

1 Einleitung

Mit rund 71116 Eingriffen im Jahr 2004 gehört die aortokoronare Bypassoperation in Deutschland zu der am häufigsten durchgeführten Herzoperation im höheren Lebensalter [1]. Ziel des Eingriffes ist die Revaskularisierung arteriosklerotisch verengter Koronargefäße. Dabei werden Venentransplantate z.B. aus dem Unterschenkel oder die Arteria mammaria distal der Gefäßverengung, mit der Koronararterie verbunden und proximal an die Aorta ascendens angeschlossen. Um hierbei bestmögliche Operationsbedingungen zu schaffen wird unter Verwendung einer kaliumreichen Lösung (Cardioplegie) am stillstehenden Herzen operiert. Während dieser Zeit hält die Herz-Lungen-Maschine (HLM) den Blutkreislauf und die Oxygenierung des Blutes aufrecht [2], [3]. Für die Zeit an der HLM werden die Patienten zur Vermeidung von Thrombenbildung, vollheparinisiert. Außerdem kommt es im Rahmen des Anschlusses an das mit kolloider sowie kristalloider Flüssigkeit gefüllte HLM-System zur Hämodilution des Patientenblutes mit einem relativen Abfall der plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Zusätzlich verursacht der Kontakt zwischen Blut und den künstlichen Oberflächen der HLM eine Funktionsstörung des Hämostasesystems, so dass für aortokoronare Bypasspatienten insgesamt ein erhöhtes Risiko besteht, eine operationsinduzierte Anämie zu erleiden, die im extremen Fall einer Behandlung mit Blutprodukten bedarf [4]. Der Einsatz von allogenen Blutprodukten birgt jedoch ein nicht zu vernachlässigendes Risikopotential in sich. Die Gefahr im Rahmen einer Bluttransfusion geschädigt zu werden, wird z.B. durch eine Virusinfektion oder auch eine transfusionsassoziierte Erkrankung wie Graft versus Host (GvHD) oder eine akute Lungeninsuffizienz (TRALI) oder einen Transfusionszwischenfall erhöht [5]. Ebenso stellt eine Bluttransfusion ein proinflammatorisches Ressource dar, die einerseits die Immunabwehr des Empfängers durch T-Zell-Supprimierung schwächen und andererseits die immunmodulatorisch wirksame Ausschüttung von Zytokinen mit der Folge eine ungewollte systemische Entzündungsreaktion anregen kann [6,7]. Neben dem erhöhten Risiko einer Infektion oder transfusionsassoziierten Erkrankung durch Fremdblutprodukte treten die ökonomischen Kosten, die mit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK) und Fresh Frozen Plasma (FFP) verbunden sind, im Zuge der gesundheitspolitischen Einsparungen immer mehr in den Vordergrund [8]. Denn nicht nur die kalkulierbaren Kosten pro Transfusion sind in Betracht zu ziehen.

Vor allem die potentiellen Folgekosten, die mit möglichen Infektionen, verlängerter Krankenhausverweildauer oder einem schlechteren Outcome verbunden sein können, belasten das Klinikbudget nachhaltig [9,10,11,12]. Dementsprechend besteht ein dringliches Bedürfnis nach neuen fremdblutsparenden Verfahren einerseits und nach einer Optimierung von bereits verwendeten Methoden andererseits, so dass langfristig der Einsatz von Bluttransfusionen in der elektiven Chirurgie reduziert werden kann. Gegenwärtig sind unterschiedliche prä- und intraoperative Hämotherapieverfahren, wie z.B. Eigenblutspende, hypervoläme Hämodilution, kontrollierte Hypotension oder Antifibrinolytika zur Minimierung von Fremdblutkonserve etabliert [13,14]. Ferner stellt sich die derzeit häufig angewandte Methode der isovolämen Hämodilution (IHD) als eine weitere Option in der risikoarmen, patientenfreundlichen und kostengünstigen Hämotherapie dar [15,16,17,18]. Bei dieser Methode wird dem Patienten nach der Narkoseeinleitung Eigenblut entnommen und durch kolloide Volumenersatzlösung im Verhältnis 1:1 bzw. durch kristalloide Volumenersatzlösung im Verhältnis 1:3-1:4 ersetzt. Das auf diese Weise gewonnene Patientenblut kann in Transfusionsbeuteln bei Raumtemperatur gelagert und innerhalb von 6 Stunden retransfundiert werden. Folglich sinkt der Anteil an sauerstoffbeladenen Erythrozyten im Verhältnis zum Gesamtblutvolumen. Um die Wirkung des herabgesetzten arteriellen Sauerstoffgehalts zu kompensieren, steigert der Körper das Herzzeitvolumen (HZV) über eine Erhöhung des Schlagvolumens. Darüber hinaus unterstützt eine Erhöhung der Herzfrequenz das Sauerstoffangebot in peripheren Organen, solange eine Hämatokritwert von 25% nicht unterschritten wird [19,20,21]. Fällt der Hämatokritwert jedoch weiter ab, können die zuvor beschriebenen Mechanismen allein ein ausreichendes Sauerstoffangebot nicht mehr gewährleisten. Trotz des sinkenden Sauerstoffangebots kann der Sauerstoffverbrauch auch unter diesen Umständen in gewissen Grenzen stabil gehalten werden. Bei noch weiter zunehmender Dilution fällt aber auch der Sauerstoffverbrauch ab, wodurch es konsekutiv zu einer hypoxischen Schädigung der Organe kommt [19,20,21,22,23]. Bisherige Studien differieren in ihren Ergebnissen bezüglich folgender Frage: Bis zu welchem Grad kann IHD durchgeführt werden, ohne die Sauerstoffversorgung für periphere Organe wie z.B. die des Gehirns oder der Leber, gefährdet wird. Lauth [24], Chamorro [25] und Nöldge [26] studierten in Tierversuchen den Einfluss extremer IDH auf die Leberfunktion im Hämatokritbereich zwischen 22% und 15% und konnten keine Leberzellschädigung nachweisen. In einer Studie an 22 Hunden beobachtete Kleen [27] bei einem Hk von 20% keine Minderperfusion des

