle wird gestoppt [55, 171].

1.3. Nimodipin

Seit 1984 wird Nimodipin als Kalzium-Antagonist zur Vorbeugung ischämischer Durchblutungsstörungen infolge von Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen und zur Langzeittherapie von organisch bedingten Hirnleistungsstörungen im Alter eingesetzt

[12]. Nimodipin gehört zur Gruppe der Kalzium-Antagonisten, die chemisch heterogen ist [141]. Verapamil ist verwandt mit der Familie der Beta-Blocker, Diltiazem ist ein Benzthiazepin-Derivat, während Nifedipin, Nitrendipin und Nimodipin zu der Gruppe der Dihydropyridine zählen. Aufgrund der Heterogenität der Gruppe sollten nach van Zwieten die Kalzium-Antagonisten nicht chemisch, sondern aufgrund ihrer Wirkweise in zwei Untergruppen unterteilt werden [198, 199]:

1. Zur Gruppe der "Calcium-Entry-Blocker" zählen zum Beispiel Nifedipin und Verapamil. Sie hemmen selektiv im kardialen Gewebe und an der glatten Gefäßmuskulatur den physiologischen langsamen Kalzium-Einstrom. Sie werden heute mit Erfolg zum Beispiel zur Behandlung des arteriellen Hypertonus, der koronaren Herzerkrankung und von supraventrikulären Tachykardien eingesetzt [155, 172, 181].
2. Die Gruppe der "Calcium-Overload-Blocker", zu der Nimodipin gehört, wirkt nur, wenn der Ca^{++}-Einstrom beziehungsweise die intrazelluläre Ca^{++}-Konzentration pathologisch erhöht ist, wie dies zum Beispiel unter hypoxischen Bedingungen oder beim Vasospasmus der Fall ist.

Das Wissen um die Wirkweise der einzelnen Kalzium-Antagonisten (Ca^{++}-Antagonisten) bietet die Möglichkeit, Präparate aus der Gruppe der „Overload-Blocker“ gezielt dort einzusetzen, wo vaskuläre Insuffizienz, Hypoxie oder Zellschäden anderer Genese zu einem pathologisch erhöhten Kalzium-Einstrom geführt haben [114]. Dabei wird die Wirkung nicht, wie es der Name suggeriert, durch die Antagonisierung des Kalziums beziehungsweise seiner Wirkung hervorgerufen, sondern durch eine Hemmung des pathologischen Kalzium-Einstroms.

Nimodipin zeigt im Vergleich mit anderen Dihydropyridinen einen hohen Transfer durch die Blut-Hirnschranke und eine spezifische regionale Verteilung [103], die bedingt ist durch eine hohe Spezifität für Rezeptoren, die mit spannungsabhängigen Kalzium-Kanälen vom L-Typ gekoppelt sind [55]. Bei einem pathologisch erhöhten Kalzium-Einstrom werden zumindest diese Kanäle durch die reversible Bindung von Nimodipin an die Rezeptoren vorübergehend geschlossen [9, 137]. Durch autoradiographische Untersuchungen konnten diese Rezeptoren sowohl an Nervenzellkörpern als auch am Wachstumkonus von Neuronen, Gliazellen und den glatten Gefäßmuskelzellen nachgewiesen werden [91]. Quiron wies durch seine Untersuchung einen Lokalisationsschwerpunkt der Rezeptoren am synaptischen Spalt nach [140]. Das Schließen der Kalzium-Kanäle bewirkt, daß die Kalzium-Homöostase in der Nervenzelle wiederhergestellt werden kann und die Zelle so vor der Selbstzerstörung durch eine zu hohe intrazelluläre Kalzium-Konzentration geschützt wird [82]. Kato [99] konnte nach einer ischämischen Schädigung besonders im Hippocampus eine abnorme Anreicherung von Kalzium in den Zellen nachweisen, wo auch die größte Dichte an Dihydropyridin-

Rezeptoren neben Kortex, Gyrus dentatus und am Bulbus olfaktorius gefunden werden kann [56, 140]. An den Lern- und Gedächtnisvorgängen des Gehirns sind von diesen Regionen vor allem der Hippocampus und der Neocortex beteiligt [137], beide reagieren gleichzeitig am sensibelsten auf Sauerstoffmangel [1, 105, 113].
Mehrere Versuche an verschiedenen Tierspezies zeigten, daß durch eine frühzeitige Nimodipin-Gabe Zellschäden nach induzierter fokaler [50, 129, 144] und globaler [80, 115, 174] Ischämie in Ausmaß und Volumen vor allem in der Peripherie verringert, beziehungsweise der postischämische klinische Status verbessert werden konnte [81, 101, 155]. Als ein Grund hierfür wird eine Verringerung der postischämischen Hypoperfusion, die im allgemeinen ungefähr 15-20 Minuten nach einer Ischämie auftritt, angesehen [174]. Diese Hypoperfusion kommt wahrscheinlich durch einen Anstieg des Ca^{++}-Einstroms in die glatte Gefäßmuskulatur zustande, der eine Vasokonstriktion auslöst. Weitere Versuche folgten, bei denen die Zellen des Gehirnes in vivo und in vitro durch Hypoxie [80], Quecksilbergaben [37] sowie andere Toxine [6] geschädigt wurden. Durch eine frühzeitige oder besser noch prophylaktische Gabe von Nimodipin konnten neurologische Defizite beziehungsweise anatomisch-histologische Zellschäden im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden. Nyakas zeigte, daß eine prophylaktische intravenöse Nimodipin-Gabe pränatalen Hirnschäden durch Nitrit bei Rattenfeten vorbeugt [134]. Gleichzeitig konnte jedoch Womack [194] nachweisen, daß die Wirkung von Nimodipin nicht bei jeder Lokalisation der Schädigung protektiv ist. Bei Versuchen an gesunden Probanden, die sich freiwillig einem experimentellen Sauerstoffmangel aussetzten, verzögerten sich bei der Gruppe, die prophylaktisch Nimodipin erhielt, die ersten Zeichen eines Sauerstoffmangels und der Prozentanteil der langsameren Wellen im EEG am Gesamtspektrum verringerte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem nahm der Fehleranteil im Vergleich zu Plazebo signifikant ab [77].

1.4. Die klinische Bedeutung der zerebralen Ischämiemarker

Als Ischämiemarker werden biochemische Indikatoren bezeichnet, die in der Lage sind im Liquor oder auch im Serum einen intrazerebralen Zellschaden anzuzeigen. Idealerweise sollten sie ausschließlich intrazellulär vorkommen und in einer hohen Konzentration im Gehirn vorliegen. Einige dieser Ischämiemarker sind so sensibel, daß sie selbst sehr kleine Läsionen, die nicht mittels CCT oder Szintigraphie sichtbar sind, nachweisen können [138]. Hierbei zeigen einige der Marker zwar hoch sensibel einen neuronalen Schaden an, sind jedoch nicht spezifisch für eine Ischämie.
Bei den Markern handelt es sich hierbei um zytoplasmatische Enzyme, die bei der Schädigung der Zellmembran in den Extrazellulärraum ausgeschwemmt werden, oder

auch um Abbaustoffe, die während einer Hypoxie vermehrt entstehen. Verschiedene Autoren postulierten, daß Ischämiemarker nicht nur in der Lage sind, diesen Schaden frühzeitig anzuzeigen, sondern auch Hinweise auf das Ausmaß und die Prognose geben [13, 24, 69, 138, 146, 190]. Als Ischämiemarker gelten:

1. Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

   Die Enolase stellt eines der 11 Enzyme der Glykolyse dar. Sie katalysiert im Rahmen der anaeroben Glykolyse den Schritt von 2-Phosphoglyzerat zu Phosphoenolpyruvat. Das Molekulargewicht beträgt zwischen 77 und 87 kDa. Sie ist ein Dimer, geformt aus zwei von drei möglichen Untereinheiten (α, β, χ). Insgesamt bestehen 5 verschiedene Kombinationsmöglichkeiten mit unterschiedlichen immunologischen, biochemischen und organspezifischen Eigenschaften. Im Gehirn sind drei Varianten, gebildet aus der α- und χ-Untereinheit, angereichert. Die Neuronen-spezifische Enolase, sowohl die homologe χ-χ- als auch die heterologe χ-α-Untereinheit, ist im Zytoplasma von Neuronen, neuroendokrinen Zellen und in neuroendokrinen Tumoren zu finden. Aber sie existieren auch in niedriger Konzentration in nicht neuroendokrinen Zellen [18, 36, 86, 124, 135, 180]. Die α-α-Untereinheit ist hauptsächlich in Gliazellen zu finden, sie wird Nicht-Neuronen-spezifische Enolase (NNE) genannt [184]. Es besteht keine signifikante Kreuzreaktivität zwischen NSE und NNE [151]. In peripheren Nervenzellen ist die Konzentration der NSE um circa das 10-100fache geringer als in zentralen Neuronen.

2. Hypoxanthin

   Adenosin-Triphosphat (ATP) ist die Hauptenergiequelle der Nervenzelle. Während einer Hypoxie beziehungsweise Ischämie wird der Katabolismus von Adenosinnukleotiden gesteigert. Nach der Entleerung der zerebralen ATP-Speicher folgt eine Akkumulation von Adenosin-Monophosphat (AMP). Als Abbauprodukt von Adenosin und Inosin wird Hypoxanthin während einer Ischämie vermehrt gebildet und aus der Zelle freigesetzt [154].

3. Creatin-Kinase (CK)

   Das Enzym Creatinin-Kinase katalysiert die Konversion von 2 mol ADP zu 1 mol AMP und 1 mol ATP und tritt hauptsächlich im Skelettmuskel, im Herz und im Gehirn auf. Es ist ein Dimer und setzt sich aus den Untereinheiten B und M zusammen [23]. Das Isoenzym CK-BB kommt im Gehirn vor und repräsentiert dort 95 % des Gesamt-CK-Gehaltes [192]. Es ist hauptsächlich im Zytoplasma der Astrozyten und Neurone lokalisiert und wird bei Zerstörung der Zellmembran in den Liquor ausgeschwemmt [93, 146]. Der Rest des CK-Gehaltes ist an die

Membran der Mitochondrien gebunden [93]. In der Regel finden sich im Liquor gesunder Menschen keine oder nur sehr geringe CK-Konzentrationen [42, 106]. Der Anstieg des Liquorspiegels der Gesamt-CK sowie der CK-BB ist nicht spezifisch für eine ischämische Störung [192].

4. Laktat

   Laktat fällt vermehrt bei der anaeroben Glykolyse an. Es wird sauerstoffabhängig im Krebszyklus durch Oxydation oder durch Gluconeogenese im Cori-Zyklus metabolisiert [183]. Der Laktatspiegel steigt in sekundenschnelle nach einer zerebralen Ischämie im Hirngewebe um das 10-20fache an, der Anstieg im Liquor erfolgt mit Verzögerung und in verringertem Ausmaß. Die Beseitigung des erhöhten intrazellulären Laktats erfolgt hauptsächlich durch aktiven Transport durch die Membran in den Extrazellulärraum sowie durch Umbau in den Mitochondrien [114]. Sowohl der Transport als auch Abbau gehe um so langsamer vor um so weniger Energie der Zelle zur Verfügung steht.

   Im Liquor wird Laktat differentialdiagnostisch zur Abgrenzung von bakteriellen und viralen Meningitiden, zur Unterscheidung zerebraler Blutungen von artifiziellen Blutbeimengungen sowie zur Differenzierung transitorischer ischämischer Attacken von generalisierten Krampfanfällen untersucht.

Zur Diagnostik postoperativ aufgetretener zerebraler Leistungsstörungen werden heute routinemäßig das EEG und CCT, gegebenenfalls auch die Magnetresonanztomographie (MRT) und die evozierten Potentiale (EP) durchgeführt. Durch EEG und EP können bereits der pathophysiologische Status, bei dem das Neuron noch lebt jedoch bereits nicht mehr funktionsfähig ist, aufgezeigt werden [62, 92, 111]. Postoperativ ist jedoch deren Aussagekraft nach der Gabe einer Vielzahl zentralwirksamer Medikamente eingeschränkt [62]. CCT und MRT können erst die strukturellen Läsionen, nicht aber bereits neuronale Funktionsstörungen darstellen.

Daher fehlen bis heute aussagekräftige Indikatoren, die unmittelbar postoperativ – oder bereits intraoperativ – eingesetzt werden können, um frühzeitig Hinweise auf ein Vorliegen einer zellulären Schädigung und deren Ausmaß zu erhalten, um hieraus prognostische Hinweise und therapeutische Entscheidungshilfen zu erlangen. Diese Aufgabe könnten eventuell in der Zukunft auf biochemischer Ebene die zerebralen Ischämiemarker im Liquor leisten.

1.5. Fragestellung

In den letzten Jahrzehnten nahm der Anteil von älteren Menschen in der Gesamtbevölkerung und damit auch an der chirurgischen Klientel stetig zu. Als eine häufige Komplikation nach operativen Eingriffen, gerade bei diesem Patientengut, wird das postoperative Durchgangssyndrom beobachtet. Die Ursache dieser meist nur kurz andauernden kognitiven Funktionsstörung wird in einer multifaktoriellen, diffusen Schädigung des Gehirns gesehen. Zur Kaskade zellzerstörerischer Vorgänge, die durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden kann, zählt der Zusammenbruch der Kalzium-Homöostase mit dem Ansteigen des intrazellulären Kalziumgehalts.

Nimodipin soll als liquorgängiger Kalzium-Antagonist neuroprotektive Wirkung besitzen, da es den pathologisch erhöhten Kalzium-Einstrom in die Zelle und damit die Kaskade zellzerstörerischer Vorgänge stoppen sowie vasodilatativ auf die zerebralen Gefäße wirken kann.

Wir untersuchten den Liquor cerebrospinalis und das Plasma eines älteren Patientenkollektivs, das sich implantatchirurgischen Eingriffen der unteren Extremitäten unterzogen hatte und von dem die Hälfte der Patienten prophylaktisch Nimodipin erhielt, hinsichtlich folgender Gesichtspunkte:

1. Finden im Liquor cerebrospinalis und im Plasma - während oder nach dem operativen Eingriff - Veränderungen der Ischämiemarker statt? Können diese Veränderungen Hinweise auf eine neuronale Schädigung liefern?
2. Gibt es Unterschiede im Verlauf dieser Ischämiemarker in Abhängigkeit davon, ob der Patient präoperativ den Kalzium-Antagonisten Nimodipin erhalten hat? Können Hinweise darauf gefunden werden, daß Nimodipin zerebroprotektiv wirkt?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Allgemeines

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 51 Patienten untersucht, die sich im Zeitraum vom November 1992 bis Februar 1994 elektiv einem orthopädischen implantationschirurgischen Eingriff der Hüfte in der Orthopädischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen (Leiter Prof. Dr. med. Stürz) unterzogen. Vor Aufnahme der Patienten in diese Studie wurde durch eine körperliche Untersuchung, Erhebung der Anamnese und Labordiagnostik überprüft, ob die definierten Einschlußkriterien (siehe 2.1.2) zutrafen und ob mögliche Ausschlußkriterien (siehe 2.1.3) die Aufnahme der Patienten in diese Untersuchung nicht zuließen.

2.1.2. Einschlußkriterien

Art der Operation:	Implantation einer Total-Endoprothese der Hüfte
Alter:	Zwischen 65 und 85 Jahren
Risikoklasse:	Risikogruppen III oder IV gemäß der ASA-Definition (American Society of Anesthesiology)
Einverständnis:	schriftliches oder in Anwesenheit eines Zeugen mündliches Einverständnis zur Studienteilnahme nach entsprechender Aufklärung

2.1.3. Ausschlußkriterien

Dekompensierte Herz- oder Kreislaufinsuffizienz beziehungsweise starke Hypotonie:

- Systolischer Blutdruck ≤ 80 mmHg
- Herzfrequenz ≥ 130 /min
- Klinische Zeichen eines Links- oder Rechtsherzversagens
- Vorliegen eines Lungenödems

Herzrhythmusstörungen

- AV-Blockierung II. oder III. Grades

- VES ab Grad III/b der Lown-Klassifikation

Zeichen einer Leberfunktionsstörung

- alkalische Phosphatase:	≥ 200	U/l
- Transaminasen:	≥ 25	U/l
- Gesamt-Bilirubin:	≥ 40	µmol/l
- Cholinesterase:	≤ 2.000	U/l

Schwere Einschränkung der Nierenfunktion

- Kreatinin:	≥ 200	µmol/l
- Harnstoff:	≥ 20	µmol/l
- Urinausscheidung:	≤ 50	ml/h

Hinweis auf eine Gerinnungsstörung

- Thromboplastinzeit (TPZ)	≤ 70	%
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	≥ 50	sec
- Thrombinzeit (TZ)	≥ 30	sec
- Thrombozytenzahl	≤ 50.000	mm^3

Neuromuskuläre Funktionsstörungen

Alkohol-, Drogenabusus

Einnahme zentralwirksamer Medikamente

(Neuroleptika, Antidepressiva, Antiepileptika, Tranquilizer)

Hinweise auf eine Überempfindlichkeit gegenüber Nimodipin

2.1.4. Begleitmedikation

Jegliche Begleitmedikation wurde im Prüfbogen dokumentiert. Abgesehen von den in den Ausschlußkriterien angeführten zentralwirksamen Medikamenten, stellten weitere Begleitmedikationen kein Hindernis für die Aufnahme der Patienten in diese Studie dar.

2.1.5. Einverständnis

Gemäß den Richtlinien der Ethikkommision wurde jeder Patient über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchung in angemessener Weise aufgeklärt und seine Freiwilligkeit der Teilnahme erklärt. Neben einer mündlichen Aufklärung erhielt der Patient auch eine schriftliche Information und genügend Zeit, um die dargelegten Informationen zu verstehen und seine Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu klären.

2.1.6. Gruppenverteilung

Insgesamt 51 Patienten wurden präoperativ durch eine Zufallsliste einer Plazebo- und einer Verum-Gruppe zugeordnet. Präoperativ erhielt die Verum-Gruppe intravenös das Prüfpräperat aufgelöst in Ringerlösung und die Plazebo-Gruppe Ringerlösung.

2.2. Prüfpräparat

2.2.1. Chemie der Prüfsubstanz

Nimodipin ist eine gelbe, fein kristalline Substanz, die stabil in neutralen und sauren Lösungen, jedoch instabil in alkalischer Lösung ist. Sie zeigt sich thermostabil und nicht hygroskopisch, aber besonders in Lösung empfindlich gegen Licht. Die chemische Bezeichnung lautet 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-3,5-pyridimedi-carbon-säure-isopropyl (2-Methoxy-ethyl)-ester. Die Summen-Formel lautet $C_{21}H_{26}N_2O_7$, das Molekulargewicht beträgt 418,5 kDa [71].

Nimodipin wird zu 97-99 % an Plasmaproteine gebunden, es ist lipophil und daher gut membrangängig. In pharmakologisch und therapeutisch wirksamen Konzentrationen bindet Nimodipin im Gehirn und ist kurz nach der intravenösen Gabe nachweisbar. Sein Konzentrationsmaximum wird innerhalb von 15 Minuten erreicht [75, 197]. Der Substanzspiegel im Hirngewebe zeigt einen linearen Zusammenhang mit der verabreichten Dosis. Die Elimination erfolgt metabolisch. Die Ausscheidung der Metabolite erfolgt zu 50 % renal und zu 30 % biliär. Die Eliminationskinetik ist linear, die dominante Halbwertszeit beträgt zwischen 1,1 und 1,7 Stunden, während die terminale Halbwertszeit 5-10 Stunden dauert. Laut Towart [186] sind die Hauptmetaboliten des Nimodipins im Serum entweder bedeutend weniger wirksam als die Ausgangssubstanz oder unwirksam.

2.2.2. Darreichungsform

Nimodipin ist in Deutschland seit 1984 als Nimotop® (Fa. BAYER) zur Vorbeugung und Behandlung ischämischer neurologischer Defizite in Folge von zerebralen Vasospasmen nach spontanen und traumatischen Subarachnoidalblutungen (SAB) zugelassen, ebenso besteht eine Zulassung zur Behandlung von chronischen

Hirnleistungsstörungen [12]. Nimotop® wurde von der Herstellerfirma als Infusionslösung bezogen. Die dunkelgetönten Infusionsflaschen enthielten in 50 ml alkoholischem Lösungsmittel jeweils insgesamt 10 mg Nimodipin. Die Applikation erfolgte intravenös über einen zentralen Venenkatheter (CAVAFIX 375, Fa. BRAUN) mittels eines Infusomaten im Bypass zusammen mit 1000 ml Ringerlösung. Die Infusion begann am Vortag und wurde kontinuierlich bis unmittelbar vor Operationsbeginn fortgeführt.

2.2.3. Dosierung

Die Höhe der Dosierung betrug für die Dauer der ersten 2 Stunden 1 mg (≅ 5 ml ≅ 15 µg/kg/KG) pro Stunde, danach wurde bei guter Verträglichkeit die Dosierung auf 2 mg (≅ 10 ml ≅30 µg/kg/KG) erhöht. Insgesamt erhielten die Patienten eine Dosis von 30 mg Nimodipin (≅ 150 ml Nimotop ®) über circa 18 Stunden.

2.2.4. Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen der Substanz Nimodipin sind Kopfschmerz, Flush-Symptomatik mit Schwitzen sowie Wärmegefühl, Venenreizung, Hypotonie und Herzfrequenzabnahme. Gelegentlich treten Vigilanzstörungen, Parästhesien, Schwindel, Extrasystolen und selten Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Durchfall sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion auf. In Einzelfällen wurde von einem Anstieg der Transaminasen und der Alkalischen Phosphatase berichtet.

2.2.5. Wechselwirkungen

In Kombination mit blutdrucksenkenden Pharmaka kann es zu einer unerwünscht starken Blutdrucksenkung kommen. Zusammen mit der intravenösen Gabe von Beta-Rezeptorenblockern ist eine zusätzliche Verstärkung der negativ inotropen Wirkung bis hin zur dekompensierten Herzinsuffizienz möglich. Bei gleichzeitiger Applikation mit nephrotoxischen Arzneimitteln (zum Beispiel Aminoglykosiden und/oder Cephalosporine in Kombination mit Furosemid) konnte eine Verschlechterung der Nierenfunktion (vor allem bei intravenöser Gabe) beobachtet werden.

2.3. Studienverlauf

2.3.1. Vorbereitungen

Hatte der Patient die Einschlußkriterien erfüllt und lagen keine Ausschlußkriterien vor, wurde er gegen 16.00 Uhr des präoperativen Tages auf die Orthopädische Wachstation verlegt. Hier waren die räumlichen, personellen und technischen Bedingungen für die studiengerechte Betreuung der Patienten gegeben.

Durch Punktion der V. basilica wurde ein Venenkatheter (CAVAFIX 375, Fa. BRAUN) direkt über die Vena cava superior bis vor den rechten Vorhof geschoben. Die Überprüfung der ordnungsgemäßen Lage erfolgte über intraatriale EKG-Ableitung oder Röntgenkontrolle. Anschließend wurde mit der Nimodipin-Infusion in Höhe der bereits in Kapitel 2.2.3 beschriebenen Dosierung begonnen, welche bis zum unmittelbaren Operationsbeginn fortgesetzt wurde. Während der Infusionsdauer wurden die kardiovaskulären Vitalparameter der Patienten mittels kontinuierlicher EKG-Ableitung sowie intermittierender Blutdruckmessung im zeitlichen Abstand von 20 Minuten überwacht und dokumentiert.

Unmittelbar vor der Operation fand im Einleitungsraum der Anästhesie unter streng aseptischen Bedingungen die Plazierung des Spinalkatheters (Periduralkatheterset PERIFIX, Fa. BRAUN) durch den betreuenden Anästhesisten statt:
Nach der Lagerung des Patienten mit gekrümmten Rücken in sitzender oder liegender Haltung folgte der mehrmaligen, großflächigen Hautdesinfizierung die Abdeckung mit einem sterilen Lochtuch. Die Einwirkungszeit des Hautdesinfektionsmittels betrug 3 Minuten. Nach der Infiltrationsanästhestie mit circa 5 ml Xylocain (1 %) wurde in Höhe von L_{2-3} oder L_{3-4} eine Tuohy-Nadel (20 G) mit der "loss of resistance"-Technik bis in den Subarachnoidalraum vorgeschoben. Das Abfließen von Liquor über die Punktionsnadel zeigte den Durchtritt durch die Dura mater an. Nach dem Einschieben des Spinalkatheters (20 G) über das Lumen der Nadel circa 5 cm in den Spinalraum wurde der Katheter fixiert. Um zu verhindern, daß über den liegenden Katheter Mikroorganismen in den Spinalraum gelangten, wurde das offene Ende mit einem Bakterienfilter Typ CoSPAN 0,2 Micron (Fa. KENDALL) verschlossen.
Der operative Eingriff erfolgte unter einer kontinuierlichen Spinalanästhesie. Der Spinalkatheter verblieb unter anästhesiologischer Aufsicht bis zum Zeitpunkt der letzten Probenentnahme. Nach dem Ende des Meßzeitraums wurde der Katheter von dem betreuenden Anästhesisten entfernt und auf seine Vollständigkeit überprüft.

2.3.2. Probenentnahmen

Die Entnahmen der Liquor- und Blutproben fanden zu 4 verschiedenen Zeitpunkten (unmittelbar prä- und postoperativ, sowie 6 und 24 Stunden postoperativ) statt.
Die Abnahmen erfolgten über Venen- und Spinalkatheter. Für die Liquorprobe wurde aus dem Spinalkatheter mit einer sterilen Einmalspritze 0,5 ml Liquor aspiriert und verworfen. Danach wurden 1 ml mit einer sterilen, mit Heparin ausgeschwenkten 2 ml-Einmalspritze zur sofortigen Elektrolyt- und Blutgasbestimmung, sowie 5-6 ml Liquor mit einer sterilen 10 ml-Einmalspritze entnommen.

Die Gewinnung der Blutproben erfolgte über den zentralvenösen Katheter. Nach dem Verwerfen der ersten 5 ml Blut wurden folgende Proben entnommen:

Zur Bestimmung von	**Probenvolumen**
Blutgase Elektrolyte	2 ml heparinisierte Einmal-spritze
Neuronen-spezifische Enolase	10 ml Serumröhrchen
Glukose Laktat	3 ml K^+-EDTA-Röhrchen
Hypoxanthin Pyruvat	10 ml Lithium-Heparinat-Röhrchen

Unmittelbar vor Ort konnte am Blutgasanalysegerät (CIBA-Corning 288) die Bestimmung der Blutgas- und Elektrolytwerte im Liquor und Blut vorgenommen werden.

Für die restlichen Parameter wurden die Blut- und Liquorproben sofort auf Eis gelegt und bis zur Zentrifugation (10 min, 4.000 U/min, 4 °C) im Labor gekühlt. Vom Überstand wurden in einzelne Eppendorfgefäße (je 1,5 ml) eine genau bestimmte Menge (siehe unten) abpipettiert und bei -20 °C eingefroren. Jedes einzelne Eppendorfgefäß war mit einem definierten Code beschriftet, um spätere Verwechslungen auszuschließen.

Vom Plasma- und Liquorüberstand wurden folgende Mindestmengen zu ihrer weiteren Bestimmung benötigt:

Neuronen-spezifische Enolase und CK	0,8 ml Liquor und Plasma
Hypoxanthin	0,5 ml Liquor
Glukose, Laktat und Pyruvat	0,5 ml Liquor und Plasma

Die weitere Bearbeitung der Proben wird in den entsprechenden Kapiteln der Labormethodik (2.5) besprochen.

2.3.3. Unerwünschte Ereignisse

Ausgehend vom Zeitpunkt des Infusionsbeginns bis zum Abschluß der Studie wurde ein Bericht über alle im Zusammenhang mit dieser Studie aufgetretenen Komplikationen erstellt. Dieser umfaßte:

1. Beschreibung des unerwünschten Ereignisses
   Hierzu zählten zum einen die möglichen Komplikationen, die durch Gabe des Prüfpräperats zustande kamen (siehe 2.2.4 und 2.2.5), zum anderen Komplikationen, die durch den Spinalkatheter verursacht werden konnten zum Beispiel Schmerzen an der Punktionsstelle oder im Versorgungsbereich der Spinalwurzeln, neurologische Ausfälle und Entzündungsreaktionen.

2. Ausprägung:
   1 = leicht 2 = mittelschwer 3 = schwer

3. Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges mit der Studie:
   1 = wahrscheinlich 2 = möglich 3=unwahrscheinlich
   4 = nicht zu beurteilen

4. Eingeleitete Maßnahmen bis eventuell Beendigung der Studie

2.4. Meßparameter

2.4.1. Biometrische Daten und Daten der intraoperativen Phase

Alter	[Jahre]
Größe	[cm]
Gewicht	[kg]
Geschlecht	[m/w]
Operationsdauer	[min]
Blutverlust	[ml]

2.4.2. Laborparameter

Als laborchemische Hauptvariablen und somit Marker einer Ischämie sind die folgenden Variablen definiert, die im Liquor und Plasma bestimmt wurden:

Neuronen-spezifische Enolase (NSE)	[ng/ml]
Hypoxanthin (nur im Liquor bestimmt)	[nmol/ml]
Creatin-Kinase (nur im Liquor bestimmt)	[ng/ml]
Laktat	[mmol/l]

Als Nebenvariablen sind die folgenden laborchemischen Variablen definiert, die ebenfalls im Liquor und Plasma bestimmt wurden:

Pyruvat	[mmol/l]
Glukose	[mg/dl]
pO_2 und pCO_2	[mmHg]
pH	
Natrium	[mmol/l]
Kalium	[mmol/l]
Kalzium	[mmol/l]

2.5. Labormethodik

2.5.1. Glukosebestimmung mittels Photometrie

Zur Entnahme und Vorbereitungen der Proben siehe Kapitel 2.3.2.
Um die Plasma- und Liquorproben zu enteiweißen, wurde in einem Eppendorfgefäß 20 µl des Überstandes mit 200 µl 0,33 n $HClO_3$ (Perchlorsäure) versetzt. Die Pipette wurde mehrmals resuspendiert um ein möglichst exaktes Vermischen der Reagenzien zu erreichen. Gleichzeitig wurde somit erreicht, daß mögliche Reste des Überstandes vollständig aus der Pipette gespült wurden. Nach dem Zentrifugieren (Biofuge, Fa. HERAEUS Christ) wurde der enteiweißte Überstand zur Bestimmung in Küvetten für den Photometer abpipettiert. Die Haltbarkeit im abdekantierten Überstand betrug im geschlossenen Gefäß bei + 4° C 7 Tage.
Die weitere Bestimmung wurde mit der vollenzymatischen „Test-Combination Gluco-quant Glukose“ (Fa. BÖHRINGER Mannheim) mit Hexokinase/G6P-DH nach DIN 58974 durchgeführt. Die photometrische Messung des entstandenen NADPH erfolgt an dem Photometer Cobas BIO (Fa. HOFFMANN-LA ROCHE).

Benötigte Reagenzien:

100 mmol/l Trispuffer
ATP ≥ 1,7 mmol/l
NADP ≥ 1,0 mmol/l,
Hexokinase ≥1,4 U/ml
Glukose-6-Phosphatase ≥ 2,5 U/l.

Testprinzip:

Das Testprinzip verläuft ähnlich der im Körper ablaufenden physiologischen Glykolyse.

$$\text{Glukose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{G-6-P} + \text{ADP}$$

$$\text{G-6-P} + \text{NADP} \xrightarrow{\text{G-6-P-DH}} \text{Gluconat-6-P} + \text{NADPH}^{+}$$

HK=Hexokinase G-6-P-DH= Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Zur Qualititätskontrolle der ermittelten Werte wurden für den Normbereich Precinorm U und für den pathologischen Bereich Precipath U (Fa. BÖHRINGER Mannheim) jeweils am Anfang und am Ende eines Meßdurchlaufes mitbestimmt.

Normalwerte:

Plasma:	70 - 100 mg/dl	[41]
Liquor:	90 - 95 mg/dl	[41]

2.5.2. Laktatbestimmung mittels Photometrie

Die Entnahme und Vorbereitung der Proben erfolgte wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben. Der enteiweißte Überstand des Plasmas und des Liquors ist bei Raumtemperatur mehrere Tage stabil. Die weitere Bestimmung erfolgt mit der "Test-Combination Lactat Vollenzymatisch" (Fa. BÖHRINGER Mannheim) am Photometer Cobas Bio (HOFFMANN-LA ROCHE) Analyzer mit jeweils dem gleichen Vorgehen.

Benötigte Reagenzien:

NAD 4,6 mmol/l gelöst in 25 ml destilliertem Wasser
Carbonat-Puffer 0,5 mol/l.
Puffer und gelöstes NAD müssen vor der Bestimmung im Verhältnis
NAD : Puffer = 1 : 4 gemischt werden.

Katalysatoren der Reaktion:

Laktatdehydrogenase	≥1632 U/ml
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	≥ 102 U/l

Testprinzip:

$$\text{L-Laktat} + NAD^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

$$\text{Pyruvat} + \text{Glutamat} \xrightarrow{\text{G-P-T}} \text{Alanin} + \text{Ketoglutarat}$$

LDH= Laktat-Dehydrogenase G-P-T= Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Normwerte:

Plasma :	0,63 – 2,44 mmol/l	[117]
Liquor :	1,2 – 2,1 mmol/l	[107]

Zur Qualitätskontrolle zu Beginn und Ende jedes Meßvorganges wurden für den Normbereich Precinorm S und für den pathologischen Bereich Precipath S (Fa. BÖHRINGER Mannheim) verwendet.

