

Universität zu Lübeck  
Aus der Klinik für Anästhesiologie  
Direktor: Prof. Dr. P. Schmucker

---

**Der Einfluss von Pentoxifyllin auf den subkutanen  
Gewebestoffwechsel während offener Koronarrevaskularisation  
objektiviert via Mikrodialyse**

Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie

**Inauguraldissertation**

zur

**Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck**

**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von  
**Gerhard Heinrichs**  
aus Hamburg

Lübeck 2006

**1. Berichterstatter/Berichterstatterin:**

Priv.-Doz. Dr. med. Ludger K. Bahlmann

**2. Berichterstatter/Berichterstatterin:**

Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Kraatz

**Tag der mündlichen Prüfung:**

23.08.2007

**Zum Druck genehmigt:**

23.08.2007

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Allgemeiner Teil	7
1.1 Einleitung und Fragestellung	7
1.2 Monitoring bei kardiochirurgischen Eingriffen	8
1.3 Herz-Lungen-Maschine	9
1.3.1 Kardioplegie	10
1.4 Mikrodialyse	11
1.4.1 Mikrodialysetechnik	11
1.4.2 Die Wiederfindungsrate	11
1.4.3 Gewebetrauma	13
1.5 Biochemie des anaeroben Stoffwechsels und Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt	13
1.6 Pentoxifyllin (PTX)	16
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Studiendesign	18
2.3 Statistische Auswertungen	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Gruppenanalyse	21
3.2 Hämodynamik	22
3.2.1 Mittlerer arterieller Druck (MAD)	22
3.2.2 Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)	23
3.2.3 Cardiac index (CCI)	24
3.2.4 Zentraler Venendruck (ZVD)	25
3.2.5 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO <sub>2</sub> )	26
3.3 arterielle Blutgase	27
3.3.1 Base excess (BE)	27
3.3.2 arterieller pH-Wert	28
3.3.3 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (pO <sub>2</sub> )	29
3.3.4 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (pCO <sub>2</sub> )	30
3.3.5 Hämoglobinwert (Hb)	31
3.3.6 Hämatokrit (Hkt)	32
3.4 respiratorische Parameter	33
3.4.1 endexpiratorischer Kohlendioxidgehalt (etCO <sub>2</sub> )	33
3.4.2 Mukosaler Kohlendioxidpartialdruck (prCO <sub>2</sub> )	34
3.4.3 Sauerstoffangebot	35
3.4.4 Sauerstoffverbrauch	36
3.5 Temperatur	37
3.6 Urinausscheidung	38
3.6 Mikrodialyse	39
3.6.1 Laktat	39
3.6.1.1 Laktat subkutan	39
3.6.1.2 Laktat im Serum	40
3.6.2 Pyruvat	41
3.6.2.1 Pyruvat subkutan	41
3.6.2.2 Pyruvat im Serum	42

3.6.4 Glukose	44
3.6.3.1 Glukose subkutan	44
3.6.3.2 Glukose im Serum	45
4. Diskussion der Ergebnisse	46
4.1 Übersicht über frühere Studien	46
4.1.1 Herz-Operationen und Inflammation	46
4.1.2 Pentoxifyllin	49
4.1.3 Mikrodialyse	52
4.2 Ergebnisse unserer Studie	54
4.2.1 Hämodynamik und respiratorische Parameter	54
4.2.2 Mikrodialyse	57
5. Zusammenfassung und Konsequenzen	60
6. Anhang	63
7. Literaturverzeichnis	66
8. Erklärung	74
9. Danksagung	75
10. Lebenslauf	76

## Tabellenverzeichnis

Tabelle (1)	Mechanismen der Aktivierung der körpereigenen Entzündungskaskade	63
Tabelle (2)	Studiendesign	63
Tabelle (3)	Aufschlüsselung von Grunderkrankungen und OP-Verfahren	64
Tabelle (4)	Allgemeine Patientendaten	64
Tabelle (5)	Rauchverhalten der Patienten	64
Tabelle (6)	Volumensubstitution der Patienten	65
Tabelle (7)	Katecholaminbedarf der Patienten	65

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung (1)	Strukturformel des Pentoxifyllin, räumliche Darstellung	16
Abbildung (2)	Mittlerer arterieller Blutdruck	22
Abbildung (3)	Mittlerer pulmonalarterieller Druck	23
Abbildung (4)	Cardiac Index	24
Abbildung (5)	Zentralvenöser Druck	25
Abbildung (6)	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung	26
Abbildung (7)	Base excess	27
Abbildung (8)	Arterieller pH-Wert	28
Abbildung (9)	Arterieller Sauerstoffpartialdruck	29
Abbildung (10)	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	30
Abbildung (11)	Hämoglobinwert	31
Abbildung (12)	Hämatokrit	32
Abbildung (13)	Endexpiratorischer Kohlendioxidgehalt	33
Abbildung (14)	Mukosaler Kohlendioxidpartialdruck	34
Abbildung (15)	Sauerstoffangebot	35
Abbildung (16)	Sauerstoffverbrauch	36
Abbildung (17)	Temperatur	37
Abbildung (18)	Urinausscheidung	38
Abbildung (19)	Laktat subkutan	39
Abbildung (20)	Laktat im Serum	40
Abbildung (21)	Pyruvat subkutan	41
Abbildung (22)	Pyruvat im Serum	42
Abbildung (23)	Glukose subkutan	44
Abbildung (24)	Glukose im Serum	45

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
ACVB	arterio-coronary-venous bypass
ATP	Adenosintriphosphat
BCP	Blutkardioplegie (nach Buckberg)
BE	Base Excess
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCI	Cardiac Index
CK-MB	Creatinkinase, Subtyp MB
CPB	cardiopulmonary bypass
DCA	Dichloracetat
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffangebot
EZR	Extrazellulärraum
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ICU	Intensivstation
IL	Interleukin
IMA	Arteria mammaria interna (A. thoracica interna)
KHK	koronare Herzkrankheit
LPR	Laktat-Pyruvat-Ratio
LPS	Lipopolysaccharid
MAD	mittlerer arterieller Druck
mg/kg KG	Milligramm / Kilogramm Körpergewicht
MOF	multiple organ failure
NF-κB	Nuclear factor κB
OH <sup>-</sup>	Hydroxid-Ionen
PAF	platelet activating factor
PAPm	mittlerer pulmonalarterieller Druck
PDH	Pyruvatdehydrogenase
p <sub>a/v</sub> O <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck (a = arteriell, v = venös)
prCO <sub>2</sub>	mukosaler Kohlendioxidpartialdruck
PTX	Pentoxifyllin
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
s.c.	subkutan
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SvO <sub>2</sub>	gemischt-venöse-Sauerstoffsättigung
TNF-α	Tumornekrosefaktor Alpha
TS	Testsubstanz (Pentoxifyllin oder Placebo)
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter

# 1. Allgemeiner Teil

## 1.1 Einleitung und Fragestellung

Die Versorgung einer Stenose der Koronararterien durch die Anlage eines oder mehrerer venöser Bypässe (ACVB) gehört zu den zentralen Operationen in der Herzchirurgie. Sie bedeutet einerseits für den Patienten oftmals die letzte Chance auf eine deutliche Verbesserung seiner allgemeinen Belastbarkeit, andererseits beeinflusst sie die Mortalität koronarer Herzkrankheiten und akuter Myokardischämien.

Wie jede Operation ist auch dieser Eingriff mit Risiken behaftet. Neben den allgemein-chirurgischen Risiken, wie z.B. Wundheilungsstörungen und Nachblutungen, können nach einer ACVB-Operation weitere klinische Symptome auftreten, die vor allem in dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) begründet sind. Dabei wird eine komplexe, systemische, inflammatorische Reaktion beschrieben, die einerseits durch die körperfremden Materialien der HLM begründet ist<sup>91</sup>, andererseits durch das operative Trauma<sup>34</sup> verursacht wird. Eine Übersicht über die vermuteten Mechanismen der HLM-bedingten Aktivierung des Immunsystems bietet die im Anhang abgebildete Tabelle (Tabelle 1, Kapitel 6, Seite 63). Weitere Ursachen begründen sich in der Durchführung der Operation in Hypothermie, und dem damit verbundenen Anstieg der Viskosität des Blutes<sup>31</sup>, und durch die veränderten Perfusionsverhältnisse während und nach der Operation.

Das zur Erfassung dieser Veränderungen erforderliche Monitoring einer herzchirurgischen Operation gehört zu den aufwändigsten Verfahren im Bereich der Anästhesie. Es ist jedoch nur indirekt in der Lage, Informationen über die zelluläre Stoffwechselsituation in peripheren Geweben – wie z.B. im subkutanen Fettgewebe - zu liefern. Zum Verständnis komplexer biochemischer Vorgänge wäre ein in diesem Sinne erweitertes Monitoring sowohl für den Operateur als auch für den Anästhesisten wünschenswert. Ein solches System ist die in dieser Studie verwendete Mikrodialyse. Mit diesem Verfahren ist man in der Lage, einzelne Stoffwechselfparameter semikontinuierlich zu erfassen.

