

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Hämodilution unter normothermer extrakorporaler  
Zirkulation während aortokoronaler Bypassoperation auf die  
Darmpermeabilität und die Zytokinfreisetzung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Weymann

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies  
2. Prof. Dr. med. H. Lochs  
3. Prof. Dr. med. U. Schirmer

Datum der Promotion: 22.02.2008

## Veröffentlichungen

Mit Genehmigung des Promotionsausschusses der Charité wurden Daten dieser Arbeit vor Abschluss des Promotionsverfahrens in einem Artikel vorveröffentlicht.

### Abstract:

Sander M, Spies CD, Foer A, Weymann L, Braun J, Volk T, Grubitzsch H, von Heymann C. Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. Intensive Care Med. 2007 May 25 PMID: 17525841

von Heymann C, Sander M, Foer A, Heinemann A, Spiess B, Braun J, Kramer M, Grosse J, Dohmen P, Dushe S, Halle J, Konertz WF, Wernecke KD, Spies C. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome - a randomized controlled study. Crit Care. 2006 Apr 10;10(2):R58 PMID: 16606474

### Poster:

C. von Heymann, M. Sander, A. Foer, A. Heinemann, J. Braun, P. Dohmen\*, W. Konertz\*, C. Spies. Hematocrit of 20% versus 25% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective coronary artery bypass graft surgery. Depts. of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and \*Cardiovascular Surgery, Charité-University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Annual Meeting of the European Society of Cardiothoracic Anaesthetists, Montpellier, 2005

M. Sander<sup>1</sup>, C. von Heymann<sup>1</sup>, A. Foer<sup>1</sup>, L. Weymann<sup>1</sup>, H. Grubitzsch<sup>2</sup>, W. Konertz<sup>2</sup>, C. Spies<sup>1</sup>. Perioperative Indocyaningrün Plasmaverschwinderate nach aortokoronarer Bypass Operation ist prädiktiv für verlängerte postoperative Intensivtherapie. Klinik für <sup>1</sup>Anästhesiologie und op. Intensivmedizin, Charité Campus Mitte, Campus Virchow Klinikum und <sup>2</sup>Kardiovaskuläre Chirurgie, Charité Campus Mitte, Charité - Universitätsmedizin Berlin

# INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 AORTOKORONARE BYPASSOPERATION	1
1.1.1 Hämodilution	1
1.1.2 Hypothermie-Normothermie	3
1.1.3 Perioperative Anämie	4
1.1.4 Grenzwerte	5
1.2 DARM	7
1.3 ZYTOKINE	9
2. FRAGESTELLUNG	13
3. METHODIK	14
3.1 STUDIENDESIGN	14
3.1.1 Patientenkollektiv	14
3.1.2 Einschlusskriterien	14
3.1.3 Ausschlusskriterien	15
3.2 ABLAUF DER STUDIE	16
3.2.1 Narkose	16
3.2.2 Kardiopulmonaler Bypass	16
3.2.3 Hämodilution	17
3.2.4 Intensivstation	18
3.3 STUDIENRELEVANTE PARAMETER	19
3.4. DARMPERMEABILITÄT	21
3.4.1 Studienablauf Darmpermeabilität	23
3.4.2 HPLC	24
3.5 ZYTOKINE	25
3.5.1 Studienablauf Zytokine	25
3.5.2 ELISA	26
3.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
4. ERGEBNISSE	28
4.1 PATIENTEN- UND OPERATIONSWERTE	28
4.1.1 Basisparameter	28
4.1.2 Intraoperative Werte	29
4.1.3 Intensivstation und klinisches Outcome	30
4.2 STUDIENRELEVANTE PARAMETER	32
4.2.1 Hämatokrit	32
4.2.3 Herzzeitvolumen	34
4.2.4 Laktat	35
4.2.5 Systemischer Gefäßwiderstand	36

4.3 DARMPERMEABILITÄT	37
4.3.1 Mannitol	38
4.3.2 Laktulose	39
4.3.3 Permeabilitätsindex	40
4.3.4 Saccharose	41
4.4 ZYTOKINE	42
4.4.1 Interleukin 6	42
4.4.2 Interleukin 10	43
4.4.3 Interleukin 6 / Interleukin 10-Ratio	44
4.4.4 TNF alpha	45
4.5 KORRELATIONEN	46
5. DISKUSSION	47
5.1 DARMPERMEABILITÄT	47
5.1.1 Diskussion der Ergebnisse	47
5.1.2 Methodendiskussion	52
5.2 ZYTOKINE	54
5.2.1 Diskussion der Ergebnisse	54
5.2.2 Methodendiskussion	58
5.3 LIMITATION DER STUDIE	62
5.4 SCHLUSSFOLGERUNG	63
6. ZUSAMMENFASSUNG	64
7. LITERATUR	65
8. ANHANG	74
8.1 Abkürzungsverzeichnis	74
8.2 Eidesstattliche Erklärung	76
8.3 Danksagung	77
8.4 Lebenslauf	78

# **1. EINLEITUNG**

## **1.1 AORTOKORONARE BYPASSOPERATION**

Die chronisch ischämische Herzkrankheit ist mit 10% die häufigste Todesursache in Deutschland [124].

Jährlich werden in Deutschland etwa 80 000 Herzoperationen an der Herz-Lungenmaschine (HLM) durchgeführt [Herzbericht 2004]. Schätzungen zufolge haben Herzoperationen einen erheblichen Anteil (20% in den USA [67]) am Fremdblutverbrauch in der operativen Medizin. Hierbei ist der intraoperative Fremdblutverbrauch jedoch sehr variabel und hängt mehr von der Klinik als von der Operationsmethode ab [33]. Der Grund dafür ist, dass es bislang weder gesicherte Daten zu einem kritischen Hämatokrit (Hk) noch Evidenz-basierte Richtlinien für Transfusionen gibt.

So gilt es stets, Risiken und Nutzen einer Fremdbluttransfusion gegen die Gefahr einer perioperativen Anämie abzuwägen.

### **1.1.1 Hämodilution**

Während der Operation ist es meist nötig, das Blut über eine extrakorporale Zirkulation (EKZ), den kardiopulmonalen Bypass (CPB), umzuleiten, der die Pumpfunktionen des Herzens und die Anreicherung mit Sauerstoff übernimmt. Die extrakorporale Zirkulation führt durch Vermengung des Eigenblutes mit dem aus kristalloider und/oder kolloidaler Flüssigkeit bestehendem Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine (HLM) zu einer Hämodilution. Die daraus entstehende Erniedrigung des systemischen Hämatokrits (Hk) und des Hämoglobingehalts (Hb) führt jedoch nicht nur zu einer Verminderung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes, sondern auch zu einer Verminderung der Blutviskosität, da Blut aufgrund seiner Zusammensetzung aus Plasma und korpuskulären Bestandteilen eine heterogene Flüssigkeit ist und eine scheinbare Viskosität besitzt, welche von der Menge der suspendierten Teilchen (dem Hk) abhängt.

Diese Abnahme der scheinbaren Blutviskosität geht wiederum mit einer Abnahme des Gefäßwiderstandes und einer Zunahme der Stromstärke der Erythrozyten einher. (gemäß Hagen-Poiseuille-Gesetz und Ohmsches Gesetz)

$$Q=r^4\pi\Delta P/8\eta l$$

$$R=8\eta l/ r^4\pi$$

Q=Stromstärke

r=Gefäßradius innen

$\Delta P$ =Druckdifferenz

$\eta$ =Viskosität

l=Gefäßlänge

R=Gefäßwiderstand

So zeigten *Dittrich et al.* in einer Studie an 28 isolierten Nieren, dass eine Hämodilution auf einen Hk von 21% verglichen mit einem Hk von 33% deutlich die Blutviskosität verringert und durch einen erniedrigten renalen Gefäßwiderstand gleichzeitig zu einer verbesserten Mikrozirkulation führt. Damit konnte der verringerte Hb-Gehalt der 21%-Hk-Gruppe kompensiert werden, so dass diese Gruppe eine höhere Diurese und Kreatinin-Clearance als die Kontroll-Gruppe aufwies [34].

Auch *Schwarte et al.*, die sich mit der Auswirkung von akuter Hämodilution auf die Sauerstoffversorgung der Darmmukosa von Schweinen befassten, kamen zu dem Resultat, dass eine Hämodilution durch Rekrutment von nicht-perfundierten Kapillaren [118] zu einer verbesserten Mikrozirkulation sowie zu einer erhöhten Sauerstoffextraktion führte [14]. So können unter den oben genannten Bedingungen Schwankungen des Hk gut kompensiert werden [80,81,94].

### 1.1.2 Hypothermie-Normothermie

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“ (<20°C). Lange Zeit wurden herzchirurgische Eingriffe mit HLM in Hypothermie durchgeführt, um den Organismus durch Reduktion des Stoffwechsels und der energetischen Prozesse vor Schädigungen infolge einer Ischämie zu schützen [101]. Da die meisten enzymatischen Reaktionen ihr Temperaturoptimum bei 37°C haben, ging man davon aus, dass hypotherme Bedingungen zu einer geringeren postoperativen systemisch inflammatorischen Reaktion (SIRS) führen. Diese Annahmen konnten jedoch in neueren Studien nicht bestätigt werden [8,59]. Nachteile des hypothermen CPB sind neben Störungen der Thrombozytenfunktion und konsekutiv der Gerinnung, eine Zunahme der Blut- und Plasmaviskosität, eine Zunahme der Löslichkeit der Blutgase und pH-Veränderungen sowie eine Verschiebung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve nach links, welches die Sauerstoffabgabe in das Gewebe bzw. die O<sub>2</sub>-Dissoziation vom Hämoglobin erschwert. Insbesondere die Phase der Wiedererwärmung nach der EKZ stellt eine Belastung für den Organismus dar. Hier kann es leicht zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Bedarf kommen, da durch die Wiedererwärmung von einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Organismus auszugehen ist. Ergebnisse neuerer Studien haben gezeigt, dass Operationen mit normothermen CPB zu einem vergleichbaren, wenn nicht sogar besseren klinischen Outcome führen [8,7,59]. Zudem benötigten deutlich weniger Patienten in der Normothermie-Gruppe eine intraaortale Ballonpumpe zur Kreislaufunterstützung. Auch Koagulopathien, Blutungen und pulmonale Komplikationen traten seltener auf [123].



### 1.1.3 Perioperative Anämie

Das Sauerstoffangebot im Körper wird maßgeblich vom HZV, der arteriellen Sauerstoffsättigung und vom Hämoglobingehalt bestimmt. Fällt der Hk und damit der Gehalt an Hämoglobin (Hb), in diesem Fall durch Hämodilution, besteht, wenn alle Kompensationsmechanismen ausgeschöpft sind, die Gefahr von irreversiblen Organschäden durch einen Sauerstoffmangel [99]. Bei gesunden Personen, die über physiologische Regulationsmechanismen wie Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) und Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung verfügen, lässt sich der niedrigste, ausreichende Hämoglobin (Hb)-Gehalt, der unter Ruhebedingungen ein ausreichendes Sauerstoffangebot aufrecht erhält, mathematisch bestimmen [138]:

$$VO_2 = \text{HZV l/min} \times 13.8 \times \text{Hb g/dl} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) / 100$$

$$259 \text{ ml/min} = 15 \text{ l/min} \times 13.8 \times \text{Hb g/dl} \times (100 - 50) / 100$$

$$\text{Hb} = 2,5 \text{ g/dl}$$

HZV: angenommene Steigerung um den Faktor 3, von 5 auf 15 l/min  
SaO<sub>2</sub>-SvO<sub>2</sub>: Sauerstoffextraktion; angenommene Steigerung auf 50%

Diese Voraussetzungen treffen aber für die meisten herzchirurgischen Patienten nicht zu.

Faktoren wie intra- und perioperative Blutverluste, höheres Lebensalter (in Deutschland sind mittlerweile 30% der herzchirurgischen Patienten älter als 70 Jahre [86]), postoperative inflammatorische Reaktionen oder Sepsis sowie pulmonale und kardiovaskuläre Vorerkrankungen, erhöhen einerseits den Bedarf an Sauerstoff und vermindern andererseits die Kompensationsfähigkeit des Organismus, vor allem des Herzens, welches den verminderten Sauerstoffgehalt des Blutes durch eine Steigerung des Schlagvolumens und der Herzfrequenz (d.h. Erhöhung des Herzzeitvolumens) zu kompensieren versucht. Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) können aufgrund der verminderten myokardialen Durchblutung und der möglicherweise zusätzlich reduzierten Pumpfunktion nur eingeschränkt das HZV und die Sauerstoffausschöpfung steigern. So gelten koronarchirurgische Patienten als Risikopatienten für eine perioperative Anämie.

#### 1.1.4 Grenzwerte

Eine einheitliche Einschätzung zum kritischen Sauerstoffangebot und zum kritischen Hk gibt es in der operativen Medizin bislang nicht [45,77,149].

In der operativen Medizin bei nicht-herzchirurgischen Patienten gilt als Orientierung, dass bei einem Hb-Wert unter 6g/dl eine Indikation zur Transfusion vorliegt, bei einem Hb-Wert über 10g/dl dagegen meist nicht [4].

##### Hämodilution und Mortalität

*Hébert et al.* zeigten in einer randomisierten, kontrollierten, Multizenter-Studie mit 838 Intensivstationspatienten, dass Patienten mit Hb-Werten zwischen 7-9g/dl keine höhere 30-Tage-Mortalität aufwiesen als Patienten mit Hb-Werten zwischen 10-12 g/dl [52].

*Carson et al.* untersuchten in einer retrospektiven Studie die Mortalität von 8787 Hochrisiko-Patienten über 60 Jahre mit diversen Komorbiditäten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen, in Bezug auf ihren niedrigsten Hb-Wert und erhaltene Transfusionen. Sie kamen zu dem Resultat, dass Patienten mit Hb-Werten von 8g/dl keine niedrigere 30 und 90-Tage-Mortalität aufwiesen, wenn sie postoperativ Bluttransfusionen erhielten als Patienten, die mit einem Hb von 8g/dl keine Transfusionen bekamen [19]. *Weiskopf et al.*, die in einer kontrollierten, klinischen Studie Sauerstoffangebot, Sauerstoffausschöpfung, Plasmalaktatkonzentration und ST-Streckenveränderungen bei einer Patientengruppe und einer gesunden Kontrollgruppe prüften, stellten fest, dass bei einem Hb-Gehalt von 5g/dl keine an den aufgeführten Parametern erkennbaren Zeichen eines Sauerstoffmangels auftraten [148].

##### Hämodilution während CPB

In einer retrospektiven Studie mit 2661 herzchirurgischen Patienten zeigten *Hardy et al.* einerseits, dass Hb-Werte während hypothermer EKZ bis 6g/dl und nach Abgang von der HLM bis 8g/dl toleriert werden, und andererseits, dass die postoperativen Komplikationen und die Dauer des Krankenhausaufhaltes mit der Anzahl der erhaltenen Erythrozytenkonzentrate (EK) steigen [51].

*Fang et al.* kamen in einer retrospektiven Multizenter-Studie mit 2738 Patienten, die sich einer koronarchirurgischen Operation mit hypothermer EKZ unterzogen, zu dem Schluss, dass bei Patienten mit niedrigem Risiko erst ein Hk<14% und bei Hochrisikopatienten ein Hk<17% zu einem signifikanten Anstieg der postoperativen

Mortalität führt [38]. Zu den Hochrisikopatienten zählten hierbei, wenn mindestens einer von acht präoperativen Risikofaktoren (Schock, Nierenversagen, ventrikuläre Arrhythmie, vorherige Operation am offenen Herzen, intravenöser Bedarf an Nitroglycerin, Stauungsinsuffizienz, aortoiliakale Erkrankung, höheres Alter) vorlag. Demgegenüber zeigten *DeFoe et al.* in einer prospektiven Multizenter-Studie mit 6980 Patienten einen Zusammenhang zwischen dem niedrigsten, innerhalb von 24 Stunden postoperativ aufgetretenen Hk und der Krankenhaus-Mortalität. Bei einem Hk unter 23% traten signifikant häufiger Abgangsprobleme von der HLM (intra- oder postoperativer Bedarf einer intraaortalen Ballonpumpe, Indikation zum Wiederanschluss an die HLM) sowie ein behandlungsbedürftiges kardiales Low-Output-Syndrom auf [26].

Da viele dieser Studien unter hypothermer EKZ oder retrospektiv durchgeführt wurden, die Häufigkeit von koronarchirurgischen Operationen und die durch Blutprodukte verursachten Kosten im Gesundheitssystem jedoch zunehmen, sind weitere Untersuchungen zum „kritischen“ Hk, zum globalen und regionalen Sauerstofftransport unter den Bedingungen der Normothermie und zum klinischem Outcome relevant.

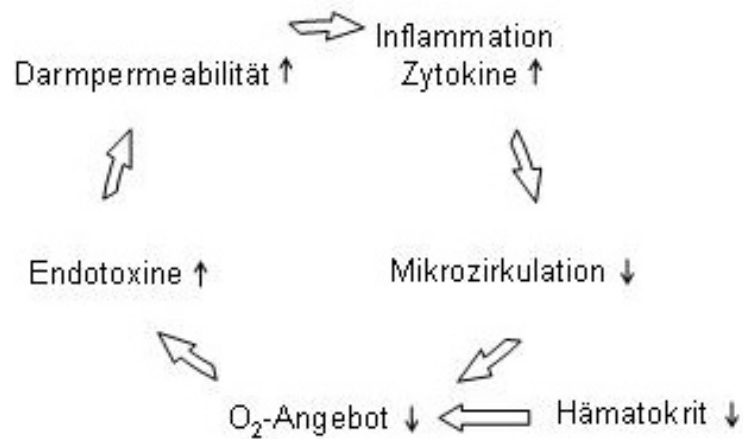
## 1.2 DARM

Bei schätzungsweise 0,2%-0,5% aller Patienten, die mit CPB operiert werden, kommt es zu klinisch sichtbaren Zeichen einer mesenterialen Ischämie [13]. Die Mortalität dieser Komplikationen bewegt sich zwischen 70% und 100% [117]. Eine subklinische, transiente Hypoxie scheint jedoch weitaus häufiger aufzutreten. So stellten *Fiddigan-Green* und *Baker* bei etwa 50% der Patienten, die unter HLM operiert wurden, anhand einer Magentonometrie eine vorübergehende mukosale Ischämie fest [39]. Neben verschiedenen Risikofaktoren wie Arteriosklerose, hohes Alter (>70 Jahre) und hyperosmolarer Dehydratation hat sich gezeigt, dass die HLM an sich die gastrointestinale Perfusion beeinflusst [48] und zu einer erhöhten gastrointestinalen Darmpermeabilität (GIP) führt. Grund für die erhöhte GIP ist eine unzureichende Sauerstoffversorgung auf Ebene der Mikrozirkulation. Diese ist nicht nur abhängig von hämodynamischen Veränderungen während der HLM (Hämodilution, Abfall des systemischen HK, Reduktion der Blutviskosität und des SVR) sondern auch von entzündlichen Reaktionen des Körpers, im Rahmen welcher es zu Gefäßwiderstandsänderungen und Mikrothrombenbildung kommen kann [151].

Bei einer funktionell intakten Darmmukosa sind die Darmepithelzellen durch ATP-abhängige „tight junctions“ verbunden. So bilden sie eine Barriere und verhindern das interzelluläre Eindringen von Bakterien und Makromolekülen [9]. Diese „tight junctions“ sind hauptsächlich an den Zottenspitzen zu finden. Gleichzeitig bildet jede Zotte mit ihrer im Zentrum gelegenen Arteriole eine hämodynamische Einheit, so dass auf dieser vaskulären Ebene keine Möglichkeit einer Kollateralkompensation besteht. Damit reagieren die Darmzotten besonders empfindlich auf Ischämien. Kommt es nun durch ein vermindertes Sauerstoffangebot zu einem Mangel an ATP, führt dies zu einem Nachlassen der Zelladhäsionskräfte und einer erhöhten GIP [145], welche das Eindringen von im Darm befindlichen Endotoxinen ermöglicht [109]. Gelangen diese Endotoxine ins Blut, können sie inflammatorische Reaktionen auslösen [62,66], welche wiederum die Mikrozirkulation beeinträchtigen.

Es kommt zu einer sich selbst verstärkenden Reaktionskette (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1: Darm**



Gemessen werden kann die GIP mit standardisierten Zuckerresorptionstests. Diese sind nicht-invasive, seit den 70er Jahren etablierte Messmethoden [137].

Eine erhöhte GIP als Gradmesser der gestörten Darmbarriere wurde beim Menschen nach Polytrauma [108], Verbrennung [79], großen Operationen [109], Sepsis [35,106] und Multiorganversagen [68] beschrieben.

Inwieweit jedoch die Hämodilution während CPB die GIP beeinflusst, ist bislang nicht geklärt.

