



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Posthypoxische milde Hypothermie mittels eines extrakorporalen
Kreislaufs beim neugeborenen Lamm: Auswirkungen auf das Herz-
Kreislauf-System, das Gerinnungssystem und andere Organfunktio-
nen**

Autor: Jana Maren Konrad
Institut / Klinik: Kinderklinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. S. König

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob milde systemische Hypothermie zur Behandlung einer hypoxischen Schädigung über einen extrakorporalen Kreislauf durchführbar ist und welche Rolle auftretende Nebenwirkungen (v.a. bezüglich des Herz-Kreislauf-Systems und des Gerinnungssystems) spielen. Eine weitere Fragestellung betraf mögliche protektive Effekte auf das Herz und andere Organsysteme. Hintergrund ist die im Gegensatz zur selektiven Kühlung des Kopfes effizientere Ganzkörperkühlung und die Tatsache, dass Indikationen für die neonatale extrakorporale Membranoxygenierung Krankheitsbilder sind, die mit einem prolongierten Sauerstoffmangel einhergehen, bei dem gleichzeitige Hypothermie indiziert sein kann.

Die Versuche wurden an 14 neugeborenen Lämmern durchgeführt. Unter Narkose und mechanischer Beatmung wurden sie einem globalen Sauerstoffmangel durch Reduktion des FiO_2 auf 6-7% ausgesetzt, welcher durch die über ein amplitudenintegriertes EEG abgeleiteten Veränderungen gesteuert wurde und zwischen 50-92 min andauerte. Anschließend kam ein venovenöser extrakorporaler Kreislauf („ECC“, ohne Membranoxygenator) zum Einsatz, über den die systemische Kühlung bzw. die Normothermie (Kontrollgruppe) gesteuert wurde und dessen Dauer auf 48 Stunden angelegt war. Bei Versuchsende erfolgte eine intravitale Perfusionsfixation in tiefer Narkose.

Zwei Tiere starben während der Hypoxie und eines nach 20 h an kardiozirkulatorischer Insuffizienz, bei zwei weiteren entwickelten sich Probleme während der ECC, sodass sie aus der Auswertung genommen wurden. Nach der Hypoxie bei ECC-Beginn wurden die übrigen Lämmer in die Hypothermiegruppe ($n=5$, $34,4 \pm 0,17^\circ\text{C}$) oder in die Kontrollgruppe ($n=4$, $38,23 \pm 0,39^\circ\text{C}$) randomisiert. Der Unterschied der Temperatur war signifikant.

Bei allen Lämmern kam es während der Hypoxie zu einem signifikanten Abfall von Temperatur, MAD, Herzfrequenz, paO_2 , O_2 -Sättigung, pCO_2 , pH, St.-HCO_3^- , BE, sowie zu einem signifikanten Anstieg von Laktat, cTnI, Kreatinin und GOT. Nicht signifikant, aber deutlich erkennbar war ein Abfall von PT, Fibrinogen, Thrombozytenelastizität (EM) und Thrombozytenkontraktionskraft (PCF) sowie ein Anstieg von BZ und PTT. Ein Einfluss der Hypoxie auf die GPT- und γGT -Konzentration ließ sich nicht nachweisen, die CK-MB stieg erst später an.

Im weiteren Versuchsverlauf wurden durch Respiratortherapie und bei Bedarf medikamentöse Unterstützung die Oxygenierungs-, Kreislauf- und metabolischen Parameter gezielt konstant gehalten. Nieren- und Leberfunktion waren nicht wesentlich eingeschränkt (Normalisierung von Kreatinin und GOT). Das cTnI fiel bis zu Versuchsende in beiden Gruppen wieder ab, wohingegen die CK-MB erst zu diesem Zeitpunkt deutlich gesteigert war. Signifikante Gruppenunterschiede bestanden nicht. Vereinzelt kam es zu Herzrhythmusstörungen. Die im Versuchsverlauf beobachtete verminderte Gerinnungsfunktion und die starke Abnahme von PCF und EM in beiden Versuchsgruppen sind eher auf die ECC und die damit notwendige Heparinisierung als auf die Hypothermie zurückzuführen, ebenso hat schon allein die Hypoxie eine Thrombozytenschädigung verursacht. Der Bedarf an Heparin war in der Hypothermiegruppe geringer (ACT länger), aber dennoch kam es bei 3 Tieren zu Thrombenbildung im Wärmetauscher. Durch die Schwere der Hypoxie bedingt ließ sich histologisch kein protektiver Effekt der Hypothermie auf Herz, Lunge, Leber, Niere oder Nebenniere nachweisen. Als eindeutiger Vorteil der Kühlung mittels extrakorporalen Kreislauf erwiesen sich der relativ schnell einsetzende Effekt (aber hoher Zeitaufwand für Vorbereitung) und v.a. die langfristig gute Steuerbarkeit, insgesamt konnte das Verfahren als sicher und durchführbar bewertet werden.