

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

DISSERTATION

**Einfluss von N-Acetylcystein auf den Blutfluss im Hepatosplanchnikusgebiet während des
normothermen, nicht-pulsatilen kardiopulmonalen Bypasses bei herzchirurgischen
Klappenpatienten**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité- Universitätsmedizin Berlin

von

Shirin Stegmann

aus Norden

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltverzeichnis

1. ABSTRACT	5
2. EINLEITUNG	8
2.1 Mortalität und Letalität bei Patienten nach Operation an der Herzlungenmaschine	8
2.2 Wo liegen die Ursachen für ein SIRS/MODS nach CPB?	8
2.3 Der Einsatz von N-Acetylcystein als Antioxidans	11
2.4 Der freie Energiedilutionsgradient als möglicher Prädiktor	13
für eine adäquate Organperfusion	13
2.5 Fragestellung und Ziel dieser Studie	14
3. METHODIK	15
3.1 Studiendesign	15
3.2 Patientengut	15
3.2.1 Einschlusskriterien	15
3.2.2 Ausschlusskriterien	15
3.2.3 Abbruchkriterien	16
3.3 Spezielle Vorbereitung und Narkoseführung	16
3.4 Randomisierung und Gabe von N-Acetylcystein bzw. Placebo	17
3.4.1 Placebo	17
3.4.2 N- Acetylcystein	18
3.5 Kardiopulmonaler Bypass	18
3.6 Messprotokoll	19
3.7 Parameter	19
3.7.1 Hämodynamik	20
3.7.2 Körpertemperatur	20
3.7.3 Arterielle und lebervenöse ICG- Konzentration	20
3.7.4 Hepatosplanchnischer Blutfluss	21
3.7.5 Blutgasanalyse und Bestimmung des Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration	22
3.7.6 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung	22
3.7.7 Systemischer Sauerstoffgehalt, -angebot und -verbrauch	23
3.7.8 Hepatovenöse Sauerstoffsättigung	24
3.7.9 Splanchnisches Sauerstoffangebot und -verbrauch	24
3.7.10 Systemische Sauerstoffextraktion	25
3.7.11 Splanchnische Sauerstoffextraktion	25
3.7.12 Arteriogemischtvenöser und arteriohepatovenöser Energiedilutionsgradient	26

3.8	Statistische Auswertung	27
4.	ERGEBNISSE	28
4.1	Patienten	28
4.2	Hämodynamische und systemische Parameter.....	31
4.3	Hepatosplanchnischer Blutfluss	32
4.4	HBF/CI-Index.....	33
4.5	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung	34
4.6	Hepatovenöse Sauerstoffsättigung	35
4.7	Systemisches Sauerstoffangebot	36
4.8	Systemischer Sauerstoffverbrauch	38
4.9	Splanchnische Sauerstoffangebot.....	39
4.10	Splanchnischer Sauerstoffverbrauch	40
4.11	Systemische Sauerstoffextraktion	41
4.12	Splanchnische Sauerstoffextraktion	42
4.13	Arteriogemischtvenöser Energiedilutionsgradient	44
4.14	Arteriohepatovenöser Energiedilutionsgradient.....	45
5.	DISKUSSION	47
5.1	Das Patientengut.....	47
5.2	Der hepatosplanchnische Blutfluss und der HBF/CI-Index	48
5.3	Das Sauerstoffangebot und der Sauerstoffverbrauch im systemischen Kreislauf.....	49
5.4	Das Sauerstoffangebot und der Sauerstoffverbrauch im Hepatosplanchnikusgebiet	50
5.5	Die systemische und die splanchnische Sauerstoffextraktion	51
5.6	Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung.....	52
5.7	Die hepatovenöse Sauerstoffsättigung	53
5.8	Der arteriogemischtvenöse und arteriohepatische Energiedilutionsgradient	54
6.	METHODENKRITIK	57
7.	ZUSAMMENFASSUNG	58

8. LITERATURANGABEN	60
9. LEBENSLAUF	65
10. PUBLIKATIONSLISTE	66
11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	67
12. DANKSAGUNG	68

Abkürzungsverzeichnis

A.= Arterie

AAZ= Aortenabklemmzeit

BGA= Blutgasanalyse

BMI= Body mass index

BSA= Body surface area

BZ= Bypasszeit

CI= Cardiac Index

CO= Cardiac Output

cO_2 = *Oxygen concentration* = Sauerstoffkonzentration

CPB= *Cardiopulmonary bypass* = Kardiopulmonarer Bypass

DO_2 = *Oxygen delivery* = Sauerstoffangebot

f= female= weiblich

FA= Firma

h= Stunde

HBF= Hepatosplanchnischer Blutfluss

HLM= Herzlungenmaschine

ICG= Indocyaningrün

ITS= Intensivtherapiestation

KG= Körpergewicht

m= male= männlich

min= Minute

MODS= Multi-Organ-Dysfunktionssyndrom

NAC= N-Acetylcysteingruppe

NO= Stickoxyd

Plac= Placebogruppe

postop= postoperativ

SIRS= *systemic inflammatory response syndrom*

TNF α = Tumor-Nekrose-Faktor α

V.= Vene

VO_2 = Sauerstoffverbrauch

ZVK = Zentraler Venenkatheter

1. Abstract

Objective: Is there a benefit for the splanchnic blood-flow and systemic and hepatic oxygen transport using N-acetylcysteine (NAC) by patients undergoing cardiac valve replacement surgery under normothermic, non-pulsatile cardiopulmonary bypass (CPB)?

NAC as a sulfhydryldonor supporting the body's defences based on the Glutathion system should reduce the high risk of developing a systemic-inflammatory-response-syndrom (SIRS) following normothermic CPB. We studied the hepatic blood flow, oxygen delivery and consumption, systemic and splanchnic oxygen-extraction. Additionally we studied the free energy gradients between mixed venous and arterial as well as between hepatic venous and arterial blood samples (using the method of Rakitzis), presenting chemical parameters for the quality of circulation.

Methods: The study was prospective, randomized and double-blind. We examined 21 patients, one placebo group containing 11 patients and one group with 10 patients, who received NAC preoperative. Arterial, mixed venous and hepato-venous blood samples were taken synchronously after induction anesthesia (preCPB), during CPB, and 2 and 7 h after admission to the intensive care unit (ICU+2, ICU+7). The splanchnic (=hepatic) blood-flow (HBF) was measured by the constant infusion of indocyanin-green (ICG) using a hepatic-venous catheter. Free energy change gradients between mixed venous and arterial ($-\Delta\Delta G(v-a)$) und hepatic-venous and arterial ($-\Delta\Delta G(hv-a)$) compartments were calculated.

Measurements and Results: Cardiac Index (CI) increased significantly in both groups during CPB and remained high thereafter (HBF in the placebo group: from 0,6 via 0,9 to 0,7 l/min/m², versus NAC-Group from 0,47 via 0,65 to 0,64 l/min/m²). The systemic oxygen delivery remained constant to all measurement points (between 294-359 l/min/m without statistical significance). The systemic oxygen consumption decreased in the Placebo-group from 102 to 90 and in NAC-group from 102 to 81 l/min/m², in both groups the oxygen consumption decreased furthermore, in the NAC-group even significantly ($p= 0,028$). In both groups the systemic oxygen-extraction increased under CPB, but decreased significantly after CPB (from 21 to 35% in placebo group; $p= 0,005$ versus 22 to 36% in NAC-group; $p= 0,047$). 2 h after ICU admission the splanchnic oxygen-extraction of the NAC-group was clearly higher ($p=0,012$) compared to the placebo group (52 versus 73%).

In the NAC-group free energy gradients between mixed venous and arterial increased time dependent however without significantly difference between the groups (initially 35 cal/mol to 28 cal/mol to ICU+7; $p= 0,022$).

4h after ICU admission the free energy gradients between hepatic venous and arterial increased in comparison with preCPB measurements in placebogroup (from 37 to 47 cal/mol) while the values in the NAC-group finally decreased (54 to 47 cal/mol), once again without significance.

Discussion: There is no change of hepatic blood flow intra- or postoperative. In all patients the systemic oxygen delivery while CPB stayed constant. Postoperative we observed higher oxygen consumption as an inflammatory answer to CPB. There was no impact by the use of NAC. The free energy gradients between mixed venous and arterial as well as between hepatic venous and arterial indicated stable circulatory parameters during clinical progress. Altogether there is no evidence that using NAC has a relevant impact on splanchnic blood-flow or oxygen consumption during normothermic, non-pulsatile cardiopulmonary bypass by patients undergoing cardiac valve replacement surgery.

Fragestellung und Ziel: Lässt sich durch die perioperative Gabe von N-Acetylcystein (NAC) eine Verbesserung des hepatosplanchnischen Blutfluss und der systemischen und hepatosplanchnischen Sauerstoffbilanz während des normothermen, nicht-pulsatilem kardiopulmonalen Bypass (CPB) bei herzchirurgischen Klappenpatienten erzielen? NAC als Sulphydril-Gruppendonator, der das körpereigene Glutathionsystem unterstützt, könnte das Risiko einer Entstehung eines Systemic inflammatory response syndroms (SIRS) nach normothermen CPB minimieren. Wir untersuchten den hepatosplanchnischen Blutfluss (HBF), das Sauerstoffangebot und den Sauerstoffverbrauch, die systemische und splanchnische Sauerstoffextraktion und schliesslich die arteriogemischtenvenösen und arteriohepatischen Energiedilutionsgradienten (nach Rakitzis) anhand derer die Qualität eines Kreislaufes chemisch dargestellt werden kann.

Methodik: Es nahmen insgesamt 21 Patienten, die in eine Placebo ($n= 11$) und in eine NAC ($n=10$) Gruppe doppelblind randomisiert wurden, teil.

Zu vier Messzeitpunkten (T1= vor CBP, T2= unter CPB, T3= 2h nach Aufnahme auf die Intensivstation (ITS), T4= 7 h nach Aufnahme auf die ITS), wurden arterielle, gemischtvenöse und hepatovenöse Blutproben synchron entnommen. Die Bestimmung des HBF erfolgte mittels

der Methode der kontinuierlichen Infusion von Indocyanin-Grün (ICG). Zudem wurden die arteriogenischtvenösen und arteriohepatischen Energiedilutionsgradienten berechnet.

Ergebnisse: In beiden Gruppen stieg der HBF gleichsinnig mit dem Herzindex (CI) unter CPB signifikant an und blieb im postoperativen Verlauf erhöht (HBF der Placebo-Gruppe von 0,6 über 0,9 auf 0,7 l/min/m², gegenüber NAC 0,47 über 0,65 auf 0,64 l/min/m²). Das Sauerstoffangebot in systemischen Kreislauf blieb in beiden Gruppen zu allen vier Messzeitpunkten konstant (Messungen zwischen 294 und 359 ml/min/m² ohne signifikante Unterschiede). Der systemische Sauerstoffverbrauch zeigte in der Placebo-Gruppe einen deutlichen Abfall von 102 auf 90ml/min/m² und in der NAC Gruppe von 102 auf 81ml/min/m², in beiden Gruppen gibt es im weiteren postoperativen Verlauf wieder ansteigende Sauerstoffsverbrauchswerte, die in der NAC-Gruppe einer Signifikanz unterliegen (p= 0,028). Die systemische Sauerstoffextraktion stieg in beiden Gruppen nach einem leichten Abfall unter der CPB postoperativ signifikant an (in der Placebogruppe von 21 auf 35%; p=0,005 versus von 22% auf 36% in der NAC-Gruppe; p= 0,047).

Die splanchnische Sauerstoffextraktion der NAC-Gruppe war 2h nach ITS-Aufnahme deutlich (p=0,012) über den Werten der Placebo-Gruppe (52 versus 73%).

In der NAC-Gruppe fiel der arteriogenischtvenöse Energiedilutionsgradient im Verlauf ab (initial 35cal/mol auf 28 cal/mol zu T4; p= 0,022), jedoch ohne signifikanten Gruppenunterschied.

In der Placebogruppe stieg der arteriohepatovenöse Energiedilutionsgradient zum Messzeitpunkt T4 über den Ausgangswerten (37 auf 47 cal/mol), während die Werte in der NAC Gruppe zum Schluss unter den Ausgangswerten lagen (54 auf 47 cal/mol), ohne jede statistische Relevanz.

Diskussion:

Es gibt keine intra- und postoperative Veränderung des hepatosplanchnischen Blutflusses. Das systemische Sauerstoffangebot blieb während und nach normothermen, nicht-pulsatilen CBP bei allen Patienten konstant. Postoperativ kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch im Zuge einer inflammatorischen Antwort auf den CPB. NAC zeigte hierbei keinen Einfluss.

Die arteriogenischtvenösen und –hepatischen Energiedilutionsgradienten deuteten in klinischen Verlauf aller Patienten auf stabile zirkulatorische Verhältnisse hin. Insgesamt liegen keine Hinweise vor, das NAC relevanten Einfluss auf den Blutfluss oder den Sauerstoffverbrauch im Hepatosplanchnikusgebiet während des normothermen, nichtpulsatilem Bypass bei herzchirurgischen Klappenpatienten hat.

2. Einleitung

2.1 Mortalität und Letalität bei Patienten nach Operation an der Herzlungenmaschine

Um den Zeitpunkt unserer Studie herum erfolgten an der Charité Berlin, Campus Mitte, in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie jährlich etwa 300-350 Operationen an Herzklappen unter der Herz-Lungen-Maschine (1).

Laut Statistik der Bundesstelle für Qualitätssicherung (BQS) lag im Jahr 2004 die 30-Tage-Letalität bei kombinierter Koronar- und Aortenklappenersatzoperation bei 5,8% (2).

Vor allem intraabdominale Komplikationen, wie gastrointestinale Hämorrhagien, Ösophagitis, Cholecystitis und Duodenalulzerationen führten zu einer gesteigerten Mortalität gegenüber Kontrollgruppen (3). Wang et al. (4) beschrieben, dass Patienten, die sich einer herzchirurgischen Klappenoperation unterzogen, in der perioperativen Phase besonders gefährdet waren, ein Multi-Organ-Dysfunktionssyndrom (MODS) zu entwickeln. Nach diesen Operationen wird die Inzidenz für ein MODS, das zwei, drei oder vier Organe betrifft, mit 17%, 6% bzw. 4% berichtet, die korrespondierende Letalität beträgt 12%, 19% bzw. 76%.

Das Bild einer schweren Sepsis zeigt sich bei etwa 2% der herzchirurgischen Patienten (5) Die Letalität einer Sepsis bleibt hoch und kann zwischen 20-60% betragen (6).

2.2 Wo liegen die Ursachen für ein SIRS/MODS nach CPB?

Es werden pathophysiologische Veränderungen im hepatosplanchnischem Stromgebiet wie z. B. Schädigungen der Epithelzellen, Verlust der Darmbarriere, Blutflussveränderungen und Veränderungen der Sauerstoffbilanz beobachtet. Diese Veränderungen scheinen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines MODS bei Menschen und Tieren zu spielen (7, 8, 9).

Verschiedene Ursachen kommen für die Entstehung einer systemischen Entzündungsreaktion in Frage. Zum einen kommt es durch den Kontakt des Blutes mit der künstlichen, also nicht-physiologischen Oberfläche der Herz-Lungenmaschine zur einer Aktivierung und Freisetzung von Mediatoren. Diese aktivieren ihrerseits Komplementsysteme, steigern die Produktion von Zytokinen, Sauerstoffradikalen und Gerinnungsfaktoren (10). An Leukozyten und Endothel binden sich Adhäsionsmoleküle, wenn sich diese an Gefäßwände setzen, kommt es zu Schädigungen, die eine Vasokonstriktion und Minderdurchblutung mit sich bringen. Wird das

Epithel weiter geschädigt, steigt die Gefäßpermeabilität mit der Konsequenz, dass sich die Organperfusion verschlechtert bis hin zur Entstehung eines MODS.

Zum anderen wird während des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) und in den ersten Stunden danach eine Vasokonstriktion der hepatosplanchnischen Blutgefäße beobachtet, die zu einem Abfall der Durchblutung im menschlichen Hepatosplanchnikusgebiet führt (11). Postoperativ erfolgt in der Regel eine Reperfusion dieses Gebietes. Der Organismus reagiert mit einer Vasodilatation, die zu einer Erniedrigung des Widerstandes im Gefäßsystem und zu einer Hyperämie im Gastrointestinaltrakt führt (12, 13, 14). Im Rahmen dieses Ischämie-Reperfusionprozesses kommt es ebenfalls zur Aktivierung inflammatorischer Prozesse, in Folge dessen werden Zellmembranen angegriffen und zerstört. Zusätzlich kommt es zu Schäden an den Endothelien (15) und die Barrierefunktion des Darms wird stark beeinträchtigt (16, 17, 18). Endotoxine können aus dem Darm in den menschlichen Blutkreislauf gelangen und die Entwicklung eines *Systemic inflammatory response syndrom* (SIRS) und eines Multi-Organ-Dysfunktionssyndroms (MODS) induzieren (19, 20). Doch nicht allein der Beginn der CPB führt zu einer Verschlechterung der Durchblutung, durch die präoperative Bestimmung von Laborparametern wie Alkalische Phosphatase, Endothelin, intrazelluläre Adhäsionsmoleküle lassen sich jüngst Patienten vor einer möglichen Herzoperation detektieren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eine SIRS haben (21).

Laut der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. handelt es sich beim *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) definitionsgemäß um eine generalisierte hyperinflammatorische Reaktion verschiedener Ursachen (z.B. Infektion, Verbrennung, Trauma), die zwei oder mehr der folgenden Symptome aufweist (22):

- Hypo- (<36°C) oder Hyperthermie (>38°C)
- Tachykardie (>90/min)
- Tachypnoe (>20/min) und/oder arterieller pCO₂ <4,3kPa (33mmHg) und/oder maschinelle Beatmung
- Leukozytose >12.000/μl oder Leukopenie <4.000/μl und/oder Linksverschiebung >10% im Diff.-BB

Der gesteigerte Stoffwechsel im SIRS bedingt einen erhöhten Energie- und Sauerstoffbedarf. Im Rahmen des erhöhten Sauerstoffverbrauchs entstehen vermehrt Sauerstoffradikale (23). diese Sauerstoffradikale weisen ungepaarte Elektronen auf. Es verbindet sich dadurch sehr leicht mit

anderen lebenswichtigen Bestandteilen der Körperzellen: Nukleinsäuren, Eiweiß und Fettstoffen. Diese werden dabei oxidiert und Zellen, Zellmembranen und Zellkerne werden geschädigt. Wenn diese Sauerstoffradikale mit den ungesättigten Fettsäuren der Membranen reagieren, folgt daraus eine Lipidperoxidation, in deren Verlauf es fortwährend zur Bildung von Lipidperoxiden und reaktiven Sauerstoffspezies kommt, die wiederum in Sekundärreaktionen eingehen können. Es resultiert ein zyklischer Prozess, in dem vermehrt Lipidperoxide entstehen. Tierexperimentell wurde nachgewiesen, dass die ursprünglichen Lipide in ihrer Eigenschaft derart modifiziert werden, dass sie tiefgreifende Änderungen zellulärer Funktionen nach sich ziehen (24).