### 1.3 ZYTOKINE

Nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM kommt es bei nahezu allen Patienten zu einer systemischen Entzündungsreaktion, welche allerdings in ihrem Schweregrad variiert und nur bei einer Minderheit zu einer hämodynamischen Störung und einem manifesten SIRS (Kriterien von [2]) führt [131]. So beobachteten *Cremer et al.* bei 10% der Patienten nach Herzoperation mit HLM einen behandlungsbedürftigen, hyperdynamen Kreislaufzustand mit gesteigertem Herzzeitvolumen und reduziertem systemischen Gefäßwiderstand, der mit deutlich erhöhten Interleukin 6, Interleukin 8 und TNF alpha-Werten einherging [24].

Die Freisetzung von Zytokinen nach kardiochirurgischen Operationen mit HLM als Zeichen einer inflammatorischen Reaktion des Körpers ist eingebettet in ein komplexes System mit verschiedenen Auslösern und Regulatoren (siehe Abbildung 2).

Als wichtigste Stimuli gelten:

- **Kontaktaktivierung**

Berührung des Blutes mit der unphysiologischen Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine (HLM) führt durch Aktivierung der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade zur vermehrten Bildung von Thrombin [32]. An vielen Stellen ist das Gerinnungssystem eng mit dem inflammatorischen Enzymsystemen verbunden. So stimuliert Thrombin direkt die Chemotaxis und Aktivierung von Monozyten, welche daraufhin Zytokine (IL-6, IL-8) freisetzen [32]. Gleichzeitig aktiviert Kallikrein, das im Rahmen der intrinsischen Gerinnung entsteht, das Kinin-Bradykinin-System, welches wiederum das fibrinolytische System und die Komplement-Kaskade triggert [112]. So belegen mehrere Studien, dass es während CPB zu einer signifikanten Erhöhung der Komplementfaktoren C3a, C4a und C5b-9 kommt [21,100,143], welche über die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten ihrerseits zu einem vermehrten Zytokinanstieg (IL-6, IL-8) führen.

- OP-Trauma

Lokale Gewebsverletzungen im Rahmen der Operation führen zu einer immunologischen Reaktion des Körpers. So zeigten *Franke et al.* [41], dass die Höhe der Interleukin 6 (IL-6) Freisetzung mit der Schwere des Operationstraumas während Herzoperationen zu korrelieren scheint.

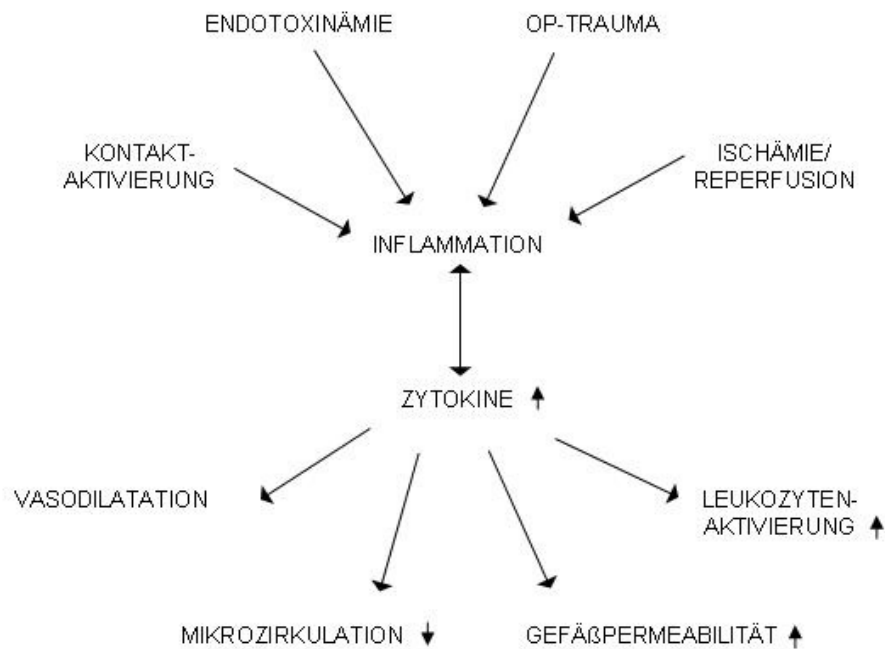
- Endotoxine

Eingedrungene Endotoxine werden an die im Blut vorkommenden Lipopolysaccharide (LPS)-bindenden-Proteine gebunden. Diese Komplexe reagieren mit den Makrophagen-Rezeptoren-CD14 und aktivieren Makrophagen, welche daraufhin TNF alpha ausschütten [62]. Sowohl LPS als auch TNF können Granulozyten aktivieren, die IL-6 freisetzen. Zusätzlich können Endothelzellen auch direkt durch bakterielle LPS stimuliert werden, so dass sie IL-6 freisetzen [66].

- Ischämie / Reperfusion

Während der Operation ist es nötig, dass Herz zeitweise vom Blutfluss abzutrennen. In dieser ischämischen Phase kommt es zu ultrastrukturellen Schäden der Kardiomyozyten und der kleinen Gefäße. Diese Schäden sind zwar reversibel, führen aber bei anschließender Wiederdurchblutung des Gewebes zu einem Anstieg der proinflammatorischen Zytokine (IL-6, IL-8, TNF alpha). Schäden durch Ischämie / Reperfusion sind hauptsächlich von Herz und Lunge getriggert, da es hier während der Aortenklemmzeit teilweise zu einer vollständigen Ischämie kommt [29,100]. Eine bedeutende Rolle spielen hierbei entstehende Sauerstoffradikale, Lipidperoxide und Stickstoffintermediate, die sowohl über eine direkte Reaktion mit den Proteinen und Lipiden der Zellmembranen zur Gewebsschädigung führen als auch indirekt über Induktion inflammatorischer Kaskaden [88]. So identifizierten verschiedene klinische Studien [53,58,71,144] das der Ischämie / Reperfusion ausgesetzte Myokard als Hauptquelle für die IL-6 und TNF alpha -Freisetzung [28,36,140].

**Bild 2: Zytokine**



Oben genannte Stimuli führen durch Freisetzung verschiedener Mediatoren wie Anaphylatoxine (Komplementsystem), Sauerstoffradikale, Kinine, Histamin, Stickstoffintermediate, Thrombin, Prokalzitonin, Adhäsionsmoleküle und Zytokine zu einer inflammatorischen Reaktion des Körpers.

Im Rahmen dieser Akuten-Phase-Reaktion kommt es zu:

- Vasodilatation

Sowohl die verstärkte Histaminliberation als auch die durch Zytokine induzierte NO-Synthetase bewirken eine Vasodilatation mit vermindertem systemischen Gefäßwiderstand [92].

- Beeinträchtigung der Mikrozirkulation

Endothelschädigungen führen einerseits durch verminderte NO-Freisetzung zu einer Gefäßeinengung, andererseits durch (freigelegte) Adhäsionsfaktoren der sub-endothelialen Matrix zur Thrombozytenaggregation. Von Endothelzellen, Leukozyten und Thrombozyten ausgeschüttete Faktoren (PAF, Adhäsionsmoleküle, Liganden, Integrine und Selektine) führen zur Mikrothrombenbildung mit nachfolgender Störung der Mikrozirkulation [151].



- Zunahme der Gefäßpermeabilität

Defekte der Endothelzellmembranen führen zu einer erhöhten Permeabilität, was zur Folge hat, dass aktivierte Leukozyten transzellulär ins Gewebe migrieren und dieses schädigen können [69]. Weiterhin kommt es durch vermehrten Flüssigkeitsaustritt zur interstitiellen und parenchymatösen Ödembildung.

- Leukozytenaktivierung

Oben genannte Mediatoren wirken chemotaktisch auf Leukozyten, so dass diese aus der Blutbahn ins Gewebe übertreten. Zytokine (IL-1, IL-6, TNF alpha) stimulieren und modulieren die Aktivität polymorphnukleärer Neutrophile, welche wiederum durch Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren wie Sauerstoffradikalen, proteolytischen Enzymen, Eikosanoiden und weiteren Zytokinen (IL-6, TNFalpha) zu Zellschäden führen und den Entzündungsprozess aufrechterhalten.

Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF alpha verändern die myokardiale Kontraktilität [17], die periphere Zirkulation und beeinflussen Organfunktionen [91]. Antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin 10 (IL-10) sollen überschießende Entzündungsreaktionen begrenzen, können diese aber auch verschlechtern [95].

Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen beiden ist essentiell für eine adäquate Reaktion des Körpers.

## 2. FRAGESTELLUNG

Zahlreiche Studien sind sich einig, dass Operationen mit CPB zu einem signifikanten Anstieg der GIP und der Zytokine führen [14,53,58,71,102,105,120,144].

Auch dass die Darmintegrität und die Zytokinfreisetzung eine entscheidende Rolle für die postoperative Entwicklung und die Entstehung von Organschäden spielen, gilt als sicher [35,37,39,68,97,98,113]. Beide unterliegen, wie bereits dargestellt, verschiedenen Einflussfaktoren.

Es ist jedoch ungeklärt, welchen Einfluss die Hämodilution während normothermem CPB auf die Darmintegrität gemessen an der GIP und die Zytokinfreisetzung hat.

Folgende Zusammenhänge sollen deshalb untersucht werden:

1. Welchen Einfluss hat die Hämodilution gemessen an einem Hämatokrit von 20% versus 25% während normothermer extrakorporaler Zirkulation auf die Darmpermeabilität?
2. Welchen Einfluss hat die Hämodilution gemessen an einem Hämatokrit von 20% versus 25% während normothermer extrakorporaler Zirkulation auf die Freisetzung der Zytokine IL-6, IL-10 und TNF alpha?

## **3. METHODIK**

### **3.1 STUDIENDESIGN**

Diese prospektiv-kontrollierte, randomisierte, klinische Studie wurde in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité -Universitätsmedizin Berlin, am Campus Charité Mitte durchgeführt.

#### **3.1.1 Patientenkollektiv**

Nach Befürwortung der Studie durch die Ethikkommission der Charité wurden 57 Patienten zur aortokoronaren Bypass-Operation (ACVB) im Zeitraum von Februar 2004 bis Januar 2005 bei Erfüllen der Einschlusskriterien und Fehlen von Ausschlusskriterien nach schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden vom Anästhesisten umfassend mündlich und schriftlich über Vorgehen und Ziel der Studie aufgeklärt.

#### **3.1.2 Einschlusskriterien**

Folgende Einschlusskriterien wurden angewandt:

- Patienten zur elektiven aortokoronaren Bypass-Operation
- Alter >18 und <70 Jahre
- Gewicht >70kg
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) >40%
- Präoperativer Hämatokrit >36%

### 3.1.3 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewandt:

- Ablehnung durch den Patienten (auch nach vorheriger Einwilligung in die Studie)
- Nicht-Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- Mitglied bei den Zeugen Jehovas
- Neurologische Vorerkrankungen: zerebrale Insulte innerhalb der letzten zwei Jahre, Stenosen der Arteria carotis interna (ACI; einseitig >70%, beidseitig >50%)
- klinisch relevante Lungenerkrankungen: PaO<sub>2</sub> <60mmHg, FEV1 <70%, FEV1/VC max <70%, Bedarf an antiobstruktiver Langzeitmedikation
- Kardiale Vorerkrankungen: akuter Myokardinfarkt (AMI) <4 Wochen, instabile Angina pectoris (AP), Hauptstammstenose >70%, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) <40%, ventrikuläre Arrhythmie >LOWN IVa, kombinierte Herzoperation
- Periphere Verschlusskrankheit ab Stadium Fontaine IIa
- Niereninsuffizienz: Kreatinin >1,5mg/dl oder Diuretikaaufnahme >40mg Furosemid/Tag
- Gastrointestinale Vorerkrankungen: Bilirubin >2mg/dl, akute oder chronisch aktive Hepatitis, Leberinsuffizienz mit eingeschränkter Synthese von Gerinnungsfaktoren, entzündliche Darmerkrankungen
- Pharmako-hämatologische Interaktionen: ASS oder ADP-Antagonisten bis 3 Tage präoperativ, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bis 2 Tage präoperativ
- Überempfindlichkeit gegen Lidocain und Zuckerstoffe
- Intraoperativ: Abfall des Hk >2%unter den Zielwert der jeweiligen Gruppe, kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt oder kardiopulmonale Reanimation vor Beginn des CPB
- Postoperativ: Retransfusion des entnommenen, autologen Bluts nicht möglich

## **3.2 ABLAUF DER STUDIE**

Alle Studienpatienten unterzogen sich einer primären, elektiven, aortokoronaren Bypassoperation (ACVB) und wurden anschließend, wie nach den Standards der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin üblich, sediert und beatmet auf die Intensivstation übernommen.

Am Tag vor der Operation erfolgte neben der Anästhesieaufklärung die Information über Studie und die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme des Patienten.

Am Vorabend der Operation erhielt der Patient Flunitrazepam (0,5-2 mg per os) als Prämedikation.

### **3.2.1 Narkose**

Am Tag der Operation wurde den Standards der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin folgend, in Lokalanästhesie eine Kanüle zur invasiven Blutdruckmessung in die Arteria radialis der nicht-dominanten Hand eingelegt. Anschließend wurde die Narkose standardmäßig mit Midazolam (0,05-0,1 mg/kg), Fentanyl (5 µg/kg), Etomidat (0,2 mg/kg) und Pancuronium (0,1/kg) eingeleitet. Nach Narkoseeinleitung mit endotrachealer Intubation wurde eine Kanüle in eine Arteria femoralis (Pulsiocath, Pulsion, Munich, Germany), ein zentraler Venenkatheter und ein dreilumiger Pulmonalarterienkatheter (Thermodilution Catheter, Arrow, Reading, PA, USA) in die rechte Vena jugularis interna, ein transurethraler Blasenkatheter sowie eine orogastrale Sonde gelegt. Der Patient wurde kontrolliert beatmet und normoventiliert (endexpiratorisch gemessener CO<sub>2</sub>-Partialdruck von 35-40 mm Hg). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mit Isofluran (0,6-1 Vol% endexpiratorisch), Fentanyl (kontinuierlich 5-10 µg/kg/h) und wiederholter Gabe von Midazolam (0,05-0,1 mg/kg) und Pancuronium (0,03 mg/kg) vor Anschluss an die EKZ.

### **3.2.2 Kardiopulmonaler Bypass**

Der normotherme CPB wurde nichtpulsatil mittels Zentrifugalpumpen (Jostra, Hirlingen, Germany) und Membranoxygenatoren (Jostra, Hirlingen, Germany) durchgeführt.

Intermittierend wurde zur myokardialen Protektion nach der von *Calafiore* beschriebenen Methode warme Blutkardioplegie in die nach distal abgeklemmte Aorta ascendens infundiert [14]. Das standardisierte Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine setzte sich zusammen aus 600 ml Vollelektrolytlösung, 500 ml 10% Hydroxyäthylstärke, Aprotinin (50 000 KIU entsprechend 5 ml pro kg KG.) und 8000 I.E. Heparin. Angestrebt wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAP) von 55-60mgHg und ein Pumpenfluss von >2,4 l/min/m<sup>2</sup>. Konnte der arterielle Mitteldruck durch Regulation des Pumpenflusses nicht gehalten werden, wurde den Patienten zur Stabilisierung Boli von 5-10 µg Noradrenalin in den arteriellen Schenkel des CPB gegeben. Die Körpertemperatur, gemessen über den Blasenkatheter, wurde während der Zeit der extrakorporalen Zirkulation zwischen 35,5 und 36°C gehalten. Die angestrebte aktivierte Gerinnungszeit vor Anschluss an den CPB (ACT +, Hemochron Jr, Edison, PA) betrug mehr als 410 Sekunden.

Das Standardmonitoring beinhaltete ein 5-Kanal-EKG mit ST-Streckenanalyse, die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, arterielle Blutdruckmessung, zentralvenöse Druckmessung und Temperaturmessung über den Blasenkatheter.

### 3.2.3 Hämodilution

Bevor der Patient an die HLM angeschlossen wurde, erfolgte die isovolämische Hämodilution. Hierfür wurde dem Patienten Blut entnommen und in einem Verhältnis von 1:1 mit (i.e. isovoläm.) mit isotoner 6% Hydroxyäthylstärke (Voluven®, Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Germany) ersetzt. Das zu entnehmende Blutvolumen wurde mit folgender Formel

$$\text{Hb}_{\text{baseline}} \text{ (g/dl)} - \frac{\text{Hb}_{\text{baseline}} \text{ (g/dl)} \times \text{priming Volumen der HLM (l)}}{\text{Kg KG} \times 10^{-1}}$$

abgeschätzt, so dass der anschließende Hk 5±1% über dem Zielwert von 20±1% oder 25±1% lag. Zwei Minuten nach Anschluss an den CPB wurde das Erreichen des jeweiligen Ziel-Hämatokrits mit einer Blutgasanalyse (ABL-700 series, Radiometer, Copenhagen, Denmark) kontrolliert. Lag der Hk während der HLM oberhalb des angestrebten Wertes, wurde weitere Elektrolytlösung gegeben.

Im Falle eines zu niedrigen Hk wurde das entnommene Eigenblut retransfundiert. Nach Erreichen des Ziel-Hämatokrits wurde der Hk in weiteren Blutgasanalysen im Abstand von 15 Minuten kontrolliert und bei Abweichen vom Zielbereich wie oben beschrieben korrigiert. Das Eigenblut wurde in Autotransfusionsbeutel (Fa. Transmed, Medizintechnik GmbH &Co. KG, Wünnenberg, Germany) im Operationssaal bei Raumtemperatur gelagert und nach Abschluss der HLM vor dem Restvolumen der HLM retransfundiert.

### **3.2.4 Intensivstation**

Die Patienten wurden nach der Operation sediert, intubiert und beatmet auf die Intensivstation aufgenommen. Nach einer Beobachtungszeit von 6 Stunden wurde die Sedierung ausgestellt und die Patienten nach klinischen Kriterien frühestmöglich extubiert. Traten bei Patienten nach einer Stabilisierungsphase von drei Stunden Hk-Werte unter 23%, eine Laktatazidose, ST-Hebungen oder Zeichen eines durch Hypoxie bedingten Organversagens auf, wurden den Patienten Erythrozytenkonzentrate (EK) bis zum Erreichen eines Hk von 27% transfundiert. Sobald die Patienten nach Extubation in einem klinisch stabilen Zustand, das heißt ohne neurologische, kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale oder renale postoperative Komplikationen waren, erfolgte am kommenden Tag die Verlegung auf die Überwachungsstation.

### 3.3 STUDIENRELEVANTE PARAMETER

Vor, während und nach der EKZ wurden an definierten Messzeitpunkten (siehe Tabelle

1) folgende Parameter bestimmt:

1. Hämatokrit (Hk)
2. Laktat
3. Herzzeitvolumen (HZV)
4. Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)
5. Interleukin 6 (IL-6)
6. Interleukin 10 (IL-10)
7. TNF alpha
8. Darmpermeabilität für Mannitol
9. Darmpermeabilität für Laktulose
10. Darmpermeabilität für Saccharose

Der Hk und die Blutlaktatwerte wurden mittels Blutgasanalysen (Gerät ABL 700 series, Radiometer, Copenhagen) bestimmt. Für den Hk wurden arterielle Blutproben verwendet, für die Laktatmessung gemischt-venöse (mit Ausnahme der Probe zum Zeitpunkt M1, da hier noch kein Pulmonalarterienkatheter für eine gemischt-venöse Blutabnahme lag). Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde invasiv mittels Thermodilution über das PICCO-System (Pulsion, München, Deutschland) gemessen. Aus den IL-6- und IL-10 Werten wurde anschließend noch die IL6/IL10-Ratio berechnet, da sich in Studien gezeigt hat, dass nicht unbedingt die absoluten Werte sondern insbesondere das Verhältnis von pro- zu antiinflammatorischen Zytokinen einen prädiktiven Wert in Hinsicht auf die Prognose des Patienten haben [114,130]. Aus Laktulose und Mannitol wurde der Permeabilitätsindex (L/M-Index) berechnet.

In der Tabelle 1 ist eine Übersicht aller studienrelevanten Parameter mit den entsprechenden Messzeitpunkten zusammengestellt.



**Tabelle 1: Studienrelevante Parameter**

	M1	M2	M3	M0'	M15'	M30'	M45'	M60'	M75'	M90'	M105'	M4	M5	M6	M7	M8
<b>Hk</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Laktat</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>HZV</b>		+	+									+	+	+	+	+
<b>SVR</b>		+	+										+	+	+	+
<b>IL-6</b>			+			+								+	+	+
<b>IL-10</b>			+			+								+	+	+
<b>TNFalpha</b>			+			+								+	+	+
<b>Mannitol</b>	+														+	
<b>Laktulose</b>	+														+	
<b>Saccharose</b>	+														+	

- M1** Messzeitpunkt 1: vor Narkoseeinleitung
- M2** Messzeitpunkt 2: vor Hämodilution, nach Narkoseeinleitung
- M3** Messzeitpunkt 3: nach Hämodilution, vor Anschluss an HLM
- M0'-105'** Messzeitpunkte 0'-105' alle 15 Minuten während HLM
- M4** Messzeitpunkt 4: vor Kalibrierung, nach Abschluss der HLM
- M5** Messzeitpunkt 5: nach Kalibrierung, nach Abschluss der HLM
- M6** Messzeitpunkt 6: 1 Stunde postoperativ, auf der ITS
- M7** Messzeitpunkt 7: 6 Stunden postoperativ, auf der ITS
- M8** Messzeitpunkt 8: 18 Stunden postoperativ, auf der ITS

### 3.4. DARMPERMEABILITÄT

Der Darmpermeabilitätstest beruht auf dem Prinzip der Messung von Zuckermolekülen im Urin nach oraler Zufuhr [9].

