

Aus der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. Dr. W. J. Kox FRCP



DISSERTATION

Gastrointestinaler Sauerstofftransport und Laktatstoffwechsel während des normothermen kardiopulmonalen Bypasses beim Menschen

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der

Humboldt-Universität zu Berlin

von

Jürgen Birnbaum

geb. am 11. 7. 1966 in Bad Liebenstein

Dekan: Prof. Dr. med. M. Dietel

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. W. J. Kox FRCP
2. Univ.-Doz. Dr. H. Sparr
3. Univ.-Doz. Dr. J. Koller

eingereicht: 8. August 1997

Datum der Promotion: 2. März 1998

Schlagworte:

Gastrointestinaler Sauerstofftransport, Laktatstoffwechsel, Kardopulmonaler Bypass, systematische Inflammatorische Antwort

Gliederung

1. EINLEITUNG.....	5
1.1 <i>MULTIORGANVERSAGEN UND KARDIOPULMONALER BYPASS.....</i>	5
1.1.1 <i>Gastrointestinale Minderperfusion und Endotoxinämie</i>	6
1.1.2 <i>Kontaktaktivierung</i>	7
1.1.3 <i>Mediatorenfreisetzung</i>	8
1.1.4 <i>Einfluß der Hypothermie auf den Organismus</i>	9
1.1.5 <i>Unerwünschte Effekte der Hypothermie.....</i>	10
1.1.6 <i>Normothermer Bypass</i>	11
1.1.7 <i>Gastrointestinale Komplikationen nach Herz-Lungen-Bypass</i>	12
1.2 <i>ERGEBNISSE BISHERIGER FORSCHUNGEN.....</i>	13
1.2.1 <i>Tierexperimentelle Untersuchungen am hypothermen Bypass.....</i>	13
1.2.2 <i>Klinische Untersuchungen der Leberdurchblutung am hypothermen Bypass.....</i>	14
1.2.3 <i>Tierexperimentelle Untersuchungen am normothermen Bypass</i>	15
1.2.4 <i>Untersuchungen nach Herz-Lungen-Bypass auf der Intensivtherapiestation</i>	16
1.2.5 <i>Laktatstoffwechsel</i>	17
1.2.6 <i>Der intramurale pH-Wert der Magenschleimhaut (pH_i).....</i>	19
2. HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG	21
2.1 <i>ALLGEMEINES.....</i>	21
2.2 <i>ZIELE DER UNTERSUCHUNG</i>	22
3. METHODIK	23
3.1 <i>PATIENTENGUT</i>	23
3.1.1 <i>Einschlußkriterien.....</i>	23
3.1.2 <i>Ausschlußkriterien.....</i>	23
3.2 <i>SPEZIELLE VORBEREITUNG UND NARKOSEFÜHRUNG</i>	24
3.3 <i>KARDIOPULMONALER BYPASS</i>	25
3.4 <i>MEßPROTOKOLL.....</i>	25
3.5 <i>PARAMETER.....</i>	26
3.5.1 <i>Körpertemperatur.....</i>	26
3.5.2 <i>Hämodynamik</i>	27
3.5.3 <i>Bluthämoglobinkonzentration, Hämatokrit, arterielle, gemischtvenöse und lebervenöse Blutgase und Sauerstoffsättigung.....</i>	27
3.5.4 <i>Systemischer Sauerstofftransport und -verbrauch</i>	28
3.5.5 <i>Gastrointestinaler Sauerstofftransport und -verbrauch</i>	29
3.5.6 <i>Arterielle und lebervenöse ICG-Konzentrationen</i>	30
3.5.7 <i>Effektiver Leberblutfluß.....</i>	31
3.5.8 <i>ICG-Extraktionsfraktion der Leber.....</i>	33
3.5.9 <i>Intramuraler pH der Magenschleimhaut (pH_i)</i>	34
3.5.10 <i>Arterielle, gemischtvenöse und lebervenöse Laktatkonzentrationen</i>	35
3.5.11 <i>Gastrointestinale Laktatproduktion</i>	36
3.6 <i>STATISTISCHE METHODEN.....</i>	36
3.6.1 <i>Graphische Darstellungen.....</i>	37
4. ERGEBNISSE.....	39
4.1 <i>ALLGEMEINES</i>	39
4.2 <i>PATIENTEN</i>	40
4.3 <i>KÖRPERTEMPERATUR</i>	41
4.4 <i>HÄMODYNAMIK UND SYSTEMISCHER SAUERSTOFFTRANSPORT.....</i>	41
4.5 <i>GASTROINTESTINALER SAUERSTOFFTRANSPORT</i>	43
4.6 <i>GASTROINTESTINALER SAUERSTOFFVERBRAUCH</i>	44
4.7 <i>EFFEKTIVER LEBERBLUTFLUß</i>	45
4.8 <i>ICG-EXTRAKTIONSFRAKTION DER LEBER.....</i>	46
4.9 <i>pH_i-WERTE UND LAKTATKONZENTRATIONEN</i>	47

4.10	LAKTATPRODUKTION DES GASTROINTESTINALTRAKTES	48
5.1	DISKUSSION DER METHODIK	49
5.1.1	<i>Körpertemperatur</i>	49
5.1.2	<i>Hb, Blutgase und Sauerstoffsättigung</i>	50
5.1.3	<i>Leberblutfluß und Determinanten des Sauerstofftransportes</i>	51
5.1.4	<i>Techniken zur Messung des Leberblutflusses</i>	54
5.1.4.1	<i>Farbstoffverdünnungsmethode</i>	54
5.1.4.2	<i>Clearancemethoden</i>	55
5.1.5	<i>pH_i-Messung</i>	59
5.1.6	<i>Laktat</i>	61
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	62
6.	ZUSAMMENFASSUNG	69
7.	LITERATURVERZEICHNIS	70
8.	ANHANG	86
8.1	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	86
8.2	DANKSAGUNG	87
8.3	LEBENS LAUF	88

1. Einleitung

1.1 *Multiorganversagen und kardiopulmonaler Bypass*

Koronarchirurgische Eingriffe gehören zu den am häufigsten durchgeführten Eingriffen im fortgeschrittenen Lebensalter. Bei den meisten Patienten ist der postoperative Verlauf komplikationslos, obwohl die perioperative Mortalität etwa 3% beträgt (20). Mit entsprechend sensitiven Methoden können aber nahezu bei allen Patienten diskrete Organfunktionsstörungen festgestellt werden, die sich normalerweise dem klinischen Nachweis entziehen (46, 108).

Da die meisten Operationen nicht am schlagenden Herzen möglich sind, muß das Herz vorübergehend zum Stillstand gebracht werden. Während dieser Zeit übernimmt die Herz-Lungen-Maschine (HLM) die Pumpfunktion des Herzens und der Oxygenator der HLM den Gasaustausch der Lunge. Dabei kommt das Blut mit den unphysiologischen Oberflächen des extrakorporalen Kreislaufes (Oxygenator, venöses Reservoir, Pumpen, Schlauchsysteme und Filter) in Kontakt. Die Interaktion des Blutes mit den Bestandteilen des extrakorporalen Kreislaufes initiiert inflammatorische Kaskaden (16, 19, 94), die verschiedenste Organfunktionsstörungen nach sich ziehen können.

In etwa 2% der Fälle treten nach koronarchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ausgedehnte Organfunktionsstörungen im Sinne eines Multiorganversagens (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) auf (20), die mit einer Mortalität von über 75% einhergehen. Der Aufwand für die Therapie des MODS ist vom sozioökonomischen Gesichtspunkt betrachtet mit einer Kostensteigerung um den Faktor 4 im Vergleich zum unkomplizierten Verlauf verbunden (82).

Für das Entstehen des MODS nach herzchirurgischen Eingriffen werden im wesentlichen zwei Hauptursachen diskutiert, einerseits eine Minderperfusion des Gastrointestinaltraktes während des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) und andererseits eine Kontaktaktivierung und Mediatorenfreisetzung durch den Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM (12, 53).

1.1.1 Gastrointestinale Minderperfusion und Endotoxinämie

Verschiedene Untersuchungen belegen, daß es während oder nach der extrakorporalen Zirkulation zu einer Minderdurchblutung des Gastrointestinaltraktes und der Darmschleimhaut kommen kann, wobei der Hypoperfusion der intestinalen Mukosa eine besondere Bedeutung bei der Entstehung des MODS zukommt (27, 30, 31, 81, 82, 84, 85, 88, 94, 103, 113, 122).

Die Umstellung der Hämodynamik, Änderungen der Druckverhältnisse im rechten und linken Herzen sowie das laminare Flußmuster durch die HLM führen zu einer Störung zentralnervöser und peripherer Regulationsmechanismen (131, 132). Wie beim Kreislaufchock und bei erniedrigter Plasmaosmolarität wird in Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen Antidiuretisches Hormon (ADH, Vasopressin) aus dem Hypothalamus freigesetzt (63). Durch die Interferenz mit Barorezeptoren wird die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse aktiviert (7). ADH und Angiotensin II sind potente Vasokonstriktoren (63, 115) und begünstigen das Auftreten einer regionalen intestinalen Sauerstoffminderversorgung.

Die anatomische Anordnung der Darmzottengefäße fördert den basisnahen Sauerstoffaustausch durch das Gegenstromprinzip und begünstigt eine Hypoxie der Zottenspitzen. Die dadurch strukturell und funktionell geschädigte Darmmukosa ist durch Säuren, Gallenflüssigkeit, proteolytische Enzyme, Peroxidradikale, Endotoxine und Bakterien leichter angreifbar. Die in ihrer Funktion beeinträchtigte Darmbarriere erleichtert das Eindringen von Bakterien und Bakterientoxinen in die systemische Zirkulation (1, 3, 27, 28). Die Endotoxineinschwemmung ist Ausgangspunkt für die Aktivierung verschiedenster inflammatorischer Kaskaden im Organismus (Komplementkaskade, Gerinnungskaskade, Fibrinolyse, Kininkaskade). Dadurch wird das Syndrom einer systemischen Entzündungsreaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) ausgelöst, das zu einer progredienten Schädigung aller Organe, also zu einem sekundären MODS führen kann. Klinisch manifestiert sich die systemische Entzündungsreaktion beispielsweise durch das Auftreten von Tachypnoe, Tachykardie, Anstieg der Körpertemperatur und Leukozytose (116).

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß Endotoxin im Blut von Patienten im Zusammenhang mit Operationen an der HLM nachgewiesen werden kann (1, 3). Endotoxin kann direkt zu Organfunktionsstörungen führen. Eine endotoxininduzierte Zunahme der pulmonalen Endothelpermeabilität fördert die Ausbildung eines interstitiellen Lungenödems. Endotoxin führt zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes. Gasaustauschstörungen auf der Basis eines Mißverhältnisses zwischen Ventilation und Perfusion sind die Folge (39). Eine Koinzidenz einer erhöhten pulmonalen Endothelpermeabilität und einer gesteigerten Darmpermeabilität konnte in einer klinischen Studie beobachtet werden (107). In Zusammenhang mit einer Endotoxinämie konnten auch Störungen der Leberfunktion nachgewiesen werden (73, 129). Daneben führt Endotoxin im Tierversuch zu sepsisähnlichen regionalen Veränderungen der Hämodynamik mit Zunahme des Herzzeitvolumens, einer Abnahme des peripheren Widerstandes und zur Erhöhung des Blutflusses im Intestinum (34).

Das Eindringen von Endotoxin in die systemische Zirkulation kann zu einem Circulus vitiosus führen, da Endotoxin seinerseits die Darmpermeabilität erhöht (28, 33, 94, 103). Im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen konnte eine Zunahme der Darmpermeabilität beobachtet werden (89, 90, 94, 107).

1.1.2 Kontaktaktivierung

Die Exposition des Blutes gegenüber den unphysiologischen Oberflächen der HLM ist eine mögliche weitere Ursache für die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren während der extrakorporalen Zirkulation (16, 19, 22, 97).

Der Kontakt mit den Fremdoberflächen der HLM triggert die sogenannten Kontaktaktivierungssysteme (97). 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 die Komplementaktivierung kommt es zur Freisetzung vasoaktiver, chemotaktischer, immunregulatorischer und zytolytischer Substanzen und die

Zytokinproduktion wird stimuliert. Durch die Kontaktaktivierung wird eine vermehrte Thrombinbildung gefördert. Thrombin hat zahlreiche Einflüsse auf das Endothel, auf Leukozyten und Thrombozyten sowie auf die Gerinnung. Durch Fremdoberflächen induzierte Thrombozytenaktivierung und -aggregation verursachen Störungen der Mikrozirkulation. Auch die Funktion von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, B- und T-Lymphozyten sowie Immunglobulinen wird beeinträchtigt (11).

Im Verlauf und in der Folge des kardiopulmonalen Bypasses kann also ein ganzer Komplex von Entzündungskaskaden allein durch den Kontakt von Blutbestandteilen mit dem extrakorporalen Kreislauf aktiviert werden, der Ausgangspunkt für die Produktion einer Vielzahl von proinflammatorischen Mediatoren ist. Alle diese Mechanismen sind in der Lage, die normale Immunregulation schwer zu stören.

1.1.3 Mediatorenfreisetzung

Während und nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM kann es infolge der Endotoxinämie und Kontaktaktivierung zur Freisetzung verschiedenster Mediatoren kommen. Diese Mediatorenfreisetzung kann zu einer systemischen inflammatorischen Entzündungsreaktion führen und vielfältige Organfunktionsstörungen an Lunge, Nieren, Intestinum, Gehirn und Herz zur Folge haben (39, 97).

Organfunktionsstörungen durch die HLM stehen offenbar in einem engen Zusammenhang mit der Komplementaktivierung. Erhöhte Spiegel von C3a waren in einer klinischen Studie prädiktive Faktoren für postoperative kardiale, pulmonale und renale Dysfunktionen (53). Aktivierte Komplementfaktoren führen unter anderem zur Freisetzung von Zytokinen, Anaphylatoxinen und Histamin, zu lokalen Entzündungsreaktionen, zu einer erhöhten Gewebespermeabilität, wirken teilweise selbst proteolytisch oder führen zu irreversiblen Membranschädigungen und aktivieren neutrophile Granulozyten.

Endotoxin in der systemischen Zirkulation führt neben einer Freisetzung von Tumor-Necrosis-Faktor- α (TNF- α) zu erhöhten Spiegeln von Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1

(IL-1) und Prostaglandin E₂ (77). Bei koronarchirurgischen Patienten mit postoperativ erhöhten Spiegeln von Endotoxin, TNF- α und IL-6 wurden vermehrt klinische Zeichen eines SIRS gefunden (91). Prostaglandine und Thromboxane scheinen bei der Störung der Darmperfusion eine Rolle zu spielen (26, 132). Im Fall von TNF- α und IL-1 stehen offenbar die Auswirkungen auf das Gefäßsystem im Vordergrund. Beispielsweise erhöht sich durch diese Mediatoren die Produktion von Stickstoffmonoxid, was zu einer Vasodilatation führt (75). Außerdem führen TNF- α und IL-1 zu einer Up-Regulation endothelialer Adhäsionsmoleküle für Leukozyten (38). Auch auf Thrombozyten wurden im Zusammenhang mit Bypassoperationen vermehrt Adhäsionsmoleküle gefunden (95). Diese Adhäsionsmoleküle können unter Umständen die Anlagerung von Leukozyten und Thrombozyten an das Endothel mit folgender Mediatorenfreisetzung und die Bildung von Leukozyten- und Thrombozytenkonjugaten fördern, welche die Mikrozirkulation beeinträchtigen könnten. Es ist bekannt, daß TNF- α , IL-1 und IL-6 eine Erhöhung der Synthese von Akute-Phase-Proteinen in den Hepatozyten bedingen und zu Fieber und Hypermetabolismus führen. Zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Konzentration in einer akut entzündlichen Phase erhöht gefunden wird, zählt neben anderen C-reaktives Protein (CRP), das seinerseits die alternative Komplementaktivierung bewirkt. IL-6 scheint bei der zirkulatorischen Dysregulation und bei metabolischen Störungen nach herzchirurgischen Eingriffen eine Rolle zu spielen (22).

Die meisten der freigesetzten Mediatoren haben einen negativen Einfluß auf die Myocardfunktion (74). Es gibt Hinweise dafür, daß auch eine Mukosaischämie zur Freisetzung nicht näher spezifizierter kardiodepressorischer Faktoren im Gastrointestinaltrakt führt (44).

1.1.4 Einfluß der Hypothermie auf den Organismus

Hypothermie ist definiert als eine Körpertemperatur unter 35°C. Die Einteilung erfolgt im allgemeinen in milde Hypothermie (32 - 35°C), mäßige Hypothermie (26 -31°C), tiefe Hypothermie (20 - 25°C) und profunde Hypothermie (unter 20°C).

Herzchirurgische Eingriffe am kardiopulmonalen Bypass werden in der Regel in Hypothermie durchgeführt, um den Organismus durch eine Reduktion des Stoffwechsels vor Schädigungen infolge einer Gewebeischämie zu schützen (86).

Bei niedrigen Körpertemperaturen sind biochemische Reaktionen, insbesondere enzymatische Reaktionen, verlangsamt. Der Verbrauch von intrazellulären energiereichen Phosphatspeichern läuft bei niedrigen Temperaturen langsamer ab, ebenso sinken während der Hypothermie als Ausdruck einer allgemeinen Verminderung der Stoffwechselaktivität der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxidproduktion des Organismus. Im Falle einer Ischämie könnte daher die Schädigung von Erythrozyten, Gefäßendothel, Zellmembranen und energieliefernden Mitochondrien abgeschwächt werden.

Eine Minderdurchblutung des Organismus im Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen wird durch vorbestehende pathologische Prozesse, wie koronare Herzkrankheit, kongenitale Vitien, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Bluthochdruck, periphere arterielle Verschlusskrankheit und diabetische Mikroangiopathie begünstigt. Technische Probleme bei der Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses können mit Low-Flow-Phasen verbunden sein, die zu einer inadäquaten systemischen Perfusion führen. Mikro- und Makroembolien sind häufig beobachtete Phänomene während der extrakorporalen Zirkulation und können gemeinsam mit einer exzessiven Hämodilution Störungen der regionalen Sauerstoffversorgung hervorrufen.

1.1.5 Unerwünschte Effekte der Hypothermie

Neben den protektiven Wirkungen hat die Hypothermie ungünstige Einflüsse auf den Organismus. Solche Effekte sind beispielsweise Störungen der Thrombozytenfunktion mit konsekutiven Gerinnungsstörungen sowie eine Reduktion des ionisierten Kalziums im Serum, die zu einer verminderten Myokardkontraktilität führt. Hypothermie induziert Rhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern und eine direkte Myokarddepression (78).

Der hypotherme Bypass führt zur Freisetzung von ADH, Angiotensin II, Thromboxan A₂ und B₂ sowie Adrenalin. Diese vasoaktiven Substanzen können Störungen der regionalen Perfusion auslösen. Daneben könnte eine kälteinduzierte Vasokonstriktion für eine beeinträchtigte Durchblutung der intestinalen Mukosa verantwortlich sein (89). In einer klinischen Studie kam es während des hypothermen Bypasses zu einem Abfall des Leberblutflusses (45).

Besonders die Phase der Wiedererwärmung am Ende der extrakorporalen Zirkulation unter Hypothermie stellt einen gastrointestinalen Streß dar. So fällt in der Phase der Wiedererwärmung die lebervenöse Sauerstoffsättigung dramatisch ab, was wahrscheinlich für eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung bei vermindertem Sauerstoffangebot spricht (58). Der intestinale Sauerstoffverbrauch in der Aufwärmphase übertraf im Tierversuch präoperative Werte bei gleicher Temperatur (98). Ein Mißverhältnis zwischen mesenterialem Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot konnte während der Wiedererwärmung nachgewiesen werden. Eine damit verbundene Ischämie der Zottenspitzen könnte zur pathophysiologischen Erklärung der Endotoxinämie beitragen (88).