Eine Verminderung des Sauerstoffangebots kann eine zusätzliche Belastung für das hepato-splanchnische Stromgebiet sein. Während des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) kommt es zu einer Hämodilution, d.h. der Hämatokrit sinkt. Hierdurch wird die Sauerstoffbindungskapazität des Blutes reduziert, obgleich, wie bereits erwähnt, vermehrt Sauerstoff benötigt wird. Die menschlichen Organe extrahieren mehr Sauerstoff aus dem Blut und ein Ungleichgewicht der Sauerstoffversorgung im Hepato-splanchnikusgebiet kann die Folge sein (25).

Ohri et al. beobachteten bei Menschen nach hypothermen Bypass eine verminderte Blutzirkulation im hepato-splanchnischem Stromgebiet (26, 27, 28) und eine verminderte Sauerstoffbilanz, die zu Dysfunktionen der Organe und im weiteren Verlauf zu einem MODS führen können. Gardebeck et al. (29) konnten einen Abfall des hepato-splanchnischen Blutflusses (HBF) unter hypothermen Bypass nicht bestätigen. Mit einer Pumpflussrate der Herzlungenmaschine von etwa 2,4 l/min zeigte sich bei Hunden kein Abfall des hepato-splanchnischen Blutflusses (30).

In der Herzchirurgie kommen neben hypothermen ($\leq 32^{\circ}\text{C}$), mildhypothermen (ca. 34°C) auch normotherme (ca. 36°C) kardiopulmonale Bypass-Protokolle zum Einsatz. Es scheint, dass der normotherme CPB weniger Einfluss auf den Metabolismus und Organsysteme hat als der hypotherme CPB. Insbesondere in der Phase der Wiedererwärmung nach Hypothermie also der kompensatorischen Hyperthermie werden Komplikationen wie eine metabolische Azidose, Steigerung der Plasnaviskosität, verminderte Sauerstoffabgabe ans Gewebe und Reduzierung der Erythrozyten-Elastizität beobachtet (31). Gaillard et al. (32) folgern, dass die Aufrechterhaltung von systemischer und myocardialer Normothermie im Rahmen eines CPB die o.g. Probleme reduziert und einen physiologischeren Ansatz darstellt. So konnten Haisjackl et al. (33) und Braun et al. (34) in klinischen Studien keinen Abfall des hepato-splanchnischen

Blutflusses während des normothermen CPB beobachten. Im gleichen Setting beobachteten die Autoren jedoch eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs der hepato-splanchnischen Organe während oder nach normothermen kardiopulmonalem Bypass. Ein ähnlicher Anstieg des hepato-splanchnischen Sauerstoffverbrauches konnte auch in tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden (35).

2.3 Der Einsatz von N-Acetylcystein als Antioxidans

Um die Wirkung von Sauerstoffradikalen zu hemmen, schüttet der Körper Antioxidantien aus. Sie verzögern oder blockieren die Oxidation von Sauerstoffradikalen. Glutathion ist ein körpereigenes Antioxidans, das mit Hilfe von nichtenzymatischen (z.B. α -Tocopherol, Ascorbat) und enzymatischen (z.B. Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase) Mechanismen in der Lage ist, Lipidperoxide zu eliminieren und deren destruktive Wirkung auf Organmembranen zu verringern (36).

Möglicherweise kann der Organismus mit zugeführten Antioxidantien, z. B. dem N-Acetylcystein, unterstützt werden. N-Acetylcystein ist uns in niedriger Dosierung (600mg/d) als Sekretolytikum und in höherer Dosierung (200mg/kg KG) als Antidot bei Paracetamolvergiftungen bekannt. Seine Pharmakokinetik ist gut dokumentiert und die Toxizität gering (37). Zum einen dient N-Acetylcystein (NAC) als Sulfhydryl-Gruppendonator und wirkt dadurch antioxidativ. Die bereitgestellten SH-Gruppen können eine Reihe von Noxen direkt chemisch binden oder durch deren Reduzierung entgiften. Zum anderen stellt das NAC den für die Synthese des Tripeptids Glutathion wichtigen Baustein Cystein zur Verfügung. Somit kann intrazelluläres Glutathion sowohl synthetisiert als auch regeneriert und der körpereigene Vorrat wieder aufgefüllt werden.

In verschiedenen Studien wird die antiinflammatorisch wirkende Eigenschaft dadurch belegt, dass NAC die Aktivierung humaner neutrophiler Granulozyten hemmen (38) und die akute Toxizität von humanen und animalen TNF α blockieren kann (39, 40). Das produzierte Glutathion inhibiert die neutrale Sphingomyelinase (41), ein Enzym, das nachteilige Effekte (z. B. Erhöhung von Stresshormonen oder Fieber) des TNF α vermittelt. Dieser direkt hemmende Einfluss des NAC auf TNF α konnte in einer klinischen Studie von Spapen et al. allerdings nicht bestätigt werden (42). Zusätzlich kann mit Hilfe des Cystein-Bausteins des NAC aus organischem Nitrat endogenes NO freigesetzt werden. Dieses NO aktiviert die Guanylatcyclase, die zur Bildung von cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) beiträgt. Die erhöhte

Konzentration von cGMP führt bei bovinen Endothelien zur Relaxation der glatten Muskulatur und damit zu einer Vasodilatation (43, 44). Außerdem inhibiert NO die Thrombozytenaggregation und die Produktion von Superoxidanionen (45). Diese Beobachtung konnte Clancy et al. ebenfalls anhand einer humanexperimentellen Studie nachweisen (46). Einen anderen Aspekt untersuchten Schmidt et al. Sie konnten tierexperimentell zeigen, dass NAC die Endotoxin-induzierte Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen vermindert. Die Permeabilität sollte damit gemildert und NAC somit eine geeignetes Therapeutikum in der Prävention von Endothelschäden im Rahmen einer Sepsis sein (47).

NAC hat sich in klinischen Studien als effektiv bei Patienten, die mit einer kurzzeitigen sauerstoffreichen Ventilation ($F_i O_2 = 1,0$) beatmet werden mussten (48), sowie in der Frühphase der Sepsis (49, 50), beim ARDS (*Adult respiratory distress syndrome*) (51) und beim akuten Leberversagen erwiesen (52). Dieser positive Effekt lässt sich durch die Verbesserung der Mikrozirkulation und der Gewebeoxygenierung erklären. Nach einer Bolusgabe von NAC konnten Spies et al. (50) einen Anstieg des systemischen Sauerstoffverbrauchs dokumentieren. Andere Studien zeigen außerdem einen Anstieg des systemischen Sauerstofftransports unter NAC (49, 53), der mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens, des Schlagvolumens und der linksventrikulären Schlagarbeit und einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes assoziiert ist (51, 52, 53, 54). Dagegen wurde in einer Studie von Peake et al. eine Reduzierung des Herzzeitvolumens und der linksventrikulären Schlagkraft bei Patienten mit septischen Schock trotz der Gabe von NAC beobachtet (55).

Die indirekte Wirkung des NAC auf das Hepatosplanchnikusgebiet konnte in einer klinischen Studie von Rank et al. (49) gezeigt werden: Bei Patienten mit frühem septischem Schock kam es zu einer signifikanten Verbesserung des hepatosplanchnischen Blutflusses. Der Anstieg des Blutflusses im Hepatosplanchnikusgebiet ist durch den Anstieg der Herzindizes zu erklären, der Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes durch die Bildung von NO durch das N-Acetylcystein. In tierexperimentellen Studien konnte ein Anstieg des mesenterialen Blutflusses bei Hunden mit endotoxischem Schock und die Verbesserung der myocardialer Kontraktilität in einem Ischämiemodell nach NAC-Gabe gezeigt werden (56).

Peake und Mitarbeiter zeigten, dass die Gabe von NAC im septischen Schock einen Abfall des Cardiac outputs und des mittleren arteriellen Drucks verursacht (55). Dies bekräftigten Molnár et al., die einen höheren Verbrauch von inotropen Medikamenten bei kritisch kranken Patienten, die mit NAC behandelt wurde, beobachteten (57). Und es häufen sich Studien, die die Gabe von

NAC bei kritisch kranken Patienten in Frage stellen, da es keinen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo-Gruppen bezüglich einer Verbesserung der systemischen Oxygenierung, Suppression der Organ-Dysfunktions-Parameter wie Zytokine und TNF α oder Mortalität gibt (58, 59, 60).

2.4 Der freie Energiedilutionsgradient als möglicher Prädiktor für eine adäquate Organperfusion

Um die Adäquanz einer Zirkulation zu quantifizieren, werden u.a. biochemische Gradienten zwischen arteriellen und dem venösen System beschrieben. In der Literatur wird hierfür der Gradient des CO_2 -Partialdruckes oder der Gradient der freigesetzten Energie nach Helmholtz/Gibbs angegeben. In Anlehnung an Rakitzis (61) nutzten wir die Möglichkeit, den freien Energiedilutionsgradienten ($-\Delta\Delta G$) zwischen zwei Körperkompartimenten zu berechnen und somit ein quantitatives Maß für die Schwere einer zirkulatorischen Insuffizienz zu präsentieren, da diese Methode im Gegensatz zu der CO_2 -Gradienten-Methode nicht durch den Haldane-Effekt verfälscht wird (62).

Die Berechnung basiert auf folgender Grundlage: Die Differenzen bezüglich der Konzentrationen der Hydrogenionen, des Bicarbonates und des Kohlendioxides zwischen arteriellem und gemischtvenösem Kompartiment ($-\Delta\Delta G(a-v)$) oder wie in unserer Studie zwischen arteriellem und hepatovenösem Kompartiment ($-\Delta\Delta G(a-h)$) spiegelt den Grad an Interaktion dieser Kompartimente im Rahmen des homöostatischen Systems wider.

Bei einer Zunahme von $-\Delta\Delta G$ besteht folglich ein hoher Unterschied zwischen den Energiedilutionsgradienten der Kompartimente. Das bedeutet, dass der Austausch freiwerdender Energie zwischen dem arteriellen und dem gemischtvenösen Kompartiment aufgrund einer zirkulatorischen Insuffizienz reduziert ist. Wenn $-\Delta\Delta G$ zwischen dem arteriellen und gemischtvenösen Kompartiment sich dem Wert Null nähert, spricht dies für einen kaum bestehenden Unterschied zwischen den Kompartimenten, das System ist in diesem Falle ausgeglichen und steht somit in einem Gleichgewicht (63). Rakitzis konnte aufgrund arterieller und venöser Blutentnahmen, die im Rahmen von kardiopulmonalen Reanimationen oder im schweren Herzversagen gewonnen wurde, $-\Delta\Delta G$ Werte um 150 cal/mol berechnen. Zusätzlich wertete Rakitzis drei Studien (64, 65, 66) retrospektiv aus, in denen der Energiedilutionsgradient bei Tieren und Menschen mit akutem Herzversagen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf das drei- bis zehnfache anstieg.

Die Bedeutung der Hydrogenionen zeigt sich auch in einer Studie von Lind (67), in der er den Anstieg des arteriovenösen pH-Gradienten als signifikanten Prädiktor für eine spätere Mortalität bei kritisch Kranken beurteilt.

2.5 Fragestellung und Ziel dieser Studie

Unsere Fragestellung lautete: Inwiefern wirkt sich die Gabe von N-Acetylcystein auf den hepato­splanchnischen Blutfluss und die systemische und hepato­splanchnische Sauerstoffbilanz während des normothermen kardiopulmonalen Bypasses aus?

Kann die Gefahr der Entwicklung einer hyperinflammatorischen Reaktion durch die Verwendung von NAC minimiert werden?

Aus diesen Gründen untersuchten wir den hepato­splanchnischen Blutfluss, das Angebot und den Verbrauch an Sauerstoff und die Höhe der Sauerstoffextraktion im systemischen und hepato­splanchnischem Kreislauf.

Die Bestimmung der Energiedilutionsgradienten, sowohl der arteriogemisch-venöse als auch der arteriohepato-venöse, sollte als Maß für die Suffizienz der Zirkulation verwendet werden.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde in Form einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an einem Einzelzentrum durchgeführt.

3.2 Patientengut

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin befürwortet und als Pilotstudie auf die genannte Fallzahl begrenzt.

Alle Patienten wurden ausführlich mit den Methoden und dem Ziel der Studie vertraut gemacht, über alle durchgeführten Maßnahmen aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme wurde eingeholt.

Zwischen Juni 2000 und März 2002 wurden in diese Studie insgesamt 21 Patienten eingeschlossen. Die elf Patienten der Placebo-Gruppe teilten sich in eine Frau und zehn Männer auf, die zehn Patienten der N-Acetylcystein-Gruppe in drei Frauen und sieben Männer.

3.2.1 Einschlusskriterien

Volljährige Patienten, die sich einer elektiven, herzchirurgischen Aorten- oder Mitralklappenoperation unterziehen, wurden in die Studie eingeschlossen.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Für unsere Studie haben wir folgende Ausschlusskriterien angewandt:

Jodallergie

bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Indocyaningrün (ICG)

Notfalleingriff

terminale Niereninsuffizienz

floride Endo-/ Myocarditis

chron. entzündliche Darmerkrankungen

Ösophagusvarizen

schwere Leberinsuffizienz (ab Child B)

moribunder Patient

Schwangerschaft

Stillen

3.2.3 Abbruchkriterien

Zudem wurden folgende Abbruchkriterien festgelegt:

akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes eines Patienten, die sich eindeutig auf eine der verwendeten Pharmaka zurückführen lässt

anaphylaktoide Reaktion

Wunsch des Patienten

3.3 Spezielle Vorbereitung und Narkoseführung

Bis auf Acetylsalicylsäure (ASS) oder andere gerinnungshemmende Medikamente, die bis zu fünf Tagen vor der geplanten Operation abgesetzt wurden, erhielten die Patienten ihre gewohnte Dauermedikation bis zum Operationstag. Die orale Prämedikation erfolgte mit 1-2mg Flunitrazepam zur Nacht vor der Operation und 0,07-0,1mg/kg KG Midazolam eine Stunde vor der Operation.

Vor der Narkoseeinleitung wurde ein periphervenöser Zugang über eine vorzugsweise linke Unterarmvene gelegt und 7-10ml/kg KG Vollelektrolytlösung infundiert. Die Herzaktionen wurden über zwei Ableitungen (II und V5) überwacht. In Lokalanästhesie mit Lidocain 1,0% wurde über die rechte A. femoralis ein arterieller Zugang und über die rechte V. femoralis eine Schleuse (Opticath, Abbott, North-Chicago, Illinois, USA) eingeführt. Anschließend wurde die Anästhesie mit Fentanyl (4-7µg/kg), Midazolam (0,05mg/kg), Etomidate (0,15-0,2mg/kg) und Pancuronium (0,1-0,15mg/kg) zur Muskelrelaxation eingeleitet. Die Narkose wurde mit Fentanyl (0,5-1,0mg/kg), Propofol (3-4mg/kg/h) und wiederholte Dosen von Pancuronium aufrechterhalten. Nach orotrachealer Intubation wurde der Patient druckkontrolliert und

normoventiliert bei einem arteriellem pCO₂ von 35-45mmHg beatmet. Die perioperative Antibiotikaphylaxe erfolgte durch die Gabe von 1,5g Cefuroxim, die zweimal wiederholt wurde.

Ein fiberoptischer Einschwemmvenenkatheter (OptiQue, Abbott, North Chicago, Illinois, USA) wurde durch die Schleuse über die V. femoralis und V. cava inferior in die rechte Lebervene eingeführt. Ein deutlicher Abfall der Sauerstoffsättigung unter den gemischtvenösen Wert machte deutlich, dass die rechte V. hepatica erreicht worden ist. Die korrekte Lage (mindestens 5cm in der Lebervene) wurde durch eine Röntgenaufnahme und die Blutgasanalyse (Sauerstoffsättigung<70%, Laktatwerte sind niedriger als die aus der Femoralvene) verifiziert und dokumentiert.

Ein zentraler vierlumiger Venenkatheter sowie ein Pulmonalarterienkatheter (Fiberoptik-Thermodilutionskatheter Opticath P7110, 7,5F, Abbott, North Chicago, Illinois, USA) wurden parallel über die rechte V. jugularis interna gelegt, so dass jeweils der zentrale Venendruck (ZVD), der Druck in einer Pulmonalarterie (PAP) und der Pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen werden konnte.

Zur Körpertemperaturmessung und Bilanzierung wurde den Patienten nach Einleitung der Narkose ein Blasenkatheter gelegt (siehe 3.7.2).

3.4 Randomisierung und Gabe von N-Acetylcystein bzw. Placebo

An der Studie nahmen n = 21 Patienten teil. Die Zuordnung der Patienten zur Placebo- bzw. N-Acetylcystein (NAC)-Gruppe zu elf bzw. zehn Teilnehmern erfolgte doppelblind randomisiert.

Die Gabe der Medikamente erfolgte nach der Narkoseeinleitung und noch vor Beginn des CPB.

3.4.1 Placebo

Die Patienten erhielten 0,9% NaCl-Infusionen, mit dem gleichen Volumen wie auch für die NAC-Gruppe berechnet, über ca. 4h verteilt.

3.4.2 N- Acetylcystein

Die Patienten erhielten eine NAC-Infusion über 4h in folgender Dosierung: initial 150mg/kg Körpergewicht (KG) über 30min. und anschließend 50mg/kg KG über die restlichen 3,5h.

3.5 Kardiopulmonaler Bypass

Der normotherme, nicht-pulsatile kardiopulmonale Bypass (CPB) wurde mit Hilfe einer Zentrifugalpumpe (Rotaflow, Jostra, Hirlingen, Deutschland) und eines Kapillarmembranoxygenators (Quadrox, Jostra, Hirlingen, Deutschland) gewährleistet. Die Pumpflussrate wurde möglichst konstant bei über 2,6l/min/m² und der mittlere arterielle Druck bei >60mmHg gehalten. Die Pumpe wurde mit einer kolloid-kristalloiden Lösung aus 500ml Vollelektrolytlösung und 500ml Hydroxyäthylstärke 10% sowie zusätzlich 8000IE Heparin, 50000IE/kg KG Aprotinin gefüllt. Die Verwendung von Aprotinin war zum Zeitpunkt der Studie noch klinischer Standard bei Patienten mit CPB. Nach Setzen der Aortenklemme wurde der Herzstillstand durch eine intermittierende anterograde Verabreichung einer körperwarmen hyperkaliämischen Kardioplegielösung nach Calafiore induziert (68). Die Myokardprotektion wurde nach folgendem Plegieschema aufrechterhalten: alle 15 Minuten zwei Minuten Plegie über die Aortenwurzel oder direkt über die Koronarostien.

Um den Hämatokrit während des CPB bei über 0,22 zu halten, wurde den Patienten Erythrozytenkonzentrate substituiert.

Zur Unterstützung der Herz- und Kreislauffunktion beim Abgang vom kardiopulmonalen Bypass wurde 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, wie z. B. kardiozirkulatorische oder pulmonale Instabilität oder Nachblutungen wurde die Sedierungszeit entsprechend verlängert.