Substanzen, die für diesen Test verwendet werden können, besitzen idealerweise folgende Eigenschaften: Sie sollten nicht metabolisierbar oder hydrolyisierbar sein, durch Carrier-unabhängige Diffusion aufgenommen werden können, eine gute Verträglichkeit besitzen, wasserlöslich sein und kein natürliches Vorkommen im Urin haben. Außerdem sollten sie nach Aufnahme vorzugsweise vollständig renal ausgeschieden werden und einfach aber genau gemessen werden können [9].

Der Standard-Test besteht aus drei Zuckern, die annähernd diese Bedingungen erfüllen. Diese sind:

- Saccharose

Saccharose ist ein aus Glukose und Fruktose bestehendes Disaccharid, welches normalerweise auch in großen Mengen vollständig von der im Duodenum lokalisierten Saccharase gespalten wird. Lässt sich im Urin Saccharose finden, bedeutet dies, dass sie vor Passage des Duodenums ins Blut aufgenommen worden sein muss. Sie fungiert somit als Marker für die gastroduodenale Permeabilität [90,127].

- Mannitol

Mannitol ist eine Monohexose. Es wird angenommen, dass es die Mukosa sowohl trans- als auch parazellulär durch zahlreiche Poren in der Zelloberfläche passieren kann [137]. Die Permeabilität ist somit abhängig von der Kontaktfläche und Durchblutung. Sowohl Mannitol als auch Laktulose sind Marker für die Dünndarmpermeabilität.

- Laktulose

Laktulose ist ein synthetisches Disaccharid, welches beim Menschen normalerweise weder gespalten noch resorbiert werden kann. Bei geschädigter Barrierefunktion kann Laktulose die Darmmukosa parazellulär durchtreten.

Aus den Laktulose- und Mannitolwerten wird anschließend der intestinale Permeabilitätsindex ( $\%Lak/\%Man$ , L/M-Permeabilitätsindex) gebildet. So können mögliche intestinale und extraintestinale Einflussfaktoren wie Darmmotilität, Durchblutung und Nierenfunktion eliminiert werden, da sie Laktulose und Mannitol gleichermaßen betreffen und damit den Quotienten nicht verändern [93].

**Tabelle 2: Zuckercharakteristik**

	<b>Art</b>	<b>Urinexkretion*</b>	<b>Aufnahmeort</b>	<b>Aufnahmeort</b>
<b>Mannitol</b>	Monosaccharid	79 [137]	Dünndarm	trans-u paraz.
<b>Laktulose</b>	Disaccharid	92,7±1,2 [87]	Dünndarm	parazellulär
<b>Saccharose</b>	Disaccharid	k.A.	Magen	parazellulär

\* 24h-gesammelte, kumulative renale Wiederfindungsrate

k.A. : keine Angabe

**Tabelle 3: Permeabilitätstest**

	<b>Prä-Op-Test</b>	<b>Post-OP-Test</b>
<b>Mannitol</b>	5 g	5 g
<b>Laktulose</b>	10 g	10 g
<b>Saccharose</b>	20 g	20 g
<b>Osmolarität</b>	1121 mosm/kg	1171 mosm/l

Die verwendete Zuckerlösung wurde von der hauseigenen Apotheke in der Charité, Campus Charité Mitte, hergestellt.

### 3.4.1 Studienablauf Darmpermeabilität

#### Prä-OP

Am Abend vor der Operation wurden die Patienten gebeten, Urin zu lassen, von dem eine Probe genommen und in Gefäß A gefüllt wurde. Anschließend bekamen die Patienten 100 ml einer Zuckerlösung zu trinken. In den folgenden 5 Stunden, in denen die Patienten nüchtern bleiben mussten, nach Ablauf von 2 Stunden jedoch Wasser trinken durften, wurde der gesamte Urin in Gefäß B gesammelt.

Die Urinprobe in Gefäß A wurde dazu verwendet, bereits vorhandene Zucker zu analysieren. Da Mannitol in einem gewissen Umfang auch endogen produziert wird, wurde es im Vortest-Harn gemessen und die später gemessene Mannitol-Ausscheidung um diesen Wert korrigiert. Der ermittelte Wert aus Gefäß B hingegen diene als präoperativer Ausgangswert des Darmpermeabilitätstestes.

#### Post-OP

Auf der Intensivstation, 6 Stunden nach der Operation, wurde exakt der gleiche Test zur Messung der postoperativen Darmpermeabilität wiederholt.

Der bis dahin angefallene Urin wurde verworfen, nachdem eine Probe für Gefäß A entnommen wurde. Anschließend wurde die Zuckerlösung per Magensonde gegeben und die nächsten 5 Stunden der über den Blasenkatheter abgeleitete Urin gesammelt. Dieser wurde dann in Gefäß B gefüllt.

Tabelle 4: Gefäße und Sammelzeiten

Gefäß	Sammelzeit	Prä-OP-Test	Post-OP-Test
A	-	+	+
B	5 h	+	+

Den Gefäßen war Natriumazid (Fa. Merck) als Konservierungsmittel zugesetzt.

Zur Präparation der Proben wurden je 500 µl Urin 50 µl 20%ige Sulfosalizylsäure zugesetzt, um möglicherweise vorhandenes Protein zu entfernen. Anschließend wurde der Urin mit dem Ionenaustauscher Amberlite MB-3 (Fa. Merck) entsalzt und 50 µl Meso-Erythrit und Turanose als interne Standards zugefügt. Danach wurden die Proben mittels HPLC analysiert.

### 3.4.2 HPLC

Die HPLC (high performance liquid chromatography) ist eine Methode zur Analyse löslicher fester und flüssiger Substanzgemische. Hierdurch können die einzelnen Zucker im Urin getrennt, identifiziert und quantitativ gemessen werden.

Die Proben werden auf eine mobile Phase aufgetragen und durchwandern mit ihr die stationäre Phase. Währenddessen kommt es zu verschiedenen Wechselwirkungen, wodurch die Verweildauer für unterschiedliche Moleküle in der stationären Phase unterschiedlich lang ist, so dass die einzelnen Komponenten räumlich und zeitlich getrennt voneinander die stationäre Phase verlassen.

Als stationäre Phase wurde die Trennsäule Carbobac™ PA1 (4×250 mm) der Firma Dionex (Idstein, Germany) verwendet. Es handelte sich hierbei um einen pelliculären Latex-Anionenaustauscher. Als mobile Phase diente ein aus Reinstwasser und 50%iger NaOH-Lösung zusammengesetztes Eluat mit einer Molarität von 150 mMol/l. Dieses wurde hergestellt in der laboreigenen Reinstwasseranlage (Millipore, Bedford, MA, USA). Die Fließgeschwindigkeit betrug 1 ml/min. Die HPLC wurde nach dem Gradientenprogramm durchgeführt. Die ersten dreizehn Minuten erfolgte ein isokratischer Lauf mit einem Eluenten, der zu 99% aus 150 mMol/l NaOH und zu 1% aus 150 mMol/l NaOH und darin gelösten 500 mMol/l NaAc bestand. Nach der dreizehnten bis zur vierzigsten Minute bestand der Eluent zu 100% aus 150 mMol/l NaOH und darin gelösten 500 mMol/l NaAc. Die Detektion der Probenkomponenten erfolgte elektrochemisch. Die Ergebnisse wurden in Prozent vom oral aufgenommenen Zucker angegeben. Für den Permeabilitätsindex wurde der Quotient aus dem Prozentwert für Laktulose und dem Prozentwert für Mannitol gebildet.

### 3.5 ZYTOKINE

Untersucht wurde der Verlauf von Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 10 (IL-10) und TNF alpha vor, während und nach der Operation.

- Interleukin 6

IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin mit sowohl pro- als auch antiinflammatorischen Eigenschaften. So bewirkt IL-6 einerseits die Differenzierung von B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen sowie die Bildung von Akute-Phase-Proteinen in Hepatozyten, während es andererseits sowohl die Synthese von TNF alpha inhibiert als auch die Synthese von IL-10 induziert [6,136].

IL-6 wird von zahlreichen Zellen unter ihnen T-Zellen, Monozyten-Makrophagen und Fibroblasten gebildet.

- Interleukin 10

IL-10 wird von B-Zellen, T-Zellen und Monozyten-Makrophagen produziert und besitzt antiinflammatorische Eigenschaften. Es inhibiert die Synthese spezifischer Zytokine wie  $IFN\gamma$  und IL-2 und vermindert die Adhäsion von Neutrophilen an aktivierte Endothelzellen [75].

- TNF alpha

TNF alpha ist ein proinflammatorisches Zytokin und besitzt eine vielfältige und unspezifische Wirkung. Es wird hauptsächlich von Makrophagen, T-Zellen, stimulierten Neutrophilen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten sezerniert.

#### 3.5.1 Studienablauf Zytokine

Zur Bestimmung der Zytokine wurde den Patienten an fünf verschiedenen Messzeitpunkten (siehe Tab.1) arterielles Blut (A.femoralis) in ein Plasmaröhrchen mit Kalium-EDTA-Zusatz (EDTA-Monovette, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) entnommen. Nach der unmittelbaren Zentrifugation (Zentrifuge, Hettich, Tuttlingen, Germany) bei 3000 rpm

für 10 Minuten wurde der Plasmaüberstand in 4 Eppendorfgefäße zu je 50 µl pipettiert, welche dann bei minus 80°Celsius bis zur Analyse gelagert wurden.

### 3.5.2 ELISA

Die quantitative Messung der Zytokine erfolgte mit dem Immunoassay „Quantikine“ (R&D Systems, Minneapolis, USA).

Es handelt sich hierbei um eine Methode nach dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Reaktion, dem sogenannten ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

Auf der Mikrotiterplatte sind monoklonale, gegen das zu messende Zytokin spezifische Antikörper befestigt. Die sich im Patientenplasma befindenden Zytokine werden an diese Antikörper gebunden und verbleiben dort, während ungebundene Proteine beim anschließenden Waschvorgang entfernt werden. Nun werden mit Enzymen besetzte, gegen das Zytokin gerichtete, spezifische polyklonale Antikörper (Konjugat) hinzugefügt. Diese reagieren und werden dadurch immobilisiert, so dass wiederum ungebundenes Reagenz durch Waschen entfernt werden kann. Zuletzt wird eine Substratlösung hinzugefügt, mit der die an den Antigen-Antikörper befestigten Enzyme reagieren. Hierbei entwickelt sich eine Färbung, die proportional zu der Menge der gebundenen Zytokine ist und deren Dichte mit einem Spektrophotometer gemessen werden kann. Über den Vergleich mit einer Standardkurve kann der Zytokingehalt des Patientenplasmas errechnet werden.

IL-6	IL-10	TNFalpha
+100 µl RD1A* in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte	+50 µl RD1W* in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte	+50 µl RD1F* in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte
+100 µl Plasma → 2 h inkubieren	+200 µl Plasma → 2 h inkubieren	+200 µl Plasma → 2 h inkubieren
4 mal waschen	4 mal waschen	3 mal waschen
+200µl Konjugat → 2 h inkubieren	+200µl Konjugat → 2 h inkubieren	+200µl Konjugat → 2 h inkubieren
4 mal waschen	4 mal waschen	3 mal waschen
+200 µl Substratlösung → 20 min inkubieren	+200 µl Substratlösung → 30 min inkubieren	+200 µl Substratlösung → 20 min inkubieren
+50 µl „Stop-Lösung“ → innerhalb von 30 min bei 450nm ablesen	+50 µl „Stop-Lösung“ → innerhalb von 30 min bei 450nm ablesen	+50 µl „Stop-Lösung“ → innerhalb von 30 min bei 450nm ablesen

\*: RD1A / RD1W / RD1F (Firmeneigennamen):Proteinpuffer mit Konservierungsmitteln

### 3.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Analyse erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Biometrie (Dir.: Prof. Dr. K.-D. Wernecke) der Charité -Universitätsmedizin Berlin. Aufgrund der begrenzten Fallzahl und der anzunehmenden nicht-normalen Verteilung der Daten wurden nicht-parametrische, statistische Methoden angewandt. Die Ergebnisse kontinuierlicher Variablen wurden als Median und Abstand zwischen dem 25% und 75%-Quartil (interquartile range; IQR) dargestellt. Vergleiche zwischen den Gruppen (20%Hk versus 25%Hk) wurden mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Analysen innerhalb einer Gruppe entlang einer Zeitachse (Ausgangsdaten vor der Operation im Vergleich zu den folgenden Messzeitpunkten) wurden mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben berechnet. Da diese Daten als explorativ angesehen wurden, wurden sie nicht adjustiert. Um den Verlauf der Zytokine über den gesamten Beobachtungszeitraum in Betracht zu ziehen, wurde zusätzlich die nicht-parametrische, multivariate Analyse für longitudinale Daten nach *Brunner* durchgeführt [15]. Für dichotom und nominal skalierte Merkmale wurden absolute oder relative Häufigkeiten angegeben und der  $\chi^2$  – oder der exakte Test von Fisher angewendet. Als zweiseitiges Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt. Signifikante Ergebnisse zwischen den Gruppen wurden in den Tabellen und Grafiken mit einem Sternchen (\*) gekennzeichnet. Berechnungen von Korrelationen erfolgten nach Spearman. Die statistische Analyse wurde mit SPSS für Windows, 11.5, SPSS Inc., Chicago, IL, USA durchgeführt.

Die grafische Darstellung erfolgte mit Sigma Plot 9.0, SPSS Inc., IL, USA.



## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 PATIENTEN- UND OPERATIONSWERTE

Von ursprünglich 62 in die Studie eingeschlossen Patienten wurden 3 Patienten aus folgenden Gründen wieder ausgeschlossen:

- Ein Patient zog sein Einverständnis zurück
- Einem Patienten konnte das entnommene, autologe Blut wegen Koagelbildung nicht retransfundiert werden
- Ein Patient musste nach intraoperativer Entscheidung des Herzchirurgen einer kombinierten Herzoperation (ACVB und Mitralklappenrekonstruktion) unterzogen werden.

Somit verblieben 59 Patienten für die statistische Auswertung. Davon waren 55 Männer und 4 Frauen.

#### 4.1.1 Basisparameter

Tabelle 5: Basisparameter

	20		25		
	Median	IQR	Median	IQR	p
Anzahl der Patienten	28	-	31	-	0,696
Alter (Jahre)	63,5	57,25 - 70,25	60	54 - 69	0,338
Geschlecht m/w	28 / 0	-	27 / 4	-	0,051
Größe (m)	1,75	1,71 - 1,79	1,76	1,72 – 1,80	0,721
Gewicht (kg)	89,5	80,5 - 100,75	90	80 - 100	0,843
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,98	27,16 - 30,36	28,07	26,12 - 32,56	0,838
KOF (m <sup>2</sup> )	2,09	1,99 - 2,22	2,07	1,96 - 2,2	0,665

Es gab keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den die Patienten charakterisierenden Basisparameter. Lediglich die Geschlechterverteilung zeigte mit den 4 in die Studie eingeschlossen Frauen, die alle der 25%-Gruppe randomisiert zugeteilt worden waren, einen Trend zu einem statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,051$ ).

## 4.1.2 Intraoperative Werte

Tabelle 6: Intraoperative Werte

	20		25		
	Median	IQR	Median	IQR	p
Anzahl der Bypässe	3	3 - 3	3	3 - 3	0,171
präoperativer Hk	41,15	39,4 - 46	41,7	39,9 - 43,35	0,767
Anästhesiedauer (min)	315	295 - 341,25	300	290 - 320	0,136
OP-Dauer (min)	202,5	175 - 240	200	160 - 220	0,270
CPB-Dauer (min)	72,5	63 - 80,75	74	52 - 83	0,660
Aortenklemmzeit (min)	44,5	38,25 - 49	45	32 - 58	0,915
Reperfusionzeit (min)	21	18 - 26,75	21	15 - 25	0,479
Eigenblutentnahme (ml)	1630	1366 - 2000	1100	580 - 1460	0,000 *
Volumenersatz mit Haes 6% (ml) <sub>2</sub>	1500	1000 - 2000	1000	1000 - 1500	0,008 *
intraoperative Flüssigkeitstherapie (ml) <sub>3</sub>	1000	1000 - 2000	1000	1000 - 1500	0,282
CI während EKZ	3,16	3,09 – 3,53	3,19	3,06 – 3,6	0,896
Temperatur (°C)	35,82	35,73 – 36,05	35,73	35,43 – 36,03	0,302
Urinvolumen (ml) <sub>1</sub>	455	300 - 762,5	600	312,5 – 1037,5	0,454
Urinvolumen (intraoperativ)	620	486 - 990	658	530 - 1030	0,737
Furosemid-Dosis während HLM (mg)	5	0-10	10	10-20	0,039 *
Heparin-Dosis während HLM (I.E.)	48000	43125 - 51000	45000	44500 - 53000	0,682
Protamin-Dosis während HLM (I.E.)	45000	40000 - 49250	45000	40000 - 50000	0,867
Noradrenalin-Dosis während HLM (mg)	0,04	0,01 – 0,1	0,06	0,03 – 0,95	0,385

<sub>1</sub> : quantitative Diurese, gesammelt über 5 Stunden präoperativ

<sub>2</sub> : kolloidale Lösung

<sub>3</sub> : kristalloide Lösung

\* : p<0,05

Der 20%Hk-Gruppe wurde signifikant mehr Eigenblut entnommen, dafür wurde ihnen signifikant mehr kolloidale Lösung zur isovolämen Hämodilution infundiert, welches dem Prinzip der angewandten isovolämen Hämodilution entspricht.

Temperatur und der Cardiac-Index (CI) während der HLM wurden als Median der durchschnittlichen Werte (über acht Messzeitpunkte während der HLM) angegeben. Urinausscheidung, Furosemid, Heparin, Protamin und Noradrenalin wurden als Median der kumulativen Werte angegeben. In der 20%Hk-Gruppe wurde signifikant weniger Furosemid während HLM verabreicht (5 vs. 10 mg, p=0,039), während das

intraoperative Urinvolumen nicht unterschiedlich war. Alle anderen intraoperativ gemessenen Parameter unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

### 4.1.3 Intensivstation und klinisches Outcome

Die Patienten wurden nach der Operation über den intensivstationären Verlauf, längstens bis zu sieben Tagen, beobachtet.

**Tabelle 7: Intensivstation und klinisches Outcome**

	20		25		
	Median / n	IQR / rel H	Median / n	IQR / rel H	p
Kreatinin, 18h	1,0	0,9 - 1,1	0,9	0,8 - 1,2	0,151
SIRS, 6h <sup>4</sup>	2	6,9%	5	16,7%	0,257
SIRS, 18h <sup>4</sup>	3	10,3%	2	6,7%	0,586
Leukozyten, 18h	11,8	9,2 - 14,2	14,6	12,5 - 17,5	0,003 *
CRP, 18h	6,1	4,9 - 7,5	7,2	4,9 - 8,0	0,326
Pat mit Infektionen <sup>5</sup>	1	3,4%	1	3,2%	1,000
Urinvolumen, ITS 1 (ml) <sup>6</sup>	500	350 - 740	625	390 - 987,5	0,367
Urinvolumen, ITS 2 (ml) <sup>7</sup>	1630	1175 - 2175	1750	1512,5 - 2312,5	0,333
Katecholamine (mg/24h) <sup>8</sup>	14,5	0,0 - 42,4	4,9	0,0 - 49,2	0,950
CK/CK-MB-ratio (%), 18h	5,8	3,9 - 8,1	5,4	3,5 - 6,9	0,421
Blutverlust, gesamt <sup>10</sup>	613	398 - 1295	490	340 - 726	0,063
EK-transf Pat <sup>11</sup>	6	21,42%	1	3,23%	0,163
ITS-Dauer (h) <sup>8</sup>	23	21,25 - 40	22	20 - 24	0,141
APACHE II (max) <sup>9</sup>	16	14-17	14	9,5-19	0,110
Tod	1	3,4%	0	0%	0,480

<sup>4</sup> : Kriterien, [2]

<sup>5</sup> : Auftreten von Sepsis, Pneumonie, Tracheobronchitis, Harnwegsinfektion und / oder Wundinfektionen

<sup>6</sup> : quantitative Diurese, gesammelt über 5 Stunden postoperativ

<sup>7</sup> : quantitative Diurese, gesammelt über weitere 19 Stunden postoperativ

<sup>8</sup> : Adrenalin-, Noradrenalin, Dopamin-Gabe am Operationstag auf der ITS

<sup>8</sup> : Aufenthalt auf der ITS bis zur Verlegung auf die Überwachungsstation

<sup>9</sup> : APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, [74]

<sup>10</sup> : Tag 1-7 auf der ITS

<sup>11</sup> : Patienten, die am Operationstag EK erhielten

EK = Erythrozyten-Konzentrat

Die Leukozytenwerte, 18 Stunden postoperativ, waren in der 25%Hk-Gruppe signifikant höher als in der 20%Hk-Gruppe ( $p=0,003$ ), während sich alle anderen Laborparameter nicht zwischen den Gruppen unterschieden.

