

Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock

Abteilung für Allgemein-, Gefäß-, Thorax- und Transplantationschirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Ernst Klar

Detektion von spinalen Ischämie-/Reperfusionsschäden

nach thorakoabdomineller Aortenoperation

-

Etablierung eines porcinen chirurgisch experimentellen Tiermodells

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Rasmus Ebel

Rostock, 2016

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Carsten Bünger
Chefarzt der Klinik für Gefäßmedizin
Gefäßchirurgie – Endovaskuläre Therapie – Angiologie
am Vivantes Klinikum Humboldt (HUK) und Spandau (KSP), Berlin

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dipl. Chem. Jochen Schubert
Stellvertretender Direktor der Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans K. Schackert
Leiter der Abteilung Chirurgische Forschung
des Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden

Datum der Einreichung: 30.03.2015

Datum der Verteidigung: 04.11.2015

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 1.1. Thorakoabdominelles Aortenaneurysma..... | 2 |
| 1.1.1. Definition..... | 2 |
| 1.1.2. Klassifikation..... | 2 |
| 1.2. Epidemiologie..... | 3 |
| 1.3. Pathogenese | 3 |
| 1.3.1. Die alternde Aorta..... | 3 |
| 1.3.2. Arteriosklerose | 3 |
| 1.3.3. Genetische Faktoren | 4 |
| 1.3.4. Mykotische Aneurysmen..... | 4 |
| 1.4. Anatomie | 5 |
| 1.5. Tiermodell | 6 |
| 1.6. Therapie (operatives Management)..... | 8 |
| 1.6.1. Indikation..... | 8 |
| 1.6.2. Konventionelle Operation | 8 |
| 1.6.3. Protektive Verfahren | 9 |
| 1.7. Neuromonitoring durch motorisch evozierte Potenziale (MEPs) | 12 |
| 1.8. Spinale Ischämie | 13 |
| 1.9. Ischämieparameter | 14 |
| 1.10. Detektion der Atemgase | 15 |
| 2. ZIELSTELLUNG..... | 17 |
| 3. MATERIAL UND METHODEN | 18 |
| 3.1. Tiermodell | 18 |
| 3.1.1. Akut-Versuche | 18 |
| 3.1.2. 24 Stunden-Versuche | 18 |
| 3.2. Operatives Prozedere..... | 18 |
| 3.2.1. Präoperative Vorbereitung..... | 18 |
| 3.2.2. Neuromonitoring..... | 20 |
| 3.2.3. Operation | 24 |
| 3.2.4. Postoperative Nachsorge | 27 |
| 3.3. Intra- und postoperative Untersuchungen | 28 |
| 3.3.1. Vitalparameter | 28 |

| | |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.2. Probeentnahmen..... | 29 |
| 3.3.3. Neurologischer Status/Tarlov-Score..... | 31 |
| 3.3.4. Histologische Untersuchung des Rückenmarks..... | 32 |
| 3.3.5. Anatomische Untersuchungen des Schädels | 34 |
| 3.3.6. Radiologie | 34 |
| 3.4. Statistik..... | 35 |
| 4. ERGEBNISSE | 36 |
| 4.1. Tiermodell und operatives Prozedere | 36 |
| 4.2. Neuromonitoring..... | 37 |
| 4.2.1. Erarbeitung der Installation..... | 37 |
| 4.2.2. Verlauf der intraoperativen Stimulation | 39 |
| 4.3. Intra- und postoperative Untersuchungen | 41 |
| 4.3.1. Vitalparameter | 41 |
| 4.3.2. Probenentnahmen | 42 |
| 4.3.3. Tarlov-Score..... | 54 |
| 4.3.4. Histologie..... | 54 |
| 4.3.5. Radiologie | 57 |
| 5. DISKUSSION | 58 |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG..... | 74 |
| 7. THESEN | 75 |
| 8. LITERATURVERZEICHNIS | 76 |
| 9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 88 |
| 10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 91 |
| 11. TABELLENVERZEICHNIS | 92 |

1. EINLEITUNG

Die Behandlung des thorakoabdominellen Aortenaneurysmas (TAAAs) zählt heutzutage zu den größten Herausforderungen in der Aortenchirurgie und ist weiterhin mit einer Vielzahl von Komplikationen behaftet (Omura und Okita 2012; Coselli et al. 2000; Cox et al. 1992).

Eine wesentliche Komplikation des thorakoabdominalen Aortenersatzes ist die Ischämie von Endorganen wie Rückenmark, Nieren und des Gastrointestinal-Trakts (Jacobs et al. 2006; Keyhani et al. 2009; Juvonen et al. 2002; Svensson et al. 1993; Ballard 2005). Trotz der Senkung von Mortalität und Morbidität dieser Aortenpathologie (TAAA) in den vergangenen Jahren zählt die postoperative Paraplegie bei der offen chirurgischen Therapie zu den gefürchtetsten und verheerendsten Auswirkungen, die mit einer Inzidenz von 5% bis über 40% je nach Risikofaktoren und Operationsserien auftritt (Omura und Okita 2012; Coselli et al. 2000; Cox et al. 1992; Nagy et al. 2000; Sandmann et al. 1995; Crawford 1988; Mauney et al. 1995). Bei dieser Behandlung kann die Unterbindung zahlreicher Segmentarterien notwendig sein, welches die spinale Blutversorgung gefährdet und damit die Gefahr eines irreversiblen neurologischen Schadens erhöht (Strauch et al. 2004; Strauch et al. 2003; Etz et al. 2007; Svensson 2005). Die Ursache eines solchen neurologischen Schadens ist während der TAAA-Chirurgie multifaktorieller Genese (Safi et al. 1998) und wird unter anderem durch die Abklemmung der Aorta mit resultierender Hypoperfusion des Rückenmarks und möglichen Reperfusionsschäden beeinflusst (van Dongen et al. 1999). Die Paraplegie der Beine bedeutet für die Patienten eine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität (Coroneos et al. 2009) und ist zudem mit einer reduzierten Langzeitüberlebensrate assoziiert (Svensson et al. 1993). Svensson et al. (Svensson et al. 1993) beschrieben eine 5-Jahres-Überlebensrate nach thorakoabdominalem Aortenersatz von 44% bei Patienten, die eine postoperative Paraplegie oder Paraparesen entwickelten; Patienten ohne neurologisches Defizit zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 62%. Die operative Therapie des TAAAs kann daher eine lebensrettende und -verlängernde Maßnahme sein (Crawford et al. 1986; LeMaire et al. 2012).

Verschiedene Strategien zur Vermeidung einer Rückenmarksischämie während des thorakoabdominalen Aortenersatzes (und damit eines postoperativen neurologischen Defizits) sind im letzten Jahrzehnt durch zahlreiche experimentelle als auch klinische Studien entwickelt worden (Juvonen et al. 2002). Durch die Anwendung dieser Strategien konnte die Rate der Rückenmarkskomplikationen bei diesen Operationen drastisch gesenkt, aber nicht vollständig verhindert werden (Juvonen et al. 2002; Sandmann et al. 1995).

1.1. Thorakoabdominelles Aortenaneurysma

1.1.1. Definition

Aneurysmen sind definiert als eine dauerhafte, lokalisierte Lumenerweiterung der Arterien, welche mindestens 50% über dem zu erwartendem Durchmesser liegt und infolge von angeborenen oder erworbenen Wandveränderungen auftritt (Johnston et al. 1991; Böcker et al. 2008).

Aufgrund der Lokalisation kann zwischen thorakalen, thorakoabdominellen und abdominalen Aortenaneurysmen differenziert werden. Dabei reicht das deszendierende thorakale Aortenaneurysma (DTAA) von der linken A. subclavia bis zum Hiatus des Zwerchfells, wohingegen sich das TAAA über den Hiatus hinaus darstellt. Bleibt das Aneurysma unterhalb des Zwerchfells lokalisiert spricht man von einem abdominalen Aortenaneurysma (AAA).

1.1.2. Klassifikation

Das thorakoabdominelle Aortenaneurysma (TAAA) wird in den meisten Fällen nach Crawford klassifiziert (Cissarek et al. 2009). Dabei werden insgesamt vier verschiedene TAAA-Typen (I-IV) differenziert (Koeppel et al. 2010; Oberwalder 2001).

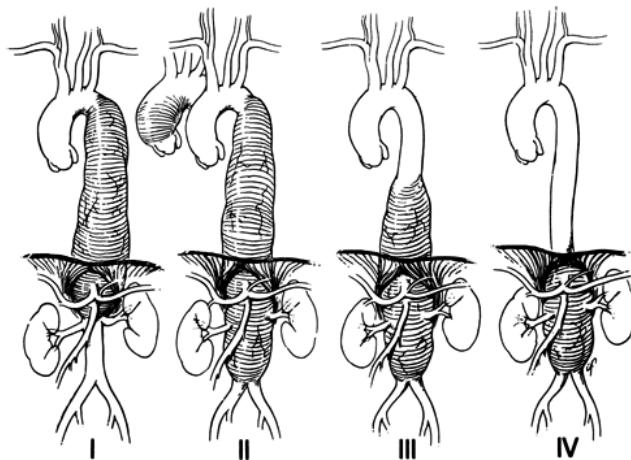


Abbildung 1: Crawford-Klassifikation TAAA-Typ I-IV (Koeppel et al. 2010)

In der Abbildung 1 ist die Crawford-Klassifikation mit den TAAA-Typen I bis IV dargestellt, wobei der Typ I auf der Höhe des Abgangs der linken A. subclavia beginnt und die gesamte deszendierende thorakale und proximale abdominelle Aorta einschließt, ohne Einbeziehung von Nieren- oder Viszeralarterien. Der Typ II betrifft zusätzlich die gesamte abdominelle Aorta. Eine aneurysmatische Erweiterung des mittleren und distalen Abschnitts der deszendierenden (in Höhe des 6. Brustwirbels) sowie der gesamten abdominalen Aorta wird als Typ III bezeichnet. Ist die Aorta vom Zwerchfell bis zur Bifurcatio aortae betroffen, spricht man von einem Typ IV.

Die Crawford-Klassifikation erfasst das Ausmaß der Aortenerkrankung und kann prognostische Aussagen über die möglichen postoperativen Komplikationen (postoperative respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen und neurologische Defizite) einer konventionellen offenen chirurgischen Therapie treffen (Coselli et al. 2000; LeMaire et al. 2001). Der Crawford Typ II stellt dabei einen

Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer Paraplegie dar (Coselli et al. 2000; Kouchoukos und Rokkas 1999; Jacobs et al. 2006; Safi et al. 1998).

1.2. Epidemiologie

Es bleibt weiterhin schwierig exakte Aussagen über die Inzidenz der TAAAs zu treffen (Koeppel et al. 2010). Olsson et al. (Olsson et al. 2006) beschrieben eine bevölkerungsbasierte Datenanalyse, die sich auf das schwedisch nationale Gesundheitsregister von 1987 bis 2002 bezog und stellvertretend für die Industrienationen herangezogen werden kann. Dabei stieg die Inzidenz der thorakalen Aortenerkrankung (DTAA und TAAA) bei Männern um 52% auf 16,3/100.000 pro Jahr und bei Frauen um 28% auf 9,1/100.000 pro Jahr. Gleichzeitig nahm die Zahl der durchgeführten Operationen bei Männern um das 7-fache, bei Frauen um das 15-fache zu.

1.3. Pathogenese

Histologisch betrachtet besteht die Aortenwand aus den drei Hauptkomponenten Elastin, Kollagen und Muskelzellen (Böcker et al. 2008), die entscheidend für die Elastizität und Integrität sind. Pathologische Zustände können diesen Aufbau stören und eine Wandschwäche der Aorta begünstigen. Die Folge können dilative Prozesse in Form eines Aneurysmas sein.

1.3.1. Die alternde Aorta

Es konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit bestimmter histopathologischer Umbauprozesse (zystische Medianekrose, Elastinfragmentation, Fibrose und Medianekrose) vor allem im Bereich der Media mit zunehmendem Alter korreliert (Schlatmann und Becker 1977). Diese degenerativen Prozesse des Elastins und Kollagens schwächen die Aortenwand in ihrer Elastizität und begünstigen somit die aortale Dilatation bzw. die Ausbildung von Aneurysmen (Isselbacher 2005). Die stetige Zunahme der Inzidenz von Aortenaneurysmen ab einem Lebensalter von 60 Jahren verdeutlicht diesen Zusammenhang (Reed et al. 1992).

1.3.2. Arteriosklerose

Durch die Arteriosklerose werden ebenfalls pathologische Veränderungen der Media (Reduktion der Mediomyozyten, Verlust elastischer Fasern und Mediavernarbung) mit einer zusätzlichen Entzündungsreaktion hervorgerufen. Diese Faktoren tragen auch hier zur Entwicklung einer Wandschwäche bei, die in eine Erweiterung der gesamten Gefäßwand enden kann. Vor allem treten diese arteriosklerotischen Aneurysmen in der infrarenalen abdominalen Aorta als fusiforme Erweiterungen unter Beteiligung aller Wandschichten auf (Böcker et al. 2008; Isselbacher 2005). Nicht nur die Arteriosklerose an sich, sondern auch die damit zusammenhängenden Risikofaktoren scheinen das Auftreten von arteriellen Aneurysmen zu begünstigen. Ein hoher systolischer Blutdruck,

eine hohe Anzahl an Zigaretten-Pack-Years und ein hohes Serum-Cholesterol sind mit einem vermehrten Auftreten von Aneurysmen assoziiert (Reed et al. 1992, Griep et al. 1998).

1.3.3. Genetische Faktoren

Das *Marfan-Syndrom* (MS) ist eine generalisierte Bindegewebserkrankung, die häufig im juvenilen Alter beginnt und durch einen autosomal dominanten Erbgang geprägt wird. Der Defekt ist auf dem langen Arm des Chromosoms 15 lokalisiert und betrifft das Fibrillin-1-Gen (FBN1) durch eine Missense- oder Nonsensemutation (Böcker et al. 2008; Dietz et al. 1991). Fibrillin-1 selbst ist ein Bindegewebsprotein und ein wesentlicher Bestandteil von Mikrofibrillen (Milewicz et al. 2005), die unter anderem die elastischen Fasern aufbauen (Böcker et al. 2008) und sich in der extrazellulären Matrix der Aorta befinden (LeMaire et al. 2006; Milewicz et al. 2005). Die Patienten zeigen neben einer Überdehnbarkeit der Sehnen, Bänder und Gelenkkapsel phänotypisch einen Großwuchs mit langen schmalen Extremitäten (Arachnodaktylie) (Böcker et al. 2008). Die Hauptursache für die Mortalität und Morbidität des MSs sind kardiovaskuläre Erkrankungen, die auch einen plötzlichen Herztod verursachen können (Marsalese et al. 1989; Yetman et al. 2003). Dabei sind die Patienten sehr empfänglich für das Auftreten von Dissektionen und Aneurysmen, die multiple Segmente der Aorta involvieren (LeMaire et al. 2006; Coselli et al. 1995; Marsalese et al. 1989). Bis zu 85% der Patienten neigen zu einer Dilatation der Aortenwurzel, wobei die effektive und prophylaktische Ausschaltung dieser Aortenpathologie den größten Einfluss auf das Überleben der betroffenen Patienten hat (Marsalese et al. 1989; Pyeritz 2009). LeMaire et al. (LeMaire et al. 2006) operierten über einen Zeitraum von 16 Jahren insgesamt 300 Patienten mit vermutetem oder manifestiertem MS an den verschiedenen Lokalisationen der Aorta. Bei der Anwendung dieser Aortenchirurgie zeigten sich in dieser Studie sehr gute Ergebnisse hinsichtlich des Langzeitüberlebens, mit Überlebensraten von 74,6% nach 10 Jahren der initialen Operation.

Das *Ehler-Danlos-Syndrom* (EDS) stellt ebenfalls eine Bindegewebserkrankung mit unterschiedlicher Ausprägung dar. Leitsymptome sind hier eine hyperplastische aber auch gleichzeitig leicht verletzbare Haut mit verzögerter Heilungstendenz. Die Lebenserwartung ist meist in Folge von Spontanrupturen großer Gefäße (Aorta) verkürzt (Pope et al. 1988; Böcker et al. 2008). Ursache des EDS Typ IV ist ein Defekt des COL3A1-Gens mit der Folge eines schlecht sezernierfähigem Typ III-Kollagens, welches nur geringe Konzentrationen in der extrazellulären Matrix erreicht (Böcker et al. 2008).

1.3.4. Mykotische Aneurysmen

Ungeachtet der Ätiologie und Pathogenese werden die infektiösen Aneurysmen von den meisten Autoren als mykotische Aneurysmen bezeichnet. Die Verschleppung infektiösen Materials in Form einer Embolisation, die eine Superinfektion angeregter bzw. arteriosklerotisch veränderter

Innenwände der Arterien bedingt, verursacht diese Art der Aneurysmen. Sporadisch werden auch nicht vorgeschädigte Gefäßwände durch Bakterien über die Vasa vasorum besiedelt. Dieser entzündliche Prozess schwächt die Arterienwand und begünstigt das Auftreten von aneurysmatischen Formationen (Müller et al. 2001; Chan et al. 1989; Oz et al. 1989; Böcker et al. 2008). Aufgrund der größeren Rupturgefahr und den höheren Wachstumsraten der infektiösen TAAAs sind diese mit einer höheren Mortalität assoziiert (Inafuku et al. 2008; Usui 2013; Müller et al. 2001; Fillmore und Valentine 2003). Chan et al. (Chan et al. 1989) konnten bei 22 Patienten, die unter einem mykotischen Aortenaneurysma litten, folgende Keime isolieren: *Staphylokokkus aureus*, *Salmonellen*, *Streptokokken* und *Staphylokokkus epidermidis*. Eine Sonderform stellt das syphilitische Aneurysma dar. Hierbei verursacht der Erreger *Treponema pallidum* eine Mesaortitis luica, die mit fortschreitender Destruktion der muskulo-elastischen Gewebe der Media verbunden ist und eine perivaskuläre Entzündungsreaktion der Vasa vasorum in der Adventitia fördert (Heggtveit 1964).

1.4. Anatomie

Die Blutversorgung des menschlichen Rückenmarks erfolgt über die A. spinalis anterior (ASA) und die paarig vorhandenen Aa. spinale posteriores (PSAs), die teilweise über den Pial-Plexus (PP) in Verbindung stehen (Abb. 2). Dabei versorgt die ASA, welche median im Sulcus spinalis verläuft, die vorderen zwei Drittel des Rückenmarks über Zentralarterien (CAs) und damit den Großteil der grauen Substanz. Die Durchblutung des hinteren Drittels wird durch die PSAs über Rami perforantes sichergestellt (Brockstein et al. 1994).

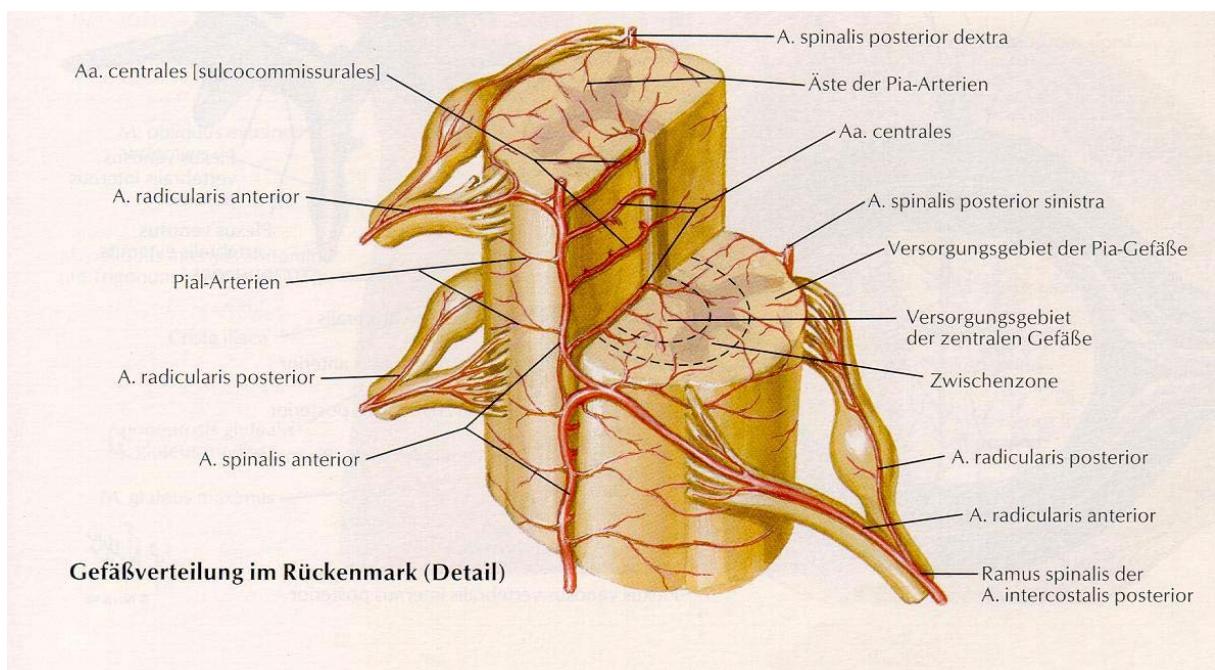


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Gefäßverteilung im Rückenmark (Netter 2003)

Thorakoabdominelle Segmentarterien (TAASAs), die der Aorta segmental entspringen, kommunizieren über die anterioren und posterioren radikulo-medullären Arterien (ARMAAs und PRMAAs) mit der ASA und den PSAs in variablen Höhen (Abb. 2). Radikulo-medullären Arterien haben einen entscheidenden Einfluss auf die Blutversorgung des Rückenmarks, insbesondere bei pathologischen Zuständen, wie einem TAAA (Brockstein et al. 1994). Die Anzahl, Lokalisation und Größe dieser Arterien ist interindividuell sehr variabel und ist ein Grund für die unterschiedlichen Paraplegie-Inzidenzen bei der offenen chirurgischen Therapie der TAAAs (Brockstein et al. 1994; Cunningham et al. 1982).

Zwischen den Segmenten Th8 bis L4 befindet sich die größte ARMA (Adamkiewicz-Arterie oder auch A. radicularis magna), die von einer Interkostalarterie, Lumbalarterie oder direkt von der Aorta entspringt (Brockstein et al. 1994; Juvonen et al. 2002; Biglioli et al. 2004). Diese ist maßgeblich an der spinalen Blutversorgung beteiligt und sollte bei den entsprechenden Operationen reimplantiert werden, um einer spinalen Ischämie entgegen zu wirken (Ogino et al. 2006).

1.5. Tiermodell

Das Schwein dient als weit verbreitetes Tiermodell bei der experimentellen chirurgischen Forschung der thorakoabdominellen Aorta (TAAA) vor allem im Zusammenhang mit der Erprobung verschiedener Strategien, die neurologische Defizite minimieren sollen (Strauch et al. 2007; Haan et al. 1999; Strauch et al. 2003). Aufgrund von zahlreichen Experimenten ist anzunehmen, dass die Anatomie und Physiologie der Schweine bezüglich der spinalen Blutversorgung im Wesentlichen der des Menschen gleicht (Strauch et al. 2003). Um die Relevanz der ermittelten Erkenntnisse aus dem Schweinmodell für den Menschen abschätzen zu können, sollten dennoch die Unterschiede der spinalen Blutversorgung beachtet werden (Haan et al. 1999; Strauch et al. 2007; Strauch et al. 2003). Beim Schwein erfolgt die Durchblutung des Rückenmarks plurisegmental, wobei ca. fünf thorakoabdominelle Segmentarterien einen radikulären Ast an das Rückenmark abgeben. Die thorakalen und lumbalen segmentalen Arterien entspringen der Aorta meist in einem gemeinsamen Ursprung und teilen sich nach kurzem Verlauf nach ca. 3-4 mm (Abb. 3) (Strauch et al. 2007).



Abbildung 3: Porcine thorakale Segmentarterien der Aorta mit gemeinsamen Ursprung (Strauch et al. 2007)

Strauch et al. (Strauch et al. 2007) fanden durch digitale Subtraktionsangiographie und den Gebrauch von polymerisierten Lösungen Diskrepanzen der spinalen Blutversorgung zwischen Tier (Schwein) und Mensch heraus. Dabei wurde festgestellt, dass die Schweine über eine sehr kräftige A. thoracica interna und A. subscapularis verfügen, die einen vermehrten Blutfluss zur unteren Körperpartie gewährleisten und damit die spinale Blutversorgung über weitere Kollateralnetzwerke unterstützen. Des Weiteren wurden anatomische Unterschiede bei der aortalen Bifurcation gefunden, wobei die Schweine eine ausgeprägte mediane sakrale Arterie (A. sacralis mediana) aufwiesen, die einen singulären dorsalen Ast zum Rückenmark abgibt (Abb. 4) (Strauch et al. 2007; Strauch et al. 2003).

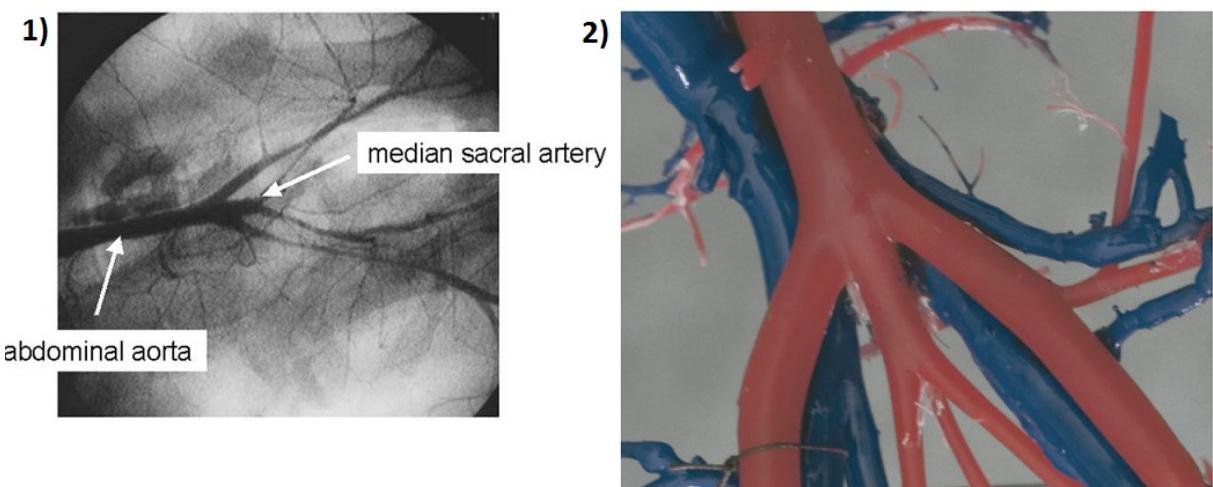


Abbildung 4: 1) Angiographische Darstellung der Aortenbifurkation des Schweins (Strauch et al. 2003) 2) A. sacralis mediana (Strauch et al. 2007)

1.6. Therapie (operatives Management)

Seit vielen Jahren ist es möglich chirurgische Eingriffe zur Therapie der TAAAs erfolgreich durchzuführen. Schon 1956 beschrieben Debakey et al. (Debakey et al. 1956) den offenen chirurgischen Aortenersatz mit Hilfe von Homografts der thorakoabdominellen Aorta, wobei der Truncus coeliacus, die mesenterialen Arterien und die Nierenarterien involviert waren.

Dabei ist es wichtig zu erwähnen, dass die konventionellen Therapien durch ihre starke Invasivität bzw. durch das große Operationstrauma Nachteile mit sich bringen. Die „Clamp and Repair“-Techniken bergen die Gefahr der Organminderperfusion, woraus Rückenmarksischämen, Niereninsuffizienzen und andere abdominelle Organschäden sowie die Ischämien der unteren Extremitäten resultieren können (Bakoyiannis et al. 2010). Die Abklemmung der Aorta proximal des Aneurysmas bedeutet zudem eine Erhöhung der Nachlast des Herzens und führt zu einem vermehrten Bedarf an Sauerstoff in den Kardiomyozyten. Insbesondere bei herzvorgeschädigten Patienten (z.B. koronare Herzerkrankung) ist das Risiko einer Myokardischämie unter diesen Umständen erhöht (Jacobs et al. 2007). Bei der Selektion der Patienten zur konventionellen Therapie sollte stets das Risiko einer Ruptur des TAAAs gegen das Risiko der intra- und postoperativen Komplikationen (perioperative Mortalität, Nierenversagen und Paraplegie) abgewogen werden (Gloviczk 2002).

1.6.1. Indikation

Die Indikation zur Therapie eines TAAAs hängt stark von dessen Durchmesser ab. Bei einer Dilatation auf 5,5 bis 6 cm ist eine Ausschaltung des Aneurysmas (mit degenerativer Genese) indiziert. Patienten, die unter hereditären Bindegewebserkrankungen leiden (z.B. Marfan-Syndrom), besteht der Anlass zur Therapie bereits ab 5 cm (Koeppel et al. 2010; Hiratzka et al. 2010; Sandmann et al. 1995).

Als weiteres wichtiges Indikationskriterium zur Behandlung der TAAAs ist das dynamische Verhalten dieser zu nennen. Nimmt das Aneurysma im Jahr mehr als 0,5 cm in seinem Durchmesser zu (auch ohne die oben genannten Durchmesser erreicht zu haben), kann eine chirurgische Maßnahme gerechtfertigt sein (Koeppel et al. 2010).

1.6.2. Konventionelle Operation

Bei den konventionellen chirurgischen Eingriffen wird das TAAA in seiner gesamten Ausdehnung operativ dargestellt. Dazu ist in der Regel ein Zwei-Höhlen-Eingriff notwendig, der eine Thorakotomie im sechsten oder siebten Interkostalraum kombiniert mit einer medianen Laparotomie und der Durchtrennung des Zwerchfells impliziert. Der Zugang zur Aorta abdominalis geschieht dabei retroperitoneal. Die einzelnen Operationsschritte hängen stark von der Lokalisation und dem Ausmaß (vom Crawford-Typ) des TAAAs ab.

In Abbildung 5 ist die durch Crawford beschriebene „Clamp and Repair“-Technik dargestellt. Diese beinhaltet das Abklemmen der Aorta proximal und distal des Aneurysmas nach operativer Darstellung (Abb. 5 A). Im nächsten Schritt wird das „ausgeschaltete“ Aneurysma längs inzidiert und durch eine Rohrprothese aus Dacron ersetzt (Abb. 5 A-C). Die Prothese wird proximal von der Innenseite des Aneurysmas eingenäht und die Nierenarterien sowie die Mesenterialarterien reinsertiert (Abb. 5 C). Bei diesem Procedere kann die proximale Aortenklemme immer weiter nach distal gesetzt werden, sodass die Perfusion der bereits reanastomosierten Arterien gewährleistet ist, bevor die gesamte Prothese distal eingenäht wird (Selle et al. 1979). Die Umschließung des Grafts durch die ursprüngliche Aneurysmawand reduziert die postoperative Blutungsgefahr aus den Anastomosen und separiert die Prothese von den umliegenden Organen zum Schutz vor Erosionen in den gastrointestinalen Trakt (Crawford et al. 1978).

Etz et al. (Etz et al. 2007) konnten in einer tierexperimentellen Studie am Schwein zeigen, dass bei der Unterbindung thorakoabdomineller Segmentarterien von Th4 bis L5 der spinale Perfusionsdruck (spinal cord perfusion pressure, SCPP) nach 5 Stunden auf ca. 30% des Ausgangswertes fiel. Simultan zum spinalen Perfusionsdruck nimmt auch der spinale Blutfluss (spinal cord blood flow, SCBF) beim Verschluss der TAASAs ab (Etz et al. 2008).

Bei einem unzureichenden spinalen Blutfluss kommt es zur spinalen Ischämie, die zu einem irreversiblen Schaden der Neurone führt. Abhängig vom Ausprägungsgrad dieser Zelltode (vor allem der Motoneurone) kann es zum klinischen Bild einer Paraplegie oder Paraparese kommen.

1.6.3. Protektive Verfahren

Die Operationstechnik „Clamp and Repair“ wird durch die Zeit der aortalen Abklemmung limitiert (Juvonen et al. 2002), die wiederum einen wesentlichen Prädiktor für das Auftreten von postoperativen neurologischen Komplikationen darstellt (Svensson et al. 1993; Schepens et al. 1994). Ohne den Zusatz von neuroprotektiven Methoden während eines TAAA-Ersatzes ist das Risiko einer spinalen Ischämie erheblich gesteigert (Schepens et al. 1999; Juvonen et al. 2002), sodass eine TAAA-Ausschaltung ohne Anwendung dieser Strategien nicht mehr angewendet werden sollte (Ergin 1999; Juvonen et al. 2002).

In dem letzten Jahrzehnt sind zahlreiche klinische und experimentelle Studien durchgeführt worden, um Strategien zu entwickeln, die den neurologischen Komplikationen entgegenwirken sollen. Mit der Anwendung dieser neuroprotektiven Strategien ist es gelungen, die Rate der postoperativen

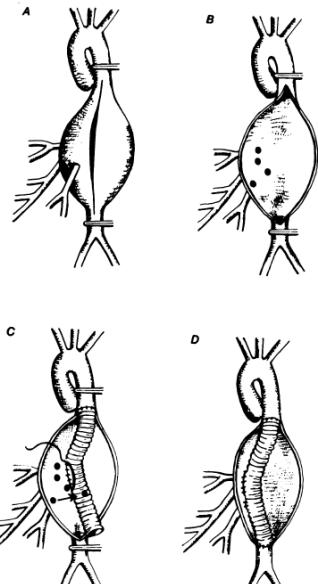


Abbildung 5: "Clamp and Repair"-Technik nach Crawford (Selle et al. 1979)

Paraplegien bei offen chirurgischen Aortenersatz der TAAAs auf unter 5% zu senken (Abb. 6). (Juvonen et al. 2002).

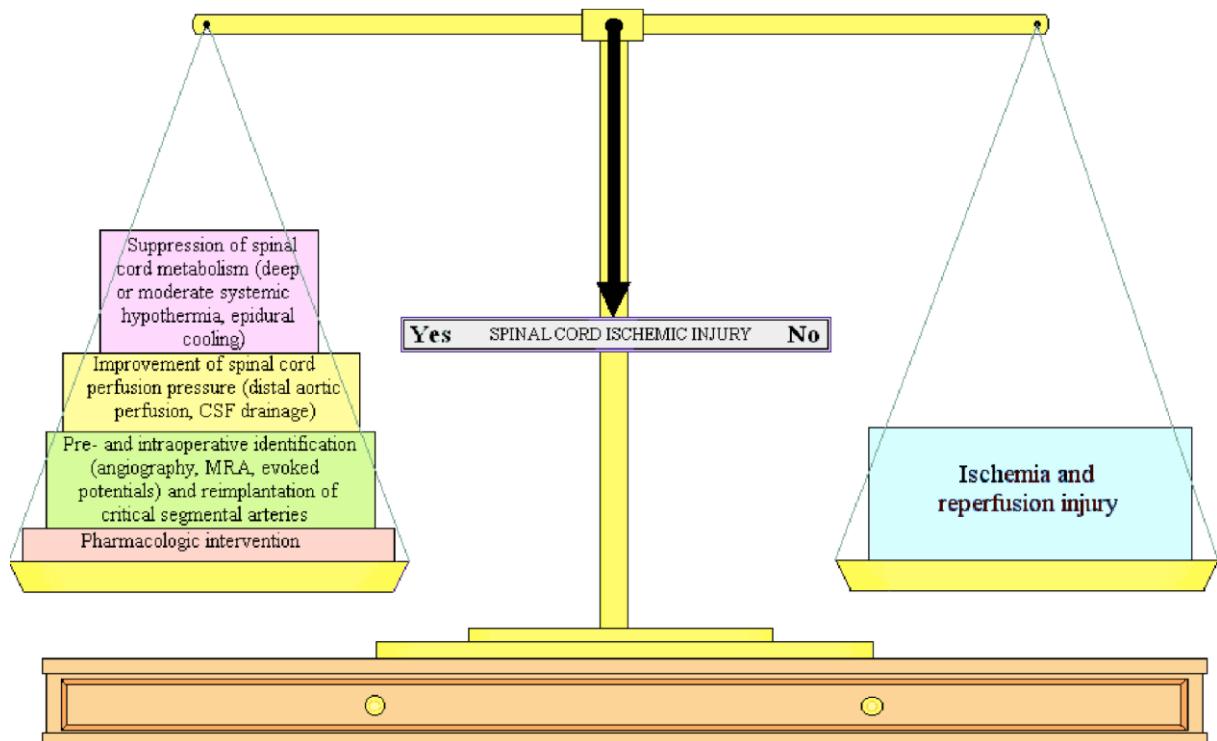


Abbildung 6: Strategien zur Vermeidung einer Rückenmarksischämie bei thorakoabdominaler Aortenchirurgie (Juvonen et al. 2002)

Hypothermie:

Eines der Ansätze dieser Strategien ist die Reduzierung des spinalen Metabolismus durch die lokale oder systemische Hypothermie. Diese scheint den Metabolismus von Sauerstoff im zerebralen und spinalen Gewebe zu erniedrigen (Michenfelder und Milde 1992; Juvonen et al. 2002) und steigert die zeitliche Toleranz des Rückenmarks gegenüber einer kritischen Ischämie (Kouchoukos et al. 2001; Juvonen et al. 2002). Die Anwendung der systemischen Hypothermie ermöglicht während eines kardiopulmonalen Bypasses einen temporären Kreislaufarrest. Durch den Herzkreislaufstillstand wird bei der konventionellen Therapie des TAAAs kein aortales Abklemmen nötig und es kann in einem blutleeren Operationsfeld agiert werden. Zudem zeigt dieses Verfahren eine adäquate Protektion des Gehirns, des Rückenmarks, des Herzens, der Nieren und anderer abdominaler Organe (Kouchoukos et al. 2001; Juvonen et al. 2002).

Verbesserung/Sicherstellung des spinalen Perfusionsdrucks:

Die distale aortale Perfusion ist eine Strategie, in der die Blutversorgung (Perfusion) kaudal der distalen Aortenklemme aufrecht erhalten werden soll, um einen retrograden Blutfluss (über interkostale/-lumbale Arterien sowie über das Kollateralnetzwerk) zum Rückenmark auch nach der

Ausschaltung des Aneurysmas zu ermöglichen (Juvonen et al. 2002; Koja et al. 2004; Kuniyoshi et al. 2002). Arterien, die in dem zu reparierendem Aortenabschnitt entspringen und entscheidend für die spinale Perfusion sind, können durch diese Methode sequentiell mit Blut versorgt werden (sequentielle Klemmen der Aorta), sodass die ischämische Phase zeitlich reduziert wird (Juvonen et al. 2002). In einer tierexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass der spinale Blutfluss nach kompletter Verschließung der thorakalen Aorta für 60 Minuten (min) durch den Gebrauch der distalen aortalen Perfusion (aortofemoraler Shunt) wieder zunahm und dadurch metabolische Beeinträchtigungen der Reperfusionsphase vermieden werden konnten (Elmore et al. 1992; Juvonen et al. 2002). Bei der konventionellen Therapie der TAAAs konnte gezeigt werden, dass der Gebrauch eines femoro-femoralen Shunts den distalen mittleren arteriellen Blutdruck aufrecht erhielt und keine neurologischen Defizite postoperativ auftraten (Koja et al. 2004).

Der SCPP hängt von der Differenz zwischen dem mittleren distalen aortalen Blutdruck (mean distal aortic pressure, MDAP) und dem cerebrospinalen Flüssigkeits-Druck (cerebrospinal fluid pressure, CSFP) ab (Wada et al. 2001; Juvonen et al. 2002). Steigt nun der CSFP, sinkt der SCPP (Kazama et al. 1994). Eine durch die Abklemmung der Aorta provozierte spinale Ischämie schädigt zudem die Integrität der Bluthirnschranke und trägt zur Ausbildung eines Rückenmarködems bei (Sharma 2005). Beide Faktoren (hoher CSFP und Rückenmarködem) führen zu einer Minderung der Mikrozirkulation des Rückenmarks und fördern damit die Entwicklung einer spinalen Ischämie (Juvonen et al. 2002). Eine kontinuierliche Überwachung des CSFPs und die Drainage der cerebrospinalen Flüssigkeit stellt eine weitere Strategie der Neuroprotektion bei der TAAA-Chirurgie dar (Coselli et al. 2002; Hanafusa et al. 2004; Fleck et al. 2005). Bower et al. (Bower et al. 1989) zeigten im Tierexperiment, dass der Einsatz der CSF-Drainage beim aortalen Klemmen den spinalen Perfusionsdruck über einen kritischen Level aufrecht erhalten kann.

Prä- und intraoperative Identifikation und Reimplantation kritischer Arterien

Durch die prä- und intraoperative Identifikation der kritischen Arterien, entscheidend für die spinale Blutversorgung, kann die operative Vorgehensweise bezüglich der Reimplantation von Arterien in die Aorten-Prothese optimiert werden. Der Chirurg kann dadurch die kritischen Gefäße präferieren, wobei der Zeitverlust durch unnötige Reimplantationen der nicht kritischen Äste unterbleibt (Juvonen et al. 2002).

