

3 Ergebnisse

Dieses Kapitel befasst sich mit den erhobenen Daten. Zunächst werden die Basischarakteristika der Patienten, die perioperativ gemessene Ausgangswerte sowie die Blutvolumenbilanz und die Komplikationsrate zwischen den Beobachtungsgruppen verglichen. Im zweiten Teil werden die ermittelten Ergebnisse zur Leberfunktion und Leberperfusion angeführt.

3.1 Allgemeine Auswertung

3.1.1 Patientenbasisdaten

In Tabelle 3 sind die biometrischen Patientendaten, der insgesamt 59 in der Auswertung berücksichtigten Patienten, gegenübergestellt. Es ist der tabellarischen Auswertung zu entnehmen, dass es bezüglich der Parameter Alter, Größe, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) und präoperativer Hämatokrit keine Signifikanten Unterschiede zwischen der Studien- und Kontrollgruppe gab. Lediglich in Bezug auf die Geschlechterverteilung zeigte sich eine im Trend ($p=0,05$) signifikante Ungleichverteilung zwischen den Gruppen, da die vier Frauen der Studie in die 25%-Hämatokrit-Gruppe randomisiert wurden.

Tab. 3: Biometrische Patientendaten

	Hämatokrit-25% n=31		Hämatokrit-20% n=28		p
	Median	IQR	Median	IQR	
Alter des Patienten [a]	60	54-69	64	57-70	0,34
Geschlecht des Patienten [m- männlich / w- weiblich]	27/4	/	28/0	/	0,05
Größe [m]	1,76	1,72-1,80	1,75	1,71-1,79	0,72
Körpergewicht [kg]	90	80-100	90	81-101	0,84
Body Mass Index [kg/m ²]	28	26-33	29	27-30	0,84
Präoperativer Hämatokrit [%]	42	40-43	42	39-46	0,58

Signifikanzniveau: $p < 0,05$

3.1.2 Perioperativ gemessene Parameter

Die perioperativ ermittelten Basisdaten, wie die Anzahl der eingesetzten Bypässe, die Anästhesiedauer oder die Operationsdauer, unterschieden sich zwischen der

Studiengruppe und der Kontrollgruppe nicht. Gleichfalls zeigte die Gesamtzeit an der Herz-Lungen-Maschine einschließlich der Aortenklemmzeit und der Reperfusionszeit im Median keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 4).

Tab. 4: Operative Basisdaten

	Hämatokrit-25% n=31		Hämatokrit-20% n=28		p
	Median	IQR	Median	IQR	
Anzahl der Bypässe [n]	3	2-3	3	3-3	0,17
Anästhesiedauer [min]	300	290-320	315	295-341	0,14
OP - Dauer [min]	200	160-220	203	175-240	0,27
Gesamtzeit an der HLM [min]	74	52-83	73	63-81	0,66
Aortaklemmzeit [min]	45	32-58	44	38-49	0,92
Reperfusionszeit [min]	21	15-25	21	18-27	0,48

n: Anzahl, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

3.1.3 Intensivstation und Komplikationen

Aus Tabelle 7 geht hervor, dass sich die Gesamtbeatmungszeit sowie die Liegezeit auf der Intensivstation zwischen den Gruppen nicht unterschieden. Gleiches gilt für die Erhebung des Acute-Physiology and Chronic-Health-Score II (APACHE II). Eine systemisch inflammatorische Entzündungsreaktion mit und ohne Multiorgandysfunktion zeigten, ohne einen signifikanten Unterschied, Patienten in der Studien- und Kontrollgruppe.

Tab. 5: Intensivmedizinische Basisdaten und Komplikationen

	Hämatokrit-25% n=31		Hämatokrit-20% n=28		p
	Median	IQR	Median	IQR	
Beatmungszeit [h]	10	8-13	11	10-13,75	0,12
ITS- Liegezeit [h]	22	20-24	23	21-40	0,14
Apache II- Score	14	10-19	16	14-17	0,11
SIRS, 6h postoperativ	5 (16%)		2 (7%)		0,27
SIRS, 18h postoperativ	2 (6%)		3 (11%)		0,59
SIRS + MODs, 6h postoperativ	3 (10%)		2 (7%)		0,70
SIRS+ MODS, 18h postoperativ	2 (6%)		2 (7%)		0,94
Tod	1 (3%)		0		0,29

(%): Häufigkeit, ITS: Intensivstation, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II- Score, SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome, MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome, Signifikanzniveau: $p < 0,05$

3.1.4 Patientenausschluss und postoperative Mortalität

Drei Patienten wurden nach Einwilligung in die Studie ausgeschlossen. Bei einem Studienpatienten gerann das abgenommene Eigenblut, sodass es postoperativ nicht retransfundiert werden konnte. Bei einem zweiten Patienten musste intraoperativ auch eine Herzklappe operiert werden und der dritte Patient lehnte seine Studienteilnahme unmittelbar vor Anästhesieeinleitung ab.

Ein Patient starb am vierten postoperativen Tag an einer Pneumonie mit nachfolgend septischem Schock (vgl. Tab. 7).

3.2 Hämatokrit, Hämoglobin und Cardiacindex

3.2.1 Hämatokrit

Der präoperativ gemessene Ausgangswert des Hämatokrit (Hk) betrug in beiden Gruppen 42% im Median und befand sich somit im Normbereich (35-48%). Mit Hilfe der Hämodilution wurden die vorgegebenen Zielwerte von $(25 \pm 1)\%$ Hk in der

Kontrollgruppe und $(20 \pm 1)\%$ in der Studiengruppe bei allen Patienten erreicht und für die Dauer an der HLM konstant gehalten. Der Hämatokrit war nach Beginn der Hämodilution bis zum Ende der Untersuchung (M7, 1. postoperativer Tag) signifikant unterschiedlich ($p^{**}=0,00$ – $p^* < 0,03$) (Abb.1).