Hepatosplanchnikusgebietes sowie hepatozelluläre Funktionsstörungen. Ebenso beschrieb er in einer Arbeit an 16 Beagles eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Magenschleimhaut bei gleichem Hämodilutionsgrad [28]. Bereits in den 70er Jahren untersuchten Klövekorn [23] und Laks [29] den Einfluss der Dilution auf einen Hk von 25% bzw. 21% an herzgesunden Probanden während elektiver chirurgischer Eingriffe und fanden keine Hinweise für hypoxische Organschäden, Gerinnungsstörung bzw. pathologische Veränderung im Säure-Basen-Haushalt. Später dilutierte Weiskopf [30] den Hb von 13g/dl auf 5g/dl bei gesunden Freiwilligen und fand keine Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung. Studien, die an aortokoronaren Bypasspatienten durchgeführt wurden, weisen bisher ebenfalls keine einheitlichen Ergebnisse bezüglich des minimal sicheren Hämatokritwertes auf. Bracey [31] fand in einer Untersuchung an 428 aortokoronaren Bypasspatienten bei einem Hb von 8g/dl keine Erhöhung Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Dagegen zeigten Defoe und Kollegen [32], dass ein enger Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit-Wert, der niedrigste lag in ihrer Studie bei 19%, und der Mortalitätsrate bei aortokoronaren Bypasspatienten im Krankenhaus besteht. Je niedriger der Hämatokrit-Wert desto höher die Mortalitätsrate. Ebenso wiesen Fang et al. [33] daraufhin, dass sich bei einem Hämatokrit von 14% bei Gesunden und 17% bei Riskopatienten unter extrakorporaler Zirkulation (EKZ) die Mortalitätsrate verdoppelt. Gleichfalls untersuchte Hardy et al. [34] die Problematik und verwies auf eine erhöhte Morbidität bzw. verlängerte Krankenhausverweildauer bei einem Hämoglobin-Wert (Hb) von < 6g/dl unter EKZ und einem Hb von < 8g/dl nach HLM-Abgang.

Neben dem Transfusionsrisiko sind jedoch noch weitere Faktoren zu betrachten, die die Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion mit Multiorganversagen und dadurch das klinische Outcome entscheidend beeinflussen können [35,36,37,38,39]. Dazu gehören neben den operativen Gegebenheiten einer aortokoronaren Bypassoperation, d.h. dem operativen Trauma, der Kontakt des Blutes mit den unphysiologisch Oberflächen der HLM und der laminare Fluss unter EKZ, die Reperfusion sowie die Bypasszeit und die Temperatur. Während der Bypassoperation induzieren veränderte Druckverhältnisse und der laminare Fluss unter EKZ durch Freisetzen von Vasokonstriktoren, wie Vasopressin und Thromboxan A₂ und B₂, eine Beeinträchtigung in der Mikrozirkulation [38,40]. Neben dem Vasopressin und den Thromboxanen wird besonders dem Angiotensin II eine Beeinträchtigung der Perfusion