3.6 Messprotokoll

Die Probeentnahmen bzw. Messungen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:

Messzeitpunkt 1 (T1): Präbypass, d.h. nach Narkoseeinleitung, und zwar jeweils 20min nach Beginn der ICG- Infusion. (Siehe 3.7.3)

Messzeitpunkt 2 (T2): Bypass, d.h. 20min nach Setzen der Aortenklemme, und zwar jeweils 20min nach Beginn der ICG- Infusion. (Siehe 3.7.3)

Messzeitpunkt 3 (T3): ICU + 2h, d.h. zwei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation, und zwar jeweils 20min nach Beginn der ICG- Infusion. (Siehe 3.7.3)

Messzeitpunkt 4 (T4): ICU + 7h, d.h. sieben Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation, und zwar jeweils 20min nach Beginn der ICG- Infusion. (Siehe 3.7.3)

3.7 Parameter

Allgemein wurden von den Patienten das Alter, das Gewicht, die Größe, der Körpermassenindex (body mass index=BMI) und die Körperoberfläche (body surface area=BSA) erfasst.

Zu den Messzeitpunkten *T1* bis *T4* wurden jeweils ermittelt:

Herzfrequenz (HF)

Blutdruck (BP; sys, dia, mid)

Zentraler Venendruck (ZVD)

Pulmonalarterieller Druck (PAP, sys, dia, mid)

Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (*Pulmonal Capillary Wedge Pressure*)

Körpertemperatur

Hämatokrit

Hämoglobinkonzentration

Arterielle, gemischtvenöse, lebervenöse und periphervenöse Blutgase und ph-Werte

Arterielle, gemischtvenöse, lebervenöse und periphervenöse Sauerstoffsättigungen

Arterielle und lebervenöse ICG- Konzentration

3.7.1 Hämodynamik

Die Herzfrequenz wurde über die EKG-Ableitung ermittelt und der Blutdruck wurde über einen Katheter in der A. femoralis gemessen.

Das Herzzeitvolumen wurde mittels der Thermodilutionsmethode nach Swan und Ganz (69) bestimmt: über das proximale Lumen des Pulmonalkatheter werden 10ml einer raumtemperierten isotonen Lösung in den rechten Herzvorhof injiziert und die Temperaturenniedrigung über den wenige Zentimeter vor der Katheterspitze lokalisierten Temperaturfühler gemessen. Das Herzzeitvolumen berechnet sich aus dem Ausmaß und dem zeitlichen Auftreten des Temperaturabfalls mittels folgender Gleichung nach Stewart-Hamilton(70):

$$HZV = k VI(TB-TI) / \sigma \int Tb(t) dt$$

k= Konstante; VI= Injektatvolumen; TB= Bluttemperatur vor Injektion; TI= Injektattemperatur;

$\sigma \int Tb(t) dt$ = Flächenintegral der durch den Kältebolus hervorgerufenen Temperaturänderung

Wir führten jeweils drei aufeinanderfolgende Messungen durch und errechneten daraus den Mittelwert.

Der Cardiac Index berechnet sich aus dem Herzzeitvolumen zur Körperoberfläche und hat die Einheit l/min/m².

3.7.2 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich über einen Blasenkateter (FA. Mallinckrodt, St. Louis, Missouri, USA) nach Standard der Klinik in Grad Celsius gemessen.

3.7.3 Arterielle und lebervenöse ICG- Konzentration

Das Indocyaningrün (ICG-Pulsion, PULSION Medical Systems, München, Deutschland) muss lichtgeschützt und gekühlt aufbewahrt werden. Erst kurz vor Gebrauch wurden 50mg ICG in 50ml Aqua dest. gelöst, was einer Konzentration von 1mg/ml entspricht. Es wurde dem Probanden über eine abgedunkelte Perfusorspritze und -leine (INJEKTOMAT®-Spritze, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) mittels einer dafür zugelassenen Spritzenpumpe über

den zentralen Venenkatheter (ZVK) infundiert. Zu Beginn wurde ein Bolus von 12ml gegeben und anschließend mit einer Infusionsrate von 60ml/h weitergeführt.

Nach 20min wurde simultan aus der Arterie und der Lebervene nach sorgfältiger Aspiration Blut zur ICG-Bestimmung abgenommen. Zu beiden Zeitpunkten wurde zusätzlich arterielles, lebervenes, gemischtvenöses und periphervenöses Blut zur Blutgasanalyse entnommen (s.o.). Bei den Serumröhrchen wurde darauf geachtet, dass diese lichtgeschützt aufbewahrt wurden, bis sie 10min lang bei 3500-4000U/min (Sigma® 2-15, Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode, Deutschland) zentrifugiert werden konnten. Anschließend wurde 2ml Serum in Eppendorfküvetten pipettiert und bei -80°C tiefgefroren. Die Bestimmung der Extinktion erfolgte alsbald wie möglich mit Hilfe eines Spectrophotometers (Shimadzu UV 2101 PC, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Die erste Messung bei 804nm, die zweite Messung bei 900nm. Von den Messungen bei 900nm wurden drei hintereinander folgende Messungen gemacht, um anschließend den Mittelwert bestimmen zu können. Dieser Wert umfasst in etwa die Trübung der Blutbestandteile in unseren Proben. Um die Trübung letztendlich eliminieren zu können, wurden beide Werte, in folgende Rechnung eingebracht (71):

$$-\log E 800 = 0,9101 * (-\log E 900) - 0.033$$

Die ICG-Konzentration wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$c = E 800 * 4,15 \mu\text{g/ml}$$

Der Wert 4,15 ist ein Standardkonversionsfaktor. Zu Beginn der Studie wurde mit ICG und Blut einiger Probanden Verdünnungsreihen hergestellt. Aus den gemessenen Extinktionswerten dieser Reihen konnte eine Referenzkurve dargestellt und der Faktor mathematisch ermittelt werden.

3.7.4 Hepatosplanchnischer Blutfluss

Der hepato-splanchnische Blutfluss wurde mittels der Konstant-Infusionstechnik von ICG anhand des Fickschen Prinzips, das schon 1945 von Bradley et al. (72) beschrieben wurde, gemessen. Er lässt sich aus den arteriellen und hepato-venösen ICG-Konzentrationen errechnen (73). Man geht davon aus, dass sich der hepato-splanchnische und splanchnische Blutfluss entsprechen.

$$HBF = \text{Infusionsrate (l/min)} * Ci / (Ca - Chv) * (1 - Hkt)$$

$$Ci = \text{ICG-Konzentration der Infusion [mg/l]}$$

Ca_0 = die arterielle ICG-Konzentrationen [mg/l]

Ch_v = hepatovenöse ICG-Konzentrationen [mg/l]

3.7.5 Blutgasanalyse und Bestimmung des Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration

Die Blutproben zur Blutgasanalyse, sowie zur Bestimmung des Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentrationen wurden in eigens dafür vorgesehene heparinisierte Spritzen zu den oben genannten Messzeitpunkten zeitgleich und streng anaerob entnommen und mit dem ABL 700 system Radiometer (Kopenhagen, Dänemark) sogleich analysiert (74). Die arteriellen Blutproben wurden über den Katheter in der A. femoralis abgenommen und während des CPB über den Schenkel nach Oxygenierung des Blutes durch die Maschine. Die gemischtvenöse Blutentnahme erfolgte über den Pulmonalarterienkatheter und während des CPB vor der Oxygenierung des Blutes. Sowohl die hepatovenösen als auch die femoralvenösen Blutproben konnten zu allen oben genannten Messzeitpunkten über die jeweiligen Katheter entnommen werden.

3.7.6 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung ist der Anteil des mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins bezogen auf die gesamte bindungsfähige Hämoglobinkonzentration. Über den Pulmonalarterienkatheter konnte ohne weiteres gemischtvenöses Blut entnommen und mit Hilfe des o.g. Blutgasanalysegerätes die Sauerstoffsättigung analysiert werden. Der Normwert liegt bei etwa 68-75% (69).

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung gilt als ein Indikator für eine adäquate systemische Sauerstoffversorgung (75). Eine reduzierte gemischtvenöse Sauerstoffsättigung kennzeichnet ein Missverhältnis von Sauerstoffnachfrage und -angebot im systemischen Kreislauf. Sie ist aber kein sehr sensibler Indikator, denn inzwischen ist bekannt, dass im Rahmen einer hypodynamen Sepsis die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung im Normbereich liegen kann und das trotz einer Störung der Gewebeoxygenierung infolge einer verminderten Sauerstoffaufnahme (70). Die Sauerstoffsättigung des gemischtvenösen Blutes repräsentiert die Sauerstoffsättigung des Blutes aus allen Organen. Aussagen über den Sauerstofftransport in den einzelnen Regionalkreisläufen könnten allein aus der Information der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung nicht abgeleitet

werden. Ischämische Prozesse im hepatoportalen Stromgebiet während des CPB haben nur begrenzten Einfluss auf den Wert der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung. Ein Abfall der hepatoportalen Sauerstoffsättigung wird sich nicht unmittelbar in einem Abfall der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung zeigen.

3.7.7 Systemischer Sauerstoffgehalt, -angebot und -verbrauch

Um das systemische Sauerstoffangebot berechnen zu können, braucht man den systemischen Sauerstoffgehalt (cO_2).

Bei der Berechnung des Sauerstoffgehaltes muss man jedoch beachten, dass ein Teil des Sauerstoffs nicht nur an Hämoglobin (Hb, g/l) gebunden, sondern auch physikalisch gelöst und außerdem vom Partialdruck (pO_2) abhängig vorliegt (0,003ml O_2 /100ml Blut bei 37°C).

Maximal kann 1mol Hb mit dem Molekulargewicht von 64500 Dalton (Dalton= $g \cdot mol^{-1}$) an seinen 4mol Häm-Eisen 4mol O_2 binden. Daher bindet 1g Hb in etwa 1,39ml O_2 ($4 / 64500 = 0,062mmol O_2$ bei einem Molvolumen idealer Gase von 22,4l/mol). Da jedoch unter physiologischen Bedingungen Hämoglobin immer geringfügig als CO-Hämoglobin oder Methämoglobin vorliegt und diese Formen kein Sauerstoff binden können, ergibt sich der physiologische Wert von 1,34 ml pro g Hämoglobin. Diese sogenannte Hüfner-Zahl drückt das Verhältnis von 1,34 ml O_2 auf 1g Hämoglobin aus. Man verwendet sie für klinische Zwecke. Multipliziert man die Hämoglobinkonzentration mit der Hüfner-Zahl und der Sauerstoffsättigung (SO_2) erhält man den chemisch gebundenen Sauerstoffgehalt.

Aus der Summe des chem. gebundenen und physikalisch gelösten Sauerstoff berechnet sich der vollständige Sauerstoffgehalt (76):

$$cO_2[ml/dl] = Hb[g/l] * 1,34[ml/g] * SaO_2 + 0,0031[ml/mmHG] * pO_2[mmHG]$$

Der Sauerstoff, der dem Organismus zur Gewebeoxygenierung zu Verfügung steht, hängt neben dem Sauerstoffgehalt auch vom Herzzeitvolumen ab. Das systemische Sauerstoffangebot (*systemic oxygen delivery*, DO_2 sys) wurde nun folgendermaßen berechnet: Der Herzzeitvolumenindex (Cardiac Index, CI) multipliziert mit dem arteriellen Sauerstoffgehalt (caO_2):

$$DO_2[ml/min/m^2] = CI[dl/min/m^2] * caO_2[ml/dl]$$

Mit Hilfe des Fickschen Prinzips lässt sich der Herzzeitvolumenindex (CI) aus der Messung von O₂-Aufnahme dividiert durch die Differenz aus arteriellem (caO₂) und gemischtvenösem Sauerstoffgehalt (cvO₂) berechnen:

$$CI = VO_2 / (caO_2 - cvO_2)$$

Um den Sauerstoffverbrauch (VO₂) zu berechnen, löst man die Formel nach VO₂ auf, d.h. Herzzeitvolumen multipliziert mit der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz ergibt den Sauerstoffverbrauch:

$$VO_2 [ml/min/m^2] = CI * (caO_2 - cvO_2)$$

3.7.8 Hepatovenöse Sauerstoffsättigung

Mittels eines Katheters in einer Lebervene kann die Sauerstoffsättigung des hepatovenösen Blutes mit Hilfe eines Blutgasanalysegerätes gemessen werden. Anhand des Sättigungswertes lässt sich der prozentuale Anteil des mit Sauerstoff gesättigten Blutes bezogen auf die gesamte bindungsfähige Hämoglobinkonzentration im Lebervenenblut darstellen. Sie reflektiert das Verhältnis von Sauerstoffangebot und -verbrauch im Hepatosplanchnikusgebiet. Da das venöse Blut aus der Milz, des Magens und des oberen Darm in der Pfortader zusammenfließt, um dann durch die Leber in die Lebervenen zu fließen, spiegelt die hepatovenöse Sauerstoffsättigung nur die Sauerstoffbilanz all dieser Organe wider. Eine Differenzierung bezüglich der Sauerstoffbilanz einzelner Organe ist nicht möglich, sie kann nur für das gesamte hepatosplanchnische Stromgebiet beurteilt werden. Eine Abnahme der Sauerstoffsättigung deutet auf eine Verschlechterung der Sauerstoffbilanz hin. Ein Anstieg des Sättigungswertes dagegen kann bedeuten, dass es entweder zu einer Verbesserung des Sauerstoffangebots oder aber zu einer Reduktion des Sauerstoffverbrauchs im Hepatosplanchnikusgebiet gekommen ist.

3.7.9 Splanchnisches Sauerstoffangebot und -verbrauch

Analog zu dem systemischen Sauerstoffangebot berechnet man den Hepatosplanchnischen Sauerstoffangebot, nur das man den CI durch den hepatosplanchnischen Blutfluss (HBF) ersetzt:

$$Spl. DO_2 = HBF * caO_2$$

Das Gleiche gilt für den Sauerstoffverbrauch im Hepatosplanchnikusgebiet, hier wird jedoch zusätzlich die gemischtvenöse Sauerstoffkonzentration durch die Lebervenöse ersetzt:

$$\text{Spl. } VO_2 = HBF * (caO_2 - chO_2)$$

3.7.10 Systemische Sauerstoffextraktion

Die systemische Sauerstoffextraktion ($EO_2 \text{ sys}$) ist der Anteil an Sauerstoff, der von den Organen aus dem arteriellem Blut ausgeschöpft wird. Sie berechnet sich aus dem Verhältnis der arteriellen und gemischtvenösen Sauerstoffsättigung zueinander:

$$EO_2 \text{ sys}[\%] = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$$

SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung

SvO_2 = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Dadurch lassen sich Unterschiede an Sauerstoffangebot und -verbrauch relativieren und es kann die Fähigkeit der Sauerstoffausschöpfung durch die Organe in einer bestimmten Situation, z.B. intra- oder postoperativ, bewertet werden.

3.7.11 Splanchnische Sauerstoffextraktion

Analog zur systemischen wird die splanchnische Sauerstoffextraktion berechnet.

Die splanchnische Sauerstoffextraktion ($EO_2 \text{ spla}$) ist die Ausschöpfung von Sauerstoff aus dem arteriellen Blut durch die Leber und der anderen Organe im Splanchnikusgebiet, was bleibt zeigt sich an der Sauerstoffsättigung des hepatovenösen Blutes. Somit kann die splanchnische Sauerstoffextraktion über die arterielle und hepatovenöse Sauerstoffsättigung ausgerechnet und in Prozent angegeben werden:

$$EO_2 \text{ spla}[\%] = (SaO_2 - ShO_2) / SaO_2$$

SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung

ShO_2 = hepatovenöse Sauerstoffsättigung

3.7.12 Arteriogemischtvenöser und arteriohepatovenöser Energiedilutionsgradient

Rakitzis beschreibt auf der thermodynamischen Grundlage der freien Enthalpie (Gibbs Energie = ΔG) die Möglichkeit, den freien Energiedilutionsgradienten $-\Delta\Delta G$ zwischen zwei Kompartimenten mittels folgender Gleichung zu berechnen (61):

$$-\Delta\Delta G (I-II): RT \ln H_+ (II) * CO_2 (I) / H_+(I) * CO_2 (II)$$

*R: Allgemeine Gaskonstante (1,99 cal/mol*K); T: absolute Temperatur in Kelvin*

H₊ in nM und CO₂ in kPa, I und II: verschiedene Kompartimente

Der freie Energiedilutionsgradient hat die Einheit cal/mol und lässt sich zwischen arteriellem und gemischtvenösen Kompartiment ($-\Delta\Delta G(a-v)$) oder wie in unserer Studie auch im Vergleich zum hepatovenösen Kompartiment ($-\Delta\Delta G(a-h)$) berechnen.

Die Berechnungsmethode beruht auf der Grundlage, dass in einem System chemische Reaktionen ablaufen, die sowohl in die eine als auch in die andere Richtung ablaufen können und in einem Gleichgewicht zu einander stehen. Innerhalb einer Reaktion entsteht freie Energie:

$$\Delta G = \Delta G + RT \ln (B/A)$$

*ΔG ist definiert als $-RT \ln Keq$; Keq: Gleichgewichtskonstante; A und B: Reaktanzen; R: allgemeine Gaskonstante (1,99 cal/mol*K); T: absolute Temperatur in Kelvin*

Der menschliche Organismus wird als ein multikompartimentales homöostatisches System betrachtet. Es gilt, den Unterschied der freien Energie ($\Delta\Delta G$) zwischen zwei Kompartimenten zu berechnen. Wir fassen die Formel (2) zweier Kompartimente zusammen und erhalten folgende Gleichung (3). Dieser Gradient an Energie zwischen zwei Kompartimenten spiegelt das Ausmaß eines Ungleichgewichtes wider.

$$\Delta\Delta G (II-I) = RT \ln (AI*BII)/(AII*BI)$$

AI und BI: Reaktanzen des Kompartimentes I

AII und BII: Reaktanzen des Kompartimentes II

Um mögliche Verwirrungen bezüglich eines Abfalls oder eines Anstieges von $\Delta\Delta G$ zu vermeiden, schreibt Rakitzis es mit einem negativen Vorzeichen, d.h. $-\Delta\Delta G$ (1).

Es liegt nahe, den Blutkreislauf in ein arterielles, gemischtvenöses und hepatovenöses Kompartiment einzuteilen. In einigen Studien wurde beobachtet, dass eine zirkulatorische Insuffizienz von einem Anstieg der Hydrogenionenkonzentration und des Kohlendioxiddruckes begleitet wird (77, 78, 79). Folglich könnte ein hoher Differenzwert des Energiedilutionsgradienten ein quantitativer Indikator für eine zirkulatorische Insuffizienz zwischen zwei Kompartimenten sein (80).

3.8 Statistische Auswertung

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 berechnete Signifikanzen, durchgeführt vom Institut der Medizinischen Biometrie der Charité Berlin CCM, 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 12.0 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.

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

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 verlängernden Linien die obere und untere Streuung. Der Messzeitpunkt 1 ist in nicht ausgefüllten, der Messzeitpunkt 2 in diagonal gestreiften, der Messzeitpunkt 3 in senkrecht gestreiften und der Messzeitpunkt 4 in karierten Boxplots dargestellt.