1.1.6 Normothermer Bypass

Die Nachteile des hypothermen kardiopulmonalen Bypasses und die Schaffung verbesserter apparativer Voraussetzungen waren Grundlage für Bestrebungen, den Herz-Lungen-Bypass unter normothermen Bedingungen durchzuführen (12, 65, 68, 93, 108, 109, 117). Erste klinische Studien geben Hinweise dafür, daß das Beibehalten der Normothermie mit einem besseren kardiozirkulatorischen Outcome verbunden ist. Von 2383 Patienten benötigte kein Patient nach herzchirurgischen Eingriffen in Normothermie eine postoperative mechanische Kreislaufunterstützung in Form einer intraaortalen Ballonpumpe (109). Pulmonale Komplikationen und das Auftreten einer Koagulopathie wurden in dieser Studie im Vergleich zum hypothermen Bypass als extrem selten bezeichnet. Nur bei 1,4% der Fälle traten Blutungskomplikationen auf. Thrombozytenaggregationsstörungen und endothelbezogene Störungen der Gerinnung traten am normothermen Bypass seltener auf

(12). Bei Operationen unter Hypothermie zeigten sich ein signifikant höherer Blutverlust und eine stärkere Endothelschädigung als bei Normothermie.

Obwohl die Kreislauffunktion nach normothermen Bypass besser zu sein scheint, gibt es erste Hinweise dafür, daß zentralnervöse Komplikationen und neurokognitive Störungen nach normothermem Bypass häufiger auftreten (68, 93). Dem gegenüber steht eine Studie an 2585 normotherm geführten Patienten, die retrospektiv mit 1605 Patienten verglichen wurden, welche sich einem kardiochirurgischen Eingriff in Hypothermie unterzogen. In dieser Untersuchung konnte kein Unterschied in der Inzidenz neurologischer Komplikationen nachgewiesen werden (108).

Trotzdem der normotherme Bypass im Vergleich zur Hypothermie theoretisch viele Vorteile hat, konnte aber bisher die Inzidenz des MODS durch die Anwendung des normothermen kardiopulmonalen Bypasses nicht gesenkt werden. Die Morbidität nach normothermem und hypothermem Bypass scheint etwa gleich hoch zu sein (119).

1.1.7 Gastrointestinale Komplikationen nach Herz-Lungen-Bypass

Akute gastrointestinale Erkrankungen, wie Blutungen, Cholezystitis, Pankreatitis und ischämische Kolitis nach herzchirurgischen Eingriffen sind mit etwa 2 bis 3% zwar relativ selten (20, 55), das Auftreten dieser Komplikationen ist jedoch mit einer Mortalität von bis zu 67% verbunden (60). Es wird allgemein angenommen, daß eine Minderperfusion des Intestinums für die Entstehung dieser Komplikationen mitverantwortlich ist, da bei etwa 50% aller kardiochirurgischen Patienten eine intestinale Mukosaischämie mittels des Verfahrens der tonometrischen Messung des intramuralen pH-Wertes der Magenschleimhaut (pH_i) nachgewiesen werden konnte (32).

1.2 Ergebnisse bisheriger Forschungen

1.2.1 Tierexperimentelle Untersuchungen am hypothermen Bypass

Die tierexperimentell gewonnenen Daten sind widersprüchlich. Die Untersuchungen wurden mit unterschiedlichen Methoden an verschiedenen Tieren durchgeführt und sind daher nur begrenzt miteinander vergleichbar.

An Rhesusaffen wurden Untersuchungen der Durchblutung von Herz, Gehirn, Nieren, Skelettmuskeln sowie Magen und Darm am Bypass mit radioaktiv markierten Mikrosphären durchgeführt (98). Der mittlere gastrointestinale Blutfluß erhöhte sich am Bypass bei 38°C Körpertemperatur und war auch bei 15°C größer als vor dem Bypass. Der systemische Sauerstoffverbrauch verringerte sich bei konstant gehaltenem systemischem Blutfluß auf 26% des Ausgangswertes. Allerdings kam es durch die Priminglösung der HLM zu einer deutlichen Hämodilution. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation trat eine Umverteilung des Blutflusses zugunsten der Skelettmuskulatur bei vermindertem Fluß zu Niere und Gehirn auf.

Am Hund wurde der Einfluß von pulsatilem und nichtpulsatilem Pumpenfluß auf den Leberblutfluß in Hypothermie untersucht (79). Die Untersuchung zeigte, daß der gastrointestinale Blutfluß am Bypass in Hypothermie abnahm und daß Leber-, Pankreas- und Nierendurchblutung im pulsatilen Modus höher waren als am nichtpulsatilen Bypass. Die Untersuchung des Blutflusses erfolgte mittels der Wasserstoff-Clearance-Technik.

Bei Untersuchungen des regionalen Blutflusses mit Doppler-Fluß-Sonden am Hund fanden Lazenby et al., daß die initiale normotherme Bypassphase mit unveränderten Flußwerten in der Arteria mesenterica superior, der Arteria renalis und der Arteria femoralis einhergeht (61). In Hypothermie verringerten sich die Flüsse in der Arteria mesenterica superior und der Arteria renalis, während sich der Fluß in der Arteria femoralis erhöhte. Daraus wurde geschlossen, daß in Hypothermie eine Blutumverteilung zugunsten der Skelettmuskulatur erfolgte. Im Gegensatz zu Rudy et al. (98) kam es zu keinem Anstieg des gastrointestinalen Blutflusses in Normothermie.

Das Verhältnis zwischen intestinalem Blutfluß und mittels Laser-Doppler-Sonden gemessenem Mukosablutfluß wurde von Ohri et al. untersucht (88). Nach Beginn der hypothermen Bypassphase wurde ein Abfall des Mukosablutflusses registriert, obwohl es zu keiner Reduktion des Flusses in der Arteria mesenterica superior kam. In der Wiedererwärmungsphase kam es im mesenterialen Stromgebiet zu einem ausgeprägten Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch. In Zusammenhang mit dem gleichzeitig aufgetretenen Abfall des pH_i wurde vermutet, daß die Hypoperfusion der Mukosa zu einer Hypoxie und Azidose der Zottenspitzen führt und ein Eindringen von Endotoxin in die systemische Zirkulation begünstigt. Durch Hämodilution nach Anfahren der HLM kam es ebenfalls zu einem Hämatokritabfall von $40 \pm 2,7$ % vor dem Bypass auf $22,6 \pm 1,2$ % 10 Minuten nach Beginn des Bypasses. Damit verbunden war ein Abfall des systemischen und intestinalen Sauerstofftransportes, welcher ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot verursacht haben könnte.

Zusammenfassend gibt es also sowohl Hinweise für eine Steigerung als auch für einen Abfall des gastrointestinalen Blutflusses am hypothermen Bypass. Schädigungen des Darmes durch ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot treten wahrscheinlich besonders während der Wiedererwärmung nach der hypothermen Bypassphase auf.

1.2.2 Klinische Untersuchungen der Leberdurchblutung am hypothermen Bypass

Es existieren nur wenige Arbeiten, in denen der Einfluß der extrakorporalen Zirkulation auf den Leberblutfluß bei kardiochirurgischen Patienten untersucht wurde.

Mittels Galactose-Clearance-Technik konnte eine Verminderung des effektiven Leberblutflusses am hypothermen Bypass gezeigt werden (45).

Bei unverändertem effektivem Leberblutfluß in milder Hypothermie wurde die Stoffwechselfunktion der Leber mittels des Monoethylglycinexylidid-Tests (MEGX-Test) untersucht (6). Zur Messung des Leberblutflusses wurde die Indocyaningrün-Clearance-

Methode verwendet. Der MEGX-Test stellt einen guten Indikator für die Dysfunktion der Leber dar, da der Abbau von Lidocain zu MEGX eine spezifische Leistung des Zytochrom-P-450-Systems der Leber ist (8, 15). Am hypothermen Bypass verminderte sich die Bildung von MEGX. Dies wurde als eine Reduktion der Stoffwechselaktivität der Leber um bis zu 30% der Ausgangsaktivität vor dem Bypass interpretiert.

Klinische Untersuchungen des Leberblutflusses unter Normothermie am Bypass beim Menschen lagen bisher nicht vor.

1.2.3 Tierexperimentelle Untersuchungen am normothermen Bypass

Erste Untersuchungen mittels einer direkten intravasalen Flußmessung ergaben, daß der Leberblutfluß bei Hunden bei einem systemischen Pumpenblutfluß am Bypass, der den Bedingungen vor Beginn des Bypasses entsprach, unverändert blieb. Bei einem Pumpenfluß von weniger als 2,2 l/m²/min verhielt sich der Leberblutfluß dagegen proportional der Verminderung des systemischen Pumpenflusses (126).

Studien an Hunden verglichen die Wirkungen von pulsatilem und nichtpulsatilem Fluß auf den totalen Leberblutfluß und den hepatischen Sauerstoffverbrauch (70). Die Messungen der Blutflüsse in der Arteria hepatica und Pfortader erfolgten mit elektromagnetischen Sonden. Die Ergebnisse zeigten, daß der totale Leberblutfluß bei reduziertem Pumpenfluß zwar absank, jedoch am normothermen Bypass mit pulsatilem Fluß vermutlich aufgrund eines verminderten Gefäßwiderstandes näher an den Ausgangswerten vor Bypassbeginn lag als bei nichtpulsatilem Bypassregime. Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation kam es allerdings auch zu einem Abfall des systemischen Sauerstofftransportes gegenüber den Präbypass-Bedingungen, weil der systemische Blutfluß im nichtpulsatilen Modus von 3,67 l/min/m² vor dem Bypass auf 1,27 l/min/m² fünf Minuten nach Bypassbeginn abfiel und zusätzlich der Hämatokrit am Bypass von 43,9 % auf 27,6 % sank.

Bei Schweinen wurden mittels radioaktiv markierter Mikrosphären Messungen des Blutflusses unter anderem im Splanchnikusgebiet durchgeführt (67). Untersucht wurde der Einfluß von Dopamin unter Bedingungen von hohen und niedrigen Perfusionsdrücken, die

durch unterschiedliche Pumpenflüsse erzeugt wurden, auf die gastrointestinale, renale und zerebrale Perfusion. Es zeigte sich eine Abhängigkeit der Durchblutung des Splanchnikusgebietes (Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon und Pankreas) vom Perfusionsdruck. Der Blutfluß in der Hirnrinde war dagegen blutdruckunabhängig. Dopamin hatte keinen Einfluß auf den regionalen Blutfluß im Gastrointestinaltrakt und im Gehirn.

An Rhesusaffen wurde ebenfalls mit Mikrosphären die Verteilung des systemischen Blutflusses unter der extrakorporalen Zirkulation untersucht (62). Der systemische Blutfluß wurde dabei aufrechterhalten, über den Hämatokrit liegen keine Daten vor. Beim wachen Affen erhielt der Gastrointestinaltrakt 5,9% des systemischen Blutflusses, dieser Anteil erhöhte sich unter Bypassbedingungen auf 15%. Der Anteil des Flusses über die Arteria hepatica fiel dabei von 5,7% auf 3,7% am Bypass. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation spielte ebenfalls eine Rolle, da bei langem Bypass (73-103 min) der Anteil des Blutflusses durch die Arteria hepatica höher war als bei kurzem Bypass (6,6% vs. 1,8%).

Aus diesen Untersuchungen ist eine Schlußfolgerung über das Verhalten des gastrointestinalen Blutflusses unter normothermem Bypass wegen der unterschiedlichen Meßmethoden und Untersuchungsbedingungen nur eingeschränkt möglich. Ein weiteres Problem bei den Tierversuchen am Bypass ist die Hämodilution durch das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine, die zu einer Verminderung der Sauerstofftransportkapazität führt.

1.2.4 Untersuchungen nach Herz-Lungen-Bypass auf der Intensivtherapiestation

Nach kardiochirurgischen Eingriffen wurde mittels Tonometrie bei mehr als 50% aller Patienten eine Azidose der Magenschleimhaut gefunden. Dies wurde als Hinweis für eine regionale intestinale Gewebhypoxie gewertet (32). Es konnte gezeigt werden, daß der erhöhte Grundumsatz unmittelbar nach Bypasschirurgie durch eine Kombination aus erhöhter Sauerstoffextraktion und erhöhtem Blutfluß im gesamten Organismus und im Gastrointestinaltrakt kompensiert wurde (99).

Bei Untersuchungen des pH_i -Wertes im Vergleich zum gastrointestinalen Blutfluß, der ebenfalls mit Hilfe der Indocyaningrün-Clearance-Methode ermittelt wurde, konnte bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten keine Beziehung zwischen Änderungen des gastrointestinalen Blutflusses und dem pH_i -Wert gezeigt werden (121). Dopexamin steigerte zwar das Herzzeitvolumen und den gastrointestinalen Blutfluß, trotzdem fiel der pH_i -Wert als Ausdruck einer verstärkten intramuralen Azidose ab.

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluß von Dobutamin auf den postoperativen systemischen und gastrointestinalen Sauerstofftransport (122). Im Gegensatz zur Kontrollgruppe fiel in der Dobutamingruppe der pH_i -Wert nicht ab. Die Autoren vermuteten, daß Dobutamin die Gewebperfektion im Splanchnikusgebiet verbessern kann.

Diese Studien zeigen, daß es nach kardiochirurgischen Eingriffen häufig zu einer intramuralen Azidose der Magenschleimhaut kommt, die durch vasoaktive Substanzen beeinflusst werden kann.

1.2.5 Laktatstoffwechsel

In der Intensivmedizin wird bei kritisch kranken Patienten die Laktatkonzentration im Blut überwacht. Im allgemeinen und auch im Zusammenhang mit der Herzchirurgie wird ein Anstieg der Laktatkonzentration als Hinweis auf eine regionale Gewebhypoxie gewertet (5), da Laktat als Produkt der anaeroben Glykolyse entsteht. Der Abbau von Glukose in der Glykolyse führt zum Zwischenprodukt Pyruvat. Laktat steht mit Pyruvat im biochemischen Gleichgewicht (Laktat-Dehydrogenase-Reaktion). Diese reversible Reaktion führt zu einem Verhältnis zwischen Laktat und Pyruvat zugunsten von Laktat, das Laktat/Pyruvat-Verhältnis ist normalerweise $\leq 10:1$. Bei ausreichendem Sauerstoffangebot wird Pyruvat in den Mitochondrien im Krebszyklus weiter verstoffwechselt, als Endprodukte entstehen Kohlendioxid und Wasser.

Die Laktatsynthese steigt, wenn die Bildung von Pyruvat im Zytosol den Abbau durch die Mitochondrien übersteigt. Dies ist beispielsweise bei eingeschränkter mitochondrialer Funktion wegen vermindertem Sauerstoffangebot oder bei Erhöhung der Stoffwechselrate

unter starker körperlicher Belastung der Fall. Bei eingeschränkter Funktion der Mitochondrien unter Sauerstoffmangel wird die Bildung von energiereichem Adenosintriphosphat im Zytosol an die Bildung von Laktat aus Pyruvat gekoppelt, Folge ist eine Erhöhung des Laktat/Pyruvat-Verhältnisses. Diese Reaktionen sind allerdings im Vergleich mit der mitochondrialen Atmungskette relativ ineffektiv (43).

Ein Anstieg der Blutlaktatkonzentration ist nach kardiochirurgischen Eingriffen häufig zu beobachten und wurde als Hinweis für eine Minderdurchblutung des Gastrointestinaltraktes gewertet (57). Eine inverse Beziehung zwischen Laktatkonzentration und Sauerstoffangebot konnte nachgewiesen werden (96).

Bei Patienten mit schwerer Sepsis wurde die Messung der Laktatkonzentrationen als prognostischer Index verwendet. Kombinierte Messungen von arteriellem Laktat und pH_i stellten einen prädiktiven Wert für das Outcome der Patienten dar (37). In dieser klinischen Studie wurden im Verlauf von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation der pH_i und die arterielle Laktatkonzentration gemessen. Die Kombination von pH_i und arterieller Laktatkonzentration erreichte nach 24 Stunden eine Spezifität von 100% für die Mortalität, die Sensitivität lag bei 44%.

Sepsis kann auch mit einer Erhöhung der Blutlaktatkonzentration einhergehen, ohne daß eine Gewebehypoxie vorliegt. Bei Sepsis kommt es beispielsweise zu einer vermehrten Überführung der Pyruvatdehydrogenase in ein inaktives Isoenzym (124). Trotz ausreichendem Sauerstoffangebot fällt jetzt ebenfalls vermehrt Pyruvat an, was mit einem proportionalen Anstieg von Laktat einhergeht. Das Laktat/Pyruvat-Verhältnis bleibt unverändert. Ein normales Laktat-Pyruvat-Verhältnis spricht gegen eine mitochondriale Dysfunktion infolge Sauerstoffmangels, ein Laktat/Pyruvat-Verhältnis $>10:1$ weist darauf hin, daß das Sauerstoffangebot nicht den Stoffwechselbedürfnissen entspricht.

Die arterielle Laktatkonzentration hängt von der Laktatproduktions- und Laktatmetabolisierungsrate in den Geweben ab. Laktat wird im Skelettmuskel, dem Gehirn, dem Gastrointestinaltrakt, der Lunge und in den Erythrozyten produziert. Organe, die Laktat aufnehmen können, sind Darm, Niere, Leber und Herz (9, 118). Der Funktionszustand der Leber und der Leberblutfluß spielen eine bedeutsame Rolle. Bei

Verminderung des Sauerstoffantransportes zur Leber durch Hypoxämie oder Verminderung des Blutflusses zur Leber konnte die Laktatclearance im Tierversuch nicht mehr aufrechterhalten werden, wenn der lebervenöse pO_2 unter 24 mmHg fiel (114). Eine Abhängigkeit des Laktatmetabolismus vom Leberblutfluß wurde auch von Samsel et al. nachgewiesen (104). Bei hohen Blutflüssen extrahierte die Leber etwa 10% des angebotenen Laktates, bei Blutflußabnahme dagegen begann die Leber, Laktat zu produzieren.

Der Anstieg der Laktatkonzentration kann also Folge einer Minderperfusion, aber auch anderer pathophysiologischer Vorgänge sein, die nicht mit einem inadäquaten Sauerstoffangebot einhergehen.

1.2.6 Der intramurale pH-Wert der Magenschleimhaut (pH_i)

Dem Gastrointestinaltrakt wird bei der Entstehung eines Multiorganversagens eine besondere Bedeutung beigemessen. Dementsprechend wichtig ist die frühzeitige Erkennung einer gastrointestinalen Minderperfusion. Infolge einer Verminderung der Durchblutung der Magen- oder Darmschleimhaut kann es zu einer Gewebsazidose und damit zum Abfall des tonometrisch gemessenen pH_i -Wertes kommen.

Der pH_i wurde als prognostischer Index für das Outcome von kritisch kranken Patienten herangezogen. Bei Intensivpatienten mit niedrigen pH_i -Werten war die Mortalität im Vergleich zu Patienten mit normalen pH_i höher, Sepsis und Multiorganversagen traten bei intramuraler Azidose häufiger auf. Mit der Tonometrie konnte eine Spezifität von 80,6% für die Vorhersage des Outcomes erreicht werden (29). Der pH_i war im Vergleich mit anderen paraklinischen Daten, wie Herzindex, pH-Wert des Blutes, Blutdruck und Urinproduktion der sensitivste Prädiktor für Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen (32). Untersuchungen konnten zeigen, daß eine Therapie, die unter anderem auf die Optimierung des pH_i durch Verbesserung des systemischen Sauerstofftransportes oder Reduzierung des Sauerstoffverbrauches abzielt, das Outcome von Intensivpatienten verbessern kann (42).

In einer klinischen Studie wurde der pH_i -Wert als indirekter Parameter für die viscerale Perfusion im Zusammenhang mit der Herzchirurgie herangezogen. An der Herz-Lungen-Maschine wurden während Hypothermie maximale pH_i -Werte gemessen, minimale Werte fanden sich am Ende der Operation. Nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation fiel der pH_i weiter und erreichte seinen Tiefpunkt 5 Stunden später, danach folgte ein langsamer Anstieg (85).

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen dem pH_i der Magenwand und anderen Faktoren, wie lebervenöser Laktatkonzentration, dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO_2), arteriellem pH sowie der Sauerstoffsättigung im venösen Blut untersucht. Als Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen erwiesen sich der arterielle Blutdruck und der pH_i als brauchbar, wobei der pH_i dabei der spezifischere Wert war (58).