Für die präoperative Identifikation kommen angiographische Verfahren sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz, wobei intraoperativ die Erfassung von motorisch evozierten Potenzialen (MEPs) genutzt wird (Juvonen et al. 2002).

Pharmakologische Interventionen

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden verschiedene pharmakologische Interventionen erprobt, um die Abklemmzeit der Aorta zu prolongieren und damit der spinalen Ischämie entgegen zu wirken. Dabei kamen unter anderem Glukokortikoide, Kalzium-Kanal-Antagonisten und Prostaglandine zum Einsatz (Juvonen et al. 2002).

1.7. Neuromonitoring durch motorisch evozierte Potenziale (MEPs)

Die irreversible spinale Ischämie der Motoneuronen in den Vorderhörnern des Rückenmarks ist verantwortlich für die postoperativen neurologischen Komplikationen (Paraplegie und Paraparesie) während des operativen Aortenersatzes bei TAAAs. Um den Zustand des Rückenmarks während solch eines Eingriffs zu erfassen, werden heutzutage motorisch evozierte Potenziale (MEPs) als Neuromonitoring verwendet (Juvonen et al. 2002).

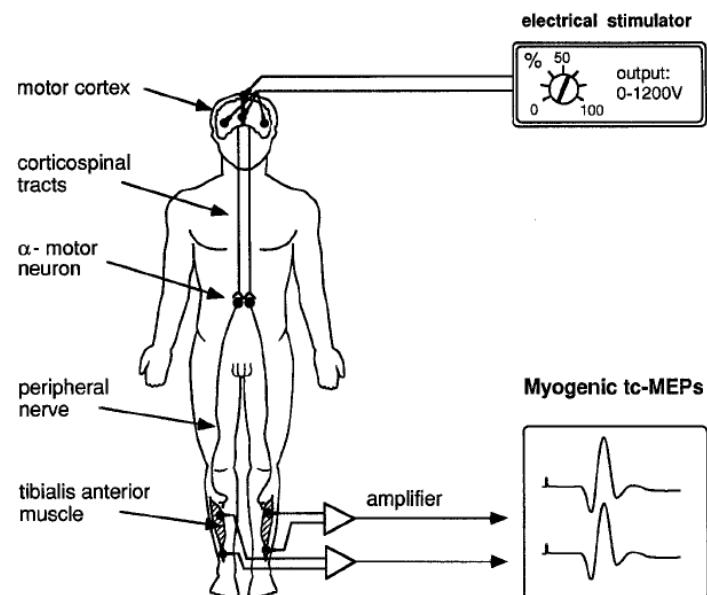


Abbildung 7: Schematische Darstellung zur Generierung und Ableitung der transkranial motorisch evozierten Potenziale (tc-MEPs) (Haan et al. 1997)

Diese Potenziale werden generiert, indem die motorischen Anteile des Gehirns stimuliert und distal der zu erwartenden neuronalen Schädigung in peripheren Muskeln abgeleitet werden (Abb. 7) (Haan et al. 1997). Das Monitoring der MEPs ist eine effektive Methode, um eine spinale Ischämie innerhalb von Minuten zu detektieren bzw. um den aktuellen spinalen Blutfluss zu beurteilen (Haan et al. 1997). Gleichzeitig ist es möglich die segmentalen Arterien zu identifizieren, die für die spinale Durchblutung entscheidend sind (Reuter et al. 1992; Haan et al. 1997; Juvonen et al. 2002).

Anhand dieser intraoperativ gewonnenen Information kann die operative Strategie in kürzester Zeit dem jeweiligen Zustand des Rückenmarks angepasst werden. Es können unmittelbar Maßnahmen zur verbesserten spinalen Perfusion (Reimplantation der kritischen Arterien und die Optimierung hämodynamischer Parameter, wie zum Beispiel die Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks) erfolgen (Haan et al. 1997; Jacobs et al. 2006). Jacobs et al. (Jacobs et al. 2007) konnten mit dem Monitoring der MEPs die Rate der Paraplegie auf unter 3% reduzieren.

Die Erfassung von MEPs ist in der Vorhersage des neurologischen Outcomes der Patienten hoch sensitiv und hat einen größeren Aussagewert bezüglich ischämischer Zustände als die somatosensibel evozierten Potenziale (SSEPs) (Haan et al. 1997).

Trotz alldem ist die Anwendung des Neuromonitorings durch MEPs bei der offen chirurgischen Therapie von TAAAs limitiert. So gibt es keine ausreichende Korrelation zwischen dem Wiederkehren der MEPs nach einem intraoperativen Verlust der Signale und dem tatsächlichem Rückenmarksschaden durch ein ischämisches Geschehen. Dabei scheinen die MEPs den Zustand der weißen Substanz des vorderen Rückenmarkpfeilers wiederzugeben und erfassen dabei nicht die Funktion der Motoneuronen in der grauen Substanz (Juvonen et al. 2002). Diese Fehlinformation täuscht eine vermeintliche Erholung der Motoneuronen, die im Wesentlichen für die neurologischen Komplikationen verantwortlich sind, vor (Reuter et al. 1992; Juvonen et al. 2002).

Jacobs et al. (Jacobs et al. 2006) stellten vor allem bei der Behandlung von Crawford-Typ II-Aneurysmen fest, dass die Paraplegie als neurologische Komplikation auch mit der Verwendung von MEPs nicht vollständig vermeidbar ist. Bei 4,2% dieser therapierten Patienten trat eine frühe („early onset“) und bei 2,9% eine späte („late onset“) Paraplegie auf (Jacobs et al. 2006).

1.8. Spinale Ischämie

Die Okklusion der Aorta zur operativen Ausschaltung eines Aneurysmas hat eine distale Hypotension mit konsekutiver Reduzierung des Perfusionsdrucks im Rückenmark zu Folge (Gharagozloo et al. 1996). Die Blutversorgung des Rückenmarks ist insbesondere bei Eingriffen der DTAA und TAAA gefährdet (Crawford-Typ I und II). Der Grund dafür ist die erhöhte Gefahr eines Perfusionsabfalls in dem entsprechendem Versorgungsgebiet während der Abklemmphase und das Auftreten von Steal-Phänomenen während der Reperfusion, die beide eine spinale Ischämie begünstigen (Shiiya et al. 2009).

Neuronales Gewebe ist sehr sensibel gegenüber ischämischen Zuständen und sollte es zu einem länger andauerndem Verlust der Sauerstoffversorgung kommen, so resultiert dieses in einen irreversiblen spinalen Schaden, der für die bleibenden neurologischen Defizite verantwortlich ist (Hollier 1987). Kommt es in den Nervenzellen zur Minderversorgung von Sauerstoff und Glukose, so wird der Speicher an Energieträgern wie Adenosintriphosphat (ATP) in bis zu 3-4 min aufgebraucht (Krause et al. 1988). Die für die Kalziumhomöostase notwendigen ATP-abhängigen Kalziumpumpen der Zellmembran versagen, mit der Folge eines Anstiegs der intrazellulären Kalziumkonzentration (Yanagihara und McCall 1982; van Reempts und Borgers 1985; Krause et al. 1988). Daraus resultiert die Aktivierung verschiedener Enzyme (Phospholipase A₂, Nuklease und Xanthin-Oxidase) sowie die Freisetzung neurotoxischer Aminosäuren (Aspartat und Glutamat) (Rothman 1984). Durch die

anaerobe Glykolyse erhöht sich die Laktat-Konzentration, wobei der intrazelluläre pH-Wert sinkt (Rehncrona et al. 1980).

Durch eine wiederkehrende Perfusion (Reperfusion) gelangt Sauerstoff in das bereits geschädigte neuronale Areal und wird dort durch die Xanthin-Oxidase in Anwesenheit von reduziertem NADP zu Superoxid-Radikalen verstoffwechselt (McCord 1985; Gharagozloo et al. 1996).

Die enzymatische Aktivierung der Cyclo-Oxygenasen trägt ebenfalls zum Anstieg freier Radikale bei (Bakhle 1983), die die Zell-DNA schädigen, die Membran-Integrität negativ beeinflussen und Strukturmoleküle degradieren (Gharagozloo et al. 1996; Mauney et al. 1995). Zudem nimmt der Anteil vasoaktiver Prostaglandine und Leukotriene aus dem Arachidonsäure-Metabolismus zu, die zur Entwicklung einer spinalen Ischämie durch einen Vasospasmus und einer mikrovaskulären Thrombose beitragen (Gharagozloo et al. 1996).

Eine spinale Ischämie kann zusätzlich die Bluthirnschranke schädigen, die als natürliche Barriere gegen potenziell toxische Metabolite fungiert. Eine gestörte Permeabilität gegenüber verschiedenen Proteinen trägt zur Ausbildung eines Rückenmarksödems bei (Sharma 2005). Es kommt nach einigen Tagen zur Einwanderung von neutrophilen Granulozyten und aktivierten Makrophagen (Mirkoglia), die mit proteolytischen Enzymen einen sekundären Schaden begünstigen (Fleming et al. 2006; Cohen et al. 2009).

1.9. Ischämieparameter

Die klinische Anwendung biochemischer Marker für die Erfassung von ZNS-Schädigungen ist weit verbreitet. Diese wurden in der Vergangenheit im Zusammenhang mit verschiedenen Pathologien (Schlaganfall, Schädel-Hirn Trauma und spinale Trauma) benutzt und waren dabei prognostisch wertvoll (Yokobori et al. 2013; Anderson et al. 2003). Um aussagekräftige Ergebnisse zu liefern, sollten die Konzentrationen der Biomarker mit dem Ausmaß der spinalen Schädigung im Blut bzw. im Liquor korrelieren, wobei der aktuelle Zustand der Blut-Hirn-Schranke und die damit verbundene Permeabilität eine zentrale Rolle spielen.

Beim S100B-Protein handelt es sich um ein Kalzium bindendes Protein mit einem molekularen Gewicht von 21.000 Dalton, welches aus zwei beta-Untereinheiten besteht. Dieses Protein ist in hohen Konzentrationen in den Glia- und den Schwannzellen im ZNS präsent (Persson et al. 1987; Isobe et al. 1984; Ali et al. 2000; Fanò et al. 1995) und wird unter anderem bei akuten Schäden des Rückenmarks freigesetzt (van Dongen et al. 1998; van Dongen et al. 1999; Persson et al. 1987). Das S100B-Protein scheint in niedrigen Konzentrationen als ein Wachstumsfaktor im Sinne einer kompensierenden Antwort auf ischämische Zustände zu sein, wohingegen hohe Konzentrationen einen programmierten Zelltod (Apoptose) der Motoneurone induzieren (Fanò et al. 1995; van Dongen et al. 1999). In früheren Studien konnte bei der konventionellen Therapie der TAAAs gezeigt

werden, dass hohe Konzentrationen von S100B im Liquor mit dem vermehrten Auftreten postoperativer neurologischer Komplikationen korrelierten (van Dongen et al. 1998; Kunihara et al. 2001).

Dieser Zusammenhang konnte auch für die Neuronen spezifische Enolase (NSE) in ähnlicher Form bestätigt werden, wobei das Ausmaß des neuronalen Schadens mit der quantitativen Zunahme der NSE im Liquor verbunden war (Persson et al. 1987; Royds et al. 1983; Hay et al. 1984). Diese wurde in Neuronen (vor allem in der grauen Substanz) und in neuroendokrinen Zellen nachgewiesen (Marangos und Schmeichel 1987; Schmeichel et al. 1978; Tapia et al. 1981; Anderson et al. 2003) und dient unter anderem als Marker für bestimmte Tumoren (Carney et al. 1982; Odelstad et al. 1982; Persson et al. 1987).

Das saure Gliafaserprotein (Glial fibrillary acidic protein, GFAP) zählt zu den Intermediärfilamenten und kommt vor allem in den Ependymzellen und Astrozyten des ZNS vor (Böcker et al. 2008). Yang et al. (Yang et al. 2005) konnten in einem Tierexperiment zeigen, dass es eine positive Korrelation zwischen einem spinalen Schaden und der gesteigerten Expression von GFAP in reaktiven Astrozyten gab. Die ischämischen Zustände des Rückenmarks in anderen Studien initiieren die Aktivierung funktionaler Astrozyten in der grauen Substanz, die daraufhin eine gesteigerte Produktion an GFAP aufwiesen (Eng et al. 2000). Diese erhöhten Konzentrationen waren mit dem Auftreten einer (verzögerten) Paraplegie assoziiert (Matsumoto et al. 2003; Winnerkvist et al. 2007; Eng et al. 2000). Das Myelin-Basische Protein (Myelin Basic Protein, MBP) ist ein Bestandteil der Markscheide von Nervenfasern und eines der am häufigsten vorkommenden Proteine in der weißen Substanz des ZNS (Yokobori et al. 2013). Eine Zunahme dieses Proteins im Blut konnte bei Kindern und Erwachsenen mit traumatischen Hirnverletzungen bewiesen werden. Dabei stellte der Nachweis von MBP einen verlässlichen Indikator für das Vorhandensein einer Hirnschädigung dar und erlaubte eine frühe Voraussage der Prognose dieser Patienten (Berger et al. 2005; Yamazaki et al. 1995).

1.10. Detektion der Atemgase

Ein enormes Potential physiologische und pathophysiologische Zustände minimal invasiv zu erkennen und zu beobachten stellt die Analyse der Atemluft dar. Die Ausatemluft enthält neben den Permanentgasen CO und NO eine Vielzahl leichtflüchtiger, organischer Verbindungen im Spurenbereich (Fuchs et al. 2010; Pabst et al. 2007; Pauling et al. 1971; Phillips et al. 2008). Entzündliche, neoplastische und ischämische Prozesse im Körper konnten im Zusammenhang mit Substanzkombinationen in der Atemluft beschrieben werden (Manolis 1983; Pabst et al. 2007; Phillips et al. 2008; Fuchs et al. 2010).

Volatile organische Substanzen (volatile organic compounds, VOCs) werden in den unterschiedlichsten Körperkompartimenten gebildet und über den Blutkreislauf zur Lunge

transportiert, wo sie ihrem Löslichkeitskoeffizienten entsprechend abgeatmet werden. Anhand dieser Biomarker können Informationen über pathologische Ereignisse des gesamten Organismus oder auch einzelner Organe erfasst werden (Schubert et al. 2005; Miekisch et al. 2001; Schubert et al. 1998; Scholpp et al. 2002).

Bei ischämischen Prozessen kommt es im entsprechenden Gewebe des Organismus zu einer kritischen Minderung der Sauerstoffversorgung und zur Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (reactive oxygen species, ROS). Diese hochreaktiven Moleküle sind in der Lage eine Lipidperoxidation durch die Abspaltung eines allylischen Wasserstoffatoms zu verursachen. Dabei entstehen aus ungesättigten Fettsäuren (omega-3 und omega-6) die gesättigten Kohlenwasserstoffe Ethan und Pentan (Dumelin und Tappel 1977; Evans et al. 1967). Diese n-Alkane wurden in der Ausatemluft in erhöhten Konzentrationen bei ischämischen Zuständen der Leber (Kazui et al. 1992), des Abdomens (Kazui et al. 1994) und bei kardiopulmonalen Bypässen (Andreoni et al. 1999; Pabst et al. 2007; Mieth et al. 2010) nachgewiesen.

Neben der Erfassung der motorisch evozierten Potenziale könnte die intraoperative Analyse der Atemgase, als nicht invasives Detektionsverfahren einer spinalen Ischämie, sowohl bei der offenen chirurgischen Behandlung des TAAAs als auch bei den endovaskulären Therapieverfahren von immenser Bedeutung sein. Konventionelle laborchemische (z.B. CK, CK-MB, Troponin, Lactat) oder physikalische Messmethoden (Blutdruck, Herzfrequenz, EKG, Herzminutenvolumen) sind nicht spezifisch oder sensitiv genug, kritische ischämische Zustände des Rückenmarks zu erkennen, sodass ein Ischämie-/Reperfusionsschaden in der Frühphase nicht detektiert werden kann und erst beim Vorliegen manifester Organschäden registriert wird.

2. ZIELSTELLUNG

Im Rahmen eines Operationsmodells am Schwein soll eine der schwerwiegendsten Komplikationen (Paraplegie/Paraparese) bei der offen chirurgischen Therapie der thorakoabdominellen Aortenaneurysmen simuliert und mit Hilfe verschiedener Verfahren (Neuromonitoring, Atemgasanalyse, MRT-Untersuchungen, histologische Auswertungen) detektiert werden.

Ziel dieser Studie ist die Erarbeitung gezielter offener chirurgischer und reproduzierbarer Operationen am Schwein. Mit diesen chirurgischen Eingriffen soll eine segmentale Abklemmung/Verschließung der lumbalen und thorakalen Äste der Aorta abdominalis und der Aorta thoracalis durchgeführt werden, um eine spinale Ischämie zu provozieren und zu generieren.

Folgende Fragestellungen waren dabei von Interesse:

- 1) Lässt sich das Operationsmodell am Großtier Schwein etablieren, standardisieren und reproduzierbar wiederholen?
- 2) Induziert das Operationsmodell am Großtier Schwein eine spinale Ischämie und führt es reproduzierbar zum Abfall der transkriennellen motorisch evozierten Potenziale des Neuromonitorings?
- 3) Können die ermittelten Ischämieparameter aus dem Blut und dem Liquor der Versuchstiere eine spinale Ischämie detektieren?
- 4) Ist eine dauerhafte Unterbindung der thorakoabdominellen Segmentarterien im Gegensatz zu einer temporären Abklemmung mit einem größeren neurologischen Defizit der Versuchstiere postoperativ assoziiert?
- 5) Lässt sich die spinale Ischämie durch histologische Untersuchungen des Rückenmarks des Tieres nachweisen?
- 6) Ist eine spinale Ischämie über eine MRT-Untersuchung darstellbar?
- 7) Ermöglicht das Operationsmodell ein prä-, intra- und postoperatives Monitoring spezifischer volatiler Atemgasmarker?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Tiermodell

Die vorliegende tierexperimentelle Studie wurde vom Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg Vorpommern unter dem Aktenzeichen 7221.3-1.1-032/11 genehmigt. Als Versuchstiere dienten 15 klinisch gesunde weibliche Landschweine mit einem Körpergewicht zwischen 35-40 kg vom Gut Rövershagen bei Rostock (Johannes Wübbel Laboratories, Schweineaufzucht Parkentin GbR, Am Stegebach 34a, 18209 Bartenshagen, Deutschland).

Die Experimente erfolgten im Institut für experimentelle Chirurgie (IEC) der Universitätsmedizin Rostock. Die Einteilung der Versuchstiere erfolgte in 3 Gruppen.

3.1.1. Akut-Versuche

Es fanden an 6 Versuchstieren (n=6) Akut-Versuche statt, in denen die Tiere unmittelbar nach den tierexperimentellen chirurgischen Eingriffen geopfert worden sind. Diese wurden der Gruppe A zugewiesen und mit A/1 bis A/6 bezeichnet. Die Gruppe A diente der Etablierung des Großtiermodells und der Erarbeitung eines reibungslosen sowie standardisierten Ablaufs des Versuchs. Es sollten neue Informationen, Handlungsabfolgen und Erfahrungen im Bereich des Neuromonitorings (Installation und Messung), der Atemgasanalyse, der operativen Vorgehensweise (Zugang zur Aorta abdominalis und thoracalis) und der histologischen Untersuchungen gewonnen werden. Die hierbei ermittelten Ergebnisse wurden für die 24 Stunden-Versuche angewandt.

3.1.2. 24 Stunden-Versuche

Die 24 Stunden-Versuche bestanden aus 9 Versuchstieren (n=9), die in 2 Gruppen (B und C) geteilt wurden. Gruppe B umfasste 4 Tiere (n=4) (B/1 bis B/4) und diente der Etablierung der spinalen Ischämie mit Reperfusion. Gruppe C umfasste 5 Tiere (n=5) (C/1 bis C/5) und diente der Etablierung der spinalen Ischämie ohne Reperfusion. Die Versuchstiere sind am 2. Versuchstag (24 Stunden nach Induktion der spinalen Ischämie) euthanasiert worden.

3.2. Operatives Prozedere

3.2.1. Präoperative Vorbereitung

Die Versuchstiere wurden zur Adaptation 5 Tage vor Beginn der Operation bezogen und in den Tierunterkünften (Einzelboxen) des Instituts für experimentelle Chirurgie und zentrale Versuchstierhaltung der Universitätsmedizin Rostock bis zum Versuchsende untergebracht. Die Tiere verfügten jederzeit über einen Trinkwasserzugang; als Nahrung erhielten diese ein Alleinfuttermittel für die Schweinehaltung (ssniff® MPig-H, Ssniff Spezialdiäten, Soest, Deutschland) bis maximal 12 Stunden vor Beginn des experimentellen Eingriffs.

Die Landschweine wurden 45 min vor dem Transport in den OP-Saal ihrem Gewicht entsprechend mit Azaperon i.m. (Stresnil®, 10 mg/kg KG; Janssen, Neuss, Deutschland), Ketamin i.m. (2 mg/kg KG; Belapharm, Vechta, Deutschland), Atropin i.m. (Atropinsulfat, 0.01 mg/kg KG, Deutschland) und Midazolam i.m. (Dormicum®, 0.1 mg/kg KG; Hoffmann La Roche, Grenzach/ Wyhlen, Deutschland) per Injektion in die Nackenmuskulatur prämediziert.

Die Tiere wurden unmittelbar nach Erreichen des OP-Saals durch Wärmedecken und einer aktiven Wärmung mittels Wärmegerät (Warm Touch®, Mallinckrodt Medical GmbH, Hennef, Deutschland) versorgt, um Wärmeverlust der Tiere zu vermeiden und die Operation unter normothermischen Körpertemperaturen (35,5-37 °C) durchzuführen.

Die Anlage des Pulsoxymeters (Microstream®, Nellcor, Healthcaregroup) am Schwanz sowie am Ohr der Tiere diente zur Überwachung der Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz.

Ein intravenöser Zugang wurde mit einem 20 Gauge Venenverweilkatheter (Vasofix®, Braun-Melsungen, Deutschland) in eine Ohrvene der Tiere eingebracht. Dieser diente später zur Einleitung und Aufrechterhaltung der total intravenösen Anästhesie (TIVA), bis zur Anlage des zentralen Venenkatheters (ZVKs).

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch die Applikation von Fentanyl i.v. (5 µg/kg KG; Janssen-Cilag GmbH, Deutschland), Propofol 1% i.v. (6-8 mg/kg KG; Braun Melsungen AG, Deutschland) und der einmaligen Gabe von Pancuronium i.v. (0,3 mg/kg KG; Delta Select, Pfullingen, Deutschland). Die Landschweine wurden mit Hilfe eines geraden Spatels intubiert (Endotrachealtubus 7.0 mm ID, Mallinckrodt, Athione, Irland) und im Anschluss durch die mechanische volumenkontrollierte Ventilation mit 40% Sauerstoff (Ventilog 2, Dräger, Lübeck, Deutschland) beatmet. Es ist ein positiver endexspiratorischer Druck (PEEP) von 2 mmHg gewählt worden, um beatmungsassoziierte Atelektasen zu vermeiden bzw. das Risiko einer Pneumonie zu verringern.

Die Installierung des ZVKs (8,5 Fr. Arrow®-Howes-Besteck für vierlumigen zentralen Venenkatheter, PA, USA) in die rechte Vena jugularis externa wurde in Kopftieflage mit Hilfe einer Punktions oder, wenn notwendig, mit einer operativen Freilegung der Vene durchgeführt. Dieser verfügte über insgesamt vier Schenkel, sodass sowohl die TIVA mit Propofol 2% i.v. (6-8 mg/kg/h) und Fentanyl i.v. aufrecht erhalten werden konnte, als auch gleichzeitig venöse Blutentnahmen möglich waren. Zur intravenösen Flüssigkeitssubstitution diente Ringer-Laktat (Sterofundin®, Braun-Melsungen, Deutschland).

Die Anlage des arteriellen Zugangs (Arrow, Quick Flash® Radial Artery Catheterization Set, Reading, USA) erfolgte in die rechte A. femoralis und schloss sich zeitlich direkt der ZVK-Installierung an. Diese ermöglichte eine fortlaufende arterielle Druckmessung (PICCO-Messung) und arterielle Blutabnahmen zur Blutgasanalyse.

Zur Überprüfung und entsprechender Korrektur der Beatmungsparameter erfolgte an definierten Zeitpunkten eine arterielle Blutgasanalyse (Rapidlab™ 348, Siemens, Deutschland).

3.2.2. Neuromonitoring

Es wurde die digitale Generierung transkranieller motorischer evozierte Potenziale (tc-MEPs) mit Hilfe des Neuromonitorings genutzt. Diese waren durch ihre Amplituden und Latenzen charakterisiert und sollten den aktuellen Zustand des Rückenmarks anzeigen. Spezifische Grundeinstellungen, Installationen und Stimulationen des Neuromonitoring-Geräts wurden am Versuchstier vorgenommen.

3.2.2.1. Gerät und Grundeinstellungen

Als System für intraoperatives neurophysiologisches Monitoring wurde das ISIS IOM System® der Firma Inomed aus Emmendingen (Deutschland) genutzt. Die Systemkomponenten sind in Abbildung 8 dargestellt.

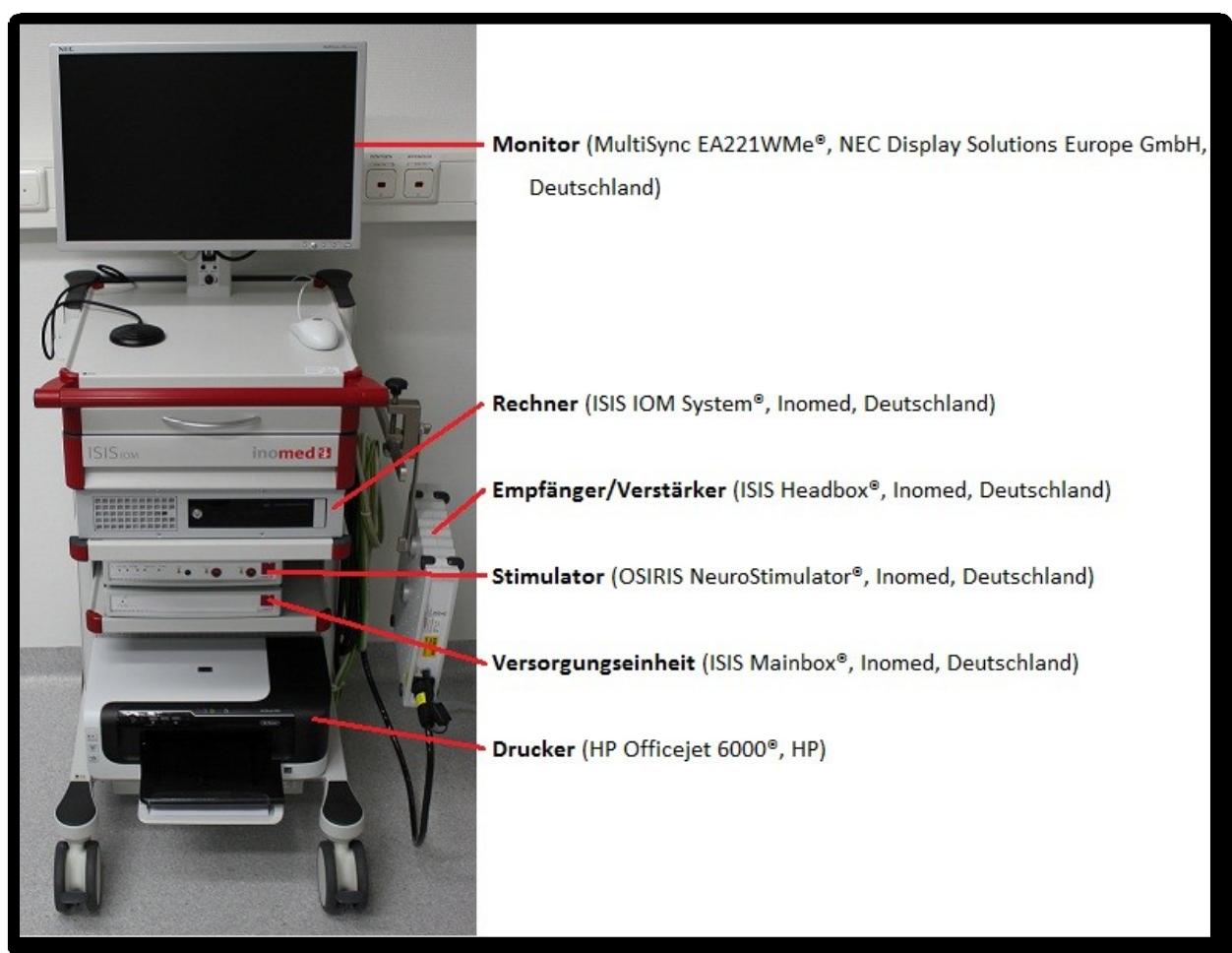


Abbildung 8: Komponenten des ISIS IOM Systems® der Firma Inomed

Über das ISIS IOM System® wurden vor den ersten Messungen spezifische Grundeinstellungen der Stimulationsparameter eingestellt.

Der Ausgangs-Kanal für die Stimulation ist durch die Einstellungsoption „Ausgang“ festgelegt worden. Die Anzahl der Strompulse und die Dauer eines einzelnen Strompulses wurden über „Pulse“ bzw. „Pulsbreite“ bestimmt. Mit Hilfe der „Train Form“ konnten die aufeinanderfolgenden Pulse in ihrer Stromstärke variiert werden. Die Eingabe „ISI“ (Interstimulusintervall) bestimmte die Zeit zwischen zwei Stimuli. Die Stromstärke in Milliampere (mA) und die Spannung in Volt (V) wurden durch „Strom“ und „Max. Volt“ justiert.

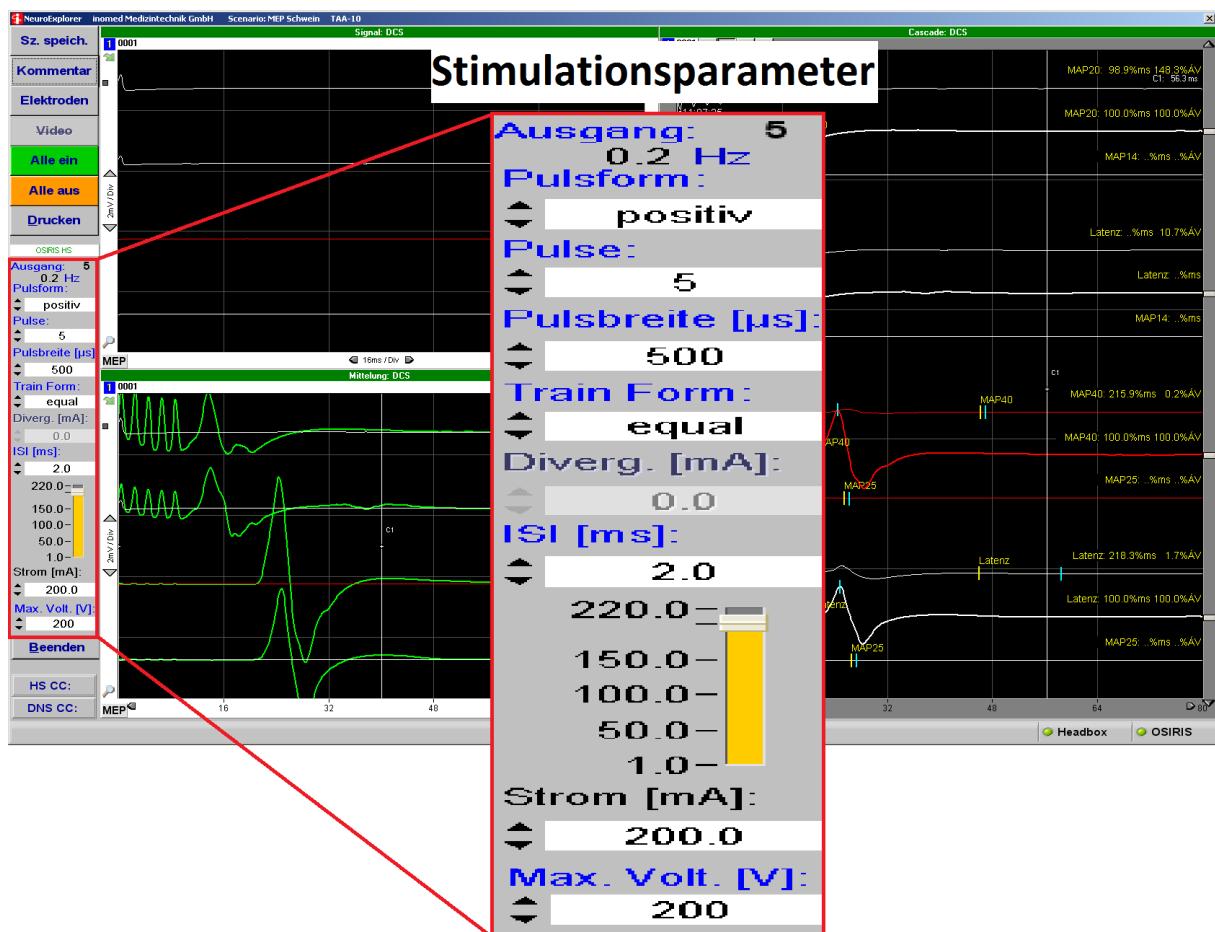


Abbildung 9: Screenshot der Menüführung mit Stimulationsparametern

Wie in Abb. 9 verdeutlicht sind für den Ausgang 5 oder 6 (CH 5/CH 6) folgende Einstellungen vorgenommen worden: Eine positive Pulsform, eine Anzahl von 5 Pulsen, eine Pulsbreite von 500 μ s, eine Train Form equal, ein ISI von 2,0 ms, Strom mit 200,0 mA und Max. Volt von 200 V.

3.2.2.2. Installation

Nach der Einstellung bzw. Festlegung der Stimulationsparameter erfolgte die Installation des Neuromonitorings am jeweiligen Versuchstier in zwei aufeinanderfolgenden Schritten:

Schritt 1:

An den Stimulator wurde eine Stimulationsbox (OSIRIS Universal Adapter®, Inomed, Emmendingen, Deutschland) angeschlossen; diese wurde in unmittelbarer Nähe zum Kopf des Versuchstiers an dem OP-Tisch befestigt. Das Versuchstier befand sich zu diesem Zeitpunkt in Bauchlage. Unter sterilen Bedingungen ist ein 10 cm mittig longitudinal verlaufender Kopfhautschnitt (zwischen den Augen verlaufend und bis zum Occiput reichend) erfolgt. Die Schädeldecke wurde operativ vom Periost befreit, sodass die Sutura coronalis und sagittalis anatomisch sichtbar waren.

Die Positionen für die Implantation der insgesamt vier verzinkten Stimulationsschrauben (GECCO® Made for Zeus® GmbH und Co. KG, Soltau, Deutschland) sind durch Stift-Markierungen auf der Schädeldecke mit definierten Abständen zu den Suturen festgelegt worden. Dabei fanden zwei anteriore (Größe: 3,5 mm x 13 mm) und zwei posteriore Schrauben (Größe: 3,5 mm x 16 mm) Verwendung. Diese wurden in die Schädeldecke des Tiers unter röntgenologischer Kontrolle eingebracht und mit vier Stimulationselektroden/Korkenzieher-Elektroden (Disp. Screw Needle Electrode Cav 100 cm®, Spes Medica, Italien) nach einem einheitlichen Schema verbunden. Durch den Anschluss der Stimulationselektroden an die Stimulationsbox des Neuromonitorings in den zuvor eingestellten Ausgang 5 oder 6 (CH 5/CH 6) ist es nun möglich Stromimpulse in das Tier zu implizieren, um die tc-MEPs zu generieren. Die Stimulation fand stets über die diagonal zueinander liegenden Elektroden statt, um mit einer höheren Wahrscheinlichkeit motorische Anteile des Gehirns der Versuchstiere zu treffen. Es ergab sich folgender Anschluss:

Ausgang 5 stimulierte das ISIS IOM Systems® mit der roten und der gelben Elektrode; mit Ausgangs 6 erfolgte die Stimulation über die schwarze und weiße Elektrode.

Schritt 2:

Jeweils vier Doppel-Steck-Elektroden (SDN-Elektroden-Paar 20 mm/1,2 m; 1,5 mm Stecker rot/schwarz®, Inomed, Emmendingen, Deutschland) wurden zur Ableitung der tc-MEPs an den vier Extremitäten in den Muskeln (M. brachialis in den vorderen und M. quadriceps in den hinteren Extremitäten) des Versuchstiers platziert – schwarz distal und rot proximal. Es folgte der Anschluss dieser Steckelektroden mit dem Empfänger/Verstärker des Neuromonitorings über die Empfängerbox (EMG Box®, Inomed, Emmendingen, Deutschland). Durch diesen Aufbau wurden bei der Stimulation durch das ISIS IOM System® zeitgleich vier Potenziale abgeleitet und graphisch über den Monitor dargestellt. Jede Ableitung repräsentierte dabei jeweils eine Extremität mit einer Zuteilung, welche Tabelle 1 zu entnehmen ist.

Tabelle 1: Zuteilung und Bezeichnung der Ableitungen des Neuromonitorings

| Extremität (E.) | Bezeichnung der Ableitung | Ableitungsmuskel |
|-------------------|---------------------------|------------------------|
| vordere linke E. | ADM L | M. brachialis (links) |
| vordere rechte E. | ADM R | M. brachialis (rechts) |
| hintere linke E. | Tib. Ant. L | M. quadriceps (links) |
| hintere rechte E. | Tib. Ant. R | M. quadriceps (rechts) |

Dieses Vorgehen ermöglichte den fortlaufenden Vergleich der Potenziale in den vier Ableitungen untereinander. Über die **Ableitung „Tib. Ant. L“** wurde in der späteren „Abklemmphase“ (3.2.3.2.) die spinale Ischämie definiert.

Die Anlage einer zusätzlichen Referenzelektrode (SDN-Elektrode 20 mm/1,2 m, 1,5 mm Stecker grün, Inomed, Emmendingen, Deutschland) erfolgte in die rechte Schulter des Versuchstiers.

3.2.2.3. Stimulation und Potenziale

Damit die korrekte Installation/Vernetzung der Komponenten und die Position der Elektroden vor dem operativen Procedere bestätigt werden konnte, erfolgte eine Reihe von Testmessungen in Form von Test-Stimulationen. Die Stimulation wurde durch die Betätigung des Stimulationsknopfes ausgelöst. Die dabei gemessenen Potenziale der vier Extremitäten in den jeweiligen Ableitungen erschienen direkt auf dem Monitor des ISIS IOM Systems® (Abb. 10).

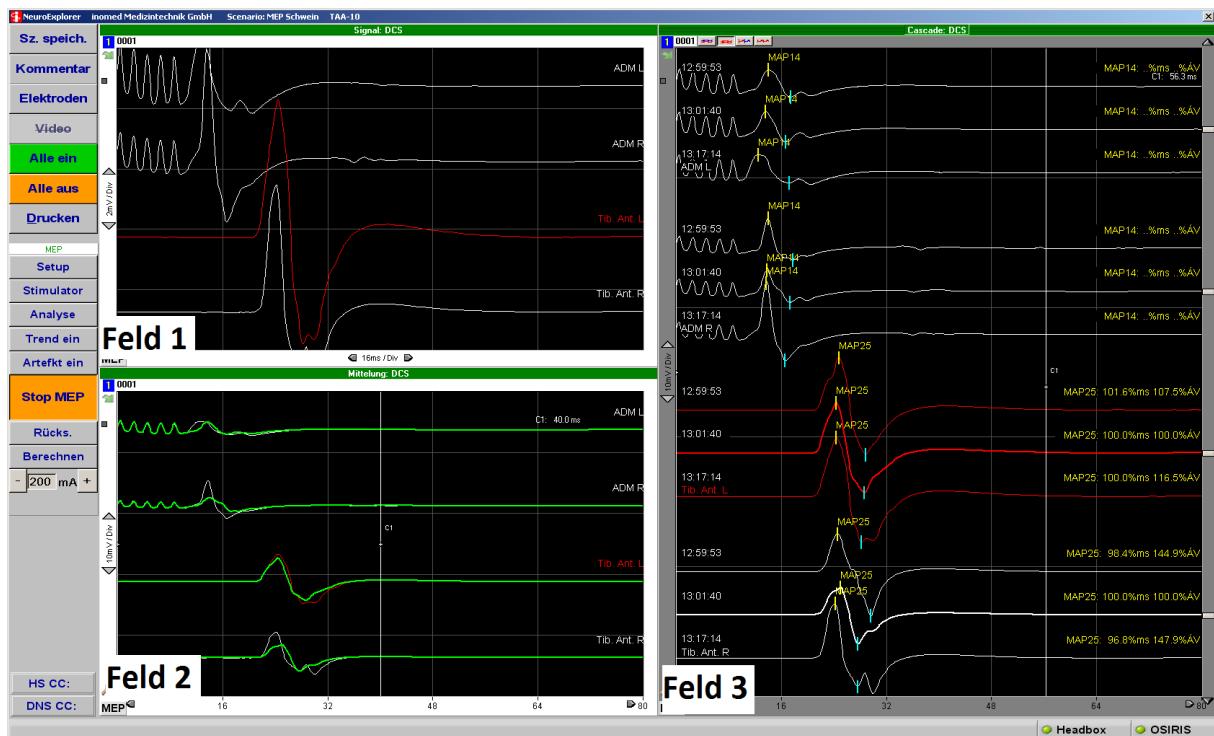


Abbildung 10: Gemessene tc-MEPs vor der Operation

Die Abb. 10 zeigt während der Stimulation die Menüführung des Betriebssystems an. Dabei sind drei Felder zu unterscheiden:

Feld 1: Zeigt in allen vier Ableitungen die zuletzt erhobenen Potenziale an. Dabei ist die Ableitung „Tib. Ant. L“ von Interesse und mit Rot markiert.

