

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
CCM/ CVK  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Beeinflussung spezieller Stoffwechselfunktionen der Leber und  
der Barrierefunktion des Gastrointestinaltraktes unter der  
Therapie mit Tirilazad bei herzchirurgischen Patienten mit  
Herzklappenersatz unter Bedingungen des normothermen  
cardiopulmonalen Bypasses

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ariane Schläfke

aus Berlin

Gutachter:           1. Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Braun  
                          2. Prof. Dr. med. Chr. Lehmann  
                          3. Prof. Dr. med. J. Ockenga

**Datum der Promotion: 19.11.2010**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hinführung zum Thema .....</b>	<b>6</b>
1.1	<i>Mortalität und Letalität nach cardiopulmonalem Bypass, speziell nach Herzklappeneingriffen.....</i>	<i>6</i>
1.1.1	Gastrointestinale Komplikationen nach cardiopulmonalem Bypass.....	6
1.2	<i>Der cardiopulmonale Bypass als Modell für SIRS und MODS.....</i>	<i>7</i>
1.3	<i>Die Rolle der Leber im SIRS .....</i>	<i>9</i>
1.4	<i>Die Rolle des Gastrointestinaltraktes im SIRS.....</i>	<i>9</i>
1.4.1	Bakterientranslokation.....	9
1.4.2	Ischämie-Reperfusionssyndrom .....	11
1.5	<i>Antioxidative Abwehr und Antioxidantien.....</i>	<i>12</i>
1.5.1	Eigenschaften und Wirkungsweise von Tirilazad .....	13
1.5.2	Pharmakokinetik von Tirilazad .....	14
<b>2</b>	<b>Herleitung der Aufgabenstellung.....</b>	<b>16</b>
2.1	<i>Ziele der Untersuchung.....</i>	<i>16</i>
<b>3</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>17</b>
3.1	<i>Studiendesign .....</i>	<i>17</i>
3.2	<i>Selektion und Randomisierung.....</i>	<i>17</i>
3.2.1	Einschlusskriterien .....	17
3.2.2	Ausschlusskriterien .....	17
3.2.3	Abbruchkriterien .....	18
3.3	<i>Spezielle Vorbereitung und Narkoseführung.....</i>	<i>18</i>
3.4	<i>Kardiopulmonaler Bypass.....</i>	<i>19</i>
3.5	<i>Messprotokoll.....</i>	<i>19</i>
3.6	<i>Parameter.....</i>	<i>21</i>
3.6.1	Körpertemperatur .....	21
3.6.2	Hämodynamik .....	21
3.6.3	Bluthämoglobinkonzentration, Hämatokrit, arterielle, gemischtvenöse und lebervenöse Blutgase und Sauerstoffsättigung .....	21
3.6.4	Bestimmung der Leberfunktion mit Hilfe der Indocyangrün (ICG)-Extraktion.....	21
3.6.5	Bestimmung der hepatosplanchnischen Laktat-Aufnahme .....	23
3.6.6	Bestimmung der Leberfunktion mit Hilfe von Monoethylglycinoxylidid (MEGX) .....	25
3.6.7	Bestimmung der Magen- und Dünndarmpermeabilität .....	25
3.7	<i>Statistische Methoden.....</i>	<i>27</i>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
4.1	<i>Allgemeines .....</i>	<i>28</i>
4.2	<i>Probanden .....</i>	<i>28</i>
4.3	<i>Körpertemperatur.....</i>	<i>30</i>
4.4	<i>ICG-Extraktionsfraktion der Leber .....</i>	<i>31</i>
4.5	<i>Leberfunktion durch Bestimmung von Monoethylglycinoxylidid (MEGX).....</i>	<i>32</i>
4.6	<i>Laktatkonzentrationen.....</i>	<i>33</i>
4.7	<i>Verstoffwechslung von Laktat durch Leber und Gastrointestinaltrakt.....</i>	<i>36</i>
4.8	<i>Magen- und Dünndarmpermeabilität.....</i>	<i>38</i>

<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>42</b>
5.1	<i>Methodenkritik .....</i>	42
5.1.1	Studiendesign .....	42
5.1.2	Effektiver Leberblutfluss und ICG-Extraktionsfraktion der Leber .....	43
5.1.3	Leberfunktion durch die Bestimmung von Monoethylglycinxylylid (MEGX) .....	45
5.1.4	Laktat-Konzentrationen .....	46
5.1.5	Verstoffwechslung von Laktat durch Leber und Gastrointestinaltrakt .....	47
5.1.6	Permeabilitätstests .....	47
5.2	<i>Diskussion der Ergebnisse .....</i>	48
5.2.1	Demographie .....	48
5.2.2	Effektiver Leberblutfluss und ICG-Extraktionsfraktion der Leber .....	48
5.2.3	Leberfunktion durch die Bestimmung von Monoethylglycinxylylid (MEGX) .....	49
5.2.4	Laktat-Konzentrationen und Verstoffwechslung von Laktat durch Leber und Gastrointestinaltrakt .....	50
5.2.5	Permeabilitätstests .....	51
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AKE	Aortenklappenersatz
AKZ	Aortenklemmzeit
AMP	Adenosinmonophosphat
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index = Körpermassenindex
BSA	Body Surface Area = Körperoberfläche
BZT	Bypasszeit
CABG	Coronary Artery Bypass Graft = Koronararterienbypass
CI	Cardiac Index = Herzindex
CO	Cardiac Output = Herzzeitvolumen
CPB	Cardiopulmonaler Bypass
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HBF	hepatischer Blutfluß
HF	Herzfrequenz
ICG	Indocyaningrün
ITS	Intensivstation
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MKE	Mitralklappenersatz
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
PAP	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
PCI	percutane Intervention
PCWP	pulmonal capillary wedge pressure = plumonalkapillärer Verschlussdruck
RANTTAS	A Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients With Acute Stroke
RNA	Ribonukleinsäure
(s)IgA	(sekretorisches) Immunglobulin A
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
ZVD	zentralvenöser Blutdruck

# 1 Hinführung zum Thema

## 1.1 Mortalität und Letalität nach cardiopulmonalem Bypass, speziell nach Herzklappeneingriffen

Herzchirurgische Operationen unter Verwendung des cardiopulmonalen Bypasses können hämodynamische und inflammatorische Veränderungen hervorrufen, die im sogenannten „vasodilatatorischen Schocksyndrom“ münden und mit einem erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand nach dem Abgang vom cardiopulmonalen Bypass einhergehen (1, 2, 3). Eine Erniedrigung des systemischen Gefäßwiderstandes konnte bei 44% der Patienten festgestellt werden (3). Eine überschießende systemische Entzündungsreaktion nach cardiopulmonalem Bypass kann unter dem klinischen Bild der Sepsis verlaufen und wesentlichen Anteil am Auftreten postoperativer Komplikationen haben (4). Patienten, die sich einer herzchirurgischen Klappenoperation unterziehen, sind in der perioperativen Phase besonders gefährdet, ein MODS zu entwickeln. Nach diesen Operationen wird eine Inzidenz für ein MODS, das zwei, drei oder vier Organe betrifft, von 17%, 6% bzw. 4% beschrieben. Die korrespondierende Letalität beträgt 12%, 19% bzw. 76% (5). Das Bild einer schweren Sepsis zeigt sich bei etwa 2% der herzchirurgischen Patienten (6). Die Letalität von Patienten im septischen Schock liegt zwischen 20% und 60% (7).

Sinclair et al. konnten zeigen, dass nach einem cardiopulmonalen Bypass eine veränderte gastrointestinale Permeabilität auftritt (8). Ursächlich könnte dabei eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet sein. Eine gesteigerte gastrointestinale Permeabilität nach cardiopulmonalem Bypass konnte auch durch andere Arbeitsgruppen gezeigt werden (9, 10,11).

Im Zeitraum von 1996 bis 2002 lag die 30-Tage-Letalität in einem deutschen kardiochirurgischen Zentrum bei Aortenklappenersatzplastik bei 2,6% und bei Mitralklappenersatzplastik bei 4,9%. Dabei war die Letalität von der Komorbidität und dem Alter der Patienten abhängig (12).

### 1.1.1 Gastrointestinale Komplikationen nach cardiopulmonalem Bypass

Gastrointestinale Komplikationen nach cardiopulmonalem Bypass sind selten (Inzidenz ca. 2%), jedoch schwerwiegend. In der Literatur wird eine Mortalität zwischen 12% und 67% berichtet (12, 14, 15, 16). Während Krasna et al. (14) als häufigste gastrointestinale Komplikation die akute Pancreatitis identifizieren konnten, traten in einer Studie von Christenson et al. Cholecystitiden und intestinale Ischämien am häufigsten auf (15). Die Dauer des cardiopulmonalen Bypasses zeigte sich in der Studie von Krasna et al. Als relevant für die Ausbildung gastrointestinaler Komplikationen, während dies keine Einflussgröße in der Studie von Christenson darstellte. Allerdings wurden in die Studie von Christenson nur Patienten eingeschlossen, die sich einer coronaren Bypass-Operation unterzogen. Patienten, die einen Klappenersatz oder kombinierte Operationen erhielten, wurden ausgeschlossen, während Krasna et al. Alle Patienten, die sich einer Operation mit Einsatz des cardiopulmonalen Bypasses unterzogen, einschlossen. Die Anzahl gastrointestinaler Blutungen ist seit dem Einsatz der Protonenpumpenhemmer seltener geworden (15). Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen konnten Krasna et al. Klappenchirurgie, postoperative Hypotension durch Blutung, geringes Herzzeitvolumen, den

Einsatz von Vasopressoren, die Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe, Notfalloperationen und fortgeschrittenes Alter (> 70 Jahre) identifizieren (14). Christenson et al. Konnten diese Liste um präoperative Hypertonie, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III und IV, präoperative Ejektionsfraktion < 40% und Re-Operation ergänzen. Während der Studie von Christenson et al. Wurde das Bypass-Protokoll von hypothermen auf normothermen Bypass umgestellt. In der statistischen Auswertung wies das Bypass-Protokoll keine Relevanz auf (15). Beide Autoren sehen eine postoperative Minderperfusion im Splanchnikusgebiet als möglichen ätiologischen Faktor für gastrointestinale Komplikationen nach cardiopulmonalem Bypass. Ein Hinweis für potentiell auftretende gastrointestinale Komplikationen ist eine gesteigerte gastrointestinale Permeabilität, gemessen durch die Ausscheidung verschiedener Zucker im Urin, welche zuvor oral oder enteral verabreicht worden waren (siehe Methodik-Teil).

Bei Patienten mit einem Multiorganversagen liegen häufig gastrointestinale Probleme vor. Reintam et al. Konnten eine Inzidenz für ein gastrointestinales Versagen (definiert als Auftreten von Nahrungsintoleranz, gastrointestinaler Blutung oder Ileus) von 9,7% bei Intensivpatienten feststellen. Diese Patienten hatten eine erhöhte Mortalität (43,7% versus 5,3% bei Patienten ohne gastrointestinales Versagen) (17).

## **1.2 Der cardiopulmonale Bypass als Modell für SIRS und MODS**

Betrachtet man Studien, die die Auswirkung des cardiopulmonalen Bypasses untersuchen, so muss man bedenken, dass dieser nach unterschiedlichen Protokollen durchgeführt wird. Man sollte unterscheiden, ob die Blutzirkulation pulsatil oder nicht-pulsatil erfolgt und ob der Patient normotherm gehalten oder auf eine Körperkerntemperatur von 28°C abgekühlt wird. Ohri et al. (13) konnten in einer Studie mit verschiedenen Bypass-Protokollen feststellen, dass das Bypass-Protokoll auch bei konstant gehaltenem Herzindex die Durchblutung der Magenschleimhaut beeinflusst.

Ein nicht-pulsatiler Blutfluß während der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine ist ein potenter Stimulus für die Freisetzung endogener Vasokonstriktoren, wie dem Angiotensin II, einem selektivem Vasokonstriktor für die Gefäße in Splanchnikus-Gebiet und somit der Hauptursache der nicht-okklusiv-ischämischen Schädigung der Organe im Splanchnikus-Stromgebiet. Auch aktiviert der nicht-pulsatile Blutfluß Thrombo- und Leukozyten, welche aggregieren und dann Gefäße in der Mikrozirkulation verschliessen. Diese Mikroaggregate setzen eine Reihe von Mediatoren frei, die zur Entwicklung der Darmischämie beitragen, indem sie das Epithel schädigen, die Gefäßpermeabilität steigern und dadurch ein Gewebeödem erzeugen, das wiederum zu weiterer Vasokonstriktion und einem gesteigerten Sauerstoffbedarf führt (13, 18).

Der derzeitigen Meinung nach ist die cardiopulmonale Bypass-Phase mit einer Gewebhypoxie im Magen-Darm-Trakt assoziiert. Dies führt zu einem Zusammenbruch der Barrierefunktion des Darmes, so dass es zu einer Bakterientranslokation über die Darmwand kommt. Durch das Endotoxin (Bestandteil der Zellwand gram-negativer Bakterien) wird eine inflammatorische Kaskade in

Gang gesetzt, die wiederum klinisch das Bild eines SIRS bietet und in ein Multiorganversagen münden kann (19). Die Diagnosekriterien für ein SIRS entsprechend den Konsensus-Konferenz-Kriterien sind (20):

- Körpertemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$  bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesicale Messung
- HF  $> 90/\text{min}$ .
- AF  $> 20/\text{min}$ . oder eine Hyperventilation mit einem  $\text{PaCO}_2 < 33 \text{ mmHg}$ ,
- Leukozytenzahl  $> 12.000/\mu\text{l}$  oder  $< 4.000/\mu\text{l}$  oder  $>10\%$  unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Mindestens zwei dieser Kriterien müssen erfüllt sein.

Der cardiopulmonale Bypass ist mit einer signifikanten perioperativen inflammatorischen Stressreaktion assoziiert. Als potente Auslöser einer inflammatorischen Reaktion haben sich die Exposition des Blutes mit nicht-physiologischen Oberflächen, die Reperfusion eines Organes nach einer Ischämie, die Freisetzung von Endotoxin und die Hypothermie erwiesen. Überschießende proinflammatorische Reaktionen werden in Assoziation mit einem komplizierten postoperativen Verlauf gesehen. Die Kardioplegie unter cardiopulmonalem Bypass kann als Modell einer kontrollierten Ischämie-Reperfusionssituation am Herzen gesehen werden (21). Während der cardiopulmonalen Bypass-Zeit werden eine Vielzahl physiologischer Systeme in Gang gesetzt: Aktivierung von Komplement, das Gerinnungssystem, Fibrinolyse, Kallikrin-Kaskade, Aktivierung neutrophiler Granulozyten mit Degranulation und Freisetzung von Proteasen, Bildung freier Sauerstoffradikale und Synthese verschiedener Zytokine durch Monozyten (22). In den letzten Jahren ist in einigen Zentren Abstand von der Anwendung eines hypothermen Bypass-Protokolls genommen worden, da unter normothermen Bedingungen die Schädigungen durch Hypothermie und Wiedererwärmen (metabolische Azidose, Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach links mit verminderter Sauerstoffabgabe ans Gewebe, Steigerung der Plasmaviskosität, Reduzierung der Erythrozyten-Elastizität) entfallen. Die Hypothermie wurde zum Schutze des Myocards durchgeführt. Jedoch senkt bereits der Herzstillstand während der Operation den myocardialen Sauerstoffbedarf um 90%. Gaillard et al. (23) verglichen Patienten mit verschiedenen Bypass-Protokollen (hypotherm, milde Hypothermie ( $32\text{-}33^{\circ}\text{C}$ ) und normotherm) miteinander und kamen zu dem Schluss, dass das hypotherme Bypass-Protokoll das Gehirn am besten schützt, das normotherme Bypass-Protokoll dagegen das Herz, so dass sie daraus folgerten, dass eine milde Hypothermie den besten Mittelweg für Gehirn und Herz darstellt.

Der Reperfusionsschaden am Herzen geht mit der Bildung freier Sauerstoffradikale, einer intrazellulären Kalzium-Überladung, einer endothelialen und mikrovaskulären Dysfunktion und einem veränderten myocardialen Metabolismus einher. Die Folge kann ein „stunning“ des Herzens sein. Das „stunning“ ist definiert als prolongierte postischämische Dysfunktion von vitalem Gewebe.



Dieses „stunning“ kann nach CPB, PCI, Thrombolyse, instabiler Angina pectoris und streß- bzw. belastungsabhängiger Angina pectoris auftreten (24).

### **1.3 Die Rolle der Leber im SIRS**

Die Leber spielt in den Abwehrmechanismen während eines SIRS oder einer Sepsis eine entscheidende Rolle, denn sie enthält die meisten Makrophagen des Körpers, die fähig sind, Endotoxin abzubauen und Bakterien abzutöten (Kupffer-Zellen). Die Hepatozyten synthetisieren die Akute Phase Proteine und begrenzen im Falle einer Bakterientranslokation aus dem Darm die Konzentration der pro-inflammatorischen Stoffe, die in den Körper gelangen. So können die Hepatozyten Endotoxin aus dem Blut entfernen und in die Galle exkretieren (25).

Bei Patienten, die sich einer Herzoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen, konnte Endotoxin bis zu sieben Tage postoperativ im Blut nachgewiesen werden (22, 26). Normalerweise gelangen täglich geringe Mengen Endotoxin ins Blut. Dieses Endotoxin wird jedoch von den Kupffer-Zellen der Leber inaktiviert. Sollte die Kapazität der Leber überschritten sein – sei es durch sehr viel Endotoxin oder einer verminderten Leberfunktion wegen geringerer Durchblutung –, kann das Endotoxin ein wichtiger Mechanismus für die Entstehung einer Sepsis ohne Bakteriämie werden (27). In einer tierexperimentellen Studie konnten Secchi et al. (28) eine Störung der Makro- und Mikrozirkulation der Leber unter Endotoxin-Gabe nachweisen. Dies führt zu einer Störung der Funktion der Hepatozyten und Kupffer-Zellen. In diesem Falle funktionierte auch die „hepatic arterial buffer response“ (kompensatorischer Anstieg des Blutflusses in der Arteria hepatica bei Abfall des Pfortaderblutflusses) nicht, da es bei Abfall des Pfortaderflusses nicht zu einer Steigerung der Blutzufuhr über die Arteria hepatica kam.

### **1.4 Die Rolle des Gastrointestinaltraktes im SIRS**

Der Gastrointestinaltrakt spielt bei der Entstehung eines SIRS oder Multiorganversagens eine zentrale Rolle (17). Zwei wesentliche Mechanismen tragen hierzu bei:

#### **1.4.1 Bakterientranslokation**

Der gesunde Magen-Darm-Trakt hat neben der Verdauung und Resorption von Nährstoffen die Aufgabe, den Körper vor intraluminalen Pathogenen oder großen antigenen Molekülen zu schützen. Wichtig für diesen Schutz ist ein intaktes Epithel, welches diese Funktion jedoch nicht allein erfüllt, sondern welche auch durch die Zwischenzellräume gewährleistet (tight junctions) wird (10, 11). Ferner dienen die Säureproduktion des Magens, die Bildung alkalischer Sekrete im Dünndarm, die Peristaltik und die Schleimproduktion der Protektion (29, 30). Der protektive Schleim wird im Magen durch Kardial- und Pylorusdrüsen und in Fundus und Korpus durch Nebenzellen der tubulären Drüsen, im Duodenum von Brunner-Zellen und im Dünndarm von Becherzellen gebildet. Die Kolonmukosa bildet nur wenig Schleim. Dieser enthält sekretorisches IgA, welches antigene Moleküle bindet und so deren Adhäsion an die Enterozyten verhindert. Durch die dimere Struktur des sIgA-Moleküls wird gleichzeitig eine Aktivierung der lokalen Inflammationsreaktion verhindert

(30). Des Weiteren kommt der bakteriellen Besiedlung des Dickdarmes eine protektive Bedeutung zu. So verhindert diese eine Überwucherung des Darmes mit pathogenen Keimen und die Adhäsion dieser Keime an das Epithel (31).

Im Magen-Darm-Trakt gibt es zwei mögliche Transportwege für resorbierte Substanzen: Niedermolekulare Substanzen benötigen eine Leberpassage und werden hauptsächlich über den portalen Blutweg resorbiert. Hochmolekulare Substanzen werden dagegen auf dem Lymphwege aufgenommen (32).

Die Bakterientranslokation ist definiert als Passage von vitalen Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakt in extraintestinales Gewebe, wie die mesenterialen Lymphknoten, die Leber, die Milz, die Nieren und das Blut. Werden die Bakterien im mesenterialen Lymphsystem abgetötet, sind sie mikrobiologisch nicht mehr kultivierbar, so dass man nach der Definition nicht von einer Bakterientranslokation sprechen kann. Dies geschieht ständig bei gesunden Menschen. Als Ursachen für eine echte Translokation konnten in tierexperimentellen Studien folgende Mechanismen gefunden werden: Zerstörung der mikrobiellen Homöostase im Gastrointestinaltrakt mit Überwucherung desselben mit pathogenen Keimen, gesteigerte Permeabilität der Darmwandbarriere und Defekte in der Immunabwehr, wobei die bakterielle Überwucherung als am effizientesten für die transzelluläre Bakterientranslokation in die mesenterialen Lymphknoten angesehen wird. Liegt ein Defekt der Darmwandbarriere vor (diagnostizierbar zum Beispiel durch eine gesteigerte Permeabilität), können Bakterien auch parazellulär direkt in das Blut gelangen (33). Studien zur Phagozytose zeigen, dass bei neutrophilen Granulozyten unter Hypoxie die intrazelluläre Abtötung von Mikroorganismen, jedoch nicht die phagozytäre Aufnahme gestört ist, so dass eine Translokation von lebenden Bakterien zu mesenterialen Lymphknoten ermöglicht werden kann (34).

Doig et al. Konnten in einer prospektiven Studie einen Zusammenhang zwischen der intestinalen Permeabilität bei Aufnahme auf die Intensivstation (gemessen durch die Lactose/Mannitol-Ratio) und der Entwicklung eines MODS herstellen. Nur dieser Faktor stellte sich als statistisch signifikant assoziiert zu einem sekundären MODS dar (35). Dennoch konnte in anderen Studien das Outcome bei Organdysfunktionen durch eine selektive Darmdekontamination oder den Einsatz von Antikörpern für inflammatorische Mediatoren nicht verbessert werden (27, 29, 34, 36).

Während einer Bakteriämie werden Sauerstoffradikale über verschiedene Mechanismen gebildet. Zum Beispiel werden neutrophile Granulozyten aktiviert, so dass Superoxid-Radikale gebildet werden („respiratory burst“) (37). Allerdings ist die Rolle der Sauerstoffradikale während eines septischen Zustandes bivalent, denn neben der wichtigen Funktion der Abtötung von pathogenen Mikroorganismen kann es bei überschießender Bildung von Sauerstoffradikalen zu Funktionsstörungen der Proteine, der DNA, der RNA und der Kohlenhydrate und über eine Stimulierung der Lipidperoxidation zu Membranveränderungen kommen. Eine Lipidperoxidation ist eine durch freie Radikale vermittelte Kettenreaktion (initiiert durch Hydroxylradikale), die zu einer Schädigung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren führt (38).

#### 1.4.2 Ischämie-Reperfusionssyndrom

Durch den anatomischen Aufbau der Blutversorgung des Darmes sind besonders die oberflächlichen Bereiche der Mukosa selbst bei kurzen Phasen von Hypoperfusion gefährdet. Ein Villus enthält eine Zentral-Arteriole, die von einem Plexus drainierender Venulen umgeben ist (10). Diese mikrovasculäre Anatomie funktioniert als Gegenstromprinzip für Sauerstoff, so dass der Sauerstoff-Partialdruck von den Krypten zur Villusspitze hin abnimmt. Ferner kommt es nach Abzweigen der Kapillaren von den submucosalen Arteriolen zu einer physiologischen Abnahme des Hämatokrits, was das Sauerstoff-Angebot weiter senkt (11). Desweiteren kann es zu der Ausbildung arterio-venöser-Shunts kommen, so dass das Blut an den Villusspitzen vorbei geleitet wird. Ein ischämischer Schaden des Darmes bildet sich deshalb immer von der Musosa zur Serosa aus (39). Histologisch wären im Falle einer gastrointestinalen Hypoperfusion zunächst kleine oberflächliche Nekrosen im Bereich der Zottenspitzen darstellbar; später folgt eine flächenhafte Epithelschädigung (34). Es ist auch denkbar, dass die während einer cardiopulmonalen Bypass-Phase durchgeführte Hämodilution das Sauerstoff-Angebot in den Villusspitzen auf kritische Werte senkt (11).