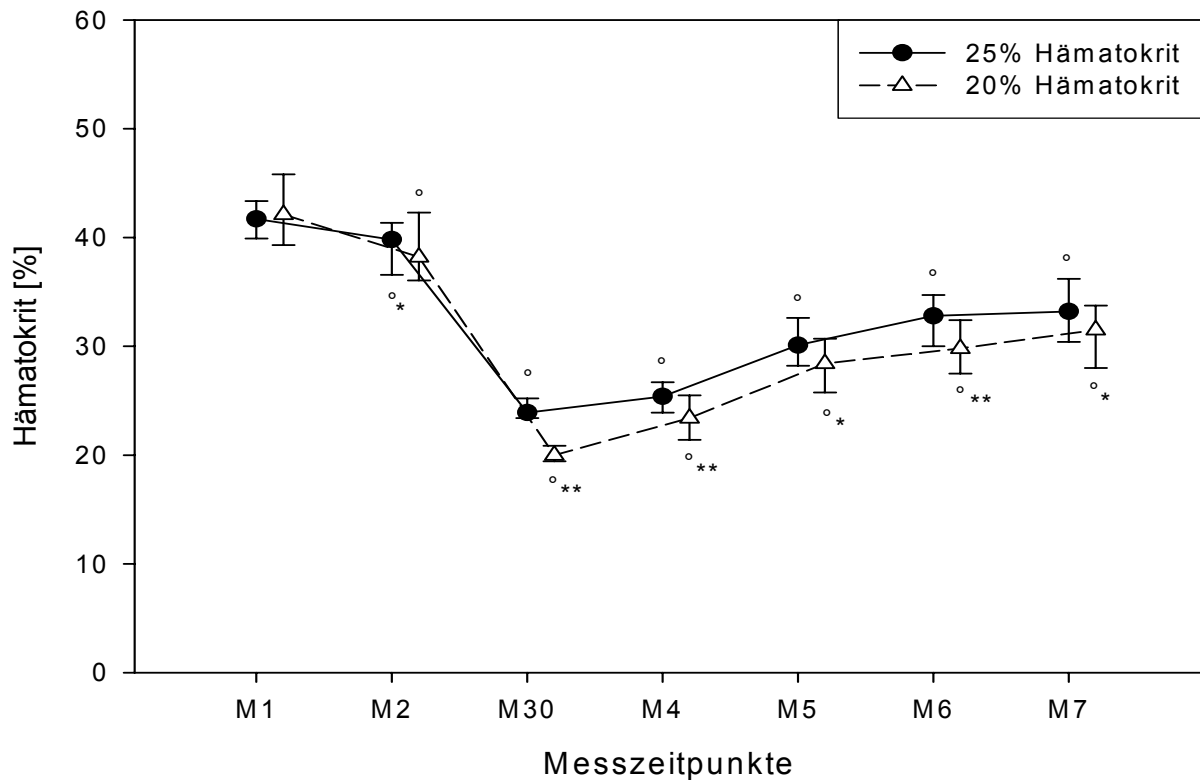


Abb. 1: Perioperativer Verlauf des Hämatokritwertes

Median (25./75. Perzentile), Signifikanzniveau: $p^* < 0,05$, hoch signifikant: $p^{**} < 0,01$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^{\circ} < 0,05$ als Unterschied zum Ausgangswert

3.2.2 Hämoglobin

Vor dem herzchirurgischen Eingriff lagen die Hämoglobinwerte (Hb-Werte) beider Untersuchungsgruppen im Normbereich (m: 14-18g/dl, w: 11-14g/dl). Während der intensivmedizinischen Behandlung wurde analog zum Hämatokrit-Verlauf in beiden Gruppen eine kontinuierliche Zunahme der Hämoglobinkonzentration verzeichnet, so dass die Patienten im Median mit einem Hb-Wert von 10,7g/dl im Vergleich zu 10,2 g/dl auf die Wachstation verlegt wurden ($p^{\circ}_{25,20} = 0,00$) (s. Abb. 2). Von Beginn der Hämodilution an bis zur Verlegung der Patienten auf die Wachstation wurden entsprechend zum Hämatokrit signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu allen Messzeitpunkten bestimmt.

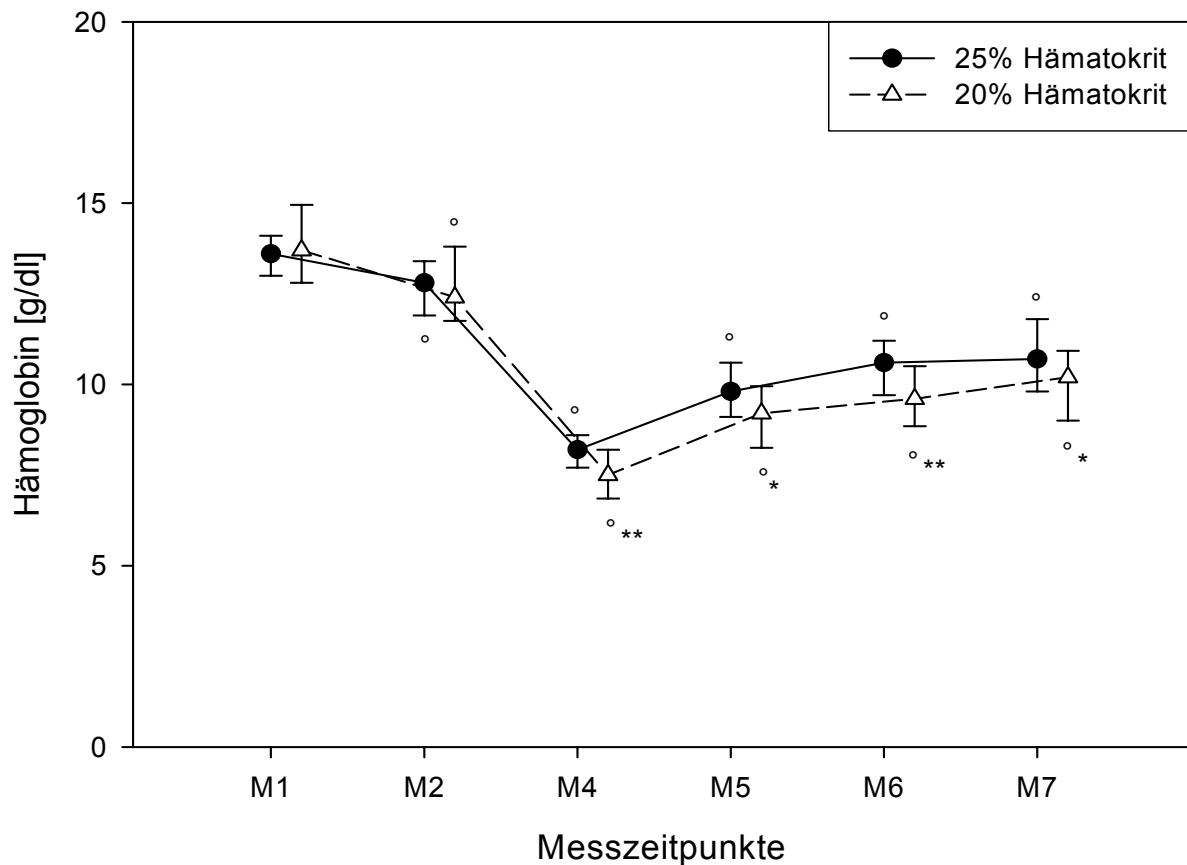


Abb. 2: Perioperativen Verlauf der Hämoglobinkonzentration

Median (25./75. Perzentile), Signifikanzniveau: $p^* < 0,05$ hoch signifikant: $p^{**} < 0,01$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^\circ < 0,05$ als Unterschied zum Ausgangswert

