

**Aus dem
CharitéCentrum für Anästhesiologie,
OP-Management und Intensivmedizin**

(Ärztliche Leitung Frau Professor Dr. med. Claudia Spies)

HABILITATIONSSCHRIFT

**Hepaticus-Splanchnikus-Perfusion und Funktion:
Relevanz auf postoperative Organ-Dysfunktionen nach nonpulsatilem,
normothermem Kardio-Pulmonalem-Bypass**

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fachgebiet Anästhesiologie

vorgelegt dem
Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Jan-Peter Braun,
geb. Lange
geboren am 08.03.1966 in Heide/Holstein

Eingereicht im Oktober 2006

Dekan: Professor Dr. M. Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jens Scholz, UKSH Campus Kiel

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Thomas Hachenberg, Universitätsklinikum Magdeburg

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	4
2. Ergebnisse	7
2.1. Klinische Untersuchungen zu pathophysiologischen Veränderungen während und nach non-pulsatilem, normothermem Kardio-Pulmonalem Bypass	
2.1.1. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Dohmen P, Moshirzadeh M, Grosse J, Streit F, Schläfke A, Armstrong VW, Oellerich M, Lochs H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48:697-703	8
2.1.2. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Jain U, Döpfmer U, Schuster J, Bas S, Schimke I, Dohmen PM, Lochs H, Konertz W, Spies C. Small-dose epoprostenol decreases systemic oxygen consumption and splanchnic oxygen extraction during normothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2006;102:17-24	11
2.1.3. 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;21:353-6	13
2.2. Multiorgandysfunktionen und Organschäden nach nonpulsatilem, normothermem Kardio-Pulmonalen-Bypass	
2.2.1. Braun JP, Buehner S, Kastrup M, Dietz K, Langer K, Dohmen PM, Lochs H, Spies C. Barrier-Function of the Gut and Multiple Organ Dysfunction After Cardiac Surgery J Int Med Res 2007;35:72-83	16
2.2.2. Braun JP, Jasulaitis D, Moshirzadeh M, Doepfmer UR, Kastrup M, von Heymann C, Dohmen PM, Konertz W, Spies C. Levosimendan may improve survival in patients requiring	

mechanical assist devices for post-cardiotomy heart failure.
Critical Care 2006,10:R17

	18
3. Diskussion	20
3.1. Diskussion: Klinische Untersuchungen zu pathophysiologische Veränderungen während und nach non-pulsatil, normothermem Kardio-Pulmonalem Bypass	
3.1.1. Beurteilung der Perfusion in der Hepatikus-Splanchnikus-Region vor, während und nach non-pulsatilem, normothermem CPB	20
3.1.2. Organdysfunktionen im Regionalkreislauf der Hepatikus-Splanchnikus-Region vor, während und nach non-pulsatilem, normothermem CPB	24
3.1.2.1. Leberfunktionen	24
3.1.2.2. Funktionen des Gastrointestinaltraktes	27
3.2. Diskussion: Multiorgandysfunktionen und Organschäden nach non-pulsatilem, normothermem Kardio-Pulmonalem-Bypass	29
3.2.1. Entstehung von Multiorgandysfunktionen (MOD) in der Frühphase nach non-pulsatilem, normothermem CPB	29
3.2.2. Postoperatives Organversagen und Überleben nach schwerem Postkardiotomie-Herzversagen nach non-pulsatilem, normothermem CPB bei Risikopatienten	31
4. Zusammenfassung	33
5. Literatur	36
6. Danksagung	45

1. Einleitung

In Deutschland werden jährlich ca. 92.000 Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (Cardiopulmonary bypass = CPB) durchgeführt (Statistik: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie), das entspricht ca. 1.100 Operationen pro 1 Mio. Einwohner.

In retrospektiven Untersuchungen an herzchirurgischen Patienten aus der Charité kann gezeigt werden, dass Patienten, die nach dem operativen Eingriff länger als drei Tage auf der Intensivstation verbringen, mit einer Krankenhausmortalität von 19 % ein signifikant schlechteres Outcome haben im Vergleich zu Patienten mit einer intensivstationären Behandlung unter 3 Tagen (Mortalität 1,9%) (1). Im Drei-Jahres-Überleben zeigt sich hierbei ein besonders dramatischer Unterschied zwischen Patienten, die postoperativ ein Mehrorganversagen entwickeln (Überleben 30 %) zu denen, die kein Mehrorganversagen entwickeln (Überleben 89%) (2).

Ischämie- und Reperfusion-Ereignisse des Gastrointestinaltraktes spielen eine zentrale, wenn auch nicht klar definierte Rolle bei der Entstehung von multiplen Organdysfunktionen oder Organversagen nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine (3). Der Gastrointestinaltrakt trägt unter den Bedingungen des CPB Perfusionschäden davon, die zumeist unbemerkt einen subklinischen Verlauf nehmen (4). Es werden während CPB inflammatorische Reaktionen im Organismus initiiert, die abhängig von individuellen Faktoren und der Perfusionstechnik zu klinisch apparenten Inflammationssyndromen unterschiedlicher Ausprägung führen. Die Folge des CPB ist meistens ein sich selbst limitierendes, systemisch-inflammatorisches Antwortsyndrom (systemic inflammatory response syndrome = SIRS), welches in seltenen Fällen in Intensität und zeitlichem Ablauf eskaliert und im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens zu multiplen Organdysfunktionen bis hin zu bleibenden Organschäden und Organversagen führt. Ohri und Mitarbeiter (5) geben an, dass gastrointestinale Schädigungen nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine in 0,6 bis 2 % klinisch auffällig werden und in 12 bis 67 % tödlich enden. Schulz und Mitarbeiter (6) geben die Inzidenz von ischämisch bedingten Störungen des Gastrointestinaltraktes nach CPB mit 0,2 bis 0,5% an und nennen für dieses Ereignis eine Krankenhaus-Mortalität von 70 bis 100%. In einer 2002 erschienenen Publikation (7) wurden 11.202 Patienten nach CPB untersucht. Die Krankenhaus-Mortalität wurde mit 3 % beschrieben. Die Inzidenz von akuten, mesenterialen Ischämien lag auch in dieser Untersuchung bei 0,49%. 11% aller Todesfälle nach herzchirurgischen Eingriffen waren mit einer akuten Ischämie in der Hepatikus-Splanchnikus-Region vergesellschaftet. Von den perioperativen Faktoren waren in der Regressionsanalyse die Intraaortale-Gegenpulsations-Ballonpumpe, das postoperative akute Nierenversagen und, an dritter Stelle, die prolongierte

Herz-Lungen-Maschinenzeit bzw. Aortenklemmzeit mit intestinalen Ischämien assoziiert. Fasst man die Ergebnisse der genannten Studien zusammen, dann lässt sich die Zahl der Patienten, die in Deutschland aufgrund eines ischämischen Geschehens im Verlauf des CPB versterben, mit etwa 1500 per anno kalkulieren.

Reintam und Mitarbeiter (8) stellten bei einem intensivmedizinischen Kollektiv von 2588 Patienten, in dem auch herzchirurgische Patienten enthalten waren, fest, dass 252 Patienten (9,7 %) symptomatische, gastrointestinale Schädigungen zeigten. Damit war die Zahl der gastrointestinalen Schädigung durchaus höher, als mit der Inzidenzangabe für Darmischämien zu erklären gewesen wäre. Die Autoren schlossen bei der Definition der gastrointestinalen Störungen funktionale Dysfunktionen des Gastrointestinaltraktes, wie gastrale und intestinale Motilitätsstörungen, oder hämorrhagische Ereignisse explizit ein. In Reintams Untersuchung konnten manifeste Schädigungen in nur 20 % bei Aufnahme auf die Intensivstation klinisch nachgewiesen werden, d.h. entweder waren diese bei Aufnahme noch nicht vorhanden oder konnten in Ermangelung von validen Parametern nicht gemessen werden.

Die pathophysiologischen Auswirkungen des CPB auf die Perfusion der Hepatikus-Splanchnikus-Region und die Gewebeoxygenierung sind abhängig von anamnestischen Faktoren und von der Art der Verfahrens- oder Perfusionstechnik des CPB selbst (9). Es ist aufgrund der möglichen Variablen der Perfusionstechnik schwer zu beurteilen, welche Parameter konkret zu welchen pathophysiologischen Veränderungen führen. Die Literatur muss daher gezielt hinsichtlich variierender Perfusionstechniken analysiert werden. Ohri und Mitarbeiter (9) fanden in ihrer klinischen Untersuchung heraus, dass sowohl die Körpertemperatur (28° vs. 37°C) als auch das Flussmuster (pulsatil vs. non-pulsatil) einen Einfluss auf die gastral-mucosale Mikrozirkulation während CPB hatten. Patienten unter normothermen und pulsatilen Bedingungen zeigten die geringste Reduktion der mucosalen Mikrozirkulation. Bei allen Patienten wurde eine Beeinträchtigung der mucosalen Oxigenierung während kardio-pulmonalem Bypass vs. Baseline beobachtet. Nach der extrakorporalen Zirkulation wurden keinerlei Gruppenunterschiede beobachtet. Der Blutfluss aus der Hepatikus-Splanchnikus-Region wurde in dieser Studie nicht untersucht. Gu und Mitarbeiter (10) konnten im Schweinemodell zeigen, dass die Motilität des Gastrointestinaltraktes unter non-pulsatilen, normothermen Bypassbedingungen weniger beeinträchtigt war als unter Hypothermie.

DeFoe und Mitarbeiter (11) werteten Daten von 7134 herzchirurgischen Patienten aus, die sich elektiv einer operativen koronaren Revaskularisierung unterzogen hatten. Die Autoren unterteilten die gemessenen Körpertemperaturen während Herz-Lungen-Maschine in vier Kategorien und machten die Beobachtung, dass die Patienten, deren Temperatur während CPB nicht unter 34,4°C gesunken war eine Krankenhaus-Mortalität von 1,2 % zeigten und

die Patienten mit einer Temperatur von 31,4°C und weniger die höchste Mortalität von 2,9% aufwiesen. In dieser Studie wurden jedoch explizit keine Parameter für Minderperfusion oder Dysfunktion in der Hepatikus-Splanchnikus-Region untersucht.

Um systematisch Veränderungen hinsichtlich Perfusion und Organdysfunktion in der Hepatikus-Splanchnikus-Region zu untersuchen, ist es notwendig, Studien unter möglichst standardisierten klinischen Bedingungen hinsichtlich des Temperaturmanagements während und nach CPB durchzuführen.

In den vorliegenden Studien wurden erstmals unter den Bedingungen des kontrollierten non-pulsatilen, normothermen CPB Untersuchungen hinsichtlich des hepato-splanchnischen Blutflusses (nicht der Mikrozirkulation der Mukosa), des Sauerstofftransportes in der Hepatikus-Splanchnikus-Region und der Organdysfunktionen in der Hepatikus-Splanchnikus-Region durchgeführt.

