

Experimentelle Untersuchungen zur selektiven, antegraden zerebralen Perfusion bei unterschiedlichen Temperaturen in vivo und in vitro

ZUSAMMENFASSUNG

Die optimalen Bedingungen für die selektive antegrade zerebrale Perfusion (SACP) während des Kreislaufstillstands sind Gegenstand der Diskussion. Insbesondere die unphysiologische Perfusion, bedingt durch die kalten Temperaturen mit einhergehenden potenziell inadäquaten Druck- und Flussraten, steht im Fokus als Ursache für metabolische Dysregulationen. Die Gefäßspannung von isolierten Karotiden ist in diesem Zusammenhang nicht untersucht.

Material und Methoden: Isometrische Spannung von vorgespannten isolierten Arterienringen der A. carotis vom Schwein wurden im Organbad bei verschiedenen Temperaturen (30 °C, 20 °C, 10 °C) aufgezeichnet. Die Ergebnisse von den hämodynamischen und metabolischen Messungen wurden von 15 Schweinen erhoben, welche sich einer druckkontrollierten SACP (50 mmHg, 90 min) bei den gegebenen Temperaturen unterzogen. Während der Perfusion wurden Flussraten, Sättigung im Sinus sagittalis (SSS), intrakranieller Druck (ICP) und zerebrale Sättigung (NIRS) aufgezeichnet.

Ergebnisse: Schrittweise Kühlung der isolierten Arterien erzeugte einen reproduzierbaren Abfall der Spannung. Bei 30 °C wurden 65 %, bei 20 °C 30 % und bei 10 °C 20 % der Ausgangsspannung aufgezeichnet ($p < 0,001$). Die Flussraten während der SACP betragen zwischen 0,12 und 0,17 l/min ($p < 0,05$). Während der SACP kam es zu einem Anstieg des ICP in der 30-°C-Gruppe, einhergehend mit einer niedrigeren SSS zwischen den Gruppen während der Perfusion ($p < 0,05$). Die korrespondierenden NIRS-Werte spiegelten den Abfall nicht signifikant wider.

Schlussfolgerung: Die Kühlung von isolierten Arterienringen der A. carotis führt zu einer signifikanten Vasodilatation. Bei der SACP müssen Druck- und Flussraten dem vaskulären Tonus angepasst werden, insbesondere bei moderaten Temperaturen (30 °C), um eine unzureichende Protektion

des Gehirns durch inadäquaten Blutfluss zu verhindern.

SCHLÜSSELWÖRTER

Arterienspannung, Temperatur, hypothermer Kreislaufstillstand, selektiv antegrade Gehirnperfusion, zerebraler Metabolismus

ABSTRACT

Impact of different temperatures on carotid tension and cerebral metabolism during selective antegrade cerebral perfusion: an in-vivo and in-vitro study.

Introduction: The optimal regime for selective antegrade cerebral perfusion (SACP) during hypothermic circulatory arrest (HCA) is still a matter of concern, especially due to side effects by embolic events, triggered by unknown driving pressures and flow rates. The impact of vascular tension of the carotid arteries is unknown in this context.

Material and Methods: Isometric tension of precontracted isolated pig carotid artery strips in organ bath during different temperatures (30 °C, 20 °C, 10 °C) were recorded. Intraoperative hemodynamic and metabolic data of 15 animals, which underwent 90 min of pressure-controlled SACP (50 mmHg) at the designated temperatures with continuous recording of flow rate, sagittal sinus saturation (SSS), intracranial pressure (ICP) and near infrared spectroscopy (NIRS) were analyzed and metabolic calculations performed.

Results: Stepwise cooling induced a reproducible grade of relaxation in the isolated vessels. At 30 °C 65%, 20 °C 30% and 10 °C 20% of baseline tension values could be recorded, respectively ($p < 0.001$). Flow rates during SACP ranged between 0.12 and 0.17 l/min ($p < 0.05$). A marked increase of ICP during SACP in 30 °C animals could be recorded, SSS were significantly different between groups ($p < 0.05$) during the perfusion period, not indicated by significant lower NIRS values.

Conclusion: The present study shows that cooling of isolated carotid arteries in-

duces significant vasodilatation. In cases of hypothermic SACP the pressure and flow rate of this technique must be adapted to the vascular tone, especially under moderate conditions (30 °C) to avoid an imperfect brain protection due to inadequate blood supply.