2. Herleitung der Aufgabenstellung

2.1 Allgemeines

Die Koronarbypassoperation ist zu der am häufigsten durchgeführten Herzoperation geworden. Neben den Fortschritten in Chirurgie und Kardiotechnik spielt die Optimierung der postoperativen intensivmedizinischen Betreuung eine entscheidende Rolle bei der Verbesserung des Outcomes der Patienten. Trotz der erzielten Fortschritte stellt das Auftreten eines SIRS nach kardiochirurgischen Eingriffen weiterhin eine Hauptursache für die perioperative Morbidität und Mortalität dar.

Da der Magen-Darm-Trakt bei der Entstehung schwerer lebensbedrohlicher Krankheitsbilder offenbar eine entscheidende Rolle spielt, kommt der Ergründung der pathophysiologischen Vorgänge im Splanchnikusgebiet unter der extrakorporalen Perfusion eine Schlüsselstellung zu.

Bisher lagen keine Untersuchungen der Leberperfusion und des intestinalen Sauerstofftransportes während des Herz-Lungen-Bypasses am Menschen unter Normothermie vor, da das übliche Vorgehen die Durchführung eines hypothermen Bypasses ist. Die Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation auf den Organismus können dabei prinzipiell nicht von den durch die Temperaturänderungen während Abkühlung, Hypothermie und Aufwärmphase hervorgerufenen Effekten unterschieden werden.

Unter normothermen Bedingungen ist es möglich, den isolierten Effekt des kardiopulmonalen Bypasses auf die intestinale Sauerstoffversorgung und den Laktatstoffwechsel zu untersuchen.

Mit den gewonnenen Erkenntnissen könnten Therapiestrategien erarbeitet werden, mit deren Hilfe die Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit der Chirurgie unter Herz-Lungen-Maschine gesenkt werden könnten.

2.2 Ziele der Untersuchung

Folgende Zusammenhänge sollten in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

1. Einfluß des normothermen kardiopulmonalen Bypasses auf den effektiven Leberblutfluß, den gastrointestinalen Sauerstofftransport und -verbrauch
2. Einfluß des normothermen kardiopulmonalen Bypasses auf die Laktatproduktion des Gastrointestinaltraktes
3. Einfluß des normothermen kardiopulmonalen Bypasses auf den intramuralen pH der Magenschleimhaut (pH_i)
4. Einfluß des normothermen kardiopulmonalen Bypasses auf die Indocyaningrün-Extraktionsfraktion der Leber

3. Methodik

3.1 Patientengut

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Charité befürwortet. Alle Patienten wurden ausführlich mit dem Ziel und den Methoden der Studie vertraut gemacht und eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme wurde eingeholt. Die Patienten wurden nach Sichtung der Krankenakten in Hinblick auf Ein- und Ausschlußkriterien nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt und bei Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Die Auswahl der Patienten erfolgte fortlaufend entsprechend des Operationsplanes.

3.1.1 Einschlusskriterien

- männliche Patienten
- Alter zwischen 35 und 70 Jahren
- elektive koronarchirurgische Bypass-Operation als Ersteingriff
- linksventrikuläre Auswurf fraktion $\geq 40\%$

3.1.2 Ausschlußkriterien

- Jodallergie
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Indocyaningrün (ICG)
- klinisch relevante Lungenerkrankung ($FEV_1 < 70\%$, $FVC < 70\%$)
- klinisch relevante Karotisstenosen
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 180 mmol/l)
- eingeschränkte Leberfunktion (ASAT $> 1,0$ mmol/l, ALAT $> 1,4$ mmol/l, Bilirubin > 40 μ mol/l, Quick $< 75\%$)
- gastrointestinale Erkrankungen und Zustand nach abdominalen Operationen
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium II nach Fontaine-Ratschow (Claudicatio intermittens) oder höher

- Alkoholismus
- psychiatrische Erkrankungen
- Notwendigkeit der Gabe von Katecholaminen perioperativ (außer vorübergehende Gabe von Dobutamin bis maximal 5 µg/kg/min) oder notwendiger Einsatz mechanischer Unterstützungsverfahren (z.B. intraaortale Ballonpumpe)

3.2 Spezielle Vorbereitung und Narkoseführung

Die gewohnte Dauermedikation der Patienten, insbesondere ACE-Hemmer und β -Blocker, wurde bis zum Morgen der Operation weiter verabreicht. Die Prämedikation erfolgte oral mit Flunitrazepam und intravenös mit 50 mg Ranitidin. Ranitidin wurde perioperativ alle sechs Stunden in einer Dosis von 50 mg verabreicht (4). Nach Anlage eines venösen und arteriellen Zuganges wurde die Anästhesie mit Etomidate, Pancuronium und Sufentanil eingeleitet und mittels einer kontinuierlichen Infusion von Propofol (2 mg/kg/h) und Sufentanil (1 µg/kg/h) aufrechterhalten (80).

Nach Intubation erfolgte die kontrollierte Beatmung mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch. Die Patienten wurden normoventiliert. Eine Tonometermagensonde (NGS CATHETER, Tonometrics Inc., Worcester, Massachusetts, USA) wurde nasal eingeführt und mit physiologischer Kochsalzlösung luftfrei gefüllt. Zusätzlich zu einem dreilumigen Pulmonalkatheter (rechte Vena jugularis interna) wurde ein 7,5-F-Thermodilutionskatheter (Opticath[®], Fa. Abbott, Wiesbaden, Deutschland) unter Durchleuchtungskontrolle ebenfalls über die rechte Vena jugularis interna in eine der Lebervenen eingeführt. Dabei wurde auch die Lage der Tonometermagensonde kontrolliert. Ein dreilumiger zentraler Venenkatheter wurde über die rechte Vena subclavia eingeführt. Die Messung der Körpertemperatur erfolgte über einen Blasenkatheeter.

3.3 Kardiopulmonaler Bypass

Der normotherme kardiopulmonale Bypass wurde nichtpulsatil mittels Zentrifugalpumpen (Lifestream, St. Jude Medical, Minnesota, USA) und Kapillarmembranoxygenatoren (D 703, Fa. Dideco, Milano, Italien und Quadrox D, Fa. Jostra, Hirrlingen, Deutschland) durchgeführt. Angestrebt wurden dabei ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) > 50 mmHg und ein Pumpenfluß > 2,4 l/min/m². Das Maschinenpriming erfolgte mit ca. 1500 ml Volumen. Das Primingvolumen setzte sich wie folgt zusammen: Vollelektrolytlösung 500 ml, Hydroxyethylstärke 10% 500 ml, Heparin 8000 IE, Aprotinin 50 000 IE/kg Körpergewicht (KG), Methylprednisolon 30 mg/kg KG (2). Die Myokardprotektion nach Aortenklammer erfolgte mittels kalter Kardioplegielösung nach Brettschneider.

Der Abgang vom Bypass erfolgte unter Vermeidung von Dopamin, da dies zu einer Steigerung der gastrointestinalen Durchblutung führt (DA₁-Rezeptoren). Postoperativ wurden die Patienten intubiert und beatmet auf die Intensivtherapiestation verlegt.

3.4 Meßprotokoll

Zu folgenden Zeitpunkten wurden die Probenentnahmen bzw. Messungen durchgeführt:

Präbypass	nach Narkoseeinleitung, und zwar jeweils 20 und 30 Minuten nach Beginn der ICG-Infusion
Bypass	nach Aortenklammer, und zwar jeweils 20 und 30 Minuten nach Beginn der ICG-Infusion
Postbypass	nach Ende des Bypasses, und zwar jeweils 20 und 30 Minuten nach Beginn der ICG-Infusion
ITS + 2 h	2 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation, und zwar jeweils 20 und 30 Minuten nach Beginn der ICG-Infusion
ITS + 7 h	7 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation, und zwar jeweils 20 und 30 Minuten nach Beginn der ICG-Infusion

Die zwei im Abstand von 10 Minuten bestimmten Werte wurden jeweils gemittelt und zur weiteren Berechnung herangezogen.

3.5 Parameter

Folgende Parameter wurden zu den Zeitpunkten des Meßprotokolls ermittelt:

- Körpertemperatur
- Hämodynamik
- Bluthämoglobinkonzentration
- arterielle, gemischtvenöse und lebervenöse Blutgase und Sauerstoffsättigung
- arterielle und lebervenöse Laktatkonzentrationen
- arterielle und lebervenöse ICG-Konzentrationen
- Kohlendioxidspannung in der Kochsalzlösung der Tonometersonde

Die Messungen erfolgten jeweils in hämodynamisch stabilen Phasen.

Berechnet wurden daraus:

- systemischer Sauerstofftransport und -verbrauch
- effektiver Leberblutfluß
- gastrointestinaler Sauerstofftransport und -verbrauch
- ICG-Extraktionsfraktion der Leber
- Laktatproduktion des Gastrointestinaltraktes
- intramuraler pH der Magenschleimhaut (pH_i)

Systemischer Sauerstofftransport und -verbrauch, effektiver Leberblutfluß, gastrointestinaler Sauerstofftransport und -verbrauch sowie die Laktatproduktion des Gastrointestinaltraktes wurden auf die Körperoberfläche der Patienten bezogen.

3.5.1 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich vesikal über einen Blasenkatheter (Fa. Mallinckrodt, St. Louis, USA) gemessen. Diese Art der Temperaturmessung stellt die Standardmethode in unserer Klinik dar.

3.5.2 Hämodynamik

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde über einen Katheter in der Arteria radialis gemessen. Die Messung des Herzzeitvolumens erfolgte über einen Pulmonalarterienkatheter nach der Thermodilutionsmethode (112). Die Injektattemperatur entsprach der Raumtemperatur. Drei Messungen wurden jeweils gemittelt. Während der Aortenklemmzeit wurde der Pumpenfluß der Herz-Lungen-Maschine anstelle der HZV-Bestimmung als hämodynamischer Parameter verwendet.

3.5.3 Bluthämoglobinkonzentration, Hämatokrit, arterielle, gemischtvenöse und lebervenöse Blutgase und Sauerstoffsättigung

Die Blutproben wurden streng anaerob aus den entsprechenden Kathetern entnommen und unmittelbar nach Entnahme analysiert (OSM 3 Hemoximeter, ABL 505 der Firma Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Die Konzentration der Hämoglobinderivate wird durch das Analysegerät gemessen, die Sauerstoffsättigung und der Hämatokrit werden vom Gerät berechnet. Das Meßprinzip beruht auf dem unterschiedlichen Absorptionsverhalten der Hämoglobinderivate bei sechs Wellenlängen (535, 560, 577, 622, 636 und 670 nm). Mit diesen Wellenlängen werden die Absorptionsmaxima der Hämoglobinderivate erfaßt, und die Sauerstoffsättigung wird wie folgt daraus berechnet:

$$\text{Sauerstoffsättigungsfraction HbO}_2\text{SAT} = \frac{c\text{HbO}_2}{c\text{RHb} + c\text{HbO}_2}$$

Dabei ist $c\text{HbO}_2$ die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins und $c\text{RHb}$ die Konzentration des reduzierten Hämoglobins. Die Sauerstoffsättigung in % erhält man durch Multiplikation mit 100. Der Hämatokrit wird durch Multiplikation der Hämoglobinkonzentration mit einer Konstanten extrapoliert.

Während der Aortenklemmzeit erfolgte die arterielle Blutentnahme nach dem Oxygenator der Herz-Lungen-Maschine und die gemischtvenöse Blutentnahme vor dem Oxygenator.

3.5.4 Systemischer Sauerstofftransport und -verbrauch

Zur Berechnung des systemischen Sauerstofftransportes ($DO_{2\text{ sys}}$) und des systemischen Sauerstoffverbrauches ($VO_{2\text{ sys}}$) wurden folgende Gleichungen verwendet:

Der systemische Sauerstofftransport wird aus dem Produkt des Herzzeitvolumens (CO) und dem arteriellen Sauerstoffgehalt (c_aO_2) berechnet.

$$DO_{2\text{ sys}} = CO \cdot c_aO_2$$

Zur Berechnung des Sauerstoffgehaltes werden die Hämoglobinkonzentration des Blutes (Hb), die Sauerstoffsättigung des Blutes (SO_2) und der Sauerstoffpartialdruck im Blut benötigt.

Ein Mol Hämoglobin mit dem Molekulargewicht 64450 enthält 4 Mol Häm mit einer Bindungskapazität von 4 Mol Sauerstoff (89,6 l), was einem Bindungskoeffizienten von $89600/64450 = 1,39$ ml O_2/g Hb entspricht. Bei der Berechnung des Sauerstoffgehaltes wurde in der vorliegenden Arbeit die Hüfnersche Zahl (1,34 ml O_2/g Hb) benutzt, da ein Teil des an Häm gebundenen Eisens in Form von Hämochromogen vorliegt (87). Die maximale Sauerstoffbindungskapazität ist das Produkt aus dem Hämoglobingehalt des Blutes und der Hüfnerschen Zahl. Multipliziert man diese Sauerstoffbindungskapazität mit der Sauerstoffsättigung SO_2 , so erhält man den Sauerstoffgehalt, der dem chemisch gebundenen O_2 entspricht.

$$\text{chemisch gebundener Sauerstoff} = Hb \cdot 1,34 \cdot SO_2$$

Da der Sauerstoff zu einem geringen Anteil auch physikalisch gelöst im Blut vorliegt, muß auch dieser Anteil in Betracht gezogen werden. Die Löslichkeit ist temperaturabhängig

(0,0031 ml O₂ / 100 ml Blut bei 37 °C) und wird vom Partialdruck des Sauerstoffes (pO₂) beeinflusst.

Der Sauerstoffgehalt (cO₂) berechnet sich aus der Summe von chemisch gebundenem und physikalisch gelöstem Sauerstoff:

$$cO_2 = Hb \cdot 1,34 \cdot SO_2 + 0,0031 \cdot pO_2$$

Der Sauerstoffverbrauch entspricht gemäß dem umgekehrten Fick-Prinzip der Differenz aus arteriellem und gemischtvenösem Sauerstoffgehalt (c_vO₂) multipliziert mit dem Herzzeitvolumen.

$$VO_{2\text{ sys}} = CO \cdot (c_aO_2 - c_vO_2)$$

3.5.5 Gastrointestinaler Sauerstofftransport und -verbrauch

Sauerstofftransport und Sauerstoffverbrauch erfolgen analog den Berechnungen für die systemischen Parameter.

Der Sauerstoffverbrauch entspricht der Differenz aus arteriellem und lebervenösem Sauerstoffgehalt, wobei hier der gesamte gastrointestinale Sauerstoffverbrauch in Betracht gezogen wird.

Für die Berechnungen wird davon ausgegangen, daß Leberblutfluß und gastrointestinaler Blutfluß identisch sind.

Der gastrointestinale Sauerstofftransport (DO_{2 GIT}) stellt analog den Berechnungen für den gesamten Organismus das Produkt von Leberblutfluß (HBF) und arteriellem Sauerstoffgehalt dar:

$$DO_{2\text{ GIT}} = HBF \cdot c_aO_2$$

Der gastrointestinale Sauerstoffverbrauch ($V_{O_2 \text{ GIT}}$) berechnet sich aus dem Produkt von Leberblutfluß und der Differenz von arteriellem und lebervenösem Sauerstoffgehalt ($c_{IV}O_2$):

$$VO_{2 \text{ GIT}} = \text{HBF} \cdot (c_aO_2 - c_{IV}O_2)$$

3.5.6 Arterielle und lebervenöse ICG-Konzentrationen

Vor, während und nach extrakorporaler Zirkulation wurde den Patienten ICG (ICG-PULSION, PULSION Medical Systems, München) infundiert. Zu Beginn wurde ein Bolus von 12 mg verabreicht und anschließend erfolgte eine Infusion mit einer Dosisrate von 1 mg/min in einer Konzentration von 1 mg/ml mittels einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten. Dazu wurde eine geeichte Spritzenpumpe der Fa. IVAC, San Diego, USA benutzt.

Der Farbstoff wurde vor Licht geschützt (Aluminiumfolie, lichtundurchlässige Spritzen und Leitungen). Nach einer Äquilibrationszeit von 20 Minuten wurden zweimal im Abstand von 10 Minuten gleichzeitig lebervenös, arteriell und gemischtvenös heparinisierte Blutproben zur Blutgas- und Laktatanalyse sowie zur Bestimmung der ICG-Konzentration entnommen (120). Während des kardiopulmonalen Bypasses erfolgten die Abnahmen lebervenös sowie vom arteriellen und venösen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine.

Die Bestimmung der ICG-Konzentration erfolgte am Untersuchungstag spätestens nach der letzten Blutabnahme.

Es wurden konfektionierte Entnahmeröhrchen (Li-Heparin Monovette 5 ml) zur Blutabnahme verwendet. Die Proben wurden 10 Minuten bei 4000 g zentrifugiert, der Überstand wurde in Einmalküvetten der Fa. Saarlstedt (Schichtdicke $d = 1 \text{ cm}$) abpipettiert.

Zur Analyse wurde ein Shimadzu UV 2101 PC Spectrophotometer (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) verwendet. Die Proben wurden mit einem Temperature Controlled Cell Holder TCC 260 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) auf einer Temperatur von 25°C gehalten.

Das Absorptionsmaximum für ICG im Serum oder Plasma liegt bei 800 nm. In den Blutproben, die nach der Bypassphase entnommen wurden, trat oft eine geringfügige Hämolyse auf, die für die Messung jedoch nicht von Bedeutung war, da Hämoglobin im Bereich von 800 nm keine relevante Extinktion verursacht. Auch der isosbestische Punkt liegt bei 800 nm, oxidiertes und reduziertes Hämoglobin haben hier die gleiche Extinktion.

Makroskopisch waren in den Proben oft Trübungen zu erkennen, die in den Leerproben eine nicht unwesentliche Zunahme der Extinktion bewirkten. Deshalb wurde die Extinktion von allen Proben sowohl bei 800 nm (E_{800}) als auch bei 900 nm (E_{900}) bestimmt. Indocyaningrün zeigt bei 900 nm keine Schwächung des durchtretenden Lichtes mehr. Die Extinktion wird hier allein durch die bei der ICG-Bestimmung zu eliminierende Trübung verursacht. Zwischen der durch Trübung verursachten Extinktion bei 800 und 900 nm besteht folgender Zusammenhang (84):

$$-\log E_{800} = 0,9101 \cdot (-\log E_{900}) - 0,033$$

Somit kann also durch die zweite Messung der Trübungsfehler bei 800 nm eliminiert werden.

Die Messung erfolgte mit einer Spaltbreite von 2µm. Berechnet wurde die Indocyaningrün-Konzentration nach folgender Formel (84):

$$c = E_{800} \cdot 4,15 \mu\text{g/ml}$$

Hierbei wurde E_{800} bereits für die Trübung korrigiert. Die Zahl 4,15 stellt einen Standardkonversionsfaktor dar, der durch eigene Verdünnungsreihen überprüft wurde.

3.5.7 Effektiver Leberblutfluß

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bestimmung des effektiven Leberblutflusses mittels der kontinuierlichen Indocyaningrün-Clearance-Methode.

1945 wurde eine Methode zur indirekten Messung des Blutflusses in der Leber nach dem Fick-Prinzip beschrieben (14). Als Testsubstanz wurde Bromsulphthalein (BSP) verwendet.

Zur Berechnung des Blutflusses in einem Organ müssen die Konzentrationen einer Testsubstanz vor und nach dem Organ bekannt sein. Weiterhin muß bekannt sein, welche Menge der Testsubstanz pro Zeiteinheit von dem Organ aus dem Blutfluß extrahiert wird.

Die Berechnung ist nach folgender Gleichung möglich:

$$\text{Fluß} = \frac{\text{Extraktionsrate}}{\text{Eingangskonzentration} - \text{Ausflußkonzentration}}$$

Weiter wird vorausgesetzt, daß die Testsubstanz nur in dem jeweiligen Organ aus dem Blut extrahiert wird. Infundiert man die Testsubstanz so lange intravenös, bis sich die Konzentration im venösen Blut nicht mehr ändert, besteht ein Steady state, das heißt, die Infusionsrate entspricht jetzt genau der Extraktionsrate, die damit auch bekannt ist.