Während und nach koronarer Revaskularisation unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation kommt es zu erheblichen Perfusionsinhomogenitäten, insbesondere in Bereichen der sog. „letzten Wiese“, die mit Einschränkungen des Sauerstoffangebotes bzw. der Verwertung von Sauerstoff einhergehen.

Das in dieser Studie eingesetzte Pentoxifyllin (Trental<sup>®</sup>) ist ein bereits in vielen Teilbereichen der Medizin eingesetztes Medikament zur Förderung der Durchblutung peripherer Versorgungsgebiete. Pentoxifyllin hat antiinflammatorische Eigenschaften<sup>30,79</sup> und verbessert die Sauerstoffutilisation in peripheren Geweben<sup>42</sup>. In der vorliegenden Studie soll mittels des Verfahrens der Mikrodialyse untersucht werden, ob Pentoxifyllin Einfluss auf den systemischen sowie lokalen, d.h. subkutanen Metabolismus vor, während und nach Einsatz der HLM bei offener Koronarrevaskularisation hat. Die hier ermittelten Daten sollen im Kontext des allgemein üblichen hämodynamischen Monitorings diskutiert werden.

Aus dem oben genannten ergeben sich die folgenden Fragestellungen für die durchgeführte Studie:

- 1.) Lässt sich der zelluläre Stoffwechsel während offener Koronarrevaskularisation unter Einsatz der HLM subkutan via Mikrodialyse objektivieren?
- 2.) Welchen Einfluss hat PTX auf den subkutanen Gewebestoffwechsel?
- 3.) Wie sind die Mikrodialyseergebnisse in den Kontext allgemeinen Stoffwechselmonitorings einzuordnen und kann eine dysoxische Stoffwechsellaage frühzeitig, d. h. noch vor systemischer Manifestation detektiert werden?

## **1.2 Monitoring bei kardiochirurgischen Eingriffen**

Die Überwachung des Patienten während eines herzchirurgischen Eingriffes gehört zu den aufwändigsten Verfahren innerhalb des anästhesiologischen Spektrums. Die Komplexität des Eingriffes und die phasenweise Ausschaltung des körpereigenen Kreislaufs bei Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine erfordern ein aufwändiges apparatives Monitoring des Patienten.

Das allgemeine Monitoring umfasst die Überprüfung der Narkosetiefe, der Herz-Kreislauf-Funktion und der Beatmungsparameter. Als Standardgeräte dienen dafür der EKG-Monitor, das Pulsoxymeter, das Kapnometer und die Blutgasanalyse. Zusätzlich zu den genannten Parametern erfordert die Herzchirurgie die Erfassung arterieller Blutdruckverhältnisse sowie des zentralen Venendruckes.

Zum erweiterten Monitoring gehört die semikontinuierliche Erfassung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) und der gemischt-venösen-Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>), außerdem die kontinuierliche Messung pulmonalarterieller Druckverhältnisse mittels eines Swan-Ganz-Katheters. Diese ermittelten funktionellen Daten lassen sich über spezielle Monitore als Trend darstellen.



Des Weiteren erfolgt die Anlage eines Blasenkatheters zur Messung der Urinmenge und Abschätzung perioperativer Flüssigkeitsdefizite.

Die Messung des mukosalen Kohlendioxidpartialdrucks ( $\text{prCO}_2$ ) mittels einer nasogastralen Sonde zur indirekten Erfassung und Beurteilung perioperativer Stressepisoden (z.B. Schock mit konsekutiver gastrointestinaler Minderperfusion) wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. In der von uns durchgeführten Studie wurde eine derartige Sonde gelegt.

Die subkutane Mikrodialyse - als Verfahren zur Objektivierung des Stoffwechsels auf zellulärer Ebene - wurde im kardiochirurgisch intensivmedizinischen Sektor bislang noch nicht eingesetzt. Details zu diesem Verfahren werden im Folgenden gesondert beschrieben.

### **1.3 Herz-Lungen-Maschine**

Ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine wäre die offene Koronarrevaskularisation in den meisten Fällen nicht möglich. Der Chirurg hat unter Einsatz dieses technischen Verfahrens die Möglichkeit, am ruhenden Herzen unter Ausschaltung von Herz und Lunge zu operieren.

Das Prinzip beruht auf der Überbrückung des Herz-Lungenkreislaufes, indem das venöse Blut aus den Hohlvenen in die HLM drainiert, dort oxygeniert und anschließend wieder in die Aorta zurückgeleitet wird. Die wichtigsten Funktionselemente der HLM sind: Blutpumpe, Oxygenator, Wärmetauscher und Sauger.

Im Fall der in dieser Studie erfassten Patienten bestand die HLM, wie in der Mehrzahl der weltweit verwendeten Maschinen, aus einer Rollerpumpe als Blutpumpe, die einen nicht-pulsatilen, kontinuierlichen und damit unphysiologischen Blutfluss erzeugt.

Der Oxygenator bewirkt eine Arterialisierung des Blutes, also eine Anreicherung mit Sauerstoff bei gleichzeitiger  $\text{CO}_2$ -Abgabe. Er übernimmt damit im System die Funktion der Lunge. Als Oxygenator wurde ein Hohlfaseroxygenator der Firma Medos (HILITE7000-Serie; 52222 Stolberg, Deutschland) verwendet.

Der Wärmetauscher ermöglicht das rasche Kühlen und Erwärmen des Perfusats und damit des Patienten. Dies ist Grundvoraussetzung für eine Operation in Hypothermie. In der hier beschriebenen Studie wurde das Wärmetauschersystem Sorin Biomedica eingesetzt.

Um das Auftreten von Komplikationen, welche ausführlich in Kapitel 4.1.1 beschrieben sind, bei Operationen unter HLM deutlich zu senken, wird das Blut vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation heparinisiert. Dabei erhält jeder Patient eine standardisierte Dosis, im Allgemeinen 300 IE  $\text{kg}^{-1}$ . Der Erfolg wird mittels Bestimmung der ACT-Zeit

(activated clotting time), deren Zielwert hier größer 400 sec. beträgt, gesichert. Nach der HLM erfolgt die Wiederherstellung der normalen Hämostase durch die Antagonisierung des Heparins mittels Protamin.

Eine weitere wichtige Rolle spielt die Verabreichung einer Kardioplegielösung zur Myokardprotektion. Die Zusammensetzung der hier verwendeten Buckberg-Lösung und ihre Funktion ist im folgenden Kapitel 1.3.1 beschrieben.

### **1.3.1 Kardioplegie**

Die Blutkardioplegie (BCP) ist Bestandteil jeden Eingriffs, bei dem es zu einem Einsatz der HLM kommt. Die an der Universität Lübeck dabei verwendete Lösung nach Buckberg erfüllt mehrere wichtige Funktionen. Die BCP wird durch die Mischung von Blut aus der HLM mit einer kristalloiden kardioplegischen Lösung im Verhältnis 4:1 (Blut : Lösung) hergestellt. Dabei werden 500 ml kardioplegische Lösung zur kalten Induktion wiederum aus zwei unterschiedlichen Teillösungen hergestellt. Lösung A (400 ml) enthält Kaliumchlorid, Natriumchlorid sowie Trometamol. Lösung B (100 ml) enthält Zitronensäure, Natriumcitrat, Natriumhydrogenphosphat und Glukose. Die Lösungen für die kalte Reinfusion beinhalten die gleichen Bestandteile, jedoch in anderen Konzentrationen.

Die BCP-Gabe lässt sich in drei Phasen einteilen: Induktion, Re-Infusion und Reperfusion. Der Beginn der Infusion der kardioplegischen Lösung erfolgt kurz vor dem Abklemmen der Aorta. Die Lösung zur kalten Induktion wird, bei einer Temperatur von 6-12°C, mit einer Flussrate von 300ml/min bis zur Asystolie verabreicht, dann wird der Fluss auf 200 ml/min verringert. Insgesamt dauert die Initialisierung 4, bei hypertrophiertem Herzen 5 Minuten. Außer der Induktion der Asystolie senkt die kalte Induktion den Sauerstoffbedarf, da dieser bei Hypothermie reduziert ist. Des Weiteren schafft die Lösung ein Milieu, in dem zwischen den Re-Infusionen ein anaerober Metabolismus möglich ist.

Die kalte Re-Infusion wird, während der Aortenabklemmung, alle 20 Minuten für jeweils 2 Minuten durchgeführt. In dieser Zeit wird insgesamt 400 ml Re-Infusions-Lösung verabreicht.

