

4 Diskussion

Das Verfahren der IHD wurde in einer Vielzahl von Studien verwendet und zu unterschiedlichen Fragestellungen diskutiert [14,16,17,18,23,27,29,30,32,33,34,98,99]. Gemeinsame Aufgabe dieser Arbeiten war, mit Hilfe der IHD eine kritische untere Grenze für den „Hämatokrit- bzw. Hämoglobin-Wert“ zu finden, bis zu der dem Organismus ein noch ausreichendes Sauerstoffangebot zur Verfügung steht bzw. der Sauerstoffverbrauch stabil gehalten werden kann, ohne dass der Energiebedarf mittels anaerober Glykolyse gedeckt werden muss. Diese Untersuchungen dienten dem Zweck, den Umfang allogener Bluttransfusionen zu reduzieren. Darüber hinaus untersuchten einige dieser Studien, wie sich die IDH auf die Funktion verschiedener Endorgane, wie z.B. der Leber, auswirkt [24,25,26,27,100]. Chamorro [25] studierte bereits 1972 an 24 nicht sedierten Hunden über elektromagnetische Messungen den Einfluss der Hämodilution und fand heraus, dass eine Reduktion des Hämatokrit auf 17% keine Beeinträchtigung der Leberfunktion mit sich bringt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Lutt et al. [24] mit gleichen Messmethoden wenige Jahre später, als sie in einer Studie an Katzen den Hämatokritwert auf 22% hämodilutierten. 1991 beobachtete Nöldge [101] die Auswirkung im Hepatosplanchnikusgebiet mittels elektromagnetischer Messungen unter einer Hämodilution auf einen Hämatokritwert von 30 auf 20% und von 20 auf 14% an 9 anästhesierten Schweinen. Die Hämodilution auf 20% erbrachte eine Verdopplung der arteriellen Leberdurchblutung mit vermehrter Sauerstoffextraktion ohne Anzeichen einer gesteigerten anaeroben Glykolyse in der Leber. Unter extremer Hämodilution, wobei ein Hämatokritwert von 14% eingestellt wurde, ist ebenfalls keine Veränderung der hepatozellulären Intaktheit gemessen an der Sauerstoff-, Laktat- und Pyruvataufnahme in die Leber gefunden worden. Jedoch trat, unabhängig von der stetig wachsenden arteriellen Leberdurchblutung, ein Absinken des hepatovenösen pH-Wertes und des Sauerstoffoberflächenpartialdruckes in den Vordergrund. Unter einer modifizierten Aufgabenstellung untersuchte Nöldge [26] weiterführend die Auswirkung von IHD bei 15% und isofluraninduzierter Hypotension. Dabei zeigte sich im Vergleich zum Ausgangswert ein signifikanter Abfall des Herzzeitvolumens und der arteriellen Leberdurchblutung. Weiterhin wurde eine Reduktion der hepatischen Sauerstoffaufnahme und des Sauerstoffpartialdruckes an der Leberoberfläche beobachtet sowie eine um 75% gesunkene hepatische Aufnahme des Laktats gemessen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde bei

kardiochirurgischen Bypasspatienten unter normothermer extrakorporaler Zirkulation der Einfluss der isovolämischen Hämodilution auf die Leber untersucht. Der Vergleich einer Studiengruppe, die auf einen Hämatokritwert von 20% eingestellt wurde, mit der 25%-HK-Kontrollgruppe erbrachte folgende Erkenntnisse über die Leberperfusion und -funktion in Abhängigkeit vom Grad der Dilution:

1. Mit Hilfe der PDR konnte peri- und postoperativ eine in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, gesteigerte Indocyaningrün-Extraktion gemessen werden.
2. Die Bestimmung der MEGX-Bildung sowie des korrespondierenden Lidocainabbaus deutete in beiden Untersuchungsgruppen auf einen nicht signifikant unterschiedlichen Leberstoffwechsel nach Operationsende hin (M5, M6). Am ersten postoperativen Tag wurde in beiden Gruppen eine erhöhte Lidocainabbaurate ohne statistische Unterschiede (M7) gemessen, welche jedoch nicht mit der leicht abnehmenden MEGX-Bildung in den Beobachtungsgruppen korrelierte.
3. Die α -GST-Bestimmung zeigte sowohl in der Studiengruppe als auch in der Kontrollgruppe bereits eine Stunde nach Operationsende maximale Plasmakonzentrationswerte. Dagegen konnte ein vergleichsweise leichter Anstieg der ASAT-Freisetzung bis zum ersten postoperativen Tag beobachtet werden. Im Vergleich der beiden Hämodilutionsniveaus war der Anstieg der α -GST und der ASAT über den Beobachtungszeitraum nicht signifikant unterschiedlich.
4. Postoperativ gemessene Laktatspiegel verdeutlichten in beiden Gruppen eine gesteigerte Energiegewinnung des Organismus durch anaerobe Glykolyse nach kardiochirurgischem Eingriff. Ein signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe wurde während des gesamten Beobachtungszeitraumes nicht gemessen.