des Hepatosplanchnikusgebietes unter non-pulsatilem Fluss während EKZ zugesprochen [40]. Die Inzidenz von postoperativen Funktionsstörungen im Hepatosplanchnikusgebiet liegt dabei bei rund 3% und geht bei eingetretener Darmischämie mit einer Mortalitätsrate von 50% einher [41]. Eine autonom regulierte Vasokonstriktion im Hepatosplanchnikusgebiet trägt zum einen zu einer Sauerstoffminderversorgung besonders im Bereich der Zottenspitzen bei. Diese sind aufgrund ihrer anatomischen Lage Hypoxie anfällig und neigen frühzeitig zu einer erhöhten Durchlässigkeit für Endotoxine und Mikroorganismen, die dann mit dem venösen Blutstrom der Portalvene zur Leber transportiert werden [42,43,44,45]. Zum anderen kommt es durch eine verminderte Sauerstoffversorgung zu einer direkten Schädigung der Hepatozyten [46,47]. Durch eine Hypoxie werden typischerweise Kupferzellen, d.h. gewebständige Makrophagen der Leber, aktiviert, die vermehrt Zytokine, wie das TNF- α oder IL-6 ausschütten [48]. Die Zytokine wiederum setzen das Komplement-, Kinin- und Fibrinolysesystem, sowie die Koagulationskaskade in Bewegung [49]. Angelockt von einer Adhäsionsmolekülexpression an Endothelzellen migrieren Leukozyten und neutrophile Granulozyten ins Entzündungsgebiet [50] und setzen toxische Proteasen und Sauerstoffradikale frei. Letztere können weitere Zellschäden und eine erneute Hochregulation von Effektorzellen herbeiführen [50,51,52]. In Folge von Endothelzellschädigung und Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten kommt es zu einer verstärkten Thrombenbildung, die die Organminderperfusion intensiviert und bis zum totalen Stillstand des Blutflusses (Stase) führen kann [48,49,50,52,53,54]. Eine Stase der Leberperfusion würde einen Leberfunktionsverlust mit Einschränkungen im Protein-, Lipid- und Glucosestoffwechsel, Störungen in der Synthese von Gerinnungsfaktoren, Gallensäure und Albumin sowie eine ungenügende Entgiftung toxischer Metabolite bedeuten. Neben den veränderten Flussverhältnissen unter EKZ wiesen Studien auf die unphysiologische Oberfläche der HLM als einen weiteren prädisponierenden Faktor für die Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion hin [55]. Durch eine Kontaktaktivierung zwischen körpereigenen Blutzellen und der artifiziellen HLM-Oberfläche wird eine Hämolyse von Erythrozyten und Thrombozytenfunktionsstörung begünstigt [55,55,56]. Die Zellschädigung an der HLM löst eine immunmodulatorische Stressantwort des Körpers aus und fördert eine Organdysfunktion durch Mikrozirkulationsstörung [38,49,55,56]. Weiterhin wurde in mehreren Arbeiten über den Einfluss der Temperatur unter EKZ und der kardiopulmonalen Bypasszeit auf die Immunreaktion des Körpers diskutiert. Birdi

[57] und Tonz [58] stellten in ihren Arbeiten dar, dass es bei Bypassoperationen weder zu einer Hyper- noch Hypoinflammation unter normothermen Bedingungen gekommen war. Bypassoperationen wurden bisher üblicherweise in Hypothermie ($<35^{\circ}\text{C}$) durchgeführt. Man ging davon aus, dass durch die Induktion der Hypothermie Stoffwechselprozesse und biochemische Reaktionen in einer herabgesetzten Geschwindigkeit ablaufen und hierdurch der Sauerstoffverbrauch des Organismus reduziert wird. Ziel war es, dadurch zellulären Schäden durch Hypoxie vorzubeugen bzw. diese zu mildern [59,60]. Neuere Arbeiten belegten eine vermehrte Zytokinausschüttung während hypothermer Bypassoperationen, wodurch eine immunmodulatorische Reaktion des Abwehrsystems gefördert wird [61,62,63]. Hampton et al. [64] zeigten an 10 Bypasspatienten eine um 19% reduzierte Durchblutung der Leber nach hypothermer EKZ. Ebenso wiesen Mathie und Kollegen [65] auf eine Minderperfusion im Hepatosplanchnikusgebiet unter hypothermen Bedingungen hin. Defoe [66] beschrieb in einer Arbeit den Zusammenhang von Hypothermie unter EKZ und der Mortalitätsrate im Krankenhaus. Er studierte die Daten von 7134 aortokoronaren Bypassoperationen und kam zu dem Ergebnis, dass je niedriger die Temperatur desto höher Mortalität ist. Kumle [37] untersuchte mit Hilfe der Monoethylglycinoxylidid(MEGX)-Bildung, der Aspartat-Aminotransferase- (ASAT) und α -Glutathion-S-Transferase(α -GST)-Freisetzung sowie der Tonometrie inwiefern die kardiopulmonale Bypasszeit die Hepatosplanchnikusperfusion und Leberfunktion beeinflusst. Er zeigte, dass eine Bypasszeit von mehr als 80 Minuten zu einer moderaten Minderperfusion im Hepatosplanchnikusgebiet beiträgt und die hepatozelluläre Integrität stört. Neuhof [67] fand im Gegensatz zu Whitten [68] und Fromes [35] keinen Zusammenhang zwischen der Bypasszeit und einer gesteigerten Endotoxämie.