2.5.3. NSE-Bestimmung mittels RIA

Zur Entnahme und Vorbereitung der Proben siehe Kapitel 2.3.2. Bei Temperaturen zwischen 2 und 8 °C beträgt die Haltbarkeit des Enzyms 72 h. Unter –18 °C ist eine längerfristige Aufbewahrung möglich.

Die Bestimmung sowohl der Liquorprobe als auch der Serumprobe wurden mit dem Doppel-Antikörper-Radio-Immuno-Assay "NSE RIA" (Fa. PHARMACIA DIAGNOSTICS AB, Schweden) auf folgende Weise durchgeführt:

Es wurden drei verschiedene Racks angefertigt:

Rack 1 = Standard: 50 µl Standard-NSE, 50 µl J_{125}-markiertes NSE und 50 µl Antikörper

Rack 2 = Probe: 50 µl der Probe, 50 µl J_{125}-markiertes NSE und 50 µl Antikörper

Rack 3 = Total: 50 µl J_{125}-markiertes NSE

An diesem Punkt wurde Rack 3 bis zum Messen der Totalaktivität verschlossen und beiseite gestellt. Rack 1 und 2 hatten eine grüne Farbe angenommen. Die Racks mußten von Hand gemischt und drei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert werden. In die Racks des Standards und der Probe wurde jeweils 2 ml der Dekantiersuspension (Sepharose-Anti-Kaninchen IgG vom Schaf) gegeben, wobei vor dem Pipettieren die Flasche einige Male geschüttelt wurde. Die Inkubationszeit betrug bei Raumtemperatur eine halbe Stunde. Nach 10 Minuten Zentrifugation bei 1500 g wurden die Racks mit einer gleitenden Bewegung dekantiert und eine halbe Minute auf trockenem Löschpapier umgedreht stehengelassen. Durch vorsichtiges Abklopfen wurde die letzte Flüssigkeit entfernt. Nun klebte das Präzipitat am Röhrchenboden. Die Radioaktivitätmessung der drei Racks erfolgte an einem Gamma-Counter (Multi-Crystal-Counter LB 2104, Fa. BERTHOLD).
Die Bestimmung basiert auf folgenden Testprinzip:
Das NSE in der Probe konkurriert mit J_{125}-radioaktiv markierter NSE um die Bindungsstellen der spezifischen Antikörper. Die Trennung von gebundener und freier NSE erfolgt mit einem zweiten Antikörper-Immunoadsorbent, mit Zentrifugation und Dekantierung. Durch die anschließend gemessene Radioaktivität läßt sich die Menge des NSE in der Probe errechnen:

$$\% \text{ gebundene Aktivität} = B / B_0$$

wobei

B = Zählrate der Probe oder Standards (Rack 1 oder 2)

B_0 = mittlere Zählrate des Nullstandards (Rack 3)

Es wird zuerst eine Standardkurve aufgetragen und die Probe danach anhand dieser Standardkurve abgelesen. Der Test hat eine Nachweisempfindlichkeit von 2 ng/ml und eine Intra-Assay-Präzision zwischen 4 und 7 %. [18, 174, 179]

<u>Normwerte:</u>

Serum:	0-10	ng/ml	[184]
Liquor:	6,3-15,3	ng/ml	[87]

2.5.4. Hypoxanthin-Messung mittels High-Performance-Liquid-Chromatography

Nach der im Kapitel 2.3.2 geschilderten Probenvorbereitung mußte vor dem Einfrieren die Liquorprobe deproteiniert werden. Dazu wurden 500 µl des Überstandes mit dem gleichen Volumen einer 0,6 n $HClO_4$ (Perchlorsäure) vermischt und bei 4 °C über den Zeitraum von 5 min inkubiert. Nach 20 min Zentrifugation bei 20 000 g mußte der Überstand vollständig in ein Eppendorfgefäß gegeben und bis zur weiteren Bestimmung bei -20 °C eingefroren werden.

Zur Bestimmung mittels High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC) mußten die Proben auf ein neutrales Niveau gebracht werden, damit die Meßelektroden nicht geschädigt wurden. Mit KOH unterschiedlicher Konzentrationen erfolgte die Einstellung der Proben auf einen pH-Wert von 7, das ausgefallene Kaliumperchlorat wurde abzentrifugiert (10 min, 12.000 g, 4 °C). Im Anschluß daran fand das Einfrieren des Überstands bei -70 °C mit anschließender Gefriertrocknung statt.

Zur Konzentrationsbestimmung wurde die gefriergetrocknete Probe in einer definierten Menge Pufferlösung (zum Beispiel 100 ml 0,13 m Ammoniumsulfat) aufgenommen, durch einen Mikrofilter (0,45 µm) filtriert und 20 µl der Probe direkt auf eine HPLC-Säule (Bio Rad, Aminex HPX - 72 S, 300 x 7,8 mm) gegeben. Zur Berechnung der tatsächlichen Liquor- beziehungsweise Plasmakonzentrationen [µmol/l] wurde die im Chromatogramm erhaltene Konzentrationsangabe mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert [70].

<u>Normwerte:</u>

Liquor: $6{,}3 \pm 1{,}4$ µmol/l [13]

2.5.5. Creatin-Kinase (CK)-Messung mittels Photometrie

Zur Entnahme und Vorbereitung der Proben siehe Kapitel 2.3.2.
Die CK-Messung erfolgte ausschließlich im Liquor. Die Bestimmung ist problematisch, da zum einen die Enzymaktivität im Liquor sehr gering ist, zum anderen die CK durch verschiedene Mechanismen (zum Beispiel in vitro Temperaturen über 4 °C) leicht inaktiviert [106] wird. Die Testung erfolgte nach der "Optimierten Standard-Methode" der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie [60, 176] mittels CK (MPR3 1442384) (Fa. BOEHRINGER Mannheim).

Testprinzip:

Creatinphosphat + ADP $\xrightarrow{CK}$ Creatin + ATP

Glukose + ATP $\xrightarrow{HK}$ Glukose-6-P + ADP

Glukose-6-P + $NADP^+$ $\xrightarrow{G\text{-}6\text{-}P\text{-}DH}$ Glukonat-6-P + NADPH + H^+

CK= Creatin-Kinase HK= Hexokinase G-6-P-DH=Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Nach Herstellung der Reagenzlösungen durch Mischen von 45 ml Imidazol-Puffer (0,1 mol/l, pH 6,7) mit Enzym/Coenzym (Glukose: 20 mmol/l; Mg-Acetat: 10 mmol/l; EDTA: 2 mmol/l; ADP : 2 mmol/l; AMP: 5 mmol/l; NADP: 2 mmol/l; N-Acetylcystein: 20 mmol/l; Diadenosinpentaphosphat: 10 µmol/l; HK >= 2,5 U/l; G6P-DH = 1,5 U/ml;) sowie 10 ml Imidazol-Puffer (0,1 mol/l, pH 6,7) mit Creatinphosphat (30 mmol/l), und deren vollständiger Auflösung, wurden 0,1 ml des gewonnenen Überstands des Liquors bei 25 °C vermischt und 3 min inkubiert. Danach erfolgte die Messung der Extinktion durch das Photometer (HITACHI 717, bei 365 nm) nach 0, 1, 2 und 3 Minuten. Aus den Extinktionsdifferenzen pro Minute wurde der Mittelwert gebildet und nach der Formel:

$$\text{Aktivität} = E/\text{min} \times 8143$$

die Aktivität in U/l berechnet.

Normwerte:

Liquor: 0 – 4 U/l [187]

2.5.6 Pyruvat-Messung mittels Photometrie

Zur Entnahme und Vorbereitung der Proben siehe Kapitel 2.3.2.
Die Bestimmung erfolgte mit der "Testkombination Pyruvat" von SIGMA DIAGNOSTICS für die Applikation am Cobas Bio Analyzer (Fa. HOFFMANN-LA ROCHE).

Reagenzien:

Trizma-Pufferlösung (Trishydroxymethylaminomethan 1,5 mol/l)
NADH-Dinatriumsalz
Pyruvat-Standard 0,45 mmol/l
Laktat-Dehydrogenase Suspension 1000 U/l
zum Entweißen: Perchlorsäure 8 % (7 ml Perchlorsäure 70 % auf 100 ml H_2O)

Zur Vorbereitung der Messung wurden 0,5 ml Liquor mit 1 ml 8 %iger Perchlorsäure enteiweißt. Nach 30 Sekunden mischen, wurde die Probe über 5 Minuten bei 4 °C gekühlt und anschließend 10 Minuten zentrifugiert (1500 U/l). 1 ml des Überstandes wurde mit 0,25 ml Trizma-Pufferlösung und 0,25 ml NADH-Lösung vermischt und in eine Küvette mit 1 cm Schichtdicke gegeben. Nach der Messung der Anfangsextinktion bei 340 nm gegen Wasser (= Ea), werden weitere 25 µl Laktat-Dehydrogenase zugefügt, gut durchmischt und nach 2-5 Minuten die Endextinktion (= Ee) abgelesen.
Der Pyruvatgehalt im Perchlorsäure-Überstand ist gekühlt bei 3 °C für mindestens einen Monat stabil.
Vor jedem Meßdurchgang wurde zur Qualitätskontrolle eine Probemessung mit Rinderserumalbumin, das eine bestimmte Menge von 2,3 DPG, Laktat, Phenylalanin und Pyruvat enthält, vorgenommen.

Testprinzip:

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} \xrightarrow{\text{LD}} \text{Laktat} + \text{NAD}$$

LD = Laktatdehydrogenase

Formel:

$E\ 340 = Ea - Ee$

Normwerte:

Liquor: $0{,}09 \pm 0{,}01$ mmol/l [125]

2.5.7. Messung von Elektrolyten und Blutgasen am Blutgasanalysator

Die Entnahme des Liquors erfolgte durch Aspiration mit einer sterilen Einmalspritze über den Spinalkatheter. Die Blutprobe wurde entweder mit speziellen „Astrup-Spritzen“ oder mit sterilen Einmalspritzen abgenommen, die mit Heparinat ausgeschwenkt waren, um die Gerinnung zu verhindern. Bis zur vollautomatischen Bestimmung im Blutgas-Analysator (CIBA-CORNING 288, Fa. CORNING) mußten die Proben kühl gelagert und vor Einspritzen in das Gerät sanft durch langsames Drehen der Spritzen durchmischt werden. Zur Einhaltung der Meßgenauigkeit wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt und der Mittelwert beider Ergebnisse bestimmt.

Der „CIBA-CORNING 288“ ist ein vollautomatisches Analysegerät, welches in einem Arbeitsgang sowohl den pH-Wert, Blutgase als auch Elektrolyte sowie weitere Parameter bestimmt. Die Bestimmung des pH-Wertes als auch des pCO_2 und pO_2 erfolgt durch eine wasserstoffionen-spezifische Glaselektrode mit zugehöriger Referenz-elektrode, eine Severinghaussche CO_2-Elektrode und eine Clark-Elektrode für die pO_2-Messung, welche mit der im Elektrodeninneren eingeschlossenen Meßkapillare eine Meßkammer bilden. Alle zwei Stunden wird eine Zwei-Punkt-Kalibrierung der pH-Elektrode mit zwei Puffern (pH = 6,838 und 7,382) sowie an der CO_2-und O_2-Elektrode mit zwei Gasgemischen (5 % CO_2 und 14 % O_2 sowie 10 % CO_2 und 0 % O_2) durch-geführt. Versetzt hierzu erfolgt eine Ein-Punkt-Kalibrierung ebenfalls alle zwei Stunden.

<u>Normwerte (entsprechend den allgemeingültigen Referenzbereichen):</u>

pH:	venöses Blut	7,38 – 7,45		
	Liquor:	7,4 – 7,5		
Natrium:	venöses Blut	132-155	mmol/l	
	Liquor:	144,4–145,2	mmol/l	
Kalium:	venöses Blut	3,4 – 4,5	mmol/l	
	Liquor:	2,71 – 3,47	mmol/l	
Kalzium:	venöses Blut	1,17-1,37	mmol/l	
	Liquor:	1,07 – 1,57	mmol/l	[159]

2.6. Statistik

Die Rohdaten wurden mehreren Plausibilitätskontrollen unterzogen. Das bedeutet, daß extreme Werte kontrolliert und eventuelle Eingabefehler erkannt und gegebenenfalls korrigiert wurden. Für alle Parameter wurden zu den angegebenen Zeitpunkten Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimalwerte und Maximalwerte berechnet, sowie die 25- und 75-Perzentile bestimmt.

Die explorative Datenanalyse erfolgte im Institut für Medizinische Informatik (Leiter Prof. Dr. Dudeck) der Justus-Liebig-Universität unter Beratung von Herrn Dr. Bödecker und Frau Mann. Die biometrischen Daten wurden mittels Lage- und Streuungsparametern deskriptiv ausgewertet. Zur Überprüfung der Strukturgleichheit der beiden untersuchten Gruppen wurde bei den stetigen Größen ohne Meßwiederholungen eine einfaktorielle Varianzanalyse vorgenommen. Bei der Untersuchung des Merkmals Geschlecht kam der Chi^2-Test zur Anwendung. Bei den untersuchten Variablen mit unterschiedlichen Meßzeitpunkten wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung auf einen Faktor verwendet.

Durch die Statistik wurde keine feste Hypothese untersucht. Da die Vielzahl der Parameter durch eine rein explorative Datenanalyse ausgewertet wurde, ist bei der Häufigkeit der Testungen die Wahrscheinlichkeit zu groß zufällig ein niedriges „p“ zu errechnen, daher wurde kein „p“ als signifikant festgelegt. In der Regel betrachten wir bei einen $p \leq 0{,}05$ als deutlichen Hinweis auf eine Veränderung.

3. Ergebnisse

3.1. Biometrische Daten und Daten der intraoperativen Phase

Die demographischen Daten, der intraoperative Blutverlust und die Operationsdauer sind in Tabelle 1 angegeben:

	Verumgruppe MW Std.Abw.	Plazebogruppe MW Std.Abw.	Wahrschein-lichkeit p
Geschlecht	W: 9 M: 11	W: 10 M: 13	0,5544
Alter [Jahre]	68,2 +/- 6,71	66,8 +/- 4,4	0,4438
Größe [cm]	169,9 +/- 9,6	168,4 +/- 8,2	0,5751
Gewicht [kg]	79,8 +/- 14,8	77,3 +/- 12,3	0,5522
OP-Dauer [h]	2,6 +/- 0,6	2,5 +/- 0,6	0,7154
Blutverlust [l]	1,48 +/- 1,20	1,05 +/- 0,63	0,1496

Tab.1

In Hinsicht auf die demographischen Daten wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht sowie die Operationsdauer zeigen beide Gruppen Strukturgleichheit. Hinsichtlich des Blutverlustes zeigen sich grenzwertige Hinweise auf einen höheren Mittelwert sowie eine größere Standardabweichung in der Verumgruppe gegenüber der Plazebogruppe (p= 0,149).

3.2. Laborparameter

3.2.1. Glukose im Liquor cerebrospinalis

Abbildung 1 zeigt den perioperativen Verlauf der durchschnittlichen Glukose-Konzentration der beiden untersuchten Gruppen im Liquor. Bei präoperativ gleich hohen Ausgangswerten zeichnet sich in der Verum-Gruppe ein stetiger Anstieg der Glukose im Liquor über den gesamten Untersuchungszeitraum ab. In der Plazebo-Gruppe steigt die Glukose-Konzentration intraoperativ steiler und fällt in den ersten 6 Stunden postoperativ auf Werte niedriger als in der Verum-Gruppe. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes steigen die durchschnittlichen Werte beider Gruppen parallel an. Es kann hier ein globaler Einfluß der Zeit beobachtet werden (p=0,011).

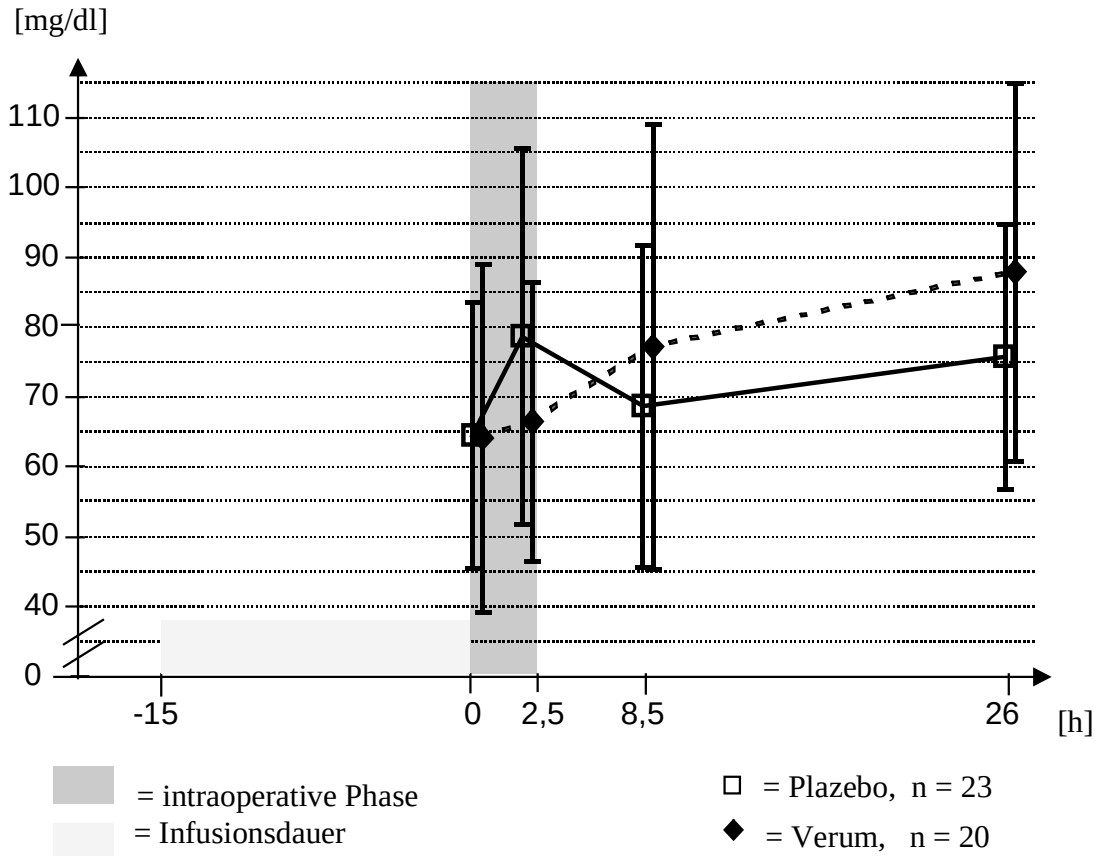

Abb.1: Mittelwerte der Glukose-Konzentration in mg/dl im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.2. Glukose im Plasma

Die folgende Abbildung zeigt, bei ähnlichem präoperativen Ausgangsniveau des Glukose-Spiegels im Plasma beider untersuchten Gruppen, in der Verum-Gruppe intraoperativ einen steileren Anstieg der Konzentration als in der Plazebo-Gruppe. Die postoperativen Werte der Verum-Gruppe bleiben zu den weiteren Meßzeitpunkten auf diesem Niveau. Im Gegensatz dazu steigt in der Plazebo-Gruppe die Blutglukose-Konzentration innerhalb der ersten 6 postoperativen Stunden weiterhin an und fällt bis zum Meßzeitpunkt 4 leicht ab. Insgesamt liegen die durchschnittlichen Werte in der Verum-Gruppe höher als in der Plazebo-Gruppe. Es können deutliche Hinweise auf eine unterschiedliche Veränderung in den beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf beobachtet werden (p=0,077).

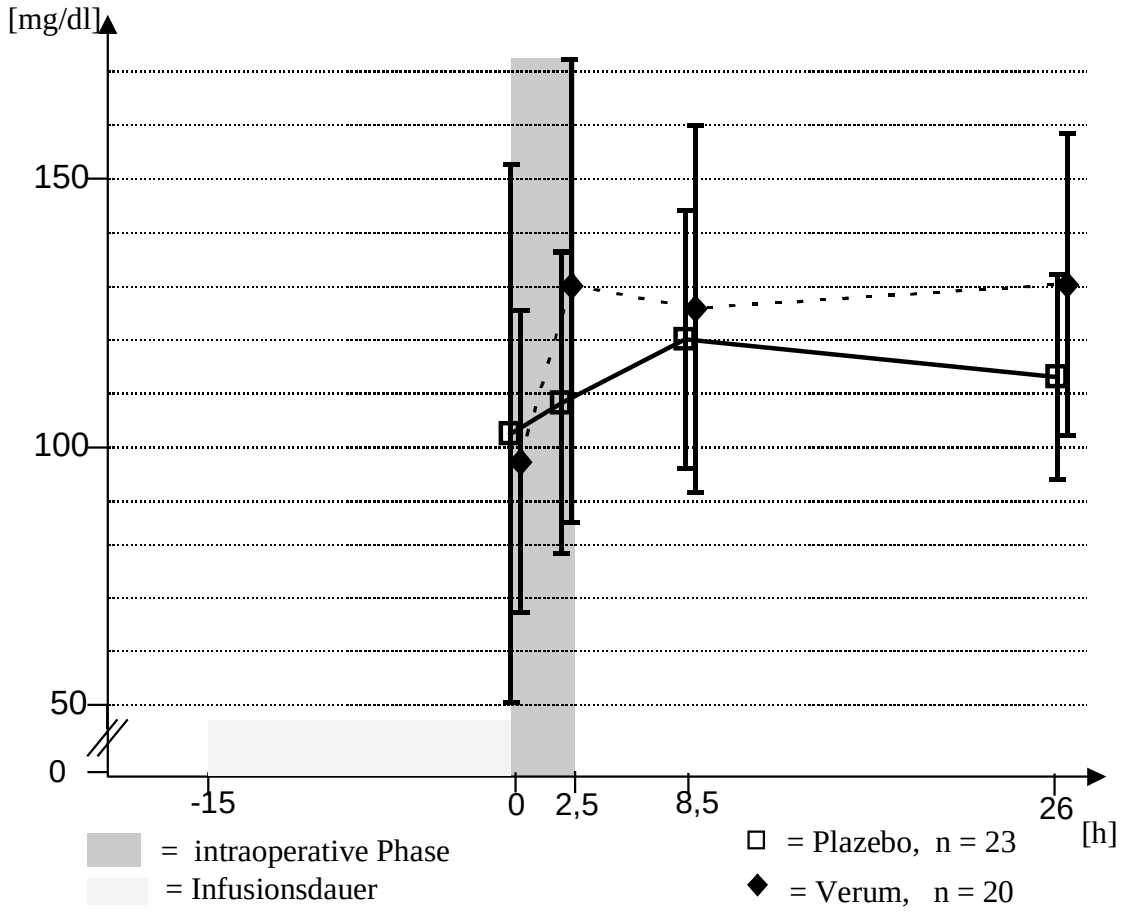

Abb. 2: Mittelwerte der Glukose-Konzentration in mg/dl im Plasma

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.3. Laktat im Liquor cerebrospinalis

Der präoperative Ausgangswert der Laktat-Konzentration im Liquor liegt in der Plazebo-Gruppe niedriger als in der Verum-Gruppe. Intraoperativ entsteht ein Konzentrationsanstieg innerhalb der Plazebo-Gruppe, der auch postoperativ anhält. Im Liquor der Verum-Gruppe erfolgt intraoperativ keine Veränderung der durchschnittlichen Laktat-Konzentration. Postoperativ steigen die Laktat-Werte beider Gruppen kontinuierlich an. Bis zum Ende des Meßzeitpunktes liegt der Mittelwert der Plazebo-Gruppe gering über dem Normbereich. Es kann ein deutlicher Hinweis auf unterschiedliche Veränderungen über den zeitlichen Ablauf in beiden Gruppen beobachtet werden (p=0,004).

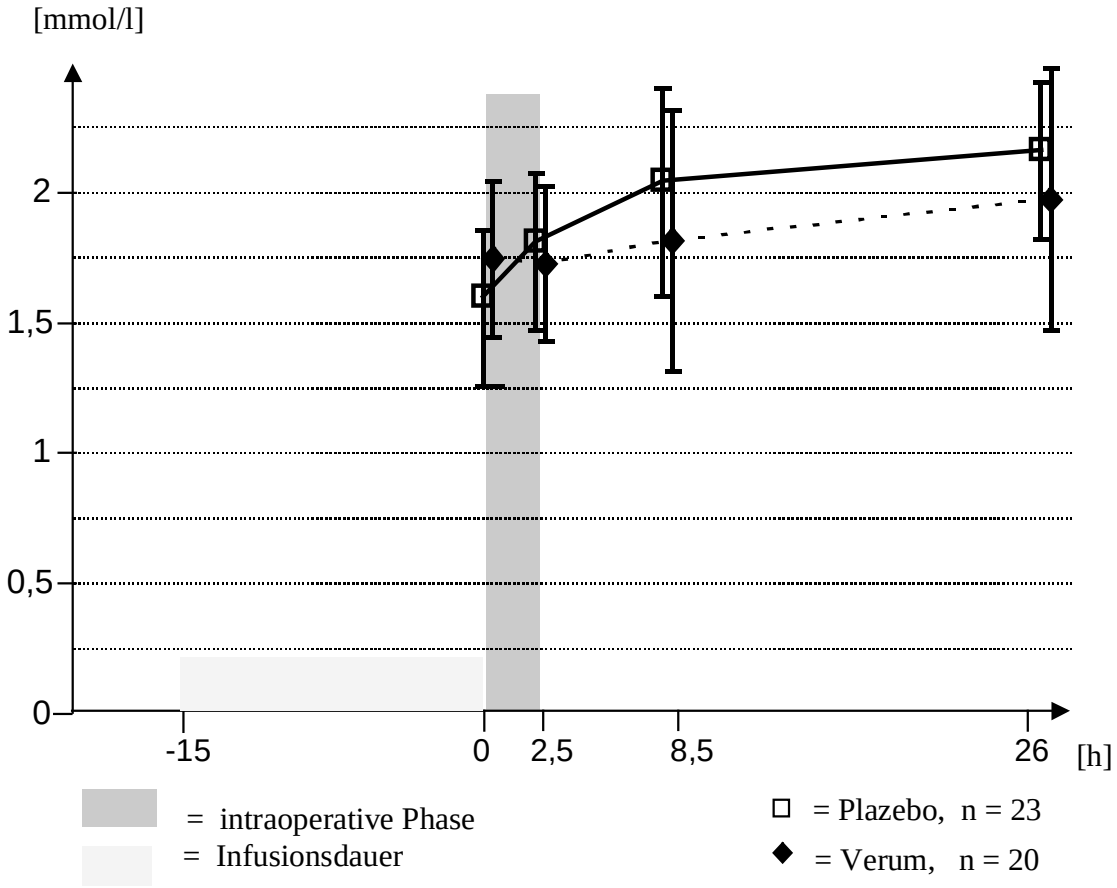

Abb. 3: Mittelwerte der Laktat-Konzentration in mmol/l im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ
3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.4. Laktat im Plasma

Die durchschnittlichen präoperativen Ausgangswerte beider untersuchten Gruppen zwischen 1,4 – 1,6 mmol/l. Intraoperativ steigen die Werte der Plazebo-Gruppe steil an und fallen während den ersten 6 postoperativen Stunden wieder ab. In der Verum-Gruppe sind die Konzentrationen bis zum Meßzeitpunkt 3 nahezu unverändert. Anschließend folgt in beiden Gruppen ein Anstieg bis zum Ende des Meßzeitraums über die Ausgangswerte hinaus. Die Verteilung der Werte im Plasma ist in beiden Gruppen auch nach Logarithmierung nicht normalverteilt.

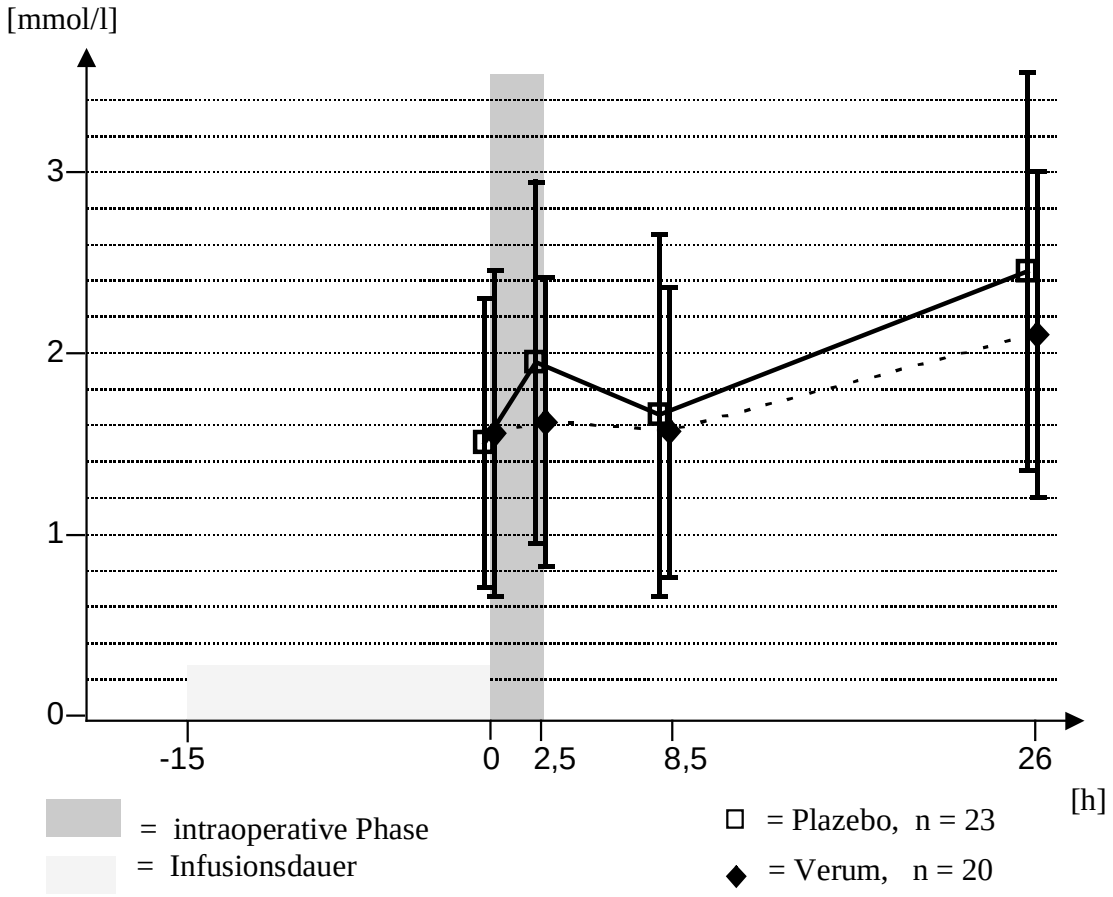

Abb.4: Mittelwerte der Laktatkonzentrationen in mmol/l im Plasma

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ
3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.5. Pyruvat im Liquor cerebrospinalis

Die durchschnittlichen Ausgangswerte des präoperativen Pyruvat-Spiegels liegen in beiden Gruppe zwischen 35 und 40 mmHg. Intraoperativ steigen in der Plazebo-Gruppe die Pyruvat-Werte etwassteiler als in der Verum-Gruppe an und fällt in den ersten 6 postoperativen Stunden wieder ab, so daß zum Meßzeitpunkt 3 die durchschnittlichen Werte in der Plazebo-Gruppe nur geringfügig höher liegen als in der Verum-Gruppe. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraum steigen die Werte in beiden Gruppen wieder an. Ein deutlicher Hinweis auf eine Veränderung der Pyruvat-Konzentration kann für beide Gruppen nicht beobachtet werden (p=0,08).

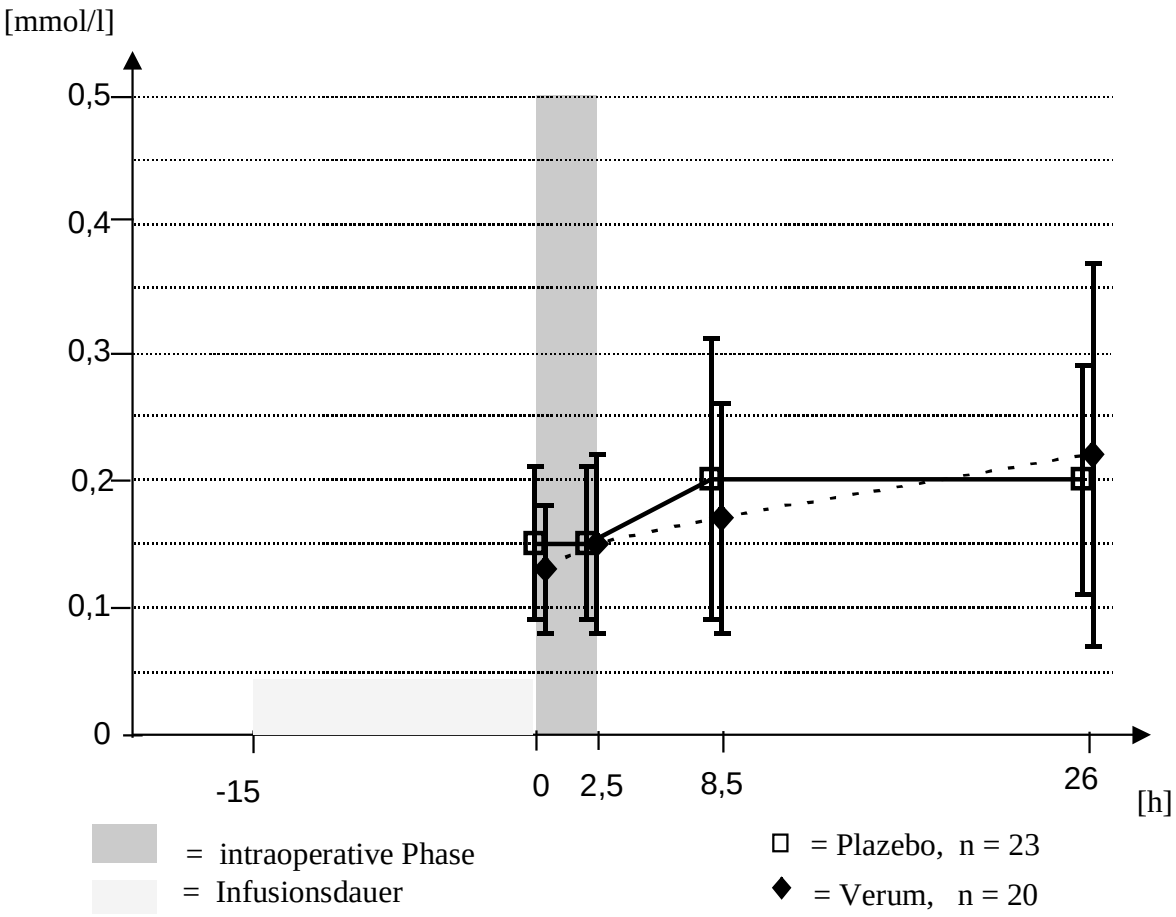

Abb. 5: Mittelwerte der Pyruvat-Konzentrationen in mmol/l im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.6. Laktat/Pyruvat-Quotient im Liquor cerebrospinalis

Die präoperativen Ausgangswerte des Laktat/Pyruvat-Index im Liquor liegt in der Verum-Gruppe höher als in der Plazebo-Gruppe. Intraoperativ gleichen sich die Werte beider Gruppen an. In den ersten 6 Stunden postoperativ erfolgen keine weiteren Veränderungen, anschließend sinkt jedoch bis zum letzten Meßzeitpunkt der Index der Verum-Gruppe nochmals leicht ab, während in der Plazebo-Gruppe der Quotient leicht ansteigt. Die Quotienten liegen in beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt im Normbereich. Es gibt keine Hinweise auf einen Einfluß der Therapie, der Zeit unter Therapie oder auf Wechselwirkung.