3.2.3 Cardiacindex

Der in Abbildung 3 dargestellte Cardiacindex (CI) gibt das Herzeitvolumen bezogen auf die die Körperoberfläche eines Patienten wieder. Vor Beginn des Hämodilutionsverfahren zeigte sich ein CI von 2,21 gegenüber 2,16 l/min/m² im Median für die jeweilige Gruppe (Referenzbereich zwischen 2,5-5l/min/m²). Nach Abnahme des Eigenblutes und Transfusion von kolloider und kristalloider Volumenersatzlösung stieg der CI signifikant an ($p^\circ_{25,20} = 0,00$). Der signifikante Anstieg des CI blieb über alle Messzeitpunkte des Beobachtungszeitraumes erhalten. Ferner bestand zu keinem Messzeitpunkten eine signifikante Abweichung zwischen der 25%-Hk- und der 20%-HK-Gruppe (s. Abb. 3).

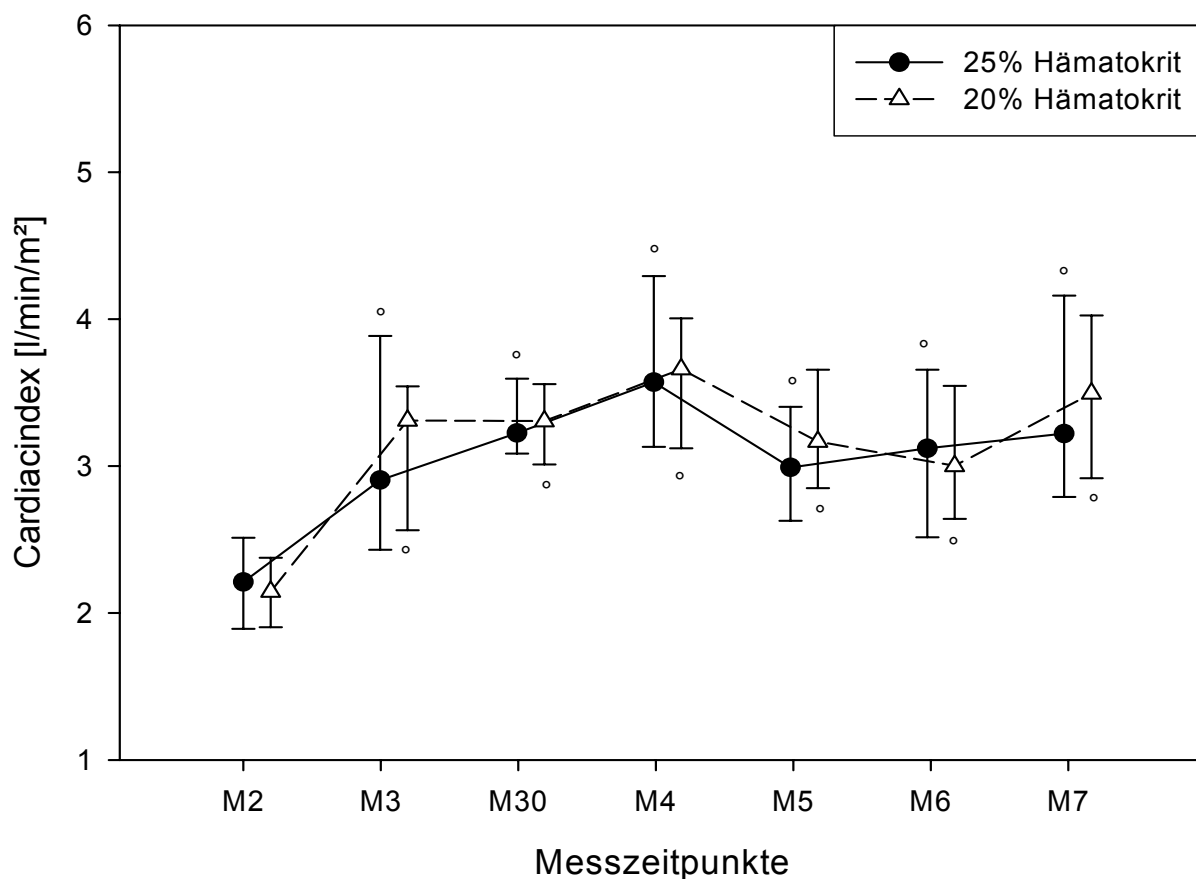


Abb. 3: Verlauf des Cardiacindexes im Beobachtungsintervall

Median (25./75. Perzentile), Signifikanzniveau: $p^* < 0,05$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^\circ < 0,05$ als Unterschied zum Ausgangswert

3.3 Leberenzym-Bestimmung

3.3.1 Aspartat-Aminotransferase

Die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) zeigte im Verlauf der Untersuchung einen kontinuierlich ansteigenden Kurvenverlauf. Präoperativ lagen die Enzymwerte in beiden Gruppen mit 22U/l und 21U/l im Normbereich (Referenzbereich: m: bis 37U/l, w: bis 31U/l). Bereits eine Stunde nach Aufnahme in der Intensivstation stieg der ASAT im Vergleich zum Ausgangswert signifikant an ($p^\circ_{25,20} = 0,00$). Am ersten postoperativen Tag (M7) erreichte die ASAT im Median Konzentrationen von 49 zu 57U/l ($p^\circ_{25,20} = 0,00$). Während des gesamten Überwachungszeitraumes präsentierten sich die Daten im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen ohne signifikanten Unterschied. (s. Abb. 4)

