Aus der Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
am HELIOS Klinikum Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zum Verlauf von hämodynamischen und gasanalytischen Parametern während der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor α und Melphalan

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinschen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Roland Georgieff

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. K. Falke

2. Prof. Dr. P. Radermacher

3. Priv.-Doz. Dr. D. Pappert

Datum der Promotion: 08. März 2004

Zusammenfassung

Fragestellung: Es wird untersucht, ob die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (ILP) mit TNFα und Melphalan eine akute systemische inflammatorische Reaktion (SIRS) auslöst. Weiterhin soll der Einfluß von zwei verschiedenen total intravenösen Narkoseverfahren sowie der Zusammenhang der unabhängig voneinander bestimmten Meßgrößen Herzindex/Sauerstoffverbrauchsindex (HI/VO_2I) und Sauerstoffverbrauchsindex/Sauerstoffangebotsindex (VO_2I/DO_2I) beim Entstehen eines SIRS analysiert werden.

Methodik: 73 Patienten, die sich einer ILP mit TNFα und Melphalan in Allgemeinanästhesie unterzogen, wurden in diese klinische, retrospektive Untersuchung eingeschlossen. Ein erweitertes kardiopulmonales Monitoring, bestehend aus kontinuierlicher Thermodilution, kontinuierlicher indirekter Kalorimetrie, invasiver Blutdruckmessung sowie arterieller und gemischtvenöser Blutgasanalysen ermöglichte die Analyse von hämodynamischen, metabolischen und gasanalytischen Parametern an 8 definierten Zeitpunkten im Verlauf der ILP mit TNFα und Melphalan. 21 Patienten erhielten eine Narkose mit Etomidate/Midazolam/Sufentanil/Pancuroniumbromid (N1), und bei 52 Patienten wurde die Narkose mit Propofol/Remifentanil/Cis-Atracurium (N2) durchgeführt.

Ergebnisse: Während der ILP mit TNFα und Melphalan kam es bei folgenden Parametern zu signifikanten Veränderungen in der systemischen Reperfusionsphase gegenüber den Ausgangswerten vor der extrakorporalen Zirkulation: Herzfrequenz, Herzindex, Temperatur, Gesamtsauerstoffaufnahme, pulmonale Sauerstoffaufnahme, Sauerstoffangebot, systemischer Gefäßwiderstand, pulmonalarterieller Mitteldruck, kardiale Füllungsdrücke, gemischtvenöser Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdruck, arterieller Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdruck, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, arterieller und gemischtvenöser Sauerstoffgehalt sowie arterieller pH- und Laktatwert. Bezüglich der Narkoseverfahren zeigte die Narkose N2 versus N1 signifikant geringere Herzfrequenzen und Herzindices, sowie signifikant erhöhte pulmonalarterielle Mitteldrücke, pulmonale und systemische Gefäßwiderstände.
Die Korrelationen von HI/VO_2I und VO_2I/DO_2I sind in der prä-Bypass-Phase gering, nehmen im Verlauf der ILP zu und erreichen zum Zeitpunkt der systemischen Reperfusion jeweils ihren Maximalwert.

Schlußfolgerungen: Die ILP mit TNFα und Melphalan kann als dynamisches in-vivo Modell für das Entstehen einer SIRS-Reaktion aufgefaßt werden. Die inflammatorische Antwort ist in ihrem Ausmaß eher gering und erreicht nach Aufhebung der extrakorporalen Zirkulation mit systemischer Reperfusion der behandelten Extremität ihr Maximum. Die Überwachung der Teilkreisläufe, ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sowie forcierte intravenöse Volumentherapie in der Reperfusionsphase lassen dieses Behandlungsverfahren für die Patienten in Allgemeinanästhesie sicher erscheinen. Beide beschriebenen Narkoseverfahren sind für diese operative Therapie geeignet. Der Zusammenhang von HI/VO_2I sowie VO_2I/DO_2I ist im Verlauf der ILP gering, kann sich aber mit Zunahme der inflammatorischen Reaktion verstärken.

Abstract

objective: To determine whether the isolated hyperthermic limb perfusion (ILP) with tumor necrosis factor α (TNFα) and melphalan causes an acute systemic inflammatory response syndrome (SIRS)? Also analysed will be the influence of two total intravenous anaesthesias and the correlation of independent measured values cardiac index/oxygen consumption index (HI/VO_2I) and oxygen consumption index/oxygen delivery index (VO_2I/DO_2I).

design: Retrospective review of hemodynamic, metabolic and blood gas values from 73 patients, undervented isolated hyperthermic limb perfusion of leg with TNFα and Melphalan in general anaesthesia.

methods: Cardiopulmonary monitoring consisted of continuous thermodilution, continuous calorimetry, arterial pressure and arterial as well as admixed blood-gas analyses. Values were measured on 8 time points in the course of ILP. In 21 patients anaesthesia was carried out with drug-combination of Etomidate/Midazolam/Sufentanil/Pancuroniumbromid (N1), and 52 patients were given anaesthesia with Propofol/Remifentanil/Cis-atracurium (N2).

results: The following values changed significantly after limb-reperfusion compared with the baseline: heart rate, cardiac index, temperature, oxygen consumption, pulmonary oxygen consumption, oxygen delivery, systemic vascular resistance, mean pulmonary arterial pressure, precardial pressures, admixed carbon dioxide pressure, admixed oxygen pressure, arterial carbon dioxide pressure, arterial oxygen pressure, admixed oxygen saturation, arterial and admixed oxygen content as well as arterial pH- and lactat.

conclusions: The isolated hyperthermic limb perfusion with TNFα and melphalan may be used as a dynamic in-vivo model for the development of an SIRS. The inflammatory response is slight and reached the maximum after reperfusion of treated limb. Monitoring of the two circulations, extended cardiopulmonary monitoring and intravenous volumetherapie in the reperfusion time makes this cancer treatment in general anaesthesia safe. Both anaesthesia are suitable. The correlations of HI/VO_2I as well as VO_2I/DO_2I are low in the beginning and rise with the increase of the inflammatory response.

Schlagwörter:

Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion, TNFα, SIRS, kontinuierliche Thermodilution, kontinuierliche indirekte Kalorimetrie, total intravenöse Anästhesie

Keywords:

Isolated limb perfusion, Tumor necrosis factor α, Systemic inflammatory response syndrom, continuous thermodilution, continuous kalorimertry, intravenous anaesthesia

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 12
1.1 Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan 12
1.1.1 Indikationen zur Extremitätenperfusion mit TNFα 13
1.1.2 Wirkmechanismus von TNFα und Melphalan bei der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion 13
1.1.3 Nebenwirkungen der Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan 14
1.2 Herleitung der Aufgabenstellung 15
2 ZIELE DER ARBEIT 16
3 METHODIK 17
3.1 Patientengut 17
3.1.1 Einschlußkriterien 17
3.1.2 Ausschlußkriterien 17
3.2 Narkoseführung 18
3.3 Technischer Ablauf der ILP mit TNFα und Melphalan 19
3.4 Meßmethoden und Meßtechnik 20
3.4.1 Die Thermodilution 20
3.4.2 Das Fick'sche Prinzip 22
3.4.3 Die indirekte Kalorimetrie 22
3.5 Parameter 25
3.5.1 Unabhängige Meßwerte 25
3.5.2 Berechnete Meßwerte 26
3.6 Untersuchungsprotokoll 29
3.7 Statistik 30
4 ERGEBNISSE 31
4.1 Hämodynamik 33
4.2 Metabolische Parameter 38
4.2.1 Gesamtsauerstoffaufnahme 39
4.2.2 Sauerstoffverbrauch der Lunge 40
4.2.3 Venöse Beimischung Q_{VA}/Q_T 41
4.3 Gasaustausch 42
4.4 Korrelation von Herzindex und Sauerstoffaufnahmeindex 43
4.5 Korrelation von Sauerstoffaufnahmeindex und Sauerstoffangebotsindex 45

5 DISKUSSION 47
5.1 Pathomechanismus der SIRS-Reaktion 48
5.2 Methodik und Monitoring 49
5.3 Hämodynamik, Metabolik und Gasaustausch im Verlauf der ILP mit TNFα 51
5.4 Narkoseverfahren 53
5.5 Herzindex und Sauerstoffverbrauch 54
5.6 Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme 55
6 ZUSAMMENFASSUNG 57
7 LITERATURVERZEICHNIS 59
8 ANHANG 66
8.1 Methodenvergleich Sauerstoffaufnahmeindex 66
8.2 Methodenvergleich Herzindex 69
9 DANKSAGUNG 72
10 LEBENSLAUF 73
11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 74

Abkürzungsverzeichnis

$\Delta T_{Blut(t)dt}$	Flächenintegral der Temperaturänderung, hervorgerufenen durch Kältebolus
2 SD	Zweifache Standardabweichung
ACT	Activated Clotting Time
AMV	Atemminutenvolumen
AMV_{ex}	expiratorisches Atemminutenvolumen
AMV_i	inspiratorisches Atemminutenvolumen
ARDS	acute respiratory distress syndrom
ASD	Atrialer Septumdefekt
C_vO_2	Sauerstoffkonzentration im venösen Blut
C_1	Konzentration am Zeitpunkt t1
C_2	Konzentration am Zeitpunkt t2
C_aO_2	Sauerstoffkonzentration im arteriellen Blut
CCO	Continous Cardiac Output
C_CO_2	endpulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt
$C_{\bar{v}}O_2$	Sauerstoffkonzentration im gemischtvenösen Blut
CO_2	Kohlendioxid
DO_2	Sauerstoffangebot
F_dO_2	Differenzsignal der Sauerstoffkonzentrationen
F_eCO_2	expiratorische Kohlendioxid-Konzentration in der Mischkammer
F_eO_2	expiratorische Sauerstoff-Konzentration in der Mischkammer
$F_{ex}CO_2$	Expiratorische Kohlendioxid-Konzentration
$F_{ex}O_2$	expiratorische Sauerstoff-Konzentration
F_iCO_2	inspiratorische Kohlendioxid-Konzentration
F_iO_2	inspiratorische Sauerstoff-Konzentration
F_KCO_2	Kohlendioxid-Konzentration im konstanten Systemfluß der Verdünnungseinheit
Hb	Hämoglobinkonzentration
HI	Herzindex
HI_{CCO}	Herzindex, ermittelt mit dem Vigilance-CCO-Monitor
HI_{Delta}	Herzindex, errechnet nach der Fick'schen Methode
HZV	Herzzeitvolumen
ILP	Isolated limb perfusion
K	Konstante

KÖ	Körperoberfläche
m	mittlere Methodendifferenz zweier Meßmethoden nach Bland und Altmann
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
$m_{t1/t2}$	transportierte Stoffmenge im definierten Zeitraum
O_2	Sauerstoff
p_aCO_2	Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut
p_aO_2	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
P_AO_2	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck
p_B	Barometerdruck
PCWP	Pulmonalarterieller Verschlußdruck
p_{H2O}	Wasserdampfdruck
$p_{\bar{v}}CO_2$	Sauerstoffpartialdruck im gemischtvenösen Blut
PVRI	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
Q	Stromstärke
Q_K	konstanter Systemfluß der Verdünnungseinheit
Q_{VA}/Q_T	venöse Beimischung
r	Korrelationskoeffizient
RQ	Respiratorischer Quotient
S_aO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
$S_{\bar{v}}O_2$	gemischtvenöse Sauerstoffsätigung
SIRS	Systemic Inflamatoric Response Syndrom
SVRI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex
t_1	Zeitpunkt 1
t_2	Zeitpunkt 2
T_{Blut}	Bluttemperatur vor Injektion
T_i	Injektattemperatur
TIVA	Total Intra-Venöse Anästhesie
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha
VCO_2	Kohlendioxidproduktion
V_{ex}	Expirationsvolumen
V_i	Injektatvolumen
VO_2	Sauerstoffaufnahme

$VO_{2\ cco}$	Sauerstoffaufnahme, errechnet nach dem umgekehrten Fick'schen Prinzip
$VO_{2\ Delta}$	Sauerstoffaufnahme, gemessen mit dem Deltatrac II Monitor
VO_2I	Sauerstoffaufnahmeindex
VO_2I_{CCO}	Sauerstoffaufnahmeindex, errechnet nach dem umgekehrten Fick'schen Prinzip
VO_2I_{Delta}	Sauerstoffaufnahmeindex, gemessen mit dem Deltatrac II Monitor
VO_2I_{Lunge}	Sauerstoffaufnahmeindex der Lunge
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	Zentraler Venendruck

1 EINLEITUNG

1.1 Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan

Das Konzept der regionalen intraarteriellen Zytostatikaapplikation bei der Behandlung von Weichgewebssarkomen und malignen Melanomen der Extremitäten wurde in den 50er Jahren entwickelt, um die tumorizide Wirkung von Chemotherapeutika bei möglichst geringen systemischen Nebenwirkungen zu verbessern [1,2]. Nach experimentellen Voruntersuchungen [3], erschien 1958 die erste Veröffentlichung zur isolierten Extremitätenperfusion am Menschen [4]. Aufbauend auf der zytotoxischen Wirkung von Hyperthermie auf Tumorzellen [5], wurde die Extremitätenperfusion bei Perfusattemperaturen von 38,8 – 42°C entwickelt [6].

Das Prinzip der isolierten Extremitätenperfusion (isolated limb perfusion = ILP) besteht darin, daß die tumortragende Extremität in dem vom zentralen Kreislauf separierten Perfusionskreislauf spezifisch therapiert werden kann. Dabei können Zytostatika in hoher Konzentration durch den Tumor perfundieren, ohne das ein systemischer Auswasch- oder Verdünnungseffekt auftritt. In den letzten Jahren konnte die Applikation von rekombinanten humanen Tumornekrosefaktor alpha (TNFα) in Kombination mit Zytostatika und Hyperthermie etabliert werden, wobei Dosierungen zum Einsatz kommen, die etwa dem hundertfachen der sonst maximal systemisch tolerablen Dosis entsprechen. Die Isolierung der Extremität vom zentralen Kreislauf erfolgt durch operative Freilegung der zentralen extremitätenversorgenden Gefäße. Die Aufrechterhaltung einer extrakorporalen Zirkulation nach Kanülierung der Gefäße erfolgt mittels einer Herz-Lungen-Maschine, in welcher der Gasaustausch der Extremität über einen Oxygenator realisiert, und das Perfusat durch ein Wärmeaustauschverfahren hyperthermiert werden. Die maximale Gewebekonzentration von Zytostatika wird oft erst nach einer Stunde erreicht, so daß die extrakorporale Perfusionszeit mit TNFα mindestens 60 Minuten nach Erreichen der Gewebehyperthermie fortgesetzt wird. Im Anschluß daran wird die Perfusionslösung aus der Extremität ausgewaschen. Nach Dekanülieren und Gefäßnaht erfolgt die systemische Reperfusion. Das besondere Nebenwirkungsspektrum der Extremitätenperfusion unter Verwendung von TNFα macht eine Leckagekontrolle erforderlich. Schon minimale Leckageraten können für den Patienten lebensbedrohliche Folgen haben, da die eingesetzten

TNFα–Dosierungen weit über der maximal systemisch tolerablen Dosis liegen, so daß während der Perfusion maximal Leckageraten bis zu 10% zugelassen werden.

1.1.1 Indikationen zur Extremitätenperfusion mit TNFα

Der Stellenwert der Extremitätenperfusion ist nur für einen begrenzten Bereich klar umrissener Indikationen gegeben. Die Indikation zur isolierten Extremitätenperfusion bei fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen besteht, wenn eine extremitätenerhaltende chirurgische R0-Resektion bei höherem Tumorgrading nicht gewährleistet werden kann [7].
Beim lokal rezidivierenden und regional metastasierten malignen Melanom ist das primäre Therapieziel die lokoregionäre Tumorfreiheit [8].

1.1.2 Wirkmechanismus von TNFα und Melphalan bei der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion

Lejeune/Lienhard beschrieben 1992 erstmals die Anwendung von TNFα, Melphalan und Interferon-γ (IFγ) bei der isolierten Extremitätenperfusion beim malignen Melanom [9]. Es konnte eine Tumorremission ohne die sonst gefürchteten schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen von TNFα festgestellt werden [10].
Die Wirkung von TNFα wird vorwiegend über die Endothelzellen in der Tumordurchblutung vermittelt [11,12,13]. Kettelhack wies eine starke antiproliferative Wirkung von TNFα gegen Endothelzellen, bei gleichzeitiger Induktion von Apoptose nach [14]. In vitro zeigt sich nach Exposition von TNFα mit Endothelzellen eine gesteigerte Expression von Adhäsionsmolekülen und eine verstärkte koagulatorische Aktivität [15]. Dabei wird möglicherweise der Kontakt von Effektorzellen zum Endothel gefördert, was die Tumorvaskularisation behindert. Die selektive Gefäßschädigung des Tumors nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNFα wurde in angiographischen Untersuchungen bestätigt [9,16,17]. Nach der Behandlung mit TNFα war das pathologische Gefäßmuster der Tumoren nicht mehr nachweisbar.

Melphalan ist dem Phenylanalin in der Struktur ähnlich, wodurch eine Anreicherung von Melphalan in Tumorzellen mit aktiver Melaninsynthese erwartet wird [4]. Aufgrund seiner

alkylierenden Eigenschaften führt Melphalan über Brückenbildungen zu DNS-Schädigungen. Es ist das Standardmedikament bei der Perfusionsbehandlung von malignen Melanomen.

1.1.3 Nebenwirkungen der Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan

Die ausgeprägte systemische Toxizität schränkt den therapeutischen Einsatz von TNFα stark ein. Nach Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan kann es zu lebensbedrohlichen hämodynamischen Veränderungen im Sinne eines Systemic Inflammatory Response Syndroms (SIRS) kommen. Diese systemische inflammatorische Antwort ist Bestandteil der heute gebräuchlichen Definitionen für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock, welche im Jahre 1992 im Rahmen einer Konsensuskonferenz veröffentlicht wurden. Demnach wird als Sepsis die systemische inflammatorische Antwort auf eine nachgewiesene Infektionsquelle beschrieben. Es kommt zur überschießenden Aktivierung primär protektiver Defensivsysteme des septischen Patienten [18].

Die SIRS-Reaktion kann auf verschiedenartige Schädigungen erfolgen und ist durch mindestens zwei der folgenden Kriterien gekennzeichnet: Temperatur >38°C oder <36°C, Tachycardie >90 Schläge/min, Leukozyten >12000/ul oder <4000/ul und respiratorische Insuffizienz.

Nicht immer findet sich jedoch ein klinisches Korrelat mit faßbaren Organinsuffizienzen, trotz nachweisbarer SIRS-Kriterien oder erhöhter Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren [19,20,21,22].

Die bisher beschriebenen hämodynamischen Veränderungen bei der ILP umfassen eine Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens bei Blutdruckabnahme und Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes, sowie Steigerung des pulmonalen Gefäßwiderstandes [23,24,25,26]. In den ersten Behandlungsserien wurden auch pulmonale Probleme, einschließlich der Ausbildung eines ARDS beschrieben [10,27]. Auch Todesfälle in Folge der hyperdynamen Kreislaufsituation finden sich in der Literatur [16,28,29].

Die akute regionale Toxizität nach isolierter hyperthermer Extremitätenperfusion wurde von Wieberdink systematisiert [30]. Vorwiegend kutane Reaktionen sind demnach auf eine hohe lokale Zytostatikakonzentration, inhomogene Perfusion und Oxygenation der Extremität, lokale Hyperthermie und Hypoxämie zurückzuführen.

1.2 Herleitung der Aufgabenstellung

Sowohl Patienten mit einem hohen perioperativen Mortalitätsrisiko, als auch verschiedene chirurgische Eingriffe mit weitreichenden Auswirkungen auf die kardiopulmonale und hämodynamische Stabilität der Patienten erfordern ein erweitertes hämodynamisches Monitoring schon während der Narkose. Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNFα ist ein operativer Eingriff mit vergleichsweise geringem OP-Trauma, aber hohen allgemeinen Risiko. Nach der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan kommt es bei den behandelten Patienten zu einer SIRS-Konstellation mit Fieber und Tachycardie [28,31].

Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan kann als dynamisches in vivo Modell zur Induktion einer nichtinfektiösen Sepsis/SIRS interpretiert werden [32,33]. Bei gleichbleibenden Beatmungs- und Narkosebedingungen, kann sich die aktuelle metabolische und kardiopulmonale Situation des Patienten schnell verändern. Standardisierte Narkose- und Beatmungsbedingungen sowie ein erweitertes kardiopulmonales Monitoring bieten unter klinischen Bedingungen während der hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα die Möglichkeit zur Untersuchung von hämodynamischen, metabolischen und pulmonalen Veränderungen in diesem humanen SIRS-Modell. Durch Parallelmessungen verschiedener Meßverfahren zu Hämodynamik, Gasaustausch und Metabolismus des narkotisierten Patienten an definierten Zeitpunkten während des Eingriffes können Erkenntnisse zum Zusammenhang dieser Parameter in der beginnenden nichtinfektiösen septischen Reaktion gewonnen werden. Weiterhin soll untersucht werden, ob verschiedene intravenöse Narkoseverfahren die SIRS-Reaktion während der hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα unterschiedlich beeinflussen.

2 ZIELE DER ARBEIT

Folgende Hypothese soll in der vorliegenden Arbeit überprüft werden:

- Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan ist Auslöser einer akuten inflammatorischen Reaktion im Sinne eines SIRS.

Des weiteren werden folgende Zusammenhänge untersucht:

1. Analyse des Verlaufes von primären und abgeleiteten hämodynamischen, gasanalytischen und metabolischen Parametern während der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan.
2. Einfluß verschiedener intravenöser Narkoseverfahren auf Hämodynamik, Gasaustausch und metabolische Parameter während der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan.
3. Untersuchung des Zusammenhanges der unabhängigen Meßgrößen Sauerstoffverbrauch und Herzindex sowie Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot während der Entwicklung einer SIRS-Reaktion bei der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan.