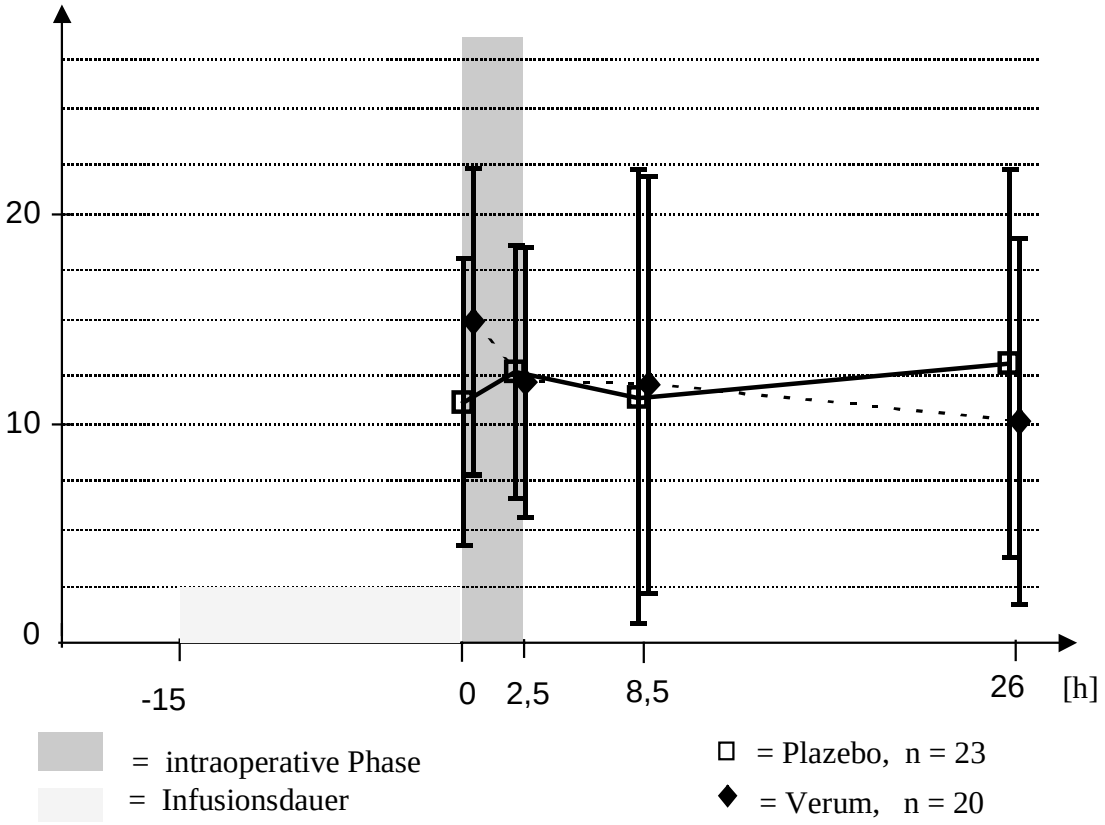

Abb.6: Mittelwerte des Laktat/Pyruvat-Index im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ
3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.7. Neuronen-spezifische Enolase (NSE) im Liquor cerebrospinalis

Die Ausgangswerte der NSE im Liquor liegen bei 11,0 in der Verum- beziehungsweise 11,5 ng/ml in der Plazebo-Gruppe. Intraoperativ steigt der NSE-Spiegel der Plazebo-Gruppe gering an, während der Spiegel der Verum-Gruppe unverändert ist. Bis zum Meßzeitpunkt 3 haben sich die durchschnittlichen Werte durch ein Ansteigen in der Verum-Gruppe und ein Absinken in der Plazebo-Gruppe angeglichen und sinken parallel zueinander bis zum Ende der Meßphase leicht ab. Bis auf die beschriebenen, geringfügigen Veränderungen zeigen die Konzentrationen einen konstanten Verlauf in Rahmen des Normbereiches. Es besteht für die NSE-Werte im Liquor keinen Hinweis auf Unterschiede zwischen den Gruppen (p=0,986), auf einen Einfluß der Zeit (p=0,430) oder auf unterschiedliche Veränderung über die Zeit in beiden Gruppen (p=0,148).

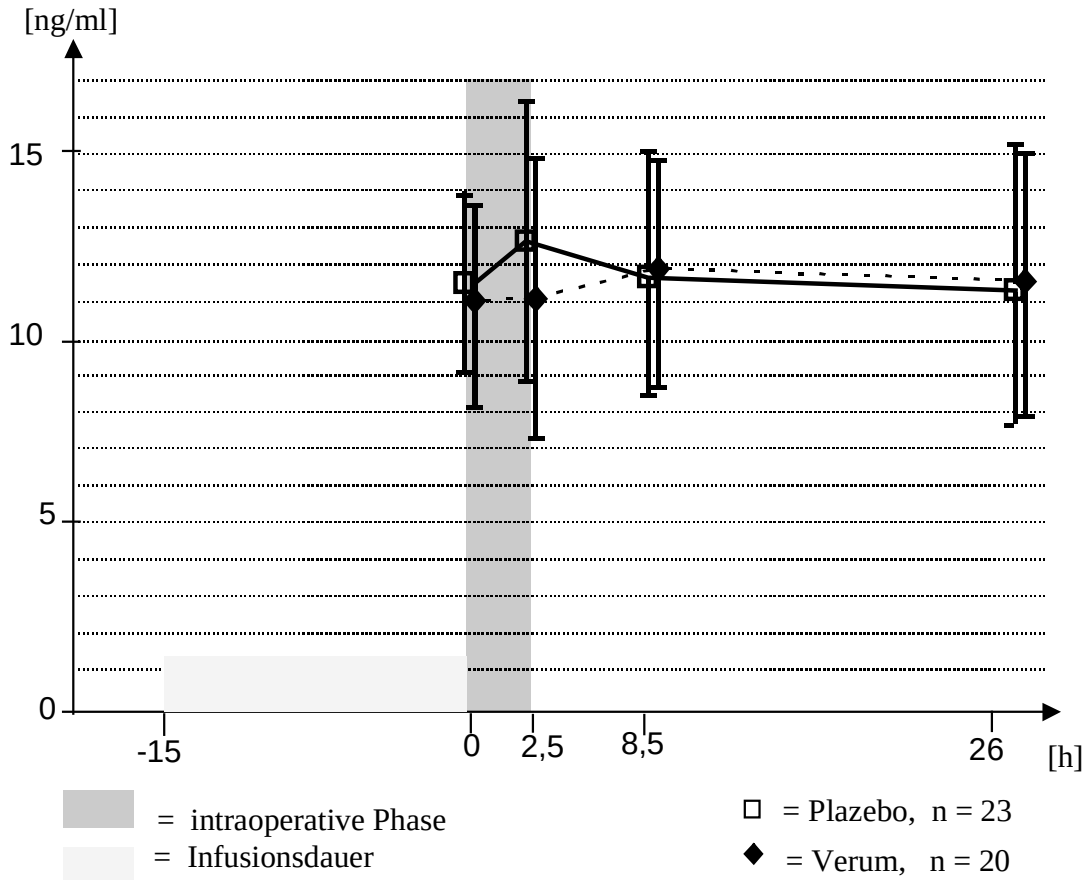

Abb. 7: Mittelwerte der NSE-Konzentrationen in ng/ml im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.8. Neuronen-spezifische Enolase (NSE) im Serum

Die Ausgangswerte liegen in der Verum-Gruppe bei 6,5 ng/ml und in der Plazebo-Gruppe bei 7,2 ng/ml. Intraoperativ kommt es zu einem Anstieg der Konzentrationen in der Verum-Gruppe, die in den nächsten 24 Stunden bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf Werte unterhalb des Ausgangsbereiches abfallen. Die NSE-Werte der Plazebo-Gruppe sind zu den ersten 3 Meßzeitpunkten nahezu unverändert und fallen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes leicht ab. Insgesamt verlaufen die Werte beider Gruppen konstant innerhalb des Normbereiches. Es besteht ein Hinweis auf einen globalen Zeiteinfluß (p=0,021), jedoch nicht auf globale Gruppenunterschiede (p=0,524) und nicht auf Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit (p=0,1567).

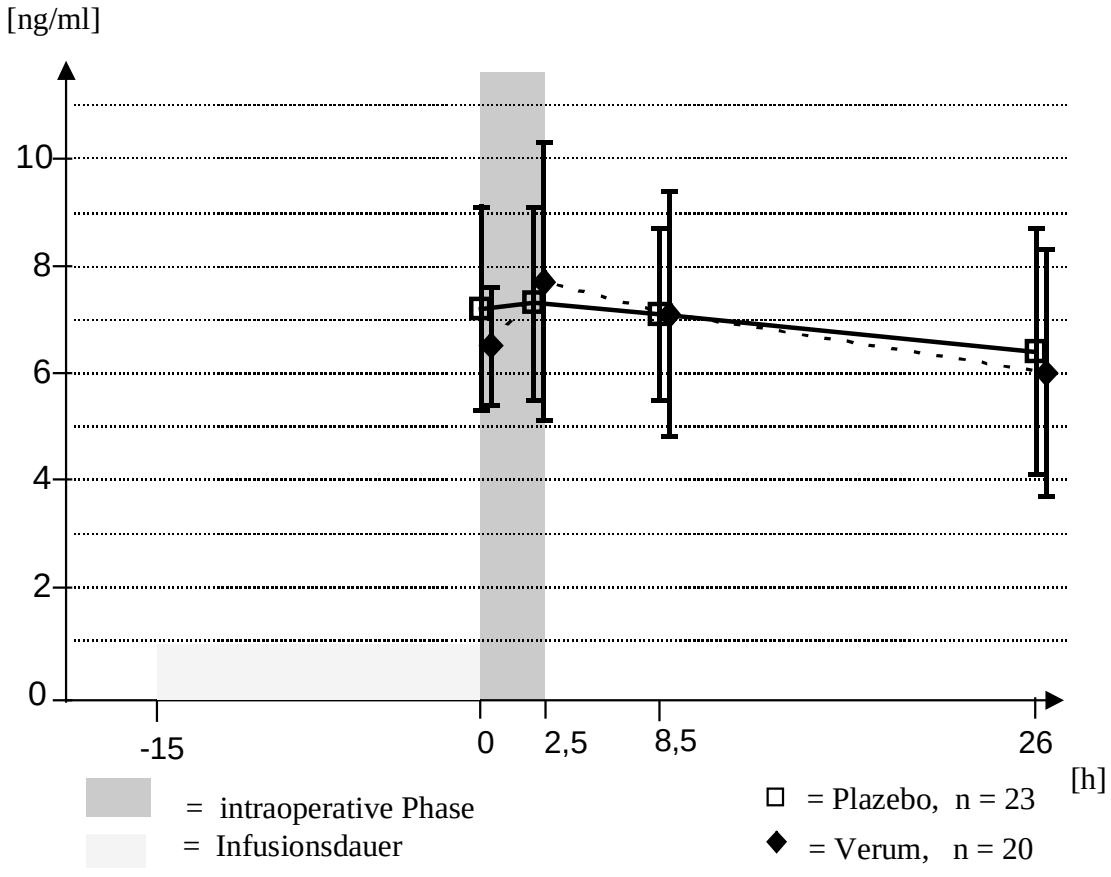

Abb. 8: Mittelwerte der NSE-Konzentrationen in ng/ml im Serum

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.9. Hypoxanthin im Liquor cerebrospinalis

Die Hypoxanthin-Konzentration im Liquor der Plazebo-Gruppe zeigt einen über alle Meßzeitpunkte nahezu unveränderten Verlauf. Im Gegensatz dazu steigt in der Verum-Gruppe postoperativ der Hypoxanthin-Spiegel an, dessen Wert zum Ende der Meßphase oberhalb des präoperativen Ausgangwertes liegt.
Es kann kein deutlicher Hinweis auf eine unterschiedliche Veränderung über die Zeit in Abhängigkeit der Gruppen beobachtet werden (p=0,082).

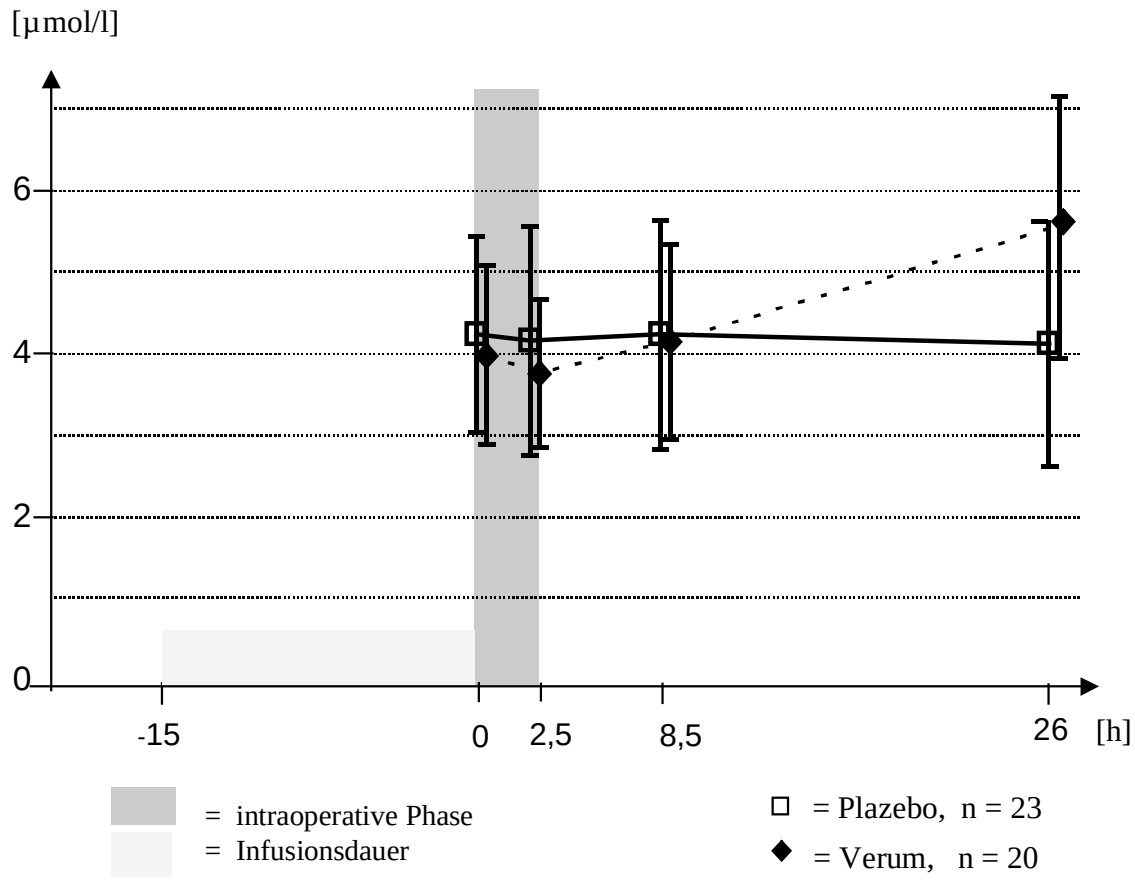

Abb.9: Mittelwerte der Hypoxanthin-Konzentration in µmol/l im Liquor cerebrospinalis
Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ
3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.10. Creatin-Kinase (CK) im Liquor cerebrospinalis

Bei gleich hohen durchschnittlichen Ausgangswerten von Gesamt-CK im Liquor beider Gruppen ereignet sich intraoperativ ein geringfügiger Anstieg in der Plazebo-Gruppe und ein geringer Abfall des CK-Spiegels der Verum-Gruppe. Postoperativ senkt sich bis zum Meßzeitpunkt 3 der CK-Spiegel in der Plazebo-Gruppe. Insgesamt verlaufen die Mittelwerte konstant im Normbereich. Bis zum Ende des Meßzeitraumes ereignen sich keine weiteren Konzentrationsänderungen.

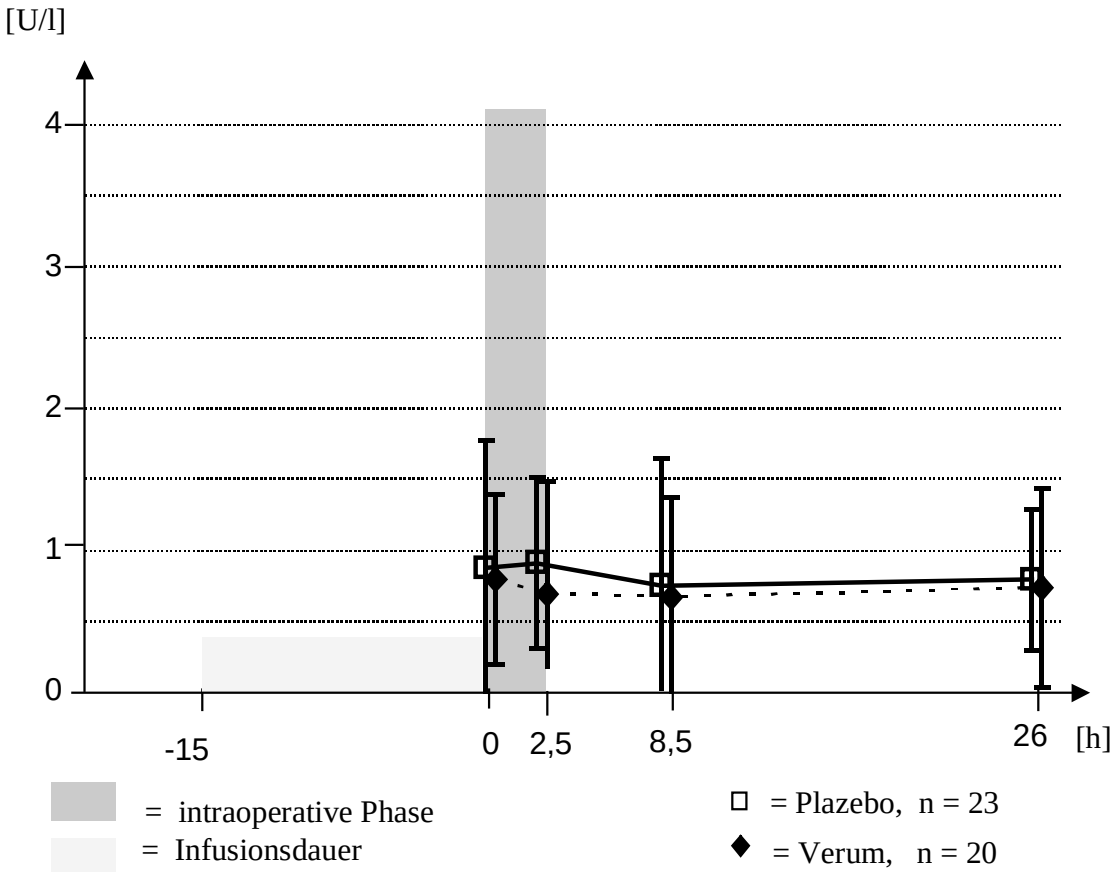

Abb.10: Mittelwerte der CK-Konzentrationen in U/l im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.11. Natrium im Liquor cerebrospinalis

Präoperativ liegen die Durchschnittswerte der Plazebo-Gruppe höher als in der Verum-Gruppe. Im Liquor der Plazebo-Gruppe fallen intraoperativ die durchschnittlichen Natrium-Konzentrationen ab, steigen in den ersten 6 Stunden postoperativ auf Werte im Bereich des Ausgangsniveaus an und verbleiben bis zum Ende der Meßphase auf derselben Höhe. Auch in der Verum-Gruppe vollzieht sich intraoperativ ein Konzentrationsabfall, in dieser Gruppe stabilisieren sich jedoch die Werte bis zum Ende des Meßzeitraumes. Es bestehen Hinweise auf einen globalen Zeiteinfluß (p=0,037).

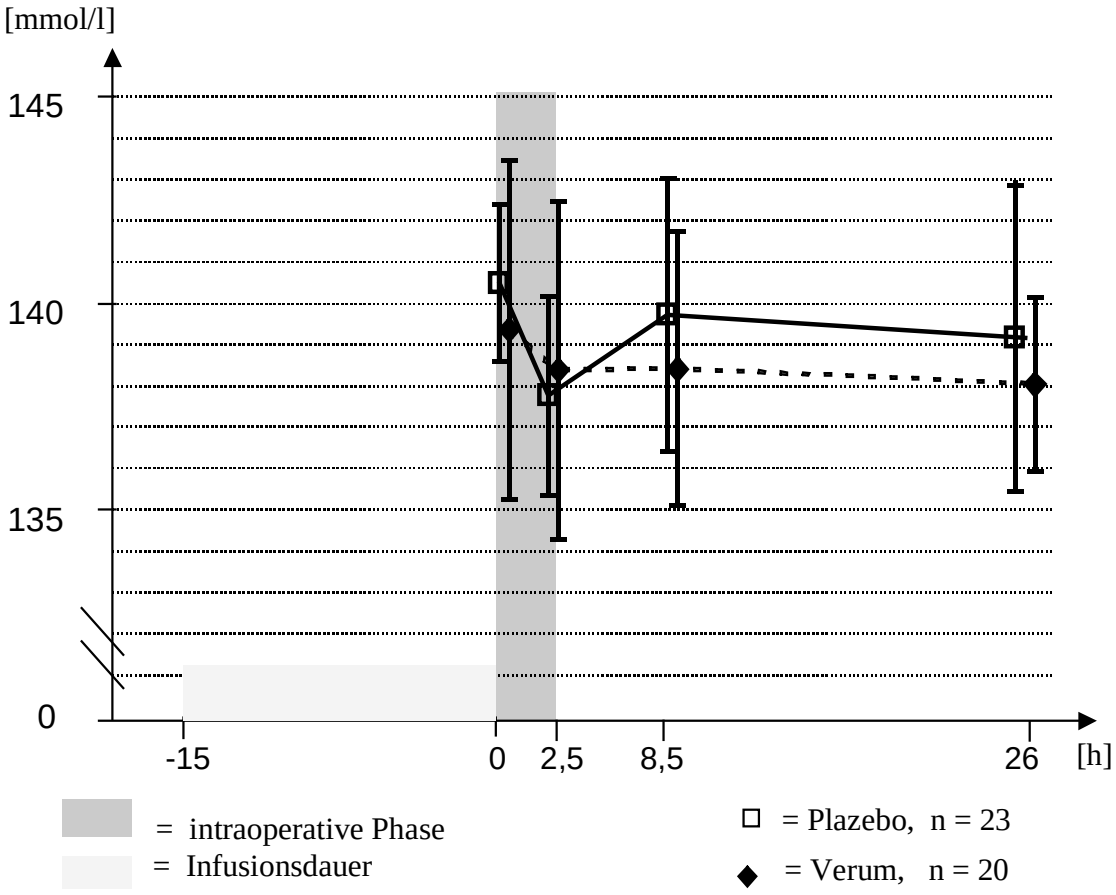

Abb. 11 Mittelwerte der Natrium-Konzentrationen in mmol/l im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.12. Natrium im venösen Blut

Die durchschnittlichen Natrium-Werte beider Gruppen liegen präoperativ zwischen 142-144 mmol/l. Während der Operation sinken im venösen Blut die durchschnittlichen Natrium-Spiegel beider Gruppen. In der Verum-Gruppe fällt postoperativ der Natrium-Gehalt, stabilisiert sich jedoch zwischen dem 3. und 4. Meßzeitpunkt. In der Plazebo-Gruppe tritt ebenfalls ein Konzentrationsabfall im weiteren Verlauf bis zum letzten Abnahmezeitpunkt auf. Es können Hinweise auf einen globalen Zeiteinfluß beobachtet werden (p=0,021).

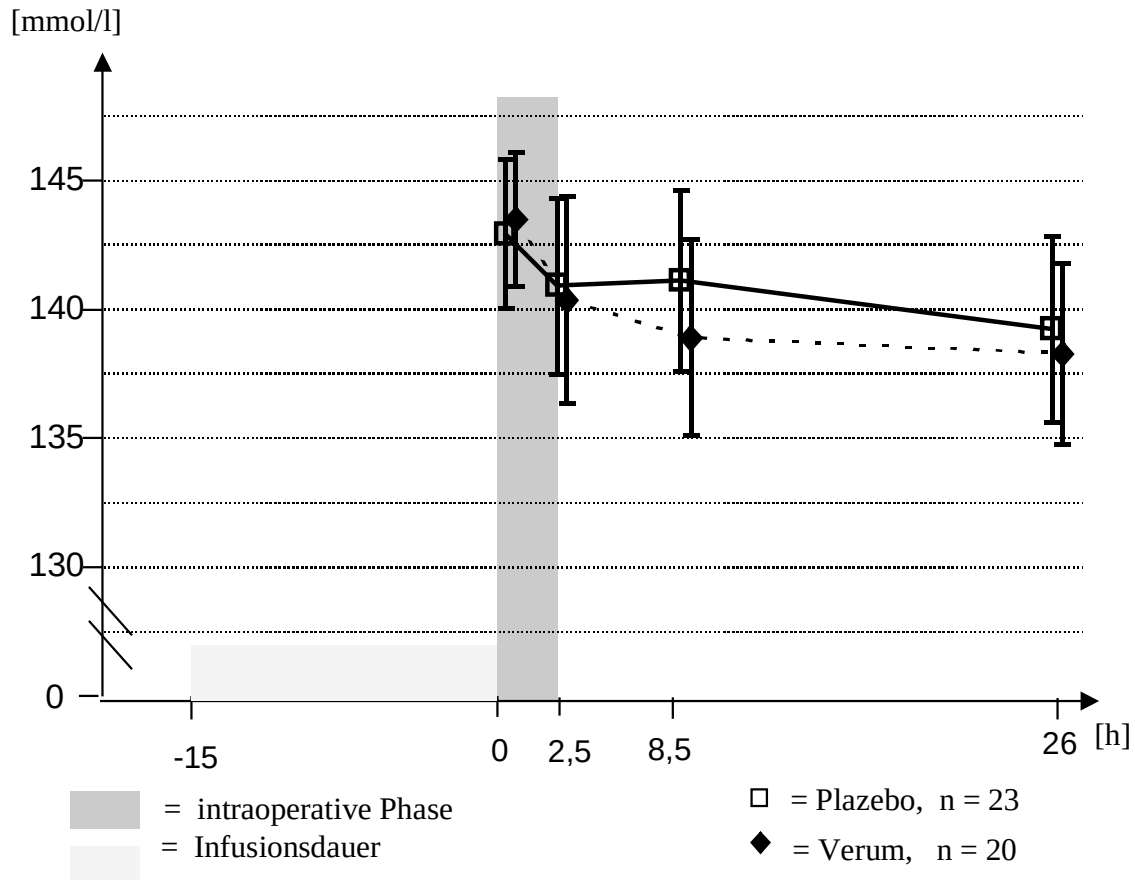

Abb.12: Mittelwerte der Natrium-Konzentrationen in mmol/l im venösen Blut

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.13. Kalium im Liquor cerebrospinalis

Die präoperativen Durchschnittswerte in den beiden untersuchten Gruppen liegen zwischen 2,4 und 2,5 mmol/l. Intraoperativ vollzieht sich ein Abfall der Kalium-Konzentrationen. Innerhalb der nächsten 24 Stunden erfolgt ein stetiger Anstieg der durchschnittlichen Kalium-Konzentrationen in der Verum-Gruppe auf Werte unterhalb des Ausgangsniveaus. In der Plazebo-Gruppe erfolgt zum 4.Meßzeitpunkt ein flacherer Wiederanstieg, so daß bis zum Zeitpunkt 4 die Kalium-Werte den präoperativen Ausgangswert nicht erreicht haben. Es sind hier Hinweise auf einen globaler Zeiteffekt nachweisbar (p=0,033). Die intraoperative Kalium-Substitution kann in beiden untersuchten Gruppen als ähnlich angesehen werden (p=0,554).

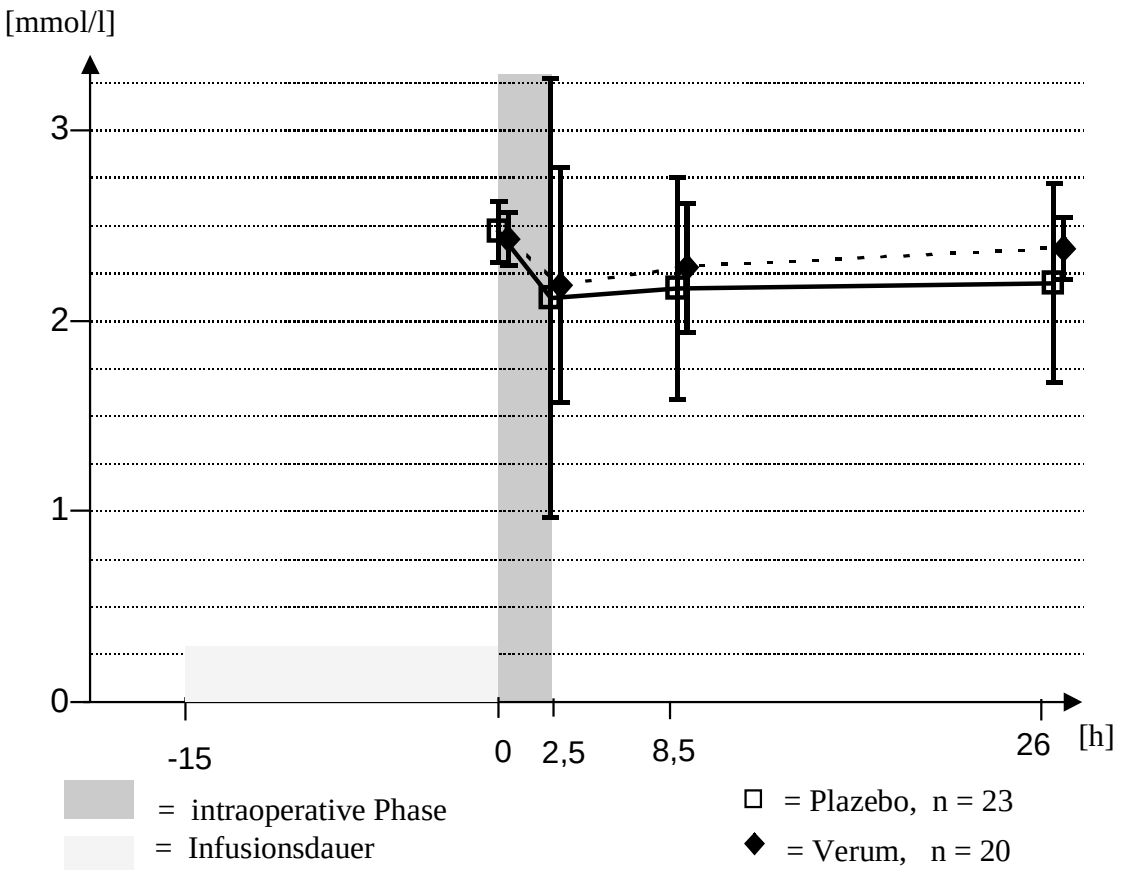

Abb.13: Mittelwerte der Kalium-Konzentrationen in mmol/l im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.14. Kalium im venösen Blut

Die präoperativen Durchschnittswerte liegen in der Plazebo-Gruppe gering höher als bei den Patienten, die Verum erhielten. Intraoperativ steigen in beiden Gruppen die Kalium-Spiegel in der Verum-Gruppe steiler als in der Plazebo-Gruppe an, so daß unmittelbar postoperativ die Werte in der Verum-Gruppe etwas höher als in der Plazebo-Gruppe liegen. Bis zum Zeitpunkt 3 sinken die Konzentrationen in der Verum-Gruppe langsamer als in der Plazebo-Gruppe. Dieser Abfall der Kalium-Werte setzt sich in den weiteren 18 Stunden in beiden Gruppen in einem geringeren Ausmaß fort. Zum letzten Meßzeitpunkt 24 Stunden postoperativ sind die Kalium-Werte der Plazebo-Gruppe niedriger und die der Verum-Gruppe höher als ihre präoperativen Ausgangswerte. Es treten hier Hinweise auf einen möglichen globalen Zeiteinfluß auf (p=0,035).