KEY WORDS

Carotid tension, temperature, hypothermic circulatory arrest, selective antegrade cerebral perfusion, brain metabolism

EINLEITUNG

Für die Operation am Aortenbogen ist in einem Großteil der Fälle eine temporäre Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn notwendig [5]. Zur Protektion des Cerebrums werden daher verschiedene Verfahren der Hypothermie angewendet [4, 7, 8, 15]. Durch die Absenkung der Körpertemperatur kann insbesondere eine Reduktion des zerebralen Metabolismus erreicht werden [21]. Subtile neurologische Komplikationen können trotz adäquater Stoffwechselreduktion detektiert werden [3, 17]. Daher wird u. a. die selektive antegrade zerebrale Perfusion (SACP) als additives Protektionsverfahren angewendet [6, 20]. Dieses weltweit akzeptierte Verfahren wird auf einer empirischen Datenlage praktiziert, ohne dass die optimalen Bedingungen hierfür erforscht sind. Dadurch besteht die Gefahr der sogenannten „Luxusperfusion“, bedingt durch die variablen Drücke, Flüsse und Temperaturen während der Perfusion [12, 13, 14, 19, 29]. Der Einfluss des vaskulären Tonus der A. carotis in diesem Zusammenhang ist nicht bekannt [16], insbesondere nicht unter den Bedingungen der Hypothermie mit der Gefahr des Verlustes der zerebralen Autoregulation [23, 24, 26]. In der vorliegenden Studie werden Überlegungen zu dem Spannungsverhalten isolierter Karotiden bei unterschiedlichen Temperaturen angestellt, welche auch in einem klinisch relevanten Großtiermodell zur SACP angewendet wurden [9, 19].

MATERIAL UND METHODEN

Alle Tiere wurden nach den geltenden Richtlinien versorgt. Die Protokolle wurden durch die lokale Tierschutzkommission der Medizinischen Hochschule Hannover und des Bundeslandes Niedersachsen genehmigt. Die Arterienringe für die In-vitro-Studie wurden von Tieren gewonnen, die im Rahmen anderer Projekte getötet wurden.

In-vitro-Studie

Die Karotiden von 10 narkotisierten weiblichen Hausschweinen (25–30 kg) wurden sorgsam unter einer Vermeidung der Berührung der Intima entfernt, umgebendes Gewebe und Fett vorsichtig abpräpariert. Anschließend wurde das Gefäß in 5 mm dicke Ringe geschnitten. Die Ringe wurden in einer Messkammer mit einer Messeinheit für isometrische Kraft befestigt. Die Kammer war mit 100 ml modifizierter Krebs-Ringer-Lösung gefüllt und wurde mit einem Sauerstoff-Kohlendioxidgemisch (95/5 %) bei 37 °C begast. Bei einer passiven Spannung von unter 5 g hatten die Ringe 60 min Zeit, sich auszubalancieren. Die maximale Kontraktion jedes Ringes wurde mit Kaliumchlorid (30 mmol/L) gemessen. Dieser Agonist kontrahiert die glatten Muskeln durch Depolarisation. Um die endothelabhängige Relaxation zu bestimmen, wurden die Ringe mit Adrenalin (100 µl, 1 mg/ml) und folgender Antwort auf Acetylcholine (40 mg) getestet. Gefäßringe, welche die zuvor gesetzten Kriterien nicht erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Für die Studie wurden die Ringe mit Noradrenalin (200 µl, 1 mg/ml) vorgedehnt. Mittels eines externen Wärme-Kühlbades wurde die Temperatur im Organbad schrittweise bis auf 10 °C gesenkt. Beim Erreichen der gewünschten Zieltemperaturen (30 °C, 20 °C, 10 °C) wurde die Temperatur für fünf Minuten gehalten. Nach dem

Erreichen der Endtemperatur von 10 °C wurde die Organbadtemperatur auf 37 °C angehoben. Unter Zuhilfenahme eines computergesteuerten, automatischen isometrischen Druckaufnehmers wurden alle Daten kontinuierlich aufgezeichnet und zur späteren Auswertung gespeichert.