Feld 2: In Weiß (bzw. Rot für „Tib. Ant. L“) sind die zuletzt erhobenen Potenziale in allen vier Ableitungen dargestellt, die mit dem Durchschnitt der Potenziale zuvor verglichen werden (Grün).

Feld 3: Hier werden die letzten zwei und das aktuelle erhobene Potenziale der jeweiligen Ableitung angezeigt. Auch hier ist die Ableitung „Tib. Ant. L“ mit Rot markiert, alle anderen mit Weiß.

3.2.3. Operation

Der operative Zugang sollte die Erreichbarkeit der abdominalen und thorakalen Aorta der gesamten Versuchstiere gewährleisten, damit chirurgische Abklemmungen (Gruppe A und B) bzw. eine Unterbindungen mit Hilfe von Ligaturen (Gruppe C) der segmentalen Arterien dieser möglich waren. Bei allen 15 Versuchstieren fand die Thorako-Laparotomie unter sterilen Bedingungen statt.

3.2.3.1. Operativer Zugang

Die Operation erfolgte in rechts Seitenlage. Dabei verlief die Schnittführung 5 cm links lateral der Medianlinie des Abdomens und zog sich mit einem Bogen zur linken Skapula hin.

Der Zugang zur Bauchschlagader begann mit einem 30 cm langen Hautschnitt und der Präparation durch die Muskulatur mittels Elektroauter bis zum Peritoneum parietale. Da es sich in jedem unserer Versuche um einen retroperitonealen Zugang zur Aorta handelte, wurde das Peritoneum parietale während der gesamten Operation nicht eröffnet. Das Peritoneum ist stumpf digital von der Bauchdecke gelöst worden, sodass die Aorta abdominalis und die dazugehörigen segmentalen Äste sichtbar waren. Die Erweiterung des Hautschnitts erfolgte bogenförmig bis zum linken Schulterblatt. Der Thorax wurde mittels Rippenkneifer durch die Zertrennung der untersten drei linken Rippen (Rippe 15, 14 und 13) eröffnet und der Zugang zur thorakalen Aorta geschaffen. Zur Erreichbarkeit der gesamten segmentalen Äste sind diese von umliegendem Bindegewebe und kreuzenden Venen befreit worden, beginnend bei Bifurcatio aortae mit der A. sacralis mediana nach kranial. Damit keine Segmentarterie zwischen der Aorta abdominalis und thoracalis übersehen wurde, folgte die Zertrennung des linken Zwerchfellschenkels mittels Elektroauter. Die Versorgung der Harnblase erfolgte mit einem entsprechenden Cystofix-System. Zur Antibiotika-Prophylaxe wurde Ampicillin/Sulbactam 1,5 g (Unacid®, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) 30 min vor Schnittbeginn verabreicht. Alle Tiere erhielten intraoperativ (nach Freilegung der Aorta) eine einmalige Heparingabe i.v. (100 IU/kg pro KG; Liquemin, Hoffmann-La Roche, Grenzach Wyhlen, Deutschland). Die gewünschten Segmentarterien waren nach diesem Prozedere für die Abklemmphase zugänglich.

3.2.3.2. Abklemmphase

Die Abklemmphase des operativen Prozederes beinhaltete die temporäre und definitive Verschließung der lumbalen/thorakalen Segmentarterien der Aorta. Voraussetzung dieser Phase war die operative Freilegung und damit die chirurgische Erreichbarkeit der gesamten Aorta und derer segmentalen Äste (siehe 3.2.3.1. Operativer Zugang), sowie die korrekte Installation/Einstellung und Lage des Neuromonitorings (siehe 3.2.2. Neuromonitoring).

Ablauf/Durchführung der Abklemmphase:

Innerhalb der Abklemmphase wurden mit Hilfe des Neuromonitorings erneut über die Stimulationselektroden zentrale Stromimpulse in das Versuchstier eingebracht und über die peripheren Steckelektroden an den jeweiligen Extremitäten abgeleitet, um fortlaufend tc-MEPs zu generieren bzw. den Zustand des Rückenmarks zu erfassen. Bestätigte sich die adäquate Lage der Elektroden durch vorherige Testmessungen konnten die Baseline-Werte des Neuromonitorings erhoben werden. Als Baseline-Werte wurden dabei die Amplitude und die Latenzzeit eines tc-MEPs angenommen, die nach dem operativen Zugang und vor dem Beginn der Abklemmung segmentaler Arterien erhoben worden sind. Auf diese Werte wurden die weiteren gemessenen Potenziale der Abklemmphase bezogen und deren Änderungen in Prozent ermittelt.

Die Abklemmung segmentaler Arterien wurde gestartet und erfolgte stets in kaudo-kranialer Richtung beginnend mit der A. sacralis mediana aufwärts, wie in Abb. 11 veranschaulicht.

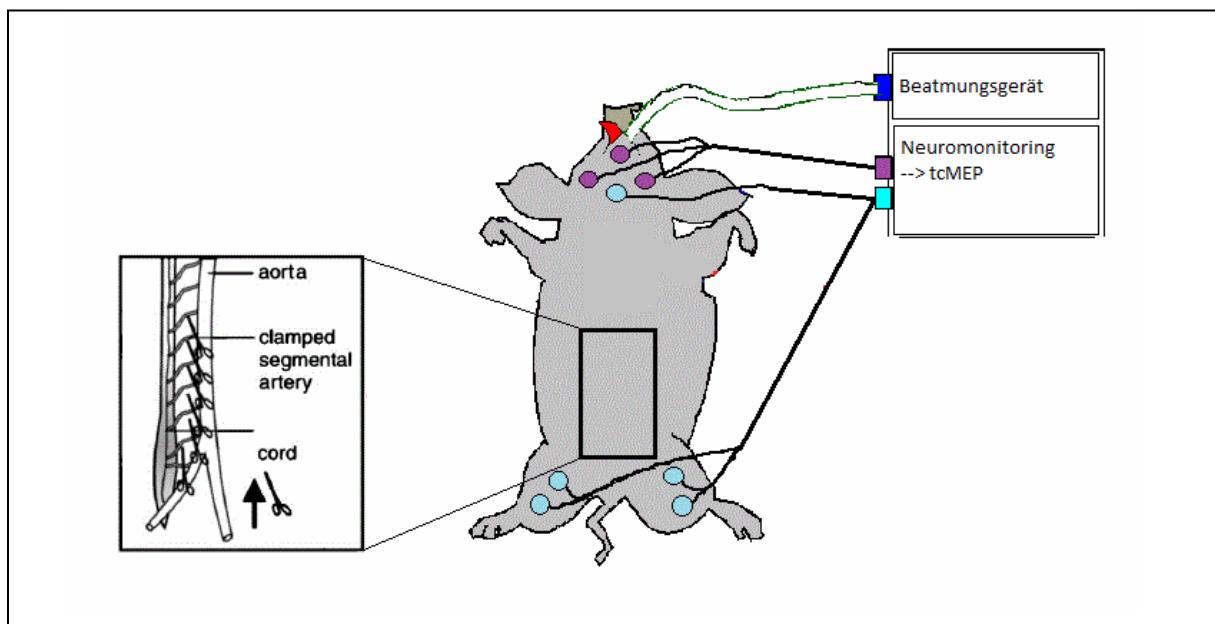


Abbildung 11: Abklemmphase mit Neuromonitoring (Lips et al. 2002b)

Jede Minute sind unter fortlaufender Benutzung des Neuromonitorings die Amplituden und die Latenzenzeiten der tc-MEPs ermittelt worden. Fällt die Amplitude des Potenzials innerhalb der nächsten 5 min nach Verschluss der Arterie nicht unter 25% des Baseline-Wertes, so erfolgte die Abklemmung der nächsten „kranialen“ Segmentarterie. Dieser Prozess wiederholte sich bis zur Induktion der spinalen Ischämie (Abnahme der tc-MEP-Potenziale um mehr als 25% des Baseline-Wertes).

In den drei Gruppen der Versuche wurden unterschiedliche Zeiten für die Dauer der segmentalen Verschließung bzw. der Ischämie gewählt (Tab. 2).

Tabelle 2: Ischämiezeiten der Gruppen A-C

| Gruppe | Anzahl d. Tiere (n) | Reperfusion | Ischämiezeit | Instrument |
|----------|---------------------|-------------|--------------------|----------------------------------------|
| Gruppe A | 6 | ja/keine | 45 min | Gefäßklemmchen/ dauerhafte Ligatur* |
| Gruppe B | 4 | ja | 60 min | Gefäßklemmchen |
| Gruppe C | 5 | keine | dauerhafte Ligatur | dauerhafte Ligatur |

*Versuchstier A/6 wurde mit dauerhaften Ligaturen versehen

Gruppe A und B:

Die Abklemmungen sind mittels temporärer Gefäßklemmchen durchgeführt worden (Ausnahme: A/6 wurde mit dauerhaften Ligaturen durchgeführt). Die Ischämiezeit sollte hierbei 45 min (60 min) betragen. Nach den 45 min (60 min) wurden alle Gefäßklemmchen von den segmentalen Arterien der Aorta gemeinsam entfernt, sodass die Phase der Reperfusion begann, in der ebenfalls in 5-minütigen Abständen die Potenziale erhoben wurden.

Gruppe C:

Die Abklemmphase bestand aus der Verwendung von dauerhaften Gefäßligaturen (Ethicon: Vicryl 2-0, Sutupak). Eine Reperfusion fand nicht statt. Die tc-MEPs wurden 90 min lang nach der Induktion der spinalen Ischämie alle fünf Minuten erhoben.

3.2.3.3. Naht und Extubation

Nachdem alle nötigen Messwerte bezüglich des Neuromonitorings erhoben worden sind, begann die Phase des Nahtverschlusses und der postoperativen Versorgung/Überwachung in den Gruppen B und C.

Zunächst wurde der gesamte Situs nach möglichen iatrogenen Verletzungen überprüft. Waren keine Pathologien makroskopisch feststellbar, folgte der Nahtverschluss.

Mit Hilfe einer Zwerchfellnaht und einer Interkostalnaht erfolgte der Verschluss des Thorax unter Platzierung einer Thoraxsaugdrainage zwischen der linken Lunge (Pleura visceralis) und der Pleura parietalis.

Der operative Zugang zum Abdomen wurde mit einer adäquaten Muskelnaht, Subkutannaht und Hautnaht verschlossen (Ethicon: Vicryl Plus 2-0 (SH plus)) und steril mit Pflastern versorgt. Bei dem Nahtverschluss ist eine „Easy-Flow“-Drainage (Heimlich Valve) in das Abdomen der Versuchstiere eingebracht worden, die im Wundgebiet der Aorta abdominalis zu liegen kam und hier für den suffizienten Wundsekret-Abfluss sorgen sollte. Die Drainage des Cystofix-Systems wurde mittels Plastikplakette an der äußereren Haut fixiert und ebenfalls nach außen geleitet. Subkutane und kutane Nähte sorgten nach der Entfernung der Stimulationselektroden für den Verschluss des Kopfhautschnitts.

Die Narkoseausleitung und -beendigung der total intravenösen Anästhesie (TIVA) erfolgte nach der Sicherstellung der adäquaten und suffizienten Wundversorgung. Nach Feststellung eines eigenen Atemantriebs wurden die Versuchstiere extubiert. Bei Bedarf erhielten diese 100% Sauerstoff und eine unterstützende Atemhilfe mittels Beatmungsbeutel.

3.2.4. Postoperative Nachsorge

Bei der postoperativen Versorgung und Überwachung wurde nach der Operation ein klinisch stabiler Zustand der Versuchstiere gewährleistet. Blieben die gemessenen Vitalparameter in der Aufwachphase nach der Extubation im Normalbereich und bestand keine weitere Indikation für eine Atmungsunterstützung (eigenständige Atmung des Tieres reicht für das Erreichen einer normwertigen Sauerstoffsättigung aus), so wurde das Tier aus dem OP-Saal in die entsprechende Einzelstallbox transportiert. Ein Pulsoxymeter (Microstream®, Nellcor, Healthcare Group) diente als fortlaufendes Monitoring des klinischen Zustands. Eine Wärmelampe und entsprechende Wärmedecken wirkten einer Unterkühlung entgegen. Aufgrund anzunehmender postoperativer Schmerzen wurden die Versuchstiere mit entsprechenden Medikamenten analgesiert und sediert. Dazu erhielten die Tiere unmittelbar postoperativ als Dauerinfusion über jeweils 6 Stunden Ringer-Laktat mit Metamizol (1,25 g) und Tramadol (100 mg). Die Bedarfsanalgesie bestand aus Midazolam 1 mg i.v., Ketamin 40 mg i.v., Fentanyl 50 µg i.v. und Azaperon 240 mg intramuskulär.

Die Gefahr einer Dislokation der sich im Tier befindenden Systeme, sollte durch die entsprechenden Sedierung und damit verbundenen herabgesetzten Agitiertheit des Tieres minimiert werden. Diese Analgosedierung wurde um 13 Uhr des Folgetags zur neurologischen Befunderhebung (Tarlov-Score) abgesetzt.

3.3. Intra- und postoperative Untersuchungen

3.3.1. Vitalparameter

Die Vitalparameter der Versuchstiere und deren Erfassung spielten während der gesamten Arbeit eine zentrale Rolle. Diese sollten den klinischen Zustand der Tiere erfassen und damit standardisierte Versuchsabläufe ermöglichen.

Um mögliche Beeinflussungen und Wechselwirkungen auf die Ergebnisse der Studie zu vermeiden bzw. um die Vergleichbarkeit der Versuchstiere untereinander zu gewährleisten, sind die Normwerte der Vitalparameter (Tab. 3) definiert worden.

Die Messung der Herzfrequenz in Schläge/min und der Sauerstoffsättigung in % wurde während des gesamten Versuchs durchgeführt. Der arterielle Zugang (Arrow, Quick Flash® Radial Artery Catheterization Set, Reading, USA) ermittelte nach Anlage während des operativen Prozederes den arterielle Blutdruck in mmHg (art. RR_{syst}, art. RR_{diast}), das Herzzeitvolumen in l/min und die Temperatur in °C. Eine Protokollierung der gemessenen Parameter fand in regelmäßigen Zeitabständen statt.

Tabelle 3: Vitalparameter

| Vitalparameter | Instrument | definierte Normwerte |
|---------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Herzfrequenz | Pulsoxymeter | 60-100/min |
| Sauerstoffsättigung in % | Pulsoxymeter | 95-100% |
| Arterieller Mitteldruck in mmHg | Arterieller Zugang | 70-80 mmHg |
| Herzzeitvolumen in l/min | Arterieller Zugang | 3-5 l/min |
| Temperatur in °C | Arterieller Zugang | 35,5-37°C (Normothermie) |

3.3.2. Probeentnahmen

Zu den Probenentnahmen gehörte die Entnahme von Blut, Liquor und Atemgasen. Diese wurden an festgelegten Messzeitpunkten (t) entnommen. Tabelle 4 veranschaulicht die Messzeitpunkte (t), die sich nach dem Zeitpunkt der Induktion der spinalen Ischämie und der Reperfusion richteten.

Tabelle 4: Überblick der Messzeitpunkte und Probenentnahmen

| Messzeitpunkte (t) | Bezeichnung | Atemgas | | Blut | | Liquor |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------|-------|--------|
| | | Inspiration | Exspiration | arteriell | venös | |
| tb | Basestatus: direkt nach Intubation sowie legen der art.+zentralvenösen Zugänge | X | X | | | X |
| t0 | vor Induktion der spinalen Ischämie, nach Thorakotomie | X | X | BGA | X | |
| t1 | 5 min nach Induktion der spinalen Ischämie | X | X | | | |
| t2 | 45 min nach Induktion der spinalen Ischämie | X | X | BGA | X | X |
| *t3 | 5 min nach Reperfusion | X | X | | | |
| *t4 | 45 min nach Reperfusion | X | X | BGA | X | X |
| **t2b | 90 min nach Induktion der spinalen Ischämie | X | X | | | X |
| **t2c | 120 min nach Induktion der spinalen Ischämie | | | | | X |
| t5 | 24 Stunden nach Induktion der spinalen Ischämie | X | X | BGA | X | X |

*nur für die Gruppen A und B

**nur für Gruppe C

In der Gruppe C (ohne Reperfusion) werden statt der Messzeitpunkte t3 und t4, die sich nach der Reperfusion definieren, t2b und t2c verwendet.

3.3.2.1. Blutentnahmen/Blutuntersuchungen

Venöse Blutentnahmen:

Die venösen Blutentnahmen erfolgten über den zentral venösen Katheter (ZVK). Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Erythrozytenzahl, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), Leukozytenzahl, neutophile Granulozyten, Lymphozyten und Thrombozytenzahl wurden über das SYSMEX-Gerät „KX-21“ (Sysmex GmbH, Deutschland) bestimmt. Die weiteren Laborparameter wie Gesamtprotein, Albumin, Alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), γ -Glutamyltransferase (GGT), Kreatinin (Crea), gesamtes Bilirubin (Bili-T), direktes Bilirubin (Bili-D) und Harnstoff (Hst) sind mittels Photometer (Cobas c 111, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) bestimmt worden.

Das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock ermittelte die Gerinnungsparameter Prothrombinzeit (Quick), International Normalized Ratio (INR), Fibrinogen, Thromboplastinzeit (aPTT) und C-reaktives Protein (CRP).

Mit den dafür vorgesehenen ELISA-Kits der Firmen „Cusabio“ und „Biovender“ wurden GFAP, MBP, NSE und S-100B-Protein bestimmt.

Arterielle Blutentnahmen:

Die Entnahmen wurden über den arteriellen Zugang (Arrow, Quick Flash[®] Radial Artery Catheterization Set, Reading, USA) durchgeführt. Blutgasanalyse-Kontrollen mit Bestimmung von Sauerstoffsättigung (O_2 -Sättigung), Glukose, Laktat (Lac), Säure-Basen- (pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- , BE) und Elektrolythaushalt (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) fanden mit Hilfe des Blutgasanalyse-Geräts (Rapidlab[™] 348, Siemens, Deutschland) statt.

3.3.2.2. Liquorentnahmen/Liquoruntersuchungen

Die Liquorentnahmen erfolgten an den in der Tabelle 4 dargestellten Messzeitpunkten. Simultan der Installation der Stimulationsschrauben des Neuromonitorings wurde die erste Punktions in fixierter Bauchlage zwischen dem sechsten lumbalen (L6) und dem ersten sakralen Wirbelkörper (S1) durchgeführt. Eine verstärkte Kyphosierung der Lendenwirbelsäule und eine operative Präparation der entsprechenden Dornfortsätze der Wirbelkörper von dorsal sollten die Erreichbarkeit des Liquors erleichtern.

In den gewonnenen Liquorproben sind mit Hilfe des Blutgasanalyse-Geräts (Rapidlab[™] 348, Siemens, Deutschland) folgende Parameter ermittelt worden: Sauerstoffsättigung (O_2 - Sättigung), Laktat (Lac), Säure-Basen- (pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- , BE) und Elektrolythaushalt (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). GFAP, MBP, NSE

und S-100B-Protein wurden durch die davor vorgesehenen ELISA-Kits der Firmen „Cusabio“ und „Biovender“ bestimmt.

3.3.2.3. Atemgasanalyse

Mit einer 20 ml gasdichtenen Glasspritze unter visueller Kontrolle des endexspiratorischen CO₂-Partialdruckes wurden mittels eines Hauptstromkapnometers (Capnogard, Novametrics®, Wallingford, USA) exspiratorische alveolare Atemgasproben zu den gegebenen Abnahmzeitpunkten (siehe Tab. 4) entnommen (Abb. 12).

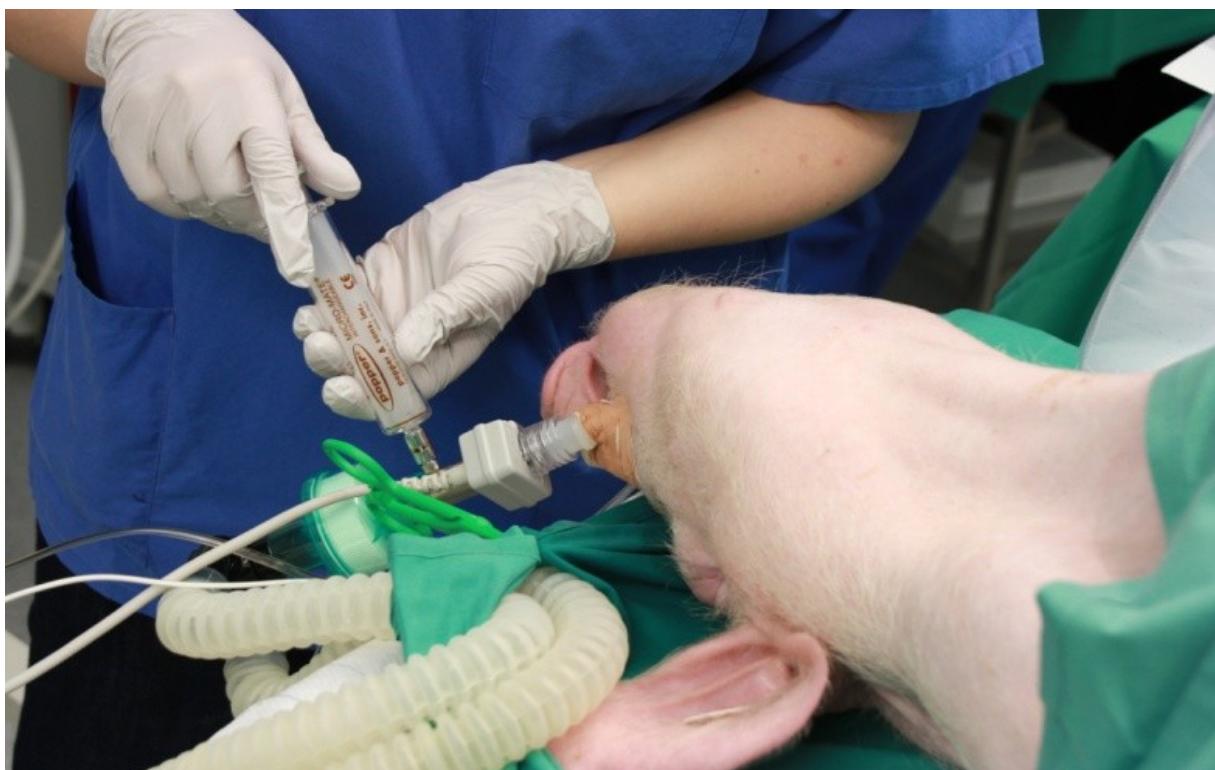


Abbildung 12: Alveolare Atemgasprobenentnahme mittels einer gasdichtenen Glasspritze

Gleichzeitig erfolgte die Entnahme von Proben aus dem Inspirationsschenkel des Beatmungssystems, um den potentiellen Einfluss von Substanzen aus der Inspiration auszuschließen. Für die Analyse wurden die Proben unverzüglich in ein zuvor evakuiertes 20 ml Bördelgläschen überführt.

Bei allen Messungen handelte es sich um Doppelmessungen, welche innerhalb von 6 Stunden nach Probenentnahme mittels CAR/PDMS Festphasenmikroextraktion (solid-phase micro extraction, SPME) (SUPELCO, Bellefonte, USA) angereichert und anschließend mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS; Agilent MSD) aufgetrennt, identifiziert und quantifiziert wurden.

3.3.3. Neurologischer Status/Tarlov-Score

Bei den Versuchstieren der Gruppe B und C wurde am Folgetag des operativen Eingriffs ein neurologischer Status erhoben und mit dem Tarlov-Score (Tab. 5) bewertet.

Tabelle 5: Tarlov-Score (Tarlov 1954)

| Tarlov-Score | Bemerkung |
|--------------|----------------------------------------------------------------------|
| 0 | keine Bewegung der Extremitäten |
| 1 | schwache Bewegung der Extremitäten |
| 2 | gute Bewegung der Extremitäten, Tier kann nicht selbstständig stehen |
| 3 | Tier kann selbstständig stehen und laufen |
| 4 | vollständig neuromotorisch unauffällig |

Die Erhebung dieser Einteilung fand 20 Stunden nach dem Beginn des Versuchs in der entsprechenden Stallbox statt. Dazu wurde die Analgosedierung minimiert, um einen Einfluss auf die neurologische Klinik ausschließen zu können.

3.3.4. Histologische Untersuchung des Rückenmarks

Nach dem letzten Abnahmepunkt (24 Stunden nach der Induktion der spinalen Ischämie) und der radiologischen Auswertung (siehe 3.3.6. Radiologie) erfolgte am intubierten in TIVA befindlichen Schwein die Euthanasie des Tieres bei gleichzeitiger Fixierung des Rückenmarks.

3.3.4.1. Fixierung/Perfusion des Versuchstiers

Zur Fixierung/Perfusion wurden die Versuchstiere in den Gruppen B und C sternotomiert und das Herz inklusive der zu- bzw. abgehenden Gefäße operativ präpariert. Nach dem Kammerflimmern und dem endgültigem Herzstillstand erfolgte die Platzierung eines Spülkatheters in die linke Herzkammer, welcher die Aortenklappe passierte und im Aortenbogen zu liegen kam. Der Katheter wurde mittels Tabaksbeutelnaht am linken Herzen stabilisiert und fixiert. Durch die Eröffnung des rechten Herzohrs floss das venöse Blut aus dem Situs des Tieres ab (Zulauf über Spülkatheter im linken Herz; Ablauf über Eröffnung des rechten Herzens).

Es wurden 10 Liter PBS (Puffer)-Lösung (Phosphat gepufferte Kochsalzlösung) über die Aorta (Aortenbogen) in das arterielle Blutsystem der Versuchstiere im Sinne einer Ganzkörperperfusion infundiert, um das gesamte Blutvolumen auszuspülen. Im Anschluss erfolgte die Perfusion mit 12 Litern Formaldehyd-Lösung (alkoholische Fixierung), die eine Autolyse der verschiedenen Körpergewebe der Versuchstiere verhindern sollte, für weitere histologische Untersuchungen.

In der Gruppe C fand eine vollständige Entnahme der Wirbelsäule statt, welche abschnittsweise in Formalin fixiert wurde.

3.3.4.2. Explantation des Rückenmarks

Die Explantation des Rückenmarks diente der gezielten Gewinnung zentral nervöser Strukturen (Rückenmark) für weitere histologische Untersuchungen. Diese erfolgte am dritten Tag des Versuchs. Ein Hautschnitt über den tastbaren Dornfortsätzen der gesamten Wirbelsäule ermöglichte den dorsalen Zugang. Nach der stumpfen Trennung der autochthonen Rückenmuskulatur von der

Wirbelsäule wurden die beiden vorderen Extremitäten samt den Schulterblättern für einen besseren Zugang zur Halswirbelsäule entfernt. Mittels oszillierender Knochensäge und Meißels fand die Durchtrennung der einzelnen Wirbelbögen der sakralen, lumbalen, thorakalen und zervikalen Wirbel zur Freilegung des gesamten Rückenmarks statt. Die Dura wurde auf der gesamten Länge des Rückenmarks longitudinal mittels einer feinen Präparationsschere eröffnet (Abb. 13).

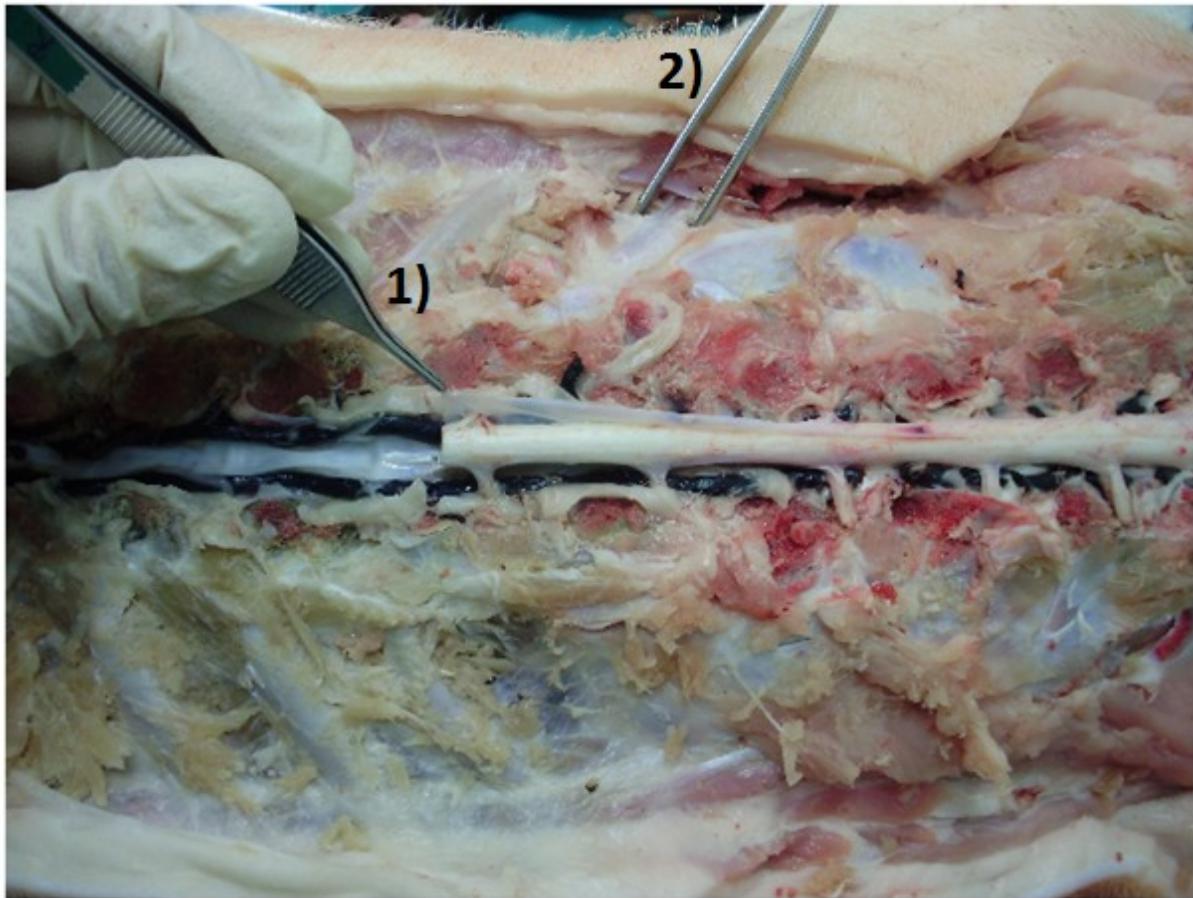


Abbildung 13: Explantation des Rückenmarks; die Pinzette (1) greift die Dura mater; die Pinzette (2) umfasst die 15. Rippe, zu sehen ist das freiliegende Rückenmark mit den segmentalen Spinalnerven und dem epiduralem Venenplexus

Das Landschwein verfügt insgesamt über 15 thorakale Spinalnerven und damit auch über 15 thorakale Rückenmarkssegmente (RS). Zunächst wurde das fünfzehnte Segment aufgesucht. Dies geschah mit Hilfe der Auffindung des fünfzehnten spinalen Nerven, der sich nach kurzem Verlauf an die Unterkante der 15. (untersten) Rippe legt (Abb. 13). Nun konnten alle weiteren Spinalnerven bzw. RS zugeordnet werden. In senkrechter Schnittführung erfolgte die scharfe Trennung mit einem Skalpell der RSs voneinander. Jedes einzelne RS wurde im Anschluss der Entnahme in ein Behältnis zur Immersionsfixierung mit 4% Paraformaldehyd oder 4% Formaldehyd eingelegt.

3.3.4.3. Histologische Bearbeitung und Auswertung

Die Herstellung histologischer Präparate und deren Auswertungen fanden im Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock statt.

Nach der Immersionsfixierung der RSs erfolgte eine Nachfixierung über 3 Tage mit anschließender Spülung mit PBS für 1-2 Stunden. Die Präparate wurden innerhalb von 24 Stunden mittels Histokinette (DDM-P800®, Medim GmbH, Schweiz) entwässert und in Paraffin bei 56 bis 58 °C ausgegossen, gekühlt und mit einem motorisierten Rotationsmikrotom (Leica RM 2255®, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland) in 5 µm Schnitte geschnitten. Dabei sind von jedem RS 2 Schnitte hergestellt worden (jedes RS wurde in 2 Stufen mit einem Abstand von 200 µm geschnitten). Diese wurden im Wasserbad bei 48 °C gestreckt und auf die jeweiligen Objektträger aufgezogen. Die Trocknung bei 40 °C erfolgte mit einer Heizplatte und über Nacht im Wärmeschrank. Alle angefertigten histologischen Präparate dieser Arbeit wurden mit „Brilliantkresylechtviolett“ (Cresyl Violet acetat c1791-5g, SIGMA-ALDRICH®, Seelze, Deutschland), die sog. Nissel-Färbung, gefärbt.

Für die Auswertung der histologischen Präparate des Rückenmarks wurde das Durchlichtmikroskop (ECLIPSE E200®, Nikon GmbH, Düsseldorf, Deutschland) benutzt. Dabei erfolgte die Zählung der untergegangenen Motoneurone des Rückenmarks mit einer 100-fachen und 400-fachen Vergrößerung. Pro RS erfolgten damit jeweils zwei Auszählungen.

3.3.5. Anatomische Untersuchungen des Schädel

Für die Herstellung anatomischer Schädelpräparate wurden die Köpfe von A/1 und A/2 nach dem Exitus für 3 Tage in PFA (Paraformaldehyd) eingelegt. Im Anschluss erfolgten die Präparation der Kopfmuskulatur und das zirkuläre Sägen des Schädeldachs mittels Knochensäge. Die Präparate wurden fotodokumentiert und interpretiert.

3.3.6. Radiologie

Es erfolgte eine radiologische Untersuchung der Versuchstiere mittels MRT (Siemens Magnetom VERIO® 3.0 T) zu den Messzeitpunkten tb (präoperativ) und t5 (postoperativ) in verschiedenen Sequenzen und Wichtungen, um mögliche morphologische Pathologien des Rückenmarks in den jeweiligen Schichtbildern zu erfassen.

Gleichzeitig wurden angiographische Aufnahmen (MRA) mit i.v. applizierten Kontrastmittel durchgeführt. Die gesamte Aorta wurde dabei mit ihren abgehenden Ästen (Arterien) dargestellt.

3.4. Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte (MWs) \pm Standardabweichung (SD) oder Standardfehler (SEM) angegeben und verglichen. Zur Eliminierung individueller Schwankungen zwischen den Tieren und um die Ergebnisse innerhalb der Studie vergleichbar zu machen, wurden einige Messergebnisse auf den ersten Abnahmepunkt (tb) normiert. Auf eine statistische Berechnung wurde aufgrund der geringen Tierfallzahl je Gruppe verzichtet, lediglich Tendenzen wurden beschrieben.

4. ERGEBNISSE

4.1. Tiermodell und operatives Prozedere

Alle Versuchstiere in Gruppe A, B und C konnten ohne Komplikationen prämediziert, narkotisiert und intubiert werden. Der experimentell chirurgische Eingriff wurde in jedem Versuch ohne Zwischenfall durchgeführt mit der Ausnahme von C/1, welches intraoperativ einen starken Blutverlust erlitt und damit frühzeitig euthanasiert wurde. Der retroperitoneale Operationszugang in Kombination mit der Thorakotomie ermöglichte bei allen Versuchstieren die operative Erreichbarkeit der Aorta abdominalis und thorakalis. Die gewünschten Segmentarterien konnten durch diese Operationstechnik zu den gegebenen Zeiten mit Gefäßklemmchen (Gruppe A und B) und Ligaturen (Gruppe C und A/6) temporär bzw. dauerhaft verschlossen werden.

Anzahl der verschlossenen Segmentarterien / Ischämiezeiten

In der Gruppe A und B wurden durchschnittlich 11 (± 4) Segmentarterien durch die Gefäßklemmchen temporär verschlossen. Die Ischämiezeiten betrugen im Mittel 26,5 min ($\pm 24,8$ min) und 73,5 min ($\pm 22,7$ min), wobei eine dauerhafte Unterbindung der Segmentarterien bei dem Versuchstier A/6 erfolgte. Es kam bei mehreren Versuchstieren intraoperativ während der Abklemmphase zu intramuralen Einblutung je einer Segmentarterie.

In der Gruppe C wurden im Durchschnitt 10 (± 4) Segmentarterien durch Ligaturen dauerhaft verschlossen. Die Versuchstiere C/3 und C/4 verstarben vor der vollständigen Beendigung des jeweiligen Versuchs, sodass keine MRT-Untersuchung 24 Stunden nach der Induktion der spinalen Ischämie durchgeführt werden konnte.

In der Tabelle 6 sind die Anzahlen der verschlossenen Segmentarterien und die Ischämiezeiten für alle Versuchstiere der Gruppen A-C dargestellt.

Tabelle 6: Anzahl der verschlossenen Segmentarterien und Ischämiezeiten der Gruppen A-C

| | verschlossene Segmentarterien | Anzahl verschlossener Segmentarterien | Ischämiezeit vor Reperfusion in min |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Gruppe A | | | |
| A/1 | | | |
| A/2 | S1-Th14 | 9 | 5 |
| A/3 | S1-Th14 | 9 | 16 |
| A/4 | S1-Th10 | 13 | 23 |
| A/5 | S1-L1 | 7 | 62 |
| A/6 | S1-Th7 | 17 | dauerhafte Ligatur |
| Gruppe B | | | |
| B/1 | S1-Th7 | 16 | 74 |
| B/2 | S1-Th11 | 12 | 66 |
| B/3 | S1-Th15 | 8 | 50 |
| B/4 | S1-Th14 | 9 | 104 |
| Gruppe C | | | |
| C/1 | S1-L1 | 7 | dauerhafte Ligatur |
| C/2 | S1-Th8 | 15 | dauerhafte Ligatur |
| C/3 | S1-L1 | 7 | dauerhafte Ligatur |
| C/4 | S1-L1 | 7 | dauerhafte Ligatur |
| C/5 | S1-Th8 | 15 | dauerhafte Ligatur |

4.2. Neuromonitoring

4.2.1. Erarbeitung der Installation

Bei dem Versuchstier A/1 erfolgte die Platzierung der Stimulationsschrauben in die Schädeldecke mit einem Abstand von je 1 cm zu den jeweiligen Suturen (Sutura coronalis und sagittalis) mit entsprechender Verkabelung der Stimulationselektroden. Die Doppel-Steck-Elektroden wurden zur Ableitung der Potenziale in den M. brachialis/M. quadriceps der jeweiligen Extremität installiert. Unter dieser Positionierung wurden nach der Stimulation mit dem Neuromonitoring-System keine Potenziale durch den Monitor angezeigt. Auch die Einbringung weiterer Stimulationsschrauben (insgesamt 12 Schrauben) und die Variation der Stimulationselektroden verbesserten diese Situation nicht, sodass die Generierung und Ableitung der tc-MEPs in diesem Versuch scheiterte.

Aufgrund dieses Ergebnisses wurde durch das Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock ein Schädelpräparat von A/1 angefertigt, um die anatomische Lagebeziehung zwischen den eingebrachten Stimulationsschrauben und dem motorischen Cortex des Gehirns dieses Versuchstiers zu erkennen. In Abbildung 14 ist sowohl das Schädelpräparat mit bereits entfernter Schädeldecke als auch die Schädeldecke mit den 12 implantierten Stimulationsschrauben von oben zu sehen.