Zum Ende der Bypass-Zeit, vor Entfernung der Aortenklemme wird abschließend der so genannte „Hot Shot“ verabreicht. Der Wärmetauscher der HLM wird 3-5 Minuten vor der warmen Reperfusion auf „Wärmen“ umgestellt. Die warme BCP wird durch die Aorta und alle venösen Bypässe gegeben. Die Lösung für diese warme Reperfusion unterscheidet sich von den anderen verwendeten Lösungen durch die Zusammensetzung der Lösung A. Diese

enthält, zusätzlich zu den oben genannten Stoffen, noch Natriumglutamat und Natriumaspargat. Diese Lösung wird bei 37°C mit einer Flussrate von 150ml/min für insgesamt 3 Minuten verabreicht und wirkt einem Reperfusionsschaden des Myokards entgegen. Längere warme Reperfusionen (5-10 Minuten) können bei schlechter BCP-Distribution, z.B. bei diffuser KHK, notwendig werden.

## **1.4 Mikrodialyse**

### **1.4.1 Mikrodialysetechnik**

Die Mikrodialyse ist eine Technik zur Gewinnung und Analyse interstitieller Metabolite. Dieses Verfahren lässt sich in nahezu allen Geweben des menschlichen Organismus anwenden. Dabei funktioniert sie nach dem Prinzip der Diffusion. Das zweilumige Kathetersystem mit einer semipermeablen Membran ahmt eine Blutkapillare nach. Dabei entspricht die Flüssigkeit, das so genannte Perfusat im Schlauchsystem des Katheters, dem Blut, und die semipermeable Membran entspricht der Kapillarmembran. Die semipermeable Polyamidmembran des verwendeten Mikrodialysekatheters (CMA 60) ist für Moleküle mit einem Molekulargewicht unter 20000 Dalton durchlässig und hat eine Membranlänge von 30 mm. Besteht nun ein Konzentrationsgefälle zwischen dem Perfusat und dem Interstitium, kommt es nach dem Fickschen Gesetz zum Ausgleich der unterschiedlichen Konzentration durch Diffusion.

Technisch betrachtet wird die Perfusionslösung über ein zuführendes Schlauchsystem mit definierter Flussgeschwindigkeit in das Interstitium gebracht. Zu diesem Zweck wird eine batteriebetriebene Pumpe (CMA 107, CMA Microdialysis, Schweden) konnektiert. Die interstitielle Flüssigkeit gelangt über die semipermeable Membran zurück in den abführenden Teil des Schlauchsystems und wird dann in so genannten Mikroviales (Auffangbehälter) gesammelt. Nun kann entweder, entsprechend einer Blutgasanalyse, semikontinuierlich gemessen werden, oder die Auswertung erfolgt später in Form einer Serienanalyse. Der dafür verwendete Mikrodialyse-Analysator (CMA 600 microdialysis analysator, CMA Microdialysis, Schweden) verwendet dabei colourimetrische Methoden (bei 546 nm) um die Konzentration der Metabolite zu bestimmen. Routinemäßig zu bestimmen sind dabei Laktat, Pyruvat, Glycerol und Glukose.

### **1.4.2 Die Wiederfindungsrate**

Bei einer theoretisch unendlich langen Membran und einem gegen unendlich gehenden kleinen Flow ist die Konzentration eines Metaboliten im Interstitium und im Dialysat

gleich groß. Hier ist die so genannte recovery-rate (Wiederfindungsrate) annähernd 100%. Die Wiederfindungsrate einer Substanz berechnet sich als Verhältnis der Konzentration im Dialysat in Prozent zu der Konzentration in der interstitiellen Flüssigkeit. Ein ausgeglichenes Verhältnis wird am ehesten unter Ruhebedingungen erreicht.

Bei niedrigen Flussraten (0.1-0.5  $\mu\text{l}/\text{min}$ ) ist einerseits die absolute dialysierte Stoffmenge und das Volumen der Analyse gering, andererseits erhöht eine niedrige Rate die relative Ausbeute (also die Wiederfindungsrate) an zu messender Substanz, da für die Diffusionsvorgänge ein längerer Zeitraum zur Verfügung steht. Höhere Flussraten können dagegen zu einer Ultrafiltration von Perfusionslösung in das umgebende Gewebe führen, da sie einen hydrostatischen Druck auf die Dialysemembran des Katheters ausüben (Korth et al). Von daher ist es wichtig, eine „optimale“ Flussrate zu finden, die in den angestrebten Messintervallen ein ausreichend großes Probenvolumen und gleichzeitig eine hinreichend hohe Konzentration an zu messenden Metaboliten erreicht. Für die durchgeführte Studie wurde eine Flussrate von 0,5  $\mu\text{l}/\text{min}$  gewählt.

Eine dritte Größe, die Einfluss auf die Wiederfindungsrate hat, sind die Diffusionseigenschaften der Metabolite im Gewebe. Der Diffusionskoeffizient ist dabei in Geweben niedriger als in wässrigen Lösungen, da zum Beispiel Zellmembranen die Diffusion beeinträchtigen und der Extrazellulärraum, in dem eine freie Diffusion möglich ist, nur einen geringen Anteil am Gewebevolumen hat. Des Weiteren unterliegt der Diffusionsgradient einer ständigen Beeinflussung durch die Interaktion mit membranständigen Molekülen, einem aktiven zellulären Transport und dem Metabolismus des Gewebes. In vivo entspricht zudem das Volumen des EZR keiner statischen Größe, sondern kann durch verschiedene pathophysiologische Bedingungen verändert werden. Ein Beispiel hierfür ist die Ischämie, die bei der weiteren Betrachtung der Studienergebnisse eine Rolle spielen wird.

Zusätzlich zu den genannten Größen gilt es zu beachten, dass das gesamte System einer gewissen Trägheit unterliegt, wird doch die Konzentration einer Substanz als Mittelwert über ein bestimmtes Zeitintervall angegeben. Dies bedeutet, dass je größer das Zeitintervall ist, desto höher ist die recovery-rate. Umgekehrt gilt, dass je häufiger gemessen wird, desto eher können plötzliche Änderungen der Konzentration bei Wiederholungsmessungen erkannt werden. Jansson et al<sup>45,46</sup> konnten zeigen, dass bei einem Fraktionsintervall von 10 Minuten 83% einer plötzlichen Änderung in der ersten Fraktion und bei einem Intervall von 2 Minuten 16% in der ersten und 97% in der zweiten Fraktion angezeigt werden. Dies zeigt, dass die Trägheit des Systems für die Messung von der Fraktionierung,

gleichbedeutend mit dem Messintervall, abhängig ist. Die Trägheit wirkt sich umso geringer aus, je größer das Messintervall ist. In unserer Studie betrug das Intervall während der Operation im Mittel ca. 30 Minuten, im weiteren Verlauf auf der ICU 1 Stunde.

### **1.4.3 Gewebetrauma**

Die Studien von Bolinder<sup>15</sup> und Arner<sup>3</sup> zeigen, dass interstitielle Metabolite wie Laktat, Glycerol und Glukose durch das beim Applizieren der Sonde im peripheren Gewebe gesetzte Gewebstrauma in typischer Weise – jedoch zeitlich limitiert – ansteigen. Nach einem definierten Messintervall von 20 – 30 Minuten fallen hier die interstitiellen Konzentrationen entsprechender Metabolite auf ein normales Niveau ab und blieben anschließend für Stunden konstant. Sie zeigten damit, dass das Platzieren der Sonde eine temporäre Störung des Gewebegleichgewichts bewirkt, das weitere Verbleiben der Sonde das Gewebe aber nicht beeinflusst. Als Konsequenz ergibt sich daraus, dass es zu keiner Störung der Messergebnisse kommt, wenn eine entsprechende Equilibrierungszeit zwischen dem Plazieren der Messvorrichtung und dem Beginn der Messung eingehalten wird. In unserer Studie wurde die Sonde jeweils mindestens 30 Minuten vor Beginn der Datenerhebung platziert.

## **1.5 Biochemie des anaeroben Stoffwechsels und Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt**

Eine anaerobe Stoffwechsellage beruht auf der Tatsache, dass in dem entsprechenden Gewebe mehr Sauerstoff verbraucht als zur Verfügung gestellt wird. Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) und –verbrauch ( $VO_2$ ) können anhand einer Formel berechnet werden.

Dabei gilt, dass das Sauerstoffangebot sich als das Produkt von Herzzeitvolumen und arteriellem Sauerstoffgehalt errechnet. Der Sauerstoffgehalt beträgt arteriell ( $CaO_2$ ) normalerweise ca. 20 ml/dl, venös ( $CvO_2$ ) ungefähr 15 ml/dl:

$$DO_2 = HZV \times CaO_2$$

$$CaO_2 = (Hb \times S_aO_2 \times 1,39) + (p_aO_2 \times 0,003)$$

$$VO_2 = HZV \times (CaO_2 - CvO_2)$$

$$CvO_2 = (Hb \times S_vO_2 \times 1,39) + (p_vO_2 \times 0,003)$$

Aufgrund der niedrigen Sauerstoffpartialdrücke im venösen Kreislauf ist das Produkt  $p_vO_2 \times 0,003$  bei der Errechnung des Sauerstoffverbrauchs vernachlässigbar gering. Die Berechnung des Sauerstoffangebots bzw. des Sauerstoffverbrauchs ermöglicht eine

Aussage über das eventuelle Vorhandensein einer okkulten Gewebshypoxie. Was aber bedeutet eine okkulte Gewebshypoxie für die Energiegewinnung des Körpers? Eine vorrangige Rolle bei einer okkulten Gewebshypoxie spielt die Energiegewinnung über anaerobe Stoffwechselwege. Dabei nehmen die Stoffe Glukose, Pyruvat und Laktat eine zentrale Position ein.