In-vivo-Studie

Weibliche Landrasseschweine (3–4 Monate alt, 26–32 kg) wurden einem 100-minütigen Kreislaufstillstand bei 20 °C unterzogen. Währenddessen wurde eine selektive antegrade zerebrale Perfusion des Gehirns für 90 min durchgeführt. Es erfolgte eine Zuteilung der Tiere (5 pro Gruppe) zu drei verschiedenen Zieltemperaturen (30 °C, 20 °C, 10 °C), wie zuvor beschrieben [19]. Die Perfusion erfolgte druckgesteuert auf 50 mmHg adjustiert, nicht pulsatil. Die Blutgasanalysen wurden unkorrigiert für die Temperatur vorgenommen (alpha-Stat-Prinzip). Nach Trepanation der Tiere erfolgte die Kanülierung des Sinus sagittalis sowie die Einlage einer Druckmesssonde zur kontinuierlichen Messung des intrakraniellen Druckes (ICP, Codman ICP-Express, Johnson and Johnson Professional Inc. Raynhan, MA, USA). Die Sättigung im Gehirn wurde indirekt mittels einer Elektrode über der Kalotte abgeleitet (NIRS, INVOS, Somanetics, MA, USA).

Nach entsprechender Instrumentierung und Etablierung der extrakorporalen Zirkulation wurden die Tiere auf 20 °C Körpertemperatur gekühlt. Nach Induktion eines Kreislaufstillstands wurde das Blut in der HLM auf die gewünschte Zieltemperatur adjustiert. Nach fünf Minuten wurde mit der Gehirnperfusion für 90 Minuten begonnen. Die Besonderheiten der Anatomie des Schweins (Truncus bicaroticus) und der dadurch notwendigen Modifikation der SACP wurden zuvor beschrieben [9].

Der Fluss der Rollerpumpe der HLM, zerebrale Sättigungswerte (NIRS) und intrakranieller Druck (ICP) wurden kontinuierlich aufgezeichnet, arterielle und venöse (Sinus sagittalis) Blutgase alle 15 min entnommen und unmittelbar analysiert.

Berechnung des zerebralen Metabolismus

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) wurde aus dem mittleren Perfusionsdruck (MAP) und dem intrakraniellen Druck berechnet (CPP: MAP – ICP). Durch den gegebenen Blutfluss der Perfusion konnte so der zerebrale Widerstand berechnet werden:

$$CVR = CPP / CBF$$

Die Sauerstoffkapazität des Schweinehämoglobins (Hb) wurde mit 1,39 ml O₂/g Hb angenommen, dadurch konnte die zerebrale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz berechnet werden [30]:

$$AVDO_2 = 1,39 \times \text{Hämoglobin} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + 0,003 \times (\text{PaO}_2 - \text{PvO}_2)$$

Die zerebrale metabolische Rate ergab sich wie folgt [29]:

$$CMRO_2 = CBF \times AVDO_2$$

Statistische Auswertung

Die Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Durch die interindividuellen Unterschiede einzelner Messparameter bei den Tieren wurden die erhobenen Werte zum Teil als Abweichungen in Prozent vom Ausgangswert angegeben. Mittels der ANOVA wurden die Daten während der unterschiedlichen Zeitpunkte verglichen, Korrelationen wurden nach der Pearson-Methode berechnet. Die Berechnung der Spannungsunterschiede der Arterienringe erfolgte mit dem Student's t-Test. Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill.) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