4. Ergebnisse

Die Gabe von N-Acetylcystein (NAC) wurde von unseren Patienten gut toleriert, es traten keine Nebenwirkungen auf. Kein Patient benötigte eine positiv inotrope Medikation von Dopamin über $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ während seines Aufenthaltes auf der Intensivstation.

4.1 Patienten

In den Tabellen 1 und 2 sind die demographischen und allgemein operativen Daten der elf Patienten der Placebo-Gruppe und der zehn Patienten der NAC-Gruppe aufgeführt.

Bei diesen Daten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Alters, des Körpermassenindex, der Körperoberfläche, der kardiopulmonalen Bypass- und der Aortenabklemmzeit. Dennoch kam es zufällig zu einem Unterschied in der Geschlechterverteilung. Während in der Placebogruppe von elf Patienten nur eine Frau an der Studie teilnahm, überwog der Anteil an Frauen in der NAC-Gruppe, hier waren es sieben Frauen und drei Männer.

Tabelle 1

Gruppe 0 = Placebo:

Nr.	Alter	Geschlecht	Operation	BMI	BSA	BZ	
1	63	m	AKE	25,6	1,90	86	58
2	61	m	AKE	32,7	2,15	77	59
3	68	m	AKE	27,4	2,02	150	93
4	74	m	AKE+CABG	22,3	1,84	112	83
5	72	m	AKE	25,8	1,96	129	89
6	74	f	AKE	20,6	1,57	122	106
7	66	m	ReAKE	30,9	2,18	191	134
8	69	m	AKE	25,8	1,96	113	86
9	62	m	AKE	29,8	1,93	120	65
10	63	m	AKE+CABG	30,7	2,06	105	80
11	65	m	AKE	22,0	1,84	83	62
Median	66 (63-72)			25,8 (22,3-30,7)	1,96 (1,84-2,06)	113 (86-129)	83 (62-93)

Tabelle 2

Gruppe 1 = N-Acetylcystein:

Nr.	Alter	Sex	Operation	BMI	BSA	BZ	AAZ
1	52	f	AKE	38,1	1,95	64	50
2	75	f	AKE+CABG	22,8	1,62	139	82
3	36	m	AKE+MKR	21,7	1,90	125	95
4	75	f	AKE	31,9	2,00	71	57
5	68	m	AKE	28,7	1,95	62	58
6	67	f	AKE+CABG	34,3	1,90	85	65
7	81	f	AKE+CABG	23,7	1,63	120	83
8	38	f	AKE	24,8	1,71	92	71
9	58	m	AKE	27,1	1,98	135	99
10	74	f	AKE+MKR+CABG	24,1	1,80	139	118
Median	67,5 (49-75)			25,95 (23,5-32,5)	1,90 (1,69-1,96)	106 (69-136)	76,5 (58-96)

4.2 Hämodynamische und systemische Parameter

In der Tabelle 3 sind die hämodynamischen und systemischen Parameter der jeweiligen Gruppen zu den vier verschiedenen Messzeitpunkten als Median (25.-75. Perzentile) angegeben. Der Herzindex (CI) bezieht sich auf einen Quadratmeter Körperoberfläche.

Tabelle 3

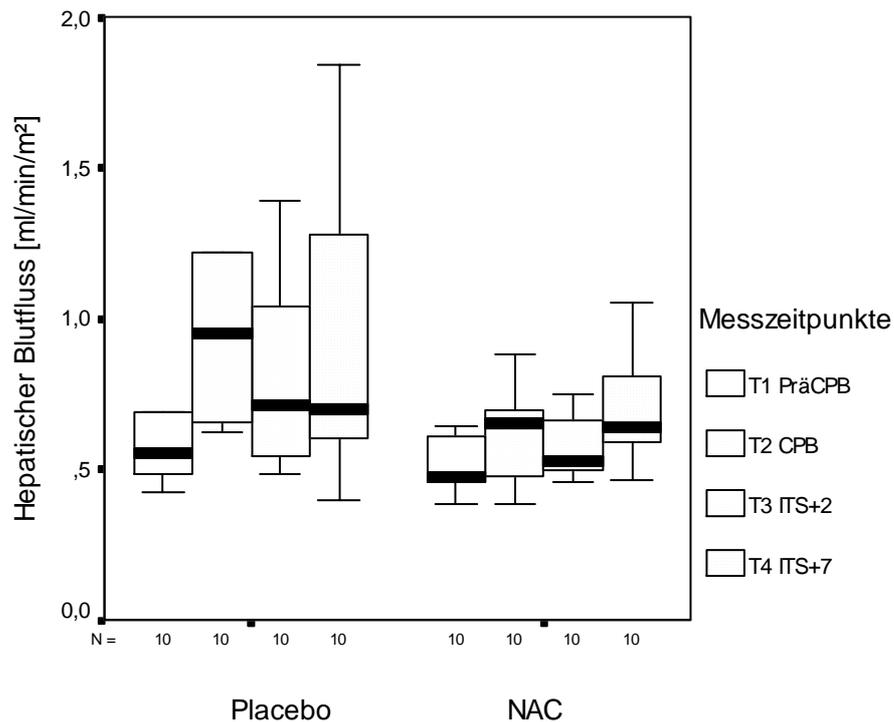
		T1= PräCPB	T2= CPB	T3= ITS+2	T4= ITS+7
CI	Placebo	2,2 (1,7-2,8)	2,9 (2,6-3,0)	2,9 (2,0-3,3)	2,7 (1,9-3,1)
	NAC	1,9 (1,5-2,1)	2,6 (2,5-2,6)	2,2 (1,8-3,0)	2,6 (2,1-3,1)
HF	Placebo	63 (57-70)		78 (71-82)	75 (69-83)
	NAC	61 (55-67)		77 (66-100)	90 (72-101)
T	Placebo	36,1 (36,0-36,4)	36,3 (36,0-36,9)	36,6 (36,4-37,3)	37,1 (36,6-37,9)
	NAC	36,7 (35,9-36,8)	36,2 (35,7-36,7)	36,8 (36,4-37,1)	37,6 (37,3-37,8)
MAP	Placebo	84 (61-100)	57 (53-70)	68 (61-80)	70 (67-85)
	NAC	68 (56-81)	62 (38-68)	77 (69-82)	68 (67-85)
ZVD	Placebo	8 (5-8)		8 (5-12)	9 (7-13)
	NAC	11 (5-12)		11 (8-13)	11 (8-15)
PAP	Placebo	18 (16-20)		16 (11-25)	20 (15-23)
	NAC	21 (16-24)		25 (21-26)	24 (20-29)
PCWP	Placebo	11 (10-13)		11 (7-14)	11 (7-13)
	NAC	13 (11-14)		12 (9-14)	11 (9-15)
HK	Placebo	0,42 (0,38-0,43)	0,27 (0,24-0,31)	0,35 (0,31-0,37)	0,31 (0,28-0,39)
	NAC	0,38 (0,35-0,40)	0,27 (0,25-0,28)	0,31 (0,27-0,34)	0,34 (0,30-0,37)
HB	Placebo	11,8 (11,7-12,6)	9,4 (8,5-10,0)	10,0 (8,0-12,3)	9,6 (9,1-10,9)
	NAC	12,0 (11,1-13,0)	8,7 (7,8-9,2)	9,4 (8,6-10,2)	10,1 (9,0-10,7)

4.3 Hepatosplanchnischer Blutfluss

In Abbildung 1 ist der hepato-splanchnische Blutfluss dargestellt. Die Y-Achse zeigt den HBF in l/min/m², die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe.

Aufgrund eines fehlenden HBF-Wertes konnten nur 10 anstatt 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Abbildung 1



Der hepato-splanchnische ist vergleichbar mit dem splanchnischen Blutfluss.

Der Ausgangswert des hepato-splanchnischen Blutflusses bei den Patienten der Placebo-Gruppe betrug 0,60 (0,49-0,69)l/min/m². Während des Bypasses kam es zu einem Anstieg auf 0,9 (0,63-1,22)l/min/m². Bei Messungen 2h bzw. 7h nach Aufnahme auf die ITS sank der Leberblutfluss wieder auf Werte von 0,72 (0,54-1,04) bzw. 0,70 (0,57-1,42)l/min/m². Diese Werte lagen über den Ausgangswerten.

Bei den Patienten der NAC-Gruppe zeigte sich eine ähnliche Tendenz. Der Ausgangswert von 0,47 (0,44-0,62)l/min/m² lag unter dem Wert der Patienten der Placebo-Gruppe, es bestand aber kein signifikanter Unterschied (U-Test, p=0,072). Unter dem Bypass kam es zu einem Anstieg auf 0,65 (0,46-0,74)l/min/m². Zu T3 und T4 kam es zu einem Blutfluss von 0,53 (0,50-0,69) und

0,64 (0,56-0,87)l/min/m², sie lagen leicht unter dem Bypasswert, aber wie bei den Patienten der Placebo-Gruppe auch über dem Ausgangswert.

In der Brunner-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf der jeweiligen Gruppe (Placebo-Gruppe: p=0,02446; NAC-Gruppe: p=0,04339). Vergleicht man mit Hilfe des Wilcoxon-Testes medizinisch relevante Zeitpunkte wie z.B. T1 zu T3 oder T1 zu T4, gab es einen signifikanten Anstieg des HBF bei den Patienten der Placebo-Gruppe zwischen den Messzeitpunkten T1 und T3 (p=0,026) sowie bei den Patienten der NAC-Gruppe zwischen T1 und T4 (p=0,009).

Nach Brunner besteht ebenfalls ein signifikanter Unterschied (p=0,01962) zwischen den Gruppen, der aber nach Auswertung mittels U-Test und alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm nicht verifiziert werden konnte.

4.4 HBF/CI-Index

Um das Verhältnis des hepato-splanchnischen Blutflusses am gesamten Blutfluss des Organismus darzustellen, berechneten wir den HBF/CI- Index. Die in Tabelle 4 gezeigten Werte, die sich in beiden Gruppen zwischen minimal 0,25 und maximal 0,34 bewegten, zeigten, dass ein Anstieg des Blutflusses im hepato-splanchnischen Gebiet mit einer Zunahme des kardialen Indizes (CI) assoziiert war.

Tabelle 4

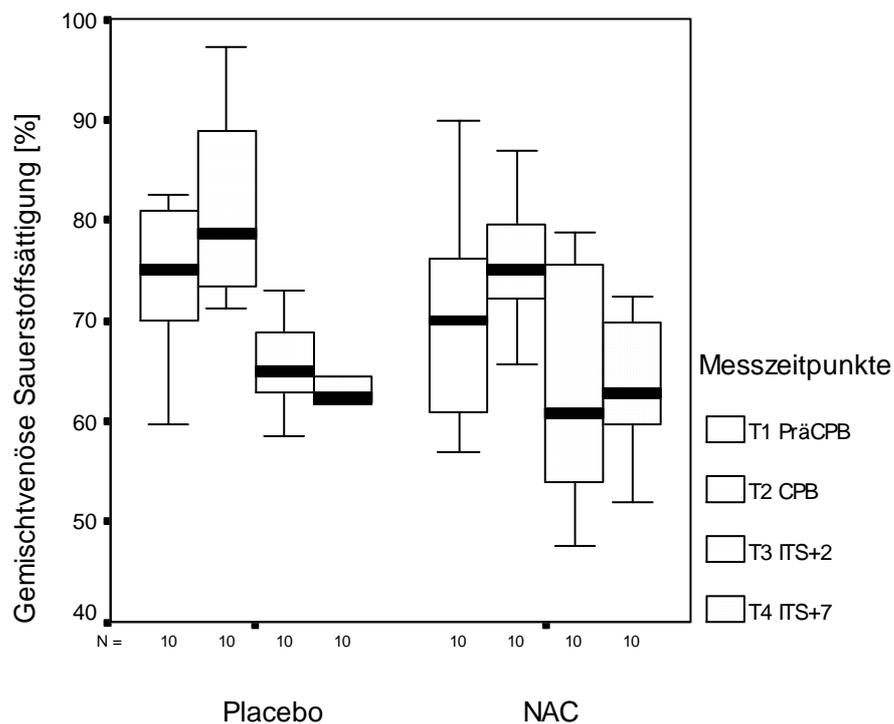
	Nach Narkoseeinleitung		20 Minuten nach Setzen der Aortenklemme		2 Stunden nach ITS-Aufnahme		7 Stunden nach ITS-Aufnahme	
	Plac	NAC	Plac	NAC	Plac	NAC	Plac	NAC
Median	0,27	0,27	0,34	0,25	0,31	0,25	0,27	0,26
25. Percentile	0,21	0,21	0,21	0,18	0,21	0,23	0,19	0,21
75. Percentile	0,48	0,33	0,55	0,29	0,54	0,30	0,61	0,30

4.5 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

In Abbildung 2 ist die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung dargestellt. Die Y-Achse ist in Prozent eingeteilt, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe.

Aufgrund eines fehlenden Wertes der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung konnten nur 10 anstatt 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Abbildung 2



Der Ausgangswert der Patienten der Placebo-Gruppe betrug 75 (68-81)%, der der Patienten der NAC-Gruppe betrug 70 (60-77)%. In beiden Gruppen kam es während des Bypasses zu einem leichten Anstieg der Sauerstoffsättigung im gemischtvenösen Blut, der Wert der Placebo-Patienten stieg auf 77 (71-89)% an, der Wert der NAC-Patienten auf 75 (71-81)%. Zu den Messzeitpunkten T3 und T4 kam es bei den Patienten der Placebo-Gruppe zu einem Abfall auf 65 (63-69)% und 63 (62-69)%. Diese differenzierten nicht wesentlich zu den T3 und T4- Werten der NAC-Patienten: T3: 61 (54-76)%, T4: 63 (59-70)%. In beiden Gruppen lag die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung zu den Messzeitpunkten nach dem Bypass unter den Ausgangswerten.

Unterschiede im zeitlichen Verlauf (Brunner-Analyse: Placebo-Gruppe $p=0,00000$ und NAC-Gruppe $p=0,00002$) bestätigten sich mit Hilfe des Wilcoxon-Testes für die Placebo-Patienten beim Vergleich der Messzeitpunkte T1 und T3 mit einem p-Wert von 0,012, sowie der

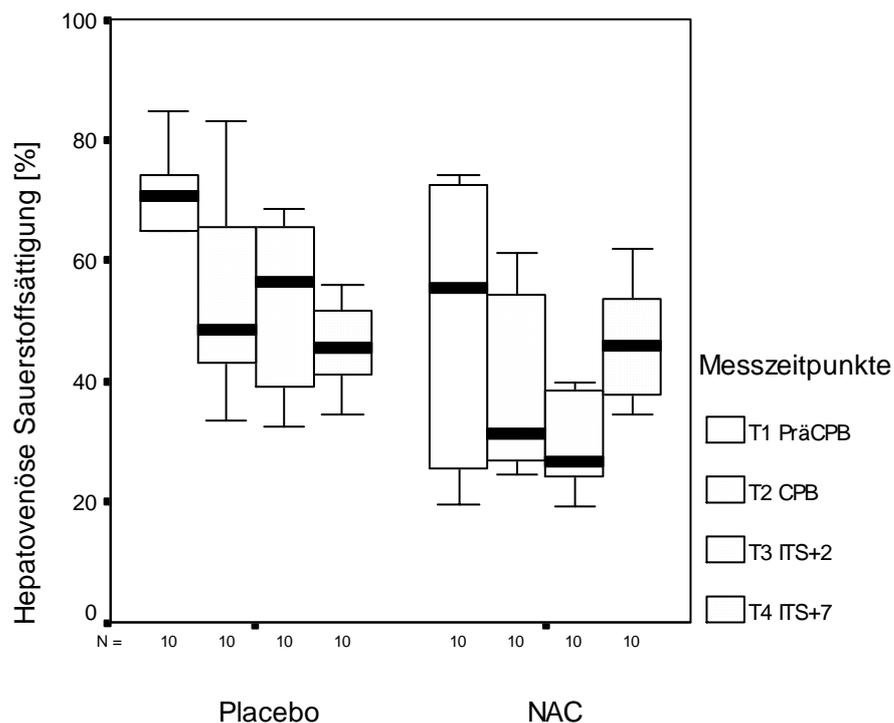
Messzeitpunkte T1 und T4 mit einem p-Wert von 0,005. Der Vergleich dieser Messzeitpunkte in der Patientengruppe, die NAC erhielten, zeigte ebenfalls einen signifikanten p-Wert ($p=0,037$).

Einen signifikanten Gruppenunterschied gab es nicht (Brunner-Analyse; $p=0,45329$).

4.6 Hepatovenöse Sauerstoffsättigung

In Abbildung 3 ist die Hepatovenöse Sauerstoffsättigung dargestellt. Die Y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der hepatovenösen Sauerstoffsättigung, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe. Aufgrund eines fehlenden Wertes der hepatovenösen Sauerstoffsättigung konnten nur 10 anstatt 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Abbildung 3



Die hepatovenöse Sauerstoffsättigung der Patienten der Placebo-Gruppe lag vor dem Bypass bei 71 (65-76)%, sank jedoch während des Bypasses auf 48 (43-66)%. Sie konnte sich wiederum 2h bzw. 7h nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation auf 57 (39-66)% bzw. 45 (39-53)% erholen, lag aber postoperativ unter den Ausgangswerten.

Die Patienten der NAC-Gruppe starteten mit einer etwas geringeren Sauerstoffsättigung des hepatovenösen Blutes: 55 (25-72)%, sie sank während des Bypasses auf 31 (26-55)% und auch

noch 2h nach ITS-Aufnahme weiter auf 27 (24-39)%. Nach 7h konnte sie sich jedoch auf Werte von 46 (37-54)% steigern und zeigte somit in etwa die gleiche Sauerstoffsättigung wie die Patienten der Placebo-Gruppe zum gleichen Messzeitpunkt. Die Abschlusswerte der beiden Gruppen lagen zu diesem Messzeitpunkt wieder leicht unter den Ausgangswerten.

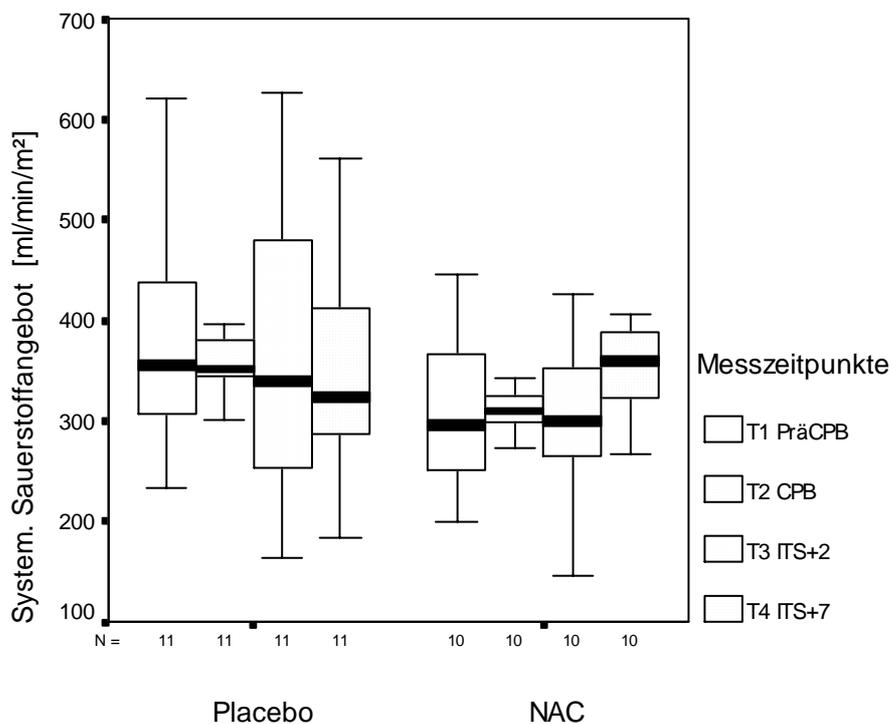
In beiden Gruppen bestanden signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf (Gruppe 0: $p=0,00415$; Gruppe 1: $p=0,02388$), der aber nur für die Placebo-Gruppe zu für uns relevanten Messzeitpunkten mittels Wilcoxon-Test verdeutlicht werden konnte: T1/T3: $p=0,004$ und T1/T4: $p=0,008$.