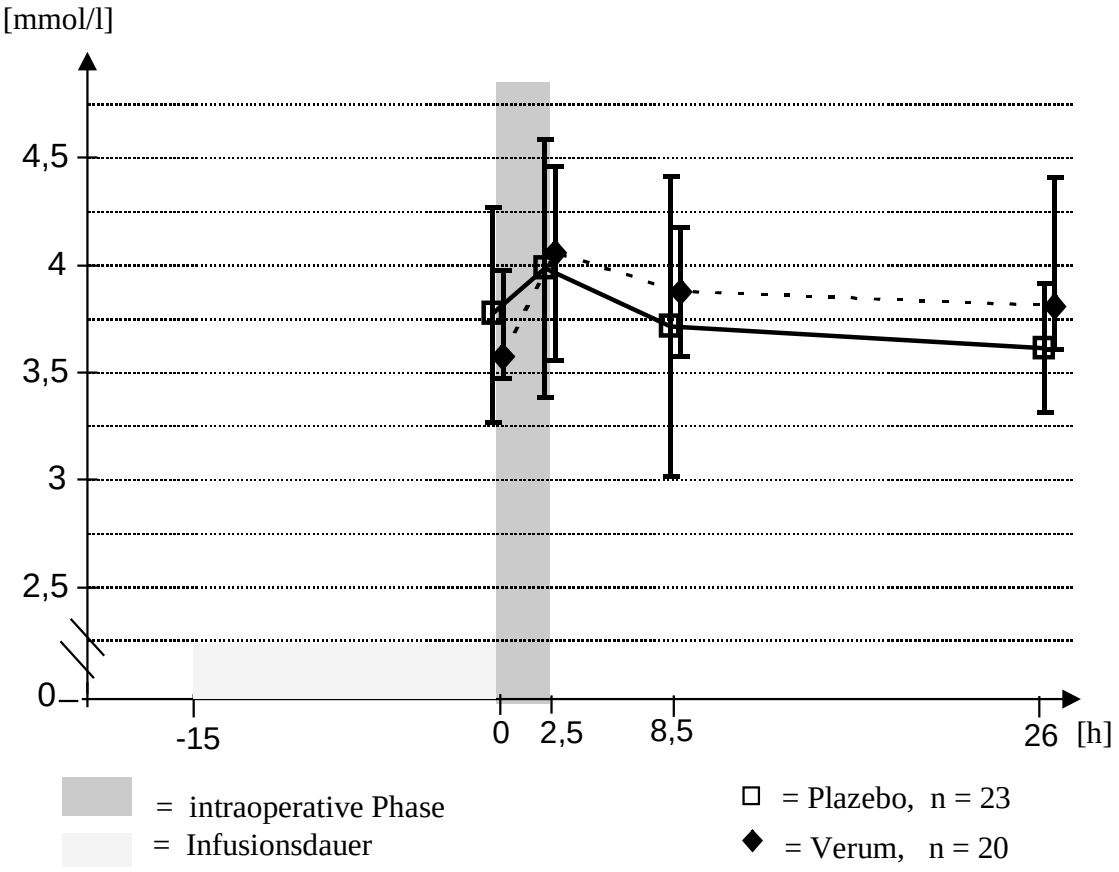

Abb.14: Mittelwerte der Kalium-Konzentrationen in mmol/l im venösen Blut

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.15. Kalzium im Liquor cerebrospinalis

Die durchschnittlichen Kalzium-Werte im Liquor beider Gruppen liegen präoperativ auf demselben Niveau. Intraoperativ zeigt sich in der Plazebo-Gruppe ein stärkerer Abfall der Kalzium-Konzentration als in der Verum-Gruppe. Postoperativ steigt der Kalzium-Spiegel sowohl in der Verum- als auch in der Plazebo-Gruppe kontinuierlich an. Zum Ende der Meßphase haben sich die Werte der Verum-Gruppe an die präoperativen Ausgangswerte angeglichen, während die Kalzium-Werte der Plazebo-Gruppe noch niedriger als präoperativ sind. Die Veränderung über die Zeit ist in beiden Gruppen unterschiedlich (p=0,007)

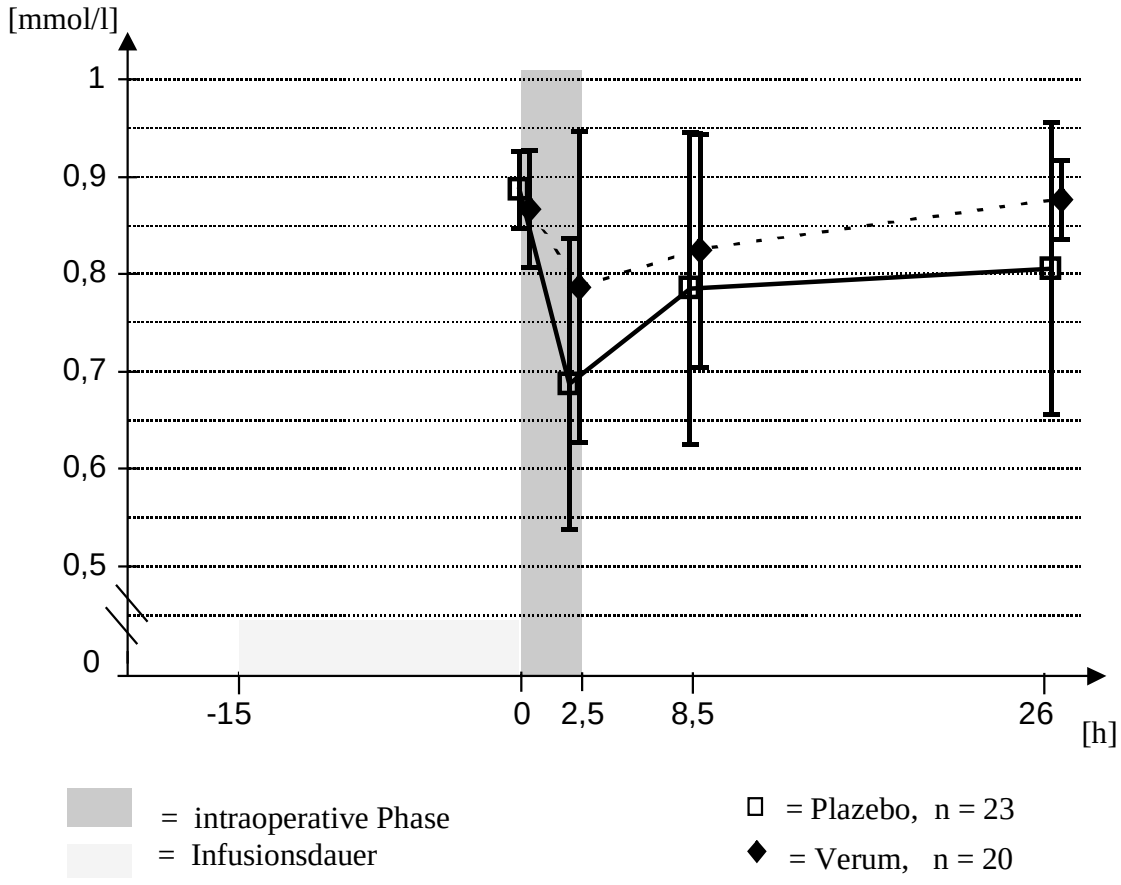

Abb.15: Kalzium-Konzentrationen in mmol/l im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ
3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.16. Kalzium im venösen Blut

Im venösen Blut der Verum-Gruppe befindet sich präoperativ durchschnittlich ein niedrigerer Kalzium-Spiegel als in der Plazebo-Gruppe. Während die Höhe des Kalzium-Wertes der Plazebo-Gruppe perioperativ nahezu unverändert ist, ereignet sich in der Verum-Gruppe ein intraoperativer Kalzium-Abfall. Postoperativ steigen in der Verum-Gruppe die Kalzium-Konzentrationen über den Ausgangswert dieser Gruppe hinaus an. Im Zeitraum zwischen dem 3. und 4. Meßzeitraum ist die Kalzium-Konzentration in beiden Gruppen annähernd identisch. Es gibt Hinweise, daß die Veränderungen über die Zeit in beiden Gruppen unterschiedlich sind (p=0,020).

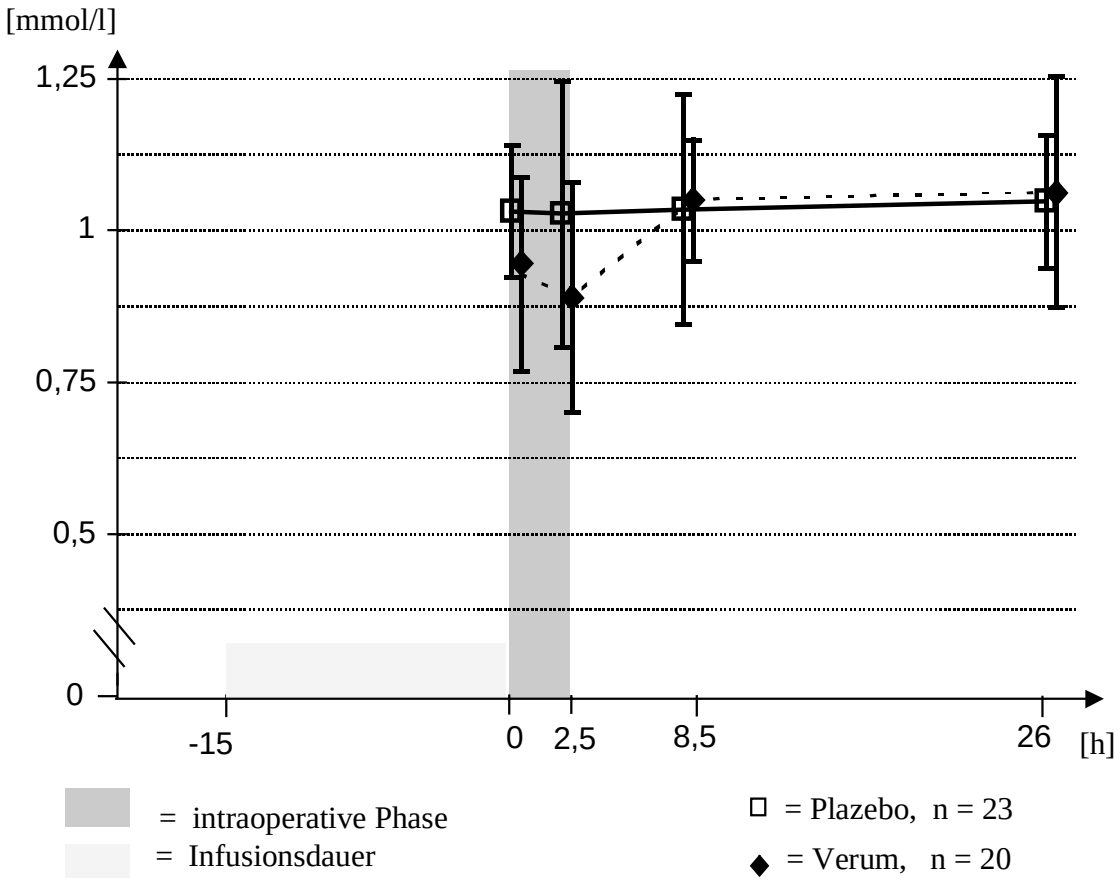

Abb.16: Mittelwerte der Kalzium-Konzentrationen in mmol/l im venösen Blut

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.17. pH-Wert im Liquor cerebrospinalis

Der präoperative Ausgangswert des pH im Liquor beider Gruppen hat denselben Ausgangswert. Es zeigt sich intraoperativ ein deutlich stärkerer pH-Abfall bei den Patienten aus der Plazebo-Gruppe als bei den Patienten, die Verum erhielten. Der pH-Abfall wird bei beiden Gruppen innerhalb der ersten 6 postoperativen Stunden ausgeglichen. Die pH-Werte im Zeitraum 6 bis 24 Stunden nach der Operation liegen in der Verum-Gruppe etwas höher und in der Plazebo-Gruppe etwas niedriger als zum Zeitpunkt 1. Es gibt Hinweise, daß die Veränderung über die Zeit in beiden Gruppen unterschiedlich ist (p= 0,033).

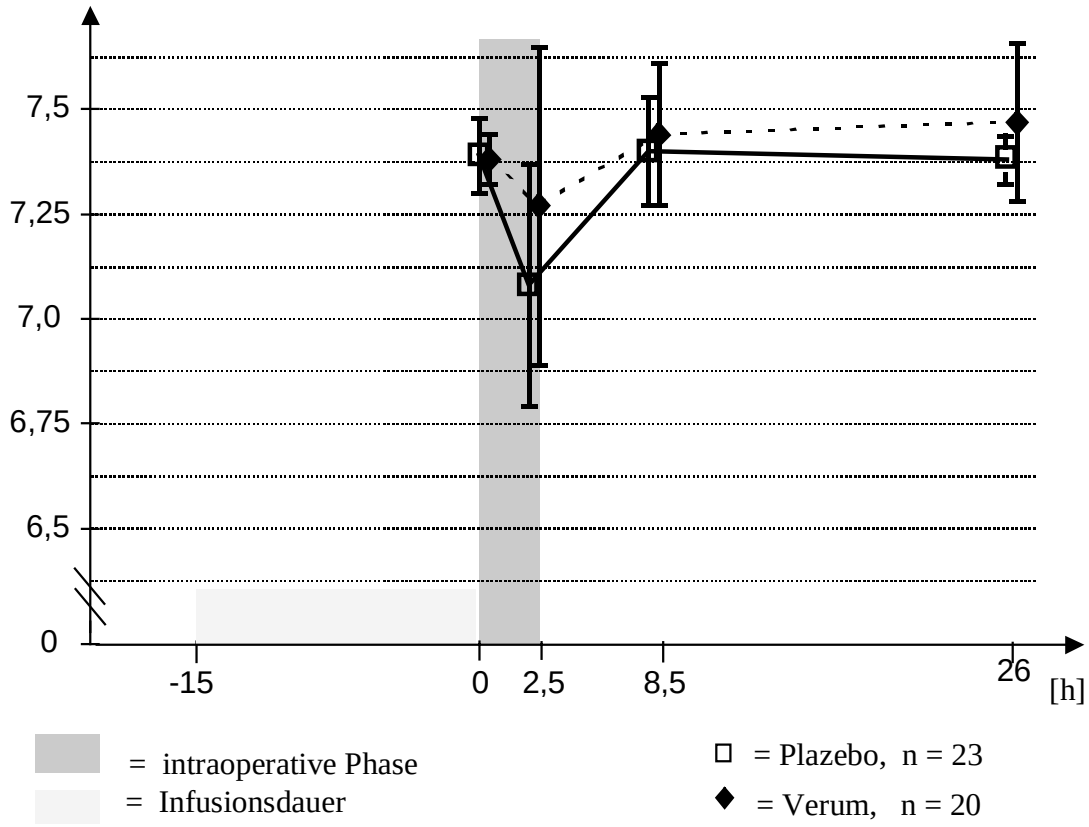

Abb.17: Mittelwerte des pH im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.18. pH-Wert im venösen Blut

Der präoperative Ausgangswert des pH liegt in beiden Gruppen bei 7,38. Intraoperativ fällt der pH-Wert beider Gruppen ab. In den 6 Stunden nach der Operation steigen die Werte beider Gruppen deutlich an, so daß zum 3.Meßzeitpunkt die Werte im Bereich des Ausgangswertes liegen. Bis zum Ende des Meßzeitraumes sind die Werte in beiden Gruppen über die Ausgangswerte hinaus weiter angestiegen, so daß der pH-Wert höher als präoperativ liegt. Es gibt deutliche Hinweise auf einen globalen Zeiteffekt ($p << 0{,}001$).

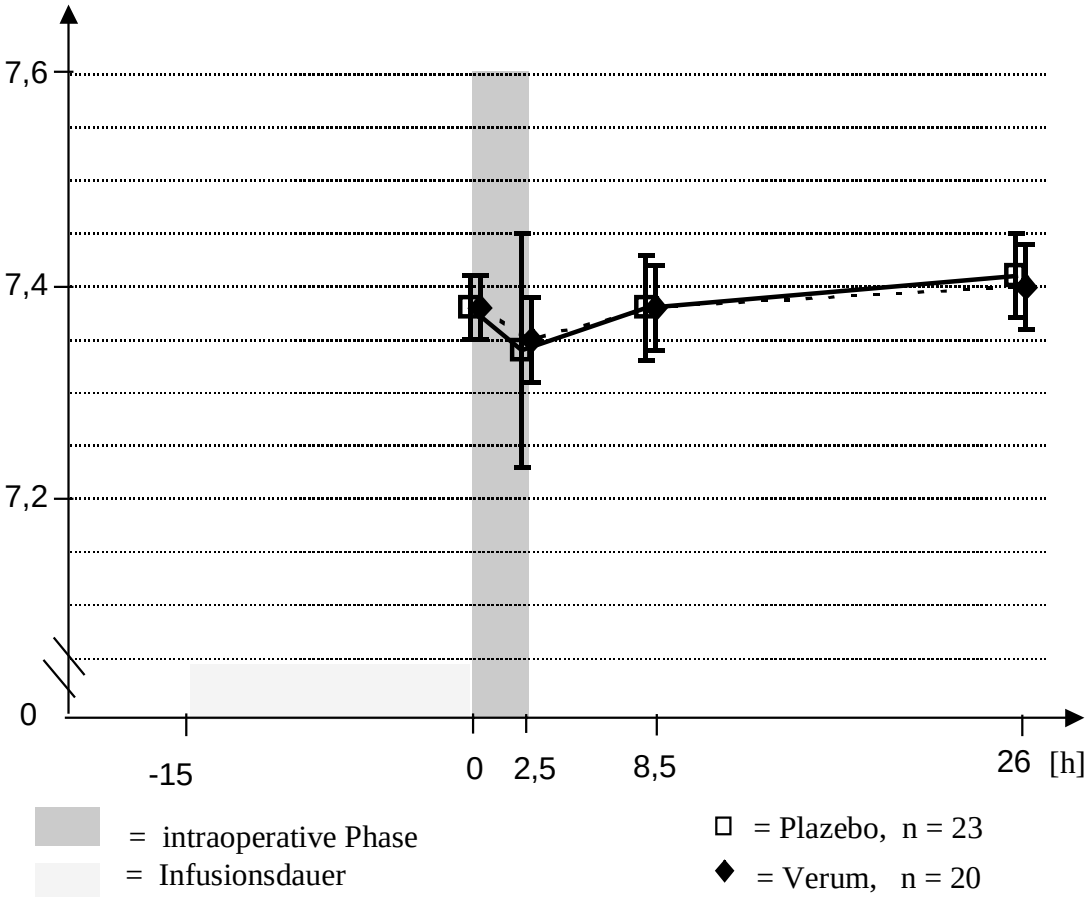

Abb.18: Mittelwerte des pH im venösen Blut

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ
3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.19. pCO_2 im Liquor cerebrospinalis

Im Liquor haben die präoperativen Werte des pCO_2 beider Gruppen denselben Ausgangspunkt. Während der pCO_2 intraoperativ bei den Plazebo-Patienten ansteigt und postoperativ bis zum Ende der Meßphase abfällt, tritt in der Verum-Gruppe bereits intraoperativ ein Abfall des pCO_2 auf. Die durchschnittlichen Werte der Verum-Gruppe sinken bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch weiter leicht ab. Es werden deutliche Hinweise auf einen globalen Zeiteffekt beobachtet ($p<<0,001$).

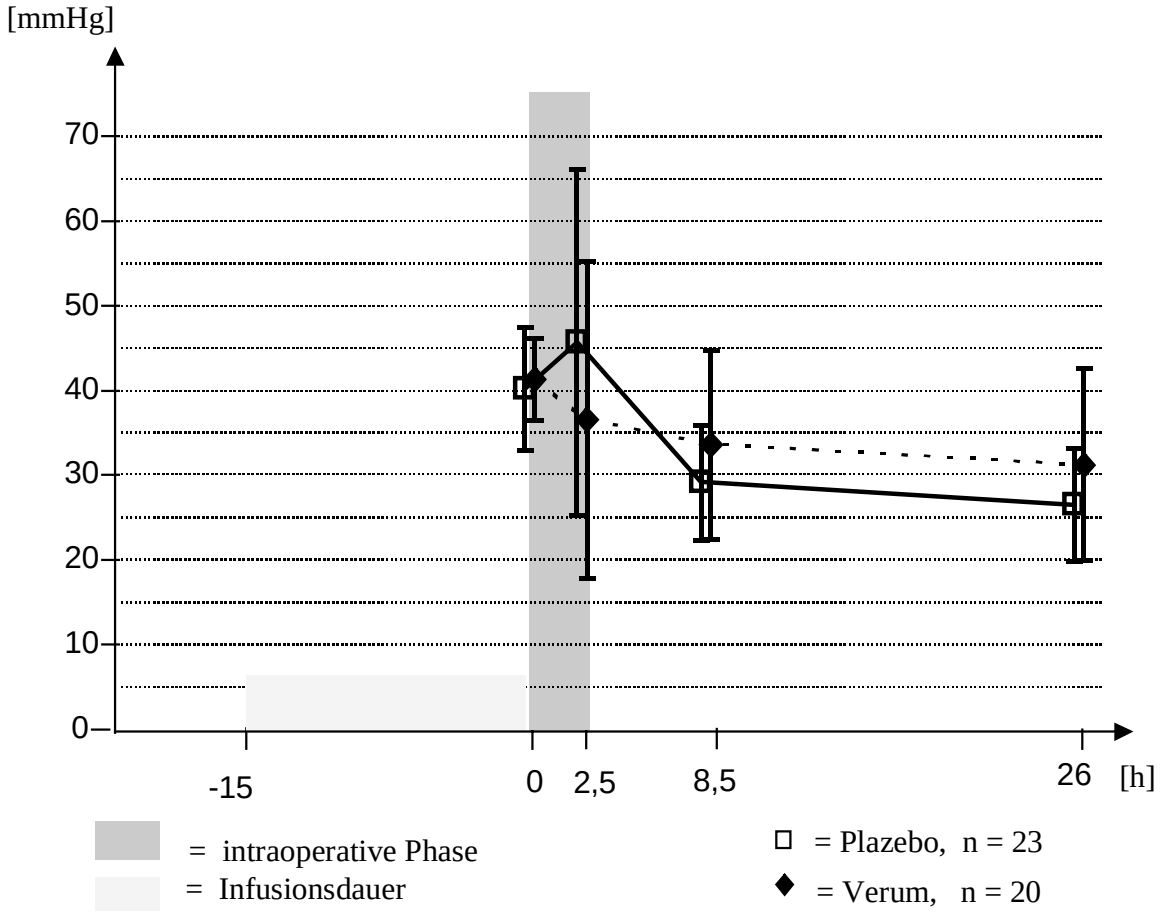

Abb.19: Mittelwerte des pCO_2 in mmHg im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ
3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.20. pCO_2 im venösen Blut

Die präoperativen Ausgangswerte des pCO_2 beider Gruppen liegen im venösen Blut zwischen 40 und 45 mmHg. Intraoperativ vollzieht sich in der Verum-Gruppe ein leichter pCO_2-Anstieg, dem in den ersten 6 Stunden postoperativ ein Absinken auf präoperative Werte folgt. Die intraoperativen pCO_2-Werte stellen sich unverändert dar. Das Ausmaß des postoperativen Abfalles der Plazebo-Gruppe gleicht dem der Verum-Gruppe, so daß in beiden Gruppen die Werte zum Zeitpunkt 4 unterhalb der Ausgangswerte liegen. Es werden Hinweise auf einen globalen Zeiteffekt ($p<<0,001$) beobachtet.

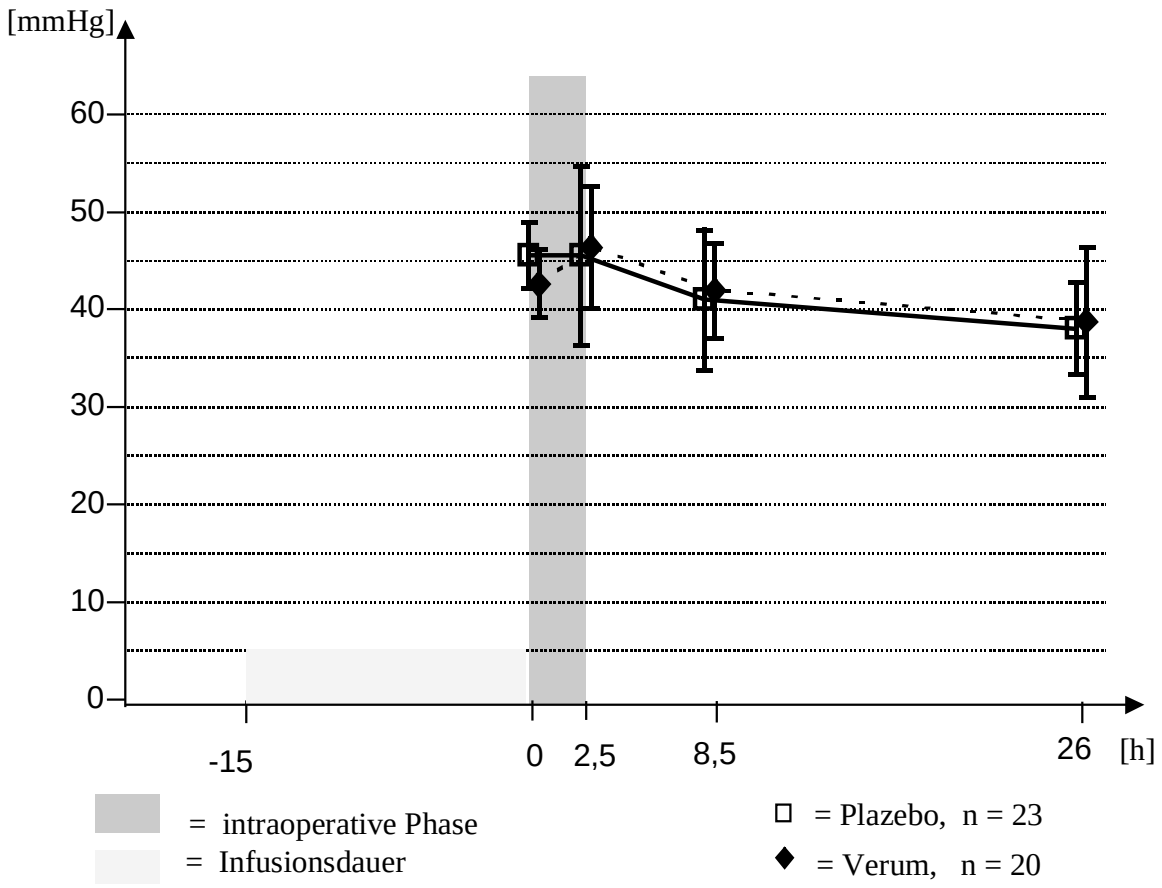

Abb.20: Mittelwerte des pCO_2 in mmHg im venösen Blut

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.21. pO_2 im Liquor cerebrospinalis

Die präoperativen Durchschnittswerte liegen im Liquor der Verum-Gruppe bei 74 mmHg und in der Plazebo-Gruppe bei 76 mmHg. Intraoperativ steigen in beiden Gruppen die Werte steil an. In den ersten 6 Stunden nach der Operation erfolgt noch ein weiterer Anstieg, der in geringerem Ausmaß bis zum 4. Meßzeitpunkt anhält. Insgesamt verlaufen die Konzentrationskurven beider Gruppen nahezu parallel, wobei der Anstieg in der Plazebo-Gruppe etwas steiler als in der Verum-Gruppe ausfällt. Hier kann ein deutlicher Hinweis auf einen globalen Zeiteffekt beobachtet werden ($p<<0,001$).

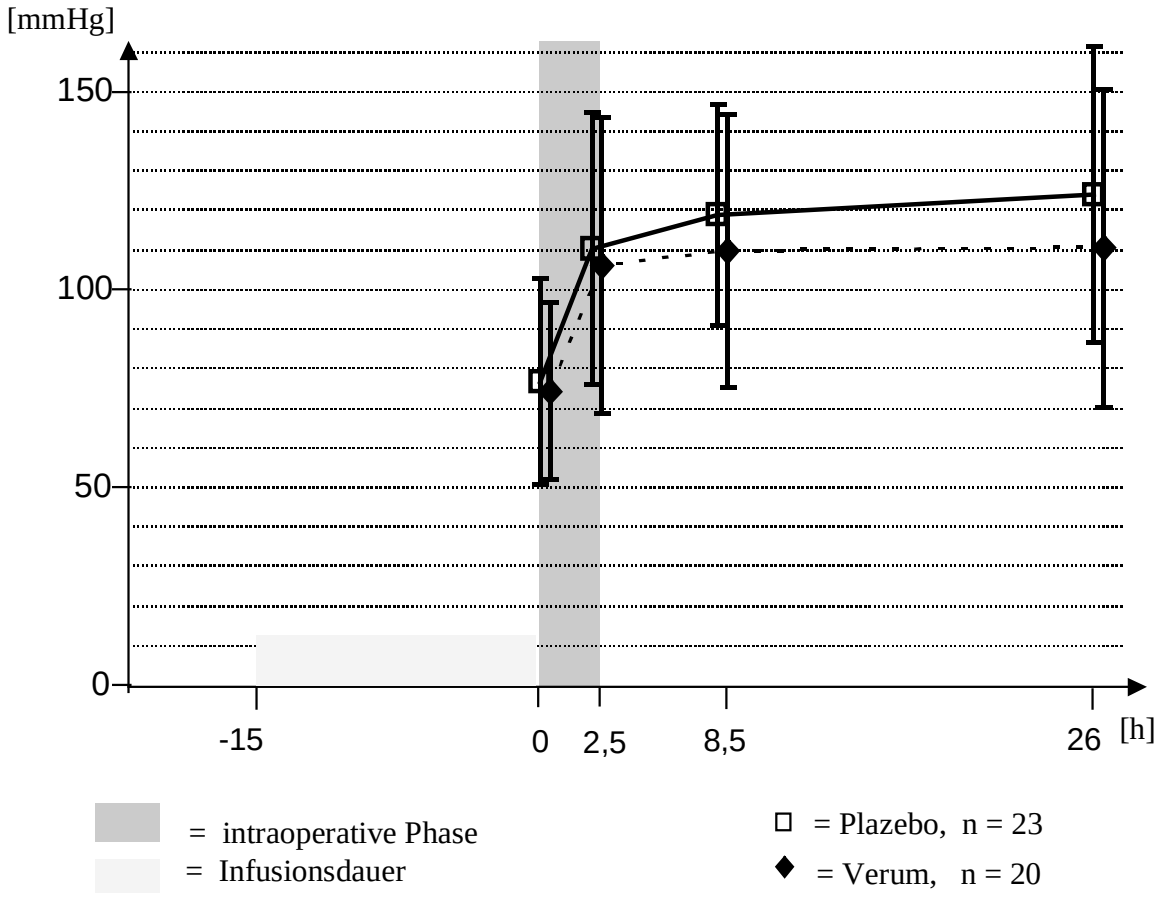

Abb.21: Mittelwerte des pO_2 in mmHg im Liquor cerebrospinalis

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ
3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.2.22. pO_2 im venösen Blut

Der präoperative Durchschnittswert des pO_2 im venösen Blut der Plazebo-Gruppe liegt niedriger als in der Verum-Gruppe. Intraoperativ fällt in der Verum-Gruppe der pO_2, so daß unmittelbar nach der Operation der pO_2 der Verum-Gruppe tiefer als der der Plazebo-Gruppe liegt. In der Verum-Gruppe steigt in den folgenden 24 Stunden der pO_2. Im Gegensatz dazu fällt postoperativ der pO_2 der Plazebo-Gruppe bis zum letzten Abnahmezeitpunkt. Es kann kein Hinweis auf globale Unterschiede zwischen den Gruppen (p=0,792), Zeiteinfluß (p=0,331) und Wechselwirkung (p=0,601) beobachtet werden.