Die Ergebnisse der Studie werden im folgenden Abschnitt ausführlich diskutiert.

4.1 Perioperative Aspartat-Aminotransferase-Freisetzung

Die Bestimmung der ASAT gehört zur Leberroutrinediagnostik, da das Enzym überwiegend im Zytoplasma und in den Mitochondrien von Hepatozyten nachweisbar ist [37,102]. Allerdings zeigen sich auch in anderen Geweben, wie dem Myokard, dem Skelettmuskel oder der Niere, vergleichsweise hohe Enzymkonzentrationen, sodass die Messung der ASAT nicht als leberspezifisch einzustufen ist [37,69,103]. Ein Ziel dieser Studie bestand darin zu untersuchen, inwieweit der Hämodilutionsgrad nach Anschluss an die HLM Einfluss auf den ASAT-Konzentrationsverlauf hat, der eine gestörte hepatozelluläre Integrität anzeigt. Die Ergebnisse wiesen in beiden Gruppen postoperativ stetig ansteigende, nicht signifikant unterschiedliche Enzymverläufe auf. Als mögliche Gründe für die zunehmende Enzymfreisetzung wurden einerseits der operative Eingriff an sich und andererseits eine Beeinträchtigung der hepatozellulären Integrität durch eine vorübergehende Minderperfusion im Hepatosplanchnikusgebiet während HLM in Betracht gezogen [38,42]. Wie eingangs bereits angeführt, spielt dabei die erhöhte Freisetzung von Angiotensin II und anderen Vasokonstriktoren eine bedeutende Rolle [40]. Weiterhin könnte durch den Anschluss an die HLM eine erhöhte Darmpermeabilität begünstigt und eine systemisch inflammatorische Entzündungsreaktion gefördert worden sein [44,45,46,47]. Gleichfalls könnte der Kontakt von Eigenblut mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM eine Störung der Hepatozytenfunktion hervorgerufen haben [55,64]. Einen entsprechenden Enzymverlauf verfolgten Kumle und Kollegen [37] an kardiochirurgischen Patienten, werteten diesen aber im Zusammenhang mit weiteren Ergebnissen ihrer Studie als wenig spezifisch. Auch Olsson und Kollegen [104] konnten postoperativ nach aortokoronaren Eingriffen mit moderater Hämodilution eine erhöhte ASAT-Konzentration einen Tag nach der Operation belegen. Sie begründeten diese mit einer Störung sowohl in der myokardialen als auch in der hepatozellulären Intaktheit. Chouker [102] verglich die ASAT- und α -GST-Freisetzung als Marker von hepatozellulären Dysfunktionen an Patienten mit Leberteilresektion, wobei die ASAT im Vergleich zur α -GST verspätet reagierte. Für die beschriebene Beobachtung im Enzymverlauf wurden als Ursache zum einen die im Vergleich zur α -GST mit 200 KDa deutlich größeren ASAT-Moleküle und zum anderen eine abgeschwächte Empfindlichkeit der ASAT gegenüber Sauerstoffmangel in der Periportalregion angenommen [102,105]. Die Arbeitsgruppe um Habler und Kleen [27,106], die an 22 anästhesierten Hunden

ebenfalls den Einfluss der Hämodilution auf einen HK von 20% auf die Leberperfusion und –funktion untersuchten, beschrieben entgegen unseren Beobachtungen eine gleichbleibende ASAT-Konzentration. Sie schlussfolgerten, dass eine akute IDH die Funktion der Hepatozyten nicht beeinflusst. Wie bereits von Olsson [104] geschlussfolgert, musste auch in der vorliegenden Arbeit eine Schädigung der Herzmuskelzellen während der Operation in Betracht gezogen werden, wodurch eine vermehrte ASAT-Freisetzung möglich erscheint [69,107]. Eine postoperative Analyse der Herzenzyme CK-MB, CK sowie Troponin T erbrachte einen zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikanten Anstieg. Neben operationsbedingten Ursachen für einen ASAT-Anstieg wurde in der Literatur die Folge des Einsatzes von Isofluran und Propofol diskutiert, welche eine zusätzliche Störung der hepatozellulären Integrität begünstigen [60,108,109,110,111]. Tiainen fand in einem Vergleich der Wirkungen von Isofluran und Halothan-Anästhetika auf die Leber heraus, dass entgegen einer deutlichen α -GST-Freisetzung die ASAT-Enzymkonzentration unter Isofluran unverändert blieb und schlussfolgerte eine milde Integritätsstörung der Hepatozyten durch Isofluran [108]. Da in der vorliegenden Studie bei allen Patienten Isofluran zur intraoperativen Anästhesie und Propofol zur postoperativen Sedierung verwendet wurden, ist deren möglicher Einfluss auf den Enzymverlauf zu beachten. Zusammenfassend kann von einer wirksamen Beeinträchtigung der hepatozellulären Intaktheit durch das operative Trauma, den Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM und den laminaren Fluss unter EKZ gemessen an der ASAT-Freisetzung ausgegangen werden. Es wurden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich festgestellt, so dass eine Hämodilution auf einen HK von 20% während normothermem kardiopulmonalen Bypass nicht als Erklärung für eine gesteigerte ASAT-Freisetzung betrachtet werden kann.