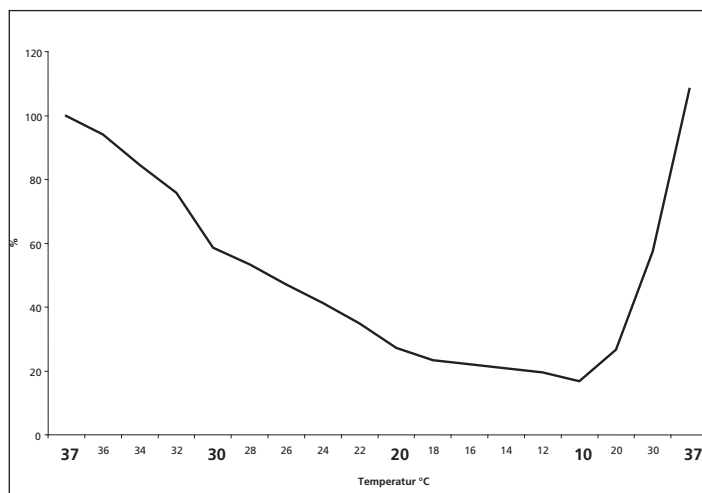


Abb. 1: Verlauf der Gefäßspannung der isolierten Arterienringe

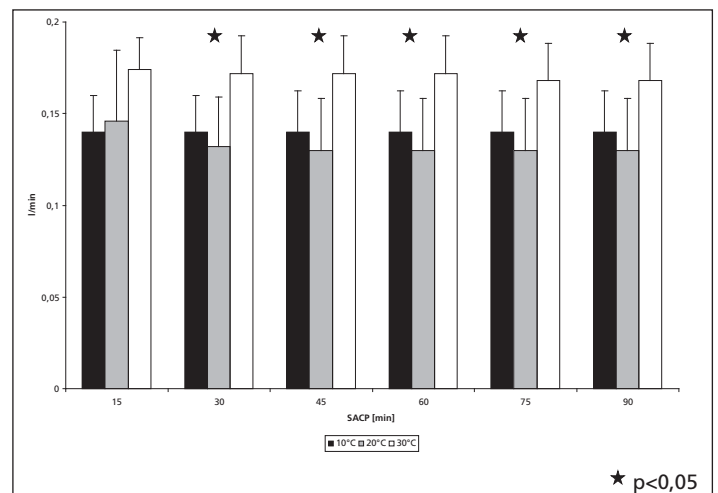


Abb. 2: Verlauf des zerebralen Blutflusses während der Gehirnperfusion

ERGEBNISSE

In-vitro-Studie

Die Daten von 10 Arterienringen wurden in die Analyse eingeschlossen. Durch die schrittweise Kühlung konnte ein reproduzierbarer Grad der Relaxation in den vorgespannten Gefäßringen erzielt werden. Die initiale Spannung (100 %) fiel auf 65 % bei 30 °C, 30 % bei 20 °C und 20 % bei 10 °C. Die Unterschiede zwischen den jeweiligen Temperaturschritten waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Des Weiteren korrelierte die Spannung mit der korrespondierenden Temperatur ($r = 0,903$, $p < 0,001$). Nach der Erhöhung der Organbadtemperatur auf 37 °C wurde die Ausgangsspannung erreicht (Abb. 1).

In-vivo-Studie

– Zerebraler Blutfluss

Bei der druckgesteuerten Perfusion wurden Flusswerte von 0,12 bis 0,17 l/min erzielt (50 mmHg) (Abb. 2). Diese waren während der markierten Zeitpunkte signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

– Intrakranieller Druck

Bedingt durch die bekannten interindividuellen Unterschiede des ICP wurden die Drücke als Abweichung vom Ausgangswert ausgewertet [10]. In den SACP-Gruppen mit 10 °C und 20 °C kam es zu einem Abfall der Werte im Vergleich zu den Ausgangsdrücken, wohingegen in der 30-°C-SACP-Gruppe diese während der Perfusion kontinuierlich anstiegen (Abb. 3). Neben dem angezeigten p-Wert in der Grafik war der Anstieg des ICP zwischen den Gruppen von dem 60- auf den 75-Minuten-Wert ebenfalls signifikant ($p = 0,047$).

– Zerebrale Sättigung (NIRS)

Die kontinuierlich gemessenen Werte für die Sättigung wurden durch die interindividuellen Ausgangswerte ebenfalls als Abweichung vom Ausgangswert ausgewertet (Tab. 1). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede während der Perfusion zwischen den Gruppen.

– Sättigung im Sinus sagittalis (SSS)

Die gemessenen Sättigungswerte waren in der Ausgangsmessung nicht verschieden. Der Verlauf ist in Abbildung 4 dargestellt.

– Zerebraler Widerstand (CVR)

Der berechnete CVR wurde in Abbildung 5 grafisch ausgewertet.

– Zerebrale metabolische Rate (CMRO₂)

Der Verlauf der CMRO₂ ist der Abbildung 6 zu entnehmen, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren zu jedem Zeitpunkt der SACP statistisch signifikant.

DISKUSSION

Kühlung wird weltweit als wichtiger Faktor für die Neuroprotektion während des Kreislaufstillstands angesehen.

Durch die Reduktion der zerebralen metabolischen Rate (CMRO₂) kann dieser Effekt sicher gemessen werden, da das Gehirn keine Speicher für Sauerstoff besitzt [21, 27]. Ein Absenken der Temperatur um jeweils 10 °C bewirkt eine Verminderung der CMRO₂ um den Faktor 2 bis 4 (Q₁₀). Bei tieferen Temperaturen kommt es zu einem Abfall der CMRO₂ und des zerebralen Blutflusses (CBF) [2]. Das Absenken der Temperatur führt somit zu einer Entkopplung der zerebralen Autoregulation, einhergehend mit einer vermehrten Perfusion des Gehirns. Diese vermehrte Blutzufuhr („Lu-