Das Ischämie-Reperfusionssyndrom stellt sich folgendermaßen dar: Durch eine massive Reduktion oder gar Unterbrechung des Blutflusses entsteht eine Unterbrechung der Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr. In den Zellen kommt es zu einer raschen Umstellung von aeroben auf anaeroben Stoffwechsel mit einer Anhäufung von Protonen, Laktat und anorganischem Phosphat. Innerhalb weniger Minuten entsteht in den Zellen ein ATP-Mangel. ATP wird zu ADP und weiter zu AMP abgebaut. Durch weitere Verstoffwechslung entstehen daraus Inosin und Hypoxanthin. Aufgrund des ATP-Mangels kommt es zusätzlich zu einer Verringerung der Kalzium-ATPase-Aktivität, so dass Kalzium in den Zellen akkumuliert und kalziumabhängige Proteasen aktiviert werden. Eine dieser Proteasen ist für die Konvertierung der Xanthindehydrogenase in die Xanthinoxidase verantwortlich. Die Xanthinoxidasereaktion ist eine wichtige Quelle für die Entstehung von Sauerstoffradikalen. Nach Reperfusion gelangt molekularer Sauerstoff in das ischämische Gewebe. Dort wird durch die Xanthinoxidase aus Hypoxanthin und molekularem Sauerstoff das Superoxidradikal gebildet, welches durch die Superoxiddismutase zu Wasserstoffperoxid und Sauerstoff verstoffwechselt wird. Wasserstoffperoxid wird entweder über die Atemluft direkt ausgeschieden oder enzymatisch durch die Katalase oder Glutathionperoxidase zu Wasser und Sauerstoff weiter metabolisiert (38). Durch die Bildung von Xanthin aus Hypoxanthin werden  $\text{Ca}^{2+}$ -esswertel Proteasen und neutrophile Granulozyten aktiviert. Die Neutrophilen adhäreren an Endothelzellen und bilden ebenfalls freie Sauerstoffradikale. Dies führt durch eine Schädigung der Lipidschichten der Zellmembran und Hyaluronsäuren der Basalmembran zu einer weiteren Schädigung der Darmmukosa (29, 34).

Durch Elektrolytverschiebungen wird der Intrazellulärraum hyperosmolar, so dass es durch einen Wassereinstrom zu einem Zellödem kommt (40). Ein Endothelzellödem ist ebenso wie Stagnationsthrombosen in den kleinen Gefäßen für eine postischämische Störung der Mikrozirkulation verantwortlich, so dass es auch während der Reperfusion zu Schädigungen kommt. Eine zentrale Rolle hierbei spielen freie Sauerstoffradikale, welche – wie oben erwähnt – bei der Bildung von

Xanthin aus Hypoxanthin, aber auch aus aktivierten Leukozyten oder dem Arachidonsäurestoffwechsel stammen. Diese Sauerstoffradikale reagieren mit praktisch allen biochemischen Strukturen, jedoch bevorzugt mit den ungesättigten Fettsäuren der Zellmembranen (Lipidperoxidation), was letztendlich durch die Zerstörung der Zellmembranen in eine Zytolyse mündet. Durch die Radikalwirkung werden auch chemotaktische Faktoren freigesetzt, was zu Aggregationen von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten in der Endstrombahn führt (40). Aus diesem Grunde wurden in unterschiedlichen Studien verschiedene Radikalfänger auf ihre Wirksamkeit erprobt.

Zwar ist der Darm für einen ischämischen Schaden besonders anfällig und auch die Dauer der Ischämie ist relevant. Während Schädigungen der Schleimhaut schon früh auftreten, nehmen die Muskelschichten erst nach mehreren Stunden eines totalen Gefäßverschlusses Schaden (36).

Derzeit ist noch unklar, wie die Entstehung eines SIRS oder MODS am wirkungsvollsten verhindert oder therapiert werden kann. Goris (41) stellte fest, dass ein MODS auch ohne bakterielle Ursache, jedoch nicht ohne intaktes Immunsystem entstehen kann. Aus diesem Grunde sieht er den Tod von Patienten im MODS nicht als Ausdruck einer unkontrollierten Infektion, sondern als Folge der körpereigenen überschießenden inflammatorischen Antwort.

## **1.5 Antioxidative Abwehr und Antioxidantien**

Der für das Leben des Menschen so wichtige Sauerstoff stellt gleichzeitig eine große Bedrohung für den Organismus dar. Während der Verstoffwechslung von Sauerstoff entstehen Sauerstoffradikale wie das Superoxidradikal, das Perhydroxylradikal (protonierte Form des Superoxidradikals) oder das Hydroxylradikal (Drei-Elektronen-Reduktionszustand, Entstehung metallkatalysiert). Diese Radikale können die Lipidschichten der Zellmembranen oxidieren und so dem Organismus großen Schaden zufügen. Jedoch verfügt der menschliche Organismus über ein kompliziertes endogenes Abwehrsystem gegen oxidative Substanzen. Hierzu zählen Enzyme (z.B. Superoxiddismutase, Katalase, Glutathion-Peroxidase mit ihren Co-Faktoren Selen, Zink, Mangan und Eisen), Sulfhydryl-Gruppen-Donatoren (z.B. Glutathion) und Vitamine (z.B. Vitamin E, Vitamin C und  $\beta$ -Carotin) (42).

In verschiedenen Studien wurde die Wirksamkeit von Antioxidantien bei kritisch kranken Patienten untersucht. Hierbei wurden Stoffe, die in die verschiedenen oben genannten Mechanismen eingreifen, verwendet (z.B. Selen, N-Acetylcystein als Sulfhydryl-Gruppen-Donator, Vitamin C oder E). Dennoch ist noch nicht eindeutig geklärt, ob die Gabe von Antioxidantien für kritisch Kranke von Nutzen ist oder nicht (43). Dies ist teilweise darauf zurückzuführen, dass es sich meist um Studien mit kleinen Patientengruppen handelt. Heyland et al. (44) fassten 11 dieser Artikel in einer Meta-Analyse zusammen und konnten dabei feststellen, dass Antioxidantien allgemein eine signifikante Reduktion der Mortalität bewirkten, aber ohne Effekt auf infektiöse Komplikationen blieben. In Studien, in denen eine Kombination aus Antioxidantien verwendet wurde, konnte kein Effekt erzielt werden (44). Die Verwendung von Selen zeigte den deutlichsten Effekt auf die Mortalität (44). Durch die Antioxidantien hervorgerufene schädliche Effekte konnten nicht gefunden werden. Aller-

dings waren Studien, die weder Spurenelemente noch Vitamine, also zum Beispiel N-Acetylcystein betrachteten, aus der Meta-Analyse ausgeschlossen. Ferner beschäftigten sich die meisten der eingeschlossenen Studien mit Selen allein oder in Kombination (44).

Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol) ist ein fettlösliches, membranständiges Vitamin mit nicht-enzymatischer antioxidativer Wirkung. Es kann mit organischen Peroxylradikalen zu Lipidperoxyden und dem Tocopherylradikal reagieren und damit die Lipidperoxidationskette unterbrechen. Das dabei entstehende stabile und nicht-toxische Tocopherylradikal wird durch Reaktion mit wasserlöslichen Antioxidantien (Ascorbat, Glutathion) wieder reduziert (42, 45).

### 1.5.1 Eigenschaften und Wirkungsweise von Tirilazad

Tirilazad gehört zu den Lazaroiden und ist ein Nicht-Glucokortikoid-Analogon des Methylprednisolons. Die Lazaroide wurden für die Therapie einer akuten Schädigung des Zentralnervensystems durch Modifikationen am Sterangerüst der Glucocorticoide entwickelt. Die Vorstellung war, ein Medikament zu entwickeln, das die positiven Eigenschaften der Kortikoide auf diesem Gebiet, nicht aber ihre Nebenwirkungen besitzt. Die Hemmung der Lipidperoxidation durch Glucocorticoide ist nicht vom Glucocorticoide-Rezeptor abhängig (46). So binden die Lazaroide nicht an den Zellkernrezeptor der Glucocorticoide und beeinflussen somit weder die Translation noch Transskription von RNA und haben auch keine immunsuppressiven Effekte (21, 47). Ihre antioxidative Wirkung entfalten sie über verschiedene Mechanismen: Sie haben die Fähigkeit, Radikale zu binden (Superoxid, Hydroxyl- und Peroxylradikale), und setzen die Fluidität der Zellmembran herab, indem sie physiochemisch interagieren (Membranstabilisierung) (48, 49). Lazaroide haben eine ähnliche Wirkung wie Vitamin E und somit die Fähigkeit, die Lipidperoxidation zu hemmen, indem sie die Beweglichkeit von Lipidperoxyl- und Lipidalchoxyl-Radikalen, die die ungesättigten Fettsäuren der Membran angreifen, in der Zellmembran einschränken (50). Dies geschieht, indem sich die Lazaroide in die Zellmembran einbauen, so dass das Sterangerüst innerhalb der hydrophoben Membranmitte zu liegen kommt. Ferner führen sie dazu, dass der Membran Vitamin E erhalten bleibt (47). Freie Radikale stellen auch einen Mediator für die während einer Endotoxinämie auftretende Leukozytenadhäsion dar. So führen sie dazu, dass Adhäsionsfaktoren auf den Endothelzellen und Leukozyten exprimiert werden. Tirilazad kann die Leukozytenadhäsion während einer Endotoxinämie vermindern (51, 52). Lazaroide haben ebenfalls die Fähigkeit, die NADP-Oxidase in neutrophilen Granulozyten zu inhibieren. Diese Oxidase ist für die Superoxid-Produktion dieser Zellen verantwortlich (37). Außerdem können Lazaroide die Freisetzung von Arachidonsäure hemmen (37, 53). Hämodynamische Parameter werden dabei nicht beeinflusst (21, 50, 51).

Zunächst wurden Lazaroide im Rahmen von Studien als Alternative für das Methylprednisolon bei akuten Schädigungen des Zentralnervensystems (z.B. traumatische Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, Schlaganfall oder Subarachnoidalblutung) eingesetzt. Positive Effekte der Lazaroide konnten auch bei traumatischem oder hämorrhagischem Schock, Mesenterialarterienverschluss, Ischämie/ Reperfusion der Skelettmuskulatur oder Endotoxinämie berichtet werden. Bei der Anwendung am Menschen treten nur wenige Nebenwirkungen auf. Die häufigsten sind Injektions-

schmerz (durch die Vehikel: Zitronensäure-Monohydrate und Natrium-Zitrat-Dihydrat (46)) und Phlebitis (48).

Nediani et al. Untersuchten die Auswirkungen von Lazaroiden auf Ischämie-Reperfusionsschäden am Schweineherzen. Hierbei konnten sie feststellen, dass in der mit Lazaroiden behandelten Gruppe sowohl die Akkumulation von Neutrophilen als auch der Reperfusionsschaden signifikant geringer ausfiel. So konnte das Endothel weitgehend seine Integrität aufrecht erhalten. Es bildete sich weniger interzelluläres Ödem (50). Haley et al. Konnten in der RANTTAS II-Studie feststellen, dass Tirilazad potentiell positive Auswirkungen auf die Rückbildung der neurologischen Symptomatik bei Schlaganfall-Patienten hat, wenn es geschlechterspezifisch dosiert wurde. Frauen erhielten eine höhere Dosis, da Frauen eine höhere Tirilazad-Clearance (wegen erhöhtem hepatischem Blutfluß oder verstärkter Metabolisierung der Steroid-Hälfte des Moleküls) haben als Männer (46, 51, 54). Alle Patienten vertrugen Tirilazad gut. Jedoch wurde diese Studie abgebrochen, als schwerwiegende Unverträglichkeiten in einer anderen Studie festgestellt wurden (55).

Ishizaki et al. Untersuchten die Wirksamkeit der Lazarotide in einem Leber-Ischämie-Modell bei Hunden. Sie konnten feststellen, dass der Leberblutfluß bei den mit Lazaroiden behandelten Tieren signifikant besser war als bei den Kontroll-Tieren (53). Remmers et al. Setzten in einem Tierversuch zum hämorrhagischen Schock ein Lazaroid ein. Sie konnten einen organprotektiven Effekt für diese Substanz nachweisen (56).

In einer Studie von Volk et al. (21) wurden die antiinflammatorischen Effekte von Methylprednisolon und Tirilazad unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verglichen. Hier zeigte sich, dass Tirilazad weder die Hämodynamik beeinflusst noch antiinflammatorisch oder immunsupprimierend wirkt.

In einer Ratten-Studie mit experimenteller intraperitonealer Sepsis von Powell et al. Überlebten mehr Tiere in der Gruppe, welche mit Lazaoiden behandelt wurde (57).

Die Indikation für eine Prophylaxe oder Therapie mit Lazaroiden ist im Augenblick als rein klinisch-experimentell zu betrachten, da bis auf neurologische und neurochirurgische Indikationen und die Transplantationschirurgie noch keine (oder nur wenige) Erfahrungen in der Behandlung von Patienten vorliegen.

#### 1.5.2 Pharmakokinetik von Tirilazad

Tirilazad wird von der Leber extrahiert und dann über das Cytochrom P450 3A verstoffwechselt. Die Ausscheidung erfolgt zu 77% bis 83% über den Stuhl. Die renale Elimination ist gering (ca. 12%). Die Plasmaproteinbindung beträgt 99% (58).

Ältere Patienten (>65 Jahre) haben eine um 25% geringere Tirilazad-Clearance. Frauen haben eine höhere Tirilazad-Clearance als Männer. Dieser Effekt ist bei jungen Frauen (< 40 Jahre) am ausgeprägtesten (Tirilazad-Clearance um 40% höher). Der Grund hierfür ist bisher nicht bekannt (58).

Durch die Gabe von Phenytoin wird die Tirilazad-Clearance vermindert. Die Gabe von Tirilazad beeinflusst die Verstoffwechslung von Phenytoin nicht. Die Gabe von Phenobarbital steigert die Tirilazad-Clearance (58).

Da Tirilazad von der Leber über das Cytochrom P450 3A verstoffwechselt wird, steigt der Plasma-Level des Tirilazads an, wenn der Patient gleichzeitig den Cytochrom-P450 3A- Inhibitor Ketoconazol erhält (58).

## **2 Herleitung der Aufgabenstellung**

Die Klappenersatzchirurgie ist eine häufig durchgeführte Herzoperation. Neben den Fortschritten in Chirurgie und Kardiotechnik spielt die Optimierung der postoperativen intensivmedizinischen Betreuung eine entscheidende Rolle bei der Verbesserung des Outcomes der Patienten. Trotz der erzielten Fortschritte stellt das Auftreten eines SIRS nach kardiochirurgischen Eingriffen weiterhin eine Hauptursache für die perioperative Morbidität und Mortalität dar. Da der Magen-Darm-Trakt bei der Entstehung schwerer lebensbedrohlicher Krankheitsbilder eine entscheidende Rolle spielt, kommt der Ergründung der pathophysiologischen Vorgänge im Splanchnikusgebiet unter der extrakorporalen Perfusion eine Schlüsselstellung zu. Bisher lagen nur wenige Untersuchungen zur Funktion des Hepatosplanchnikus-Gebietes während des cardiopulmonalen Bypasses am Menschen unter Normothermie vor, da das übliche Vorgehen zunächst die Durchführung eines hypothermen Bypasses war. Die Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation auf den Organismus können dabei prinzipiell nicht von den durch die Temperaturänderungen während Abkühlung, Hypothermie und Aufwärmphase hervorgerufenen Effekte unterschieden werden. Unter normothermen Bedingungen ist es möglich, den isolierten Effekt des cardiopulmonalen Bypasses auf die Funktion des Hepatosplanchnikus-Gebietes zu untersuchen.

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

### **2.1 Ziele der Untersuchung**

Ziel der Studie ist die Aufklärung der Pathomechanismen und Faktoren, die ursächlich durch die Einschränkung der Hepatosplanchnikusfunktion nach einem definiertem Trauma durch den cardiopulmonalen Bypass und die Herzklappenoperation mit der Konsequenz des sogenannten „vasodilatatorischen Schocksyndroms“ (59) und einem MODS auftreten. Mittels Tirilazad soll untersucht werden, ob eine verbesserte Funktion als Ausdruck der klinischen Relevanz der Verbesserung des initial möglicherweise eingeschränkten Blutflusses möglich ist. Der primäre Endpunkt ist die hepatische Extraktionsfraktion des Farbstoffes Indocyaningrün (ICG). Der sekundäre Endpunkt ist der Laktulose/Mannitol-Index vor und nach der Operation.



### **3 Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Studie wurde in Form einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Einfachblindstudie in einem Einzelzentrum durchgeführt.

#### **3.2 Selektion und Randomisierung**

Die Ethikkommission der Charité befürwortete die Durchführung dieser Studie. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, wurde die Anzahl der Patienten auf zehn Individuen pro Gruppe begrenzt. Die Zuteilung erfolgte in eine Placebo- und eine Verumgruppe. Die Auswahl der Patienten erfolgte von Juni 2000 bis März 2002 fortlaufend entsprechend des Operationsplanes, wobei nur Patienten, welche sich einer kardiochirurgischen Klappenoperation (Aortenklappenersatz oder Mitralklappenersatz) unterzogen, berücksichtigt wurden. Nach Sichtung der Krankenakten in Hinblick auf Ein- und Ausschlusskriterien wurden die in Frage kommenden Patienten ausführlich mit dem Ziel und den Methoden der Studie vertraut gemacht, sowie nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt. Bei Einwilligung wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme eingeholt, die Patienten in die Studie eingeschlossen und geblindet in 2 Gruppen randomisiert:

Patienten der Gruppe 0 erhielten physiologische Kochsalzlösung intravenös.

Patienten der Gruppe 1 erhielten Tirilazad intravenös in folgender Dosierung:

Männer 12,5 mg/kg KG

Frauen 15 mg/kg KG

Da Tirilazad geschlechtsspezifisch unterschiedlich verstoffwechselt wird, sind unterschiedliche Dosierungen für Männer und Frauen notwendig (siehe Kapitel „Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Tirilazad“). Es wurden insgesamt 22 Patienten, davon 8 Frauen und 14 Männer eingeschlossen. 10 dieser Patienten erhielten Tirilazad (6 Frauen, 4 Männer).

##### **3.2.1 Einschlusskriterien**

- Zustimmung des Patienten
- Volljährigkeit
- Elektive herzchirurgische Aorten- oder Mitralklappenoperation

##### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

- Notfalleingriff
- Terminale Niereninsuffizienz oder anderes Organversagen
- Vorbehandlung mit Corticoiden oder anderen Scavengern
- Vorbehandlung mit Phenytoin

- Bekannte Allergie gegen eine der verwendeten Substanzen
- Floride Endo-/Myocarditis
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Ösophagusvarizen
- Schwere Leberinsuffizienz (ab Child B)
- Moribunder Patient
- Schwangerschaft
- Stillen

Es liegen noch keine Studien mit Tirilazad an schwangeren Frauen vor. Desweiteren ist die Ausscheidung von Tirilazad in die Muttermilch noch nicht untersucht worden.

### 3.2.3 Abbruchkriterien

- Akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes eines Patienten, die sich eindeutig auf eines der verwendeten Pharmaka zurückführen lässt
- Allergische Reaktion
- Wunsch des Patienten

## 3.3 Spezielle Vorbereitung und Narkoseführung

Bis zum Morgen der Operation erhielten die Patienten bis auf Acetylsalicylsäure oder andere gerinnungshemmende Medikamente, die bis zu 7 Tagen vor der geplanten OP abgesetzt wurden, ihre gewohnte Dauermedikation. Die Prämedikation erfolgte oral mit 1-2 mg Flunitrazepam und 0,1 mg/kg KG Midazolam.

Vor Narkoseeinleitung wurde ein periphervenöser Zugang vorzugsweise am linken Unterarm gelegt, über den vor Narkoseeinleitung 500 ml Vollelektrolytlösung infundiert wurden. In Lokalanästhesie wurden parallel über die rechte A. femoralis ein arterieller Zugang und über die rechte V. femoralis eine Schleuse (Opticath, Abbot, North-Chicago, Illinois, USA) gelegt. Zur Überwachung der Narkose wurden ferner ein 5-Kanal-EKG und eine Pulsoxymetriesonde an einem Finger der rechten Hand installiert. Anschließend wurde die Anästhesie mit Etomidate (0.15-0.2 mg/ kg), Midazolam (1-4 mg) und Fentanyl (4-7 µg/ kg) eingeleitet. Zur Muskelrelaxation erhielten die Patienten 0.1-0.15 mg/ kg Pancuronium. Die Narkose wurde mittels einer kontinuierlichen Infusion von Propofol (3-4 mg/kg/h) und Fentanyl (0.5-1.0 mg/ h) aufrechterhalten. Nach orotrachealer Intubation wurde der Patient druckkontrolliert und normoventiliert beatmet (Ziel: arterielle pCO<sub>2</sub> Werte zwischen 35 und 45 mmHg). Zur perioperativen Antibioseprophylaxe wurde Cefuroxim in 3 Einzeldosen à 1,5g verabreicht. Unter Röntgen-Durchleuchtung wurde ein gekühlter Pulmonalarterienkatheter (Fiberoptik-Thermodilutionskatheter OptiQue, Abbott, North-Chicago, Illinois, USA) als Lebervenenkatheter durch die Schleuse in der Vena femoralis in die rechte Lebervene eingeführt. Die korrekte Lage wurde zusätzlich durch ein Röntgenbild, eine transösophageale Echocardiographie und die Blutgasanalyse (Sauerstoffsättigung < 70%, Laktatwerte niedriger als in der

Femoralvene) verifiziert und dokumentiert. Über den Lebervenenkatheter wurde mittels kontinuierlicher Oxymetrie (Opticath, Abbott, North-Chicago, USA) die lebervenöse Sauerstoffsättigung abgeleitet. Da die hepato-splanchnische Sauerstoffaufnahme physiologisch höher ist als die globale, ist die hepato-venöse Sauerstoffsättigung normalerweise etwas geringer als die gemischt-venöse (60), so lässt man diesen Parameter ebenfalls als Hinweis für die korrekte Lage des Katheters verwenden kann. Ein zentraler Venenkatheter (vierlumig) sowie ein Pulmonalarterienkatheter (Fiberoptik Thermodilutionskatheter OptiQue P7110, 7,5 F, Abbott, North-Chicago, Illinois) wurden parallel über die rechte V. jugularis interna zur Messung des zentralen Venendruckes (ZVD), bzw. des Pulmonalarteriendruckes (PAP) und der kontinuierlichen Messung des Herzindex (CI) und zur kontinuierlichen Ableitung der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung gelegt. Die Messung der Körpertemperatur erfolgte über einen Blasen-katheter (FA. Mallinckrodt, St. Louis, USA).

### **3.4 Kardiopulmonaler Bypass**

Der normotherme kardiopulmonale Bypass wurde nicht-pulsatil mittels Zentrifugalpumpen (Rotaflo, Jostra, Hirrlingen, Germany) und Kapillarmembranoxygenatoren (Quadrox D, Fa. Jostra, Hirrlingen, Deutschland) durchgeführt. Angestrebt wurden dabei ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) >50 mmHg und ein Pumpenfluß >2,4 l/min/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Das Maschinenpriming erfolgte mit einer kolloidal-kristalloiden Lösung (500 ml Vollelektrolytlösung, 500 ml Hydroxyäthylstärke 10%, 8.000i.E. Heparin und 50.000 i.E./kg KG Aprotinin). Der Herzstillstand wurde durch eine intermittierende anterograde Verabreichung einer hyperkaliämischen Warmblut-Kardioplegielösung herbeigeführt und während der Operation durch diese auch aufrecht erhalten (Plegieschema: alle 15 Minuten 2 Minuten Plegie über die Aortzenwurzel oder direkt über die Koronarostien).