4.2 Perioperative α -Gluthation-S-Transferase Freisetzung

In der Diagnostik von Lebezellschäden hat sich die Konzentrationsbestimmung der α -GST als äußerst wertvoll erwiesen, da sie vornehmlich im Zytosol der Leber vorkommt und aufgrund ihrer mit 56kDA vergleichsweise kleinen Molekülgröße sowie einer sehr kurzen Halbwertszeit, die unter 90 Minuten liegt, deutlich früher im Blutplasma zu messen ist als die Transaminasen [70]. In verschiedenen Bereichen der Medizin wird die α -GST-Bestimmung eingesetzt, um frühzeitig Leberzellschäden [112] nach Operationen, Vergiftungen, Medikamentenintoxikation [113] oder Transplantationen

[102,114] festzustellen. Nach einer Untersuchung an 75 Patienten zur Leberteileresektion mit und ohne Pringle-Manöver hob Choukér [102] die Bedeutung der α -GST als einen frühzeitigen, sensitiven Marker für hepatozelluläre Schäden durch Ischämie und Reperfusion hervor. In der vorliegenden Studie wurde der Vorteil des frühzeitigen Enzymanstieges bei etwaiger hepatozellulärer Schädigung ausgenutzt, um innerhalb des 24-stündigen Beobachtungszeitraumes eine zuverlässige Aussage über einen eingetretenen Leberzellschaden treffen zu können. Die während der Studie gemessenen Enzymkonzentrationen haben gezeigt, dass es unabhängig vom Hämodilutionsgrad eine Stunde nach Operationsende zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg der α -GST kam und sich bereits sechs Stunden nach Operationsende in beiden Gruppen das Ausgangsenzymniveau ohne signifikante Unterschiede wieder eingestellt hatte. Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch die Daten der Arbeitsgruppe um Kumle et al. [37], die bei 15 aortokoronaren Bypasspatienten aufgrund einer Bypasszeit von mehr als 80 Minuten einen signifikanten α -GST-Anstieg beobachteten. Ebenso fanden Jakob und Mitarbeiter [73] in einer klinischen Untersuchung an 17 kardiochirurgischen Patienten einen α -GST-Konzentrationsverlauf, der dem in dieser Studie gewonnenen Verlauf entsprach. Anknüpfend an den Erklärungsansatz für den postoperativen ASAT-Enzymanstieg muss auch für diese Ergebnisse hypothetisiert werden, und dies wird durch Daten aus der Literatur gestützt, dass eine Integritätsstörung der Hepatozyten, vermutlich ausgelöst durch eine Reduktion der Hepatosplanchnikusperfusion unter EKZ, auch zu einer vermehrten α -GST-Freisetzung geführt haben könnte [38,42,44,48,50,64,65,115]. Der Blutkontakt mit den artifiziellen Oberflächen der HLM und eine konsekutiv ausgelöste, immunmodulatorisch wirksame Inflammation mit Beeinträchtigung der Hepatozytenfunktion bilden auch an dieser Stelle einen möglichen Erklärungsansatz für die α -GST-Freisetzung [38,48,49,50,52,55,56]. Wie bereits beim ASAT-Enzymverlauf angeführt, wird auch für den α -GST-Anstieg ein Einfluss der verwendeten Anästhetika vermutet [108,109,111,116]. Es wurde in Studien gezeigt, dass besonders Isofluran eine Störung der hepatozellulären Intaktheit hervorrufen kann, das im Vergleich zum ASAT-Konzentrationsverlauf einen ähnlich starken Anstieg bei α -GST herbeiführt [117,118,119]. In Übereinstimmung mit der ASAT-Kinetik zeigte sich auch für den α -GST-Verlauf kein signifikanter Unterschied zwischen einem HK von 20% vs. 25% während normothermer HLM.