Der Neuwert der vorliegenden Untersuchungen liegt darin begründet, dass sich die beobachteten Veränderungen während und nach CPB ohne wesentlichen Einfluss der Temperatur ergeben. Bei hypothermen Bypassverfahren kann es in der hypothermen Phase im Vergleich zur Normothermie zu Veränderungen der Perfusion und zu einer Reduktion der Gewebesauerstoffextraktion kommen (12, 13), die in der Wiedererwärmungsphase in ihr Gegenteil konvertieren können bzw. überschießende Gegenregulationsmechanismen im Organismus auslösen können. Diese artifiziellen kompensatorischen Mechanismen können in den vorliegenden Arbeiten definitiv ausgeschlossen werden, da auf die strikte Erhaltung der Körperkerntemperatur während des CPB geachtet wurde.

In den nachfolgenden Untersuchungen wurden unter kontrollierten Bedingungen Veränderungen in der Hepatikus-Splanchnikus-Region hinsichtlich Perfusion und Organdysfunktion während und nach non-pulsatilem, normothermem CPB und die Entwicklung von Multiorgandysfunktionen in der frühen postoperativen Phase untersucht.

Die Themenschwerpunkte der vorliegenden Untersuchungen liegen

1. in Untersuchungen über Veränderungen der Hepatikus-Splanchnikus Region hinsichtlich Perfusion und Organfunktion während und nach non-pulsatilem, normothermem CPB
2. in Untersuchungen über die Entstehung von Multiorgandysfunktionen nach non-pulsatilem, normothermem CPB und das Überleben von Hochrisikopatienten mit Organschäden nach non-pulsatilem, normothermem CPB und die mögliche Verbesserung des Outcome

2. Ergebnisse

2.1. Klinische Untersuchungen zu pathophysiologischen Veränderungen während und nach non-pulsatilem, normothermem Kardio-Pulmonalem Bypass

2.1.1.

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

Ergebnisse aus 2.1.1.

In dieser kontrollierten prospektiven Studie wurden 31 herzchirurgische Patienten zum elektiven Herzklappenersatz in Hinblick auf Veränderungen des systemischen und hepato-splanchnischen Blutflusses vor, während und nach non-pulsatilem, normothermem CPB untersucht. Ergänzend wurden perioperativ Parameter des Sauerstofftransportes, des Laktatstoffwechsels und der hepatozellulären Funktion bestimmt (14). Einen Tag vor und einen Tag nach der geplanten Operation wurden standardisierte gastrointestinale Tripelzucker-Permeabilitätstests (Saccharose, Mannitol, Lactulose) durchgeführt (15).

Der im Thermodilutionsverfahren gemessene systemische Blutfluss (16, 17), standardisiert bezogen auf den Quadratmeter Körperoberfläche angegeben als Cardiac Index (CI), wie auch der hepato-splanchnische Blutfluss, ebenfalls bezogen auf den Quadratmeter Körperoberfläche als hepato-splanchnischer Blutflussindex (HBFI), waren intra- und postoperativ zu jedem Zeitpunkt signifikant höher als präoperativ. Unter intra- und postoperativ niedrigeren Hämatokrit-Werten blieben systemisches und splanchnisches Sauerstoffangebot konstant. Der systemische Sauerstoffverbrauch stieg erst postoperativ signifikant an, während der hepato-splanchnische Sauerstoffverbrauch bereits während normothermem CPB signifikant anstieg. Klinisch wurde in Folge dessen während CPB ein Anstieg der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung bei gleichzeitigem Abfall der hepato-venösen Sauerstoffsättigung gemessen. Postoperativ lagen sowohl die gemischtvenöse als auch die hepato-venöse Sauerstoffsättigung unter den Ausgangswerten.

Der Anteil des im Körperkreislauf zirkulierenden Laktates, der aus der Hepatikus-Splanchnikus-Region über die Lebervenen einfließt, blieb über den Beobachtungszeitraum konstant bei 20 %, während bei steigender arterieller (und gemischtvenöser) Laktatkonzentration der hepato-splanchnische Laktat-Uptake im Verhältnis dazu kontinuierlich zunahm.

Die ICG-Extraktionsfraktion nahm im Vergleich zu den Ausgangswerten während der Herz-Lungen-Maschine und zwei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation signifikant ab, lag aber zum Messzeitpunkt sieben Stunden nach Aufnahme nicht mehr signifikant unter den Ausgangswerten.

Die Werte der MEGX-Tests (18) lagen 24 Stunden nach der Operation tendenziell, aber nicht signifikant, unterhalb der Werte am OP-Tag.

Die Saccharose-Konzentrationen im Urin lagen nach der Operation signifikant oberhalb der präoperativen Werte. Eine Korrelation der prä- und postoperativen Exkretionen konnte nicht ermittelt werden. Der Lactulose/Mannitol-Index als Parameter für die intestinale Permeabilität lag postoperativ ebenfalls signifikant oberhalb der präoperativen Werte. Hier wurde eine signifikante Korrelation zwischen den prä- und postoperativen Werten beobachtet.

Keine der hier ermittelten postoperativen Veränderungen korrelierte mit der Operations-, CPB- oder Aortenklemmzeit.

2.1.2.

Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Jain U, Döpfmer U, Schuster J, Bas S, Schimke I, Dohmen PM, Lochs H, Konertz W, Spies C. Small-dose epoprostenol decreases systemic oxygen consumption and splanchnic oxygen extraction during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006;102:17-24

Ergebnisse aus 2.1.2.

In dieser prospektiven, doppelblind randomisierten Studie wurden 20 herzchirurgische Patienten während elektivem Herzklappenersatz bis eine Stunde nach dem Eingriff entweder mit einer niedrigen Dosis (3 ng/kg/min) Epoprostenol (PGI₂) oder mit Placebo (physiologische Kochsalzlösung) behandelt. Die Patienten wurden in Hinblick auf Veränderungen des systemischen und hepato-splanchnischen Blutflusses vor, während und nach non-pulsatilem, normothermem CPB untersucht. Ferner wurden perioperativ Parameter des Sauerstofftransportes, des Laktathaushalts und der hepatozellulären Funktion bestimmt. Einen Tag vor und einen Tag nach der geplanten Operation wurde ein standardisierter gastrointestinaler Permeabilitätstest wie in 2.1.1. durchgeführt.

Die Ergebnisse aus der Studie 2.1.1. wurden in der Placebogruppe hinsichtlich der Hämodynamik und der Sauerstofftransportparameter bestätigt. In der Gruppe der Patienten, die während CPB Epoprostenol erhielten, war der systemische Sauerstoffverbrauch signifikant niedriger als in der Placebogruppe ($P = 0,024$), die Abnahme gegenüber den präoperativen Ausgangswerten war in dieser Gruppe ebenfalls signifikant ($P = 0,008$). Die Sauerstoffextraktion unter Epoprostenol-Infusion war tendenziell niedriger als in der Placebogruppe ($P = 0,06$). In der Placebogruppe waren die gemischtvenösen Sauerstoffsättigungen unter CPB signifikant niedriger ($P = 0,04$), dieser Abfall war im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant ($P = 0,008$). Die hepato-splanchnische Sauerstoffextraktion unter Epoprostenol-Infusion war während normothermem CPB signifikant niedriger ($P = 0,024$) im Vergleich zur Placebogruppe und die hepato-venöse Sauerstoffsättigung war entsprechend höher ($P = 0,024$). Die Abnahme der hepato-venösen Sauerstoffsättigung während CPB war in der Placebogruppe im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant ($P = 0,018$).

2.1.3.

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;21:353-6

Ergebnisse 2.1.3.

In dieser prospektiv kontrollierten Studie wurden 43 Patienten vor, während und nach nonpulsatilem, normothermem CPB untersucht. Es wurden die auf die Körperoberfläche bezogenen Indices der systemischen und die hepatosplanchnischen Blutflüsse bestimmt sowie Parameter des Sauerstofftransportes, des CO₂-Stoffwechsels, des respiratorischen Quotienten, des Laktatstoffwechsels und der Energiedilutionsbilanz nach Helmholtz und Gibbs auf der Grundlage des System- und des hepatosplanchnischen Regionalkreislaufes berechnet.

Energiedilutionsgradienten (nach dem Prinzip von Gibbs und Helmholtz berechnet aus der freiwerdenden Energie der Reaktionen der Partner H⁺ und CO₂) zwischen dem arteriellen und hepatovenösen Kompartiment (= splanchnischer Energiedilutionsgradient) (19), waren im perioperativen Verlauf an jedem Messzeitpunkt signifikant über den Gradienten freier Energie zwischen dem arteriellen und dem gemischtvenösen Kompartiment (= systemischer Energiedilutionsgradient). Während CPB waren die splanchnischen und die systemischen Energiedilutionsgradienten signifikant niedriger als zu jedem Messzeitpunkt vor oder nach der Operation. Beide Gradienten korrelierten zu keinem Zeitpunkt mit den hepatosplanchnischen oder systemischen Blutflüssen. Patienten mit splanchnischen und systemischen Energiedilutionsgradienten über dem Medianwert der Werte zum jeweiligen Messzeitpunkt zeigten signifikant höhere Sauerstoffextraktionswerte, mit Ausnahme der präoperativ systemischen Energiedilutionsgradienten, deren Beziehung zu den erhöhten Sauerstoffextraktionswerten die Signifikanz mit $p = 0,06$ verfehlten.

Die Gradienten der CO₂-Partialdrucke zwischen hepatovenösem und arteriellem Blut sowie zwischen gemischtvenösem und arteriellem Blut unterschieden sich prä- und intraoperativ nicht, postoperativ lagen die systemischen CO₂-Gradienten signifikant über den splanchnischen CO₂-Gradienten. Korrelationen ließen sich zwischen CO₂-Gradienten und Sauerstoffextraktionen oder CO₂-Gradienten und Blutflüssen weder im hepatosplanchnischen Regionalkreislauf noch im Systemkreislauf nachweisen.

2.2. Multiorgandysfunktionen und Organschäden nach non-pulsatilem, normothermem Kardio-Pulmonalen-Bypass

2.2.1.

Braun JP, Buehner S, Kastrup M, Dietz K, Langer K, Dohmen PM, Lochs H, Spies C. Barrier-Function of the Gut and Multiple Organ Dysfunction After Cardiac Surgery J Int Med Res 2007;35:72-83

Ergebnisse 2.2.1.

In dieser prospektiv kontrollierten Observationsstudie wurden insgesamt 146 elektive herzchirurgische Patienten untersucht, die sich einem Eingriff unter non-pulsatilem, normothermen CPB unterzogen. Perioperativ wurden IgG-, IgM- und IgA-EndoCab (endotoxin-core-antibody) und Plasmalaktatkonzentrationen bei allen Patienten bestimmt. Bei 74 von 146 Patienten wurden mittels standardisierter Tests gastroduodenale, intestinale und kolonale Permeabilitäten (20) sowie die funktionale Mukosaoberfläche bestimmt. Bei 72 von 146 Patienten wurden die gleichen Funktionsuntersuchungen postoperativ durchgeführt. Die ermittelten Parameter wurden in Hinblick auf die Inzidenz von postoperativen Multiorgandysfunktionen untersucht.