Bezogen auf die Leber entspricht die Eingangskonzentration der Pfortaderkonzentration und aufgrund der fehlenden extrahepatischen Elimination auch der arteriellen Konzentration. Die Ausflußkonzentration ist die lebervenöse Konzentration. Dementsprechend werden für die Gewinnung der Blutproben arterielle und lebervenöse Katheter benötigt. Mit den jetzt bekannten Werten läßt sich der Plasmafluß (ICG löst sich im Plasma und wird auch im Plasma bestimmt) in der Leber nach folgender Formel berechnen:

$$\text{HPF} = \frac{I}{c_a - c_{lv}}$$

Dabei ist HPF der Plasmafluß in der Leber, I die Infusionsrate, c_a die arterielle ICG-Konzentration (Arteria radialis) und c_{lv} die lebervenöse ICG-Konzentration.

Aus dem Leberplasmafluß läßt sich über den Hämatokrit (HK) der Leberblutfluß (HBF) berechnen:

$$\text{HBF} = \frac{\text{HPF}}{1 - \text{HK}}$$

Die Methode der Bestimmung des Leberblutflusses und der Leberfunktion unter Verwendung von Indocyaningrün wurde 1961 beschrieben (17).

Der Farbstoff Indocyaningrün wird nach Injektion rasch und vollständig an Plasmaproteine gebunden. ICG wird von den Hepatozyten durch die sinusoidale Leberzellmembran aufgenommen. Für diesen carriervermittelten Transport existieren Bindungsstellen für ICG an der Zellmembran. Auch eine Diffusion durch die Zellmembran mit folgender Bindung an intrazelluläre Akzeptorproteine kann nicht ausgeschlossen werden (92). ICG wird in der Leberzelle gespeichert und dann unverändert in die Galle sezerniert.

3.5.8 ICG-Extraktionsfraktion der Leber

Die Extraktionsfraktion der Leber ist ein Parameter für die Leberfunktion und bezeichnet den Anteil des Farbstoffes, der beim Durchfluß durch die Leber von dem Organ extrahiert und in die Galle ausgeschieden wird. Berechnet wird sie nach folgender Gleichung:

$$\text{Extraktionsfraktion} = \frac{c_a - c_{lv}}{c_a}$$

Dabei sind c_a und c_{lv} wiederum die arteriellen bzw. lebervenösen ICG-Konzentrationen.

In Studien konnte gezeigt werden, daß die Extraktionsfraktion bei gesunden Probanden etwa 0,61 beträgt und damit signifikant höher ist als bei leberkranken Patienten mit einer durchschnittlichen Extraktionsfraktion von 0,34. (110). Uusaro und Mitarbeiter fanden in einer klinischen Studie auf der Intensivtherapiestation, in der eine Kontrollgruppe mit Patienten nach Koronarbypass, mit ARDS, Pankreatitis oder Sepsis verglichen wurde, Extraktionsraten zwischen 54 und 79% (120). Insgesamt lag die ICG-Extraktion bei $73 \pm 1\%$, bei Patienten nach Koronarbypass war sie am höchsten. Bei schweren Leberfunktionsstörungen wurde im Tierversuch ein Abfall der Extraktionsfraktion bis 0,1 gezeigt (40), gleich niedrige Werte ergaben sich auch in klinischen Studien (110). Die

exkretorische Leberfunktion wurde auch bei Patienten im septischen Schock untersucht (100). Hier fand sich eine Extraktionsfraktion von 0,49 bei den septischen Patienten im Vergleich zu 0,78 bei Patienten ohne Sepsis.

3.5.9 Intramuraler pH der Magenschleimhaut (pH_i)

Die Tonometrie wurde erstmals 1959 von Boda und Muranyi angewendet (10).

Grundlage der Anwendung zur Bestimmung des pH_i ist ein CO₂-Äquilibrium zwischen Mukosa und Inhalt des Tonometerballons. Unter der Annahme, daß die arterielle Bikarbonatkonzentration und die Bikarbonatkonzentration in der Mukosa gleich sind, kann mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung der pH_i der Magenschleimhaut berechnet werden (32).

Nach Platzierung des Ballontonometers im Magenlumen wird dessen distaler Ballon luftfrei mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Nach einer ausreichenden Äquilibrierungszeit gleicht sich der pCO₂ im Ballon mit dem pCO₂ der intraluminalen Flüssigkeit aus. Diese steht wiederum im Gleichgewicht mit dem pCO₂ der Mukosa. In der aus dem Ballon entnommenen Probe wird die Kohlensäurespannung gemessen. Benutzt wurde dazu ein Blutgasanalysegerät (ABL 505, Fa. Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Der pH_i kann nun unter Verwendung der simultan bestimmten arteriellen Bikarbonatkonzentration berechnet werden. Der ermittelte pCO₂ wurde dazu entsprechend der Äquilibrierungszeit mittels eines von der Firma gelieferten Rechenschiebers korrigiert.

Der direkt mittels Mikroelektroden gemessene pH der Magenschleimhaut korreliert eng mit den durch die Tonometrie bestimmten Werten (4).

Zur Berechnung des pH_i wurde folgende Gleichung benutzt:

$$\text{pH}_i = 6,1 + \frac{\log \text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2 \cdot \alpha}$$

Dabei ist α der Löslichkeitsquotient von CO_2 im Plasma ($\alpha = 0,03$).

Der Normalwert für den pH_i liegt bei $7,39 \pm 0,03$, das 95% Konfidenzintervall reicht von 7,32 bis 7,44 (47).

Änderungen in der Sauerstoffversorgung der Magenmukosa korrelieren mit einer Änderung des pH-Wertes der Magenschleimhaut und können durch Bestimmung des pH_i abgeschätzt werden (41).

Bei niedrigem pH im Magenlumen können hohe CO_2 -Konzentrationen im Magensaft vorliegen. CO_2 kann einerseits aus dem Gewebe oder Blut in das Magenlumen gelangen oder andererseits durch die Reaktion von Magensäure mit sezerniertem Bikarbonat zu CO_2 (Säurepufferung) entstehen. Durch H_2 -Blocker kann letzteres verhindert werden (47). Alle Studienpatienten erhielten zu diesem Zweck Ranitidin.

3.5.10 Arterielle, gemischtvenöse und lebervenöse Laktatkonzentrationen

Zur Bestimmung der Laktatkonzentrationen im Blut wurde ein YSI 2300 STAT PLUS Glukose- und Laktatanalysator der Firma Yellow Springs Instrument Inc., Yellow Springs, Ohio, USA, verwendet. Das Gerät ist mit einem Meßfühler ausgerüstet, der in einer Sonde eine Dreischichtmembran enthält. Die mittlere Schicht enthält immobilisierte L-Laktatoxidase. Bei der Reaktion des durch eine Membran diffundierten Substrates mit der Oxidase entsteht Wasserstoffperoxid, welches wiederum an einer Platinelektrode oxidiert wird. An der Elektrode freigesetzte Elektronen erzeugen einen Sondenstrom, der bei entstehendem Gleichgewicht der Wasserstoffperoxidkonzentration und damit der Laktatkonzentration proportional ist.

Die Blutproben wurden streng anaerob abgenommen und direkt nach Entnahme wurde die Laktatkonzentration bestimmt. Die mögliche maximale Abweichung des Meßergebnisses beträgt $\pm 2\%$. Das Gerät führt eine automatische Kalibrierung durch.

3.5.11 Gastrointestinale Laktatproduktion

Die Laktatproduktion des Gastrointestinaltraktes kann aus dem Leberblutfluß und der arteriellen und lebervenösen Laktatkonzentration berechnet werden:

$$\text{Prod}_{\text{Laktat GIT}} = \text{HBF} \cdot (c_{\text{Laktat lv}} - c_{\text{Laktat a}})$$

Die Laktatproduktion oder Laktataufnahme des Gastrointestinaltraktes einschließlich der Leber stellt ein Maß für die Stoffwechselleistung der Leber und den Leberblutfluß dar. Bei Abfall der Leberfunktion oder des Leberblutflusses kommt es zu einem Abfall der Laktatclearance in der Leber und bei weiterem Abfall beginnt die Leber, Laktat zu produzieren (104). Allerdings kann die Leber in bezug auf die Laktatproduktion nicht isoliert betrachtet werden, da sich eine eventuelle Laktatproduktion oder Aufnahme im Darm in der vorliegenden Arbeit dem Nachweis entzieht. Im Tierversuch konnte beispielsweise eine Laktataufnahme durch den Darm beobachtet werden. (9). Man kann also nur von der gastrointestinalen Laktatproduktion sprechen. Dabei wird davon ausgegangen, daß gastrointestinaler Blutfluß und Leberblutfluß einander entsprechen.

Um den Anteil des Laktatflusses aus dem Gastrointestinaltrakt (gastrointestinaler Laktat-Efflux = lebervenöse Laktatkonzentration multipliziert mit dem effektiven Leberblutfluß) am systemischen Laktatfluß (systemischer Laktatflux = gemischtvenöse Laktatkonzentration multipliziert mit dem Herzminutenvolumen) zu bestimmen, wurde das Verhältnis aus gastrointestinalem Laktat-Efflux und systemischem Laktatflux bestimmt. Ein Ansteigen dieses Verhältnisses würde erklären, daß ein Ansteigen der gemischtvenösen Laktatkonzentration teilweise durch eine Laktatproduktion des Gastrointestinaltraktes (inklusive der Leber) bedingt ist.

3.6 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden sind bei Sachs zusammengefaßt (102).

Die erhobenen Parameter für jeden Meßzeitpunkt wurden mittels deskriptiver statistischer Verfahren untersucht und in der vorliegenden Arbeit als Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben.

Um Unterschiede der Meßwerte verschiedener Meßzeitpunkte herauszuarbeiten, wurde zunächst der Friedman-Test als verteilungsfreies Verfahren zum Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben benutzt. Ein verteilungsfreies Verfahren wurde aufgrund der relativ kleinen Fallzahl gewählt.

Bei vorliegender Signifikanz erfolgte dann der Vergleich der Ausgangsdaten vor dem Bypass mit den Daten der folgenden Zeitpunkte unter Verwendung des Wilcoxon-Tests für paarige Stichproben.

Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert, da bei multipler Anwendung des Wilcoxon-Tests die gleiche Hypothese k mal überprüft wird. Bei jedem einzelnen Test muß daher die Irrtumswahrscheinlichkeit α kleiner gewählt werden, um zu gewährleisten, daß die globale Irrtumswahrscheinlichkeit gleich bleibt. Bei k Tests wird jeder einzelne Test zur Fehlerwahrscheinlichkeit α/k getestet.

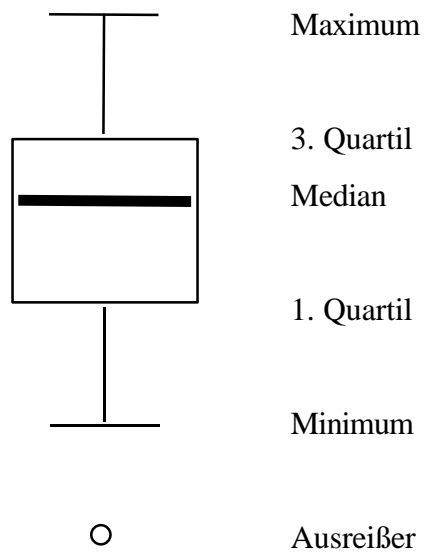
Als Signifikanzniveau wurde ein $p < 0,05$ festgelegt. Signifikante Unterschiede wurden in den Tabellen und Abbildungen mit einem Stern (*) gekennzeichnet.

Zur Datenauswertung und statistischen Analyse wurde das Softwarepaket "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) verwendet.

3.6.1 Graphische Darstellungen

Zur graphischen Darstellung bestimmter Sachverhalte wurden Kistendiagramme (Boxplots) verwendet.

Mittels des Boxplots werden folgende Maßzahlen dargestellt:



4. Ergebnisse

4.1 Allgemeines

16 Patienten wurden zunächst in die Studie aufgenommen. Vier dieser Patienten wurden im weiteren Verlauf der Untersuchung aus folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen:

- Unmöglichkeit der Katheterisierung der Lebervene
- Dislokation des Lebervenenkatheters in die untere Hohlvene
- Verschuß des Lebervenenkatheters
- postoperative Nachblutung, die eine Rethorakotomie erforderlich machte

Die in der Studie verbliebenen 12 Patienten hatten einen unkomplizierten perioperativen Verlauf und konnten innerhalb der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation extubiert und am nächsten Tag auf die herzchirurgische Normalstation verlegt werden. Auch der weitere Krankenhausaufenthalt war unauffällig.

4.2 Patienten

In Tabelle 1 sind demographische Daten der 12 in der Studie verbliebenen Patienten aufgelistet.

Tabelle 1

Patient Nr.	Alter Jahre	EF %	Bypasszeit min	Aortenklemmzeit min	Anzahl Bypässe
1	61	74	74	54	2
2	67	48	93	63	3
3	56	74	48	33	2
4	61	61	61	36	3
5	70	73	81	63	2
6	55	47	70	46	3
7	37	68	89	56	3
8	59	46	103	76	3
9	52	76	87	53	3
10	57	68	66	34	2
11	65	47	85	49	3
12	66	70	69	51	2
Mean	59	63	77	51	2,6
SD	± 8	± 12	± 15	± 12	± 0,5

Mean Mittelwert

SD Standardabweichung

Bei drei Patienten wurde nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine bzw. unmittelbar postoperativ auf der Intensivtherapiestation vorübergehend Dobutamin in einer Dosis zwischen 1,5 und 5 µg/kg/min zur Kreislaufunterstützung appliziert.

4.3 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur der Patienten betrug im Mittel $36,2 \pm 0,6$ °C vor dem Bypass. Während und nach der extrakorporalen Zirkulation kam es zu keiner signifikanten Temperaturänderung. 2 bzw. 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation stieg die Temperatur signifikant auf $37,1 \pm 0,5$ °C und $37,3 \pm 0,5$ °C an.

4.4 Hämodynamik und systemischer Sauerstofftransport

In Tabelle 2 sind neben hämodynamischen Daten systemische Sauerstofftransportparameter dargestellt.

Tabelle 2

	Präbypass	Bypass	Postbypass	ITS + 2	ITS + 7
CI [l/min/m ²]	$2,05 \pm 0,66$	$2,85 \pm 0,32^*$	$3,06 \pm 0,68^*$	$3,20 \pm 0,73^*$	$3,26 \pm 0,81^*$
MAP [mm Hg]	$74,4 \pm 8,9$	$61,8 \pm 10,3^*$	$71,9 \pm 4,7$	$84,7 \pm 11,8$	$84,8 \pm 10,2$
Hb [g/dl]	$12,0 \pm 1,6$	$8,9 \pm 1,3^*$	$10,2 \pm 1,1$	$11,7 \pm 1,4$	$11,9 \pm 1,4$
SvO ₂ [%]	$71,9 \pm 4,9$	$78,0 \pm 4,9$	$74,0 \pm 5,9$	$73,1 \pm 7,0$	$70,0 \pm 4,8$
DO _{2 sys} [ml/min/m ²]	348 ± 134	360 ± 52	425 ± 131	$513 \pm 163^*$	$528 \pm 162^*$
VO _{2 sys} [ml/min/m ²]	97 ± 25	90 ± 12	113 ± 24	138 ± 27	$153 \pm 29^*$

CI Herzindex

SvO₂ gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

MAP mittlerer arterieller Blutdruck

DO_{2 sys} systemischer Sauerstofftransportindex

Hb Hämoglobinkonzentration

VO_{2 sys} systemischer Sauerstoffverbrauchsindex

Trotz des Hämoglobinabfalles infolge Hämodilution nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation kam es zu keinem Abfall des systemischen Sauerstoffangebotes. Der

verminderte arterielle Sauerstoffgehalt wurde durch eine entsprechende Erhöhung des Pumpenflusses auf $2,8 \text{ l/min/m}^2$ kompensiert. Als Richtwert wird im allgemeinen ein Pumpenfluß von $2,4 \text{ l/min/m}^2$ angestrebt. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung blieb über den Beobachtungszeitraum unverändert.

Der mittlere arterielle Blutdruck fiel mit Beginn des Herz-Lungen-Bypasses um etwa 18% ab und blieb im weiteren Verlauf gegenüber dem Ausgangswert vor Bypass unverändert.

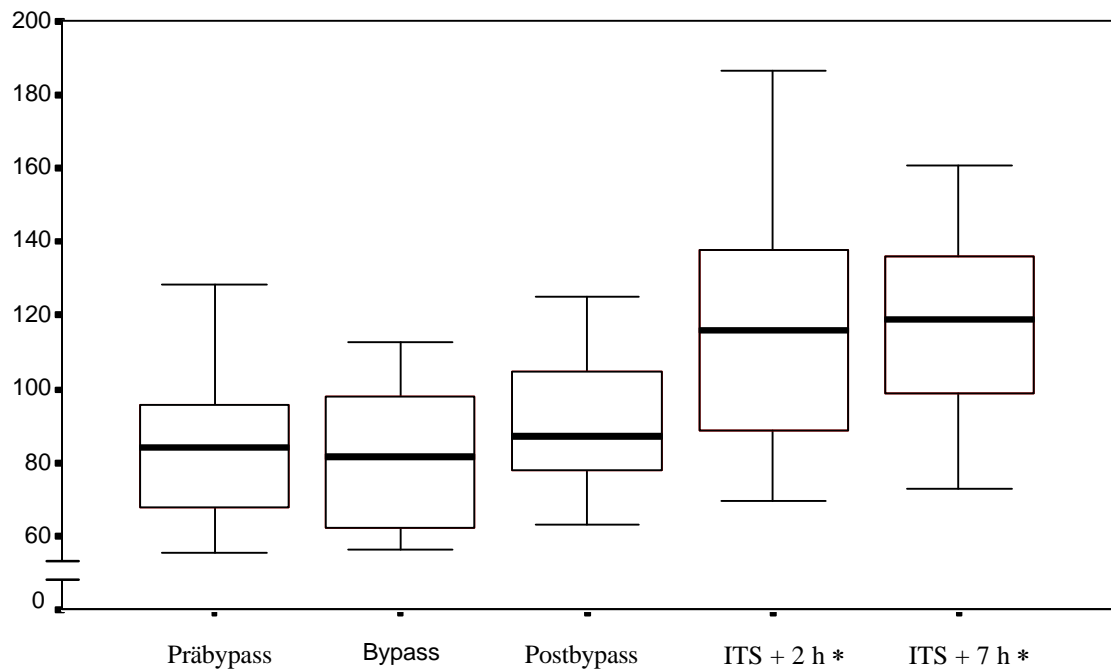
Der Anstieg des systemischen Sauerstofftransportes 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation entspricht einer Erhöhung um 51% gegenüber der Baselinemessung vor Bypassbeginn. Der systemische Sauerstoffverbrauch 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation ist im Vergleich zur Messung vor dem Bypass um 57% angestiegen.

4.5 Gastrointestinaler Sauerstofftransport

In Abbildung 1 ist der gastrointestinale Sauerstofftransport dargestellt.

Abbildung 1

Gastrointestinaler Sauerstofftransportindex
(ml/min/m²)



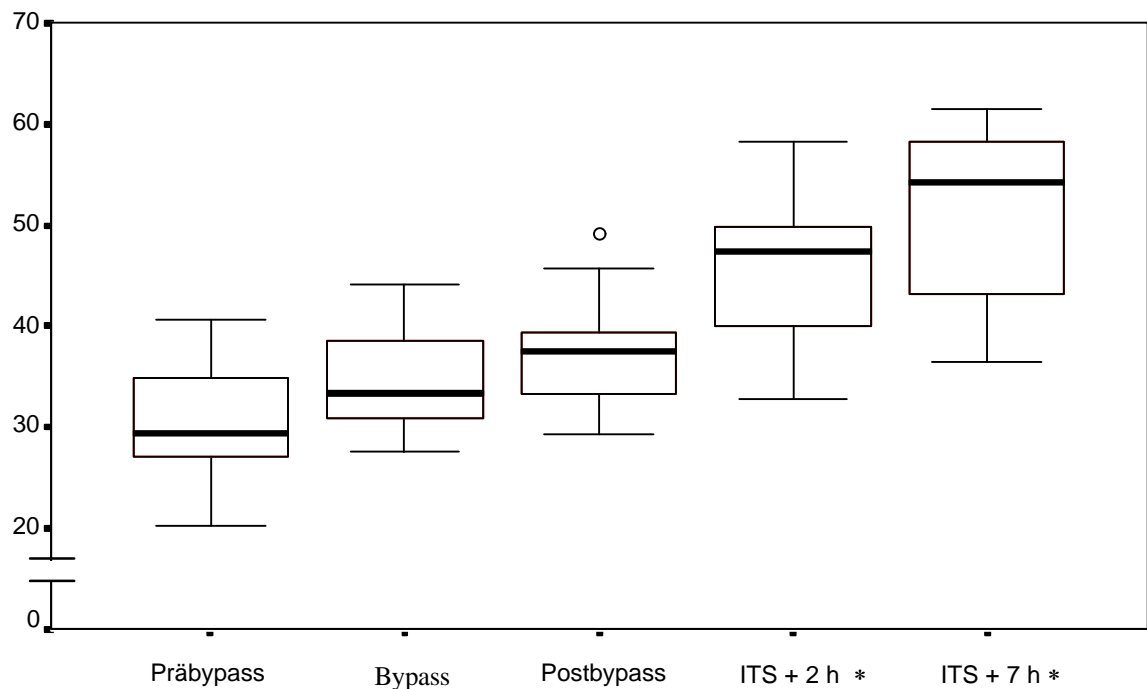
Der gastrointestinale Sauerstofftransport blieb vor, während und nach dem Herz-Lungen-Bypass konstant und stieg erst auf der Intensivtherapiestation signifikant an. Der Ausgangswert vor Bypassbeginn lag bei 85 ± 21 ml/min/m², 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensiv-therapiestation stieg der Sauerstofftransport auf 118 ± 25 ml/min/m² an.