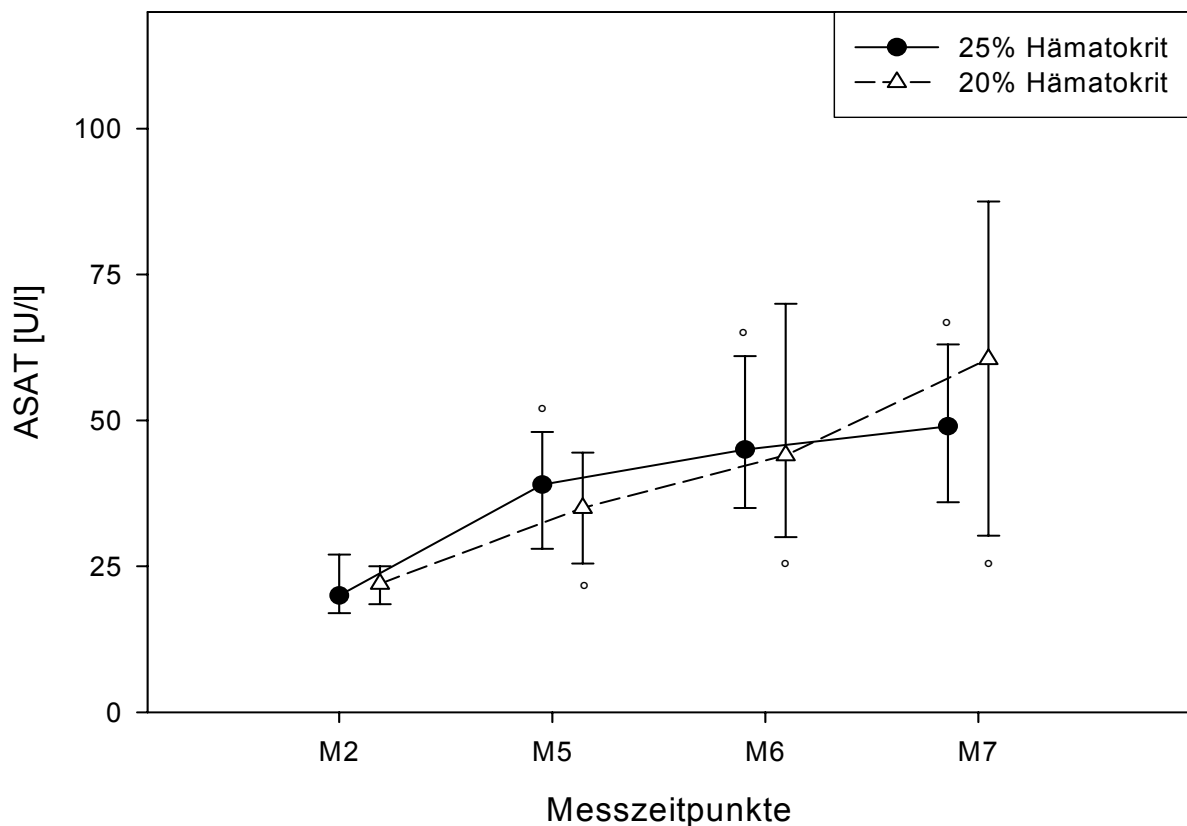


Abb. 4: Perioperativer Konzentrationsverlauf der Aspartat-Aminotransferase

Median (25./75. Perzentile), Signifikanzniveau: $p^* < 0,05$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^\circ < 0,05$ als Unterschied zum Ausgangswert

3.3.2 α -Gluthation-S-Transferase

Die Abbildung 5 zeigt den perioperativen Verlauf der α Gluthation-S-Transferase (α -GST), ein frühzeitiger Marker für hepatozelluläre Dysfunktion. Präoperativ befanden sich sowohl die α -GST-Bestimmung der 25%-HK-Gruppe mit $5,27\mu\text{g/l}$, als auch die der 20%-HK-Gruppe mit $5,79\mu\text{g/l}$ im Referenzbereich ($<11,4\mu\text{g/l}$). Eine Stunde nach Beendigung der Operation (M5) konnte das Maximum der α -GST in beiden Patientengruppen gemessen sowie die größte Streuung um den Median beobachtet werden. Bereits sechs Stunden nach der Operation (M6) stellte sich das Ausgangsniveau der α -GST wieder ein und fiel signifikant unter den Anfangswert ($p^\circ_{25,20} = 0,00$) bis zum ersten postoperativen Tag. Die Enzymverteilung wies zu allen Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf.