Unter aeroben Bedingungen wird Glukose vollständig zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oxidiert. Am Anfang steht dabei die Glykolyse, bei der aus Glukose unter anderem Pyruvat gebildet wird. Dieses wird anschließend, durch Bildung von Acetyl-CoA, in den Zitratzyklus eingespeist. Am Ende dieses Stoffwechselweges steht die oxidative Phosphorylierung (Atmungskette, in den Mitochondrien). Insgesamt wird auf diesem Wege 1 Mol Glukose zu 30 ATP, 26 davon aus der oxidativen Phosphorylierung, umgesetzt.

Diese Stoffwechselleistung ist jedoch unter anaeroben Bedingungen nicht möglich. Anstelle der Bildung von Acetyl-CoA wird das Pyruvat hier zu Laktat umgesetzt. Dabei werden wesentlich weniger energiereiche Verbindungen gewonnen, es entstehen lediglich 2 ATP pro Mol Glukose. Des Weiteren kommt es unter anaeroben Bedingungen zu einer Erhöhung des  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$ -Quotienten, der ebenfalls einen Einfluss auf die Verstoffwechslung von Pyruvat hat, da ein erhöhter NADH-Gehalt eine allosterische Hemmung der mitochondrialen Pyruvatdehydrogenase (PDH) bedingt. In der Folge kann das vom Zytosol ins Mitochondrium übergetretene Pyruvat nicht mehr zu Acetyl-CoA umgesetzt werden. Es kommt zu einem Rückstau von Pyruvat ins Zytosol, wo es dann größtenteils durch die zytosolische Laktatdehydrogenase zu Laktat umgesetzt wird<sup>99</sup>.

Die Laktatkonzentration im Blut kann als globaler Indikator für eine gestörte  $\text{O}_2$ -Versorgung des Gewebes angesehen werden<sup>8,40,64</sup>. Nast-Kolb et al.<sup>66</sup> konnten zudem zeigen, dass biochemische Parameter wie Laktat objektive Faktoren zur Abschätzung eines Polytraumas darstellen und eine Aussage über die Prognose zulassen. Toraman et al.<sup>81</sup> wiesen nach, dass ein erhöhter Laktatlevel nach herzchirurgischen Eingriffen mit einem schlechteren Outcome einhergeht.

Aussagekräftiger als der Laktatwert allein ist jedoch das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat. Dieses so genannte Laktat-Pyruvat-Ratio (LPR) beträgt normalerweise 10:1, steigt jedoch konsekutiv bei anaerober Stoffwechsellage und der damit verbundenen Laktatbildung<sup>44,55,61,78</sup>.

Für die Elimination des Laktats ist vor allem die Leber verantwortlich. Ihr Anteil beträgt normalerweise 50-70%. Daneben wird Laktat auch über die Nieren und das Herz eliminiert. Normalerweise kann die Leber deutlich mehr Laktat verstoffwechseln als der

Organismus produziert. Kommt es jedoch zu einer ausgeprägten Hypoxie und dem drastischen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks auf Werte unter 35 mmHg, ist die Laktatproduktion so stark gesteigert – z.B. um Faktor 5-8 im Splanchnikusgebiet –, dass die Leber nicht mehr in der Lage ist, die anfallenden Laktatmoleküle zu verarbeiten und selber zum Laktat produzierenden Schockorgan wird<sup>23,24,65</sup>. Inzwischen wurde zusätzlich eine verringerte Laktatverwertung der Leber in bestimmten Stresssituationen wie z.B. einer Sepsis festgestellt. Auch hieraus kann eine weitere Erhöhung der Laktatkonzentration resultieren<sup>23</sup>.

Sinkt die Organperfusion ab, was gleichbedeutend mit einer Gewebshypoxie ist, kommt es zunächst zu einem raschen Abfall der oxidativen Phosphorylierung und damit des zellulären ATP-Gehaltes. Vermutlich über die Stimulation der Phosphofruktokinase steigert der Organismus die Glykolyse und kann so über kurze Zeit die ATP-Bildung aufrechterhalten. Aufgrund des Sauerstoffmangels entsteht aus dem Pyruvat nun vermehrt Milchsäure (Laktat). Gemeinsam mit der gesteigerten ATP-Hydrolyse führt dieser Anstieg zu einem vermehrten Anfall von sauren Protonen ( $[H^+] \uparrow$ ) und zu einer zunehmenden Übersäuerung des Gewebes. Die Sauerstoffschuld nimmt dabei kontinuierlich zu. Als wichtiger Indikator dieses Geschehens kann der Base Excess (BE) dienen. Der BE gibt an, wie viel mmol/l  $H^+$  oder  $OH^-$  nötig sind, um den pH-Wert des Blutes bei einem Kohlendioxidpartialdruck von 40 mmHg auf 7,40 zu normalisieren. In der Klinik wird der BE für die Korrektur aller nicht-respiratorischen Störungen des Säure-Base-Haushaltes verwendet. Der BE ist in der Lage, das Ausmaß einer Laktatazidose, die auf dem Boden einer generellen Hypoxie fußt, zu quantifizieren<sup>48,51,58,73</sup>. Eine Laktatazidose bezeichnet einen Zustand, bei dem die Laktatkonzentration  $> 5$  mmol/l beträgt und gleichzeitig eine metabolische Azidose (pH-Wert  $< 7,3$  und BE  $< -3$  mmol/l) vorliegt..

## 1.6 Pentoxifyllin (PTX)

Pentoxifyllin, oder 1-(5-oxo-hexyl-3,7-dimethylxanthin) ist ein Methylxanthinderivat.

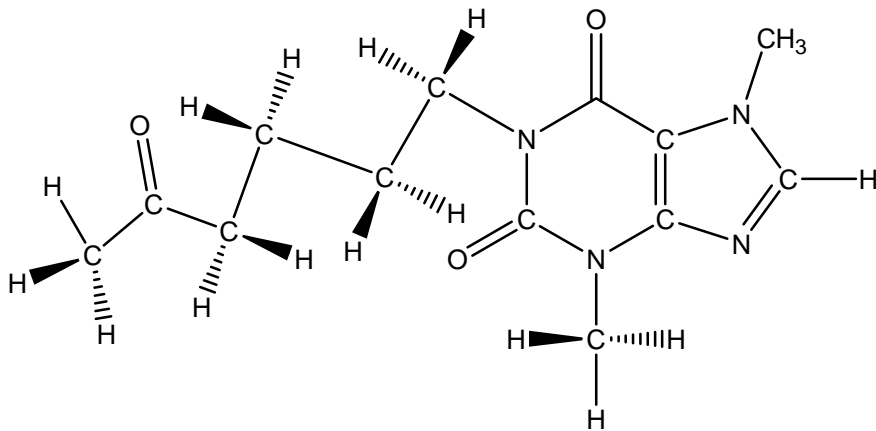


Abb. 1 Strukturformel von Pentoxifyllin, räumliche Darstellung

Das Präparat wird zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen und zerebrovaskulärer Erkrankungen eingesetzt.

Eine Hauptwirkung besteht in einer Verbesserung der Erythrozytenfluidität und einer Senkung der Blutviskosität<sup>54</sup>. Als Wirkmechanismus wird eine Erhöhung intrazellulärer zyklischer Nukleotide diskutiert. PTX hemmt sowohl die spontane, als auch die induzierte Thrombozytenaggregation durch die Inhibition membrangebundener Phosphodiesterasen und einen darauf folgenden Anstieg von cAMP, sowie durch Hemmung der Thromboxansynthese und einem gleichzeitigen Anstieg der Prostaglandinsynthese (P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>).

Weitere hämorheologische Eigenschaften sind beschrieben, darunter die Hemmung der Adhäsivität der Leukozyten am Endothel, die Hemmung der Leukozytenaktivierung und dadurch bedingter Endothelschäden und die Senkung pathologisch erhöhter Fibrinogenspiegel. Normalerweise scheint PTX keinen Effekt auf den systemischen Blutdruck oder die Herzfrequenz zu haben, es gibt auch keine Hinweise für einen direkten vasodilatatorischen Effekt<sup>9</sup>. Allerdings kam es nach i.v.-Gabe im Tierversuch in einigen Fällen zu Hypotension und zu einer Abnahme des Vasotonus.