3 METHODIK

3.1 Patientengut

An der Robert-Rössle-Klinik wurden 1993 zwei multizentrische Phase-II-Studien zur hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan initiiert.
Die Durchführung der Untersuchungen wurde von der Ethikkommission (damals Freie Universität Berlin) beraten und hinsichtlich ethischer Bedenken geprüft. Alle Patienten wurden nur nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Teilnahme an der Studie behandelt. Die Patientenauswahl erfolgte fortlaufend entsprechend des Operationsplanes.

3.1.1 Einschlußkriterien

- Tumorchirurgische Patienten mit Indikation zur ILP des Beines
- Alter > 16 Jahre
- Hypertherme Extremitätenperfusion mit der Zytostatikakombination TNFα und Melphalan
- Leckrate während der extrakorporalen Zirkulation < 10%

3.1.2 Ausschlußkriterien

Die Ausschlusskriterien bezogen sich im wesentlichen auf allgemeine Faktoren, die mit einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei einer Extremitätenperfusionstherapie mit TNFα einhergehen.

- Präoperativ bekannte koronare Herzkrankheit ab NYHA III
- vorausgegangener Herzinfarkt > 1Jahr
- Septumdefekt: VSD, ASD
- klinisch relevante pulmonale Einschränkung
- Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit
- schwerwiegende renale oder hepatische Störungen
- schwerwiegende cerebrale Erkrankungen
- klinisch relevante metabolische oder endokrine Einschränkungen

- präoperativ bekannte unkontrollierte Infektion
- ausgeprägtes Lymphödem der Extremität
- Schwangerschaft und Stillperiode
- Patienten nach Organtransplantationen
- vorausgegangene Chemotherapie, Immuntherapie oder Hormonbehandlung in den letzten vier Wochen
- Leukozytenzahlen < 2,5 x 10^9 /l oder Thrombozytenzahl < 60 x 10^9 /l
- Notwendigkeit der perioperativen Katecholamingabe über das Maß von Dopamin 5 ug/kg/min hinaus
- extrakorporale Extremitätenperfusion der oberen Extremität
- unvollständiger oder fehlerhafter Versuchsaufbau
- unvollständige Meßwerte

3.2 Narkoseführung

Alle Patienten erhielten eine Prämedikation mit Flunitrazepam per os am Vorabend der Operation sowie Midazolam oder Flunitrazepam zwei Stunden präoperativ.
Unmittelbar vor der Narkoseeinleitung erfolgte eine Präoxygenierung mit 3 l O_2/min für fünf Minuten.
In der Narkosegruppe N1 wurde die Narkose mit Etomidate (0,2 mg/kg), Midazolam (0,05 mg/kg), Pancuronium (0,1 mg/kg) und Sufentanil (0,15 ug/kg) eingeleitet, und mittels kontinuierlicher Infusion von Sufentanil (0,15 - 0,7 ug/kg/min) und Midazolam (0,05 - 0,3 mg/kg/h) aufrechterhalten. Die Muskelrelaxierung erfolgte durch regelmäßige Bolusgaben von Pancuroniumbromid.
Die Patienten in der Narkosegruppe N2 erhielten Propofol (2 mg/kg), Remifentanil (0,4 ug/kg/min) und Cis-Atracurium (0,1 mg/kg) zur Narkoseeinleitung, anschließend wurde die Anästhesie mit kontinuierlicher Gabe von Propofol (4 – 8 mg/kg/h), Remifentanil (0,1 - 0,25 ug/kg/min) und Cis-Atracurium (0,2 mg/kg/h) weitergeführt.
Nach orotrachealer Intubation erfolgte die kontrollierte Beatmung mit einem Sauerstoff/Luft-Gemisch von 30 bis 40% Sauerstoff. Die Patienten wurden an einen Respirator mit Nicht-Rückatmungssystem (Servo 900C) angeschlossen und mit einem inspiratorischen Sauerstoff/Luft–Gemisch von 30-45% normoventiliert. An den Expirationsschenkel wurde der

Deltatrac II Metabolic Monitor angeschlossen und äquilibriert. Alle Patienten erhielten einen transurethralen Blasenkatheter sowie eine arterielle Druckmessung nach Punktion der Arteria radialis. Über ein Introducer-Set in der Vena jugularis interna dextra wurde jedem Patienten ein Pulmonalarterienkatheter nach Swan-Ganz eingeschwemmt und an einen Vigilance-CCO-Monitor angeschlossen. Sämtliche Patienten erhielten Dopamin 2 ug/kg/min über die gesamte extrakorporale Perfusionszeit mit TNFα.

3.3 Technischer Ablauf der ILP mit TNFα und Melphalan

In Abhängigkeit von der zu perfundierenden Region erfolgte der Gefäßzugang entweder in der Leistenregion oder über den Adduktorenkanal. Zur Isolierung der Extremität vom Systemkreislauf wurden die jeweils hauptversorgenden Arterien und Venen operativ freigelegt. Nach systemischer Heparinisierung und Unterbindung der Kollateralgefäße wurden die hauptversorgenden Gefäße kanüliert, die Verbindung zur Herz-Lungen-Maschine hergestellt und die extrakorporale Zirkulation der Extremität aufgebaut.
Im Oxygenator erfolgte der Gasaustausch der Extremität mit einem F_iO_2 von 0,3 sowie die Hyperthermie des Perfusates. Der Druck im Perfusionskreislauf sollte 15-20 mmHg unter dem systemischen arteriellen Mitteldruck liegen. Die arteriellen Flußraten der extrakorporalen Perfusion betrugen 30-40 ml/l Extremitätenvolumen/min.
Zur Kontrolle einer Leckage aus dem Perfusionskreislauf in die systemische Zirkulation wurden ^{99m}Technetium-markiertes Albumin und ^{111}Indium-markierte autologe Erythrozyten dem Perfusat zugesetzt und intraoperativ die Aktivität mittels Gamma-Kamera über dem Herzen gemessen. Nach Erreichen der angestrebten Gewebetemperatur und konstanten Perfusionsverhältnissen wurden die Medikamente TNFα und nach perfundierten 30 Minuten Melphalan in den arteriellen Schenkel der extrakorporalen Zirkulation injiziert.
Die gesamte Perfusionszeit mit den Zytostatika betrug 90 Minuten. Im Anschluß daran wurde mit Hydroxyläthyl-Stärkelösung die Perfusionslösung aus der Extremität ausgewaschen. Der Auswascheffekt konnte ebenfalls mittels Detektion der markierten Substanzen dokumentiert werden. Nach Dekanülierung und Gefäßnaht erfolgte dann wieder die systemische Reperfusion.

3.4 Meßmethoden und Meßtechnik

Arterielle und pulmonalarterielle Druckmessung, sowie die entsprechenden Blutgasanalysen sind klinische Standardmethoden zur Bestimmung der Hämodynamik und des Gasaustausches. Die Kombination aus Thermodilutionsmethode und Blutgasanalysen aus dem arteriellen und gemischtvenösen Blut, ermöglichen nach dem Fick'schen Prinzip die Berechnung der Sauerstofftransportparameter: Sauerstoffverbrauch, Sauerstoffangebot und Sauerstoffextraktionsrate. Mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie können metabolische Zielgrößen wie Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe und Energiebedarf nichtinvasiv bestimmt werden.

3.4.1 Die Thermodilution

Für die Messung des Herzzeitvolumens gilt die Thermodilutionsmethode als klinischer Standard. Sie erfordert einen Rechtsherzkatheter. Das Verfahren beruht auf der von Stewart 1897 erstmals angewandten Farbstoffverdünnung. Eine in ein fließendes System injizierte Indikatormenge steht zur stromabwärts gemessenen Indikatorkonzentration in einer definierten Beziehung. Mit der Einführung des Swan-Ganz-Katheters, wurde die Farbstoffverdünnungsmethode von der Thermodilution abgelöst [34]. Als Indikator wird ein definierter Bolus eisgekühlter Flüssigkeit in den rechten Vorhof injiziert. Anschließend werden die Temperaturänderungen stromabwärts in der Pulmonalarterie mit einem Thermistor fortlaufend registriert.
Das Herzzeitvolumen kann nach der Stewart-Hamilton Gleichung berechnet werden:

$$HZV = \frac{K \times V_i \times (T_{Blut} - T_i)}{\Delta T_{Blut(t)dt}}$$

Bei der Thermodilutionsmessung wird das durch die Kälteinjektion induzierte elektrische Signal am Ende des Meßzyklus durch Artefakte beeinträchtigt, da der Signal-Geräuschspannungs-Abstand mit kleiner werdendem Signal schlechter wird. Diese Artefaktüberlagerung wird von den unterschiedlichen Thermodilutionsgeräten auf verschiedene Weise korrigiert und ist der Hauptgrund für methodische Meßfehler [35]. Die Fehlerabweichung des klassischen Thermodilutionsverfahrens von ca. 10% verringert sich durch Wiederholungsmessungen und Mittelwertanalysen oder durch Systeme, die intermittierend elektrische, kontinuierliche Wärmeboli abgeben [36]. Die Berechnung des HZV nach dem Thermodilutionsverfahren setzt stabile Systeme voraus. In der klinischen Routine sind diese nicht immer gegeben, z.B. erfolgt

bei Klappeninsuffizienz keine vorwärtsgerichtete Indikatormischung. Intrakardiale Shunts führen zum Indikatorverlust und bei Tachycardie größer 140/min oder absoluter Arrhythmie erfolgt keine homogene Indikatormischung.

3.4.1.1 Der Vigilance-CCO-Monitor

Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit dem Vigilance-CCO-Monitor (Baxter Healthcare Corporation, USA) erfolgt über einen Pulmonalarterienkatheter, durch Messung der Bluttemperatur. Dies ist möglich durch Ergänzung des Swan-Ganz-Katheters um ein wärmeerzeugendes Filament in der Nähe des proximalen Injektionslumens. Von diesem Filament wird phasenweise mit 15 Watt Wärme erzeugt. Der distale Thermistor in der Arteria pulmonalis erfaßt die Temperaturänderung. Der Phasenwechsel erfolgt zufällig, insgesamt wird in 50% der Zeit Wärme ins Blut abgegeben. Um die Temperaturschwankungen in der Pulmonalarterie des Patienten, im Vergleich zum wärmeerzeugendem Signal auszugleichen, verrechnet ein Mikrocomputer die Sequenz der Wärmeabgabe und die distale Temperatur. Durch Kreuzkorrelation der Energiezufuhr und der Bluttemperaturkurve werden Indikatorverdünnungskurven erstellt. Das Herzzeitvolumen wird nach einer Wärmeerhaltungsgleichung berechnet. Weiterhin ist der Vigilance-CCO-Monitor in der Lage, die Hämodynamik und die Sauerstoffaufnahmeparameter zu berechnen. Nach der Initialisierung und Kalibrierung zeigt der Monitor die ermittelten Werte kontinuierlich an, ohne das ein weiteres Eingreifen oder Kalibrieren erforderlich ist [36].
Das System ist für eine Schlag zu Schlag-Analyse nicht einsetzbar, da nur Durchschnittswerte des HZV über die letzten drei Minuten angegeben werden und diese auch nur alle 30-60 Sekunden erneuert werden. Der Vergleich mit der intermittierenden Thermodilution und mit dem Fick'schen-Prinzip zeigt Abweichungen insbesondere bei hohen HZV [37].
Für die Bestimmung der Körperoberfläche in m^2 benutzt der Monitor die DuBois-Formel:

$$KÖ = \frac{71{,}84 \times kg^{0{,}425} \times cm^{0{,}725}}{1000}$$

Der Herzindex ($l/min/m^2$) errechnet sich dann aus:

$$HI = \frac{HZV}{KÖ}$$

3.4.2 Das Fick'sche Prinzip

Adolf Fick beschrieb bereits 1870 den Zusammenhang von Sauerstoffaufnahme als Produkt aus arteriovenöser Sauerstoffgehaltsdifferenz und Herzzeitvolumen [38].

$$VO_2 = HZV \times \left(C_a O_2 - C_{\bar{v}} O_2\right)$$

Bei der Anwendung des Fick'schen Prinzips zur Bestimmung des Herzzeitvolumens als auch dessen inverser Gebrauch zur Ermittlung der O_2-Aufnahme sind einige Grundannahmen zu berücksichtigen [39]. Innerhalb des beobachteten Organsystems dürfen keine Indikatoranteile verloren gehen, der Indikator muß komplett durchmischt sein und es müssen stady-state-Bedingungen bezüglich der Indikatormenge vorliegen. Einige physiologische Gegebenheiten stellen Verletzungen dieser theoretischen Voraussetzungen dar und können die Validität des Fick'schen Prinzips zur Messung der Sauerstoffaufnahme beeinträchtigen.

3.4.3 Die indirekte Kalorimetrie

Die Methode der indirekten Kalorimetrie gestattet es, mittels gasometrischer Analysen die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe nichtinvasiv direkt am Patienten zu messen. Das geschieht mittels quantitativ gasometrischer Analyse der Atemgase. Im Gegensatz zum Fick'schen Prinzip wird der Sauerstoffgehalt der Lunge vollständig erfaßt. Die vom Organismus aufgenommene Sauerstoffmenge kann kontinuierlich oder diskontinuierlich mit offenen oder geschlossenen Respiratorsystemen bestimmt werden. Da bei jeder biologischen Oxidation Sauerstoff gebunden wird und die O_2-Speicherkapazität des Organismus nur gering ist, läßt sich anhand der über die Lunge aufgenommenen Sauerstoffmenge, der von den Geweben utilisierte Sauerstoff ermitteln [40]. Die Genauigkeit dieser Methode sinkt bei Undichtigkeiten, hoher Atemgasfeuchtigkeit, hohen inspiratorischen Gaskonzentrationen sowie bei Anwesenheit von Narkosegasen.

3.4.3.1 Der Deltatrac II Monitor

Der Deltatrac II Metabolic Monitor (Datex Instrumentarium Corp.) ist ein zur nichtinvasiven Bestimmung von Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe, Respiratorischer Quotient und Energiebedarf konzipiertes Gerät. Sämtliche Parameter lassen sich am spontan atmenden Probanden und beim beatmeten Patienten bestimmen.

Im Respirator-Modus wird im Nicht-Rückatmungssystem das expiratorische Volumen in eine vier Liter Inhalt fassende Mischkammer geleitet, die aus den ausgeatmeten O_2- und CO_2-Konzentrationen ein homogenes Gemisch bildet. Die die Mischkammer verlassende ausgeatmete Luft wird mit Raumluft verdünnt. In dieser Verdünnungseinheit mit Luft wird mit Hilfe des Flowgenerators ein konstanter Gasflow (Q_K) erzeugt, und die CO_2-Konzentrationen werden mit einem Infrarot-CO_2-Analysator gemessen. Die CO_2-Produktion des Patienten wird daraus wie folgt berechnet:

$$VCO_2 = Q_K \times F_K CO_2$$

Der Sauerstoffsensor des Deltatrac II Metabolic Monitors ist ein paramagnetischer Sensor. Bei diesem Meßprinzip werden zwei Gase in zwei Meßkammern geleitet, die durch einen Differentialdrucktransducer getrennt werden und dem Einfluß eines starken Magnetfeldes ausgesetzt sind. Gase mit unterschiedlicher O_2-Konzentration induzieren unter dem Einfluß des Magnetfeldes zwischen den Meßkammern einen Druckgradienten, der von einem Drucktransducer aufgenommen und in ein elektrisches Signal transformiert wird. Dieses Signal ist direkt proportional zu der O_2-Konzentrationsdifferenz der zu messenden Gase.
Bei der Anwendung des Deltatrac II Monitors wird das Inspirationsgas und das vermischte Expirationsgas aus der Mischkammer in je eine Meßkammer geleitet. Der Sensor mißt somit kontinuierlich die Differenz aus der inspiratorischen O_2-Konzentration und der in der Mischkammer vermischten expiratorischen O_2-Konzentration. Dieses Differenzsignal F_dO_2 wird über eine Minute gemittelt:

$$F_d O_2 = F_i O_2 - F_e O_2$$

Die Haldane Transformation stellt den Zusammenhang zwischen ein- und ausgeatmeten Volumen dar und dient zur Bestimmung des Respiratorischen Quotienten aus den Gaskonzentrationen:

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

Daraus folgt:

$$RQ = \frac{1 - F_i O_2}{\dfrac{F_d O_2}{F_e CO_2 - F_i CO_2} - F_i O_2}$$

Da für die Anwendung der Haldane Transformation auch die absolute F_iO_2 bekannt sein muß, wird im Respirator-Modus des Deltatrac II Monitors einmal pro Minute die inspiratorische Sauerstoffkonzentration und zweimal pro Minute die expiratorische CO_2-Konzentration in der Mischkammer F_eCO_2 bestimmt. Die minimale, in der Regel konstante, inspiratorische CO_2-Konzentration wird alle vier Minuten gemessen. Prinzipiell ist die Schaltsequenz des Gerätes so gewählt, daß die meiste Zeit der CO_2- Sensor zur Messung der CO_2-Konzentration im konstanten Flow (F_KCO_2) und der O_2-Sensor zur Messung des Konzentrationsunterschiedes zwischen eingeatmeter und ausgeatmeter vermischter O_2-Konzentration genutzt wird. Nach der Bestimmung von Kohlendioxidproduktion und Respiratorischen Quotienten aus den gemessenen Gasdaten erfolgt die Berechnung der Sauerstoffaufnahme aus der Definition von RQ:

$$VO_2 = \frac{VCO_2}{RQ}$$

Das durchschnittliche Expirationsvolumen wird folgendermaßen ermittelt:

$$V_{ex} = \frac{VCO_2}{F_eCO_2}$$

Die Umrechnung auf Standardbedingungen für VO_2 und VCO_2 erfolgt automatisch. Die Meßwerte verlieren an Genauigkeit, wenn der Sauerstoffgehalt 60% übersteigt. Sauerstoffkonzentrationen über 80% in der Inspirationsluft werden von der Software nicht akzeptiert.

Die Meßwertgenauigkeit der Atemgasanalyse beträgt ca. drei Prozent [41]. Die Anwesenheit von Narkosegas, insbesondere Desfluran, verfälscht die gemessenen Werte durch Einflußnahme auf die Genauigkeit des paramagnetischen O_2-Sensors [42]. Die Eichung der Gas-Sensoren am Deltatrac II Monitor erfolgt mit industriellen Testgasen mit 95% O_2 und 5% CO_2 Konzentration. Diese Kalibration wurde unmittelbar vor jeder Extremitätenperfusion durchgeführt. Die Eichung des Flowgenerators erfolgt durch die Verbrennung von 5ml 0,99% Äthanol unter einer Glashaube. Bei dieser Verbrennung werden stöchiometrisch 3816 ml CO_2 freigesetzt. Das Verhältnis des tatsächlich gemessenen VCO_2 zu diesem Wert ergibt den Korrekturfaktor, mit dem am Ende der Eichung die neue Flowkonstante berechnet und eingegeben wird. Diese Eichung wird alle 3 Monate empfohlen. Eine Druckkalibration sollte alle 6 Monate durchgeführt werden, der aktuelle Luftdruck der Umgebung wird mit dem Gerät gemessen und gegebenenfalls wird der angezeigte Luftdruck entsprechend korrigiert.

3.5 Parameter

3.5.1 Unabhängige Meßwerte

Folgende Parameter wurden zu den Zeitpunkten des Meßprotokolls gemessen:

- *Hämodynamik*
  Die Herzfrequenz wurde vom EKG-Monitor abgelesen und in das Meßprotokoll übernommen. Der arterielle Blutdruck wurde kontinuierlich über einen Katheter in der Arteria radialis gemessen. Pulmonalarterieller Blutdruck und zentralvenöser Druck konnten nach korrekter Plazierung des pulmonalarteriellen Katheters bestimmt werden. Der pulmonalarterielle Verschlußdruck wurde durch Blocken des distalen Ballons am pulmonalarteriellem Katheter und Analyse der Druckkurve am Patientenmonitor ermittelt.

- HI_{CCO} *in l/min/m*^{2}
  Die Messung des Herzindex erfolgte kontinuierlich mit dem Vigilance-CCO-Monitor.

- VO_2I_{Delta} *in ml* O_2*/min/m*^{2}
  Die Gesamtsauerstoffaufnahme wurde mit dem Deltatrac II Metabolic Monitor im Nebenstromverfahren ermittelt und ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt.

- F_iO_2
  Die Einstellung der inspiratorische Sauerstoffkonzentration erfolgte am Beatmungsgerät und wurde am Deltatrac II Metabolic Monitor abgelesen.

- *Temperatur in °C*
  Die Körpertemperatur wurde über den Thermistor des Pulmonalarterienkatheters gemessen und am Vigilance-CCO-Monitor abgelesen.

- *Bluthämoglobinbestimmung, arterielle und gemischtvenöse Blutgase, arterielle und gemischtvenöse Sauerstoffsättigungen (Hb, p_aO_2, $p_{\bar{v}}O_2$, p_aCO_2, $p_{\bar{v}}CO_2$, S_aO_2, $S_{\bar{v}}O_2$) pH_a und Laktat*

  Die Blutproben wurden streng anaerob nach Abzug von 5ml Blut aus den jeweiligen Kathetern entnommen und unmittelbar nach Entnahme analysiert. (ABL 505 mit OSM 3, ab März 1998 ABL 625 der Firma Radiometer Copenhagen, DK)

  Die Konzentration der Hämoglobinderivate, Hb in g/dl wird durch das Analysegerät gemessen. Der partielle Sauerstoffdruck p_aO_2 und $p_{\bar{v}}O_2$ wird an der Clark- Elektrode des Analysegerätes ermittelt und der Kohlendioxidpartialdruck p_aCO_2, $p_{\bar{v}}CO_2$ an der CO_2-Severinghaus-Elektrode.