Mit Hilfe von Erythrozytenkonzentraten wurde der Hämatokrit während der Maschinenzeit über 22% gehalten. Zur Unterstützung der Herz- und Kreislauffunktion beim Abgang vom kardiopulmonalen Bypass wurden nach klinischem Standard Dopamin und Nitroglycerin verwendet. Nach der Operation wurden die Patienten auf die Intensivstation gebracht, wo eine Sedierung mittels Propofol über mindestens 7 Stunden fortgeführt wurde. Beim Auftreten von Komplikationen (kardio-zirkulatorische oder pulmonale Instabilität oder Nachblutung) wurde die Sedierungszeit bis zur Stabilisierung der Situation verlängert.

### **3.5 Messprotokoll**

Von allen Patienten wurden am OP-Tag bei Eintreffen in den Einleitungsraum das Alter, das Gewicht, die Grösse, der Body Mass Index (BMI) und die Körperoberfläche (BSA) erfasst.

Zu den folgenden Zeitpunkten wurden die folgenden Daten erhoben:

Präoperativer Tag:

- Darmpermeabilitätstest

Operationstag:

Tabelle 1:

Nach Narkose einleitung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatischer Blutfluss</li> <li>• ICG-Extraktionsfraktion</li> <li>• Arterielle, pulmonalarterielle, hepatovenöse und femoralvenöse Blutgasanalyse mit Laktat</li> <li>• MEGX</li> <li>• Hämodynamik (siehe unten)</li> </ul>
20 Minuten nach Setzen der Aortenklamme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatischer Blutfluss</li> <li>• ICG-Extraktionsfraktion</li> <li>• Blutgasanalysen wie nach Narkoseeinleitung</li> <li>• Hämodynamik (siehe unten)</li> </ul>
2h nach ITS-Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatischer Blutfluss</li> <li>• ICG-Extraktionsfraktion</li> <li>• Blutgasanalysen wie nach Narkoseeinleitung</li> <li>• MEGX</li> <li>• Hämodynamik (siehe unten)</li> </ul>
7h nach ITS-Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatischer Blutfluss</li> <li>• ICG-Extraktionsfraktion</li> <li>• Blutgasanalysen wie nach Narkoseeinleitung</li> <li>• Hämodynamik (siehe unten)</li> </ul>

Postoperativer Tag:

- Darmpermeabilitätstest
- MEGX

Die Erfassung dieser Daten erfolgte auf der Intensivstation, noch vor Verlegung auf eine periphere Station.

## 3.6 Parameter

### 3.6.1 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich vesikal über einen Blasenkatheter (Fa. Mallinckrodt, St. Louis, USA) nach Standard der Klinik gemessen.

### 3.6.2 Hämodynamik

Die Herzfrequenz wurde über die EKG-Ableitung ermittelt; der Blutdruck über einen Katheter in der A. femoralis gemessen. Mittels der Thermodilutionsmethode nach Swan und Ganz konnte das Herzzeitvolumen über den pulmonalarteriellen Katheter gemessen werden. Das Prinzip der Thermodilutionsmethode besteht darin, dass eine Indikatorsubstanz mit einer Temperaturdifferenz zum Blut (z.B. 10 ml physiologische Kochsalzlösung gekühlt oder bei Raumtemperatur) über den proximalen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters in den rechten Vorhof injiziert wird, welche das vorbeiströmende Blut abkühlt. Dieses abgekühlte Blut wird in die Pulmonalarterie ausgeworfen und passiert den Thermistor am distalen Ende des Katheters, welcher die Veränderung der Bluttemperatur über die Zeit registriert. Aus dieser Information wird eine Temperatur-Zeit-Kurve generiert. Die Fläche unter dieser Kurve ist umgekehrt proportional zur Blutflussrate in der Pulmonalarterie. Wenn keine intrakardialen Shunts oder keine Trikuspidalklappeninsuffizienz vorliegen, entspricht diese Flussrate dem Herzzeitvolumen (61).

Der Herzindex berechnet sich aus dem Quotienten des Herzzeitvolumens zur Körperoberfläche. Während der Aortenklammzeit wurde der Pumpenfluß der Herz-Lungen-Maschine anstelle der Herzzeitvolumen-Bestimmung als hämodynamischer Parameter verwendet.

### 3.6.3 Bluthämoglobinkonzentration, Hämatokrit, arterielle, gemischtvenöse und lebervenöse Blutgase und Sauerstoffsättigung

Die Blutproben wurden streng anaerob synchron arteriell und hepatovenös zur Blutgasanalyse (nach Entnahme von Blut für die ICG-Bestimmung) entnommen. Anschließend erfolgte eine gemischt-venöse Blutentnahme aus dem pulmonalarteriellen Katheter. Alle Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme analysiert (ABL 700 System, Radiometer, Copenhagen, Dänemark). Die Konzentration der Hämoglobinderivate wird durch das Analysegerät gemessen, die Sauerstoffsättigung und der Hämatokrit werden vom Gerät berechnet (62). Während der Aortenklammzeit erfolgte die arterielle Blutentnahme nach dem Oxygenator der Herz-Lungen-Maschine und die gemischtvenöse Blutentnahme vor dem Oxygenator. Die hepatovenösen und femoralvenösen Blutentnahmen erfolgten weiterhin über die entsprechenden Katheter.

### 3.6.4 Bestimmung der Leberfunktion mit Hilfe der Indocyangrün (ICG)-Extraktion

Die Bestimmung der sekretorischen Leberfunktion erfolgte mit der kontinuierlichen Indocyangrün-Clearance-Methode, die auf dem Fick-Prinzip beruht (ICG-Pulsion, München, Deutschland). Die Patienten erhielten nach einer Bolusgabe (12 mg) eine kontinuierliche Infusion von 1mg ICG/min. zentralvenös über einen Perfusor. Da ICG ein relativ instabiler Stoff ist (63), wurde die Lösung sofort nach der Zubereitung verwendet und durch lichtundurchlässige Perfusorspritzen und

Leitungen vor Licht geschützt. Zwanzig und dreißig Minuten nach Beginn der Infusion wurde arterielles und hepatovenöses Blut abgenommen, das durch Aluminiumfolie vor Licht geschützt wurde. Während des cardiopulmonalen Bypasses erfolgten die Blutentnahmen hepatovenös und vom arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine. Aus den Blutproben wurden zunächst photometrisch die ICG-Konzentrationen bestimmt. Zur Analyse wurde ein Shimadzu UV 2101 PC Spectrophotometer (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) verwendet. Die Proben wurden mit einem Temperature Controlled Cell Holder TCC 260 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) auf einer Temperatur von 25°C gehalten. Das Absorptionsmaximum für ICG im Serum oder Plasma liegt bei 800 nm. In den Blutproben, die nach der Bypass-Phase entnommen wurden, trat oft eine geringfügige Hämolyse auf, die für die Messung jedoch nicht von Bedeutung war, da Hämoglobin im Bereich von 800 nm keine relevante Extinktion verursacht. Auch der isosbestische Punkt liegt bei 800 nm (oxidiertes und reduziertes Hämoglobin haben hier die gleiche Extinktion). Makroskopisch waren in den Proben oft Trübungen zu erkennen, die in den Leerproben eine nicht unwesentliche Zunahme der Extinktion bewirkten. Deshalb wurde die Extinktion von allen Proben sowohl bei 800 nm (E800) als auch bei 900 nm (E900) bestimmt. Indocyaningrün zeigt bei 900 nm keine Schwächung des durchtretenden Lichtes mehr. Die Extinktion wird hier allein durch die bei der ICG-Bestimmung zu eliminierende Trübung verursacht. Zwischen der durch Trübung verursachten Extinktion bei 800 und 900 nm besteht folgender Zusammenhang (64):

$$-\log E800 = 0,9101 \times (-\log E900) - 0,033$$

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

Die Messung erfolgte mit einer Spaltbreite von 2 µm. Berechnet wurde die Indocyaningrün-Konzentration nach folgender Formel (64):

$$c = E800 \times 4,15 \frac{mg}{ml}$$

Hierbei wurde E800 bereits für die Trübung korrigiert. Die Zahl 4,15 stellt einen Standard-konversionsfaktor dar, der durch eigene Verdünnungsreihen überprüft wurde.

Aus diesen Konzentrationen konnten dann die Extraktionsfraktionen errechnet werden. Der Farbstoff Indocyaningrün wird nach Injektion rasch und vollständig an Plasmaproteine gebunden. ICG wird von den Hepatozyten durch die sinusoidale Leberzellmembran aufgenommen. Für diesen carriervermittelten Transport existieren Bindungsstellen für ICG an der Zellmembran. Auch eine Diffusion durch die Zellmembran mit folgender Bindung an intrazelluläre Akzeptorproteine kann nicht ausgeschlossen werden (65). ICG wird in der Leberzelle gespeichert und dann unverändert in die Galle sezerniert. Die Extraktionsfraktion bezeichnet den Anteil des Farbstoffes, der beim Durchfluss der Leber von dieser aus dem Blut extrahiert und in die Galle ausgeschieden wird. Sie kann

zur Abschätzung der exkretorischen Leberfunktion herangezogen werden und berechnet sich nach folgender Gleichung:

$$EF = Ca - \frac{Ch}{Ca}$$

EF = Extraktionsfraktion

Ca = ICG-Konzentration im arteriellen Blut

Ch = ICG-Konzentration im lebervenösen Blut

### 3.6.5 Bestimmung der hepatosplanchnischen Laktat-Aufnahme

Die Blutproben wurden streng anaerob lebervenös abgenommen und die Laktatkonzentration zusammen mit der Blutgasanalyse durch dasselbe Gerät bestimmt. Das Gerät führt eine automatische Kalibrierung durch.

Zu den Laktat-Produzenten im Körper gehören die Skelettmuskulatur, das Gehirn, der Gastrointestinaltrakt und die Erythrozyten. Katabolisiert wird das Laktat durch die Leber, die Niere und das Myocard. Bei Laktat-Konzentrationen > 4 mmol/L metabolisiert auch die Skelettmuskulatur Laktat (66).

Ab welchem absoluten Wert man von einer Laktatazidose spricht, ist noch nicht geklärt. Jedoch gibt es 3 verschiedene Gründe, wie es zu einer Laktatazidose kommen kann: 1. gesteigerte Produktion, 2. verminderte Metabolisation und 3. eine Kombination aus den ersten beiden Möglichkeiten (67).

Die Laktatproduktion oder Laktataufnahme des Gastrointestinaltraktes einschließlich der Leber stellt ein Maß für die Stoffwechsellleistung der Leber dar, ist aber auch vom Leberblutfluss abhängig. Bei Abfall der Leberfunktion oder des Leberblutflusses kommt es zu einem Abfall der Laktatclearance in der Leber und bei weiterem Abfall beginnt die Leber, Laktat zu produzieren (68). Allerdings kann die Leber in Bezug auf die Laktatproduktion nicht isoliert betrachtet werden. Eine mögliche Laktatproduktion oder Aufnahme im Darm entzieht sich in der vorliegenden Arbeit dem Nachweis.

Der Laktat-Uptake ist der Anteil des Laktats, der vom Splanchnikusgebiet aufgenommen wird, und ein ungefähres Maß für die Stoffwechsellkapazität der Leber und des Splanchnikusgebietes. Durch die anaerobe Stoffwechsellage während des CPB fällt vermehrt Laktat an, das von der Leber durch Reduktion mit NADP zu Pyruvat umgewandelt werden kann. Der Laktat-Uptake berechnet sich nach folgender Formel:

$$splan.Lactat - Uptake = (LacH - LacA) \times HBF$$

splan. = splanchnischer

LacH = hepatovenöse Laktat-Konzentration

LacA = arterielle Laktat-Konzentration

HBF = hepatischer Blutfluß

Der hepatische Blutfluß wurde mit Hilfe der kontinuierlichen Indocyaningrün-Clearance-Methode bestimmt. Zur Berechnung des hepatischen Blutflusses müssen die ICG-Konzentrationen vor und nach der Leber bekannt sein. Weiterhin muss bekannt sein, welche Menge Indocyaningrün pro Zeiteinheit von der Leber aus dem Blutfluß extrahiert wird. Weiter muss vorausgesetzt werden, dass Indocyaningrün nur in der Leber aus dem Blut extrahiert wird. Infundiert man diese Substanz so lange intravenös, bis sich die Konzentration im venösen Blut nicht mehr ändert, besteht ein Steady state, das heißt, die Infusionsrate entspricht jetzt genau der Extraktionsrate, die damit auch bekannt ist. Mit den jetzt bekannten Werten lässt sich der Plasmafluß (ICG löst sich im Plasma und wird auch im Plasma bestimmt) in der Leber nach folgender Formel berechnen:

$$HPF = \frac{I}{Ca - Ch}$$

Dabei ist HPF der Plasmafluß in der Leber, I die Infusionsrate, Ca die arterielle ICG-Konzentration (Arteria femoralis) und Ch die hepatovenöse ICG-Konzentration.

Aus dem Leberplasmafluß lässt sich über den Hämatokrit (Hkt) der Leberblutfluß (HBF) berechnen:

$$HBF = \frac{HPF}{1 - Hkt}$$

Die Methode der Bestimmung des Leberblutflusses unter Verwendung von Indocyaningrün wurde 1961 beschrieben (69).

Der hepatovenöse Laktat-Flux-Index lässt erkennen, welchen Anteil das aus den Lebervenen stammende Laktat am gesamt zirkulierenden Laktat einnimmt. Es wird die Ratio zwischen dem hepatischen Laktat Fluss (hepatovenösen Laktatkonzentration multipliziert mit dem effektiven Leberblutfluss) und dem systemischen Laktat-Fluss (gemischtvenöse Laktatkonzentration multipliziert mit dem Herzindex) gebildet.

$$hep.Laktat - Flux - Index = \frac{(LacH \times HBF)}{(LacV \times CI)}$$

hep. = hepatisch

LacH = hepatovenöse Laktatkonzentration

LacV = gemischtvenöse Laktatkonzentration

HBF = hepatischer Blutfluss

CI = Cardiac-Index = Herzindex



Ein Anstieg dieses Verhältnisses kennzeichnet, dass eine Erhöhung der gemischtvenösen Laktatkonzentration teilweise durch eine vermehrte Laktatausschüttung der Leber entstanden sein könnte.

### 3.6.6 Bestimmung der Leberfunktion mit Hilfe von Monoethylglycinylidid (MEGX)

Lidocain wird in den perivenösen Hepatozyten über das Cytochrom P450-System durch einen oxidativen Prozess zu Monoethylglycinylidid (MEGX) abgebaut (70). Diese Verstoffwechslung erfolgt leberspezifisch, so dass über die quantitative Bestimmung von MEGX eine Aussage über die Leberfunktion getroffen werden kann. Die Patienten erhielten von uns zu den Messzeitpunkten 1, 3 und 5 eine Injektion von 1 mg Lidocain/kg Körpergewicht (subtherapeutische Dosis) nach Entnahme einer Blutprobe zur Leerwertbestimmung, da MEGX noch nach 3 Tagen im Serum nachweisbar sein kann (71). Auf diese Weise ist eine mögliche Kumulation innerhalb der Messreihe nicht relevant. 15 Minuten nach jeder Injektion wurde eine weitere Blutprobe entnommen. Zur Blutentnahme wurden heparinisierte 5 ml Monovetten verwendet. Das Blut wurde bei 3500- 4000 U/min (Sigma® 2-15) 10 min lang zentrifugiert. Anschließend wurden jeweils 2 ml Serum in beschriftete Eppendorfküvetten abpipettiert und bei -84°C eingefroren (Sanyo® Ultra Low). Die Bestimmung erfolgte per liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) (72) in Kooperation mit Prof Dr. Oellerich, Universitätsklinikum Göttingen (Methodik vgl. 72), da der kommerzielle Kit, den wir bisher benutzten (73, 74), seit Anfang des Jahres 2001 nicht mehr zur Verfügung steht. Die LC-MS-MS ist eine Methode, bei der zwei verschiedene Techniken, welche beide seit Jahrzehnten erfolgreich einzeln im Labor eingesetzt worden sind, gekoppelt werden. Und zwar wird eine Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (High Performance Liquid Chromatography = HPLC) mit einer Massenspektrometrie gekoppelt. Bei der LC-MS-MS handelt es sich um eine hochsensitive Methode, mit welcher organische Substanzen in stark Matrix belasteten Proben (z.B. Plasma, Urin...) quantifiziert werden können (75). Eine HPLC ist eine Methode der Flüssigkeitschromatographie, bei der die Trennung unter hohem Druck abläuft (76). Sie stellt eine Analyse-methode für nicht geladene Moleküle dar. Bei der Trennung macht man sich die unterschiedlich starken Wechselwirkungen zwischen der Substanz und dem Füllmaterial (stationäre Phase) zu nutze (75). Bei der Massenspektrometrie werden aus anorganischen oder organischen Substanzen Ionen erzeugt, diese nach ihrer Masse und Ladung getrennt und mit einem Registriersystem nach Masse und Häufigkeit qualitativ und quantitativ erfasst. Die Ionisation kann thermisch, durch elektrische Felder oder durch Beschuß der Probe mit Elektronen, Ionen oder Photonen erfolgen. Die Ionentrennung erfolgt durch statische oder dynamische elektrische und magnetische Felder oder auch durch die Flugzeit (77). Der Leerwert wurde von dem 15-Minuten-Wert abgezogen.

### 3.6.7 Bestimmung der Magen- und Dünndarmpermeabilität

Zur Bestimmung der Magen- und Dünndarmpermeabilitäten bekamen die Patienten am Tag vor der Operation 100 ml einer Lösung aus drei inerten Zuckern (5 g Mannitol, 10 g Lactulose, 20 g Saccharose) zu trinken. Zuvor wurde der Morgenurin als Ausgangswert aufgefangen.

Anschließend wurde über fünf Stunden der Urin in einem zweiten Behälter gesammelt. Etwa zwei Stunden nach Testbeginn durften die Patienten Wasser ad libitum trinken und blieben ansonsten bis zum Ende der Sammelperiode nüchtern. Am Tag nach der Operation wurde in gleicher Weise verfahren. Waren die Patienten am postoperativen Tag noch sediert, bekamen sie die Lösung über eine Magensonde verabreicht. Die Bestimmung der in den Urin ausgeschiedenen Zucker aus dem Fünf-Stunden-Sammelurin erfolgte chromatographisch mittels der high performance liquid chromatography in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. H. Lochs, Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Charité, Berlin (Methodik vgl. 78, 79).

Die Zucker der Lösung unterscheiden sich hinsichtlich ihres Molekulargewichtes und ihrer Ladung und werden somit auf unterschiedliche Weise durch die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes transportiert. Durch die Menge der ausgeschiedenen Zucker im Urin kann man Rückschlüsse auf den Zustand der Schleimhautbarriere ziehen.

Die Lactulose ist als Disaccharid (bestehend aus je einem Molekül Galaktose und Fruktose) ein eher großes Molekül, das die gesunde gastrointestinale Schleimhaut nur schlecht passiert. Liegt eine Störung der Schleimhautbarriere vor, passiert sie die Mukosa passiv parazellulär. Eine gesteigerte Lactulose-Ausscheidung im Urin weist somit auf eine Zerstörung der Schleimhautbarriere hin (80).

Mannitol ist ein kleineres Monosaccharid, das über einen aktiven Transportmechanismus transzellulär aufgenommen wird und bei gesunder Darmschleimhaut nach oraler Gabe in hohen Konzentrationen im Urin erscheint (81). Es passiert die Schleimhaut in geringem Maße auch parazellulär. Für die Menge des im Urin erscheinenden Mannitols ist die Größe der absorbierenden Oberfläche wichtiger als die Schleimhautpermeabilität (80, 82), so dass die Mannitolausscheidung zum Beispiel bei Villusatrophie vermindert ist (81, 83).

Da auch nicht-mukosale Faktoren Einfluß auf die Menge der im Urin ausgeschiedenen Zuckerkonzentrationen haben, wurden zwei verschiedene Zucker, die auf unterschiedliche Weise über die Darmschleimhaut transportiert werden, genutzt. Der aus beiden Konzentrationen im Urin berechnete Index (Lactulose/Mannitol-Index) repräsentiert die Permeabilität des Dünndarms und ist unabhängig von interindividuellen Unterschieden zum Beispiel der Nierenfunktion, Magenentleerung und intestinalen Passagezeit (81, 84). Aus diesem Grunde stellt der Lactulose/Mannitol-Index das standardisierte Verfahren zur Bestimmung der Dünndarmpermeabilität dar. Ist die Anzahl und Größe der parazellulären Poren konstant, reflektiert ein Anstieg der Lactulose/Mannitol-Ratio eine Zunahme des parazellulären Transportes (10).

Die Saccharose ist ein Disaccharid (bestehend aus je einem Molekül Glukose und Fruktose), das physiologischer Weise kaum über die Schleimhaut aufgenommen wird. Ferner wird sie schnell im Dünndarm gespalten, so dass ein Erscheinen im Urin auf eine Aufnahme im oberen Magen-Darm-Trakt hinweist. Somit repräsentiert sie eine gestörte Permeabilität des Magens (85). Sutherland et al. konnten zeigen, dass eine gesteigerte Saccharose-Ausscheidung im Urin einen guten Vorhersagewert für Magengeschwüre und schwere Gastritiden hat. Eine Ösophagitis oder eine duodenale

Erkrankung konnten mit dieser Methode nicht gefunden werden, wahrscheinlich wegen einer kurzen Kontaktzeit zwischen der Zuckerlösung und der geschädigten Schleimhaut (86).

### 3.7 Statistische Methoden

Die Ergebnisse werden als Median mit Angabe der interquartilen Ränge präsentiert, weil aufgrund der kleinen Fallzahl nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Alle Berechnungen mit hämodynamischen Komponenten beziehen sich auf einen Quadratmeter Körperoberfläche.

In der Brunner-Analyse, durchgeführt vom Institut der Medizinischen Biometrie der Charité Berlin CCM, berechnete Signifikanzen wurden mittels des U-Testes und des Wilcoxon-Testes verifiziert. Der U-Test wurde durchgeführt um Signifikanzen zwischen den beiden Gruppen zu berechnen. Der Wilcoxon Test wurde dagegen angewendet, um Signifikanzen zwischen den vier Messzeitpunkten innerhalb einer Gruppe zu berechnen. Diese statistischen Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket „*Statistical Package for the Social Science*“ (SPSS IAC, Chicago, Illinois, USA) für Windows von Microsoft durchgeführt. Wegen einzelner fehlender Werte konnten nicht immer alle Patienten für einen Parameter in der statistischen Datenanalyse berücksichtigt werden. Somit kommt es zum Beispiel vor, dass die Auswertung des hepato-splanchnischen Blutflusses (siehe 4.3) für die Placebo-Gruppe nur mit 10 anstatt 11 Patienten erfolgen konnte.

Die Ränge wurden nach der Bonferroni-Korrektur in Bezug auf die Ausgangswerte ermittelt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert  $<0,05$  festgelegt.

Zur graphischen Darstellung wurden Boxplots verwendet. Der kleine Balken kennzeichnet den Median, die oberen und unteren Begrenzungen kennzeichnen jeweils die 75. und 25. Perzentile, die verlängerten Linien die obere und untere Streuung. Der Messzeitpunkt 1 ist in nicht ausgefüllten, der Messzeitpunkt 2 in diagonal gestreiften, der Messzeitpunkt 3 in längs gestreiften, der Messzeitpunkt 4 in diagonal karierten und der Messzeitpunkt 5 in waagrecht gestreiften Boxplots dargestellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeines

Die Gabe von Tirilazad wurde von unseren Patienten gut toleriert. Nebenwirkungen traten nicht auf. Kein Patient benötigte eine positiv inotrope Medikation über 7µg/kg/min während seines Aufenthaltes auf der Intensivstation.

### 4.2 Probanden

In Tabelle 2 sind die demographischen Daten der Patienten der Placebogruppe dargestellt. Bei der randomisierten Zuordnung der Patienten zu den Gruppen kam es zu einer Ungleichverteilung der Geschlechter in der Placebogruppe (10 Männer, 1 Frau).