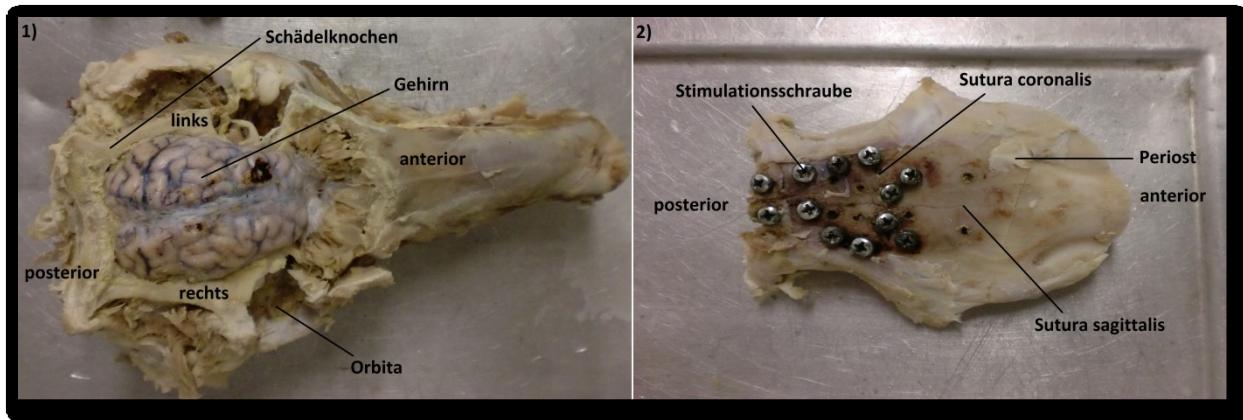


Abbildung 14: 1) Schädelpräparat von A/1; 2) Schädeldecke von A/1 mit implantierten Stimulationsschrauben

Mit Hilfe dieses Präparates sind die Lagebeziehungen zwischen den Suturen der Schädeldecke, den implantierten Stimulationsschrauben und dem motorischen Cortex makroskopisch dargestellt worden (Abb. 14). Bei dem Versuchstier A/2 wurden unter Berücksichtigung dieses Resultats insgesamt 11 Stimulationsschrauben unter Röntgenkontrolle installiert und ebenfalls variabel mit den Stimulationselektroden verbunden. Es konnten fortlaufend tc-MEPs unter folgenden Positionierungen gemessen werden:

1) Positionierung der Stimulationsschrauben:

Die posterioren Schrauben befanden sich jeweils mit einem Abstand von 1 cm posterior der Sutura coronalis und 1 cm lateral der Sutura sagittalis. Die anterioren Schrauben befanden sich jeweils mit einem Abstand von 2,5 cm anterior der Sutura coronalis und 2 cm lateral der Sutura sagittalis (Abb. 15).

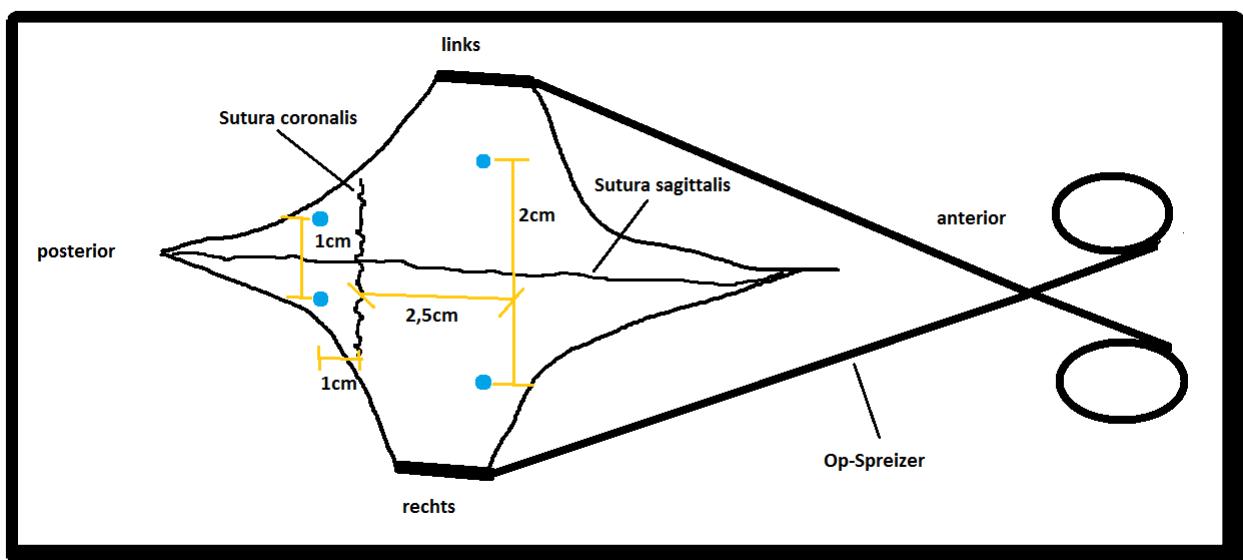


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Positionierung der Stimulationsschrauben für die tc-MEPs

2) Positionierung und Anschluss der Stimulationselektroden:

Die Stimulationselektroden sind nach einem bestimmten Schema zwischen der Stimulationsbox und der Stimulationsschraube angeschlossen worden (Tab. 7 und Abb. 16).

Tabelle 7: Anschluss der Stimulationselektroden

| Stimulationselektrode (Farbe) | Anschluss an Stimulationsbox (Kanal) | Anschluss an Stimulationsschraube (Position) |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| gelb | Kanal 5, schwarzer Anschluss | links, anterior |
| rot | Kanal 5, roter Anschluss | rechts, posterior |
| schwarz | Kanal 6, schwarzer Anschluss | links, posterior |
| weiß | Kanal 6, roter Anschluss | rechts, anterior |

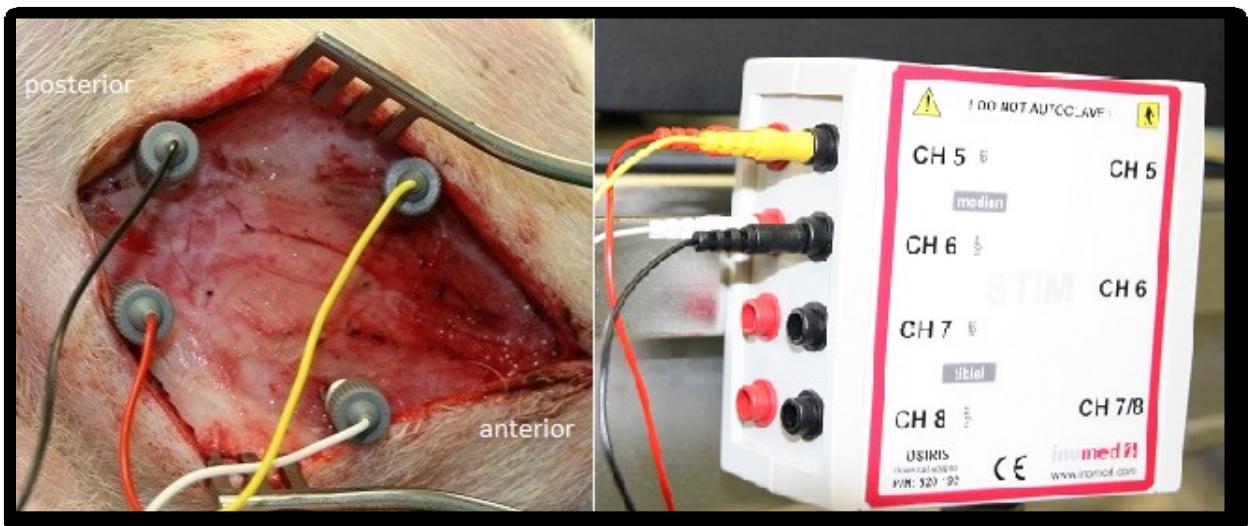


Abbildung 16: Anschluss der Stimulationselektroden in der Schädeldecke (links) und der Stimulationsbox (rechts)

Durch die Anwendung dieses Installationsschemas (Schrauben und Elektroden) des Versuchstiers A/2 konnten in weiteren Versuchstieren der Gruppen (A-C) durch das Neuromonitoring-System zentral nervöse Stromimpulse appliziert und distal der zu erwartenden neuronalen Schädigung als transkranielle motorisch evozierte Potenziale (tc-MEPs) peripher fortlaufend über die jeweilige Versuchszeit reproduzierbar abgeleitet werden (Ausnahme: A/1).

4.2.2. Verlauf der intraoperativen Stimulation

Die während des operativen Eingriffs durchgeführte segmentale Abklemmung führte in allen Versuchstieren der Gruppen (Ausnahme: A/1) zu einem Verlust der tc-MEP-Amplituden unter 25% des Baseline-Wertes, sodass in jedem dieser Experimente die spinale Ischämie über die hintere linke Extremität („Tib. ant. L“) detektiert worden ist.

Simultan wurden auch die Amplituden der übrigen Extremitäten zum Vergleich erhoben und betrachtet. In den oberen Extremitäten konnte in keinem Experiment (Ausnahme: A/1) ein relevanter Abfall registriert werden.

Vereinzelt konnten Verlängerungen der Latenzenzeiten der hinteren Extremitäten gesehen werden. Insgesamt zeigten diese in ihrem Verlauf über allen Extremitäten keine spezifischen Veränderungen hinsichtlich eines ischämischen Prozesses an.

In Gruppe A und B (Ausnahme: A/6) erholteten sich die Amplituden nach der Wiedereröffnung der Gefäßklemmchen innerhalb der Reperfusionsphase rasch und erreichten teilweise Werte oberhalb der Baseline-Werte, wie in Abbildung 17 exemplarisch für die Gruppe B dargestellt.

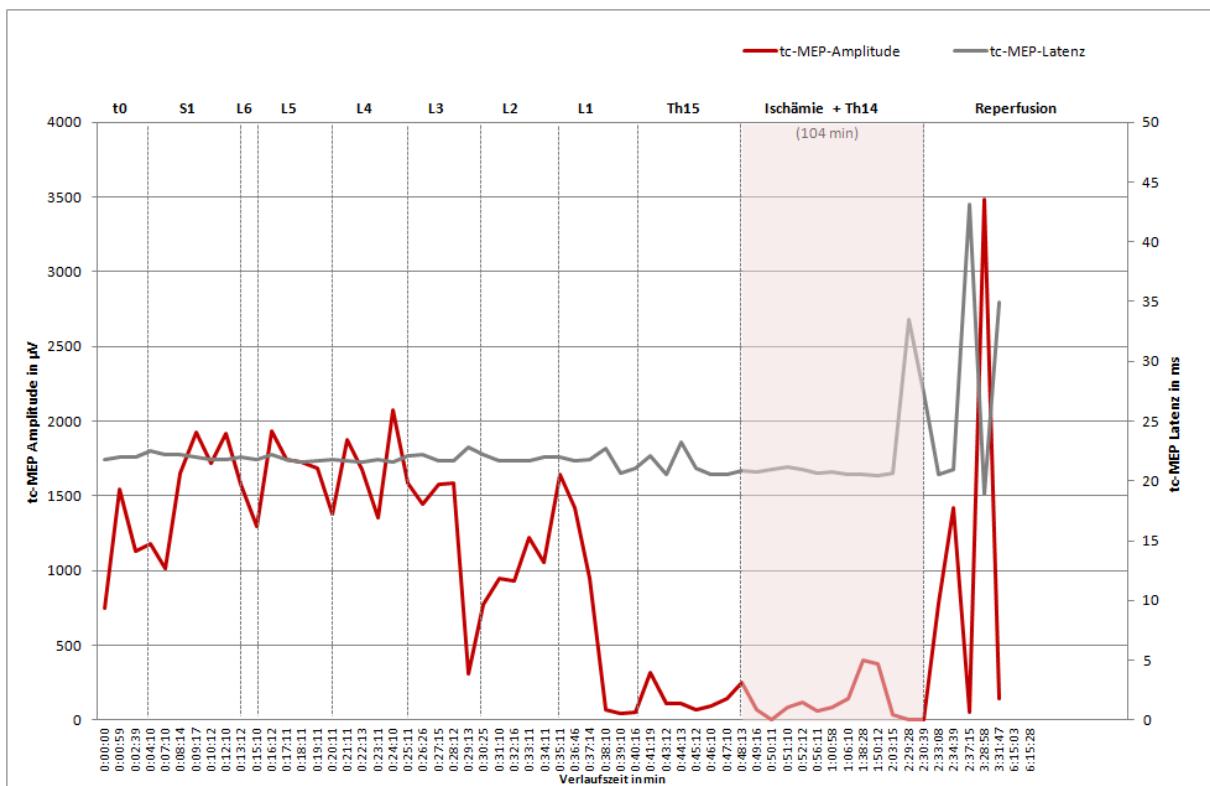


Abbildung 17: Verlauf der tc-MEP Amplituden und Latenzzeiten exemplarisch für die Gruppe B während der temporären segmentalen Abklemmung

Dabei ist zu erkennen, dass sich die Latenzzeit in der Phase des Amplituden-Verlusts nicht wesentlich verändert hat. Die ermittelten Amplituden zeigten während der Abklemmphase Verluste auf einem Level unterhalb von 20% des Baseline-Wertes. Ein simultaner Verlauf zeigte sich in Gruppe A mit dem Unterschied der geringeren Ischämiezeiten.

In der gesamten Gruppe C konnte keine Erholung der tc-MEP-Amplituden registriert werden; der Verlust blieb dauerhaft unter den 25% des Baseline-Wertes (Abb. 18).

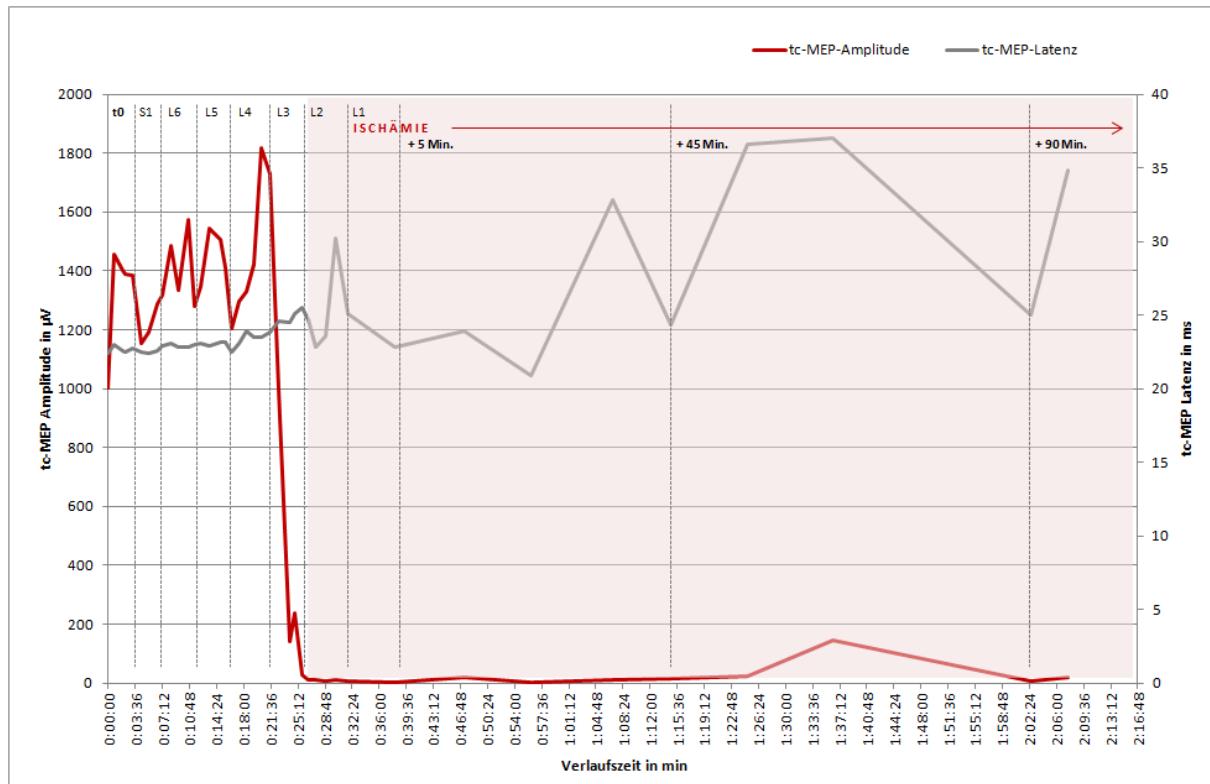


Abbildung 18: Verlauf der tc-MEP Amplituden und Latenzzeiten exemplarisch für die Gruppe C während der dauerhaften segmentalen Ligatur

4.3. Intra- und postoperative Untersuchungen

4.3.1. Vitalparameter

Die Vitalparameter der Gruppe A, B und C zeigen über den gesamten Verlauf stabile hämodynamische Verhältnisse (abgesehen von dem Messzeitpunkt t5 bei den Versuchstieren B/4 und C/2). Die in den Tabellen 8, 9 und 10 aufgelisteten Ergebnisse sind zwischen den Gruppen miteinander vergleichbar und weisen gleiche Größenordnungen auf. Adäquate respiratorische Zustände werden durch die Auswertungen der O₂-Sättigungen veranschaulicht; alle chirurgisch experimentellen Eingriffe (B und C) sind in Normothermie durchgeführt worden.

Tabelle 8: Vitalparameter der Gruppe A

| Gruppe A | Einheit | tb | t0 | t1 | t2 | t3 | t4 |
|---------------------------|-------------------|--------|-------------------|-------------------|-------|-------------------|-------------------|
| Anzahl (n) | | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| art. RR _{syst} | [mmHg] | 126,00 | 101,33 \pm 0,58 | 163,00 \pm 6,36 | 89,00 | 96,00 \pm 2,83 | 94,00 \pm 4,24 |
| art. RR _{diast} | [mmHg] | 70,00 | 57,33 \pm 6,35 | 100,00 \pm 7,07 | 55,00 | 57,00 \pm 1,41 | 56,50 \pm 0,71 |
| art. Mitteldruck | [mmHg] | 92,00 | 76,33 \pm 6,43 | 128,00 \pm 2,83 | 70,00 | 74,50 \pm 0,71 | 74,50 \pm 2,12 |
| O ₂ -Sättigung | [%] | 100,00 | 99,67 \pm 0,58 | 197,00 \pm 2,12 | 97,00 | 100,00 \pm 0,00 | 100,00 \pm 0,00 |
| Hf | min ⁻¹ | 60,00 | 70,00 \pm 12,73 | 136,00 \pm 9,90 | 64,00 | 68,00 \pm 15,56 | 81,00 \pm 19,80 |
| HZV | [l/min] | 4,45 | 5,35 \pm 1,63 | 9,19 \pm 0,98 | 3,82 | 5,02 \pm 1,29 | 5,57 \pm 1,61 |
| Temperatur | [°C] | 36,10 | 37,20 | 71,20 \pm 2,40 | 37,20 | 35,45 \pm 2,33 | 35,60 \pm 2,40 |

Tabelle 9: Vitalparameter der Gruppe B

| Gruppe B | Einheit | tb | t0 | t1 | t2 | t3 | t4 | t5 | | | | | | |
|---------------------------|-------------------|--------|---------|--------|---------|-------|--------|-------|---------|--------|--------|--------|---------|-------|
| Anzahl (n) | | 4 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | | | | | | |
| art. RR _{syst} | [mmHg] | 105,75 | ± 5,85 | 101,33 | ± 8,74 | 95,25 | ± 8,77 | 91,25 | ± 19,16 | 88,50 | ± 3,54 | 96,00 | ± 7,07 | 83,00 |
| art. RR _{diast} | [mmHg] | 56,75 | ± 9,07 | 58,33 | ± 9,24 | 55,25 | ± 6,70 | 54,50 | ± 16,18 | 50,50 | ± 2,12 | 55,50 | ± 3,54 | 43,00 |
| art. Mitteldruck | [mmHg] | 76,50 | ± 8,58 | 78,67 | ± 8,50 | 72,00 | ± 8,12 | 69,75 | ± 19,24 | 65,00 | ± 4,24 | 71,00 | ± 4,24 | 59,00 |
| O ₂ -Sättigung | [%] | 100,00 | ± 0,00 | 100,00 | ± 0,00 | 99,50 | ± 1,00 | 99,50 | ± 0,58 | 100,00 | ± 0,00 | 100,00 | ± 0,00 | 93,00 |
| Hf | min ⁻¹ | 73,00 | ± 15,85 | 69,00 | ± 17,32 | 68,25 | ± 9,22 | 84,00 | ± 16,97 | 68,00 | ± 9,90 | 56,00 | ± 11,31 | 70,00 |
| HZV | [l/min] | 3,73 | ± 1,57 | 4,14 | ± 1,63 | 3,57 | ± 1,22 | 3,76 | ± 1,09 | 5,00 | ± 0,42 | 3,49 | ± 1,58 | 2,70 |
| Temperatur | [°C] | 35,98 | ± 0,51 | 36,67 | ± 0,35 | 36,93 | ± 0,74 | 36,90 | ± 0,57 | 37,05 | ± 0,49 | 36,25 | ± 0,78 | 36,90 |

Tabelle 10: Vitalparameter der Gruppe C

| Gruppe C | Einheit | tb | t0 | t1 | t2 | t2b | t2c | t5 | | | | | |
|---------------------------|-------------------|--------|---------|--------|---------|-------|---------|-------|---------|--------|---------|--------|--------|
| Anzahl (n) | | 4 | 4 | 4 | 5 | 3 | 1 | 1 | | | | | |
| art. RR _{syst} | [mmHg] | 102,50 | ± 11,09 | 102,75 | ± 20,77 | 93,00 | ± 12,36 | 99,50 | ± 22,40 | 106,33 | ± 33,26 | 80,00 | 63,00 |
| art. RR _{diast} | [mmHg] | 55,50 | ± 9,75 | 58,00 | ± 21,43 | 48,00 | ± 11,92 | 54,00 | ± 21,28 | 56,67 | ± 29,77 | 40,00 | 40,00 |
| art. Mitteldruck | [mmHg] | 74,50 | ± 9,95 | 77,00 | ± 23,27 | 65,75 | ± 13,23 | 71,75 | ± 24,54 | 76,33 | ± 32,62 | | 50,00 |
| O ₂ -Sättigung | [%] | 98,60 | ± 2,19 | 98,75 | ± 1,50 | 96,00 | ± 3,37 | 98,25 | ± 1,50 | 97,33 | ± 2,89 | 100,00 | 100,00 |
| Hf | min ⁻¹ | 89,00 | ± 26,00 | 81,50 | ± 23,74 | 72,00 | ± 20,90 | 62,25 | ± 11,00 | 71,67 | ± 15,28 | 79,00 | 196,00 |
| HZV | [l/min] | 3,99 | ± 0,52 | 4,28 | ± 1,52 | 3,77 | ± 1,07 | 4,05 | ± 0,87 | 4,43 | ± 1,27 | | 2,90 |
| Temperatur | [°C] | 36,54 | ± 1,70 | 36,35 | ± 0,40 | 36,38 | ± 0,55 | 36,48 | ± 0,46 | 36,87 | ± 0,51 | | 40,20 |

4.3.2. Probenentnahmen

4.3.2.1. Blutuntersuchungen

Die venösen und arteriellen Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten tb, t0, t1, t2, t4, t5 und t2b, t2c. Für die Gruppen A bis C wurden Mittelwerte und Standardabweichungen erhoben, welche aus Tabellen 11, 12 und 13 ersichtlich sind.

Tabelle 11: Blutwerte der Gruppe A

| Gruppe A | Einheit | tb | t0 | t1 | t2 | t3 | t4 | | | |
|-------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Anzahl (n) | | 1-3 | 1-2 | 1 | 1-2 | 1 | 1 | | | |
| Hb | [mmol/l] | 5,50 | ± 0,46 | 5,45 | ± 0,21 | 4,90 | 5,05 | ± 0,64 | 6,00 | 5,10 |
| HKT | [l/l] | 0,29 | ± 0,03 | 0,29 | ± 0,01 | 0,26 | 0,26 | ± 0,03 | 0,31 | 0,27 |
| Erythrozyten | [10 ¹² /l] | 5,21 | ± 0,46 | 5,16 | ± 0,05 | 4,66 | 4,69 | ± 0,40 | 5,77 | 4,92 |
| MCV | [fL] | 55,40 | ± 1,71 | 56,05 | ± 1,34 | 54,90 | 56,00 | ± 1,56 | 54,40 | 54,90 |
| MCH | [amol/l] | 1056,33 | ± 29,26 | 1057,00 | ± 31,11 | 1052,00 | 1075,00 | ± 45,25 | 1040,00 | 1037,00 |
| MCHC | [mmol/l] | 19,10 | ± 0,26 | 18,85 | ± 0,07 | 19,10 | 19,20 | ± 0,28 | 19,10 | 18,90 |
| Leukozyten | [10 ⁹ /l] | 17,97 | ± 6,96 | 11,75 | ± 2,19 | 12,30 | 15,95 | ± 2,05 | 24,80 | 16,80 |
| Lymphozyten | [10 ⁹ /l] | 10,60 | ± 3,17 | 6,65 | ± 0,07 | 5,60 | 5,80 | ± 0,57 | 11,40 | 5,90 |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------|----------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|--------|-------------|--------|--------|
| MDX | [10^9 /l] | 7,23 | \pm 3,81 | 5,00 | \pm 2,12 | 6,60 | 10,00 | \pm 1,41 | 13,30 | 10,80 |
| Neutrophile | [10^9 /l] | 0,13 | \pm 0,06 | 0,10 | \pm 0,00 | 0,10 | 0,15 | \pm 0,07 | 0,10 | 0,10 |
| ASAT (GOT) | [U/l] | 39,20 | | 48,40 | | 63,30 | | | | |
| ALAT (GPT) | [U/l] | 39,60 | | 39,20 | | 35,80 | | | | |
| AP | [U/l] | 3,70 | | 3,10 | | 0,60 | | | | |
| GGT | [U/l] | 28,30 | | 26,60 | | 28,60 | | | | |
| Bilirubin-T | [μ mol/l] | 2,20 | | 3,20 | | 2,80 | | | | |
| Bilirubin-D | [μ mol/l] | 0,10 | | 1,30 | | 1,20 | | | | |
| Kreatinin | [μ mol/l] | 93,70 | | 95,80 | | 92,80 | | | | |
| Harnstoff | [mmol/l] | 1,80 | | 2,00 | | 2,40 | | | | |
| Protein | [g/l] | 41,60 | | 38,90 | | 35,70 | | | | |
| Albumin | [g/l] | 28,70 | | 25,80 | | 23,90 | | | | |
| Thrombozyten | [10^9 /l] | 344,00 | \pm 32,42 | 378,50 | \pm 45,96 | 422,00 | 356,00 | \pm 48,08 | 295,00 | 432,00 |
| Quick | [%] | 121,67 | \pm 8,96 | | | | 118,50 | \pm 7,78 | 105,00 | 136,00 |
| INR | | 0,87 | \pm 0,06 | | | | 0,89 | \pm 0,06 | 0,98 | 0,80 |
| aptt | [sek] | 50,43 | \pm 11,32 | | | | 48,80 | \pm 36,20 | 61,30 | 57,80 |
| Fibrinogen | [g/l] | | | | | | 4,40 | | | |
| *pO₂ | [kPa] | 27,10 | | 26,50 | | 22,30 | 23,50 | | | |
| *sO₂ | [%] | 99,60 | | 99,80 | | 100,10 | 100,10 | | | |
| *pCO₂ | [kPa] | 4,58 | | 5,01 | | 4,63 | 4,33 | | | |
| *pH | | 7,48 | | 7,49 | | 7,52 | 7,53 | | | |
| *BE | [mmol/l] | 2,00 | | 4,80 | | 5,10 | 4,70 | | | |
| *HCO₃ | [mmol/l] | 26,20 | | 28,80 | | 29,10 | 28,70 | | | |
| *Laktat | [mmol/l] | 3,30 | | 1,30 | | 1,50 | 1,30 | | | |
| *Glukose | [mmol/l] | 5,20 | | 6,10 | | 6,30 | 6,00 | | | |
| *K⁺ | [mmol/l] | 3,30 | | 3,80 | | 3,90 | 3,80 | | | |
| *Na⁺ | [mmol/l] | 139,00 | | 137,00 | | 137,00 | 137,00 | | | |
| *Ca²⁺ | [mmol/l] | 1,22 | | 1,33 | | 1,32 | 1,29 | | | |
| *Cl⁻ | [mmol/l] | 104,00 | | 102,00 | | 102,00 | 103,00 | | | |

*arterielles Blut

Tabelle 12: Blutwerte der Gruppe B

| Gruppe B | tb | t0 | t1 | t2 | t4 | t5 | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------|---------|-------------|---------|-------------|-------|------------|---------|--------------|---------|-------------|---------|-------------|
| Anzahl (n) | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | | | | | | | |
| Hb | [mmol/l] | 5,40 | $\pm 0,66$ | 5,43 | $\pm 0,53$ | 5,68 | $\pm 0,71$ | 5,25 | $\pm 0,71$ | 5,38 | $\pm 1,22$ | 6,01 | $\pm 0,84$ |
| HKT | [l/l] | 0,27 | $\pm 0,04$ | 0,28 | $\pm 0,03$ | 28,45 | $\pm 3,50$ | 0,27 | $\pm 0,04$ | 0,28 | $\pm 0,07$ | 0,31 | $\pm 0,04$ |
| Erythrozyten | [$10^{12}/l$] | 4,70 | $\pm 0,78$ | 4,92 | $\pm 0,58$ | | | 4,73 | $\pm 0,72$ | 4,89 | $\pm 1,29$ | 5,36 | $\pm 0,72$ |
| MCV | [fL] | 57,90 | $\pm 1,10$ | 57,83 | $\pm 1,12$ | | | 57,88 | $\pm 1,28$ | 58,08 | $\pm 1,14$ | 57,55 | $\pm 0,95$ |
| MCH | [amol/l] | 1136,50 | $\pm 52,65$ | 1106,00 | $\pm 50,84$ | | | 1112,25 | $\pm 41,16$ | 1105,75 | $\pm 55,48$ | 1111,50 | $\pm 54,95$ |
| MCHC | [mmol/l] | 19,60 | $\pm 0,55$ | 19,10 | 0,52 | | | 19,23 | $\pm 0,31$ | 19,03 | $\pm 0,61$ | 19,30 | $\pm 0,71$ |
| Leukozyten | [$10^9/l$] | 18,20 | $\pm 6,7$ | 16,08 | $\pm 5,75$ | | | 21,70 | $\pm 9,06$ | 20,58 | $\pm 8,54$ | 21,78 | $\pm 14,98$ |
| Lymphozyten | [%] | 0,52 | $\pm 0,11$ | 0,47 | $\pm 0,18$ | | | 0,30 | $\pm 0,27$ | 0,36 | $\pm 0,22$ | 0,31 | $\pm 0,40$ |
| MXD | [%] | 0,47 | $\pm 0,11$ | 0,52 | $\pm 0,18$ | | | 0,69 | $\pm 0,27$ | 0,63 | $\pm 0,21$ | 0,68 | $\pm 0,40$ |
| Neutrophile | [%] | 0,01 | $\pm 0,00$ | 0,01 | $\pm 0,00$ | | | 0,01 | $\pm 0,00$ | 0,01 | $\pm 0,00$ | 0,01 | $\pm 0,01$ |
| Lymphozyten | [$10^9/l$] | 8,95 | $\pm 2,51$ | 6,95 | $\pm 1,66$ | | | 4,78 | $\pm 3,24$ | 6,10 | $\pm 1,25$ | 2,65 | $\pm 3,55$ |
| MXD | [$10^9/l$] | 9,03 | $\pm 4,39$ | 9,00 | $\pm 4,84$ | | | 16,68 | $\pm 10,33$ | 14,20 | $\pm 7,91$ | 18,95 | $\pm 17,03$ |
| Neutrophile | [$10^9/l$] | 0,18 | $\pm 0,13$ | 0,13 | $\pm 0,10$ | | | 0,25 | $\pm 0,13$ | 0,28 | $\pm 0,13$ | 0,18 | $\pm 0,17$ |
| ASAT (GOT) | [U/l] | 35,63 | $\pm 9,97$ | 51,40 | $\pm 11,62$ | | | 64,10 | $\pm 13,75$ | 65,73 | $\pm 15,94$ | 164,15 | $\pm 72,83$ |
| ALAT (GPT) | [U/l] | 37,85 | $\pm 9,41$ | 38,48 | $\pm 11,56$ | | | 38,20 | $\pm 9,66$ | 34,68 | $\pm 9,48$ | 61,50 | $\pm 6,04$ |
| AP | [U/l] | 28,73 | $\pm 45,09$ | 38,00 | $\pm 63,76$ | | | 33,70 | $\pm 61,16$ | 25,38 | $\pm 44,40$ | 6,65 | $\pm 7,02$ |
| GGT | [U/l] | 37,45 | $\pm 11,63$ | 44,23 | $\pm 14,81$ | | | 34,40 | $\pm 14,62$ | 32,55 | $\pm 12,66$ | 25,68 | $\pm 9,77$ |
| Bilirubin-T | [$\mu\text{mol}/l$] | 1,00 | $\pm 0,47$ | 1,00 | $\pm 0,85$ | | | 1,15 | $\pm 0,90$ | 0,85 | $\pm 0,42$ | 1,38 | $\pm 0,29$ |
| Bilirubin-D | [$\mu\text{mol}/l$] | 0,60 | $\pm 0,50$ | 0,65 | $\pm 0,30$ | | | 0,38 | $\pm 0,30$ | 0,23 | $\pm 0,17$ | 0,78 | $\pm 0,39$ |
| Kreatinin | [$\mu\text{mol}/l$] | 128,08 | $\pm 25,53$ | 128,05 | $\pm 25,98$ | | | 128,28 | $\pm 21,56$ | 120,68 | $\pm 24,20$ | 146,05 | $\pm 67,76$ |
| Harnstoff | [mmol/l] | 2,80 | $\pm 0,91$ | 3,45 | $\pm 0,91$ | | | 3,88 | $\pm 1,00$ | 3,83 | $\pm 0,91$ | 7,38 | $\pm 2,13$ |
| Protein | [g/l] | 45,60 | $\pm 4,39$ | 44,45 | $\pm 5,34$ | | | 43,55 | $\pm 5,04$ | 39,08 | $\pm 5,88$ | 39,90 | $\pm 4,99$ |
| Albumin | [g/l] | 23,30 | $\pm 4,47$ | 22,95 | $\pm 4,55$ | | | 21,45 | $\pm 2,83$ | 19,20 | $\pm 3,52$ | 16,78 | $\pm 1,84$ |
| Thrombozyten | [$10^9/l$] | 369,50 | $\pm 48,97$ | 391,75 | $\pm 48,03$ | | | 380,00 | $\pm 54,88$ | 362,25 | $\pm 27,84$ | 381,00 | $\pm 70,60$ |
| Quick | [%] | 117,25 | $\pm 6,99$ | | | | | 105,00 | $\pm 10,58$ | 106,50 | $\pm 12,15$ | 99,50 | $\pm 23,10$ |
| INR | | 0,90 | $\pm 0,04$ | | | | | 0,97 | $\pm 0,08$ | 0,96 | $\pm 0,08$ | 1,01 | $\pm 0,14$ |
| aptt | [sek] | 46,65 | $\pm 25,46$ | | | | | 172,27 | $\pm 134,64$ | 91,88 | $\pm 54,90$ | 22,15 | $\pm 8,79$ |
| Fibrinogen | [g/l] | 3,70 | $\pm 0,32$ | | | | | 3,57 | $\pm 0,42$ | 3,55 | $\pm 0,25$ | 6,58 | $\pm 1,38$ |
| *pO₂ | [kPa] | 27,10 | $\pm 3,66$ | 24,60 | $\pm 2,61$ | 22,58 | $\pm 7,92$ | 23,88 | $\pm 6,40$ | 26,63 | $\pm 3,36$ | 17,85 | $\pm 5,01$ |
| *sO₂ | [%] | 99,25 | $\pm 0,24$ | 99,23 | $\pm 0,46$ | 98,80 | $\pm 1,55$ | 99,53 | $\pm 0,49$ | 99,57 | $\pm 0,38$ | 98,30 | $\pm 1,39$ |
| *pCO₂ | [kPa] | 4,51 | $\pm 0,40$ | 4,66 | $\pm 0,17$ | 4,96 | $\pm 0,56$ | 5,11 | $\pm 0,78$ | 4,94 | $\pm 0,95$ | 5,69 | $\pm 1,28$ |
| *pH | | 7,53 | $\pm 0,05$ | 7,51 | $\pm 0,05$ | 7,49 | $\pm 0,06$ | 7,48 | $\pm 0,08$ | 7,48 | $\pm 0,07$ | 7,38 | $\pm 0,09$ |
| *BE | [mmol/l] | 5,18 | $\pm 1,88$ | 5,13 | $\pm 2,67$ | 4,65 | $\pm 2,65$ | 4,68 | $\pm 2,21$ | 3,70 | $\pm 1,61$ | 0,30 | $\pm 3,30$ |
| *HCO₃ | [mmol/l] | 29,13 | $\pm 1,77$ | 29,13 | $\pm 2,52$ | 28,65 | $\pm 2,47$ | 28,68 | $\pm 2,04$ | 27,77 | $\pm 1,46$ | 24,38 | $\pm 2,82$ |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| *Laktat | [mmol/l] | 2,13 | ± 1,16 | 1,78 | ± 0,69 | 1,75 | ± 0,66 | 1,65 | ± 0,72 | 1,37 | ± 0,90 | 2,75 | ± 1,63 |
| *Glukose | [mmol/l] | 5,60 | ± 0,42 | 6,83 | ± 0,31 | 6,90 | ± 0,68 | 6,83 | ± 0,59 | 5,53 | ± 1,16 | 6,85 | ± 2,22 |
| *K ⁺ | [mmol/l] | 3,70 | ± 0,12 | 4,03 | ± 0,15 | 4,15 | ± 0,24 | 4,15 | ± 0,26 | 4,27 | ± 0,21 | 5,18 | ± 1,26 |
| *Na ⁺ | [mmol/l] | 137,75 | ± 0,96 | 137,25 | ± 1,50 | 137,25 | ± 1,50 | 137,25 | ± 0,96 | 137,33 | ± 1,53 | 137,00 | ± 1,41 |
| *Ca ²⁺ | [mmol/l] | 1,35 | ± 0,03 | 1,34 | ± 0,04 | 1,33 | ± 0,01 | 1,34 | ± 0,02 | 1,30 | ± 0,06 | 1,25 | ± 0,08 |
| *Cl ⁻ | [mmol/l] | 104,00 | ± 3,27 | 103,25 | ± 2,22 | 104,50 | ± 4,04 | 103,50 | ± 1,91 | 105,67 | ± 3,21 | 107,00 | ± 2,00 |

*arterielles Blut

Tabelle 13: Blutwerte der Gruppe C

| Gruppe C | Einheit | tb | t0 | t2 | t2b | t2c | t5 | | | | | |
|-------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|--------|-------|
| Anzahl (n) | | 5 | 5 | 5 | 4 | 2-4 | 1 | | | | | |
| Hb | [mmol/l] | 5,56 | ± 0,43 | 4,66 | ± 1,14 | 4,48 | ± 1,00 | 4,95 | ± 0,41 | 5,80 | | |
| HKT | [l/l] | 0,28 | ± 0,02 | 0,24 | ± 0,06 | 0,23 | ± 0,05 | 0,25 | ± 0,02 | 0,29 | | |
| Erythrozyten | [10 ¹² /l] | 5,02 | ± 0,49 | 4,25 | ± 1,07 | 4,09 | ± 0,92 | 4,48 | ± 0,51 | 5,36 | | |
| MCV | [fl] | 55,66 | ± 1,96 | 55,32 | ± 2,11 | 55,24 | ± 2,13 | 56,05 | ± 1,88 | 54,70 | | |
| MCH | [amol/l] | 1110,80 | ± 45,50 | 1098,00 | ± 40,27 | 1096,20 | ± 38,19 | 1107,75 | ± 34,28 | 1082,00 | | |
| MCHC | [mmol/l] | 19,96 | ± 0,28 | 19,86 | ± 0,34 | 19,84 | ± 0,25 | 19,75 | ± 0,52 | 19,80 | | |
| Leukozyten | [10 ⁹ /l] | 10,72 | ± 3,27 | 11,42 | ± 1,95 | 13,40 | ± 4,39 | 14,53 | ± 4,56 | 21,00 | | |
| Lymphozyten | [10 ⁹ /l] | 5,50 | ± 1,13 | 4,70 | ± 0,72 | 4,66 | ± 0,85 | 4,58 | ± 0,69 | 0,00 | | |
| MXD | [10 ⁹ /l] | 5,12 | ± 2,65 | 6,60 | ± 1,76 | 8,60 | ± 3,63 | 9,80 | ± 3,95 | 20,90 | | |
| Neutrophile | [10 ⁹ /l] | 0,10 | ± 0,07 | 0,12 | ± 0,04 | 0,14 | ± 0,05 | 0,15 | ± 0,06 | 0,10 | | |
| ASAT (GOT) | [U/l] | 32,68 | ± 11,57 | 36,58 | ± 13,76 | 49,52 | ± 13,66 | 56,00 | ± 16,16 | 123,40 | | |
| ALAT (GPT) | [U/l] | 40,88 | ± 7,05 | 33,50 | ± 7,83 | 31,68 | ± 7,91 | 35,58 | ± 2,69 | 53,00 | | |
| AP | [U/l] | 2,24 | ± 2,33 | 1,87 | ± 2,34 | 2,46 | ± 2,80 | 1,23 | ± 1,42 | 0,00 | | |
| GGT | [U/l] | 30,28 | ± 4,98 | 21,04 | ± 3,39 | 20,32 | ± 1,33 | 24,63 | ± 8,21 | 0,00 | | |
| Bilirubin-T | [μmol/l] | 0,88 | ± 0,13 | 0,38 | ± 0,30 | 0,48 | ± 0,34 | 0,68 | ± 0,38 | 0,20 | | |
| Bilirubin-D | [μmol/l] | 0,54 | ± 0,39 | 0,16 | ± 0,23 | 1,28 | ± 0,90 | 1,13 | ± 0,75 | 0,60 | | |
| Kreatinin | [μmol/l] | 103,32 | ± 7,61 | 102,28 | ± 11,36 | 102,14 | ± 11,76 | 99,83 | ± 12,79 | 134,40 | | |
| Harnstoff | [mmol/l] | 2,92 | ± 0,90 | 3,44 | ± 0,95 | 3,78 | ± 1,15 | 3,90 | ± 1,34 | 8,90 | | |
| Protein | [g/l] | 49,22 | ± 1,95 | 38,14 | ± 9,58 | 36,32 | ± 7,92 | 40,35 | ± 4,29 | 0,00 | | |
| Albumin | [g/l] | 30,22 | ± 4,37 | 24,40 | ± 7,42 | 22,14 | ± 6,03 | 25,28 | ± 1,94 | 18,70 | | |
| Thrombozyten | [10 ⁹ /l] | 356,80 | ± 81,37 | 300,00 | ± 76,44 | 286,00 | ± 66,04 | 326,25 | ± 59,60 | 295,00 | | |
| Quick | [%] | 107,60 | ± 8,99 | | | 92,00 | ± 11,38 | 96,67 | ± 5,13 | 58,00 | | |
| INR | | 0,96 | ± 0,06 | | | 1,06 | ± 0,08 | 1,03 | ± 0,04 | 1,38 | | |
| aptt | [sek] | 74,82 | ± 29,52 | | | 58,28 | ± 25,63 | 138,60 | ± 106,92 | 49,90 | | |
| Fibrinogen | [g/l] | 1,62 | ± 2,22 | | | 1,26 | ± 1,79 | 1,37 | ± 2,37 | 6,80 | | |
| *pO ₂ | [kPa] | 26,00 | ± 1,57 | 23,12 | ± 3,45 | 24,44 | ± 3,09 | 25,38 | ± 1,41 | 24,80 | ± 1,98 | 32,00 |
| *sO ₂ | [%] | 99,34 | ± 0,44 | 99,24 | ± 0,17 | 99,44 | ± 0,27 | 99,63 | ± 0,26 | 99,30 | ± 0,28 | 99,30 |
| *pCO ₂ | [kPa] | 4,86 | ± 1,29 | 5,66 | ± 1,07 | 4,90 | ± 0,46 | 5,23 | ± 0,64 | 4,65 | ± 0,65 | 8,88 |
| *pH | | 7,47 | ± 0,07 | 7,42 | ± 0,08 | 7,47 | ± 0,04 | 7,44 | ± 0,04 | 7,48 | ± 0,05 | 7,24 |
| *BE | [mmol/l] | 2,62 | ± 3,60 | 3,38 | ± 3,01 | 3,22 | ± 2,58 | 2,20 | ± 1,06 | 2,35 | ± 0,21 | 0,00 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| *HCO ₃ | [mmol/l] | 26,56 | ± 3,56 | 26,92 | ± 3,10 | 27,36 | ± 2,37 | 26,40 | ± 0,94 | 26,50 | ± 0,14 | 24,50 |
| *Laktat | [mmol/l] | 3,40 | ± 2,16 | 2,12 | ± 1,26 | 1,56 | ± 0,46 | 1,38 | ± 0,28 | 1,20 | ± 0,28 | 1,40 |
| *Glukose | [mmol/l] | 6,96 | ± 1,61 | 7,76 | ± 1,94 | 6,80 | ± 1,57 | 6,38 | ± 1,11 | 6,30 | ± 1,70 | 4,90 |
| *K ⁺ | [mmol/l] | 3,80 | ± 0,21 | 4,38 | ± 0,24 | 4,30 | ± 0,20 | 4,30 | ± 0,22 | 4,30 | ± 0,00 | 5,00 |
| *Na ⁺ | [mmol/l] | 136,80 | ± 0,84 | 136,60 | ± 1,14 | 137,20 | ± 2,17 | 136,75 | ± 1,50 | 137,00 | ± 2,83 | 141,00 |
| *Ca ²⁺ | [mmol/l] | 1,32 | ± 0,06 | 1,35 | ± 0,04 | 1,31 | ± 0,04 | 1,32 | ± 0,03 | 1,31 | ± 0,00 | 1,26 |
| *Cl ⁻ | [mmol/l] | 103,00 | ± 2,24 | 104,20 | ± 1,30 | 105,60 | ± 1,95 | 104,75 | ± 2,50 | 106,50 | ± 2,12 | 109,00 |

*arterielles Blut

Für den Vergleich der Ischämieparameter (art. Laktat, S100B, NSE, GFAB und MBP) zwischen der Gruppe B und C wurden die jeweiligen normierten Mittelwerte mit Standardfehlern ermittelt und graphisch gegenüber gestellt.