Der Gruppenunterschied (Brunner-Analyse: $p=0,01548$) zeigte sich nach alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm im Messzeitpunkt T3. D.h., dass die Werte der hepatovenösen Sauerstoffsättigung der Patienten der NAC-Gruppe signifikant ($p=0,006$) unter denen der Patienten der Placebo-Gruppe 2h nach ITS Aufnahme lagen.

4.7 Systemisches Sauerstoffangebot

In Abbildung 4 ist das Splanchnische Sauerstoffangebot dargestellt. Die Y-Achse zeigt das systemische Sauerstoffangebot in $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe.

Abbildung 4



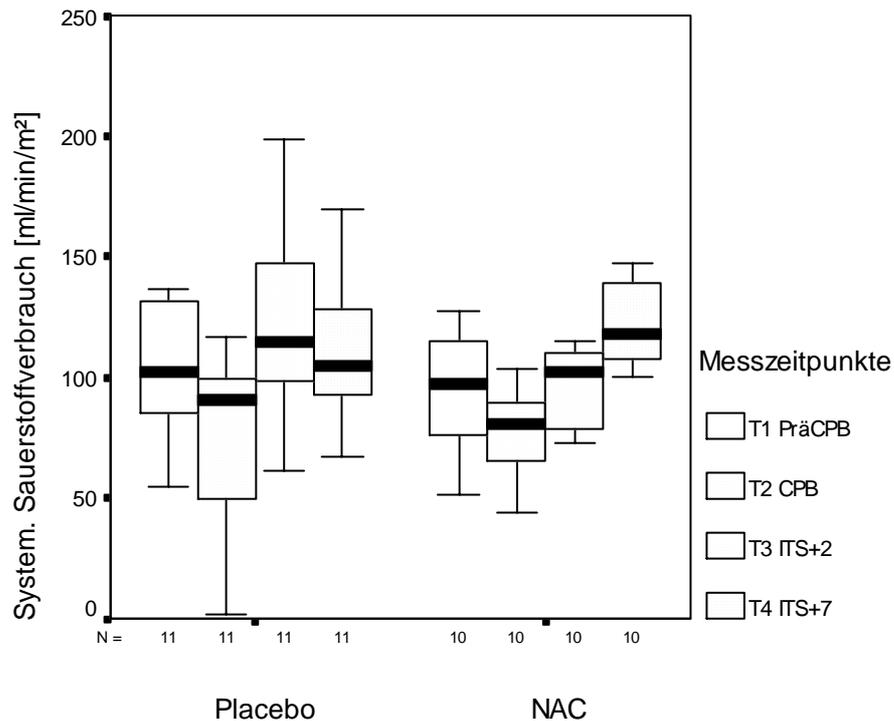
In dieser Abbildung wird deutlich, dass es in beiden Gruppen zu einem gleichbleibenden Angebot an Sauerstoff im systemischen Kreislauf zu allen vier Messzeitpunkten gab. Der Ausgangswert der Patienten, die das Placebo bekamen, lag bei einem Sauerstoffangebot von 355 (291-450)ml/min/m². Während des kardiopulmonalem Bypasses blieb das Angebot in etwa gleich: 352 (344-382)ml/min/m², und auch nach 2h und 7h nach Aufnahme auf die Intensivstation veränderte das Angebot an Sauerstoff im systemischen Kreislauf bei 338 (229-481)ml/min/m² und 322 (283-422)ml/min/m² kaum. Der Ausgangswert der Patienten, die NAC erhielten, lag bei einem Sauerstoffangebot von 294 (248-367)ml/min/m² und stieg während des CPB unwesentlich auf 310 (292-325)ml/min/m² an. Zum dritten Messzeitpunkt zeigte das Sauerstoffangebot einen Wert von 300 (249-355)ml/min/m². Zum vierten Messzeitpunkt kam es zu einem leichten Anstieg des Sauerstoffangebots, 359 (308-392)ml/min/m², über den Ausgangswert, der aber keine Signifikanz gegenüber den Ausgangswerten zeigte.

Mittels der Brunner-Analyse bestätigte sich, dass es weder einen Gruppenunterschied ($p=0,14866$) noch einen Unterschied im zeitlichen Verlauf innerhalb der jeweiligen Gruppe gegeben hat (Placebo-Gruppe: $p=0,29070$; NAC-Gruppe: $p=0,10798$).

4.8 Systemischer Sauerstoffverbrauch

In Abbildung 5 ist der systemische Sauerstoffverbrauch dargestellt. Die Y-Achse zeigt den systemischen Sauerstoffverbrauch in ml/min/m², die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe.

Abbildung 5



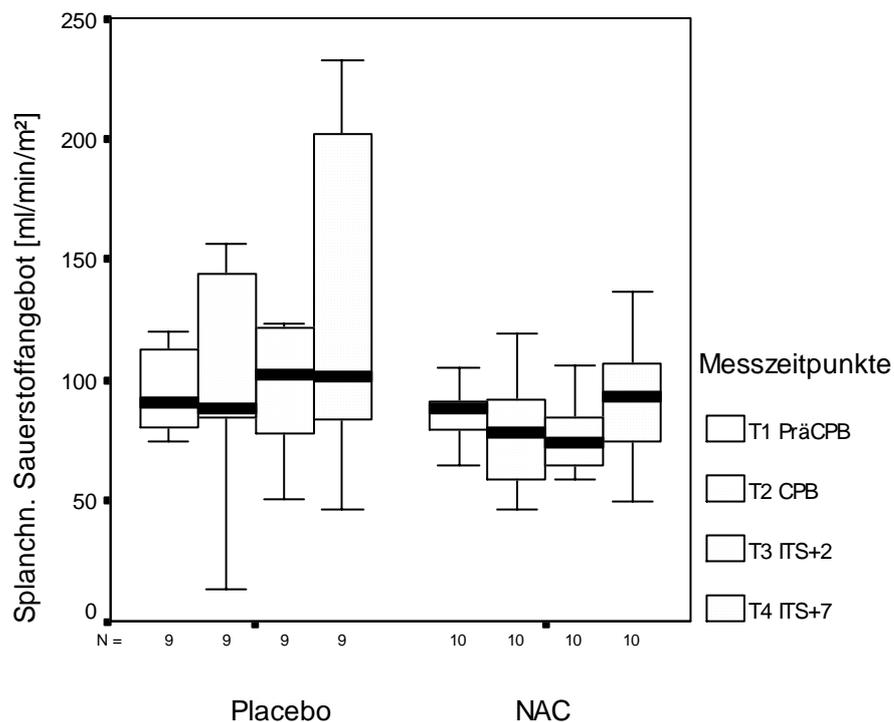
Zu Beginn war der Sauerstoffverbrauch in beiden Gruppen in etwa gleich hoch (Placebo-Gruppe: 102 (76-134)ml/min/m²; NAC-Gruppe: 102 (76-134)ml/min/m²). Während des CPB nahm der Verbrauch in beiden Gruppen deutlich ab, in der Gruppe mit den Placebopatienten fiel er auf 90 (47-100)ml/min/m² und in der anderen Gruppe mit den NAC-Patienten auf 81 (60-90)ml/min/m². Im postoperativen Verlauf stieg der Sauerstoffverbrauch zum dritten Messzeitpunkt in beiden Gruppen wieder an (Placebo-Gruppe: 114 (95-160)ml/min/m²; NAC-Gruppe: 102 (78-111)ml/min/m²), und lag somit über den Ausgangswerten der jeweiligen Gruppe. Zum vierten Messzeitpunkt stiegen die Werte noch weiter auf 114 (95-160)ml/min/m² in der Placebo-Gruppe und auf 118 (106-139)ml/min/m² in der NAC-Gruppe an.

Die Brunner Analyse zeigte keine Signifikanz im Gruppenunterschied (p=0,68579) und im zeitlichen Verlauf innerhalb der Placebo-Gruppe (p=0,05297). Aber es gab einen signifikanten p-Wert von 0,00000 im zeitlichen Verlauf der NAC-Gruppe, der sich im Wilcoxon-Test (p=0,028) zwischen dem ersten und vierten Messzeitpunkt bestätigte.

4.9 Splanchnische Sauerstoffangebot

In Abbildung 6 ist das splanchnische Sauerstoffangebot dargestellt. Die Y-Achse zeigt das Splanchnische Sauerstoffangebot in ml/min/m², die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe. Aufgrund zwei fehlender Werte des splanchnischen Sauerstoffangebots konnten nur 9 anstatt 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Abbildung 6



Das Angebot von Sauerstoff im Hepatosplanchnikusgebiet unterlag kaum Änderungen während unserer Messungen, sowohl die Werte der Patienten der Placebo- als auch der NAC-Gruppe blieben konstant. Laut der Brunner-Analyse gab es keine Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Gruppen (Gruppe 1: $p=0,98111$; Gruppe 1: $p=0,37235$).

Vor dem Bypass lag das Sauerstoffangebot der Placebo-Patienten bei 90 (79-116)ml/min/m², während des Bypass bei 88 (77-147)ml/min/m², 2h nach ITS-Aufnahme stieg der Wert auf 102 (65-123)ml/min/m und 7h nach Aufnahme auf die ITS auf 101 (72-217)ml/min/m² an.

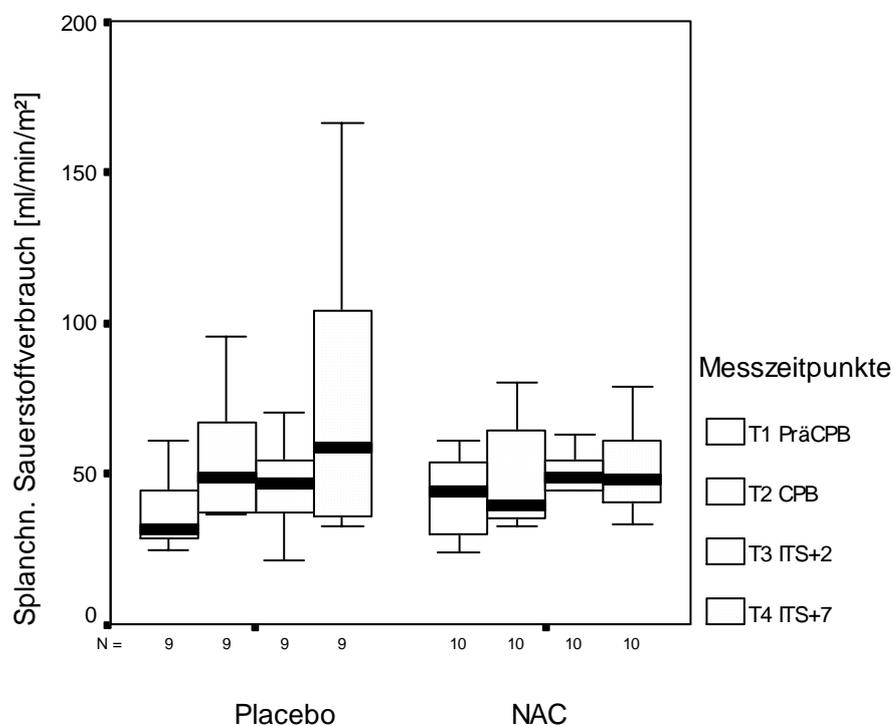
Die NAC-Patienten starteten mit einem Sauerstoffangebot von 88 (76-91)ml/min/m², lagen zum Messzeitpunkt 2 bei 79 (57-99)ml/min/m², sanken leicht zum dritten Messzeitpunkt auf 74 (64-88)ml/min/m² und stiegen schließlich zum vierten und letzten Messzeitpunkt wieder auf 93 (74-114)ml/min/m² an.

Der Gruppenunterschied mit einem signifikanten p-Wert von 0,03754 konnte in der statistischen Analyse mit Hilfe des U-Testes nicht verifiziert werden

4.10 Splanchnischer Sauerstoffverbrauch

In Abbildung 7 ist der splanchnische Sauerstoffverbrauch dargestellt. Die Y-Achse ist in ml/min/m² eingeteilt, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe. Aufgrund zwei fehlender Werte des splanchnischen Sauerstoffverbrauchs konnten nur 9 anstatt 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Abbildung 7



Bei den Placebo-Patienten lag der splanchnische Sauerstoffverbrauch vor dem kardiopulmonalem Bypass bei 32 (27-47)ml/min/m², unter der Herzlungenmaschine stieg der Sauerstoffverbrauch auf 49 (37-75)ml/min/m² an. Zum Messzeitpunkt 3 lag der Wert bei 46 (34-62)ml/min/m² und stieg zum Messzeitpunkt 4 auf 59 (35-118) ml/min/m². Der p-Wert im zeitlichen Verlauf dieser Gruppe betrug 0,02365 und zeigte sich in den für uns relevantem Vergleich der Messzeitpunkte T1/T4 (p=0,008).

Bei den NAC-Patienten verhielt sich der Sauerstoffverbrauch etwas anders, der präoperative Wert lag schon anfangs bei 44 (29-55)ml/min/m², es bestand laut Brunner-Analyse kein

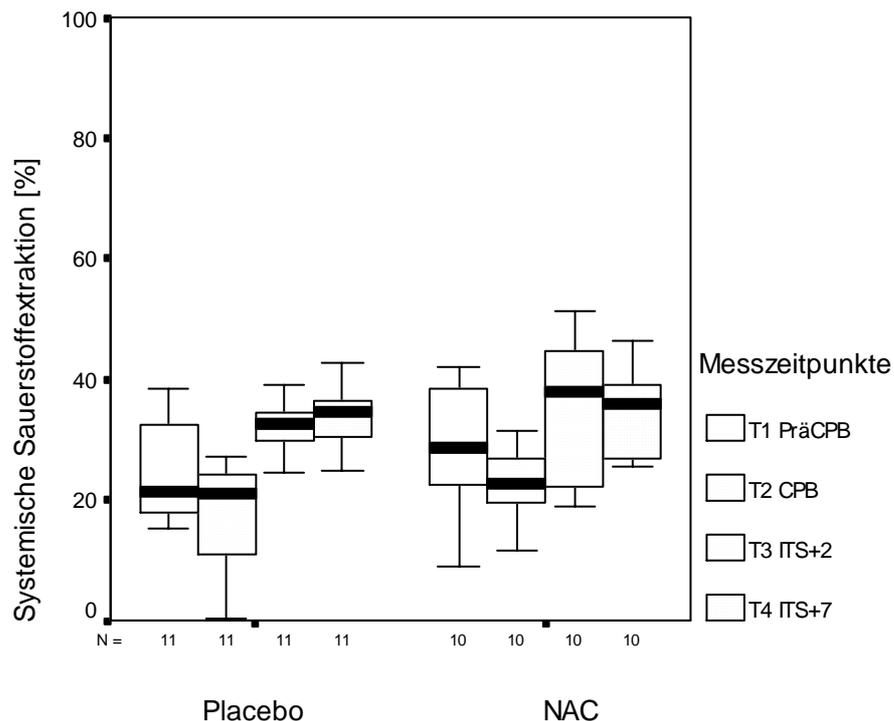
Gruppenunterschied ($p=0,99412$) zu den Patienten der Placebo-Gruppe. Während des Bypasses kam es dann zu einer Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs im Hepatosplanchnikusgebiet auf 40 (34-66)ml/min/m². Der dritte Messzeitpunkt verhielt sich jetzt aber wie bei den Patienten der Placebo-Gruppe mit 49 (45-56)ml/min/m² und auch der Verbrauch während T4 mit 48 (40-62)ml/min/m² unterschied sich kaum vom T3-Wert sowie vom T4-Wert der Placebo-Patienten.

Der zeitliche Verlauf innerhalb der Patientengruppe, die NAC erhielten, unterlag mit einem p-Wert von 0,24141 keiner Signifikanz.

4.11 Systemische Sauerstoffextraktion

In Abbildung 8 ist die systemische Sauerstoffextraktion dargestellt. Die Y-Achse zeigt die systemische Sauerstoffextraktion in Prozent, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe.

Abbildung 8



Zum präoperativen Messzeitpunkt lag die systemische Sauerstoffextraktion bei den Patienten der Placebo-Gruppe bei 21 (18-36)% und bei den Patienten der NAC-Gruppe bei 28 (22-38)%. Während des CPB blieb die systemische Sauerstoffextraktion bei den Placebo-Patienten bei 21 (9-26)%, bei den Patienten der NAC-Gruppe kam es zu einem leichten Abfall auf 22 (18-27)%.

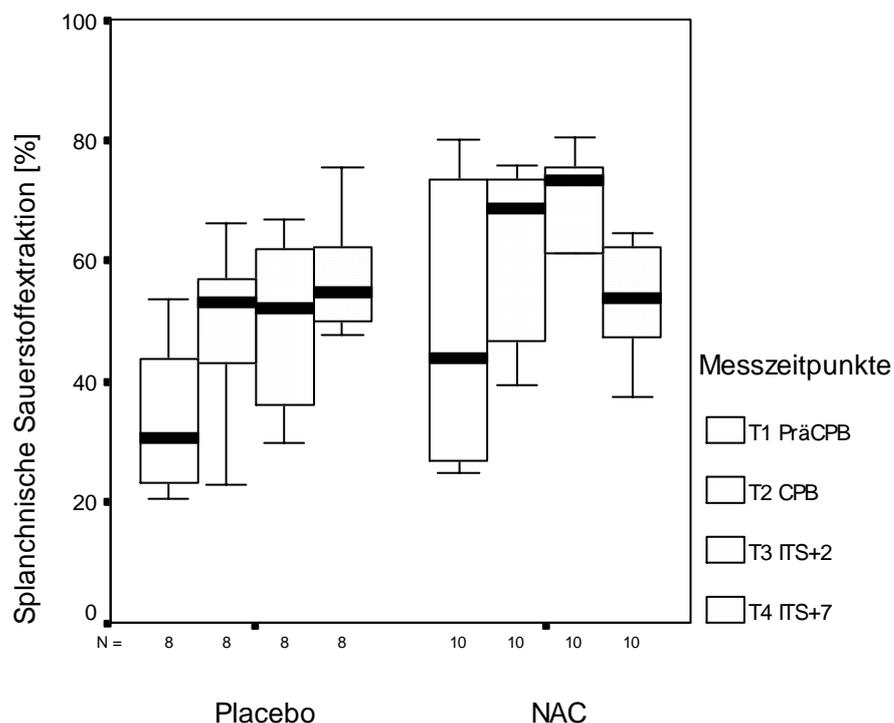
Zwei und sieben Stunden nach ITS-Aufnahme stieg die Sauerstoffextraktion in beiden Gruppen leicht an: bei den Placebo-Patienten zum Messzeitpunkt 3 und 4 auf 33 (29-34)% und 35 (29-38)%, in der NAC-Gruppe zum Messzeitpunkt 3 und 4 auf 38 (22-45)% und 36 (27-40)%. Der zeitliche Verlauf innerhalb einer Gruppe war bei beiden Gruppen signifikant (Placebo-Gruppe: $p=0,00000$ und NAC-Gruppe: $p=0,00002$). Der nachfolgende Wilcoxon-Test konnte diese Signifikanzen für die Placebo-Gruppe zwischen dem ersten und dritten Messzeitpunkt ($p=0,013$), sowie zwischen dem ersten und vierten Messzeitpunkt ($p=0,005$) bestätigen. Ein signifikanter p-Wert von 0,047 ließ sich auch bei den Patienten der NAC-Gruppe zwischen dem ersten und vierten Messzeitpunkt errechnen.