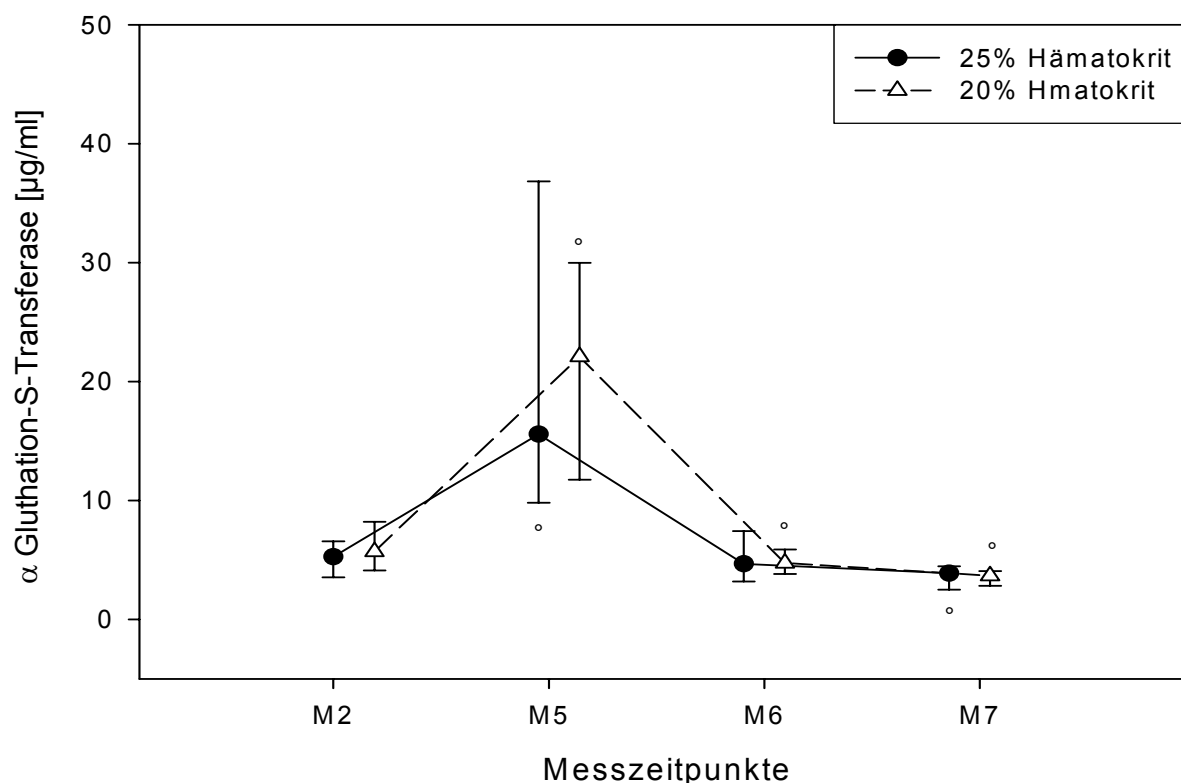


Abb. 5: Perioperativer Konzentrationsverlauf der α -Glutathion-S-Transferase

Median (25./75. Perzentile), Signifikanzniveau: $p^* < 0,05$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^{\circ} < 0,05$ als Unterschied zum Ausgangswert

3.4 Plasmadisappearance-Rate

Die Plasmadisappearance-Rate (PDR) befand sich präoperativ in beiden Gruppen im Normbereich (18-25%/min). Wie Abbildung 6 zeigt, stieg die PDR eine Stunde nach Beendigung des herzchirurgischen Eingriffs zum Messzeitpunkt M5 in beiden Gruppen signifikant an ($p^{\circ}25 < 0,03$ vs. $p^{\circ}20 = 0,00$). Auch nach sechs ($p^{\circ}25 < 0,02$ vs. $p^{\circ}20 < 0,01$) und 18 Stunden ($p^{\circ}25 = 0,03$ vs. $p^{\circ}20 < 0,01$) postoperativ (M6, M7) war noch ein signifikant erhöhtes PDR-Niveau festzustellen. Insgesamt unterschieden sich die gemessenen PDR-Werte zwischen Studien- und Kontrollgruppe zu allen Messzeitpunkten nicht signifikant (s. Abb.6).

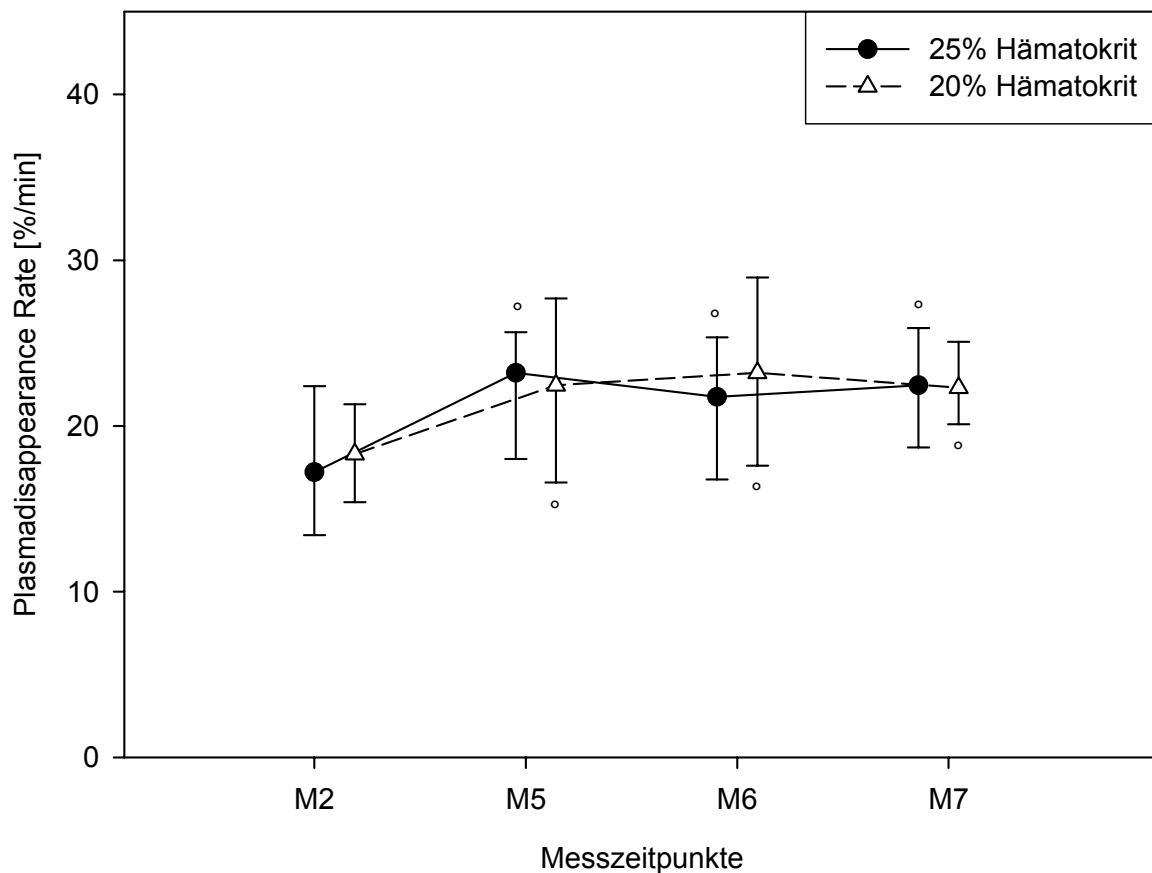


Abb. 6: Perioperativer Verlauf der Plasmadisappearance-Rate (PDR)

Median (25./ 75. Perzentile), Signifikanzniveau: $p^* < 0,05$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^{\circ} < 0,05$ als Unterschied zum Ausgangswert