Herzchirurgische Patienten, die nach einem Eingriff unter non-pulsatilem, normothermen CPB postoperativ ein Multiorgandysfunktionssyndrom entwickelten, zeigten zuvor signifikant längere Operations- und Bypasszeiten und hatten bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikant höhere Plasmalaktatspiegel (jeweils $p < 0,001$). Das Merkmal „Multiorgandysfunktion“ korrelierte mit dem Merkmal „intensivstationärer Aufenthalt über 48 Stunden“ und spiegelte sich in signifikant höheren APACHE II und SAPS II Score-Punkte wieder ($p = 0.021$ bzw. 0.023) (21, 22).

Die Inzidenz von postoperativen Multiorgandysfunktionen war signifikant höher bei Patienten, die präoperativ eine reduzierte funktionelle Mukosaoberfläche aufwiesen ($p = 0.015$). Die reduzierte funktionelle Darmoberfläche war in der binär logistischen Regression ein unabhängiger Parameter, der prädiktiv war in Hinblick auf die Entwicklung eines postoperativen Mehrorgandysfunktionssyndromes. Kein prä- oder postoperativ bestimmter gastrointestinaler Permeabilitätsmarker zeigte einen Zusammenhang mit der Inzidenz von postoperativen Mehrorgandysfunktionen. Der Verbrauch von Anti-Endotoxin-Antikörper(EndoCab)-der IgG-Klasse (präoperative versus postoperative Antikörperkonzentration) war signifikant höher bei Patienten, die postoperativ ein Mehrorgandysfunktionssyndrom entwickelten ($p = 0.026$).

2.2.2.

Braun JP, Jasulaitis D, Moshirzadeh M, Doepfmer UR, Kastrup M, von Heymann C, Dohmen PM, Konertz W, Spies C. Levosimendan may improve survival in patients requiring mechanical assist devices for post-cardiotomy heart failure. *Critical Care* 2006,10:R17-

Ergebnisse 2.2.2.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden alle Patienten ausgewertet, die seit Einführung von Therapiestandards in der Kardioanästhesie (23) und der Erfassung von postoperativen Daten auf der Intensivstation mittels eines Patientendatenmanagementsystems (PDMS) ein akutes Postkardiotomie-Herzversagen entwickelt hatten, welches im letzten Therapieeskalationsschritt mit passageren extrakorporalen Zentrifugalpumpensystemen behandelt werden musste. Diese Patientengruppe machte etwa 1 % des jährlichen herzchirurgischen Patientenkollektivs aus. Erstmals in der Literatur wurde der klinische Outcome dieser Patienten bis 180-Tage nach dem operativen Ersteingriff untersucht. Hierbei wurden Outcome-Daten auf Unterschiede seit Erweiterung des Therapiestandards zur Behandlung des akuten Postkardiotomieversagens um die inotrop wirksame Substanz Levosimendan untersucht.

Herzchirurgische Risikopatienten, die nach non-pulsatilem, normothermem CPB ein schwerstes Postkardiotomieversagen entwickelten, welches im Rahmen eines zielorientierten Therapiekonzeptes beim Abgang von der Herz-Lungen-Maschine mit kreislaufunterstützenden Zentrifugalpumpensystemen behandelt werden musste, zeigten postoperativ in einer retrospektiven Analyse ein 180-Tage-Überleben von 10 % (3 von 29). 9 von 29 Patienten überlebten die Intensivstation (entsprechend 31 %), 7 überlebten den Krankenhausaufenthalt (entsprechend 24 %). Alle Patienten entwickelten bei den Abgangsversuchen von der Herz-Lungen-Maschine und während der extrakorporalen Assistlaufzeit eine Laktatazidose. In 80 % der Fälle lag postoperativ auf der Intensivstation ein akutes postoperatives Nierenversagen vor, welches mittels extrakorporaler Nierenersatzverfahren behandelt werden musste. Die mittlere Therapiedauer der extrakorporalen Herzersatzpumpen lag zwischen 3 bis 4 Tagen. Nach Erweiterung des klinischen Therapiestandards beim Abgang von der Herz-Lungen-Maschine um das Inotropikum Levosimendan (23) waren bei 9 konsekutiven Patienten signifikant verbesserte Überlebensquoten des intensivstationären Aufenthaltes (8 von 9, $p = 0,005$ vs. ohne Levosimendan), des Krankenhausaufenthaltes (8 von 9, $p = 0,001$ vs. ohne Levosimendan) und der ersten 180-Tage nach der Operation (7 von 9, $p < 0,001$ vs. ohne Levosimendan) zu beobachten. Klinische Parameter auf der Intensivstation, die sich seit der Modifikation des Therapiestandards signifikant verändert hatten, waren niedrigere Laktatkonzentrationen nach Explantation der kardialen Assistdevices ($p = 0,016$) und kürzere Laufzeiten der extrakorporalen Nierenersatzverfahren (Median: 50 vs. 410 Stunden, entspricht $p = 0,023$). Die applizierten Adrenalinmengen bei der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine und nach Explantation der kardialen Assist-Devices waren signifikant niedriger bei den mit Levosimendan behandelten Patienten ($p < 0,001$).

3. Diskussion

3.1. Diskussion: Klinische Untersuchungen zu pathophysiologischen Veränderungen während und nach non-pulsatilem, normothermem Kardio-Pulmonalem Bypass

3.1.1. Beurteilung der Perfusion in der Hepatikus-Splanchnikus-Region vor, während und nach non-pulsatilem, normothermen CPB

Als erste pathophysiologische Beobachtung muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass unter non-pulsatilen, normothermen CPB-Bedingungen der hepato-splanchnischen Blutfluss nicht abnahm, sondern während und nach CPB über den Ausgangswerten lag. Der Blutfluss als Parameter, der die Makrozirkulation kennzeichnet, nahm im Vergleich zu den Ausgangswerten eher zu. Diese Zunahme wurde unter CPB maßgeblich durch den Pumpenfluss der Herz-Lungen-Maschine bestimmt. Die Gründe für die postoperativ anhaltend hohen systemischen und hepato-splanchnischen Blutflüsse sind dagegen multifaktoriell zu bewerten: die Rheologie verbesserte sich aufgrund der signifikant niedrigeren Hämatokrit-Werte, die Hämodynamik wurde postoperativ nicht mehr mechanisch durch ein vitium cordis behindert und durch die postoperative Inflammation stieg die allgemeine Stoffwechselleistung. Steigende Körperkerntemperaturen, höhere Herzfrequenzen und die gesteigerte Herzminutenvolumina könnten als messbare Parameter dieser Inflammation verstanden werden.

Aufgrund von vielfältigen Veränderungen der physiologischen Parameter, die in den vorliegenden Studien beobachtet wurden, steht die Zunahme des systemischen und des hepato-splanchnischen Blutflusses während und nach non-pulsatilem, normothermem CBP im Kontrast zu der Frage nach der Mikrozirkulation und der Perfusion von Gewebeanteilen? Aussagen über die Mikrozirkulation in der Hepatikus-Splanchnikus-Region können anhand der vorliegenden Arbeiten nicht getroffen werden. Aufgrund der bekannten Ausschüttung von vasokonstriktiv wirkender Substanzen während nonpulsatiler Zirkulation (24, 25) könnte spekuliert werden, dass es trotz erhaltenem Blutfluss während und nach CPB, zu Umverteilungen auf der Ebene der Mikrozirkulation mit der Tendenz des Blutflusses fort von der Mukosa kommt. Die spezielle Anatomie der Villus-Arterien in der Darmmukosa (nahezu 90°-Winkel der Gefäßabzweigung der Villus-Arteriole von der zuführenden Arteriole) begünstigt eine derartige Umverteilung des Blutflusses fort von der Mukosa (26). Pathophysiologisches Korrelat für die resultierende Sauerstoffschuld in mangelhaft perfundierten Geweben der Hepatikus-Splanchnikus-Region könnte eine sich ausprägende höhere Sauerstoffausschöpfung in dieser Region sein. Möglicher klinisch messbarer

„Global-Parameter“ für eine höhere Sauerstoffausschöpfung in dieser Region ist eine sinkende hepatovenöse Sauerstoffsättigung. Dieses Absinken tritt jedoch mit Zeitverzögerung ein, nachdem im Rahmen der initialen Shuntperfusion des Blutes in der Hepatikus-Splanchnikus-Region die Sauerstoffausschöpfung über einen gewissen Zeitraum reduziert ist (26). Die erhöhte Sauerstoffausschöpfung in der Hepatikus-Splanchnikus-Region während CPB unter der Bedingung eines stabilen Sauerstoffangebotes darf jedoch nicht hauptsächlich als Folge von Mikrozirkulationstörungen interpretiert werden, sondern wird wahrscheinlich eher zum größeren Teil durch den gesteigerten Stoffwechsel im Zuge der inflammatorischen Reaktion des Körpers auf die extrakorporale Zirkulation (SIRS) bewertet werden müssen. In Studie 2.1.1. und 2.1.2. wurde gezeigt, dass das hepatosplanchnische Sauerstoffangebot bei gestiegenem Blutfluss und gesunkenem Hämatokrit im perioperativen Verlauf stabil blieb, dass der splanchnische Sauerstoffverbrauch, damit verbunden die Sauerstoffextraktion, während und nach CPB anstieg. Reziprok hierzu sank die hepatovenöse Sauerstoffsättigung. Die erhöhte Sauerstoffextraktion aufgrund eines gesteigerten Sauerstoffbedarfes konnte im Systemkreislauf in 2.1.1., 2.1.2. und 2.1.3. erst postoperativ auf der Intensivstation beobachtet werden.

Die hier gezeigten Veränderungen der Sauerstoffbilanz in der Hepatikus-Splanchnikus-Region können als massives Umverteilungsphänomen auf mikrozirkulatorischer Ebene (27) oder als ein in dieser Region beginnendes SIRS interpretiert werden (28, 29). In der Studie 2.1.2. ließ sich die erhöhte splanchnische Sauerstoffextraktion, parallel die gesunkene hepatovenöse Sauerstoffsättigung, während CPB durch die Infusion einer niedrigen Dosierung von Epoprostenol (3 ng/kg/min) komplett verhindern. Epoprostenol (PGI₂) als ein Prostacyclin-I₂-Derivat besitzt sowohl vasodilatierenden Eigenschaften auf Mikrozirkulationsebene (30) als auch anti-inflammatorische Eigenschaften, die bereits unter CPB-Bedingungen untersucht wurden (31). Es lässt sich nicht näher differenzieren, in welchem Umfang welche der beiden Eigenschaften von Epoprostenol zu der Reduktion der hepatosplanchnischen Sauerstoffextraktion geführt hat. Die signifikant höheren gemischtvenösen Sauerstoffsättigungen bei den Epoprostenol behandelten Patienten waren nach CPB bzw. nach Beendigung der Infusion von Epoprostenol nicht mehr nachweisbar. Da dem in der Hepatikus-Splanchnikus-Region beginnend erhöhten Sauerstoffverbrauch mittels Epoprostenol entgegengewirkt werden konnte, ist eine inflammatorische Ursache für die gesteigerte Sauerstoffextraktion wahrscheinlich, die kausal ihren Ursprung in der Hepatikus-Splanchnikus-Region nimmt. Die Beobachtung in Studie 2.1.3., dass die systemischen und die splanchnischen Energiedilutionsgradienten während CPB niedriger waren als zu allen anderen Messzeitpunkten, weisen, genauso wie die unter CPB im Vergleich zu den Ausgangswerten niedrigeren gemischtvenös-arteriellen und hepatovenös-arteriellen CO₂-

Partialdruckdifferenzen, darauf hin, dass ein Äquilibrium zwischen dem venösen und dem arteriellen Kompartiment während non-pulsatilem, normothermem CPB in höherem Umfang erreicht ist als vor oder nach CPB. Diese Beobachtungen könnten wiederum zwei grundsätzlich verschiedene Gründe haben:

1. Vermehrte Ausschüttung von vasokonstringierend wirkenden, körpereigenen Substanzen, die sich aus einer non-pulsatilen Perfusion ergeben (24), führen zu vermehrten Shunt-Effekten, die ihrerseits zu einer geringeren Substratdifferenz zwischen venösem und arteriellem Blut führen.
2. Die Perfusion unter CPB ist adäquat gemessen am biochemisch kalkulierten Bedarf der Zellen.