Eine weitere Hauptwirkung des Pentoxifyllin ist seine antiinflammatorische Potenz. Studien zeigen<sup>30,79</sup>, dass PTX eine inhibitorische Wirkung auf IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  und andere Entzündungsmediatoren aufweist. Auf dieses Thema wird in Kapitel 4.1.2 (Seite 49) ausführlich eingegangen.

Bei oraler Gabe von PTX liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei ungefähr 20-30%, da es nach nahezu vollständiger Resorption aus dem Darm zu einem ausgeprägten first-pass



Effekt in der Leber kommt<sup>22,93</sup>. Dort wird das Pentoxifyllin durch unspezifische Oxidasen in 7 nachweisbare Metabolite umgewandelt. Dabei ist der Metabolit M1 ebenfalls klinisch wirksam und tritt im Plasma neben PTX in 2-4mal höherer Konzentration auf. Die anderen 6 Metabolite sind inaktiv. Die Ausscheidung erfolgt vor allem über die Niere. Als Hauptausscheidungsprodukt tritt der Metabolit M5 mit ca. 80% auf. PTX und der aktive Metabolit M1 werden selber nur in Mengen < 1% ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe von Pentoxifyllin ist die Elimination bekannter Metaboliten nach 12 Stunden beendet. Bei gesunden Probanden kommt es aufgrund der Plasmahalbwertszeit (1,6 h für PTX; 1-1,6 h für die Metaboliten) sowie einer bei Mehrfachapplikation ansteigenden renalen Elimination nicht zu einer Kumulation. Bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist die Clearance von PTX und seinen Metaboliten deutlich verzögert. Für die Verteilung von Pentoxifyllin gilt, dass keine Bindung an Humaneiweiße nachgewiesen werden konnte. Die Konzentration in verschiedenen Geweben wurde an Hunden und Ratten untersucht, die höchsten Spiegel (gemessen nach 1,5 h) wurden in der Galle und den Nieren gefunden.

Bei oral verabreichten Dosierungen von bis zu 1000 mg/kg KG (Ratten), bzw. 100 mg/kg KG (Hunde), konnten keine substanzbedingten toxischen Organschäden nachgewiesen werden. Es konnten keine teratogenen, mutagenen oder karzinogenen Effekte nachgewiesen werden. Es liegen keine Daten über die entsprechenden Effekte beim Menschen vor.

Es wird aufgrund von Analogieschlüssen zu anderen Xanthin-Derivaten angenommen, dass Pentoxifyllin liquor- und plazentagängig ist, Untersuchungen liegen dazu jedoch nicht vor. Ein Übertritt in die Muttermilch wird ebenfalls bejaht, die vom Säugling (2,5 kg) aufgenommene Dosis beträgt ca. 0,005-0,015 % der mütterlichen Dosis.

Bei zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen die meisten Studien eine Dosierung von 300-600 mg/d für mindestens 8 Wochen verwendeten, konnte eine deutliche Verbesserung der Symptomatik erreicht werden. Bei über 60% der Patienten konnte eine signifikante Verbesserung der psychischen Symptome (Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, Spontaneitätsverlust, Depression), Sprachstörungen und subjektiver Symptome – wie zum Beispiel Tinnitus, Kopfschmerz, Übelkeit – festgestellt werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Zunächst wurde die Studie mit 54 Patienten, 27 pro Gruppe, geplant. Die Patienten wurden randomisiert und doppelt verblindet in zwei Gruppen eingeteilt. Aufgrund der Einführung einer neuen Standardmedikation seitens der Herzchirurgie, jeder Patient erhielt während der Operation Trasylo<sup>®</sup> i.v., wurde die Studie jedoch früher beendet, da Aprotinin verschiedene Wirkungen auf den Stoffwechsel hat<sup>5,56,76</sup>, so dass die damit vorbehandelte Patienten nicht mehr für die Studie geeignet sind. Aus diesem Grund liegen nur die Daten von 46 Patienten vor. In der Folge sind die vorliegenden Gruppen nicht ausgeglichen belegt. In die Auswertung gingen die Daten von 26 Patienten die mit Placebo behandelt wurden ein (als Placebo erhielten die Patienten 0,9%ige isotone Kochsalzlösung), demgegenüber stehen 20 Patienten, die während der Operation Pentoxifyllin erhielten.

Nach Genehmigung der Studie durch die örtliche Ethikkommission wurden die Patienten nach dem Aufklärungsgespräch durch den Anästhesisten durch schriftliche und mündliche Information für die Teilnahme an der Studie gewonnen. Die Patienten nahmen freiwillig an der Studie teil, unterschrieben eine entsprechende Einwilligungserklärung, und wurden darauf hingewiesen, dass sie jederzeit und unbegründet die Teilnahme an der Studie widerrufen könnten.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung waren weibliches Geschlecht, akuter oder zurückliegender Herzinfarkt (kürzer als 12 Monate), vorangegangene Herzoperationen, chronische Lungenerkrankungen, Leber- oder Niereninsuffizienz, Blutgerinnungsstörungen, behandlungspflichtiger Diabetes mellitus, die Einnahme von antiinflammatorisch- oder durchblutungsfördernd wirkenden Medikamenten, erhöhte Krampfbereitschaft sowie akute und chronische cerebrale Durchblutungsstörungen (z.B. im Sinne einer höhergradigen Karotisstenose).

### **2.2 Studiendesign**

Am Vorabend sowie am Morgen der Operation, erfolgte eine standardisierte Prämedikation mit Rohypnol (Flunitrazepam) 1 mg. Am Operationstag wurde den Patienten ca. 1 Stunde vor Beginn der Operation der Mikrodialysekatheter unter der Haut platziert, die Flussrate wurde auf 0,5 µl/min eingestellt. Im Operationsaal erfolgte zunächst die Punktion der Arteria radialis zur kontinuierlichen Blutdruckmessung. Die Einleitung der Narkose erfolgte intravenös mit dem Anästhetikum Etomidate (0,3

mg/kgKG; Braun, Melsungen, Deutschland) und dem Opioid Sufentanyl (0,5 µg/kgKG; Janssen, Neuss, Deutschland). Zur Muskelrelaxation wurde Pancuroniumbromid (0,1 mg/kgKG; Curamed Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland) verwendet. Nach endotrachealer Intubation wurden die Patienten volumenkontrolliert durch einen Ventillog 2 (Dräger, Lübeck, Deutschland) mit einem Gasgemisch aus Sauerstoff, Luft und 0,6 – 0,8 Vol % Isoflurane beatmet. Die Patienten erhielten eine standardisierte Beatmung. Als Standardeinstellung wurde ein PEEP von 5 und ein Tidalvolumen von ca. 8 ml/kg KG gewählt.

Die Narkose wurde durch Propofol (Disoprivan 2 %, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland), Sufentanyl und Pancuroniumbromid balanciert aufrechterhalten.

Nach Narkoseeinleitung wurde der ZVK und der Swan-Ganz-Katheter (CCOmbo V CCO/SvO<sub>2</sub>/CEDV Catheter, Firma Edwards) eingeführt. Außerdem erfolgten die Anlage eines Urinkatheters zur Bestimmung und Analyse der Urinmenge.

30 Minuten nach Einleitung begann die Verabreichung von Pentoxifyllin bzw. Placebo über einen Perfusor (50 ml Lösung, 99 ml/h Laufgeschwindigkeit). Dabei erhielt jeder der Patienten der Pentoxifyllingruppe 5 mg PTX pro kg KG, die Placebogruppe erhielt lediglich eine isotone Kochsalzlösung.

Während der Operation wurden sämtliche relevanten kardiorespiratorischen Parameter, wie Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, pulmonalarterieller Blutdruck, zentralvenöser Druck, enddiastolisches Volumen, Herzminutenvolumen, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, Temperatur und Diureseleistung in zeitlich definierten Intervallen erfasst.

Zum Ende der Operation erhielten alle Patienten einen passageren Herzschrittmacher (Modell Osypka Pace 203H, Osypka Medical GmbH, Berlin). Im Anschluss an die Operation erfolgte der Transport auf die Intensivstation, wo die maschinelle Beatmung fortgeführt wurde. Die Patienten bekamen Bolusinjektionen von Pethidin (Aventis Pharma GmbH, Frankfurt, Deutschland) und Dipidolor (Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) um Schmerzen und Unruhe zu behandeln. Die Entwöhnung vom Respirator, die Extubation, sowie die Einstellung des Herzschrittmachers erfolgten nach klinischen Gesichtspunkten durch das Stationspersonal.

An insgesamt 6 Zeitpunkten während der Operation und an weiteren 4 Zeitpunkten im Verlauf der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation erfolgten arterielle Blutentnahmen zur Bestimmung von Laktat, Pyruvat und Glukose im Serum, sowie zur Blutgasanalyse (siehe Kapitel 6, Tabelle 2, Seite 63). Die entnommenen Blutproben wurden jeweils mit

0,5 ml Trasylol<sup>®</sup> (Bayer AG) versetzt und direkt im Anschluss an die Entnahme zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abpipettiert und in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Ein kleiner Teil der Probe wurde in Mikrovials gefüllt und via CMA-Analyzer direkt im Anschluss an die Operation ausgewertet.