  Die Sauerstoffsättigungen S_aO_2, $S_{\bar{v}}O_2$ ergeben sich aus dem Absorbtionsverhalten des oxygenierten und reduzierten Hämoglobins bei verschiedenen Wellenlängen.

  pH-Wert und Laktat der arteriellen Blutprobe wurden ebenfalls mit dem Blutgasanalysegerät bestimmt.

- *SVRI und PVRI in dyn x sek x cm^{-5}/m^2*

  Diese Werte stehen für den systemischen bzw. pulmonalen Gefäßwiderstandsindex und werden vom Vigilance-CCO-Monitor berechnet.

$$SVRI = \frac{(MAP - ZVD) \times 80}{HI_{CCO}}$$

$$PVRI = \frac{(MPAP - PCWP) \times 80}{HI_{CCO}}$$

3.5.2 Berechnete Meßwerte

Aus den ermittelten Werten wurden berechnet:

- *HI_{Delta} in $l/min/m^2$*

  Das Herzzeitvolumen kann nach der Fick'schen Methode als Quotient aus der systemischen Sauerstoffaufnahme und der arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ermittelt werden. Die Sauerstoffaufnahme wurde dabei mit dem Deltatrac II Metabolic Monitor direkt bestimmt. Die nötigen Blutentnahmen erfolgten arteriell und pulmonalarteriell zum jeweiligen

Meßzeitpunkt.

$$HZV_{Delta} = \frac{VO_{2Delta}}{C_aO_2 - C_{\nabla}O_2}$$

Die Blutsauerstoffkonzentrationen wurden folgendermaßen berechnet:

$$C_aO_2 = 1{,}39 \times Hb \times S_aO_2 + 0{,}0031 \times p_aO_2$$

$$C_{\nabla}O_2 = 1{,}39 \times Hb \times S_{\nabla}O_2 + 0{,}0031 \times p_{\nabla}O_2$$

Der Herzindex errechnet sich dann durch Division des Herzzeitvolumens mit der Körperoberfläche des Patienten in m^2:

$$HI_{Delta} = \frac{HZV_{Delta}}{KÖ}$$

- *VO_2I_{CCO} in ml/min/m^2*

  Die Sauerstoffaufnahme entspricht gemäß dem umgekehrten Fick'schen Prinzip dem Produkt aus Herzzeitvolumen mit der Differenz aus arteriellem und gemischtvenösem Sauerstoffgehalt. Das Herzzeitvolumen wird mit dem Vigilance-CCO-Monitor direkt gemessen und die Blutproben werden zum jeweiligen Meßzeitpunkt entnommen und analysiert.

  $$VO_{2CCO} = HZV_{CCO} \times \left(C_aO_2 - C_{\nabla}O_2\right)$$

  Der Sauerstoffaufnahmeindex errechnet sich dann durch Division mit der Körperoberfläche des Patienten in m^2:

  $$VO_2I_{CCO} = \frac{VO_{2CCO}}{KÖ}$$

- *DO_2 und DO_2I in ml/min und ml/min/m^2*

  Das Sauerstoffangebot (oxygen delivery) ergibt sich als Produkt aus dem arteriellen Sauerstoffgehalt und der Durchblutungsgröße.

  $$DO_2 = C_aO_2 \times HZV_{CCO}$$

  $$DO_2I = \frac{DO_2}{KÖ}$$

- *a-vO$_2$Diff in Vol/%*

  bezeichnet die arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz:

  $$a - vO_2Diff = C_aO_2 - C_{\nabla}O_2$$

- *ERO$_2$ in %*

  Die Sauerstoffextraktionsrate berechnet sich aus dem Quotienten von Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffangebot. Zu beachten ist hierbei, daß die direkt gemessene Sauerstoffaufnahme zur Berechnung benutzt wird.

  $$ERO_2 = \frac{VO_{2Delta}}{C_aO_2 \times HZV_{CCO}}$$

- *VO$_2$I$_{\text{Lunge}}$ in ml/min/m^2*

  Die Sauerstoffaufnahme der Lunge ergibt sich aus der Differenz der Meßmethoden für die Gesamtsauerstoffaufnahme.

  $$VO_2I_{Lunge} = VO_2I_{Delta} - VO_2I_{CCO}$$

- *Venöse Beimischung Q$_{\text{VA}}$/Q$_{\text{T}}$ in %*

  Die venöse Beimischung wird im Blutgasanalysegerät aus den arteriellen, gemischtvenösen und endpulmonalkapillären Sauerstoffgehalt (C_CO_2) errechnet.

  $$Q_{VA}/Q_T = \frac{C_CO_2 - C_aO_2}{C_CO_2 - C_{\nabla}O_2}$$

  wobei $C_CO_2 = (p_AO_2 \times 0{,}0031) + (Hb \times 1{,}39)$

  und $p_AO_2 = F_iO_2 \times (p_B - p_{H_2O}) - p_aCO_2$

- *Der Horowitz-Index*

  Dieser Parameter ergibt sich aus dem Quotienten von p_aO_2 und F_iO_2

  $$Horowitz - Index = \frac{p_aO_2}{F_iO_2}$$

3.6 Untersuchungsprotokoll

Zu folgenden Zeitpunkten wurden die Messungen durchgeführt:

M1: nach Narkoseeinleitung und Anschluß von Deltatrac II und Baxter-CCO-Monitor

M2: nach Abklemmen der hauptversorgenden Gefäße

M3: 30 min nach Anschluß der Gefäße an die extrakorporale Zirkulation, Aufwärmphase

M4: 15 min nach Beginn der Perfusion mit TNFα

M5: 45 min nach Beginn der Perfusion mit TNFα

M6: 75 min nach Beginn der Perfusion mit TNFα

M7: Ende der extrakorporalen Zirkulation, nach Auswaschen des Perfusates

M8: 5 min nach Freigabe der hauptversorgenden Gefäße, systemische Reperfusion

3.7 Statistik

Für die ermittelten Meßwerte wurden Mittelwert und Standardabweichung der Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt berechnet.

Die statistische Analyse wurde mit dem ANOVA-Test durchgeführt. Die unilaterale Varianzanalyse wurde angewendet, um die Meßwerte der Narkosegruppe 1 mit den Meßwerten der Narkosegruppe 2 während eines Meßzeitpunktes zu vergleichen.

Mit Hilfe des T-Testes wurden die Veränderungen der Meßwerte am Zeitpunkt M8 mit den Meßwerten am Zeitpunkt M1 verglichen.

Für die Ermittlung der Abhängigkeit des HI von VO_2I, wurde eine unilaterale Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Korrelation wurde bei angenommener Normalverteilung der Meßergebnisse mit dem Korrelationstest nach Pearson geprüft.

Für den Vergleich zweier unabhängiger Meßmethoden zur Ermittlung von HI und VO_2I wurde der Test nach Bland und Altmann angewendet [43] (siehe Anhang).

Ergebnisse mit $p<0,05$ gelten als signifikant.

Als statistisches Berechnungsprogramm diente SPSS for Windows, V 11.0 (SPSS Inc., USA)

4 ERGEBNISSE

Vom 30.11.1995 bis 09.01.2002 wurden an der Robert-Rössle-Klinik, Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie der Charité 183 isolierte hypertherme Extremitätenperfusionen durchgeführt, davon 128 ILP mit TNFα und Melphalan.
Bezüglich der Untersuchungsbedingungen konnten die Meßwerte von 73 Patienten ausgewertet werden. Es wurden zwei verschiedene total intravenöse Narkoseverfahren (TIVA) angewendet. Die Narkose N1 (TIVA-Narkosen mit Etomidate / Sufentanil / Dormicum / Pancuronium) erhielten 21 Patienten. Die Narkose N2 (TIVA-Narkosen mit Propofol / Remifentanil / Cis-Atracurium) wurde an 52 Patienten durchgeführt.
Eine aggressive Kreislauftherapie der hyperdynamen metabolischen Reaktion war meist nicht nötig. Dopamin wurde während der extrakorporalen Perfusionsphase mit 2 ug/kg/min kontinuierlich verabreicht. Die forcierte intravenöse Volumengabe erfolgte in der Reperfusionsphase zunächst mit Vollelektrolytlösung, bei MAP < 70 mmHg wurde zusätzlich kolloidale Volumenersatzlösung (4%-ige Gelantinelösung) infundiert. Homologes oder autologes Erythrozytenkonzentrat wurde bei einem Hb < 8,0 g/dl im systemischen Kreislauf transfundiert.

Die demographischen Daten der untersuchten Patienten finden sich in nachfolgenden Tabellen.

Tabelle 1: Verteilung von Geschlecht und Narkosen der untersuchten Patienten

	Gesamt	Männlich	Weiblich
Narkose 1 und 2	73	31	42
Narkose 1	21	6	15
Narkose 2	52	25	27

Tabelle 2: Demographische physikalische Daten der untersuchten Patienten

Patientenanzahl: n = 73			
	Mittelwert	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter (Jahre)	50	17	75
Größe (cm)	171	154	195
Gewicht (kg)	77	48	120
Körperoberfläche (m^2)	1,88	1,46	2,42

Tabelle 3: Demographische und physikalische Daten zur Narkose 1

Patientenanzahl: n = 21; Narkose 1			
	Mittelwert	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter (Jahre)	51	17	68
Größe (cm)	168	156	195
Gewicht (kg)	71	48	115
Körperoberfläche (m^2)	1,80	1,46	2,31

Tabelle 4: Demographische und physikalische Daten zur Narkose 2

Patientenanzahl: n = 52; Narkose 2			
	Mittelwert	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter (Jahre)	50	18	75
Größe (cm)	172	154	191
Gewicht (kg)	79	52	120
Körperoberfläche (m^2)	1,91	1,50	2,42

4.1 Hämodynamik

Die Meßergebnisse der hämodynamischen Parameter sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Meßwerte der Hämodynamik. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, #: signifikante Unterschiede am Zeitpunkt M8 gegenüber M1

		M1		**M2**		**M3**		**M4**		**M5**		**M6**		**M7**		**M8**	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
HZV_{CCO}	alle	5,2	1,5	5,5	1,9	6,1	2,2	6,7	2,6	7,0	2,6	7,1	2,6	7,5	3,2	8,8#	3,3
l/min	N1	5,1	1,2	6,0	2,0	7,0	2,3	7,5	2,7	7,9	2,5	8,4	2,7	9,0	3,5	9,8	3,6
	N2	8,4	3,0	6,8	2,8	6,6	2,4	6,6	2,6	6,3	2,5	5,7	2,1	5,3	2,0	5,2	1,7
HZV_{Delta}	alle	5,5	1,6	5,9	1,9	7,0	2,7	7,4	3,1	8,2	3,6	7,7	2,7	7,8	2,9	11,4#	8,5
l/min	N1	5,8	1,5	6,0	2,0	7,2	2,2	7,7	2,2	9,1	3,9	8,5	2,3	8,6	3,1	11,1	3,6
	N2	5,4	1,6	5,9	1,9	6,9	2,9	7,4	3,4	7,8	3,4	7,4	2,8	7,5	2,9	11,5	9,8
HI_{CCO}	alle	2,8	0,8	2,9	1,0	3,3	1,2	3,6	1,4	3,8	1,4	3,8	1,3	4,0	1,6	4,7#	1,7
$l/min/m^2$	N1	2,9	0,7	3,0	1,0	4,1	1,3	4,3	1,6	4,6	1,6	4,8	1,4	5,1	1,7	5,6	1,9
	N2	2,7	0,8	2,8	0,9	3,0	1,0	3,3	1,2	3,4	1,2	3,5	1,1	3,6	1,3	4,4	1,4
HI_{Delta}	alle	3,0	1,0	3,2	1,2	3,8	1,5	4,0	1,6	4,4	2,0	4,2	1,5	4,2	1,7	6,1#	4,5
$l/min/m^2$	N1	2,4	1,3	4,0	2,0	4,2	1,6	4,4	1,4	5,3	2,4	4,9	1,6	5,0	2,1	6,2	1,8
	N2	2,8	0,8	3,1	1,0	3,6	1,5	3,8	1,7	4,1	1,7	3,9	1,4	3,9	1,5	6,0	5,2
MAP	alle	85,9	15,9	81,1	17,0	85,5	12,3	95,5	18,4	98,2	15,7	95,1	14,7	79,0	15,3	82,2	19,2
mmHg	N1	88,7	18,1	85,0	23,0	84,4	17,3	97,0	28,3	103,0	18,2	96,7	14,5	81,5	16,4	85,3	20,1
	N2	84,7	15,0	79,6	14,1	85,9	10,1	94,9	12,8	96,3	14,3	94,5	14,8	78,0	14,8	81,0	18,9
ZVD	alle	10,4	4,1	8,3	3,8	8,8	4,4	8,5	4,2	8,3	4,2	8,2	4,3	8,0	4,1	9,0#	4,2
mmHg	N1	8,6	4,2	6,0	3,0	5,7	3,3	6,8	3,8	6,2	3,8	6,1	3,5	6,4	2,9	7,1	4,0
	N2	11,1	3,9	9,0	3,8	9,9	4,2	9,1	4,1	9,2	4,1	9,0	4,3	8,6	4,3	9,8	4,1
PCWP	alle	13,7	5,4	10,6	4,7	11,6	5,0	11,3	5,4	11,1	5,4	11,1	5,4	10,3	4,7	12,2#	5,1
mmHg	N1	11,0	4,4	9,0	4,0	8,2	3,9	8,7	5,2	8,6	5,6	9,2	5,6	8,0	3,9	8,9	3,4
	N2	14,8	5,5	11,5	4,6	12,9	4,7	12,3	5,1	12,2	5,0	11,9	5,2	11,2	4,7	13,6	5,0
PAP M	alle	18,8	5,9	16,4	5,1	17,7	5,6	18,1	5,8	18,1	6,0	18,2	5,6	18,4	5,3	22,1#	7,0
mmHg	N1	15,8	6,4	14,0	5,0	13,5	5,1	15,1	5,3	15,9	7,0	16,5	6,4	15,7	5,3	17,2	6,1
	N2	20,0	5,3	17,3	4,7	19,2	4,9	19,3	5,6	19,0	5,4	18,9	5,1	19,5	5,0	24,1	6,3
SVRI	alle	2022	922	1950	864	1932	833	1984	923	1953	868	1851	953	1480	764	1249#	650
$dyn/s/cm^{-5}/m^2$	N1	1482	950	1257	713	1134	630	1263	952	1193	712	1036	521	820	441	734	448
	N2	2240	824	2230	760	2223	699	2281	734	2260	728	2180	890	1746	705	1457	604
PVRI	alle	154	100	174	103	178	211	165	98	160	87	160	98	168	95	179	124
$dyn/s/cm^{-5}/m^2$	N1	116	101	114	89	86	64	102	96	95	62	103	62	87	70	85	68
	N2	169	96	197	99	213	235	191	87	186	81	184	101	201	84	217	122
Hf	alle	58,9	10,3	64,0	14,1	65,7	12,7	74,8	16,1	82,2	20,8	82,3	19,9	88,2	21,2	97,9#	20,2
bpm	N1	65,4	10,4	69,0	20,0	73,3	13,8	82,0	17,6	95,8	20,4	95,5	19,6	96,1	20,7	106,0	20,9
	N2	56,2	9,2	62,0	10,6	63,0	11,2	71,9	14,7	76,7	18,5	77,0	17,6	85,0	20,7	94,6	19,2

Mit Ausnahme des pulmonal-vaskulären Widerstandindex (PVRI) und des arteriellen Mitteldruckes (MAD) verändern sich alle Parameter am Zeitpunkt M8 gegenüber M1 signifikant.

Bezüglich des Einflusses des Nakoseverfahrens N1 versus N2 wurden die hämodynamischen Parameter HI_{CCO}, Hf, MAP, MPAP, SVRI und PVRI untersucht. Für HI_{CCO}, Hf, MPAP, SVRI und PVRI können dabei signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen gezeigt werden, während diese Unterschiede für den MAP statistisch zufällig erscheinen. Siehe Abbildungen 1-4.

Die Indices der systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstände verhalten sich unterschiedlich. Während der systemische Gefäßwiderstandsindex (SVRI) in beiden Narkosegruppen signifikant herabgesetzt wird, verhält sich der pulmonale Gefäßwiderstandsindex (PVRI) relativ konstant. Der beobachtete Anstieg des PVRI ist nicht signifikant. Bei Betrachtung der Untergruppen N1 und N2 fällt auf, daß die Widerstände in beiden Gefäßsystemen in der Propofol/Remifentanil-Narkosegruppe signifikant höher sind.

Die Analyse des Herzindex bezüglich der beiden Meßmethoden des Index findet sich im Anhang.

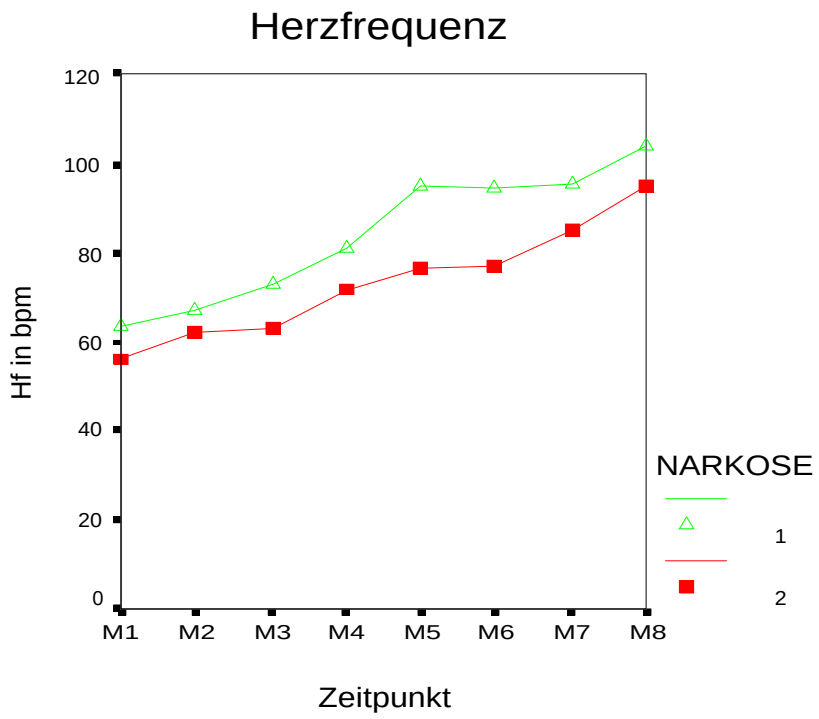

Abb. 1: Mittlere Herzfrequenz (Hf) beider Narkosegruppen. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen sind signifikant. p=0,003

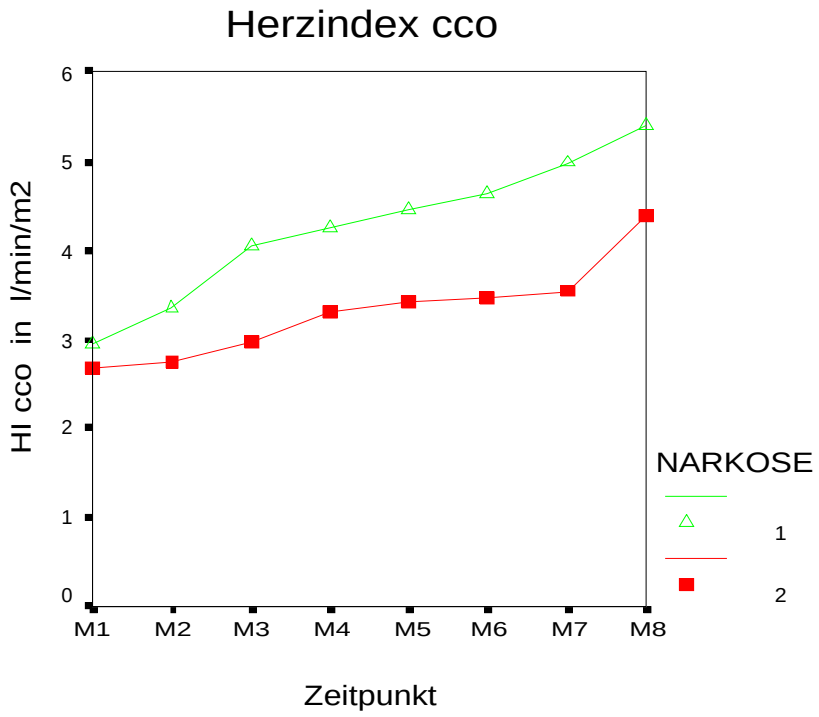

Abb. 2: Mittlerer Herzindex (HI_{CCO}) beider Narkosegruppen. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen sind signifikant. p=0,001