4.6 Gastrointestinaler Sauerstoffverbrauch

In Abbildung 2 ist der Sauerstoffverbrauch des Gastrointestinaltraktes dargestellt.

Abbildung 2

Sauerstoffverbrauchsindex des Gastrointestinaltraktes
(ml/min/m²)



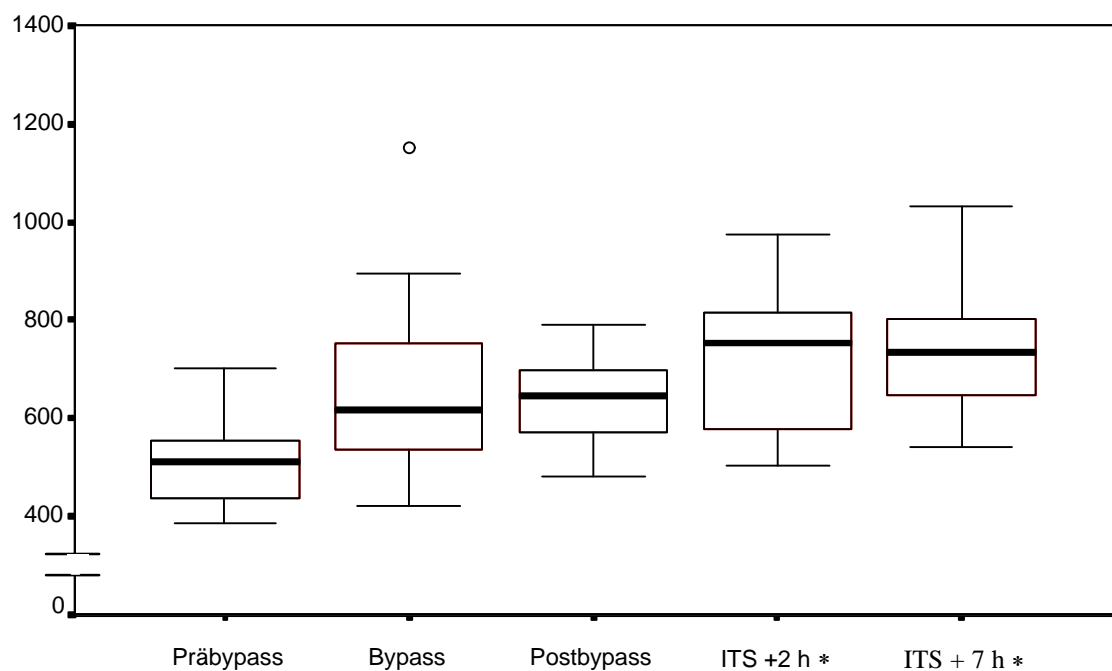
Der gastrointestinale Sauerstoffverbrauch blieb bis zur Messung nach Bypassende konstant. Er stieg von einem Ausgangswert von 31 ± 6 ml/min/m² vor Bypassbeginn signifikant auf 45 ± 8 ml/min/m² 2 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation bzw. auf 51 ± 9 ml/min/m² 7 Stunden nach Aufnahme an.

4.7 Effektiver Leberblutfluß

Abbildung 3 zeigt den effektiven Leberblutfluß.

Abbildung 3

Leberblutflußindex
(ml/min/m²)



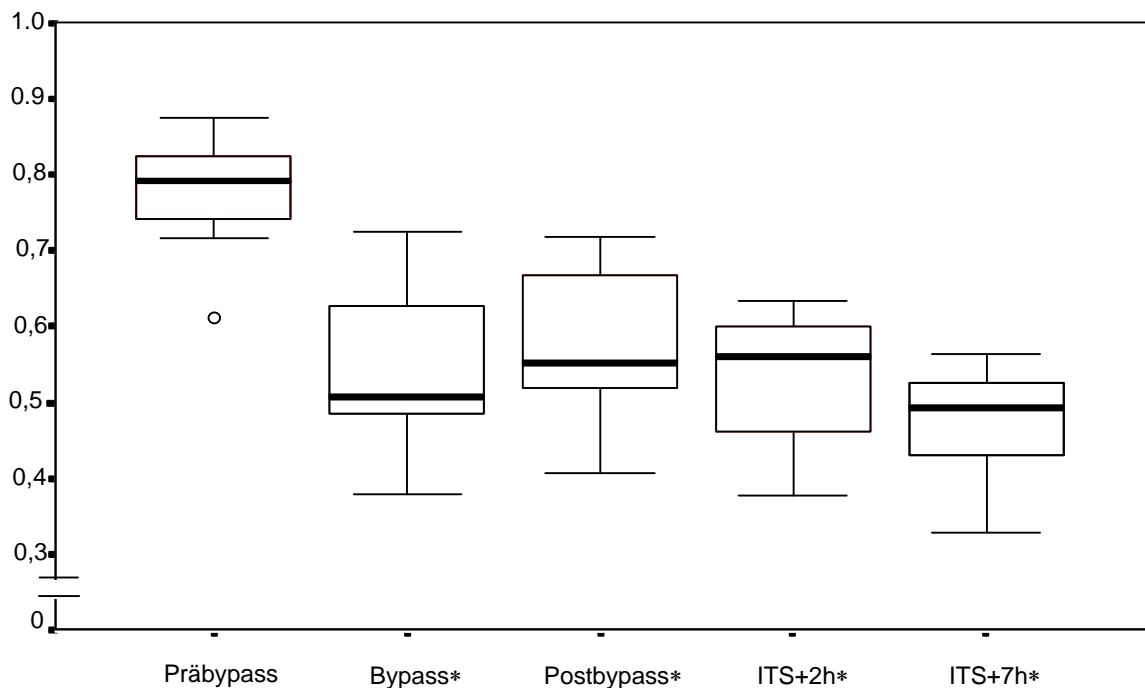
Zwei bzw. 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation kam es zu einem Anstieg des effektiven Leberblutflusses. Der Baselinewert betrug 510 ± 86 ml/min/m². Zum Zeitpunkt ITS + 2h erhöhte sich der effektive Leberblutfluß auf 724 ± 146 ml/min/m², für den Zeitpunkt ITS + 7h wurden 739 ± 141 ml/min/m² ermittelt.

4.8 ICG-Extraktionsfraktion der Leber

In Abbildung 3 ist die ICG-Extraktionsfraktion der Leber dargestellt.

Abbildung 3

ICG-Extraktionsfraktion



Mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation kam es zu einem deutlichen Abfall der ICG-Extraktionsfraktion auf $0,54 \pm 0,11$ gegenüber dem Ausgangswert von $0,78 \pm 0,08$. Auch zu den folgenden Meßzeitpunkten blieb die ICG-Extraktionsfraktion gegenüber dem Präbypasswert signifikant erniedrigt.

4.9 pH_i-Werte und Laktatkonzentrationen

In Tabelle 3 sind die pH_i-Werte und die Laktatkonzentrationen dargestellt.

Tabelle 3

		Präbypass	Bypass	Postbypass	ITS + 2h	ITS + 7h
pH _i		7,36 ± 0,05	7,33 ± 0,07	7,32 ± 0,07	7,32 ± 0,06	7,28 ± 0,05*
Laktat _{art}	[mmol/l]	0,47 ± 0,14	0,68 ± 0,20*	0,93 ± 0,25*	1,04 ± 0,44*	1,95 ± 1,06*
Laktat _{gv}	[mmol/l]	0,48 ± 0,14	0,69 ± 0,20*	0,90 ± 0,24*	1,03 ± 0,45*	1,96 ± 1,14*
Laktat _{lv}	[mmol/l]	0,29 ± 0,20	0,39 ± 0,18	0,55 ± 0,28*	0,67 ± 0,34*	1,41 ± 0,95*

Laktat_{art} arterielle Laktatkonzentration

Laktat_{gv} gemischtvenöse Laktatkonzentration

Laktat_{lv} lebervenöse Laktatkonzentration

Die lebervenösen Laktatkonzentrationen lagen bei allen Patienten zu jedem Zeitpunkt unter den gemischtvenösen Werten.

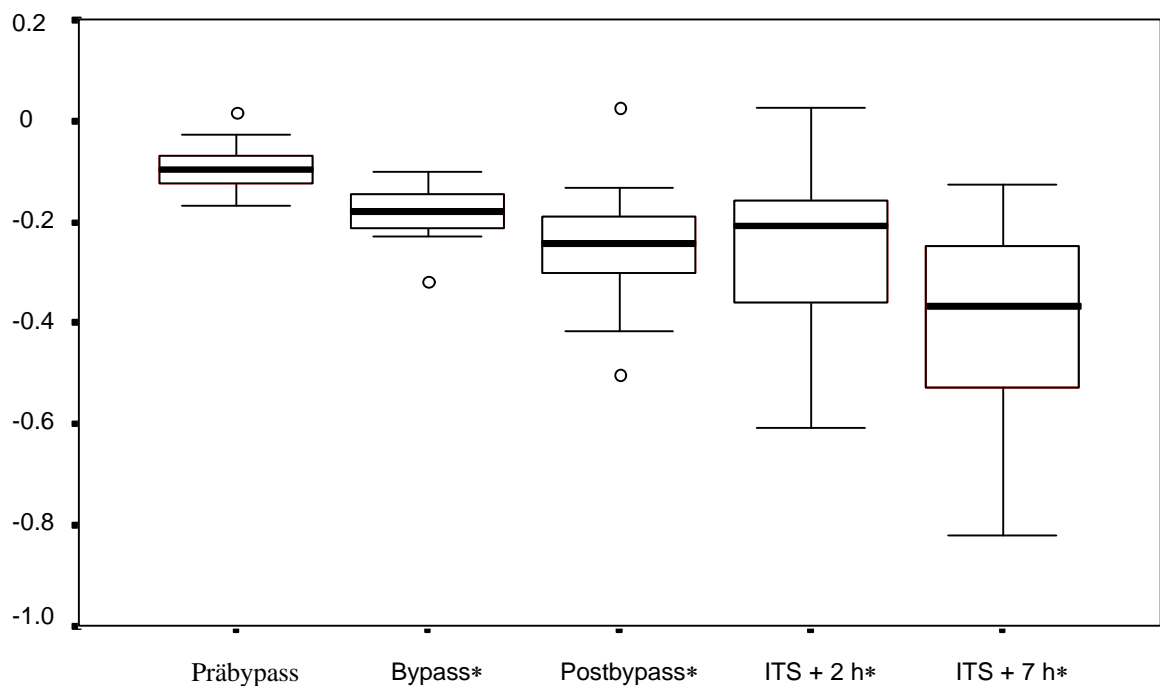
7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation kam es zu einem signifikanten Abfall des pH_i auf 7,28 ± 0,05 gegenüber einem Ausgangswert von 7,36 ± 0,05 vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation.

4.10 Laktatproduktion des Gastrointestinaltraktes

In Abbildung 4 ist die Laktatproduktion des Gastrointestinaltraktes dargestellt.

Abbildung 4

Laktatproduktion des Gastrointestinaltraktes (Index)
(mmol/min/m²)



Negative Werte repräsentieren eine effektive Laktataufnahme des Gastrointestinaltraktes inklusive der Leber. Zu jedem Zeitpunkt wurde vom Gastrointestinaltrakt mehr Laktat aufgenommen als produziert. Die effektive Laktataufnahme lag vor Bypassbeginn bei $0,09 \pm 0,05$ mmol/min/m² und stieg am Bypass auf $0,18 \pm 0,06$ mmol/min/m². Ein Maximum für die effektive Laktataufnahme des Gastrointestinaltraktes wurde 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation mit $0,40 \pm 0,21$ mmol/min/m² erreicht. Das Verhältnis zwischen gastrointestinalem Laktat-Efflux und systemischem Laktatflux betrug $0,14 \pm 0,05$. Das bedeutet, daß 14% des gemischtvenösen Laktates aus dem Gastrointestinaltrakt stammen. Dieses Verhältnis änderte sich im Untersuchungszeitraum nicht signifikant.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Körpertemperatur

Grundgedanke bei der Bestimmung der Körperkerntemperatur ist die möglichst genaue Repräsentation der Temperatur in der Nähe des Hypothalamus, dem physiologischen Zentrum der Temperaturregulation. Wegen der möglichen hohen intraoperativen Temperaturgradienten von zentral (Tympanon, Nasopharynx, Ösophagus, Rektum, Harnblase) nach peripher (Axilla, großer Zeh, Stirn, andere Hautstellen) wird die Körpertemperatur möglichst zentral gemessen (21).

Neben der Messung der Harnblasentemperatur wird bei kardiochirurgischen Patienten die Temperatur am Trommelfell, in der Arteria pulmonalis, in der Speiseröhre und im Rektum bestimmt.

Da die Membrana tympani im Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna liegt, entspricht die Temperatur am Trommelfell der Temperatur des Gehirns. Bei der Platzierung einer Temperatursonde besteht jedoch die Gefahr einer Trommelfellperforation (127). Dieses Risiko wird durch Infrarotthermometer deutlich verringert, das Meßverfahren erlaubt aber nur intermittierende Messungen.

Die Temperatur im Oesophagus variiert in Abhängigkeit von der Meßstelle (52) und wird neben der Bluttemperatur im Herzen auch durch Eröffnung des Thorax und durch die reduzierte Lungendurchblutung während der extrakorporalen Zirkulation beeinflusst.

Der rektale Temperaturmeßwert kann durch wärmeproduzierende Bakterien im Stuhl, zurückfließendes kaltes Blut aus den Beinen oder thermische Isolation durch den Stuhl verfälscht werden (111). Auch hier besteht die Möglichkeit einer Verletzung in Form einer Perforation des Rektums.

Eine Messung der Bluttemperatur mittels des eingeführten Pulmonalkatheters ist möglich und wird auch in der klinischen Routine durchgeführt, kann aber während des

kardiopulmonalen Bypasses wegen der Ausschaltung der Lunge aus dem Blutstrom und der Eröffnung des Thorax keine verlässlichen Werte liefern.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Körpertemperatur kontinuierlich mittels eines Thermistors, der sich an der Spitze des Blasenkatheters befindet, überwacht. Im Vergleich mit den anderen Methoden scheint die Messung der Blasentemperatur eine genaue, praktikable und sichere Methode zu sein. Da Urin ein Ultrafiltrat des Blutes darstellt, repräsentiert die Blasentemperatur die Bluttemperatur (13). In einer klinischen Untersuchung zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der Temperatur in Harnblase, Speiseröhre und Arteria pulmonalis (65). Bei stabiler Körpertemperatur stimmen pulmonalarterielle Temperatur und Blasentemperatur gut überein. Die Menge des Urinflusses wird erst bei rapiden Temperaturänderungen bedeutsam (50). In der vorliegenden Studie waren zunächst keine Änderungen der Körpertemperatur zu verzeichnen. Erst nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation kam es zu einem langsamen Anstieg der Körpertemperatur. Daher kann die Methode der Blasentemperaturmessung bei der untersuchten Population als valide betrachtet werden.

5.1.2 Hb, Blutgase und Sauerstoffsättigung

Neben der in der vorliegenden Arbeit angewendeten Methode der Berechnung des Sauerstoffgehaltes existiert die Möglichkeit der Messung des Sauerstoffgehaltes (66). Nach Freisetzung von Sauerstoff aus dem Hämoglobin mittels Kaliumferrozyanid wird der Sauerstoffpartialdruck in der Lösung polarographisch bestimmt. Dieser ist dem Sauerstoffgehalt des Blutes proportional. Zwar ist diese Methode sehr genau und zuverlässig, die Verlässlichkeit und einfache Durchführbarkeit der Sauerstoffpartialdruck- und Sauerstoffsättigungsmessung mit modernen Analysegeräten haben jedoch dazu geführt, daß der Sauerstoffgehalt aus Hämoglobinkonzentration, Sauerstoffsättigung und Sauerstoffpartialdruck berechnet wird.

5.1.3 Leberblutfluß und Determinanten des Sauerstofftransportes

5.1.3.1 Blutversorgung des Gastrointestinaltraktes und der Leber

Der Gastrointestinaltrakt wird arteriell im wesentlichen über den Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior und Arteria mesenterica inferior versorgt. Daneben bestehen Verbindungen zum systemischen arteriellen Kreislauf über den Ösophagus und die Arteria iliaca interna, die am Gesamtblutfluß nur einen unwesentlichen Anteil haben.

Der überwiegende Teil des venösen Blutes aus dem Splanchnikusgebiet, einschließlich des Blutes aus Milz und Pankreas, fließt über die Pfortader ab, und zwar beginnend von der Kardie des Magens bis zur oberen Hälfte des Rektums. Venöse Verbindungen über die Venae oesophageae, die Paraumbilikalvenen und den Plexus venosus rectalis, sogenannte portokavale Anastomosen, sind beim Lebergesunden für den venösen Abfluß von untergeordneter Bedeutung.

Auf die Leber entfallen unter Normalbedingungen etwa 25% des Herzzeitvolumens. Davon wiederum gelangen etwa 25% über die Arteria hepatica zur Leber, das entspricht etwa 40 bis 50% der Sauerstoffversorgung der Leber. Wenn der Pfortaderblutfluß abnimmt, kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg des Blutflusses der Arteria hepatica (hepatic arterial buffer response). Eine Autoregulation über die Arteria hepatica wird bis zu einem systolischen Blutdruck von 80 mmHg gesichert (59, 69). Ändert sich jedoch der Blutfluß in der Arteria hepatica, kommt es zu keiner Änderung des Pfortaderblutflusses. Ein Anteil von 75% des Blutflusses zur Leber nimmt seinen Weg über die Pfortader. Wegen der niedrigen portalen Sauerstoffsättigung erfolgt die Sauerstoffversorgung der Leber nur zu 50 bis 55% über die Pfortader. In den Lebersinusoiden werden arterielles und Pfortaderblut vermischt und an den Hepatozyten der Leberläppchen vorbeigeleitet. Das Blut fließt dann über die Lebervenen in die untere Hohlvene ab.

5.1.3.2 Messung des effektiven Leberblutflusses und Interpretation der Determinanten des Sauerstofftransportes

Im Darm ist die Blutversorgung seriell angeordnet. Das Blut aus den Mesenterialarterien durchfließt den Darm, gelangt dann über die Pfortader in die Leber, wird in die Lebervenen und folgend in die untere Hohlvene geleitet. Auch das Blut aus der Arteria hepatica gelangt über die Sinusoide in die Lebervenen. Daraus ergibt sich die Möglichkeit der Messung der Leberdurchblutung nach dem Fick-Prinzip. Das Fick-Prinzip erlaubt unter Steady-state-Bedingungen bei bekannter Eingangs- und Ausflußkonzentration die Berechnung des Blutflusses im untersuchten Organ.