Die Urinausscheidung betrug 1630 versus 1750 ml auf der Intensivstation ( $p=0,333$ ). Auch wurde keine höhere Zahl an Infektionen, SIRS oder anderen postoperativen Komplikationen in der 20%Hk-Gruppe beobachtet.

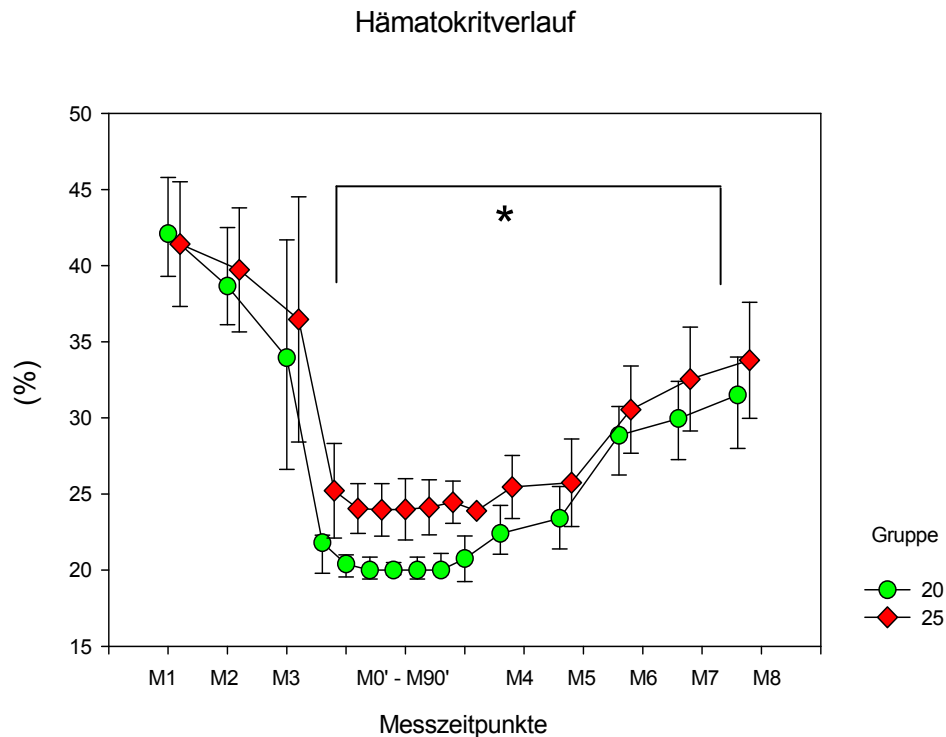
Der über 7 Tage auf der ITS gemessene Drainageverlust der Patienten der 20%Hk-Gruppe war, ebenso wie der postoperative Bedarf an Erythrozytenkonzentraten, höher als in der 25%Hk-Gruppe, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Die durchschnittliche ITS-Verweildauer lag in den Gruppen im Median bei 22 und  $23\pm 2$  Stunden.

Ein Studienpatient der 20%Hk-Gruppe verstarb an einer Lungenentzündung infolge eines septischen Multi-Organ-Versagens am dritten postoperativen Tag.

## 4.2 STUDIENRELEVANTE PARAMETER

### 4.2.1 Hämatokrit



\*:  $p < 0,05$  zwischen den beiden Studiengruppen

Normwerte: Frauen: 33 – 43 % Männer: 39 – 49 %

#### Verlauf:

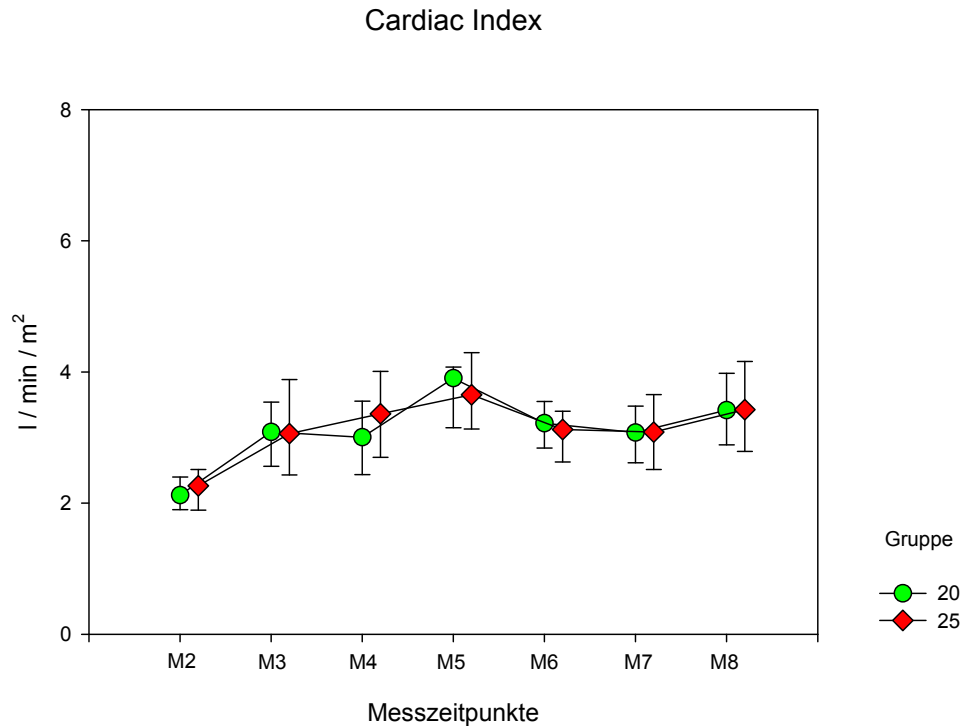
Bereits zum Zeitpunkt M2 (vor Hämodilution, nach Narkoseeinleitung) war der Hk in beiden Gruppen signifikant niedriger als zum Ausgangswert M1. Durch die isovoläme Hämodilution und den Anschluss der Patienten an den CPB wurde der Hk in den angestrebten Zielbereich abgesenkt. Nach Ende des CPB stieg der Hämatokrit in beiden Gruppen nach Retransfusion wieder an, lag allerdings bei der letzten Messung noch in beiden Gruppen signifikant unter dem Ausgangswert ( $p < 0,001$ ).

### Gruppenvergleich:

Bis zu dem Messzeitpunkt M3 bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Während des CPB (M0'-M105') hatte die 20% HK-Gruppe wie erwartet einen signifikant niedrigeren Hk als die 25%Hk Gruppe. Dieser signifikante Unterschied bestand auch noch zum Zeitpunkt M8 am Ende der Intensivstationsbehandlung ( $p=0,016$ ). Die Varianzanalyse nach *Brunner* ergab einen signifikanten Unterschied des Hk zwischen den Gruppen ( $p<0,01$ ) im Zeitverlauf (siehe Sternchen in der Grafik).

### 4.2.3 Herzzeitvolumen

Das HZV wurde mit dem PICCO-System gemessen und (auf die Körperoberfläche bezogen) als Cardiac-Index (CI) angegeben.



Normwerte: CI: 2,6 – 4,2 l/min/m<sup>2</sup>

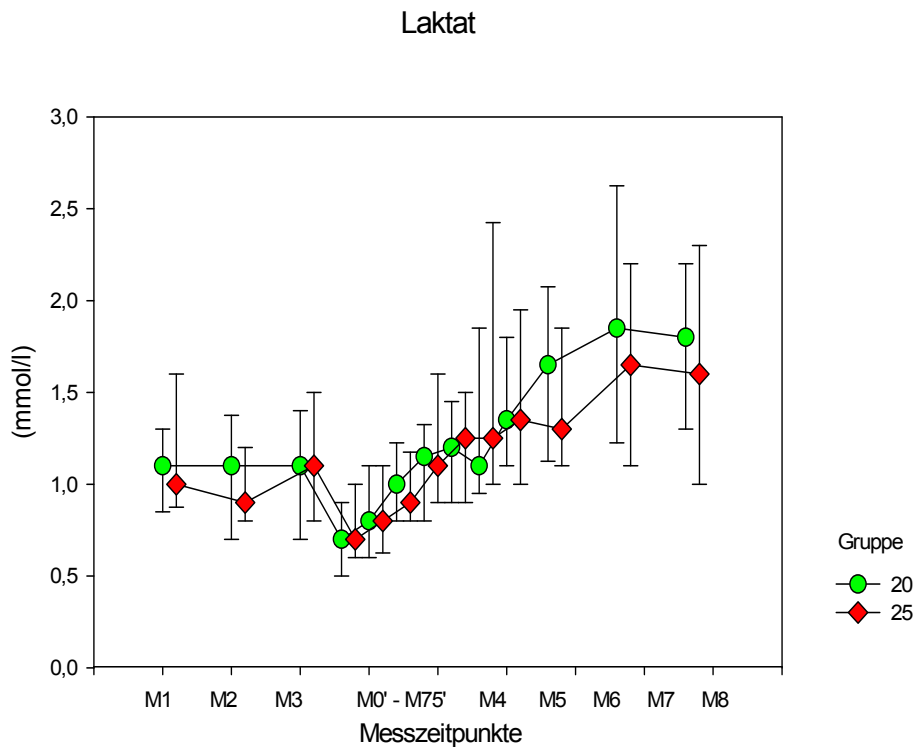
#### Verlauf:

Vor Anschluss an die HLM (M3) stieg das HZV an, erreichte nach Rückgabe des Eigenblutes (M5) in beiden Gruppen seine höchsten Werte (Cardiac-Index 20%Hk-Gruppe: 3,64; 25%Hk-Gruppe: 3,57) und fiel dann wieder leicht ab. Es war jedoch zu jedem Messzeitpunkt (nach Wilcoxon) signifikant erhöht gegenüber dem Ausgangswert M2 ( $p < 0,001$  in beiden Gruppen).

#### Gruppenvergleich:

Zu keinem der sieben Messzeitpunkte bestanden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

## 4.2.4 Laktat



Normwerte: Laktat: 0,5 – 2 mmol/l

### Verlauf:

Bis zum Anschluss an die HLM befanden sich die Laktatwerte in beiden Gruppen konstant um 1 mmol/l (M1, M2, M3).

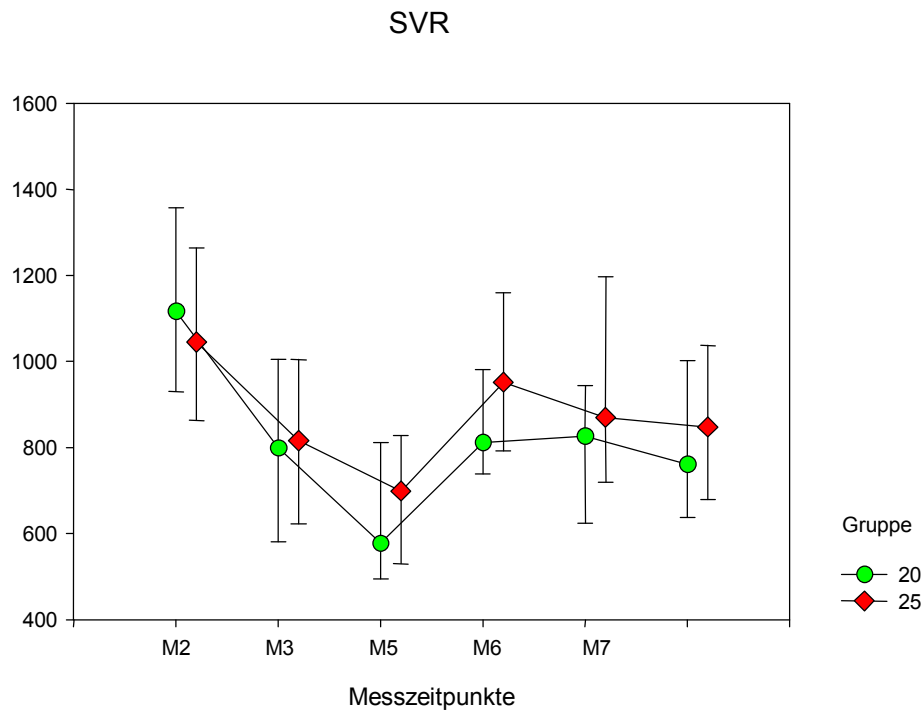
Mit Beginn der HLM (M0') fielen die Werte in beiden Gruppen erst signifikant ab, stiegen dann kontinuierlich an und befanden sich 30 min nach Anschluss an die HLM wieder im Ausgangsniveau. Nach Maschinenabgang (M4) bis zum Messzeitpunkt M8 (18 h ITS) lagen die Laktatwerte in beiden Gruppen signifikant über dem Ausgangswert, befanden sich jedoch stets im Normbereich.

### Gruppenvergleich:

Es gab zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen; weder nach dem Mann-Whitney-U-Test noch nach der longitudinalen Varianzanalyse nach *Brunner* ( $p=0,6$ ).



## 4.2.5 Systemischer Gefäßwiderstand



Normwerte: SVR: 700 – 1600 dyn/s/cm<sup>-5</sup>

### Verlauf:

Abgesehen vom ersten Messzeitpunkt M2 war der systemische Gefäßwiderstand der 20%Hk-Gruppe zu jedem Zeitpunkt niedriger (aber nicht signifikant unterschiedlich) als in der 25%Hk-Gruppe. In beiden Gruppen bestanden zum Messzeitpunkt M2 mit 1100 dyn/s/cm<sup>-5</sup> die höchsten Werte für den systemischen Gefäßwiderstand. Bereits zum Zeitpunkt M3 lagen die Werte in beiden Gruppen signifikant unter dem Ausgangswert. Im weiteren Verlauf sanken die Messwerte, bis sie zum Zeitpunkt M5 ihren Tiefpunkt erreichten (20%Hk-Gruppe: 577,5 dyn/s/cm<sup>-5</sup>; 25%Hk-Gruppe: 699 dyn/s/cm<sup>5</sup>, p=0,635) und sich signifikant von dem Ausgangswert M2 unterschieden.

### Gruppenvergleich:

Zu keinem Messzeitpunkt unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander.

### 4.3 DARMPERMEABILITÄT

Da nicht von allen 59 Patienten vollständige Darmpermeabilitätstestwerte vorlagen sondern nur von 47, werden diese 47 Patienten noch einmal hinsichtlich ihrer Basisparameter verglichen. Bei den anderen 12 Patienten fehlte meist eine Urinprobe oder es lag keine vollständig über 5 Stunden gesammelte Urinprobe vor.

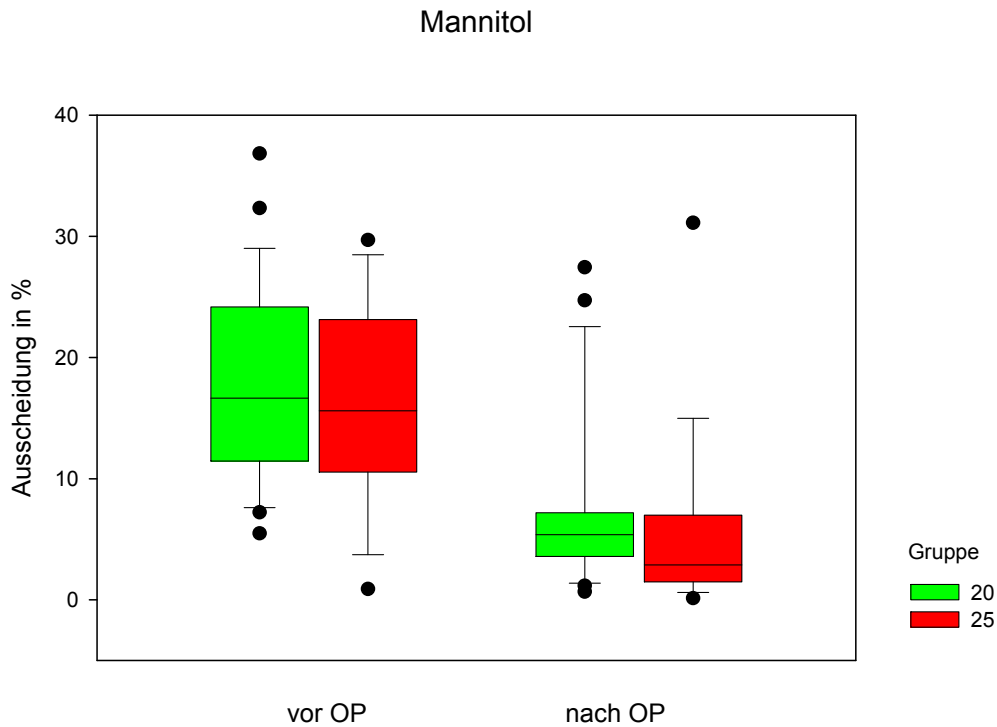
**Tabelle 8: Basisparameter der Patienten mit vollständigem postoperativen Permeabilitätstest**

	20			25			
	Median	IQR	n	Median	IQR	n	p
<b>Geschlecht (m/w)</b>	22/0	-	22	21/4	-	25	0,05
<b>Alter</b>	64	58-71	22	60	55-69	25	0,44
<b>ACVB (n)</b>	3	3-3	22	3	2-3	25	0,37
<b>ITS-Dauer (h)</b>	23,5	22-49	22	22	20,5-24	25	0,13
<b>KOF (m2)</b>	2,1	1,95-2,25	22	2,1	1,97-2,22	25	0,97
<b>Größe (m)</b>	1,75	1,71-1,81	22	1,76	1,70-1,82	25	1
<b>Gewicht (kg)</b>	88	80-100	22	94	81-100	25	0,6
<b>BMI (kg/m2)</b>	29	27-30	22	28	27-33	25	0,52
<b>Hk, präoperativ (%)</b>	42	39-46	19	42	40-46	24	1
<b>Anästhesiedauer (min)</b>	313	290-330	22	300	278-328	25	0,27
<b>OP-Dauer (min)</b>	210	175-246	22	200	160-218	25	0,17
<b>HLM-Zeit (min)</b>	73	65-83	22	70	55-83	25	0,31
<b>Aortenklammzeit (min)</b>	46	41-51	22	45	32-58	25	0,57
<b>APACHE II (Tag 0)</b>	17	16-18	22	14	9-19	24	0,05

ACVB= aortokoronare Venenbypässe

Es gab keine Unterschiede in den die Patienten charakterisierenden Basisparametern zwischen beiden Gruppen.

### 4.3.1 Mannitol



Normwert: Mannitolausscheidung im Urin: < 27,8%

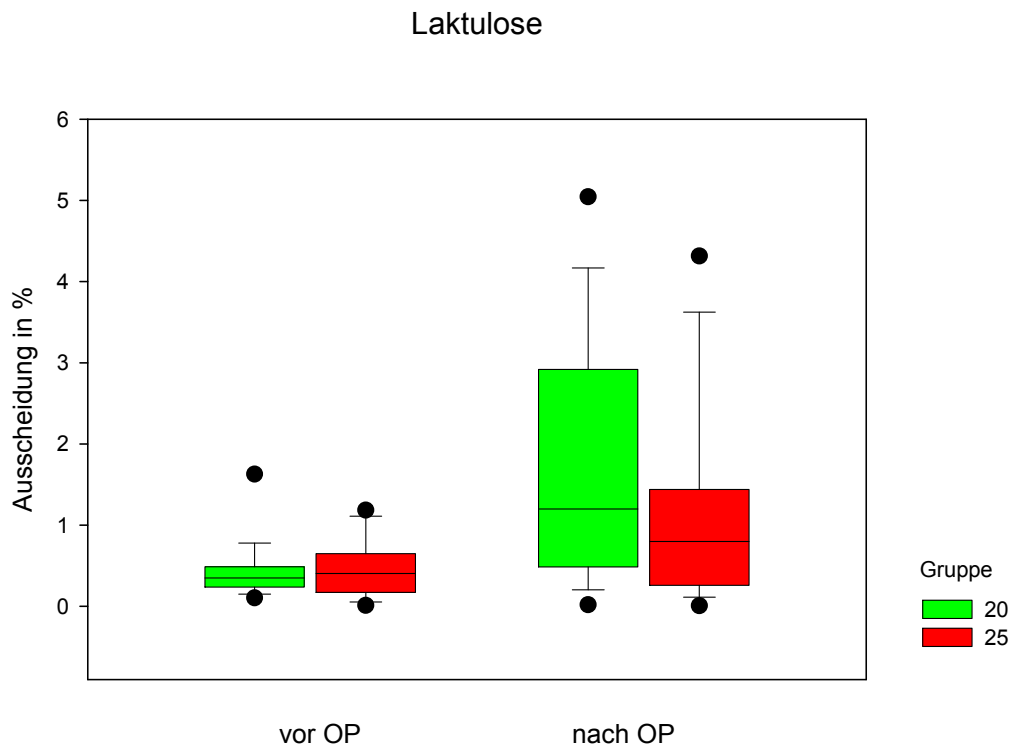
#### Verlauf:

Die im Urin gemessenen Mannitolwerte lagen vor der Operation in der 20%Hk-Gruppe im Median bei 16,6% (25%-75%-Quartil: 11,5%-24,1%) und in der 25%Hk-Gruppe bei 15,5% (25%-75%-Quartil: 10,5%-23,1%) und somit für beide Gruppen im Normbereich. Nach der Operation sank die Mannitolausscheidung signifikant ( $p < 0,001$ ) in beiden Gruppen. ( 20%Hk-Gruppe: Median: 5,4%; 25%-75%-Quartil: 2,7%-6,7%; 25%Hk-Gruppe: Median:2,9%; 25%-75%-Quartil: 1,5%- 7,0%).