3.5 MEGX-Test

3.5.1 MEGX-Test im Vergleich zum Lidocainabbau

In Abbildung 7 ist der Verlauf der Monoethylglycinxylylid- (MEGX) Konzentration für beide Behandlungsgruppen unter dem Einfluss der Hämodilution während einer aortokoronaren Bypassoperation dargestellt. Ergänzend dazu veranschaulicht Abbildung 8 den Verlauf der Lidocainkonzentration, wodurch die quantitative Produktbildung des MEGX überprüft werden kann. Präoperativ bestimmte MEGX-Werte lagen in beiden Gruppen im Normbereich ($>50\text{ng/ml}$). Im Vergleich zum Ausgangswert wurde zu den postoperativen Messzeitpunkten M5 ($p^{\circ}25 < 0,01$) und M6 ($p^{\circ}25 < 0,01$) in der 25%-HK-Gruppe ein signifikant höherer MEGX festgestellt. Ebenfalls wurde in der 20%-HK-Gruppe eine Stunde nach Operationsende eine vermehrte MEGX-Konzentration bestimmt ($p^{\circ}20 = 0,04$). Dagegen konnte in dieser Gruppe keine

signifikant erhöhte MEGX-Konzentration zum Messzeitpunkt M6 im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt werden. 18 Stunden nach Aufnahme auf die ITS zeigte sich sowohl in der Kontrollgruppe ($p^{25} < 0,01$) als auch in der Studiengruppe ($p^{20} < 0,03$) ein signifikanter Rückgang der MEGX-Konzentration bis unter das Ausgangsniveau.

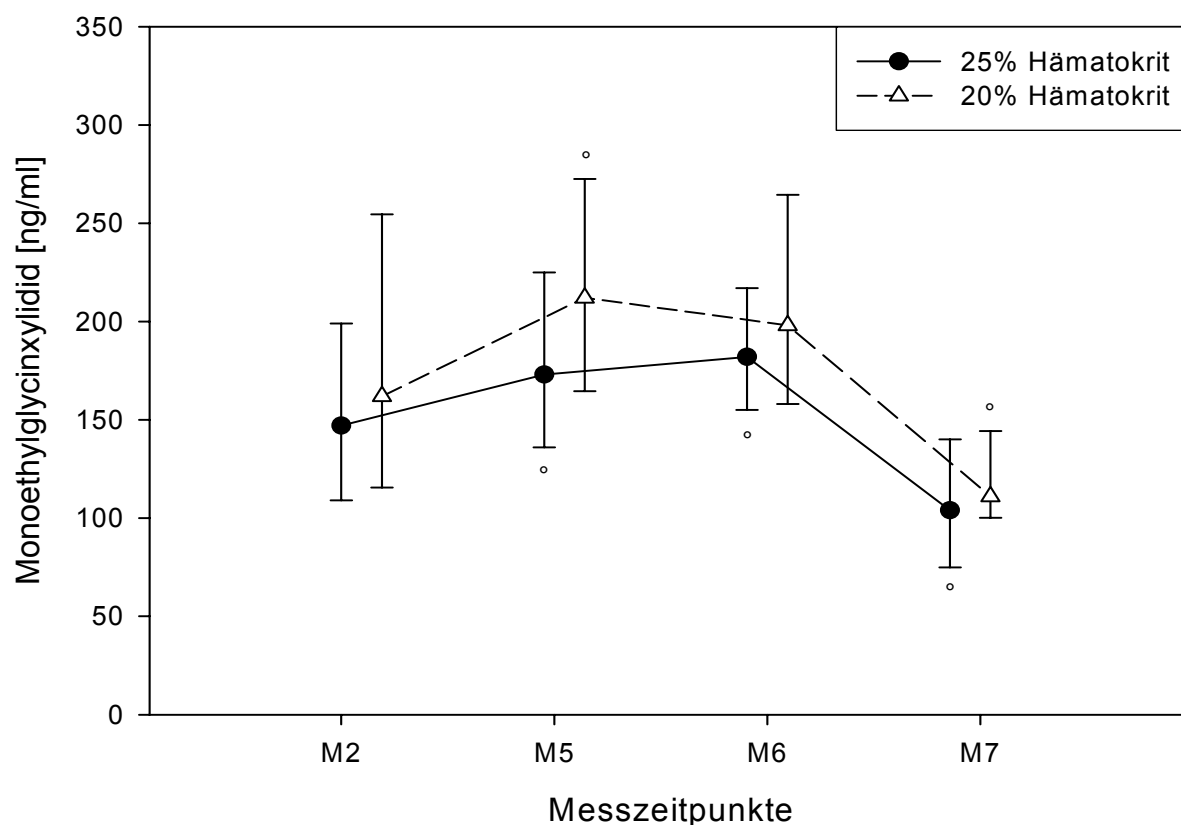


Abb. 7: Perioperative Monoethylglycinxylylididkonzentration (MEGX)

Median (25./75. Perzentile), Signifikanzniveau: $p^{*} < 0,05$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^{<0,05}$ als Unterschied zum Ausgangswert

An den Messzeitpunkten M5 und M6 war in Korrespondenz zur vermehrten MEGX-Bildung ein erhöhter Lidocainabbau zu verzeichnen (s. Abb. 8), welches ein Vergleich der präoperativ, eine Stunde ($p^{25,20} = 0,00$) sowie sechs Stunden ($p^{25,20} = 0,00$) postoperativ abgenommenen Daten zeigte. Ebenso konnte 18 Stunden nach Aufnahme auf die ITS sowohl in der 20%HK als auch in der 25%HK-Gruppe eine signifikant geringere Lidocainkonzentration als im Ausgangszustand nachgewiesen werden ($p^{25} < 0,01$, $p^{20} < 0,01$). Insgesamt betrachtet, zeigten die Vergleichsgruppen annähernde Übereinstimmung im MEGX- und Lidocain-Konzentrationsverlauf. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde zu keinem Messzeitpunkt ermittelt.