Spricht man im Zusammenhang mit der Messung des Blutflusses durch die Leber nach dem Fick-Prinzip vom gastrointestinalen oder „splanchnic blood flow“ (120, 121, 122), kann man leicht zu der Ansicht gelangen, daß die abgeleiteten Determinanten des Sauerstofftransportes vorbehaltlos auf den Darm bezogen werden können. Diese Methode läßt jedoch nur bedingt Rückschlüsse auf die Durchblutung in den einzelnen Teilen des gesamten Gastrointestinaltraktes zu. Besser sollte man vom effektiven Leberblutfluß sprechen, da Änderungen des Verhältnisses des Blutflusses von Arteria hepatica und Pfortader nicht differenziert werden können und etwaige Rückschlüsse auf den Sauerstofftransport und Sauerstoffverbrauch im Darm zu Fehlinterpretationen führen können. Beispielsweise kann ein Abfall der lebervenenösen Sauerstoffsättigung verschiedene Ursachen haben, wie Abfall der Sauerstoffsättigung in der Pfortader, Abnahme des Blutflusses in der Pfortader oder Abnahme des Blutflusses in der Arteria hepatica propria. So konnte im Tierversuch gezeigt werden, daß sich bei Sepsis die Durchblutung der Leber über die Arteria hepatica vermindert (34). Am Herz-Lungen-Bypass können verschiedene Einflüsse, wie Temperatur, Pumpenfluß, pulsatile oder nichtpulsatile Fluß zur Veränderung des Blutflusses über Pfortader und Arteria hepatica führen (69). Eine Veränderung des Durchblutungsverhältnisses zwischen Arteria hepatica und Pfortader könnte in klinischen Untersuchungen nur in Verbindung mit Flußmessungen in der Pfortader nachgewiesen werden, was mit höherer Invasivität verbunden ist.

Der Sauerstoffantransport zur Leber über die Pfortader kann aufgrund von Minderdurchblutung des Darmes vermindert sein, aber über die Arteria hepatica propria

ausgeglichen werden (hepatic arterial buffer response). Das Leberarterienblut wird so am Darm „vorbeigeschuntet“. Unter Umständen wird auf diese Weise eine völlig unveränderte Durchblutungssituation im Darm vorgetäuscht, obwohl die Darmdurchblutung drastisch abgenommen hat. Daher kann auch die gemischtvenöse Sättigung bei der Beurteilung regionaler Minderdurchblutungen am Herz-Lungen-Bypass wenig aussagekräftig sein. Obwohl sich beispielweise in Tierversuchen die Sauerstoffsättigung des Blutes im venösen Reservoir der Herz-Lungen-Maschine nicht änderte, fiel die Sättigung in der Pfortader deutlich ab (73). Eine regionale Darmischämie kann daher unerkannt bleiben.

Wird die Leberdurchblutung mit einem Verfahren gemessen, das auf der Extraktion von ICG ausschließlich in der Leber beruht, so können der errechnete Sauerstofftransport und Sauerstoffverbrauch andererseits nicht ausschließlich auf die Leber bezogen werden, da eine Sauerstoffausschöpfung auch schon im Darm oder in anderen gastrointestinalen Organen erfolgt. Man muß daher vom gastrointestinalen Sauerstofftransport und Sauerstoffverbrauch sprechen.

Problematisch ist auch der Rückschluß auf die Durchblutung der Darmmukosa, da das Blut, das durch den Darm fließt, unter Umgehung der Mukosa fließen kann. Es kann daher eine Mukosaischämie vorhanden sein, ohne daß der Blutfluß im Darm abnimmt.

Bei der Beurteilung der Durchblutungs- und Stoffwechselverhältnisse sollte also zwischen Gastrointestinaltrakt, Leber und Darm unterschieden werden. In Zusammenhang mit der Bestimmung des Blutflusses mittels der ICG-Clearance-Methode ist der Begriff „effektiver Leberblutfluß“ angebracht. Dieser bezieht sich auf den Blutfluß, der mit stoffwechselaktiven Leberzellen in Verbindung kommt.

Spricht man allerdings vom gastrointestinalen Blutfluß, muß man sich darüber im klaren sein, daß das Blut auch unter Umgehung des Darmes oder zumindest der Darmmukosa durch den Gastrointestinaltrakt fließen kann.

5.1.4 Techniken zur Messung des Leberblutflusses

Möglichkeiten zur Messung des Leberblutflusses wurden in einer Arbeit von Johnson zusammengefaßt (51).

Unterschieden werden direkte und indirekte Methoden. Direkte Methoden, wie intravasale Rotameter, Plethysmographie, elektromagnetische oder auf dem Dopplerprinzip beruhende Flußsonden, Transillumination und Thermodilution erfordern ein invasives Vorgehen und sind daher eher für Laboruntersuchungen oder Tierversuche geeignet.

Zu den indirekten Methoden zählen die Farbstoffverdünnungsmethode und Clearancemethoden.

5.1.4.1 Farbstoffverdünnungsmethode

Es werden hier Substanzen, die in der Leber nicht verstoffwechselt werden, wie beispielsweise Paraaminohippurat (PAH), in eine Mesenterialvene bis zum Erreichen eines Steady state infundiert. Weitere Katheter zur PAH-Konzentrationsmessung werden in die Pfortader, eine Lebervene und eine Arterie plaziert. Der Pfortaderblutfluß berechnet sich nach folgender Formel:

$$F_{pv} = \frac{I}{c_{pv} - c_{art}}$$

Hierbei ist I die Infusionsrate des Farbstoffes, c_{pv} die Konzentration des Farbstoffes in der Pfortader und c_{art} die arterielle Farbstoffkonzentration.

Der lebervenöse Fluß läßt sich analog berechnen:

$$F_{lv} = \frac{I}{c_{lv} - c_{art}}$$

Hierbei ist c_{lv} die Konzentration des Farbstoffes in der Lebervene.

Der Blutfluß in der Arteria hepatica berechnet sich als Differenz zwischen Leberblutfluß und Fluß in der Pfortader. Eine Differenzierung zwischen arterieller und venöser Versorgung der Leber ist daher möglich. Der Nachteil der Methode besteht in der Notwendigkeit der Katheterisierung der Pfortader, einer Mesenterialvene und einer Lebervene. Da dazu eine Laparotomie notwendig ist, wird die Messung der Leberdurchblutung mit diesem Verfahren hauptsächlich in Tierexperimenten durchgeführt.

5.1.4.2 Clearancemethoden

Farbstoffe oder radioaktiv markierte Substanzen, die nur von der Leber aus dem Blutstrom eliminiert werden, können zur Bestimmung des Blutflusses in der Leber verwendet werden. Diese Substanzen werden entweder als Bolus appliziert oder kontinuierlich bis zum Erreichen eines Steady state infundiert.

Bei der Bolusmethode können beispielweise ICG oder BSP verwendet werden. Nach Verabreichen einer Einzeldosis werden in kurzen Abständen (z.B. 1 min.) gleichzeitig aus einer peripheren Arterie und der Lebervene Blutproben entnommen. Die Plasmakonzentrationen werden bestimmt, und die Clearance (C) des Stoffes kann berechnet werden (125):

$$C = \frac{D}{AUC_a \cdot (1-Hk)}$$

AUC_a (area under the curve, Blutspiegelkurve) ist die Fläche unter der Kurve der arteriellen Konzentration, die der Menge des eliminierten Stoffes entspricht. D ist die Bolusdosis. Die Multiplikation mit dem Faktor 1-Hämatokrit muß erfolgen, da die Bestimmung von ICG oder BSP im Plasma erfolgt und die Clearance aus dem Vollblut bestimmt werden soll.

Die Extraktionsfraktion (ER) läßt sich wie folgt berechnen:

$$ER = \frac{AUC_a - AUC_{lv}}{AUC_a}$$

AUC_{lv} entspricht der Fläche unter der Kurve der lebervenösen Konzentration.

Aus der Clearance und der Extraktionsrate läßt sich der Leberblutfluß (HBF) nach folgender Gleichung berechnen:

$$HBF = \frac{C}{ER}$$

Die von Bradley beschriebene Methode der kontinuierlichen Infusion eines Stoffes basiert auf dem Fick-Prinzip (14). Bei bekannter Infusionsmenge pro Zeiteinheit kann im Steady state aus der arterio-lebervenösen Konzentrationsdifferenz auf den Blutfluß geschlossen werden.

Die Anforderungen an die verwendeten Substanzen sind eine hohe hepatische Extraktionsrate und eine geringe Toxizität. Eine relevante extrahepatische Elimination und ein enterohepatischer Kreislauf sollten nicht vorhanden sein und der Nachweis der Substanzen sollte möglichst einfach sein. Neben ICG eignen sich dazu ^{14}C -markiertes Taurocholat, Galaktose und BSP.

Eine Möglichkeit der Messung des Leberblutflusses besteht in der Verwendung von Galaktose, einem Zucker, der von der Leber aus dem Blut entfernt wird (48). Da bei gesunden Probanden die Clearance etwa gleich ist, kann auf die Platzierung eines Lebervenenkatheters verzichtet werden. Galaktose wird bis zum Erreichen eines Steady state infundiert. Der Leberblutfluß berechnet sich wie folgt:

$$HBF = \frac{I}{c}$$

Dabei ist I die Infusionsrate und c die Konzentration von Galaktose im Blut nach kontinuierlicher Infusion bis zum Erreichen eines Steady state.

Voraussetzung für eine ausreichend hohe Meßgenauigkeit dieser Methode ist, daß sich die Galaktoseclearance während der Untersuchung nicht ändert, da der Leberblutfluß nur bei einer hohen Extraktionsrate für Galaktose (ca. 95%) berechnet werden kann. Bei reduzierter Extraktion in der Leber kann es zu Fehlern in der Messung des Leberblutflusses kommen, der Blutfluß wird zu niedrig gemessen (25).

Meßmethoden mit Hilfe von inerten Gasen, radioaktiv oder sonstig markierten Mikrosphären und Kontrastmitteln spielen bei der Bestimmung des Lebervenenblutflusses wegen des technischen Aufwandes nur eine untergeordnete Rolle. Die Messung mittels radioaktiv markierten Stoffen bringt keinen Vorteil, die Ergebnisse einer Messung mit ICG sind den Ergebnissen der Messung mit Stoffen wie ^{99m}Tc -diethyl-IDA (^{99m}Tc -diethyl-acetanilide-iminodiacetic acid) gleichwertig (49).

Da für die Berechnung des Leberblutflusses und der Extraktionsfraktion die Bestimmung der lebervenenösen ICG-Konzentration eine entscheidende Rolle spielt, ist die korrekte Lage der Katheterspitze in der Lebervene von großer Bedeutung. Die Einführung des Katheters erfolgte unter Röntgenkontrolle, im Verlauf der Untersuchungen wurde die Position wiederholt sonographisch kontrolliert. Bei einem Patienten, der aus der Studie ausgeschlossen wurde, konnte dadurch eine Dislokation des Katheters in die untere Hohlvene nachgewiesen werden.

Bei schweren Leberfunktionsstörungen nimmt die Extraktionsrate von ICG in der Leber ab, sogar eine Rückdiffusion von Farbstoff aus dem Hepatozyten in die Lebervene wurde bei septischen Patienten beschrieben (73). Die Folge ist eine Annäherung von lebervenenöser und arterieller Konzentration, die arterio-lebervenenöse Differenz verkleinert sich und ein zu hoher Leberblutfluß wird vorgetäuscht. Bei sehr niedrigen Extraktionsraten resultiert aus einem kleinen experimentellen Fehler eine große Variation des Blutflusses. Da es bei Patienten mit sehr niedrigen Extraktionsraten zu Fehlbestimmungen des Blutflusses in der Leber kommen kann, wurden Patienten mit bekannter Lebererkrankung aus der Studie ausgeschlossen.

Einen weiteren möglichen Störfaktor bei der Bestimmung der Leberperfusion stellt das sich unter Umständen ändernde Verteilungsvolumen unter Herz-Lungen-Maschinen-Bedingungen dar. Ursache können Infusionen, Transfusionen oder Ultrafiltration sein. In der Untersuchung wurde darauf geachtet, daß während der Messungen allenfalls minimale Volumina, beispielsweise über Spritzenpumpen, infundiert wurden.

Die Ergebnisse der Bolusmethode unter Verwendung eines Lebervenenkatheters sind mit denen der Infusionsmethode durchaus vergleichbar (125). Vor allem aus Gründen der Praktikabilität wurde der Methode der kontinuierlichen Infusion in der vorliegenden Arbeit der Vorzug gegeben. Auch die Bolusmethode wurde in klinischen Untersuchungen angewendet (71). Blutproben wurden in der genannten Arbeit 1, 2, 3, 4, 7 und 10 Minuten nach Bolusinjektion arteriell und lebervenös entnommen. Da vor Entnahme Blut abgezogen werden muß und der Katheter nach Blutentnahme gespült werden muß, bleiben für die eigentliche Blutentnahme bei sich schnell ändernden Farbstoffkonzentrationen nur wenige Sekunden. Als sogenannter katheterinduzierter Fehler ist eine lokale Zunahme des Blutflusses durch die Blutentnahme über den Katheter bekannt (14). Die Blutabnahmen müssen daher langsam erfolgen, um diesen Fehler zu verhindern. Auch wird so vermieden, daß unter Umständen trotz korrekter Lage des Lebervenenkatheters Hohlvenenblut mit aspiriert wird. Ist der entnommenen Probe Hohlvenenblut zugemischt, resultiert eine falsch niedrige Extraktionsfraktion. Kommt es während der Abnahme der Proben zu einer vorübergehenden Verlegung des Katheterlumens, so daß zum festgelegten Zeitpunkt kein Blut aspiriert werden kann, ist der Erfolg der gesamten Meßreihe in Gefahr, da beispielweise an der Herz-Lungen-Maschine nur begrenzt Zeit zur Verfügung steht. Während der Durchführung der vorliegenden Studie kam es mehrfach zu einem kurzzeitigen Verschuß des Lebervenenkatheters, der zum Beispiel durch das Anliegen der Katheterspitze an der Gefäßwand verursacht worden sein kann. Nur in einem Fall konnte die Durchgängigkeit des Katheters nicht wieder hergestellt werden, der Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen.

Die Technik der kontinuierlichen ICG-Infusion zur Messung des effektiven hepatischen Blutflusses ist eine bewährte Methode, die in vielen klinischen Studien eingesetzt wurde (6, 17, 49, 99, 100, 110, 120, 121, 122). Dadurch können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gut mit den Resultaten anderer Studien verglichen werden. ICG ist eine

außerordentlich nebenwirkungsarme Substanz. Im Gegensatz zu den Farbstoffverdünnungsmethoden ist lediglich die Platzierung eines Lebervenenkatheters notwendig. Der quantitative Nachweis im Blut ist einfach und der analytische Fehler bei der ICG-Bestimmung beträgt nur etwa 2% (125).

5.1.5 pH_i-Messung

Mittels der Tonometrie kann der intramurale pH-Wert der Magenschleimhaut oder unter Verwendung eines geeigneten Katheters auch des Sigmoids berechnet werden.

Der pH_i gilt als guter Marker für eine adäquate Gewebsoxygenierung (30, 31, 32, 42). In letzter Zeit werden aber auch zunehmend Zweifel an der Methode geäußert (101).

Im Tierversuch wurde gezeigt, daß der pH_i bei einer durch eine Ischämie bedingten Verminderung des Sauerstoffangebotes erst ab einem kritischen Wert von $60,3 \pm 1,6\%$ des Ausgangssauerstoffangebotes abfällt (41). Unterhalb des kritischen Sauerstoffangebotes bestand eine enge Korrelation zwischen Veränderungen des intestinalen Sauerstoffverbrauches und dem intramuralen pH.

Da eine Verminderung der Durchblutung der Darm- oder Magenschleimhaut auch zu einer Verminderung der Sauerstoffversorgung der Schleimhaut und damit zu einem Abfall des pH_i führt, liegt es nahe, aus dem Abfall des pH_i im Umkehrschluß auf eine verminderte gastrointestinale Durchblutung zu schließen. In Tierversuchen konnte allerdings nicht immer ein enger Zusammenhang zwischen mit Dopplersonden gemessenem Mukosablutfluß und dem pH_i gefunden werden (103, 123). Ohri et al. fanden während der Wiedererwärmungsphase nach hypothermer extrakorporaler Zirkulation eine jejunale Schleimhauthypoperfusion trotz einer Erhöhung des lokalen Blutflusses. Dabei kam es zu keiner Veränderung des pH_i (88).

Eine Azidose der gastrointestinalen Schleimhaut konnte auch beobachtet werden, ohne daß der auslösende Faktor dafür eine Gewebischämie war. Es konnte gezeigt werden, daß Endotoxinämie und Sepsis ebenfalls zum Abfall des pH_i führen, ohne daß eine

Mukosahypoxie vorliegen muß (4, 37). Beispielsweise führte im Tierversuch die Infusion von Lipopolysacchariden zu einer Mukosaazidose (123). Die pH_i -Messung ist eine zuverlässige Methode bei der Aufdeckung einer Gewebsazidose, die durch eine Endotoxinämie hervorgerufen wurde (4), jedoch kann nicht auf die Ätiologie des pH_i -Abfalles geschlossen werden.

Auch in klinischen Studien an kardiochirurgischen Patienten postoperativ auf der Intensivtherapiestation kam es bei erhöhtem gastrointestinalem Blutfluß und Sauerstoffangebot, jedoch bei unverändertem Sauerstoffverbrauch zu einem Abfall des pH_i . Diese Untersuchungen zeigten, daß der pH_i nach kardiochirurgischen Eingriffen Veränderungen des globalen Blufflusses im Splanchnikusgebiet nicht widerspiegelt (121).

Fraglich ist ferner, inwieweit der mit einer Tonometersonde lokal bestimmte pH_i -Wert repräsentativ für den gesamten Gastrointestinaltrakt ist.

Kurzzeitige Veränderungen des pH_i -Wertes entziehen sich aufgrund der relativ langen Äquilibrationszeit ebenfalls dem Nachweis.

Voraussetzung für die Berechnung des pH_i ist ein Übereinstimmen der intramuralen Bikarbonatkonzentration mit der arteriellen Bikarbonatkonzentration. Bei schweren Schockzuständen kann die intramukosale Bikarbonatkonzentration niedriger als die arterielle sein. Die ermittelten pH_i -Werte sind dann falsch hoch (4).

Bei der Pufferung von Magensäure durch Bikarbonat aus der Bauchspeicheldrüse entsteht im Magenlumen CO_2 , welches in das Gewebe zurückdiffundiert. Um eine falsch niedrige pH_i -Messung zu vermeiden, erhielten die Studienpatienten Ranitidin. Bei herzchirurgischen Patienten, die einen H_2 -Rezeptorantagonisten erhielten, korrelierte der pH_i eng mit der hepatischen oder gastrointestinalen Oxygenierung, der Laktatkonzentration, dem pH und der lebervenösen O_2 -Sättigung (58).

5.1.6 Laktat

Die Bestimmung der Laktatspiegel im Vollblut erfolgte mittels eines Glukose-Laktat-Analysators. Diese Methode ist unter klinischen und experimentellen Bedingungen schnell und präzise (133). Durch die Analyse unmittelbar nach der Entnahme konnte ein Anstieg der Laktatkonzentration auf falsch hohe Werte vermieden werden (56). Neben der Laktatmessung mittels des Glukose-Laktat-Analysators kann Laktat im Plasma, im hämolysierten oder nicht hämolysierten Vollblut durch spektrophotometrische, enzymatische und fluorometrische Verfahren bestimmt werden.

Für klinische Belange sind Laktatmessungen im Vollblut oder Plasma verwendbar und vergleichbar. Bei der Bestimmung im vollständig durch Enteiweißung hämolysierten Vollblut kommt es durch den relativ geringen intraerythrozytären Laktatgehalt zu einem Verdünnungseffekt und damit zu niedrigeren Laktatkonzentrationen im Vergleich zum nichthämolysierten Vollblut (56). Bei vollständiger Hämolyse fällt dadurch der Laktatwert um bis zu 20% ab. Während herzchirurgischer Eingriffe kann infolge mechanischer Beanspruchung der Erythrozyten durch die Herz-Lungen-Maschine eine Hämolyse auftreten. Diese ist in der Regel jedoch gering und beeinflusst daher den gemessenen Laktatwert nur unwesentlich. In der vorliegenden Studie wurden im Verlauf der Untersuchung erhöhte Laktatspiegel gefunden. Da aber keine klinisch relevante Hämolyse beobachtet werden konnte, ist eine Beeinflussung der Meßwerte durch den Hämolysegrad unwahrscheinlich.