Arterielles Laktat:

Die Abbildung 19 zeigt zunächst einen kontinuierlichen Abfall bis auf 79% (B) bzw. 71% (C) des Ausgangswerts zu den Messzeitpunkten t4/t2b. Die Werte stiegen 24 Stunden nach Induktion der spinalen Ischämie (t5) im Mittel auf 152% (B) und 140% (C).

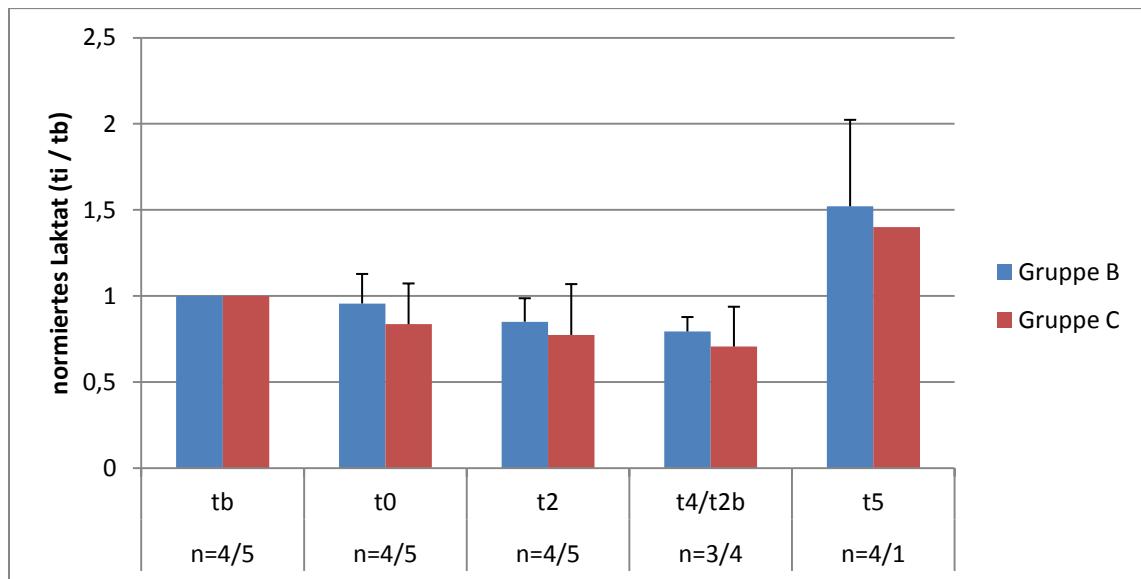


Abbildung 19: Normierte art. Laktat-Werte der Gruppen B und C

S100B:

Die S100B-Konzentrationen erreichten im Mittel in beiden Gruppen ihre Ausgangswerte zum Abnahmezeitpunkt t5 nicht. Von t0 bis t4/t2c bewegten sich die auf tb normierten Werte bei 0,38 ($\pm 0,14$) bis 0,52 ($\pm 0,2$) (B) und 0,39 ($\pm 0,2$) bis 0,5 ($\pm 0,28$) (C). Zum Abnahmezeitpunkt t5 stieg der normierte Wert in Gruppe B auf 0,88 ($\pm 0,38$), wohingegen in der Gruppe C eine weitere Senkung des normierten Wertes auf 0,11 zu verzeichnen war (Abb. 20).

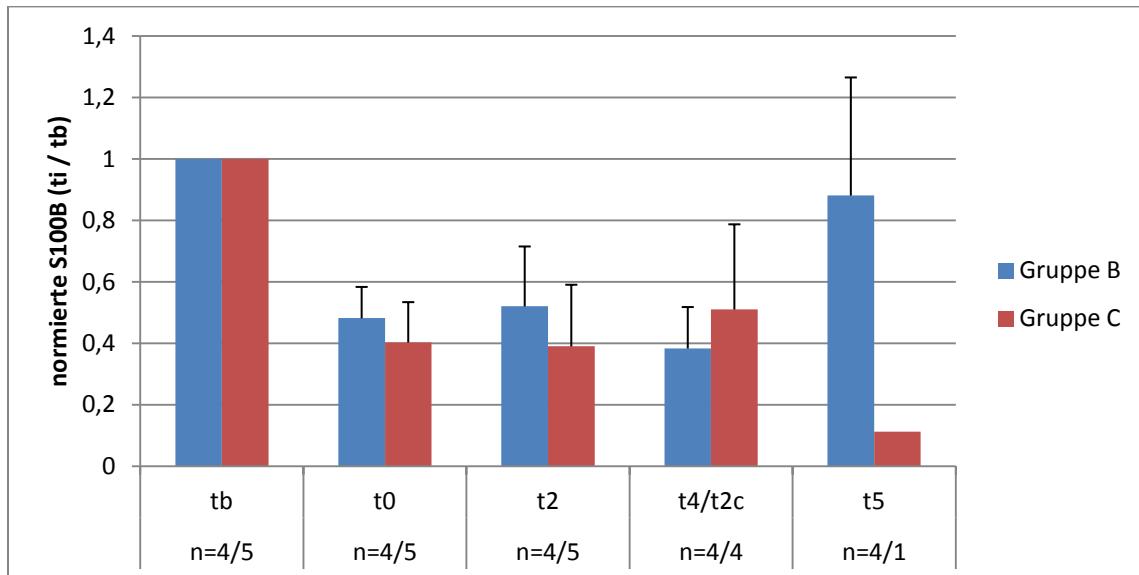


Abbildung 20: Normierte S100B-Werte der Gruppen B und C

NSE:

Die auf tb normierten NSE-Konzentrationen hielten sich bis zum Abnahmezeitpunkt t4/t2c auf 0,95 ($\pm 0,08$) bis 1,08 ($\pm 0,07$) (B) und 0,87 ($\pm 0,06$) bis 0,90 ($\pm 0,04$) (C), um bei t5 auf 0,65 ($\pm 0,07$) (B) und 0,69 (C) zu sinken (Abb. 21).

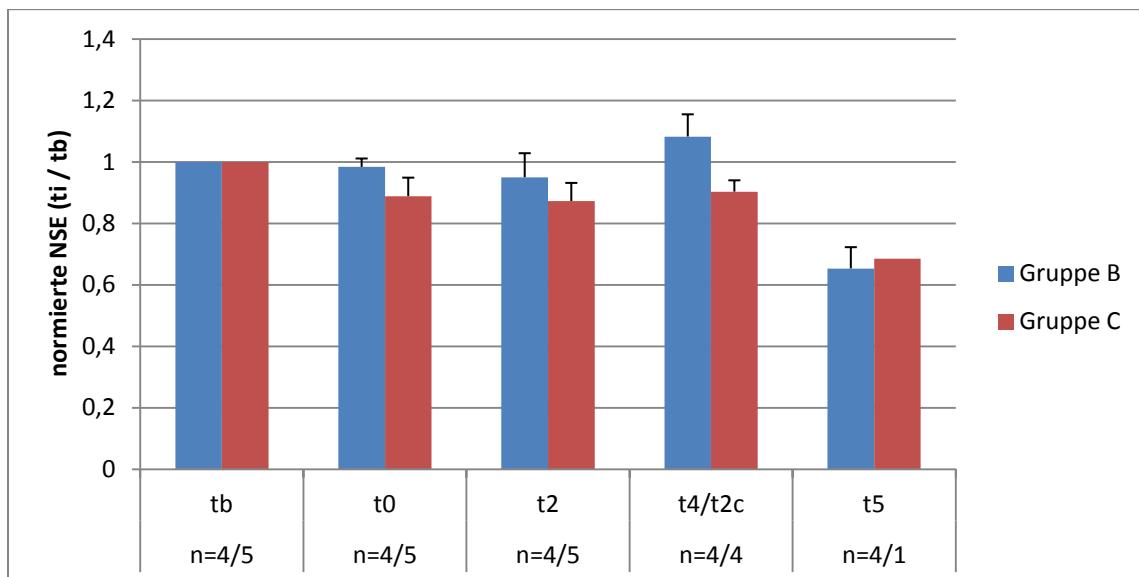


Abbildung 21: Normierte NSE-Werte der Gruppen B und C

GFAB:

In der Gruppe B nahmen die auf tb normierten GFAB-Konzentrationen im Mittel zunächst 1 ($\pm 0,21$) bis 1,39 ($\pm 0,31$) des Ausgangswerts tb an und stiegen zum Zeitpunkt t5 auf 1,81 ($\pm 0,21$).

In der Gruppe C war von tb bis t4/t2c ein konstanter Abfall bis auf 0,7 ($\pm 0,14$) zu erkennen. Der letzte Wert stieg wiederum auf 1,48 (Abb. 22).

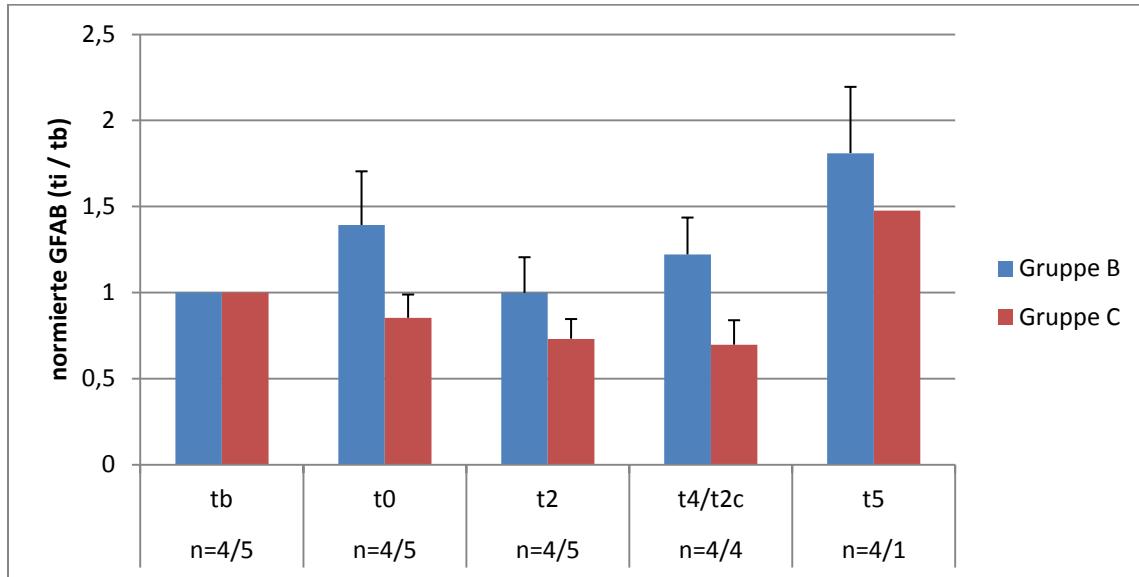


Abbildung 22: Normierte GFAB-Werte der Gruppen B und C

MBP:

Die auf tb normierten MBP-Konzentrationen nahmen in der Gruppe B bis zu dem Abnahmezeitpunkt t4/t2c zunächst um 0,05 bis 0,11 ab und stiegen bei t5 auf 1,16 ($\pm 0,05$). In der Gruppe C konnten stets höhere Werte bzgl. des Ausgangswerts gemessen werden. Nach einem Anstieg auf 1,16 ($\pm 0,09$) bei t0 fielen die normierten Werte leicht auf 1,1 ($\pm 0,11$) bei t4/t2c; bei t5 wurden 1,25 erreicht (Abb. 23).

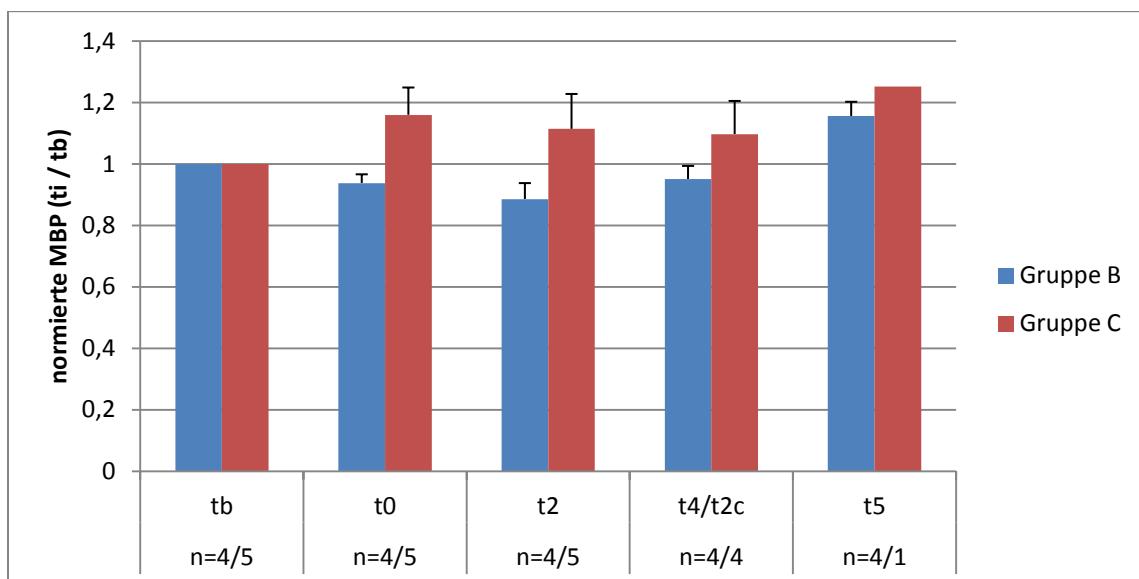


Abbildung 23: Normierte MBP-Werte der Gruppen B und C

4.3.2.2. Liquor

Die Liquorproben in der Gruppe A konnten bei A/5 und A/6 gewonnen werden. Diese fanden zu dem Abnahmezeitpunkt tb statt. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle Werte im Normbereich. Da keine weiteren Werte zu den übrigen Messzeitpunkten vorlagen, wurde hier auf die tabellarische Darstellung verzichtet.

Die Ergebnisse der Gruppen B und C sind in Tabelle 14 und 15 dargestellt. Diese fanden in der Gruppe B zu den Abnahmezeitpunkten tb, t2, t4 und t5 statt, in der Gruppe C zu den Abnahmezeitpunkten tb, t2b und t2c.

Tabelle 14: Liquorergebnisse der Gruppe B

| Gruppe B | Einheit | tb | t2 | t4 | t5 | | |
|------------------------|-----------------------|--------|---------|--------|--------|--------|-------------|
| Anzahl (n) | | 3 | 2 | 1-2 | 3 | | |
| Hb | [mmol/l] | 0,03 | ± 0,06 | 0,05 | ± 0,07 | 0,10 | 0,00 ± 0,00 |
| HKT | [l/l] | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | ± 0,00 | 0,01 | 0,01 ± 0,02 |
| Erythrozyten | [10 ¹² /l] | 0,02 | ± 0,00 | 0,03 | ± 0,02 | 0,12 | 0,04 ± 0,02 |
| MCV | [fL] | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| MCH | [amol/l] | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| MCHC | [mmol/l] | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| Leukozyten | [10 ⁹ /l] | 0,17 | ± 0,06 | 0,05 | ± 0,07 | 0,30 | 0,37 ± 0,40 |
| Lymphozyten | [10 ⁹ /l] | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| MXD | [10 ⁹ /l] | 0,07 | ± 0,06 | 0,00 | ± 0,00 | 0,30 | 0,30 ± 0,36 |
| Neutrophile | [10 ⁹ /l] | 0,10 | ± 0,00 | 0,05 | ± 0,07 | 0,00 | 0,07 ± 0,06 |
| Thrombozyten | [10 ⁹ /l] | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | 2,33 ± 2,08 |
| pO₂ | [kPa] | 25,20 | ± 1,85 | 23,55 | ± 1,20 | 23,90 | ± 0,14 |
| sO₂ | [%] | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| pCO₂ | [kPa] | 2,93 | ± 0,43 | 2,78 | ± 0,28 | 2,73 | ± 0,29 |
| pH | | 7,88 | ± 0,08 | 7,88 | ± 0,07 | 7,92 | ± 0,09 |
| BE | [mmol/l] | 13,50 | ± 11,84 | 18,00 | ± 3,11 | 21,55 | ± 4,45 |
| HCO₃ | [mmol/l] | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | ± 0,00 | 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| Laktat | [mmol/l] | 2,00 | ± 0,10 | 3,60 | ± 0,14 | 2,65 | ± 0,49 |
| Glukose | [mmol/l] | 2,80 | ± 0,17 | 4,75 | ± 0,35 | 5,15 | ± 1,34 |
| K⁺ | [mmol/l] | 2,93 | ± 0,12 | 4,00 | ± 0,14 | 3,55 | ± 0,78 |
| Na⁺ | [mmol/l] | 141,67 | ± 1,15 | 137,50 | ± 2,12 | 141,00 | ± 2,83 |
| Ca²⁺ | [mmol/l] | 0,94 | ± 0,01 | 0,99 | ± 0,06 | 1,00 | ± 0,11 |
| Cl⁻ | [mmol/l] | 115,67 | ± 1,15 | 111,00 | ± 4,24 | 110,00 | ± 9,90 |
| | | | | | | 116,33 | ± 4,16 |

Tabelle 15: Liquorergebnisse der Gruppe C

| Gruppe C | Einheit | tb | t2b | t2c | |
|------------------------|-----------------|-----------|-------------|------------|--------|
| Anzahl (n) | | 3 | 1 | 1 | |
| Hb | [mmol/l] | 0,13 | $\pm 0,12$ | 0,10 | 0,20 |
| HKT | [l/l] | 0,00 | $\pm 0,00$ | 0,00 | 0,00 |
| Erythrozyten | [$10^{12}/l$] | 0,02 | $\pm 0,00$ | 0,03 | 0,04 |
| MCV | [fL] | 0,00 | $\pm 0,00$ | 0,00 | 0,00 |
| MCH | [amol/l] | 0,00 | $\pm 0,00$ | 0,00 | 0,00 |
| MCHC | [mmol/l] | 0,00 | $\pm 0,00$ | 0,00 | 0,00 |
| Leukozyten | [$10^9/l$] | 0,37 | $\pm 0,40$ | 0,50 | 0,00 |
| Lymphozyten | [$10^9/l$] | 0,00 | $\pm 0,00$ | 0,00 | 0,00 |
| MXD | [$10^9/l$] | 0,30 | $\pm 0,36$ | 0,40 | 0,00 |
| Neutrophile | [$10^9/l$] | 0,07 | $\pm 0,06$ | 0,10 | 0,00 |
| Thrombozyten | [$10^9/l$] | 0,00 | $\pm 0,00$ | 0,00 | 4,00 |
| pO₂ | [kPa] | 24,63 | $\pm 1,25$ | 24,90 | 23,70 |
| sO₂ | [%] | 0,00 | $\pm 0,00$ | 0,00 | 0,00 |
| pCO₂ | [kPa] | 2,35 | $\pm 0,35$ | 3,88 | 2,03 |
| pH | | 8,01 | $\pm 0,07$ | 7,54 | 8,02 |
| BE | [mmol/l] | 7,10 | $\pm 12,30$ | 1,20 | 0,00 |
| HCO₃ | [mmol/l] | 0,00 | $\pm 0,00$ | 0,00 | 0,00 |
| Laktat | [mmol/l] | 2,27 | $\pm 0,74$ | 9,40 | 4,50 |
| Glukose | [mmol/l] | 4,03 | $\pm 0,57$ | 3,10 | 4,70 |
| K⁺ | [mmol/l] | 3,00 | $\pm 0,10$ | 7,30 | 4,00 |
| Na⁺ | [mmol/l] | 143,67 | $\pm 2,52$ | 138,00 | 145,00 |
| Ca²⁺ | [mmol/l] | 0,92 | $\pm 0,01$ | 1,12 | 0,90 |
| Cl⁻ | [mmol/l] | 115,33 | $\pm 4,04$ | 113,00 | 123,00 |

Die Liquorergebnisse der Ischämieparameter (Laktat, GFAB, S100B, NSE und MBP) sind in den Abbildungen 24-28 graphisch dargestellt. Um interindividuelle Unterschiede zu minimieren und beide Gruppen besser vergleichen zu können, sind alle Werte auf den Ausgangswert tb normiert worden.

Laktat:

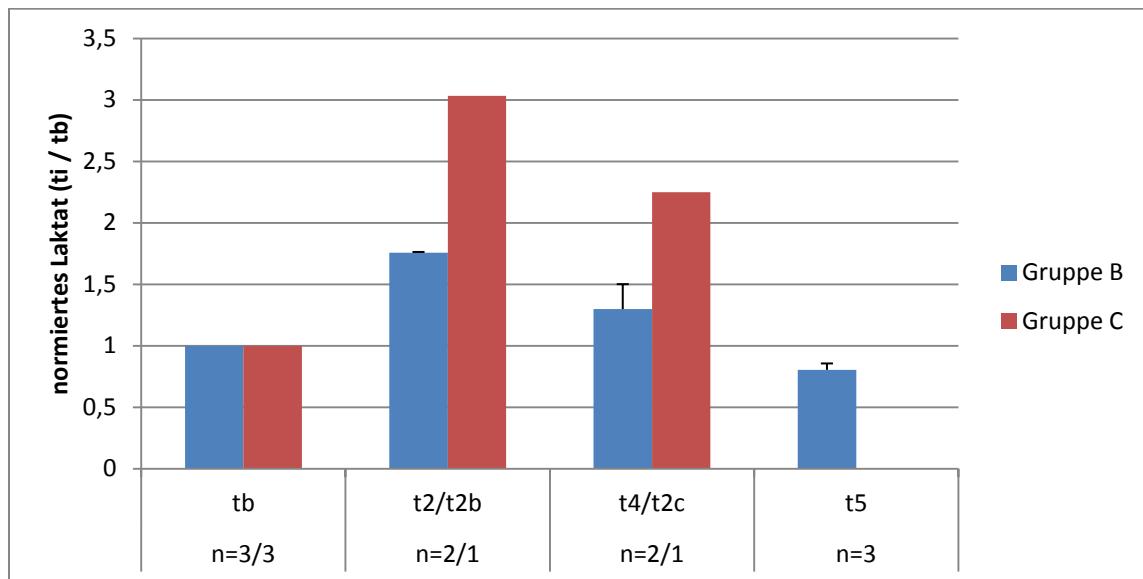


Abbildung 24: Normierte Laktat-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C

S100B:

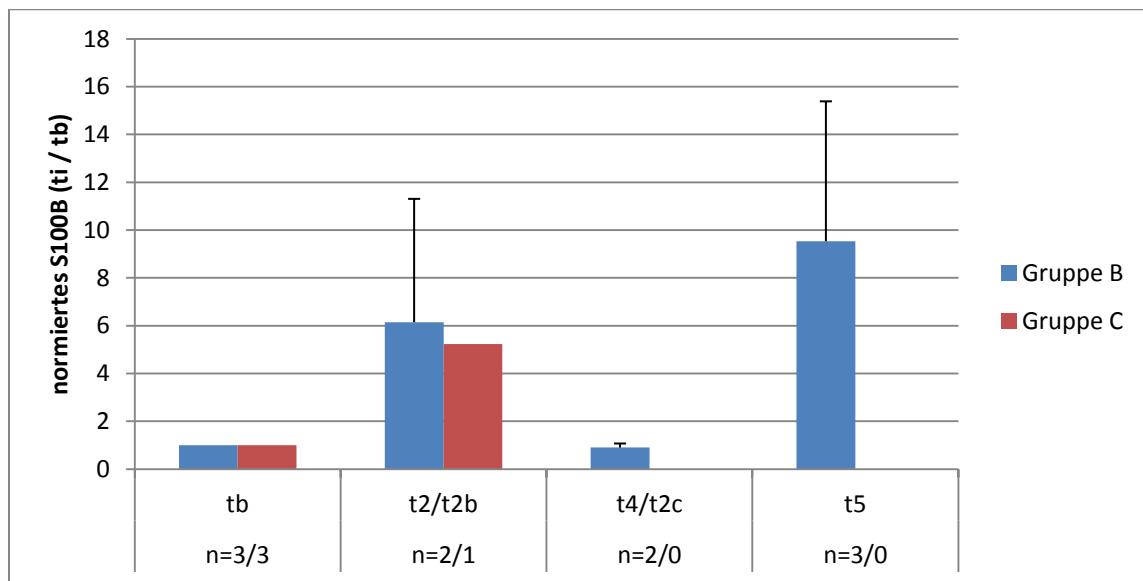


Abbildung 25: Normierte S100B-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C

NSE:

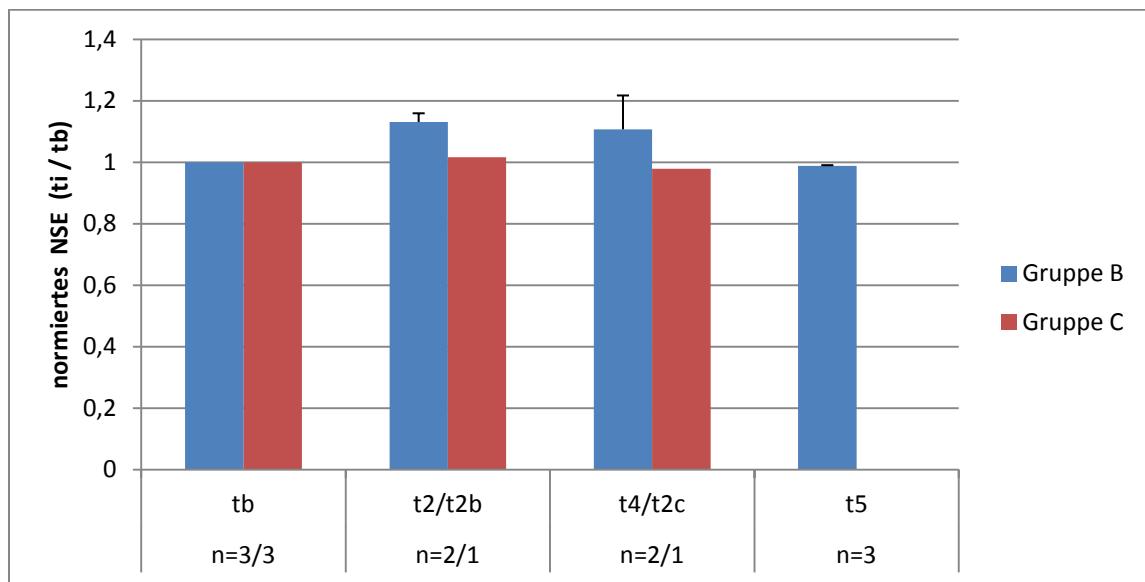


Abbildung 26: Normierte NSE-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C

GFAB:

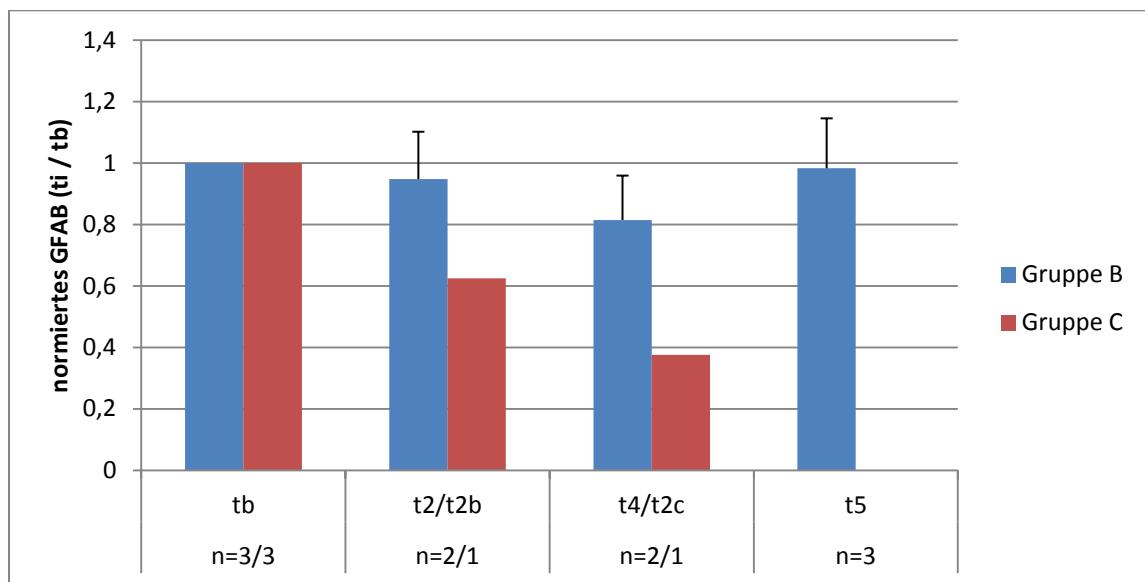


Abbildung 27: Normierte GFAB-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C

MBP:

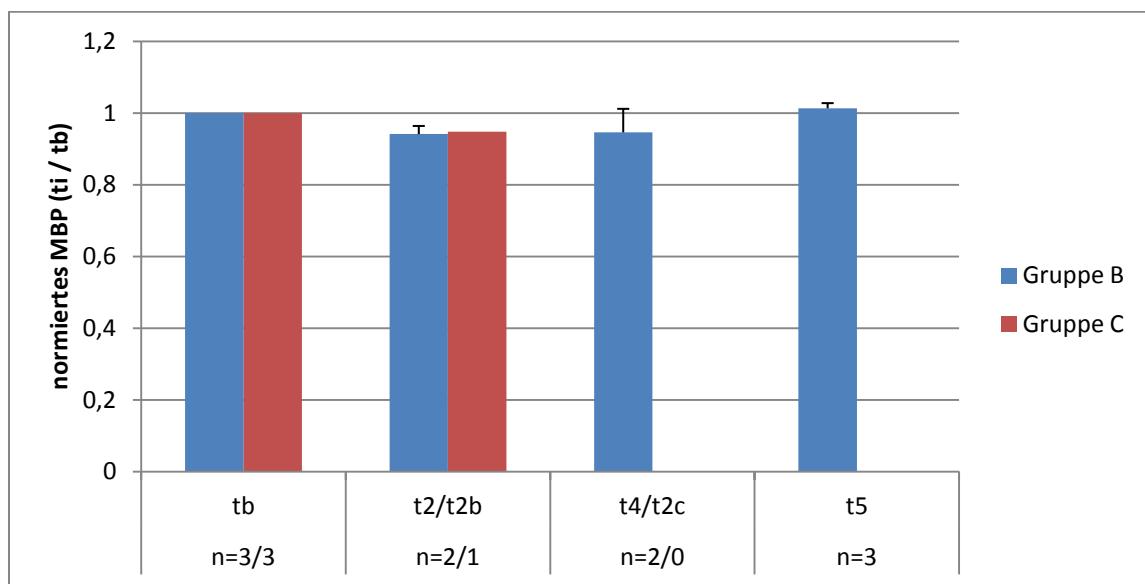


Abbildung 28: Normierte MBP-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C

4.3.2.3. Atemgase

Die Atemgasproben konnten in allen Gruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten entnommen werden. In der Abbildung 29 ist exemplarisch der Verlauf der tc-MEP-Amplituden und der Atemgaskonzentration von Hexan, Aceton und Pentan veranschaulicht. Der größte Anstieg in der ischämischen Phase konnte beim Aceton gesehen werden.

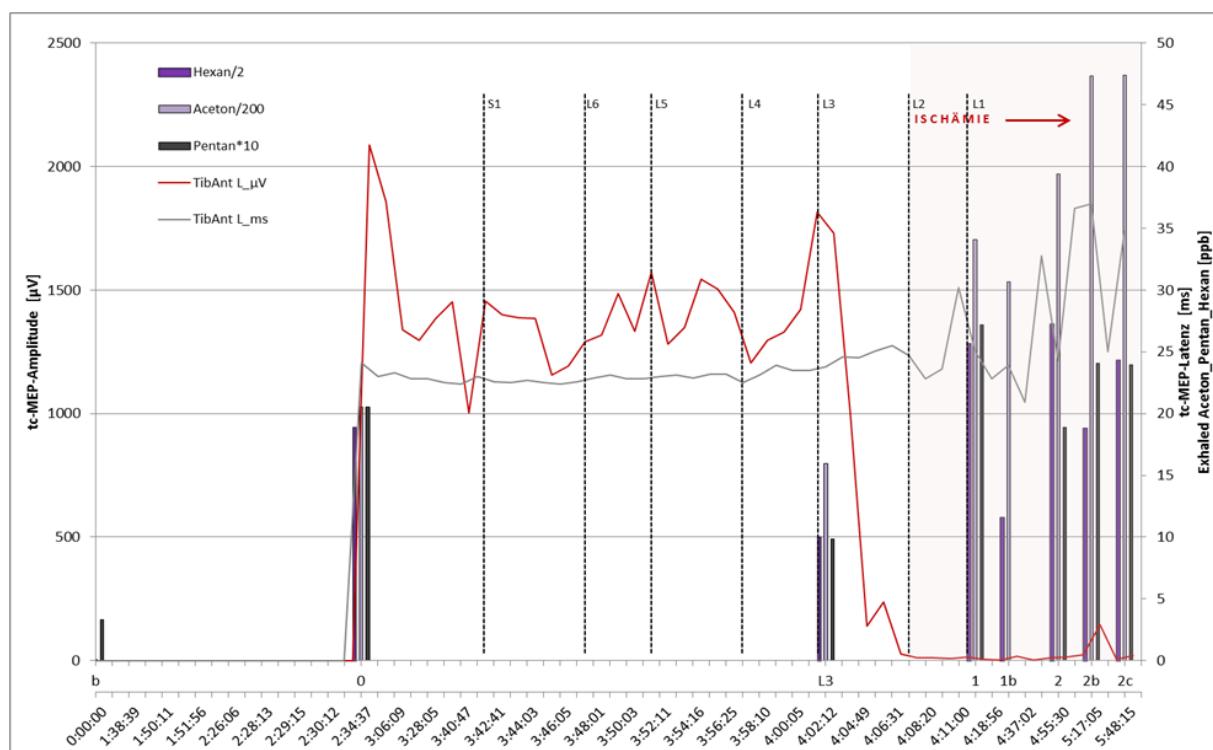


Abbildung 29: Exemplarischer Verlauf der tc-MEPs und der Atemgaskonzentration der Gruppe C

4.3.3. Tarlov-Score

Der Tarlov-Score wurde bei insgesamt 6 Versuchstieren der Gruppen B und C erhoben. Dieser nahm bei B/2, B/3 und B/4 Werte von 2, 3 und 2 an, mit einem Mittelwert und Standardfehler von 2,33 ($\pm 0,33$). Bei C/2, C/3 und C/4 ergab der Score 2, 0 und 0 mit einem Mittelwert und Standardfehler von 0,67 ($\pm 0,67$) wie in der Abbildung 30 dargestellt.