#### Gruppenvergleich:

Weder prä- noch postoperativ gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (präoperativer Gruppenvergleich:  $p=0,439$ ; postoperativer Gruppenvergleich:  $p=0,193$ ).

### 4.3.2 Laktulose



Normwert: Laktuloseausscheidung im Urin: < 0,44%

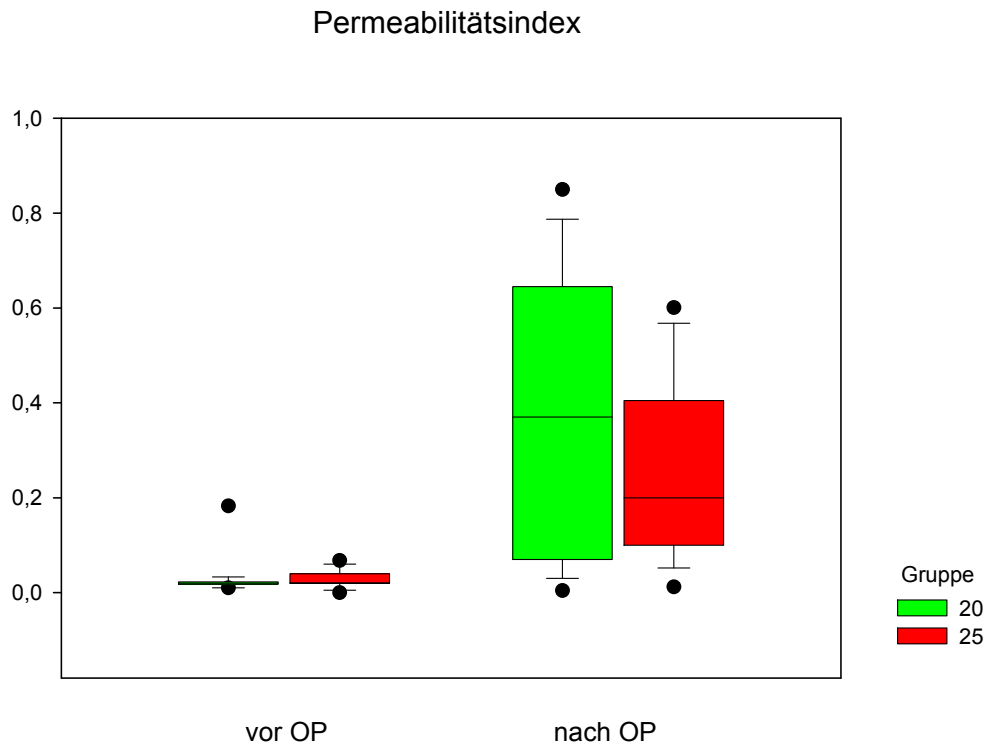
#### Verlauf:

Die im Urin gemessenen Laktulosewerte lagen vor der Operation in der 20%Hk-Gruppe im Median bei 0,35% (25%-75%-Quartil: 0,2%-0,5%) und in der 25%Hk-Gruppe bei 0,4% (25%-75%-Quartil: 0,2%-0,7%). Somit lag eine normale intestinale Permeabilität vor. Nach der Operation stieg die Laktuloseausscheidung in beiden Gruppen und erreichte damit pathologische Werte. In der 20%Hk-Gruppe stieg sie im Median auf 1,2% (25%-75%-Quartil: 0,5%-3,0%;  $p=0,000$ ) und in der 25%Hk-Gruppe auf 0,8% (25%-75%-Quartil: 0,3%;-1,4%;  $p=0,073$ ).

#### Gruppenvergleich:

Weder prä- noch postoperativ gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (präoperativer Gruppenvergleich:  $p=0,940$ ; postoperativer Gruppenvergleich:  $p=0,143$ ).

### 4.3.3 Permeabilitätsindex



Normwert: Laktulose/Mannitol-Permeabilitätsindex (%Lak / %Man): < 0,03%

#### Verlauf:

Da in beiden Gruppen die Mannitolausscheidung sank, während die Laktuloseausscheidung stieg, führte dies in beiden Gruppen zu einem besonders deutlichen Anstieg des L/M-Permeabilitätsindex.

So lag die 20%Hk-Gruppe vor OP bei einem Median von 0,02. (25%-75%-Quartil: 0,02-0,02) und stieg auf 0,4 (25%-75%-Quartil: 0,07-0,7) postoperativ ( $p < 0,001$ ).

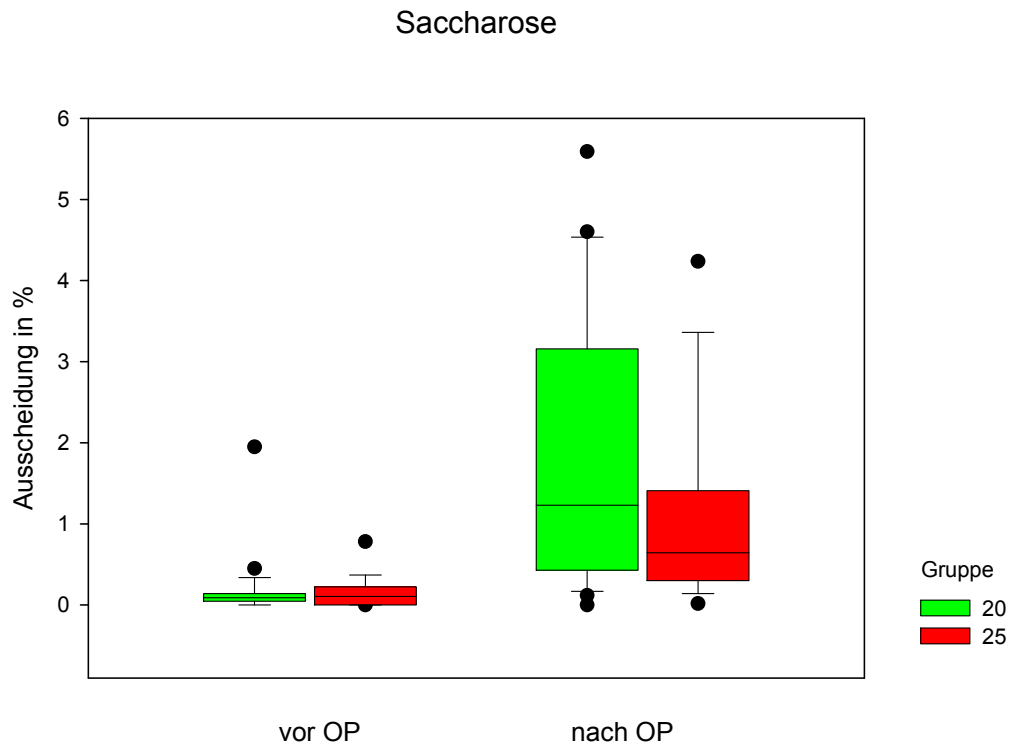
Die 25%Hk-Gruppe stieg im Median von 0,02 (25%-75%-Quartil: 0,02-0,09) auf 0,2 (25%-75%-Quartil: 0,09-0,4) postoperativ ( $p < 0,001$ ).

Nach der Operation lagen beide Gruppen im pathologischen Bereich.

#### Gruppenvergleich:

Zwischen den Gruppen bestanden weder prä- noch postoperativ signifikante Unterschiede (präoperativer Gruppenvergleich:  $p = 0,485$ ; postoperativer Gruppenvergleich:  $p = 0,288$ ).

#### 4.3.4 Saccharose



Normwert: Saccharoseausscheidung im Urin: < 0,23%

Verlauf:

Wie auch bei den anderen Zuckern (mit Ausnahme von Mannitol) stieg die Saccharoseausscheidung in beiden Gruppen postoperativ signifikant an.

In der 20%Hk-Gruppe von 0,09% im Median (25%-75%-Quartil: 0,05%-0,15%) auf 1,23% (25%-75%-Quartil: 0,4%-3,2%). Das entspricht einer Signifikanz von  $p < 0,001$ .

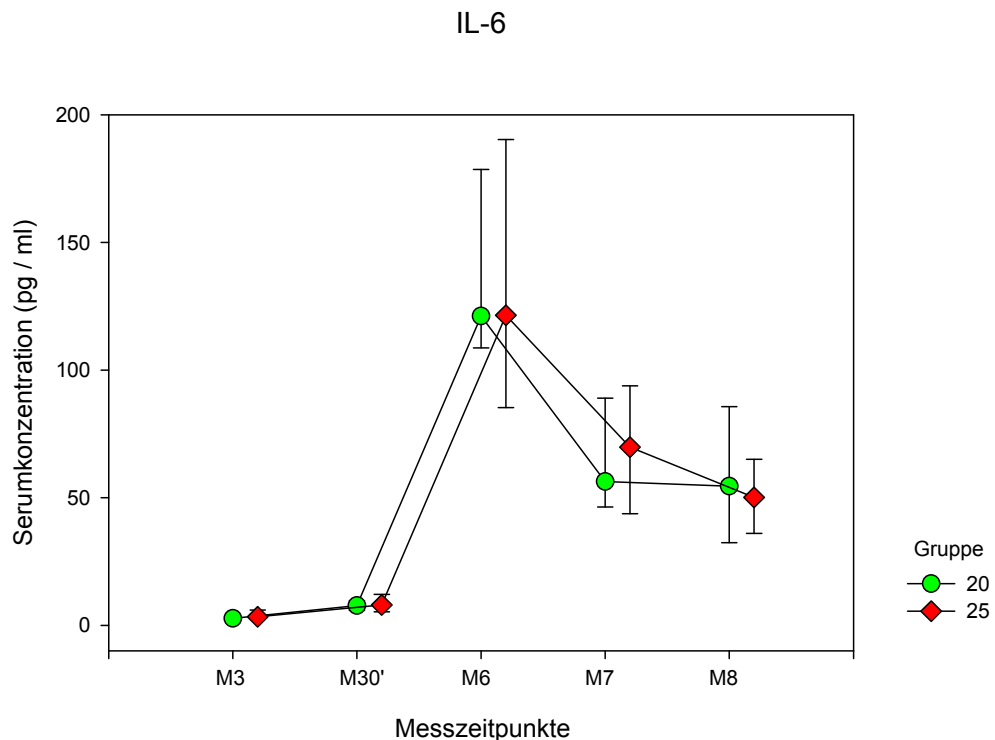
Die 25%Hk-Gruppe stieg im Median von 0,12% (25%-75%-Quartil: 0,00%-0,22%) auf 0,65% (25%-75%-Quartil: 0,3%-1,4%). Das entspricht einer Signifikanz von  $p < 0,001$ .

Gruppenvergleich:

Präoperativ unterschieden sich die Gruppen nicht ( $p = 0,776$ ), während postoperativ die Saccharose-Permeabilität bei der 20%Hk-Gruppe einen Trend ( $p = 0,098$ ) zu höheren Werten (1,23% versus 0,65%) zeigte.

## 4.4 ZYTOKINE

### 4.4.1 Interleukin 6



Normwert: IL-6 im Plasma: < 12,9 pg/ml

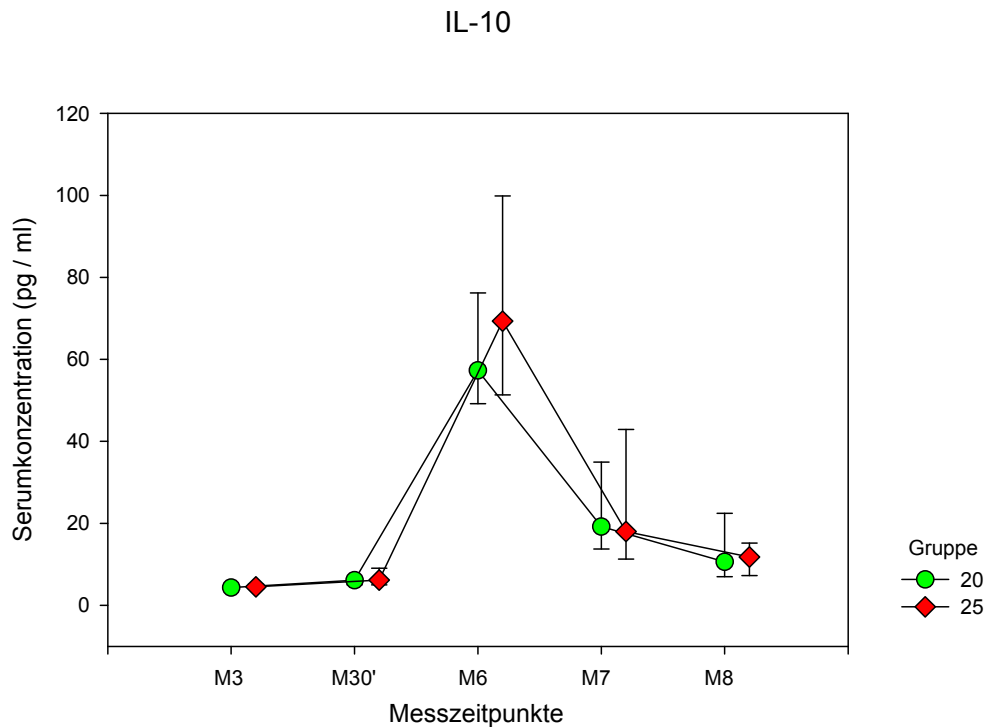
Verlauf:

Die im Blut gemessenen IL-6-Werte stiegen während der Operation an, erreichten in beiden Gruppen ihre Höchstwerte (20% Hk-Gruppe: Median: 121,21 pg/ml, 25%-75%-Quartil: 108,69-178,66 pg/ml; 25% Hk-Gruppe: Median: 121,47 pg/ml, 25%-75%-Quartil: 85,27-190,38 pg/ml) zum Messzeitpunkt M6 (1 Stunde postoperativ, auf der ITS) und fielen danach wieder ab. Zu jedem Messzeitpunkt waren die Werte in beiden Gruppen signifikant gegenüber dem Ausgangswert M3 erhöht ( $p < 0,001$  in beiden Gruppen im Vergleich M3 zu M30', M6, M7 und M8). Zu den Zeitpunkten M6, M7 und M8 lagen die gemessenen Werte oberhalb des Referenzbereiches.

Gruppenvergleich:

Zu keinem Zeitpunkt bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch die longitudinale Varianzanalyse nach *Brunner* zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,78$ ) über den Zeitverlauf.

#### 4.4.2 Interleukin 10



Normwert: IL-10 im Plasma: < 7,8 pg/ml

#### Verlauf:

Die im Blut gemessenen IL-10-Werte stiegen in beiden Gruppen während der Operation an und erreichten ihre Höchstwerte zum Messzeitpunkt M6 (20%Hk-Gruppe: Median: 57,27 pg/ml, 25%-75%-Quartil: 49,21-76,22 pg/ml; 25%Hk-Gruppe: Median: 69,3 pg/ml, 25%-75%-Quartil: 51,32-99,84 pg/ml). Anschließend fielen die Werte wieder ab, lagen aber mit 10,59 pg/ml (20%Hk-Gruppe) und 11,77 pg/ml (25%Hk-Gruppe) im Median am Ende der intensivstationären Behandlung (M8) deutlich über dem Ausgangswert (M3) von 4,29 pg/ml (20%Hk-Gruppe) und 4,44 pg/ml (25%Hk-Gruppe). Zu jedem Messzeitpunkt waren die Werte signifikant gegenüber dem Ausgangswert M3 erhöht ( $p < 0,001$  in beiden Gruppen für M30', M6, M7 und M8).

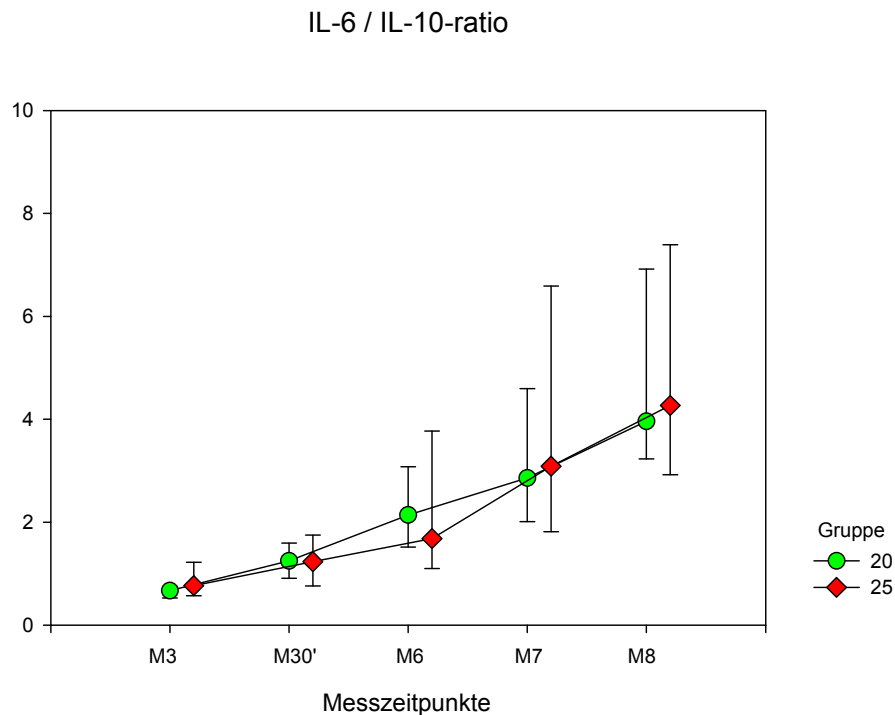
Zu den Zeitpunkten M6, M7 und M8 lagen die Werte oberhalb der Normwertgrenze.

#### Gruppenvergleich:

Es bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen; weder nach dem Mann-Whitney-U-Test noch nach der longitudinalen Varianzanalyse nach *Brunner* ( $p=0,74$ ).



#### 4.4.3 Interleukin 6 / Interleukin 10-Ratio



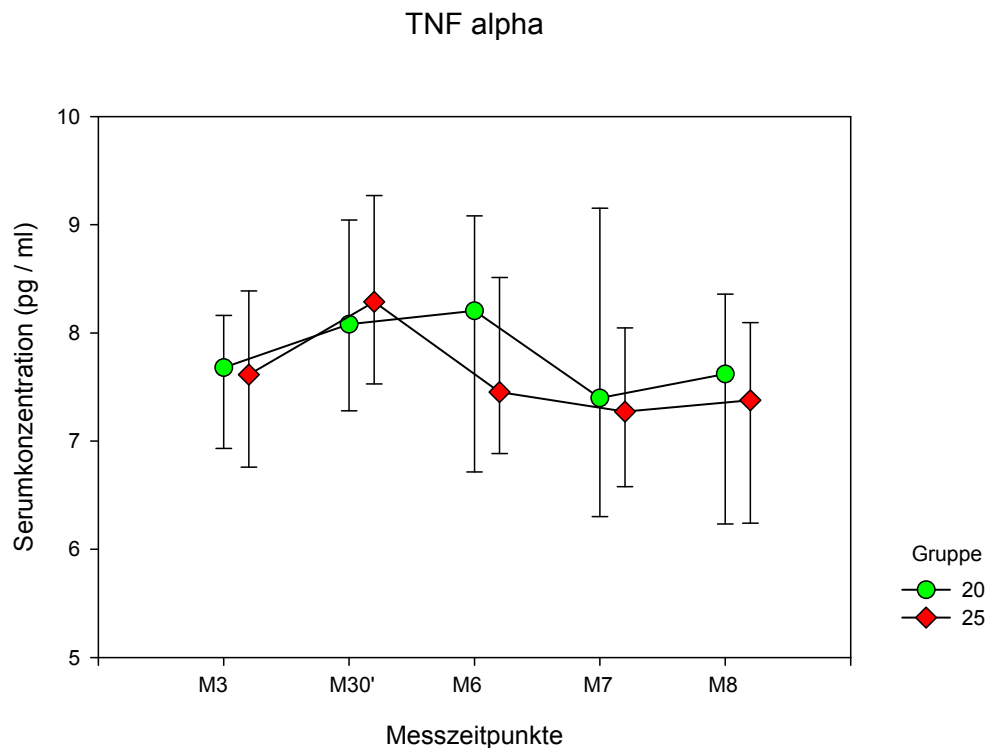
##### Verlauf:

Die Ausgangswerte der IL-6/IL-10-Ratio der 20%Hk-Gruppe waren zum Messzeitpunkt M3 niedriger als in der 25%Hk-Gruppe (0,66 versus 0,76), weil die IL-6-Werte zum Zeitpunkt M3 in der 25%Hk-Gruppe höher waren (3,38 pg/ml versus 2,73 pg/ml). Deshalb war die Ratio in der 20%Hk-Gruppe zum Zeitpunkt M30' gegenüber M3 bereits signifikant angestiegen ( $p < 0,001$ ), während in der 25%Hk-Gruppe dieser Anstieg noch keine Signifikanz erreichte ( $p = 0,055$ ). Zu allen weiteren Messzeitpunkten war die Ratio jedoch in beiden Gruppen signifikant gegenüber M3 erhöht ( $p < 0,001$ ). Da die IL-6-Werte zu den Zeitpunkten M7 und M8 deutlich langsamer abfielen als die IL-10-Werte, stieg die IL-6/IL-10-Ratio vom Messzeitpunkt M3 bis M8 in beiden Gruppen kontinuierlich an. Höchstwerte wurden somit zum Zeitpunkt M8 gemessen (20%Hk-Gruppe: Median: 3,9; 25%Hk-Gruppe: Median: 4,11).