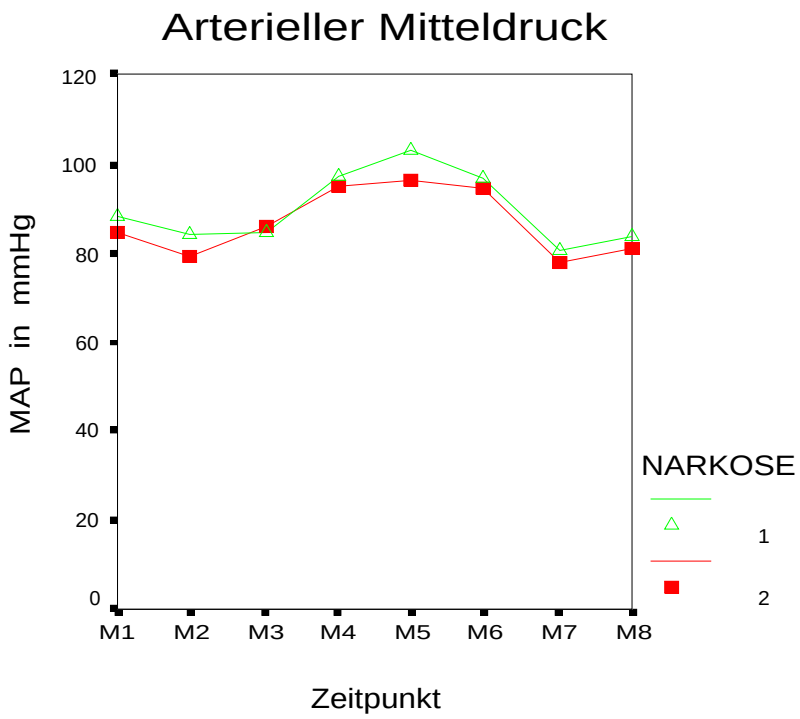

Abb. 3: Mittlerer arterieller Druck (MAP) beider Narkosegruppen. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen sind nicht signifikant. p>0,05

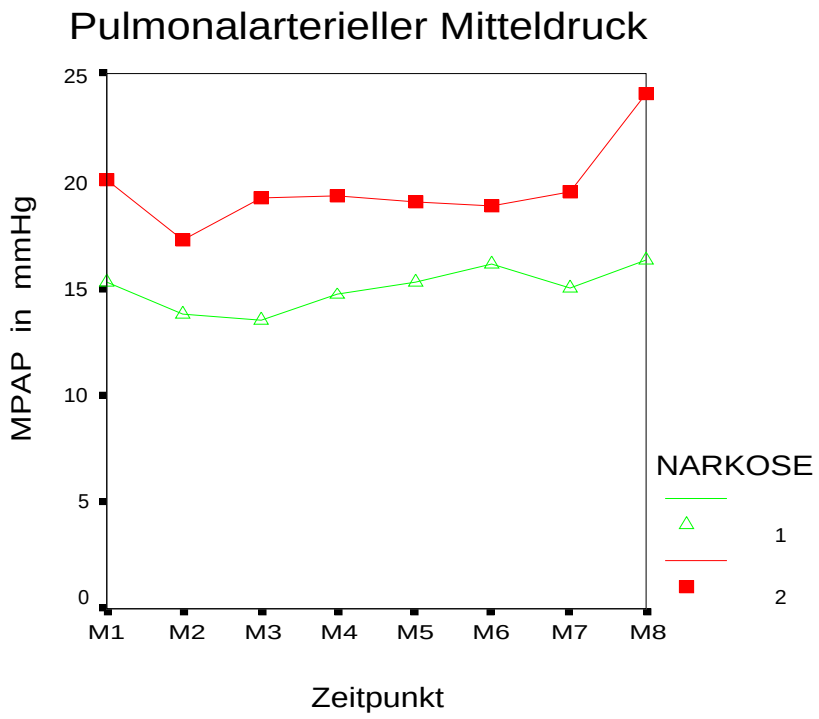

Abb. 4: Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP) beider Narkosegruppen. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen sind signifikant. p<0,001

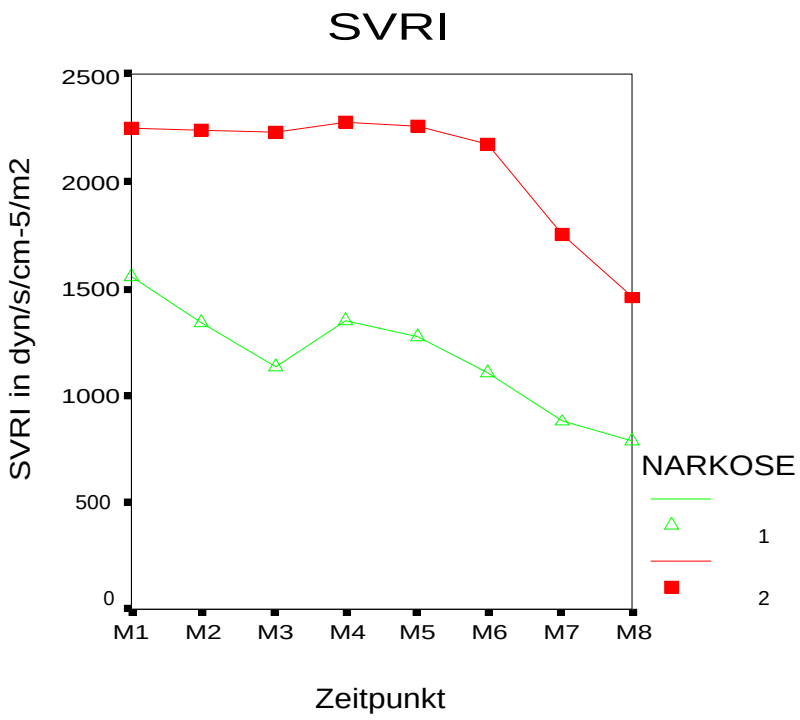

Abb. 5: Systemischer vaskulärer Widerstandsindex (SVRI) beider Narkosegruppen. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen sind signifikant. p<0,001

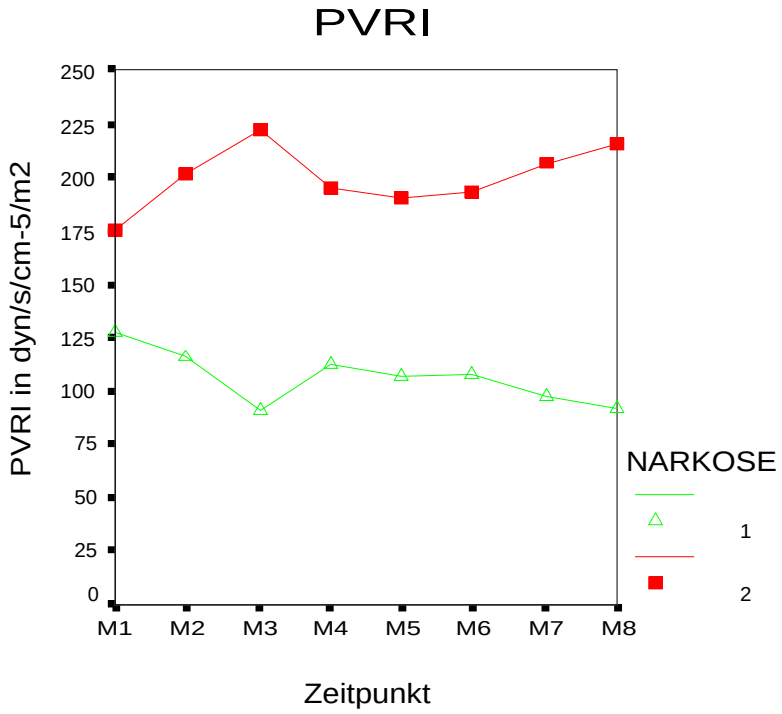

Abb. 6: Pulmonaler vaskulärer Widerstandsindex (PVRI) beider Narkosegruppen. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen sind signifikant. p<0,001

4.2 Metabolische Parameter

Die Meßergebnisse sind zur Übersicht in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Meßwerte der metabolischen Parameter. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, #: signifikante Unterschiede am Zeitpunkt M8 gegenüber M1

		M1		**M2**		**M3**		**M4**		**M5**		**M6**		**M7**		**M8**	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
$VO_{2\ CCO}$	alle	179,7	51,2	183,2	51,2	185,2	56,3	199,0	95,7	195,1	64,9	208,1	63,5	229,3	88,8	230,2#	86,5
ml/min/m²	N1	165,2	34,7	183,0	45,0	188,9	44,1	194,5	49,3	205,2	61,1	222,8	54,7	247,9	7,4	244,8	93,5
	N2	185,5	55,7	183,5	54,1	183,8	60,5	200,8	109,6	191,0	66,5	202,2	66,2	221,7	92,2	224,2	83,7
$VO_{2\ Delta}$	alle	188,7	41,1	195,9	43,6	207,6	44,6	210,6	44,4	218,4	47,4	221,4	50,7	232,6	57,8	264,1#	61,0
ml/min/m²	N1	186,8	36,5	184,0	35,0	191,2	34,0	198,9	32,2	223,6	35,7	226,7	40,1	233,3	47,0	271,2	67,8
	N2	189,4	43,2	200,8	46,0	213,5	46,7	215,4	47,9	216,3	51,5	219,3	54,7	232,3	62,0	261,2	58,5
VO_2I_{CCO}	alle	94,9	21,4	97,0	22,6	97,8	25,4	105,3	45,2	103,5	30,5	110,4	29,6	120,5	40,6	122,3#	40,2
ml/min/m²	N1	92,0	17,6	102,0	22,0	104,8	21,0	108,6	25,7	114,4	312,0	124,7	29,3	138,2	39,9	138,7	44,0
	N2	96,0	22,8	95,2	22,7	95,3	26,6	103,9	51,2	99,1	29,3	104,6	27,9	113,4	39,0	115,6	37,0
VO_2I_{Delta}	alle	100,1	17,6	103,8	17,6	109,9	18,8	111,9	18,8	116,1	21,6	117,7	23,1	123,7	23,6	140,1#	25,5
ml/min/m²	N1	103,7	16,4	102,0	15,0	106,4	16,8	111,1	16,3	125,0	19,1	126,5	18,1	130,1	21,9	150,4	30,3
	N2	98,7	18,0	104,4	18,6	111,2	19,4	112,2	19,8	112,5	21,7	114,1	24,1	121,1	24,0	135,9	22,3
$a\text{-}vO_2$ Diff	alle	3,5	0,8	3,5	0,9	3,2	0,9	3,1	0,9	3,0	1,0	3,1	0,8	3,2	0,9	2,7	0,8
	N1	3,3	0,7	3,0	1,0	2,8	0,8	2,8	0,8	2,7	0,0	2,8	0,5	2,9	0,5	2,5	0,5
	N2	3,6	0,8	3,6	0,9	3,4	0,9	3,2	0,9	3,1	1,0	3,2	0,9	3,4	1,0	2,8	0,9
$DO_{2\ CCO}$	alle	717	257	731	275	746	288	833	363	894	366	918	368	913	388	1006#	406
ml/min/	N1	653	173	720	208	787	253	871	283	957	350	1019	362	1057	424	1069	461
	N2	742	282	735	299	731	301	818	392	869	373	877	365	855	361	981	384
DO_2I_{CCO}	alle	380	117	390	133	398	146	445	183	479	187	491	181	489	193	537#	198
ml/min/m²	N1	371	87	416	131	450	142	503	177	555	220	581	191	600	216	608	240
	N2	383	127	380	234	379	143	422	182	449	165	455	165	444	164	508	172
Shunt	alle	6,8	3,9	5,4	2,8	5,6	2,9	5,8	3,2	6,4	3,6	6,9	3,8	7,4	3,7	7,3	3,6
%	N1	5,6	2,9	5,0	2,0	4,8	2,6	4,9	2,3	6,2	3,9	6,6	3,9	7,6	4,4	7,4	4,1
	N2	7,3	4,2	5,6	2,9	5,9	3,0	6,2	3,4	6,5	3,5	7,0	3,8	7,3	3,5	7,3	3,4
O_2ER	alle	28,3	7,6	29,4	9,4	30,8	10,3	27,9	9,8	27,2	9,3	26,6	8,6	28,1	9,2	28,7	8
%	N1	29,4	5,4	27,0	8,0	26,7	10,1	24,8	7,6	25,8	8,5	24,3	7,4	24,1	6,2	28,2	10
	N2	27,8	8,4	30,3	9,8	32,2	10,1	29,2	10,3	27,7	9,6	27,6	9,0	29,8	9,7	28,8	8
Laktat	alle	15,9	6,4	14,7	6,0	13,4	4,8	12,9	5,2	12,4	5,5	12,6	5,7	16,8	8,0	37,0#	13,3
mg/dl	N1	13,2	3,5	13,0	4,0	13,1	5,7	14,4	6,5	14,3	7,5	15,0	7,1	18,9	7,6	40,1	12,4
	N2	17,0	7,0	15,4	6,4	13,5	4,5	12,3	4,6	11,7	4,4	11,7	4,8	16,0	8,0	35,9	13,6
Temp.	alle	35,3	1,3	35,7	0,7	36,0	0,7	36,3	0,7	36,5	0,8	36,7	0,9	37,1	0,9	37,1#	0,8
°C	N1	35,8	0,6	36,0	1,0	36,1	0,8	36,5	0,9	36,8	0,9	37,0	1,1	37,5	1,1	37,2	1,0
	N2	35,0	1,4	35,6	0,6	35,9	0,6	36,2	0,7	36,4	0,7	36,6	0,8	37,0	0,7	37,1	0,7
VO_2I	alle	5,3	22,2	6,7	27,8	12,1	30,7	8,0	49,3	12,6	33,9	7,3	29,6	3,2	40,0	17,8#	34
Lunge	N1	11,7	15,8	0,0	28,0	1,5	25,8	2,4	22,6	10,6	32,9	1,8	23,0	-8,1	29,9	11,7	35
ml/min/m²	N2	2,7	24,0	9,3	27,5	15,9	31,7	10,3	56,6	13,4	34,5	9,6	31,9	7,7	42,9	20,3	33

4.2.1 Gesamtsauerstoffaufnahme

Die Gesamtsauerstoffaufnahme steigt im Verlauf der ILP signifikant an. Das Narkoseverfahren hat auf die direkt gemessene Sauerstoffaufnahme VO_2I_{Delta} keinen signifikanten Einfluß (p=0,26). Hingegen zeigt die berechnete Sauerstoffaufnahme VO_2I_{CCO} einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Narkose (p=0,01). Die gemessene VO_2I_{Delta} ist zu allen Meßzeitpunkten größer als die berechnete VO_2I_{CCO} aus dem Fick'schen Prinzip. Für die Messung der Gesamtsauerstoffaufnahme ist die indirekte Kalorimetrie, aufgrund ihrer geringeren methodischen Fehlerbehaftung, die bevorzugte Meßmethode. Dies verdeutlicht auch eine Analyse der Standardabweichungen beider Verfahren. Für beide Narkoseformen ist die Standardabweichung des kalorimetrischen Verfahrens insgesamt und an jedem Meßzeitpunkt geringer als nach dem Fick'schen Prinzip.
Eine Vergleichsanalyse der beiden Meßmethoden zur Sauerstoffaufnahme findet sich im Anhang.

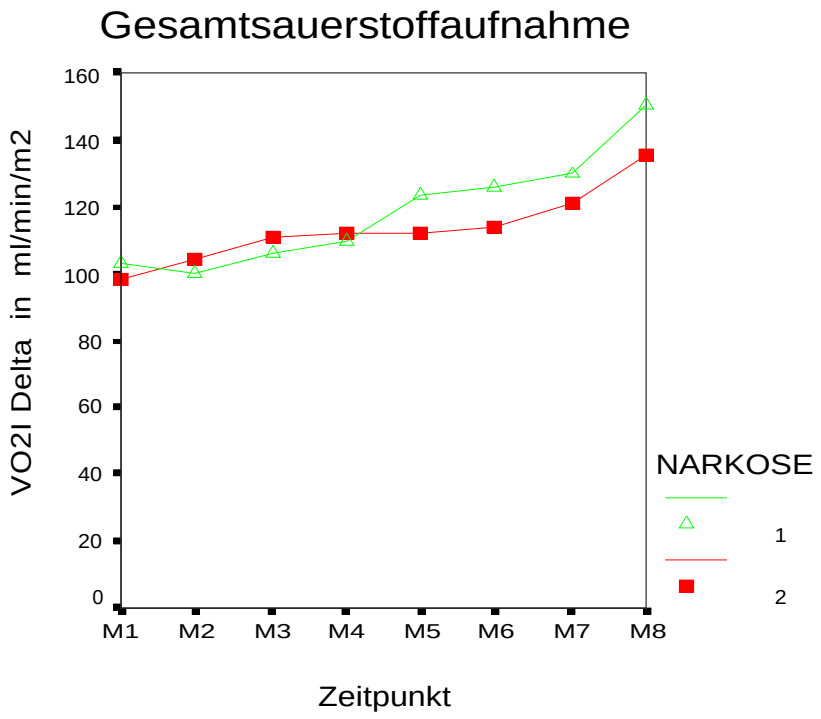

Abb. 7: Mittlere Gesamtsauerstoffaufnahme (VO_2I_{Delta}) beider Narkosegruppen. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen sind nicht signifikant. p=0,26

4.2.2 Sauerstoffverbrauch der Lunge

Die Methodendifferenz m der gemessenen Sauerstoffaufnahme VO_2I_{Delta} , subtrahiert um die berechnete Sauerstoffaufnahme nach dem Fick'schen Prinzip VO_2I_{CCO}, kann als Parameter der Sauerstoffaufnahme der Lunge VO_2I_{Lunge} interpretiert werden [44,45].

Die Mittelwerte der Sauerstoffaufnahme der Lunge an den einzelnen Meßpunkten M1 bis M8 wurden paarweise untersucht und zeigten einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt M8 gegenüber dem Ausgangswert am Zeitpunkt M8 (p=0,02) .

Bei genauerer Betrachtung der Sauerstoffaufnahme der Lunge, vom Zeitpunkt M1 bis M8 fällt zunächst ebenfalls eine steigende Tendenz auf, die an den Meßzeitpunkten M6 und M7 vorübergehend unterbrochen ist. Siehe Abbildung 8.

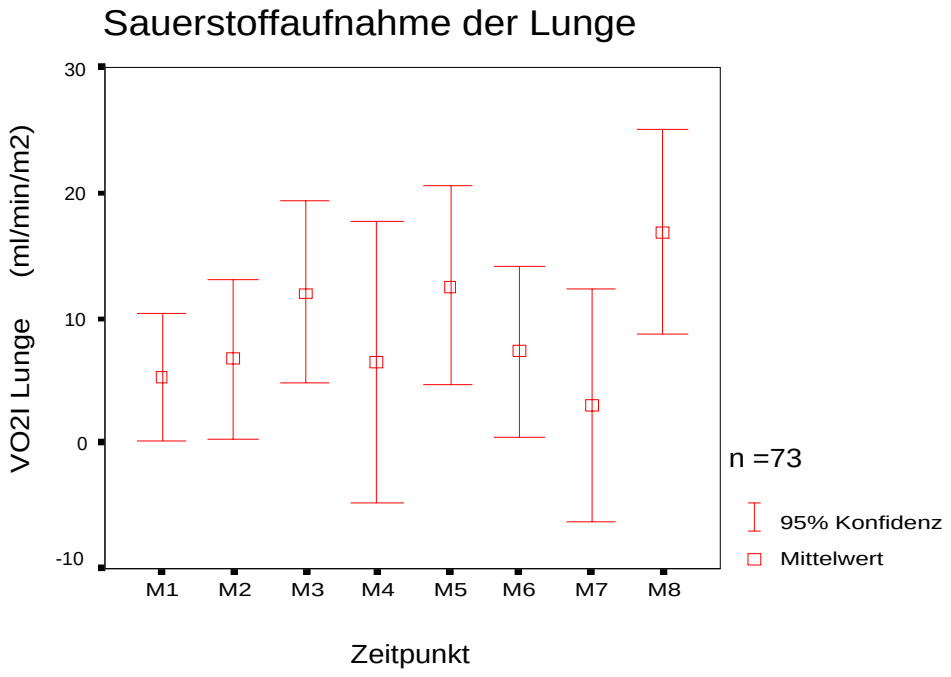

Abb. 8: Sauerstoffaufnahme der Lunge (VO_2I_{Lunge}): 95% Konfidenzintervalle mit Mittelwert an den jeweiligen Meßzeitpunkten M1-M8

4.2.3 Venöse Beimischung Q_{VA}/Q_T

Die Venöse Beimischung steigt im Verlauf der ILP an. Die Unterschiede an den Meßzeitpunkten M1 und M8 sind nicht signifikant und auch bezüglich des Narkoseverfahrens N1 versus N2 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Siehe Abbildung.