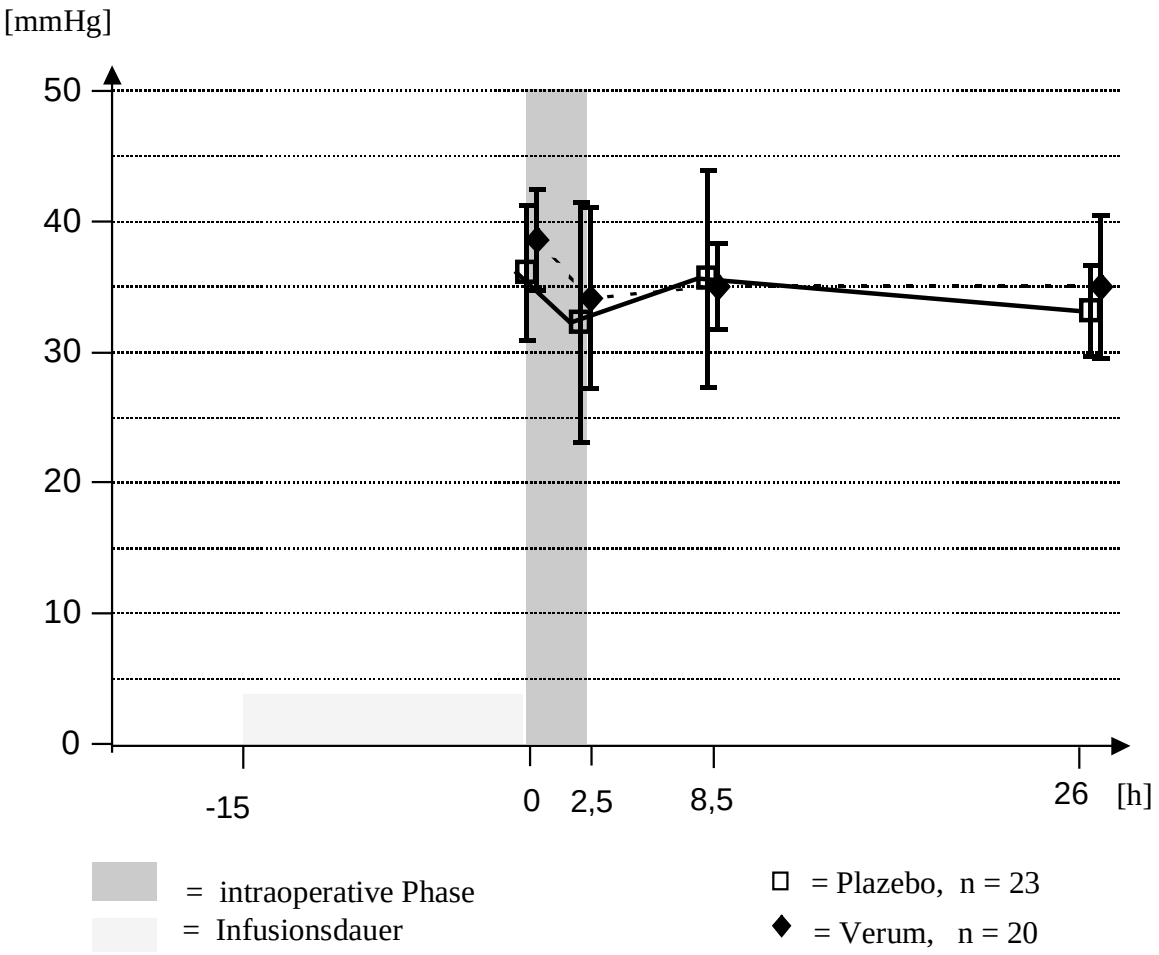

Abb.22: Mittelwerte des pO_2 in mmHg im venösen Blut

Meßzeitpunkte: 1 = unmittelbar präoperativ 2 = unmittelbar postoperativ

3 = 6 h postoperativ 4 = 24 h postoperativ

3.3. Komplikationen

3.3.1. Komplikationen während der Studie

Tabelle 2 zeigt die Komplikationen, die während der Studie aufgetreten sind.

Symptomatik	**Verum**	**Plazebo**	**Ausprägung**	**Zusammenhang**
Übelkeit				
präoperativ	1	0	2	2
postoperativ	1	0	2	4
Kopfschmerzen				
präoperativ	1	0	2	2
postoperativ	1	0	2	4
Blutdruckabfall	1	0	2	1
Pulsabfall	0	1	3	3
Intraoperative Extrasystolen	1	0	2	2
Rücken- und Bauchschmerzen	1	0	2	3
Tinnitus	1	0	1	2
Postoperative Desorientierung	0	1	2	2
Antriebsminderung (postoperativ)	0	1	1	2
Parästhesie in den Beinen	0	1	3	3

Tab.2: Ausprägung: 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer
Zusammenhang: 1 = wahrscheinlich, 2 = möglich,
3 = unwahrscheinlich, 4 = nicht beurteilbar

3.3.2. Komplikationen, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit von Komplikationen, die verantwortlich für einen Studienabbruch waren. Daten dieser Patienten wurden nicht zur Berechnung der Statistik herangezogen.

Gründe für den Abbruch der Studie	Patienten-anzahl
Intraoperative Dislokation des Spinal-katheters	4
Verumunverträglichkeit (Puls- und Blutdruckabfall)	2
Technische Probleme beim Legen des Spinalkatheters	1
Re-Operation innerhalb der ersten 6 postoperativen Stunden	1

Tab.3

4. Diskussion

4.1. Methodik

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war, die Frage zu beantworten, ob nach größeren operativen Eingriffen im Liquor cerebrospinalis und Plasma älterer Patienten Veränderungen von Parametern des Hirnstoffwechsels zu finden sind, die Hinweise auf eine eingetretene zerebrale Schädigung liefern können. Hierfür wurden insgesamt 51 Patienten im Alter zwischen 65 und 85 Jahren, die sich einem implantatchirurgischen Eingriff der Hüfte unterzogen, untersucht. Gerade ältere Patienten unterliegen während operativen Eingriffen einem erhöhten Risiko für neurologische Komplikationen [84, 110, 143, 148]. Als mögliche Ursachen dieser Komplikationen werden unter anderem eine postoperative Hypoxie sowie eine Hypoperfusion des Gehirnes angesehen [102, 147, 149].

Daher wurden in der vorliegenden Untersuchung Parameter gemessen, die als „Ischämiemarker“ Hinweise auf Schäden unterschiedlicher Art und Ausmaßes liefern können. Diese Parameter wurden hauptsächlich im Liquor cerebrospinalis gemessen, da der Liquor cerebrospinalis nach unserem Erachten den Hirnstoffwechsel besser widerspiegelt als das Blut. Der Liquor steht durch schmale interzelluläre Kanäle mit dem Extrazellulärraum des Gehirns in enger Verbindung und kann als „Fenster in das ZNS“ Informationen über den zerebralen Metabolismus liefern [58]. Bei einem Gesamtvolumen der Liquorräume von etwa 150-200 ml wird der Liquor täglich 3-5mal vollständig ausgetauscht, das bedeutet eine Produktion von mehreren 100 ml Liquor pro Tag [58, 154, 194]. Die Produktion erfolgt sowohl durch Sekretion als auch durch Filtration [159]. Eine Abnahme von 5 ml Liquor kann innerhalb von 30 Minuten ausgeglichen werden, trotzdem sollte Liquor nicht beliebig oft gewonnen werden [159]. Die Zusammensetzung des Liquors ist je nach Lokalisation der Liquorentnahme unterschiedlich. Der im Plexus choroideus gebildete, proteinarme Liquor, der in den inneren Liquorräume zu finden ist, wird „Primärliquor“ genannt [58]. Er beträgt 50-70 % des Gesamtvolumens. Der „Intramuralliquor“ (circa 30 %) wird von den Gehirnkapillaren gebildet. Die restlichen 10 % bestehen aus Oxidationswasser und „Hirnhautliquor“ [58]. Der in der vorliegenden Untersuchung im Lumbalbereich gewonnene Liquor ist als „Sekundärliquor“ das Resultat einer durch Liquorzirkulation erfolgten Vermischung der verschiedenen Liquores. Die zitierten Normbereiche und Studienergebnisse beziehen sich, wenn nicht ausdrücklich darauf hingewiesen wird, ebenfalls auf „Sekundärliquor“.

Die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) wurde im Liquor und im Serum gemessen. Sie ist ein Enzym der Glykolyse, das im Zytoplasma von Neuronen zu finden ist und bei Zellschäden unterschiedlicher Art in den Liquor ausgeschwemmt wird. Vermuten [193] zeigte in einer Untersuchung mit 1178 Liquor-Proben von Patienten mit unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen, daß NSE sensibel, jedoch nicht spezifisch neurologische Erkrankungen anzeigen kann. Daher soll NSE keine diagnostische Aussagekraft haben [8, 151, 193]. Nach Roine hat NSE im Liquor hinsichtlich des klinischen Outcome eine Spezifität von 100 % und eine hohe Sensibilität der Prognose nach globalen Ischämien. Patienten mit einem NSE-Spiegel im Liquor über 24 ng/ml verstarben [146]. Hardemark hat eine enge Korrelation zwischen der Fläche unterhalb der NSE-Konzentrationskurve und der Größe des definitiven Substanzdefektes gefunden [69]. Hay [74] und Steinberg [175] bestätigen die enge Verbindung zwischen der Höhe des NSE-Spiegels und dem Ausmaß der Schädigung im CCT beziehungsweise in der Histologie nach einer Ischämie. Auch bei hypoxisch-ischämischen Schäden nach Asphyxie bei Neugeborenen korreliert der Anstieg von NSE im Liquor innerhalb von 12 beziehungsweise 72 Stunden mit dem Ausmaß der Schädigung und besitzt eine prognostische Aussagekraft [48, 178].

Im Serum steigt der NSE-Spiegel 8 bis 72 Stunden nach einer Ischämie an [38, 128]. Die Höhe des Anstiegs soll eine Korrelation zur Größe der Schädigung [22, 128], jedoch keine zur Prognose besitzen [38,128]. Sapsed-Byrne [152] konnte einen intraoperativen Anstieg von NSE im Plasma, der nicht durch Heparin oder Propofol [46] beeinflußbar war, feststellen. Da NSE auch in den Erythrozyten vorhanden ist, können Serumspiegel bei einer Hämolyse fälschlicherweise erhöht erscheinen. Gao [47] beobachtete ein signifikantes Ansteigen der Werte bei einer Hämolyse >1/512. Da die Proben in vorliegender Untersuchung bis zur Zentrifugation auf Eis gelegt wurden, war der Nachweis von Sapsed-Byrne von Bedeutung, daß – entgegen der Empfehlung des Herstellers – die Proben bis zu 48 Stunden bei + 4 °C gelagert werden können, ohne daß eine meßbare Verfälschung der Werte eintritt [152]. Nach der Zentrifugation ist NSE bei + 2-8 °C circa 72 Stunden stabil, bei Temperaturen um – 18 °C ist eine längere Aufbewahrung möglich.

Hypoxanthin wurde allein im Liquor gemessen, da in einer Voruntersuchung durch unsere Arbeitsgruppe keine signifikanten perioperativen Veränderungen des Hypoxanthin-Wertes in Plasma gefunden wurden. Als Abbauprodukt der Nukleotide Adenosin und Inosin wird Hypoxanthin während einer Ischämie oder Hypoxie vermehrt aus der Zelle freigesetzt [154]. Die freigesetzte Menge im Liquor korreliert zum einem mit einem Mangel im Energienachschub [122] und zum anderen mit dem Ausmaß einer Ischämie [13, 154]. Die Höhe des Konzentrationsanstieges nach der Ischämie kann Hinweise zur Prognose liefern [13, 154].

Die Creatinin-Kinase (CK) katalysiert die Konversion von ADP zu ATP und ist hauptsächlich im Zyptoplasma von Astrozyten und Neuronen lokalisiert und nur zu einem geringen Teil an Mitochondrien gebunden. Sie wird nur bei umfassenden Zellschäden in den Liquor freigesetzt. Erhöhte CK-Gesamt- und CK-BB-Werte sind nicht spezifisch für eine ischämische Schädigung. Die höchsten Spiegel werden nach schweren Hirntraumata gefunden [136, 192]. CK-BB hat eine positive Korrelation mit dem Ausmaß der zellulären Schädigung sowie eine prognostische Aussagekraft [136, 191]. Eine Erhöhung des CK-Gesamt besitzt jedoch keine Korrelation mit dem Ausmaß [136]. Roine gibt hinsichtlich des klinischen Outcome eine Spezifität der CK-BB von 98 % und eine Sensibilität von 52 % an [146]. Galinda et al. [45] vertreten die Ansicht, daß die CK-BB im Liquor auch differentialdiagnostische Aussagekraft besitzt. Sie stellten fest, daß Patienten im metabolischem Koma im Mittel 0 mU/ml, hingegen Patienten mit einem hirnorganisch bedingten Koma im Mittel 20 mU/ml aufwiesen. CK-BB ist ein sehr instabiles Isoenzym, dessen Aktivität in vitro bei 37 °C abnimmt [106] und dessen Halbwertszeit nur zwischen 1-5 Stunden beträgt [24]. Da das Enzym mit einem Molekulargewicht um 80 kDa [23] zu groß ist um die Blut-Hirnschranke zu passieren, findet es sich im Serum nur nach einer ausgedehnten Schädigung dieser Schranke. Ein Ansteigen imSerum ist gleichbedeutend mit einer schlechten Prognose [13]. Das Ausmaß des CK-Anstieges ist im Liquor deutlicher als im Serum [188]. In der vorliegenden Untersuchung wurde nur das Gesamt-CK untersucht, auf eine Aufsplittung der Untereinheiten wurde verzichtet, da zu keinem Zeitpunkt erhöhte CK-Gesamtwerte zu finden waren und somit das CK-BB ebenfalls im Normbereich liegen mußte.
Laktat repräsentiert im Gegensatz zu den zytoplasmatischen Enzymen keinen permanenten Zellschaden, sondern fällt bei der anaeroben Glykolyse vermehrt an [183] und kann – unter anderem- auf ein hypoxisches Geschehen hinweisen [191]. Zudem besitzt die Erhöhung des Laktat-Spiegels eine prognostische Aussagekraft bei vaskulären und traumatischen Erkrankungen, während, nach Ansicht von Vaagenes [191], die Aussagekraft hinsichtlich der Prognose nach einer Hypoxie eher gering ist. Das Maximum des Laktat-Spiegels im Liquor wird in der Regel zwischen 4 und 76 Stunden nach dem Ereignis erreicht. Als prognostisch ungünstig wird ein Spiegel über 3,0 mmol/l angesehen [183]. Laut Busse [17] wurden Liquor-Laktat-Konzentrationen von 4 mmol/l nach ischämischen Infarkten nicht überlebt. Dies wurde auch durch eine Studie von Kärkelä bestätigt, bei der Patienten mit einem Liquor-Laktatspiegel von $3,8 \pm 0,9$ mmol/l nach Reanimation nicht überlebten [93].

Als Nebenvariablen wurden Pyruvat, Glukose, Elektrolyte, pH-Wert sowie die Blutgase bestimmt. Die Kontrolle des Glukose-Wertes erfolgte zum einen, um eine zerebrale Schädigung durch eine mögliche intra- oder postoperative Hypoglykämie aufzuweisen, zum anderen um bei einem erhöhten Laktat-Wert eine Hyperglykämie als Ursache

auszuschließen. Außerdem konnte Cohen [21] ein Ansteigen der zerebralen Glukose-aufnahme während einer Hypoxie beobachten. Als eine von vielen Ursachen des postoperativen Durchgangssyndroms wurde eine Elektrolytstörung durch Verdünnungs-anämie diskutiert, daher wurde der perioperative Verlauf von Natrium, Kalium und Kalzium beobachtet. Pyruvat wird im wesentlichen über die Glykolyse oder den Aminosäurenabbau gebildet. Unter normoxischen Bedingungen wird Pyruvat zum größten Teil in den Mitochondrien verbrannt und nur in geringem Umfang zu Laktat umgebaut. Unter anaeroben Bedingungen wird Pyruvat jedoch in einer reversiblen Reaktion zu Laktat reduziert [93]. Unter einer Ischämie fällt der Pyruvat-Spiegel und steigt unmittelbar nach der Rezirkulation wieder an [33, 94]. Daher nimmt auch das Laktat/Pyruvat-Verhältnis unter einer akuten Hypoxie zu.
Zur Bestimmung der Parameter (NSE, CK, Hypoxanthin, Glukose, Pyruvat, Laktat), die nicht sofort gemessen werden konnten, wurden die Proben bei –20 °C eingefroren und vor dem Ablauf der Lagerungsfrist en block aufbereitet.

Es sollte ferner geklärt werden, ob durch prophylaktische Gabe des Kalzium-Antagonisten Nimodipin Einfluß auf die Veränderungen der Parameter genommen werden kann.
Calcium-Overload-Blocker, zu denen Nimodipin zählt, sollen zum einen durch Hemmung von spannungsabhängigen Kanälen einen pathologisch erhöhten Ca^{++}-Influx verhindern und damit direkt protektiv auf das Neuron wirken. Zum anderen soll durch Interaktion mit Rezeptoren der Kalzium-Kanäle glatter Muskelzellen, die eine Tonusminderung der zerebralen, glatten Muskelzellen der Blutgefäße bewirkt [56], eine Erhöhung der Hirndurchblutung erreicht werden. Die Autoregulation der Hirngefäße wird durch Nimodipin aufgehoben, ein Steel-Phänomen tritt jedoch nicht auf [49]. Nach Untersuchungen von Florence [40] beeinflußt Nimodipin die zerebrale Autoregulation in Abhängigkeit der Schwere der Hypotension. Es sind viele Ca-Antagonisten im Handel, wobei die meisten jedoch zu hydrophil sind, um in ausreichendem Maße durch die Bluthirnschranke zu gelangen.
Wie bereits geschildert, kann nicht nur bei einer akuten neuronalen Schädigung, sondern auch im Alter eine Störung des Kalzium-Gleichgewichts bestehen, die vor allem im Hippocampus einen deutlichen Anstieg der After-Hyperpolarisation (AHP) mit einer Verminderung der Depolarisationsrate zur Folge hat. Daraus resultieren Einschränkungen der Kognition und der situativen Adaptation. Die orale sowie intravenöse Gabe von Nimodipin beeinflußte in mehreren Studien nachweislich sowohl die AHP als auch die Depolarisationsrate und somit die Lern- und Gedächtnisleistungen günstig [25, 26, 27]. Schuurmann et al. [160] zeigten, daß nicht nur die Lern- und Gedächtnisvorgänge älterer Ratten von einer Nimodipin-Gabe profitierten, sondern sich auch die Sensomotorik, die Fortbewegungsfähigkeit und das Sozialverhalten im

Vergleich zur Kontrollgruppe gleichaltriger Tiere verbesserten. Die Ergebnisse einer Vielzahl von Doppelblindstudien, die die Langzeittherapie von chronischen hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen bei älteren Menschen mit oraler Gabe von Nimodipin untersuchten, erbrachten bei guter Verträglichkeit signifikante Verbesserungen in den Bereichen der Kognition, Befindlichkeit und situativen Adaptation [12, 28, 95, 96,157].
In den Jahren 1988 bis 1994 haben neun Studien den neuroprotektiven Effekt von Nimodipin beim akuten Schlaganfall untersucht. Drei Studien, die die Therapie innerhalb der ersten 12 beziehungsweise 24 Stunden beginnen konnten, konnten einen Benefit durch Nimodipin feststellen. Bei den restlichen Studien war mit einem späteren Therapiebeginn kein signifikanter Unterschied festzustellen [88]. Dies zeigt die eminente Wichtigkeit einer frühzeitigen zerebroprotektiven Therapie mit Nimodipin, wobei auch die prophylaktische Gabe vor chirurgischen Elektiveingriffen an Risikopatienten in Zukunft überlegt werden sollte.

Von den 51 Patienten, die in eine Verum- und eine Plazebo-Gruppe eingeteilt wurden, mußten insgesamt acht Patienten wegen frühzeitiger Komplikationen (siehe 3.6.1) aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten war das Legen des Spinalkatheters aus technischen Gründen nicht möglich. Damit liegen die Erfahrungen der vorliegenden Studie etwas günstiger als die Untersuchungen von Drasner [29], in dessen Studie bei 3 von 30 Patienten nach erfolgreicher Durapunktion der Katheter nicht in den Subarachnoidalraum vorgeschoben werden konnte. Silvanto [167] stellte einen Unterschied bezüglich des Katheterdurchmessers fest. Bei 5 von 20 Patienten war der Versuch einen 32 G TFX/Rüschkatheter® zu legen erfolglos, während nur bei einem von 20 Patienten ein 22 G Vygon® Katheter nicht zu plazieren war. In der vorliegenden Studie wurden 20 G Nadeln und PERIFIX® (Fa. BRAUN) verwendet. Andere mögliche Komplikationen der Anlage eines Spinalkatheters wie Infektionen im Punktionsbereich und Katheterbruch wurden nicht beobachtet.

Bei vier Patienten der vorliegenden Untersuchung war der Spinalkatheter durch die verschiedenen Lagerungsmanöver während der Operation disloziiert. Eine Patientin mußte sechs Stunden postoperativ aufgrund einer orthopädischen Komplikation reoperiert werden und schied damit aus der weiteren Untersuchung aus. Zwei Patienten aus der Verum-Gruppe erlitten während der Nimodipin-Infusion einen starken Blutdruck- und Pulsabfall, so daß die Medikamentengabe abgebrochen werden mußte. Von den verbliebenen 43 Patienten litt ein Patient an postpunktionellen Kopfschmerzen leichter Ausprägung. Hier liegen unsere Ergebnisse im Bereich der Literatur. Kaschanipour [97] wendete bei 33 Patienten einen 32 G TFX/Rüsch® an, von denen keiner über postpunktionelle Kopfschmerzen berichtete. Drasner [29] untersuchte 30 Patienten, von denen 4 über Kopfschmerzen klagten. Bei der Studie von Sivanto [167]

litt kein Patient unter einem postpunktionellen Syndrom, weder bei der Verwendung von 32 G TFX/Rüsch® noch bei der von 22 G Vygon®.

Als mögliche Medikamentennebenwirkungen von Nimodipin traten in der Verum-Gruppe während der Infusion jeweils bei einem Patienten Übelkeit mit Erbrechen, präpunktionelle Kopfschmerzen sowie Blutdruck- und Pulsabfall auf. Bemerkenswert ist, daß in der Plazebo-Gruppe postoperativ klinisch zwei Patienten unter einer leichten bis mittelschweren Desorientierung litten, während in der Verum-Gruppe kein solcher Fall aufgetreten ist. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Von den restlichen 43 Patienten verblieben 20 Patienten in der Verum- und 23 Patienten in der Plazebo-Gruppe. Für beide untersuchten Gruppen zeigte sich in Hinsicht auf die biometrischen Daten wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht sowie die Operationsdauer und den Blutverlust Strukturgleichheit. Das Monitoring während des Eingriffes ergab keinem Patienten Hinweise auf eine intraoperative Komplikation.

Die Verum-Gruppe erhielt präoperativ bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 79,78 kg die Gesamttagesdosis von 30 mg Nimodipin (≅ 150 ml Nimotop®) intravenös. Die intravenöse Applikation von Nimodipin erfolgte bis unmittelbar vor den operativen Eingriff. Da die Halbwertszeit zwischen 1,1 und 1,7 Stunden beträgt, kann von einem ausreichenden Wirkspiegel während des operativen Eingriffes ausgegangen werden. Von einer intraoperativen Infusion wurde aufgrund der bekannten Gefahr des Auftretens einer Hypotonie oder Bradykardie als Medikamentennebenwirkung Abstand genommen. Da als mögliche Ursache des Durchgangssyndroms auch postoperative Faktoren (postoperative Hypoxie, sensorische Deprivation et cetera) diskutiert werden, sollte eventuell in weiteren Studien die Nimodipin-Gabe prophylaktisch postoperativ fortgeführt werden.

4.2. Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Der Mittelwert der Ausgangswerte betrug im Liquor der Verum-Gruppe 11,0 ng NSE/ml und in der Plazebo-Gruppe 11,5 ng NSE/ml. Damit liegen beide Werte im Referenzbereich von 6,3 – 15,3 ng NSE/ml, den Jacobi [87] im Liquor einer gesunden Kontrollgruppe messen konnte.
Dieser Referenzbereich wird jedoch von anderen Autoren niedriger angegeben. Von Vermuyten setzt in seiner Kontrollgruppe einen Referenzbereich von 0-6,8 ng NSE/ml Liquor fest [193], während Royds [151] in seiner Studie einen Maximalwert von 8,0 ng

NSE/ml Liquor bei gesunden Probanden angibt. Beelen beobachtete nach der Liquoranalyse eines gesunden Probandenkollektivs Werte zwischen 4,9 – 7,7 µg/l und konnte einen Einfluß von Erythrozyten auf den NSE-Gehalt außer bei extrem artifiziell blutigem Liquor ausschließen [8]. Vermuyten [193], Royds [151] sowie Beelen [8] haben einheitlich, wie auch in der vorliegenden Studie, die NSE mittels RIA der Firma PHARMACIA DIAGNOSTICS bestimmt, während Jacobi [87] den Immunassay von HOFFMANN-LA ROCHE benutzte. Die unterschiedliche Höhe der Referenzbereiche kann eventuell durch das unterschiedliche Alter der untersuchten Patienten verursacht sein. Van Engelen [35] hat Liquorkonzentrationen von NSE, S100-Protein und Myelin Basisprotein bei 937 Patienten im Alter bis 91 Jahren untersucht und einen altersabhängigen Anstieg dieser ZNS-spezifischen Proteine um circa 1 % pro Jahr festgestellt. Als Erklärung vermutet er einen von den unterschiedlichen Entwicklungsphasen des Gehirns abhängiger Untergang der Neurone. Das Durchschnittsalter lag bei der vorliegenden Untersuchung in der Verum-Gruppe bei 68,15 Jahren und in der Plazebo-Gruppe bei 66,82 Jahren, also in einem höheren Lebensalter. So lassen sich die im Vergleich zu den Normwerten von Royds [151] und Vermuyten [193] höheren Werte durch den altersabhängigen, nicht pathologischen Anstieg erklären.

Die präoperativen Durchschnittswerte von NSE im Serum lagen in der Verum-Gruppe bei 6,5 ng/ml beziehungsweise 7,2 ng/ml in der Plazebo-Gruppe und entsprechen ebenfalls dem angegebenen Referenzbereich von 0-10 ng/ml [184]. Es ließen sich Hinweise auf einen leichten intraoperativen Anstieg von NSE in beiden Gruppen nachweisen, der allerdings innerhalb des Normbereichs blieb. Ein Anstieg in den pathologischen Bereich im Serum ist erst nach einem Schaden der Blut-Hirnschranke zu erwarten, der den Übertritt von größeren Mengen NSE in das Blut erlaubt. Da laut Usui [188] die biochemische Halbwertszeit von NSE aufgrund der raschen Elimination nur wenige Stunden beträgt, muß eine größere Menge NSE ins Blut gelangen, bis ein signifikanter Anstieg des Serumspiegels zu vermerken ist. Erst bei schwerwiegenden neuronalen Schädigungen kann im Ablauf mehrerer Tage auch eine Korrelation des Schadensausmaßes mit dem Serumspiegel festgestellt werden, wobei erhöhte NSE-Konzentrationen im Serum mit der Glasgow Coma Scale korrelieren und gewöhnlich mit einer schlechten Prognose einhergehen [146].

Die Konzentrationen dieses Markers im Liquor sind während des untersuchten Intervalls zu keinem Zeitpunkt über den Normbereich angestiegen. Dies läßt den Schluß zu, daß während dem Untersuchungszeitraum keine ausgeprägte Ischämie aufgetreten ist, so daß

NSE nicht aus der Zelle in den Liquor und in das Plasma ausgeschwemmt werden konnte.

Hinsichtlich der Therapie mit Nimodipin ergaben sich keine Hinweise auf einen unterschiedlichen Verlauf der Konzentrationen von NSE im Liquor und Plasma beider Gruppen. Nimodipin soll sehr frühzeitig wirken, bereits dann wenn eine Schädigung zum pathologischen Kalziumeinstrom führte, also zu einem Zeitpunkt an dem das Neuron noch funktionsfähig ist. Der Marker NSE besitzt keine direkte Korrelation zur Kalzium-Homöostase, sondern ist erst dann erhöht, wenn bereits infolge eines erhöhten intrazellulären Kalziums zellzerstörerische Vorgänge zu einem Ausschwemmen von NSE geführt haben.

In beiden Gruppen der vorliegenden Studie konnte kein globaler Einfluß der Zeit innerhalb der untersuchten Zeitspanne von unmittelbar präoperativ bis 24 Stunden postoperativ registriert werden. War der zu untersuchende Zeitraum ausreichend lang gewählt, um einen möglichen perioperativen neuronalen Schaden durch Erhöhung der NSE-Konzentration zu eruieren?
Garcia-Alix [48] stellte innerhalb von 12-72 Stunden einen Anstieg des NSE-Wertes im Liquor durch hypoxisch-bedingte Zellschäden bei asphyktischen Neugeborenen fest, während Gruener [61] ein Maximum erst innerhalb des dritten bis siebten Tages nach einem ischämischen Ereignis feststellen konnte. Mehrere weitere Studien [68, 138, 175, 188] zeigten jedoch, daß bei einem vorliegenden ischämischen Zellschaden bereits drei Stunden nach dem schädigenden Ereignis ein Anstieg, mit einem Maximum innerhalb von 24-72 Stunden, im Liquor erfolgt.

4.3. Hypoxanthin

Der präoperative Ausgangswert des Hypoxanthins im Liquor lag durchschnittlich bei 3,98 µmol/l in der Verum- beziehungsweise 4,23 µmol/l in der Plazebo-Gruppe. Damit befinden sich die Werte beider Gruppen unter dem von Bohmer angegebenen Normbereich von 6,3 ± 1,4 µmol/l [13]. Levin konnte bei einem Patientenkollektiv Hypoxanthin-Konzentrationen im Liquor unter 8 µmol/l feststellen [122].

Bis zum Zeitpunkt 3 (6 Stunden postoperativ) blieben in der vorliegenden Studie die Konzentrationen in beiden Gruppen nahezu unverändert. Dann stieg innerhalb der Verum-Gruppe die Hypoxanthin-Konzentration bis zum Ende des Meßzeitraumes auf Werte von 5,55 µmol/l an, lag jedoch noch im angegebenen Normbereich. Im Gegensatz

dazu blieben die Durchschnittswerte bei den Patienten, die Plazebo erhielten, bis zum Zeitpunkt 4 unverändert.

Siesjö konnte beweisen, daß eine hypovolämische Hypotension mit einem mittleren Blutdruck über 40 mmHg über eine Dauer von 60 Minuten [165] zu keiner signifikanten Veränderung der ATP, ADP und AMP-Konzentrationen führt. Dieselben Ergebnisse wies er für erniedrigte arterielle pO_2–Werte unter 25 mmHg [163] sowie erhöhte Liquordrücke [166] nach. Also muß eine ausgeprägte Hypotension stattfinden um durch einen veränderten Energiehaushalt zu einer Erhöhung des Hypoxanthins im Liquor zu führen. Eine solche wurde durch das perioperative Monitoring des Blutdruckes ausgeschlossen.

Die Ergebnisse einer Studie von Bohmer, bei der die Hypoxanthin-Konzentrationen im Liquor von reanimierten Patienten gemessen wurden [13], erbrachten einen massiven Anstieg auf ein Mehrfaches der Normwerte. Die Hypoxanthin-Konzentrationen im Liquor bei Patienten, die das Bewußtsein wiedererlangten, lagen im Mittel bei 18,7 ± 6,7 µmol/l, und bei Patienten, die komatös blieben, bei 51,7 ± 43,9 µmol/l. Bereits 20 Stunden nach dem Ereignis waren die Hypoxanthin-Konzentrationen aller Patienten, unabhängig vom klinischen Outcome, wieder im Normbereich. De Haan [63] beobachtete während einer einstündigen Asphyxie im Liquor von Feten einen Anstieg der Hypoxanthin-Konzentration. Während der Asphyxie hatten die Tiere, die nicht überlebten, deutlich höhere Liquor-Konzentrationen als die Überlebenden.

Rootwelt [150] stellte bei neugeborenen Schweinen die Möglichkeit eines Übertrittes von Hypoxanthin vom Blut in den Liquor durch die Blut-Hirnschranke bei erhöhten Hypoxanthin-Plasmakonzentrationen fest. Da jedoch die unreife Blut-Hirnschranke des Neugeborenen durchlässiger ist als die eines Erwachsenen, kann beim Erwachsenen nur von einem Übertritt des Hypoxanthins nach einer Schädigung der Blut-Hirnschranke ausgegangen waren.

In der Verum-Gruppe zeigt sich ein Anstieg des Hypoxanthins 6 Stunden nach dem Ende der Operation im Liquor, dessen Höhe jedoch noch innerhalb des Normwertbereichs lag. Und zweitens zeigte er sich erst nach 6 Stunden postoperativ, während in der bereits erwähnten Studie von Bohmer [13] ein Maximum der Konzentration bereits innerhalb der ersten 5 Stunden nach der Schädigung nachgewiesen werden konnte. Daher ist dieser leichte postoperative Anstieg nicht als Hinweis auf einen intraoperativen neuronalen Schaden zu werten. Jedoch ergibt die Untersuchung von Hypoxanthin im Liquor ebenso keine Hinweise auf einen zerebroprotektiven Einfluß von Nimodipin. Heffez [78] konnte durch die Kalzium-Kanal-Blockade während einer manifesten Ischämie einen

verringerten ATP-Verbrauch und damit einen verringerten ATP-Abfall eine Minute nach der Ischämie im Kortex und Striatum feststellen. Da aber Hypoxanthin als Abbauprodukt der Purine in der vorliegenden Studie nicht über den Normbereich hinaus anstieg, sind hier keine Hinweise auf einen pathologisch veränderten Energiestatus des Gehirns während und nach der Operation zu finden.

4.4. Creatin-Kinase (CK)

Die präoperativen Ausgangswerte der Gesamt-CK im Liquor beider Gruppen lagen in der vorliegenden Untersuchung zwischen 0 und 3 U/l mit einem Mittelwert von 0,55 U/l. Damit entsprechen diese Werte Ergebnissen früherer Liquor-Untersuchungen gesunder Probanden. Urdal [187] gibt die Normalaktivität der Gesamt-CK im Liquor unter 4 U/l bei 37 °C an. Vaagenes [189] stellte fest, daß bei einem Gesamt-CK-Wert unter 4 U/l kein zerebraler Hirnschaden nachweisbar war. Kärkelä [93] hat in seiner Kontrollgruppe Gesamt-CK-Werte bis 5 U/l und CK-BB-Werte bis 3 U/l gemessen. Bei der Studie von Kjekshus [106] lag der Gesamt-CK-Spiegel bei allen Beteiligten der Kontrollgruppe unter 3 U/l. Galinda [45] hat in einem Kontrollkollektiv von neurologisch unauffälligen Patienten, die eine Epidural-Anästhesie erhielten, CK-BB Werte im Liquor von 0 -16 mU/ml gemessen.