Nach Brunner-Analyse bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,32597$).

4.12 Splanchnische Sauerstoffextraktion

Die splanchnische Sauerstoffextraktion ist die Ausschöpfung des Sauerstoffs durch die Leber. Sie ist in Abbildung 9 dargestellt, die Y-Achse ist die Fraktion der splanchnischen Sauerstoffextraktion und die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe. Aufgrund drei fehlender Werte der splanchnischen Sauerstoffextraktion konnten nur 8 anstatt 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Abbildung 9



Die splanchnische Sauerstoffextraktion der Patienten der Placebo-Gruppe lag zu Beginn bei 31 (23-49)%. Während des Bypasses stieg sie auf 53 (39-57)% an, um dann 2h bzw. 7h nach der ITS-Aufnahme bei Werten von 52 (33-62)% bzw. 55 (49-64)% konstant zu bleiben, sie lagen damit deutlich über den Ausgangswerten. Die Signifikanz ($p=0,02419$, Brunner-Analyse) im zeitlichen Verlauf zeigte sich mit Hilfe des Wilcoxon- Testes zwischen dem Vergleich der Messzeitpunkte T1/T3: $p=0,017$ und der Messzeitpunkte T1/T4: $p=0,036$.

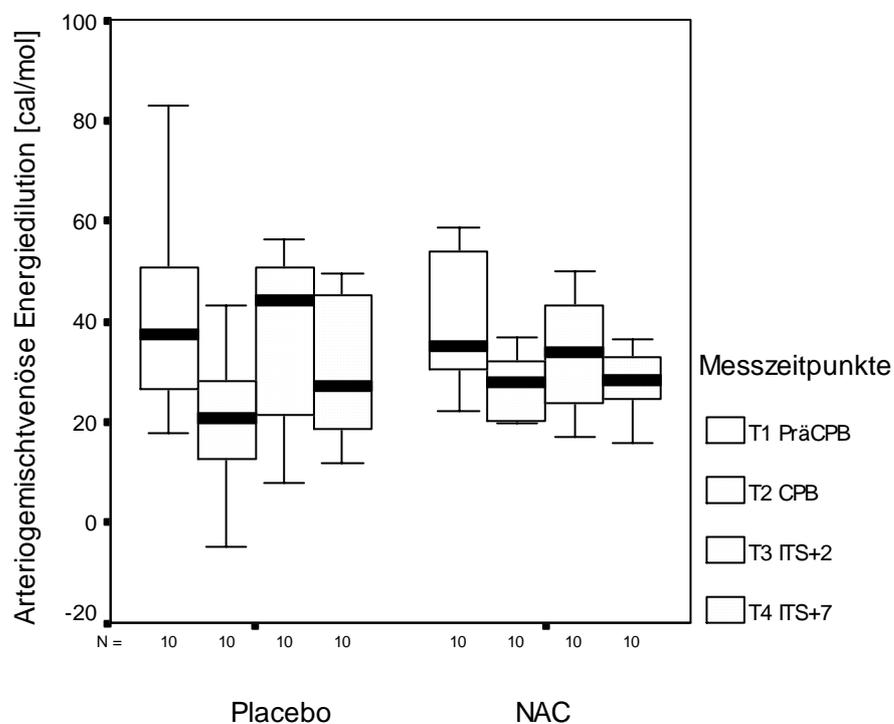
Die Patienten der NAC-Gruppe starteten mit einer splanchnischen Sauerstoffextraktion von 44 (27-75)%. Diese stieg ebenfalls während des kardiopulmonalen Bypasses auf 69 (46-97,4)% und zum Messzeitpunkt 3 sogar auf 73 (61-76)% an. Sie fiel aber 5h später wieder auf 53 (46-63)% ab. Unterschiede im zeitlichen Verlauf (Brunner-Analyse $p=0,02007$) dieser Gruppe bestanden nicht im Vergleich der für uns relevanten Messzeitpunkte.

Der Gruppenunterschied (Brunner-Analyse $p=0,03744$) zeigte sich im Messzeitpunkt 3, d.h. 2h nach Aufnahme auf die ITS lag die splanchnische Sauerstoffextraktion der NAC-Gruppe deutlich (U-Test, $p=0,012$) höher als in der Placebo-Gruppe.

4.13 Arteriogemischtvenöser Energiedilutionsgradient

In Abbildung 10 ist der arteriogemischtvenöse Energiedilutionsgradient dargestellt. Die Y-Achse zeigt den Energiedilutionsgradienten in cal/mol, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe. Aufgrund eines fehlenden Wertes des arteriogemischtvenösen Energiedilutionsgradientens konnten nur 10 anstatt 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Abbildung 10



Der arteriovenöse Energiedilutionsgradient der Placebo-Patienten vor dem Bypass betrug 37,55 (25,87-52,12)cal/mol, während des kardiopulmonalen Bypasses sank die Differenz auf 20,74 (8,99-29,50)cal/mol. Zum Messzeitpunkt 3 stieg der Wert auf 44,29 (20,25-50,94)cal/mol. Nur 5h später sank der Energiedilutionsgradient auf 26,96 (16,76-45,55)cal/mol und lag somit unter dem Ausgangswert. Ein für uns relevanter Unterschied dieser Gruppe im zeitlichen Verlauf (Brunner-Analyse, $p=0,02017$) wurde mittels des Wilcoxon-Tests jedoch nicht nachgewiesen.

Die NAC-Patienten zeigten vor dem Beginn der Operation Werte von 35,19 (29,68-54,44)cal/mol, während des kardiopulmonalen Bypasses sank auch in dieser Gruppe die

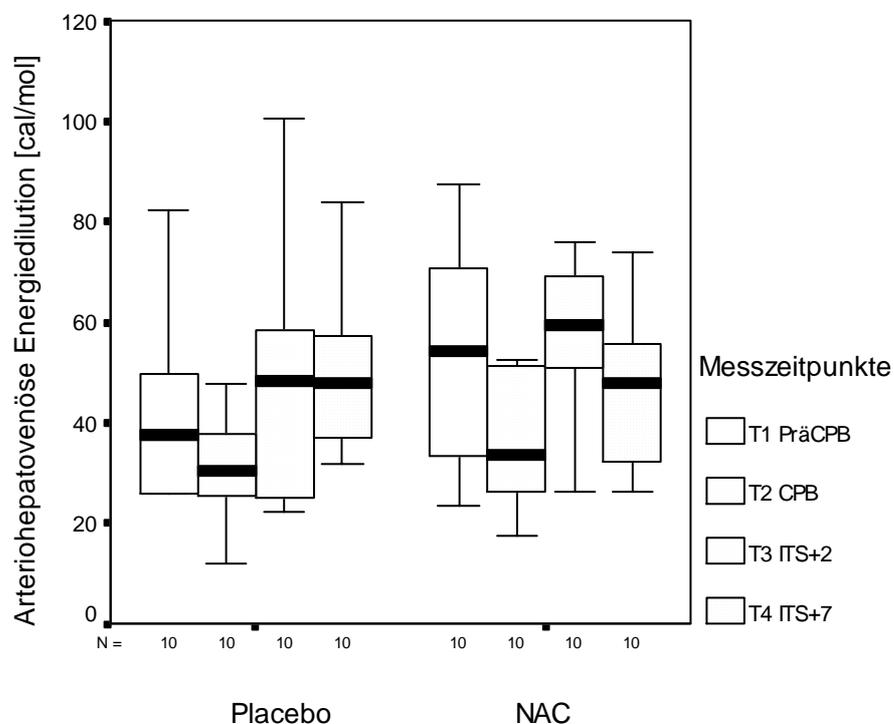
Differenz auf 27,87 (20,07-33,26)cal/mol. Zwei Stunden nach ITS-Aufnahme kam es wieder zu einem Anstieg auf 33,89 (22,79-43,75)cal/mol und nach sieben Stunden folgte ein erneuerter starker Abfall, so dass die Werte mit 28,17 (23,75-33,77)cal/mol wieder unter die Ausgangswerte fielen. Im zeitlichen Verlauf dieser Gruppe zeigte sich beim Vergleich der Ausgangswerte mit den Energiedilutionsgradientwerten zum Messzeitpunkt 4 mit $p=0,022$ (Wilcoxon-Test) eine signifikante Reduzierung des Energiedilutionsgradienten postoperativ.

Ein Gruppenunterschied (Brunner-Analyse, $p=0,99706$) wurde nicht gefunden.

4.14 Arteriohepatovenöser Energiedilutionsgradient

In Abbildung 11 ist der arteriohepatovenöser Energiedilutionsgradient dargestellt. Die Y-Achse zeigt den Energiedilutionsgradient in cal/mol, die X-Achse zeigt die Messzeitpunkte T1-T4 der Placebo- und NAC-Gruppe. Aufgrund eines fehlenden Wertes der arteriohepatovenösen Energiedilutionsgradienten konnten nur 10 anstatt 11 Patienten aus der Placebo-Gruppe bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Abbildung 11



Der arteriohepatovenöse Energiedilutionsgradient der Patienten der Placebo-Gruppe lag präoperativ bei 37,63 (14,65-52,72)cal/mol. Intraoperativ sank der Energiedilutionsgradient auf

30,48 (21,99-40,12)cal/mol ab. Zu den Messzeitpunkten T3 bzw. T4 kam es wieder zu einem Anstieg auf 48,12 (24,72-60,35) bzw. 47,95 (36,59-58,81)cal/mol, diese Werte liegen somit über dem Ausgangswert.

Obwohl es weder einen Gruppenunterschied noch einen Unterschied im zeitlichen Verlauf der Gruppen in der Brunner-Analyse gab, zeigten die Werte der NAC-Patienten zum letzten Messzeitpunkt einen etwas anderen Verlauf. Zu Beginn bestanden Werte von 54,37 (32,44-71,21)cal/mol. Während des kardiopulmonalen Bypasses kam es wie bei den Placebo-Patienten zu einer Abnahme des Energiedilutionsgradienten auf 33,70 (25,88-51,46)cal/mol. Zum Messzeitpunkt T3 stiegen die Werte der NAC-Patienten auf 59,55 (45,26-69,43)cal/mol an, um dann im Gegensatz zu den Werten Placebo-Patienten zum Messzeitpunkt T4 (ITS+7) auf 47,85 (31,51-57,85)cal/mol abzufallen und somit unter dem Ausgangswert zu liegen.

5. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob es einen Einfluss von NAC auf den hepato-splanchnischen Blutfluss, die hepato-splanchnische Sauerstoffbilanz und den Energiedilutionsgradienten während des normothermen, nicht-pulsatilen kardiopulmonalen Bypass bei herzchirurgischen Klappenpatienten gibt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen zwei Hauptaussagen zu:

Zum einen bleibt in beiden Armen, sowohl bei den Patienten der Placebo- als auch der NAC-Gruppe, der hepato-splanchnische Blutfluss intra- und postoperativ konstant. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung verhält sich ebenfalls in beiden Gruppen gleich: während des CPB kann ein Anstieg und postoperativ ein Abfall der Sauerstoffsättigung beobachtet werden. Die systemische Sauerstoffextraktion fällt während der Herzlungenmaschine ab und steigt postoperativ wieder an. Dies erklärt sich durch eine intraoperative Abnahme und eine postoperative Zunahme des systemischen Sauerstoffverbrauchs, während das systemische Sauerstoffangebot konstant bleibt.

Zum anderen fällt bei den Placebo-Patienten die hepato-venöse Sauerstoffsättigung im Verlauf der Messungen ab. Der splanchnische Sauerstoffverbrauch steigt intra- und postoperativ an, während das Sauerstoffangebot konstant bleibt. Dadurch ließe sich der Anstieg der Sauerstoffextraktion im hepato-splanchnischen Stromgebiet unter und nach CPB erklären. Bei den NAC-Patienten kommt es ebenfalls zu einem Abfall der hepato-venösen Sauerstoffsättigung im Verlauf, zum Messzeitpunkt 3 zeigt sich ein signifikanter Abfall der Sauerstoffsättigung und eine höhere splanchnische Sauerstoffextraktion gegenüber den Placebo-Patienten.

Auswirkungen der vasodilatativen und antiinflammatorischen Eigenschaften des N-Acetylcysteins auf das hepato-splanchnische Stromgebiet konnten wir in dieser Studie nicht beobachten.

5.1 Das Patientengut

Die Patienten wurden hinsichtlich der Placebo- bzw. NAC-Gabe kurz vor der Operation doppelblind randomisiert. So gibt es bezüglich des Alters, des BMI, der BSA, der Bypasszeit und der Aortenabklemmzeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der weiteren Auswertung der Daten fällt ein rein zufälliges Ungleichgewicht der Geschlechterverteilung auf, während in der NAC-Gruppe sieben von zehn Patienten Frauen sind, so gibt es bei den elf Patienten der Placebo-Gruppe nur eine Frau. Es gibt keine Studien in denen

der hepato­splanchnische Blutfluss oder die Sauerstoffbilanz im Hepato­splanchnikusgebiet bezüglich des Geschlechterunterschiedes untersucht wurde. Dennoch liegt es nahe, da soweit bekannt keine geschlechtsspezifischen kardio­zirkulatorischen Unterschiede vorliegen, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Datenerhebung aufgrund der Geschlechterverteilung in dieser Studie gegeben hat.

5.2 Der hepato­splanchnische Blutfluss und der HBF/CI-Index

In unserer Studie steigt der HBF während des CPB an und liegt postoperativ sogar über den präoperativen Werten. Dieser Anstieg erfolgt jedoch sowohl bei den Placebo- als auch bei den NAC-Patienten. Der HBF verändert sich parallel mit dem kardialen Index (CI), der zu den gleichen Messzeitpunkten parallel ansteigt. Folglich bleibt der HBF/CI-Index unverändert (siehe Tabelle 5) und somit unterliegt der Anstieg des hepato­splanchnischen Blutflusses keiner Umverteilung des Blutflusses in das Hepato­splanchnikusgebiet, sondern beruht rein auf einem Anstieg des kardialen Index. Der Anstieg der Durchblutung einzelner Organkreisläufe ist laut dem Hagen-Poiseuille-Gesetz von zwei Faktoren abhängig, erstens von der Abnahme der Blutviskosität und zweitens von der Zunahme des Gefäßradius. Wir können anhand unserer Messungen zeigen, dass der Hämatokrit intra- und postoperativ sinkt (Tabelle 3) und somit die Blutviskosität abnimmt. Dieses führt zu einer Abnahme des Strömungswiderstandes und folglich einer Zunahme der Durchblutung des globalen und regionalen Kreislaufs.

N-Acetylcystein kann über die Regeneration von NO den peripheren Widerstand senken. Der erwünschte Effekt wäre eine Vasodilatation der systemischen und hepato­splanchnischen Gefäße. Über die Zunahme des Gefäßradius würde es, in Anlehnung an das Hagen-Poiseuille-Gesetz, zu einer Verbesserung der Durchblutung kommen. In unserer Studie liegen der CI (siehe Tabelle 3) und der HBF (siehe Abbildung 1) der NAC-Patienten unter den Werten der Placebo-Patienten und somit lässt sich diese Wirkung des N-Acetylcysteins auf das hepato­splanchnische Stromgebiet mit unseren Ergebnissen nicht bestätigen.

In einer Studie von Rank et al. (81) stieg der HBF unter der Gabe von NAC bei Patienten mit septischem Schock an. Dieser Anstieg des HBF war, wie in unserer Studie, mit einem Anstieg des kardialen Index assoziiert. Doch während vorangegangene Studien (50, 82) diskutierten, dass der verbesserte Cardiale Index an einer direkten positiven Wirkung des N-Acetylcysteins auf die linksventrikuläre Kontraktilität liegt, zeigte sich in der o.g. Studie kein Unterschied zwischen linksventrikulärer Pumpkraft zwischen der Placebo- und NAC-Gruppe. Dagegen zeigte

sich ein signifikanter Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes in der NAC-Gruppe und folglich ein Anstieg des Cardialen Index.

5.3 Das Sauerstoffangebot und der Sauerstoffverbrauch im systemischen Kreislauf

Die Sauerstoffversorgung ist zu allen vier Messzeitpunkten in beiden Gruppen konstant geblieben. Somit kann die Pumpflussrate von 2,4 l/min während eines normothermen Bypasses als suffizient für die systemische Sauerstoffversorgung angesehen werden (83). Auch die mit einem kardiopulmonalem Bypass verbundene Hämodilution, die zu einem Abfall des Hämoglobins führt und folglich eine verminderte Sauerstoffbindungskapazität bewirkt, scheint keinen nachteiligen Effekt auf das systemische Sauerstoffangebot zu haben. Während das Sauerstoffangebot konstant bleibt (siehe Abbildungen 3 und 4), können wir beobachten, dass der Sauerstoffverbrauch sowohl bei den Patienten der Placebo- als auch bei den Patienten der NAC-Gruppe während des CPB abnimmt und postoperativ ansteigt. Bei den NAC-Patienten unterliegt dieser Anstieg des Sauerstoffverbrauchs einer Signifikanz.

Dieser postoperative Anstieg kann als ein Zeichen eines *Systemic inflammatory response syndrom* (SIRS) gewertet werden. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion kommt es zu einem erhöhten Bedarf an Sauerstoff. In unserer Studie zeigte N-Acetylcystein weder einen steigernden Effekt auf das Sauerstoffangebot oder einen senkenden Effekt auf den Sauerstoffverbrauch im systemischen Kreislauf, wie es bei diesem Scavenger zu erwarten wäre.

Im weiteren postoperativen Verlauf kam es weder bei den Patienten der Placebo-Gruppe noch der NAC-Gruppe zu einer Entwicklung eines MODS oder einer Sepsis.