Änderungen des Hämatokritwertes könnten bei der Bestimmung im hämolysierten Vollblut ebenfalls einen Einfluß auf den Laktatwert haben. Bei der polarographischen Meßmethode konnte jedoch keine Beeinflussung der Laktatkonzentration durch den Hämatokrit beobachtet werden (133).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung konnten während der normothermen extrakorporalen Zirkulation keine Änderungen des effektiven Leberblutflusses, des gastrointestinalen Sauerstofftransportes und gastrointestinalen Sauerstoffverbrauches beobachtet werden.

Obwohl das Studienziel die Untersuchung des gastrointestinalen Blutflusses unter normothermem Bypass war, darf der Blutfluß nicht isoliert betrachtet werden, sondern muß im Zusammenhang mit dem systemischen Sauerstofftransport diskutiert werden. Trotz eines verminderten Sauerstoffgehaltes infolge Hämodilution konnte der systemische Sauerstofftransport durch einen ausreichend hohen Pumpenfluß aufrechterhalten werden. Der mittlere systemische Sauerstofftransport am Bypass betrug 360 ml/min/m^2 und lag damit über dem von Komatsu und Shibutani bestimmten kritischen Sauerstofftransport von 300 ml/min/m^2 (54, 105).

In einer tierexperimentellen Untersuchung wurde der normotherme kardiopulmonale Bypass von einer Verminderung der gastrointestinalen Sauerstoffversorgung begleitet (70). Bei einem Pumpenfluß von $1,27 \text{ l/min/m}^2$, der deutlich unter dem Herzzeitvolumen von $2,54 \text{ l/min/m}^2$ vor Beginn des Bypasses lag, kam es in diesem Hundemodell während der extrakorporalen Zirkulation zu einem Abfall der Leberdurchblutung. Der geringe Pumpenfluß führte gemeinsam mit einem Hämatokritabfall zu einer Verminderung des systemischen Sauerstofftransportes um mehr als 60%. Außerdem fiel der mittlere arterielle Blutdruck während der extrakorporalen Zirkulation von 122 mmHg auf 64 mmHg . Dagegen war die extrakorporale Zirkulation in der vorliegenden Arbeit nur mit einem geringen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes von $74,4 \pm 8,9 \text{ mmHg}$ vor dem Bypass auf $61,8 \pm 10,3 \text{ mmHg}$ am Bypass verbunden. Der systemische Sauerstofftransport und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung blieben während des Beobachtungszeitraumes unverändert. Die hämodynamischen Bedingungen in der Arbeit von Mathie und in der vorliegenden Studie sind daher nicht miteinander vergleichbar. Das unterschiedliche Verhalten des Leberblutflusses unter den Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses ist durch prinzipielle Unterschiede im Untersuchungsaufbau erklärbar.

Die experimentellen Bedingungen in der tierexperimentellen Studie von Lees et al. sind nicht klar definiert (62). Angaben über den arteriellen Sauerstoffgehalt und den systemischen Sauerstofftransport liegen nicht vor. Interessanterweise war der Anteil des gastrointestinalen Blutflusses am Herzzeitvolumen vor Bypass bei den untersuchten Rhesusaffen mit 5,9% relativ gering. Der Pumpenfluß unter normothermem Bypass entsprach etwa dem Herzzeitvolumen vor extrakorporaler Zirkulation. Während der extrakorporalen Zirkulation kam es zu einer Verdreifachung des Anteiles des gastrointestinalen Blutflusses am systemischen Blutfluß. Beim Menschen beträgt der gastrointestinale Blutfluß etwa 25% des Herzzeitvolumens. Dies entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, da der Anteil des effektiven Leberblutflusses am Herzzeitvolumen vor dem Bypass 24,8% betrug.

Es lagen bisher keine Untersuchungen vor, in denen das Verhalten des Leberblutflusses unter normothermen Bypassbedingungen beim Menschen beschrieben wurde. Messungen mit Clearancetechniken wurden von Autschbach und Hampton unter milder bzw. mäßiger Hypothermie durchgeführt (6, 45). Hampton beobachtete einen Abfall des effektiven Leberblutflusses während des CPB. In der Arbeit von Hampton wurden jedoch keine Angaben über das Verhältnis des Herzzeitvolumens vor Bypass gegenüber dem Pumpenfluß am Bypass gemacht. Da es am Bypass zu einem Abfall von Hämatokrit und mittlerem arteriellen Blutdruck kam, ist es naheliegend, daß systemischer und gastrointestinaler Sauerstofftransport abgefallen sind. Unter milder Hypothermie konnte Autschbach dagegen keine signifikante Änderung der Leberperfusion feststellen. Beide Untersuchungen wurden unter Bedingungen durchgeführt, die von einer hypothermiebedingten Verminderung der Stoffwechselaktivität begleitet waren. Eine Aussage über ein eventuell vorliegendes kritisches Verhältnis zwischen dem gastrointestinalen Sauerstoffverbrauch und dem Sauerstoffangebot ist daher nur eingeschränkt möglich.

Bei unverändertem gastrointestinalem Sauerstoffangebot und gastrointestinalem Sauerstoffverbrauch am Bypass konnte in der vorliegenden Arbeit auch kein Abfall der lebervenösen Sauerstoffsättigung beobachtet werden, der durch eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung infolge erhöhten Verbrauches entstehen könnte. Aufgrund der berechneten Sauerstofftransportparameter ist in bezug auf die Sauerstoffversorgung eine defizitäre Situation in der systemischen und gastrointestinalen Zirkulation unwahrscheinlich.

Allerdings kann trotz aufrechterhaltener systemischer und intestinaler Sauerstofftransportparameter eine regionale Ischämie durch Störung der Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes nicht sicher ausgeschlossen werden, da sich etwaige Mikrozirkulationsstörungen bei dem Studiendesign der vorliegenden Arbeit dem Nachweis entziehen können.

Die postoperative Phase war durch einen Anstieg der globalen und regionalen Sauerstofftransportparameter gekennzeichnet. Eine Dissoziation des gastrointestinalen und systemischen Sauerstofftransportes konnte auch postoperativ nicht festgestellt werden, da der systemische Sauerstoffverbrauch und der gastrointestinale Sauerstofftransport um 51% bzw. 57% im Vergleich zu der Ausgangsmessung angestiegen sind. Wie auch intraoperativ blieben die lebervenöse und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung postoperativ konstant, so daß eine kritische Situation in der Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus und des Gastrointestinaltraktes unwahrscheinlich ist.

Ein Anstieg des systemischen Sauerstoffverbrauches und der Körpertemperatur ist nach herzchirurgischen und anderen großen chirurgischen Eingriffen ein häufig beobachtetes Phänomen im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels (106). Gemeinsam mit dem Anstieg der Körpertemperatur ist der Anstieg von Sauerstofftransport und -verbrauch Ausdruck einer systemischen inflammatorischen Antwort auf das chirurgische Trauma. Nach koronarchirurgischen Eingriffen waren erhöhte Plasmaspiegel der inflammatorischen Zytokine mit Steigerungen im postoperativen Sauerstoffverbrauch verbunden (91). In der vorliegenden Arbeit ging die postoperative Erhöhung des Sauerstoffverbrauches mit einer proportionalen Steigerung des Herzzeitvolumens und des Leberblutflusses einher. Interessanterweise konnte bei septischen Patienten als Antwort auf den inflammatorischen Streß eine ähnliche Erhöhung des Leberblutflusses gezeigt werden (25).

Der intramurale pH wird als Parameter für die Mukosadurchblutung verwendet (42, 121, 122). Daneben können aber auch Endotoxinämie und Sepsis zum Abfall des pH_i führen, ohne daß eine Mukosahypoxie vorliegt (4, 37, 123). In der vorliegenden Arbeit kam es während der extrakorporalen Zirkulation zu keinem Abfall des pH_i , erst 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation fiel der pH_i signifikant ab. Dieses Ergebnis entspricht den Resultaten anderer postoperativer Untersuchungen bei herzchirurgischen

Patienten nach hypothermem kardiopulmonalem Bypass (121, 122). Bei Eingriffen unter Normothermie entfällt jedoch die Phase der Wiederaufwärmung, die einen besonderen gastrointestinalen Streß darstellt, da es dabei zu einem regionalen Mismatch zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot kommen kann (23, 58). Aufgrund der gemessenen systemischen und gastrointestinalen Sauerstofftransportparameter kann eine Mukosaischämie nicht sicher ausgeschlossen werden. Der pH_i -Abfall 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation könnte aber auch in Zusammenhang mit einer systemischen inflammatorischen Antwort auf die extrakorporale Zirkulation als Folge einer möglichen Einschwemmung von Endotoxin in den systemischen Kreislauf stehen (4).

Nach Beginn des Herz-Lungen-Bypasses kam es zu einem Abfall der ICG-Extraktionsfraktion. Als Ursache dafür scheint eine Ischämie aufgrund einer Minderperfusion der Leber ausgeschlossen, da der effektive Leberblutfluß während der extrakorporalen Zirkulation nicht abfiel. Tierversuche deuten darauf hin, daß selbst eine mehr als einstündige isolierte Leberischämie andere Mechanismen des Leberstoffwechsels wie z.B. das Cytochrom-P-450-System und weniger die ICG-Clearance beeinflusst. Bei Schweinen führte eine 90-minütige Gefäßokklusion der Leber nach 24 Stunden zu einer Abnahme der Clearance von Antipyrin und nicht zur Änderung der ICG-Clearance (76).

Andererseits fanden Autschbach et al. am Bypass unter milder Hypothermie (32°C) einen Abfall der MEGX-Bildung aus Lidokain bei unverändertem effektivem hepatischem Blutfluß (6). Von den Autoren wurde dies als Hinweis für eine Leberfunktionsstörung unmittelbar nach Anfahren der Herz-Lungen-Maschine gedeutet.

Der Abfall der ICG-Extraktion war in Tierversuchen an Ratten ein sensibler Indikator für Störungen der Leberfunktion in der frühen Phase der Sepsis (18). Eine Abnahme der ICG-Extraktion konnte bereits 10 Stunden nach coecaler Ligation und Punction (CLP) als Sepsismodell in Tierversuchen trotz einer Zunahme des Leberblutflusses gezeigt werden (129). Die Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Zytokine, von Komplement, Prostaglandinen und toxischen Sauerstoffradikalen wurde als Ursache für die Abnahme der ICG-Extraktion diskutiert. In einem Sepsismodell bei Ratten wurde neben einer verminderten ICG-Clearance auch ein Anstieg von Prostaglandin I_2 gefunden (130). Im Tierversuch führte eine Infusion von $\text{TNF-}\alpha$ zu einer signifikanten Verminderung der

Indozyaningrün-Clearance und gleichzeitiger Erhöhung der Freisetzung von IL-6 bei unveränderter Leberperfusion (128). Bei Hunden reduzierte eine Endotoxämie die biliäre Ausscheidung von Indocyaningrün (73).

Mehrere Arbeiten untersuchten die Plasmaspiegel von Endotoxin und verschiedenen Mediatoren während und nach der extrakorporalen Zirkulation.

Endotoxin konnte in mehreren klinischen Studien zum Teil bereits während der extrakorporalen Zirkulation nachgewiesen werden (1, 2, 3, 91, 94). In Blutproben von 10 Patienten, die präoperativ Endotoxin-negativ waren, wurde mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation Endotoxin im Plasma nachgewiesen, wobei die höchsten Konzentrationen nach 90 Minuten gemessen wurden (1). Mit Beginn des Bypasses waren signifikant erhöhte Endotoxinspiegel und eine Komplementaktivierung festzustellen (2).

Erhöhte Plasmaspiegel von IL-6, IL-8 und TNF- α konnten im Zusammenhang mit extrakorporaler Zirkulation nachgewiesen werden. Die Interleukine IL-6 und IL-8 waren allerdings erst 2 Stunden nach Bypassbeginn signifikant erhöht (36), IL-6 und TNF- α waren erst nach der Aufnahme auf die Intensivstation erhöht (91).

Da es erst mit einer zeitlichen Verzögerung nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen verschiedener proinflammatorischer Mediatoren kommt, ist es unwahrscheinlich, daß der rasche Abfall der ICG-Extraktion in der vorliegenden Arbeit dadurch zu erklären ist. Dagegen kann ein sofortiger Anstieg der Plasmakonzentration von Endotoxin nach Bypassbeginn beobachtet werden. Die Kinetik der ICG-Extraktion könnte als Epiphänomen eines SIRS in Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation betrachtet werden, da eine Kausalität zwischen dem Auftreten inflammatorischer Mediatoren und einer direkt daraus folgenden Abnahme der ICG-Extraktionsfraktion nicht eindeutig vorliegt.

Im Verlauf der Untersuchung kam es nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation zu einem Anstieg der arteriellen, venösen und lebervenösen Laktatkonzentrationen. Maximale Werte wurden 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation gemessen. Ein ähnlicher Anstieg wurde in anderen Studien bei herzchirurgischen Patienten gefunden (58, 96).

Für die erhöhten Laktatwerte nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine wurden in der Vergangenheit vor allem der Gastrointestinaltrakt und die Leber verantwortlich gemacht (57, 58). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch keine verminderte Laktataufnahme der Leber nachgewiesen werden. Im Gegenteil, die Laktataufnahme der Leber nahm während des Beobachtungszeitraumes zu, sie stieg von $0,09 \pm 0,1$ mmol/min/m² vor Bypassbeginn auf einen Maximalwert von $0,40 \pm 0,21$ mmol/min/m² 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation. Auch waren während der Untersuchungen die lebervenösen Laktatwerte immer niedriger als die zum gleichen Zeitpunkt gemessenen arteriellen Werte. Zu einem Anstieg der Laktatspiegel könnte es aber auch bei erhöhter Laktataufnahme der Leber kommen, wenn gleichzeitig der Laktatefflux der Leber ansteigen würde. Das Verhältnis zwischen lebervenösem Laktatefflux und systemischem venösem Laktatflux betrug $0,14 \pm 0,05$. Das bedeutet, daß etwa 14% des gemischtvenösen Laktates von der Leber bzw. aus dem Gastrointestinaltrakt stammen. Da sich dieses Verhältnis während des Beobachtungszeitraumes nicht änderte, ist der Anstieg der Laktatkonzentration nicht durch einen überproportionalen hepatischen Laktatefflux erklärbar.

Bisher wurde hauptsächlich eine Minderperfusion des Gastrointestinaltraktes und die daraus resultierende anaerobe Stoffwechsellage als Ursache für eine vermehrte Laktatproduktion angesehen. Eine Mangelversorgung des Gastrointestinaltraktes mit Sauerstoff konnte in der vorliegenden Arbeit zumindest für die Makrozirkulation des Gastrointestinaltraktes nicht nachgewiesen werden, daher ist ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch sowohl am Bypass als auch in der Phase des Temperaturanstieges als Ursache für die erhöhten Laktatkonzentrationen unwahrscheinlich.

Welche Mechanismen dem Laktatanstieg zugrunde liegen, bleibt unklar. Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang mit Endotoxin konnten in Tierversuchen gefunden werden. Nachdem Hunden Endotoxin verabreicht wurde, entwickelte sich trotz ausreichender regionaler Sauerstoffversorgung eine Laktatazidose, die offenbar nicht durch eine Minderperfusion mit konsekutiver Gewebsazidose verursacht wurde (24). Bei Probanden konnte nach der Gabe eines Endotoxinbolus ein Anstieg der gastrointestinalen Laktataufnahme aufgezeigt werden (35). In der vorliegenden Untersuchung wurden zwar keine Endotoxinspiegel gemessen, bei Patienten, die sich herzchirurgischen Operationen

unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterziehen mußten, konnten jedoch erhöhte Endotoxinspiegel nachgewiesen werden (1, 3). Daher könnte die erhöhte perioperative Laktatkonzentration auf einer Endotoxinämie basieren.

Sepsis wird häufig von erhöhten Laktatkonzentrationen begleitet (37). Neben einer regionalen Minderperfusion wird dabei ursächlich eine sepsisinduzierte Störung der Pyruvatdehydrogenase diskutiert. Die Enzymaktivität der Pyruvatdehydrogenase wird offenbar bei einer Endotoxinämie vermindert, da in Untersuchungen bei Sepsis eine Verdreifachung des Anteiles der inaktiven Pyruvatdehydrogenase gefunden wurde. Sepsis scheint die Konversion von Pyruvatdehydrogenase in inaktive Isoenzyme zu fördern (124). Nach Verabreichung von Dichlorazetat wird die Bildung von aktiver Pyruvatdehydrogenase stimuliert (134). Die Therapie mit Dichlorazetat führte im Tierversuch bei unverändertem Sauerstoffangebot zu einer Reduktion der Laktatazidose (24). Dies deutet darauf hin, daß die Laktatspiegel wesentlich durch die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase beeinflusst werden und erhöhte Spiegel nicht nur Folge einer Gewebshypoxie sind.

Die extrakorporale Zirkulation ist mit der Freisetzung einer Vielzahl proinflammatorischer Substanzen verbunden, die zu einer systemischen Entzündungsreaktion im Organismus führt. Wahrscheinlich spielt für die Entstehung des SIRS das Auftreten von erhöhten Endotoxinspiegeln in der systemischen Zirkulation eine bedeutende Rolle. Viele Phänomene, wie die Verminderung der ICG-Extraktion, der Abfall des pH_i und die Erhöhung der Laktatkonzentration, die beim septischen Patienten auftreten, konnten in der vorliegenden Untersuchung bei Patienten nach unkomplizierter Bypasschirurgie beobachtet werden.

Für die Beurteilung der Ergebnisse der Studie spielt die Tatsache, daß die Untersuchungen am normothermen Bypass durchgeführt wurden, eine entscheidende Rolle. Da es am Bypass zu keiner Änderung der Körpertemperatur kam, konnten so die isolierten Effekte der extrakorporalen Zirkulation betrachtet werden. Die Einflüsse der Hypothermie und besonders der Wiedererwärmung am Ende des Bypasses mit ihren ungünstigen Auswirkungen auf die systemische und gastrointestinale Zirkulation entfielen. Temperaturbedingte Einflüsse auf biochemische und physiologische Prozesse waren somit ausgeschlossen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt die erste Untersuchung der gastrointestinalen Perfusion, des gastrointestinalen Sauerstofftransportes und des Laktatstoffwechsels am normothermen kardiopulmonalen Bypass beim Menschen dar.

Die Auswirkungen des normothermen ($36,2 \pm 0,6$ °C) kardiopulmonalen Bypasses auf den Leberblutfluß (HBF), den gastrointestinalen Sauerstofftransport (DO_2_{GIT}) und -verbrauch (VO_2_{GIT}), die Laktataufnahme der Leber und den gastrotonometrisch bestimmten intramuralen Mukosa-pH (pH_i) wurden bei 12 Patienten (Ejektionsfraktion $\geq 40\%$) untersucht, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mußten.

Der Leberblutfluß wurde mittels der Methode der kontinuierlichen Infusion von Indozyaningrün bestimmt, dazu wurde ein Lebervenenkatheter eingeführt.

DO_2_{GUT} , VO_2_{GIT} und Laktataufnahme der Leber wurden nach dem Fick-Prinzip berechnet, und zwar nach Einleitung der Narkose, während der Aortenklemme, nach Beendigung des Bypasses sowie 2 und 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation.

HBF, DO_2_{GIT} und VO_2_{GIT} fielen am Bypass nicht ab und erhöhten sich signifikant nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation. Der pH_i fiel 7 Stunden nach Aufnahme auf die ITS ab. Die initiale ICG-Extraktionsfraktion betrug 0,78, fiel auf 0,54 nach der Aortenklemme und blieb niedrig.

Während des normothermen Bypasses kam es zu keiner Verschlechterung der gastrointestinalen Sauerstoffversorgung. Erhöhte Blutlaktatwerte gingen nicht mit einer verminderten Laktatclearance der Leber einher und scheinen nicht das Resultat einer gastrointestinalen Minderperfusion zu sein. Die Erhöhung der Laktatkonzentrationen und der Abfall der ICG-Extraktionsrate sowie des pH_i sind vermutlich die Folge einer systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS) auf den Herz-Lungen-Bypass.