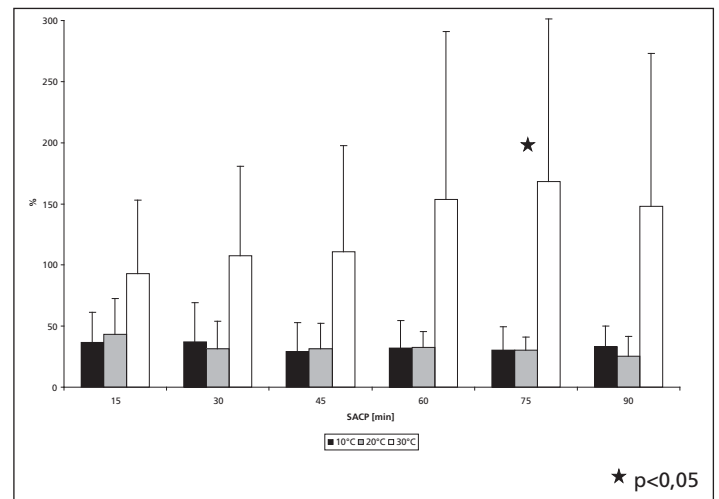


Abb. 3: Verlauf des intrakraniellen Drucks (Abweichung vom Ausgangswert)

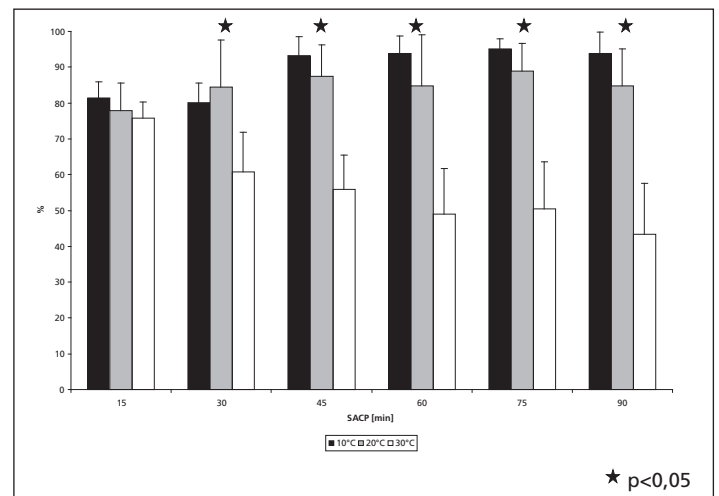


Abb. 4: Venöse Sättigung während der Gehirnperfusion (Sinus sagittalis)

	SACP						
	min	15	30	45	60	75	90
RSO ₂ [%]	10 °C	104 ± 23	88 ± 35	90 ± 31	91 ± 33	93 ± 26	98 ± 23
	20 °C	97 ± 13	99 ± 14	105 ± 15	105 ± 16	107 ± 16	105 ± 16
	30 °C	88 ± 23	82 ± 30	80 ± 29	80 ± 26	79 ± 28	82 ± 24

Tab. 1: Zerebrale Sauerstoffsättigung (NIRS)

RSO₂: gemessene Sättigung in %, als Abweichungen vom Ausgangswert (100 %),

SACP: selektive, antegrade zerebrale Perfusion

xusperfusion“) kann einerseits zu einer besseren Kühlung führen, allerdings auch zu unerwünschten Effekten im Sinne einer embolischen Belastung [14]. Bei Temperaturen unter 22 °C besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Blutfluss und dem Metabolismus, das Verhältnis CBF zu CMRO₂ steigt von 20:1 bei Normothermie auf bis zu 75:1 bei tiefer Hypothermie. Diese überproportionale Bereitstellung muss bei der Anwendung von hypothermen Perfusionsverfahren mit berücksichtigt werden [22].

Die selektive antegrade zerebrale Perfusion scheint in diesem Zusammenhang die besten klinischen Ergebnisse zu liefern [6, 20]. Auch die tierexperimentellen Daten stützen diese Theorie, die „optimale“ Perfusionsstrategie bleibt aber weiterhin unklar [9, 11, 12, 13, 19, 28, 29].