Die gleiche Beobachtung wurde in Studien von Braun et al. (34) und Haisjackl et al. (33) gemacht: Der systemische Sauerstoffverbrauch fiel während des CPB ab, aber postoperativ kam es zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs über die Ausgangswerte. Beide Studien behandeln den normothermen CPB, dieser mag „physiologischer“ sein als ein hypothermes Bypass-Regime, doch bleibt der Einsatz einer Herz-Lungenmaschine im Hinblick auf die Sauerstoffverhältnisse nicht folgenlos.

Spies et al. (50) untersuchten den Einfluss von NAC auf die Gewebeoxygenation bei Patienten mit einem septischen Schock. Bei einem Teil der Patienten kam es zu einem Anstieg des systemischen Sauerstoffangebots und -verbrauchs. Die Autoren vermuteten, dass es aufgrund der Sepsis zu einer irreversiblen Schädigung der Mikrovaskularisation kam und zwar bis zu dem

Ausmaß, dass NAC seine Wirkung nicht mehr geltend machen konnte. Eventuell kommt es im Rahmen unserer Studie ebenfalls zu Endothelschäden, Endotoxinausschwemmung und erhöhter Radikallast in Folge der Herzlungenmaschine (3, 84, 85). Das N-Acetylcystein konnte seinen positiven Effekt nicht in dem Maße ausüben, dass wir eine Optimierung des hepatosplanchnischen Blutflusses und der Sauerstoffbilanz beobachten konnten.

5.4 Das Sauerstoffangebot und der Sauerstoffverbrauch im Hepatosplanchnikusgebiet

Das Angebot an Sauerstoff im Hepatosplanchnikusgebiet blieb in beiden Gruppen sowohl während des kardiopulmonalen Bypasses als auch postoperativ bei Werten um 74-100 ml/min/m² (siehe Abbildung 6).

Im Gegensatz zu Okano et al. (25) konnten wir keine Verringerung des splanchnischen Sauerstoffangebots während des normothermen CPB feststellen. Bei Haisjackl et al. (33) kam es ebenfalls zu keiner Abnahme des Sauerstoffangebots. Für eine Abnahme des Sauerstoffangebots kann eine Hämodilution oder eine Abnahme des Blutflusses verantwortlich gemacht werden, somit hat der niedrige Hämatokrit während des CPB keinen nachteiligen Einfluss auf das Sauerstoffangebot gehabt. Es wäre anzunehmen, dass N-Acetylcystein das hepatosplanchnische Sauerstoffangebot, etwa durch eine Vasodilatation der splanchnischen Gefäße, erhöhen kann.

Bei den Patienten der Placebo-Gruppe kam es zu einem signifikanten Anstieg ($p=0,008$) des Sauerstoffverbrauchs (siehe Abbildung 7) zum Messzeitpunkt 4 im Vergleich zu dem präoperativen Sauerstoffverbrauch im Hepatosplanchnikusgebiet. Weitergehend führt dieser signifikante Anstieg zu einer Erhöhung der Sauerstoffextraktion und zu einem Abfall der hepatovenösen Sauerstoffsättigung. Dieser Anstieg des Sauerstoffverbrauchs bei unseren postoperativen Messungen kann für ein inflammatorisches Geschehen in der Leber und/oder in anderen Organen im Hepatosplanchnikusgebiet sprechen, das sich zwar bei den Placebo-Patienten zeigt, aber nicht in der Patientengruppe, die mit NAC behandelt wurde. In dieser Gruppe blieb der postoperative Anstieg des hepatosplanchnischen Sauerstoffverbrauchs aus (siehe Abbildung 7).

Okano et al. (25) beobachteten einen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs im Hepatosplanchnikusgebiet während des CPB. Sie schrieben diese Entwicklung vor allem der nicht reduzierten Körpertemperatur unter normothermen im Gegensatz zu einem mild

hypothermen kardiopulmonalem Bypass zu, die ein Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und -verbrauch im Hepatosplanchnikusgebiet exazerbieren lässt.

5.5 Die systemische und die splanchnische Sauerstoffextraktion

In beiden Gruppen unserer Studie kommt es zu einem Abfall der systemischen Sauerstoffextraktion während des kardiopulmonalen Bypasses und postoperativ zu einem signifikanten Anstieg über die Ausgangswerte.

Im Hepatosplanchnikusgebiet kommt es intra- und postoperativ zu einem Anstieg der Sauerstoffextraktion. Okano et al. (25) beobachten bezüglich der splanchnischen Extraktion ebenfalls einen Anstieg während des normothermen CPB, doch im Gegensatz zu unserer Studie stieg die systemische Sauerstoffextraktion während des CPB und postoperativ an. In der Studie von Braun et al. (34) wurde, vergleichbar mit unserer Studie, postoperativ ein Anstieg der splanchnischen Sauerstoffextraktion bei gleichbleibender systemischer Sauerstoffextraktion beobachtet.

Laut DeBacker et al. (86) reflektiert ein Anstieg der splanchnischen Sauerstoffextraktion das Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch im Hepatosplanchnikusgebiet. Hinsichtlich unserer Ergebnisse deutet ein Extraktionsanstieg auf einen erhöhten Bedarf an Sauerstoff hin. Ein Stressfaktor, hier der normotherme kardiopulmonale Bypass, kann im Hepatosplanchnikusgebiet eine inflammatorische Reaktion auslösen. Die Organe extrahieren vermehrt Sauerstoff aus dem Blut, es folgt eine gesteigerte Produktion toxischer Sauerstoffradikale, die Organgewebe zerstören und zu Dysfunktionen der Organe führen. In diese Kaskade könnte das N-Acetylcystein mit seinen antiinflammatorischen Eigenschaften eingreifen, in dem es die Entzündungsreaktion unterbindet und toxische Radikale abfängt.

Bei den Patienten der Placebo-Gruppe kommt es postoperativ zum dritten und vierten Messzeitpunkt zu einem deutlichen Anstieg der Sauerstoffextraktion im Hepatosplanchnikusgebiet, d.h. es wurde vermehrt Sauerstoff ausgeschöpft. Im Gegensatz dazu kommt es zwar bei den Patienten der NAC-Gruppe zum dritten Messzeitpunkt zu einem signifikanten Anstieg ($p=0,012$) der splanchnischen Extraktion gegenüber den Placebo-Patienten, doch ist diese 5h später (Messzeitpunkt 4) wieder rückläufig und ein signifikanter Anstieg der Sauerstoffextraktion bleibt innerhalb der NAC-Gruppe aus. Die Extraktionswerte der NAC-Patienten liegen im Verlauf über denen der Placebo-Patienten und nähern sich erst zum vierten Messzeitpunkt diesen wieder an. Ein Ergebnis, dass sich am ehesten durch die geringe Probandenanzahl erklären lässt.

5.6 Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

In beiden Gruppen lagen die Werte der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung sowohl präoperativ als auch während des CPB im Normbereich. Während der Herzlungenmaschine kam es in beiden Gruppen zu einem leichten Anstieg der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung. Das mag daran liegen, dass der globale Sauerstoffverbrauch unter der Herzlungenmaschine leicht abfiel. Möglicherweise verbraucht das Herz in dieser Phase weniger Sauerstoff, was durch die Plegie in dieser Phase der Operation zu erklären wäre. Zum anderen ist es denkbar, dass es zu einer reduzierten Perfusion der Extremitäten während des CPB kommt. Das Blut wird im Sinne einer Shunt-Perfusion an dem Gefäßsystem der Extremitäten vorbeigeleitet, somit nehmen sie kaum Einfluss auf den Sauerstoffverbrauch und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (87).

In beiden Gruppen kam es postoperativ zu einem signifikanten Abfall der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (siehe Abbildung 2) gegenüber den Ausgangswerten, sie lagen mit etwa 61-65% unter den Normwerten (70). Im Falle eines Missverhältnisses von Sauerstoffangebot und -verbrauch im Gesamtorganismus fällt die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ab. Anhand unserer Ergebnisse können wir bestätigen, dass das systemische Angebot an Sauerstoff nach normothermen CPB erhalten blieb, dass der Verbrauch aber anstieg.

Ein Abfall der hepatovenösen Sauerstoffsättigung kann sekundär zu einem Abfall der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung führen. Man sollte jedoch beachten, dass dieser Abfall schon sehr deutlich ausfallen muss, denn die hepatovenöse trägt nur einen minimalen Prozentteil an der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung bei. Von Lindholm et al. (88) liegt eine Studie vor, in der sich ein Abfall der hepatovenösen Sauerstoffsättigung unter hypothermen Bypass nicht zwangsläufig in einem Abfall der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung zeigte. Die Arbeitsgruppe um Schmid et al. (89) konnten diese Beobachtung sowohl unter hypothermen und als auch unter normothermen Bypass machen.

N-Acetylcystein hat keinen Einfluss auf die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, weil es bei den Patienten beider Gruppen zu einer Entsättigung gekommen ist. Die mögliche antiinflammatorische Wirkung des NAC zeigte keinen Einfluss auf den Sauerstofftransport.

5.7 Die hepatovenöse Sauerstoffsättigung

Im Vergleich beider Gruppen liegt die hepatovenöse Sauerstoffsättigung der NAC-Patienten zum Messzeitpunkt T3 deutlich unter der Sauerstoffsättigung der Placebo-Patienten ($p=0,006$). Bei den Patienten, die Placebo erhielten, ist ein Abfall der Sauerstoffsättigung von den präoperativen zu den postoperativen Messzeitpunkten statistisch signifikant. Bei den NAC-Patienten dagegen konnte aufgrund der breiten Streuung der Daten zum ersten Messzeitpunkt kein signifikanter Abfall detektiert werden. Eine abfallende Tendenz der hepatovenösen Sauerstoffsättigung ist jedoch auch in dieser Gruppe erkennbar (siehe Abbildung 5).

Der Abfall der Sauerstoffsättigung kennzeichnet eine Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage im Hepatosplanchnikusgebiet. Eine Abnahme des Angebotes kann entweder durch eine niedrigere Sauerstofftransportkapazität oder durch eine verminderte Blutzirkulation, z. B. durch eine Vasokonstriktion verursacht sein. Der Sauerstoffverbrauch kann, wie schon besprochen, im Rahmen eines regionalen inflammatorischen Geschehens auch im Hepatosplanchnikus-Gebiet ansteigen.

In unserer Studie blieb das Angebot an splanchnischen Sauerstoff konstant (siehe Abbildung 6) und gegen eine reduzierte Blutversorgung sprechen die von uns erhobenen Daten des hepatosplanchnischen Blutflusses, die ebenfalls konstant blieben. Derart ist diese abfallende Tendenz der hepatovenösen Sauerstoffsättigung während des kardiopulmonalen Bypasses auch bei Braun et al. (34) und Okano et al. (25) beschrieben. Bei Haisjackl et al. (33) unterlag die hepatovenöse Sauerstoffsättigung während des CPB dagegen keiner Veränderung.

Wir beobachteten einen signifikanten postoperativen Abfall der hepatovenösen Sauerstoffsättigung der NAC-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Welchen Einfluss das N-Acetylcystein auf das hepatosplanchnische Stromgebiet nimmt, können wir nicht definitiv beurteilen. Eventuell ist das Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage unter NAC stärker ausgeprägt. In dieser Studie wurde NAC erstmalig bei Operationen unter Herzlungenmaschine eingesetzt und die Sauerstoffbilanz im hepatosplanchnischen Stromgebiet intra- und postoperativ beurteilt. NAC scheint Erwartungen auf eine Verbesserung des hepatosplanchnischen Sauerstofftransportes nicht erfüllen zu können. Hier begegnet uns das grundsätzliche Problem von klinischen Studien mit kleinen Gruppengrößen, die nach statistischen Berechnungen die möglichen α - oder β -Fehler aufweisen können.

5.8 Der arteriogenischtvenöse und arteriohepatische Energiedilutionsgradient

Laut Rakitzis stellen Veränderungen in der Beziehung von arterieller und venöser Hydrogenionenkonzentration und Kohlendioxiddruck eine verminderte Interaktion zwischen diesen beiden Kompartimenten im Fall einer zirkulatorischen Insuffizienz, zum Beispiel bei Herzinsuffizienz oder Herzstillstand, dar (65). Bei Herzgesunden bleiben diese Interaktionen ungehindert. Der Energiedilutionsgradient ($-\Delta\Delta G$) zwischen dem arteriellen und dem venösen System ist ein Maß dieser Interaktionen: je niedriger die Interaktion, desto höher der Energiedilutionsgradient zwischen den Kompartimenten. Das bedeutet, dass der Energieausgleich zwischen den Kompartimenten Ausdruck eines Disäquillibriums zwischen den Kompartimenten ist.

Rakitzis wertete mittels der von ihm aufgestellten Gleichung die publizierten Daten von drei Studien retrospektiv aus: in einer experimentellen Studie von Grundler et al. (64) wurde bei Tieren eine elektromechanische Dissoziation am Herzen induziert. Dieser Herzstillstand ließ $-\Delta\Delta G$ auf einen sechsfachen Wert gegenüber den Ausgangswerten, die bei etwa 32 cal/mol lagen, ansteigen. Inoue et al. (65) untersuchten Patienten mit einem akuten Herzversagen, bei denen stiegen die $-\Delta\Delta G$ -Werte auf 165 cal/mol an, während in einer Kontrollgruppe die Werte bei fast Null lagen. In einer Studie von Perego et al. (66) sollten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ihre Ausdauer auf einem Fahrradergometer messen, während bei kontinuierlich gesteigerter Leistung die arteriellen und venösen pH- und Kohlendioxiddruckveränderungen ermittelt wurden. Nach Anwendung von Rakitzis` Gleichung zeigte sich bei einer Leistungssteigerung bis zum individuellem Abbruch der Übung auf dem Ergometer ein Anstieg der $-\Delta\Delta G$ -Werte auf bis zu 194 cal/mol. Nach Rakitzis` Meinung sprechen die erhöhten Energiedilutionsgradienten für eine zirkulatorische Insuffizienz, weil sich die verminderte Herzleistung nicht mehr an die körperlichen Anforderungen anpassen konnte.

In der vorliegenden Studie liegen die arteriogenischtvenösen Energiedilutionsgradienten bei 20-44 cal/mol, also weit unter den von Rakitzis beschriebenen Werten und entsprechen eher den Ausgangswerten, wie sie aus den Studien von Grundler et al. und Perego et al. berechnet wurden.

Da wir uns in der vorliegenden Studie besonders mit dem Regionalkreislauf des Hepatosplanchnikusgebietes auseinander gesetzt haben, interessiert uns in diesem Zusammenhang auch der arteriohepatovenöse Energiedilutionsgradient. Diese Werte liegen mit 30-59 cal/mol nur leicht über den arteriogenischtvenösen Werten. Laut Rakitzis können Werte ab etwa 128 cal/mol für eine zirkulatorische Insuffizienz sprechen (61), dementsprechend liegt

während unserer Messungen zu keinem Zeitpunkt eine gravierende zirkulatorische Insuffizienz vor. Dies bestätigen auch unsere Messungen des CI und des hepatischen Blutflussindex, die sich nicht wesentlich veränderten und im Normbereich lagen.

Sowohl bei den arteriogemischtenvenösen als auch bei den arteriohepatovenösen Energiedilutionsgradienten kommt es unter HLM zu einem Abfall von etwa 10-20cal/mol gegenüber den Ausgangswerten. Schließt man sich der Hypothese Rakitzis an, so müsste man diese Entwicklung als ein Zeichen einer gesteigerten Interaktion zwischen dem arteriellen und gemischtvenösen und zwischen dem arteriellen und hepatovenösen Kompartiment werten. Es folgt ein vermehrter Energieausgleich und in Hinblick auf unsere Studie könnte dies auf eine Optimierung der Zirkulation während des CPB im Vergleich zu den Ausgangswerten hinweisen. Diese Beobachtung lässt sich anhand unserer Messungen belegen, denn unter dem kardiopulmonalem Bypass kam es tatsächlich zu einem Anstieg des systemischen Blutflusses und dem damit verbundenem Anstieg des hepato-splanchnischen Blutflusses.

Basierend auf einer klinischen Studie von Zamparelli et al. (90) könnte es eine Erklärung für den Abfall der Energiedilutionsgradienten unter normothermer HLM geben. Er fand heraus, dass es während des nicht-pulsatilen CPB im Vergleich zum pulsatilen CPB zu einem höheren Anstieg von autologen Katecholaminen, speziell von Noradrenalin, kam. In einer Studie von Minami et al. (91) wurde der Anstieg der Katecholamine bei hypothermen nicht-pulsatilem CPB dadurch erklärt, dass das Blut nicht als pulsatile Welle, sondern als laminarer Fluss durch den Organismus gepumpt wird. Durch die vasokonstringierende Wirkung der Katecholamine kommt es zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes und des peripheren Widerstandes. Demzufolge könnte ein gesteigerter arteriogemischtenvenöser und arteriohepatovenöser Energieausgleich während der HLM stattgefunden haben.

Postoperativ zeigen die Energiedilutionsgradienten unterschiedliche Verläufe: Während der arteriogemischtenvenöse Energiedilutionsgradient bei den Patienten der Placebo-Gruppe zum dritten Messzeitpunkt über den Ausgangswert ansteigt, um 5h später dagegen unter diesen Ausgangswert zurückzufallen, zeigt sich bei den NAC-Patienten ein kontinuierlicher und zum vierten Messzeitpunkt sogar signifikanter Abfall des Energiedilutionsgradienten. Gegenüber der Ausgangssituation ist die Interaktion dieser beider Kompartimente zu diesem Messzeitpunkt verbessert. Diese Entwicklung ist auch bei dem arteriohepatovenösen Energiedilutionsgradienten postoperativ erkennbar: Bei den Patienten der NAC-Gruppe kam es trotz eines leichten Anstiegs zum dritten Messzeitpunkt letztendlich zu einem Abfall des Energiedilutionsgradienten unter den Ausgangswert. Bei den Placebo-Patienten dagegen stieg der arteriohepatovenöse

Energiedilutionsgradient über die Ausgangswerte an. Diese Tendenz des arteriohepatovenösen Energiedilutionsgradienten ist in der statistischen Analyse weder im Verlauf innerhalb einer Gruppe noch im Vergleich zwischen den Gruppen signifikant. Außerdem liegen die arteriohepatovenösen Energiedilutionsgradienten der Patienten der Placebo-Gruppe unter denen der NAC-Gruppe (siehe Abbildung 11) und somit ist ein vorteilhafter Effekt des N-Acetylcysteins auf die regionale Zirkulation im Hepatosplanchnikus-Gebiet eher unwahrscheinlich.

Ob N-Acetylcystein in der Lage ist, die Interaktion zwischen zwei Körperkompartimenten zu verbessern und den Energiedilutionsgradienten zu senken, müsste in Studien mit größeren Fallzahlen untersucht werden.

Die Werte des arteriogenischtvenösen und arteriohepatovenösen Energiedilutionsgradienten, die mit Hilfe der von Rakitzis aufgestellten Gleichung berechnet wurden, lassen sich auf den ersten Blick (siehe Tabelle 3, Abbildungen 1, 10 und 11) gut mit den Messwerten des Cardialen Indizes und des hepatosplanchnischen Blutflusses in unserer Studie vereinbaren, doch bei der statistischen Auswertung zeigen sich keine signifikanten Korrelationen.