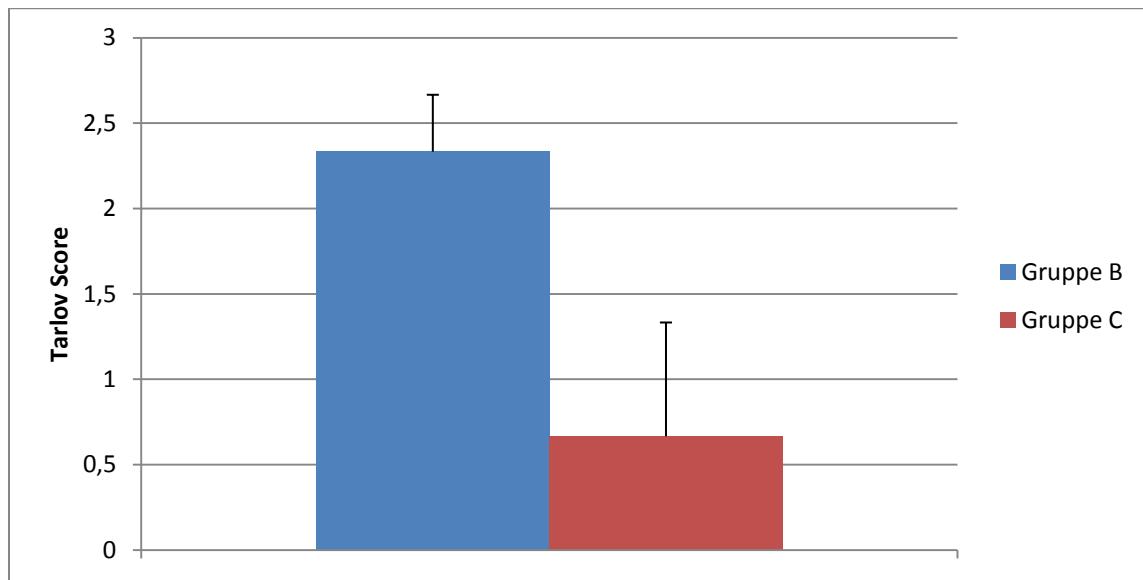


Abbildung 30: Erhobener Tarlov Score der Gruppen B und C 24 Stunden nach Induktion der Ischämie

4.3.4. Histologie

Die histologischen Rückenmarkspräparate sind bei A/5 und A/6 der Gruppe A und jedem Versuchstier (Ausnahme C/1) der 24 Stunden-Versuche (Gruppe B und C) angefertigt worden und waren jeweils für die Auszählung der Nervenzellen verwertbar. In den verschiedenen Gruppen zeigten sich hinsichtlich des Anteils veränderter Motoneuronen unterschiedliche Ergebnisse.

Gruppe A:

In den angefertigten Rückenmarkspräparaten von A/5 und A/6 wurden in keinem Segment veränderte Motoneurone im Sinne einer Apoptose oder Nekrose histologisch nachgewiesen. Alle durch die Nissel-Färbung dargestellten Motoneurone in der grauen Substanz waren intakt und zeigten eine regelhafte Morphologie. Die Abbildung 31 veranschaulicht dieses Resultat exemplarisch durch die Aufnahmen eines RSs in 5-facher und 20-facher Vergrößerung.

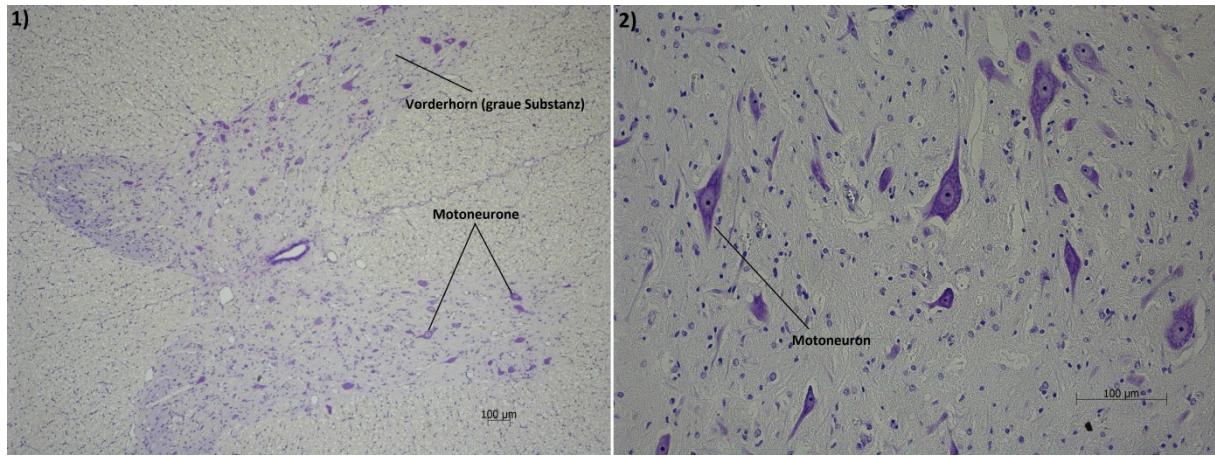


Abbildung 31: Nissel Färbung des vierten lumbalen Rückenmarkssegment mit intakten Motoneuronen exemplarisch für die Gruppe A; 1) 5-fache Vergrößerung, 2) 20-fache Vergrößerung

Gruppe B und C:

In den Abbildungen 32 und 33 sind die Mittelwerte der prozentualen Anteile der veränderten (apoptotischen/nekrotischen) Motoneuronen bezüglich der gesamten Motoneuronen (verändert und gesund) in den jeweiligen Vorderhörnern des RSs mit den Standardfehlern graphisch dargestellt. Dabei sind vor allem erhöhte Anteile in den lumbalen und sakralen Rückenmarkssegmenten zu sehen. In der Gruppe C, die eine schlechtere neurologische Klinik postoperativ zeigte, wurden spinale Schäden in jedem Rückenmarkssegment verifiziert. Dabei ergaben sich Werte von 30 bis 100% in den lumbosakralen und 15 bis 20% in den thorakalen RSs. Im Vergleich dazu wurden in der Gruppe B im lumbosakralen Bereich maximal Werte von 13,3% bzw. 1,35% in dem Th5-Segment erreicht, welches den Unterschied der beiden Gruppen B und C bezüglich der Verteilung der histologischen Schäden aufzeigt. Alle hierbei nachgewiesenen Nekrosen lagen in der grauen Substanz im anatomischen Versorgungsgebiet der A. spinalis anterior.

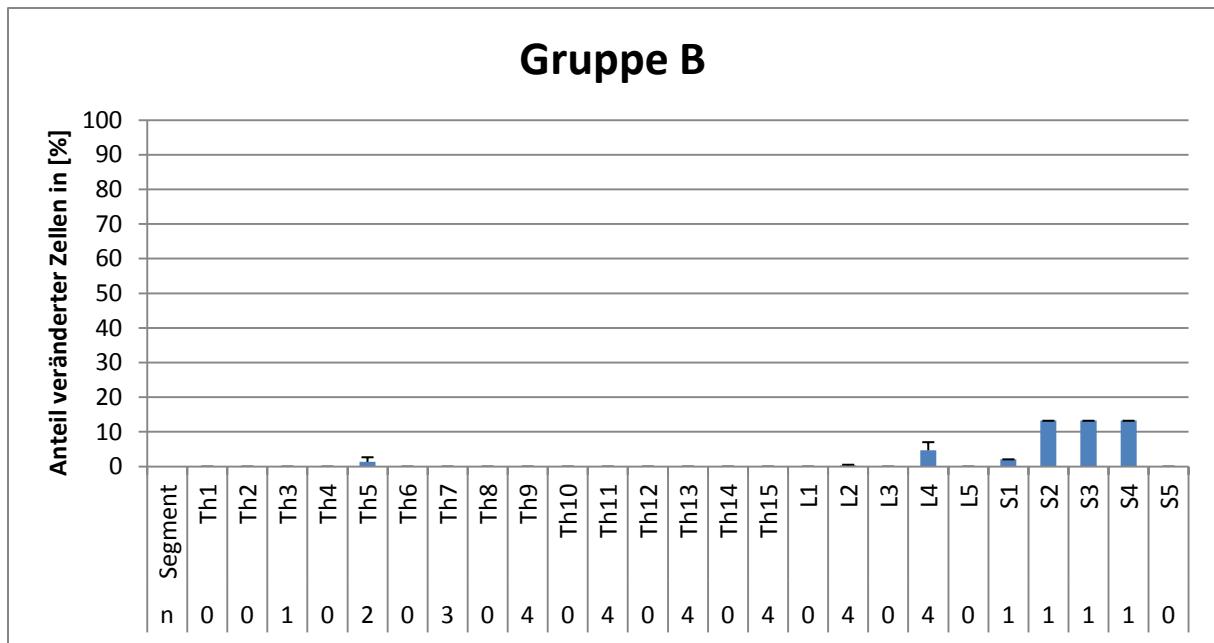


Abbildung 32: Anteil veränderter Motoneurone in % mit SEM der Gruppe B

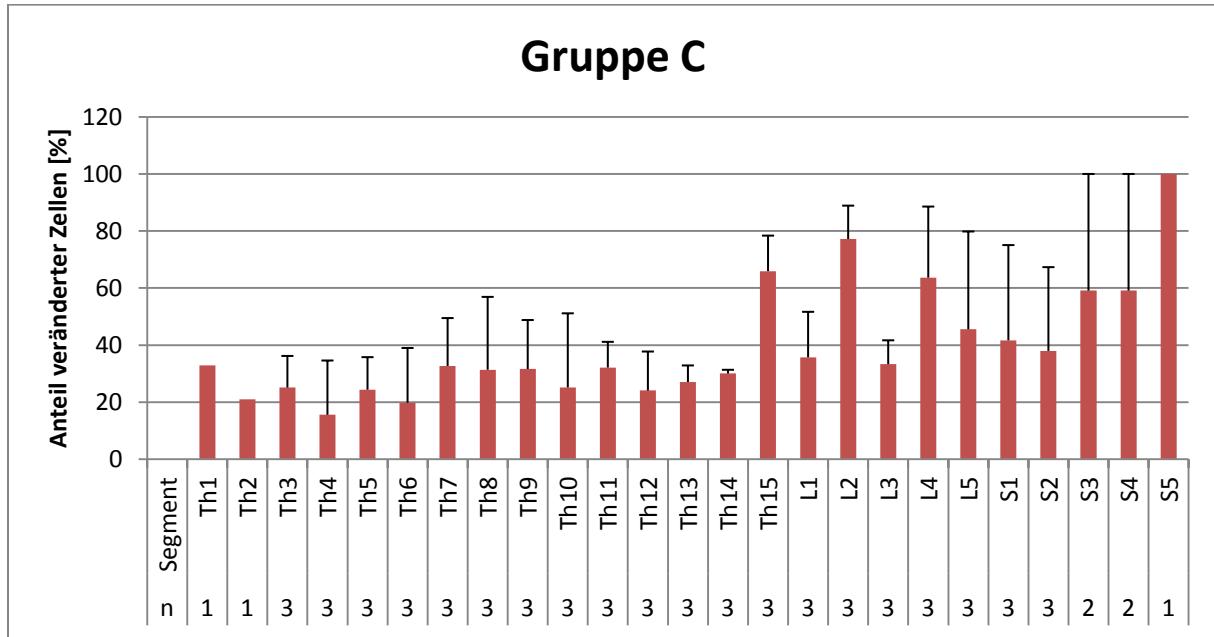


Abbildung 33: Anteil veränderter Motoneurone in % mit SEM der Gruppe C

In Abbildung 34 sind die nekrotisch veränderten Motoneurone beispielhaft für die Gruppe C veranschaulicht, mit einer 10-fachen und 20-fachen Vergrößerung.

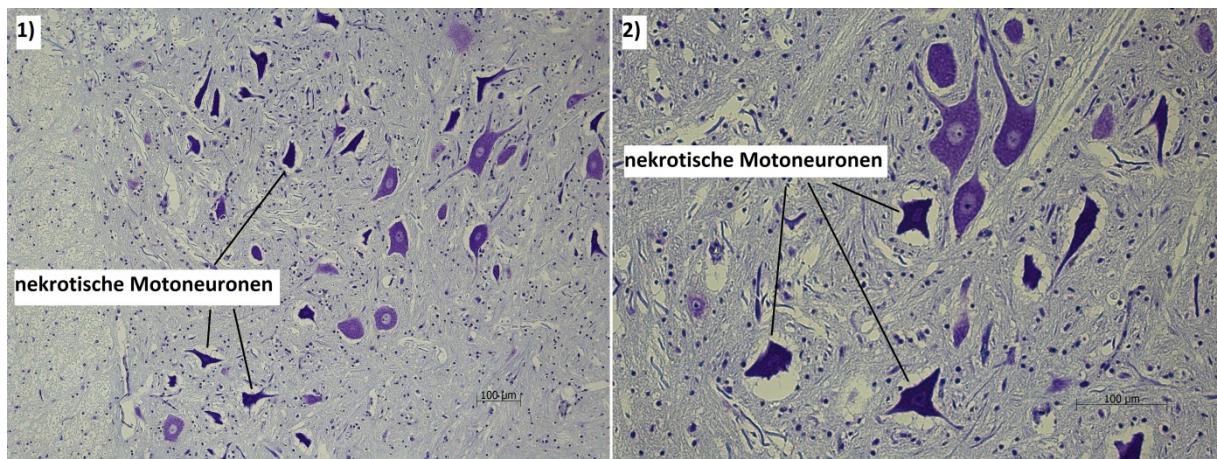


Abbildung 34: Exemplarische Nissel Färbung des dritten lumbalen Rückenmarkssegment aus der Gruppe C mit nekrotisch veränderten Motoneuronen; 1) 10-fache Vergrößerung, 2) 20-fache Vergrößerung

4.3.5. Radiologie

Die radiologische Untersuchung mittels MRT wurde an 5 Versuchstieren (B/2, B/3, B/4, C/2 und C/5) zum Messzeitpunkt t5 und an 4 Versuchstieren der Gruppe C (C/2 bis C/5) zum Messzeitpunkt tb durchgeführt. Die Auswertungen der jeweiligen Schichtaufnahmen waren in allen Sequenzen und bei den gesamten Versuchen unbrauchbar und nicht zu interpretieren. Die angiographischen Bilder des Versuchstiers C/2 sind in der Abbildung 35 dargestellt. Beim Vergleich des präoperativen (links) mit dem postoperativen Bild (rechts) zeigt sich, dass die Segmentarterien im linken Bild noch vollständig darstellen lassen und postoperativ nicht mehr zu erkennen sind.

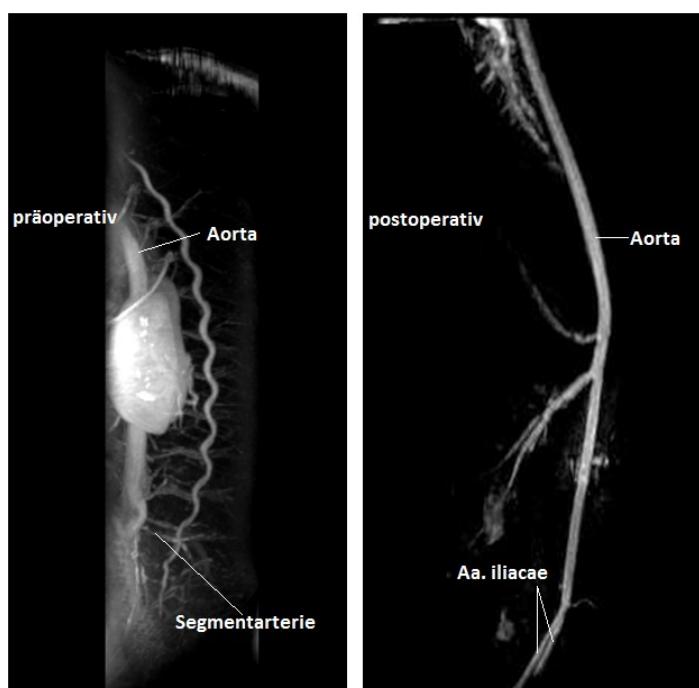


Abbildung 35: Prä- (li) und postoperative (re) MRA der rückenmarksversorgenden Gefäße

5. DISKUSSION

Die offen chirurgische Therapie der TAAAs ist auch in der heutigen Zeit mit einer Vielzahl von Komplikationen behaftet (Omura und Okita 2012; Coselli et al. 2000; Cox et al. 1992). Eine der weitreichendsten und verheerendsten Komplikation stellt dabei die Paraplegie dar (Coselli et al. 2000; Cox et al. 1992; Omura und Okita 2012; Crawford 1988), die mit einer erniedrigten Langzeitüberlebensrate assoziiert ist (Svensson et al. 1993) und massive Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten bedeutet (Coroneos et al. 2009). Trotz intraoperativer Anwendung modernster Strategien der Neuroprotektion, die die aktuellen Kenntnisse der Pathophysiologie berücksichtigen, ist es nicht gelungen, die Paraplegie konsequent zu verhindern. Ein weiter Durchmesser des Aneurysmas, hohes Alter des Patienten, renale Insuffizienz, Crawford-Typ-II-Aneurysmen (Safi et al. 1998; Griep et al. 1998) und eine verlängerte Abklemmzeit (Acher und Wynn 2009; Coselli et al. 2002) scheinen diese Komplikation zu begünstigen.

Tiermodell

In unserer tierexperimentellen Studie wurde das Schwein (Landschwein) als Versuchstier verwendet. Dieses dient in der derzeitigen experimentellen chirurgischen Forschung der TAAAs als weit verbreitetes Tiermodell, da es sich sowohl in der Anatomie als auch in der Physiologie dem Menschen gleicht (Strauch et al. 2007; Strauch et al. 2003; Haan et al. 1999). Gewonnene Ergebnisse haben somit eine hohe Aussagekraft und können besser auf den Menschen übertragen bzw. angewandt werden.

Während dieser Studie wurden ausschließlich Materialien verwendet, die auch in der modernen Medizin zur Therapie der TAAAs benutzt werden. Das gesamte Operationssetting ist den heutigen Vorstellungen der aktuellen Versorgung dieser Aortenpathologie angepasst. Der operative Zugangsweg (zur Darstellung der Aorta) wurde in allen Versuchstieren (Gruppen A, B und C) jeweils durch einen Zwei-Höhlen-Eingriff durchgeführt und richtete sich damit nach der konventionellen Vorgehensweise der Aneurysmaausschaltung. Im abdominalen Bereich gelang der Zugang zur Bauchschlagader von retroperitoneal; durch die Thorakotomie verbunden mit der partiellen Durchtrennung des Zwerchfells ist die thorakale Aorta dargestellt worden (Selle et al. 1979; Okita et al. 2012). Die A. sacralis mediana und die lumbalen sowie thorakalen Segmentarterien konnten identifiziert und durch temporäre Gefäßklemmchen (Gruppe A und B) bzw. dauerhafte Ligaturen (Gruppe C) während der Abklemmphase in kaudo-kranialer Richtung suffizient verschlossen werden. Auf die Anwendung potenziell neuro-protectiver Strategien, die einen Einfluss auf die Entwicklung einer spinalen Ischämie bzw. auf die Entstehung eines irreversiblen Untergangs motorischer Zellen haben (Juvonen et al. 2002), wurde verzichtet, um einen Rückenmarksschaden mit Hilfe dieser

Operation zu erzeugen. Einflussgrößen wie die Kreislaufparameter und die Temperatur der Versuchstiere, die sich auf den spinalen Blutfluss (Juvonen et al. 2002; Shiiya et al. 2009; Gharagozloo et al. 1996) bzw. auf den Metabolismus der Neuronen im Rückenmark auswirken (Juvonen et al. 2002; Michenfelder und Milde 1992; Kouchoukos et al. 2001; Strauch et al. 2004), wurden innerhalb und zwischen den Gruppen standardisiert, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse (tc-MEPs, Tarlov-Score, MRT und Histologie) zu erlangen.

Neuromonitoring durch motorisch evozierte Potenziale

Bei der konventionellen operativen Ausschaltung der TAAAs wird die Aorta proximal und distal des Aneurysmas abgeklemmt und ersetzt („Clamp and Repair“-Technik) (Selle et al. 1979). Bei diesem Vorgang kommt es zur Reduzierung des SCPPs mit konsekutiver Abnahme des SCBFs (Gharagozloo et al. 1996), sodass ein ischämischer Zustand der Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks verursacht wird (spinale Ischämie) (Acher und Wynn 2009; Svensson et al. 1986). Die irreversible Schädigung der Motoneurone führt postoperativ zur Entwicklung einer Paraplegie/Paraparesie (Juvonen et al. 2002), die mit einer erhöhten Mortalität (Svensson et al. 1993) und erheblichen Verlust der Lebensqualität der Patienten verbunden ist (Coroneos et al. 2009). Die Dauer der Abklemmung stellt damit einen wesentlichen Prädiktor für das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei der offen chirurgischen Therapie der TAAAs dar (Svensson et al. 1993).

Um den kritischen (ischämischen) Zustand des Rückenmarks intraoperativ zu erkennen, werden heutzutage transkranial motorisch evozierte Potenziale in Form eines Neuromonitorings erfasst und kommen als neuroprotektives Verfahren zur Anwendung (Juvonen et al. 2002; van Dongen et al. 2001; Haan et al. 1998). Diese sind in der Lage direkt eine spinale Malperfusion zu detektieren (Weigang et al. 2005; Haan et al. 1998). Es werden zentral motorische Areale des Gehirns durch Stromimpulse stimuliert, die peripher (distal der zu vermutenden Rückenmarksschädigung) über den Muskel abgeleitet werden (Haan et al. 1997). Die dabei generierten Potenziale sind durch ihre Latenzen und Amplituden charakterisiert und können den aktuellen Zustand des Rückenmarks wiedergeben (Jacobs et al. 2007).

Abfall der tc-MEPs

Nach Etablierung der korrekten Position der Stimulationsschrauben am ersten Tier dieser Studie wurden bei allen nachfolgenden Versuchstieren die tc-MEPs erfolgreich erfasst. Während der Abklemmphase zeigte sich in allen Versuchstieren ein Abfall der tc-MEP-Amplituden in der linken unteren Extremität unter 25% des Baseline-Wertes, wodurch die spinale Ischämie detektiert worden ist.

Ob und inwieweit die detektierte spinale Ischämie tatsächlich zu einem irreversiblen Schaden der Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks führt, hängt stark von verschiedenen Faktoren bzw. Einflussgrößen ab. Das Risiko eines postoperativen neurologischen Schadens wird in der Aorten chirurgie maßgeblich durch den spinalen Blutfluss, die postischämische Reperfusion und den neuronalen Metabolismus bedingt (Gharagozloo et al. 1996).

Spinaler Blutfluss

Lips et al. (Lips et al. 2002b) erzeugten einen Verlust der tc-MEP-Amplituden in der gleichen Größenordnung bei tierexperimentellen Eingriffen am Schwein. Dabei wurde dieselbe Technik bezüglich der segmentalen Abklemmung (Verschluss lumbaler und thorakaler Segmentarterien der Aorta) benutzt (Lips et al. 2002b). Die gleichzeitige Anwendung der Laser-Doppler Methode während dieser Abklemmphase konnte eine Minderung des SCBFs in den jeweiligen Rückenmarkssegmenten nachweisen (Lips et al. 2002a). Auch Etz et al. (Etz et al. 2007) zeigten den Verlust des SCPPs beim Verschluss segmentaler Arterien. Um eine Rückenmarksischämie zu verhindern, wurde eine selektive Perfusion lumbaler Segmentarterien durchgeführt, die eine spinale Blutfluss-Steigerung zur Folge hatte. Diese Studie unterstreicht damit die Wichtigkeit der segmentalen Versorgung des Rückenmarks über die Aorta (Meylaerts et al. 2000). Kawaharada et al. (Kawaharada et al. 2010) konnten während der Therapie des TAAAs ebenfalls durch den Gebrauch der selektiven Perfusion von kritischen Interkostalarterien den SCBF anheben und damit die Inzidenz neurologischer Komplikationen senken. Eine wesentliche Abnahme der Rückenmarks-Durchblutung hatte den rapiden Verlust der tc-MEPs zur Folge, die sehr früh einen spinalen ischämischen Prozess anzeigen (Lips et al. 2002a).

Da in der Gruppe B unserer Experimente eine reversible und zeitbegrenzte Abklemmung der Segmentarterien durchgeführt worden ist, kam es nach dem Öffnen der Gefäßklemmchen zum prompten Wiederanstieg der tc-MEP-Signale auf das ursprünglich ermittelte Niveau, welches für eine sofortige Reperfusion bzw. einen sofortigen Anstieg des SCBFs spricht (Lips et al. 2002a). Bei der dauerhaften Unterbindung der thorakolumbalen Äste der Gruppe C konnte die Wiederkehr der Neuromonitoring-Signale nicht beobachtet werden; hier ist ein fortlaufender ischämischer Prozess des Rückenmarks zu vermuten.

Bei dem Versuch über die segmentale Abklemmung eine Reduzierung des SCBFs zu generieren sollten die anatomischen Besonderheiten der spinalen Blutversorgung der Tiere beachtet werden (Haan et al. 1999; Strauch et al. 2003). Diese verfügen über ein ausgeprägtes Kollateralsystem mit kräftigen Gefäßen, wie der A. thoracica interna, A. subclavia, A. subscapularis und A. sacralis mediana (Etz et al. 2007), die den SCBF unterstützen und ischämischen Prozessen entgegenwirken könnten (Strauch et al. 2007; Strauch et al. 2003). Strauch et al. (Strauch et al. 2003) führten ebenfalls eine

Abklemmung segmentaler lumbaler und thorakaler Arterien in einem porcinen Tierexperiment durch, wobei in einer Gruppe zusätzlich die A. sacralis mediana und in der anderen beide Aa. subclaviae unterbunden worden sind. In beiden Fällen zeigte sich, dass die zuvor benötigte Anzahl ($5,8 \pm 0,9$ bei kaudokranialer Abklemmung und $12,8 \pm 0,8$ bei kraniokaudaler Abklemmung) an unterbundenen Segmentarterien für den Verlust der tc-MEP-Amplituden gesenkt werden konnte. Da diese Anzahl beim Verschluss der A. sacralis mediana sogar fast um die Hälfte reduziert wurde ($3,5 \pm 0,6$ bzw. $4,3 \pm 0,5$), konnte der Einfluss und die Wichtigkeit dieser Arterie, die einen Gefäßast an das Rückenmark im Verlauf abgibt, für den SCBF gezeigt werden (Strauch et al. 2003). Da das Neuromonitoring eine zuverlässige Methode ist, kritische Zustände des Rückenmarks zu detektieren (Jacobs und Mess 2003; Jacobs et al. 2002) und die wichtigen segmentalen Äste der Aorta für die spinale Blutversorgung zu identifizieren (Haan et al. 1997), kann auch bei der alleinigen segmentalen Abklemmung mindestens von einem temporären Verlust des SCBFs ausgegangen werden, der durch den Verlust der tc-MEP-Amplituden bestätigt wurde (Strauch et al. 2003). Lips et al. (Lips et al. 2002b) konnten ebenfalls durch reines segmentales Abklemmen, ohne den Kollateralkreislauf der Versuchstiere zu beeinträchtigen, einen Abfall der tc-MEPs zeigen und den neurologischen Schaden durch teils massive Infarkte im Vorderhorn des Rückenmarks nachweisen.

Es ist davon auszugehen, dass der kollaterale Blutfluss der Versuchstiere in unserer Studie nicht dazu ausreichte während der Abklemmphase einen adäquaten SCBF aufrecht zu erhalten, der im hohen Maße einer spinalen Ischämie entgegen wirkte. Der massive Verlust von tc-MEP-Amplituden in allen Versuchstieren distal der zu erwartenden Rückenmarksschädigung spricht zusammen mit der gleichzeitigen Unterbindung der A. sacralis mediana und der Anzahl der abgeklemmten Segmentarterien (A: 11 ± 4 ; B: 11 ± 4 ; C: 10 ± 4) gegen einen solchen protektiven Effekt des arteriellen Kollateralkreislaufs auf die spinale Integrität.

Die Differenz zwischen dem MDAP und dem CSFP stellt den SCPP dar, der maßgeblich entscheidend für die spinale Blutversorgung ist (Wada et al. 2001). Der MDAP wird wiederum durch den mittleren arteriellen Blutdruck (mean arterial pressure, MAP) bestimmt, der fortlaufend in unserer Studie bei den Versuchstieren gemessen wurde. Aus einer Minderung des MAP resultiert also ein geringerer SCPP, der mit einer Reduzierung des SCBFs einhergeht.

Die temporäre Abklemmung der Aorta während des konventionellen Aortenersatzes eines TAAAs hat eine distale Hypotension zur Folge, die einen Abfall des SCPPs bzw. SCBFs bedingt und damit die spinale Ischämie fördert (Gharagozloo et al. 1996; Shiya et al. 2009). Um dem Abfall des distalen Drucks entgegenzuwirken, wurde die Strategie der distalen aortalen Perfusion entwickelt (Juvonen et al. 2002). Elmore et al. (Elmore et al. 1992) konnten nach Abklemmung der thorakalen Aorta durch

ein aortofemorales Shuntverfahren den Blutfluss in der grauen Substanz des Rückenmarks erhöhen und dadurch das Auftreten von neurologischen Folgeschäden minimieren.

Heutzutage findet während der operativen Eingriffe an der thorakoabdominellen Aorta die Aufzeichnung von motorisch evozierten Potenzialen statt, um kritische (ischämische) Zustände des Rückenmarks frühzeitig zu detektieren (Haan et al. 1997; Juvonen et al. 2002; Jacobs et al. 2002). Fallen die Amplituden der generierten Potenziale in einer bestimmten Zeit unter vorher festgelegte Grenzwerte, so kann das operierende Team adäquate Maßnahmen ergreifen, um diesen bedrohlichen Zustand zu verbessern (Haan et al. 1998). Einer dieser gegenregulatorischen Maßnahmen ist die Anhebung des MDAPs und des MAPs (Jacobs et al. 2006; Jacobs und Mess 2003), um einen ausreichenden SCBF zu erzielen (Acher und Wynn 2009). Die arterielle Hypotension kann unter den Umständen dieses operativen Vorgehens einen spinalen Rückenmarksschaden verursachen, sodass es bei der Therapie von extremer Wichtigkeit ist die Blutdrücke auf einen konstanten adäquaten Level zu halten. Auch in der postoperativen Phase sollte diese Strategie weiter verfolgt werden (Jacobs und Mess 2003; Jacobs et al. 2006). Jacobs und Mess (Jacobs und Mess 2003) zeigten, dass die tc-MEPs am Ende der Operation zusätzliche Informationen über die nötige Höhe des MAPs geben, um eine adäquate spinale Perfusion zu ermöglichen. Um einen standardisierten Versuchsablauf durchzuführen und dabei die Einflüsse des MAPs auf die SCBF bzw. auf die potenzielle Entwicklung einer spinalen Ischämie zu minimieren, wurde der Blutdruck bei all unseren Versuchstieren während der Operation konstant bei 70 mmHg gehalten. In der Gruppe B ergaben sich zu den definierten Messzeitpunkten MAPs zwischen $65 \pm 4,24$ mmHg und $78,67 \pm 8,5$ mmHg, wohingegen in der Gruppe C Werte zwischen $65,75 \pm 13,23$ mmHg und $77,00 \pm 23,27$ mmHg ermittelt worden sind. Im Vergleich bewegten sich die MAPs der beiden Gruppen damit auf einem vergleichbaren Niveau.

Lips et al. (Lips et al. 2002b) registrierten in ihrer tierexperimentellen Studie MAPs von 83 ± 5 mmHg und konnten bei diesen Versuchstieren, bei denen der tc-MEP-Amplituden-Verlust 60 min lang dauerte und durch segmentales Abklemmen erzeugt wurde, Infarkte in der histologischen Untersuchung des Rückenmarks nachweisen. Folglich konnten die MAPs in dieser Höhe den SCBF nicht ausreichend verbessern bzw. beeinflussen, um das Rückenmark vor einer ischämischen Entwicklung zu schützen. Da die Tiere in unserer Studie Werte der MAPs in gleicher Größenordnung zeigten und die Ischämiezeiten der Gruppe B mit denen der Studie von Lips et al. (Lips et al. 2002b) vergleichbar waren bzw. in der Gruppe C dauerhafte Ligaturen erfolgten, ist bei unseren Versuchen von einem sehr marginalem Einfluss des MAPs hinsichtlich der Entstehung einer spinalen Ischämie während des operativen Prozesses auszugehen. Die Versuchstiere sind damit unter standardisierten

Bedingungen operiert worden, sodass weder positive noch negative Effekte seitens der MAPs auf das neurologische Outcome und die Messung der tc-MEPs zu erwarten waren.

Die Ausprägung eines irreversiblen neuronalen Schadens hängt stark von der Dauer der Ischämie und damit von der Dauer des verminderten SCBF ab. In den 24 Stunden-Versuchen wurde die Abklemmung der thorako-lumbalen Segmentarterien in der Gruppe B temporär mit einer durchschnittlichen Ischämiezeit von 73,5 min ($\pm 22,7$ min) durchgeführt, wohingegen in der Gruppe C eine dauerhafte Ligatur ohne Reperfusionsphase stattfand. In beiden Gruppen konnten histologisch geschädigte Motoneuronen in dem Vorderhorn des Rückenmarks mit Hilfe der Nissel-Färbung nachgewiesen werden. Der Anteil der geschädigten Motoneurone war in den Rückenmarkssegmenten der Gruppe C von größerem Ausmaß.

Innerhalb der Gruppe B konnte keine Korrelation zwischen der Ischämiezeit und dem Ausmaß des histologischen Schadens gesehen werden. Der größte Anteil geschädigter Motoneurone wurde beim Versuchstier B/2 gefunden, welches eine spinale Ischämiezeit von 66 min gehabt hat. Im Gegensatz dazu hat sich bei dem Tier B/4 (Ischämiezeit von 104 min) kein histologisch nachweisbarer Schaden des Rückenmarks gezeigt, obwohl hier eine größere Ausprägung des Schadens zu erwarten gewesen wäre (Lips et al. 2002b). Das Ergebnis des Versuchstiers B/2 bestätigt jedoch die Annahme, dass die Methode der temporären segmentalen Abklemmung der thorakalen bzw. lumbalen Arterien zu einer Reduzierung des SCBFs geführt haben muss und eine spinale Ischämie generieren kann, die mittels tc-MEPs detektiert worden ist. Die Dauer der spinalen Ischämie von 66 min hat in diesem Fall ausgereicht einen irreversiblen neuronalen Schaden entstehen zu lassen, der histologisch verifiziert werden konnte. Lips et al. (Lips et al. 2002b) konnten in ihrer Studie ebenfalls zeigen, dass ein Verlust der tc-MEPs von mehr als einer Stunde beständig zu einer Paraplegie der Tiere führte und mit massiven Infarkten des Rückenmarks assoziiert war. Da es bei unseren übrigen Versuchstieren der Gruppe B keine nennenswerten Diskrepanzen im Versuchsablauf gab, ist anzunehmen, dass sich der SCBF auch in diesen Tieren verminderte und mindestens eine spinale Ischämie provozierte. Inwieweit diese tatsächlich kritisch gewesen ist, konnte histologisch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Reperfusionschaden

Einige Arbeitsgruppen gehen davon aus, dass sich der spinale Schaden durch eine Ischämie erst im Verlauf in voller Ausprägung bildet und sich damit verzögert histologisch zeigt. Innerhalb der Reperfusionsphase steigt der SCBF 12-24 Stunden nach der spinalen Ischämie im Sinne einer Hyperämie in den geschädigten Arealen, die der Blut-Hirnschranke einen lokalen Schaden zufügt und pathophysiologisch an der Entstehung einer sekundären Verletzung des motorischen Rückenmarks beteiligt ist (Jacobs et al. 1992). Während der Reperfusion gelangt Sauerstoff zu den ischämisch

geschädigten Motoneuronen, wo es zu Superoxid-Radikalen verstoffwechselt wird und die Zell-DNA, die Membran-Integrität und Strukturmoleküle angreift (McCord 1985; Gharagozloo et al. 1996). Treten diese negativen Effekte der Reperfusion also verzögert (12-24 Stunden) nach der spinalen Ischämie auf, so könnten mögliche Schäden durch die Histologie bei den 24 Stunden-Versuchen unter Umständen nicht ausreichend erfasst werden.

Ab welcher Dauer genau eine durch das Neuromonitoring detektierte spinale Ischämie tatsächlich irreversible Folgen für die Motoneurone in Form von Infarkten hat bzw. wie lange eine spinale Ischämie ohne Folgeschäden des Rückenmarks anhalten kann, wurde durch diese Studie nicht eindeutig geklärt. Es lässt sich vermuten, dass sich die kritische Zeit unterhalb von 60 min befinden muss, da diese Dauer bereits in unserem Tiermodell mit dem histologischen Nachweis nekrotisierter Motoneuronen assoziiert war. Diese zeitliche Annahme wird durch andere Studien bestätigt. Hier wurden ebenfalls untergegangene motorische Neuronen nach einer spinalen Ischämie von 60 min nachgewiesen; eine Dauer unter 10 min war nicht mit neuronalen Schäden assoziiert (Lips et al. 2002b). In unserem tierexperimentellen Versuchen konnte der Zusammenhang zwischen der segmentalen Abklemmung der thorakolumbalen Arterien, dem Verlust der tc-MEP-Amplituden und dem Nachweis von nekrotisch veränderten Motoneuronen gezeigt werden. Dabei war eine dauerhafte Unterbindung der Segmentarterien mittels Ligaturen (Gruppe C) stets mit einem fortlaufenden Verlust der tc-MEPs verbunden, wobei sich gleichzeitig in diesen Versuchstieren Infarktareale des Rückenmarks darstellten. Die größten Schäden zeigten sich in den Gruppen B und C in den lumbo-sakralen Segmenten. Daher wird vermutet, dass die extensive segmentale Abklemmung über 60 min mit einer kritischen Reduzierung des SCBFs einhergeht und für irreversible Schäden im Rückenmark sorgt. Inwieweit sich die Ergebnisse der Histologie mit der postoperativen Klinik der Versuchstiere korreliert zeigt die Auswertung des Tarlov-Scores.

Es ergab sich ein mittlerer Tarlov-Score von 2,33 ($\pm 0,33$) in der Gruppe B. Die Versuchstiere B/2 und B/4 erreichten je einen Wert von 2, der eine gute Bewegung der Beine ohne selbstständiges Stehen impliziert. Mit Ischämiezeiten von 66 min und 104 min lagen diese Tiere über der Zeit von B/3 (50 min), welche selbstständig stehen und laufen konnten und damit einen Score von 3 erhielten. Innerhalb der Gruppe B konnte daher die Vermutung gestellt werden, dass eine längere Ischämiezeit in diesem Tiermodell mit einer schlechteren neurologischen Klinik und damit mit einem geringeren Tarlov-Score korreliert. Dieser Zusammenhang bestätigte sich auch bei der Betrachtung zwischen beiden Gruppen. Die Versuchstiere mit einer dauerhaften Ligatur der Gruppe C zeigten durchweg eine schlechtere neurologische Klinik als die temporär abgeklemmten Tiere der Gruppe B. Hier wurde ein mittlerer Tarlov-Score von 0,67 ($\pm 0,67$) ermittelt. Dabei zeigten zwei Tiere sogar einen Wert von 0, der keine Bewegung der Extremitäten bedeutet.

Wird dieses klinische Ergebnis auf den Verlauf des Neuromonitorings während der jeweiligen Operation bezogen, so bestätigt unsere Studie, dass ein fortlaufender Verlust der tc-MEP-Amplituden unter 25% des Baseline-Wertes mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer Paraplegie assoziiert ist (Haan et al. 1997) und gleichzeitig mit größeren Infraktarealen in der histologischen Auswertung (Gruppe C) einhergeht. Somit könnte die intraoperative Auswertung des Neuromonitorings prädiktive Aussagen hinsichtlich des neurologischen postoperativen Outcomes der Versuchstiere treffen (Haan et al. 1997). Der prompte Verlust der tc-MEP-Signale im Zusammenhang mit der fortschreitenden Unterbindung segmentaler Äste lässt vermuten, dass die Technik des Neuromonitorings dazu im Stande ist einen inadäquaten SCBF und damit einen ischämischen Zustand des Rückenmarks zu detektieren (Haan et al. 1997; van Dongen et al. 2001; Lips et al. 2002a; Strauch et al. 2003).