Tabelle 2:

Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BSA (m <sup>2</sup> )	OP	AKZ (min.)	BZT (min.)	APACHE
1	63	m	25,6	1,90	AKE	58	86	53
2	61	m	32,7	2,15	AKE	59	77	49
3	68	m	27,4	2,02	AKE	93	150	57
4	74	m	22,3	1,84	AKE + CABG	83	112	74
5	72	m	25,8	1,96	AKE	89	129	64
6	74	w	20,6	1,57	AKE	106	122	63
7	66	m	30,9	2,18	Re-AKE	134	191	66
8	69	m	25,8	1,96	AKE	86	113	49
9	62	m	29,8	1,93	AKE	65	120	42
10	63	m	30,7	2,06	AKE + CABG	80	105	55
11	65	m	22,0	1,84	AKE	62	83	49

BMI = Body Mass Index = Körpermassenindex

BSA = Body Surface Area = Körperoberfläche

AKE = Aortenklappenersatz

MKE = Mitralklappenersatz

CABG = Coronary Artery Bypass Graft = Koronararterienbypass

AKZ = Aortenklammzeit

BZT = Bypasszeit

APACHE = APACHE-Score bei ITS-Aufnahme

In Tabelle 3 sind die demographischen Daten der Tirilazadgruppe dargestellt. In dieser Gruppe ist das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen (4 Männer, 6 Frauen).

Tabelle 3:

Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BSA (m <sup>2</sup> )	OP	AKZ (min.)	BZT (min.)	APACHE
1	73	w	27,0	1,62	AKE + CABG	83	112	56
2	74	w	23,2	1,50	MKE + CABG	73	108	57
3	63	m	28,7	2,20	AKE	80	93	60
4	69	w	24,4	1,68	AKE	58	75	45
5	78	w	24,1	1,63	AKE	63	104	67
6	55	m	24,9	1,73	AKE	66	87	64
7	71	w	25,6	1,63	MKE	46	62	75
8	52	m	29,1	1,97	AKE	55	75	44
9	76	m	31,6	1,80	MKE	63	86	57
10	75	w	43,0	2,10	AKE	83	111	65

Der Median, die 25. und 75. Percentile, sowie die Standardabweichung sind in Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4:

	Alter		BMI		BSA		AKZ		BZT	
	Plac	Tiri	Plac	Tiri	Plac	Tirilazad	Plac	Tiri	Plac	Tiri
Median	66	72	25,8	26,3	1,96	1,71	83	64,5	113	90,0
25. PC	63	61	22,3	24,3	1,84	1,63	62	57,25	86	75,0
75. PC	72	75	30,7	29,7	2,06	2,00	93	80,75	129	111,25
SD	4,75	9,01	4,0	5,8	0,17	0,23	22,91	12,54	32,63	32,94

Plac = Placebogruppe

Tiri = Tirilazadgruppe

PC = Percentile

SD = Standardabweichung

Der APACHE-III-Score lag bei ITS-Aufnahme in der Placebogruppe bei 49/55/64 Punkten; in der Tirilazadgruppe lag dieser Wert bei 53,25/58,5/65,5 Punkten. Die Darstellung der Werte erfolgt dabei folgendermaßen: 25. Percentile/ Median/ 75. Percentile.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Body-Mass-Index, Body Surface Area, Aortenklammzeit, Bypasszeit oder APACHE-Score.

### 4.3 Körpertemperatur

Die Patienten der Placebogruppe hatten nach Narkoseeinleitung eine durchschnittliche Körpertemperatur von 36,1°C (36,0°C/ 36,1°C/ 36,4°C); die der Patienten der Tirilazadgruppe lag bei 36,5°C (36,0°C/ 36,45°C/ 36,83°C). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Körpertemperatur der Patienten in der Placebogruppe stieg über die Messzeitpunkte an (36,0°C/ 36,3°C/ 36,9°C zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklammer) und lag zwei Stunden nach ITS-Aufnahme bei 36,6°C (36,4°C/ 36,6°C/ 37,3°C). Dieser Anstieg gegenüber dem Ausgangswert ist signifikant ( $p=0,016$ ). Sieben Stunden nach ITS-Aufnahme war die Körpertemperatur der Patienten der Placebogruppe weiter signifikant gegenüber der Temperatur zwei Stunden nach ITS-Aufnahme gestiegen ( $p=0,05$ ) und lag bei 37,1°C (36,6°C/ 37,1°C/ 37,9°C) (signifikant gegenüber dem Ausgangswert:  $p=0,004$ ).

Zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklammer fiel die Körpertemperatur der Patienten in der Tirilazadgruppe leicht und nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert ab (35,95°C/ 36,1°C/ 36,43°C), steig dann aber wieder an (36,2°C/ 37,15°C/ 37,33°C zwei Stunden nach ITS-Aufnahme). Der Temperaturanstieg gegenüber dem Ausgangswert war in dieser Gruppe zwei Stunden nach ITS-Aufnahme noch nicht signifikant ( $p= 0,059$ ), jedoch kam es in den nächsten 5 Stunden zu einem signifikanten Temperaturanstieg ( $p=0,007$ ). Sieben Stunden nach ITS-Aufnahme lag die Körpertemperatur bei 37,7°C (36,95°C/ 37,7°C/ 37,93°C) signifikant über dem Ausgangswert ( $p=0,008$ ). Tabelle 5 illustriert diese Verläufe:

Tabelle 5:

	Nach Narkoseeinleitung		20 Minuten nach Setzen der Aortenklammer		2 Stunden nach ITS-Aufnahme		7 Stunden nach ITS-Aufnahme	
	Plac	Tiri	Plac	Tiri	Plac	Tiri	Plac	Tiri
Median	36,1	36,5	36,3	36,1	36,6	37,2	37,1	37,7
25. Percentile	36,0	36,0	36,0	35,95	36,4	36,2	36,6	36,95
75. Percentile	36,4	36,83	36,9	36,4	37,3	27,3	37,9	37,9
SD	0,29	0,42	0,58	0,43	0,71	0,53	0,77	0,55

Plac = Placebogruppe

Tiri = Tirilazadgruppe

SD = Standardabweichung

#### 4.4 ICG-Extraktionsfraktion der Leber

Auch für Indocyaningrün-Extraktionsfraktion der Leber konnte kein Gruppenunterschied festgestellt werden. In der Placebogruppe war die Extraktionsfraktion nach Narkoseeinleitung bei 0,58/ 0,73/ 0,96 und sank dann signifikant auf 0,17/ 0,57/ 0,86 zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklamme ab ( $p=0,006$ ). Im weiteren Verlauf stiegen die Werte wieder signifikant an (0,29/ 0,63/ 0,94 zwei Stunden nach ITS-Aufnahme) und erreichten sieben Stunden nach ITS-Aufnahme nahezu das Ausgangsniveau (0,42/ 0,81/ 0,91).

In der Tirilazadgruppe lagen die Ausgangswerte nach Narkoseeinleitung bei 0,55/ 0,73/ 0,89. Zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklamme lagen sie bei 0,32/ 0,41/ 0,91, zwei Stunden nach ITS-Aufnahme bei 0,30/ 0,66/ 0,82 und sieben Stunden nach ITS-Aufnahme bei 0,45/ 0,78/ 0,91. Diese Verläufe waren nicht signifikant. Abbildung 1 illustriert diese Verläufe:

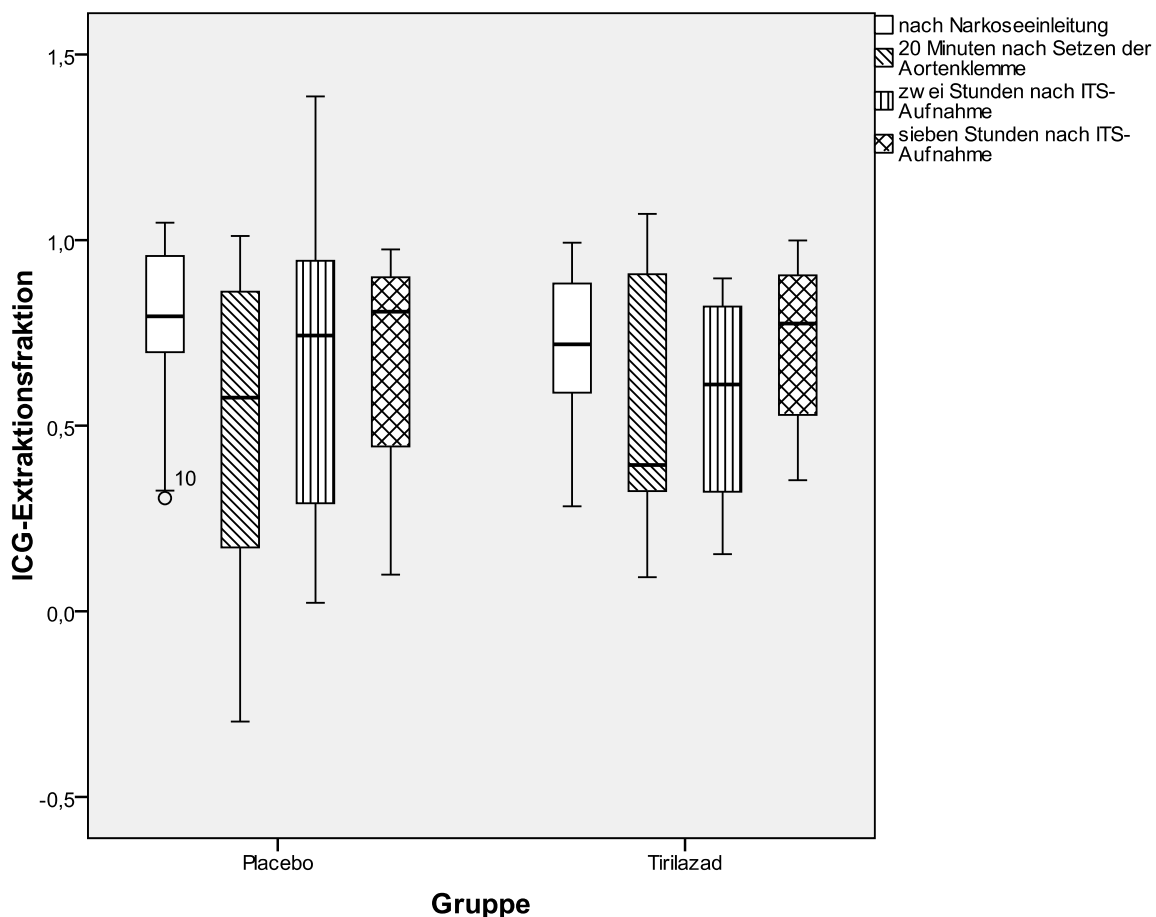


Abbildung 1

#### 4.5 Leberfunktion durch Bestimmung von Monoethylglycinylidid (MEGX)

Für die MEGX-Blutkonzentrationen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder im zeitlichen Verlauf der jeweiligen Gruppen gefunden werden.

Nach Narkoseeinleitung zeigten die Patienten der Placebogruppe folgende MEGX-Konzentrationen: 28,7 µg/L/ 38,3 µg/L/ 77,8 µg/L. Zwei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation lagen diese Werte bei 30,6 µg/L/ 42,0 µg/L/ 73,8 µg/L und am Morgen des ersten postoperativen Tages bei 21,6 µg/L/ 30,2 µg/L/ 36,9µg/L. In der Tirilazadgruppe lagen die MEGX-Konzentrationen nach Narkoseeinleitung bei 24,5 µg/L/ 71,9 µg/L/ 93 µg/L, zwei Stunden nach ITS-Aufnahme bei 30,7 µg/L/ 53,3 µg/L/ 82,8 µg/L und am Morgen des ersten postoperativen Tages bei 12,5 µg/L/ 29,67 µg/L/ 47,3 µg/L. Abbildung 2 illustriert diese Verläufe:

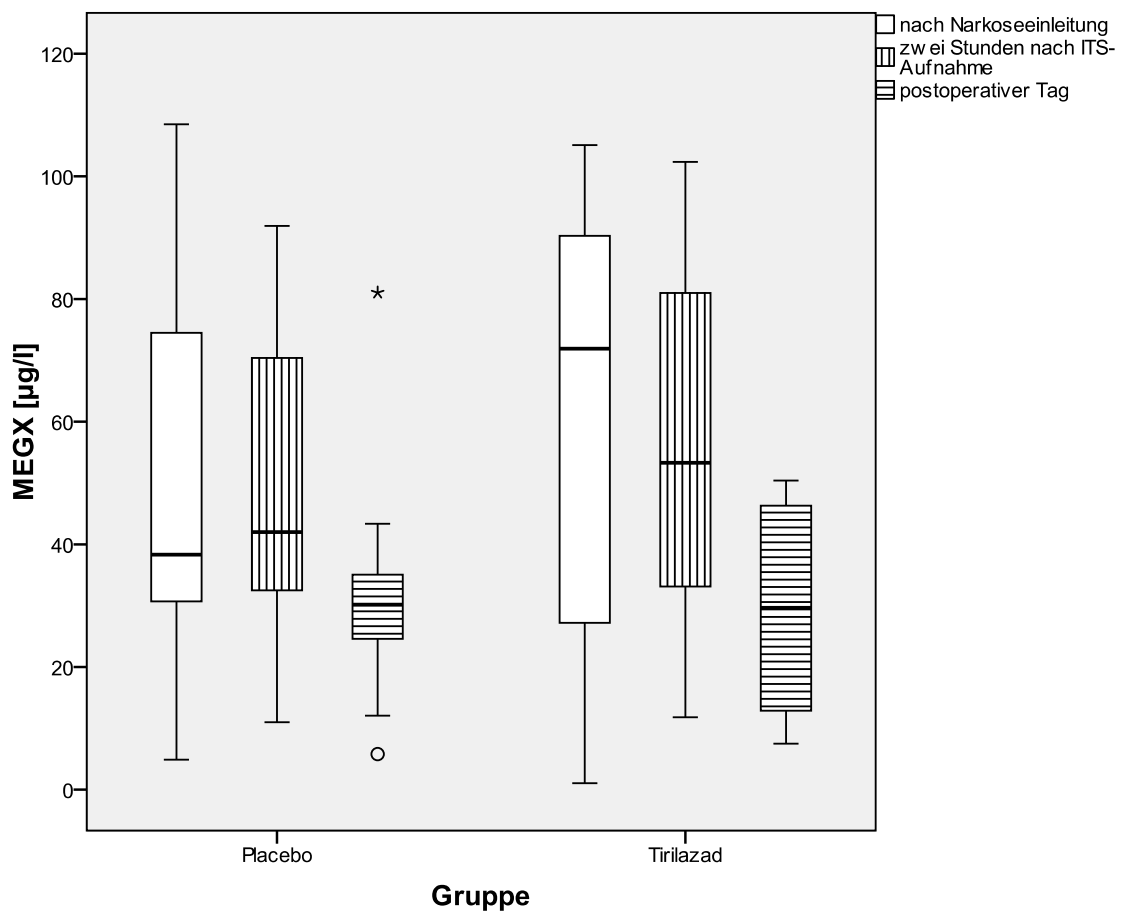


Abbildung 2



## 4.6 Laktatkonzentrationen

Die hepatovenösen Laktatkonzentrationen lagen zu allen Zeitpunkten unter den arteriellen, gemischt-venösen und femoralvenösen Laktatkonzentrationen. Dies deutet darauf hin, dass die Leber zu allen Zeitpunkten fähig war, das Laktat aus dem Blut zu entfernen. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

Die arteriellen Laktatkonzentrationen lagen in der Placebogruppe nach der Narkoseeinleitung bei 0,5 mmol/L / 0,7 mmol/L / 1,0 mmol/L und stiegen im weiteren Verlauf auf 0,8 mmol/L / 0,9 mmol/L / 1,2 mmol/L zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklemme und 1,0 mmol/L / 1,3 mmol/L / 1,5 mmol/L zwei Stunden nach ITS-Aufnahme an. Zu diesem Zeitpunkt lagen sie signifikant über den Ausgangswerten ( $p=0,003$ ). In den folgenden fünf Stunden kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg ( $p=0,004$  gegenüber dem Zeitpunkt zwei Stunden nach ITS-Aufnahme) auf 1,3 mmol/L / 1,5 mmol/L / 1,8 mmol/L sieben Stunden nach ITS-Aufnahme, so dass die Werte zu diesem Zeitpunkt immer noch signifikant über den Ausgangswerten lagen ( $p=0,003$ ).

In der Tirilazadgruppe lagen die arteriellen Laktatkonzentrationen nach der Narkoseeinleitung bei 0,58 mmol/L / 0,7 mmol/L / 0,95 mmol/L und stiegen zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklemme auf 0,6 mmol/L / 0,8 mmol/L / 1,08 mmol/L an. Zwei Stunden nach ITS-Aufnahme lagen sie bei 0,85 mmol/L / 1,25 mmol/L / 1,55 mmol/L signifikant über den Ausgangswerten ( $p=0,007$ ). In den folgenden fünf Stunden kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg ( $p=0,049$ ) auf 1,5 mmol/L / 1,45 mmol/L / 1,73 mmol/L, so dass auch diese Werte signifikant über den Ausgangswerten lagen ( $p=0,008$ ). Abbildung 3 illustriert diese Verläufe:

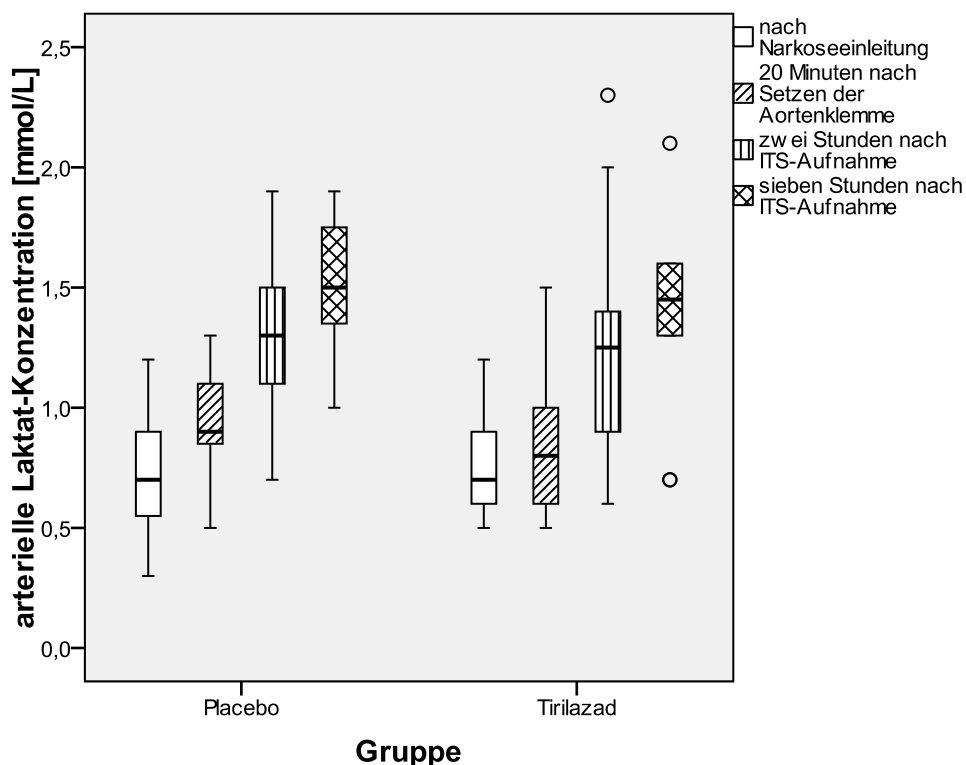


Abbildung 3

Die hepatovenösen Laktatkonzentrationen lagen nach Narkoseeinleitung in der Placebogruppe bei 0,3 mmol/L / 0,5 mmol/L / 0,9 mmol/L und stiegen dann auf 0,3 mmol/L / 0,7 mmol/L / 0,9 mmol/L zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklemme an. Im weiteren Verlauf kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 0,1 mmol/L / 0,9 mmol/L / 1,3 mmol/L zwei Stunden nach ITS-Aufnahme ( $p=0,007$ ). In den folgenden fünf Stunden stiegen die hepatovenösen Laktatkonzentrationen weiter, aber nicht signifikant auf 0,85 mmol/L / 0,9 mmol/L / 1,4 mmol/L an und lagen zu diesem Zeitpunkt signifikant über dem Ausgangswert ( $p=0,007$ ).

In der Tirilazadgruppe lagen die hepatovenösen Laktatkonzentrationen nach Narkoseeinleitung bei 0,28 mmol/L / 0,4 mmol/L / 0,7 mmol/L und zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklemme bei 0,3 mmol/L / 0,45 mmol/L / 0,85 mmol/L. Zwei Stunden nach ITS-Aufnahme waren diese Werte weiter gestiegen und lagen bei 0,48 mmol/L / 0,65 mmol/L / 1,58 mmol/L signifikant über den Ausgangswerten ( $p=0,012$ ). In den folgenden fünf Stunden stiegen die Werte nicht weiter signifikant an. Sieben Stunden nach ITS-Aufnahme lagen sie bei 0,65 mmol/L / 0,85 mmol/L / 1,5 mmol/L signifikant über den Ausgangswerten ( $p=0,005$ ). Abbildung 4 illustriert diese Verläufe:

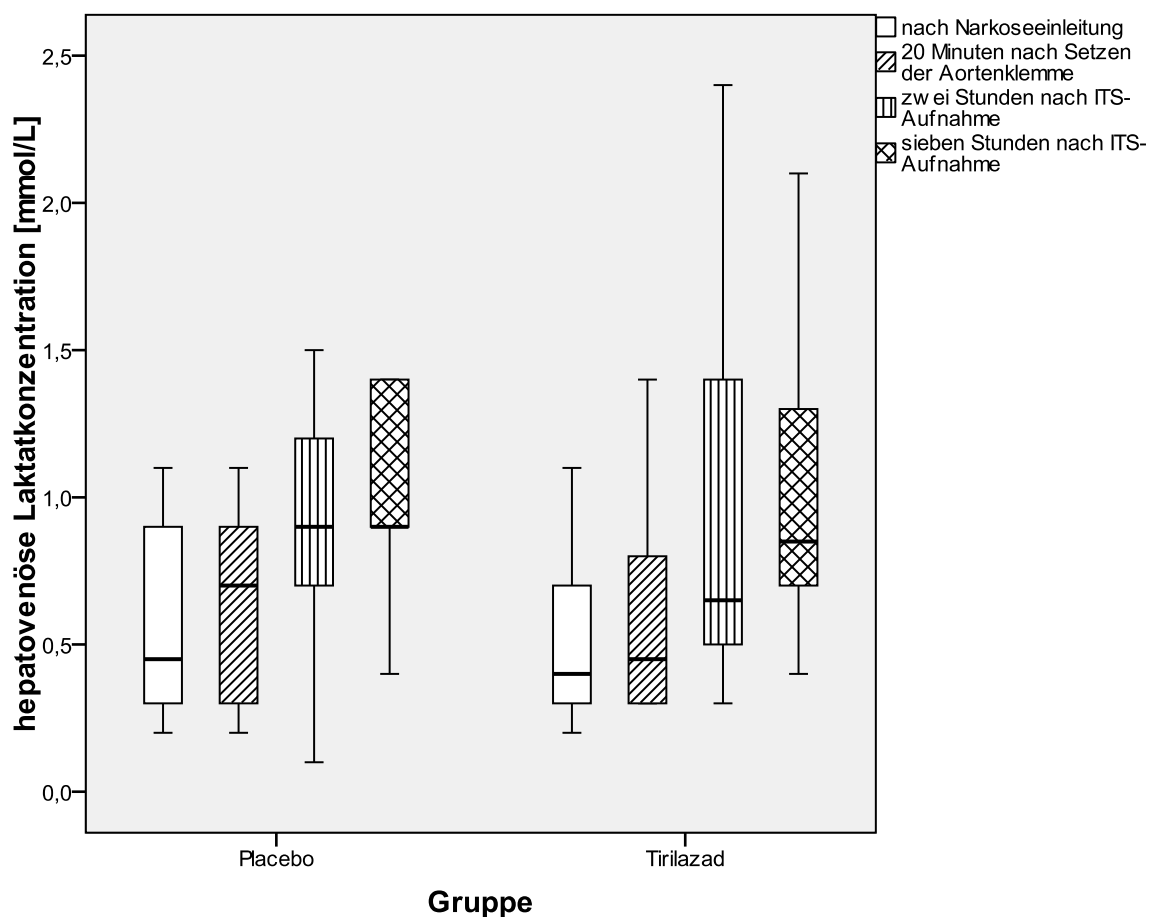


Abbildung 4

Die gemischt-venösen Laktatkonzentrationen lagen in der Placebogruppe nach Narkoseeinleitung bei 0,6 mmol/L/ 0,7 mmol/L/ 1,0 mmol/L und zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklemme bei 0,7 mmol/L/ 0,8 mmol/L/ 1,1 mmol/L. Zwei Stunden nach ITS-Aufnahme waren die Werte signifikant gegenüber den Ausgangswerten auf 1,1 mmol/L/ 1,2 mmol/L/ 1,6 mmol/L gestiegen ( $p=0,003$ ). In den folgenden fünf Stunden stiegen die Werte nicht mehr signifikant an und lagen sieben Stunden nach ITS-Aufnahme bei 1,2 mmol/L/ 1,4 mmol/L/ 1,8 mmol/L signifikant über dem Ausgangswert ( $p=0,003$ ).