Gegen die These der Shunt-Perfusion spricht zum einen die Tatsache, dass während CPB keine Laktatazidose beobachtet wurde (32) und zum zweiten der Umstand, dass eine Shunt-Perfusion zwar zu einem reduzierten CO₂-Auswaschphänom des Gewebes führen kann, nicht jedoch den Energiedilutiongradienten beeinflussen dürfte, in den die Komponente des pH-Wertes einbezogen wird. Die Hydrogenionen-Produktion ist ihrerseits nicht an die Perfusion gebunden, sondern kann im Gegenteil eher als Ausdruck einer Minderperfusion gewertet werden. Energiedilutiongradienten zwischen arteriellen und venösen Kompartimenten sind möglicherweise Parameter, die unabhängig vom Sauerstoffhaushalt die Qualität eines Kreislaufsystems beschreiben können.

Die in 2.1.3. beobachtete Kombination aus reduzierten splanchnischen Energiedilutiongradienten bei zugleich erhöhtem Sauerstoffverbrauch während normothermem CPB muss im Kontext interpretiert werden. Einerseits hatten sich die kardiozirkulatorischen Bedingungen gegenüber dem präoperativen Zustand, der unter dem Einfluss von Herzklappenvitien auf den Kreislauf stand, verbessert, andererseits entwickelte sich während CPB eine inflammatorische Antwort des Körpers auf die extrakorporale Zirkulation, die zu einem erhöhten metabolischen Umsatz führte. Da unter gleichbleibender CO₂-Produktion, berechnet nach Giovannini (33), während CPB bei steigendem Sauerstoffverbrauch in der Hepatikus-Splanchnikus-Region ein Abfall des respiratorischen Quotienten zu beobachten war, kann möglicherweise von einem Sauerstoffverbrauch „ins Leere“ ausgegangen werden, wie er bei mitochondrialen Störungen infolge von Inflammation in der Sepsis schon von verschiedenen Autoren beschrieben wurde (34, 35).

Im Vergleich der Perfusion der Hepatikus-Splanchnikus-Region mit dem Systemkreislauf konnte in den vorliegenden Studien gezeigt werden,

1. dass die splanchnische Sauerstoffextraktion zu allen Zeitpunkten über der systemischen Sauerstoffextraktion lag und umgekehrt die gemischtvenösen Sauerstoffsättigungen zu allen Zeitpunkten über der Werten der hepatovenösen Sauerstoffsättigungen lagen,

2. dass die systemischen Energiedilutionsgradienten zu allen Zeitpunkten niedriger waren als die hepato-splanchnischen Energiedilutionsgradienten,
3. dass die Energiedilutionsgradienten während non-pulsatilem, normothermem CPB niedriger waren als vor und nach CPB
4. dass hohe Energiedilutionsgradienten mit hohen Sauerstoffextraktionswerten assoziiert sind.

Diese Beobachtungen lassen die Schlussfolgerung zu, dass ein Äquilibrium in der Hepatikus-Splanchnikus-Region niedriger und Substratausschöpfungen größer sind als im Systemkreislauf, was für ein „instabileres“ System spricht, das „anfälliger“ für pathophysiologische Veränderungen zu sein scheint.

Hinsichtlich der systemischen Energiedilutionsgradienten kann festgehalten werden, dass Werte über 30 Kalorien/Mol mit gemischtvenösen Sauerstoffsättigungen unterhalb 70 % verbunden sind. Da das Erreichen einer 70 %igen gemischtvenösen Sauerstoffsättigung im Rahmen einer zielgerichteten Kreislauftherapie von verschiedenen Autoren als vordringliches Therapieziel angegeben wird (36, 37, 38, 39), kann, aufgrund der hier vorliegenden Daten, das Erreichen eines systemischen Energiedilutionsgradienten von 30 Kalorien/Mol und darunter als ein sinnvoller Zielbereich angegeben werden. Es sind große klinische Studien notwendig, um diese Beobachtung in Hinblick auf Outcome-Daten der Patienten zu untersuchen. Für den Regionalkreislauf in der Hepatikus-Splanchnikus-Region können derartige „Grenzwerte“ aufgrund der vorliegenden Daten nicht angegeben werden. Eine hepato-venöse Sauerstoffsättigung von 60 % wird allgemein als Normalwert angenommen, ein solcher Normwert kann jedoch nicht mit einem konkreten splanchnischen Energiedilutionsgradienten in Verbindung gestellt werden. Die vorliegenden Daten während non-pulsatilem, normothermem CPB zeigen bei abfallenden hepato-venösen Sauerstoffsättigungswerten eine Reduktion der splanchnischen Energiedilutionsgradienten, was in Hinblick auf die Beschreibung der Qualität der Perfusion während CPB in der Hepatikus-Splanchnikus-Region einen Widerspruch aufwirft, für den oben eine mögliche Erklärung gegeben wird.

Als letzter Aspekt einer adäquaten Perfusion muss an dieser Stelle der Anfall von Laktat bewertet werden. In 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3. und 2.2.1. wurden im perioperativen Verlauf Anstiege der Plasmalaktatkonzentrationen ohne damit assoziierte Azidose beobachtet. In 2.2.2. wurde dagegen bei allen Patienten mit einem akuten Postkardiotomie-Herzversagen massive Laktatazidosen festgestellt. In 2.1.1., 2.1.3. und 2.2.1. wurden eindeutige Korrelationen zwischen Laktatwerten und Glukosewerten beobachtet, nicht jedoch zwischen Laktatwerten und Parametern des Blutflusses oder Parametern des Sauerstofftransportes oder der Operations- oder CPB-Dauer. Steigende Plasmalaktatkonzentrationen ohne begleitende Azidose werden regelmäßig nach CPB beschrieben und werden in der Regel als

B-Typ einer Laktatämie interpretiert, d.h. es besteht keine hypoxische/hypoxämische Ursache für den Laktatanfall. Die Kombination der steigenden Plasmakonzentrationen von Laktat, Insulin, Glukose, freie Aminosäuren und anderen Metaboliten wird von verschiedenen Autoren als Hypermetabolismus im Rahmen einer inflammatorischen Antwort des Körpers auf den CPB bewertet (40, 41, 42). Laktatkonzentrationen über 4 mmol/l bzw. Laktatazidosen werden, ähnlich wie in 2.2.2. beobachtet, mit Dysoxien/Hypoxien und Organversagen in Verbindung gebracht, welche mit höherer Morbidität und Mortalität verbunden sind (43). Die Möglichkeit eines verminderten Laktat-Abbaus in der Leber als Ursache von milde steigenden Laktatkonzentrationen ohne Azidose wird im folgenden Abschnitt diskutiert und kann anhand der vorliegenden Daten definitiv ausgeschlossen werden. Die im Verlauf milde steigenden Plasmalaktatspiegel werden aufgrund der vorliegenden Daten mit größter Wahrscheinlichkeit als Symptom eines Inflammationsyndroms in folge des Eingriffes bzw. des CPB bewertet.

Limitation

Die Daten über pathophysiologische Veränderungen reichen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht aus, um validierte Aussagen zum Outcome von kardiochirurgischen Patienten treffen zu können.

Zusammenfassung

Der von Gutierrez und Brown geprägte Satz, dass die Darmukosa die Funktion des „Kanarienvogels“ bei der Erkennung von Perfusionsstörungen hat (44), lässt sich auf die hepatosplanchnische Sauerstoffextraktion während non-pulsatilem, normothermem CPB übertragen. Die Sauerstoffextraktion steigt am nonpulsatilen, normothermen CPB an. Die splanchnischen und systemischen Energiedilutionsgradienten, als vom Sauerstofftransport unabhängige Parameter, weisen auf ein höheres Maß Disäquilibrium in der Hepatikus-Splanchnikus-Region hin.

3.1.2. Organdysfunktionen im hepatosplanchnischen Regionalkreislauf vor, während und nach non-pulsatilem, normothermem CPB

Betrachtet man den non-pulsatilen, normothermen CPB als ein hochstandardisiertes klinisches Modell, stellt sich neben der Frage, wie sich im Verlauf die Perfusion in der Hepatikus-Splanchnikus-Region verändert, die Frage, ob es zu klinisch messbaren Veränderungen von Organfunktionen kommt.

Die Funktionen der Organe in der Hepatikus-Splanchnikus-Region lassen sich vielfältig bestimmen.

3.1.2.1. Leberfunktionen

Der Anspruch der vorliegenden Arbeiten ist es, Veränderungen von leberspezifischen Funktionen zu detektieren, die sich frühzeitig bestimmen lassen und nicht erst mit deutlicher

zeitlicher Verzögerung zum Initialereignis auftreten, wie etwa Anstiege von Transaminasenkonzentrationen im Blut. In der klinischen Routine konnten in 2.1.1., 2.1.2. und 2.1.3. zu keinem Zeitpunkt Anstiege von Plasmatransaminasenkonzentrationen detektiert werden.

Der metabolische Abbau von Laktat, der im Rahmen des Zitronensäure-Zyklus zu sehen ist, ist eine der Stoffwechsellastungen der Leber. Der in 2.1.1., 2.1.2. und 2.1.3. beschriebene Anteil des im Systemblut zirkulierenden Laktats, der aus der Hepatikus-Splanchnikus-Region über die Lebervenen drainiert wurde, lag konstant bei 20 %. Bei allgemein im perioperativen Verlauf steigenden Plasmalaktatspiegeln stieg der Laktat-Uptake der Leber gleichsinnig an, d.h. die Stoffwechselleistung der „Laktat-Metabolisierung“ stieg mit dem Angebot an Substrat. Klinisch war diese Beobachtung gleichbedeutend mit dem Umstand, dass die Laktatkonzentrationen im hepatovenösen Blut stets signifikant niedriger waren als die Konzentrationen im gemischtvenösen oder arteriellen Blut. Damit wird eine Dysfunktion der Leber in Hinblick auf den Laktatstoffwechsel definitiv ausgeschlossen. Die hier getroffene Aussage steht in Diskrepanz zu den Ergebnissen von Mustafa und Mitarbeitern (45), die bei Patienten, die sich einem hypothermen CPB unterzogen hatten, die eindeutige Abnahme der Laktat-Clearancefunktion der Leber beobachtet hatten. Dieses Phänomen kann für den non-pulsatilen, normothermen CPB nicht bestätigt werden.