7. Literaturverzeichnis

1. Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 115-119
2. Andersen LW, Baek L, Thomsen BS, Rasmussen JP. Effect of Methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. *J Cardiothoracic Anesthesia* 1989; 3: 544-549
3. Andersen LW, Landow L, Baek L, Jansen E. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor- α in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993; 21: 210-217
4. Antonson JB, Boyle III CC, Kruithoff KL, Wang H, Sacristan E, Rothschild HR, Fink MP. Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol* 1990; 259: G519-523
5. Ariza M, Gothard JWW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW. Blood lactate and mixed venous-arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med* 1991; 17: 320-324
6. Autschbach R, Falk V, Lange H, Oellerich M, Walther T, Mohr FW, Dalichau H. Assessment of metabolic liver function and hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 76-80
7. Bailey DR, Miller ED Jr, Kaplan JA, Rogers PW. The renin-angiotensin-aldosterone system during cardiac surgery with morphine-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1975; 42: 538-544

8. Bargetzi MJ, Toshifumi A, Gonzalez FJ. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450A4. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 521-527
9. Bellomo R, Kellum JA, Pinsky MR. Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia. *Chest* 1996; 110: 198-204
10. Boda D, Muranyi L. Gastrotonometry. An aid to the control of ventilation during artificial respiration. *Lancet* 1959; 273: 181-182
11. Boldt J, Knothe Ch, Hammermann H, Stertmann WA, Hempelmann G. Cold or warm start of cardiopulmonary bypass - influence on microcirculatory blood flow. *Perfusion* 1994; 9: 11-18
12. Boldt J, Knothe Ch, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 130-135
13. Bone ME, Feneck RO. Bladder temperature as an estimate of body temperature during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1988; 43: 181-185
14. Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP, Curry JJ. The estimation of hepatic blood flow in man. *J Clin Invest* 1945; 24: 890-897
15. Burdelski M, Oellerich M, Lamesch P, Raude E, Ringe B, Neuhaus P, Bortfeld S, Kämmerling C, Raith H, Scheruhm M, Westphal C, Worm M, Pichlmayr R. Evaluation of quantitative liver function tests in liver donors. *Transpl Proc* 1987; 19: 3838-3839
16. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-559

17. Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 1961; 21: 43-57
18. Chaudry IH, Schleck S, Clemens MG, Kupper TE, Baue AE. Altered hepatocellular transport: an early change in peritonitis. *Arch Surg* 1982; 117: 151-157
19. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503
20. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V. Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 899-906
21. Cork RC, Vaughan RW, Humphrey LS. Precision and accuracy of intraoperative temperature monitoring. *Anesth Analg* 1983; 62: 211-214
22. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic Inflammatory Response Syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-1720
23. Croughwell ND, Newman MF, Lowry E, Davis jr RD, Landolfo KP, White WD, Kirchner JL, Mythen MG. Effect of temperature during cardiopulmonary bypass on gastric mucosal perfusion. *Brit J Anaesth* 1997; 78: 34-38
24. Curtis SE, Cain SM. Regional and systemic delivery / uptake relation and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 348-354
25. Dahn MS, Lange MP, Wilson RF, Jacobs LA, Michell RA. Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurements in clinical sepsis. *Surgery* 1990; 107: 295-301

26. Davies GC, Sobel M, Salzman EW. Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B2 levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1980; 61: 808-814
27. Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; 125: 403-405
28. Deitch EA, Specian RD, Berg RD. Endotoxin-induced bacterial translocation and mucosal permeability: role of xanthine oxidase, complement activation, and macrophage products. *Crit Care Med* 1991; 19: 785-791
29. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, Parra C, Vetere L, Hernandez MS, Fernandez S, Palizas F, Gutierrez G. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 1037-1040
30. Fiddian-Green RG. Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. *Crit Care Med* 1993; 21: S103-S107
31. Fiddian-Green RG. Gut mucosal ischemia during cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2: 389-399
32. Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987; 15: 153-156
33. Fink MP, Antonsson JB, Wang H, Rothschild HR. Increased intestinal permeability in endotoxic pigs. *Arch Surg* 1991; 126: 211-218
34. Fink MP, Fiallo V, Stein KL, Gardiner WM. Systemic and regional hemodynamics changes after intraperitoneal endotoxin in rabbits: development of a new model of the clinical syndrome of hyperdynamic sepsis. *Circ Shock* 1987; 22: 73-81

35. Fong Y, Marano MA, Moldawer LL, Wie H, Calvano SE, Kenney JS, Allison AC, Cerami A, Shires GT, Lowry SF. The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 1990; 85: 1896-1904
36. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 636-641
37. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1184-1193
38. Gillinov AM, Bator JM, Zehr KJ, Redmond JM, Burch RM, Ko C, Winkelstein JA, Stuart RS, Baumgartner WA, Cameron DE. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 847-853
39. Gosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin induced organ injury. *Crit Care Med* 1993; 21: S19-S24
40. Groszmann RJ, Dubin M, Royer M. Study of indirect methods for measuring hepatic blood flow in the isolated perfused dog liver. *Digestion* 1975; 13: 220-231
41. Grum CM, Fiddian-Green RG, Pittenger GL, Grant BJB, Rothman ED, Dantzker DR. Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1065-1069
42. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, Klein F, Roman ES, Dorfmann B, Shottlender J, Giniger R. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339: 195-199

43. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 1996; 22: 6-16
44. Haglund U. Systemic mediators released from the gut in critical illness. *Crit Care Med* 1993; 21: S15-S18
45. Hampton WW, Townsend MC, Schirmer WJ, Haybron DM, Fry DE. Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Arch Surg* 1989; 124: 458-459
46. Harris DN, Bailey SM, Smith PLC, Taylor KM, Oatridge A, Bydder GM. Brain swelling in the first hour after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 1993; 342: 586-587
47. Heard SO, Helsmoortel CM, Kent JS, Shahnarian A, Fink MP. Gastric Tonometry in healthy volunteers: effects of ranitidine on calculated intramural pH. *Crit Care Med* 1991; 19: 271-274
48. Henderson JM, Hanna SS. Effective liver blood flow: determination by galactose clearance. *Can J Surg* 1983; 26: 129-132
49. Henriksen JH, Winkler K. Hepatic blood flow determination. A comparison of ^{99m}Tc-diethyl-IDA and indocyanine green as hepatic blood flow indicators in man. *J Hepatol* 1987; 4: 66-70
50. Horrow JC, Rosenberg H. Does urinary catheter temperature reflect core temperature during cardiac surgery? *Anesthesiology* 1988; 69: 986-989
51. Johnson DJ, Muhlbacher F, Wilmore DW. Measurement of hepatic blood flow. *J Surg Res* 1985; 39: 470-481
52. Kaufmann RD. Relationship between oesophageal temperature gradient and heart and lung sounds heard by oesophageal stethoscope. *Anesth Analg* 1987; 66: 1046-1048

53. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-857
54. Komatsu T, Shibutani K, Okamoto K, Kumar V, Kubal K, Sanchala V, Lees DE. Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1987; 15: 194-197
55. Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ, Fitzpatrick JC, Scholz PM, Scott GE, Spotnitz AJ, Mackenzie JW. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery* 1988; 104: 773-780
56. Kruse JA, Carlson RW. Lactate Measurement: plasma or blood? *Intensive Care Med* 1990; 16: 1-2
57. Landow L. Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 1993; 21: S84-S91
58. Landow L, Phillips DA, Heard SO, Prevost D, Vandersalm TJ, Fink MP. Gastric tonometry and venous oximetry in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 1226-1233
59. Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249: G549-G556
60. Lawthorne TW, Davis JL, Smith GW. General surgical complications after cardiac surgery. *Am J Surg* 1978; 136: 254-256
61. Lazenby WD, Ko W, Zelano JA, Lebowitz N, Shin YT, Isom W, Krieger KH. Effects of temperature and flow rate on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 957-964

62. Lees MH, Herr RH, Hill JD, Morgan CL, Ochsner AJ, Thomas C, Van Fleet DL. Distribution of systemic blood flow of the rhesus monkey during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 570-586
63. Levine FH, Philbin DM, Kono K, Coggins CH, Emerson CW, Austen WG, Buckley MJ. Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981; 32: 63-67
64. Lichtenstein SV, Ashe KA, el-Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 269-74
65. Lilly JK, Boland JP, Zekans E. Urinary bladder temperature monitoring: a new index of body core temperature. *Crit Care Med* 1980; 8: 742-744
66. Linden RJ, Ledson JR, Norman J. Simple methods for the determination of the concentrations of carbon dioxide and oxygen in blood. *Br J Anaesth* 1965; 37: 77-88
67. Mackay JH, Feerick AE, Woodson LC, Lin CY, Deyo DJ, Uchida T, Johnston WE. Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: comparison of dopamine and perfusion pressure. *Crit Care Med* 1995; 23: 1090-1098
68. Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ransay J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 298-304
69. Mathie RT. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993; 21 (2 Suppl): S 72-S76
70. Mathie RT, Desai JB, Taylor KM. The effect of normothermic cardiopulmonary bypass on hepatic blood flow in the dog. *Perfusion* 1986; 1: 245-253

71. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood-flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 31-37
72. McDaniel LB, Zwischenberger JB, Vertrees RA, Nutt L, Uchida T, Nguyen T, Kramer GC. Mixed venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass poorly predicts regional venous saturation. *Anesth Analg* 1995; 80: 466-472
73. McDougal WS, Heimbürger S, Wilmore DW, Pruitt BA. The effect of exogenous substrate on hepatic metabolism and membrane transport during endotoxemia. *Surgery* 1978; 84: 55-61
74. Menasché P. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 597-604
75. Menasché 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: 293-299
76. Minard G, Fabian TC, Croce M, Kudsk KA, Wood GC, Bynoe R. Effect of isolated hepatic ischemia on organic anion clearance and oxidative metabolism. *J Trauma* 1992; 4: 514-519.
77. Moelvig J, Baek L, Christensen P, Manogue KR, Vlassara H, Platz P, Nielsen LS, Svejgaard A, Nerup J. Endotoxin stimulated human monocyte secretion of interleukin-1, tumour necrosis factor alpha and prostaglandin E2 show stable interindividual differences. *Scand J Immunol* 1988; 27: 705-716
78. Mora CT. *Cardiopulmonary Bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation.* Springer-Verlag, New York, 1995; p 46

79. Mori A, Watanabe K, Onoe M, Watarida S, Nakamura Y, Magara T, Tabata R, Okada Y. Regional blood flow in the liver, pancreas and kidney during pulsatile and nonpulsatile perfusion under profound hypothermia. *Jpn Circ J* 1988; 52: 219-227
80. Murray JM, Trinick TR. Hepatic function during and indocyanine green clearance during and after prolonged anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* 1992; 69: 643-644
81. Mythen MG, Purdy G, Mackie IJ, McNally T, Webb AR, Machin SJ. Postoperative multiple organ dysfunction syndrome associated with gut mucosal hypoperfusion, increased neutrophil degranulation and C1-esterase inhibitor depletion. *Br J Anaesth* 1993; 71: 858-63
82. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994; 20: 99-104
83. Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of postoperative organ dysfunction. *Intensive Care Med* 1994; 20: 203-209
84. Nielsen NC. Spectrophotometric determination of indocyanine green in plasma especially with a few to an improved correction for blank density. *Scand J Klin Lab Invest* 1963; 15: 613-621
85. Niinikoski J, Kuttilla K. Adequacy of tissue oxygenation in cardiac surgery: regional measurements. *Crit Care Med* 1993; 21: S77-S83
86. Norwood WI, Norwood CR. Influence of hypothermia on intracellular pH during anoxia. *Am J Physiol* 1982; 243: C62-C65
87. Nunn J.F. Nunn's applied respiratory physiology, 4th edition, Butterworth, Heinemann, Oxford, 1993; pp 247-305

88. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilisation, and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1193-1199
89. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, Somasundaram S, Boeles CT, Keogh, BE, Khaghani A, Menzies I, Yacoub MH, Taylor KM. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1080-1086
90. Ohri SK, Somasundaram S, Koak Y, MacPherson A, Keogh BE, Taylor KM, Menzies IS, Bjarnason I. The effect of intestinal hypoperfusion on intestinal absorption and permeability during cardiopulmonary bypass. *Gastroenterology* 1994; 106: 318-323
91. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PGM, te Felthuis H, Beenackers ICM, Stoutenbeek CP, van Deventer SJH, Sturk A, Eysman L, Widevuur CRH. Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med* 1996; 22: 294-300
92. Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. *Schw Med Wschr* 1975; 105 : Suppl 1
93. Regragui I, Birdi I, Izzat MB, Black AMS, Lopatzidis A, Day CJE, Gardner F, Bryan AJ, Angelini GA. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neurophysiologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1036-1045
94. Riddington DW, Wenkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliot TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275: 1007-1012

95. Rinder CS, Gaal D, Student LA, Smith BR. Platelet-leucocyte activation and modulation of adhesion receptors in pediatric patients with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 280-288
96. Rossi M, Cavaliere F, Monaco C, Sciarra M, Zamparelli R, Possati GF, Schiavello R. Blood lactate variations during cardiac surgery. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 1991; 4: 151-153
97. Royston D. Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996; 11: 177-189
98. Rudy LW, Boucher JK, Edmunds LH. The effect of deep hypothermia and circulatory arrest on the distribution of systemic blood flow in rhesus monkeys. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 706-712
99. Ruokonen E, Takala J, Kari A. Regional blood flow and oxygen transport in low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1993; 21: 1304-1311
100. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxén H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1296-1303
101. Russell JA. Gastric tonometry: does it work? *Intensive Care Med* 1997; 23: 3-6
102. Sachs L. *Angewandte Statistik*. 7. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 1992.
103. Salzman AL, Wang H, Wolert PS, Vandermeer TJ, Compton CC, Denneber AG, Fink MP. Endotoxin induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: role of tissue acidosis. *Am J Physiol* 1994; 266 (4 Pt 1): G633-646
104. Samsel RW, Cherqui D, Piertrabissa A, Sanders WM, Roncella M, Emond JC, Schumacker PT. Hepatic oxygen and lactate extraction during stagnant hypoxia. *J Appl Physiol* 1991; 70: 186-193

105. Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizzarri DV. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983; 11: 640-643
106. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992; 101: 208-215
107. Sinclair DG, Huslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995; 108: 718-724
108. Singh AK, Bert AA, Feng WC, Rotenberg FA. Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 84-89
109. Singh AK, Feng WC, Bert AA, Rotenberg FA. Warm body, cold heart: myocardial revascularization in 2383 consecutive patients. *J Cardiovasc Surg Torino* 1993; 34: 415-421
110. Skak K, Keiding S. Methodological Problems in the use of indocyanine green to estimate hepatic blood flow and ICG clearance in man. *Liver* 1987; 7: 155-162
111. Stupel M, Severinghaus JW. Internal body temperature gradients during anaesthesia and hypothermia and the effect of vagotomy. *J Appl Physiol* 1956; 9: 380-386
112. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283: 447-451
113. Tao W, Zwischenberger JB, Nguyen TT, Vertrees RA, McDaniel LB, Nutt LK, Herndon DH, Kramer GC. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 819-828

114. Tashkin DP, Goldstein PJ, Simmons DH. Hepatic lactate uptake during decreased liver perfusion and hypoxemia. *Am J Physiol* 1972; 223: 968-974
115. Taylor KM, Bain WH, Morton JJ. The role of angiotensin II in the development of peripheral vasoconstriction during open-heart surgery. *Am Heart J* 1980; 100: 935-937
116. The ACPM/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
117. The Warm Heart Investigators. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559-563
118. Toffaletti JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991; 28: 253-268
119. Tönz M, Mihaljevic T, Pasic M, von Segesser LK, Turina M. Ist der normotherme kardiopulmonale Bypass mit einer erhöhten Morbidität verbunden? *Helv Chir Acta* 1993; 60: 387-391
120. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 106-112
121. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74: 149-154
122. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Splanchnic oxygen transport after cardiac surgery: evidence for inadequate tissue perfusion after stabilization of hemodynamics. *Intensive Care Med* 1996; 22: 26-33

123. VanderMeer TJ, Wang H, Fink MP. Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1217-1226
124. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986; 250: E634-E640
125. Villeneuve JP, Huot R, Marleau D, Huet PM. The estimation of hepatic blood flow with indocyanine green: comparison between the continuous infusion and single injection methods. *Amer J Gastroenterol* 1982; 77: 233-237
126. Waldhausen JA, Lombardo CR, McFarland JA, Cornell WP, Morrow AG. Studies of hepatic blood flow and hepatic oxygen consumption during total cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1959; 46: 1118-1127
127. Wallace CT, Marks WE, Adkins WY, Mahaffey JE. Perforation of the tympanic membrane, a complication of tympanic thermometry during anaesthesia. *Anesthesiology* 1974; 41: 290-291
128. Wang P, Ayala A, Ba ZF, Zhou M, Perrin MM, Chaudry IH. Tumor necrosis factor- α produces hepatocellular dysfunction despite normal cardiac output and hepatic microcirculation. *Am J Physiol* 1993; 265 (1 Pt 1): G126-G132
129. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output. *Arch Surg* 1991; 126: 219-224
130. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Hepatocellular dysfunction occurs earlier than the onset of hyperdynamic circulation during sepsis. *Shock* 1995; 3: 21-26

131. Watkins L Jr, Lucas SK, Gardner TJ, Potter A, Walker WG, Gott VL. Angiotensin II levels during cardiopulmonary bypass: a comparison between pulsatile and nonpulsatile flow. *Surg Forum* 1979; 30: 229-230
132. Watkins WM, Peterson MB, Kong DL, Kono K, Buckley MJ, Levine FH, Filbin DM. Thromboxane and prostacyclin changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 250-256
133. Weil MH, Leavy JA, Rackow EC, Halfman CJ, Bruno SJ. Validation of semi-automated technique for measuring lactate in whole blood. *Clin Chem* 1986; 32: 2175-2177
134. Whitehouse S, Randle PJ. Activation of pyruvate dehydrogenase in perfused rat heart by dichloroacetate. *Biochem J* 1973; 134: 651-653

8. Anhang

8.1 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

8.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Kox, Direktor der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Charité, für die Überlassung des Themas.

Herrn Oberarzt Dr. Haisjackl verdanke ich wertvolle Hinweise und Ratschläge für die Bearbeitung des Themas.

Nicht vergessen möchte ich meine Ehefrau, Manuela Birnbaum, die mir unter Zurücksetzung ihrer eigenen Interessen stets Hilfe und Rückhalt gab und als interessierte Kollegin auch eine kompetente Ratgeberin war.

Auch soll den vielen Freunden und Kollegen gedankt sein, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen beigetragen haben.

8.3 Lebenslauf

Personalien

Name: Jürgen Birnbaum
Adresse: Gölzower Straße 90
12619 Berlin
Nationalität: Deutsch

Bildung

1973 - 1983 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule
1983 - 1985 Erweiterte Oberschule
1985 - 1989 Wehrdienst
1989 - 1991 Humboldt-Universität Berlin, Medizinische Fakultät
Abschluß Physikum
1991 - 1994 Humboldt-Universität Berlin, Medizinische Fakultät
Abschluß 2. Staatsexamen

Praktika

22.2. - 9.4. 1993 Famulatur, Zentrale Rettungs- und
Intensivtherapieabteilung, Krankenhaus im
Friedrichshain, Berlin
18.8. - 7.9. 1993 Famulatur, Chirurgie, Johanniter-Krankenhaus
Jüterbog
4.10. 1994 - 20.1. 1995 Praktisches Jahr, Chirurgie, Charité
23.1. - 17.3. 1995 Praktisches Jahr, Anästhesie, Charité
20.3. - 14.4. 1995 Praktisches Jahr, Gynäkologie und Geburtshilfe,

	Krankenhaus Kaulsdorf, Berlin
17.4. - 12.5. 1995	Praktisches Jahr, Pädiatrie, Kinderkrankenhaus Lindenhof, Berlin
15.5. - 1.9. 1995	Praktisches Jahr, Internistische Intensivtherapiestation, Charité
September 1995	3. Staatsexamen
September 1995 - Januar 1996	Promotionsstudent, Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsklinikum Charité, Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie

Arzt im Praktikum

Februar 1996 - Juli 1997	Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsklinikum Charité, Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie
--------------------------	--

Assistenzarzt

seit August 1997	Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsklinikum Charité, Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie
------------------	--