4.3 Perioperative Messung der PDR

Indocyaningrün (ICG), dessen Einsatzmöglichkeiten ursprünglich für die Messung des HZV über die Indikator-Dilutionstechnik evaluiert wurde [76,120,121], findet heutzutage eine breite Anwendung in der Überwachung von Leberperfusion und -funktion [74,77,78,79]. Nach intravenöser Injektion bindet der Farbstoff sofort an Plasmaproteine, wird dann mit dem Blutkreislauf zur Leber transportiert und über spezifische Membrantransporter in Hepatozyten eliminiert. Daher liefert die Messung der ICG-PDR nicht nur einen Parameter für die hepatische Durchblutung, sondern lässt auch eine Beurteilung der Leberfunktion zu. In einer Vielzahl von Studien wurde aufgezeigt, dass Indocyaningrün ein frühzeitiger Indikator für eine hepatozelluläre Dysfunktion [53,121,122,123,124,125] ist und durchaus für die Prognose des Krankheitsverlaufs des Patienten Bedeutung hat [123,126,127]. Ziel dieser Studie war es zu prüfen, inwieweit die untersuchten Hämodilutionsstufen einen Einfluss auf die ICG-PDR ausüben. In den vorliegenden Studienergebnissen konnte sowohl für die Studiengruppe als auch für die Kontrollgruppe postoperativ eine nicht signifikant unterschiedliche, erhöhte PDR gemessen werden. Kleen und Habler [27,106] untersuchten in einer bereits 1997/1998 publizierten tierexperimentellen Studie an 22 Hunden den Effekt der Hämodilution auf die Perfusion des Hepatosplanchnikusgebietes bei einem HK von 20%. Sie konnten eine statistisch signifikante arterielle Leberperforationssteigerung, die 86% betrug, und eine entsprechend signifikant ansteigende ICG-Clearance nachweisen. Mathie und Mitarbeiter [65] wiesen vier Jahre zuvor nach aortokoronaren Bypassoperationen auf eine verbesserte ICG-Extraktionsrate hin, ohne dass sie jedoch eine akute IHD durchgeführt hatten. Die Beobachtungen dieser Arbeit könnten zum einen in dem über die gesamte Messperiode signifikant erhöhten Cardiacindex und zum anderen in der deutlich reduzierten Blutviskosität begründet liegen. Unter diesen Bedingungen könnte es zu einer Ökonomisierung und Optimierung der Organdurchblutung gekommen sein. Eine bessere Durchblutung zuvor minderperfundierter Areale der Leber könnte die Folge sein [27,106,128,129,130]. Entgegen den Beobachtungen dieser Studie beschrieben Kramer und Ramagnoli [77] in einer Studie an 33 aortokoronaren Bypassoperationen 2 Stunden postoperativ einen Rückgang der ICG-Clearance sowie eine 48%ige Verringerung des hepatischen Blutflusses im Vergleich zum Ausgangswert. Ebenfalls beobachteten Braun et al. [42] an 31 und Haisjackl et al. [131] an 12

kardiologischen Patienten eine signifikant verminderte ICG-Extraktion in ihren Arbeiten während und zwei Stunden nach normothermer, kardiologischer Operation. Plausible Erklärungen für die gegensätzlichen Ergebnisse von Braun und Haisjackl im Vergleich zu denen der vorliegenden Studie könnten einerseits in der abweichenden ICG-Bestimmungsmethode liegen. Andererseits könnte der in den Referenzarbeiten verwendete geringere Fluss der HLM mit rund $2,5\text{l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ für die Unterschiede gegenüber dieser Arbeit eine Rolle spielen. Außerdem lag der Cardiacindex (CI) zwei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation in der zitierten Arbeit von Braun um 500ml niedriger als bei der vorliegenden Untersuchung. Maynard [53] demonstrierte in einer Studie an kritisch Kranken, dass nicht allein ein erhöhter CI ausschlaggebend für eine verbesserte ICG-Extraktion ist. Ausgeprägte Entzündungsreaktionen mit Aktivierung von Makrophagen und Komplement, Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Sauerstoffradikalen sowie eine verstärkte Migration von Leukozyten und Granulozyten fördern die hepatozelluläre Dysfunktion, sodass die Aufnahme von ICG über Membrantransporter unabhängig vom hepatischen Blutfluss erschwert sein kann [48,54,132]. In einer Studie von Chetty und Kollegen [133] führte eine aortokoronare Bypassoperation unter hypothermen Bedingungen (30°C) während EKZ zur Reduktion des Leberblutflusses mit vorübergehendem Abfall der ICG-Extraktion. Bereits zur Extubation stellten sich die ICG-PDR Ausgangswerte wieder ein, die im weiteren Beobachtungszeitraum stabil blieben. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Hämodilution intra- und postoperativ sowohl in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe ohne einen signifikanten Unterschied zu einer verbesserten Leberperfusion mit konsekutivem Anstieg der ICG-PDR geführt hat.