Die ICG-Extraktion war postoperativ nur wenige Stunden eingeschränkt. Bereits 7 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zu den Ausgangswerten. Die Metabolisierung von Indozyaningrün (ICG) ist eine akzeptierte „Bedside“-Methode um die Clearance-Dysfunktion der Leber im Verlauf zu evaluieren (46). Haisjackl und Mitarbeiter (14) hatten an 12 Patienten nach non-pulsatilem, normothermem CPB eine auch über 7 Stunden postoperativ anhaltende Einschränkung der ICG-Extraktion beobachtet. Es scheint jedoch das statistische Phänomen der geringen Gruppengröße in Haisjackls Studie gewesen zu sein, welches zur der Vermutung geführt hat, dass diese hepatozelluläre Dysfunktion über einen längeren Zeitraum im Anschluss an den normothermen CPB anhält. Anhand der vorliegenden Daten kann bei 31 Patienten eine längerfristige Einschränkung dieser Clearance-Funktion der Leber nach non-pulsatilem, normothermem CPB nicht bestätigt werden.

Die Metabolisierung von Lidocain zu Monoethylglycinoxylidid (MEGX), als Bedside-Test zur Evaluation der Cytochrom P 450 abhängigen Stoffwechselleistung der Leber, war direkt im Anschluss an die Operation nicht eingeschränkt. Es wurde in 2.1.1. jedoch eine Abnahme der MEGX-Test Werte am Tag nach der Operation beobachtet. Diese Abnahme verfehlte im Vergleich zu den präoperativen Werten das Signifikanzniveau aufgrund der großen Streuung der Ausgangswerte. Dieser Umstand muss kritisch als methodischer Fehler gewertet werden, weil einige Patienten unbeabsichtigt Lidocain im Zuge der Infiltrationsanästhesie bei

Anlage der arteriellen und zentralvenösen Punktionen erhalten hatten. Dieses Vorgehen führte zu verfälschten Ergebnissen der im Anschluss an die Punktionen durchgeführten MEGX-Tests. Es gibt zum derzeitigen Zeitpunkt keine Studien, die MEGX-Tests einen Tag nach CPB durchgeführt haben. Autschbach und Mitarbeiter (47) beobachteten bei 14 Patienten im Anschluss an CPB keine Reduktion der MEGX-Metabolisierung, in dieser Untersuchung wurden jedoch keine Messungen am Tag nach der Operation durchgeführt. Jakob und Mitarbeiter (48) fanden in ihrer klinischen Untersuchung keinen Hinweis darauf, dass die MEXG-Produktion mit dem splanchnischen Blutfluss korrelierte bei Patienten nach CPB oder bei septischen Patienten. Mit dieser Aussage werden jedoch keine mikrozirkulatorischen oder inflammatorischen Störungen als Ursache für eine Einschränkung der MEGX-Tests ausgeschlossen. Es werden in der Literatur sowohl das Missverhältnis zwischen hepato-splanchnischem Sauerstoffangebot und Verbrauch (49) als auch hyperinflammatorische Gründe (50), die sich im Rahmen einer Sepsis an erhöhten IL6-Plasmaspiegeln festmachen lassen, für den Verlust des funktionellen Cytochrom P 450(CYP3A)-Proteins angegeben, der sich in eingeschränkten MEGX-Tests bestimmen lässt (18). Beide Ursachen könnten für den Abfall der MEGX-Werte in 2.1.1. am Tag nach dem CPB verantwortlich sein.

Limitationen

Klinisch manifeste Organschäden der Leber konnte nicht nachgewiesen werden. Die ICG-Extraktionen wiesen auf eine vorübergehende Dysfunktion hin, obwohl der Blutfluss parallel erhöht war. Methodisch müssen die Ergebnisse hinsichtlich der Metabolisierung von Lidocain zu MEGX besonders kritisch betrachtet werden. Aufgrund der versehentlichen Verwendung von Lidocain im Rahmen der Infiltrationsanästhesie bei den invasiven Katheteranlagen zur Narkoseeinleitung bei einigen Patienten, waren die Baseline-Werte der MEGX-Tests mit einer hohen Streuung behaftet. Dadurch war der Abfall der MEGX-Werte am Tag nach dem Eingriff nicht mehr signifikant.

Zusammenfassung

In Folge des non-pulsatilen, normothermen CPB kommt es im Regelfall zu geringen Einschränkungen von spezifisch hepatozellulären Funktionen. Allerdings ist die klinische Relevanz von längerfristigen Leberfunktionseinschränkungen in Hinblick auf einen schlechten Outcome bei septischen Patienten gezeigt worden, so dass davon auszugehen ist, dass persistierende Veränderungen auch zu einem klinisch relevanten Organschaden führen können. Prospektive Untersuchungen müssen zeigen, welche Leberfunktionseinschränkung über welchen Zeitraum einer Intervention bedarf.

3.1.2.2. Funktion des Gastrointestinaltraktes

2.1.1., 2.1.2. und 2.2.1. sind die ersten kontrollierten Studien, in denen die gastrointestinale Permeabilität vor und nach non-pulsatilem, normothermem CPB untersucht wurden. 2.2.1. ist die erste klinische Untersuchung, in der die kolonale Permeabilität in der operativen Medizin untersucht wurde. In allen Studien konnte gezeigt werden, dass die Permeabilität des gesamten Gastrointestinaltraktes (GIT) einen Tag nach dem CPB über den präoperativen Werten lag. Das Ausmaß der postoperativen Permeabilitätszunahme war unabhängig von der Dauer des Eingriffes oder des CPB. Wenn man grundsätzlich die mikrozirkulatorisch-ischämische oder die inflammatorische Ursache für die Veränderungen des GIT nach CPB in den Raum stellt, lässt sich nicht differenzieren, ob eine der beiden oder ob beide gemeinsam als Ursache für die postoperative Dysfunktion des GIT verantwortlich sind. Die Tatsache, dass keine Abhängigkeit der postoperativen Permeabilität zur Dauer der Operation bzw. des CPB beobachtet wurde, lässt eine ischämische Ursache jedoch weniger wahrscheinlich werden, weil die Dauer einer Ischämie gemeinhin über das Ausmaß von Organschädigungen entscheidet. Die in 2.1.2. verbesserte hepato-splanchnische Sauerstofftransportbilanz führt nicht zu einer verminderten postoperativen Permeabilitätssteigerung des GIT. Auch dieser Umstand spricht eher gegen eine ischämische Ursache für die postoperative Dysfunktion des GIT.

Erstaunlich ist, dass in 2.2.1. keine Korrelation zwischen Permeabilitätsmarkern und den IgA-, IgG-, und IgM-EndoCAb Plasmaspiegeln beobachtet wurde. Da das Kolon der Ort mit der dichtesten Besiedelung von Darmbakterien ist, wäre ein Zusammenhang zwischen der Zunahme der postoperativen Permeabilität des Kolons und dem postoperativen Verbrauch von IgA-, IgG-, und IgM-EndoCAb als Ausdruck einer immunologischen Antwort auf die Endotoxinämie zu vermuten gewesen. Diese Beobachtung kann entweder bedeuten, dass das Verfahren der Sucralose-Exkretion nicht hinreichend sensitiv ist in Hinblick auf die Permeabilität des Kolons oder dass die hauptsächliche Quelle der Endotoxinämie nicht im Kolon liegt. Da die Sucralose als Marker für die Permeabilität des Kolons bereits hinreichend untersucht ist (51, 50), kann an der Methode kaum gezweifelt werden. Es sollte dagegen in Frage gestellt werden, ob der Verlust an EndoCAb in direktem, umgekehrt proportionalem Verhältnis zur Endotoxin-Aufnahme des Körpers steht. Es ist wahrscheinlicher, dass der Verbrauch von EndoCAb zwar Ausdruck einer Endotoxinämie ist, dass aber eine direkte Konzentrationsabhängigkeit im Plasma nicht besteht. Damit muss grundsätzlich in Frage gestellt werden, ob der Verbrauch von EndoCAb eine klinische Relevanz hat (siehe 3.2.1.).

Der Lactulose/Mannitol Index ist zur Beurteilung der intestinalen Permeabilität ein anerkanntes Verfahren (16, 51, 53). Bei genauerer Betrachtung der intestinalen Permeabilität in 2.1.1., 2.1.2. und 2.2.1., die sich standardisiert im Laktulose/Mannitol Index

durch das Verhältnis von Exkretion von Laktulose, die zuvor überwiegend interzellulär über aufgebrochene Tight-Junctions in den Körper aufgenommen wurde (54), zur Exkretion von Mannitol, das zuvor überwiegend transzellulär aufgenommen wurde (55), fällt auf, dass die Abnahme der Mannitol-Exkretion hauptsächlich für die postoperative Zunahme des Laktulose-Mannitol-Index verantwortlich war. Die Abnahme der Mannitol-Exkretion war signifikant ($p = 0.005$), die Zunahme der Laktulose-Exkretion war nicht signifikant ($p = 0.087$). Die Mannitolexkretion allein wird als Indikator für die funktionale Mukosaoberfläche verwendet (55, 56). Die vorliegenden Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die postoperative Zunahme Laktulose/Mannitol-Index hauptsächlich durch den Verlust von funktionaler Mukosaoberfläche verursacht wird, der sich in einer Abnahme der postoperativen Mannitolexkretion ausdrückt. Welches morphologische Korrelat sich hinter dieser pathophysiologischen Beobachtung verbirgt, kann anhand der Literatur nur gemutmaßt werden. Eine Atrophie von Zotten im Dünndarm scheint hierbei die wahrscheinlichste Erklärung.

Da in 2.1.1. gezeigt werden konnte, dass die postoperativen Saccharose-Exkretionswerte nicht mit den präoperativen korrelierten, die postoperativen Laktulose/Mannitol-Indices jedoch mit den präoperativen Werten korrelierten (maßgeblich aufgrund der Mannitol-Konzentrationen) kann geschlossen werden, dass es wahrscheinlich weniger präoperative Permeabilitäts-Parameter des GIT sind, die einen Einfluss auf postoperative Veränderungen des GIT haben, als vielmehr die funktionale Mukosaoberfläche, die als aktive Qualität der Enterozyten den Zustand des Organs bestimmt (siehe auch 2.2.1.).

Limitationen

Es kann nicht differenziert werden, ob der non-pulsatile, normotherme CPB, das Operationstrauma oder ob ein multifaktorielles Geschehen unter Einbeziehung perioperativer Nüchternheit oder Medikamentenwirkungen zu den Veränderungen der Funktionen des GIT geführt hat.

Zusammenfassung

Postoperativ kommt es zu einer Abnahme der intestinalen, funktionalen Mukosaoberfläche und zu einer Zunahme der gastroduodenalen Permeabilität (bestimmt anhand der Saccharose-Exkretion). Dabei bestand keine Korrelation zwischen postoperativen Mannitol-Exkretionswerten und der OP- oder CPB-Dauer.