Neuronaler Metabolismus/Temperatur

Bei der Ausbildung eines dauerhaften Schadens des Rückenmarks durch ischämische Prozesse (spinale Ischämie) hat die systemische Temperatur einen wesentlichen Einfluss während der Operation an der thorakoabdominalen Aorta. Die Anwendung der Hypothermie (lokal oder systemisch) ist eine etablierte Strategie bei der konventionellen Therapie des TAAAs, um einen neuroprotektiven Effekt zu erzeugen und damit die Rate der postoperativen neurologischen Komplikationen (Paraplegie/Paraparesis) zu senken (Juvonen et al. 2002; Salzano et al. 1994; Tabayashi et al. 2008). Svensson et al. (Svensson et al. 2003) nutzten diese Strategie bei der Versorgung von 57 Patienten und konnten die Prävalenz der Paraplegie bei derartigen operativen Eingriffen senken. Lediglich 1,8% der operierten Patienten litten postoperativ unter neurologischen Defiziten, weshalb die milde (29-32 °C) und die tiefe (< 20 °C) Hypothermie bei der chirurgischen Behandlung komplexer Aortenpathologien (TAAA) empfohlen wird (Svensson et al. 2003). Strauch et al. (Strauch et al. 2004) konnten in einer tierexperimentellen Studie am Schwein zeigen, dass bereits der Einsatz einer systemischen milden Hypothermie von 32 °C die Toleranz des Rückenmarks gegenüber einer spinalen Ischämie erheblich steigert. Die Abklemmung der thorakalen Aorta für 30 min führte bei normothermischen Tieren (36,5 °C) regelmäßig zu der Ausbildung einer postoperativen Paraplegie. Die hypothermen Versuchstiere hingegen tolerierten eine Abklemmung von 50 min ohne Nachweis eines klinischen und histologischen Schadens. Zusätzlich liegt die Vermutung nahe, dass die Ausbildung eines postoperativen spinalen Rückenmarksödems und das Auftreten von Reperfusionsschäden minimiert werden könnten, um einer late-onset Paraplegie entgegenzuwirken (Strauch et al. 2004). Auch in anderen Tiermodellen konnte dieser protektive Effekt der Hypothermie bezüglich der Aortenchirurgie von TAAA beschrieben werden (Berguer et al. 1992). Es gibt eine lineare Beziehung zwischen der Körpertemperatur und der Dauer der Ischämie, die von dem

Rückenmark noch toleriert wird. Reduziert sich die Körpertemperatur um 1 °C, so nimmt die tolerierbare ischämische Zeit um 5 min zu (Salzano et al. 1994; Hollier 1987; Strauch et al. 2004). In den neuronalen Zellen führt die Hypothermie zur Reduzierung des Sauerstoffmetabolismus und -bedarfs (Strauch et al. 2004; Michenfelder und Milde 1992; Juvonen et al. 2002; Hollier 1987; Salzano et al. 1994), sodass die Entstehung freier zellschädigender Sauerstoffradikale in den Neuronen unter ischämischen Zuständen erschwert ist; die Freisetzung von neurotoxischen Aminosäuren (Aspartat und Glutamat) wird ebenfalls herabgesetzt (Farooque et al. 1997). Eine größere Anzahl von segmentalen Arterien könnte so ohne schädlichen Effekt der intraoperativen Funktion oder des postoperativen neurologischen Outcomes unterbunden werden, sodass die zeitraubende Reimplantation von interkostal oder lumbal Arterien erspart bleiben würde (Ogino et al. 2006; Halstead et al. 2007).

In unseren 24 Stunden-Versuchen (Gruppe B und C) sind alle Versuchstiere unter normothermischen Bedingungen (ca. 36 °C) operiert worden. Das Ziel war es dabei den Sauerstoffmetabolismus der spinalen Nervenzellen, während der gesamten Zeit, weder durch Temperaturschwankungen noch durch eine Hypothermie zu beeinflussen. Da die Abklemmphase eine spinale Ischämie mit irreversiblen Schäden des Rückenmarks generieren sollte, sind die Anwendung protektiver Maßnahmen (Hypothermie) vermieden worden. Zu den definierten Messzeitpunkten ergab sich in Gruppe B eine durchschnittliche Körpertemperatur von $36,6 \pm 0,4$ °C, in der Gruppe C lag diese bei $36,52 \pm 0,21$ °C. Bei gleicher Körpertemperatur aber unterschiedlich langen Ischämiezeiten zeigten die Tiere der Gruppe C postoperativ ein insgesamt schlechteres neurologisches Resultat. In anderen porcinen Tiermodellen konnte bewiesen werden, dass die Abklemmung der Aorta für 30 min bei einer Körpertemperatur der Versuchstiere von 35 bis 38 °C bzw. 36,2 °C (Strauch et al. 2004) mit einer sehr schlechten postoperativen neurologischen Klinik verbunden war (Tarlov-Score = 0). Eine lokale (systemische) spinale Hypothermie von unter 20 °C (32 °C) verhinderte bei derselben Prozedur diese Komplikation (Salzano et al. 1994; Strauch et al. 2004). Da die Operationen dieser Studie über die gesamte Versuchsdauer stets in Normothermie durchgeführt worden sind, ist davon auszugehen, dass es keine protektiven Effekte bezüglich der spinalen Ischämie durch einen reduzierten Metabolismus des Sauerstoffs der Motoneurone gab.

Bei der dynamischen Erfassung des Rückenmarkszustands durch die tc-MEPs während der operativen Therapie eines TAAAs (van Dongen et al. 2001) spielt die jeweilige Körpertemperatur eine entscheidende Rolle. Halstead et al. (Halstead et al. 2007) zeigten, dass eine extensivere Abklemmung der thorakolumbalen Segmentarterien unter hypothermischen Bedingungen bei 32 °C ohne den Verlust von tc-MEP-Signalen möglich war, sodass im Mittel 16,5 Arterien verschlossen werden konnten. Auch die Wiederkehr der Amplituden scheint nicht nur von der Wiedereröffnung der geklemmten Gefäße abzuhängen, sondern auch von der Temperatur (Strauch et al. 2004). Die

Ergebnisse unserer Studie belegen standardisierte Bedingungen während der Versuchsabläufe (Gruppe B und C) seitens der Körpertemperatur, sodass mögliche Einflüsse der Temperatur auf den Verlauf des Neuromonitorings vernachlässigt werden können.

Blut- und Liquorwerte

Ein früh sensitiver Biomarker eines möglichen Rückenmarksschadens während des konventionellen Aortenersatzes bei TAAA könnte eine präventive Maßnahme sein, um postoperative Folgeschäden zu verhindern (van Dongen et al. 1998). Sowohl aus dem Blut als auch aus dem Liquor wurden während der experimentell chirurgischen Eingriffe verschiedene Parameter ermittelt, die möglicherweise eine Detektion von spinalen ischämischen Prozessen erlauben und in Bezug auf das Neuromonitoring bzw. der Abklemmphase von Relevanz sein könnten.

Die Erfassung der S100B-Konzentrationen im Serum und im Liquor wurde bereits verwendet um Schlaganfälle, subarachnoidale Blutungen, spinale traumatische Ereignisse und ischämische Zustände des Rückenmarks zu diagnostizieren (van Dongen et al. 1998).

Van Dongen et al. (van Dongen et al. 1998) konnten zeigen, dass während der konventionellen Operation des TAAAs die Konzentrationen von S100B im Liquor 5 min nach der Reperfusion auf ein Maximum stiegen, um dann nach 24 Stunden wieder zu sinken. Dabei wies ein Patient auch nach den 24 Stunden erhöhte S100B-Spiegel im Liquor auf und entwickelte postoperativ eine Paraplegie. Dieser Zusammenhang bestätigte den möglichen Nutzen des S100B als Biomarker einer spinalen Ischämie frühzeitig zu detektieren und damit das Auftreten dieser zu reduzieren (van Dongen et al. 1998). Bei der Betrachtung der in unserer Studie ermittelten Konzentrationen (Gruppe B und C) des S100B im Liquor ist zu erkennen, dass sich die Werte 45 min (90 min) nach der Induktion der spinalen Ischämie im Mittel bis auf das 5 bis 6-fache des Ausgangswerts (Baseline-Wert; tb) erhöhten und nach 24 Stunden sogar auf das 9 bis 10-fache stiegen. Der Trend unserer Liquor-Ergebnisse stimmt mit denen anderer Studien überein (van Dongen et al. 1998; Lases et al. 2005). So demonstrierten Kunihara et al. (Kunihara et al. 2001) eine signifikante Korrelation zwischen den Rückenmarksschäden und dem Level der S100-Protein-Konzentration im Liquor nach Operationen von TAAAs. Da ein spinaler Schaden der Versuchstiere histologisch und klinisch nachgewiesen werden konnte, ist der Zusammenhang mit dem S100B auch in unserer Studie wahrscheinlich. Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass unser Tiermodell die Konzentrationen von S100B im Liquor durch einen spinalen ischämischen Prozess beeinflusste. Des Weiteren zeigte sich eine negative Wechselbeziehung der intraoperativ gemessenen tc-MEP-Amplituden und der Ausprägung von S100B bei insgesamt 19 Patienten, die ein Crawford-Typ-II-Aneurysma aufwiesen und eine elektive operative Therapie erhielten. Fielen die Amplituden der tc-MEPs ab, so stiegen die Konzentrationen von S100B im Liquor signifikant an, welches sich vor allem während der

Abklemmphase präsentierte. Anhand dieser gewonnenen Informationen könnte die Freisetzung von S100B aus ischämischen neuronalen Gewebe ein Prädiktor für reversible oder irreversible Rückenmarksschäden sein (van Dongen et al. 1999). Eine 5- bis 6-fache Erhöhung der S100B-Konzentration im Liquor war bei unseren Versuchen (Gruppe B und C) ebenfalls mit dem Verlust der tc-MEP-Amplituden assoziiert, wobei die Dauer der Abklemmzeit (73,5 min ($\pm 22,7$ min) bzw. dauerhaft) nicht mit der Höhe der S100B-Konzentration korrelierte, welches dem Ergebnis von van Dongen et al. (van Dongen et al. 1999) entspricht.

Im Serum hingegen fielen die Konzentrationen zunächst auf ca. 40 bis 50% des Ausgangswerts, um nach 24 Stunden auf 80% (Gruppe B) zu steigen bzw. auf 10% (Gruppe C) zu sinken. Wird ein Marker im ZNS durch einen pathophysiologischen Prozess in erhöhter Konzentration freigesetzt, so muss dieser zunächst die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um im Serum durch spezifische Messmethoden erfasst zu werden. Daher hängt die Höhe der Konzentration dieser Biomarker im Serum auch von der Integrität der Blut-Hirn-Schranke, der eigenen Größe und der Löslichkeit ab (Anderson et al. 2003). Da die Konzentrationen im Serum bei früheren Resultaten stets niedriger waren als die im Liquor, wird eine limitierte Durchlässigkeit des S100B-Proteins durch eine intakte Blut-Hirn-Schranke vermutet (van Dongen et al. 1998; van Dongen et al. 1999). In unserer Studie gab es keinen direkten oder indirekten Nachweis über mögliche Beeinträchtigungen der Blut-Hirn-Schranke durch die spinale Ischämie (Jacobs et al. 1992), sodass keine exakten Aussagen bezüglich möglichen Diffusion des S100B-Proteins in das Blut getroffen werden können. In der Literatur zeigen sich bezüglich der Serum-Konzentrationen von S100B während des konventionellen Aortenersatzes bei TAAA unterschiedliche Ergebnisse. Zum einen wurden keine erhöhten Werte während der Abklemmphase der Aorta gesehen (van Dongen et al. 1998), zum anderen stiegen die Konzentrationen bereits unabhängig vom neurologischen Outcome der Patienten an (Lases et al. 2005) und konnten erheblich durch den alleinigen Operationszugang beeinflusst werden (Anderson et al. 2003). Vermutlich können diese Anstiege der Freisetzung aus nicht neuronalen Gewebe, wie Muskel, Fett und Knochenmark zugerechnet werden (Lases et al. 2005; Khaladj et al. 2008). In den Studien bestand keine eindeutige Beziehung zwischen den Konzentrationen im Serum und im Liquor (Anderson et al. 2003), sodass insgesamt die Messung der Liquor-Werte eine verlässlichere und spezifischere Methode zu sein scheint um Informationen über mögliche ZNS-Schäden zu erhalten (Kunihara et al. 2001; Khaladj et al. 2008). Auch in unseren Experimenten zeigte sich dieser Trend der Serumkonzentrationsmessung des S100B-Proteins verglichen mit den Auswertungen der Liquormessung. Eine längere Abklemmzeit war sogar mit niedrigeren Serumkonzentrationen 24 Stunden nach Induktion der spinalen Ischämie verbunden. Aufgrund der Metabolisierung und Elimination von S100B in den Nieren und der geringen biologischen Halbwertszeit von 2 Stunden (van

Dongen et al. 1998; Anderson et al. 2003; Persson et al. 1987), könnten diese Faktoren ebenfalls zu abweichenden Ergebnissen im Serum führen.

Erhöhte Konzentrationen der NSEs, des GFAPs und des MBPs sowohl im Blut als auch im Liquor konnten in anderen Studien mit pathologischen Zuständen des ZNS in Verbindung gebracht werden (Yokobori et al. 2013; Berger et al. 2005; Winnerkvist et al. 2007; Anderson et al. 2003; van Dongen et al. 1998; Yamazaki et al. 1995; Hay et al. 1984). Da die NSE ein lösliches Protein der Astrozyten und Neuronen ist, wird es entsprechend der Schädigungen dieser Zellen in den Liquor freigesetzt (Marangos und Schmeichel 1987; Anderson et al. 2003). Nach einer transienten spinalen Ischämie werden Astrozyten aktiviert (Matsumoto et al. 2003) und beginnen mit der Produktion von GFAP (Yang et al. 2005; Eng et al. 2000; Anderson et al. 2003). Das Auftreten von GFAP im Liquor impliziert die Zerstörung der Astrozyten mit samt deren Zytoskelett (Anderson et al. 2003; Rosengren et al. 1994), sodass es ein spezifischerer Marker bezüglich des Nervenzelluntergangs durch schädigende spinale Prozesse (Ischämie) sein könnte (Anderson et al. 2003). MBP konnte bislang im Zusammenhang mit traumatischen Hirnverletzungen und deren Einschätzungen hinsichtlich der Prognosen in Verbindung gebracht werden (Berger et al. 2005; Yamazaki et al. 1995).

In unserer Studie konnte in keiner der Gruppen B und C eine eindeutige Korrelation zwischen der Konzentration im Blut/Liquor der Biomarker (NSE, GFAP, MBP) und den Rückenmarksschäden der Versuchstiere gezeigt werden. Der Verlauf der NSE-Ergebnisse im Liquor in der Gruppe B zeigte zwar einen Anstieg um 10%, jedoch fielen diese nach 24 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurück. Die Levels des GFAPs und der MBPs waren sogar durch einen Verlust nach der Induktion der spinalen Ischämie gekennzeichnet. Die Erfassung von GFAP im Liquor schien bei der Detektion spinaler Ischämien bei der Behandlung der TAAAs vielversprechend zu sein. Andersson et al. (Anderson et al. 2003) registrierten bei Patienten, die postoperativ ein neurologisches Defizit erlitten, einen frühen und intensiven Anstieg dieses Proteins. Andere Autoren beschrieben einen zu späten Anstieg dieses Biomarkers (GFAP), sodass zwar ein intraoperatives Monitoring nicht umsetzbar sei, aber als Parameter für die Detektion von Patienten eines höheren Risikos für eine „late onset“-Paraplegie zu gebrauchen ist (Winnerkvist et al. 2007). Im Serum der Gruppe B konnten im Gegensatz zur Gruppe C Steigerungen der GFAP-Konzentrationen beobachtet werden, die allerdings nicht mit einer schlechteren neurologischen Klinik assoziiert waren (siehe Ergebnisse des Tarlov-Scores). Es konnte in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen der geringen Konzentrationsänderung der Biomarker NSE, GFAP und MBP nach Induktion der spinalen Ischämie und dem neurologischen Schaden nachgewiesen werden.

Laktat

Der Anstieg von Laktat-Konzentrationen ist ein etablierter metabolischer Marker des ZNSs für pathologische bzw. ischämische Prozesse (Casiragli et al. 2011). Bei der offenen chirurgischen Therapie des TAAAs konnten Khaladj et al. (Khaladj et al. 2008) zeigen, dass die Konzentration von Laktat im Liquor mit dem Auftreten einer spinalen Ischämie bzw. eines Rückenmarksschadens korrelierte und prompt nach der aortalen Abklemmung anstieg. Eine Reduktion des Laktat-Levels war durch neuroprotektive Strategien (Hypothermie und femoralen Bypass) möglich und zeigte postoperativ bessere neurologische Ergebnisse (Drenger et al. 1997). Die Laktatbestimmung wurde innerhalb von Minuten in Form eines intraoperativen Monitorings durchgeführt, sodass das operative Management bezüglich einer aggressiveren Anhebung des SCPPs zeitnahe modifiziert werden konnte, um mögliche irreversible Schäden abzuwenden (Khaladj et al. 2008).

Die in unserer Studie ermittelten Laktat-Werte zeigten im Liquor eine Steigerung der Konzentrationen nach der Abklemmphase. So erhöhten sich diese 45 min/90 min nach Induktion der spinalen Ischämie um das 1,75-fache in der Gruppe B bzw. um das 3-fache in der Gruppe C des jeweiligen Ausgangswertes (Baseline-Wert; tb). Saether et al. (Saether et al. 2000) konnten durch die Anwendung eines Mikrodialyseverfahrens die Laktat-Veränderungen des Rückenmarks im tierexperimentellem Versuch nach aortaler Abklemmung erfassen. Auch hier führte dieser Vorgang zu Erhöhungen des Laktatspiegels um das 1,5- bis 2-fache nach 40-50 min Ischämiezeit (Saether et al. 2000). Dieser Zusammenhang wurde auch bei anderen Versuchstieren (Hunde) mit sehr ähnlichen Resultaten bezüglich der Abklemmzeit und den Anstiegen des Laktats bestätigt. Da das neuronale Gewebe hauptsächlich Glukose für den Metabolismus bzw. für die Energieversorgung der Zellen nutzt, kann die Messung der Produkte der anaeroben Glykolyse (Laktat) Aufschluss über eine Minderversorgung des Rückenmarks geben (Nagy et al. 2002).

Aufgrund der geringen Anzahl der Tiere, vor allem in Gruppe C, kann die Wechselwirkung zwischen dem Ausmaß eines Laktatanstiegs im Liquor und der Dauer der Abklemmzeit in diesem Modell nicht veranschaulicht werden. In der Gruppe C mit dauerhafter Ligatur der Segmentarterien konnte ein längerer Abfall der tc-MEP-Amplituden mit einem schlechteren neurologischen Outcome und einem größerem Infarktvolumen der entsprechenden Rückenmarkssegmente in Verbindung gebracht werden. Bei diesen Versuchstieren ist auch von einem längeren Zustand des Rückenmarks im anaeroben Bereich auszugehen, sodass höhere Laktatanstiege im Liquor zu vermuten sind. In dem Versuchstier C/3 wurde eine fast doppelt so große Laktat-Konzentration zum Messzeitpunkt t2b ermittelt, welches diese Vermutung zunächst bestätigt. Insgesamt konnte bei allen Versuchen der Gruppen B und C, bei denen eine Liquorgewinnung erfolgreich war, ein prompter Anstieg des Laktats im Liquor nach der Abklemmphase nachgewiesen werden und bestätigt damit den anaeroben Zustand des Rückenmarks bzw. das Auftreten der spinalen Ischämie. Gleichzeitig gelang uns die

Laktatauswertung zeitnah, sodass ein Monitoring via Liquor-Laktat-Messung umsetzbar war und somit eine effektive Methode sein könnte, mögliche spinale Schäden bei operativen Eingriffen der TAAAs vorherzusagen (Nagy et al. 2002; Khaladj et al. 2008; Casiraghi et al. 2011; Drenger et al. 1997). Es gilt trotzdem zu beachten, dass erhöhte Laktatwerte im Liquor nicht zwangsläufig einen strukturellen Schaden des ZNS repräsentieren (Anderson et al. 2003).

Im Serum hingegen fielen die Laktat-Level in beiden Gruppen auf zunächst 70-80% des Ausgangswerts und stiegen dann wiederum zum Messzeitpunkt t5 (24 Stunden nach Induktion der spinalen Ischämie) auf 140-150% an. In den meisten Arbeitsgruppen konnte eine kontinuierliche Zunahme der Laktat-Konzentration im Serum während und nach dem Aortenersatz der TAAAs gesehen werden. Casiraghi et al. (Casiraghi et al. 2011) stellten in 16 Fällen fest, dass es keine signifikanten Unterschiede der Laktatkonzentrationen im Serum zwischen den neurologisch gesunden Patienten und denen mit spinalen Schäden gab. Die absoluten Laktatkonzentrationen des Liquors waren in beiden Gruppen unseres Versuchs höher als die im arteriellen Blut. Dieses lässt sich durch einen höheren Metabolismus der spinalen Nervenzellen während der Ischämie erklären (Saether et al. 2000; Nagy et al. 2002; Casiraghi et al. 2011). Das dabei entstehende Laktat wird in ein relativ kleines Reservoir (Liquorraum) freigesetzt, wobei eine intakte Blut-Hirn-Schranke den Durchtritt des Laktats in den systemischen Kreislauf verhindern könnte (Casiraghi et al. 2011; Drenger et al. 1997). Die Anstiege der Laktatkonzentrationen im Blut, die in anderen Studien gesehen worden sind (Casiraghi et al. 2011; Strauch et al. 2003) konnten nicht bestätigt werden; erst nach 24 Stunden nahmen diese in der Gruppe B und C um den Faktor 1,5 zu. Eine mögliche Erklärung wäre die abnehmende Perfusion während der Abklemmphase auch in anderen Geweben, in denen dann Laktat auch unabhängig des spinalen Schadens entsteht, welches im Blut nachweisbar ist (Casiraghi et al. 2011). Bei unseren Versuchen zeigte sich Laktat im Serum als nicht spezifisch genug, um das Auftreten einer spinalen Ischämie zu detektieren.

Radiologie

Ein Rückenmarksschaden traumatischer oder ischämischer Genese führt durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen unter anderem zur Entwicklung einer erhöhten cerebrovaskulären Permeabilität und kann damit die Ausbildung eines Rückenmarksödems bedingen (Sharma 2005; Bartanusz et al. 2011; Fang et al. 2013). Da die Kernspintomographie eine frühe Detektion von Erkrankungen mit erhöhtem Wasser-Gehalt im ZNS erlaubt (Bradley 1984) und Infarktareale des Rückenmarks durch Hyperintensitäten in der T2-Wichtung darstellt (Weidauer et al. 2002; Shinoyama et al. 2005), wurden MRT-Untersuchungen an insgesamt 7 Versuchstieren der Gruppe B und C zu den Messzeitpunkten tb und t5 durchgeführt. In keiner der Versuche konnten brauchbare bzw. interpretierbare Ergebnisse in den verschiedenen Sequenzen und Wichtungen

gewonnen werden. Ob und in welchem Ausmaß ein Rückenmarksödem der Versuchstiere auftrat, blieb daher ungewiss. Dabei könnte sich ein solches Ödem 8 bis 24 Stunden nach der Reperfusion durch einen ischämisch bedingten Schaden der Blut-Hirnschranke ausbilden (Juvonen et al. 2002; Jacobs et al. 1992).

Des Weiteren erfolgten angiographische Untersuchungen der gesamten Aorta einschließlich der Äste. Dabei konnte der Gefäßabbruch der Segmentarterien radiologisch verifiziert werden und bestätigt damit unsere Vermutungen bezüglich der Reduzierung des spinalen Blutflusses durch extensives segmentales Abklemmen der thorakolumbalen Arterien.

Atemgase

Ein intra- und postoperatives Monitoring volatiler Atemgasmarker zu den gegebenen Messzeitpunkten konnte in dieser Studie durch eine erfolgreiche Atemgasanalyse durchgeführt werden. Dieses nicht invasive Monitoring wurde bereits bei anderen ischämischen Zuständen verschiedener Organsysteme vielversprechend angewandt (Kazui et al. 1992; Kazui et al. 1994; Mieth et al. 2010; Pabst et al. 2007). Dadurch besteht für zukünftige Versuche im Rahmen dieses Operationsmodells die Möglichkeit Atemgasanalysen für die Detektion der spinalen Ischämie zu erforschen und zu nutzen. So könnten spezifische volatile Atemgasmarker herausgearbeitet und in einen direkten Zusammenhang mit kritischen ischämischen Zuständen des Rückenmarks gebracht werden. Ein nicht invasives Detektionsverfahren der spinalen Ischämie wäre somit unterstützend für die chirurgische Versorgung der TAAAs denkbar.

Insgesamt zeigen die ermittelten Ergebnisse ein reproduzierbares Ischämie-/Reperfusionsmodell am Großtier Schwein zur Generierung der spinalen Ischämie durch kaudokraniales Abklemmen der thorakolumbalen Segmentarterien der Aorta. Mittels Erfassung der tc-MEPs während der Versuche konnte das Neuromonitoring die Integrität des Rückenmarks darstellen und die spinale Ischämie detektieren, welche durch klinische als auch histologische Untersuchungen verifiziert wurde. Dabei stellte diese Methode ein zuverlässiges System zur intraoperativen Erfassung kritischer spinaler Zustände dar (Jacobs und Mess 2003; Jacobs et al. 1999).

Zu beachten ist die geringe Anzahl der Tiere in den einzelnen Gruppen, aus deren Ergebnissen sich lediglich ein Trend ableiten lässt. Es ist schwierig aus der geringen Anzahl an Versuchstieren und den hohen Standardfehlern tatsächliche Schlüsse über den Nutzen der Biomarker hinsichtlich spinaler Schäden zu ziehen. Patienten, die unter einem TAAA leiden, könnten von der Erfassung der Biomarker profitieren, indem diese intraoperativ eine spinale Ischämie detektieren oder postoperativ gefährdete Patienten für eine „late-onset“-Paraplegie identifizieren. Mit den gewonnenen Informationen könnten frühzeitig gegenregulatorische Maßnahmen ergriffen werden, die das

Auftreten von irreversiblen neuronalen Schäden bzw. neurologische Komplikationen in Form einer Paraplegie oder Paraparese verhindert (Anderson et al. 2003).

Um genauere Aussagen bezüglich der kritischen spinalen Ischämiezeit treffen zu können, sind weitere Versuche mit einer größeren Anzahl an Tieren (n) notwendig. Nicht zu erkennen ist die Belastung der Versuchstiere durch den invasiven operativen Zugang, der sowohl respiratorische als auch herzkreislauf bedingte Probleme erzeugen kann und eine aufwendige postoperative Betreuung der Tiere notwendig macht. Zur Schmerzreduktion bleibt die Pharmakotherapie das Mittel der Wahl und gestaltet die postoperative neurologische Beurteilung teilweise als erschwert. Als Alternative zur segmentalen Abklemmung könnte ein Ballon-Katheter-System sein, welches über die Leistenarterie via Schleuse eingebracht wird und die proximale Aorta von intraluminal her verschließt und damit eine minimalinvasive Technik zur Reduzierung des Operationstraumas darstellt.

Ausblick

Zukünftig könnte dieses Großtier-Modell für die weitere Forschung anderer Detektions- und Protektionsverfahren zur Vermeidung ischämischer Zustände von Endorganen (Rückenmark, Niere, Darm) bei der offenen chirurgischen Therapie der TAAAs dienen. Die Entstehung der spinalen Ischämie könnte rechtzeitig erkannt und therapiert werden, ohne dabei eine postoperative Paraplegie auszubilden.

Die Ausschaltung der TAAAs ist heutzutage auch mit minimal invasiven Techniken (endovaskuläre Therapie mit Stentgraftsystemen) möglich und spielt aktuell eine zunehmend bedeutsame Rolle, da viele Patienten Kontraindikationen einer offenen chirurgischen Therapie aufgrund ihrer Komorbiditäten besitzen (Bakoyiannis et al. 2010; Bakoyiannis et al. 2009). Bakoyiannis et al. (Bakoyiannis et al. 2010) zeigten den Einsatz von gebrannten und fenestrierten Spezialprothesen bei thorakoabdominellen Aortenpathologien. Die Hybrid-Operation ist ein kombiniertes Verfahren, indem endovaskuläre und chirurgische Techniken vereint werden, und stellt ebenfalls eine weitere Therapieoption der TAAAs dar (Bakoyiannis et al. 2009). Da auch die minimalinvasiven Operationstechniken (endoluminale Aneurysmaausschaltung) mittels Stentprothesen Komplikationen wie der Paraplegie aufweisen (Matsuda et al. 2010; Bakoyiannis et al. 2010; Di Luozzo et al. 2013), könnte dieses porcine Modell ein solides Fundament für die weitere Forschung minimalinvasiver Eingriffe wie der Hybrid-OP bzw. der reinen endovaskulären Therapie darstellen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Heutzutage stellt die chirurgische Therapie des thorakoabdominellen Aortenaneurysmas (TAAAs) eine der größten Herausforderungen in der Aortenchirurgie dar. Obwohl sich die Mortalität und Morbidität in den letzten Jahren verbessert hat, bleibt die postoperative Paraplegie eine der am meisten gefürchteten und verheerendsten Komplikation des konventionellen Aortenersatzes ausgedehnter TAAAs. Bei dieser Behandlung kann die Unterbindung zahlreicher Segmentarterien notwendig sein, welches die spinale Blutversorgung gefährdet und damit die Gefahr eines irreversiblen neurologischen Schadens erhöht (Strauch et al. 2004; Strauch et al. 2003; Etz et al. 2007; Svensson 2005; Omura und Okita 2012; Coselli et al. 2000).

Das Ziel dieser Studie war es, ein reproduzierbares Operationsprozedere zu entwickeln, welches die sichere Generierung einer spinalen Ischämie in einem 24 stündigem porcinen Tiermodell gewährleisten sollte. Es wurde dazu an insgesamt 15 Versuchstieren eine temporäre bzw. dauerhafte Unterbindung thorakolumbaler Segmentarterien der Aorta durchgeführt. Der jeweilige Zustand des Rückenmarks sollte intraoperativ anhand moderner Detektionsverfahren in Form eines fortlaufenden Neuromonitorings angezeigt werden. Der Verlust der dabei ermittelten tc-MEP-Amplituden unter 25% des Ausgangswertes zeigte eine spinale Ischämie an. Postoperativ wurden die Versuchstiere klinisch bzw. histologisch untersucht, um die generierten spinalen Schäden zu verifizieren.

In allen Versuchstieren konnte eine reproduzierbare Installation des Neuromonitorings durchgeführt werden; in diesen Tieren war eine fortlaufende Messung der tc-MEPs möglich. Die extensive segmentale kaudo-kraniale Abklemmung der Segmentarterien führte in jeder Gruppe (A, B und C) zum Verlust der tc-MEPs-Amplituden unter 25% des Ausgangswertes. In den 24 Stunden-Versuchen führte eine temporäre Unterbindung von 11 (± 4) Segmentarterien zu einer mittleren Ischämiezeit von 73,5 min ($\pm 22,7$ min). Die dauerhafte Ligatur (10 (± 4) Segmentarterien) ging mit einem dauerhaften Verlust der tc-MEPs einher, der postoperativ mit einer schlechteren neurologischen Klinik (Tarlov-Score von $0,67 \pm 0,67$ (Gruppe C)) und histologisch mit einem größeren Infarktvolumen assoziiert gewesen ist. Zudem konnten bei diesen Tieren höhere Konzentrationen von Laktat und des S100B-Proteins im Liquor nachgewiesen werden. Die fortlaufende Probeentnahme der Atemgase ist in diesem Versuch gelungen; diese stehen jedoch nicht im Vordergrund dieser Arbeit.

Insgesamt konnte dieses porcine Tiermodell etabliert werden. Es führte nachweislich reproduzierbar zur spinalen Ischämie, die anhand des Neuromonitorings, der klinischen und der histologischen Auswertung bestätigt wurde. Eine dauerhafte Unterbindung der thorakolumbalen Segmentarterien der Aorta führt in einem 24 Stunden-Versuch zu niedrigeren Tarlov-Werten und größeren Infarktvolumen als ein temporäres Vorgehen. Dieses Tiermodell ist zur weiteren Forschung der TAAAs brauchbar und könnte für zukünftige Versuche genutzt werden.

7. THESEN

1. Diese Studie etabliert ein standardisiertes porcines chirurgisch experimentelles Tiermodell zur Detektion von spinalem Ischämie-/Reperfusionsschaden nach thorakoabdomineller Aortenoperation.
2. Der operative Eingriff mittels Thorakolaparotomie am Schwein ist durchführbar und ermöglicht einen standardisierbaren Zugang zu der abdominalen und thorakalen Aorta mit ihren Segmentarterien.
3. Die Abklemmung der thorakolumbalen Segmentarterien führt zum Abfall der transkranial ausgelösten Muskelaktionspotenzialen (tc-MEP-Amplituden) unterhalb von 25% des Ausgangswerts in einer der unteren Extremitäten.
4. Die spinale Ischämie lässt sich durch das Neuromonitoring mittels transkranial evozierten Muskelaktionspotenzialen detektieren.
5. Die spinale Ischämie lässt sich klinisch und histologisch verifizieren.
6. Eine dauerhafte Ligatur der Segmentarterien in den 24 Stunden-Versuchen führt postoperativ zu einem schlechteren neurologischen Zustand der Tiere (geringerem Tarlov-Score) als eine temporäre Abklemmung.
7. Postoperativ gering ermittelte Tarlov-Scores der Versuchstiere sind histologisch mit einem erhöhten Anteil nekrotisierter Motoneurone vergesellschaftet.
8. Erhöhte Konzentrationen von Laktat im arteriellen Blut und im Liquor korrelieren mit dem Auftreten einer spinalen Ischämie während der Abklemmphase.
9. Erhöhte Konzentrationen der Biomarker S100B, NSE, GFAP und MBP im arteriellen Blut und im Liquor korrelieren mit dem Auftreten einer spinalen Ischämie während der Abklemmphase.
10. Das porcine Tiermodell eignet sich für die weitere Forschung von Detektionsverfahren der spinalen Ischämie während des konventionellen TAAA-Ersatzes.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Acher, C.W.; Wynn, M. (2009): A modern theory of paraplegia in the treatment of aneurysms of the thoracoabdominal aorta: An analysis of technique specific observed/expected ratios for paralysis. In: *J. Vasc. Surg.* 49 (5), S. 1117-24; discussion 1124.
- Ali, M.S.; Harmer, M.; Vaughan, R. (2000): Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. In: *Br J Anaesth* 85 (2), S. 287–298.
- Anderson, R.E.; Winnerkvist, A.; Hansson, L.-O.; Nilsson, O.; Rosengren, L.; Settergren, G.; Vaage, J. (2003): Biochemical markers of cerebrospinal ischemia after repair of aneurysms of the descending and thoracoabdominal aorta. In: *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 17 (5), S. 598–603.
- Andreoni, K.A.; Kazui, M.; Cameron, D.E.; Nyhan, D.; Sehnert, S.S.; Rohde, C.A. et al. (1999): Ethane: a marker of lipid peroxidation during cardiopulmonary bypass in humans. In: *Free Radic. Biol. Med.* 26 (3-4), S. 439–445.
- Bakhle, Y.S. (1983): Synthesis and catabolism of cyclo-oxygenase products. In: *Br. Med. Bull.* 39 (3), S. 214–218.
- Bakogiannis, C.; Kalles, V.; Economopoulos, K.; Georgopoulos, S.; Tsigris, C.; Papalambros, E. (2009): Hybrid procedures in the treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms: a systematic review. In: *J. Endovasc. Ther.* 16 (4), S. 443–450.
- Bakogiannis, C.N.; Economopoulos, K.P.; Georgopoulos, S.; Klonaris, C.; Shialarou, M.; Kafeza, M.; Papalambros, E. (2010): Fenestrated and branched endografts for the treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms: a systematic review. In: *J. Endovasc. Ther.* 17 (2), S. 201–209.
- Ballard, J.L. (2005): Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: historical review and description of a re-engineered technique. In: *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 17 (3), S. 207–215.
- Bartanusz, V.; Jezova, D.; Alajajian, B.; Digicaylioglu, M. (2011): The blood-spinal cord barrier: morphology and clinical implications. In: *Ann. Neurol.* 70 (2), S. 194–206.
- Berger, R.P.; Adelson, P.D.; Pierce, M.C.; Dulani, T.; Cassidy, L.D.; Kochanek, P.M. (2005): Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. In: *J. Neurosurg.* 103 (1 Suppl), S. 61–68.
- Berguer, R.; Porto, J.; Fedoronko, B.; Dragovic, L. (1992): Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. In: *J. Vasc. Surg.* 15 (1), S. 62–71; discussion 71-2.
- Biglioli, P.; Roberto, M.; Cannata, A.; Parolari, A.; Fumero, A.; Grillo, F. et al. (2004): Upper and lower spinal cord blood supply: the continuity of the anterior spinal artery and the relevance of the lumbar arteries. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 127 (4), S. 1188–1192.
- Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph. U.; Moch, H. (Hg.) (2008): Pathologie. 4. Aufl. München: Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag.
- Bower, T.C.; Murray, M.J.; Gloviczki, P.; Yaksh, T.L.; Hollier, L.H.; Pairolo, P.C. (1989): Effects of thoracic aortic occlusion and cerebrospinal fluid drainage on regional spinal cord blood flow in dogs: correlation with neurologic outcome. In: *J. Vasc. Surg.* 9 (1), S. 135–144.

- Bradley, W.G. (1984): Magnetic resonance imaging of the central nervous system. In: *Neurol. Res.* 6 (3), S. 91–106.
- Brockstein, B.; Johns, L.; Gewertz, B.L. (1994): Blood supply to the spinal cord: anatomic and physiologic correlations. In: *Ann Vasc Surg* 8 (4), S. 394–399.
- Carney, D.N.; Marangos, P.J.; Ihde, D.C.; Bunn, P.A.; Cohen, M.H.; Minna, J.D.; Gazdar, A.F. (1982): Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. In: *Lancet* 1 (8272), S. 583–585.
- Casiraghi, G.; Poli, D.; Landoni, G.; Buratti, L.; Imberti, R.; Plumari, V. et al. (2011): Intrathecal lactate concentration and spinal cord injury in thoracoabdominal aortic surgery. In: *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 25 (1), S. 120–126.
- Chan, F.Y.; Crawford, E.S.; Coselli, J.S.; Safi, H.J.; Williams, T.W. (1989): In situ prosthetic graft replacement for mycotic aneurysm of the aorta. In: *Ann. Thorac. Surg.* 47 (2), S. 193–203.
- Cissarek, T.; Kröger, K.; Santosa, F.; Zeller, T. (2009): Gefäßmedizin. Therapie und Praxis. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
- Cohen, D.M.; Patel, C.B.; Ahobila-Vajjula, P.; Sundberg, L.M.; Chacko, T.; Liu, S.-J.; Narayana, P.A. (2009): Blood-spinal cord barrier permeability in experimental spinal cord injury: dynamic contrast-enhanced MRI. In: *NMR Biomed* 22 (3), S. 332–341.
- Coroneos, C.J.; Mastracci, T.M.; Barlas, S.; Cinà, C.S. (2009): The effect of thoracoabdominal aneurysm repair on quality of life. In: *J. Vasc. Surg.* 50 (2), S. 251–255.
- Coselli, J.S.; LeMaire, S.A.; Büket, S. (1995): Marfan syndrome: the variability and outcome of operative management. In: *J. Vasc. Surg.* 21 (3), S. 432–443.
- Coselli, J.S.; LeMaire, S.A.; Köksoy, C.; Schmittling, Z.C.; Curling, P.E. (2002): Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. In: *J. Vasc. Surg.* 35 (4), S. 631–639.
- Coselli, J.S.; LeMaire, S.A.; Miller, C.C.; Schmittling, Z.C.; Köksoy, C.; Pagan, J.; Curling, P.E. (2000): Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. In: *Ann. Thorac. Surg.* 69 (2), S. 409–414.
- Cox, G.S.; O'Hara, P.J.; Hertzer, N.R.; Piedmonte, M.R.; Krajewski, L.P.; Beven, E.G. (1992): Thoracoabdominal aneurysm repair: a representative experience. In: *J. Vasc. Surg.* 15 (5), S. 780–7; discussion 787–8.
- Crawford, E.S. (1988): Progress in the treatment of thoracic aortic aneurysms. In: *World J Surg* 12 (6), S. 805–809.
- Crawford, E.S.; Crawford, J.L.; Safi, H.J.; Coselli, J.S.; Hess, K.R.; Brooks, B. et al. (1986): Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. In: *J. Vasc. Surg.* 3 (3), S. 389–404.
- Crawford, E.S.; Snyder, D.M.; Cho, G.C.; Roehm, J.O. (1978): Progress in treatment of thoracoabdominal and abdominal aortic aneurysms involving celiac, superior mesenteric, and renal arteries. In: *Ann. Surg.* 188 (3), S. 404–422.