Während des untersuchten Zeitraumes ergaben sich in beiden Studiengruppen keine Hinweise auf einen operativ bedingten Gesamt-CK-Anstieg. Ebenfalls lagen die Durchschnittswerte beider Gruppen auf demselben Niveau. Bei keinem Patienten kam es zu irgendeinem Zeitpunkt des Studienverlaufs zu CK-Werten über 3 U/l. In der bereits erwähnten Reanimationsstudie von Kjekshus [106] zeigte sich, daß ein fehlender Anstieg des CK-Wertes im Liquor oder ein CK-Spiegel von weniger als 5 U/l nach globaler Hypoperfusion stets ein Hinweis auf einen geringen neuronalen Schaden mit Chance auf vollständige Genesung war. Hingegen kamen Patienten mit Konzentrationen im Liquor von über 11 U/l nicht mehr zu Bewußtsein und verstarben. Diese Werte bestätigt eine Studie von Vaagenes [189]. In einer weiteren Studie fand Vaagenes [190] bei Patienten nach globaler oder fokaler Ischämie CK-BB-Konzentrationen von 12-14 U/l bei ausgedehnten Schädigungen. Im Liquor scheint der CK-BB-Spiegel eine gute Korrelation mit dem Ausmaß der Schädigung und damit eine prognostische Aussagekraft zu haben [189]. Zum selben Ergebnis kam Kärkelä [93], der ebenfalls Liquorproben von Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand untersuchte. Patienten mit einem Gesamt-CK im Liquor von 25 mU/ml beziehungsweise CK-BB von 23 mU/ml (28 Stunden nach dem Ereignis) kamen nicht mehr zu Bewußtsein und verstarben, während der mittlere CK-Spiegel bei den Überlebenden 2 mU/ml betrug.

Eine Erhöhung des Gesamt-CK- sowie CK-BB-Spiegels findet in der Regel im Zeitraum zwischen 24 und 76 Stunden statt [93, 146, 189, 190]. Je größer das Ausmaß der Schädigung war, desto früher tritt das Konzentrationsmaximum auf [106, 190]. Das zeitliche Auftreten des „Peaks“ ist zudem abhängig von der Art des Schadens. Nach Vaagenes [189, 190] treten bei einem diffusen Hirnschaden der Konzentrationsanstieg sowie das -maximum bereits innerhalb der ersten 48 Stunden auf. Hingegen erscheint bei fokalem Schaden der „Peak“ erst innerhalb von 72 Stunden. Bei diesen angegebenen Zeitintervallen ist es fraglich, ob die von uns festgestellte fehlende CK-Erhöhung faktisch Ausdruck eines fehlenden oder sehr geringen zellulären Schadens ist oder ob das Zeitintervall nicht ausreichend lang gewählt wurde. In einer Studie von Breuer [14] hatten 89 % der Patienten postoperativ erhöhte Konzentrationen von Gesamt-CK und CK-BB im Plasma, die jedoch nach 8 h wieder deutlich gesunken waren. Usui [188] hatte bereits innerhalb der ersten vier Stunden nach Hypoperfusion einen drastischen Anstieg des Spiegels im Liquor beobachtet. Alle diese Studien erbrachten einen Anstieg beziehungsweise ein Konzentrationsmaximum innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Schädigung. Klinisch konnte in der vorliegenden Untersuchung, mit Ausnahme von zwei Patienten der Plazebogruppe mit Verwirrtheitszuständen, kein Hinweis auf ein neurologisches Schadensereignis gefunden werden, so daß nicht davon auszugehen ist, daß sich zu einem späteren Meßzeitpunkt noch ein Konzentrationsanstieg ereignet hat.

Keine Unterschiede in Abhängigkeit der Therapie bestehen hinsichtlich des Ischämiemarkers CK im Liquor. Die Konzentrationen dieses Markers sind während des untersuchten Intervalls zu keinem Zeitpunkt über den Normbereich angestiegen. Daraus ist zu schließen, daß, wenn intra- oder postoperativ eine zerebrale Störung bei den untersuchten Patienten aufgetreten ist, sie nicht so umfassend war. Das Neuron und die Gliazelle wurden nicht so schwer geschädigt, daß CK aus dem Intrazellulärraum ausgelöst und in den Extrazellulärraum ausgeschwemmt werden konnte. Diese Vermutungen werden von den Ergebnisse von Astrup [4] unterstützt, der bereits ab einem CBF von 0,16-0,17 ml/g Hirn/min eine EEG-Abflachung als Funktionsstörung des Neurons, aber erst ab einem CBF von 0,10 ml/g Hirn/min das Ansteigen des extrazellulären Kaliums als morphologische Störung feststellen konnte. Zwischen diesen beiden Schwellenwerten befindet sich ein Gebiet der elektrischen Stille mit normalen oder nur gering erhöhten extrazellulären Kalium-Konzentrationen, auch Penumbra genannt [121]. So führt die moderate Hypoxie nicht zu einem neuronalen Schaden, wohl aber zu einer neuronalen Funktionsstörung.

4.5. Laktat

Der durchschnittliche Laktat-Gehalt im Liquor betrug präoperativ in der Verum-Gruppe 1,75 mmol/l und lag damit etwas höher als in der Plazebo-Gruppe mit 1,56 mmol/l. Beide Werte liegen in dem von Kleine [107] und Thomas [183] angegebenen Normbereich von 1,2-2,1 mmol/l. Bereits intraoperativ zeigte sich in der Plazebo-Gruppe ein Anstieg des Laktat-Wertes, der sich bis 24 Stunden postoperativ kontinuierlich fortsetzte. Die obere Grenze des Normbereiches wurde von der Plazebo-Gruppe zum Zeitpunkt 4 mit 2,12 mmol/l knapp überschritten. Die Konzentration in der Verum-Gruppe stieg während des Untersuchungszeitraum nur gering an und verblieb innerhalb des Normbereiches.

Während einer Ischämie oder Hypoxie steigen die Laktatwerte als unmittelbarer Ausdruck einer in Gang gesetzten anaeroben Glykolyse an. De Haan [63] maß nach 1 Stunde Asphyxie bei den Feten von Schafen im Liquor ansteigende Laktat-Konzentrationen, die in der Erholungsphase die höchsten Werte aufwiesen. Auch Duffy [31] wies ein Ansteigen der intrazellulären Laktat-Konzentration auf ein 11-faches der Norm schon innerhalb der ersten Stunden nach einer Hypoxie bei Hundewelpen nach. Laut Untersuchungen von Busse [17] steigen die Laktatwerte bei einer Ischämie bis zum 3.Tag an und gehen zeitlich der Entwicklung eines Hirnödems voran. In mehreren Studien zeigten sich bereits wenige Stunden nach zerebralen Schädigungen unterschiedlicher Genese ein Ansteigen der Liquor-Laktatkonzentrationen. In einer Studie von MacMillan [123] finden sich bei einer Hypoxie mit einem reduzierten venösen pO_2 unter 30 mmHg progressiv ansteigende intrazelluläre Laktat-Konzentrationen. Ben-Yoseph [10] stellte in seiner Studie fest, daß die Erhöhung der Gewebe-Laktat-Konzentration ein sehr sensibler Indikator für eine milde Hypoxie ist, während sie mit zunehmendem Ausmaß nicht weiter ansteigt.
In der vorliegenden Studie wurden bei dem nur punktuell gemessenen, systemisch-venösen pO_2 keine Werte unter 33 mmHg (siehe 4.11) gemessen. Durch das intraoperative Monitoring wurde ein Absinken der arteriellen Sauerstoffsättigung während des Eingriffes ausgeschlossen. Aufgrund der fehlenden kontinuierlichen Messung in der postoperativen Phase konnten kurzfristige Hypoxien als Grund des Laktatanstieges nicht aufgezeigt werden.

Bereits bei einer grenzwertigen Hypoperfusion, die im MRT noch keinen sichtbaren Gewebeschaden verursacht, konnte van der Grond [59] aufzeigen, daß sich im Hirngewebe erhöhte Konzentrationen von Laktat als Anzeichen für die gesteigerte anaerobe Glykolyse finden. Er konnte keine Korrelation zwischen der Schwere des Infarkts und der Laktat-Konzentration finden. Weitere Bestätigungen der fehlenden prognostischen Aussagekraft einer Laktaterhöhung findet man bei Bohmer [13], während

Thomas [183] einen Laktatanstieg über 3,0 mmol/l im Liquor bei ischämischen Infarkten als prognostisch ungünstig angibt. Kärkelä [93] postulierte eine negative Korrelation des Liquor-Laktatspiegels mit der Glasgow Coma Scale (GCS) innerhalb der ersten drei Tage nach einem Herz-Kreislaufstillstand.
Harada [67] kam zu dem Ergebnis, daß im Gehirn die Laktat-Produktion unter einem pO_2 von 45-50 mmHg steigt und der pH-Wert im Gewebe sinkt. Zudem ergab diese Untersuchung, daß die Laktat-Konzentration im Extrazellulärraum (EZR) innerhalb von 30 Minuten nach dem Einsetzen einer milden Hypoxie um 3,53 mmol/l ansteigt und bis zu einer Stunde nach Beendigung der Hypoxie erhöht bleibt. Da nach Kuhr [118] einem Anstieg der Laktatkonzentration im Gewebe innerhalb weniger Minuten ein Anstieg des Laktatspiegels im EZR folgt, kann von Konzentrationsveränderungen im Liquor auf intrazelluläre Veränderungen geschlossen werden. Dabei korreliert jedoch das Ausmaß des intrazellulären Anstiegs nicht mit dem des extrazellulären. Die Ergebnisse der Studien von Siesjö [163, 166] bestätigten, daß bereits bei einem flüchtigen, moderaten Abfall des CBF im Gehirn Veränderungen der Laktatkonzentration im Liquor stattfinden. Harada [67] zeigte zudem, daß der Laktat-Transport aus dem Blut in den Liquor während einer Hypoxie durch die Blut-Hirnschranke sehr gering ist. So ist anzunehmen, daß der erhöhte Liquor-Laktat-Spiegel aus dem Hirngewebe und nicht aus dem Blut stammt. In der Studie von Kärkelä [93] erwies sich die Laktatkonzentration im Liquor reanimierter Patienten vier Stunden nach Herz-Kreislauf-Stillstand als am höchsten. Das Plateau hielt 36 Stunden bis mehrere Tage an und fiel danach langsam wieder ab. Patienten, die nicht überlebten, zeigten 28 Stunden nach dem Ereignis einen durchschnittlichen Laktat-Spiegel von 3,8 mmol/l im Gegensatz zu überlebenden Patienten mit 2,5 mmol/l.
Im Liquor beider Gruppen der vorliegenden Studie wurde ein Konzentrationsmaximum innerhalb des Meßzeitraumes nicht erreicht, das heißt die Laktatwerte waren im Liquor bis 26 Stunden nach der Operation noch leicht am Ansteigen.

Ein erhöhter Laktat-Spiegel allein ist nicht mit einer Hypoxie gleichzusetzen. Er bedeutet vor allem, daß ein Mißverhältnis zwischen Glykolyse und Zitronensäurezyklus besteht. Aussagekräftig hinsichtlich einer Hypoxie ist das Laktat/Pyruvat-Verhältnis. Der Laktatanstieg zeigt zwar sensibel und rasch eine Gewebehypoxie beziehungsweise eine Hypoperfusion an, ist jedoch nicht spezifisch. Cohen [21] spricht von einer hypoxisch vervierfachten Laktat-Produktion. Dieser Anstieg kann bei einigen zentralnervösen Erkrankungen differentialdiagnostische Hilfestellung leisten [183]. Eine Erhöhung des Laktat-Spiegels im Liquor findet sich ebenfalls bei einer Leukozytose im Rahmen eines entzündlichen Hirnprozesses ebenso wie bei Hirntumoren oder Asphyxie [107, 183].

Es finden sich Hinweise auf eine unterschiedliche zeitliche Entwicklung der Laktatkonzentrationen in beiden Gruppen nach der Nimodipin-Gabe (p=0,004). Obwohl die Patienten, die Nimodipin erhalten hatten, einen etwas höheren präoperativen Laktat-Spiegel als die Plazebo-Gruppe aufwiesen, zeigte sich intraoperativ in diesem Patientenkollektiv ein deutlich geringerer Anstieg der Laktat-Konzentration im Liquor als dies bei der Plazebo-Gruppe der Fall war. Im weiteren postoperativen Verlauf lagen die Laktat-Werte bei den Patienten, die Plazebo erhielten, deutlich höher als in der Verum-Gruppe und überschritten den Normbereich. Als möglichen Grund für diese Beobachtung ist zum einen eine geringere perioperative Ansammlung von Laktat möglich, zum anderen wurde für Nimodipin nachgewiesen, daß es den Abbau von Laktat in den Mitochondrien beschleunigt. Krieglstein [114] erklärt sich dies durch den Effekt, daß die neuronalen Mitochondrien durch den verminderten Ca^{++}-Influx entlastet sind und Laktat via Pyruvat schneller im Zitronensäurezyklus verbrannt werden kann.

MacMillan [123] stellte fest, daß eine milde Hypoxie mit einem arteriellen PO_2 über 29 mmHg und einem venösen PO_2 über 19 mmHg zu keiner Veränderung des Gehaltes an ATP, ADP und AMP führt, wenn der mittlere arterielle Blutdruck über 120 mmHg liegt. Trotz des unveränderten Energiestatus hatte die milde Hypoxie auch in der Untersuchung von MacMillan eine Erhöhung des Laktats und Pyruvats in allen drei Hirnkompartimenten zur Folge.

Im Plasma lagen die präoperativen Ausgangswerte des Laktats in der Verum-Gruppe mit 1,55 mmol/l sowie in der Plazebo-Gruppe mit 1,50 mmol/l in dem von Kühnle [117] angegebenen Referenzbereich von 0,63-2,44 mmol/l; Thomas [183] gibt den Referenzbereich im venösen Plasma mit bis zu 2,2 mmol/l an. Postoperativ findet sich ein etwas stärkerer Anstieg nach 24 Stunden auf Werte von 2,5 mmol/l im Plasma der Plazebo-Gruppe, dies liegt gering über dem Referenzbereich.
Nach Thomas [183] können postoperativ Hyperlaktatämien bis zu 5 mmol/l innerhalb von 48 Stunden auftreten, wobei dieser Anstieg keine zerebralen Ursachen besitzt. Laktat gelingt nur in sehr geringem Ausmaß aus dem Liquor ins Blut solange die Bluthirnschranke intakt ist. Cohen [21], der nach einer Hypoxie im Liquor bis auf das Vierfache erhöhte Laktatwerte maß, konnte im venösen Blut nur einen Anstieg des Laktats von 0,802 auf 1,137 mmol/l feststellten. Folglich war die Laktaterhöhung im Liquor nicht durch die Erhöhung im Blut, sondern durch eine intrazerebral vermehrte Produktion bedingt. Tanaka [179] zeigte im Tierversuch, daß nur bei einem auf Nullfluß reduzierten CBF ein leichter Anstieg von Laktat im Plasma zu vermerken ist. Ein auf dieses Ausmaß reduzierter CBF ist jedoch im Rahmen perioperativ auftretender Veränderungen des Hirnstoffwechsels nicht zu erwarten.

4.6. Pyruvat

Die durchschnittlichen Pyruvat-Konzentrationen im Liquor lagen vor der Operation bei Werten von 0,11 mmol/l für die Verum-Gruppe und bei 0,14 mmol/l für die Plazebo-Gruppe und damit oberhalb des Normbereiches der Kontrollgruppen von Matsuishi [125] und Kärkelä [93]. In der Verum-Gruppe begann die Konzentration bereits intraoperativ sich zu erhöhen. Postoperativ stiegen die Pyruvat-Werte in beiden Gruppen deutlich an, so daß am Ende der Meßphase die Werte gering höher als präoperativ waren. Es konnten keine deutlichen Hinweise auf eine Veränderung der Pyruvatkonzentration im Liquor für beide Gruppen gemeinsam beobachtet werden ($p=0,08$).
Kamiya untersuchte den Laktat- und Pyruvatgehalt in Rattenhirnen während einer Ischämie und nach der Rezirkulation [94]. Er stellte einen Abfall des Pyruvat-Spiegels unter Ischämie und einen Anstieg unmittelbar nach der Rezirkulation fest, während der Laktat-Spiegel circa 30 Minuten nach der Rezirkulation steil abfiel. In der vorliegenden Studie stieg sowohl der Laktat- als auch der Pyruvat-Spiegel beider Gruppen im Liquor während des gesamten Meßzeitraumes an. Ein Absinken des Pyruvat-Spiegels als unmittelbarer Ausdruck einer akuten Ischämie, wie von Kamiya [94] beschrieben, wurde nicht nachgewiesen. Da Pyruvat das Endprodukt der Glykolyse ist, ist das Ansteigen von Pyruvat also eher durch die nachgewiesene Erhöhung des Glukosespiegels intraoperativ und damit gesteigerte Glykolyse bedingt.

4.7. Laktat/Pyruvat-Index

Der Laktat/Pyruvat-Index im Liquor beider Gruppen erfuhr zu den 4 verschiedenen Meßzeitpunkten nur geringfügige Veränderungen, für die keine Hinweise auf einen Einfluß der Therapie, der Zeit oder der Wechselwirkung zu beobachten sind. Die durchschnittlichen Werte lagen in beiden Gruppen zwischen 10 und 15 und damit im Bereich des von Siesjö [166] und Matsuishi [125] untersuchten gesunden Probandenkollektivs.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus einer Studie von Bohmer [13], der den Laktat/Pyruvat-Index im Liquor von Patienten nach einer Reanimation untersuchte. Durchschnittlich lag der Laktat/Pyruvat-Index unter 20 und veränderte sich über die Zeit nach der Reanimation nicht. Auch erbrachte der Index keine prognostischen Hinweise auf einen letalen Ausgang.
Jedoch ist Siesjö [166] der Ansicht, daß die Laktat/Pyruvat-Ratio als sensibler Hypoxie-Marker diskutiert werden muß. Er [163, 166] konnte jedoch auch unabhängig von einer Hypoxie Veränderungen des Laktat/Pyruvat-Haushaltes bereits bei einem gering redu-

zierten zerebralen Perfusionsdruck (CPP) von 70 mmHg feststellen, bevor der Pyruvat-Spiegel meßbar anstieg und die energiereichen Phosphate (Adenosintri- und Adenosinbiphospat) abgesanken. Ab einem CPP unter 30 mmHg folgte ein starker Anstieg des Laktat/Pyruvat-Indexes. MacMillan [123] konnte bei einer Hypoxie mit einem reduzierten venösen pO_2 unter 30 mmHg progressiv ansteigende intrazelluläre Laktat- und Pyruvat-Konzentrationen registrieren, wobei Laktat schneller anstieg als Pyruvat. Daher stieg in seiner Untersuchung auch das Laktat/Pyruvat-Verhältnis unter Hypoxie an.
Siesjö [163] betont, daß bei dem Fehlen eines quantitativen Verhältnisses zwischen extra- und intrazellulärer Laktat/Pyruvat-Ratio-Veränderungen sich die Laktat/Pyruvat-Ratio nur als semi-quantitativer Maßstab des intrazellulären Redox-Status gebrauchen läßt. Die Steady-state-Relation zwischen zytoplasmatischen Laktat/Pyruvat und $NADH/NAD^+$ läßt sich wie folgt darstellen:

$$\frac{NADH}{NAD^+} = \frac{Laktat}{Pyruvat} \times \frac{K^+}{H^+}$$

Ein Anstieg des Laktat/Pyruvat-Indexes kann aufgrund von pH-Veränderungen aber auch von einer Hypoxie verursacht werden, daher muß nach Siesjö als Ursache für einem Anstieg des Indexes zwischen einer Hypoxie und einer Azidose differenziert werden [166]. Die Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung ergaben einen unveränderten Laktat/Pyruvat-Index bei azidotischem Stoffwechsel und erhöhtem Laktat und Pyruvat.

4.8. pH-Wert

Der durchschnittliche pH-Wert im Liquor beider Gruppen lag zu Beginn des Meßzeitraumes mit einem Wert von 7,38 in der Verum-Gruppe und einem Wert von 7,39 in der Plazebo-Gruppe im neutralen Bereich. Intraoperativ kam es bei den Patienten der Plazebo-Gruppe zu einem pH-Abfall auf 7,08. Bis zu der nächsten Probeentnahme sechs Stunden nach der Operation hatte sich dieser erniedrigte pH-Wert wieder ausgeglichen. In der Verum-Gruppe zeigte sich intraoperativ ein geringerer pH-Abfall auf 7,27, der ebenfalls innerhalb von sechs Stunden wieder anstieg.

Zum Zeitpunkt des pH-Abfalles bestand in keiner der beiden Gruppen eine Hyperkapnie, so daß die Azidose nicht auf eine pCO_2-Anreicherung zurückzuführen ist [41]. Scott [161] stellte in seiner Untersuchung fest, daß ein deutlich reduzierter zerebraler Blutfluß (CBF) von circa 27 ml/min/100g Hirngewebe beziehungsweise ein CPP (cerebral

perfusion pressure) von 30 mmHg, einen kontinuierlichen Abfall des intrazerebralen pH-Wertes verursacht. Er vermutet zum einen, daß ein CPP von 30 mmHg die Schwelle für die Laktat-Produktion darstellt. Und zum anderen, daß der intrazelluläre pH-Wert ein sensitiver Marker für Ischämien einzelner Zellen ist, die durch heterogene Mikrozirkulationsstörungen bei vermindertem CBF verursacht sind. Einem Abfall des intrazellulären pH-Wertes folgen parallel die arteriellen und venösen zerebralen pH-Werte [34]. Auch für Hoffman [79] ist die Laktat-Konzentration im Gehirngewebe kein ausreichender Parameter zum Nachweis einer Gewebsazidose, da ein Laktatanstieg nur das Mißverhältnis zwischen Glykolyse und Zitronensäurezyklus darstellt. Wird jedoch ein pH-Abfall und ein Laktat-Anstieg nachgewiesen, kann von einer anaeroben Glykolyse ausgegangen werden. In der vorliegenden Studie bewegten sich jedoch der pH-Abfall und der Laktat-Anstieg in der Plazebo-Gruppe nicht uniform, das heißt, daß der mittlere pH-Wert bereits 6 Stunden postoperativ ausgeglichen war, während der Laktat-Spiegel weiter anstieg.

Es gibt Hinweise, daß die Veränderungen über die Zeit in beiden Gruppen unterschiedlich sind ($p=0,033$). Der pH-Wert im Liquor der Patienten, die ohne prophylaktische Gabe von Nimodipin operiert wurden, ist intraoperativ stark abgefallen. In der Verum-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein Absinken des Liquor-pH, der aber deutlich geringer als in der Plazebo-Gruppe ausgefallen war. In beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied im pO_2 und pCO_2, so daß die unterschiedliche pH- und Laktat-Entwicklung nicht auf eine eventuelle Hyperkapnie zurückzuführen ist. Diese Veränderungen des Laktat-Spiegels und des pH-Werts im Liquor während und nach der Operation lassen auf eine Steigerung der anaeroben Glykolyse schließen, die wahrscheinlich durch eine transiente Hypoxie oder Hypoperfusion verursacht wurde. Da in der Verum-Gruppe die Erhöhung des Laktats und Abfall des pH-Werts deutlich geringer ausfielen als in der Plazebo-Gruppe, kann eine durch die prophylaktische Nimodipin-Gabe verbesserten Hirndurchblutung oder auch erhöhten O_2-Utilisation diskutiert werden. Hoffmeister [81], Kazda [101] und Mohamed [129] zeigten, daß die prophylaktische Nimodipin-Gabe sowohl das Ausmaß der postischämischen Hyperperfusion als auch das der nachfolgend auftretenden Hypoperfusion verringern kann. Kazda [100] zeigte in einer weiteren Untersuchung, daß Nimodipin die zerebralen Gefäße deutlicher als die peripheren erweitert, so daß Nimodipin die Gehirndurchblutung ohne nennenswerte Blutdrucksenkung erhöht. Diese Vasodilatation wird nicht über eine Hemmung des CO_2-Abbaus erreicht. Laut Towart [186] hemmt Nimodipin Kalium- sowie Kalzium-induzierte Kontraktionen zentraler und peripherer Gefäße, hat jedoch auf Noradrenalin-induzierte Kontraktionen desselben Gewebes keinen Effekt. Werden die Kontraktionen jedoch durch vasoaktive Substanzen wie zum Beispiel Serotonin, Histamin, Katecholamine, Thromboxane oder Blutbestandteile hervorgerufen, so ist die

kontraktionshemmende Wirkung zentral wesentlich stärker als peripher. Diese selektive Wirkung von Nimodipin auf kardiale und zerebrale Gefäße konnte in weiteren *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen aufgezeigt werden [5, 177]. Schmidli postulierte einen Anstieg sowohl des Durchmessers intrakortikaler Arteriolen als auch des zerebralen Blutflußes (CBF) [158]. Laut Harper [71] ist dieser Effekt in allen Regionen des Gehirns nachweisbar, dies ist jedoch stärker in der grauen als in der weißen Substanz ausgeprägt. Dieser Anstieg des CBF durch Nimodipin-Gabe nimmt laut Harper [71] nach einer Störung der Bluthirnschranke wie zum Beispiel nach Ischämie oder Intoxikation noch deutlicher zu. Harris [72] zeigte ebenfalls einen verbesserten lokalen CBF nach Nimodipin-Gabe bei lokaler Hypoperfusion, jedoch traten auch vermehrt Ödeme und Störungen der Kalzium-Kalium-Homöostase auf. Er vermutete, daß Nimodipin in den zellulären Energiehaushalt eingreift und die Empfindlichkeit des Hirngewebes für eine ischämische Schädigung erhöht.
Während ein signifikanter Anstieg der Hirndurchblutung durch Gabe von Nimodipin in mehreren Studien aufgewiesen werden konnte [71, 73, 75, 100, 155, 174], ergaben weitere Untersuchungen keine klaren Antworten hinsichtlich der Frage nach Veränderungen des zerebralen Metabolismus durch Nimodipin. Harper [71], Kazda [100] sowie Steen [174] konnten keine signifikanten Unterschiede nach Nimodipin-Gabe im Metabolismus und O_2-Verbrauch feststellen. Im Gegensatz dazu konnte Heffez [78] durch die Kalzium-Kanal-Blockade während einer Ischämie einen verringerten ATP-Verbrauch und damit einen verringerten ATP-Abfall eine Minute nach der Ischämie im Kortex und Striatum nachweisen. Fünf Minuten nach Wiederdurchblutung zeigten sich höhere Glukose-Konzentrationen im Kortex und Striatum. Dieser Effekt wies jedoch deutliche regionale Unterschiede auf. Im Hippocampus ließ sich eine hohe Anzahl von Rezeptoren und kein signifikanter Unterschied nach Nimodipin-Gabe aufzeigen, wohingegen im Striatum bei nur geringer Rezeptoren-Anzahl ein signifikanter Unterschied bestand.

Im venösen Blut zeigte sich ebenfalls ein intraoperativer pH-Abfall auf 7,35 in der Verum-Gruppe beziehungsweise 7,34 in der Plazebo-Gruppe. Verglichen mit dem pH-Abfall im Liquor, vor allem in der Plazebo-Gruppe, ist der Abfall im venösen Blut nicht so deutlich ausgefallen. Die pH-Werte liegen in beiden Gruppen noch im Normbereich. Es ergab sich ein Hinweis auf einen globalen Zeiteinfluß ($p<<0,001$). Dieser Vergleich zwischen der Entwicklung des pH-Wertes im venösen Blut und im Liquor beider Gruppen bestätigt die Vermutung, daß der pH-Abfall im Liquor der Plazebo-Gruppe tatsächlich von einer Gewebsazidose verursacht wurde und nicht im Zuge einer Azidose im Blut entstanden ist.

4.9. Glukose

Im Verlauf der Konzentrationänderungen von Glukose im Liquor kann ein globaler Zeiteinfluß (p=0,011) festgestellt werden. Intraoperativ zeigen sich ansteigende Glukose-Konzentrationen, die sich auch postoperativ weiter erhöhten. Die Durchschnittswerte im gemessenen Zeitintervall liegen jedoch alle noch im Normbereich, in keiner der beiden Gruppen konnten pathologisch erniedrigte oder erhöhte Glukose-Werte beobachtet werden.
MacMillan [123] stellte bei einer milden Hypoxie einen Anstieg der Glukose-Konzentration in allen drei Kompartimenten des Gehirns fest; erst bei einer schwerwiegenden Hypoxie mit einem arteriellen PO_2 unter 40 mmHg beginnt der Glukose-Spiegel zu fallen. Kozuka [112] stellte Veränderungen in der lokalen Glukose-Utilisation im Gehirn nach einem Infarkt fest. Er beobachtete 1-5 Tage nach einer transienten Ischämie das Auftreten einer verminderten Glukose-Utilisation. Das Vorkommen der verringerten Glukose-Utilisation ist abhängig von der Schwere der Ischämie sowie von der betroffenen Hirnregion. Cohen [21] beobachtete ein Ansteigen des zerebralen Glukose-Gehaltes während hypoxischer Zustände und ist der Ansicht, daß dies nicht auf eine veränderte Glukose-Utilisation, sondern auf eine erhöhte Glukose-Aufnahme nach Hypoxie schließen läßt. Da jedoch eine Erhöhung der Glukose-konzentrationen im Rahmen eines Postaggressionsstoffwechsels nach operativen Eingriffen bekannt ist, wäre in vorliegender Studie der Rückschluß von der Erhöhung der Glukosespiegel auf ein hypoxisches Ereignis übereilt.

Die Glukose-Werte im Plasma nahmen in der Verum-Gruppe intraoperativ und in der Plazebo-Gruppe in den ersten 6 Stunden postoperativ zu. Bis zum Ende des Meßzeitraumes lagen die Durchschnittswerte der Verum-Gruppe mit Werten zwischen 125 und 130 mg/dl geringfügig über dem Normbereich.
Die Mittelwerte der Glukose im Plasma stiegen intraoperativ in der Verum-Gruppe deutlicher an als in der Plazebo-Gruppe, so daß direkt postoperativ die Patienten, die Nimodipin erhielten, Durchschnittswerte von 130,19 mg/dl erreichten. Die Werte lagen über dem Normbereich. Im weiteren Verlauf zeigten sich im Plasma keine deutlichen Hinweise auf eine unterschiedliche Glukose-Konzentration (p=0,077). Im Liquor beider Gruppen ergaben sich keine Hinweise auf eine unterschiedliche zeitliche Entwicklung des Glukosespiegels in Abhängigkeit von der Medikamentengabe. Holthoff [83] stellte bei Patienten nach Hirninfarkt im intakten Hirngewebe einen erhöhten Glukose-Metabolismus nach Nimodipin-Gabe fest. Wenn der Kalzium-Antagonist innerhalb weniger Stunden nach dem Einsetzen des Infarktes verabreicht wird, kann er zwar die bereits nekrotischen Zellen nicht wiederbeleben, aber der verbesserte Glukose-Metabolismus hilft den sekundären Zellverlust in der Penumbra gering zu halten.

Durch die in dieser Studie gemachten Beobachtungen über den Verlauf der Glukose-Konzentrationen nach Nimodipin- beziehungsweise Plazebo-Gabe können keine Schlüsse über einen veränderten Glukose-Metabolismus gezogen werden.

4.10. Elektrolyte

Vor dem operativen Eingriff lagen die Konzentrationen des ionisierten Kaliums im Liquor beider Gruppen bei 0,9 mmol/l und damit niedriger als der Normbereich von 1,07- 1,57 mmol/l [140]. In beiden Gruppen zeigte sich im Liquor intraoperativ ein Abfall der Ca^{++}-Konzentration und nachfolgend ein langsames Wiederansteigen der Konzentrationen in beiden Gruppen. Das Sinken des ionisierten Kalziums im Liquor der Plazebo-Gruppe vollzog sich deutlicher und erholte sich langsamer als in der Verum-Gruppe, die den Kalzium-Antagonisten Nimodipin erhielt. Die Veränderungen im zeitlichen Verlauf waren durch die Nimodipin-Gabe in den Gruppen unterschiedlich ($p=0,007$).
Der Vermutung eines Zusammenhanges zwischen dem intraoperativen Absinken des Kalzium-Spiegels und einer möglichen intraoperativen zerebralen Hypoperfusion widerspricht die Beobachtung von Kärkelä [93], daß nach einer Minderdurchblutung der Kalzium-Wert im Liquor von 1,13 auf 1,49 mmol/l ansteigt. Im Rahmen einer Azidose ist eine Zunahme des ionisierten Kalziums bei vermehrter Freisetzung aus der Plasmabindung zu erwarten. Da in der vorliegenden Studie trotz intraoperativ fallendem pH-Wert die Ca^{++}-Konzentration ebenfalls sinken, liegt eher der Verdacht nahe, daß das Absinken eher die Folge eines Verdünnungseffektes sein könnte.

Nach Gabe des Kalzium-Kanalblockers stellt sich im venösen Blut der Verum-Gruppe mit 0,93 mmol/l ein deutlich niedrigerer Durchschnittswert des ionisierten Kalziums als in der Plazebo-Gruppe mit 1,03 mmol/l dar. Auch diese Werte liegen unterhalb dem allgemeingültigen Referenzbereich von 1,17 – 1,37 mmol/l. Während in der Plazebo-Gruppe perioperativ der Spiegel weitgehend unverändert blieb, fiel intraoperativ in der Verum-Gruppe der Kalzium-Spiegel weiter ab. In den ersten sechs postoperativen Stunden stieg er jedoch wieder an und lag nach 24 Stunden etwas höher als in der Plazebo-Gruppe. Im Verlauf der Konzentrationen zeigten sich unterschiedliche Veränderungen in beiden Gruppen ($p=0,020$). Rickels [144] untersuchte bei Ratten, die prophylaktisch Nimodipin erhielten, die unterschiedliche Entwicklung des extrazellulären Kalziums während einer Ischämie. Die durchschnittlichen Konzentrationen des extrazellulären Kalziums aus der Verum-Gruppe starteten von einem signifikant höheren Ausgangswert (2,3 mmol/l) und fielen weniger steil ab als in der Plazebo-Gruppe.

Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht bestättigt werden, im Blut der Patientien die Nimodipin erhielten zeigten sich unmittelbar prä- und postoperativ niedrigere Konzentrationen freien Kalziums als in der Verum-Gruppe. Eine Untersuchung von Harris [72] ergab, daß eine prophylaktische Gabe des Ca-Antagonisten Nimodipin nicht den Kalzium-Einstrom in die Zelle während der Ischämie verhindert, da der Weg des Kalzium nicht über die langsamen Kanäle geht. Ransom [142] vertritt die Ansicht, daß während einer Hypoxie das Kalzium nicht durch die Voltage-gated-channels, sondern durch Na^{+}/Ca^{++}-Kanäle fließt. Jedoch erhöht Nimodipin nach der Einschätzung von Harris [72] bei einer Hypoperfusion die Schwelle der Durchblutungsgrenze, bei der eine Störung der K^{+}- und Ca^{++}-Homöostase auftritt.

Bei den in der vorliegenden Studie im Liquor untersuchten Elektrolyten Natrium und Kalium zeigte sich in beiden untersuchten Gruppen ein globaler Zeiteinfluß mit einem intraoperativen Absinken des Natrium-Spiegels (p=0,037) sowie des Kalium-Spiegels (p=0,033). Direkt postoperativ erfolgte ein rascher Anstieg der Natrium-Konzentrationen, so daß bereits sechs Stunden nach der Operation in beiden Gruppen die präoperativen Ausgangswerte nahezu erreicht wurden. Der Wiederanstieg der Kalium-Konzentration erfolgte im Vergleich zu den Natrium-Werten langsamer. Der postoperative Anstieg des Kalium-Spiegels verlief langsamer, so daß auch nach 24 Stunden die präoperativen Werte noch nicht erreicht werden konnten. Die intraoperative Kalium-Substitution kann in beiden Gruppen als ähnlich angesehen werden (Fischer´s Exact p=0,554).
Dieses intraoperative Absinken von Natrium und Kalium ist eher mit einem Verdünnungseffekt durch intraoperativen Blutverlust beziehungsweise Volumenersatz als mit einer hypoxischen oder ischämischen zellulären Schädigung zu erklären, da Ekholm [33] aufzeigen konnte, daß der Na^{+} und K^{+}-Transport noch bei einem auf 30-40 % vom Ausgangswert reduzierten ATP noch aufrechterhalten werden kann. Bei einer Rezirkulation nach einer vollständigen Ischämie konnten innerhalb 5 Minuten extrazelluläre Kalium-Werte im Normbereich erreicht werden. Hansen [66] stellte ein rapides Ansteigen der extrazellulären K^{+}-Konzentrationen während einer Ischämie fest. Die Konzentrationen des Kaliums im Extrazellulärraum (EZR) sind jedoch innerhalb von 4 Minuten nach Beendigung der Ischämie auf normale Werte gesunken. Die Entfernung des Kaliums aus dem EZR kann theoretisch auf drei Wegen geschehen:
Re-entry in die Zelle, Diffusion in den Intrazellulärraum und kapillärer Transport, wobei die zerebralen Kapillaren praktisch nicht permeabel für Kalium sind. Die Diffusion in den Liquor ist ebenfalls sehr gering und beträgt nur circa 10 % des extrazellulären Kaliums. Daher vermutet Hansen einen Re-entry in das Neuron. In einer weiteren Untersuchung stellte Hansen [65] eine Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Höhe des Kalium-Anstieges fest. Kärkelä [93] stellte im Liquor bei Patienten nach

kardiopulmonaler Reanimation ein Ansteigen des Natriums von 142 auf 172 mmol/l und des Kaliums von 2,6 auf 4,5 mmol/l fest.

Es ließen sich in der vorliegenden Untersuchung keine Hinweise für eine unterschiedliche zeitliche Entwicklung der beiden Gruppen für die Elektrolyte Na^+ und K^+ in Liquor und venösen Blut finden. Rickels [144] beschrieb ein deutlich langsameres Ansteigen von Kalium während der Ischämie in der Nimodipin-Gruppe als in der Kontrollgruppe. Harris [72] postulierte, daß unter einem CBF von 10 ml/100g/min bei unbehandelten Pavianen das extrazelluläre Ca^{++} sinkt und das extrazelluläre K^+ steigt. Nimodipin hatte in seiner Studie keinen Einfluß auf die K^+- und Ca^{++}-Konzentration.
Im venösen Blut konnte in der vorliegenden Untersuchung ein intraoperativer Natrium-Verlust in beiden Gruppen beobachtet werden, der vor allem in der Plazebo-Gruppe auch postoperativ anhielt. Es besteht ein globaler Einfluß der Zeit ($p=0,021$). Dieses Absinken des Natrium-Wertes kann auf einen Verdünnungseffekt nach Ausgleichen der intraoperativen Blutverluste durch Infusionslösungen zurückzuführen sein. Während sich intraoperativ bereits ein Abfall des Natrium-Spiegels zeigte, fand sich ein deutlicher Kalium-Anstieg im venösen Blut, der direkt postoperativ abfiel und 24 Stunden nach der Operation wieder seinen Ausgangswert erreichte. Die Erhöhung des Kalium-Spiegels lag noch im Normbereich. Auch hier besteht der Hinweis auf einen Einfluß der Zeit ($p=0,035$). Als mögliche Ursachen dafür sind zum einen die Kalium-Substitution, die in beiden Gruppen als gleich anzusehen ist ($p=0,554$), Hämolyse sowie Zelltraumata zu denken. Zum anderen spielt hierbei sicherlich auch die Azidose (siehe 4.6) eine Rolle, da bei sinkendem pH-Wert die renale Kalium-Ausscheidung gehemmt ist, weil vermehrt Wasserstoffionen gegen Natrium sezerniert werden, und es zu entgegengesetzten H^+- und K^+-Ionenverschiebungen zwischen Intra- und Extrazellulärraum kommt.

4.11. Blutgase

Es finden sich in beiden untersuchten Gruppen Hinweise bezüglich eines globalen Zeiteffektes auf Veränderungen des pCO_2 ($p<<0,001$) sowie des pO_2 ($p<<0,001$) im Liquor. Direkt intraoperativ zeigte sich ein leichter Abfall des pCO_2 sowie ein Anstieg des pO_2 im Liquor der Verum-Gruppe. Der Anstieg des pO_2 setzte sich postoperativ in einem verringerten Ausmaß fort. Im Gegensatz dazu fiel im Liquor der Plazebo-Gruppe bei einem höheren präoperativen Ausgangswert intraoperativ der pO_2 ab und stieg erst postoperativ wieder an.

Im venösen Blut ergaben sich ebenfalls Hinweise bezüglich eines globalen Zeiteffektes ($p<<0,001$) auf den pCO_2 in beiden Gruppen mit einem leichten Abfall des pCO_2 in den 24 Stunden nach der Operation. Die perioperativen pO_2-Konzentrationen im venösen Blut beider Gruppen ergaben keinerlei Hinweise auf einen Zeiteinfluß ($p=0,331$).
Cohen [21] konnte während einer milden Hypoxie keine Veränderung des zerebralen Sauerstoffverbrauches feststellen. In seiner Studie ist während einer Hypoxie im venösen Blut der pO_2 deutlich und der pCO_2 nur schwach abgefallen. Rosenberg [147, 149] zeigte in zwei Untersuchungen das Auftreten von mehrfach rezidivierenden postoperativen Hypoxien bei kardiopulmonal gesunden Patienten, deren Dauer wenige Minuten betrug. Die Sauerstoffsättigung war um mindestens 20 % in den ersten zwei Nächten gesunken. Er konnte in einer weiteren Studie einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des operativen Eingriffes, der postoperativen Hypoxämie und einer postoperativen Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses aufzeigen [148]. Weitere Untersuchungen bestätigen den Zusammenhang einer leichten Hypoxie mit Beeinträchtigungen der Urteilskraft und Lernfähigkeit, sogar bei jungen, gesunden Männern [51,77]. Bei Sauerstoffmangel tritt klinisch zuerst eine verminderte Dunkeladaption der Retina in Erscheinung. Danach werden in nachfolgender Aneinanderreihung das Kurzzeit-gedächtnis, Antrieb, Kritikvermögen und die motorische Koordinationsfähigkeit beeinträchtigt. Es können Halluzinationen in Erscheinung treten. Zuletzt zeigen sich Vigilanzstörungen bis hin zur Bewußtlosigkeit [51].
In der vorliegenden Untersuchung wurden zu den gegebenden Meßzeitpunkten pO_2 und pCO_2 nur punktuell und nicht kontinuierlich gemessen, allerdings ergab die bei der intraoperativen kontinuierlichen Messung des SaO_2 kein Hinweis auf ein Oxigenierungsdefizit während des operativen Eingriffes. Über kurzfristige Hypoxien in der postoperativen Phase können durch die gemessenen Sauerstoffpartialdrücke keine Aussagen gemacht werden können.

Hinweise auf eine unterschiedliche zeitliche Veränderung für pO_2 und pCO_2 in Liquor und venösen Blut durch die Nimodipin-Gabe ergaben sich nicht. Dies bestätigt auch eine Untersuchung von Mohamed [129], der ebenfalls keine Veränderungen der Blutgase durch eine Nimodipin-Infusion feststellen konnte. Daher können Veränderungen der Blutgaswerte nicht für die ansteigende intrazelluläre Konzentration von Glukose sowie für die abfallenden Konzentrationen von Laktat, Pyruvat und anderen metabolischen Säuren (Citrate, Oxoglutarate, Malat, Glutamat und Aspartat) verantwortlich sein [41].

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte die Frage untersucht werden, ob im Liquor cerebrospinalis oder im Plasma Veränderungen von Parametern im perioperativen Verlauf zu beobachten sind, die eventuell Hinweise auf eine operativbedingte diffuse Hirnschädigung geben. Hierzu konnte folgendes festgestellt werden:

1. Intraoperativ sank im Liquor der pH-Wert in beiden Gruppen, jedoch in der Plazebo-Gruppe stärker als in der Verum-Gruppe. Postoperativ stiegen die Werte in beiden Gruppen innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Eingriff wieder auf die Ausgangswerte an.
2. Im Liquor sind intra- und postoperativ die Konzentrationen von Glukose, Pyruvat und Laktat angestiegen. Der Laktat/Pyruvat-Index veränderte sich nicht als Hinweis darauf, daß Laktat und Pyruvat in demselben Umfang angestiegen sind. Zu keinem Zeitpunkt ergaben die Messungen der pCO_2 und pO_2 im Liquor und Plasma Hinweise darauf, daß das Ansteigen der Laktat- und Pyruvat-Werte auf eine perioperative Hypoxie zurückzuführen ist.
3. Es bestehen keine Unterschiede bezüglich der Ischämiemarker NSE, Hypoxanthin und CK im Liquor und Plasma. Die Konzentrationen dieser Marker sind während des untersuchten Intervalls zu keinem Zeitpunkt über den Normbereich angestiegen.
4. Im venösen Blut konnte ein intraoperativer Natrium-Verlust in beiden Gruppen beobachtet werden, der vor allem in der Plazebo-Gruppe auch postoperativ anhielt. Im Gegensatz dazu fand sich im Plasma ein deutlicher Kalium-Anstieg, der direkt postoperativ wieder abfiel. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine unterschiedliche intraoperative Kalium-Gabe in beiden Gruppen ($p=0,554$).

Zur Frage, ob die prophylaktische Gabe des Kalzium-Antagonisten Nimodipin cerebroprotektiven Einfluß ausüben kann, wurde in der vorliegenden Studie folgendes festgestellt:

1. Es finden sich Hinweise auf eine unterschiedliche Entwicklung der Laktatkonzentrationen nach der Nimodipin-Gabe ($p=0,004$). Im Liquor zeigte sich intra- und postoperativ geringere Laktatwerte bei der Patientengruppe, die prophylaktisch Nimodipin erhalten hatte.
2. Ebenfalls lassen sich Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen der Gabe von Nimodipin und der Entwicklung des pH-Werts im Liquor feststellen ($p=0,033$). Der pH-Wert im Liquor der Patienten, die ohne prophylaktische Gabe von Nimodipin operiert wurden, war intraoperativ stark abgefallen. Das Absinken des

pH-Werts in der Verum-Gruppe fiel deutlich geringer als in der Plazebo-Gruppe aus. Die erniedrigten pH-Werte konnten in beiden Gruppen innerhalb der ersten 6 postoperativen Stunden ausgeglichen werden.

3. In der Plazebo-Gruppe fiel intraoperativ der Kalzium-Gehalt im Liquor steiler ab als in der Gruppe, die Nimodipin erhielt. Auch im weiteren Verlauf waren die Kalzium-Werte der Plazebo-Gruppe niedriger als die der Verum-Gruppe ($p=0,007$), dies könnte auf den durch Nimodipin regulierten Kalziumhaushalt zurückzuführen sein.
4. In der Kontrollgruppe trat bei zwei von insgesamt 23 Patienten klinisch eine leichte bis mittelgradige Desorientierung auf. In der Patientengruppe, die präoperativ Nimodipin erhielten, sind bei keinem Patienten Veränderungen der Kognition oder Vigilanz beobachtet worden. Statistisch ließen sich keine Hinweise auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Aus den Ergebnissen der Untersuchung lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Wir schließen daraus, daß die intra- und postoperative Störung bei den untersuchten Patienten nicht so umfassend war, daß das Neuron und die Gliazelle so geschädigt wurden, daß die intrazellulären Ischämiemarker NSE, Hypoxanthin und CK aus dem Intrazellulärraum in den Liquor und in das Plasma ausgeschwemmt werden konnten. Auf eine jedoch intraoperative Störung des Energiehaushaltes weisen veränderte Laktat-, Pyruvat- und pH-Werte hin.
2. In der vorliegenden Untersuchung konnten keine Hinweise auf ein unterschiedliches Auftreten von Ischämiemarkern bei Patienten, die zur Zerebroprotektion Nimodipin erhielten, beobachtet werden. Die laborchemischen Veränderungen unter dem Kalziumantagonisten Nimodipin weisen jedoch auf einen regulierten intraoperativen Stoffwechsel hin, so daß weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet vielversprechend sein könnten.
3. Der Gebrauch von Ischämiemarkern im Liquor cerebrospinalis als operatives Neuromonitoring ist ein invasives und aufwendiges Verfahren. Frühzeitiges Feststellen eines pathophysiologischen Status durch NSE, Hypoxanthin und CK kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gewährleistet werden, da die Ergebnisse nicht zu den Routineverfahren zahlen und nicht prompt verfügbar sind.

6. Literaturverzeichnis

1 Akai F., Yanagihara T.
Identity of the dorsal hippocampal region most vulnerable to cerebral ischemia
Brain Res 1993; 603: 87-95

2 Allen G.S., Ahn H., Preziosi T., Battye R., Boone S., Chou S., Kelly D., Weir B., Crabbe R.A., Lavik P.L., Rosenbloom S.B., Dorsey F.C., Ingram C.R., Mellits D.E., Bertsch L.A., Boisvert D.P.J., Hundley M.B., Johnson R.K., Strom J.A., Transou C.
Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage
N Engl J Med 1983; 308, 11: 619-624

3 Applegate II R.L., Cole D.J.
Neurophysiology and cerebral function
Current Opinion in Anaesthesiology 1992; 5: 648-652

4 Astrup J., Siesjö B.K., Symon L.
Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra
Stroke 1981; 12, 6: 723-725

5 Auer L.M.
Pial arterial and venous reaction to intravenous infusion of nimodipine in cats
J Neurosurg Sci 1982; 26: 213-218

6 Azmitia E.C.
Nimodipine atttenuates NMDA and MDMA induced toxicity of cultured fetalserotonergic neurones: evidence for a generic model of calcium toxicity.
In: Nimodipine and central nerous system function: New vistas.
Hrsg.: Traber J., Gispen W.H.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989: 141-159

7 Baethmann A., Schürer L., Unterberg A, Wahl W. Staub F., Kempski O.
Mediatorsubstanzen des Hirnödems bei der zerebralen Ischämie
Arzneim-Forsch/Drug Res 1991; 41 (I), 3a: 310-315

8 Beelen N.A.A., Twijnstra A., von de Pol M., Menheere P.P.C.A.
Neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid of patients with metastatic and non-metastatic neurological disease
Eur J Cancer 1993; 29A, 2: 193-195

9 Bellemann P., Schade A., Towart R.
Dihydropyridine receptor in rat brain labeled with [H^3]-nimodipine
Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 2356-2360

10 Ben-Yoseph O., Badar-Goffer R.S., Morris P.G., Bachelard H.S.
Glycerol 3-phosphate and lactate as indicators of the cerebral cytoplasmic redox state in severe and mild hypoxia respectively: a ^{13}C- and ^{31}P-n.m.r. study
Biochem J 1993; 291: 915-919

11 Berggren D., Gustafson Y., Eriksson B., Bucht G., Hansson L.I., Reiz S., Winblad B.
Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures
Anesth Analg 1987; 66: 497-504

12 Biersack K., Rosskopf R., Eckert H., Pasz Th.
Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nimodipin bei Langzeitbehandlung von Patienten mit Hirnleistungsstörungen
Z ärztl Fortbild 1992; 86: 451-456

13 Bohmer T., Kjekshus J., Vaagenes P.
Biochemical indices of cerebral ischemic injury
Scan J clin Lab Invest 1983; 43: 261-265

14 Breuer A.C., Furlan A.J., Hansson M.R., Lederman R.J., Loop F.D., Cosgrove D.M., Greenstreet R.L., Estafanous F.G.
Central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery: prospective analysis of 421 patients
Stroke 1983; 14, 5: 682-687

15 Bryan R.M.
Cerebral flood flow and energy metabolism during stress
Am Phys Soc 1990: H269-H280

16 Bühlmann A.A., Froesch E.R.
Pathophysiologie
Verlag: Springer, S.73 u. 190

17 Busse O.
Zur Prognose des ischämischen Hirninfarkts
Fortschr Med 1982; 100, 25: 1197-1200

18 Carney D.N., Marangos P.J., Ihde D.C., Bunn P.A., Cohen M.H., Minna J.D., Gazdar A.F.
Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer
Lancet 1982; 1: 583-585

19 Carter M.
Effects of anaesthesia on mental performance in the elderly
Nurs times 1989; 25, 85, 4: 40-42

20 Chung F., Seyone C., Dyck B., Chung A., Ong D., Taylor A., Stone R.
Age-related cognitive recovery after general anesthesia
Anesth Analg 1990; 71: 217-224

21 Cohen P.J., Alexander S.C., Smith T.C., Reivich M., Wollman H.
Effects of hypoxia and normocarbia on cerebral blood flow and metabolism in conscious man
J Appl Phys 1967; 23, 2: 183-189

22 Cunningham R.T., Watt M., Winder J., McKinstry S., Lawson J.T., Johnston C.F., Hawkins S.A., Buchanan K.D.
Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume
Eur J Clin Invest 1996; 26: 298-303

23 Dawson D., Fine I.H.
Creatine kinase in human tissue
Arch Neurol 1967; 16: 175-180

24 Delanghe J., de Buyzere M., de Winter H., Cluyse L.
Estimation of brain lesion size based on quantifying CK-BB release
Clin Chem 1990; 36, 2: 404-405

25 Deyo R.A., Straube K.T., Disterhoft J.F.
Nimodipine facilitates associative learning in aging rabbits
Science 1989; 243: 809-811

26 Distelhoft J.F., Deyo R.A., Black J., de Jonge M., Straube K.T., Thompson L.T.
Associative learning in aging rabbits is facilitated by Nimodipine
In: Nimodipine and Central Nervous System Function: New Vistas
Hrsg.: Traber J., Gispen W.H.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989: 209-226

27 Distelhoft J.F., Moyer J.R., Thompsen L.T., Kowalska M.
Functional Aspects of Calcium-Channel Modulation
Calcium homeostasis and brain function-pharmacological rationale and clinical implications
Clin Neuropharmacol 1993; 16, Suppl.1: 12-24

28 Dorn M.
Therapie der zerebrovaskulären Insuffizienz mit Nimodipin
Psycho 1984; 10: 186-196

29 Drasner K., Connolly D.F., Reece B.S.
Prüfung eines 28 Gauge-Katheters für die kontinuierliche Spinalanästhesie
Anesth Analg 1990; 70: 459-450

30 Drummond G.B.
The assessment of postoperative mental function
Br J Anaesth 1975; 47: 130-142

31 Duffy T.E., Cavazzuti M., Cruz N.F., Sokoloff L.
Local cerebral glucose metabolism in newborn dogs: effects of hypoxia and halothane anesthesia
Ann Neurol 1982; 11: 233-246

32 Egerton N., Kay J.H.
Psychological disturbances associated with open heart surgery
Brit J Psychiat 1964; 110: 433-439

33 Ekholm A., Katsura K., Kristián T., Liu M., Folbergrova J., Siesjö B.K.
Coupling of cellular energy state and ion homeostasis during recovery following brain ischemia
Brain Res 1993; 604: 185-191

34 Eleff S.M., Kim H., Shaffner D.H., Trystman R.J., Koehler R.C.
Effect of cerebral blood flow generated during cardiopulmonary resuscitation in dogs on maintenance versus recovery of ATP and pH
Stroke 1993; 24: 2066-2073

35 van Engelen B.G.M., Lamers K.J.B. Gabreels F.J.M., Wevers R.A., van Geel W.J.A., Borm G.F.
Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid
Clin Chem 1992; 38, 6: 813-816

36 Esscher T., Steinholz L. Bergh J., Nöu E., Nilsson K., Pahlman S.
Neuron-specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung
Thorax 1985; 40: 85-90

37 Fahey J., Hedayat B., Cook J., Isaacson R., van Buskirk R.
Nimodipine`s ability to inhibit neuronal death due to oxygen deprivation or exposure to methylmercury and its effects on differentiation
In: Nimodipine and Central Nervous System Function: New Vistas
Hrsg.: Traber J., Gispen W.H.,
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989: 117-140

38 Fassbender K., Schmidt R., Schreiner A., Fatar M., Mühlhauser F., Daffertshofer M., Hennerici M.
Leakage of brain-orginated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke
J Neur Sci 1997; 148: 101-105

39 Fisher Th.E., Bourque Ch.W.
Calcium-channel subtypes on the somata and axon terminals of magnocellular neurosecretory cells
Trends Neurosci 1996; 19: 440-444

40 Florence G., Bonvento G., Roucher R., Charbonne R., Seylaz J.
Effect of nimodipine on the autoregulation of cerebral blood flow studied by laser-doppler flowmetry
Brain Res 1993; 625: 301-306

41 Folbergrava J., MacMillan V., Siesjö B.K.
The effect of hypercapnic acidosis upon some glycolytic and krebs cycle-associated intermediates in the rat brain
J Neurochem 1972; 19: 2507-2517

42 Frick E.
Über die Kreatin-Kinase im Liquor cerebrospinalis
Klin Wschr 1967; 45, 19: 973-977

43 Friedmann S.A., Raizner A.E., Rosen H, Solomon N.A., Sy W.
Functional defects in the aging kidney
Ann Intern Med 1972; 76: 41-45

44 Fujisawa H., Dawson D., Browne S.E., MacKay K.B., Bullock R., McCulloch J.
Pharmacological modification of glutamate neurotoxicity in vivo
Brain Res 1993; 629: 73-78

45 Galinda L., Fiorelli S., Wacher N.H., Rios S., Laredo F., Halabe J., Villagomez B.Z., Alvarez H., Lifshitz A.
An assessment of cerebrospinal fluid`s total creatine-kinase acivity in the differential diagnosis of metabolic and organic causes of coma
Arch Med Res 1995; 26: 17-21

46 Gao F., Harris D.N.F., Sapsed-Byrne S., Sharp S.
Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery:
Part I: The effects of heparin, protamine and propofol
Perfusion 1997; 12: 163-165

47 Gao F., Harris D.N.F., Sapsed-Byrne S., Sharp S.
Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery:
Part III: Does haemolysis affect their accuracy?
Perfusion 1997; 12: 171-177

48 Garcia-Alix A., Cabanas F., Pellicer A., Hernanz A., Stiris T.A., Quero J.
Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants
Pediatrics 1994; 93; 2: 234-240

49 Gelmers H.J.
Effect of nimodipine (Bay e 9736) on postischaemic cerebrovascular reactivity, as revealed by measuring regional cerebral blood flow (rCBF)
Acta Neurochir 1982; 63: 283-290

50 Germano I.M., Bartkowski H.M., Cassel M.E., Pitts L.H.
The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia. Neurological outcome and histopathological findings.
J Neurosurg 1987; 67: 81-87

51 Gibson G.E., Pulsinelli W., Blass J.P., Duffy T.E.
Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia
Am J Med 1981; 70: 1247-54

52 Gispen W.H.
Neuronal Plasticity and Function Calcium Homeostasis and Brain Function-Pharmacolgical Rationale and Clinical Implications
Clin Neuropharmacol 1993; 16, Suppl.1: 5-11

53 Gisvold S.E., Haraldsteht O.
Pathophysiology of Brain Ischaemia - Possible Therapeutic Targets
In: Nimodipine and central nevous system function: New vistas
Hrsg.: Traber J., Gispen W.H.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989: 109-116

54 Glossmann H., Ferry D., Goll A., Linn T.
Molecular apprach to the calcium channel
Adv Myocardiol 1985; 5: 41-76

55 Glossmann H., Ferry D., Goll A., Striessnig J., Zernig G.
Calcium channels and calcium channel drugs: recent biochemical and biophysical findings
Arzneim – Forsch/Drug Res 1985; 35II (12A): 1917-35

56 Glossmann H., Go U.A., Rombusch M., Ferry D.R.
Molecular pharmacology of Ca^{2+} channels: receptor binding studie
In: Nimodipine. Pharmacological and clinical properties
Hrsg.: Betz E., Deck K., Hoffmeister F.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1985: 147-181

57 Greenblatt D.J., Sellers E.M., Shader R.I.
Drug disposition in old age
N Engl J Med 1982; 306, 18: 1081-1088

58 Greiling H., Gressner A.M.
Liquor cerebrospinalis und Blut-Hirn-Schranken-Funktion
In: Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie
Hrsg: Greiling H., Gressner A.M.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1987: 860-864

59 van der Grond J., Ramos L.M.P., Eikelboom B.C., Mali W.P.Th.M.
Cerebral metabolic differences between the severe and critical hypoperfused brain
Neurology 1996; 47: 399-404

60 Gruber, W.
Inhibition of creatine kinase activity by Ca^{2+} and reversing effect of ethylenediaminetetraacetate
Clin Chem 1978; 24: 177

61 Gruener N., Gross B., Gozlan O., Barak M.
Increase in superoxide dismutase after cerebrovascular accident
Life Sci 1994; 54, 11: 711-713

62 Guérit J.-M.
Neuromonitoring in the operating room: why, when, and how to monitor?
EEG Clin Neurophys 1998; 106: 1-21

63 de Haan H.H., Ijzermans A.C., de Haan J., van Belle H., Hasaart T.H.
Effects of surgery and asphyxia on levels of nucleosides, purine bases, and lactate in cerebrospinal fluid of fetal lambs
Pediatr Res 1994; 36 (5): 595-600

64 Hall E.D.
Cerebral ischaemia, free radicals and antioxidant protection
Biochemical Society Transactions 1993; 21: 334-339

65 Hansen A.J.
The potassium concentration in cerebrospinal fluid in young and adult rats following complete brain Iischemia. Effects of pretreatment with hypoxia
Acta Physiol Scand 1976; 97: 519-522

66 Hansen A.J., Gjedde A., Siemkowicz E.
Extracellular potassium and blood flow in the post-ischemic rat brain
Pflügers Arch 1980; 389: 1-7

67 Harada M., Okuda C., Sawa T., Murakami T.
Cerebral extracellular glucose and lactate concentrations during and after moderate hypoxia in glucose- and saline-infused rats
Anesthesiology 1992; 77: 728-734

68 Hardemark H.-G., Ericsson N., Kotwica Z., Rundström G., Mendel-Hartvig I., Olsson Y., Pahlman S., Persson L.
S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage
J Neurosurg 1989; 71: 727-731

69 Hardemark H.-G., Persson L., Bolander H.G., Hillered L., Olsson Y., Pahlmann S.
Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid
Stroke 1988; 19: 1140-1144

70 Harmsen E., de Jong J.W., Serruys P.W.
Hypoxanthine production by ischemic heart demonstrated by high pressure liquid chromatography of blood purine nucleosides and oxypurines
Clin Chim Acta 1981; 115: 73-84

71 Harper A.M., Craigen L., Kazda S.
Effect of the calcium antagonist, nimodipine, on cerebral blood flow and metabolism in the primate
J Cereb Blood Flow Metabol 1981; 1, 3: 349-356

72 Harris R.J., Branston N.M., Symon L., Bayhan M., Watson B.Sc
The effects of a calcium antagonist, nimodipine, upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischemia
Stroke 1982; 13, 6: 759-766

73 Haws C.W., Gourley J.K., Heistad D.D.
Effect of nimodipine on cerebral blood flow
J Pharmacol ExpTher 1983; 225, 1: S.24-28

74 Hay E., Royds J., Davies-Jones G.A.B., Lewtas N.A., Timperley W.R., Taylor C.B.
Cerebrospinal fluid enolase in stroke
J Neurolog Neurosurg Psych 1984; 47: 724-729

75 Heffez D.S., Passonneau J.V.
Effect of nimodipine on cerebral metabolism during ischemia and recirculation on the mongolian gerbil
J Cereb Blood Flow Metabol 1985; 5: 523-528

76 Heinemann U., Igelmund P., Jones R.S.G., Köhr G., Rausche G.
Calcium and synaptic transmission in the rat hippocampus
In: Nimodipine and Central Nervous System Function: New Vistas
Hrsg.: Traber J., Gispen W.H.,
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989: 17-34

77 Held K., Hohlweck P.
Effects of cerebral-active drugs on the reduced brain functions during hypoxic hypoxia
Nimodipine - pharmacological and clinical properties
International Nimotop-Symposium 1.1984
Hrsg.: Betz E., Beck K., Hoffmeister F.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1985: 239-247

78 Heller S., Frank K., Malm J.R., Bowman F., Harris P.D., Charlton M., Kornfeld D.
Psychiatric complications of open-heart surgery
N Eng J Med 1979; 283, 19: 1015-1020

79 Hoffman W.E., Braucher E., Pelligrino D., Thomas Ch., Albrecht R., Miletich D.J.
Brain lactate and neurologic outcome following incomplete ischemia in fasted, nonfasted, and glucose-loaded rats
Anesthesiology 1990; 72: 1045-1050

80 Hoffmeister F., Benz U., Heise A., Krause H.P., Neurser V.
Behavioral effects of nimodipine in animals
Arzneim-Forsch/Drug Res 1982; 32 (I), 4: 347-360

81 Hoffmeister F., Kazda S., Krause H.P.
Influence of nimodipine (Bay e 9736) on the postischaemic changes of brain function
Acta Neur Scand 1979; Suppl.72: 358-9

82 Holmes B., Brogden R.N., Heel T.M., Speight T.M., Avey G.S.
Flunarizine: A review of ist pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use
Drugs 1984; 27: 6-44

83 Holthoff V., Beil C., Hartmann-Klosterkötter U., Neveling M., Pawlik G., Herholz K., Heiss W.-D.
Effect of nimodipine on glucose metabolism in the course of ischemic stroke
Stroke 1990; 21, Suppl. IV, 12: 95-97

84 Hornig C.R., Lammers C., Stertmann W.A., Scheld H.H., Dorndorf W.
Neurologische Komplikationen koronarer Bypassoperationen - eine prospektive Untersuchung
Fortschr Neurol Psychiat 1990; 58: 76-83

85 Ikeda Y., Long D.M.
The molecular basis of brain injury and brain edema: The role of oxygen free radicals
Neurosurgery 1990; 27: 1-11

86 Ishiguro Y., Kato K., Shimizu A., Ito T., Nagaya M.
High levels of immunoreactive nervous enolase in sera of patients with neuroblastoma
Clin Chim Acta 1982; 121: 173-180

87 Jacobi C., Reiber H.
Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentrations in cerebrospinal fluid
Clin Chim Acta 1988; 177: 49-54

88 Jonas S., Tran A.Q., Eisenberg E., Azam M., Viera D., Grumet S.
Does Effect of a neuroprotective agent on volume of experimental animal cerebral infarct predict effect of the agent on clinical outcome in human stroke?
A N Y A S 1997, 825: 281-287

89 Jones M.J.T.
The influence of anesthetic methods on mental function
Acta Chir Scand 1988; 550 (Suppl.): 169-76

90 Jones M.J.T., Piggott S.E., Vaughan R.S.
Cognitive and functional competence after anaesthesia in patients aged over 60 : controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement
B M J 1990; 300: 1683-789

91 de Jonge M.C., Traber J.
Nimodipine: cognition, aging and degeneration
Calcium homeostasis and brain function - pharmacological rational and clinical implications
Clin Neuropharmacol 1993; 16, Suppl. 1: 25-30

92 Jung R.
Hirnelektrische Befunde bei Kreislaufstörungen und Hypoxieschäden des Gehirns
Verhandlg d Dt Ges f Kreislaufforsch 1953; 19: 170-195