In der Tirilazadgruppe lagen die gemischt-venösen Laktatkonzentrationen nach Narkoseeinleitung bei 0,68 mmol/L/ 0,7 mmol/L/ 0,95 mmol/L und zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklemme bei 0,7 mmol/L/ 0,8 mmol/L/ 1,05 mmol/L. Zwei Stunden nach ITS-Aufnahme lagen die Werte bei 0,78 mmol/L/ 1,2 mmol/L/ 1,53 mmol/L signifikant über den Ausgangswerten ( $p=0,021$ ). In den folgenden fünf Stunden stiegen diese Werte weiter signifikant auf 1,25 mmol/L/ 1,5 mmol/L/ 2,0 mmol/L an und lagen signifikant über dem Ausgangswerten ( $p=0,009$  gegenüber zwei Stunden nach ITS-Aufnahme;  $p = 0,008$  gegenüber den Ausgangswerten). Abbildung 5 illustriert diese Verläufe:

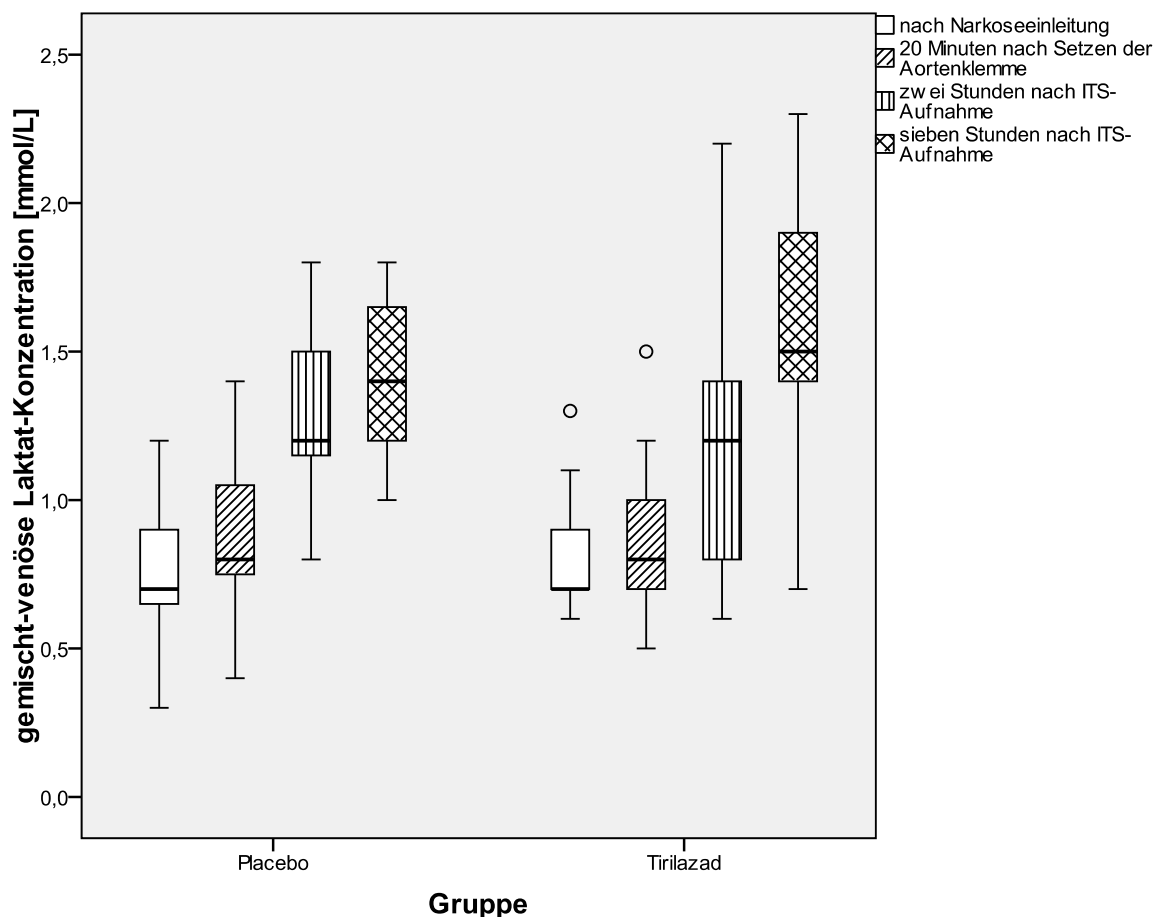


Abbildung 5

#### 4.7 Verstoffwechslung von Laktat durch Leber und Gastrointestinaltrakt

Der Laktat-Efflux-Index zeigt an, wie viel des Gesamt-Laktats aus dem Splanchnikus-Gebiet stammt. Für diesen Index konnten wir keine Unterschiede zwischen den Gruppen oder über die Zeit innerhalb der beiden Gruppen feststellen.

In der Placebogruppe lagen die Werte des Laktat-Efflux-Index´ nach Narkoseeinleitung bei 0,10/ 0,22/ 0,26 und zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklemme bei 0,1/ 0,15/ 0,41. Zwei Stunden nach ITS-Aufnahme lagen diese Werte bei 0,12/ 0,24/ 0,44 und sieben Stunden nach ITS-Aufnahme bei 0,11/ 0,19/ 0,41.

In der Tirilazadgruppe lag der Laktat-Efflux-Index nach Narkoseeinleitung bei 0,12/ 0,20/ 0,33 und zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklemme bei 0,1/ 0,18/ 0,50. Zwei Stunden nach ITS-Aufnahme lagen die Werte bei 0,13/ 0,30/ 0,37 und sieben Stunden nach ITS-Aufnahme bei 0,12/ 0,17/ 0,31. Abbildung 6 illustriert diese Verläufe:

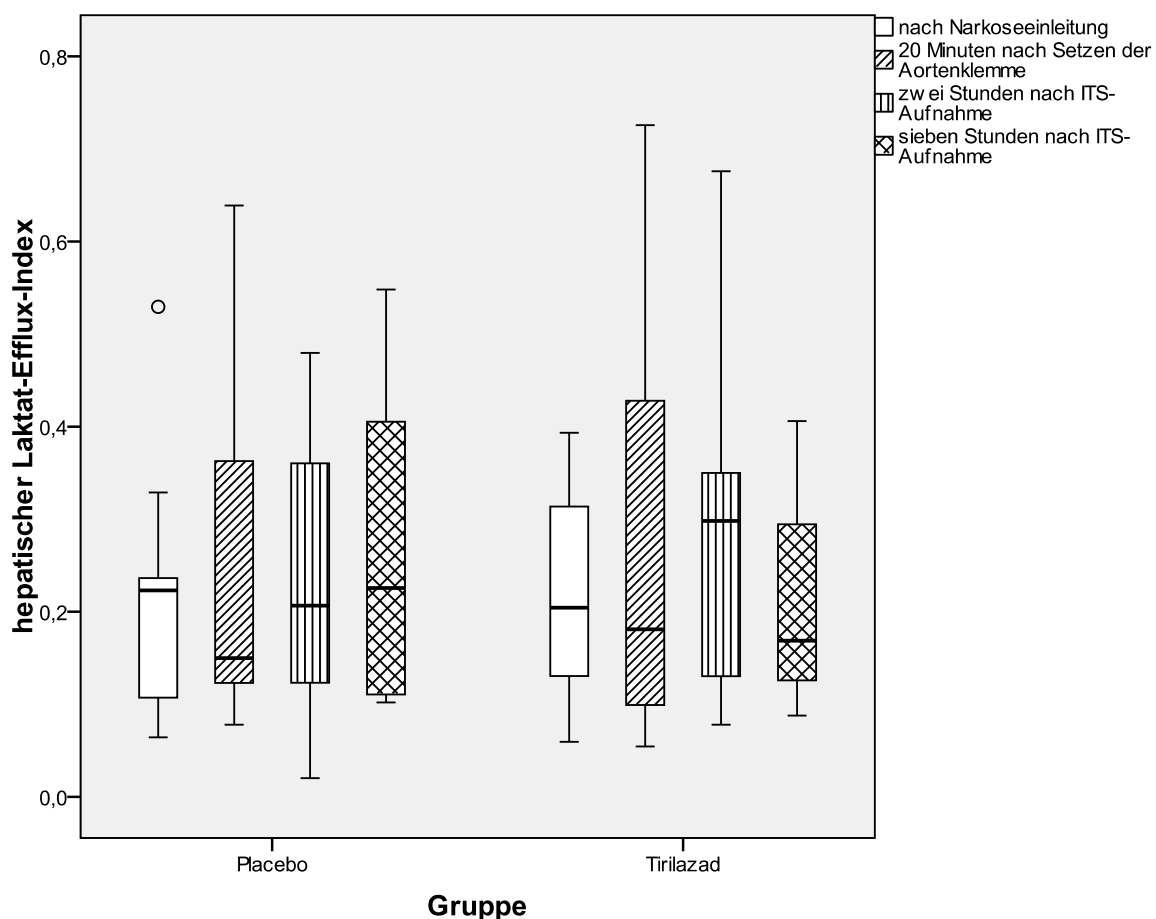


Abbildung 6

Der Laktat-Uptake beschreibt, wie viel Laktat die Leber zu den einzelnen Zeitpunkten verstoffwechselte. Negative Werte stellen eine effektive Laktataufnahme durch die Leber und den Gastrointestinaltrakt dar. Zu jedem Zeitpunkt nahmen diese mehr Laktat auf als sie produzierten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht gefunden werden. Auch änderte sich die Laktat-Aufnahme in der Tirilazadgruppe über die Zeit nicht signifikant.

In der Placebogruppe lagen die Werte für den Laktat-Uptake nach Narkoseeinleitung bei  $-0,14 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,79 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,38 \text{ mmol/ min x m}^2$ . Zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklammer waren sie signifikant auf  $-0,37 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,27 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,21 \text{ mmol/ min x m}^2$  abgefallen ( $p=0,005$ ). Zwei Stunden nach ITS-Aufnahme konnte keine signifikante Veränderung dieser Werte gegenüber den Ausgangswerten oder den Werten zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklammer gefunden werden. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Werte bei  $-0,32 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,23 \text{ mmol/ min x m}^2$   $0,00 \text{ mmol/ min x m}^2$ . Sieben Stunden nach ITS-Aufnahme lagen die Werte bei  $-0,65 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,36 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,27 \text{ mmol/ min x m}^2$  signifikant unter den Ausgangswerten ( $p=0,008$ ).

In der Tirilazadgruppe lagen die Werte für den Laktat-Uptake nach Narkoseeinleitung bei  $-0,29 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,17 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,14 \text{ mmol/ min x m}^2$ , zwanzig Minuten nach Setzen der Aortenklammer bei  $-0,37 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,27 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,21 \text{ mmol/ min x m}^2$ , zwei Stunden nach ITS-Aufnahme bei  $-0,47 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,31 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,12 \text{ mmol/ min x m}^2$  und sieben Stunden nach ITS-Aufnahme bei  $-0,68 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,38 \text{ mmol/ min x m}^2$   $-0,14 \text{ mmol/ min x m}^2$ . Abbildung 7 illustrierte diese Verläufe:

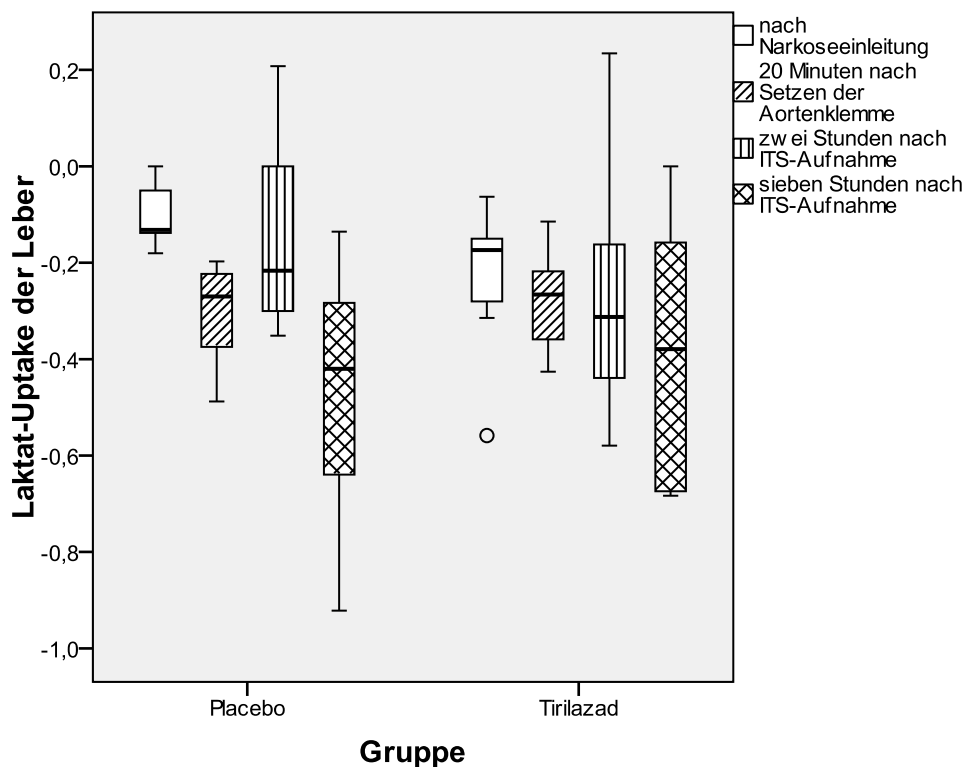


Abbildung 7

## 4.8 Magen- und Dünndarmpermeabilität

Für die Magen- und Dünndarmpermeabilität fehlen in den Gruppen Patientendaten, da es bei einigen Patienten nach der oralen Aufnahme der Zuckerlösung zu Durchfall kam und dadurch das Sammeln von Urin nicht möglich war. Lagen keine Daten für die präoperative Permeabilität vor, wurde postoperativ auf diesen Test verzichtet.

Der Lactulose/ Mannitol-Index repräsentiert die Dünndarmpermeabilität. Für diese konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In der Placebogruppe lag der Index am präoperativen Tag bei 0,012/ 0,018/ 0,038. Am ersten postoperativen Tag war er signifikant auf 0,234/ 0,690/ 0,126 angestiegen ( $p=0,00247$ ). In der Tirilazadgruppe lag dieser Index am präoperativen Tag bei 0,000/ 0,011/ 0,179 und am ersten postoperativen Tag bei 0,000/ 0,017/ 0,043. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Abbildung 8 illustriert diese Verläufe:

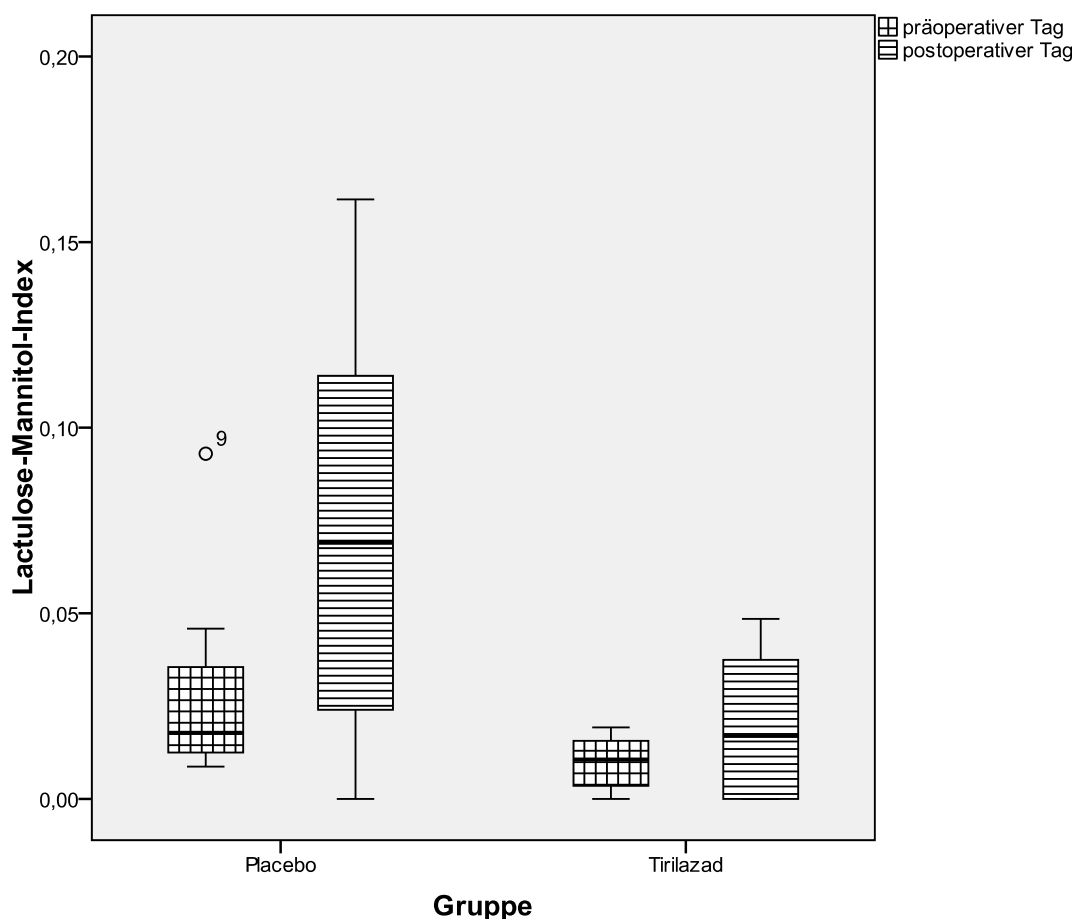


Abbildung 8

Für die prozentuale Mannitolausscheidung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Die prozentuale Mannitolausscheidung lag in der Placebogruppe am präoperativen Tag bei 12,5%/ 16,7%/ 20,2%. Am ersten postoperativen Tag war sie signifikant auf 1,9%/ 4,8%/ 10,3% gefallen ( $p < 0,0001$ ). In der Tirilazadgruppe lag die prozentuale Mannitolausscheidung am präoperativen Tag bei 4,7%/ 7,6%/ 12,4% und am ersten postoperativen Tag bei 0,0%/ 10,6%/ 26,9%. Diese Veränderung war nicht signifikant. Abbildung 9 illustriert diese Verläufe:

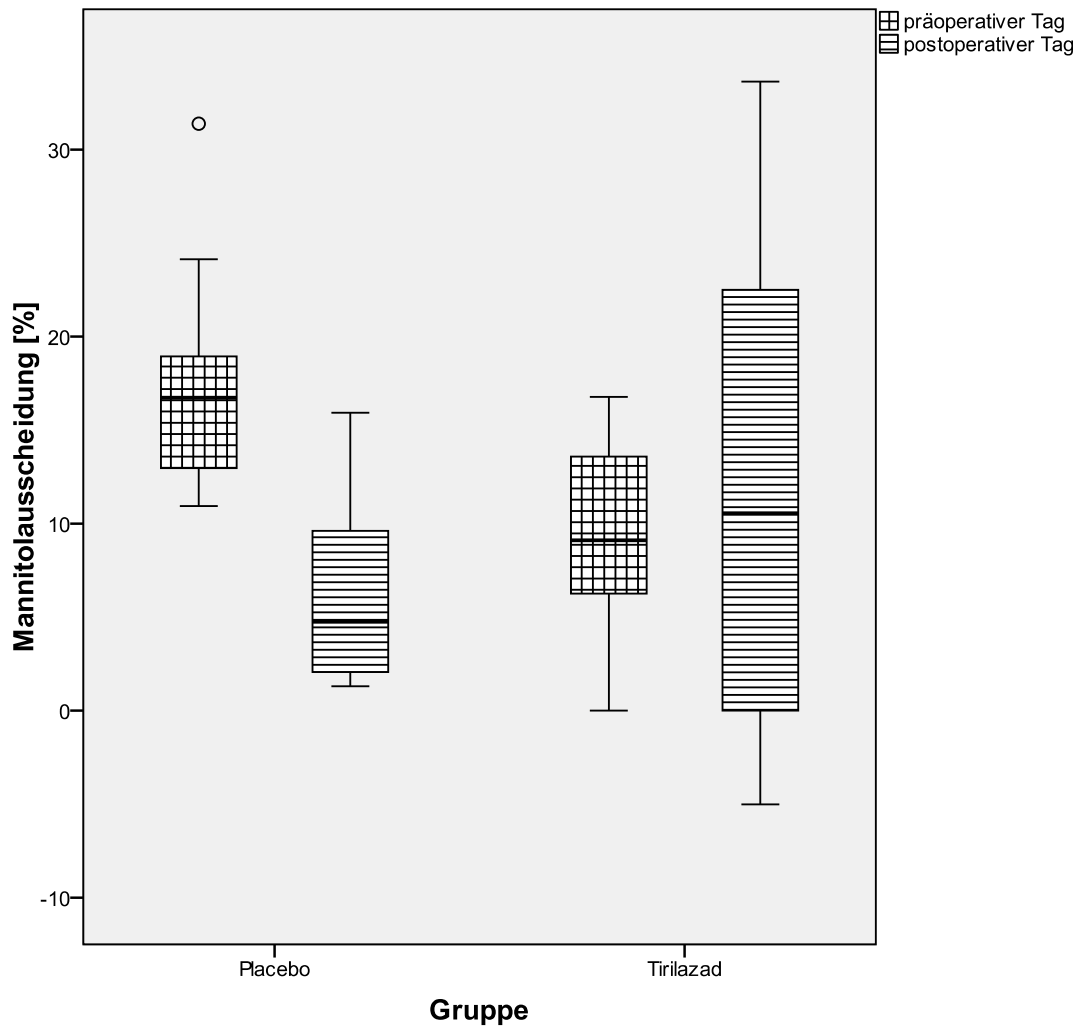


Abbildung 9

Für die prozentuale Lactuloseausscheidung konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. In der Placebogruppe lag die prozentuale Lactuloseausscheidung am präoperativen Tag bei 0,23%/ 0,31%/ 0,52% und am ersten postoperativen Tag bei 0,22%/ 0,38%/ 0,57%. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. In der Tirilazadgruppe lag die prozentuale Lactuloseausscheidung am präoperativen Tag bei 0,00%/ 0,12%/ 0,19%. Am ersten postoperativen Tag war sie signifikant auf 0,00%/ 0,36%/ 0,63% gestiegen ( $p=0,04389$ ). Abbildung 10 illustriert diese Verläufe.

