

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

DISSERTATION

Einfluss der Hämodilution während normothermer
extrakorporaler Zirkulation bei
aortokoronaren Bypassoperationen
auf Leberperfusion und Leberfunktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Heinemann

aus Rüdersdorf bei Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies

2. Prof. Dr. med. H. Kuppe

3. Priv.-Doz. Dr. med. U. Schirmer

Datum der Promotion: 07.12.2007

Vorveröffentlichungen

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

Abstract:

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

Poster:

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

M. Sander¹, C. von Heymann¹, A. Foer¹, L. Weimann¹, H. Grubitzsch², W. Konertz², C. Spies¹. Perioperative Indocyaningrün Plasmaverschwinderate nach aortokoronarer Bypass Operation ist prädiktiv für verlängerte postoperative Intensivtherapie. Klinik für ¹Anästhesiologie und op. Intensivmedizin, Charité Campus Mitte, Campus Virchow Klinikum und ²Kardiovaskuläre Chirurgie, Charité Campus Mitte, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Formelverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Ziele der Studie	7
2 Material und Methode	8
2.1 Patienten	8
2.2 Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien	9
2.3 Anästhesieverfahren, Kardiopulmonale Bypasstechnik und Transfusionsmanagement	10
2.3.1 Anästhesieführung	10
2.3.2 Technik der extrakorporalen Zirkulation	11
2.4 Studiendesign und Monitoring	12
2.4.1 Studiendesign	12
2.4.2 Studienrelevantes Monitoring	12
2.4.3 Messzeitpunkte	13
2.4.4 Hämodilutionsverfahren	15
2.4.5 Intra- und postoperatives Transfusionsmanagment	16
2.5 Hämoglobin, Hämatokrit und Cardiacindex	16
2.6 Leberenzyme	18
2.6.1 Aspartat-Aminotransferase	18
2.6.2 α -Gluthation-S-Transferase	19
2.7 Leberperfusion mittels Plasmadisappearance-Rate des Indocyaningrünes	19
2.8 Leberfunktion durch Monoethylglycinxyloidbestimmung	20
2.8.1 Modellierung der Lidocain-Elimination und MEGX-Invasion	21
2.9 Laktat	23
2.10 Statistische Analyse	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Allgemeine Auswertung	25
3.1.1 Patientenbasisdaten	25
3.1.2 Perioperativ gemessene Parameter	25
3.1.3 Intensivstation und Komplikationen	26

3.1.4	Patientenausschluss und postoperative Mortalität	27
3.2	Hämatokrit, Hämoglobin und Cardiacindex	27
3.2.1	Hämatokrit	27
3.2.2	Hämoglobin	28
3.2.3	Cardiacindex	29
3.3	Leberenzym-Bestimmung	30
3.3.1	Aspartat-Aminotransferase	30
3.3.2	α -Gluthation-S-Transferase	31
3.4	Plasmadisappearance-Rate	32
3.5	MEGX-Test	33
3.5.1	MEGX-Test im Vergleich zum Lidocainabbau	33
3.5.2	Modellierung der Lidocain-Elimination und MEGX-Invasion	35
3.6	Laktat	36
4	Diskussion	38
4.1	Perioperative Aspartat-Aminotransferase-Freisetzung	40
4.2	Perioperative α -Gluthation-S-Transferase Freisetzung	41
4.3	Perioperative Messung der PDR	43
4.4	Perioperative MEGX-Bildung	44
4.5	Perioperative Laktatbildung	47
4.6	Methodendiskussion	49
4.6.1	Patientenkollektiv	49
4.6.2	Messmethoden	49
4.7	Schlussfolgerung	51
5	Zusammenfassung	52
6	Summary	54
7	Literaturverzeichnis	56
	Danksagung	XII
	Lebenslauf	XIV
	Erklärung	XV

Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

A	Absorption
ABE	aktueller Base Excess
ABP	arterielle Blutdruckmessung
ACT	activated clotting time
ADP	Adenosindiphosphat
ANH	Akute Normovoläme Hämodilution
ARDS	acute respiratory disstress syndrome/ Akutes Atemnotsyndrom
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under Curve/ Fläche unter der Kurve
BGA	Blutgasanalyse
CI	Cardiacindex
CYP	Cytochrom
Da	Dalton
DF	Dichtefaktor
EDTA	Ethyl diamintetraessigsäure
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ESI	Elektrospray Ionisation
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FEV	forciertes expiratorisches Volumen
FPIA	Fluorescence Polarization Immunoassay
GPIIb/IIIa	platelet glycoprotein
GvHD	Graft versus Host Diseases/ Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion
HAES	Hydroxyaethylstärke
HLM	Herz-Lungenmaschine
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HZV	Herzzeitvolumen
I. E.	Internationale Einheiten
I. U.	Internationale Unit
ICG	Indocyaningrün
IgG	Immunglobulin Gamma