Ungeachtet dessen könnte eine Perfusion des Gehirns mit Temperaturen über 22 °C mit einer erhaltenen Autoregulation einhergehen und somit nahezu physiologische Verhältnisse simulieren. Die Vorteile

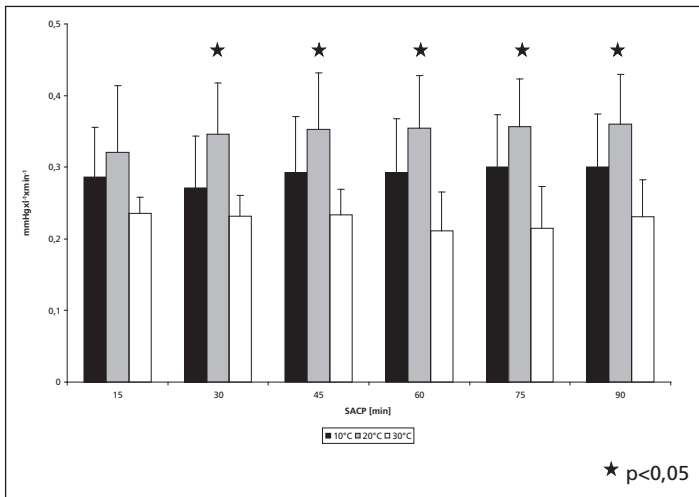


Abb. 5: Berechneter zerebraler Widerstand

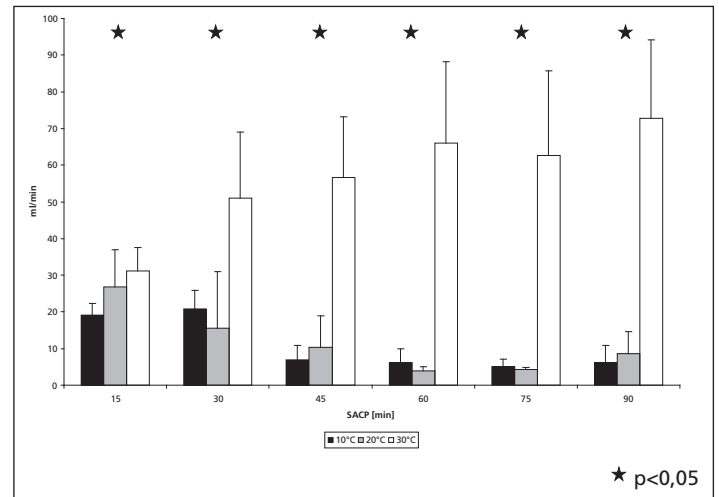


Abb. 6: Errechnete metabolische Rate für das Gehirn

würden sich in einer Einsparung der Herz-Lungen-Maschinenzeit durch die höhere Kreislaufstillstandstemperatur für den restlichen Körper zeigen, allerdings verbunden mit den Risiken der Temperaturgradienten bei der Initiierung und Beendigung der SACP [1, 18].

Ein adäquates Neuromonitoring sollte in jedem Fall zur Beurteilung der Perfusion durchgeführt werden [7]. Neben einer invasiven Blutdruckmessung in beiden Armarterien sollte der Perfusionsdruck an den Perfusionskanülen gemessen werden. Die direkte Messung des Blutflusses mittels transkraniellen Dopplers wäre optimal, alternativ kann auch die indirekte Messung der Sättigung des Gewebes (NIRS) erfolgen [25]. Die Erfassung der Reduktion der $CMRO_2$ wäre wünschenswert; in der Jugularvene erfolgte diese bisher nur in Studien. Die Technik des Elektroenzephalogramm-Monitorings (EEG) ist aufgrund der bekannten Wechselwirkungen mit tiefen Temperaturen auch nur ein indirekter Marker für eine ausreichende Zerebroprotektion.

Die Rolle des vaskulären Tonus, insbesondere der Karotiden, wurde in verschiedenen Studien ansatzweise untersucht [16, 23, 24]. Die Ergebnisse erzielten eine reproduzierbare Vasodilatation in Karotiden und Aorten bei Kühlung, allerdings auch paradoxe Reaktionen in Nierenarterien, was dem unterschiedlichen Anteil von elastischen Fasern in den Gefäßen zugeschrieben wird [16]. Diese Untersuchungen wurden bisher noch nicht für die Karotiden des Schweins durchgeführt. Daher mussten diese vorab durchgeführt werden, um die Datenlage für das vorliegende Modell zu sichern. Es ließ sich eine reproduzierbare Relaxation der Arterienringe erzielen, wobei es nicht nur zu einem signifikanten Ab-

fall der Temperatur zwischen jedem Temperaturschritt kam, sondern auch noch eine signifikante Korrelation mit der korrespondierenden Temperatur vorlag.