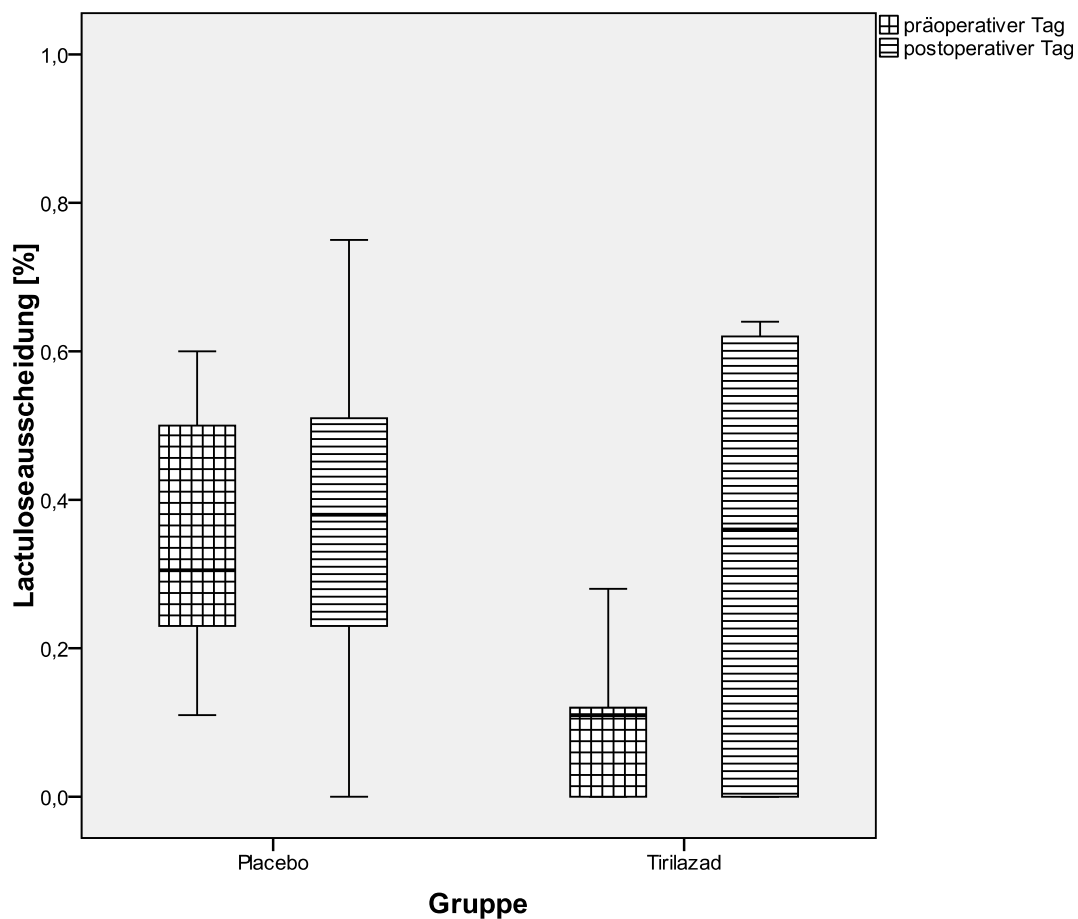


Abbildung 10



Die prozentuale Saccharoseausscheidung stellt die Magenpermeabilität dar. Für diese konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Für die prozentuale Saccharoseausscheidung konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe lag die prozentuale Saccharoseausscheidung am präoperativen Tag bei 0,58%/ 0,12%/ 0,25% und am ersten postoperativen Tag bei 0,13%/ 0,25%/ 0,69%. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. In der Tirilazad-Gruppe lag die prozentuale Saccharoseausscheidung am präoperativen Tag bei 0,008%/ 0,04%/ 0,6%. Am ersten postoperativen Tag war sie signifikant auf 0,18%/ 0,41%/ 0,64% gestiegen ( $p < 0,0001$ ). Abbildung 11 illustriert diese Verläufe.

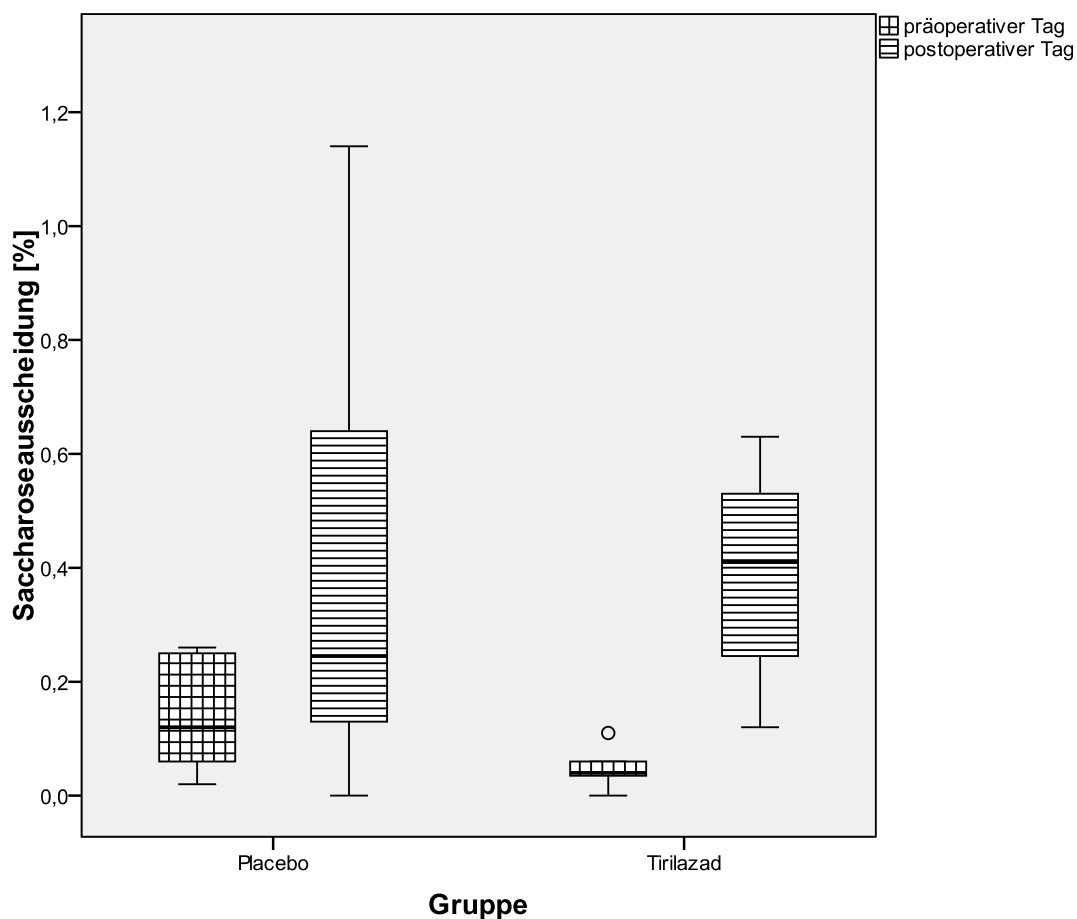


Abbildung 11

## 5 Diskussion

Das Ziel war es herauszufinden, ob es einen Einfluss von Tirilazad auf die Funktion des Gastrointestinaltraktes (einschließlich der Leber) während eines normothermen, nicht-pulsatilen cardiopulmonalen Bypass bei herzchirurgischen Klappenpatienten gibt.

Die Hauptaussagen dieser Studie sind:

Der effektive Leberblutfluss blieb in beiden Gruppen sowohl intra- als auch postoperativ konstant.

Die sekretorische Leberfunktion (repräsentiert durch die ICG-Extraktionsfraktion) war in der Tirilazadgruppe nicht-signifikant besser als in der Placebogruppe. In der Placebogruppe zeigte sich ein signifikanter Rückgang der ICG-Extraktionsfraktion während des cardiopulmonalen Bypasses, möglicherweise als Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung.

Die Fähigkeit der Leber, Laktat aus dem Blut zu extrahieren, wurde in dieser Studie weder durch die Herz-Lungen-Maschine, noch durch die Gabe von Tirilazad beeinflusst.

Die metabolische Leberfunktion (repräsentiert durch die Fähigkeit der Leber, aus Lidocain Monoethylglycinylidid zu synthetisieren) wurde ebenfalls weder durch die Herz-Lungen-Maschine, noch durch die Gabe von Tirilazad beeinflusst.

Die Mannitolausscheidung sinkt in der Placebogruppe am postoperativen Tag signifikant ab. Dies deutet darauf hin, dass es während der Zeit des extrakorporalen Kreislaufes zu einer Reduktion der funktionellen Oberfläche des Dünndarmes gekommen ist. In der Tirilazadgruppe ist kein signifikanter Rückgang der Mannitolausscheidung zu verzeichnen. Da die Werte für den postoperativen Tag in dieser Gruppe jedoch eine große Streuung aufweisen, ist ein protektiver Effekt des Tirilazads für die Integrität der Darmwandbarriere nicht bewiesen.

Die Lactuloseausscheidung zeigt sich in der Placebogruppe im zeitlichen Verlauf unverändert. In der Tirilazadgruppe nimmt die Lactuloseausscheidung am postoperativen Tag zu, was auf eine gesteigerte Permeabilität und somit auf eine verstärkte Durchlässigkeit des Dünndarmes hinweist. Da aber auch in dieser Gruppe die Werte für den postoperativen Tag eine große Streuung aufweisen, handelt es sich hierbei wahrscheinlich um einen statistischen Fehler.

Der Permeabilitätsindex weist auf eine Zunahme der Permeabilität am postoperativen Tag in der Placebogruppe hin. In der Tirilazadgruppe konnte keine signifikante Zunahme des Permeabilitätsindexes verzeichnet werden.

Die Saccharoseausscheidung (die der Magenpermeabilität entspricht) ändert sich in der Placebogruppe nicht. Jedoch sind die Werte für den postoperativen Tag weit gestreut. In der Tirilazadgruppe kommt es am postoperativen Tag zu einer Zunahme der Magenpermeabilität.

### 5.1 Methodenkritik

#### 5.1.1 Studiendesign

Die Arbeit weist die Nachteile einer klinischen Studie auf. Die Patienten mussten über einen

längeren Zeitraum von etwa 36 Stunden betreut werden. Die Aufklärung erfolgte mindestens 24 Stunden vor der Operation. Die prä- und intraoperativen Messungen durften weder die Vorbereitungen des Operationsteams noch den Ablauf der Operation behindern. Die Probandenzahl dieser Untersuchung ist klein. Die niedrigen Fallzahlen limitieren die statistische Aussage dieser Pilotstudie. Mit Hilfe von statistischen Berechnungen lassen sich Tendenzen erarbeiten. Es sind nachfolgende Studien erforderlich, um die Aussagen dieser Studie zu verifizieren.

### 5.1.2 Effektiver Leberblutfluss und ICG-Extraktionsfraktion der Leber

Der Gastrointestinaltrakt wird arteriell hauptsächlich über den Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior und Arteria mesenterica inferior versorgt. Daneben bestehen Verbindungen zum systemischen arteriellen Kreislauf über den Ösophagus und die Arteria iliaca interna, die am Gesamtblutfluss nur einen unwesentlichen Anteil haben. Der überwiegende Teil des venösen Blutes aus dem Splanchnikusgebiet, der Milz und dem Pankreas fließt über die Pfortader ab. Venöse Verbindungen über die Venae oesophageae, die Paraumbilikalvenen und den Plexus venosus rectalis (portokavale Anastomosen) sind beim Lebergesunden für den venösen Abfluss von untergeordneter Bedeutung.

Auf die Leber entfallen unter Normalbedingungen etwa 25% des Herzzeitvolumens. Davon wiederum gelangen etwa 25% über die Arteria hepatica und 75% über die Vena portae zur Leber, die somit zu etwa 40 bis 50% über die Arteria hepatica und – wegen der niedrigen portalen Sauerstoffsättigung – zu 50 bis 55% über die Pfortader mit Sauerstoff versorgt wird. Wenn der Pfortaderblutfluss abnimmt, kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg des Blutflusses der Arteria hepatica (hepatic arterial buffer response). Eine Autoregulation über die Arteria hepatica wird bis zu einem systolischen Blutdruck von 80 mmHg gesichert (87, 88). Ändert sich jedoch der Blutfluss in der Arteria hepatica, kommt es zu keiner Änderung des Pfortaderblutflusses. In den Lebersinusoiden werden arterielles und Pfortaderblut vermischt und an den Hepatozyten der Leberläppchen vorbeigeleitet. Das Blut fließt dann über die Lebervenen in die untere Hohlvene ab. Daraus ergibt sich die Möglichkeit der Messung der Leberdurchblutung nach dem Fick-Prinzip. Es erlaubt unter Steady-state-Bedingungen bei bekannter Eingangs- und Ausflusskonzentration die Berechnung des Blutflusses im untersuchten Organ. Diese Methode lässt jedoch nur bedingt Rückschlüsse auf die Durchblutung in den einzelnen Teilen des gesamten Gastrointestinaltraktes zu, da Änderungen des Verhältnisses des Blutflusses von Arteria hepatica und Pfortader nicht differenziert werden können. Am Herz-Lungen-Bypass können verschiedene Einflüsse, wie Temperatur, Pumpenfluß, pulsatiler oder nichtpulsatiler Fluß zur Veränderung des Blutflusses über Pfortader und Arteria hepatica führen (88). Eine Veränderung des Durchblutungsverhältnisses zwischen Arteria hepatica und Pfortader könnte in klinischen Untersuchungen nur in Verbindung mit Flussmessungen in der Pfortader nachgewiesen werden, was mit höherer Invasivität verbunden ist. Der Sauerstoffantransport zur Leber über die Pfortader kann aufgrund von Minderdurchblutung des Darmes vermindert sein, aber über die Arteria hepatica propria ausgeglichen werden (hepatic arterial buffer response). Das Leberarterienblut wird so am Darm vorbeigeleitet (Shunt-Blut). Unter Umständen wird auf diese Weise eine völlig unveränderte Durchblutungssituation im Darm vorgetäuscht, obwohl die Darmdurchblutung drastisch abgenommen hat. Eine regionale Darmischämie

kann daher unerkannt bleiben. Problematisch ist auch der Rückschluß auf die Durchblutung der Darmmukosa, da das Blut, das durch den Darm fließt, unter Umgehung der Mukosa fließen kann. Ein Villus enthält eine Zentral-Arteriole, die von einem Plexus drainierender Venulen umgeben ist (10). Diese mikrovasculäre Anatomie funktioniert als Gegenstromprinzip für Sauerstoff, so dass der Sauerstoff-Partialdruck von den Krypten zur Villusspitze hin abnimmt. Ferner kommt es nach Abzweigen der Kapillaren von den submucosalen Arteriolen zu einer physiologischen Abnahme des Hämatokrits, was das Sauerstoff-Angebot weiter senkt (11). Es kann daher eine Mukosa-ischämie vorhanden sein, ohne dass der Blutfluss im Darm abnimmt. Bei der Beurteilung der Durchblutungs- und Stoffwechselverhältnisse sollte also zwischen Gastrointestinaltrakt, Leber und Darm unterschieden werden. In Zusammenhang mit der Bestimmung des Blutflusses mittels der ICG-Clearance-Methode ist der Begriff „effektiver Leberblutfluss“ angebracht. Dieser bezieht sich auf den Blutfluss, der mit stoffwechselaktiven Leberzellen in Verbindung kommt. Spricht man allerdings vom gastrointestinalen Blutfluss, muss man sich darüber im Klaren sein, dass das Blut auch unter Umgehung des Darmes oder zumindest der Darmmukosa durch den Gastrointestinaltrakt fließen kann.

Nach dem Fick-Prinzip (89) kann bei bekannter Infusionsmenge einer Substanz pro Zeiteinheit im Steady state aus der arterio-lebervenen Konzentrationsdifferenz auf den Blutfluss geschlossen werden. Die Anforderungen an die verwendeten Substanzen sind eine hohe hepatische Extraktionsrate und eine geringe Toxizität. Eine relevante extrahepatische Elimination und ein enterohepatischer Kreislauf sollten nicht vorhanden und der Nachweis der Substanz möglichst einfach sein. ICG erfüllt diese Anforderungen weitgehend.

Da für die Berechnung des Leberblutflusses und der Extraktionsfraktion die Bestimmung der lebervenen ICG-Konzentration eine entscheidende Rolle spielt, ist die korrekte Lage der Katheterspitze in der Lebervene von großer Bedeutung. Die Einführung des Katheters erfolgte unter Röntgenkontrolle. Im Verlauf der Untersuchungen wurde die Position sonographisch kontrolliert, wenn die hepatovenöse Blutgasanalyse im Vergleich mit der gemischtvenösen Blutgasanalyse Hinweise auf eine Dislokation der Katheterspitze ergab. Konnte eine Katheterdislokation in die Vena cava inferior nachgewiesen werden, wurde die Lage korrigiert und die Blutentnahme wiederholt. Die Blutabnahmen müssen langsam erfolgen, um zu vermeiden, dass trotz korrekter Lage des Lebervenenkatheters Hohlvenenblut mit aspiriert wird. Ist der entnommenen Probe Hohlvenenblut zugemischt, resultiert daraus eine falsch niedrige Extraktionsfraktion. Kommt es während der Abnahme der Proben zu einer vorübergehenden Verlegung des Katheterlumens, so dass zum festgelegten Zeitpunkt kein Blut aspiriert werden kann, ist der Erfolg der gesamten Meßreihe in Gefahr, da beispielweise an der Herz-Lungen-Maschine nur begrenzt Zeit zur Verfügung steht. Während der Durchführung der vorliegenden Studie kam es mehrfach zu einem kurzzeitigen Verschluss des Lebervenenkatheters, der zum Beispiel durch das Anliegen der Katheterspitze an der Gefäßwand verursacht worden sein kann. In jedem dieser Fälle konnte das Katheterlumen wieder eröffnet werden. Für die Bestimmung des Leberblutflusses ist es unerheblich, ob die linke oder die rechte Lebervene katheterisiert wurde (90).

Bei schweren Leberfunktionsstörungen nimmt die Extraktionsrate von ICG in der Leber ab. Sogar eine Rückdiffusion von Farbstoff aus den Hepatozyten in die Lebervene wurde bei septischen Patienten beschrieben (91, 92). Die Folge ist eine Annäherung von lebervenöser und arterieller Konzentration, so dass sich die arterio-lebervenöse Differenz verkleinert und ein zu hoher Leberblutfluss vorgetäuscht wird. Bei sehr niedrigen Extraktionsraten resultiert aus einem kleinen experimentellen Fehler eine große Variation des Blutflusses. Da es bei Patienten mit sehr niedrigen Extraktionsraten zu Fehlbestimmungen des Blutflusses in der Leber kommen kann, wurden Patienten mit bekannter Lebererkrankung aus der Studie ausgeschlossen.

Die auch in dieser Studie angewandte Technik der kontinuierlichen ICG-Infusion zur Messung des effektiven hepatischen Blutflusses ist eine bewährte Methode, die in vielen klinischen Studien eingesetzt wurde (z.B. 70, 92, 93, 94). Aus diesem Grunde können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gut mit den Resultaten anderer Studien verglichen werden. ICG ist eine außerordentlich nebenwirkungsarme Substanz. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gering ausgeprägte allergische Reaktionen. Am meisten gefährdet hierfür sind dialysepflichtige Patienten (95), jedoch gehört die Dialysepflichtigkeit zu den Ausschlusskriterien dieser Studie. Allergische Reaktionen auf ICG konnten von uns nicht beobachtet werden. Der quantitative Nachweis von Indocyangrün im Blut ist einfach und der analytische Fehler bei der ICG-Bestimmung beträgt nur etwa 2% (90).

Der Einfluss von Dopamin-Infusionen in niedriger Dosierung („Nierendosis“) auf die Durchblutung des Hepatosplanchnikus-Gebiet ist noch nicht abschließend geklärt (29). Mackay et al. (96) konnten bei Schweinen keinen Einfluss einer Dopamin-Infusion auf den hepatosplanchnischen Blutfluss feststellen. In dieser Studie wurden die Patienten unabhängig von einer etwaigen Dopamin-Infusion betrachtet.

Murray et al. untersuchten Patienten, die sich einer längerdauernden Operation (ca. 10 Stunden) unterzogen, und konnten feststellen, dass eine kontinuierliche Gabe von Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose die ICG-Extraktionsrate nicht beeinflusst (97). In einem Tierversuch konnten Fukushima und Matsumoto (98) nachweisen, dass eine Propofol-Narkose weder die Blutflüsse in den Leberarterien noch die in der Pfortader beeinflusst. Verschiedene andere Autoren konnten eine Abnahme des Leberblutflusses unter Propofol-Gabe feststellen (99, 100). Sie beschrieben eine Reduktion der Indocyangrün-Clearance. Carmichael (101, 102) konnte jedoch in einer tierexperimentellen Studie feststellen, dass die Infusion von Propofol den Leberblutfluss nicht ändert und sieht deshalb die Abnahme des Leberblutflusses in Verbindung mit der Reduktion der ICG-Clearance in der Studie von Leslie als systematischen Fehler an, da kein Lebervenenkatheter verwendet wurde.

### 5.1.3 Leberfunktion durch die Bestimmung von Monoethylglycinxylylid (MEGX)

Die Bestimmung des Lidocain-Abbauproduktes MEGX ist einer der spezifischsten und sensitivsten Indikatoren für eine Leberdysfunktion bei Sepsis, kritisch kranken Patienten oder nach einem Trauma (60). Dennoch hat dieser Test seine Grenzen. Wegen der hohen hepatischen Extraktion,

ist die Verstoffwechslung des Lidocains hauptsächlich flussabhängig. So können bei kritisch kranken Patienten die MEGX-Konzentrationen stark schwanken, so dass man Veränderungen des Leberblutflusses oder der Sauerstoffkinetik nicht aus MEGX-Konzentrationsänderungen folgern kann. Ferner bleibt zu bedenken, dass der MEGX-Test nicht alle der Leber möglichen Stoffwechselwege abbildet, vor allem angesichts der Metabolisierung des Lidocains in den perivenösen Hepatozyten und der intrahepatischen Kompartimentierung zwischen periportalem und perivenösem Gebiet der Stoffwechselforgänge (60, 71, 103). Das Cytochrom P450-System ist in der azinären Zone der Leber lokalisiert, die in Zeiten einer Hypoxie als erstes betroffen ist (71).

Da Lidocain über das Cytochrom P450-System der Leber abgebaut wird, wird seine Verstoffwechslung durch Medikamente, die dieses System induzieren (z.B. Phenytoin) oder hemmen (z.B. Erythromycin) beeinflusst (71). Aus diesem Grunde zählt die Vorbehandlung mit Phenytoin zu den Ausschlusskriterien dieser Studie.

Da MEGX nur zu ca. 2% renal ausgeschieden wird, beeinflusst die renale Funktion die MEGX-Test-Ergebnisse nicht (71).

Bei Patienten mit Leberzirrhose konnte festgestellt werden, dass die MEGX-Werte mit zunehmender Child-Klassifizierung abnahmen. So ging eine Child-C-Klassifizierung immer mit MEGX-Werten < 20 µg/L einher. Auch bei kritisch kranken Patienten erwies sich der MEGX-Test als guter Marker für die Leberfunktion. So konnte nach drei Tagen genauer zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne Multorganversagen unterschieden werden, als mit den herkömmlichen Leber-Tests (Transaminasen, Bilirubin etc.). Die Patienten, die ein Multorganversagen entwickelten, zeigten einen Abfall der MEGX-Werte über drei Tage (von 67 µg/L auf 15 µg/L), während die Werte der Patienten, die kein Multorganversagen entwickelten, stabil blieben. Auch in Tiermodellen mit Leberischämie und –reperfusion zeigten sich bei diesen Tieren niedrigere MEGX-Werte als bei den Kontroll-Tieren. Gleiches gilt für ein Tiermodell zum hämorrhagischen Schock (71).

Igonin et al. Bestätigten in einer Studie MEGX als sensitiven Marker einer Leberfunktionsstörung während einer frühen septischen Phase. Ferner stellten sie eine Assoziation zwischen niedrigen MEGX-Werten und einer gesteigerten inflammatorischen Antwort her (104).

Kern et al. Konnten in einer Studie zeigen, dass ein höherer MEGX-Wert bei Patienten, die mit Katecholaminen behandelt wurden, messbar war (105). Eine etwaige Katecholamintherapie blieb in der vorliegenden Studie jedoch unbeachtet.