##### Gruppenvergleich:

Zu keinem der fünf Messzeitpunkte bestanden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Mann-Whitney-U-Test oder in der longitudinalen Varianzanalyse nach *Brunner* ( $p = 0,99$ ).

#### 4.4.4 TNF alpha



Normwert: TNF alpha im Plasma: < 15,6 pg/ml

#### Verlauf:

TNF alpha stieg schnell an und erreichte somit in der 25%Hk-Gruppe zum Messzeitpunkt M30' Höchstwerte (Median: 8,29 pg/ml, 25%-75%-Quartil: 7,53-9,27 pg/ml) und in der 20%%Hk-Gruppe zum Zeitpunkt M6 (Median: 8,20 pg/ml, 25%-75%-Quartil: 6,72-9,08 pg/ml).

Gegenüber dem Ausgangswert M3 (20%Hk-Gruppe: Median: 7,68 pg/ml; 25%Hk-Gruppe: Median: 7,61 pg/ml) war der Messzeitpunkt M30' (30 Minuten nach Anschluss an die HLM) der Einzige, an dem die Werte signifikant gegenüber den Ausgangswerten erhöht waren (20%Hk-Gruppe:  $p=0,03$ ; 25%Hk-Gruppe:  $p=0,008$ ).

#### Gruppenvergleich:

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen; weder nach dem Mann-Whitney-U-Test noch in der longitudinalen Varianzanalyse nach *Brunner* ( $p=0,67$ ).

## 4.5 KORRELATIONEN

Tabelle 8 zeigt die Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

**Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten**

	L/M-Permeabilitätsindex		IL-6 (M6)		IL-10 (M6)	
	20	25	20	25	20	25
<b>Laktat (M6)</b>	0,091	-0,061	-0,111	0,139	0,115	0,101
<b>CPB-Zeit</b>	-0,08	-0,48	0,273	0,061	0,025	0,244
<b>Klemmzeit</b>	-0,025	0,017	0,126	0,007	-0,065	0,157

Ist der Korrelationskoeffizient  $> 0,5$  oder  $< -0,5$ , deutet dies auf einen linearen bzw. inversen Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern hin.

Es gab keine signifikanten Korrelationen zwischen den dargestellten Parametern.

## 5. DISKUSSION

### 5.1 DARMPERMEABILITÄT

#### 5.1.1 Diskussion der Ergebnisse

Sowohl Saccharose als auch Laktulose wurden postoperativ signifikant vermehrt im Urin ausgeschieden. Diese Ergebnisse stimmen mit zahlreichen anderen Studien, die die Darmpermeabilität nach kardiochirurgischen Operationen mit HLM untersuchten, überein [5,14,68,102,105]. Beide Substanzen können unter physiologischen Bedingungen die Mukosa nicht durchqueren. Ihr erhöhter Anteil im Urin postoperativ spricht für eine gestörte Barrierefunktion der Mukosa des Magens (Saccharose) sowie des Dünndarms (Laktulose) im Sinne einer Aufweitung der „tight junctions“.

Demgegenüber sank die postoperative Mannitol-Ausscheidung. Auch dieses Resultat wird von anderen Autoren bestätigt [5,68,102]. Einschränkend ist jedoch zu kommentieren, dass andere Studien teilweise Rhamnose anstelle von Mannitol verwenden. Da beide Substanzen aber Monosaccharide sind und sich strukturell und in ihren Eigenschaften entsprechen, können die Ergebnisse durchaus vergleichend betrachtet werden [9,60].

Anders als Laktulose und Saccharose passiert Mannitol die Mukosa hauptsächlich transzellulär und wird auch von einer gesunden Mukosa zu einem gewissen Anteil (bis zu 28%) aufgenommen [137]. Eine veränderte Permeabilität für Mannitol deutet somit nicht auf eine gestörte Darmbarriere hin, sondern spricht für eine verminderte funktionelle Darmoberfläche. Eine definierte Grenze, unter welcher eine Reduktion der Mannitol-Ausscheidung als pathologisch gilt, ist jedoch nicht bekannt.

Die erhöhte Ausscheidung von Laktulose und die verminderte Ausscheidung von Mannitol führten, da aus ihnen der Quotient gebildet wurde, zu einem besonders deutlichen Anstieg des Permeabilitätsindex in beiden Gruppen (20%Hk-Gruppe: von 0,02 auf 0,4 und 25%Hk-Gruppe: von 0,02 auf 0,2). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von *Braun et al.*, die nach normothermem CPB einen Anstieg des Permeabilitätsindex von 0,02 auf 0,05 beobachtete [14]. Beide Resultate (vermehrtes Eindringen der normalerweise intestinal nicht resorbierbaren Laktulose und Saccharose sowie vermindertes Eindringen des normalerweise gut passierbaren Mannitols) könnten

durch eine Einschränkung der jejunalen/intestinalen Mikrozirkulation erklärt werden. Im ersteren Falle könnte die verminderte Mikrozirkulation zu einem Sauerstoffmangel mit einhergehendem ATP-Mangel und daraus folgender Lockerung der „tight junctions“ geführt haben und im zweiten Falle zu einer reduzierten funktionellen Oberfläche mit verminderter Aufnahme und Abtransport von Mannitol.

Beachtlich ist, dass die 20%Hk-Gruppe in allen Parametern (außer Mannitol, das aufgrund seiner physiologischen Eigenschaften eine Sonderstellung einnimmt) eine größere Streubreite aufweist. Dies könnte auf einen Effekt des CPB hindeuten, insbesondere da dieses Phänomen (der größeren Streubreite nach CPB) auch in anderen Studien beobachtet wurde [14,102]. Eine andere, nicht mit letzter Sicherheit auszuschließende Erklärung wäre, dass trotz Randomisierung eine schon vorher bestehende, nicht anhand der patientencharakterisierenden Basisparameter zu verifizierende Inhomogenität innerhalb der 20%Hk-Gruppe vorlag.

#### Darmpermeabilität und CPB:

Anhand unserer Ergebnisse ist festzustellen, dass alle gemessenen Zucker, die eine Aussage über die Permeabilität des Dünndarmes erlauben, in ihrer Ausscheidung signifikant verändert wurden. Daraus lässt sich schließen, dass kardiochirurgische Operationen unter Einschluss der HLM die Permeabilität des gesamten Darmes einschließlich des Magens beeinflussen. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass, unabhängig vom Grad der Hämodilution, eine Operation (mit oder ohne HLM) an sich zu einer Einschränkung der mukosalen Sauerstoffversorgung [48] und damit zu einer erhöhten Darmpermeabilität führt [5]. So maßen *Matejovic et al.* anhand des Laktulose/Mannitol-Indexes einen signifikanten Anstieg der Permeabilität nach Bauchoperationen (Darm(teil)resektionen bei Krebserkrankungen, Divertikulose und Polyposis) [85]. Auch *Ascione et al.*, die in einer prospektiven Studie die postoperative Darmpermeabilität von kardiochirurgischen Patienten mit und ohne EKZ (leichte Hypothermie: 32-34°C) verglichen haben, stellten fest, dass Patienten, die ohne EKZ operiert wurden, einen höheren postoperativen Permeabilitätsindex aufwiesen als Patienten mit CPB [5]. Als Grund hierfür wurde die veränderte hämodynamische Situation (z.B. laminarer Fluß des CPB) während der Operation diskutiert [5]. *Ohri et al.*, welche die Darmpermeabilität vor, während und nach kardiochirurgischen Operationen mit hypothermem CPB untersuchten, fanden einen Zusammenhang zwischen der Länge des CPB und der Höhe der GIP. Patienten mit einer CPB-Zeit über 100 Minuten

hatten postoperativ einen signifikant höheren Permeabilitätsindex als Patienten mit einer CPB-Zeit unter 100 Minuten. Gleichzeitig maßen *Ohri et al.* über ein Gastroskop mit einem Laser Doppler den Blutfluss der Magenmukosa, der sich während der hypothermen Phase des CPB verringerte, was die Autoren der kälteinduzierten Vasokonstriktion zuschrieben, und in der Wiedererwärmungsphase wieder deutlich zunahm. Simultane Messungen des Cardiac Index zeigten ein Absinken während der hypothermen Phase des CPB, wohingegen der systemische Gefäßwiderstand (insbesondere in der Phase der Wiederaufwärmung) stieg. Korrelationen zwischen dem CI, SVR und Blutfluss der Magenmukosa konnten jedoch nicht gefunden werden. Der Hk während des CPB lag bei allen Patienten über 20% [102]. In einer weiteren Studie untersuchten *Ohri et al.* den Effekt von pulsatierendem versus nicht-pulsatierendem und hypothermem versus normothermem CPB auf den Blutfluss und die Sauerstoffversorgung im Gastrointestinaltrakt (GIT). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es in allen vier Gruppen (pulsatierend normotherm, pulsatierend hypotherm, nicht-pulsatierend normotherm und nicht-pulsatierend hypotherm) während der ersten 10 Minuten nach CPB zu einem signifikanten Anstieg des CI kam, der anschließend wieder auf den Ausgangswert sank, es weiterhin zu einer deutlichen Zunahme des Blutflusses der Magenmukosa kam (gemessen über Laser Doppler bis 70 Minuten nach CPB) und zu einem Absinken des Magen-pH-Wertes (gemessen bis 5 Stunden nach CPB). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es lediglich bezüglich des Blutflusses der Magenmukosa zwischen den hypothermen und normothermen Gruppen während des CPB (Einfluss der Temperatur auf die Gefäßweite und lokale Durchblutung). CI und Magen-pH-Wert zeigten indes keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Autoren schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass erstens den Faktoren Temperatur und Blutfluss (pulsatierend/nicht-pulsatierend) weniger Einfluss auf die mukosale Hypoxie im GIT zukommt als angenommen, und dass zweitens eine mukosale Hypoxämie nicht einfach Konsequenz einer lokalen Hypoperfusion sei [103]. Diese Studien (5,103) sprechen somit dafür, dass nicht nur der CPB, sondern eine veränderte hämodynamische Situation in der Darmwand (so ist wenig über die Blut(um)verteilung zwischen Submukosa/Muskularis/Mukosa bekannt), mit Blutumverteilungen zu Ungunsten des Mesenteriums die intestinale Mikrozirkulation beeinträchtigen und zu einer transienten Hypoxie der Darmmukosa führen, die mit einer erhöhten GIP einhergeht.

Die Daten der von uns durchgeführten Studie zeigten ebenfalls einen Anstieg der Darmpermeabilität in beiden Studiengruppen und bestätigten somit die Ergebnisse von *Ohri* und *Ascione*.

#### Hämodilution und Mikrozirkulation:

Hämodilution führt bis zu einem gewissen Grad zu einer verbesserten intestinalen Mikrozirkulation, da es zu einem vermehrten Rekrutment vorher nicht-perfundierter Kapillaren kommt, wodurch interkapilläre Abstände und damit auch Abstände zwischen Gefäßen und sauerstoffbedürftigen Zellen verringert werden [118]. Gleichzeitig kommt es durch eine Reduktion der Blutviskosität zu einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes und konsekutiv zu einer Zunahme der Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten [34]. Studien, die sich mit der Auswirkung von Hämodilution und damit verbundener Senkung des systemischen Hk befassten, kamen zu dem Resultat, dass der regionale Hk und die lokale Durchblutung im Splanchnikusgebiet über einen weiten Hämatokrit-Bereich konstant gehalten werden können [31,72,73,135]. So beobachteten *Thorén et al.* in einer Studie an acht kardiochirurgischen Patienten, dass eine Hämodilution (Hk während CPB 25-30%) zu einer um 44% gesteigerten Perfusion der jejunalen Mukosa, einer um 175% gesteigerten vasomotorischen Aktivität der Arteriolen und einer um 42% gesteigerten Erythrozyten-Geschwindigkeit während CPB führte [135]. Dadurch konnte bei den Patienten der Hk der Jejunum-Mukosa trotz Abfall des systemischen Hk konstant gehalten werden. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass dies mikrozirkulatorische Kompensationsmechanismen seien, um ein verringertes Sauerstoffangebot auszugleichen. Allerdings fand diese Untersuchung unter leicht hypothermen Temperaturen statt (34°C während CPB) und die Hk-Werte während des CPB schwankten um 29% (29±2). Auch *Kleen et al.*, die Untersuchungen an Hunden durchführten, zeigten, dass ein systemischer Hk von 20% zu einer Steigerung des mukosalen Blutflusses führte und dadurch eine ausreichende Sauerstoffversorgung gewährleistet werden konnte [72,73]. Allerdings fanden sowohl diese Studie als auch die von *Diebel et al.* [31], die den Effekt von akuter normovolämischer Hämodilution (Hk 18%) auf die intestinale Durchblutung und den intramukosalen pH-Wert bei Schweinen untersuchten und zu gleichen Resultaten kamen, am Tiermodell statt, wurden nicht bei kardiochirurgischen Operationen durchgeführt und beinhalteten keine Messungen der Darmpermeabilität.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine direkten Messungen des lokalen Hk und der mukosalen Durchblutung durchgeführt, sondern die Darmpermeabilität indirekt über die Ausscheidung von Zuckerstoffen im Urin gemessen, so dass unsere Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Methodik nur bedingt mit den Daten der Literatur verglichen werden können.

Andere Parameter, wie die Sauerstoffsättigung oder der Laktatgehalt des gemischt-venösen Blutes, die Aufschluss über das globale Sauerstoffangebot geben könnten, wurden in der vorliegenden Arbeit im arteriellen und gemischt-venösen Blut gemessen. Hierbei hat sich jedoch gezeigt, dass weder Messungen der systemischen Sauerstoffsättigung und der gemischt-venösen Laktatwerte noch der totale Blutfluss im Splanchnikusgebiet [134] eine Einschätzung der Sauerstoffversorgung auf Ebene der Mikrozirkulation erlauben [47]. Das könnte erklären, warum in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen den gemischt-venösen Laktatwerten und den Zuckerstoffen gefunden wurden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass unsere Studie zwar weder Aussagen über die lokalen Durchblutungsverhältnisse der Darmmukosa treffen noch zwischen den Einflüssen des CPB und der Operation an sich differenzieren kann, aber dass eine Hämodilution auf 20% während CPB keinen Einfluss auf die Darmpermeabilität gemessen anhand der 3-Zucker-Methode hatte.



### 5.1.2 Methodendiskussion

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Darmpermeabilität und die Ausscheidung der Testsubstanzen. Sie sollen im Folgenden in prä mukosale, mukosale und post mukosale Faktoren unterteilt werden:

- Prä mukosal

Hierunter fallen die (in-)komplette Einnahme der Testsubstanzen, weshalb die Patienten ausführlich über die Notwendigkeit der vollständigen Einnahme der Zuckerlösung aufgeklärt wurden, die Magenentleerungszeit, die bakterielle Zersetzung der Zucker und die Peristaltik, die Einfluss auf die Kontaktfläche der Probenmoleküle mit der Darmoberfläche hat. Durch Randomisierung der Patienten sollten sich diese Einflüsse zwischen den Gruppen ausgleichen.

- Mukosal

Entzündliche Darmerkrankungen [133], andere Enteropathien [16,107] und Medikamenteneinnahmen (insbesondere NSAID) [10,126] können zu einer strukturellen Veränderung der Darmmukosa führen. Deswegen wurden in der Studie Patienten mit Darmerkrankungen ausgeschlossen.

- Post mukosal

Zu den post mukosalen Faktoren zählen die systemische Verteilung der Testsubstanzen, welche sowohl von der Mikrozirkulation als auch vom HZV abhängig ist, der Hydratationsstatus des Patienten, die Leber- und Nierenfunktion sowie die Methode zur Analyse der Testsubstanzen.

Das HZV unterschied sich über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht zwischen den Gruppen. Auch konnte keine Korrelation zwischen dem HZV und der Darmpermeabilität gefunden werden.

Der Hydratationsstatus des Patienten hat einen Einfluss auf die Nierenfunktion, das Urinvolumen und damit auf die Ausscheidung der Probenmoleküle. In unserer Studie bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Hinsicht auf die präoperative Nierenfunktion und die Diurese im Beobachtungszeitraum. Auch ein Zusammenhang zwischen der Diurese und den Permeabilitätstestwerten wie sie in Studien von *Krecic et al.* [76] und *Oudemans-van Straaten et al.* [106] aufgezeigt

wurden, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt. Allerdings wurden die Untersuchungen von *Krecic* an Katzen und die von *Oudemans-van Straaten* an Patienten mit Multiorganversagen vorgenommen (die häufig eine akute Niereninsuffizienz oder ein akutes Nierenversagen aufweisen), wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

*Swaminathan et al.* stellten in einer retrospektiven Studie, die sich mit dem Zusammenhang von Hk und Nierenfunktion befasste, eine Assoziation zwischen dem niedrigsten Hk während HLM und einem postoperativen Anstieg der Kreatininwerte (abhängig vom Körpergewicht) fest [128]. In unserer Studie war jedoch auch in der 20%Hk-Gruppe die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt, da die quantitative Urinausscheidung, die gemessenen Kreatininwerte und der Bedarf an Schleifendiuretika nach der Operation bei beiden Gruppen im Normbereich lagen beziehungsweise keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen (siehe Tabelle 7).

Der einzige Unterschied war, dass die 20%Hk-Gruppe während des CPB weniger Furosemid benötigte, was damit erklärt werden kann, dass die Hämodilution und das signifikant höhere Volumen an kolloidaler Volumenersatzlösung zu einer gesteigerten Diurese führte.

Bezüglich der Methode zur Analyse der Testsubstanzen hat sich gezeigt, dass Mannitol auch nach venöser Infusion nicht vollständig im Urin detektiert wird [137]. Begründet wird dies damit, dass ein Teil von der Leber verstoffwechselt wird [23]. Außerdem wird eine geringe Menge Mannitol endogen produziert. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie ein sogenannter „Vor-Harn“ entnommen (Gefäß A), auf Mannitol untersucht und später diese Mannitolausscheidung, die interindividuell eine große Variation aufweisen kann, vom Ergebnis der postoperativ gemessenen Mannitol-Ausscheidung wieder abgezogen, um somit den Einfluss des endogen produzierten Mannitols auf die Mannitol-Exkretion in den Urin zu eliminieren. Weiterhin wurde der Laktulose/Mannitol Index errechnet, der dazu dient, Einflussfaktoren wie Lebermetabolismus, Nierenfunktion und Darmmotilität zu eliminieren [23].

Die Testsubstanzen wurden in der vorliegenden Arbeit durch HPLC mit gepulster elektrochemischer Detektion analysiert. Diese Methode ist der Goldstandard, da sie eine hohe Sensitivität ausweist und schnell und einfach funktioniert [40].

## 5.2 ZYTOKINE

### 5.2.1 Diskussion der Ergebnisse

- IL-6

IL-6 erreichte in unserer Studie in beiden Gruppen seine Höchstwerte nach einer Stunde auf der Intensivstation. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, die von einem IL-6 Peak direkt nach der Operation bis etwa 3 Stunden danach berichteten [24,125,147]. Als Grund für den verzögerten Anstieg (vergleiche TNF alpha) wird diskutiert, dass die Reperfusionphase nach kardioplegischen Herzstillstand mehr zu dem IL-6-Anstieg beiträgt als die Ischämie [50,121]. Da in unserer Studie die Zytokine 30 Minuten nach HLM-Anschluss und eine Stunde nach Verlegung auf die ITS gemessen wurden, ist der direkte Einfluss der Reperfusion nicht vom Einfluss der HLM zu trennen. Allerdings wurden die höchsten IL-6-Werte zum Zeitpunkt M6 (1 Stunde auf der ITS) gemessen, welches der nächstgemessene Zeitpunkt nach Reperfusion war und so durch diese erklärt werden kann.