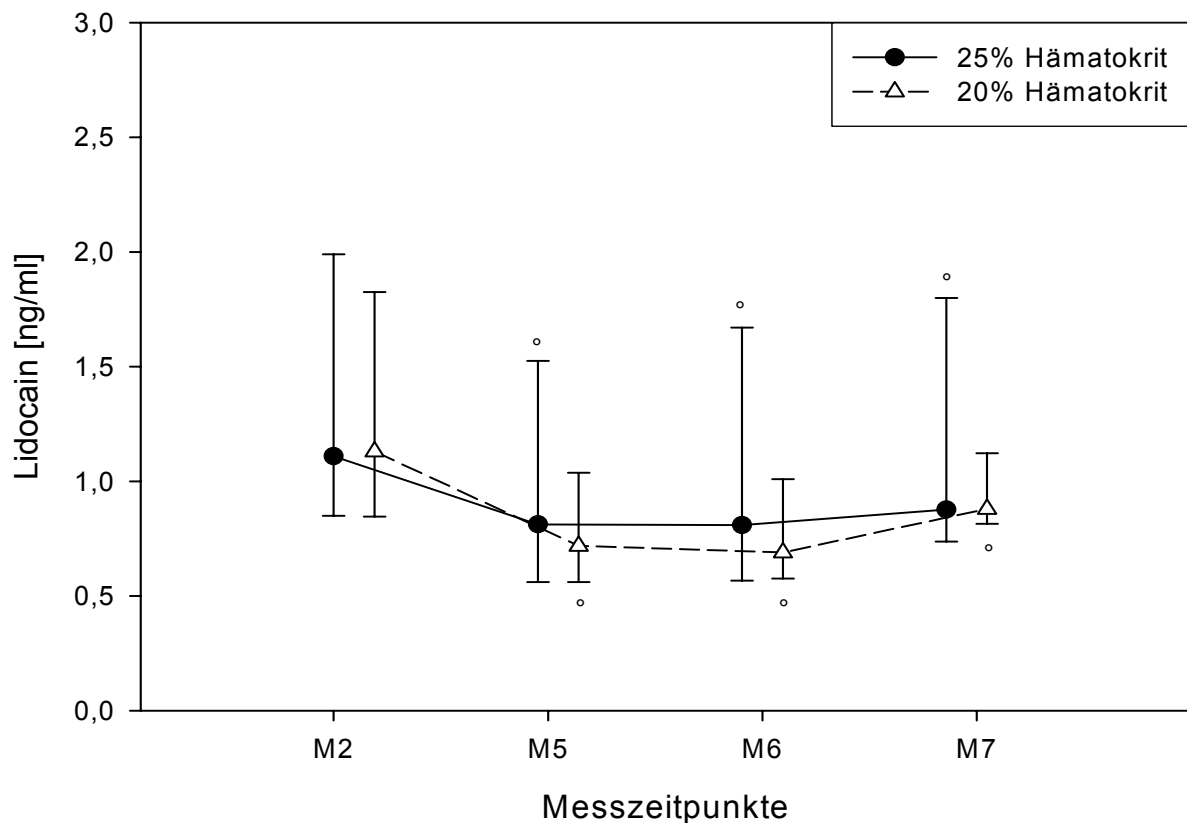


Abb. 8: Lidocainabbau im Beobachtungszeitraum

Median (25./75. Perzentile), Signifikanzniveau: $p^* < 0,05$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^\circ < 0,05$ als Unterschied zum Ausgangswert

3.5.2 Modellierung der Lidocain-Elimination und MEGX-Invasion (siehe Kap. 2.8.1)

In Abbildung 9 wurden die an den Messzeitpunkten gemessenen Median-Werte von Lidocain- und MEGX dem berechneten Konzentrationsverlauf der beiden Größen gegenübergestellt. Der simulierte Kurvenverlauf basiert auf der Batemanfunktion, die den Umwandlungsprozess von Lidocain in MEGX beschreibt. Die dafür benötigten Halbwertszeiten wurden der Literatur entnommen und als Startwert für eine iterative Annäherung der simulierten an die gemessenen Werte benutzt [94,95,97]. Die in Abbildung 9 gezeigte gute Anpassung von berechneten und gemessenen Werten wurde durch folgende Wahl der Modellparameter erreicht: Im Zeitabschnitt zwischen M2 und M5 ist für beide Gruppen eine Lidocain-Halbwertszeit von 60 Minuten angesetzt. In den folgenden Zeitabschnitten sind die Halbwertszeiten für Lidocain auf Werte von etwa 44 Minuten für die 25%-Gruppe bzw. von etwa 33 Minuten für die 20%-Gruppe reduziert worden, während im letzten Zeitabschnitt mit etwa 72 bzw. 67 Minuten für die jeweilige Gruppe Halbwertszeiten erforderlich waren, die über den Anfangswert hinausgingen. An den Messzeitpunkten M5 und M6 zeigten die gemessenen und die aus der Simulation

gewonnenen korrigierten MEGX-Werte dagegen eine auffällige Abweichung. Eine Stunde nach Aufnahme auf die Intensivstation betrug die mittlere Differenz zwischen gemessenem und korrigiertem MEGX-Wert in der 25%-HK-Gruppe 24,7ng/ml und in der 20%-HK-Gruppe 30,66ng/ml. Zum Messzeitpunkt M6 wurde ein Unterschied von 16ng/ml in der 25%-HK-Gruppe bzw. 16,9ng/ml in der 20%-HK-Gruppe ermittelt. Die statistische Analyse zeigt jedoch, dass diese Abweichungen keine signifikanten Unterschiede repräsentieren.