4.4 Perioperative MEGX-Bildung

In den letzten Jahren erwies sich die Monoethylglycinxylylidbestimmung (MEGX) nicht nur in der Überwachung von Leberzirrhose-Patienten [81] oder Lebertransplantierten [134,135] als äußerst effizient. Auch in anderen Bereichen wurde eine frühzeitige Einschätzung der Leberfunktion und eine prognostische Bewertung mittels MEGX-Test [53,80,81,82] möglich. Wesentlichen Einfluss auf den Lidocain-Metabolismus nehmen dabei einerseits das Herzzeitvolumen [136,137] und andererseits die Stoffwechsellkapazität der Leberzellen [37,42,74,81]. Deshalb eignet sich der MEGX-Test nicht nur als frühzeitiger Marker für eine hepatozelluläre Dysfunktion, sondern

ermöglicht auch die Überwachung der hepatischen Perfusion. Der MEGX-Test wurde in dieser Arbeit ausgewählt, um die Auswirkung der Hämodilution auf den Leberstoffwechsel darzustellen. Die Ergebnisse der Modellrechnungen legten eine vermehrte Verstoffwechslung des injizierten Lidocains zu Monoethylglycinxylylidid sowohl unmittelbar nach der Operation als auch noch nach sechs Stunden postoperativ nahe, wobei zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied auftrat. Auf Basis der vorliegenden Messungen wäre ohne die simulationsgestützte Analyse keine Aussage über die Änderung der Umwandlungsgeschwindigkeit von Lidocain und MEGX möglich gewesen, da die Konzentration möglicherweise kumulierter Restmengen vor Wiederholungsinjektion nicht bestimmt wurde. Die aus der Literatur bekannten Halbwertszeiten für Lidocain mit 0.5 bis 4 Stunden [95] lassen nämlich eine Kumulation der MEGX-Konzentrationen bei Multiinjektion erwarten, wenn das Intervall der Dosisgabe kleiner als 4 Halbwertszeiten ist [95]. Für die aus unseren Rechnungen hervorgehende, postoperativ erhöhte MEGX-Konzentration (M5,M6) wurde der intra- und postoperativ signifikant erhöhte CI verantwortlich gemacht [81,115]. Einen maßgeblichen Einfluss der Leberperfusion auf den Lidocain-Metabolismus schlussfolgerten auch Hein und Kollegen [138] aus Untersuchungen an septischen Patienten. Sie verbesserten durch Gabe von N-Acetylcystein die Leberperfusion signifikant. Gleichzeitig beschrieben sie eine verstärkte MEGX-Bildung. Autschbach et al. [74], die ebenfalls in einer Studie 14 aortokoronaren Bypasspatienten untersuchten, fanden trotz erhöhter Leberperfusion eine Reduktion in der MEGX-Bildung ohne signifikantem Unterschied in der Lidocainclearance unter milder Hypothermie. Sie begründeten ihre Ergebnisse mit einer verringerten Lidocain-Konzentration im Serum, die zum einen durch eine veränderte Umverteilung des Substrates während der Operation erreicht und zum anderen durch die unter EKZ hervorgerufene Hämodilution begünstigt würde. Nollert und Kollegen [100] berichteten von einer tierexperimentellen Untersuchung an Schweinen, in der es nach 15min an der EKZ während kardiopulmonaler Bypassoperationen unter Einfluss der Hämodilution bei einem HK von 15% und extremer Hypothermie (15°C) zu einer deutlichen Verschlechterung der MEGX-Bildung (Gruppe L_{HK15%}: von 0,017 auf 0,014µg/ml vs. Gruppe H_{HK25%}: von 0,040 auf 0,029µg/ml) und der arteriellen Leberperfusion (von 150ml/kg/min auf 50ml/kg/min) kam. Bezugnehmend auf ihre Beobachtungen empfahl die Arbeitsgruppe, zur Vermeidung von Minderperfusion und Stoffwechselstörungen der Leber, das Verfahren der Hämodilution nur begrenzt anzuwenden und in milder Hyperthermie zu operieren.