Einige Ergebnisse anderer Studien identifizierten IL-6 als Zytokin, dessen Höhe mit der Inzidenz einer Sepsis assoziiert war. So berichtete Casey [20] von einer Sterblichkeit von 75%, wenn die IL-6-Plasmaspiegel höher als 500 pg/ml waren. Auch *Sablotzki et al.* beschrieben, dass Patienten mit einem Multiorganversagen nach CPB signifikant höhere IL-6-Werte als Patienten mit einem SIRS aufwiesen [113]. In unserer Studie hingegen korrelierte die Höhe der IL-6-Spiegel nicht mit der postoperativen Inzidenz von SIRS. Allerdings betrug der höchste, gemessene IL-6-Wert (nur) 335 pg/ml und auch die durchschnittlichen Werte lagen deutlich unter denen in den Studien von *Sablotzki* und *Casey*. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass in unserer Studie 1 g Methylprednisolon dem priming der HLM zugesetzt war, während in der Studie von *Sablotzki* weder Kortikoide noch Aprotinin während der HLM gegeben wurden. Auch bestand keine Korrelation zwischen Hämodilution und dem APACHE II-Score.

Da sich die beiden Studiengruppen zu keinem Messzeitpunkt signifikant in ihren IL-6-Werten unterschieden, ist festzustellen, dass eine Hämodilution bis 20% während CPB keinen Einfluss auf IL-6-Freisetzung hatte.

- IL-10

IL-10 erreichte in der vorliegenden Studie, ähnlich wie IL-6, nach einer Stunde auf der Intensivstation seine maximalen Werte. Zu allen Messzeitpunkten waren die Werte in beiden Gruppen signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Dieser Verlauf wurde sowohl von randomisierten [25] als auch nicht-randomisierten [141,146] kardiochirurgischen Studien bestätigt, die einen schnellen IL-10-Anstieg nach der Reperfusion mit anschließendem Abfallen der Werte beobachteten. Ob allerdings die Reperfusion allein ursächlich für den IL-10 Anstieg war, ist unter Berücksichtigung der Behauptungen einiger Studien, IL-10 werde im Gegensatz zu IL-6 überwiegend in der Leber und nicht im Myokard synthetisiert [140,142], bislang nicht eindeutig geklärt. Auch ist zu beachten, dass IL-6 nicht nur pro- sondern auch antiinflammatorische Eigenschaften besitzt und über den Mediator Prostaglandin E<sub>2</sub> die Freisetzung von IL-10 induziert [6] und somit zu dem IL-10-Anstieg beigetragen haben könnte.

Ein weiterer Erklärungsansatz für den Anstieg von IL-10 wäre, dass, durch Erhöhung der GIP in die Zirkulation eingedringenes Endotoxin postoperativ die IL-10-Freisetzung induziert hat. So zeigte eine Studie von *Schippers et al.* eine positive Korrelation zwischen Endotoxin und IL-10 bei herzchirurgischen Patienten [115]. Da wir jedoch die Endotoxin-Freisetzung nicht gemessen haben, lässt sich anhand unserer Studie lediglich feststellen, dass eine Hämodilution bis 20% während CPB keinen Einfluss auf die IL-10-Freisetzung hatte, da es zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zur Standardgruppe mit einem Hämatokrit von 25% gab.

- IL-6 / IL-10-Ratio

Da sowohl Hyperinflammation als auch Immunsuppression die posttraumatische Immunantwort charakterisieren, sind nicht nur die absoluten IL-6- und IL-10-Werte sondern insbesondere ihr Verhältnis zueinander, die IL-6/IL-10-Ratio, von großer Bedeutung für eine adäquate immunologische Reaktion des Organismus. So stellte sich nicht nur heraus, dass eine von der Norm abweichende IL-6/IL-10-Ratio bei Patienten mit systemischer Entzündungsreaktion (SIRS) die Entwicklung eines Multiorganversagens anzeigt [130], sondern auch, dass die IL-6/IL-10-Ratio bei noch unauffälligen postoperativen Patienten die Entstehung von infektiösen Komplikationen vorhersagen kann [114].

Normalerweise regulieren sich beide Zytokine gegenseitig über einen Feedback-Mechanismus und halten sich in Balance, indem das IL-6 eine IL-10-Freisetzung

induziert [6], welche wiederum die IL-6-Freisetzung hemmt [30,65,122]. In unseren Ergebnissen stieg die Interleukin-Ratio stetig an: Bis zum Messzeitpunkt M6 lag dies daran, dass IL-6 sehr schnell anstieg und höhere Werte erreichte als IL-10 (120 pg/ml versus 60 pg/ml). Danach steigt die Ratio weiter, obwohl IL-6 abfällt. Daraus ist zu folgern, dass IL-10 relativ gesehen schneller abfiel und sich somit die Differenz zwischen beiden weiter vergrößerte. Unterschiede in der Interleukin-Kinetik in Abhängigkeit von dem Grad der Hämodilution wurden in unserer Studie nicht gemessen, so dass ein Einfluss der Hämodilution als unwahrscheinlich anzusehen ist. Ergebnisse in der Literatur, welche die IL-6/IL-10-Ratio von Patienten nach ACVB mit CPB beschreiben, konnten nicht gefunden werden.

- TNF alpha

Die TNF alpha-Freisetzung erfolgte in unserer Studie in beiden Gruppen relativ konstant und auf niedrigem Niveau mit Werten um 7-8 pg/ml zu allen Messzeitpunkten. Es gab in beiden Studiengruppen einen signifikanten Anstieg von M3 zum Messzeitpunkt M30' (30 Minuten nach HLM-Anschluss; 20%Hk-Gruppe von 7,68 auf 8,08 pg/ml,  $p=0,03$ ; 25%Hk-Gruppe von 7,61 auf 8,28 pg/ml,  $p=0,008$ ). Anschließend fielen die Werte wieder ab und waren zum Zeitpunkt M7 (5 Stunden ITS) nicht mehr signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Insgesamt lagen die Werte jedoch durchgängig im Normbereich ( $<15,6$  pg/ml) und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen. Ähnliche TNF alpha-Verläufe zeigten auch andere Studien: So maßen *Cremer et al.* mit  $2 \pm 4$  pg/ml die höchsten TNF alpha-Werte 10 min nach Beendigung des hypothermen CPB [24]. *Wan et al.* und *Fromes et al.* beobachteten Werte von 8 pg/ml bzw 17,8 pg/ml nach Maschinenabgang (normothermer CPB) [43,139] und *Bouter et al.* maßen 7 pg/ml die höchsten Werte 20 Minuten nach Beginn der Reperfusion (hypothermer CPB) [12]. In allen Studien, wie auch in unserer, waren zum nächsten Messzeitpunkt (auf der ITS) die TNF alpha-Werte wieder deutlich gesunken und nicht mehr signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Inwieweit die Reperfusion zu einem kurzfristigen Anstieg der TNF alpha-Werte geführt haben könnte, der in unseren Messintervallen nicht entdeckt wurde, ist rein spekulativ. Auch ob TNF alpha die Freisetzung der beiden Zytokine IL-6 und IL-10 getriggert hat, ist durch unsere Daten nicht zu beantworten und in der Literatur noch umstritten [27,89,150]. Gründe für die niedrigen TNF alpha-Werte könnten sowohl in einer

geringen TNF alpha-Freisetzung als auch im Vorhandensein von löslichen TNF alpha-bindenden Rezeptoren liegen [1,22,82]. Ein weiterer Grund könnte sein, dass der IL-10-Anstieg zu einer negativen Rückkopplung geführt hat und als antiinflammatorisches Zytokin zu einer Hemmung der TNF alpha-Freisetzung [30,65]. So maßen *Giomarelli et al.* deutlich niedrigere TNF alpha-Werte bei der Studiengruppe, die (nach präoperativer Steriod-Gabe) signifikant höhere IL-10-Werte zeigte, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass erhöhte IL-10-Werte die proinflammatorischen Reaktionen des Körpers nach CPB hemmen würden [44].

Zusammenfassend ist jedoch zu sagen, dass es keine signifikanten Unterschiede der Zytokine zwischen der 20%Hk-Gruppe und der 25%Hk-Gruppe in unserer Studie gab. Somit ist unseren Daten zufolge, die Hämodilution bis auf einen Hk von 20% während normothermer CPB kein Auslöser für eine TNF alpha-Freisetzung.

## 5.2.2 Methodendiskussion

Wie schon in der Einleitung dargestellt, unterliegt die Zytokinfreisetzung verschiedensten Einflussfaktoren:

- Kontaktaktivierung / Einfluss der HLM

Wie in der Einleitung beschrieben, werden durch den Kontakt des Blutes mit den Oberflächen der HLM Enzymkaskaden des Gerinnungssystems in Gang gesetzt. Um diesen entgegenzuwirken, ist es nötig, die Patienten während der HLM zu heparinisieren. Vor und zu Beginn des CPB wurde allen Patienten nach einem standardisierten, körperegewichtsbezogenen Dosisregime als Antifibrinolytikum Aprotinin infundiert, um das Risiko intra- und postoperativer (verlängerten) Blutungen zu verringern. Nun werden jedoch sowohl Heparin als auch Aprotinin neben ihrer gerinnungsbeeinflussenden Wirkung auch antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben. Verschiedene Studien belegten, dass die Gabe von Heparin und /oder Aprotinin modulierend auf die TNF und IL-6 Freisetzung wirkten [55,57,111]. Da die Heparin-, Protamin und Aprotinin-Dosierungen in beiden Studiengruppen gleich waren bzw. keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (Tabelle 6), scheinen diese in unserer Untersuchung die Zytokinfreisetzung nicht beeinflusst zu haben.

Auch wird der Körpertemperatur während des CPB ein Einfluss auf die Höhe der Zytokin-Plasmaspiegel zugeschrieben. So zeigten *Seghaye et al.* in einer Studie, dass die IL-10-Spiegel mit dem Grad der Hypothermie während des CPB korrelieren [120]. Auch *Menasché et al.* fanden einen Zusammenhang zwischen der Temperatur und den Zytokinwerten. So maßen sie höhere TNF alpha- und IL-6-Spiegel unter normothermen Bedingungen als unter hypothermen [92]. Andere Studien hingegen konnten diesen Zusammenhang nicht reproduzieren [8,59], so dass der Zusammenhang zwischen der normothermen Temperaturregulation und der Zytokinfreisetzung nicht als gesichert gelten kann. In unserer Studie können Temperaturunterschiede nicht als Erklärung für unterschiedliche Zytokinfreisetzungen dienen, da in beiden Gruppen die mediane Temperatur während des CPB 36°C betrug.

- OP-Trauma

Verschiedene Studien beschrieben einen Zusammenhang zwischen OP-Trauma und IL-6 Ausschüttung [41,61]. Da in der vorliegenden Studie keine Unterschiede hinsichtlich

Ischämie-, CPB- und Operationszeit zwischen den Gruppen vorlagen, kann hier nicht der Grund für Gruppenunterschiede gefunden werden.

- Endotoxine

Welcher Stellenwert den aus dem Darm eindringenden Endotoxinen bezüglich der Zytokinfreisetzung zukommt, ist umstritten. So berichteten einerseits Studien über signifikant niedrigere IL-6- und TNF alpha-Werte nach Eradikation der Bakterien durch Antibiotikavorbehandlung [83,84], andererseits gibt es Studien, die auch nach 5tägiger Antibiotika-Gabe vor Herzoperationen keine Veränderung der Endotoxinämie und folglich der IL-6-, TNF alpha- und IL-10-Werte fanden [12]. Da in der vorliegenden Studie keine Antibiotika-Vorbehandlung stattfand, die Zuteilung zu den Studiengruppen nach dem Zufallsprinzip erfolgte und nur Patienten ohne Darmerkrankungen in die Studie eingeschlossen wurden, ist davon auszugehen, dass bei beiden Gruppen eine vergleichbare, wahrscheinlich physiologische Besiedlung des Darms mit Bakterien vorlag. Zudem erhielten beide Gruppen zur perioperativen Antibiotika-Prophylaxe vor und nach der Operation Cefuroxim in standardisierter Dosierung (3x1,5 g). Inwieweit durch die Hämodilution eine Endotoxin-Freisetzung erfolgte oder ob die Endotoxin-Freisetzung einen Einfluss auf die Darmpermeabilität hat, kann aus unserer Studie nicht beantwortet werden. Dies muss in weiterführenden, prospektiven Studien erfolgen.

- Ischämie / Reperfusion

Obwohl in vielen Studien ein direkter Zusammenhang zwischen der Ischämiedauer und der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (insbesondere IL-6) nachgewiesen wurde [53,144], konnte dies in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Allerdings waren die CPB-Zeit und die Ischämie-Zeit in unserer Studie kürzer als in der Studie von *Wan et al.* (73 min versus 100 min und 45 min versus 58 min) [53,144]. Auch gab es keine Korrelationen zwischen IL-10 und der Ischämiezeit oder der HLM-Zeit, was allerdings auch damit erklärt werden könnte, dass IL-10 im Gegensatz zu IL-6 nicht aus dem Myokard [140] sondern hauptsächlich aus der Leber stammen soll [142]. Zahlreiche Studien beschrieben außerdem eine geringere IL-6- und TNF alpha-Freisetzung bei gleichzeitig höheren IL-10-Werten nach Steroid-Gabe (vor Operationsbeginn) mit der Folge, dass durch verminderte inflammatorische Reaktionen die postoperativen Komplikationen gesenkt werden konnten [63,64,96].



In unserer Studie waren bei jedem Patienten 1000 mg Methylprednisolon dem Priming der HLM zugesetzt, welches die fehlende Korrelation zwischen Ischämiezeit und Zytokin-Freisetzung erklären könnte. Zusätzlich wurden keine weiteren Steroide während des Beobachtungszeitraumes verabreicht und Patienten mit Vorerkrankungen, die der regelmäßigen Einnahme von Glukokortikoiden bedürfen, ausgeschlossen.

- Messzeitpunkte

Da in der vorliegenden Studie mit den gewählten Messzeitpunkten nur der Zeitraum unmittelbar um den CPB betrachtet wurde, lässt sich über längerfristige Auswirkungen der Hämodilution wenig sagen. So müsste in folgenden Studien untersucht werden, ob ein Hk von 20% während CPB zu einem veränderten postoperativen Transfusionsverhalten führt und damit wiederum Auswirkungen auf die Zytokinfreisetzung hat, da Bluttransfusionen nicht nur mit Risiken wie Übertragung von Krankheiten [116] und Transfusionsreaktionen einhergehen, sondern auch als wichtige Induktoren der Zytokinfreisetzung und inflammatorischen Reaktionen beschrieben wurden [11,42,54].

- Hämodilution

Die isovolämische Hämodilution in der vorliegenden Studie wurde mit isotoner 6% Hydroxyäthylstärke (HAES) durchgeführt. Wie Studien zeigten, hat HAES zur Volumensubstitution nicht nur positive Effekte auf die Hämodynamik, sondern scheint auch antiinflammatorische Eigenschaften zu besitzen, indem es die Chemotaxis von Leukozyten reduziert und zu einer vermehrten Ausschüttung von IL-10 führt [56,78]. *Lv et al.* verglichen in einer in-vivo-Studie an Ratten die Wirkung von HAES (6%) und NaCl (0,9%). Hierbei injizierten sie den Ratten LPS (5 mg/kg), induzierten eine Endotoxinämie und infundierten eine Stunde später HAES bzw NaCl 0,9%. Nach zwei (für TNF alpha) bzw. drei (für IL-6, IL-10) Stunden untersuchen sie die Zytokinfreisetzungen anhand entnommener Ileumgewebsproben und stellten fest, dass die mit HAES behandelte Gruppe signifikant niedrigere TNF alpha- und IL-6-Werte aufwies. IL-10 war in der HAES-Gruppe höher (jedoch nicht signifikant) als in der NaCl-Gruppe. Demgegenüber fanden *Lee et al.* bei Ratten keine signifikant niedrigeren TNF alpha- und IL-6-Werte bzw. höheren IL-10-Werte nach Volumensubstitution mit HAES bei hämorrhagischem Schock verglichen mit der Kontrollgruppe, die keine Volumensubstitution erhielt und verglichen mit einer Studiengruppe, die Ringer-Laktat-

Lösung erhielt. Allerdings maßen sie die Zytokinfreisetzung anhand von Blut- und nicht Gewebeproben. Bezogen auf unsere Studie ist dementsprechend davon auszugehen, dass die Hämodilution mit HAES auf einen Hk von 20% im Vergleich zu einem Hk von 25% per se keinen signifikanten Einfluss auf die Zytokinfreisetzung hatte.

Methodisch ist allerdings nicht eindeutig festzustellen, inwieweit die Hämodilution die gemessenen Werte der Zytokine beeinflusst hat, da die Hämodilution zu einem Verdünnungseffekt führte. So untersuchten *Roth-Isigkeit et al.* in einer Studie die Auswirkung der Hämodilution durch das Maschinenpriming der HLM auf die gemessenen IL-6-, IL-10- und TNF alpha-Werte und stellten fest, dass die um die Hämodilution korrigierten Messwerte signifikant von den unkorrigierten Werten abwichen. Die Hämodilution in der Studie von *Roth-Isigkeit et al.* erfolgte von 43% präoperativ auf 27% intraoperativ, HAES wurde nicht infundiert. In unserer Studie kam es ebenfalls zu einer Hämodilution in beiden Gruppen durch Anschluss an die HLM (von 41% auf 20% beziehungsweise 25%), so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass unsere Zytokinwerte zu niedrig gemessen worden sind. Es ist bislang jedoch ungeklärt, welche Formel geeignet ist, Plasma- und Serumwerte um den Effekt der Hämodilution zu korrigieren [129]. Zwischen den Studiengruppen betrug die Differenz der Hämodilution lediglich 3-5%, so dass eine falsch niedrige Zytokinmessung der 20%Hk-Gruppe gegenüber der 25%Hk-Gruppe unwahrscheinlich ist.

### 5.3 LIMITATION DER STUDIE

Die vorliegende Studie weist Limitationen auf, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränken.

- Fallzahl

Die Fallzahl der Studie ist mit 59 Patienten zu gering und besaß somit keine ausreichende Power zur Detektion signifikanter Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

- Patientenkollektiv

Die teilnehmenden Studienpatienten waren Niedrig-Risiko-Patienten, da Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen anderer Organsysteme von der Studie ausgeschlossen wurden. Eine Mehrzahl der herzchirurgischen Patienten weist jedoch Komorbiditäten und höhergradige Organinsuffizienzen auf, so dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diese Patienten eingeschränkt ist.

- Geschlechterverteilung

An unserer Studie nahmen nur 4 Frauen teil, was nicht der üblichen Geschlechterverteilung von CABG-Patienten entspricht, deren Frauenanteil zwischen 30-40% beträgt. Außerdem gehörten die vier Frauen alle zur 25%Hk-Gruppe. Aber gerade Frauen mit einem niedrigerem Körpergewicht und einem physiologischerweise niedrigerem Hk sind häufiger dem Risiko ausgesetzt, anämisch zu werden und Blutprodukte zu erhalten [70].

## 5.4 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ergebnisse der Studie von 59 Niedrig-Risiko-Patienten, die sich einer koronarchirurgischen Operation unterzogen, führen, nach umfassender Betrachtung aller beeinflussenden Faktoren, zu folgenden Feststellungen:

1. Eine Hämodilution gemessen an einem Hämatokrit von 20% versus 25% während normothermer extrakorporaler Zirkulation führt zu keiner signifikant gesteigerten Darmpermeabilität.
2. Eine Hämodilution gemessen an einem Hämatokrit von 20% versus 25% während normothermer extrakorporaler Zirkulation führt zu keiner signifikant erhöhten Zytokinfreisetzung.

Diese Aussagen beziehen sich auf einen Beobachtungszeitraum, der von präoperativ bis 18 Stunden nach Verlegung auf die Intensivstation reichte.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden prospektiv-randomisierten Untersuchung wurde der Einfluss der Hämodilution (Hämatokrit von 20% versus 25%) während normothermer extrakorporaler Zirkulation für aortokoronare Bypassoperationen auf die Darmpermeabilität und die Zytokinfreisetzung während und nach der Operation untersucht. Hierfür wurden 59 Patienten in die Studie eingeschlossen und statistisch ausgewertet, von denen 28 in die 20%Hk-Gruppe und 31 in die 25%Hk-Gruppe randomisiert wurden. Die Darmpermeabilität wurde mit einem standardisierten Zuckerresorptionstest ermittelt, die Zytokinwerte mittels ELISA im Patientenserum gemessen.

Beide Gruppen unterlagen denselben Einflussfaktoren und unterschieden sich weder in Alter, Gewicht, Größe, BMI, KOF oder präoperativem Hk noch in den intra- und postoperativen Faktoren wie CPB-Dauer, OP-Dauer, Medikamentengabe, postoperative Komplikationen und ITS-Liegezeit.

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Gruppen bestand in ihren durch die Hämodilution veränderten Hämatokrit-Werten während normothermer, extrakorporaler Zirkulation.

Gäbe es somit Gruppenunterschiede hinsichtlich der Darmpermeabilität oder der Zytokinfreisetzung, müssten diese durch die Hämodilution und den niedrigeren Hämatokrit der 20%Hk-Gruppe begründet sein.

Da in der vorliegenden Studie jedoch weder Unterschiede in der Darmpermeabilität noch in der Zytokinfreisetzung gefunden wurden, ist zu schlussfolgern, dass ein Hämatokrit von 20% während normothermer extrakorporaler Zirkulation bei kardiochirurgischen Operationen keinen kritischen Hämatokrit in Hinsicht auf die Darmpermeabilität und Zytokinfreisetzung darstellt.