93 Kärkelä J., Pasanen M., Kaukinen S., Mörsky P., Harmoinen A.
Evaluation of hypoxic brain injury with spinal fluid enzymes, lactate, and pyruvate
Crit Care Med 1992; 20: 378-386

94 Kamiya T., Katayama Y., Kashiwagi F., Terashi A.
The role of bradykinin in mediating ischemic brain edema in rats
Stroke 1993; 24: 571-576

95 Kanowski S., Fischhof P., Hiersemenzel R., Röhmel J., Kern U.
Wirksamkeitsnachweis von Nootropika am Beispiel von Nimodipin - ein Beitrag zur Entwicklung geeignerter klinischer Prüfmodelle
Z Gerontopsychol Psychiatrie 1988; 1: 35-44

96 Kapoula O., Lehrl S., Fischer B., Burkard G., Schuback G.
Nimodipin bei Hirnleistungsstörungen im Alter – eine placebokontrollierte Doppelblindstudie in ärztlichen Praxen
Geriatrie & Rehabilitation 1990; 3,3: 135-146

97 Kaschanipour A., Strasser K., Klimscha W., Taslimi R., Aloy A., Semsroth M.
Kontinuierliche Spinalanaesthesie versus kontinuierliche Epiduralanaesthesie bei Operationen an den unteren Extremitäten
Reg Anaesth 1991; 14: 83-87

98 Katchman A.N., Hershkowitz N.
Early anoxia-induced vesicular glutamate release results from mobilization of calcium from intracellular stores
J Neurophys 1993; 70: 1-7

99 Kato H., Kogure K., Nakano S.
Neuronal damage following repeated brief ischemia in the gerbil
Brain Res 1989; 479: 366-370

100 Kazda S., Garthoff B., Krause H.P., Schloßmann K.
Cerebrovascular effects of the calcium antagonistic dihydropyridine derivative nimodipine in animal experiments
Arzneim-Forsch/Drug Res 1982; 32 (4): 331-338

101 Kazda S., Hoffmeister F., Garthoff B., Towart R.
Preventrion of the postischaemic impaired reperfusion of the brain by nimodipine (BAY e 9736)
Acta Neur Scand 1979; Suppl.72: 302-3

102 Kehlet H., Rosenberg J.
Late post-operative hypoxaemia and organ dysfunction
Eur J Anaesth 1995; 12, Suppl. 10: 31-34

103 Van den Kerckhoff W., Drewes L.R.
Transfer of the Ca-antagonists nifedipine and nimodipine across the blood-brain barrier and their regional distribution in vivo
J Cereb Blood Flow Metabol 1985; 5, Suppl.1: 459-460

104 Kessler C., Junge H.M., Walker M.L., Busack R., Albrecht D.M., v. Ackeren K.
Reduced cerebral vasomotor reactivity as an indicator of postoperative confusion
Anaesthesia 1997; 52: 433-437

105 Kiyota Y., Miyamoto M., Nagaoka A.
Relationship between brain damage and memory impairment in rats exposed to transient forebrain ischemia
Brain Res 1991; 538: 295-302

106 Kjekshus J.K., Vaagenes P., Hetland O.
Assessment of cerebral injury with spinal fluid creatine kinase (CSF-CK) in patients after cardiac resusciations
Scand J clin Lab Invest 1980; 40: 437-444

107 Kleine T.O., Baerlocher K., Niederer V., Keller H., Reutter F., Tritschler W.
Diagnostische Bedeutung der Lactatbestimmung im Liquor bei Meningitis
Dtsch Med Wschr 1979; 104: 553-557

108 Knox S.J.
Severe psychriatric disturbances in the post-operative period - a five year survey of Belfast hospitals
J Ment Sci 1961; 107: 1078-96

109 Kochanek P.M.
Ischemic and traumatic brain injury: Pathobiology and mechanisms
Vignettes of Pediatric Wold Congress (Suppl.); 21, 9: 333-335

110 Kolkka R., Hilberman M.
Neurologic dysfunction following cardiac operation with low-flow, low-pressure cardiopulmonary bypass
J Thorac Surg 1980; 79: 432-437

111 Kornmüller A.E., Palme f., Strughold H.
Über Veränderungen der Gehirnaktionsströme im akuten Sauerstoffmangel
Luftfahrtmedizin 1941; 5: 161-183

112 Kozuka M., Kobayashi K., Iwata N.
Changes in glucose utilization in the rat brain after transient forebrain ischemia
Stroke 1993; 24: 1568-1575

113 Kretz F.-J., Schäffer J., Eyrich K.
Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin
Springer-Verlag, Heidelberg 1989: 203, 324-325

114 Krieglstein J.
Hirnleistungsstörungen. Pharmakologie und Ansätze für die Therapie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1990: 9-11, 23-24, 27-33

115 Krieglstein J., Karkoutly C., Seit el Nasr M., Nuglisch J.
Ischemic brain damage and the role of calcium
Nimodipine and central nerous system function: New vistas
Hrsg. Traber, J., Gispen, W.H.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989: 101-108

116 Krier C.
Zerebroprotektion - Schlagwort oder therapeutisches Konzept?
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1991; 26: 123-125

117 Kühnle H.F., v. Dahl K., Schmidt F.H.
Die enzymatische Bestimmung von Laktat und β-Hydroxybutyrat in kleinen Plasmamengen
J Clin Chem Clin Biochem 1977; 15: 171

118 Kuhr W.G., van den Berg C.J., Korf J.
In vivo identification and quantitative evaluation of carrier-mediated transport of lactate at the cellular level in the striatum of conscious, freely moving rats
J Cereb Blood Flow Metabolism 1988; 8: 848-856

119 Kuschinsky W.
Physiology of cerebral blood flow and metabolism
Arzneim-Forsch/Drug Res 1991; 41(I), 3a: 284-288

120 Landfield P.W., Pitler T.A.
Prolonged Ca^{2+}-dependent afterhyperpolarizations in hippocampal neurons of aged rats
Science 1984; 226: 1089-92

121 Lenzi G.L., Di Piero V., Pantano P., Ricci M.
Pathophysiology of ischemic brain disease
In: Nimodipine – Pharmacological and clinical results in cerebral ischemia
Hrsg.: Scriabine A., Teasdale G.M., Tettenborn D., Young W.
Springer Verlag 1990; 133-144

122 Levin S.D., Brown J.K., Harkness R.A.
Cerebrospinal fluid hypoxanthine and xanthine concentrations as indicators of metabolic damage due to raised intracranial pressure in hydrocephalic children
J Neurolog Neurosurg Psych 1984; 47: 730-733

123 MacMillan V., Siesjö B.K.
Brain energy metabolism in hypoxemia
Scand J Clin Lab Invest 1972; 30: 127-136

124 Marangos P.J., Schmechel D., Parma A.M., Clark R.L., Goodwin F.K.
Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue
J Neurochim 1979; 33: 319-329

125 Matsuishi T., Sakai T., Naito E., Nagamitsu S., Kuroda Y., Iwashita H.
Elevated cerebrospinal fluid lactate/pyruvate ratio in Machado-Joseph desease
Acta Neurol Scand 1996; 93: 72-75

126 Matsumoto M., Scheller M.S., Zornow M.H., Strnat M.A.P.
Effects of S-emopamil, nimodipine, and mild hypothermia on hippocampal glutamate concentrations after repeated cerebral ischemia in rabbits
Stroke 1993; 24, 8: 1228-1234

127 Millar J.R.
Psychiatric morbidity in elderly surgical patients
Br J Psychiat 1986; 138: 17-20

128 Missler U., Wiesmann M., Friedrich Ch., Kaps M.
S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke
Stroke 1997; 28: 1956-1960

129 Mohamed A.A., Gotoh O., Graham D.I., Osborne K.A., McCulloch J., Mendelow A.D., Teasdale G.M., Harper A.M.
Effect of pretreatment with the calcium antagonist nimodipine on local cerebral blood flow and histopathology after middle cerebral artery occlusion
Ann Neurol 1985; 18: 705-711

130 Morse R.M.
Psychiatry and surgical delirium
In: Modern perspectives in the psychiatric aspects of surgery, Hrsg: Howells J.G.
New York: Brunner/Mazel Inc, 1976: 615-36

131 Möller H.J.
Therapie dementieller Erkrankungen: Bedeutung der Kalziumantagonisten
Fortschr Med 1993; 111: 437/41-440/44

132 Murkin J.M.
Anesthesia, the brain, and cardiopulmonary bypass
Ann Thorac Surg 1993; 56: 1461-1463

133 Nitschke L.F., Schlösser C.T., Berg R.L., Selthafner J., Wengert T., Avecilla C.S.
Does patient-controlled analgesia achieve better control of pain and fewer adverse effects than intramuskular analgesia?
Arch Surg 1996; 131: 417-423

134 Nyakas C., Markel E., Kramers R., Gaspar E., Bahus B., Luiten P.
Effects of nimodipine on hypoxia-induced learning and memory deficits
In: Nimodipine and Central Nervous System function: New Vistas
Hrsg.: Traber J., Gispen W.H.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989: 175-194

135 Odelstad L., Pahlman S., Läckgren G., Larsson E., Grotte G., Nilsson K.
Neuron specific enolase: a marker for differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms`tumor
J Ped Surg 1982; 17: 386-385

136 Osuna E., Perez-Carceles M.D., Luna A., Pounder D.J.
Efficacy of cerebro-spinal fluid biochemistry in the diagnosis of brain insult
Forensic Sci Int 1992, 52: 193-198

137 Peroutka S.J., Allen G.S.
Calcium channel antagonist binding sites labeled by ^{3}H-nimodipine in human brain
J Neurosurg 1983; 59: 933-937

138 Persson L., Hardemark H.-G., Gustafsson J., Rundström G., Mendel-Hartvig I., Esscher T., Pahlman S.
S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: Markers of cell damage in human central nervous system
Stroke 1987; 18: 911-918

139 Psychrembel - Klinisches Wörterbuch,
255.Auflage, de Gruyer, S.385

140 Quirion R.
Autoradiographic localisation of a calcium channel antagonist, [H^{3}]nitrendipine, binding site in rat brain
Neurosci Lett 1983; 36: 267-271

141 Rampe D., Su C.M., Yousif F., Triggle D.J.
Calcium channel antagonists: pharmacological considerations
Br J clin Pharmac 1985; 20: 247S-254S

142 Ramson B.R., Stys P.K., Waxmann, S.G.
The pathophysiology of anoxic injury in central nervous system white matter
Stroke 1990; Suppl.III, 21, 11: 52-57

143 Redmond J., Green P., Goldsborough M., Cameron D.E., Stuart R.S., Sussman M, Watkins L., Laschinger J.C., McKhann G.M., Johnston M.V., Baumgartner W.A.
Neurologic injury in cardiac surgical patients with a history of stroke
Ann Thorac Surg 1996; 61: 42-47

144 Rickels E., Gaab M.R., Heissler H., Dietz H.
The effect of mannitol and nimodipine treatment in a rat model of temporary focal ischemia
Zentralbl Neurochir 1993; 54 (1): 3-12

145 Riis J., Lomholt B., Haxholdt O., Kehlet H., Valentin N., Danielsen U., Dyrberg V.
Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients
Acta Anaesthesiol Scand 1983; 27: 44-49

146 Roine R.O., Somer H., Kaste M., Viinikka L., Karonen S.-L.
Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest
Arch Neurol 1989; 46: 753-756

147 Rosenberg J., Dirkes W.E., Kehlet H.
Episodic arterial oxygen desaturation and heart rate variations following major abdominal surgery
Br J Anaesth 1989; 63: 651-654

148 Rosenberg J., Kehlet H.
Postoperative mental confusion - association with postoperative hypoxemia
Surgery 1993; 114, 1: 76-86

149 Rosenberg J., Rasmussen V., von Jessen R., T. Ullstad, Kehlet H.
Late postoperative episodic and constant hypoxaemia and associated ECG abnormalities
Br J Anaesth 1990; 65: 684-691

150 Rootwelt T., Oyasaeter S., Saugstad O.D.
Transport of hypoxanthine from plasma to cerebrospinal fluid and vitreous humor in newborn pigs
J Perinat Med 1993; 21 (3): 211-217

151 Royds J., Davies-Jones G.A.B., Lewtas N.A., Timperley W.R., Taylor C.B.
Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system
J Neurolog Neurosurg Psych 1983; 46: 1031-1036

152 Sapsed-Byrne S., Gao F., Harris D.N.F.
Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery
Part II: Must samples be spun within 30 min?
Perfusion 1997; 12: 167-169

153 Saris N.-E. L., Eriksson K.O.
Mitochondrial dysfunction in ischaemia-reperfusion
Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39, Suppl. 107: 171-176

154 Saugstad O.D., Schrader H., Aasen A.O.
Alteration of the hypoxanthine level in cerebrospinal fluid as an indicator of tissue hypoxie
Brain Res 1976; 112: 188-189

155 Schindler I., Weindlmayr-Goettel M., Susani M., Gilly H., Steinbereithner K.
Effects of nimodipine on regional blood flow in heart and brain during cardiopulmonary resuscitation in pigs
Anesth Analg 1994; 78: 87-93

156 Schittek A., Bennink G.B.W.E., Cooley D.A., Langford L.A.
Spinal cord protection with intravenous nimodipine
J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 1100-1105

157 Schmage N., Boehme K., Dycka J., Schmitz H.
Nimodipine for psychogeriatric use: Methods, strategies, and considerations based on experience with clinical trials
In: Diagnosis and treatment of senile dementia
Hrsg.: Bergener F.M., Reisberg B.
Springer Verlag, Heidelberg 1989: 374-382

158 Schmidli J., Santillan G.G., Saeed M., Palmiere D., Bing R.J.
The effect of nimodipine, a calcium antagonist, on intracortical arterioles in the cat brain
Curr Ther Res 1985; 38, 1: 94-103

159 Schmidt R.M.
Ionenhaushalt des Liquors
in: Der Liquor cerebrospinalis
VEB Georg Thieme Leipzig, 1987: 30-39, 92-99

160 Schuurmann T., Traber J.
Effect of Nimodipine on Behavior of Old Rats
In: Nimodipine and Central Nervous System Function: New Vistas
Hrsg.: Traber J., Gispen E.H.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1989: 195-208

161 Scott J.
Postoperative psychosis in the aged
Am J Surg 1960; 100: 38-42

162 Siesjö B.K., Carlsson C., Hägerdal M., Nordström C.-H.
Brain metabolism in the critically ill
Crit Care Med 1976; 4: 283-294

163 Siesjö B.K., Nielsson L.
The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain
Scand J Clin Lab Invest 1971; 27: 83-96

164 Siesjö B.K., Smith M.-L.
The biochemical basis of ischemic brain lesions
Arzneim-Forsch/Drug Res 1991; 41 (I): 288-292

165 Siesjö B.K., Zwetnow N.N.
The effect of hypovolemic hypotension on extra- and intracellular acid-base parameters and energy metabolites in the rat brain
Acta Physiol Scand 1970; 79: 114-124

166 Siesjö B.K., Zwetnow N.N.
The effects of increased cerebrospinal fluid pressure upon adenine nucleotides and upon lactate and pyruvate in rat brain tissue
Acta Neurol Scand 1970; 46: 187-202

167 Silvanto M., Pitkänen M., Tuominen M., Rosenberg P.H.
Technical problems associated with the use of 32-gauge and 22-gauge spinal catheters
Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36: 295-299

168 Simpson B.R.
The effects of anaesthesia and elektive surgery on old people
Lancet 1961, 21:887-893

169 Smith C., Carter M., Sebel P., Yate P.
Mental function after general anesthesia for transurethral procedures
Br J Anaesthesia 1991; 67: 262-268

170 Smith M.-L.
Cerebral ischaemia and brain protection
Current Opinion in Anaesthesiology 1992; 5: 626-631

171 Spahn-Langguth H., Möhrke W., Mutschler E., Platt D.
Pharmakokinetik und -dynamik von Kalziumantagonisten im Alter
Fortschr Med 1993; 111, 28: 441/45-49

172 Spivack C. , Ocken S., Frishman W.H.
Calcium Antagonists. Clinical use in the treatment of systemic hypertension
Drugs 1983; 25: 154-177

173 Stanley G., Appadu B., Mead M., Rowbotham D.J.
Dose requirements, efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery
Br J Anaesthesia 1996; 76: 484-486

174 Steen P.A., Newberg L.A., Milde J.H., Michenfelder J.D.
Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in the dog
J Cerebral Blood Flow Metabol 1983; 3: 38-43

175 Steinberg R., Gueniau C., Scarna H., Keller A., Worcel M., Pujol J.F.
Experimental brain ischemia: neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage
J Neurochem 1984; 43: 19-24

176 Szasz G., Gruber W., Bernt E.
Creatine kinase in serum: 1. determination of optimum reaction conditions
Clin Chem 1976; 22: 650-656

177 Takayasu M., Bassett J.E., Dacey R.G.
Effects of calcium antagonists on intracerebral penetrating arterioles in rats
J Neurosurg 1988; 69: 104-109

178 Talvik T., Haldre S., Sööt A., Hämarik M., Piirsoo A., Mikelsaar A.-V.
Creatine kinase isoenzyme BB concentrations in cerebrospinal fluid in asphyxiated preterm neonates
Acta Paediatr 1995; 84: 1183-1187

179 Tanaka H., Kazui T., Sato H., Inoue N., Yamada O., Komatsu S.
Experimental study on the optimum flow rate and pressure for selective cerebral perfusion
Ann Thorac Surg 1985; 59: 651-657

180 Tapia F.J., Polak J., Barbosa A., Blooom S., Marangos P., Bermody C., Pearse A.
Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours
Lancet 1986: 808-861

181 Théroux P., Taeymans Y., Waters D.D.
Calcium antagonists: Clinical use in the treatment of angina
Drugs 1983; 25: 178-197

182 Thews-Vaupel
Grundriß der vegetativen Physiologie
S. 19 f., 84 ff., 109 f., 462

183 Thomas L., Abdelhamid S.
Lactat
aus: Labor und Diagnose
Med. Verl.-Ges. 1992; 4: 268-275

184 Thomas L., Abdelhamid S.
(NSE) Neuronen-spezifische Enolase
aus: Labor und Diagnose
Med Verl Ges, 1992; 4: 1202-1211

185 Titchener J.L., Zwerling I., Gottschalk L., Levine M., Culbertson W., Cohen S., Silver H.
Psychosis in surgical patients
Surg Gyn Obst 1956; 102: 59-65

186 Towart R., Wehinger E., Meyer H., Kazda S.
The effects of nimodipine, its optical isomers and metabolites on isolated vascular smooth muscle
Arzneim Forsch/Drug Res 1982; 32(I), 4: 338-346

187 Urdal P., Stromme J.H.
Creatine kinase BB in cerebrospinal fluid and blood: methodology and possible clinical application
Scand J Clin Lab Invest 1985; 45: 481-487

188 Usui A., Kato K., Murase M., Hotta T., Tanaka M., Takeuchi E., Abe T.
Neural tissue-related proteins (NSE, G0a, 28-kDa calbindin-D, S100b and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest
J Neur Sci 1994; 123: 134-139

189 Vaagenes P., Kjekshus J., Torvik A.
The relationship between cerebrospinal fluid creatine kinase and morphologic changes in the brain after transient cardiac arrest
Circulation 1980; 6: 1194-1199

190 Vaagenes P., Kjekshus J., Urdas P.
Prediction of brain damage by brain enzyme levels in cerebrospinal fluid (CSF) of patients after global or focal ischemia
Anesthesiology 1984; 61., 3A: A124

191 Vaagenes P., Safar P., Diven W., Moossy J., Rao G., Cantadore R., Kelsey S.
Brain enzyme levels in CSF after cardiac arrest and resuscitaiton in dogs: markers of damage and predictors of outcome
J Cerebral Blood Flow Metebol 1988; 8: 262-275

192 Vázquez M.D., Sánchez-Rodriquez F., Osuna E., Diaz J., Cox D.E., Pérez-Cárceles M.D., Martinez P., Luna A., Pounder D.J.

Creatinie kinase BB and neuron-spezific enolase in cerebrospinl fluid in the diagnosis of brain insult
Am J Forensic Med Pathol 1995; 16: 210-4

193 Vermuyten K., Lowenthal A., Karcher D.
Detection of neuron specific enolase concentrations in cerebrospinal fluid from patients with neurological disorders by means of a sensitive enzyme immunoassay
Clin Chim Acta 1990; 187: 69-78

194 Wick M., Fateh-Moghadam A.
Liquordiagnostik
In: Klinische Neurologie
Hrsg.: Pongratz W.
Urban und Schwarzenberg 1992: 136-137

195 Womack S., Geduldig P.S., Foley E.A., Forman J., Simsic M., Davis A., Feliciano J., Srisumirid T., Finger S.
Medial frontal cortex lesions: deficits and treatment with nimodipine
Experimental Neurology 1993; 124: 387-389

196 Zander J.
Der derzeitige Stand der zerebralen Reanimation
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1991; 26: 126-131

197 Zlokovic B.V., McComb J.G., Lipovac M.N., Chen Th.C., Mackic J.B., Schneider J., Gianotta S.L., Weiss M.H.
Differential brain penetration of cerebroprotective drugs
Frontiers in cerebral vascular biology: transport and its regulation
L.R. Drewes, Betz, A.L., Plenum Press, New York 1993: 117-120

198 van Zwieten P.A.
Calcium antagonists - terminology, classification and comparison
Arzneim-Forsch/Drug Res 1985; 35 (I), 1a: 298-301

199 van Zwieten P.A.
Differentiation of calcium entry blockers into calcium channel blockers and calcium overload blockers
Eur Neurol 1986; 25, suppl. 1: 57-67

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AHP	After-Hyperpolarisation
AMP	Adensosin-Monophosphat
AP	alkalische Phosphatase
ATP	Adensosin-Triphosphat
°C	Grad Celsius
CBF	Cerebral Blood Flow
CCT	Craniale Computertomographie
CK	Creatin-Kinase
cm	Zentimeter
CVR	Cerebral Vascular Resistence
dl	Deziliter
EEG	Elektroenzephalographie
et al.	et altera
EZR	Extrazellulärraum
IZR	Intrazellulärraum
g	Umdrehungen
GGT	χ-Glutamyl-Transferase
h	Stunde
HPLC	High-Performance-Liquid-Chromatographie
kDa	kilo Dalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
m	männlich
mg	Miligramm
ml	Mililiter
min	Minuten
mm	Milimeter
mmHg	Milimeter Quecksilbersäule
mmol	Milimol
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

µmol	Mikromol
MRT	Magnetresonanztomographie
mU	Miliunits
MW	Mittelwert
n	nolar
ng	Nanogramm
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nmol	Nanomol
NNE	Nicht-Neuronen-spezifische Enolase
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
OP	Operation
PVP	Probenverdünnungspuffer
RIA	Radioimmunoassey
SAB	Subarachnoidalblutung
sec	Sekunden
SSS	Sulfosalicylsäure
Std.Abw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
U	Units
w	weiblich

7.2 Tabellen

7.2.1. Glukose im Liquor cerebrospinalis

	präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	64,1 ± 25,8	66,4 ± 19,7	77,2 ± 31,6	87,9 ± 26,6
Plazebo	64,4 ± 19,6	78,6 ± 46,7	68,7 ± 22,9	75,7 ± 18,5

Tab.A1: Mittelwerte ± Standardabweichung der Glukose in mg/dl im Liquor cerebrospinalis beider untersuchtenGruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.2. Glukose im Plasma

	Präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	97,4 ± 28,4	130,2 ± 43,7	125,9 ± 33,7	130,4 ± 27,6
Plazebo	102,6 ± 59,6	108,3 ± 27,6	120,1 ± 24,4	113,1 ± 19,4

Tab.A2: Mittelwerte ± Standardabweichung der Glukose in mg/dl im Plasma beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.3. Laktat im Liquor cerebrospinalis

	Präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	1,55 ± 0,29	1,62 ± 0,31	1,57 ± 0,48	2,10 ± 0,48
Plazebo	1,48 ± 0,28	1,77 ± 0,27	2,00 ± 0,42	2,03 ± 0,32

Tab.A3: Mittelwerte ± Standardabweichung des Laktats in mmol/l im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.4. Laktat im Plasma

	präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	1,31 ± 0,86	1,41 ± 0,80	1,38 ± 0,77	1,72 ± 0,93
Plazebo	1,21 ± 0,84	1,73 ± 0,98	1,24 ± 1,01	2,40 ± 1,12

Tab.A4: Mittelwerte ± Standardabweichung des Laktat in mmol/l im Plasma beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.5. Pyruvat im Liquor cerebrospinalis

	präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	0,13 ± 0,05	0,15 ± 0,07	0,17 ± 0,09	0,22 ± 0,15
Plazebo	0,15 ± 0,06	0,15 ± 0,06	0,20 ± 0,11	0,20 ± 0,11

Tab.A5: Mittelwerte ± Standardabweichung des Pyruvat in mmol/l im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.6. Laktat/Pyruvat-Quotient im Liquor cerebrospinalis

	präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	14,94 ± 7,3	12,00 ± 6,45	11,97 ± 9,9	10,18 ± 8,7
Plazebo	11,06 ± 6,8	12,58 ± 6,0	11,33 ± 10,77	12,91 ± 9,18

Tab.A6: Mittelwerte ± Standardabweichung des Laktat/Pyruvat-Quotient im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.7. NSE im Liquor cerebrospinalis

	präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	11,02 ± 2,88	11,08 ± 3,79	11,87 ± 3,22	11,55 ± 3,66
Plazebo	11,48 ± 2,44	12,64 ± 4,65	11,65 ± 4,49	11,30 ± 3,72

Tab.A7: Mittelwerte ± Standardabweichung des NSE in ng/dl im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.8. NSE im Serum

	präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	6,49 ± 1,40	7,70 ± 2,65	7,07 ± 2,28	5,97 ± 2,25
Plazebo	7,23 ± 1,91	6,70 ± 1,78	7,14 ± 1,61	6,10 ± 2,26

Tab.A8: Mittelwerte ± Standardabweichung des NSE in ng/dl im Serum beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.9. Hypoxanthin im Liquor cerebrospinalis

	präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	3,98 ± 1,05	3,76 ± 0,89	4,14 ± 1,23	5,55 ± 1,62
Plazebo	4,23 ± 1,19	4,15 ± 1,38	4,23 ± 1,45	4,21 ± 1,48

Tab.A9: Mittelwerte ± Standardabweichung des Hypoxanthins in µmol/l im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.10. Creatin-Kinase (CK) im Liquor cerebrospinalis

	präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,7 ± 0,7	0,7 ± 0,7
Plazebo	0,9 ± 0,9	0,9 ± 0,7	0,8 ± 0,7	0,8 ± 0,6

Tab.A10: Mittelwerte ± Standardabweichung der CK in U/l im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.11. Natrium im Liquor cerebrospinalis

	Präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	139,9 ± 4,1	138,9 ± 4,1	138,5 ± 3,3	138,1 ± 2,1
Plazebo	140,2 ± 1,9	137,6 ± 2,4	140,0 ± 3,3	138,8 ± 3,8

Tab.A11: Mittelwerte ± Standardabweichung des Natrium in mmol/l im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.12 Natrium im venösen Blut

	Präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	143,3 ± 2,6	141,3 ± 4,0	139,2 ± 3,8	138,5 ± 3,5
Plazebo	142,9 ± 2,9	140,9 ± 3,4	141,1 ± 3,5	138,3 ± 3,6

Tab.A12: Mittelwerte ± Standardabweichung des Natriums in mmol/l im venösen Blut beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.13 Kalium im Liquor cerebrospinalis

	Präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	2,41 ± 0,14	2,33 ± 0,62	2,32 ± 0,34	2,37 ± 0,16
Plazebo	2,47 ± 0,16	2,12 ± 0,79	2,17 ± 0,58	2,20 ± 0,52

Tab.A13: Mittelwerte ± Standardabweichung des Kalium in mmol/l im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.14 Kalium im venösen Blut

	Präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	3,58 ± 0,38	4,06 ± 0,42	3,87 ± 0,31	3,81 ± 0,61
Plazebo	3,77 ± 0,47	3,99 ± 0,64	3,71 ± 0,66	3,61 ± 0,28

Tab.A14: Mittelwerte ± Standardabweichung des Kalium in mmol/l im venösen Blut beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.15 Kalzium im Liquor cerebrospinalis

	Präoperativ	postoperativ	6 h postoperativ	24 h postoperativ
Nimodipin	0,87 ± 0,05	0,79 ± 0,16	0,82 ± 0,12	0,88 ± 0,04
Plazebo	0,89 ± 0,04	0,69 ± 0,15	0,76 ± 0,20	0,81 ± 0,15

Tab.A15: Mittelwerte ± Standardabweichung des Kalzium in mmol/l im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.16 Kalzium im venösen Blut

	Präoperativ	postoperativ	6 h postoperativ	24 h postoperativ
Nimodipin	0,93 ± 0,16	0,89 ± 0,19	1,05 ± 0,10	1,06 ± 0,18
Plazebo	1,03 ± 0,11	1,03 ± 0,22	1,04 ± 0,19	1,05 ± 0,11

Tab.A16: Mittelwerte ± Standardabweichung des Kalzium in mmol/l im venösen Blut beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.17. pH im Liquor cerebrospinalis

	Präoperativ	postoperativ	6 h postoperativ	24 h postoperativ
Nimodipin	7,382 ± 0,063	7,266 ± 0,378	7,440 ± 0,169	7,469 ± 0,187
Plazebo	7,391 ± 0,089	7,075 ± 0,286	7,399 ± 0,127	7,467 ± 0,177

Tab.A17: Mittelwerte ± Standardabweichung des pH im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.18 pH im venösen Blut

	Präoperativ	postoperativ	6 h postoperativ	24 h postoperativ
Nimodipin	7,382 ± 0,063	7,348 ± 0,04	7,376 ± 0,04	7,404 ± 0,04
Plazebo	7,377 ± 0,03	7,339 ± 0,11	7,376 ± 0,05	7,410 ± 0,04

Tab.A18: Mittelwerte ± Standardabweichung des pH im venösen Blut beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.19 pCO_2 im Liquor cerebrospinalis

	Präoperativ	postoperativ	6 h postoperativ	24 h postoperativ
Nimodipin	41,25 ± 4,92	36,48 ± 18,71	33,60 ± 11,12	31,15 ± 11,27
Plazebo	40,16 ± 7,24	45,71 ± 20,46	29,15 ± 6,82	26,45 ± 6,72

Tab.A19: Mittelwerte ± Standardabweichung des pCO_2 in mmHg im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.20 pCO_2 im venösen Blut

	Präoperativ	**Postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	42,60 ± 3,36	46,37 ± 6,16	41,87 ± 4,88	38,70 ± 7,74
Plazebo	45,51 ± 3,36	45,53 ± 9,17	40,94 ± 7,22	38,05 ± 4,70

Tab.A20: Mittelwerte ± Standardabweichung des pCO_2 in mmHg im venösen Blut beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.21 pO_2 im Liquor cerebrospinalis

	Präoperativ	**Postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	74,3 ± 22,4	106,0 ± 37,6	109,6 ± 34,4	110,3 ± 40,3
Plazebo	76,6 ± 26,1	110,2 ± 34,5	118,8 ± 27,9	124,0 ± 37,3

Tab.A21: Mittelwerte ± Standardabweichung pO_2 in mmHg im Liquor cerebrospinalis beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.2.22 pO_2 im venösen Blut

	Präoperativ	**postoperativ**	**6 h postoperativ**	**24 h postoperativ**
Nimodipin	38,6 ± 3,8	34,1 ± 6,9	35,0 ± 3,3	35,0 ± 5,5
Plazebo	36,1 ± 5,2	35,8 ± 19,2	35,7 ± 8,3	33,1 ± 3,6

Tab.A22: Mittelwerte ± Standardabweichung pO_2 in mmHg im venösen Blut beider untersuchten Gruppen zu den vier Meßzeitpunkten

7.3. Nachwort

Bei Herrn Prof. Dr. med. G. Hempelmann bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und die mir erwiesene großzügige sowie faire Unterstützung.

Bei Herrn Dr. med. M. Oehmke sowie Herrn Dr. med. J. Engel möchte ich mich herzlich bedanken für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung, der wissenschaftlichen Betreuung sowie bei der schriftlichen Abfassung der Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Stürz und seinen Mitarbeitern von der Klinik für Orthopädie danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit.

Für die geduldige Beratung und die prompte Durchführung des statistischen Anteils möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Dr. Bödecker und Frau Mann vom Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen bedanken.

7.4. Lebenslauf

14.08.1967	geboren in Göppingen, Baden-Württemberg
1974-1978	Silcher-Grundschule, Eislingen
1978-1987	Erich-Kästner-Gymnasium, Eislingen
1987-1988	Kaufmännisches Berufskolleg, Göppingen
04/88	Beginn des Studiums der Humanmedizin Justus-Liebig-Universität Giessen
04/90	Physikum
09/91	I.Staatsexamen
10/91-09/93	Nebenstudium Fachgebiet Kunstgeschichte Justus-Liebig-Universität Giessen
09/93	II.Staatsexamen
11/94	III.Staatsexamen
02/95-07/96	Ärztin im Praktikum Neurologische Klinik, Prof. Dr. med. H. Herrschaft Niedersächsisches Landeskrankenhaus Lüneburg
09/96-12/96	Assistenzärztin Psychiatrische Klinik, Dr. med. von der Mühlen Kreiskrankenhaus Lübbecke, Westfalen
01/97-10/98	Assistenzärztin Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Prof. Dr. K. Ernst Universität Rostock
Seit 11/98	Assistenzärztin Institut für Neuropathologie, Prof. Dr. Schachenmayr Universität Giessen