3.2. Diskussion: Multiorgandysfunktionen und Organschäden nach nonpulsatilem, normothermem Kardio-Pulmonalen-Bypass

3.2.1. Entstehung von Multiorgandysfunktionen (MOD) in der Frühphase nach non-pulsatilem, normothermem CPB

Die Definition von MOD ist nur schwer zu stratifizieren und klinisch zu beschreiben. Etablierte intensivmedizinische Scoring-Verfahren zur Beschreibung des physiologischen Zustandes des Patienten sind entweder validiert um die physiologische Aufnahmesituation eines Patienten zu beschreiben in Hinblick auf das spezifische Risiko zu versterben (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation = APACHE II, SAPS = Simplified Acute Physiology Score II, (21, 22)) oder um den Verlauf einer/s Organ-Dysfunktion/Versagen zu beschreiben (Sequential organ failure assessment = SOFA, (57)). Der SOFA-Score ist im klinischen Alltag nicht geeignet um bei herzchirurgischen Patienten den Zustand der vitalen Organsysteme im postoperativen Verlauf zu beschreiben. Einerseits wird im SOFA-Score die Hyperbilirubinämie als Marker für hepatische Störungen herangezogen, die in der unmittelbaren postoperativen Phase nach CPB so gut wie nie beobachtet werden, andererseits misst der SOFA-Score einer Thrombopenie von beispielsweise $100 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ eine große Bedeutung zu. Solche Thrombozytopenien erscheinen jedoch beinahe regelmäßig nach CPB und haben nur geringe klinische Relevanz. Andere Scoring-Verfahren beschreiben den Behandlungsaufwand auf der Intensivstation (Therapeutic Intervention Scoring System = TISS28 (58)), lassen jedoch keine direkten Rückschlüsse auf den physiologischen Zustand des Patienten zu. Da kein intensivmedizinisches Routine-Scoringverfahren geeignet ist, MOD bei postoperativen herzchirurgischen Patienten zu erfassen, werden in 2.2.1. die in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité am Charité Campus Mitte definierten Kriterien zur Beschreibung von Organdysfunktionen verwendet. Diese Kriterien erhalten ihre klinische Bedeutung dadurch, dass sie bei der klinischen Entscheidung zur Verlegung von Patienten von der Intensivstation, im Sinne einer Deeskalation der Therapie, in der Routine herangezogen werden (23). Zwei oder mehr Organdysfunktionen (MOD) sind eine Indikation zur Vorführung der intensivmedizinischen Behandlung, wenn sie länger als 24 Stunden im Anschluss an die Operation bestehen blieben und nicht schon wenige Stunden nach Ende der Operation ein sich selbst limitierendes „Syndrom“ zur vollständigen Restitution gelangen. Der Übergang von Organdysfunktionen im Rahmen eines normalen postoperativen SIRS zu einem Multiorgandysfunktionssyndrom (MOD) ist hierbei fließend, hat aber, aufgrund des Risikos von Organschäden, für den Patienten die konkrete klinische Konsequenz, einer protrahierten, intensivmedizinischen Betreuung im Falle der anhaltenden Symptomatik.

In 2.2.1. konnte gezeigt werden, dass eine präoperativ reduzierte Mukosaoberfläche, gemessen anhand der reduzierten Mannitol-Exkretion, einen unabhängigen Parameter darstellt, der prädiktiv ist für das Auftreten von postoperativen Multiorgandysfunktionen, die zu Verweildauern auf der Intensivstation über 48 Stunden führen (siehe 3.1.2.2). Neben der präoperativ reduzierten Mukosaoberfläche sind die Dauer der Operation, des CPB und der Ischämiezeit ebenso wie die bei Aufnahme auf die Intensivstation erhöhten Plasmalaktatwerte mit einer erhöhten Inzidenz von MOD nach dem Eingriff verbunden. Die Dauer der OP und des CPB korrelieren nicht mit den Laktatwerten, die wie oben bereits erwähnt, mit den Blutglukosespiegeln korrelieren.

Der prädiktive Charakter der präoperativen Mannitol-Exkretion auf die postoperative Inzidenz von MOD wird durch die Power-Analyse und die binär logistische Regression belegt. Dies konnte in der operativen Medizin das erste Mal gezeigt werden. Da die transzelluläre Aufnahme von Mannitol in der Darmmukosa ein aktiver Vorgang ist, wird die Unfähigkeit des Körpers, Mannitol aufzunehmen, als Maß für eine funktionelle Organeinschränkung der Mukosa gewertet. Eine solche präoperative Dysfunktion des GIT hat einen Einfluss auf die postoperative Ausprägung von MOD. Keiner der klassischen Permeabilitätsmarker (Saccharose-Exkretion, Laktulose/Mannitol-Index, Sucralose-Exkretion) zeigt einen Zusammenhang mit der Ausprägung von MOD. Die Permeabilität stellt keine klar definierte Funktion des Körpers dar, sondern wird multifaktoriell vom Ernährungszustand, von der bakteriellen Kolonisation und von iatrogenen Faktoren beeinflusst (59, 60, 61). In der Literatur ist in Zusammenhang mit Sepsis, Organversagen oder postoperativer Medizin bislang nur der Laktulose/Mannitol-Index erwähnt (62, 63), die getrennte Untersuchung von Laktulose- oder Mannitolexkretion wird bisher nicht beschrieben.

In 2.2.1. konnten die präoperativen Konzentrationen von EndoCAb IgA, IgG und IgM nicht als prädiktive Parameter für postoperative MOD ermittelt werden. Die präoperativen EndoCAb-IgG Konzentrationen lagen bei Patienten, die MOD entwickelten sogar über den Werten von Patienten, die unauffällige postoperative Verläufe zeigten. Der Verbrauch von EndoCAb-IgG war jedoch in der Gruppe der Patienten mit postoperativem MOD größer, was möglicherweise auf eine größere Endotoxinämie hindeutet. Mythen und Mitarbeiter (64) beobachteten signifikant ausgeprägtere EndoCAb-Verluste bei operativen Patienten, die splanchnische Hypoperfusionsepisoden zeigten. Verschiedene Autoren beschrieben für herzchirurgische Patienten mit postoperativ komplizierten Verläufen jeweils präoperativ niedrigere Plasma-EndoCAb-Spiegel im Vergleich zu unkomplizierten Patienten (65, 66, 67). In diesen Publikationen werden jedoch sehr unterschiedliche Endpunkte für postoperativ komplizierte Verläufe angegeben: Tod, Krankenhausaufenthalt über 10 Tage, Beatmungsdauer über 24 Stunden, Rethorakotomie wegen Nachblutung oder Einlegen einer Intraaortalen-Gegen-Pulsations-Pumpe. In 2.2.1. wird hingegen der zuvor klar definierte

Endpunkt „MOD“ angegeben, der zusätzlich durch die Korrelation mit dem Endpunkt „Verweildauer auf der Intensivstation über 48 Stunden“ belegt wird.

Limitationen

Es bleibt ein Problem, in der postoperativen Phase, pathologische Veränderungen als solche zu erkennen und zu beschreiben, da die Übergänge von klinischen Veränderungen nach CPB, die regelmäßig beobachtet werden können, zu nachhaltigen Organdysfunktionen oder Organschädigungen sehr fließend sind. Organdysfunktionen sind nur schwer als pathologisch einzuordnen. Die klinische Einordnung in „Multiorgandysfunktion“ ist daher problematisch, wird jedoch klinisch dadurch gestützt, dass mit diesem Zustand eine prolongierte Behandlung auf der Intensivstation verbunden ist, die, wie in (1) belegt wurde, mit einem schlechteren Outcome verbunden ist.

Zusammenfassung

Anhand der hier vorliegenden Daten konnte nachgewiesen werden, dass die beschriebene intestinale Dysfunktion der verminderten funktionalen Mukosaoberfläche einen Einfluss auf die Entwicklung von MOD nach CPB hat, während die Permeabilität des GIT, weder prä- noch postoperativ, einen Einfluss auf die Ausprägung von postoperativen MOD zu haben scheint.

3.2.2. Postoperatives Organversagen und Überleben nach schwerem Postkardiotomie Herzversagen nach non-pulsatilem, normothermem CPB bei Risikopatienten

Das Krankenhaus-Überleben nach passageren Zentrifugalpumpensystemen, die wegen akutem Postkardiotomie-Herzversagens implantiert werden, liegt in der Charité bei 39 %. Diese Beobachtung liegt innerhalb der in der Literatur angegebenen internationalen Quote von 22-bis 52% (68 bis 77). Die Daten sind jedoch schwer miteinander zu vergleichen, da sich die CPB-Perfusionsverfahren hinsichtlich Temperatur, Flussmuster und Zielparameter stark voneinander unterscheiden. Einigkeit besteht in der Literatur, dass das standardisierte Vorgehen beim Versuch des Abganges vom CPB von Vorteil ist (78, 79, 80). Nach den Daten der Charité liegt das größte Risiko zu versterben, in der Periode der intensivmedizinischen Behandlung, 19 von 36 Patienten sind hier verstorben. Alle Patienten zeigten ausgeprägte Laktatazidosen beim Abgang vom CPB und während des Assist-Device von jeweils deutlich über 5 mmol/l. Als Ursache dieser Laktatazidosen lagen ischämische Geschehen zu Grunde. Im Zuge der intra- und postoperativen Perfusionsstörungen entwickelte sich neben dem kardialen Pumpversagen bei 80 % der Patienten eine akute Niereninsuffizienz, die durch ein Organersatzverfahren behandelt werden musste. Seit Hinzufügen von Levosimendan, als dritten pharmakologischen Therapieansatz, nach

Katecholaminen und Phosphodiesterase III-Hemmern, ließen sich Veränderungen von klinischen Parametern in der unmittelbar postoperativen Phase als auch von Überlebensdaten nachweisen. Die Infusionsrate von Adrenalin nach Explantation der Zentrifugalpumpensysteme wurde unter Levosimendanwirkung signifikant gesenkt, die Laktatazidose war nach Explantation der Assist-Devices ebenfalls signifikant geringer und die Dauer der Nierenersatzverfahren war bei den mit Levosimendan behandelten Patienten signifikant niedriger.

Limitationen

Diese Beobachtungen sind nicht prospektiv, sondern retrospektiv erhoben, es handelt sich mit in der Summe 38 Patienten um eine der umfangreichsten Auswertungen über dieses Patientengut in der Literatur. Antiischämische Effekte von Levosimendan aufgrund der Öffnung von ATP-abhängigen K⁺-Kanälpumpen (81, 82) führen möglicherweise zur Reduktion von akuten ischämischen Gewebsschädigungen und damit auch zu einer Reduktion der klinisch apparenten Laktatazidose. Da Adrenalin seinerseits zu einer Laktatazidose von B-Typ führt (83), kann nicht differenziert werden, ob die niedrigeren Plasmalaktatkonzentrationen der Levosimendan-Patienten Folge einer Verbesserung der Mikrozirkulation oder Folge der reduzierten Adrenalinpflichtigkeit sind.

Zusammenfassung

Von klinisch entscheidender Bedeutung ist jedoch, dass Laktatazidosen und Organdysfunktionen des Herzens und der Nieren bei den Levosimendan-Patienten weniger ausgeprägt zu sein scheinen. Diese Beobachtung ist konform zu Publikationen, die beim Stunned-Myocardium unter Levosimendanwirkung eine Verbesserung der kardialen Performance belegen (84) und bei Patienten in der Sepsis, die unter Levosimendanwirkung eine Verbesserung der Nierenfunktion und der hepato-splanchnischen Mikrozirkulation zeigten (85).