#### 5.1.4 Laktat-Konzentrationen

Die Bestimmung der Laktatspiegel im Vollblut erfolgte mittels eines Blutgasanalysegerätes. Diese Methode ist unter klinischen und experimentellen Bedingungen schnell und präzise. Durch die Analyse unmittelbar nach der Entnahme konnte ein Anstieg der Laktatkonzentrationen (durch anaerobe Stoffwechselforgänge im Erythrozyten) auf falsch hohe Werte vermieden werden (106). Neben der Laktatmessung mittels der Blutgasanalyse kann Laktat im Plasma, im hämolysierten oder nicht hämolysierten Vollblut durch spektrophotometrische, enzymatische und fluorometrische Verfahren bestimmt werden. Für klinische Belange sind Laktatmessungen im Vollblut oder Plasma

verwendbar und vergleichbar. Bei der Bestimmung im vollständig hämolysierten Vollblut kommt es durch den relativ geringen intraerythrozytären Laktatgehalt zu einem Verdünnungseffekt und damit zu niedrigeren Laktatkonzentrationen im Vergleich zum nichthämolysierten Vollblut (106). Bei vollständiger Hämolysen fällt dadurch der Laktatwert um bis zu 20% ab. Während herzchirurgischer Eingriffe kann infolge mechanischer Beanspruchung der Erythrozyten durch die Herz-Lungen-Maschine eine Hämolysen auftreten. Diese ist in der Regel jedoch gering und beeinflusst daher den gemessenen Laktatwert nur unwesentlich. In der vorliegenden Studie wurden im Verlauf der Untersuchung erhöhte Laktatspiegel gefunden. Da aber keine klinisch relevante Hämolysen beobachtet werden konnte, ist eine Beeinflussung der  $\Delta$  esswerte durch den Hämolysenegrad unwahrscheinlich. Änderungen des Hämatokritwertes könnten bei der Bestimmung im hämolysierten Vollblut ebenfalls einen Einfluss auf den Laktatwert haben. Bei der polarographischen Meßmethode konnte jedoch keine Beeinflussung der Laktatkonzentration durch den Hämatokrit beobachtet werden (107).

#### 5.1.5 Verstoffwechslung von Laktat durch Leber und Gastrointestinaltrakt

Der Laktat-Uptake ist abhängig vom Sauerstoffangebot, das für die Konversion von Laktat zu Pyruvat zur Verfügung steht, und von der Gesamt-Laktat-Konzentration, die der Leber angeboten wird, so dass der Laktat-Uptake auch in Abwesenheit einer Hypoxie zunehmen kann, wenn der Blutfluss gesteigert ist. Außerdem stellt der Laktat-Uptake den Netto-Laktat-Flux durch Magen-Darm-Trakt und Leber dar. Weil Laktat durch den Magen-Darm-Trakt synthetisiert und in der Leber abgebaut wird, und weil Laktat-Konzentrationen in der Portalvene in klinischen Studien nicht zu bestimmen sind, ist es schwierig, den hepatosplanchnischen Laktat-Flux des Menschen zu interpretieren (25).

#### 5.1.6 Permeabilitätstests

Die Aufgabe des Permeabilitätstestes ist, eine gesteigerte gastrointestinale Permeabilität, welche einen Hinweis für eine mögliche Bakterientranslokation gibt, anzuzeigen. Die Größe der parazellulären Poren nimmt entlang der Krypt-Villus-Achse ab, so dass große Moleküle wie die Lactulose überwiegend in Nähe der Krypten resorbiert werden, während kleine Moleküle wie das Mannitol über die gesamte Krypt-Villus-Achse aufgenommen werden. Da also die Resorptionsfläche für kleine Moleküle physiologisch größer ist als die für große Moleküle, ist die Lactulose/Mannitol-Ratio niedrig. Ein Anstieg der Ratio könnte somit ein Überwiegen des parazellulären Transportweges, aber auch andere Faktoren, wie eine Abnahme der Villus-Größe, darstellen (10).

Die Urin-Konzentrationen der einzelnen Zucker sind nicht allein von der gastrointestinalen Permeabilität abhängig, sondern auch von Faktoren wie der Magenentleerung, der Dünndarm-passagezeit, der Verdünnung der Saccharide durch Verdauungssäfte, dem Blutfluss, der Verteilung der Saccharide, der Vollständigkeit des gesammelten Urins und der Nierenclearance, so dass die Bestimmung der Permeabilität durch ein Saccharid allein zu ungenau wäre. Aus diesem Grunde wurde aus beiden Urin-Konzentrationen der Lactulose/Mannitol-Index gebildet, welcher von diesen Variablen unabhängig ist (9). Beide Saccharid-Konzentrationen werden in gleichem Ausmaß durch die oben genannten Faktoren beeinflusst, so dass ein Unterschied allein durch die

Art der Resorption (und ihrer eventuellen Beeinträchtigung) erzeugt werden kann (81). Dies stellt ein standardisiertes Verfahren dar.

In der vorliegenden Studie wurde eine mögliche dauerhafte Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika nicht berücksichtigt. Diese können selbst eine Steigerung der Permeabilität erzeugen. Diese Permeabilitätsveränderung ist jedoch innerhalb von 24 Stunden reversibel oder normalisiert sich innerhalb von vier Tagen nach einer einwöchigen NSAR-Therapie. Werden diese Medikamente mit dem Essen eingenommen, so treten nur diskrete oder keine Permeabilitätsveränderungen auf (108).

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Demographie**

Die Patienten wurden kurz vor der Operation einfachblind in die beiden Gruppen randomisiert. So gab es bezüglich des Alters, der BMI, der BSA, der Bypasszeit und der Aortenabklemmzeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der weiteren Auswertung der Daten fiel ein zufälliges Ungleichgewicht der Geschlechterverteilung auf. Während in der Tirilazadgruppe sechs von zehn Patienten Frauen waren, gab es unter den elf Patienten der Placebogruppe nur eine Frau. Es gibt keine Studien, in denen der hepato-splanchnische Blutfluss oder die Funktion des Gastrointestinaltraktes unter cardiopulmonalem Bypass bezüglich des Geschlechterunterschiedes untersucht wurde. Dennoch liegt es nahe, dass es – da keine kardiozirkulatorischen Unterschiede vorliegen – keine signifikanten Unterschiede in der Datenerhebung aufgrund der Geschlechterverteilung in dieser Studie gegeben hat.

### **5.2.2 Effektiver Leberblutfluss und ICG-Extraktionsfraktion der Leber**

In der vorliegenden Studie nimmt der effektive Leberblutfluss während des cardiopulmonalen Bypasses zu und liegt postoperativ sogar über den präoperativen Werten. Dieser Anstieg erfolgt jedoch sowohl in der Placebo- als auch, allerdings weniger ausgeprägt, in der Tirilazadgruppe. Der effektive Leberblutfluss verändert sich parallel mit dem kardialen Index (CI), der zu den gleichen Messzeitpunkten parallel ansteigt (hier nicht gezeigt), somit beruht der Anstieg des effektiven Leberblutflusses auf keiner Umverteilung des Blutflusses in das Hepatosplanchnikusgebiet, sondern auf einem Anstieg des kardialen Indexes. Der Anstieg der Durchblutung einzelner Organkreisläufe ist laut dem Hagen-Poiseuille-Gesetz vor allem von zwei Faktoren abhängig: von der Abnahme der Blutviskosität und von der Zunahme des Gefäßradius'. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Hämatokrit intra- und postoperativ sinkt, und somit die Blutviskosität abnimmt (Daten nicht dargestellt). Dieses führt zu einer Abnahme des Strömungswiderstandes und folglich einer Zunahme der Durchblutung des globalen und der regionalen Kreisläufe.

In einer Studie an vierzehn männlichen Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen, konnten Autschbach et al. Demonstrieren, dass unter normothermem Protokoll für die extrakorporale Zirkulation bei einem Pumpenfluss von  $2,4 \text{ l/m}^2$  - wie in dieser Studie auch – der Leberblutfluss ansteigt (70). Mathie konnte in einer Metaanalyse zeigen, dass der Leberblutfluss unter



cardiopulmonalem Bypass besser mit einem hohen Pumpenfluss (2,4 l/min/m<sup>2</sup>) aufrechterhalten werden kann (88). Okano et al. (109) konnten keine Änderung des Leberblutflusses unter normothermem Bypass feststellen.

In einem Leber-Ischämie-Modell bei Hunden konnten Ishizaki et al. Einen besseren Leberblutfluss bei den Tieren, die mit Tirilazad behandelt wurden, feststellen (53). Krysztopik et al. Stellten fest, dass Lazaroide den mesenterialen Blutfluss nach einer Ischämie verbessern. Darüber hinaus fanden sie zusätzliche protektive Effekte auf die Schleimhaut, die nicht nur auf Verbesserung des Blutflusses zurückgeführt werden können (37).

In der vorliegenden Studie nahm die ICG-Extraktionsfraktion in beiden Gruppen während des cardiopulmonalen Bypasses zunächst ab, um im postoperativen Verlauf nahezu wieder auf die Ausgangswerte anzusteigen. Während dieser Verlauf in der Placebogruppe signifikant war, bewegten sich die Werte in der Tirilazadgruppe zwar in die gleiche Richtung, konnten dabei jedoch keine Signifikanz erreichen.

Bei gesunden Probanden konnte eine ICG-Extraktionsfraktion von > 90% bestimmt werden (25). Im Median erreichen die Werte in der vorliegenden Studie den Wert nicht.

Uusaro et al. (94) fanden bei einem recht heterogenen Patientengut eine ICG-Extraktionsfraktion der Leber zwischen 54% und 79%. Die Ausgangswerte der beiden Gruppen lagen in der vorliegenden Studie ebenfalls in diesem Bereich (im Median in der Placebogruppe 58%; in der Tirilazadgruppe 55%). Bei Haisjackl et al. (110) lagen die Ausgangswerte für die ICG-Extraktionsfraktion bei Patienten, die sich einer elektiven coronaren Bypass-Operation unter normothermem Bypass unterzogen, ebenfalls in dem von Uusaro et al. Beschriebenen Bereich, jedoch höher als in der vorliegenden Studie (78% ± 7%). Auch der, in der vorliegenden Studie gezeigte, signifikante Abfall der ICG-Extraktionsfraktion unter cardiopulmonalem Bypass konnte in dieser Arbeitsgruppe dargestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass es auch unter normothermem cardiopulmonalem Bypass zu einer Beeinflussung der Leberfunktion kommt.

Ferner konnten Uusaro et al. Beobachten, dass die ICG-Extraktionsfraktion unter Therapie von vasoaktiven Substanzen abnahm. Der Grund hierfür ist jedoch nicht klar. In der vorliegenden Studie wurde die ICG-Extraktionsfraktion nicht in Abhängigkeit von einer möglichen Katecholamintherapie untersucht (94).

### 5.2.3 Leberfunktion durch die Bestimmung von Monoethylglycinoxylidid (MEGX)

Bei gesunden Kontroll-Probanden konnte eine MEGX-Konzentration zwischen 75-100 µg/L nachgewiesen werden. MEGX-Konzentrationen < 25 µg/L weisen auf eine schwere Leberdysfunktion hin (60). In einer Studie mit gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, die niedrigsten MEGX-Werte aufwiesen (71).

Maynard et al. Untersuchten die MEGX-Werte bei kritisch kranken Patienten. Dabei konnten sie feststellen, dass Überlebende am dritten Tag nach Ihrer Aufnahme auf die Intensivstation signifikant höhere MEGX-Werte aufwiesen als Nicht-Überlebende. Ein Unterschied in den üblich bestimmten Leberwerten (Bilirubin, ALAT, AP und Prothrombin) fand sich nicht. Die Patienten, die

noch in den ersten beiden Tagen nach Ihrer Aufnahme auf die Intensivstation verstarben, hatten in dieser Zeit keine niedrigeren MEGX-Werte als die Überlebenden (111).

Kumle et al. untersuchten Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation unter dem Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation unterzogen. Der Pumpenfluss der Herz-Lungen-Maschine war nicht pulsatil. Die Patienten wurden in eine milde Hypothermie (32-34°C) gebracht. Sie konnten eine moderate Reduktion der Perfusion im Splanchnikus-Gebiet zeigen, die mit einer moderaten Störung der hepatozellulären Integrität bei Patienten mit einer Bypass-Zeit von mehr als 80 Minuten (signifikant erniedrigte MEGX-Werte) einherging (16).

Obwohl in der vorliegenden Studie ein Unterschied in den Median-Werten der MEGX-Werte zwischen den Gruppen zu verzeichnen ist, ist dieser Unterschied nicht signifikant. Nimmt man die oben genannten Werte als Referenzbereich kann man feststellen, dass die MEGX-Werte in beiden Gruppen im Median zu allen Zeitpunkten außerhalb des Referenzbereiches lagen (Placebo-gruppe: 38,8 µg/L nach Narkoseeinleitung, 42,0 µg/L zwei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, 30,2 µg/L am nächsten Morgen; Tirilazadgruppe: 71,9 µg/L nach Narkoseeinleitung, 53,3 µg/L zwei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, 29,67µg/L am nächsten Morgen). Dies könnte darauf hinweisen, dass in beiden Gruppen Patienten mit bisher nicht bekannter, und anders nicht detektierter, eingeschränkter Leberfunktion eingeschlossen wurden. Dass dieser nach Narkoseeinleitung doch deutliche Unterschied nicht signifikant ist, könnte an der geringen eingeschlossenen Patientenzahl liegen.

#### 5.2.4 Laktat-Konzentrationen und Verstoffwechslung von Laktat durch Leber und Gastrointestinaltrakt

Ein postoperativer Laktatanstieg nach einer Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist ein regelmäßig beobachtetes Phänomen (110, 112, 113, 114, 115). Demers et al. (113) konnten in einer retrospektiven Arbeit einen Zusammenhang zwischen den systemischen Laktat-Konzentration nach einem cardiopulmonalen Bypass und der postoperativen Mortalität und Morbidität herstellen. So konnte für Patienten mit einem Laktat-Wert von  $\geq 4,0$  mmol/L ein schlechteres Outcome dargestellt werden. Allerdings wurden die Patienten während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine auf 32°C Körpertemperatur abgekühlt.

Okano et al. (109) verglichen Patienten, die sich einem hypothermen Bypass unterzogen mit Patienten, die sich einem normothermen Bypass unterzogen. Dabei konnten sie feststellen, dass die lebervenösen Laktat-Werte in der hypothermen Gruppe deutlich über den Werten in der normothermen Gruppe lagen. Insgesamt waren die Laktat-Werte jedoch höher als in der vorliegenden Studie (0,7 mmol/L als baseline; 1,5 mmol/L unter CPB, 4,6 mmol/L sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation).

Haisjackl et al. (110) untersuchten Patienten, die sich einer elektiven coronaren Bypass-Operation unter normothermem Bypass unterzogen. Die Patienten wurden bis sieben Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation beobachtet. Die hepatovenösen Laktat-Konzentrationen lagen bei allen Patienten unter den gemischt-venösen Laktat-Konzentrationen. Der Ausgangswert für die

arterielle Laktat-Konzentration lag bei  $0,47 \pm 0,14$  mmol/L. Über den Studienzeitraum stieg die arterielle Laktat-Konzentration kontinuierlich an, um schließlich sieben Stunden nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation einen Wert von  $1,95 \pm 1,10$  mmol/L zu erreichen. Auch in der vorliegenden Studie lagen die Ausgangs-Laktat-Konzentrationen in dem von Haisjackl et al. Beschriebenen Bereich (im Median  $0,5$  mmol/L in der Placebo- und  $0,58$  mmol/L in der Tirilazadgruppe). Auch hier konnte im weiteren Verlauf ein kontinuierlicher Anstieg der arteriellen Laktat-Konzentrationen gezeigt werden. Allerdings waren die zum Zeitpunkt sieben Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erreichten Werte nicht so hoch wie bei Haisjackl et al. (im Median  $1,3$  mmol/L in der Placebo- und  $1,5$  mmol/L in der Tirilazadgruppe). Die Werte für die gemischtvenösen Laktat-Konzentrationen verhielten sich gleichsinnig ( $0,48 \pm 0,14$  mmol/L als Ausgangswert und  $1,96 \pm 1,14$  mmol/L sieben Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bei Haisjackl et al.; im Median  $0,6$  mmol/L (Placebogruppe), bzw.  $0,68$  mmol/L (Tirilazadgruppe) in dieser Studie als Ausgangswert und  $1,2$  mmol/L (Placebogruppe), bzw.  $1,25$  mmol/L (Tirilazadgruppe) sieben Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation). Ebenso verhielten sich die Werte für die hepato-venösen Laktat-Konzentrationen:  $0,29 \pm 0,21$  mmol/L als Ausgangswert bei Haisjackl et al., und  $1,41 \pm 0,99$  mmol/L sieben Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation; in dieser Studie: im Median  $0,3$  mmol/L (Placebogruppe), bzw.  $0,28$  mmol/L (Tirilazadgruppe) als Ausgangswert, und im Median  $0,85$  mmol/L (Placebogruppe), bzw.  $0,65$  mmol/L (Tirilazadgruppe) sieben Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation.

Für den Laktat-Efflux-Index konnten Haisjackl et al. Einen Ausgangswert von  $0,093 \pm 0,05$  mmol/min/m<sup>2</sup> feststellen. Nach Initiierung des cardiopulmonalen Bypasses stieg der Wert auf  $0,183 \pm 0,056$  mmol/min/m<sup>2</sup> an. Sieben Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation war der Wert noch weiter auf  $0,395 \pm 0,204$  mmol/min/m<sup>2</sup> angestiegen. Ein solcher Verlauf konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Es konnten keine signifikanten Veränderungen des Laktat-Efflux-Indexes festgestellt werden. Die Werte lagen über den gesamten Zeitraum der Untersuchung in beiden Gruppen um  $0,1$  mmol/min/m<sup>2</sup> und somit in dem von Haisjackl et al. Beschriebenen Ausgangsbereich.

Den beobachteten Anstieg der Laktat-Konzentrationen kann man auf der Basis eines gestörten Laktat-Metabolismus' durch die Leber und einen veränderten Blutfluß im Hepatosplanchnikus-Gebiet sehen. Haisjackl et al. Sahen ihn allerdings eher im Rahmen eines systemischen inflammatorischen Prozesses, der bei Patienten nach cardiopulmonalem Bypass häufig auftritt. Die vorliegende Arbeit kann diese These stützen, denn sie konnte zeigen, dass unter normothermem cardiopulmonalem Bypass weder der Blutfluss im Hepatosplanchnikus-Gebiet noch die Fähigkeit der Leber, Laktat zu verstoffwechseln, beeinträchtigt ist.

#### 5.2.5 Permeabilitätstests

Verschiedene Autoren konnten in Studien eine intestinale Hypoperfusion und Zunahme der gastrointestinalen Permeabilität nach einer cardiopulmonalen Bypass-Zeit verzeichnen. Zumeist handelt es sich hierbei jedoch um hypotherme cardiopulmonale Bypass-Protokolle (8, 9, 116,117, 118). Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Integrität der Schleimhautoberfläche des Gastrointestinal-

traktes zu untersuchen. Neben der in dieser Studie verwendeten Zwei-Zucker-Technik besteht die Möglichkeit mittels einer Tonometrie-Sonde, den pHi-Wert der Magenschleimhaut zu ermitteln. Dieses Verfahren wurde zum Beispiel von Sinclair et al. (9) zusätzlich zu einem Saccharid-Test verwendet. Diese Arbeitsgruppe konnte eine Zunahme der Permeabilität und eine intramucosale Azidose nach cardiopulmonaler Bypass-Phase feststellen. Der pH-Wert in der Magenschleimhaut korreliert eng mit anderen Indikatoren für die Gewebeoxygenierung ( $pO_2$ , Sauerstoffsättigung und Laktat-Konzentrationen im lebervenösen Blut) (39).

Mit Hilfe einer Zwei-Zucker-Technik konnten Ohri et al. (11) feststellen, dass die Darmpermeabilität nach der Durchführung eines hypothermen cardiopulmonalen Bypasses um das sechs- bis siebenfache anstieg. Ferner konnten sie eine Störung der Absorptionsfunktion des Darmes nach einem cardiopulmonalen Bypass nachweisen.

Nach Durchführung eines cardiopulmonalen Bypasses kommt es augenscheinlich zu einer Zunahme der parazellulären Permeabilität. Dies könnte zum Beispiel auf eine Aufweitung der parazellulären Poren, eine Änderung der intestinalen Durchblutung oder eine Reduzierung der Villus-Größe zurückzuführen sein (10). Ob diese Änderungen der Permeabilität jedoch eine klinisch relevante Änderung der Darmwandbarriere darstellen, ist zur Zeit nicht klar. In verschiedenen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der Darmpermeabilität und dem Outcome hergestellt werden (10). Auch bei kritisch kranken Patienten konnte in verschiedenen Studien bisher kein Zusammenhang zwischen der Darmpermeabilität und dem Outcome hergestellt werden (60).

Nathavitharana et al. (83) konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen einer Mannitol/Lactulose-Ratio und einer schweren Villus-Atrophie herstellen. Dieser Zusammenhang wurde jedoch schwächer, je geringer das Ausmaß der Schleimhautschädigung war.

## 6 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man folgende Schlüsse aus dieser Studie ziehen: Es konnte keine Änderung des effektiven Leberblutflusses zwischen den Gruppen oder während, bzw. nach Herz-Lungen-Maschine gesehen werden. Während des cardiopulmonalen Bypasses kann ein signifikanter Rückgang der ICG-Extraktionsfraktion – möglicher Weise als Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung – beobachtet werden. Eine signifikant bessere sekretorische Leberfunktion kann durch Tirilazad nicht erreicht werden. Die Fähigkeit der Leber, Laktat aus dem Blut zu extrahieren, wurde in dieser Studie weder durch die Herz-Lungen-Maschine, noch durch die Gabe von Tirilazad beeinflusst. Die Fähigkeit der Leber aus Lidocian Monoethylglycinyldid zu synthetisieren wurde ebenfalls weder durch die Herz-Lungen-Maschine, noch durch die Gabe von Tirilazad beeinflusst.

Die Mannitolausscheidung sinkt in der Placebogruppe am postoperativen Tag signifikant ab. Dies deutet darauf hin, dass es im Verlauf möglicherweise zu einer Reduktion der funktionellen Oberfläche des Dünndarmes gekommen ist. In der Tirilazadgruppe ist kein signifikanter Rückgang der Mannitolausscheidung zu verzeichnen. Da die Werte für den postoperativen Tag in dieser Gruppe jedoch eine große Streuung aufweisen, ist ein protektiver Effekt des Tirilazads für die Integrität der Darmwandbarriere nicht bewiesen.

Die Lactuloseausscheidung zeigt sich in der Placebogruppe im zeitlichen Verlauf unverändert. In der Tirilazadgruppe nimmt die Lactuloseausscheidung am postoperativen Tag zu, was auf eine gesteigerte Permeabilität des Dünndarmes hinweist. Da aber auch in dieser Gruppe die Werte für den postoperativen Tag eine große Streuung aufweisen, handelt es sich hierbei wahrscheinlich um einen statistischen Fehler.

Der Permeabilitätsindex weist auf eine Zunahme der Permeabilität am postoperativen Tag in der Placebogruppe hin. In der Tirilazadgruppe konnte keine signifikante Zunahme des Permeabilitätsindex verzeichnet werden. Dies kann in der unterschiedlichen Lactuloseausscheidung begründet sein.

Die Saccharoseausscheidung (die der Magenpermeabilität entspricht) ändert sich in der Placebogruppe nicht. Jedoch sind die Werte für den postoperativen Tag weit gestreut. In der Tirilazadgruppe kommt es am postoperativen Tag zu einer Zunahme der Magenpermeabilität.