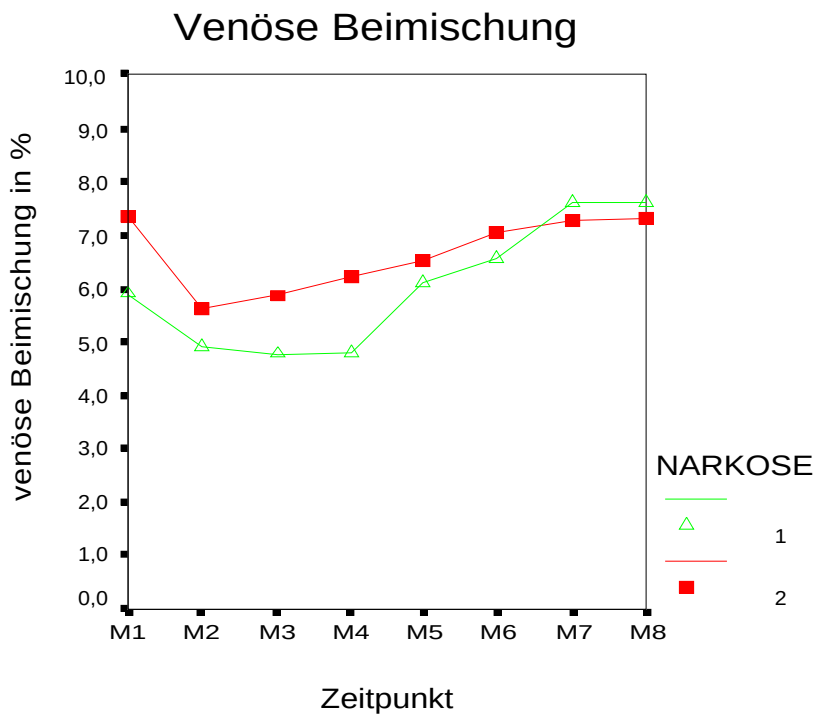

Abb. 9: Mittlerer pulmonaler Shunt (Q_{VA}/Q_T) beider Narkosegruppen. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen sind nicht signifikant. p=0,47

4.3 Gasaustausch

Die Darstellung der Meßergebnisse zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Meßwerte des Gasaustausches. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung
#: signifikante Unterschiede am Zeitpunkt M8 gegenüber M1

		M1		M2		M3		M4		M5		M6		M7		M8	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
p_aO_2	alle	156,4	44,9	167,3	39,4	164,7	36,8	162,4	37,2	157,2	39,9	153,4	40,4	148,0	35,7	147,1#	37,3
mmHg	N1	163,6	35,1	170,0	32,0	169,6	37,4	166,6	33,4	157,1	40,6	153,8	38,1	144,4	39,5	146,0	45,2
	N2	153,5	48,3	166,0	42,2	162,9	36,7	160,6	38,8	157,3	40,0	153,3	41,7	149,4	34,3	147,6	36,1
$p_{\bar{v}}O_2$	alle	37,5	5,7	38,0	4,1	38,3	5,5	39,9	5,7	41,0	6,1	40,6	5,9	39,6	5,8	44,8#	8,1
mmHg	N1	35,5	8,5	37,0	4,0	38,7	4,2	40,8	4,1	42,9	5,7	42,1	4,0	41,1	5,4	45,2	5,6
	N2	38,3	3,9	38,2	4,2	38,2	6,0	39,5	6,2	40,2	6,1	40,0	6,5	39,0	5,9	44,6	8,9
p_aCO_2	alle	35,2	4,5	35,7	3,7	35,1	3,3	36,1	3,5	37,1	4,0	37,1	3,7	39,1	4,9	41,2#	4,8
mmHg	N1	34,4	4,5	37,0	4,0	36,3	3,5	37,5	3,6	39,8	4,0	39,4	3,1	40,7	3,9	43,0	5,0
	N2	35,4	4,5	35,4	3,7	34,6	3,2	35,5	3,3	36,0	3,4	36,2	3,5	38,5	5,1	40,5	4,6
$p_{\bar{v}}CO_2$	alle	39,4	4,9	39,5	3,8	38,5	3,5	39,4	3,6	40,5	4,4	40,6	3,9	41,8	6,2	44,5#	4,9
mmHg	N1	38,8	5,0	40,0	4,0	39,9	3,9	41,1	3,8	43,6	4,4	43,2	3,3	44,1	3,8	46,8	5,1
	N2	39,7	4,9	39,1	3,7	38,0	3,3	38,7	3,4	39,3	3,7	39,5	3,7	40,9	6,7	43,6	4,6
S_aO_2	alle	98,7	0,8	98,9	0,6	97,6	10,6	98,8	0,7	98,6	0,9	98,3	2,6	98,4	0,9	97,0	10,4
%	N1	99,2	0,5	99,0	1,0	99,2	0,6	99,3	0,5	98,8	1,3	97,8	4,7	98,5	1,2	98,3	1,3
	N2	98,5	0,8	98,8	0,5	97,0	12,5	98,6	0,7	98,6	0,7	98,4	1,0	98,4	0,6	96,4	12,3
$S_{\bar{v}}O_2$	alle	73,9	5,6	73,6	6,1	74,0	7,0	75,6	7,7	76,2	7,6	76,1	7,3	73,3	7,4	75,8#	7,0
%	N1	74,9	5,8	75,0	5,0	75,8	6,5	77,6	6,2	77,5	7,2	78,3	6,8	75,0	5,3	76,3	6,0
	N2	73,5	5,5	73,2	6,4	73,3	7,2	74,8	8,1	75,7	7,7	75,2	7,3	72,7	8,1	75,6	7,5
C_aO_2	alle	13,7	1,9	13,4	2,0	12,3	2,3	12,6	2,2	12,8	1,9	12,8	1,7	12,3	1,8	11,4#	1,8
ml/dl	N1	12,8	1,4	12,0	1,0	11,3	1,7	11,8	1,4	12,0	1,4	12,1	1,1	11,7	1,1	10,7	1,3
	N2	14,1	2,0	13,8	2,0	12,7	2,4	13,0	2,4	13,1	2,0	13,1	1,8	12,6	1,9	11,7	2,0
$C_{\bar{v}}O_2$	alle	10,2	1,7	9,9	1,8	9,1	2,0	9,5	2,1	9,8	1,9	9,8	1,7	9,1	1,7	8,7#	1,7
ml/dl	N1	9,5	1,4	9,0	1,0	8,4	1,7	9,0	1,3	9,3	1,6	9,3	1,2	8,8	1,2	8,2	1,3
	N2	10,4	1,8	10,2	1,9	9,4	2,1	9,8	2,3	10,0	2,0	9,9	1,8	9,2	1,9	9,0	1,8
pH	alle	7,473	0,040	7,463	0,038	7,484	0,100	7,467	0,035	7,457	0,041	7,457	0,038	7,431	0,046	7,363#	0,055
	N1	7,481	0.045	7,457	0,042	7,461	0,037	7,452	0,029	7,431	0,036	7,435	0,030	7,415	0,037	7,344	0,050
	N2	7,470	0,040	7,466	0,037	7,493	0,148	7,473	0,036	7,467	0,038	7,466	0,038	7,438	0,048	7,371	0,055
$\frac{p_aO_2}{F_iO_2}$	alle	404	114	434	103	428	98	422	100	410	105	399	106	384	95	383#	103
	N1	419	87	437	77	436	93	427	80	403	102	394	95	369	96	379	131
	N2	398,0	123	434	112	426	101	421	108	413	108	402	111	390	95	384	91

Bei den Gasaustausch-Parametern zeigt nur die arterielle Sauerstoffsättigung S_aO_2 keine signifikanten Veränderungen am Zeitpunkt M8 gegenüber M1 auf. Alle anderen Wertepaare des Gasaustausches zeigen bezüglich dieser Zeitpunkte signifikante Unterschiede. Das Narkoseverfahren hat auf alle Parameter des Gasaustausches keinen signifikanten Einfluß.

4.4 Korrelation von Herzindex und Sauerstoffaufnahmeindex

Die Abbildung 10 stellt den gesamten synergistischen Zusammenhang der beiden direkt gemessen Größen HI_{CCO} und VO_2I_{Delta} im Verlauf der Untersuchungen dar. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,42.

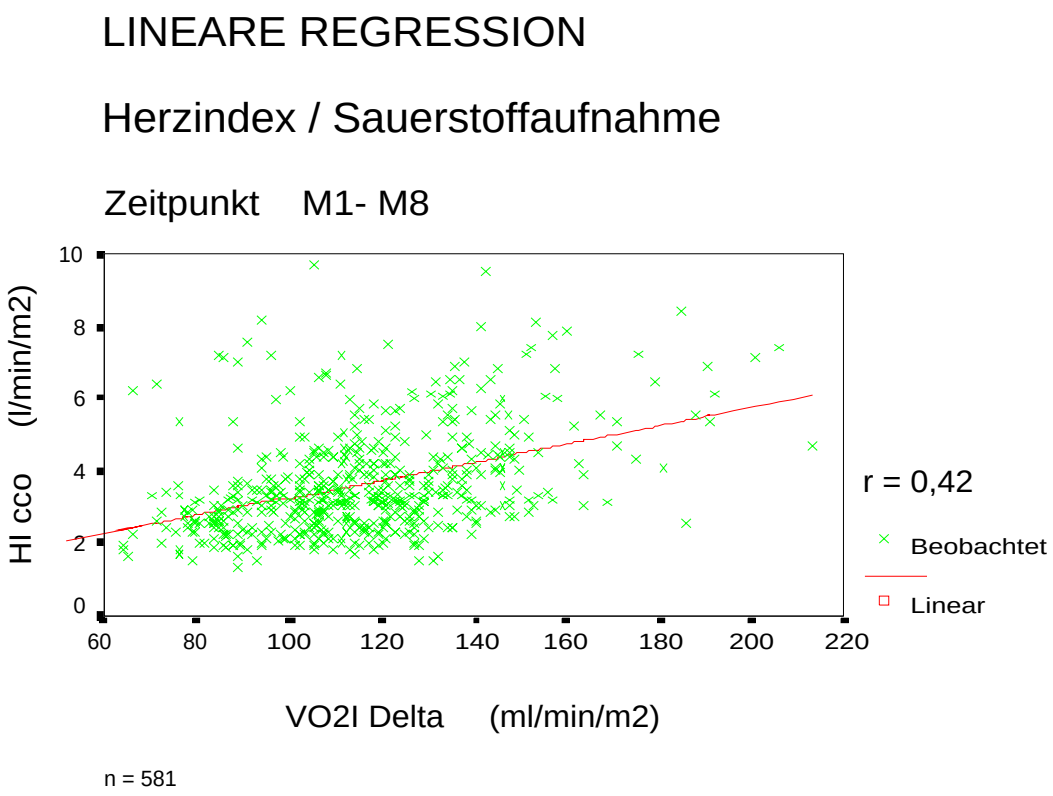

Abb. 10: Lineare Regression von Herzindex (HI_{CCO}) und Sauerstoffaufnahme (VO_2I_{Delta}) bei 73 untersuchten Patienten zu allen Meßzeitpunkten M1-M8. n: Zahl der Meßreihen

Das klinische Modell der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα ist ein dynamisches Modell. Um dieses zu verdeutlichen wurde die lineare Regression zu allen Zeitpunkten einzeln dargestellt. Die Grafiken zum jeweiligen Meßzeitpunkt lassen erkennen, daß die Kurvensteilheit sich im Verlauf ändert, die Linearität und die Korrelation verändern sich ebenfalls. Der Zusammenhang der beiden unabhängigen Parameter Herzindex und Gesamtsauerstoffaufnahme nimmt im Verlauf der isolierten Extremitätenperfusion mit TNFα zu. Siehe Abbildung 11. Die beobachteten Differenzen zwischen den Korrelationskoeffizienten sind nicht signifikant

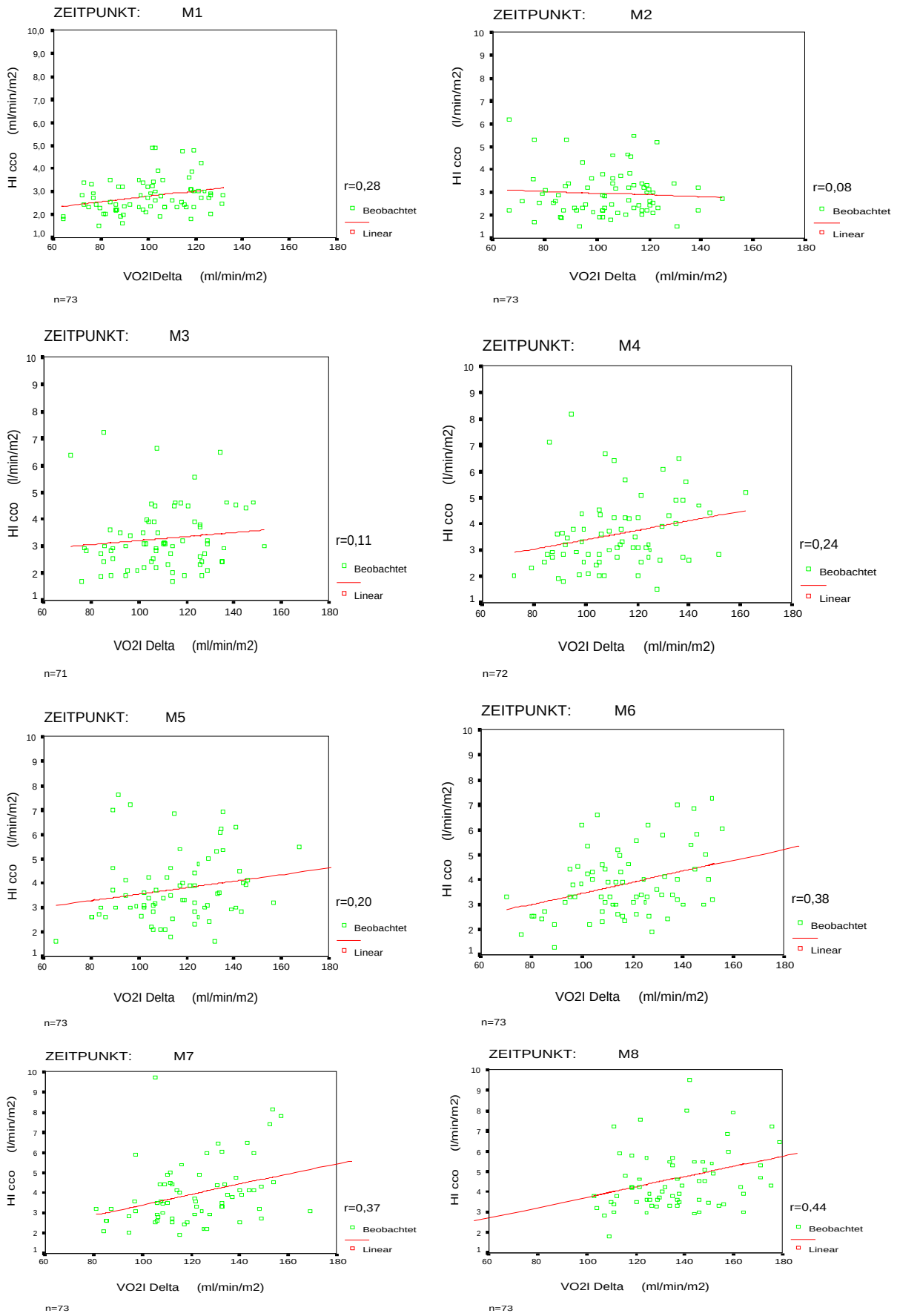

Abb. 11: Lineare Regressionen HI_{CCO} / VO_2I_{Delta} im Verlauf der isolierten Extremitätenperfusion mit TNFα am jeweiligen Meßzeitpunkt M1-M8

4.5 Korrelation von Sauerstoffaufnahmeindex und Sauerstoffangebotsindex

Die Abbildung 12 stellt den gesamten synergistischen Zusammenhang der beiden unabhängigen Sauerstofftransportparameter VO_2I_{Delta} und DO_2I_{cco} im Verlauf der Untersuchung dar.
Der Korrelationskoeffizient r zeigt einen schwachen Zusammenhang an den Zeitpunkten M1 bis M3. Die geringste Korrelation in der prä-Bypass-Phase findet sich am Meßpunkt M2. Nach Zugabe von TNFα in den Perfusionskreislauf am Meßpunkt M4 kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Korrelation, die schließlich am letzten Beobachtungspunkt M8, nach Aufhebung der extrakorporalen Perfusion, auch ihr Maximum erreicht. Die statistische Analyse der Differenzen zwischen den Korrelationskoeffizienten am Zeitpunkt M8 gegenüber dem Ausgangswert zum Zeitpunkt M1 zeigte keine Signifikanz ($p>0,05$). Der maximale Korrelationsunterschied zwischen M8 ($r=0,5$) und M2 ($r=0,03$) ist statistisch signifikant.

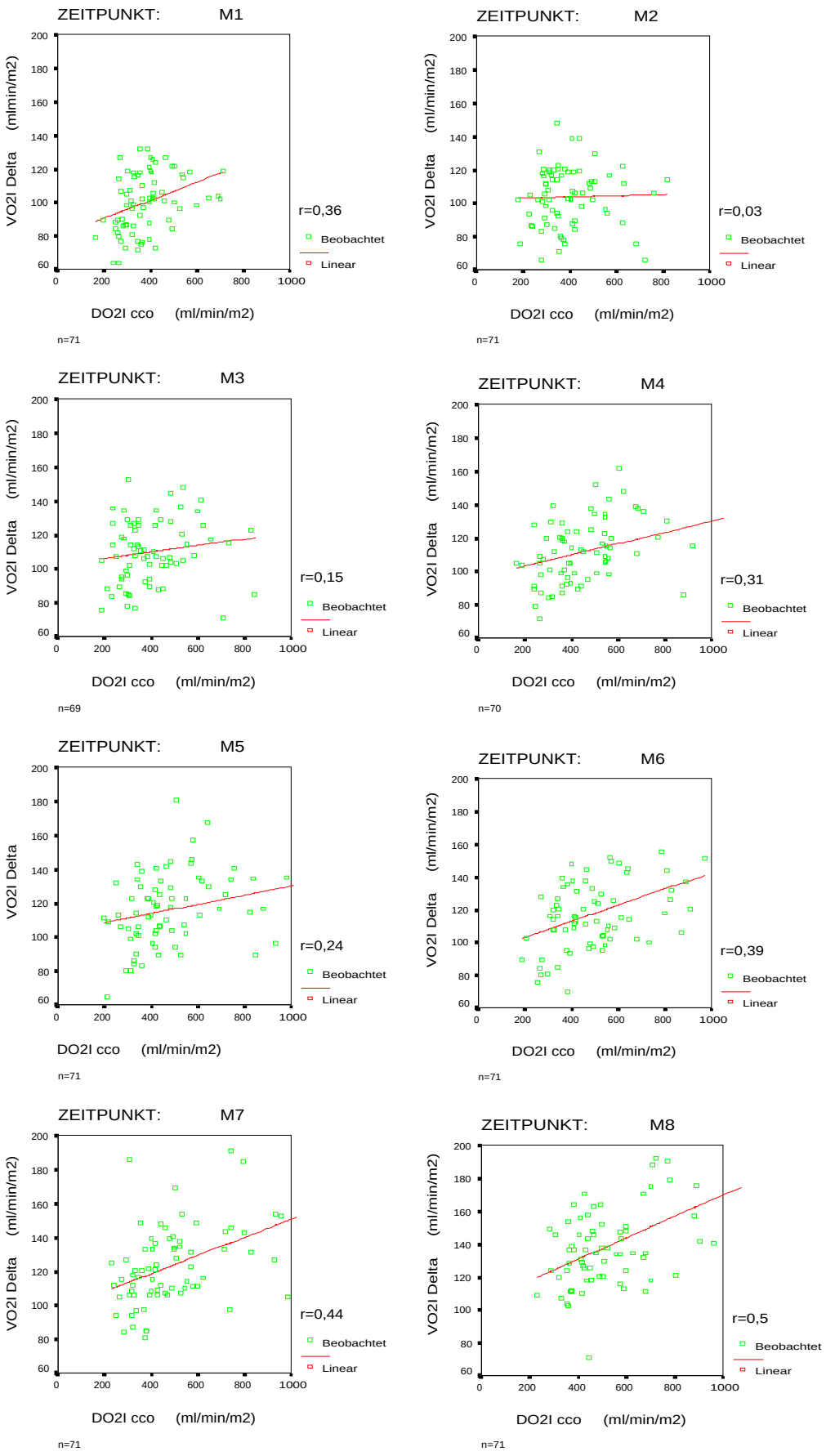

Abb. 12: : Lineare Regressionen VO_2I_{Delta} / DO_2I_{CCO} im Verlauf der isolierten Extremitätenperfusion mit TNFα am jeweiligen Meßzeitpunkt M1-M8

5 DISKUSSION

Mit der vorliegenden Arbeit sollte der Verlauf von primären und abgeleiteten hämodynamischen, gasanalytischen und metabolischen Parametern während der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan analysiert werden. Weiterhin sollte der Einfluß zweier verschiedener intravenöser Narkoseverfahren auf Hämodynamik, Gasaustausch und metabolische Parameter während der isolierten Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan untersucht werden.

Die Studie liefert folgende Erkenntnisse:

1. Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan löst eine akute, aber in ihrem Ausmaß geringgradige inflammatorische Reaktion im Sinne eines SIRS aus. Die Zunahme der Hämodynamik und der gesteigerte Metabolismus sind klinisch ohne schwerwiegende pathologische Bedeutung.
2. Die Gesamtsauerstoffaufnahme und der Sauerstoffverbrauch der Lunge nehmen in der entstehenden SIRS-Reaktion zu.
3. Das intravenöse Narkoseverfahren nimmt keinen Einfluß auf den Verlauf der SIRS-Reaktion bei der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan. Beide beschriebenen Narkoseverfahren sind für diese operative Therapie geeignet.
4. Der Zusammenhang der voneinander unabhängig gemessenen Parameter Sauerstoffaufnahmeindex und Herzindex ist mäßig und nimmt in der beginnenden SIRS-Reaktion nicht signifikant zu. Ebenso verhält sich die Korrelation der unabhängigen Meßwerte DO_2I und VO_2I. Mit Eintreten der SIRS-Reaktion verstärkt sich der zunächst geringe Zusammenhang nicht signifikant.

5.1 Pathomechanismus der SIRS-Reaktion

Bei der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan kann es einerseits infolge Kontaktaktivierung im extrakorporalen Kreislauf und andererseits durch Reperfusion von nicht vollständig ausgewaschenen TNFα zur Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Mediatoren kommen. Diese Mediatorenfreisetzung kann zu einer systemisch-inflammatorischen Antwort führen und vielfältige Organfunktionsstörungen an Lunge, Nieren, Intestinum, Gehirn und Herz zur Folge haben [51,52].

Der Schweregrad der SIRS-Reaktion korreliert mit den konsekutiv gemessenen erhöhten Serumspiegeln von TNFα und verschiedener Zytokine, wie IL-6 und IL-8, sowie mit der systemischen Leckrate von TNFα [23,53,54,55]. Auch die Produktion von Stickstoffmonoxid, welches für vasodilatative Prozesse verantwortlich gemacht wird, kann durch diese Mediatoren und TNFα gesteigert werden [56].