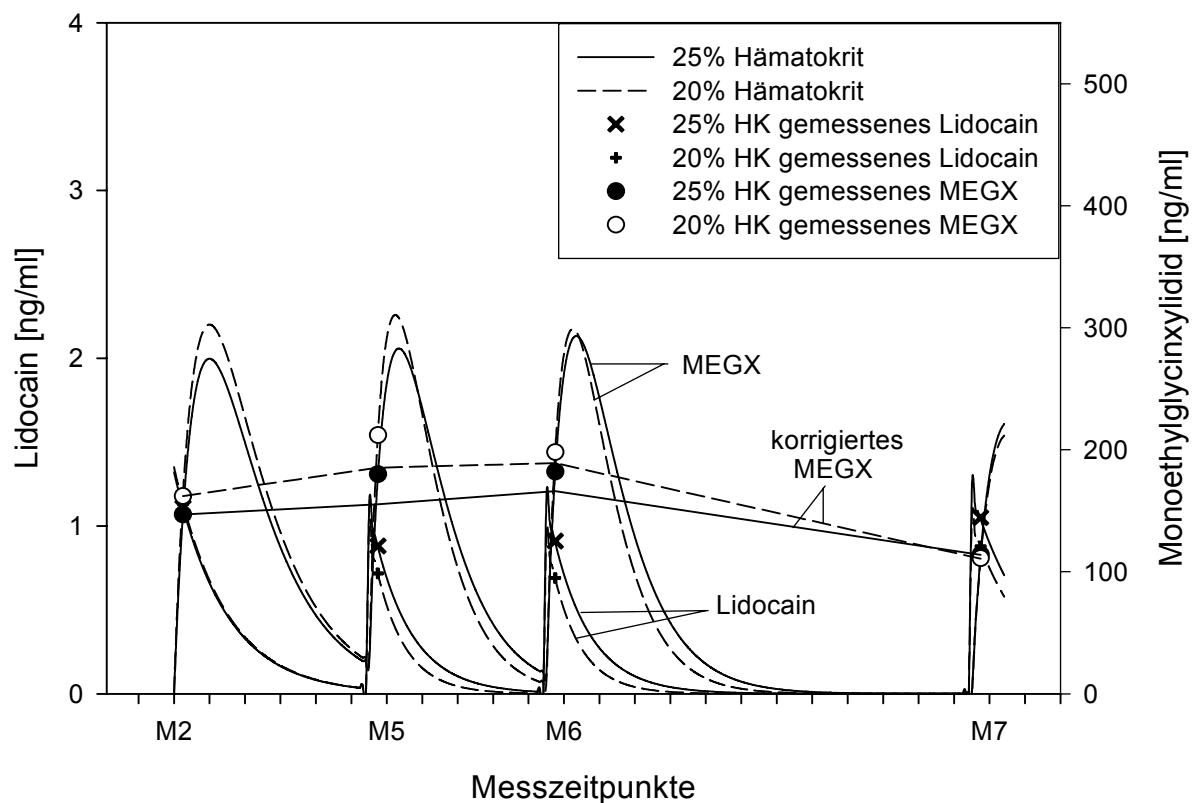


Abb. 9: Simulation der Elimination des Lidocain und der Inversion von MEGX

Anpassung an gemessene Lidocain/MEGX-Konzentration, Berechnung des korrigierten MEGX ($cMEGX_{15min} - cMEGX_{0min}$)

3.6 Laktat

Die Abbildung 10 zeigt den Einfluss der Hämodilution auf die Laktatbildung. Vor Operationsbeginn wurden sowohl in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe mit 1 bzw. 1,1 mmol/l im Median unauffällige Laktatwerte gemessen (Referenzbereich: 0,5-2,2 mmol/l). Bei Messzeitpunkt M30, d.h. 30 Minuten nach Anschluss an die Herz-Lungenmaschine, fiel der Laktatspiegel in der 25%-Hk-Gruppe unter den Ausgangswert ($p^{25} < 0,05$) ab. Dagegen war in der 20%-Hk-Gruppe zu diesem Messzeitpunkt noch keine signifikant erhöhte Laktatkonzentration zu messen. Sechs Stunden nach

Operationsende fiel eine signifikant gesteigerte Laktatproduktion ($p^{25,20} = 0,00$) in beiden Untersuchungsgruppen auf. Sowohl die Patienten der Studien- als auch die der Kontrollgruppe wurden im Vergleich zum Ausgangswert mit signifikant erhöhten Laktatwerten ($p^{25} < 0,01$, $p^{20} < 0,01$) auf die Aufwachstation verlegt. Die Laktatspiegel beider Untersuchungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

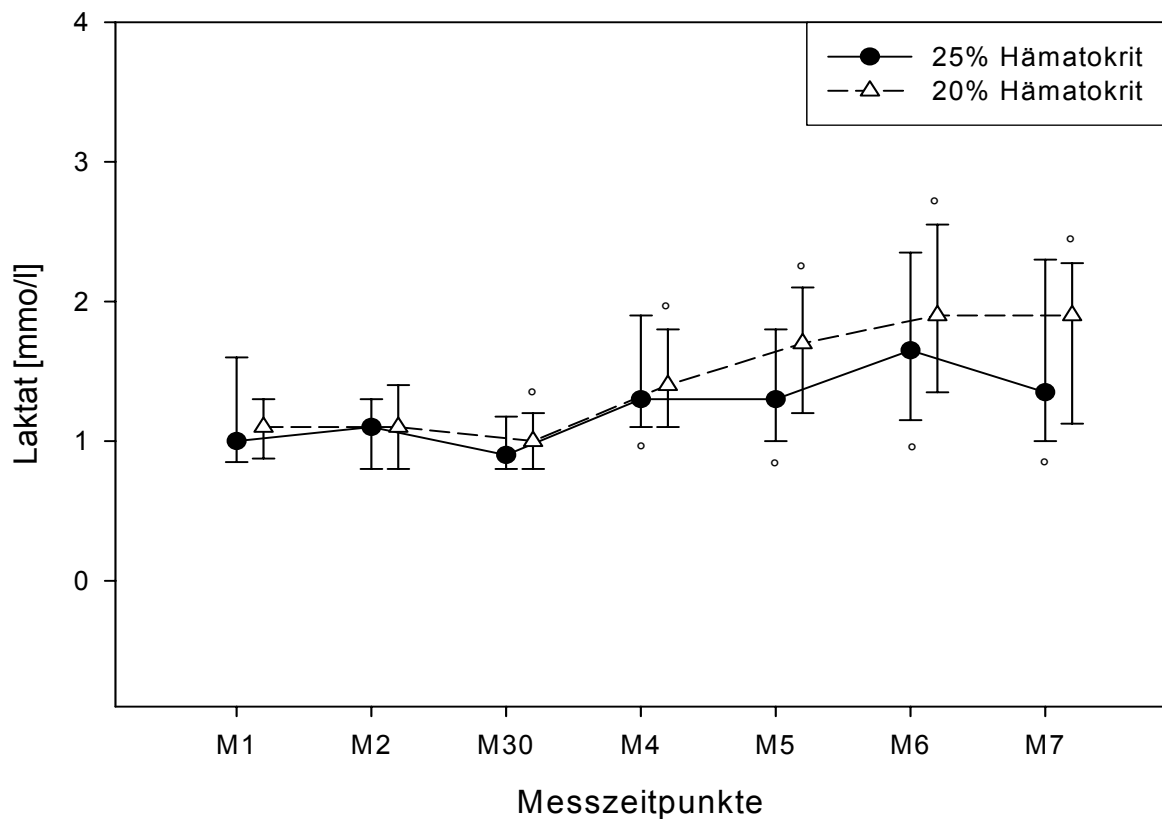


Abb. 10: Laktatkonzentration im Beobachtungszeitraum

Median (IQR), Signifikanzniveau: $p^* < 0,05$, als Unterschied zwischen den Gruppen, $p^{\circ} < 0,05$ als Unterschied zum Ausgangswert