Ein derartiger Rückgang der Leberperfusion und der Lidocainclearance konnte unter dem Einfluss der Hämodilution auf einen Hk-Wert von 20% vs. 25% trotz Störung der hepatozellulären Intaktheit, gemessen an ASAT und α -GST, in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden. Unserer Ansicht nach wurde die unmittelbar postoperativ vorhandene Stoffwechselkapazität der Leber durch die zu diesem Zeitpunkt erhöhte Perfusion verbessert. Jakob und Mitarbeiter [139] analysierten bei kardiochirurgischen und septischen Patienten dopamininduzierte Veränderungen der Hepatosplanchnikusperfusion und konnten keine Korrelation zwischen der MEGX-Bildung und der Leberperfusion nachweisen. 18 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation zeichnete sich in der vorliegenden Arbeit für beide Patientengruppen eine signifikant verschlechterte MEGX-Produktion im Vergleich zum Ausgangswert ab. Als Ursache für den Rückgang des Lidocainmetabolismus können verschiedene Einflussfaktoren erörtert werden. Trotz weiterhin erhöhtem CI kann eine postoperativ auftretende, systemisch inflammatorische Entzündungsreaktion, erzeugt durch oxidativen Stress unter HLM, zum reduzierten Lidocainstoffwechsel beigetragen haben [38,42,44,46,47]. Studienergebnisse von Kumle et al. [37] zeigten eine herabgesetzte MEGX-Bildung sowohl vier Stunden als auch einen Tag nach der Operation, wenn bei aortokoronaren Bypassoperationen die Verweildauer an der HLM 80 Minuten überstieg. Patienten dieser Studie waren im Median 73min in Studiengruppe bzw. 74min in der Kontrollgruppe an der HLM. Dennoch wurde der mögliche Einfluss der Bypasszeit auf die postoperative MEGX-Bildung in Betracht gezogen. Ferner wird in der Literatur eine Überlastung des CYP3A4 Systems mit der Folge eines sinkenden Substratumsatzes aufgrund möglicher Medikamenteninteraktionen diskutiert [81,91]. Braun et al. [42] beobachteten, entsprechend den vorliegenden Ergebnissen, einen signifikanten Abfall der MEGX-Bildung an kardiochirurgischen Bypasspatienten 24 Stunden postoperativ im Vergleich zu 2 Stunden postoperativ, ohne dass es im weiteren klinischen Verlauf zu einer signifikanten Leberfunktionsbeeinträchtigung kam. Sie erklärten ihre Ergebnisse mit einem Verlust des funktionsfähigen CYP3A4, einer Reduktion der hepatischen Perfusion und einer Diskrepanz zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Ein Rückgang der hepatischen Perfusion konnte als Ursache für die verringerte MEGX-Konzentration am ersten postoperativen Tag in der hiesigen Arbeit nicht ausgemacht werden, jedoch erschienen eine Überlastung des Cytochrom P450-Systems und eine moderate hepatozelluläre Funktionsstörung als mögliche Einflussfaktoren denkbar. Abschließend ist hervorzuheben, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf keine Beeinflussung

des Leberstoffwechsels durch die Hämodilution auf einen Hämatokrit von 20% im Vergleich zu 25% hinweisen.

4.5 Perioperative Laktatbildung

Während einer aortokoronaren Bypassoperation ist häufig ein Anstieg der Laktatkonzentration zu beobachten [140]. Dabei spielen sowohl eine vermehrte Laktatbildung, die Ausdruck einer systemischen Minderperfusion und einer reduzierten Sauerstoffversorgung der Gewebe sein kann, als auch eine eingeschränkte Laktatclearance eine Rolle [40,85,141]. Somit sind die Laktatkonzentrationsbestimmung und der Nachweis einer Laktaterhöhung ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, welches in der Intensivmedizin aber auch zur Prognoseabschätzung benutzt wird [40,83,85,142,143]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie präsentierten eine zwischen den Studiengruppen nicht signifikant unterschiedliche, angestiegene Laktatkonzentration nach Beendigung der EKZ. Die Laktatkonzentration erreichte ihren Maximalwert sechs Stunden nach Operationsende und nahm bis zur Verlegung auf die Wachstation kontinuierlich ab. Eine verringerte Sauerstoffversorgung durch Minderperfusion im Hepatosplanchnikusgebiet, wie sie unter EKZ vermutet wird, kann den Anstieg der Laktatkonzentration erklären [143]. Ebenso könnte eine hepatozelluläre Dysfunktion, wie sie in dieser Arbeit beobachtet wurde zu einer erhöhten Laktatkonzentration beigetragen haben [141,143]. Einen diesen Studienergebnissen entsprechenden Anstieg des Laktats bei einer Hämodilution auf 24% während kardiochirurgischer Operationen beschrieben Hampton und Kollegen [64] bereits 1989 in einer Studie an 10 Patienten. Mustafa und Mitarbeiter [141] prüften an drei Patientengruppen (keine Operation, Operation ohne Bypass und aortokoronare Bypassoperation) prä- und postoperativ die Laktatkonzentration. Sie begründeten den signifikanten Anstieg der Laktatkonzentration in der Bypassgruppe mit einer moderaten Leberdysfunktion, welches durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt werden konnte. In einer weiteren Arbeit, die sich auf die Ergebnisse von 12 kardiochirurgischen Bypasspatienten beruft, wurde ein mit dieser Arbeit vergleichbarer Verlauf der Laktatbildung gefunden [144]. Braun [42] und Haisjackl [131] erfassten ebenfalls postoperativ eine ansteigende Laktat-Bildung, die sie auf eine vorübergehende Beeinträchtigung der Perfusion im Hepatosplanchnikusgebiet unter EKZ zurückführten, die wir mit unseren Ergebnissen nicht bestätigen konnten. Als eine weitere mögliche Ursache für die ansteigende Laktatkonzentration in der vorliegenden Arbeit wurde eine