Die Daten der In-vivo-Studie zeigten, dass der zerebrale Blutfluss während der druckgesteuerten Perfusion über die Zeit konstant blieb, allerdings signifikant unterschiedlich war zwischen den Gruppen. Der Abfall des zerebralen Widerstands (CVR), insbesondere in den Tieren mit der 30°C-SACP, konnte nicht zu einem ausreichenden Angebot an sauerstoffreichem Blut mit einer entsprechenden Suppression der Metabolik führen, was durch einen kontinuierlichen Abfall der Sättigung im Sinus sagittalis (SSS) dargestellt wird. Entsprechend kommt es zu einem stetigen Anstieg der Werte für die $CMRO_2$ in der Gruppe der Tiere mit der warmen (30 °C) Perfusion, während in den anderen beiden (20 °C, 10 °C) eine suffiziente Reduktion der Metabolik beobachtet werden kann. Auffallend ist ein enormer Anstieg des intrakraniellen Drucks in der Gruppe der Tiere mit 30°C-SACP. Ob dieser Druckanstieg ein Ausdruck der Hypoperfusion des Gehirns ist oder der Anstieg sekundär durch die Ischämie getriggert wird, ist bisher nicht hinreichend geklärt [10]. Eine Kombination beider Faktoren mit potenzieller Addition der negativen Effekte ist ebenfalls denkbar. Beobachtet man die transkranielle Sättigung der Tiere (NIRS), so sieht man niedrigere Werte in der 30°C-SACP-Gruppe, welche aber, vermutlich auch bedingt durch die geringe Tierzahl, nicht signifikant sind. Nichtsdestotrotz sollten diese niedrigeren Werte während der SACP in der Klinik als Hinweis für eine zerebrale Minderperfusion gedeutet werden, ob dieser durch ein Absenken der Temperatur oder eine Erhöhung des Perfusionsdrucks entgegenge-

wirkt werden muss, kann in diesem Zusammenhang nicht beantwortet werden.

SCHLUSSEFOLGERUNG

Die druckkontrollierte SACP bei 30 °C führt in dem vorliegenden Modell zu einer Sauerstoffschuld während der gesamten Perfusionszeit. Trotz eines Abfalls des zerebralen Widerstands und damit einhergehenden höheren Flussraten kommt es zu einem sukzessiven Abfall der SSS. Als Zeichen einer inadäquaten zerebralen Protektion stiegen der ICP und die berechneten Werte für den zerebralen Metabolismus ($CMRO_2$). Die niedrigeren NIRS-Werte deuteten dieses an.

Bei der Perfusion mit Temperaturen von 20 °C und 10 °C zeigt sich eine ausreichende Cerebroprotektion durch kontinuierlich steigende Werte der SSS und einen damit einhergehenden Abfall der $CMRO_2$. Die NIRS-Werte blieben stabil im Vergleich zu den Ausgangsmessungen, der ICP weit unter den Werten vor dem Kreislaufstillstand.

Die Vasodilatation während der Kühlung isolierter Arterienringe lässt eine vermehrte Bereitstellung von Ressourcen vermuten. Dieser konnte die SACP bei 30 °C aber nicht gerecht werden, wohin gegen bei der 20 °C- und 10 °C-SACP keine Zeichen einer Minderversorgung zu erkennen waren.

Die SACP stellt somit ausgehend von der vorliegenden Datenlage bei tiefen Temperaturen ein adäquates Verfahren zur Neuroprotektion dar. Allerdings müssen bei der klinischen Anwendung eine Vielzahl von Faktoren berücksichtigt werden, um gerade bei höheren Temperaturen keine Sauerstoffschuld für das Gehirn auszulösen. Neben einem adäquaten Neuromonitoring sollten auch metabolische Messungen durchgeführt werden, um gerade bei den sehr populären Temperaturen um die 30 °C

die Gefahr der Entstehung neurologischer Schäden so gering wie möglich zu halten. Ein höherer Perfusionsdruck scheint notwendig, mögliche Nebenwirkungen dieses Vorgehens bedürfen weiterer Untersuchungen.