Aufgrund der geringen Fallzahl und des selektiven Patientenkollektives sind jedoch weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen erforderlich.

## 7. LITERATUR

1. Adolf GR, Apfler I. Monoclonal antibodies to soluble human TNFreceptors enhance ist ability to block TNF toxicity. *Cytocine*1992;4:180-184
2. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874
3. Anderson AD, Jain PK, Fleming S, et al. Evaluation of a triple sugar test of colonic permeability in humans. *Acta Physiol Scand* 2004;182(2):171-177
4. ASA Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-747
5. Ascione R, Talpahewa S, Rajakaruna C, et al. Splanchnic organ injury during coronary surgery with or without cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:97-103
6. Ayala A, Lehmann DL, Herdon CD, et al. Mechanism of enhanced suscepitibility of sepsis following hemorrhage. Interleukin 10 suppression of T-cell response in mediated by eicosanoid-induced interleukin 4 release. *Arch Surg* 1994;129:1172-1178
7. Birdi I, Caputo M, Underwood M, et al. Influence of normothermic systemic perfusion temperature on cold myocardial protection during coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Surg* 1999;7:369-74
8. Birdi I, Caputo M, Underwood M, et al. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999;16:540-545
9. Bjanason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability. An overview. *Gastroenterology* 1995;108:1566-1581
10. Bjarnason I, Smethurst P, Fenn GC, et al. Misoprostol reduces indomethazin induced changes in human small intestine permeability. *Did Dis Sci* 1989;34:407-411
11. Blajchman MA. Immunomodulatory effects of allogenic transfusions: clinical manifestations/mechanisms. *Vox Sang* 1998;74:315-319
12. Bouter H, Emile F, Schippers, MD. No effect of preoperative selektive gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: A randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2002;30:38-43
13. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, et al. Small dose epoprostol decreases systemic oxygen consumption and splanchnic oxygen extraction during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesth Analg* 2006;102:17-24
14. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, et al. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesth Scand* 2004;48(6):697-702
15. Brunner E, Langer F. Non-parametric variance analysis of longitudinal data. München: R Oldenburg 1999
16. Buhner S, Reese I, Kuehl F, et al. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004;59:1118-1123

17. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999;27:1309-1318
18. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:398-402
19. Carson JL, Duff A, Berlin JA, et al. Perioperative Blood Transfusion and Postoperative Mortality. *JAMA* 1998;279:199-205
20. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:92-96
21. Chenoweth DE, Shroyer AL, Chen AY et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass : evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxines. *N Engl J Med* 1981;304:497-503
22. Cinat ME, Waxman K, Granger GA, et al. Trauma causes sustained elevation of soluble receptors for tumor necrosis factor receptors. *J Am Coll Surg* 1994;179:529-537
23. Cobden I, Hamilton I, Rothwell J, et al. Cellubiose/mannitol test: physiological properties of probe molecules and influence of extraneous factors. *Clin Chim Acta* 1985;148(1):53-62
24. Cremer et al. Systemic inflammation response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714-1720
25. Czerny M, Baumer H, Kilo J, et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:737-742
26. DeFoe GR, Ross C, Olmstead EM, et al. Lowest Hematokrit on Bypass and Adverse Outcomes Associated With Coronary Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769-776
27. DeForge LE, Kenney JS, Jones ML, et al. Biphasic production of IL-8 in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human whole blood. Separation of LPS- and cytikone-stimulated components unsing anti-tumor-necrosis-factor and anti-IL-1-antibodies. *J Immunol* 1992;148:2133-2141
28. Deng MC, Dasch B, Erren M, et al. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62:184-190
29. De Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. Ischemia-reperfusion induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:490-511
30. DeWaal Malefyt R, Abrams J, Bennet B, et al. Interleukin 10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes:An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-1220
31. Diebel LN, Tyburski JG, Dulchavsky SA. Effect of acute hemodilution on intestinal perfusion and intramucosal ph after shock. *J Trauma* 2000;49:800-805
32. Dietrich W. Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000,13:27-34
33. Dietrich W et al. Intraoperativer Fremdblutverbrauch und Eigenbluttransfusion in der Kardioanästhesie. *Anaesthesist* 1999; 48:476-883
34. Dittrich S, Schuth A, Aurich H, et al. Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary bypass: investigations in isolated perfused pig kidneys. *Perfusion* 2000;15:225-229

35. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, et al. Increased Intestinal Permeability Is Associated with the Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill ICU Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:444-451
36. Dreyer WJ, Phillips SC, Lindsey ML, et al. Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:156-169
37. Ertel W, Keel M, Bonaccio M, et al. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome. *J Trauma* 1995;39:879-887
38. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al. Impact of Minimum Hematocrit During Cardiopulmonary Bypass on Mortality in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. *Circulation* 1997;96:II-194-II-199
39. Fiddian-Green AG. Association between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. *Crit Care Med* 1993;21:S103-107
40. Fleming SC, Kampembwa MS, Laker MF, et al. Rapid and simultaneous determination of lactulose and mannitol in urine, by HPLC with pulsed amperometric detection, for use in studies of intestinal permeability. *Clin Chem* 1990;36:797-799
41. Franke A, Lante W et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardiothoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(4):569-575
42. Fransen E, Maessen J, Dentener M, et al. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;116:1233-1239
43. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *E J Cardio-thoracic Surg* 2002;22:527-533
44. Giomarelli P, Scoletta S, Borelli E, et al. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: Role of interleukin-10. *Ann Thorac Surg* 2003;76:117-123
45. Groom RC. High or low hematocrits during cardiopulmonary bypass for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery? An evidence-based approach to the question. *Perfusion* 2001;16:339-343
46. Grover FL. The Society of Thoracic Surgeons National Database: current status and future directions. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):367-373
47. Haisjackl M, Birnbaum J, Redlin M, et al. Splanchnic oxygen transport and lactate metabolism during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1998;86:22-27
48. Haisjackl M, Germenn R, Hasibeder W, et al. Mucosal tissue oxygenation of the porcine jejunum during normothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1999;82:738-745
49. Halmagyi D, Goodman AH. Vascular resistance and oxygen transport as functions of hematocrit. *Resuscitation* 1974;3:165-170
50. Hansen PR: Myocardial reperfusion injury: Experimental evidence and clinical relevance. *Eur Heart J* 1995;16:734-740
51. Hardy JF, Martineau R et al. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:38-45
52. Hébert PC, Wells PhD, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409- 417



53. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-635
54. Hensler T, Heinemann B, Sauerland S, Lefering R, et al. Immunologic alterations associated with high blood transfusion volume after multiple injury: effects on plasmatic cytokine and cytokine receptor concentrations. *Shock* 2003;20:497-502
55. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, et al. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1658-1662
56. Hofbauer R, Moser D, Hornykewycz S, et al. Hydroxyethyl starch reduces the chemotaxis of white cells through endothelial cell monolayers. *Transfusion* 1999;39:289-294
57. Hoffmann JN, Hartl WH, Faist E, et al. TNF measurement and use of different antikoagulations: possible interference in plasma samples and supernatants from endotoxin-stimulated monocytes. *Inflamm Res* 1997;46:342-347
58. Holzheimer RG, Molloy RG, Gorlach H, et al. IL-6 and TNF alpha release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. *Infection* 1994;22:37-42
59. Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, et al. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1903-1909
60. Howden CW, Robertson C, Duncan A, et al. Comparison of different measurements of intestinal permeability in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1445-1449
61. Huang TJ, Hsu RW, Li YY, et al. Less systemic cytokine response in patients following microendoscopic versus open lumbar discectomy. *J Orthop Res* 2005;23:406-411
62. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, et al. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:744-748
63. Jansen NJ, van Oeveren W, v.d. Broek L, et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:515-525
64. Jansen NJ, van Oeveren W, van Vliet, et al. The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:211-217
65. Jenkins JK, Malyak M, Arend WP, et al. The effects of IL-10 on IL-1 receptor antagonist and IL-1beta production in human monocytes and neutrophils. *Lymphokine Cytokine Res* 1994;13:47-54
66. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T et al. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 1989; 142:144-147
67. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et al. Comparison of two strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Surg* 1992;104:307-314
68. Johnston JD, Harvey CJ, Menzies IS, et al. Gastrointestinal permeability and absorptive capacity in sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:1144-1149
69. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J, et al. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1999;43:860-878
70. Jović M-D, Čalija BM, Radomir BJ, et al. The use of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2003;11:201-205

71. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K et al. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993;40:1016-1021 31
72. Kleen M, Habler O, Hutter J, et al. Effects of hemodilution on gastric regional perfusion and intramucosal pH. *Am J Physiol* 1996;271:1849-1855
73. Kleen M, Habler O, Hutter J, et al. Effects of hemodilution on splanchnic perfusion and hepatorenal function. *Eur J Med Res* 1997;2:413-418
74. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829
75. Krakauer T. IL-10 inhibits the adhesion of leukocytic cells to IL-1-activated human endothelial cells. *Immunol Lett* 1995;45:61-65
76. Krecic MR, Steiner JM, Kern MR, et al. Kinetics and postmucosal effects on urinary recovery of 5 intravenously administered sugars in healthy cats. *The Canadian J Veterinary Research* 2003;67:88-93
77. Larsen R. *Anästhesie* 6.Auflage 1999;731-732,1049
78. Lee C, Chang I, Yen Z, et al. Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock* 2005;24:177-181
79. LeVoyer T, Cioffi WG, Pratt L, et al. Alterations in intestinal permeability after thermal injury. *Arch Surg* 1992;127:26-29
80. Lindbom L, Mirhashemi S, Intaglietta M, et al. Increase in capillary blood flow and relative hematocrit in rabbit skeletal muscle following acute normovolemic anemia. *Acta Physiol Scand* 1988;134(4):504-511
81. Lipowski HH, Firrell: Microvascular hemodynamics during systemic hemodilution and hemoconcentration. *Am J Physiol* 1986;250:908-922
82. Martin C, Boisson C, Haccoun M, et al. Patterns of cytokine evolution (TNF and IL-6) after septic shock, and severe trauma. *Crit Care Med* 1997;25:1813-1819
83. Martinez-Pellús AE, Merino P, Mariano B, et al. Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med* 1993;21:1684-1691
84. Martinez-Pellús AE, Merino P, Bru M, et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and the protective effect of selective digestive decontamination. *Int Care Med* 1997;23:1251-1257
85. Matejovic M, Krouzecky A, Rokyta R Jr, et al. Effects of intestinal surgery on pulmonary, glomerular, and intestinal permeability, and its relation to the hemodynamics and oxidative stress. *Surg Today* 2004;34(1):24-31
86. Matt P, Bernet F, Zerkowski HR. Herzchirurgie im fortgeschrittenen Lebensalter. *Deutsches Ärzteblatt* 2005;15(April):1056-1061
87. Maxton DG, Bjarnason I, Reynolds AP, et al. Lactulose, <sup>51</sup>Cr-labeled ethylenediaminetetraacetate, L-rhamnose, and polyethylene glycol 500 as probe markers for assessment in vivo of human intestinal permeability. *Clin Sci* 1986;71:71-80
88. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-63
89. McCurry KR, Campbell DA, Scales WE, et al. Tumor necrosis factor, interleukin 6 and the acute phase response following hepatic ischaemia/reperfusion. *J Surg Res* 1993;49-54
90. Meddings JB, Sutherland LR, Byles NI, Wallace JL. Sucrose: a novel permeability marker for gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 1993;104:1619-1626

91. Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrom. *J Surg Res* 1999;85:185-199
92. Menasché P, Haydar S, Peynet J et al. A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:293-299
93. Menzies IS. Absorption of intact oligosaccharides in health and disease. *Biochem Soc Trans* 1974;2:1042-1047
94. Mirhashemi S, Breit GA, Chavez Chavez RH, et al. Effects of hemodilution on skin microcirculation. *Am J Physiol* 1988;254:411-416
95. Mokart D, Capo C, Blache KL, et al. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg* 2002;89:1450-1456
96. Morariu A, Loef B, Aarts L, et al. Dexamethasone: Benefit and Prejudice for Patients Undergoing On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Chest* 2005;128:2677-2687
97. 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
98. Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of postoperative organ dysfunction. *Intensive Care Med* 1994;20:203-209
99. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:860-866
100. Ng CSH, Wan S, Yim APC, et al. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121:1269-1277
101. Norwood WI, Norwood CR. Influence of hypothermia on intracellular pH during anoxia. *Am J Physiol* 1982;243:C62-C65
102. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, et al. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993;55(5):1080-1086
103. Ohri SK, Bowels CW, Mathie RT, et al. Effect of cardiopulmonary bypass perfusion protocols on gut tissue oxygenation and blood flow. *Ann Thorac Surg* 1997;64:163-170
104. Ohri SK, Somasundaram S, Koak Y, et al. The Effect of Intestinal Hypoperfusion on Intestinal Absorption and Permeability During Cardiopulmonary Bypass. *Gastroenterology* 1994;106:318-323
105. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Hoek FJ, van Deventer SJ, et al. Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1996;10(2):187-194
106. Oudemans-van Straaten HM, van der Voort PHJ, Hoek RJ, et al. Pitfalls in gastrointestinal permeability measurement in ICU patients with multiple organ failure using differential sugar absorption. *Int Care Med* 2002;28:130-138
107. Paganelli R, Fagiolo U, Cancian M, Scala E. Intestinal permeability in patients with chronic urticaria-angioedema with and without arthralgia. *Annals Allergy* 1991;66:181-184
108. Pape HC, Dwenger A, Regel G, et al. Increased gut permeability after multiple trauma. *Br J Surg* 1994;81:850-852
109. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996;275:1007-1012

110. Roth-Isigkkeit A, v Borstel T, Seyfarth M, et al. Perioperative serum levels of TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin Exp Immunol* 1999;118:242-246
111. Royston D. Preventing the inflammatory response to open-heart surgery: the role of aprotinin and other protease inhibitors. *Int J Cardiol.*1996;53:11-37
112. Ruddy S, Gigli I, Austen KF. The complement system of man. *N Engl J Med* 1972;287:489-495
113. Sablotzki A, Friedrich I, Mühling J, et al. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery:different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002; 17:103-109
114. Sander M, Irwin M, Sinha P, et al. Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections. *Int Care Med* 2002;28:285-292
115. Schippers EF, van't Veer, C, van Voorden S, et al. IL-10 and toll-like receptor-4 polymorphism and the in vivo and ex vivo response to endotoxin. *Cytokine* 2005;29:215-228
116. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Eng J Med* 1996;334:1686-1690
117. Schutz A, Eichinger W, Breuer M, et al. Acute mesenteric ischaemia after open heart surgery. *Angiology* 1998;49:267-273
118. Schwarte LA, Fournell A, van Bommel J, et al. Redistribution of intestinal microcirculatory oxygenation during acute hemodilution in pigs. *J Applied Physiol* 2004;98:1070-1075
119. Seekamp A, Jochum M, Ziegler M, et al. Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. *J Trauma* 1998;44:874-882
120. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111(3):545-553
121. Sharma M, Ganguly NK, Chaturvedi G, et al. Release of pro-inflammatory mediators during myocardial ischemia/reperfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Molecular and Cellular Biochem* 2003;247:23-30
122. Sherry RM, Cué JI, Goddard JK, et al. Interleukin-10 is associated with the development of sepsis in trauma patients. *J Trauma* 1996;40:613-17
123. Singh A, Feng W, Bert A, et al. Warm body, cold heart: myocardial revascularization in 2383 consecutive patients. *J Cardiovasc Surg Torino* 1993;34:415-421
124. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 05.07.2005
125. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(6):1008-1016
126. Suenart P, Bulteel V, Den Hond E, et al. In vivo influence of nicotine on human basal and NSAID-induced gut barrier function. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:399-408
127. Sutherland LR, Verhoef M, Wallace JL, et al. A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. *Lancet* 1994;343:998-1000

128. Swaminathan M, Phillips-Bute B, Conlon PJ, et al. The Association of Lowest Hematokrit During Cardiopulmonary Bypass With Acute Renal Injury After Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:784-792
129. Taggert DP, Fraser WD, Fell GS, et al. Plasma albumin and haemodilution: the problem of interpretation in sequential studies. *Ann Clin Biochem* 1989;26:132-136
130. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1262-1264
131. Taylor KM. SIRS-The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1607-1608
132. Taylor DE. Revving the motor of multiple organ dysfunction syndrome: gut dysfunction in ARDS and multiple organ failure. *Respir Care Clin N Am* 1998;4:611-631
133. Teahon K, Somasundaram S, Smith T, et al. Assessing the site of increased intestinal permeability in coeliac and inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:864-869
134. Thorén A, Jakob S, Pradl R, et al. Jejunal and gastric mucosal perfusion versus splanchnic blood flow and metabolism: An observational study on postcardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000;28:3649-3654
135. Thorén A, Nygren A, Houltz E, et al. Cardiopulmonary bypass in humans-jejunal mucosal perfusion increases in parallel with well-maintained microvascular hematokrit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:502-509
136. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, et al. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 1994;83:113-118
137. Travis S, Menzies I: Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin. Science* 1992;82:471-488
138. Wall MH, MD. Con:Hct>25% Is Better. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesth* 2004;2:238-241
139. Wan S, Arifi A, Wan IP, et al. Cytokine responses to myocardial revascularization on cardiopulmonary bypass: intermittent crossclamping versus blood cardioplegic arrest. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002;8:12-17
140. Wan S, DeSmet JM, Antoine M, et al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;62:184-190 35
141. Wan S, Izzart MB, Lee TW, et al. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-56
142. Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, et al. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *Am Heart J* 1997;133:335-339
143. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass:mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112:676-692
144. Wan S, Marchant A, DeSmet JM et al. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:469-477
145. Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Delude RL, et al. Effect of mesenric ischemia and reperfusion or hemorrhagic shock on intestinal mucosal permeability and ATP content in rats. *Shock* 1999;12:127-133

146. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, et al. Cytokine responses and myocardial injury in coronary bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:161-166
147. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, et al. Relation of cytokines to vasodilation after coronary artery bypass grafting. *World Surg* 2003;27:1093-1098
148. Weiskopf RB et al. Human Cardiovascular and Metabolic Response to Acute, Severe Isovolemic Anemia. *JAMA* 1998;279(3):217-221
149. Welte M. Gibt es einen "kritischen Hämatokrit"? *Der Anästhesist* 2001;Suppl 1:S1-S7 10
150. Yong-Ming Y, M.D., Soheyl B, et al. IL-6 release after intestinal ischaemia/reperfusion is under partial control of TNF. *J of Surg Research* 1997;70:21-26
151. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, et al. Acute cardiac inflammation response to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 1999;41:722-730

## 8. ANHANG

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACVB	aortokoronaler Venenbypass
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Angina pectoris
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASS	Acetylsalicylsäure
CPB	cardiopulmonaler Bypass
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EVLWI	extravaskulärer Lungenwasserindex
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen
FEV1/VC	forciertes expiratorisches Volumen / Vitalkapazität
FFF	fresh frozen plasma; Plasmakonserve
GIP	gastrointestinale Permeabilität
GPIIb/IIIa	Glykoprotein IIa/IIIa
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HPLC	high performance liquid chromatography
HZV	Herzzeitvolumen
IL-6	Interleukin 6
IL-10	Interleukin 10
IQR	Interquartilsabstand
ITBVI	intrathorakaler Blutvolumenindex
ITS	Intensivstation
Krea	Kreatinin
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	mittlerer arterieller Druck

MI	Myokardinfarkt
NO	Stickstoffmonoxid
PAI	Protein-Akkumulations-Index
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome; systemische Entzündungsreaktion
SvO <sub>2</sub>	venöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemisch vaskulärer Widerstand
TNF alpha	Tumor Nekrose Faktor alpha
TP	Thrombozytenpräperat



## **8.2 Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Lisa Weymann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss der Hämodilution unter normothermer extrakorporaler Zirkulation während aortokoronaler Bypassoperation auf die Darmpermeabilität und die Zytokinfreisetzung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum / Unterschrift

### **8.3 Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. C. Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, für die freundliche Überlassung des Themas, die vorherige Erarbeitung des Ethikvotums, die Möglichkeit der exzellenten Betreuung durch das gemeinsame Team, die konstruktive Diskussion, die kritische Durchsicht und die Finanzierung der Arbeit.

Weiterhin danke ich besonders Dr. von Heymann, Dr. Sander und Dr. Föhr für die engagiert organisatorische und klinische Betreuung und die Durchsicht der Arbeit. Ebenso danke ich den anderen Doktoranden, A. Heinemann und A. Döpke, für ihr Mitwirken an der Studie.

Für die freundliche und hilfreiche Mitarbeit bei der Bestimmung der Laborparameter bedanke ich mich bei Frau Dr. Bühner und Frau Egerer.

Für die Beratung bei der statistischen Analyse danke ich Frau Schink.

Weiterhin bedanke ich mich bei dem ärztlich und pflegerisch tätigen Personal der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin sowie der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie, Campus Charité Mitte.

Auch möchte ich den Patienten danken, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend danke ich noch meinen Eltern für ihre Unterstützung.

## **8.4 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.