Die Exposition des Blutes gegenüber den unphysiologischen Oberflächen der Herz-Lungen–Maschine ist eine mögliche Ursache für die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren bei der extrakorporalen Zirkulation [57,58,59]. Der Kontakt mit den Fremdoberflächen triggert die sogenannten Kontaktaktivierungssysteme [51]. Die Stimulation des Faktor XII/Kallikrein-Systems aktiviert die intrinsische Gerinnungskaskade und die Fibrinolyse. Die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten führt zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen und proteolytischen Enzymen. Durch Komplementaktivierung kommt es zur Freisetzung vasoaktiver, chemotaktischer, immunregulatorischer und zytolytischer Substanzen. Weiterhin wird die Zytokinproduktion stimuliert. Die Kontaktaktivierung fördert eine vermehrte Thrombinbildung. Thrombin hat zahlreiche Einflüsse auf das Endothel, auf Leukozyten und Thrombozyten sowie auf die Gerinnung. Die durch Fremdoberflächen induzierte Thrombozytenaktivierung verursacht Störungen der Mikrozirkulation. Auch die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, B- und T-Lymphozyten sowie Immunglobulinen wird beeinträchtigt.

Im Verlauf und in Folge der extrakorporalen Zirkulation kann also ein ganzer Komplex von Entzündungskaskaden allein durch den Kontakt von Blutbestandteilen mit dem extrakorporalen Kreislauf aktiviert werden, was wiederum Ausgangspunkt für die Produktion einer Vielzahl von proinflammatorischen Mediatoren ist.

TNFα ist ebenfalls in der Lage, aus aktivierten Immunzellen eine weitere Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren wie IL-1, IL-2, IL-8, IL-6, IFγ zu induzieren. Es kommt zur Inflammation des gesamten Organismus. Mit IL-6 wirkt TNFα synergistisch als Aktivator der Komplementkaskade und der Akut-Phase-Proteine. Außerdem kann TNFα zu einer up-Regulation endothelialer Adhäsionsmoleküle für Leukozyten und Thrombozyten führen [60]. Diese Adhäsionsmoleküle können unter Umständen die Anlagerung von Leukozyten und Thrombozyten an das Endothel, mit wiederum folgender Mediatorenfreisetzung, sowie die Bildung von Leukozyten- und Thrombozytenkonjugaten fördern, welche die Mikrozirkulation beeinträchtigen.
Aktivierte Komplementfaktoren führen unter anderem zur Freisetzung von Zytokinen, Anaphylaxtoxinen und Histamin, damit zu lokalen Entzündungsreaktionen und zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität. Sie wirken teilweise selbst proteolytisch, aktivieren neutrophile Granulozyten und führen zu irreversiblen Membranschädigungen. Die meisten der freigesetzten Mediatoren und TNFα haben einen negativen Einfluß auf die Myokardfunktion [61]. Bei TNFα stehen offenbar die Auswirkungen auf das Gefäßsystem im Vordergrund.
Die vorliegende Untersuchung zeigt eine hyperdyname Kreislaufreaktion bei der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα zum Zeitpunkt M8, wenn die nichtausgewaschenen proinflammatorischen Mediatoren und TNFα aus der extrakorporalen Zirkulation in den systemischen Kreislauf eingespült werden.

5.2 Methodik und Monitoring

Neuhof und Wolf entwickelten ein klinisch praktikables Monitoringsystem für kritisch kranke Patienten mit kontinuierlicher Bestimmung der Sauerstoffaufnahme sowie des Herzzeitvolumens nach dem Fick'schen Prinzip [64]. In der vorliegenden Untersuchung wurde dieses System mit dem Deltatrac II Monitor und dem Vigilance-CCO-Monitor modifiziert. Die verwendeten Meßgeräte haben für klinische Bedingungen eine hinreichende Genauigkeit von 3% für die indirekte Kalorimetrie und 6% für die kontinuierliche Thermodilution. Jedoch ist mit der vorliegenden Studie nicht zu beweisen, daß beim Monitoring des SIRS auf den Swan-Ganz-Katheter verzichtet werden kann. Die prospektive Studie zum Rechtsherzkatheter von Connors et al. zeigte, daß das Überleben septischer Patienten mit Hilfe des pulmonalarteriellen Monitorings nicht verbessert wird [65]. Aufgrund der widersprüchlichen Meinungen zum

Pulmonalarterienkatheter haben sich Konsensuskonferenzen verschiedener Fachgesellschaften mit diesem Thema auseinandergesetzt und kommen zu dem Schluß, daß fortdauernde aggressive Maßnahmen zur Erhöhung des Sauerstoffangebotes nicht zu empfehlen sind und dafür bei Patienten im septischen Schock ein Pulmonalarterienkatheter nicht indiziert ist [66,67,68].
Die Nachteile des alleinigen Monitoring der Gesamtsauerstoffaufnahme mit dem Deltatrac II Monitor hingegen liegen in seinen Anwendungsbeschränkungen wie konstante Beatmungsbedingungen, Nicht-Rückatmungssystem und den hohen Meßfehler bei inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen über 60% sowie bei Verwendung von Inhalationsanästhetika. Diese methodischen Voraussetzungen lassen die kontinuierliche indirekte Kalorimetrie derzeit nicht als Standardmonitoring geeignet erscheinen. Für die rechnerische Bestimmung des Herzzeitvolumens nach der Fick'schen Methode könnte der Gesamtsauerstoffverbrauch aus der indirekten Kalorimetrie genutzt werden, zusätzlich sind jedoch gemischtvenöse Blutproben notwendig, was sowohl eine deutliche Erhöhung der Invasivität der Methode, als auch eine Vergrößerung des Meßfehlers bedeutet. Weyland und Mitarbeiter zeigten, daß die Variabilität der Meßdaten bei der Berechnung des Herzzeitvolumens nach Fick zum größten Teil durch die Variabilität der arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz geprägt ist [39]. Die größere Standardabweichung des berechneten HI_{Delta} gegenüber dem gemessenen HI_{CCO} in dieser Untersuchung bestätigt diese methodische Fehleranalyse.
Bei Berechnung der Sauerstoffaufnahme nach dem umgekehrten Fick'schen Prinzip wird die intrapulmonale Sauerstoffaufnahme nicht berücksichtigt [44]. Die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme nach dem inversen Fick'schen Prinzip aus dem HZV und der a-vO_2Diff ist mit der Annahme verbunden, daß die Lunge selbst keinen Sauerstoff konsumiert. Der größte Teil der intrapulmonalen Sauerstoffaufnahme wird jedoch durch die systemische arterio-gemischt-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz nicht reflektiert [69]. Etwa 3-5% des zirkulierenden Blutvolumens nehmen physiologischerweise nicht am pulmonalen Gasaustausch teil. Dieses venöse Blut wird über die Bronchialvenen, die Venae cordes und die Venae thebesi direkt dem arteriellem Blut beigemischt. Weiterhin haben der pulmonale Lymphabfluß und die transpleurale Diffusion Einfluß auf die Stabilität des untersuchten Meßsystems. Daher ist die Validität der nach dem Fick'schen Prinzip bestimmten Werte für das Herzzeitvolumen und für die globale Sauerstoffaufnahme auch davon abhängig, ob die intrapulmonale Sauerstoffaufnahme vernachlässigbar gering ist oder nicht [70]. Werden von der Lunge selbst signifikante Mengen Sauerstoff konsumiert, so muß man davon ausgehen, daß mit dieser Methode für die genannten Parameter zu niedrige Meßwerte ermittelt werden.

5.3 Hämodynamik, Metabolik und Gasaustausch im Verlauf der ILP mit TNFα

Vergleichende Untersuchungen zur kardiopulmonalen und metabolischen Situation während und nach extrakorporaler Perfusionstherapie mit TNFα liegen bisher nicht vor. Bei einer Auswertung von 23 Patienten mit extrakorporaler Perfusion mit Melphalan und /oder Cisplatin, jedoch ohne TNFα wurden nur geringe Schwankungen des arteriellen Mitteldrucks beschrieben. Das Herzzeitvolumen und der systemische Gefäßwiderstand zeigten keine signifikanten Veränderungen. Zu Herzfrequenz und metabolischen Parametern wurden keine Angaben gemacht [46].
Der Verlauf des MAP in der vorliegenden Untersuchung spiegelt den chirurgischen Ablauf der Behandlung wider. Die hämodynamischen Reaktionen ähneln denen bei großen gefäßchirurgischen Eingriffen [47]. In der Phase des Ausklemmens der extremitätenversorgenden Gefäße steigt der Blutdruck signifikant an, um beim Freigeben der Durchblutung der behandelten Extremität wieder abzufallen. Die zu diesem Zeitpunkt auftretende SIRS-Konstellation mit systemischer Vasodilatation, systemischen Blutdruckabfall, Abfall der kardialen Füllungsdrücke ZVD und PCWP sowie kompensatorischer Tachycardie führt zu einer signifikanten Steigerung des Herzzeitvolumens. Diese insgesamt mittelgradige hyperdyname Kreislaufsituation kann in dieser Studie durch forcierte intravenöse Volumentherapie ausreichend kompensiert werden.

Mit Hilfe des Deltatrac II Monitors wird die metabolische Reaktion während der ILP mit TNFα sicher und nichtinvasiv dargestellt. Zu beobachten ist eine steigende Tendenz der globalen Sauerstoffaufnahme während der Extremitätenperfusion. Dies läßt sich auf die Aktivierung von Mediatoren und Komplement bei Kontakt mit den Fremdoberflächen der extrakorporalen Zirkulation zurückführen. Bei Freigabe des Torniquets und anschließendem venösen Rückfluß gelangen die nicht ausgewaschenen proinflammatorischen Mediatoren aus dem extrakorporalen Zirkulationskreislauf gemeinsam mit stark verdünnten Anteilen von TNFα in den systemischen Kreislauf. Im Blutgefäßsystem und in den Gewebeverbänden können die Mediatoren zu sauerstoffkonsumierenden Reaktionen, und zur Sauerstoff-Radikal-Bildung führen. Da bei der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion zum Zeitpunkt M8 die Gefäße von und zur Extremität wieder mit dem systemische Kreislauf verbunden sind, erfolgt zu diesem Zeitpunkt die Reperfusion der Extremität und damit eine potentielle Einschwemmung von aktivierten

Komplement, proinflammatorischen Mediatoren und nicht vollständig ausgewaschenem TNFα. Das gesamte Reperfusionsvolumen wird zunächst aus dem venösen Stromgebiet durch die Lunge geleitet. Die Lunge erfüllt neben ihren blutoxygenierenden und blutgasaustauschenden Funktionen auch immunologische, präventionell infektiologische und antioxidative Aufgaben. Diese Sauerstoff aufnehmenden Stoffwechselprozesse sind im wesentlichen an die parenchymatöse Zellstrukturen der Lunge gebunden [48]. Bei zunehmender Steigerung dieser speziellen Filterleistung der Lunge im Verlauf der isolierten Extremitätenperfusion mit TNFα, steigt auch die Sauerstoffaufnahme der Lunge an und erreicht am beobachteten Zeitpunkt M8 ihr Maximum.

Light zeigte 1994 erstmals an Hunden mit experimentell induzierter, iatrogener Pneumokokkenpneumonie, daß sich durch Parrallelbestimmmung der Sauerstoffaufnnahme nach dem Fick'schen Prinzip und mittels indirekter Kalorimetrie, durch Differenz $VO_{2\ Kal} - VO_{2\ Fick}$, die gesteigerte Sauerstoffaufnahme der Lunge ermitteln läßt [45]. Hensel und Kox untersuchten nach diesem Prinzip die Sauerstoffaufnahme der Lunge von beatmeten Patienten mit septischen und nichtseptischen Lungenschädigungen. Sie wiesen nach, daß VO_2I_{Lunge} bei bakteriellen Infektionen stärker steigt als bei anderen akuten Lungenschädigungen. Dabei kann VO_2I_{Lunge} als Verlaufsparameter bei dynamischen Krankheitsbildern unter konstanten Beatmungsbedingungen genutzt werden [49]. Die vorliegenden Ergebnisse bei der Extremitätenperfusion mit TNFα lassen annehmen, daß eine beginnende nichtinfektiöse SIRS-Reaktion ebenfalls mit einer gesteigerten pulmonalen Sauerstoffaufnahme einher geht.

Die Parameter des Gasaustausches sind durch die gleichbleibenden Beatmungsbedingungen bei nahezu konstantem F_iO_2 geprägt. Die Oxygenierung, ausgedrückt durch den arteriellen Sauerstoffgehalt und die arterielle Sauerstoffsättigung kann auch bei zunehmenden Metabolismus aufrechterhalten werden. Erst am Zeitpunkt M8, bei systemischer Reperfusion von nicht ausgewaschenen TNFα, aktivierten Metaboliten und Komplement verringern sich die quantitativen Sauerstoffgehaltsparameter p_aO_2 und c_aO_2. Dabei steigt gleichzeitig p_aCO_2, als Ausdruck der metabolischen Antwort leicht an.

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die Betrachtung der venösen Beimischung. Nach der Ausgangsbestimmung am Zeitpunkt M1 kommt es zu einem signifikanten Abfall des pulmonalarteriellen Shuntes, gemessen an den Zeitpunkten M2 und M3. Dies kann zunächst

Ausdruck einer effektiven Beatmung, mit Recruitment von atelektatischen Lungenbezirken durch die maschinelle Beatmung sein. Im Verlauf der ILP steigt die venöse Beimischung wieder auf ihren Ausgangswert, was möglicherweise auch durch den erhöhten Durchsatz des Herzzeitvolumens durch die Lungengefäße bedingt ist. Auch eine Fehlverteilung des peripheren Blutflusses bei Verringerung des peripheren systemischen Gefäßwiderstandes läßt auf anatomische oder funktionelle Shunts bei hohem Herzzeitvolumen schließen [50].
Die gesteigerte Sauerstoffaufnahme des Lungenparenchyms selbst, kann ebenfalls als Zunahme der venösen Beimischung in Bezug auf den Ausgangswert imponieren.

5.4 Narkoseverfahren

Der Vergleich zweier verschiedener TIVA-Narkosen hinsichtlich hämodynamischer und metabolischer Parameter findet sich in der Literatur selten. Lehmann et al. verglichen Propofol/Remifentanil versus Midazolam/Sufentanil bei 40 Patienten während koronarer Bypassoperationen [62]. Dabei beobachteten sie keine signifikanten hämodynamische Unterschiede in beiden Narkosegruppen. Andere Veröffentlichungen zeigen eine dosisabhängige Tendenz zur Bradycardie und Hypotonie bei Verwendung unterschiedlicher Dosierungen der TIVA mit Remifentanil [63].
Herzfrequenz und Herzindex werden in der vorliegenden Untersuchung durch die Narkose N2 mit Propofol/Remifentanil/Cis-Atracurium gegenüber der Narkose N1 mit Etomidate/Dormicum/Sufentanil/Pancuronium signifikant vermindert. Der pulmonalarterielle Mitteldruck ist in der Propofol/Remifentanil/Cis-Atracurium–Gruppe signifikant höher als in der Etomidate/Dormicum/Sufentanil/Pancuronium-Gruppe. Die in der vorliegenden Studie verwendeten vergleichsweise höheren Dosierungen für Propofol und Remifentanil könnten für die beobachteten Unterschiede der Herzfrequenz, des Herzindex und des pulmonalarteriellen Druckes bezüglich der Narkoseform verantwortlich sein. Die perioperative Volumenzufuhr und das Abklemmen der perfundierten Extremität kompensieren möglicherweise einen deutlicheren Abfall des arteriellen Mitteldruckes in der Propofol/Remifentanil–Narkosegruppe N2.
Diese Studie zeigt ebenfalls eine Zunahme der pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstände durch Propofol/Remifentanil/Cis-Atracurium im Vergleich mit der Substanzkombination aus Etomidate/Midazolam/Sufentanil/Pancuronium.

Im beobachteten Zeitraum verhalten sich die Trends sämtlicher untersuchter Parameter für beide verwendeten Narkoseverfahren gleichsinnig, so daß keine Narkosegruppe einen deutlichen klinischen Vorteil erzielt.

5.5 Herzindex und Sauerstoffverbrauch

Die Beziehung HI/VO_2 ist linear und dient der Anpassung der Durchblutung an den aktuellen Sauerstoffbedarf. Dies wurde für gesunde Probanden schon 1922 von Haldane und Douglas beschrieben [71]. Scheeren et al. zeigten die Konstanz dieser metabolischen Beziehung sowohl unter Narkosebedingungen mit verschiedenen Inhalationsanästhetika, als auch bei Behandlung mit verschiedenen Katecholaminen [72]. Inhalationsanästhetika führen demnach zu einer allgemeinen Stoffwechseldämpfung, die sich im Vergleich zum Ruhegrundumsatz, in einer niedrigeren Sauerstoffaufnahme ausdrückt, der anschließend die globale Durchblutung folgt [42]. Katecholamine hingegen verändern die Steilheit der weiterhin linearen HI/VO_2I –Beziehung [73]. Diese Untersuchungen wurden an chronisch instrumentierten Hunden vorgenommen.

Die hier an einem humanen SIRS-Modell vorliegenden klinische Untersuchungen zeigen einen geringen Zusammenhang der unabhängig voneinander bestimmten Meßgrößen HI und VO_2I unter stabilen, total intravenösen Narkosebedingungen. Mit zunehmender Tendenz einer SIRS-Konstellation wird die HI/VO_2I-Beziehung stärker. Der Korrelationskoeffizient r steigt vom Ausgangswert 0,28 auf 0,44 am Zeitpunkt M8 an. Dieser Anstieg ist jedoch nicht signifikant. Betrachtet man den weiteren Verlauf der HI/VO_2I-Beziehung, so fällt auf, daß die Korrelation nach Abklemmen der tumortragenden Extremität und vor Anlage der extrakorporalen Zirkulation am Zeitpunkt M2 ihren Minimalwert erreicht. Mit fortdauernder Bypass- und TNFα-Exposition der Patienten nimmt die Korrelation langsam zu. Der maximale Unterschied der Korrelation vor extrakorporaler Zirkulation (M2) und nach Reperfusion der Extremität (M8) ist statistisch signifikant. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß mit beginnender SIRS-Reaktion die Abhängigkeit der globalen Durchblutung vom Gesamtsauerstoffbedarf verstärkt wird. Der Anstieg des Herzzeitvolumens ist demnach vom gesteigerten metabolischen Bedarf der Zellen in ihrer Gesamtheit geprägt.

5.6 Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme

Beim Gesunden ist die Sauerstoffaufnahme unabhängig vom Sauerstoffangebot. Die Sauerstoffextraktionsrate liegt zwischen 20-30% und ermöglicht bei Abfall des Sauerstoffangebotes in den Gewebeverbänden eine Anpassung der Sauerstoffaufnahme an den gestiegenen Bedarf [74]. Erst unterhalb eines kritischen Wertes für das Sauerstoffangebot folgt die Sauerstoffaufnahme dem Sauerstoffangebot linear. Diese Aussagen wurden in Studien, bei denen die Sauerstofft-Transportparameter mit Hilfe der Fick'schen Methode errechnet wurden getroffen [75,76]. Wenn man das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffaufnahme nach dem Fick'schen Prinzip bestimmt, besteht die Gefahr der mathematischen Datenkoppelung, denn für die Ermittlung von VO_2 und DO_2 gehen jeweils gleiche Variable in die Berechnungen ein [77]. Bei direkter Bestimmung des Sauerstoffverbrauches mittels indirekter Kalorimetrie fanden verschiedene Autoren keine VO_2/DO_2 –Abhängigkeit [78,79,80]. In diesem Zusammenhang zeigten Friedman et al. bei Intensivpatienten während hämodynamischer Instabilität im Rahmen einer Sepsis, daß eine VO_2/DO_2-Abhängigkeit vorliegen kann, die nach hämodynamischer Stabilisierung des Patienten nicht mehr nachzuweisen ist [81].
Bihari et al. wiesen nach, daß trotz Vorliegen von Normalwerten für den Sauerstofftransport eine verdeckte Sauerstoffschuld vorhanden sein kann [74]. Anaerobe Stoffwechselprozesse können hier vorübergehend kompensierend wirken, was sich in einem passager erhöhten arteriellen Laktatwert ausdrückt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die mathematische Datenkoppelung vermieden, indem die Gesamtsauerstoffaufnahme mit dem Deltatrac II Monitor direkt gemessen, und für die Berechnung des Sauerstoffangebotes das Herzzeitvolumen aus der Thermodilutionsmessung herangezogen wird. Der beobachtete Anstieg des Sauerstoffangebotes kann als eine Konsequenz der hämodynamischen und metabolischen Reaktionen im Verlauf der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan interpretiert werden.