Im klinischen Alltag gibt es verschiedene Möglichkeiten, hepatozelluläre Schäden in Folge einer aortokoronaren Bypassoperation nachzuweisen. Die quantitative Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) gehört zur Routinediagnostik. Sie gilt jedoch als wenig spezifisch, da das Enzym auch in anderen Geweben, wie Herz- und Skelettmuskel, vorkommt [69]. In der Leber befindet sich das Enzym vornehmlich in der Periportalregion, die im Vergleich zur zentrolobulären Regionen wenig sensibel auf eine Sauerstoffminderversorgung reagiert [70,71,72]. Die α -Glutathion-S-Transferase

(α -GST), ein zytosolisches Enzym, welches vorrangig in der Leber zu finden ist, wird dagegen als ein frühzeitiger und sensitiver Marker für hepatozelluläre Dysfunktionen beschrieben [37,73]. Weiterhin wurde in Studien die Bestimmung der Plasmadisappearance-Rate (PDR) mittels Indocyaningrün (ICG) als ein sensitives Verfahren zur Evaluierung einer hepatischen Minderperfusion oder einer Leberfunktionsstörung verwendet. Außerdem ermöglicht die PDR-Messung eine prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufes [74,75,76,77,78,79]. Ebenso eignet sich der Monoethylglycinxylylidid-Test (MEGX-Test) zur Prüfung der Leberfunktion. Erfahrungen zeigten, dass dieser Test frühzeitig auf die Entwicklung eines Multiorganversagens hinweist [42,53,80,81,82]. Als Ausdruck mangelnder regionaler Sauerstoffversorgung wurde der Anstieg des Laktats, ein Produkt anaeroben Glykolyse, gewertet [83,84,85]. In der Regel wird anfallendes Laktat in Pyruvat umgewandelt, welches hinterher dem Zitratzyklus zur Verfügung steht. Physiologischerweise beträgt das Verhältnis zwischen Laktat und Pyruvat $<10:1$. Landow [40] deutete in einer Studie an, dass es am Ende von aortokoronaren Bypassoperationen zur Laktatämie im Hepatosplanchnikusgebiet kommen kann, die sowohl durch eine Sauerstofftransportstörung mit einer erhöhten Laktatproduktion als auch durch eine eingeschränkte Sauerstoffverwertung mit Laktat- und Pyruvatanstieg gekennzeichnet sein könnte.

1.1 Ziele der Studie

Aus bisherigen Untersuchungen ist nicht bekannt, bis zu welchem minimalen Hämatokrit-Wert unter normothermer extrakorporaler Zirkulation im Organismus eine ausreichende Sauerstoffversorgung sicherstellt wird. Ziel dieser Studie war es, während aortokoronarer Bypassoperationen den Einfluss des Hämodilutionsverfahrens auf das lebensnotwendige Endorgan Leber zu studieren. In dieser prospektiv randomisierten Studie wird von der Hypothese ausgegangen, dass die isovolämische Hämodilution bis zu einem Hämatokritwert von 20% im Vergleich zu 25% unter normothermer extrakorporaler Zirkulation während aortokoronarer Bypassoperation keine Reduktion der Leberperfusion oder Leberfunktion induziert. Mit Hilfe etablierter Testverfahren zum Monitoring der intra- und postoperativen Leberperfusion und Leberfunktion sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Inwieweit verändert eine isovolämische Hämodilution mit einem Hämatokritwert von 20% gegenüber 25% unter normothermer extrakorporaler Zirkulation die Leberfunktion quantifiziert an der Plasmadisappearance Rate des Indocyaningrünes?
2. Setzt eine isovoläme Hämodilution den Abbau von Lidocain zu Monoethylglycinxylylidid in der Leber herab?
3. Induziert die isovoläme Hämodilution auf einen Hämatokritwert von 20% eine Störung der hepatozellulären Integrität gemessen an den Leberenzymen ASAT und α -Gluthation-S-Transferase?
4. Wird der Energiebedarf des Organismus im höheren Maße durch anaerobe Glykolyse gedeckt, wenn bei isovolämer Hämodilution der Hämatokritwert von 25% auf 20% gemessen am Plasmalaktat Spiegel, gesenkt wird?