Alle diese Ergebnisse zusammenfassend, kann die vorliegende Studie keine Beeinflussung der Funktion der Gastrointestinaltraktes nach cardiopulmonalem Bypass bei Patienten mit Herzklappenersatz durch die Therapie mit Tirilazad zeigen.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 Johnson MR: Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: are we any closer to understanding the enigma?  
Crit Care Med 1999; 27 (6): 1048-1050
- 2 Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR jun., Rose EA, Landry DW, Oz MC: Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent  
J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116 (6): 973-980
- 3 Kristof AS, Magder S: Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass  
Crit Care Med 1999; 27 (6): 1121-1127
- 4 Prodzinsky R, Müller-Werdan U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR: Systemic inflammatory reactions to extracorporeal therapy measures (II): Cardiopulmonary Bypass  
Wien Klin Wochenschr 1997; 109 (10): 346-353
- 5 Wang D, Zhu L, Li G: Multiple organ dysfunction after heart valve replacement  
Chin Med J (Engl.) 1995; 108 (1): 60-62
- 6 Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S: Severe Sepsis in Cardiac Surgical Patients  
Eur J Surg 1998; 164: 217-222
- 7 Wiedermann CJ: Perspectives in economic analyses of sepsis  
Wien Klin Wochenschr 2002; 114 (15-16): 660-662
- 8 Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TE: The Effect of Cardiopulmonary Bypass on intestinal and Pulmonary Endothelial Permeability  
Chest 1995; 108: 718-724
- 9 Sinclair DG, Houldsworth PE, Keogh B, Pepper J, Evans TW: Gastrointestinal permeability following cardiopulmonary bypass: a randomised study comparing the effects of dopamine and dohexamine  
Intensive Care Med 1997; 23: 510-516
- 10 Fink MP: Interpreting dual-sugar absorption studies in critically ill patients: what are the implications of apparent increases in intestinal permeability to hydrophilic solutes?  
Intensive Care Med 1997; 23: 489-492
- 11 Ohri SK: Systemic inflammatory response and the splanchnic bed in cardiopulmonary bypass Perfusion 1996; 11: 200-212
- 12 Mortasawi A, Arnrich B, Walter J, et al.: Einfluss des Alters auf die postoperativen Komplikationen und Letalität in der Herzchirurgie  
Herz 2003; 28 (5): 429-436
- 13 Ohri SK, Bowles CW, Mathie RT, Lawrence DR, Keogh BE, Taylor KM: Effect of Cardiopulmonary Bypass Perfusion on Gut Tissue Oxygenation and Blood Flow  
Ann Thorac Surg 1997; 64: 163-170
- 14 Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ, Fitzpatrick JC, Scholz PM, Scott GE, Spotnitz AJ, Mackenzie JW: Gastrointestinal complications after cardiac surgery  
Surgery 1988; 104: 773-780
- 15 Christenson JT, Schutziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V: Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting  
The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1994; 108 (No 5): 899-906

- 16 Kumle B, Boldt J, Suttner SW, Piper SN, Lehmann A, Blome M: Influence of Prolonged Cardiopulmonary Bypass Times on Splanchnic Perfusion and Markers of Splanchnic Organ Function  
Ann Thorac Surg 2003; 75: 1558-1564
- 17 Reintam A, Parm P, Redlich U, Tooding L-M, Starkopf J, Köhler F, Spies C, Kern H: Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia  
BMC Gastroenterology 2006; 6:19
- 18 Fiddian-Green RG: Gut Mucosal Ischemia During Cardiac Surgery  
Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery 1990; 2 (4): 389-399
- 19 Haisjackl M, Germann R, Hasibeder W, Schwarz B, Salak N, Pajk W, Bonatti J, Nussbaumer W, Klima G, Kox W, Mutz N: Mucosal tissue oxygenation of the porcine jejunum during normothermic cardiopulmonary bypass  
Br J Anaesth 1999; 82: 738-745
- 20 S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI): Diagnose und Therapie der Sepsis
- 21 Volk T, Schmutzler M, Engelhardt L, Döcke W-D, Volk H-D, Konertz W, Kox WJ: Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment an inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass  
Crit Care Med 2001; 29 (11): 2137-2142
- 22 Butler J, Rocker GM, Westaby S: Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass  
Ann Thorac Surg 1993; 55: 552-559
- 23 Gaillard D, Bical D, Paumier D, Trivin F: A review of myocardial normothermia: its theoretical basis and the potential clinical benefits in cardiac surgery  
Cardiovascular Surgery 2000; 8: 198-203
- 24 Verma S, Fedak PWM, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li R-K, Dhillon B, Yau TM: Fundamentals of Reperfusion Injury for the Clinical Cardiologist  
Circulation 2002; 105: 2332-2336
- 25 Pastor CM, Suter PM: Hepatic Hemodynamics and Cell Functions in human and Experimental Sepsis  
Anesth Analg 1999; 89: 344-352
- 26 Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP: Presence of circulating endotoxins during cardiac operations  
J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93: 115-119
- 27 Martinez-Pellús AE, Merino P, Bru M, Conejero R, Seller G, Muñoz C, Fuentes T, Gonzalez G, Alvarez B: Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemie and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass?  
Crit Care Med 1993; 21 (11): 1684- 1691
- 28 Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, Gebhard MM, Martin E, Schmidt H: Effect of Endotoxemia on Hepatic Portal and Sinusoidal Blood Flow in Rats  
J Surg Res 2000; 89: 26-30
- 29 Rowlands BJ, Soong CV, Gardiner KR: The gastrointestinal tract as a barrier in sepsis  
British Medical Bulletin 1999; 55 (No. 1): 196-211
- 30 Deitch EA: Multiple Organ Failure. Ann Surg (1992), 216, No.2: 117-134

- 31 Swank GM, Deitch EA: Role of the Gut in Multiple Organ Failure: Bacterial Translocation and Permeability Changes  
World J Surg 1996; 20: 411-417
- 32 Haraszti B, Saß W, Seifert J: Die Bioverfügbarkeit von gastrointestinal resorbierbaren Mikropartikeln  
Caspary WF et al (Hrsg.): Ökosystem Darm VI, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1994
- 33 Berg RD: Bacterial Translocation from the Gastrointestinal Tract  
Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases 2, edited by Paul and Farcis  
Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York 1999, S. 11-28
- 34 Grotz M, Regel G, Bastian L, Weimann A, Neuhoff K, Stalp M, Tscherne H: Der Darm als zentrales Organ in der Entwicklung des Multiorganversagens (MOV) nach schwerem Trauma – Pathophysiologie und therapeutische Ansätze  
Zentralbl Chir 1998; 123: 205-217
- 35 Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB: 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 Antonsson JB, Fiddian-Greene RG: The Role of the Gut in Shock and Multiple System Organ Failure  
European Journal of Surgery 1991; 157: 3-12
- 37 Krysztopik RJ, Bentley FR, Spain DA, Wilson MA, Garrison RN: Lazaroid improves intestinal blood flow in the rat during hyperdynamic bacteraemia  
Br J Surg 1997; 84: 1717-1721
- 38 Roth E, Manhart N, Punz A: Antioxidative Abwehrmechanismen während systemischer Inflammation – Pathophysiologie und therapeutische Interventionsmöglichkeiten  
Intensivmed 1998; 35: 95-105
- 39 Fiddian-Greene RG: Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure  
Critical Care Medicine 1993; 21 (2, Suppl.): 103-107
- 40 Lehmann C, Luther B, Kox WJ: Pharmakologische Beeinflussbarkeit des intestinalen Reperfusionsschadens im Tierexperiment  
Zentralbl Chir 1996; 121: 70-76
- 41 Goris RJA: MODS/ SIRS: Result of an Overwhelming Inflammatory Response?  
World J Surg 1996; 20: 418-421
- 42 Löffler G, Petrides PE: Biochemie und Pathobiocemie  
5. Auflage, 1997, Springer-Verlag, S. 515, 659-660
- 43 Galley HF, Howdle PD, Walker BE, Webster NR: The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock  
Free Radical Biology & Medicine 1997; 23 (5): 768-774
- 44 Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM: Antioxidant nutrients: a systemic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient  
Intensive Care Med 2005; 31: 327-337
- 45 Goode HF, Webster NR: Free radicals and antioxidants in sepsis  
Crit Care Med 1993; 21 (11): 1770-1776



- 46 Kavanagh RJ, Kam PCA: Lazaroids: efficiency and mechanism of action of the 21-aminosteroids in neuroprotection  
Br J Anaesth 2001; 86: 110-119
- 47 Buttgerit F, Hiepe F, Burmester GR: Das therapeutische Potential der Lazaroiden (21-Aminosteroiden)  
Dtsch med. Wschr 1997; 122: 1363-1367
- 48 Howe LM: Treatment of endotoxic shock: glucocorticoids, lazaroide, nonsteroidale, andere  
Vet Clin North Am Small Anim Pract 1998; 28: 249-267
- 49 Fici GJ, Althaus JS, Von Voigtlander PF: Effects of Lazaroids and a Peroxynitrite Scavenger in a cell model of peroxynitrite toxicity  
Free Radical Biology & Medicine 1996; 22 (1/2): 223-228
- 50 Nediani C, Perna AM, Liguori P, Formigli L, Ibba-Manneschi L, Zecchi-Orlandini S, Fiorillo C, Rizzuti G, Nassi P: Beneficial Effects of the 21-Aminosteroid U 74389G on the Ischemia-reperfusion Damage in Pig Hearts  
J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 2825-2835
- 51 Clark WM, Hazel JS, Coull BM: Lazaroids, ZNS Pharmacology and Current Research  
Drugs 1995; 50 (6): 971-983
- 52 Schmidt H, Schmidt W, Müller T, Böhler H, Bch A, Gebhard MM, Martin E: Effect of the 21-aminosteroid tirilazad mesylate on leukocyte adhesion and macromolecular leakage during endotoxemia  
Surgery 1997; 121: 328-234
- 53 Ishizaki N, Zhu Y, Zhang S, Nemoto A, Koboyashi Y, Subbotin VM, Lee RG, Starzl TE, Todo S: Comparison of Various Lazaroid compounds for Protection Against Ischemic Liver Injury Transplantation 1997; 29: 1333-1334
- 54 Hulst LK, Fleishaker JC, Peters GR, Harry JD, Wright DM, Ward P: Effect of age and gender on tirilazad pharmacokinetics in humans  
Clinical Pharmacology & Therapeutics 1995; 55 (4): 378-384
- 55 Haley EC; on behalf of the RANTTAS II Investigators: High-Dose Tirilazad for Acute stroke (RANTTAS II)  
Stroke 1998; 29: 1256-1257
- 56 Remmers D, Dwenger A, Grotz M, Seekamp A, Pape H-C, Gruner A, Hafemann R, Regel G: Attenuation of Multiple Organ Dysfunction in a chronic Sheep Model by the 21-Aminosteroid U74389G  
J Surg Research 1996; 62: 278-283
- 57 Powell RJ, Machiedo GW, Rush BJ, Dikdan GS: Effect of Oxygen-Free Radical-Scavengers on Survival in Sepsis  
Am Surg 1991; 57 (2): 86-88
- 58 Freedox® (Tirilazad-Mesylate) Product Monograph, Upjohn Pharma, S. 13-25
- 59 Mekontso-Dessap A, Houel R, Soustelle C, Kirsch M, Thebert D, Loisanse DY: Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function  
Ann Thorac Surg 2001; 71 (5): 1428 – 1432
- 60 Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P: Monitoring the hepato-splanchnic region in the critically ill patient – Measurement techniques and clinical relevance  
Intensive Care Med 1998; 24: 542-556
- 61 Marino PL: Das ICU Buch, Praktische Intensivmedizin; Herausgeber: Taeger K, 3. Auflage, Urban & Fischer

- 62 Birnbaum J: Gastrointestinaler Sauerstofftransport und Lactatstoffwechsel während des normothermen kardiopulmonalen Bypasses beim Menschen  
Promotion 1998
- 63 Landsman MLJ, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG: Light absorbing properties, stability, and spectrat stabilization of indocyanine green  
Journal of Applied Physilogy 1976; 40 (4): 575-583
- 64 Nielsen NC: Spectrophotometric determination of Indocyanine Green in Plasma especially with a view to an improved Correction for blank Densitiy  
J Clin & Lab Investigation 1963; 15: 613-621
- 65 Paumgartner G: The Handling of Indocyanine Green by the Liver  
Schw Med Wschr 1975; 105: Suppl. 1
- 66 Gutierrez G, Wulf ME: Lactic acidosis in sepsis : a commentary  
Intensive Care Med 1996 ; 22 : 6-16
- 67 Kreisberg RA : Pathogenesis and Management of Lactic Acidosis  
Ann Rev Med 1984, 93: 181-192
- 68 Samsel RW, Cherqui D, Piertrabissa A, Sanders WM, Roncella M, Emond JC, Schumacker PT: Hepatic oxygen and lactate extraction during stagnant hypoxia  
J Appl Physiol 1991; 70: 186-193
- 69 Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S: The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function  
Clin Sci 1961; 21: 43-57
- 70 Autschbach R, Falk V, Lange H, Oellrich M, Walther T, Mohr FW, Dalichau H: Assessment of Metabolic Liver Function and Hepatic Blood Flow During Cardiopulmonary Bypass  
Thorac cardiovasc Surgeon 1996; 44: 76-80
- 71 Oellrich M, Armstrong VW: The MEGX Test: A Tool for the Real-Time Assessment of hepatic Function  
Therapeutic Drug Monitoring 2001; 23: 81-92
- 72 Streit F, Niedmann P-D, Shipkova M, Armstrong VW, Oellrich M: Rapid and sensitive Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Determination of Monoethylglycinexylidide  
Clin Chem 2001; 47 (10): 1853-1856
- 73 Kern H, Schröder T, Kaulfuss M, Martin M, Kox WJ, Spies CD: Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients  
Crit Care Med 2001; 29 (8): 1519-1525
- 74 Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhard A, Welte M, Meier-Hellmann A, Spies CD: N-Acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients  
Crit Care Med; 2000; 28 (12): 3799-3807
- 75 Website des Forschungszentrums Jülich in der Helmholtz-Gemeinschaft, Zentralabteilung für Chemische Analysen (ZCH): <http://www.fz-juelich.de/zch>
- 76 Samburova V, Sax M: HPLC Praktikum Skript, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich; Internet: <http://www.ethz.ch>

- 77 Skript zum Kurs „Spektroskopische Methoden in der Anorganischen und Organischen Chemie“, 4. Auflage, MS-Abteilung am OCI, INF 270, Heidelberg, Nov. 1999; Internet: <http://www.rzuser.uni-heidelberg.de/~b15/ms-ocihd.htm>
- 78 Runkel N, Isbert C, Jargon D, Nuck R, Spies CD, Schulzke JD, Fromm M, Buhr HJ: Begünstigt die postoperative Erhöhung der intestinalen Permeabilität die Entstehung eines Multiorganversagens?  
Langenbecks Arch Chir (Suppl. I) 1999; 116: 29-32
- 79 Wyatt J, Oberhuber G, Pongratz S, Puspok A, Moser G, Novacek G, Lochs H, Vogelsang H: Increased gastric and intestinal permeability in patients with Crohn's disease  
Am J Gastroenterol 1997; 92: 1891-1896
- 80 Dawson DJ, Loble RW, Burrows PC, Notman JA, Mahon M, Holmes R: Changes in jejunal permeability and passive permeation of sugars in intestinal biopsies in celiac disease and Crohn's disease  
Clin Sci 1988; 74: 427-31
- 81 Sun Z, Wang X, Andersson R: Role of intestinal permeability in monitoring mucosal barrier function  
Dig Surg 1998; 15: 386-397
- 82 Lima AA, Silva TM, Gifoni AM, Barrett LJ, Mc Auliffe IT, Bao Y, Fox JW, Fedorko DP, Guerrant RL: Mucosal injury and disruption of intestinal barrier function in HIV-infected individuals with and without diarrhea and cryptosporidiosis in northeast Brazil  
Am J Gastroenterol 1997; 92: 1861-1866
- 83 Nathavitharana KA, Lloyd DR, Raafat F, Brown GA, Mc Neish AS: Urinary mannitol: lactulose excretion ratios and jejunal mucosal structure  
Arch Dis Child 1988; 63: 1054-1059
- 84 Harris CE, Griffith RD, Freestone N, Billington D, Atherton ST, Macmillan RR: Intestinal permeability in the critically ill  
Intensive Care Med 1992; 18: 38-41
- 85 Meddings JB, Sutherland LR, Byles NI, Wallace JL: Sucrose: a novel permeability marker for gastroduodenal disease  
Gastroenterology 1993; 104 (6): 1619-1626
- 86 Sutherland LR, Verhoef M, Wallace JL, van Rosendaal G, Crutcher R, Meddings JB: A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability  
Lancet 1994; 343: 998-1000
- 87 Lauth WW: Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response  
Am J Physiol 1985; 249: 254-256
- 88 Mathie RT: Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass  
Crit Care Med 1993; 21: 72-76
- 89 Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP, Curry JJ: The estimation of hepatic blood flow in man  
J Clin Invest 1945; 24: 890-897
- 90 Villeneuve JP, Huot R, Marleau D, Huet PM: The Estimation of Hepatic Blood Flow with Indocyanine Green: Comparison between the Continuous Infusion and Single Injection Methods  
Am J Gastroenterol 1982; 77 (4): 233-237
- 91 McDougal WS, Heimburger S, Wilmore DE, Pruitt BA: The effect of endogenous substrate on hepatic metabolism and membrane transport during endotoxemia  
Surgery 1978; 84: 55-61

- 92 Skak C, Keiding S: Methodological problems in the use of indocyanine green to estimate hepatic blood flow and ICG clearance in man  
Liver 1987; 7: 155-162
- 93 Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxén H, Mertsola J, Hansen E: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock  
Crit Care Med 1993; 21: 1296-1303
- 94 Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green  
Cardiovascular research 1995; 30: 106-112
- 95 Benya R, Quintana J, Brundage B: Adverse Reactions of Indocyanine green: A Case Report and a Review of the Literature  
Catherisation and Cardiovascular Diagogis 1989; 17: 231-233
- 96 Mackay JH, Feerick AE, Woodson LC, Lin C-Y, Deyo DJ, Uchida T, Johnston WE: Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: Comparison of dopamine and perfusion pressure  
Crit Care Med 1995; 23 (6): 1090-1098
- 97 Murray JM, Trinick TR: Hepatic Function and Indocyanine Greene Clearance During and after prolonged anaesthesia with Propofol  
Br J Anaesth 1992; 69: 643-644
- 98 Fukushima M, Matsumoto N: Effects of propofol infusion on respiration, systemic circulation and regional organ blood flow  
Masui 1999; 48 (10): 1105-1112
- 99 Leslie K, Sessler D, Bjorksten AR, Moayeri A: Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of Action of Atracurium  
Anesth Analg 1995; 80 (5): 1007-1014
- 100 Lange H, Stephan H, Rieke H, Kellermann M, Sonntag H, Bircher J: Haepatic and axtrahepatic disposition of Propofol in patients undergoing coronary bypass surgery  
Br J Anaesth 1990; 64: 563-570
- 101 Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N, Saldivia V: Effect of propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat  
Anesthesiology 1993; 79: 1051-1060
- 102 Carmichael FJ: Effects of temperature and propofol on hepatic blood flow (letter to the editor)  
Anaesth Analg 1996; 82 (2): 426
- 103 Träger K, Brinkmann A, Georgieff M, Radermacher P: Therapeutische Beeinflussung des Hepatico-Splanchnicus-Gebietes bei Trauma und Sepsis  
Anaesthesist 2000; 49: 451-454
- 104 Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, Kukes VG, Oellrich M: The monoethylglycinexylidid (MEGX) Test as a Marker of Hepatic Dysfunction in Septic Patients with Pneumonia  
Clin Chem Lab Med 2000; 38 (11): 1125-1128
- 105 Kern H, Schröder T, Kaulfuss M, Martin M, Kox WJ, Spies CD: Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients  
Crit Care Med 2001; 29: 1519-1525
- 106 Kruse JA, Carlson RW: Lactate Measurement: plasma or blood?  
Intensive Care Med 1990; 16: 1-2

- 107 Weil MH, Leavy JA, Rackow EC, Halfmann CJ, Bruno SJ: Validation of semi-automated technique for measuring lactate in whole blood  
Clin Chem 1986; 32: 2175-2177
- 108 Caspary WF: Wirkung Nichtsteroidaler Antirheumatika auf die intestinale Permeabilität  
Caspary WF et al. (Hrsg.): Ökosystem Darm VI, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1994
- 109 Okano N, Hiraoka H, Owada R, Fujita N, Kadoi Y, Saito S, Goto F, Morita T: Hepatosplanchnic oxygenation is better preserved during mild hypothermic than during normothermic cardiopulmonary bypass  
Can J Anesth 2001; 48 (10): 1011-1014
- 110 Haisjackl M, Birnbaum J, Redlin M, Schmutzler M, Waldenberger F, Lochs H, Konertz W, Kox W: Splanchnic Oxygen Transport and Lactate Metabolism During Normothermic Cardiopulmonary Bypass in humans  
Anesth Analg 1998; 86: 22-27
- 111 Maynard ND, Bihari DJ, Dalton N, Beale R, Smithies M, Mason RC: Liver Function and Splanchnic Ischemia in Critically Ill Patients  
Chest 1997; 111: 180-187
- 112 Ariza M, Gothard JWW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW: Blood lactate and mixed venous-arterial PCO<sub>2</sub> gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery  
Intensive Care Med 1991; 17: 320-324
- 113 Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R: Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation  
Ann Thorac Surg 2000; 70 (6): 2082-2086
- 114 Rossi M, Cavaliere F, Monaco C, Sciarra M, Zamparelli R, Possati GF, Schiavello R: Blood lactate variations during cardiac surgery  
Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 1991; 4: 151-153
- 115 Möllhoff T, Loick HM, Van Aken H, Schmidt C, Rolf N, Tjan TDT, Asfor B, Berendes E: Milrinone Modulates Endotoxemia, Systemic Inflammation, and Subsequent Acute Phase Response after Cardiopulmonary Bypass (CPB)  
Anesthesiology 1999; 90: 72-80
- 116 Ohri SK, Somasundaram S, Koak Y, MacPherson A, Keogh BE, Taylor KM, Menzies IS, Bjarnason I: The Effect of Intestinal Hypoperfusion on Intestinal Absorption and Permeability During Cardiopulmonary Bypass  
Gastroenterology 1994; 106: 318-323
- 117 Koizumi M, Nobuyuki M, Keisuke U: Influences of Cardiopulmonary Bypass and Fentanyl Anaesthesia on Hepatic Circulation and Oxygen Metabolism in Beagles  
Anesth Analg 1998; 86 (6): 1177-1182
- 118 Hampton WW, Townsend MC, Schirmer WJ, Haybron DM, Fry DE: Effective Hepatic Blood Flow During Cardiopulmonary Bypass  
Arch Surg 1989; 124: 458-459



## Danksagung

Ich danke Frau Professor Dr. Spies, Geschäftsführende Direktorin der Charite Universitätsmedizin Berlin, Universitätskliniken für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, für die Überlassung des Themas.

Desweiteren danke ich Dr. J. Braun für die geduldige Anleitung und Betreuung.

Weiterer Dank gilt Prof. Dr. H. Lochs, Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, und seiner Mitarbeiterin Frau Dr. S. Bühner für die Bestimmung der Zucker-Konzentrationen.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Oellrich, Prof. Dr. rer. Nat. V. W, Armstrong und Dr. Streit, Zentrallabor, Abteilung Klinische Chemie, Zentrum Innere Medizin, Georg-August-Universität, Göttingen, gilt mein Dank für die Bestimmung der MEGX-Konzentrationen.

Ebenso danke ich Prof. Dr. Schimke, Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, für die Kooperation bei der Bestimmung der ICG-Konzentrationen.

Frau Siebert, Institut der Medizinische Biometrie der Charité Berlin gilt mein Dank für die Durchführung der Brunner-Analyse und für geduldige Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Korrektur gelesen haben diese Arbeit Herr A. Lange, Oberarzt der Klinik Hennigsdorf, und Herr W. Gerber, Germanist und Schriftsetzer. Auch ihnen möchte ich an dieser Stelle danken.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Bisherige Publikation**

Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Dohmen P, Moshirzadeh M, Grosse J, Streit F, Schläfke A, Armstrong VW, Oellerich M, Lochs H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:697-703

## **Eidstattliche Erklärung**

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