Die in dieser Studie beobachtete stärkere VO_2I/DO_2I-Abhängigkeit am Zeitpunkt M8 ($r = 0,5$) gegenüber den Ausgangswerten zum Beginn der Untersuchungen ($r = 0,36$) ist statistisch nicht signifikant. Jedoch ist die geringste Korrelation für die VO_2I/DO_2I-Beziehung, ebenso wie beim vorab beschriebenen HI/VO_2I-Zusammenhang, am Zeitpunkt M2 in der prä-Bypass-Phase zu beobachten. Der maximale Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten zum Zeitpunkt

M8 gegenüber M2 ist statistisch signifikant. Die vorliegenden Ergebnisse würden Friedmans Beobachtung bestätigen. Möglicherweise ist die Zunahme der Sauerstoffverbrauchsabhängigkeit vom Sauerstoffangebot ein vorübergehendes Ereignis in hämodynamisch kritischen Situationen. Da in der vorliegenden Untersuchung die Gesamtsauerstoffextraktionsrate konstant bleibt, ist davon auszugehen, daß die physiologischen Kompensationsmechanismen der SIRS-Reaktion bei der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan noch nicht erschöpft sind. Dazu beitragen könnten sowohl anaerobe Stoffwechselprozesse, worauf der erhöhte Laktatwert am Zeitpunkt M8 hinweist, als auch die Narkosebedingungen, die durch Sedierung, Analgesie, Muskelrelaxierung und künstliche Beatmung den Gesamtstoffwechsel schon am Beobachtungsbeginn zum Zeitpunkt M1 auf ein niedrigeres Niveau im Vergleich zum Wachzustand reduzieren. Weitere Untersuchungen zu dieser Thematik könnten hierüber mehr Aufschluß geben.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (ILP) mit TNFα und Melphalan ist ein chirurgisches Therapieverfahren zur Behandlung des metastasierenden malignen Melanoms und Weichteilsarkoms. Die zehnfach über der maximal tolerablen Dosis für TNFα liegende Behandlungsdosis, sowie die Notwendigkeit einer extrakorporalen Zirkulation der zu perfundierenden Extremität bedeuten für die Patienten ein hohes Mortalitätsrisiko. In dieser Studie wurden die Auswirkungen dieser Therapie auf hämodynamische- und metabolische Zusammenhänge, sowie auf Parameter des Gasaustausches in Allgemeinanästhesie untersucht.
Bei insgesamt 73 Patienten wurde eine ILP der unteren Extremität mit TNFα und Melphalan in Narkose und mit erweiterten kardiopulmonalen Monitoring durchgeführt. Dabei kamen zwei verschiedene total intravenöse Narkoseverfahren (TIVA) zur Anwendung.

Bezüglich der Effekte auf das Gesamtkollektiv kam es im Verlauf der ILP zu einem signifikanten Anstieg des Herzindex, der Herzfrequenz, der Sauerstoffaufnahme, der pulmonalen Sauerstoffaufnahme, des Sauerstoffangebotes, der Temperatur, des pulmonalarteriellen Mitteldruckes, des arteriellen Laktatwertes, der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, des gemischtvenösen Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdruckes sowie des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes. Signifikant gesenkt wurden der systemische Gefäßwiderstand, die kardialen Füllungsdrücke, der arterielle Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffgehalt, der arterielle pH-Wert sowie der gemischtvenöse Sauerstoffgehalt.

Bei Betrachtung der verschiedenen Narkoseverfahren fiel auf, daß die Narkose mit Propofol/Remifentanil/Cis-Atracurium zu signifikant niedrigeren Herzfrequenzen und Herzindices, sowie signifikant höheren pulmonalarteriellen Mitteldrücken im Vergleich mit Etomidate/Dormicum/Sufentanil/Pancuronium führt. Die systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstandsindices sind in der Propofol/Remifentanil-Narkosegruppe ebenfalls signifikant größer. Alle anderen untersuchten Parameter zeigten in beiden Untergruppen keine signifikanten Unterschiede.

Der Zusammenhang von Sauerstoffverbrauch zum unabhängig gemessenen Herzindex ist im Verlauf der ILP mit TNFα und Melphalan gering, kann sich aber mit Zunahme der hämodynamischen und metabolischen Reaktion verstärken. Gleiches gilt für den Zusammenhang der unabhängig gemessenen Parameter Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion führt, die in ihrem klinischen Ausmaß eher gering ist und zum Zeitpunkt der Aufhebung der extrakorporalen Zirkulation ihr Maximum erreicht. Die Überwachung der Teilkreisläufe hinsichtlich Leckage sowie ein erweitertes kardiopulmonale Monitoring lassen dieses invasive therapeutische Verfahren für die behandelten Patienten in Allgemeinanästhesie sicher erscheinen. Beide beschriebenen Narkoseverfahren sind für diese Behandlung geeignet.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1 Klopp C.T.,Alford T.C., Bateman J.: ractional intra-arterial cancer chemotherapy with methyl-bis-amine hydrochloride. Ann Surg. 1950, Bd. 132, S.811-832,

2 Sullivan R.F., Jones R., Schnabel T.G., Shorey J.M.: The treatment of human cancer with intra-arterial nitrogen mustard utilizing a simplified catheter technique. Cancer. 1953, Bd. 6, S.121-134,

3 Ryan R.F., Krementz E.T., Creech O., Winblad J.N., Chamblee W., Cheek H. : Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using extracorporal circuit. Surg Forum. 1957, Bd. 8, S.158-161,

4 Creech O., Krementz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N.: Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporal circuit. Ann Surg. 1958, Bd. 148, S.616-631,

5 Cavaliere R., Ciocatto E.C., Giovanella B.C., Heidelberger C., Johnson R.O., Margottini M. et al.: Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. Cancer. 1967, Bd. 20, S.1351-1381,

6 Stehlin J.S., Giovanella B.C., Delpolyi P.D., Muenz L.R., Anderson R.F.: Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. Surg Gynecol Obstet. 1975, Bd. 140, S.339-348,

7 Eggermont A.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M., Kroon B.B., Schlag P.M., Lienard D. et al: Isolated limb perfusion with tumor nekrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. Ann Surg. 1996, *Vol 224, No 6,* S.756-765,

8 Thompson J.F., Hunt J.A., Shannon K.F., Kam P.C.: Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. Archives of Surgery. 1997, Vol 132, No *8*, S.903-907,

9 Lienard D., Ewalenko P., Delmotte J.J., Lejeune F.J. : High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. J Clin Oncol. 1992, Vol. 10, S.52-60,

10 Lienard D., Eggermont A.M., Schrafford Koops H., Kroon B.B., Rosenkaimer F., Autier P. et al : Isolated perfusion of the limb with high-dose tumor necrosis factor alpha, interferon-gamma and melphalan for melanoma stage III. Results of a multi-centre pilot study. Melanoma Res. 1994, Vol. 4, *S1,* S.21-26,

11 Frater-Schröder M., Risau W., Hallmann R., Gautschi P., Böhlen P. : Tumor necrosis factor type alpha, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 1987, Vol. 84, S.5277-5281,

12 Sato N., Goto T., Haranaka K., Satomi N., Nariuchi H., Mano-Hirano Y. et al: Actions of tumor necrosis factor on cultured vascular endothelial cells: morphologic modulation, growth inibation, and cytotoxity. J Natl Cancer Inst. 1986, Vol. 76, S.1113-1121,

13 Stolpen A.H., Guinan E.C., Fiers W., Pober J.S.: Recombinant tumor necrosis factor and immune interferon act singly and in combination to reorganze human vascular endothelial cell monolayers. Am J Pathol. 1986, Vol. 23, S.16-24,

14 Kettelhack C., Robaye B., Morandini R., Mosselmans R., Ghanem G., Lejeune F.: Induction of apoptosis in human endothelial cells by TNF and interferon-gamma. Annals of Hematology 67. 1993, *S.156*,

15 Pober J.S., Cotran R.S.: Cytokines and endothelial cell bioogy. Physio Rev. 1990, Vol. 70, S.427-451,

16 Lejeune F., Lienard D., Eggermont A., Schrafford Koops H., Rosenkaimer F., Gerain J. : Rationale for using TNF alpha and chemotherapy in regional therapy of melanoma. J Cell Biochem. 1994, Vol.56, S.52-61,

17 Olieman A.F., van-Ginkel R.J., Hoekstra H-J., Mooyaart E.L., Molenaar W.M., Koops H.S.: Angiographic response of locally advanced soft-tissue sarcoma following hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor. Ann Surg Oncol. 1997, Vol. 4, No *1*, S.64-69,

18 Bone R.C.: ACCP/SCCM consensus conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992, *Vol 20*, S.864-874,

19 Sablotzki A., Dehne M., Welters I. et al.: Alterations of the cytokine network in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Perfusion. 1997, *12*, S.393-403,

20 Nathan N., Denizot Y., Cornu E. et al.: Cytokine and lipid mediator blood concentrations after coronary artery surgery. Anesth Analg. 1997, *85*, S.1240-1246,

21 Toft P., Tonnesen E., Zülow I. et al.: Expression of adhesion and activation molecules on lymphocytes during open-heart surgery with cardiopulmonary bypass. Scand Cardiovasc J. 1997, *31*, S.91-95,

22 Hensel M., Volk T., Döcke W.D. et al.: Hyperprocalcitoninemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 1998, *89*, S.93-104,

23 Zwaveling J.H., Maring J.K., Clarke F.L., van Ginkel R.J., Hoekstra H.J.: High plasma tumor necrosis factor concentrations and a sepsis-like syndrome in patients undergoing hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant TNF- alpha, interferon-gamma and melphalan. Critical Care Med. 1996, Vol. 24, No *5*, S.765-770,

24 Zwaveling J.H., Maring J.K., Moshage H., van Ginkel R.J., Hoekstra H.J., Schrafford Koops H. et al: Role of nitric oxide in recombinant tumor necrosis factor alpha induced circulatory shock: a study in patients treated for cancer with isolated limb perfusion. Critical Care Med. 1996, Vol. 24, No *11*, S.1806-1810,

25 Fawcett W.J., Hill S., Sheldon J., Williams T.R., Thomas J.M., Riches P.: Hemodynamic changes and circulating recombinant tumor necrosis factor-alpha concentrations in a patient undergoing isolated limb perfusion. Critical Care Med. 1993, Vol. 21, S.796-800,

26 Sigurdsson G.H., Nachbur B., Lejeune F.J.: Anesthesoilogists` Management of Isolated Limb Perfusion with High-dose Tumor Necrosis Factor alpha. Anesthesiology. 1993, *79*, S.1433-1437,

27 Lejeune F.J., Lienard D., Eggermont A.M. et al.: Isolation perfusion with rTNFalpha, rINFgamma + melphalan for in transit metastases of malignant melanoma. Update of a pilot study. European Journal of Cancer. 1993, *29*, S.117,

28 Vaglini M., Belli F., Ammatuna M. et al.: Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high-dose alpha-tumor nekrosis factor, gamma-interferon and melphalan. Cancer. 1994, *73*, S.483-492,

29 Fraker D.L., Alexander H.R., Andrich M.P., Rosenberg S.A.: Treatment of patients with melanom of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor, and interferon-gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study. J Clin Oncol. 1996, *14*, S.479-489,

30 Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P., Van Slooten E.A., Olthuis G.A. : Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessement of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. Eur J Cancer Clin Oncol. 1986, S.1819-1826,

31 Eggimann P., Chiolero R., Chassot P.-G. et al: Systemic and hemodynamic effects of recombinant tumor necrosis factor alpha in isolation perfusion of the limbs. Chest. 1995, *107*, S.1074-1082,

32 Goris R.J.A.: MODS/SIRS: result of an owerhelming inflammatory response?. World J Surg. 1996, *20*, S.418-421,

33 Nathens A.B., Marshall J.C.: Sepsis, SIRS and MODS: what's in a name?. World J Surg. 1996, *20*, S.386-391,

34 Ganz W., Swan H.J.C.: Measurement of Blood Flow by Thermodilution. American Journal of Cardiolgy. 1972, *Vol. 29*, S.241-245,

35 Assman R., Heidelmeyer C.F., Trampisch H.J., Mottaghy K.,Verprille A., Sandmann W., Falke K.J.: Right ventricular function assessed by thermodilution technique during apnea and mechanical ventilation. Crit Care Med. 1991, *6*, S.810-817,

36 Yelderman M.: Continuous cardiac Output by thermodilution. Int Anaesthesiol Clin. 1993, *Vol. 31, No. 3* , S.127-140,

37 Jacquet L., Hanique G., Glrieux D., Matte P., Goenen M.: Analysis of the accuracy of continuous thermodilution cardiac output measurement. Comparision with intermittent thermodilution and Fick cardiac output measurement. Intensive Care Medicine. 1996, *Vol. 22*, S.1125-1129,

38 Fick A.: Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. Sitzungsbericht der Physikalisch Medizinischen Gesellschaft Würzburg. 1870, S.16f,

39 Weyland A.,Weyland W., Sydow M., Weyland C., Kettler D.: Inverses Ficksches Prinzip im Vergleich zu Messungen der Sauerstoffaufnahme aus respiratorischen Gasen. Anaesthesist. 1994, S.658-666,

40 Thews G: Lungenatmung. Hrsg.: Schmidt R.F., Thews G.: Physiologie des Menschen. Band 1. 26 Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1995 S.565-590,

41 Wells J.C.K., Fuller N.J.: Precision and accuracy in a metabolic monitor for indirect calorimetry. European Journal of Clinical Nutrition. 1998, *Vol. 52*, S.536-540,

42 Scheeren T.W.L., Krossa M., Meriläinen P., Arndt J.O.: Error in measurement of oxygen cabon dioxide concentration by the Deltatrac II metabolic monitor in the presence of desflurane. British Journal of Anaesthesia. 1998, *Vol. 80*, S.521-524,

43 Bland J.M., Altman D.G.: Statistical methods for assesing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986, *2*, S.307-310,

44 Nunn J.F.: Pulmonary oxygen consumption. Intensive Care Med. 1996, *22*, S.275-276,

45 Light R.B.: Intrapulmonary oxygen consumption in experimental pneumococcal pneumonia. J Appl Physiol. 1988, *Vol. 64*, S.2490-2495,

46 Omlor G., Molter G., Meessen S., Gross G., Seyfert U., Feifel G.: Kardiozirkulatorische Nebenwirkungen der hyperthermen Extremitätenperfusion. Langenbecks Arch Chir. 1993, *378*, S.17-20,

47 Harpole D.H., Clements F.M., Quill T., Wolfe W.G.: Right and left ventricular performance during and after abdominal aortic aneurysm repair. Ann Surg. 1989, *209*, S.356-362,

48 Nunn J.F.: Non respiratory functions of the lung. Hrsg.: Nunn J.F.: Applied respiratory physiology. Band 1. 4 London, Boston, Butterworth-Heinemann, 1993 S.306-317,

49 Hensel M., Kox W.J.: Increased Intrapulmonary Oxygen Consumption in Mechanically Ventilated Patients with Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1999, *160*, S.137-143,

50 Shomaker W.C., Montgomery E.S., Kaplan E. et al: Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Arch Surg. 1973, *106*, S.630 ff,

51 Royston D.: Systemic inflammatory responses to surgery whith cardiopulmonary bypass. Perfusion. 1996, *11*, S.177-189,

52 Gosh S., Latimer R.D., Gray B.M., Harwood R.J., Oduro A: Endotoxin induced organ injury. Crit Care Med. 1993, Vol 21, S.19-24,

53 Gerain J., Lienard D., Ewalenko P., Lejeune F.J. : High serum levels of TNF-alpha after its administration for isolation of the limb. Cytokine. 1992, Vol. 4, S.585-591,

54 Thom A.K., Alexander H.R., Andrich M.P., Barker W.C., Rosenberg S.A., Fraker D.L. : Cytokine levels and systemic toxity in patients undergoing isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor, interferon-gamma and melphalan. J Clin Oncol . 1995, Vol. 13, S.264-273,

55 Sorkin P., Abu-Abid S., Lev D., Gutman M., Aderka D., Halpern P. et al: Systemic leakage and side effects of tumor necrosis factor alpha administered via isolated limb perfusion can be manipulated by flow rate adjustment. Arch Surg. 1995, Vol. 130, S.1079-1084,

56 Menasche P., Haydar S., Peynet J., Du Buit C., Merval R., Bloch G., Pivnica A.: A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery: the temperature dependent release of cytokines. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994, *107*, S.293-299,

57 Butler J., Rocker G.M., Westaby S.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1993, Vol.55, S.552-559,

58 Chenoveth D.E., Cooper S.W., Hugli T.E., Stewart R.W., Blackstone E.H., Kirklin J.W. : Complement activation during cardiopulmonary bypass. N Engl J Med. 1981, Vol 304, S.497, 503.

59 Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H.G. : Systemic inflammatoric response syndrom after cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1996, Vol. 61, S.1714-1720,

60 Gillinov A.M., Bator J.M., Zehr K.J., Redmond J.M., Burch R.M., Ko C., Winkelstein J.A., Stuart R.S., Baumgartner W.A., Cameron D.E.: Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass whith bubble and membran oxygenators. Ann Thorac Surg. 1993, Vol.56, S.847-853,

61 Menasche P.: The inflamatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardialfunktion. Curr Opin Caardiol. 1995, *10*, S.597-604,

62 Lehmann A., Zeitler C., Thaler E. et al.: Comparison of two different anesthesia regimes in patients undergoing aortocoronary bypass grafting surgery: sufentail-midazolam versus remifentanil-propofol. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2000, *4*, S.416-420,

63 Hogue C.W., Browdle T.A., O'Leary C. et al.: A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. Anesth Analg. 1996, *Vol 83*, S.279-285,

64 Neuhof H., Wolf H.: Method for continuosly measured oxygen consumption and cardiac output for use in critically ill patients. Crit Care Med. 1978, *Vol.6*, S.155-161,

65 Connors A. F., Speroff T., Dawson N.V., Thomas C., Harrel F.E. et al.: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA. 1996, *276*, S.889-897,

66 Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. Societe de Reanimacion de Langue Francaise. The American Thoracic Society. European Society of Intensive Care Medicine. Am J Respir Crit Care Med. 1996, *Vol. 154*, S.1573-1578,

67 Pulmonary artery catheter consensus conference: Consensus statement. Crit Care Med. 1997, S.910-925,

68 Parker M.M., Peruzzi W.: Pulmonary artery catheters in sepsis/septic shock. New Horiz. 1997, S.228-232,

69 Nunn J.F., Makita K., Royston B.: Validation of oxagen consumption measurements during artificial ventilation. J Appl Physiol.. 1989, Vol. 67, S.2129-2134,

70 Loer S.A., Scheeren T.W., Tarnow J.: How much oxygen does the human lung consume?. Anesthesiology. 1997, S.532-637,

71 Douglas C.G., Haldane J.S.: The regulation of the general circulation rate in man. J Physiol. 1922, Vol.56, S.69-100,

72 Scheeren T.W.L., Schwarte L.A., Arndt J.O.: Metabolic regulation of cardiac output during inhalation anaesthesia in dogs. Acta Anaesthesiol Scand. 1999, *Vol. 43*, S.421-423,

73 Scheeren T. W.: Beziehung zwischen Herzminutenvolumen und Sauerstoffverbrauch bei Inhalationsanästhesien und unter dem Einfluß von Katecholaminen. Anaesthesiol Intensivmed-Notfallmed-Schmerzther. 2000, *Bd. 35* , S.214-219,

74 Bihari D., Smithies M., Gimson A., Tinker J.: The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. N Engl J Med. 1987, *317*, S.397-403,

75 Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H., Palazzo M., Watson D., Hinds C.J.: Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrom or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. Crit Care Med. 1997, S.926-936,

76 Rhodes A., Malagon I., Lamb F.J., Newman P., Grounds R.M., Bennett E.D.: Failure to increase oxygen consumption is a predictor of mortality in septic patients. Intensiv Care Med. 1996, *Vol. 22*, S.274ff,

77 Archie J.: Mathematic Coupling of Data. Ann. Surg. 1981, *Vol.193, No. 3*, S.296-303,

78 Ronco J.J., Fenwick J.C., Tweeddale .G. et al.: Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. JAMA. 1993, *270*, S.1724-1730,

79 Wysocki M., Besbes M., Roupie E. et al.: Modification of oxygen extraction ratio by change in oxygen transport in septic shock. Chest. 1992, *102*, S.221.226,

80 Vermej C.G., Feenstra B.W., Adrichem W.J., Bruining H.A.: Independent oxygen uptake and oxygen delivery in septic and postoperative patients. Chest. 1991, *99*, S.1438-1441,

81 Friedman G., de Backer D., Shala M., Vincent J.L.: Oxygen supply depency can characterize septic shock. Intensive Care Med. 1998, *24*, S.118-123,

82 de Boisblanc B.P.: Oxygen consumption in the intensive care unit: Indirect calorimetry is the way to go, but where?. Crit Care Med. 1998, Vol. 26 No. 7, S.1153-1154

8 ANHANG

8.1 Methodenvergleich Sauerstoffaufnahmeindex

Die Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme von der Untersuchungsmethode wurde einer univarianten Varianzanalyse unterzogen. Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 6.
Die direkt gemessene Sauerstoffaufnahme VO_2I_{Delta} ist zu allen 8 Zeitpunkten größer als die berechnete VO_2I_{CCO} aus der Methode nach Fick. Die beobachteten Unterschiede sind hinsichtlich der Untersuchungsmethode und des Zeitpunktes signifikant und in Abb.13 dargestellt.