6. Methodenkritik

Verständlicherweise ist die Probandenzahl klinischer Studien limitiert. Niedrige Fallzahlen erschweren die Möglichkeit konkrete Aussagen über die Wirkungen des Wirkstoffes zu machen. Mit Hilfe von statistischen Berechnungen lassen sich Tendenzen äußern. Statistisch signifikante Unterschiede verlieren ihre Aussagekraft, wenn man sie in Relation zu anderen Parametern oder Ausgangs- bzw. Vergleichswerten setzt. Somit sind nachfolgende Studien erforderlich, um Aussagen dieser Studie zu verifizieren.

Man könnte spekulieren, ob man die Eigenschaft des N-Acetylcysteins, Sulfhydrylgruppen zu stellen und zytotoxische Mediatoren zu stoppen, durch eine frühzeitigere Gabe ausnutzt. Zusätzlich könnte man die Senkung des peripheren Widerstandes und die Relaxation der kleinen Gefäße schon im Vorfeld gewährleisten. Dennoch ist bekannt, dass N-Acetylcystein 30min nach Infusion ein Äquilibrium zwischen Plasma und Gewebe erreicht. Dieser Zeitrahmen wurde in dieser Studie eingehalten.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte geklärt werden, ob die Gabe von N-Acetylcystein einen Einfluss auf den hepato-splanchnischen Blutfluss und die systemische und hepato-splanchnische Sauerstoffbilanz während des normothermen kardiopulmonalem Bypass bei herzchirurgischen Klappenpatienten hat.

Die Gefahr der Entwicklung einer hyperinflammatorischen Reaktion während des CPB sollte durch die Verwendung von NAC minimiert werden. Aus diesen Gründen untersuchten wir den hepato-splanchnischen Blutfluss, das Angebot und den Verbrauch an Sauerstoff und die Höhe der Sauerstoffextraktion im systemischen und hepato-splanchnischem Kreislauf.

Letztendlich kann man folgende Schlüsse aus dieser Studie ziehen:

Es gibt keine intra- und postoperative Veränderung des hepato-splanchnischen Blutflusses, weder in der Placebo- noch in der NAC-Gruppe. Ebenso bleibt die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung in beiden Gruppen gleich: Unter CPB beobachteten wir einen Anstieg der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung während der jedoch postoperativ wieder abfiel.

In beiden Gruppen konnten wir beobachten, dass das systemische Sauerstoffangebot zu den verschiedenen Messzeitpunkten konstant blieb, während der systemische Sauerstoffverbrauch intraoperativ absinkt und postoperativ zunahm. Daraus ergab sich eine intraoperative Abnahme und postoperative Zunahme des systemischen Sauerstoffverbrauchs in beiden Patientengruppen.

Die hepato-venöse Sauerstoffsättigung verhielt sich in beiden Gruppen gleich und fiel im Verlauf der Messungen ab. Unter CPB und postoperativ stieg die Sauerstoffextraktion an, da es zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs bei konstantem Angebot im Splanchnikusgebiet kam. Hinweise auf einen relevanten Unterschied in den Gruppen unterlagen keiner statistischen Signifikanz.

Mit Messungen des arteriogemischtvenösen und arteriohepatischen Energiedilutionsgradienten konnten wir eine gravierende zirkulatorische Insuffizienz während des normothermen CPB oder intraoperativ ausschließen. Die Gabe von NAC konnte keinen positiven Effekt auf die regionale Zirkulation verzeichnen.

Somit müssen wir nach Auswertung aller Ergebnisse feststellen, dass N-Acetylcystein keine Auswirkungen auf den Blutfluss im Hepato-splanchnikusgebiet während des normothermen, nicht-pulsatilem kardiopulmonalem Bypass bei herzchirurgischen Herzklappenpatienten hat.

Nichtsdestotrotz gilt es ein probates Mittel gegen die Entstehung oder Therapie einer Sepsis zu finden. Hierfür ist NAC noch ungenügend erforscht, seine Pharmakokinetik und -dynamik und darüber hinaus die Einflüsse auf zelluläre Prozesse und Endothelien sollte in großen Studien mit gut definierten Endpunkten untersucht und der wahre Nutzen von NAC bei der Behandlung einer Sepsis grundsätzlich diskutiert werden (92).

8. Literaturangaben

- ¹ http://www.charite.de/charite/organisation/download_links/#c1883 Q-Bericht CCM 2004, zuletzt besucht am 21.02.2013
- ² Bundesstelle für Qualitätssicherung. http://www.bqs-outcome.de/2004/ergebnisse/leistungsbereiche/hch_komb/buaw/basis/Buaw-2004-HCH-KOMB-baw-16.pdf/view, zuletzt besucht am 21.02.2013
- ³ Ohri SK, Desai JB, Gaer JAR, et al. Intra-abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 326-31.
- ⁴ Wang D, Zhu L, Li G. Multiple organ dysfunction after heart valve replacement. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(1):60-2.
- ⁵ Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S. Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur J Surg*. 1998 Mar ;164(3) :217-22.
- ⁶ Wiedermann JC: Perspectives in economic analyses of sepsis, *Wien Klin Wochenzeitschrift* 2002; 114 (15-16): 660-662
- ⁷ Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The “undrained abscess” of multiple organ failure. *Ann Surg*.1993; 218; 2: 111-119.
- ⁸ Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med*. 1994; 20:203-209.
- ⁹ Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1193-9.
- ¹⁰ Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, Devol E, al-Gain S, al-HaleesZ. circulating endotoxin and ctokines after cardiapulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass ans systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997; 85: 97-103.
- ¹¹ Hampton WW, Townsend MC, Schirmer WJ, et al. Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Arch Surg* 1989; 124: 458-459.
- ¹² Johnson M. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: are we any closer to understand the enigma? *Crit Care Med*. 1999 Jun;27(6): 1048-50.
- ¹³ Argenziano M, Chen JM, Choudri AF, Cullilane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR Jr, 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 Dec; 116(6):973-80.
- ¹⁴ Kristof AS, Magder S. Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1999 Jun; 27(6):1121-27.
- ¹⁵ Curzen N, Griffiths MJD, Evans TW. The role of the endothelium in modulating the vascular response to sepsis. *Clinic Sci*.1994;86:359-374.
- ¹⁶ Lundgren O. Physiology of the intestinal circulation. 1989.
- ¹⁷ Haglund U, Lundgren O. The effects of vasoconstrictor fibre stimulation on the consecutive vascular sections of the small intestine of the cat during prolonged regional hypotension. *Acta Physiol Scand*. 1972;85:547-558.
- ¹⁸ Bailey RW, Bulkley, GB, Hamilton SR, Morris JB, Haglund U. Protection of small intestine from nonocclusive mesenteric ischemic injury due to cardiogenic shock. *Am J Surg*. 1987; 153: 108-116.

- ¹⁹ Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56: 552-559.
- ²⁰ Doig CJ, Sutherland LR, Sandham DJ, 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.
- ²¹ Litmathe J, Boeken U, Bohlen G, GURSOY D, Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 493-500.
- ²² Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. <http://www.sepsis-gesellschaft.de>
- ²³ Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications: part 1. *Circulation.* 2001 Dec;104(24):2981-9. Review.
- ²⁴ Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie.* Springer Verlag 6. Auflage,: 513-14.
- ²⁵ Okano N, Hiraoka H, Owada R, et al. Hepatosplanchnic oxygenation is better preserved during mild hypothermic than during normothermic cardiopulmonary bypass. *Can J Anesth* 2001; 48: 1011-14.
- ²⁶ Ohri SK. Systemic inflammatory response and the splanchnic bed in cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996; 11: 200-212.
- ²⁷ Ohri K, Bowles C, Mathie R, Lawrence D, Keogh B, Taylor K. Effect of cardiopulmonary bypass perfusion protocols on gut tissue oxygenation and blood flow. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64: 163-170.
- ²⁸ Hampton WW, Townsend MC, Schirmer WJ, et al. Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Arch Surg* 1989; 124: 458-459.
- ²⁹ Gardebeck M, Settergren G, Brodlin LA, et al. Splanchnic blood flow and oxygen uptake during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002; 16 (3): 308-315.
- ³⁰ Mathie RT. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1993; Vol. 21, No. 2: S72-76.
- ³¹ Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, Renaud JC, Valadi D, et al. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2001; 29 (10): 1903-1909.
- ³² Gaillard D, Bical O, Paumier D, Trivin F. A review of myocardial normothermia: its theoretical basis and the potential clinical benefits in cardiac surgery. *Cardiovasc Surg.* 2000; 8 (3): 198-203.
- ³³ Haisjackl M, Birnbaum J, Redlin M, et al. Splanchnic oxygen transport and lactate metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anaesth Analg* 1998; 86: 22-27.
- ³⁴ Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Spies C, et al. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesth Scand* 2004; 48: 697-703.
- ³⁵ Tao W, Zwischenberger JB, Nguyen TT, et al. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110 (3): 819-28.
- ³⁶ Kobayashi T, Robinson MK, Robinson V, DeRosa E, Wilmore DW, Jakobs DO. Glutathione depletion alters hepatocellular high-energy phosphate metabolism. *J Surg Res.* 1993 ;53 :189-195.
- ³⁷ Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Benlabeled M, Buurman WA, Vincent JL. Protective effects of N-acetylcysteine in endotoxemia. *Am J Physiol.* 1994;266:H1746-H1754.

- ³⁸ Jensen T, Kharazami A, Schiøtz PO et al. Effect of oral N-acetylcysteine administration on human blood neutrophil and monocyte function. *APMIS*. 1988;96:62-67.
- ³⁹ Peristeris P, Clark BD, Gatti S, Faggioni R, Mantovani A, Mengozzi M, Orencole SF, Sironi M, Ghezzi O. N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell Immunol*. 1992;140:390-399.
- ⁴⁰ Bourraindeloupe M, Adamy C, Candiani G, Cailleret M, et al. N-Acetylcysteine treatment normalizes serum tumor necrosis factor alpha level and hinders the progression of cardiac injury in hypertensive rats. *Circulation*. 2004; 110 (14): 2003-2009.
- ⁴¹ Liu B, Hannun YA. Inhibition of the neutral magnesium-dependent sphingomyelinase by glutathione. *J Biol Chem*. 1997; 272 (26): 16281-16287.
- ⁴² Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent JL, Huyghens L. Does N-acetylcysteine influence cytokine response during early septic shock? *Chest*. 1998;113:1616-24.
- ⁴³ Myers PR, Minor RL Jr, Guerra R Jr, Bates JN, Harrison DG. Vasorelaxant properties of the endothelium derived relaxing factor more closely resemble S-nitrocysteine than nitric oxide. *Nature*. 1990;345:161-163.
- ⁴⁴ Karow T, Lang R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 1999.
- ⁴⁵ Stamler J, Mandelsohn ME, Amarante P, Smick D, Andon N, Davies PF, Cooke JP, Loscalzo J. N-acetylcysteine potentiates platelet inhibition by endothelium-derived relaxing factor. *Circ Res*. 1989;65:789-95.
- ⁴⁶ Clancy RM, Leszczynska-Piziak J, Abramson SB. Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J Clin Invest*. 1992;90:1116-21.
- ⁴⁷ Schmidt H, Schmidt W, Müller T, Böhler H, Gebhard MM, Martin E. N-acetylcysteine attenuates endotoxin-induced leukocytes endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *Crit Care Med* 1997 May; 25(5): 858-63.
- ⁴⁸ Reinhart K, Spies CD, Meier-Hellmann A, Bredle DL, Hannemann L, Specht M, Schaffartzik W. N-acetylcysteine preserves oxygen consumption and gastric mucosal pH during hyperoxic ventilation. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;151:773-9.
- ⁴⁹ Rank N, Michel C, Haertel C, Spies CD, et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomised, double-blind study. *Crit Care Med*. 2000; 28 (12): 3799-3807.
- ⁵⁰ Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, Schaffartzik W. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med*. 1994;22:1738-46.
- ⁵¹ Bernard GR, Swindell BB, Meredith MJ, Carroll FE, Higgins SB. Glutathione repletion by N-acetylcysteine in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *ARRD*. 1989;139:A221.
- ⁵² Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, Graeme JMA, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *NEJM*. 1991; 324: 1852-56.
- ⁵³ Devlin J, Ellis AE, McPeake J, Heaton N, Wendon JA, Williams R. N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med*. 1997;25:236-242.
- ⁵⁴ Jones AL, Bangash ICH, Bouchier IAD, Hayes PC. Portal and systemic haemodynamic action of N-acetylcysteine in patients with stable cirrhosis. *Gut*. 1994;35:1290-1293.
- ⁵⁵ Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N-acetylcysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 1996;24:1302-10.

- ⁵⁶ Forman MB, Puett DW, Cates CU et al. Glutathione redox pathway and reperfusion injury: effect of N-acetylcysteine on infarct size and ventricular function. *Circulation*. 1988;78:202-213.
- ⁵⁷ Molnár Z, Shearer E, Lowe D. N-acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit care Med* 1999 Jun; 27 (6): 1100-4.
- ⁵⁸ Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R Perret C: Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: an randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J crit care* 1997 Dec; 12 (4): 177-82.
- ⁵⁹ Szakmany T, Marton S, Molnar Z. Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal tumour surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Anaesth Intensive care* 2003 Jun; 31(3): 261-71.
- ⁶⁰ Emet S, Memig D, Pamukcu Z. The influence of N-acetylcysteine infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis. *Crit care* 2004, 8; R 172-179.
- ⁶¹ Rakitzis ET. Thermodynamics considerations of arteriovenous gradients of hydrogen ion concentration and carbon dioxide tension. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 114-118.
- ⁶² Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parvianen I, Takala J. The Haldane effect- an alternative explanation for increasing gastric mucosal pCO₂ gradients? *Br J Anaesth*. 1999 Nov; 83(5):740-6
- ⁶³ Hamori E. Illustration of free energy changes in chemical reactions. *J Chem Educ* 1975; 52: 370-373.
- ⁶⁴ Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and ph gradients during cardiac arrest. *Circulation* 1986; 74: 1071-74.
- ⁶⁵ Inoue T, Sakai Y, Morooka S, et al. Venoarterial carbon dioxide tension gradient in acute heart failure. *Cardiology* 1993 ; 82 : 383-7.
- ⁶⁶ Perego GB, Marenzi GC, Guazzi M, et al. Contribution of pO₂, P50 and Hb to changes in arteriovenous O₂ content during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 1996; 80: 623-31.
- ⁶⁷ Lind L. Veno- arterial carbon dioxide and ph-gradients and survival in critical illness. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 201-205.
- ⁶⁸ Calafiore AM, Teodori G, Bosco G, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia in aortic valva replacement. *J Card Surg* 1996; 11 (5): 348-54.
- ⁶⁹ Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *NEJM* 1970;283: 447-451.
- ⁷⁰ Heck M, Fresenius M. *Repetitorium der Anästhesiologie*. Springer Verlag; 4. Auflage: 177-178.
- ⁷¹ Nielsen NC. Spectrophotometric determination of indocyanine green in plasma especially with a few to an improved correction for blank density. *Scand J Klein Lab Invest*. 1963; 15: 613-621.
- ⁷² Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP, et al. The estimation of hepatic blood flow in man. *J Clin Invest* 1945; 24: 890-7.
- ⁷³ Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanin green. *Cardiovasc Research* 1995; 30: 106-112.
- ⁷⁴ Birnbaum J: *Gastrointestinaler Sauerstofftransport und Lactatstoffwechsel während des normothermen kardiopulmonalen Bypasses beim Menschen*. Promotion 1998
- ⁷⁵ Swan H, Sanchez M, Tyndall M, et al. Quality control of perfusion: monitoring venous blood oxygen tension to prevent hypoxic acidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990; 99: 868-872.

- 76 Renz-Polster H, Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. Urban Fischer Verlag, 2. Auflage.
- 77 Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *New Engl J Med* 1986; 315: 153-6.
- 78 Adroge HJ, Rashad N, Gorin AB, et al. Assessing acid-base status in circulatory failure: difference between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 1989; 320: 1312-6.
- 79 Bakker J, Vincent JL, Gris P, et al. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 1992; 101: 509-15.
- 80 Braun JP, Jakob SM, Volk T et al. Arterio-venous gradients of free energy change for assessment of systemic and splanchnic perfusion in cardiac surgery patients. *Perfusion*. 2006 Nov; 21 (6): 353-60.
- 81 Rank N, Michel C, Haertel C, Spies CD, et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomised, double-blind study. *Crit Care Med*. 2000; 28 (12): 3799-3807.
- 82 Horowitz JD, Antman EM, Lorell BH, et al. Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation* 1983; 68: 1247-53.
- 83 Davis RF, Dobbs JL, Casson H. Conduct and monitoring of cardiopulmonary bypass. Williams and Wilkins. 1993: 578-602.
- 84 Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA*, 1996; 275: 1007-1012.
- 85 Andersen LW, Landow L, Baek L, Jansen E, Baker S. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor- α concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1993; 21: 210-217.
- 86 DeBacker D, Creteur J, Noordally O, et al. Does hepato-splanchnic VO_2/DO_2 dependency exist in critically ill patients? *Am J Resp Crit Care Med*. 1998; 17:1219-1225.
- 87 Jakob SM, Takkala J. *Shock*. 1997 o 1999
- 88 Lindholm L, Hansdottir V, Lundquist M, Jeppson A. The relationship between mixed venous and regional venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2002; 17: 133-139.
- 89 Schmid FX, Philipp A, Foltan M, Jueckstock, et al. Adequacy of perfusion during hypothermia: regional distribution of cardiopulmonary bypass flow, mixed venous and regional venous oxygen saturation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 51: 306-311.
- 90 Zamparelli R, De Paulis S, Martinelli L, Rossi M, et al. Pulsatile normothermic cardiopulmonary bypass and plasma catecholamine levels. *Perfusion*. 2000; 15: 217-223.
- 91 Minami K, Körner MM, Vyska K, Kleesiek K, et al. Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990; 99: 82-91.
- 92 Spapen Herbert. Commentary: N-acetylcysteine in clinical sepsis: a difficult marriage. *Crit care* 2004, 8:229-230.

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

Braun JP, Jakob SM, Volk T, Doepfmer UR, Moshirzadeh M, Stegmann S, Dohmen PM, Spies C. Arterio-venous gradients of free energy change for assessment of systemic and splanchnic perfusion in cardiac surgery patients. *Perfusion*. 2006 Nov; 21 (6): 353-60.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Shirin Stegmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss von N-Acetylcystein auf den Blutfluss im Hepatosplanchnikusgebiet während des normothermen, nicht-pulsatilen kardiopulmonalen Bypasses bei herzchirurgischen Klappenpatienten selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

12. Danksagung

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

Besonderen Dank gilt Herrn PD Dr. J. Braun für die geduldige Anleitung und langjährige Betreuung.

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 Medizinischen Biometrie der Charité Berlin gilt mein Dank für die Durchführung der Brunner-Analyse und für die kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Dankeschön an all die Kolleginnen und Kollegen, die an dieser Arbeit beteiligt waren.

Bedanken möchte ich mich auch bei Christoph Reinink, Germanist, der mehrmals Korrektur gelesen hat.

Stefan Ukena für den letzten Schliff.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie immer für mich da sind.

Mein lieber Jörg: Danke für alles!