Die klinischen Beobachtungen lassen unter dem Vorbehalt der retrospektiven Datenerhebung die Schlussfolgerung zu, dass die Verbesserung der Mikrozirkulation durch Beeinflussung der ATP-abhängigen K⁺-Kanäle der glatten Gefäßmuskulatur möglicherweise zu einer Reduktion von Organschäden führt, die in Folge eines akuten Ischämie-Reperfusion-Trauma nach non-pulsatilem, normothermem CPB aufgetreten sind.

4. Zusammenfassung

Der Kardio-Pulmonale Bypass (CPB) ist ein klinisches Standardverfahren in dessen Zuge es beinahe regelmäßig zu Veränderungen in der Hepatikus-Splanchnikus-Region hinsichtlich Perfusion und Organfunktion kommt. Da die Perfusionstechniken des CPB besonders in Hinblick auf Temperaturmanagement und Flussmuster stark variieren, lassen sich publizierte Studienergebnisse nur schwer miteinander vergleichen. Der normotherme CPB birgt im Vergleich zum hypothermen CPB den Vorteil in sich, dass die Perfusionsveränderungen während und nach CPB nur sehr eingeschränkt durch Ereignisse der körpereigenen Thermogegenregulation beeinflusst werden.

Die vorliegenden, durchweg am non-pulsatilen, normothermen CPB durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass der Blutfluss in der Hepatikus-Splanchnikus-Region während und nach CPB weder absolut noch im Verhältnis zum systemischen Blutfluss eingeschränkt ist. Eine erhöhte Sauerstoffextraktion aufgrund eines steigenden Sauerstoffverbrauches lässt sich in der Hepatikus-Splanchnikus-Region schon während CPB beobachten. Bezogen auf den Systemkreislauf wird diese Beobachtung erst nach dem CPB gemacht. Der fallende respiratorische Quotient und der fallende splanchnische Energiedilutionsgradient weisen eher auf ein primär inflammatorisches Geschehen während CPB, beginnend in der Hepatikus-Splanchnikus-Region, als auf eine Minderperfusion hin. Unter der Infusion von niedrig-dosiertem Epoprostenol ist die erhöhte hepato-splanchnische Sauerstoffextraktion während CPB nicht mehr nachweisbar.

In Hinblick auf spezifische Funktionen der Leber lassen sich nach non-pulsatilem, normothermem CPB Organdysfunktionen beobachten. Die Extraktion von Indozyaningrün (ICG) ist während non-pulsatilem, normothermem CPB bis 2 Stunden nach CPB signifikant erniedrigt, während die Metabolisierung von Lidocain (MEGX-Test) tendenziell, aber nicht signifikant, erst am Tag nach dem Eingriff eingeschränkt zu sein scheint. Die Metabolisierung von Laktat ist während und nach normothermen CPB nicht eingeschränkt. Die Plasmalaktatkonzentrationen steigen im Verlauf in Korrelation mit den Plasma-Glukosekonzentrationen signifikant an, überschreiten jedoch in der Regel nicht den klinischen Normwert. Steigende Laktatkonzentrationen ohne begleitende Azidose in Verbindung mit steigenden Glukosekonzentrationen werden als nicht-ischämische Laktatämien interpretiert (B-Typ).

Die Barrierefunktion des Gastrointestinaltrakts ist nach dem Eingriff mittels non-pulsatilem, normothermem CPB reduziert. Nach dem operativen Eingriff scheint es zu einem Verlust von funktioneller Mukosaoberfläche, gemessen anhand der Mannitolexkretion, zu kommen. Eine Korrelation der erhöhten Permeabilität des Darmes nach dem operativen Eingriff, insbesondere der Permeabilität des Kolons, mit dem postoperativen Verbrauch von Anti-Endotoxin-Antikörpern wird nicht nachgewiesen.

Die Entstehung von Multiorgandysfunktionen in den ersten 48 Stunden nach non-pulsatilem, normothermem CPB korreliert mit der Dauer des operativen Eingriffes bzw. mit der Dauer des CPB. Als hiervon unabhängiger Parameter mit prädiktivem Charakter für die Entstehung von Multiorgandysfunktionen nach normothermem CPB erweist sich der präoperativ bestehende Mangel an funktioneller Mukosaoberfläche.

In einer retrospektiven Analyse an Risikopatienten, die wegen eines akuten Postkardiotomieherzversagens nach normothermem CPB Zentrifugalpumpensysteme zur vorübergehenden Unterstützung der Herzfunktion erhielten, wiesen alle eine manifeste Laktatazidose und ein Mehrorganversagen auf. Die Intensivstation wurde in 31 % der Fälle überlebt. Diese Letalität, liegt im Bereich der Angaben der Literatur. Seitdem der medikamentöse Therapiestandard beim Weaning vom non-pulsatilem, normothermen CPB um den Calcium-Sensitizer Levosimendan ergänzt wurde, zeigten die Patienten signifikant niedrigere Plasmalaktatkonzentrationen, signifikant kürzere Laufzeiten der extrakorporalen Nierenersatzverfahren und signifikant bessere Überlebensraten der Intensivstation und der ersten 180 Tage nach dem operativen Eingriff. Vasodilatierende und antiischämische Eigenschaften dieser Substanz führten möglicherweise zu einer geringeren Ausprägung von Organschäden nach dem kardiozirkulatorischen Ischämietrauma. Diese Beobachtungen sollten in kontrollierten, prospektiven, klinischen Studien untersucht werden.

Limitationen

Die untersuchten pathophysiologischen Veränderungen sind alle im klinischen Kontext untersucht worden. Ein direkter kausaler Zusammenhang von Ursache und Wirkung ist aufgrund multifaktorieller Verflechtungen nur selten möglich. Der klinische Kontext darf auch bei den kontrollierten, prospektiven Untersuchungen nicht außer Acht gelassen werden.

Relevanz der Studien

Die Perfusion in der Hepatikus-Splanchnikus-Region ist während CPB nicht eingeschränkt. Die Sauerstoffextraktion beginnt in diesem Regionalkreislauf vor dem Systemkreislauf bereits während CPB aufgrund eines vermehrten Sauerstoffverbrauches zu steigen. Mittels Epoprostenol lässt sich diese erhöhte Sauerstoffausschöpfung reduzieren. Aufgrund der erhöhten Sauerstoffausschöpfung und aufgrund der erhöhten Energiedilutionsgradienten könnte der Hepatikus-Splanchnikus-Region eine Frühwarnfunktion bei der Beurteilung von Perfusionsstörungen zukommen. Die hier erstmals untersuchten Parameter der hepato-splanchnischen und systemischen Energiedilutionsgradienten sollten in weiteren Studien in Hinblick auf die Outcomerelevanz untersucht werden.

Hepatozelluläre Dysfunktionen treten während und nach non-pulsatilem, normothermem CPB nur in geringem Umfang auf. Die Barrierefunktion des GIT ist nach Operationen am normothermen CPB reduziert. Ein Zusammenhang der gestörten Barrierefunktion mit der Entstehung von Multiorgandysfunktionen kann nicht gefunden werden. Die präoperative

funktionale Mukosaoberfläche des Darmes hat einen Einfluss auf die postoperative Barrierefunktion.

Der präoperativ bestehende Mangel an funktioneller Mukosaoberfläche zeigte von den untersuchten gastrointestinalen Funktionen als einziger prädiktiven Charakter in Hinblick auf die Entstehung von postoperativen Multiorgandysfunktionen mit protrahierter Behandlung auf der Intensivstation über 48 Stunden. Dieser Parameter sollte für präventive präoperative Ansätze zur Vermeidung von MOD in kontrollierten prospektiven Studien an Risikopatienten näher untersucht werden.

5. Literatur

1. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke K, England M, Konertz W, Spies C. Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factor and long-term-survival. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:880-5.
2. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke KD, Konertz W, Jain U, Spies C. Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med.* 2006;[Epub ahead of print]
3. Horie Y, Ishii H. Liver dysfunction elicited by gut ischemia-reperfusion. *Pathophysiology* 2001;8:11-20
4. Ohri SK. Systemic inflammatory response and splanchnic bed in cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996;11:200-12
5. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, Somasundaram S, Bowles CT, Keogh BE, Khaghani A, Menzies I, Yacoub MH, Taylor KM. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1080-6
6. Schutz A, Eichinger W, Breuer M et al. Acute mesenteric ischemia after open heart surgery. *Angiology* 1998;49:267-73
7. Venkatesvaran RV, Charman SC, Goddard M, Large SR. Lethal mesenteric ischaemia after cardiopulmonary bypass: a common complication? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:534-8
8. Reintam A, Parm P, Redlich U, Tooding LM, Starkopf J, Kohler F, Spies C, Kern H. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia. *BMC Gastroenterol* 2006;6:19
9. Ohi SK, Bowles CW, Mathie RT, Lawrence DR, Keogh BE, Taylor KM. Effect of cardiopulmonary bypass perfusion on gut tissue oxygenation and blood flow. *Ann Thorac Surg* 1997;64:163-70
10. Gu YJ, de Kroon TL, Elstrodt JM, Rakhoest G. Gastrointestinal motility during cardiopulmonary bypass: a sonomicrometric study. *Artif Organs* 2006;30:548-53

11. DeFoe GR, Krumholz CF, DioDato CP, Ros CS, Olmstead EM, Groom RC, Pieroni JW, Forest RJ, O`Connor BR, Bogosian ME, Warren CS, O`Connor GT. Lowest core body temperature and adverse outcome associated with coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2003;18:127-33
12. Mandàk J, Zivny P, Lonsky V, Palicka V, Kakrdova D, Marsikova M, Kunes P, Kubicek J. Changes in metabolism and blood flow in peripheral tissue during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the biochemical microdialysis study. *Perfusion* 2004;19:53-63
13. Okano N, Miyoshi S, Owada R, Fujita N, Kadoi Y, Saito S, Goto F, Morita T. Impairment of hepatosplanchnic oxygenation and increase of serum hyaluronate during normothermic and mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002;95:278-86
14. Haisjackl M, Birnbaum J, Redlin M, Schmutzler M, Waldenberger F, Lochs H, Konertz W, Kox W. Splanchnic oxygen-transport and lactate metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1998;86:22-7
15. Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993;341:1437-1439
16. Uusaro A, Ruokonen E, Takata J et al. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovascular Research* 1995;30:106-12
17. Ruokonen E, Takala J, Kari A et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1296-303
18. Oellerich M, Armstrong VW The MEGX-test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. *Ther Durg Monit* 2001;23:81-92
19. Rakitzis ET. Thermodynamic considerations of arteriovenous gradients of hydrogen ion concentration and carbon dioxide tension. *Ann Clin Biochem.* 2000;37:114-8
20. Meddings JB, Sutherland LR, Byles NI et al. Sucrose: A novel permeability marker for gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 1993;104:1619-1626