An insgesamt 24 Messzeitpunkten, 9 davon intraoperativ, erfolgte mittels Mikrodialyse die Messung der interstitiellen Konzentration von Glukose und Glycerol, sowie von Laktat und Pyruvat. Insgesamt erfolgte zudem an 7 Zeitpunkten die Gewinnung einer Urinprobe, 3mal davon intraoperativ. Einen Überblick über den zeitlichen Ablauf bietet die in Kapitel 6, Seite 63 abgebildete Tabelle 2.

## 2.3 Statistische Auswertungen

Die Analyse der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS für Windows, Version 11.5. Die Auswertung umfasste die Durchführung einer Oneway ANOVA und eines Mann-Whitney-U-Tests. Die im Text angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf die Ergebnisse der Oneway ANOVA. Beide Gruppen wurden dabei zu allen erfassten Messzeitpunkten auf signifikante Unterschiede untersucht.

Die Varianzanalyse für wiederholte Messzeitpunkte zur Ausgangslage im zeitlichen Verlauf wurde für beide Gruppen mittels eines T-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Dabei wurde als Ausgangswert derjenige Messzeitpunkt definiert, an dem bei mehr als 95% der Patienten Daten vorlagen.

Als Signifikanzniveau wurde jeweils  $p < 0,05$  festgelegt. Die Signifikanzen sind in den Graphen wie folgt markiert:

\*  $p < 0,05$    \*\*  $p < 0,03$    \*\*\*  $p < 0,01$ ; PTX vs. Placebo

Zur Erstellung der Graphen wurde das Programm SigmaPlot, Version 7.10 (2001) verwendet. In den Graphen sind, wenn nicht anders angegeben, die Mittelwerte der Messungen mit dem Standardfehler angegeben. Gleiches gilt für die im Text genannten Zahlen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Gruppenanalyse

Insgesamt gingen die Daten von 46 Patienten in die Auswertung der vorliegenden Studie ein. Bei Planung der Studie und Verblindung der Testsubstanz im Jahre 2001 ist jedoch von einer größeren Gesamtstichprobe (54 Patienten) ausgegangen worden. Die vorliegenden Unterschiede in der Gruppengröße, 26 in der Placebogruppe und 20 in der Verumgruppe, erklären sich durch die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund der Einführung einer neuen Standardmedikation seitens der Herzchirurgie im Juli 2003. Diese beinhaltete die intravenöse Gabe von Trasylo<sup>®</sup> (Aprotinin). Der Einfluss dieses Stoffes auf verschiedene Stoffwechselfparameter war nicht mit den Ausschlusskriterien unserer Studie vereinbar.

Bei der Auswertung der Daten wurde kein Patient im späteren Verlauf ausgeschlossen.

Alle Patienten fanden sich zur Durchführung einer elektiven, arteriocronarvenösen Bypass-Operation in der Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck ein. Als Indikation für die Operation lag in den meisten Fällen (n = 42) eine 3-Gefäßerkrankung vor, in den verbleibenden 4-Fällen handelte es sich um eine 2-Gefäßerkrankung (siehe Kapitel 6, Tabelle 3, Seite 64).

Mit Ausnahme eines einzigen Patienten aus der Placebogruppe fand die Operation dabei immer unter Verwendung der Arteria mammaria interna (IMA, A. thoracica interna) statt (siehe Kapitel 6, Tabelle 3, Seite 64). Bei einem Patienten der Placebogruppe wurden beide Aa. thoracicae internae (LIMA und RIMA) verwendet und als Y-Graft vernäht. Zusätzlich erhielten die Patienten jeweils 1-4 Venenbypässe (ACVB).

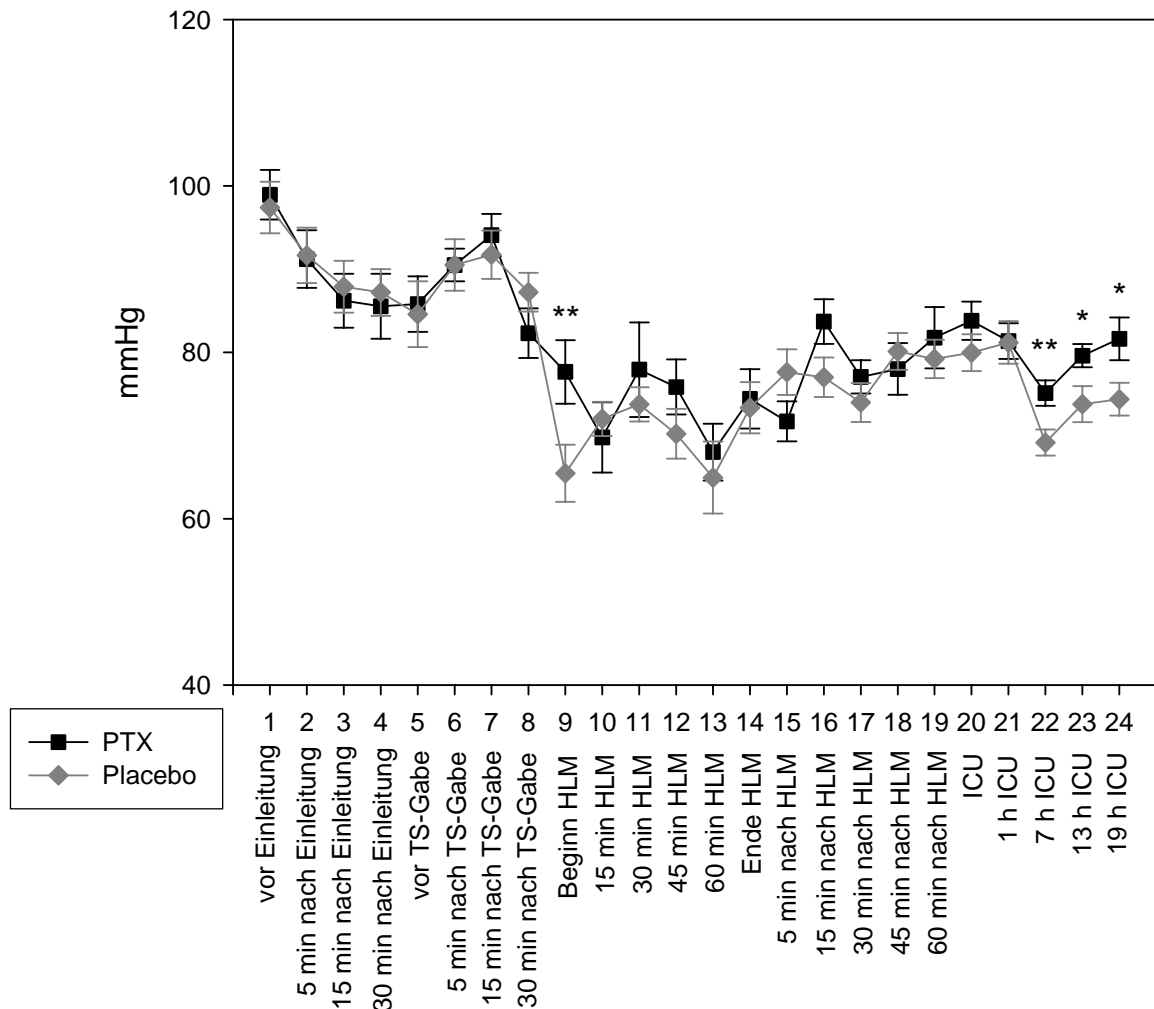
Hinsichtlich der soziodemographischen Merkmale ist festzustellen, dass es keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter, Größe und Gewicht ( $p > 0,1$ ) gab (siehe Kapitel 6, Tabelle 4, Seite 64).

Bezogen auf den Tabakkonsum, einem der wesentlichen Risikofaktoren einer Gefäßerkrankung, lässt sich festhalten, dass der Anteil der langjährigen Raucher im Verhältnis zu den Nichtrauchern deutlich überwog (siehe Kapitel 6, Tabelle 5, Seite 64).

Des Weiteren ist festzuhalten, dass es tendenzielle, aber keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Operationsdauer, der Verweildauer an der HLM und der Aufenthaltsdauer auf der ICU gab ( $p > 0,1$ ) (siehe Kapitel 6, Tabelle 4, Seite 64).