IHD	Isovoläme Hämodilution
IL-10	Interleukin-10
IL-6	Interleukin6
IQR	Inter-Quartil-Ratio
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITS	Intensivstation
kDA	KiloDalton
LC-MS/MS	Liquid Chromatography and Mass Spectrometry
LLOQ	Lower Limit of Quantification/ untere Grenze der Quantifikation
MEGX	Monoethylglycinxyloidid
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MPGX	Monopropylglycinxyloidid
NYHA	New York Heart Association
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PDR	Plasmadisappearance-Rate
PVR	peripherer Widerstand
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SAS	Statistical Analyzing Software
SIRS	systemic inflammatory response syndrome/ systemisch inflammatorische Entzündungsreaktion
SPSS	Statistical Package for Social Science/ statistisches Programmpaket für Wirtschaft- und Sozialwissenschaften
SVR	systemischer Widerstand
TMB	Tetramethylbenzidin
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
Trali	Transfusion related acute lung injury/ transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
ZnSO $_4$	Zinksulfat
ZVD	zentraler Venedruck
ZVK	zentraler Venenkatheter
α -GST	α -Gluthation-S-Transferase
ε	Extinktionskoeffizient

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Perioperativer Verlauf des Hämatokritwertes	28
Abb. 2: Perioperativen Verlauf der Hämoglobinkonzentration	29
Abb. 3: Verlauf des Cardiacindexes im Beobachtungsintervall	30
Abb. 4: Perioperativer Konzentrationsverlauf der Aspartat-Aminotransferase	31
Abb. 5: Perioperativer Konzentrationsverlauf der α -Gluthation-S-Transferase	32
Abb. 6: Perioperativer Verlauf der Plasmadisappearance-Rate (PDR)	33
Abb. 7: Perioperative Monoethylglycinxyldbildung (MEGX)	34
Abb. 8: Lidocainabbau im Beobachtungszeitraum	35
Abb. 9: Simulation der Elimination des Lidocain und der Inversion von MEGX	36
Abb. 10: Laktatkonzentration im Beobachtungszeitraum	37

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Zusammenstellung der Ein-, Ausschluss-, und Abbruchkriterien	9
Tab. 2: Messzeitpunkte	14
Tab. 3: Biometrische Patientendaten	25
Tab. 4: Operative Basisdaten	26
Tab. 7: Intensivmedizinische Basisdaten und Komplikationen	27

Formelverzeichnis

Formel 1: Hämodilutionsformel zur Berechnung des abzunehmenden Eigenblutes	15
Formel 2: Lambert- Beersche Gesetz	17
Formel 3: Berechnung des Herzzeitvolumens	17
Formel 4: Berechnung des Cardiacindexes	18
Formel 5: Konzentrationsverlauf des Lidocain	22
Formel 6: Bateman-Funktion I	22
Formel 7: Bateman-Funktion II	22
Formel 8: Bateman-Funktion III	22
Formel 9: Bateman-Funktion IV	23
Formel 10: Bateman-Funktion V	23

Danksagung

Hiermit möchte ich mich sehr herzlich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt:

Frau Prof. Dr. C. Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité- Universitätsmedizin zu Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung dieser Arbeit.

OA Dr. C. von Heymann, OA Dr. M. Sander und OA Dr. A. Foer. für die außerordentlich Betreuung im Rahmen der klinischen Arbeit und Versuchsdurchführung sowie für die umfassende Unterstützung bei der statischen Auswertung und fachliche Beratung bei der Erstellung der Arbeit.

L. Weimann und A. Döpke, meinen Mitdoktoranden, für die tatkräftige Unterstützung und kollegiale Zusammenarbeit, ohne die die Durchführung der Studie im vorgegebenen zeitlichen Rahmen nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. W.F. Konertz, Klinikdirektor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Campus Charité Mitte und seinen Mitarbeitern für die freundliche, interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Prof. Dr. V. Armstrong und F. Streit, Mitarbeiter der Abteilung Klinische Chemie, Göttingen für die schnelle und sorgfältige Bestimmung des MEGX und die kritische Stellungnahme zu den erhaltenen Ergebnissen.

Mitarbeitern des Institutes für Labormedizin und Pathobiochemie der Charité, Campus Charité Mitte für die tatkräftige Mitarbeit bei der Bestimmung der ASAT.

Frau B. Egerer, Medizinisch Technische Assistentin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin für die außerordentliche Mithilfe und freundliche Zusammenarbeit bei der Bestimmung der Leberenzymen.

Dipl.-Stat. T. Schink, Mitarbeiterin des Institutes für Biometrie und Klinische Epidemiologie unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. P. Martus für die statische Beratung und Analyse der erhobenen Messwerte sowie die Begutachtung bereits durchgeführter Auswertungen.

Dem OP-Personal, den Medizintechnikern und den Pflegekräften der ITS 3 und 1 für die freundliche Zusammenarbeit und Mithilfe bei der Studiendurchführung.

Für die langjährige Freundschaft, unermüdliche Unterstützung im Studium und die zahlreichen fachlichen Diskussion, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich bei K. Priem bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Freund Riccardo, meinem Bruder Tim und bei meinen Eltern Hannelore und Bernd Heinemann, die mir den Weg zum Medizinstudium geebnet haben sowie bei meinen Großeltern, für die uneingeschränkte Unterstützung und den liebevollen Zuspruch bedanken. Einen ganz besonderen Dank widme ich meinem Vater für die außerordentliche Mithilfe bei der Erstellung der MEGX-Simulation.

Lebenslauf

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

Erklärung

„Ich, Anja Heinemann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss der Hämodilution während normothermer extrakorporaler Zirkulation bei Kardiochirurgischen Bypassoperationen auf Leberperfusion und Leberfunktion“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum: 04.05.2007

Unterschrift