LITERATUR

- [1] Ehrlich MP, Mccullough J, Wolfe D et al: Cerebral effects of cold reperfusion after hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 923–931
- [2] Ehrlich MP, Mccullough J, Zhang N et al: Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 191–197
- [3] Ergin MA, Uysal S, Reich DL et al: Temporary neurological dysfunction after deep hypothermic circulatory arrest: a clinical marker of long-term functional deficit. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1887–1890, discussion 1891–1884
- [4] Griep RB: Cerebral protection during aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 425–427
- [5] Griep RB, Stinson EB, Hollingsworth JF et al: Prosthetic replacement of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 1051–1063
- [6] Hagl C, Ergin MA, Galla JD et al: Neurologic outcome after ascending aorta-aortic arch operations: effect of brain protection technique in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1107–1121
- [7] Hagl C, Khaladj N, Karck M et al: Hypothermic circulatory arrest during ascending and aortic arch surgery: the theoretical impact of different cerebral perfusion techniques and other methods of cerebral protection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 371–378
- [8] Hagl C, Khaladj N, Peterß S et al: Neuroprotektion in der Aortenbogenchirurgie: Experimentelle Untersuchungen und klinische Analyse. *Z Herz Thorax Gefäßschir* 2008; 1: 47–55
- [9] Hagl C, Khaladj N, Peterß S et al: Hypothermic circulatory arrest with and without cold selective antegrade cerebral perfusion: impact on neurological recovery and tissue metabolism in an acute porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 73–80
- [10] Hagl C, Khaladj N, Weisz DJ et al: Impact of high intracranial pressure on neurophysiological recovery and behavior in a chronic porcine model of hypothermic circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 510–516
- [11] Halstead JC, Etz C, Meier DM et al: Perfusing the cold brain: optimal neuroprotection for aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 768–774; discussion 774
- [12] Halstead JC, Spielvogel D, Meier DM et al: Optimal pH strategy for selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 266–273; discussion 273
- [13] Halstead JC, Wurm M, Meier DM et al: Avoidance of hemodilution during selective cerebral perfusion enhances neurobehavioral outcome in a survival porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 514–520
- [14] Harrington DK, Walker AS, Kaukuntla H et al: Selective antegrade cerebral perfusion attenuates brain metabolic deficit in aortic arch surgery: a prospective randomized trial. *Circulation* 2004; 110: II231–236
- [15] Haverich A, Hagl C: Organ protection during hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 460–462
- [16] Herrera B, Eisenberg G, Holberndt O et al: Paradoxical effects of temperature on vascular tone. *Cryobiology* 2000; 41: 43–50
- [17] Immer FF, Lippeck C, Barmettler H et al: Improvement of quality of life after surgery on the thoracic aorta: effect of antegrade cerebral perfusion and short duration of deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 2004; 110: II250–255
- [18] Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I et al: The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 501–509
- [19] Khaladj N, Peterß S, Oetjen P et al: Hypothermic circulatory arrest with moderate, deep or profound hypothermic selective antegrade cerebral perfusion: which temperature provides best brain protection? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 492–498
- [20] Khaladj N, Shrestha M, Meck S et al: Hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion in ascending aortic and aortic arch surgery: a risk factor analysis for adverse outcome in 501 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 908–914
- [21] Mccullough JN, Zhang N, Reich DL et al: Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1895–1899; discussion 1919–1821
- [22] Mezrow CK, Sadeghi AM, Gandsas A et al: Cerebral blood flow and metabolism in hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 609–615; discussion 615–606
- [23] Mustafa S, Thulesius O: Cooling-induced carotid artery dilatation: an experimental study in isolated vessels. *Stroke* 2002; 33: 256–260
- [24] Mustafa S, Thulesius O, Ismael HN: Hyperthermia-induced vasoconstriction of the carotid artery, a possible causative factor of heatstroke. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1875–1878
- [25] Olsson C, Thelin S: Regional cerebral saturation monitoring with near-infrared spectroscopy during selective antegrade cerebral perfusion: diagnostic performance and relationship to postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 371–379
- [26] Preisman S, Marks R, Nahtomi-Shick O et al: Preservation of static and dynamic cerebral autoregulation after mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2005; 95: 207–211
- [27] Reich DL, Horn LM, Hossain S et al: Using jugular bulb oxyhemoglobin saturation to guide onset of deep hypothermic circulatory arrest does not affect post-operative neuropsychological function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 401–406; discussion 406–408
- [28] Strauch JT, Spielvogel D, Haldenwang PL et al: Cerebral physiology and outcome after hypothermic circulatory arrest followed by selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1972–1981
- [29] Strauch JT, Spielvogel D, Lauten A et al: Optimal temperature for selective cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 74–82
- [30] Walter B, Bauer R, Kuhnen G et al: Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1215–1224

Dr. Nawid Khaladj
Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-
und Gefäßchirurgie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
E-Mail: Khaladj.Nawid@mh-hannover.de