## 3.2 Hämodynamik

### 3.2.1 Mittlerer arterieller Druck (MAD)



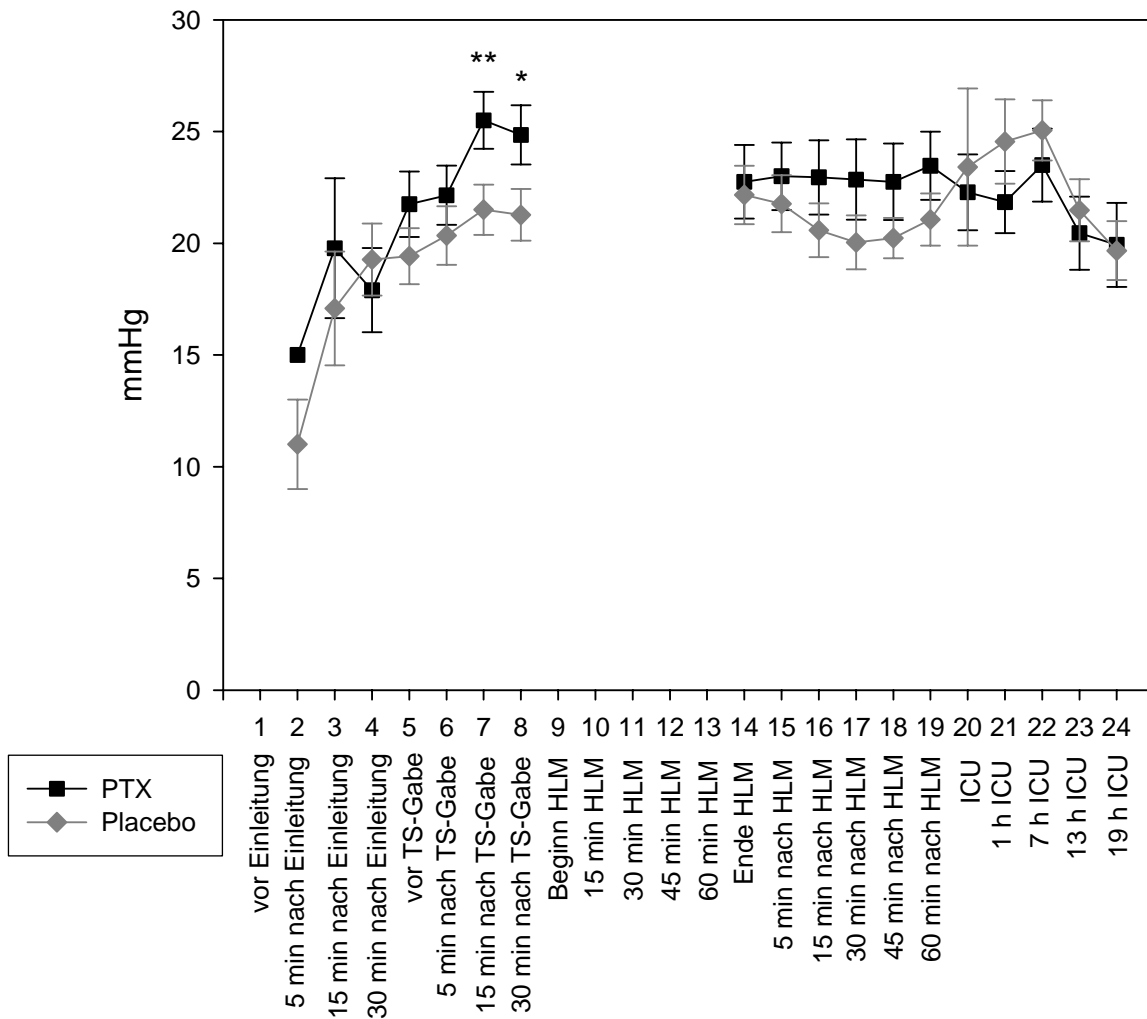
\* p < 0,05 \*\* p < 0,03 \*\*\* p < 0,01 (PTX vs. Placebo)

Abb. 2 mittlerer arterieller Blutdruck

Im zeitlichen Verlauf zeigten beide Gruppen vergleichbar stabile mittlere arterielle Drücke (MAD). In beiden Gruppen befand sich der MAD am Ende der Beobachtungszeit im Vergleich zur Ausgangslage auf signifikant niedrigerem Niveau.

Unmittelbar vor HLM bzw. im intensivstationären Verlauf wies die PTX-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe jedoch signifikant höhere MAD-Werte auf [T9 (p = 0,029); T22 (p = 0,010), T23 (p = 0,032) und T24 (p = 0,036); PTX vs. Placebo].

### 3.2.2 Mittlerer pulmonalerarterieller Druck (mPAP)



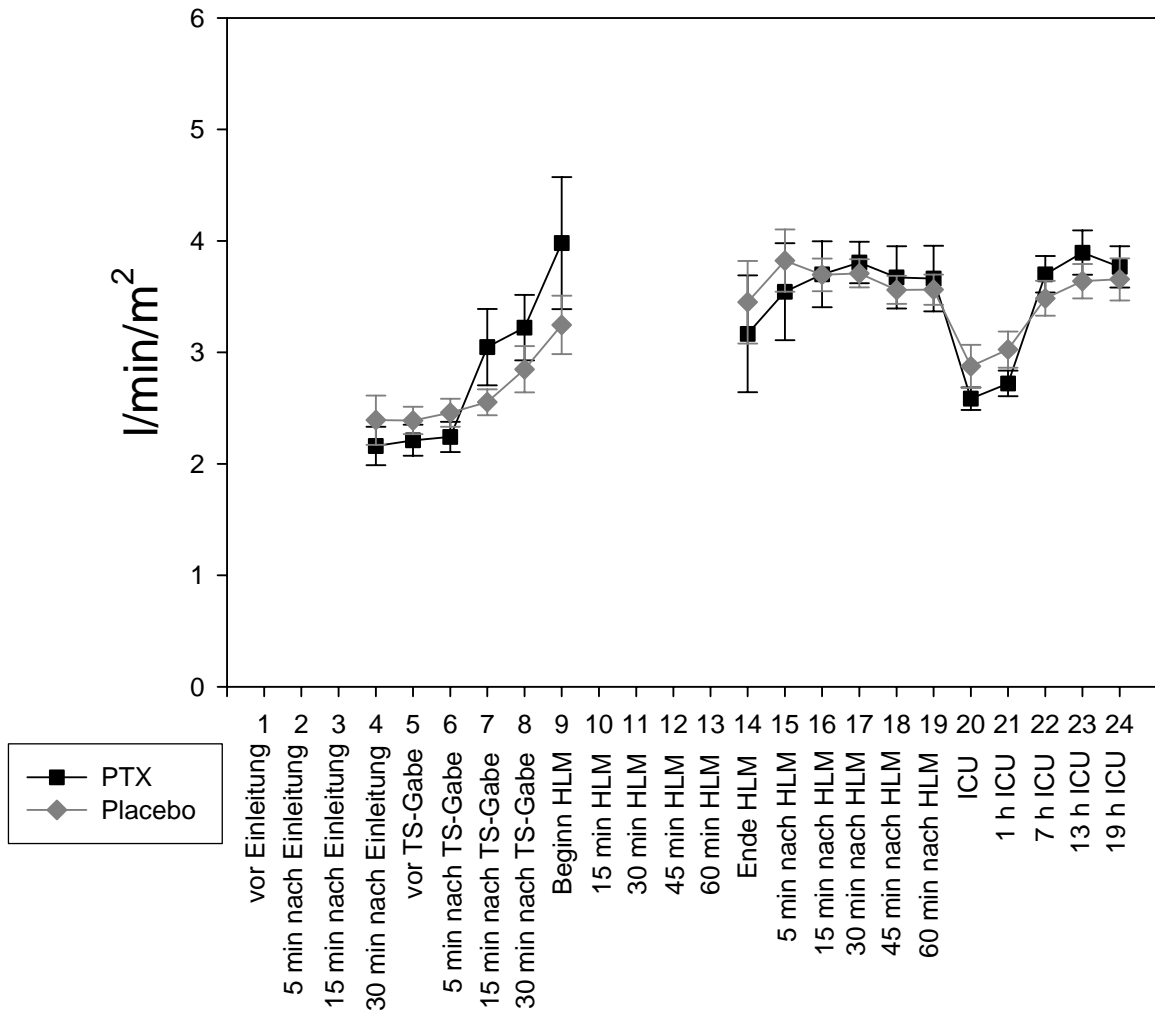
\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 3 mittlerer pulmonalerarterieller Druck

Ausgehend vom Zeitpunkt 15 Minuten nach Einleitung (T3) kam es im Verlauf zu einem signifikanten Anstieg des mittleren PAP. Dies trifft für die ersten Stunden auf der Intensivstation zu (T21 (beide Gruppen), T22 (Placebogruppe)). Zum Ende unseres Messintervalls, also nach 13 bzw. 19 Stunden ICU, lagen die Werte jedoch nicht mehr signifikant über dem Ausgangswert.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich 15 (T7,  $p = 0,023$ ) bzw. 30 Minuten (T8,  $p = 0,048$ ) nach Gabe von Pentoxifyllin nachweisen.