21. LeGall JR, Loirat P, Alperovitch A. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1986;14:754-5
22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63
23. Braun JP, Grosse J, Doepfmer U, von Heymann C: Standards in der Herzchirurgie. In *Check-up Anästhesiologie*. 2nd edition. Edited by Kox W, Spies C. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2005:95-133
24. Sezai A, Shiono M, Nakata K, Hata M, Iida M, Saito A, Hattori T, Soeda M, Taoka M, Umeda T, Negishi N, Sezai Y. Effects of pulsatile CPB on interleukin-8 and endothelin-1 levels. *Artif Orgs* 2005;29:708-13
25. Zamparelli R, De Paulis S, Martinelli L, Rossi M, Scapigliati A, Sciarra M, Meo F, Schiavello R. Pulsatile normothermic cardiopulmonary bypass and plasma catecholamine levels. *Perfusion* 2000;15:217-23
26. Landow L, Andersen LW. Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:629-39
27. 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;110:819-28
28. Haisjackl M, Germann R, Hasibeder W et al. Mucosal tissue oxygenation of the porcine jejunum during normothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1999;82:738-45
29. Ganapathy S, Murkin JM, Dobkowski W, Boyd D. Stress and inflammatory response after beating heart surgery versus conventional bypass surgery: the role of thoracic epidural anesthesia. *Heart Surg Forum* 2001;4:323-7
30. Groeneveld AB. Treatment of increased microvascular permeability following inflammation? *Crit Care Med* 1999;27:23-4

31. Boeken U, Feindt P, Schulte HD, Gams E. Elastase release following myocardial ischemia during extracorporeal circulation (ECC): marker of ongoing systemic inflammation? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;50:136-4
32. Ariza M, Gothard JWW, Macnaughton P et al. Blood lactate and mixed-venous-arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med* 1991;17:320-4
33. Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Terzi R. Quantitative assessment of changes in blood CO₂ tension mediated by the haldane effect. *J Appl Physiol* 1999;87:862-6
34. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med* 2002;30:276-84
35. Rosser DM, Manji M, Coocsley H, Bellingan G. Endotoxin reduces maximal oxygen consumption in hepatocytes independent of any hypoxic insult. *Intensive Care Med* 1998;24:725-9
36. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:1052-9
37. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early-Goal Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2001;345:1368–1377
38. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:204-11
39. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K. Executive summary of the guidelines on

the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416

40. Tulla H, Takala J, Alhava E, Huttunen H, Kari A. Hypermetabolism after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:598-600
41. Rumelin A, Nietgen G, Pirlich M et al. Postoperative pattern of various hormonal and metabolic variables. A pilot study in patients without complications following cardiac surgery. *Curr Med Res Opin* 1999;15:339-48
42. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997;25:46-51
43. Demers P, Elkouri S, Martineau R et al. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2082-6
44. Gutierrez G, Brown SD. Gastric tonometry: a new monitoring modality in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 1995;10:34-44
45. Mustafa I, Roth H, Hanafiah A et al. Effect of cardiopulmonary bypass on lactate metabolism. *Intensive Care Med* 2003;29:1279-85
46. Burra P, Masier A. Dynamic tests to study liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:19-21
47. Autschbach R, Falk V, Lange H, Oellerich M, Walther T, Mohr FW, Delichau H. Assessment of metabolic liver function and hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:76-80
48. Jakob SM, Ruokonen E, Rosenberg PH, Takala J. Effect of dopamine-induced changes in splanchnic blood flow on MEGX production from lidocaine in septic and cardiac surgery patients. *Shock*. 2002;18:1-7
49. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC. Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997;111:180-7

50. Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M et al. The monoethylglycinexylidide (MEGX) test as a marker of hepatic dysfunction in septic patients with pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1125-8
51. Anderson AD, Jain PK, Fleming S, Poon P, Mitchell CJ, MacFie J. Evaluation of the triple sugar test of colonic permeability in humans. *Acta Physiol Scand* 2004;182:171-7
52. Suenart P, Bulteel V, Den Hond E, Geypens B, Monsuur F, Luypaerts A, Ghoois Y, Rutgeerts P. In vivo influence of nicotine on human basal and NSAID-induced gut barrier function. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:399-408
53. Secondulfo M, Tafusco D, Carratu R, deMagistris L, Sapone A, Generoso M, Mezzogiomo A, Sasso FC, Carteni M, De Rosa R, Prisco F, Esposito V. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004;36:35-45
54. O'Rourke M, Shi X, Gisolfi C, Schedl H. Effect of absorption of D-glucose and water on paracellular transport in rat duodenum-jejunum. *Am J Med Sci* 1995;309:146-51
55. Nathavitharana KA, Lloyd DR, Raafat F, Brown GA, McNeish AS. Urinary mannitol: lactulose excretion ratios and jejunal mucosal structure. *Arch Dis Child* 1988;63:1054-9
56. Sigalet DL, Martin GR, Poole A. Differential sugar absorption as a marker for adaptation in short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2000;35:661-4
57. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793-800
58. Miranda DR, de Rijk A, Schnaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items- results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:64-73

59. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, Menzies IS, Routley D, Potter D, Tan KC, Williams R. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994;344:837-40
60. O'Dwyer ST, Michie HR, Ziegler TR, Revhaug A, Smith RJ, Wilmore DW. A single dose of endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans. *Arch Surg* 1988;123:1459-64
61. Smecuol E, Bai JC, Sugai E, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, Maurino E, Meddings J. Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2001;49:650-5
62. Penalva JC, Martinez J, Laveda R, Esteban A, Munoz C, Saez J, Such J, Navarro S, Feu F, Sanchez-Paya J, Perez-Mateo M. A study of intestinal permeability in relation to the inflammatory response and plasma endocab IgM levels in patients with acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:512-7
63. Kanwar S, Windsor AC, Welsh F, Barclay GR, Guillou PJ, Reynolds JV. Lack of correlation between failure of gut barrier function and septic complications after major upper gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2000;231:88-95
64. Mythen MG, Barclay GR, Purdy G, Hamilton-Davies C, Mackie IJ, Webb AR, Machin SJ. The role of endotoxin immunity, neutrophil degranulation and contact activation in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:999-1000
65. Bennett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C, White WD, Barclay GR, Smith PK, King SA, Muhlbaier LH, Newman MF, Mythen MG. Relationship of preoperative antiendotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery. *JAMA* 1997;277:646-50
66. Hamilton-Davies C, Barclay GR, Cardigan RA, McDonald SJ, Purdy G, Machin SJ, Webb AR. Relationship between preoperative endotoxin immune status, gut perfusion, and outcome from cardiac valve replacement surgery. *Chest* 1997;112:1189-96

67. Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, Schmid C, Berendes E, Tjan TD, Wilhelm MJ, Erren M, Bocker D, Scheld HH. Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: the role of cytokines, endotoxin, and anti-endotoxin core antibodies. *Shock* 2001;16 Suppl 1:44-50
68. Noon GP, Lafuente JA, Irwin S: Acute and temporary ventricular support with BioMedicus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg* 1999;68:650-654
69. Korfer R, El-Banayosy A, Arusoglu L, Minami K, Breymann T, Seifert D, Kizner L: Temporary pulsatile ventricular assist devices and biventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1999;68:678-683
70. Goldstein DJ, Oz MC: Mechanical support for postcardiotomy cardiogenic shock. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:220-228
71. Hoy FB, Mueller DK, Geiss DM, Munns JR, Bond LM, Linett CE, Gomez RC: Bridge to recovery for postcardiotomy failure: is there still a role for centrifugal pumps? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1259-1263
72. Dekkers RJ, FitzGerald DJ, Couper GS: Five-year clinical experience with Abiomed BVS 5000 as a ventricular assist device for cardiac failure. *Perfusion* 2001;16:13-18
73. Magovern JA, Sussman MJ, Goldstein AH, Szydlowski GW, Savage EB, Westaby S: Clinical results with the AB-180 left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001;71:121-124
74. Samuels LE, Holmes EC, Thomas MP, Entwistle JC, 3rd, Morris RJ, Narula J, Wechsler AS: Management of acute cardiac failure with mechanical assist: experience with the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S67-72
75. Rodrigus IE, Amsel BJ, Conraads V, De Hert S, Moulijn AC: Emergency ventricular assist device: better survival rates in non-post cardiotomy-related cardiogenic shock. *Acta Chir Belg* 2001;101:226-231
76. Tisol WB, Mueller DK, Hoy FB, Gomez RC, Clemson BS, Hussain SM: Ventricular assist device use with mechanical heart valves: an outcome series and literature review. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2051-2054

77. Curtis JJ, McKenney-Knox CA, Wagner-Mann CC: Postcardiotomy centrifugal assist: a single surgeon's experience. *Artif Organs* 2002;26:994-997
78. Samuels LE, Kaufman MS, Thomas MP, Holmes EC, Brockman SK, Wechsler AS: Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system. *J Card Surg* 1999;14:288-293
79. Hardy JF, Belisle S: Inotropic support of the heart that fails to successfully wean from cardiopulmonary bypass: the Montreal Heart Institute experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:33-39
80. Lewis KP: Early intervention of inotropic support in facilitating weaning from cardiopulmonary bypass: the New England Deaconess Hospital experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:40-45
81. Honda HM, Korge P, Weiss JN: Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1047:248-258
82. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE: Levosimendan is a mitochondrial K(ATP) channel opener. *Eur J Pharmacol* 2001;428:311-314
83. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-1667
84. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX: The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2177-2182
85. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, De Luca L, Di Angelantonio E, Orecchioni A, Pandian NG, Pietropaoli P: Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;31:638-644

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Mitte und Virchow Klinikum, für die hervorragende wissenschaftliche Anleitung, Unterstützung und Hilfe bedanken. Für die exzellente Unterstützung in statistischen Fragen bedanke ich mich bei Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, Professor für Biometrie und Statistik, SOSTANA GmbH Berlin und Dr. Gerda Siebert, ehem. Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Humboldt Universität. Mein Dank gilt ferner den ärztlichen Kollegen der Klinik für Herzchirurgie, namentlich Prof. Dr. Wolfgang Konertz, Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Campus Mitte, und den Kollegen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Namentlich Dr. Ulrich Döpfmer, Dr. Torsten Schröder, Dr. Marc Kastrup, für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Studien, den Kardiotechnikern am Charité Campus Mitte, namentlich Herrn Jürgen Halle, leitender Kardiotechniker, für die großartige Unterstützung bei den Untersuchungen am CPB. Ich danke den Pflegekräften der Anästhesie und der Stationen 101i, 103i, 114i und 105 für ihre sehr gute Mitarbeit. Ich danke ebenso Frau Barbara Egerer, Medizinisch-Technische-Assistentin an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Mitte und Virchow Klinikum, für ihre hervorragende Unterstützung bei den Laborarbeiten.

Für die anregende und fruchtbare wissenschaftliche Unterstützung danke ich besonders Prof. Dr. Emmanuel Rakitzis (†), Professor für Biochemie am Institut für Biochemie der Universität Athen, Prof. Dr. Stephan Jakob, Stellvertretender Direktor der Klinik für Intensivmedizin Universitätsklinik Inselspital Bern, und PD Dr. Volk, Stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Ehefrau Melanie Braun für ihre Geduld und ihre Unterstützung und meiner Mutter Helga Lange, die mir die Begeisterung für die Medizin „in die Wiege“ gelegt hat.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

27.10.2006

.....
Datum

.....
Unterschrift