reduziert Lidocainclearance erwogen. Ariza [143], die 10 herzchirurgische Patienten unter hypothermer EKZ untersuchte, zog, neben einer Mikrozirkulationsstörung mit gestörter Sauerstoffversorgung im Hepatosplanchnikusgebiet während EKZ, eine postoperativ herabgesetzte Laktatclearance ohne Leberdysfunktion für einen erhöhten Laktatspiegel in Betracht. Im Unterschied zur Referenzarbeit beobachteten wir an aortokoronaren Bypasspatienten unter einer IHD auf einen HK von 20% vs. 25% sowohl eine erhöhte Laktatkonzentration als auch eine hepatozelluläre Dysfunktion. Bei einem HK von 15% untersuchte Nöldge [26] im Tiermodell den Einfluss der Hämodilution auf das Hepatosplanchnikusgebiet und konnte trotz ansteigender Perfusion keine Veränderung des Laktatspiegels messen. Ferner gingen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Matot [17] nicht mit den vorliegenden Resultaten konform, was u. a. auf die unterschiedlichen operativen Verfahren zurückgeführt wurde. Sie zeichneten unter einer akuten IHD bei einem HK von 23,4% während großer Leberteileresektionen postoperativ eine unveränderte Laktatkonzentration auf. Toraman [85] beschrieb in einer Studie an 776 kardiochirurgischen Patienten den postoperativen Verlauf der Laktatkonzentration und fand einen Zusammenhang zwischen erhöhter Laktatkonzentration (>2mmol/l) und steigendem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Demers und Mitarbeiter [83], die ebenfalls eine Verbindung zwischen Laktat und klinischem Outcome nach aortokoronarer Bypassoperation demonstrierten, errechneten einen Cut-off-Wert für Laktat von >4mmol/L ab dem mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu rechnen ist. Als Erklärung für diese Ergebnisse wurde angeführt, dass einerseits durch den mitochondrialen ATP-Verlust bei anaerober Stoffwechsellage die Laktatbildung steigt und andererseits die Laktatclearance sinkt [141]. Allerdings wurden Fälle in der Literatur diskutiert, bei denen es trotz adäquater Sauerstoffversorgung zu einer regionalen Laktatämie kam. Dabei stand eine Endotoxämie infolge gestörter Darmpermeabilität im Mittelpunkt der Betrachtung [145,146]. Ebenso könnte aber auch durch eine Umverteilung des Blutvolumens nach Minderperfusion über die A. hepatica zunächst die Sauerstoffversorgung der Leber zu Lasten der Darmfunktion sichergestellt werden. [48]. Eine regionale Laktatämie aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen im Darm wäre dann die Folge, ohne dass eine messbare Beeinträchtigung der Leberfunktion einträte [84]. Die im Rahmen dieser Studie beobachteten Laktatkonzentrationen deuten auf keine signifikante Beeinflussung der Leberfunktion durch die Hämodilution auf einen Hämatokrit-Wert von 20% vs. 25% während normothermer HLM hin.