- Cunningham, J.N.; Laschinger, J.C.; Merkin, H.A.; Nathan, I.M.; Colvin, S.; Ransohoff, J.; Spencer, F.C. (1982): Measurement of spinal cord ischemia during operations upon the thoracic aorta: initial clinical experience. In: *Ann. Surg.* 196 (3), S. 285–296.
- Debakey, M.E.; Creech, O.; Morris, G.C. (1956): Aneurysm of thoracoabdominal aorta involving the celiac, superior mesenteric, and renal arteries; report of four cases treated by resection and homograft replacement. In: *Ann. Surg.* 144 (4), S. 549–573.
- Di Luozzo, G.; Geisbüsch, S.; Lin, H.-M.; Bischoff, M.S.; Schray, D.; Pawale, A.; Griep, R.B. (2013): Open repair of descending and thoracoabdominal aortic aneurysms and dissections in patients aged younger than 60 years: superior to endovascular repair? In: *Ann. Thorac. Surg.* 95 (1), S. 12-9; discussion 19.
- Dietz, H.C.; Cutting, G.R.; Pyeritz, R.E.; Maslen, C.L.; Sakai, L.Y.; Corson, G.M. et al. (1991): Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. In: *Nature* 352 (6333), S. 337–339.
- Drenger, B.; Parker, S.D.; Frank, S.M.; Beattie, C. (1997): Changes in cerebrospinal fluid pressure and lactate concentrations during thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. In: *Anesthesiology* 86 (1), S. 41–47.
- Dumelin, E.E.; Tappel, A.L. (1977): Hydrocarbon gases produced during in vitro peroxidation of polyunsaturated fatty acids and decomposition of preformed hydroperoxides. In: *Lipids* 12 (11), S. 894–900.
- Elmore, J.R.; Gloviczki, P.; Harper, C.M.; Murray, M.J.; Wu, Q.H.; Bower, T.C. et al. (1992): Spinal cord injury in experimental thoracic aortic occlusion: investigation of combined methods of protection. In: *J. Vasc. Surg.* 15 (5), S. 789–98; discussion 798–9.
- Eng, L.F.; Ghirnikar, R.S.; Lee, Y.L. (2000): Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). In: *Neurochem. Res.* 25 (9-10), S. 1439–1451.
- Ergin (1999): Commentary. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 118 (1), S. 24–25.
- Etz, C.D.; Homann, T.M.; Luehr, M.; Kari, F.A.; Weisz, D.J.; Kleinman, G. et al. (2008): Spinal cord blood flow and ischemic injury after experimental sacrifice of thoracic and abdominal segmental arteries. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 33 (6), S. 1030–1038.
- Etz, C.D.; Homann, T.M.; Plestis, K.A.; Zhang, N.; Luehr, M.; Weisz, D.J. et al. (2007): Spinal cord perfusion after extensive segmental artery sacrifice: can paraplegia be prevented? In: *Eur J Cardiothorac Surg* 31 (4), S. 643–648.
- Evans, C.D.; List, G.R.; Dolev, A.; McConnell, D.G.; Hoffmann, R.L. (1967): Pentane from thermal decomposition of lipoxidase-derived products. In: *Lipids* 2 (5), S. 432–434.
- Fang, B.; Li, X.-M.; Sun, X.-J.; Bao, N.-R.; Ren, X.-Y.; Lv, H.-W.; Ma, H. (2013): Ischemic Preconditioning Protects against Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits by Attenuating Blood Spinal Cord Barrier Disruption. In: *Int J Mol Sci* 14 (5), S. 10343–10354.
- Fanò, G.; Biocca, S.; Fulle, S.; Mariggò, M.A.; Belia, S.; Calissano, P. (1995): The S-100: a protein family in search of a function. In: *Prog. Neurobiol.* 46 (1), S. 71–82.

- Farooque, M.; Hillered, L.; Holtz, A.; Olsson, Y. (1997): Effects of moderate hypothermia on extracellular lactic acid and amino acids after severe compression injury of rat spinal cord. In: *J. Neurotrauma* 14 (1), S. 63–69.
- Fillmore, A.J.; Valentine, R.J. (2003): Surgical mortality in patients with infected aortic aneurysms. In: *J. Am. Coll. Surg.* 196 (3), S. 435–441.
- Fleck, T.M.; Koinig, H.; Moidl, R.; Czerny, M.; Hamilton, C.; Schifferer, A. et al. (2005): Improved outcome in thoracoabdominal aortic aneurysm repair: the role of cerebrospinal fluid drainage. In: *Neurocrit Care* 2 (1), S. 11–16.
- Fleming, J.C.; Norenberg, M.D.; Ramsay, D.A.; Dekaban, G.A.; Marcillo, A.E.; Saenz, A.D. et al. (2006): The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. In: *Brain* 129 (Pt 12), S. 3249–3269.
- Fuchs, P.; Loesken, C.; Schubert, J.K.; Miekisch, W. (2010): Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer. In: *Int. J. Cancer* 126 (11), S. 2663–2670.
- Gharagozloo, F.; Larson, J.; Dausmann, M.J.; Neville, R.F.; Gomes, M.N. (1996): Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta: review of current techniques. In: *Chest* 109 (3), S. 799–809.
- Gloviczki, P. (2002): Surgical repair of thoracoabdominal aneurysms: patient selection, techniques and results. In: *Cardiovasc Surg* 10 (4), S. 434–441.
- Griepp, R.B.; Ergin, M.A.; Galla, J.D.; Klein, J.J.; Spielvogel, D.; Griepp, E.B. (1998): Minimizing spinal cord injury during repair of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms: the Mount Sinai approach. In: *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 10 (1), S. 25–28.
- Haan, P. de; Kalkman, C.J.; de Mol, B A; Ubags, L.H.; Veldman, D.J.; Jacobs, M.J. (1997): Efficacy of transcranial motor-evoked myogenic potentials to detect spinal cord ischemia during operations for thoracoabdominal aneurysms. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 113 (1), S. 87–100; discussion 100–1.
- Haan, P. de; Kalkman, C.J.; Jacobs, M.J. (1998): Spinal cord monitoring with myogenic motor evoked potentials: early detection of spinal cord ischemia as an integral part of spinal cord protective strategies during thoracoabdominal aneurysm surgery. In: *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 10 (1), S. 19–24.
- Haan, P. de; Kalkman, C.J.; Meylaerts, S.A.; Lips, J.; Jacobs, M.J. (1999): Development of spinal cord ischemia after clamping of noncritical segmental arteries in the pig. In: *Ann. Thorac. Surg.* 68 (4), S. 1278–1284.
- Halstead, J.C.; Wurm, M.; Etz, C.; Zhang, N.; Bodian, C.; Weisz, D.; Griepp, R.B. (2007): Preservation of spinal cord function after extensive segmental artery sacrifice: regional variations in perfusion. In: *Ann. Thorac. Surg.* 84 (3), S. 789–794.
- Hanafusa, Y.; Okada, K.; Mimura, T.; Kawanishi, Y.; Ozaki, N.; Yamashita, T. et al. (2004): Surgical treatment for thoracoabdominal aortic aneurysm. In: *Kyobu Geka* 57 (4), S. 313–318.
- Hay, E.; Royds, J.A.; Davies-Jones, G.A.; Lewtas, N.A.; Timperley, W.R.; Taylor, C.B. (1984): Cerebrospinal fluid enolase in stroke. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 47 (7), S. 724–729.
- Heggtveit, H.A. (1964): Syphilitic Aortitis. A Clinicopathologic Autopsy Study of 100 Cases, 1950 to 1960. In: *Circulation* 29, S. 346–355.

- Hiratzka, L.F.; Bakris, G.L.; Beckman, J.A.; Bersin, R.M.; Carr, V.F.; Casey, D.E. et al. (2010): 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (14), S. e27-e129.
- Hollier, L.H. (1987): Protecting the brain and spinal cord. In: *J. Vasc. Surg.* 5 (3), S. 524–528.
- Inafuku, H.; Senaha, S.; Morishima, Y.; Nagano, T.; Arakaki, K.; Yamashiro, S.; Kuniyoshi, Y. (2008): Infected thoracoabdominal aortic aneurysms including the major abdominal branches in 4 cases. In: *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 14 (3), S. 196–199.
- Isobe, T.; Takahashi, K.; Okuyama, T. (1984): S100a0 (alpha alpha) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. In: *J. Neurochem.* 43 (5), S. 1494–1496.
- Isselbacher, E.M. (2005): Thoracic and abdominal aortic aneurysms. In: *Circulation* 111 (6), S. 816–828.
- Jacobs, M.J.; Elenbaas, T.W.; Schurink, Geert W H; Mess, W.H.; Mochtar, B. (2002): Assessment of spinal cord integrity during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. In: *Ann. Thorac. Surg.* 74 (5), S. S1864-6; discussion S1892-8.
- Jacobs, M.J.; Mess, W.; Mochtar, B.; Nijenhuis, R.J.; Statius van Eps, Randolph G; Schurink, Geert Willem H (2006): The value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair. In: *J. Vasc. Surg.* 43 (2), S. 239–246.
- Jacobs, M.J.; Mess, W.H. (2003): The role of evoked potential monitoring in operative management of type I and type II thoracoabdominal aortic aneurysms. In: *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 15 (4), S. 353–364.
- Jacobs, M.J.; Meylaerts, S.A.; Haan, P. de; de Mol, B A; Kalkman, C.J. (1999): Strategies to prevent neurologic deficit based on motor-evoked potentials in type I and II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. In: *J. Vasc. Surg.* 29 (1), S. 48-57; discussion 57-9.
- Jacobs, M.J.; Mommertz, G.; Koeppel, T.A.; Langer, S.; Nijenhuis, R.J.; Mess, W.H.; Schurink, G W H (2007): Surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. In: *J Cardiovasc Surg (Torino)* 48 (1), S. 49–58.
- Jacobs, T.P.; Kempski, O.; McKinley, D.; Dutka, A.J.; Hallenbeck, J.M.; Feuerstein, G. (1992): Blood flow and vascular permeability during motor dysfunction in a rabbit model of spinal cord ischemia. In: *Stroke* 23 (3), S. 367–373.
- Johnston, K.W.; Rutherford, R.B.; Tilson, M.D.; Shah, D.M.; Hollier, L.; Stanley, J.C. (1991): Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. In: *J. Vasc. Surg.* 13 (3), S. 452–458.

- Juvonen, T.; Biancari, F.; Rimpiläinen, J.; Satta, J.; Rainio, P.; Kiviluoma, K. (2002): Strategies for spinal cord protection during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery: Up-to-date experimental and clinical results -- a review. In: *Scand. Cardiovasc. J.* 36 (3), S. 136–160.
- Kawahara, N.; Ito, T.; Koyanagi, T.; Harada, R.; Hyodoh, H.; Kurimoto, Y. et al. (2010): Spinal cord protection with selective spinal perfusion during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery. In: *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10 (6), S. 986-90; discussion 990-1.
- Kazama, S.; Masaki, Y.; Maruyama, S.; Ishihara, A. (1994): Effect of altering cerebrospinal fluid pressure on spinal cord blood flow. In: *Ann. Thorac. Surg.* 58 (1), S. 112–115.
- Kazui, M.; Andreoni, K.A.; Norris, E.J.; Klein, A.S.; Burdick, J.F.; Beattie, C. et al. (1992): Breath ethane: a specific indicator of free-radical-mediated lipid peroxidation following reperfusion of the ischemic liver. In: *Free Radic. Biol. Med.* 13 (5), S. 509–515.
- Kazui, M.; Andreoni, K.A.; Williams, G.M.; Perler, B.A.; Bulkley, G.B.; Beattie, C. et al. (1994): Visceral lipid peroxidation occurs at reperfusion after supraceliac aortic cross-clamping. In: *J. Vasc. Surg.* 19 (3), S. 473–477.
- Keyhani, K.; Miller, C.C.; Estrera, A.L.; Wegryn, T.; Sheinbaum, R.; Safi, H.J. (2009): Analysis of motor and somatosensory evoked potentials during thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. In: *J. Vasc. Surg.* 49 (1), S. 36–41.
- Khaladj, N.; Teebken, O.E.; Hagl, C.; Wilhelmi, M.H.; Tschan, C.; Weissenborn, K. et al. (2008): The role of cerebrospinal fluid S100 and lactate to predict clinically evident spinal cord ischaemia in thoraco-abdominal aortic surgery. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36 (1), S. 11–19.
- Koeppel, T.A.; Greiner, A.; Jacobs, M.J. (2010): DGG-Leitlinie, Thorakale und thorakoabdominelle Aortenaneurysmen.
- Koja, K.; Kuniyoshi, Y.; Miyagi, K.; Uezu, T.; Arakaki, K.; Yamashiro, S. et al. (2004): Spinal cord protection during thoracoabdominal aortic aneurysm repair; efficacy of distal aortic perfusion and segmental aortic clamping. In: *Kyobu Geka* 57 (4), S. 268–273.
- Kouchoukos, N.T.; Masetti, P.; Rokkas, C.K.; Murphy, S.F.; Blackstone, E.H. (2001): Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. In: *Ann. Thorac. Surg.* 72 (3), S. 699-707; discussion 707-8.
- Kouchoukos, N.T.; Rokkas, C.K. (1999): Hypothermic cardiopulmonary bypass for spinal cord protection: rationale and clinical results. In: *Ann. Thorac. Surg.* 67 (6), S. 1940-2; discussion 1953-8.
- Krause, G.S.; White, B.C.; Aust, S.D.; Nayini, N.R.; Kumar, K. (1988): Brain cell death following ischemia and reperfusion: a proposed biochemical sequence. In: *Crit. Care Med.* 16 (7), S. 714–726.
- Kunihara, T.; Shiiya, N.; Yasuda, K. (2001): Changes in S100beta protein levels in cerebrospinal fluid after thoracoabdominal aortic operations. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 122 (5), S. 1019–1020.
- Kuniyoshi, Y.; Koja, K.; Miyagi, K.; Shimoji, M.; Uezu, T.; Arakaki, K. et al. (2002): Multisegmentale Aortenabklemmung und distale Aortenperfusion zur Verhinderung der postoperativen Paraplegie bei thorakoabdomineller Aortenprothesenimplantation. In: *Zentralbl Chir* 127 (9), S. 733–736.

- Lases, E.C.; Schepens, M.A.; Haas, F.J.; Aarts, L.P.; Ter Beek, H T; van Dongen, E P et al. (2005): Clinical prospective study of biochemical markers and evoked potentials for identifying adverse neurological outcome after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. In: *Br J Anaesth* 95 (5), S. 651–661.
- LeMaire, S.A.; Carter, S.A.; Volguina, I.V.; Laux, A.T.; Milewicz, D.M.; Borsato, G.W. et al. (2006): Spectrum of aortic operations in 300 patients with confirmed or suspected Marfan syndrome. In: *Ann. Thorac. Surg.* 81 (6), S. 2063–78; discussion 2078.
- LeMaire, S.A.; Miller, C.C.; Conklin, L.D.; Schmittling, Z.C.; Köksoy, C.; Coselli, J.S. (2001): A new predictive model for adverse outcomes after elective thoracoabdominal aortic aneurysm repair. In: *Ann. Thorac. Surg.* 71 (4), S. 1233–1238.
- LeMaire, S.A.; Price, M.D.; Green, S.Y.; Zarda, S.; Coselli, J.S. (2012): Results of open thoracoabdominal aortic aneurysm repair. In: *Ann Cardiothorac Surg* 1 (3), S. 286–292.
- Lips, J.; Haan, P. de; Bouma, G.J.; Jacobs, M.J.; Kalkman, C.J. (2002a): Delayed detection of motor pathway dysfunction after selective reduction of thoracic spinal cord blood flow in pigs. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 123 (3), S. 531–538.
- Lips, J.; Haan, P. de; de Jager, Steven W; Vanicky, I.; Jacobs, M.J.; Kalkman, C.J. (2002b): The role of transcranial motor evoked potentials in predicting neurologic and histopathologic outcome after experimental spinal cord ischemia. In: *Anesthesiology* 97 (1), S. 183–191.
- Manolis, A. (1983): The diagnostic potential of breath analysis. In: *Clin. Chem.* 29 (1), S. 5–15.
- Marangos, P.J.; Schmeichel, D.E. (1987): Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 10, S. 269–295.
- Marsalese, D.L.; Moodie, D.S.; Vacante, M.; Lytle, B.W.; Gill, C.C.; Sterba, R. et al. (1989): Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 14 (2), S. 422-8; discussion 429-31.
- Matsuda, H.; Fukuda, T.; Iritani, O.; Nakazawa, T.; Tanaka, H.; Sasaki, H. et al. (2010): Spinal cord injury is not negligible after TEVAR for lower descending aorta. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39 (2), S. 179–186.
- Matsumoto, S.; Matsumoto, M.; Yamashita, A.; Ohtake, K.; Ishida, K.; Morimoto, Y.; Sakabe, T. (2003): The temporal profile of the reaction of microglia, astrocytes, and macrophages in the delayed onset paraplegia after transient spinal cord ischemia in rabbits. In: *Anesth. Analg.* 96 (6), S. 1777-84, table of contents.
- Mauney, M.C.; Blackbourne, L.H.; Langenburg, S.E.; Buchanan, S.A.; Kron, I.L.; Tribble, C.G. (1995): Prevention of spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. In: *Ann. Thorac. Surg.* 59 (1), S. 245–252.
- McCord, J.M. (1985): Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. In: *N. Engl. J. Med.* 312 (3), S. 159–163.
- Meylaerts, S.A.; Haan, P. de; Kalkman, C.J.; Jaspers, J.; Vanicky, I.; Jacobs, M.J. (2000): Prevention of paraplegia in pigs by selective segmental artery perfusion during aortic cross-clamping. In: *J. Vasc. Surg.* 32 (1), S. 160–170.

- Michenfelder, J.D.; Milde, J.H. (1992): The effect of profound levels of hypothermia (below 14 degrees C) on canine cerebral metabolism. In: *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12 (5), S. 877–880.
- Miekisch, W.; Schubert, J.K.; Vagts, D.A.; Geiger, K. (2001): Analysis of volatile disease markers in blood. In: *Clin. Chem.* 47 (6), S. 1053–1060.
- Mieth, M.; Schubert, J.K.; Gröger, T.; Sabel, B.; Kischkel, S.; Fuchs, P. et al. (2010): Automated needle trap heart-cut GC/MS and needle trap comprehensive two-dimensional GC/TOF-MS for breath gas analysis in the clinical environment. In: *Analytical chemistry* 82 (6), S. 2541–2551.
- Milewicz, D.M.; Dietz, H.C.; Miller, D.C. (2005): Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. In: *Circulation* 111 (11), S. e150-7.
- Müller, B.T.; Wegener, O.R.; Grabitz, K.; Pillny, M.; Thomas, L.; Sandmann, W. (2001): Mycotic aneurysms of the thoracic and abdominal aorta and iliac arteries: experience with anatomic and extra-anatomic repair in 33 cases. In: *J. Vasc. Surg.* 33 (1), S. 106–113.
- Nagy, G.; Dzinich, C.; Selmeci, L.; Sepa, G.; Dzinich, M.; Kékesi, V.; Juhász-Nagy, A. (2002): Biochemical alterations in cerebrospinal fluid during thoracoabdominal aortic cross-clamping in dogs. In: *Ann Vasc Surg* 16 (4), S. 436–441.
- Nagy, G.; Dzinich, C.; Sepa, G.; Selmeci, L.; Windisch, M.; Petrohai, A. et al. (2000): Uj módszer a cerebrospinalis fluidum (CSF) intraoperatív biokémiai monitorozásában thoracoabdominalis aortaaneurysma-mútétek során. In: *Orv Hetil* 141 (24), S. 1343–1347.
- Netter, F. H. (2003): *Atlas der Anatomie des Menschen. Gesamtausgabe Band 1-3.* Philadelphia PA, USA: URBAN & FISCHER.
- Oberwalder, P.J. (2001): Aneurysmen und Dissektionen der thorakalen Aorten: Definition und Pathologie. In: *Austrian Journal of Cardiology* (8), S. (1-2), 2-4.
- Odelstad, L.; Pahlman, S.; Läckgren, G.; Larsson, E.; Grotte, G.; Nilsson, K. (1982): Neuron specific enolase: a marker for differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms' tumor. In: *J. Pediatr. Surg.* 17 (4), S. 381–385.
- Ogino, H.; Sasaki, H.; Minatoya, K.; Matsuda, H.; Yamada, N.; Kitamura, S. (2006): Combined use of adamkiewicz artery demonstration and motor-evoked potentials in descending and thoracoabdominal repair. In: *Ann. Thorac. Surg.* 82 (2), S. 592–596.
- Okita, Y.; Omura, A.; Yamanaka, K.; Inoue, T.; Kano, H.; Tanioka, R. et al. (2012): Open reconstruction of thoracoabdominal aortic aneurysms. In: *Ann Cardiothorac Surg* 1 (3), S. 373–380.
- Olsson, C.; Thelin, S.; Ståhle, E.; Ekbom, A.; Granath, F. (2006): Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. In: *Circulation* 114 (24), S. 2611–2618.
- Omura, A.; Okita, Y. (2012): Surgical treatment of thoracoabdominal aortic aneurysm. In: *Kyobu Geka* 65 (1), S. 67–79.
- Oz, M.C.; Brener, B.J.; Buda, J.A.; Todd, G.; Brenner, R.W.; Goldenkranz, R.J. et al. (1989): A ten-year experience with bacterial aortitis. In: *J. Vasc. Surg.* 10 (4), S. 439–449.
- Pabst, F.; Miekisch, W.; Fuchs, P.; Kischkel, S.; Schubert, J.K. (2007): Monitoring of oxidative and metabolic stress during cardiac surgery by means of breath biomarkers: an observational study. In: *J Cardiothorac Surg* 2, S. 37.

- Pauling, L.; Robinson, A.B.; Teranishi, R.; Cary, P. (1971): Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 68 (10), S. 2374–2376.
- Persson, L.; Hårdemark, H.G.; Gustafsson, J.; Rundström, G.; Mendel-Hartvig, I.; Esscher, T.; Pålmlan, S. (1987): S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. In: *Stroke* 18 (5), S. 911–918.
- Phillips, M.; Altorki, N.; Austin, John H M; Cameron, R.B.; Cataneo, R.N.; Kloss, R. et al. (2008): Detection of lung cancer using weighted digital analysis of breath biomarkers. In: *Clin. Chim. Acta* 393 (2), S. 76–84.
- Pope, F.M.; Narcisi, P.; Nicholls, A.C.; Liberman, M.; Oorthuys, J.W. (1988): Clinical presentations of Ehlers Danlos syndrome type IV. In: *Arch. Dis. Child.* 63 (9), S. 1016–1025.
- Pyeritz, R.E. (2009): Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. In: *Heart* 95 (3), S. 173–175.
- Reed, D.; Reed, C.; Stemmermann, G.; Hayashi, T. (1992): Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? In: *Circulation* 85 (1), S. 205–211.
- Rehncrona, S.; Rosén, I.; Siesjö, B.K. (1980): Excessive cellular acidosis: an important mechanism of neuronal damage in the brain? In: *Acta Physiol. Scand.* 110 (4), S. 435–437.
- Reuter, D.G.; Tacker, W.A.; Badylak, S.F.; Voorhees, W.D.; Konrad, P.E. (1992): Correlation of motor-evoked potential response to ischemic spinal cord damage. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 104 (2), S. 262–272.
- Rosengren, L.E.; Wikkelsø, C.; Hagberg, L. (1994): A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of adults. In: *J. Neurosci. Methods* 51 (2), S. 197–204.
- Rothman, S. (1984): Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. In: *J. Neurosci.* 4 (7), S. 1884–1891.
- Royds, J.A.; Davies-Jones, G.A.; Lewtas, N.A.; Timperley, W.R.; Taylor, C.B. (1983): Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 46 (11), S. 1031–1036.
- Sæther, O.D.; Bäckström, T.; Aadahl, P.; Myhre, H.O.; Norgren, L.; Ungerstedt, U. (2000): Microdialysis of the spinal cord during thoracic aortic cross-clamping in a porcine model. In: *Spinal Cord* 38 (3), S. 153–157.
- Safi, H.J.; Campbell, M.P.; Ferreira, M.L.; Azizzadeh, A.; Miller, C.C. (1998): Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. In: *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 10 (1), S. 41–44.
- Salzano, R.P.; Ellison, L.H.; Altonji, P.F.; Richter, J.; Deckers, P.J. (1994): Regional deep hypothermia of the spinal cord protects against ischemic injury during thoracic aortic cross-clamping. In: *Ann. Thorac. Surg.* 57 (1), S. 65–70; discussion 71.
- Sandmann, W.; Grabitz, K.; Torsello, G.; Kniemeyer, H.W.; Stühmeier, K.; Mainzer, B. (1995): Chirurgische Behandlung des thoraco-abdominalen Aortenaneurysmas. Indikationen und Ergebnisse. In: *Chirurg* 66 (9), S. 845–856.

- Schepens, M.A.; Defauw, J.J.; Hamerlijnck, R.P.; Geest, R. de; Vermeulen, F.E. (1994): Surgical treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms by simple crossclamping. Risk factors and late results. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 107 (1), S. 134–142.
- Schepens, M.A.; Vermeulen, F.E.; Morshuis, W.J.; Dossche, K.M.; van Dongen, E P; Ter Beek, H T; Boezeman, E.H. (1999): Impact of left heart bypass on the results of thoracoabdominal aortic aneurysm repair. In: *Ann. Thorac. Surg.* 67 (6), S. 1963-7; discussion 1979-80.
- Schlatmann, T.J.; Becker, A.E. (1977): Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. In: *Am. J. Cardiol.* 39 (1), S. 13–20.
- Schmeichel, D.; Marangos, P.J.; Zis, A.P.; Brightman, M.; Goodwin, F.K. (1978): Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells. In: *Science* 199 (4326), S. 313–315.
- Scholpp, J.; Schubert, J.K.; Miekisch, W.; Geiger, K. (2002): Breath markers and soluble lipid peroxidation markers in critically ill patients. In: *Clin. Chem. Lab. Med.* 40 (6), S. 587–594.
- Schubert, J.K.; Miekisch, W.; Birken, T.; Geiger, K.; Nöldge-Schomburg, G F E (2005): Impact of inspired substance concentrations on the results of breath analysis in mechanically ventilated patients. In: *Biomarkers* 10 (2-3), S. 138–152.
- Schubert, J.K.; Müller, W.P.; Benzing, A.; Geiger, K. (1998): Application of a new method for analysis of exhaled gas in critically ill patients. In: *Intensive Care Med* 24 (5), S. 415–421.
- Selle, J.G.; Robicsek, F.; Daugherty, H.K.; Cook, J.W. (1979): Thoracoabdominal aortic aneurysms: a review and current status. In: *Coll Works Cardiopulm Dis* 22, S. 79–90.
- Sharma, H.S. (2005): Pathophysiology of blood-spinal cord barrier in traumatic injury and repair. In: *Curr. Pharm. Des.* 11 (11), S. 1353–1389.
- Shiiya, N.; Wakasa, S.; Matsui, K.; Sugiki, T.; Shingu, Y.; Yamakawa, T.; Matsui, Y. (2009): Anatomical pattern of feeding artery and mechanism of intraoperative spinal cord ischemia. In: *Ann. Thorac. Surg.* 88 (3), S. 768-71; discussion 772.
- Shinoyama, M.; Takahashi, T.; Shimizu, H.; Tominaga, T.; Suzuki, M. (2005): Spinal cord infarction demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. In: *J Clin Neurosci* 12 (4), S. 466–468.
- Strauch, J.T.; Lauten, A.; Spielvogel, D.; Rinke, S.; Zhang, N.; Weisz, D. et al. (2004): Mild hypothermia protects the spinal cord from ischemic injury in a chronic porcine model. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 25 (5), S. 708–715.
- Strauch, J.T.; Lauten, A.; Zhang, N.; Wahlers, T.; Griepp, R.B. (2007): Anatomy of spinal cord blood supply in the pig. In: *Ann. Thorac. Surg.* 83 (6), S. 2130–2134.
- Strauch, J.T.; Spielvogel, D.; Lauten, A.; Zhang, N.; Shiang, H.; Weisz, D. et al. (2003): Importance of extrasegmental vessels for spinal cord blood supply in a chronic porcine model. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 24 (5), S. 817–824.
- Svensson, L.G. (2005): Paralysis after aortic surgery: in search of lost cord function. In: *Surgeon* 3 (6), S. 396–405.
- Svensson, L.G.; Crawford, E.S.; Hess, K.R.; Coselli, J.S.; Safi, H.J. (1993): Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. In: *J. Vasc. Surg.* 17 (2), S. 357-68; discussion 368-70.

- Svensson, L.G.; Khitin, L.; Nadolny, E.M.; Kimmel, W.A. (2003): Systemic temperature and paralysis after thoracoabdominal and descending aortic operations. In: *Arch Surg* 138 (2), S. 175-9; discussion 180.
- Svensson, L.G.; Rickards, E.; Coull, A.; Rogers, G.; Fimmel, C.J.; Hinder, R.A. (1986): Relationship of spinal cord blood flow to vascular anatomy during thoracic aortic cross-clamping and shunting. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91 (1), S. 71-78.
- Tabayashi, K.; Motoyoshi, N.; Saiki, Y.; Kokubo, H.; Takahashi, G.; Masuda, S. et al. (2008): Efficacy of perfusion cooling of the epidural space and cerebrospinal fluid drainage during repair of extent I and II thoracoabdominal aneurysm. In: *J Cardiovasc Surg (Torino)* 49 (6), S. 749-755.
- Tapia, F.J.; Polak, J.M.; Barbosa, A.J.; Bloom, S.R.; Marangos, P.J.; Dermody, C.; Pearse, A.G. (1981): Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. In: *Lancet* 1 (8224), S. 808-811.
- Tarlov, I.M. (1954): Spinal cord compression studies. III. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. In: *A.M.A. archives of neurology and psychiatry* 71 (5), S. 588-597.
- Usui, A. (2013): Surgical management of infected thoracic aneurysms. In: *Nagoya J Med Sci* 75 (3-4), S. 161-167.
- van Dongen, E. P.; Schepens, M.A.; Morshuis, W.J.; Ter Beek, H T; Aarts, L.P.; Boer, A. de; Boezeman, E.H. (2001): Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair: use of evoked potential monitoring in 118 patients. In: *J. Vasc. Surg.* 34 (6), S. 1035-1040.
- van Dongen, E. P.; Ter Beek, H. T.; Boezeman, E.H.; Schepens, M.A.; Langemeijer, H.J.; Aarts, L.P. (1998): Normal serum concentrations of S-100 protein and changes in cerebrospinal fluid concentrations of S-100 protein during and after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery: Is S-100 protein a biochemical marker of clinical value in detecting spinal cord ischemia? In: *J. Vasc. Surg.* 27 (2), S. 344-346.
- van Dongen, E. P.; Ter Beek, H. T.; Schepens, M.A.; Morshuis, W.J.; Haas, F.J.; Boer, A. de et al. (1999): The relationship between evoked potentials and measurements of S-100 protein in cerebrospinal fluid during and after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. In: *J. Vasc. Surg.* 30 (2), S. 293-300.
- van Reempts, J.; Borgers, M. (1985): Ischemic brain injury and cell calcium: morphologic and therapeutic aspects. In: *Ann Emerg Med* 14 (8), S. 736-742.
- Wada, T.; Yao, H.; Miyamoto, T.; Mukai, S.; Yamamura, M. (2001): Prevention and detection of spinal cord injury during thoracic and thoracoabdominal aortic repairs. In: *Ann. Thorac. Surg.* 72 (1), S. 80-4; discussion 85.
- Weidauer, S.; Nichtweiss, M.; Lanfermann, H.; Zanella, F.E. (2002): Spinal cord infarction: MR imaging and clinical features in 16 cases. In: *Neuroradiology* 44 (10), S. 851-857.
- Weigang, E.; Hartert, M.; Samson, P. von; Sircar, R.; Pitzer, K.; Genstorfer, J. et al. (2005): Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: interplay of spinal cord protecting modalities. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg* 30 (6), S. 624-631.
- Winnervist, A.; Anderson, R.E.; Hansson, L.-O.; Rosengren, L.; Estrera, A.E.; Huynh, Tam T T et al. (2007): Multilevel somatosensory evoked potentials and cerebrospinal proteins: indicators of spinal cord injury in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 31 (4), S. 637-642.

Yamazaki, Y.; Yada, K.; Morii, S.; Kitahara, T.; Ohwada, T. (1995): Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury. In: *Surg Neurol* 43 (3), S. 267-70; discussion 270-1.

Yanagihara, T.; McCall, J.T. (1982): Ionic shift in cerebral ischemia. In: *Life Sci.* 30 (22), S. 1921–1925.

Yang, P.; He, X.; Qu, J.; Li, H.; Lan, B.; Yuan, P.; Wang, G. (2005): Expression of nestin and glial fibrillary acidic protein in injured spinal cord of adult rats at different time. In: *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 19 (6), S. 411–415.

Yetman, A.T.; Bornemeier, R.A.; McCrindle, B.W. (2003): Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (2), S. 329–332.

Yokobori, S.; Zhang, Z.; Moghieb, A.; Mondello, S.; Gajavelli, S.; Dietrich, W.D. et al. (2013): Acute Diagnostic Biomarkers for Spinal Cord Injury: Review of the Literature and Preliminary Research Report. In: *World Neurosurg.*

9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| Abkürzung | Erklärung |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| A. | Arteria |
| Aa. | Arteriae |
| AAA | Abdominelles Aortenaneurysma |
| ALAT | Alanin-Aminotransferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| aptt | Activated partial thromboplastin time (partielle Thromboplastinzeit) |
| ARMA | Arteria radikulomedullaris anterior |
| art. | arteriell |
| ASA | Arteria spinalis anterior |
| ASAT | Aspartat-Aminotransferase |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BE | Base Exzess (Basenüberschuss) |
| Bilirubin-D | Direktes Bilirubin |
| Bilirubin-T | Gesamtbilirubin |
| CA | Zentralarterie |
| Ca ²⁺ | Kalzium |
| CH | Channel (Ausgang) |
| CK | Creatinkinase |
| CK-MB | Creatinkinase (Myokardtyp) |
| Cl ⁻ | Chlorid |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| CSF | Cerebrospinal fluid (cerebrospinale Flüssigkeit) |
| CSFP | Cerebrospinal fluid pressure (Cerebrospinaler Fülligkeitsdruck) |
| DTAA | Deszendierendes thorakales Aortenaneurysma |
| EDS | Ehler-Danlos-Syndrom |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| engl. | englisch |
| GFAP | Glial fibrillary acidic protein (saures Gliafaserprotein) |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| Hb | Hämoglobin |

| | |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| HCO₃ | Hydrogencarbonat |
| Hkt | Hämatokrit |
| i.m. | intramuskulär |
| INR | International Normalized Ratio |
| ISI | Interstimulusintervall |
| IU | International Unit |
| i.v. | intravenös |
| K⁺ | Kalium |
| KG | Körpergewicht |
| MAP | Mean arterial pressure (Mittlerer arterieller Blutdruck) |
| MEP | Motorisch evoziertes Potenzial |
| MBP | Myelin basic protein (Myelin-Basisches Protein) |
| MCH | Mittleres korpuskuläres Hämoglobin |
| MCHC | Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration |
| MCV | Mittleres korpuskuläres Volumen |
| MDAP | Mean distal aortic pressure (Mittlerer distaler aortaler Druck) |
| MRA | Magnetresonanzangiographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MS | Marfan-Syndrom |
| MW | Mittelwert |
| Na⁺ | Natrium |
| NSE | Neuronen spezifische Enolase |
| pCO₂ | Kohlendioxidpartialdruck |
| PBS | Phosphat gepufferte Kochsalzlösung |
| PEEP | Positiver endexspiratorischer Druck |
| PFA | Paraformaldehyd |
| pO₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| PP | Pial-Plexus |
| PRMA | Arteria radikulomedullaris posterior |
| PSA | Arteria spinalis posterior |
| ROS | reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffverbindung) |
| RS | Rückenmarkssegment |
| S100B | Kalzium bindendes Protein |

| | |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------|
| SCBF | Spinal cord blood flow (spinale Perfusion) |
| SCPP | Spinal cord perfusion pressure (spinaler Perfusionsdruck) |
| SD | Standardabweichung |
| SEM | Standardfehler |
| sO₂ | Sauerstoffsättigung |
| SSEP | Somatosensibel evoziertes Potenzial |
| t | Messzeitpunkt |
| TAA | Thorakoabdominelle Aorta |
| TAAA | Thorakoabdominelles Aortenaneurysma |
| TAASA | Thorakoabdominelle Segmentarterie |
| tc-MEP | Transkranial motorisch evoziertes Potenzial |
| TIVA | Total intravenöse Anästhesie |
| VOC | Volatil organic compound (flüchtige organische Substanz) |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| ZVK | Zentraler Venenkatheter |

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Crawford-Klassifikation TAAA-Typ I-IV (Koeppel et al. 2010) | 2 |
| Abbildung 2: Schematische Darstellung der Gefäßverteilung im Rückenmark (Netter 2003)..... | 5 |
| Abbildung 3: Porcine thorakale Segmentarterien der Aorta mit gemeinsamen Ursprung (Strauch et al. 2007)..... | 7 |
| Abbildung 4: 1) Angiographische Darstellung der Aortenbifurkation des Schweins (Strauch et al. 2003) 2) A. sacralis mediana (Strauch et al. 2007) | 7 |
| Abbildung 5: "Clamp and Repair"-Technik nach Crawford (Selle et al. 1979) | 9 |
| Abbildung 6: Strategien zur Vermeidung einer Rückenmarksischämie bei thorakoabdominaler Aortenchirurgie (Juvonen et al. 2002)..... | 10 |
| Abbildung 7: Schematische Darstellung zur Generierung und Ableitung der transkraniell motorisch evozierten Potenziale (tc-MEPs) (Haan et al. 1997)..... | 12 |
| Abbildung 8: Komponenten des ISIS IOM Systems® der Firma Inomed | 20 |
| Abbildung 9: Screenshot der Menüführung mit Stimulationsparametern | 21 |
| Abbildung 10: Gemessene tc-MEPs vor der Operation..... | 23 |
| Abbildung 11: Abklemmphase mit Neuromonitoring (Lips et al. 2002b) | 25 |
| Abbildung 12: Alveolare Atemgasprobenentnahme mittels einer gasdichten Glasspritze | 31 |
| Abbildung 13: Explantation des Rückenmarks; die Pinzette (1) greift die Dura mater; die Pinzette (2) umfasst die 15. Rippe, zu sehen ist das freiliegende Rückenmark mit den segmentalen Spinalnerven und dem epiduralen Venenplexus | 33 |
| Abbildung 14: 1) Schädelpräparat von A/1; 2) Schädeldecke von A/1 mit implantierten Stimulationssschrauben..... | 38 |
| Abbildung 15: Schematische Darstellung der Positionierung der Stimulationssschrauben für die tc-MEPs | 38 |
| Abbildung 16: Anschluss der Stimulationselektroden in der Schädeldecke (links) und der Stimulationsbox (rechts) | 39 |
| Abbildung 17: Verlauf der tc-MEP Amplituden und Latenzzeiten exemplarisch für die Gruppe B während der temporären segmentalen Abklemmung | 40 |
| Abbildung 18: Verlauf der tc-MEP Amplituden und Latenzzeiten exemplarisch für die Gruppe C während der dauerhaften segmentalen Ligatur | 41 |
| Abbildung 19: Normierte art. Laktat-Werte der Gruppen B und C | 46 |
| Abbildung 20: Normierte S100B-Werte der Gruppen B und C | 47 |
| Abbildung 21: Normierte NSE-Werte der Gruppen B und C | 47 |
| Abbildung 22: Normierte GFAB-Werte der Gruppen B und C | 48 |
| Abbildung 23: Normierte MBP-Werte der Gruppen B und C | 48 |
| Abbildung 24: Normierte Laktat-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C | 51 |
| Abbildung 25: Normierte S100B-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C | 51 |
| Abbildung 26: Normierte NSE-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C | 52 |
| Abbildung 27: Normierte GFAB-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C | 52 |
| Abbildung 28: Normierte MBP-Ergebnisse im Liquor der Gruppen B und C | 53 |
| Abbildung 29: Exemplarischer Verlauf der tc-MEPs und der Atemgaskonzentration der Gruppe C.... | 53 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 30: Erhobener Tarlov Score der Gruppen B und C 24 Stunden nach Induktion der Ischämie | 54 |
| Abbildung 31: Nissel Färbung des vierten lumbalen Rückenmarkssegment mit intakten Motoneuronen exemplarisch für die Gruppe A; 1) 5-fache Vergrößerung, 2) 20-fache Vergrößerung | 55 |
| Abbildung 32: Anteil veränderter Motoneurone in % mit SEM der Gruppe B..... | 56 |
| Abbildung 33: Anteil veränderter Motoneurone in % mit SEM der Gruppe C..... | 56 |
| Abbildung 34: Exemplarische Nissel Färbung des dritten lumbalen Rückenmarkssegment aus der Gruppe C mit nekrotisch veränderten Motoneuronen; 1) 10-fache Vergrößerung, 2) 20-fache Vergrößerung | 57 |
| Abbildung 35: Prä- (li) und postoperative (re) MRA der rückenmarksversorgenden Gefäße | 57 |

11. TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Zuteilung und Bezeichnung der Ableitungen des Neuromonitorings | 23 |
| Tabelle 2: Ischämiezeiten der Gruppen A-C..... | 26 |
| Tabelle 3: Vitalparameter..... | 28 |
| Tabelle 4: Überblick der Messzeitpunkte und Probenentnahmen | 29 |
| Tabelle 5: Tarlov-Score (Tarlov 1954)..... | 32 |
| Tabelle 6: Anzahl der verschlossenen Segmentarterien und Ischämiezeiten der Gruppen A-C..... | 37 |
| Tabelle 7: Anschluss der Stimulationselektroden | 39 |
| Tabelle 8: Vitalparameter der Gruppe A | 41 |
| Tabelle 9: Vitalparameter der Gruppe B | 42 |
| Tabelle 10: Vitalparameter der Gruppe C | 42 |
| Tabelle 11: Blutwerte der Gruppe A..... | 42 |
| Tabelle 12: Blutwerte der Gruppe B..... | 44 |
| Tabelle 13: Blutwerte der Gruppe C..... | 45 |
| Tabelle 14: Liquorergebnisse der Gruppe B | 49 |
| Tabelle 15: Liquorergebnisse der Gruppe C | 50 |