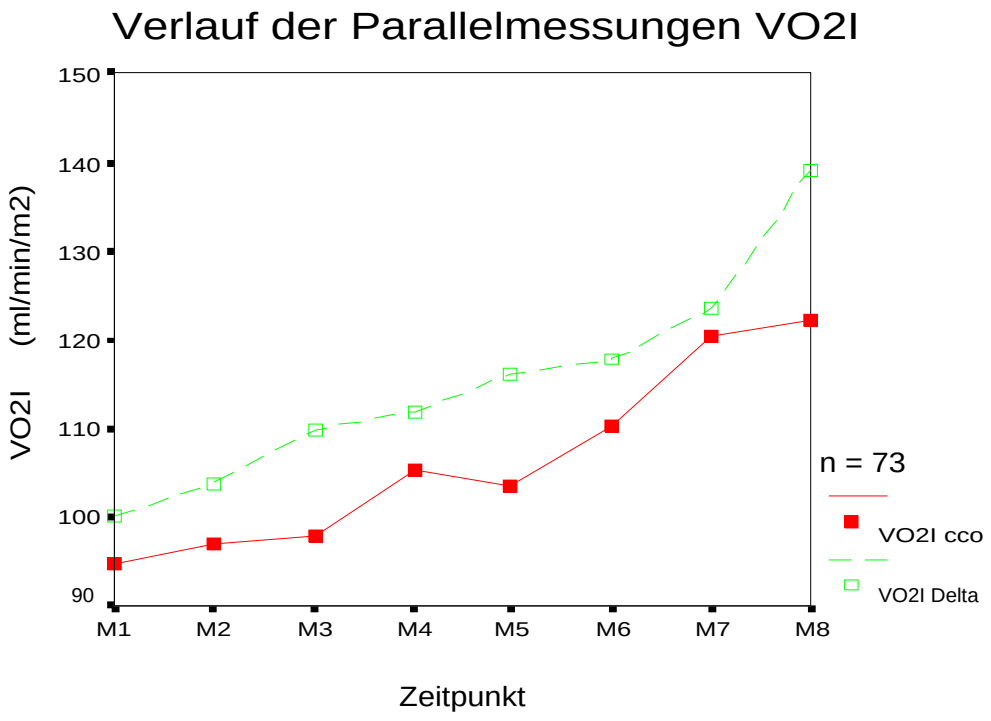

Abb. 13: Mittelwerte der VO_2I–Messungen zu den 8 Meßzeitpunkten. $p < 0,01$

Weiterhin wurde die Beziehung zwischen den simultanen Messungen der Sauerstoffaufnahme aus der indirekten Kalorimetrie und nach dem umgekehrten Fick'schen Prinzip untersucht.
Die Darstellung erfolgt zum einen als lineare Regressionsanalyse über alle Meßzeitpunkte (Abb. 14), und zum anderen nach der Methode von Bland und Altmann zur Prüfung der

Übereinstimmung unterschiedlicher Meßmethoden (Abb. 15). Dabei wird für jedes Wertepaar die Methodendifferenz $VO_2I_{Delta} – VO_2I_{CCO}$ auf der Ordinate gegen den Mittelwert der beiden unterschiedlichen Verfahren auf der Abszisse abgebildet.

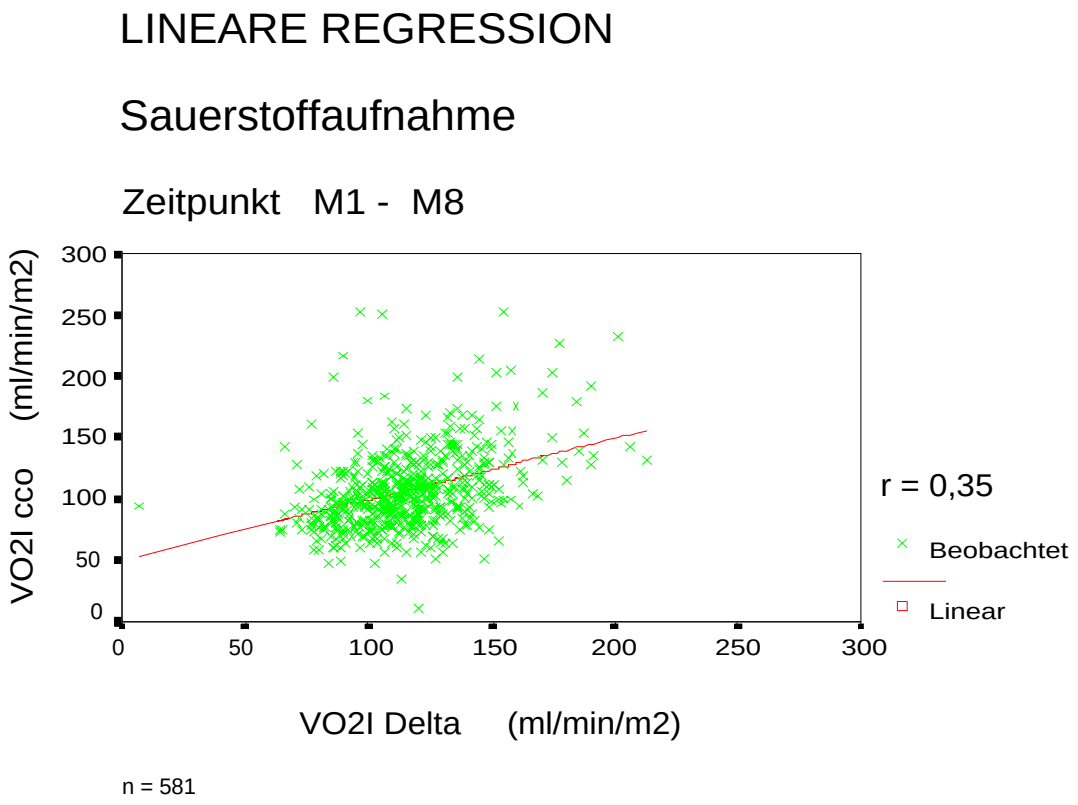

Abb. 14: Lineare Regression der simultanen Sauerstoffaufnahmemessungen. Indirekte Kalorimetrie (VO_2I_{Delta}) versus Fick'sches Prinzip (VO_2I_{CCO}) bei 73 untersuchten Patienten, n: Zahl der Meßreihen.

Der Korrelationskoeffizient r = 0,35 spricht für einen mäßigen Zusammenhang der beiden Größen.

Die Abbildung 15 zeigt die mittlere Methodendifferenz m der beiden Meßmethoden zur Ermittlung der Sauerstoffaufnahme bei allen Patienten zu allen Zeitpunkten M1-M8. Die mittlere Methodendifferenz ist das Maß für die systematische Abweichung beider Meßmethoden und die 2-fache Standardabweichung (2SD) dient als Parameter der Methodenübereinstimmung.

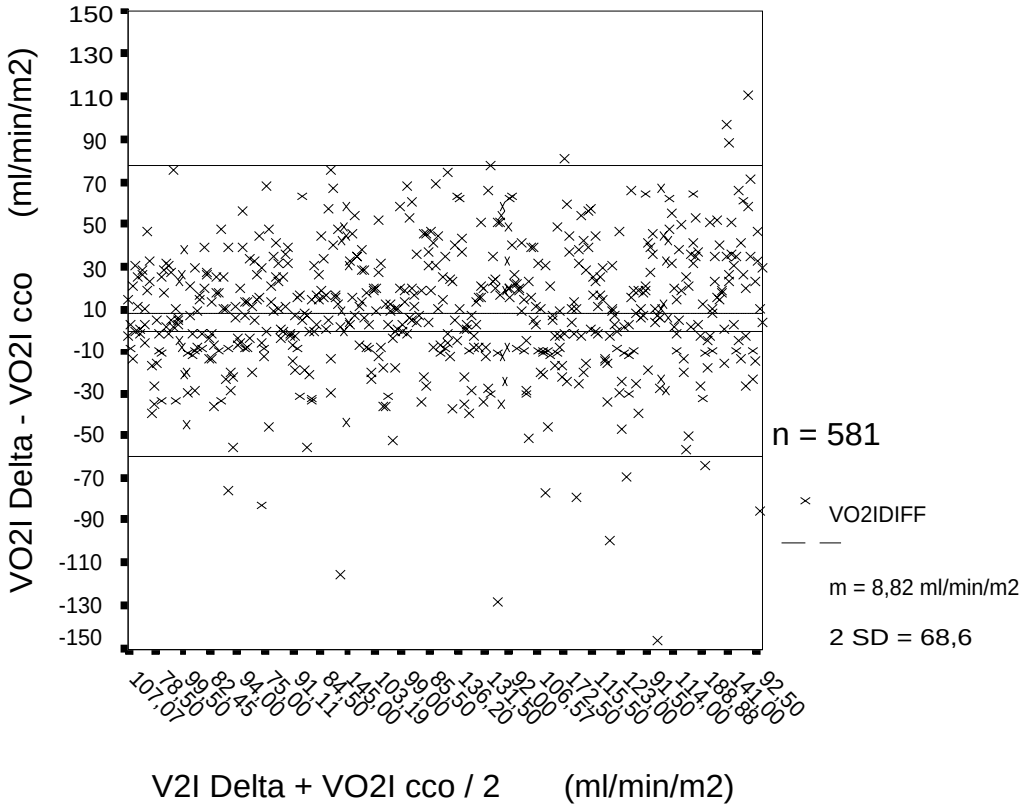

Abb. 15: Methodenübereinstimmung der Sauerstoffaufnahme nach Bland und Altmann. Indirekte Kalorimetrie (VO_2I_{Delta}) versus Fick'sches Prinzip (VO_2I_{CCO}), bei 73 Patienten. Die Ordinate gibt die Methodendifferenz (VO_2I_{Delta} - VO_2I_{CCO}), die Abszisse den jeweiligen Mittelwert aus beiden Verfahren wieder.

Die mittlere Methodendifferenz m der simultanen Sauerstoffaufnahmemessungen beträgt 8,82ml/min/m^2. Das sind 7,95% vom absoluten Mittelwert VO_2I.
Die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsmethoden ist gegeben, wenn 95% der Methodendifferenzen innerhalb der 2-fachen Standardabweichung liegen. Das ist für die vorliegende Untersuchung der Fall.
Die mittlere Methodendifferenz m beschreibt den Grad der Übereinstimmung der beiden Meßverfahren. Die Methoden gelten als signifikant different, wenn die horizontale Nullinie außerhalb des 95% Konfidenzintervall der mittleren Methodendifferenz liegt. In den hier beschriebenen Untersuchungen bei der isolierten Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan liegt die Nullinie außerhalb des 95% Konfidenzintervall für VO_2I-Diff (6,03-11,62ml/min/m^2). Daher kann man bei dieser Untersuchung von signifikant verschiedenen Meßgenauigkeiten der Sauerstoffaufnahme ausgehen.

8.2 Methodenvergleich Herzindex

Die Abhängigkeit des Herzindex von der Untersuchungsmethode wurde ebenfalls einer univarianten Varianzanalyse unterzogen. Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 5. Auch der Herzindex nimmt im Beobachtungszeitraum zu. Der direkt gemessene HI_{CCO} ist zu allen 8 Zeitpunkten kleiner als der berechnete HI_{Delta} aus der Methode nach Fick. Die beobachteten Unterschiede der Meßmethoden des Herzindex sind in Abb. 16 dargestellt.

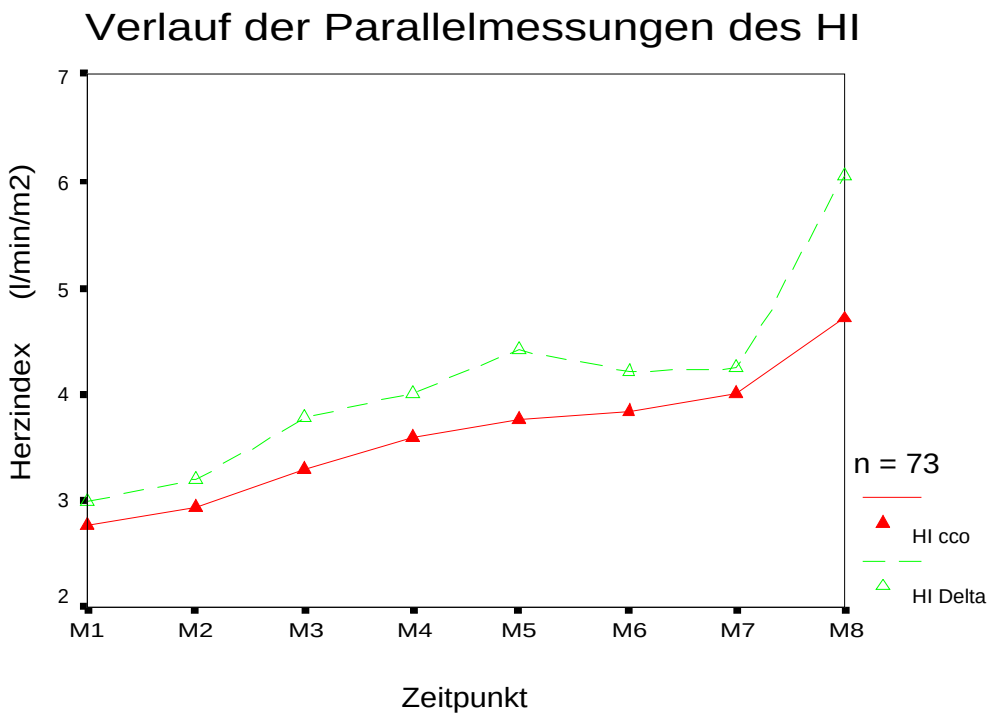

Abb. 16: Mittelwerte der HI–Messungen zu den 8 Meßzeitpunkten. p<0,01

Analog zur Sauerstoffaufnahme wird die Beziehung zwischen den gleichzeitigen Messungen des Herzindex aus der kontinuierlichen Thermodilution (HI_{CCO}) und nach der Fick'schen Methode (HI_{Delta}) untersucht. Die Darstellung erfolgt ebenfalls als lineare Regression und nach der Methode von Bland und Altmann. Siehe Abbildungen 17 und 18.

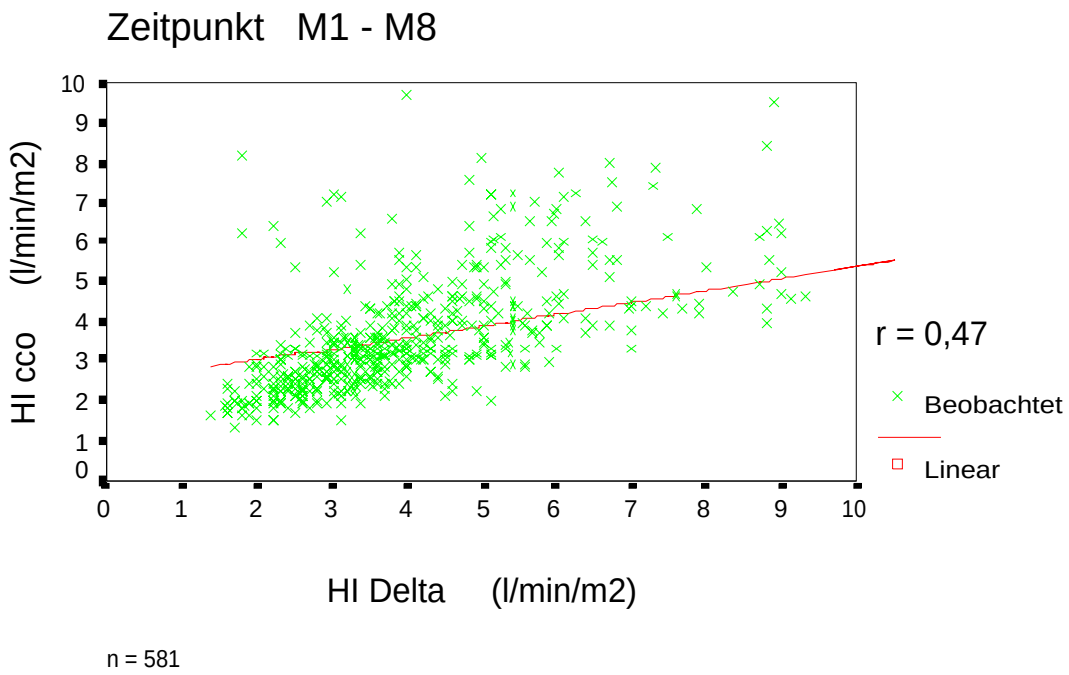

Abb. 17: Lineare Regression der simultanen Herzindexmessungen. Fick'sches Prinzip (HI_{Delta}) versus kontinuierliche Thermodilution (HI_{CCO}) bei 73 untersuchten Patienten. n: Zahl der Meßreihen

Die lineare Regression zeigt mit r=0,47 einen starken gleichgerichteten Zusammenhang der beiden Untersuchungsmethoden HI_{CCO} und HI_{Delta}

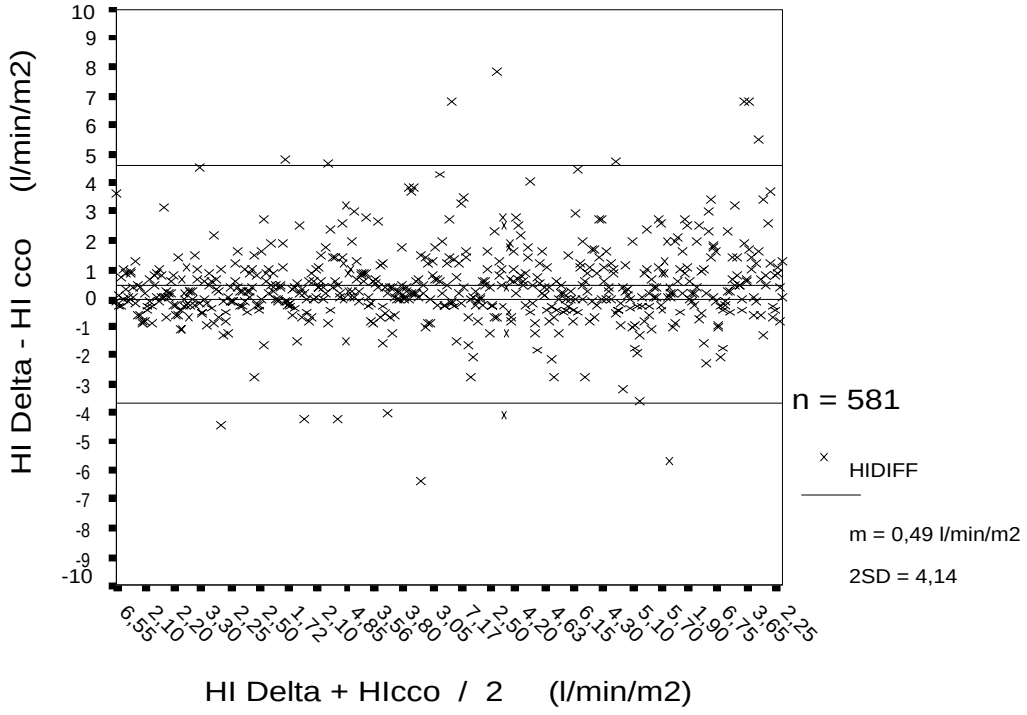

Abb. 18: Methodenübereinstimmung des Herzindex nach Bland und Altmann. Kontinuierliche Thermodilution (HI_{CCO}), versus Fick'sches Prinzip (HI_{Delta}), bei 73 Patienten. Die Ordinate gibt die Methodendifferenz (HI_{Delta} - HI_{CCO}), die Abszisse den jeweiligen Mittelwert aus beiden Verfahren an. n= Zahl der Meßreihen

Ebenso wie bei den Sauerstoffaufnahmemessungen verläuft die horizontale Nullinie in dem Diagramm nach Bland und Altmann nicht im 95% Konfidenzintervall (0,33-0,66) der mittleren Methodendifferenz. Das bedeutet demnach auch für die Herzindexmessungen einen signifikanten Unterschied der Meßgenauigkeit der beiden Methoden während der isolierten Extremitätenperfusion mit TNFα und Melphalan.

Die Meßwertstreuung ist zu allen beobachteten Zeitpunkten für die kontinuierliche Herzindexbestimmung geringer als nach der Fick'schen Methode. Das spricht für die gute Genauigkeit des direkt messenden Verfahrens. Im Gegensatz dazu ist für HI_{Delta} der methodische Fehler des Fick'schen Prinzips auch hier prägend. Vor allem bei hohen Herzzeitvolumen, wenn die arteriell-gemischt-venöse Sauerstoffdifferenz geringer ist, wird der errechnete Wert nach oben verfälscht [82]. Dieser methodische Fehler des Fick'schen Prinzips könnte zum einen für die permanente Differenz $HI_{Delta} > HI_{CCO}$, und zum anderen auch für den sehr hohen HI am Zeitpunkt M8 verantwortlich sein.

9 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. K. Falke für die Betreuung des Themas und die Durchsicht der Niederschrift.

Herrn Dr. Volkmar Wünscher danke ich für die Entwicklung des Themas und die Unterstützung bei der klinischen Durchführung der Studie.

Gleichfalls danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fachbereiches Anästhesiologie der Robert-Rössle-Klinik der Medizinischen Fakultät Charité, Campus Berlin-Buch der Humboldt-Universität zu Berlin für die Hilfe bei den Untersuchungen.

Insbesondere möchte ich Frau Katja Bretting danken, die mir während der Anfertigung der Arbeit bei der Datensammlung und für technische Fragen stets mit Rat und Hilfe zur Seite gestanden hat.

Danken möchte ich auch Herrn Jörg Fischer für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

10 LEBENSLAUF

Roland Georgieff

geboren am 1.Februar 1967 in Magdeburg

Adresse	Rodenbergstr.05
	10439 Berlin
Nationalität	Deutsch

Schulen	Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule Barleben und Magdeburg
	Erweiterte Oberschule Magdeburg
	Abitur 1985 in Magdeburg
Wehrdienst	11/1985 – 05/1987

Medizinstudium	1987 – 1989	Universität Leipzig
	1989 – 1993	Medizinische Hochschule Erfurt
	06/1993	3. Staatsexamen und vorläufige Approbation
	04/1995	Approbation als Arzt

Klinische Ausbildung

09/1993 – 03/1995 Arzt im Praktikum, Krankenhaus Berlin-Neukölln, Abteilung für Anästhesiologie

06/1995 – 08/1999 Zentralklinik Bad Berka, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

Seit 09/1999 Robert-Rössle-Klinik der Humboldt Universität zu Berlin, Charité Campus Berlin-Buch, Abteilung für Anästhesiologie, ab 06/2001 HELIOS Klinikum Berlin / Robert-Rössle-Klinik, Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin

Facharztprüfung	04/1999 Facharzt für Anästhesiologie

11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß diese Dissertation von mir selbständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde. Sie enthält auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten. Die benutzten Hilfsmittel, sowie die Literatur habe ich vollständig angegeben.

Ein Promotionsverfahren wurde von mir weder früher noch gleichzeitig anderenorts angemeldet.