4.6 Methodendiskussion

4.6.1 Patientenkollektiv

In einer zusammenfassenden Bewertung der Studienergebnisse sind nachfolgende kritische Anmerkungen über die methodische Vorgehensweise zu berücksichtigen. An erster Stelle ist zu bemerken, dass eine relativ kleine Studienteilnehmerzahl dieser Studie zugrunde lag, sodass keine ausreichende Teststärke (Power) bestand. Die Ergebnisse können lediglich als Ausgangsdaten (Pilotstudie) für weiterführende Studien dienen. Dies entspricht einem Verhältnis von weiblichen zu männlichen Teilnehmern von 1/14, welches nicht die übliche Geschlechterverteilung der aortokoronaren Bypasspatienten widerspiegelt [147]. Weiblichen Patienten sollte in nachfolgenden Arbeiten besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, da bei ihnen aufgrund des geringeren Körpergewichts eine ausgeprägte Hämodilution zu erwarten ist. Eine im Vergleich zu Männern problematischer verlaufende Anämie mit zusätzlichem allogenen Transfusionsbedarf ist meist die Folge. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei den Patienten dieser Studie um solche mit einem postoperativ geringen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko handelte. Aus diesem Grund sollten weitere Untersuchungen auf Hochrisikopatienten ausgeweitet werden.

4.6.2 Messmethoden

Wie bereits in der Auswertung zum MEGX-Test angeführt, ist von einer Kumulation des MEGX besonders an den Messzeitpunkten M5 und M6 auszugehen. Daher ist es sinnvoll, vor wiederholten Lidocaingaben die MEGX-Ausgangskonzentration zu ermitteln. Dies geht auch aus den in dieser Arbeit durchgeführten Simulationen hervor. Oellerich und Armstrong untermauerten in ihrem Artikel zur Ausführung des MEGX-Testes die Wichtigkeit einer Basisbestimmung, um überhöhte Konzentrationen, die durch Kumulationen entstehen, auszuschließen. Sie fanden z.B. noch 3 Tage nach einer Lidocaininjektion messbare MEGX-Konzentrationen im Blut [81]. Zudem hatte sich in einer Untersuchung von Zotz [130] gezeigt, dass eine Entnahme der zweiten Blutprobe erst nach 60 Minuten anstatt nach 15 Minuten erfolgen sollte. Damit würde die Effektivität des Testes verbessert. Gestützt auf die Simulationsrechnungen schätzen wir jedoch ein, dass wir trotz fehlender Basisbestimmung die wesentlichen Schlussfolgerungen aus den MEGX-Testergebnissen ziehen konnten. Entscheidender Grund dafür war die Kalibrierungsmöglichkeit des Modells an den Daten der

präoperativen sowie 18 Stunden postoperativen Messung, da diese Abschnitte nicht von Kumulations-Effekten betroffen waren.

Ebenfalls ist die Messmethode der Plasmasdisappearance Rate differenziert zu betrachten. Im Unterschied zu dieser Studie erfolgte die ICG-Applikation in einigen anderen Arbeiten kontinuierlich mittels Perfusoren. Zusätzlich wurde den Patienten einen Lebervenenkatheter angelegt, aus dem in bestimmten Zeitintervallen Blutproben entnommen und spektroskopisch ausgewertet wurden [77,79]. In der vorliegenden Arbeit wurde den Patienten kein Lebervenenkatheter angelegt. Stattdessen wurde die Plasmasdisappearance Rate nach einmaliger Bolusinjektion nicht-invasiv über ein Densitrometer bestimmt, sodass systematische Abweichungen zu den Messwerten der Kathetermethode möglich sind. Die Vorteile des hier gewählten Verfahrens liegen darin, dass es schnell und kostengünstig zu praktizieren ist. Nachteilig wirkte sich dagegen die relativ hohe Anfälligkeit des Densitrometers gegenüber äußeren Bewegungen aus, die zum Abbruch der Messung führen können. Weiterhin zeigte sich eine verminderte Messfähigkeit des Sensors bei Zentralisation des Blutkreislaufes [125].

4.7 Schlussfolgerung

Insgesamt betrachtet weisen die vorliegenden Studienergebnisse darauf hin, dass eine akute isovolämische Hämodilution auf Hämatokritwerte von 25% bzw. 20% unter normothermer extrakorporaler Zirkulation zu einer gesteigerten Leberperfusion und zu einem erhöhten Leberstoffwechsel beitragen. Eine Gegenüberstellung der Resultate der Studien- und der Kontrollgruppe deutet diesbezüglich auf keine signifikanten Unterschiede hin. Dies gilt auch für operations- oder hämodilutionsbedingte Störungen der hepatozellulären Intaktheit, die auf Basis der Leberenzymfreisetzung (ASAT, α -GST) sowie der pathologisch erhöhten Laktatkonzentration bewertet wurden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das hepatische Sauerstoffangebot unter einer Hämodilution auf einen Hämatokrit von 20% während aortokoronarer Bypassoperationen nicht signifikant verschlechtert ist. Weiterführende Untersuchungen in einem modifizierten Studiendesign und mit größeren Patientenzahlen müssen diese Hypothese prüfen.