### 3.2.3 Cardiac index (CCI)



\* p < 0,05    \*\* p < 0,03    \*\*\* p < 0,01 (PTX vs. Placebo)

Abb. 4 Cardiac Index

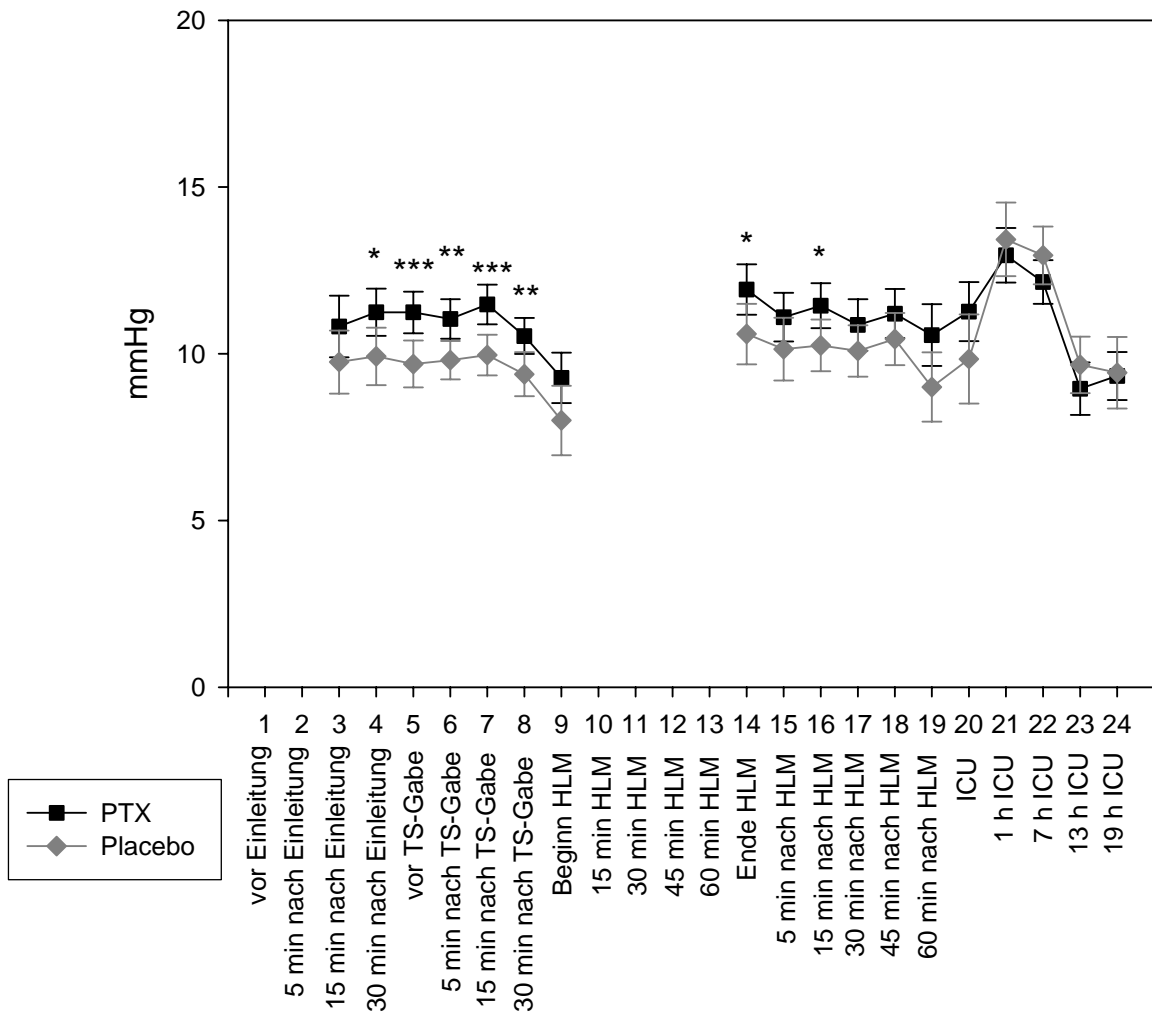
Der Cardiac Index zeigte zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Vom Zeitpunkt vor Gabe der Testsubstanz (T5) an kam es zu signifikanten Veränderungen über die Zeit. Ausgehend von einem Mittelwert von  $2,39 \pm 0,12$  in der Placebogruppe und  $2,21 \pm 0,14$  in der Verumgruppe, kam es im Anschluss an die AVCB-Versorgung ab dem Zeitpunkt 15 min nach HLM (T16) bis zum Ende unserer Messungen zu einem signifikanten Anstieg des CCI auf Endwerte von  $3,65 \pm 0,19$  bzw.  $3,76 \pm 0,19$ .

Des Weiteren kam es zum Ende der OP (T19) in der Verumgruppe zu einem signifikanten Abfall des CCI bezogen auf den ersten Messwert auf der ICU (T20; p = 0,012). In der Placebogruppe war der Abfall nicht signifikant.



### 3.2.4 Zentraler Venendruck (ZVD)



\* p < 0,05 \*\* p < 0,03 \*\*\* p < 0,01 (PTX vs. Placebo)

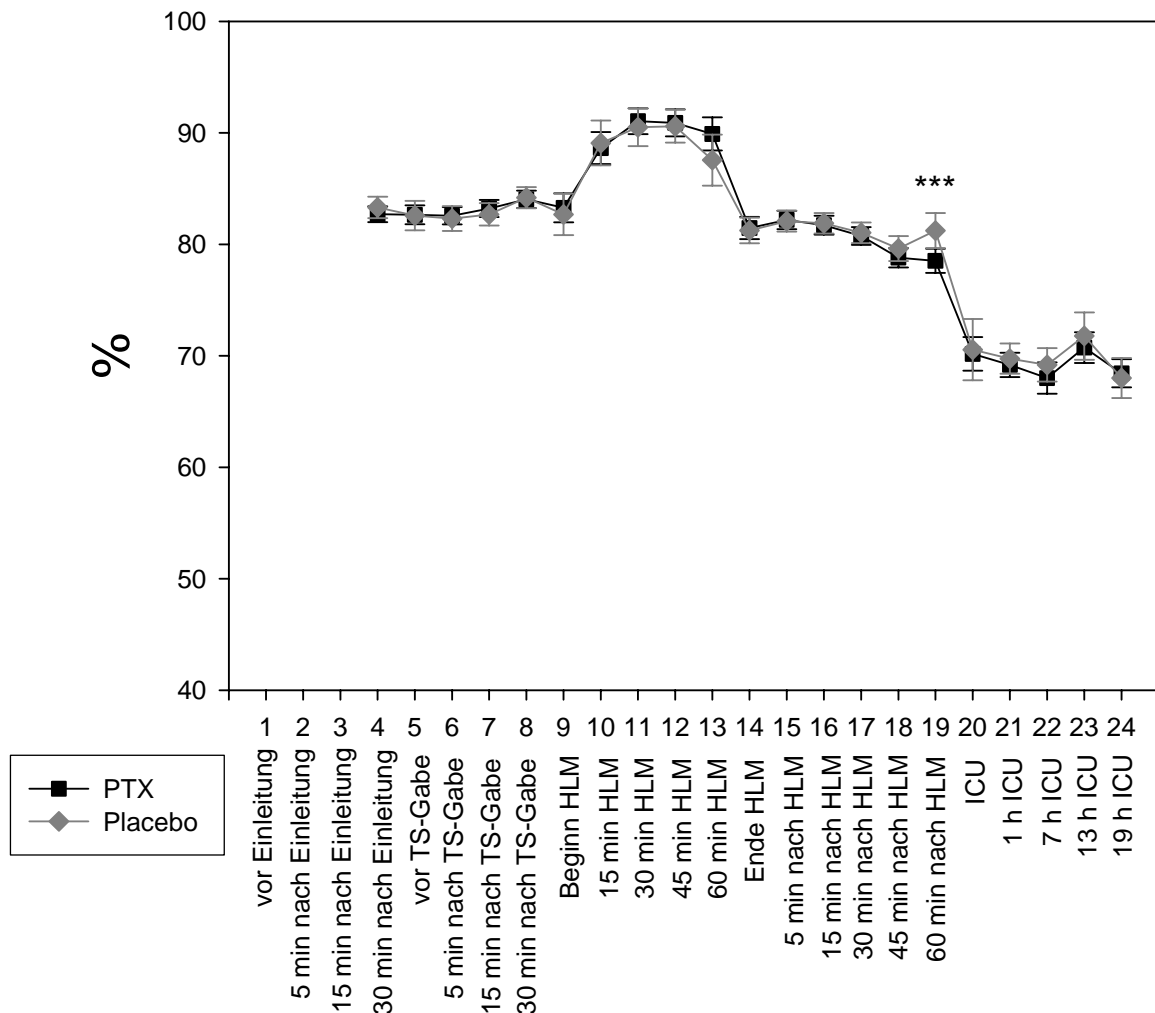
Abb. 5 zentralvenöser Druck

Der zentralvenöse Druck zeigt bereits vor Gabe der Testsubstanz einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (T4 p = 0,035). Im weiteren Verlauf bis zum Beginn des Einsatzes der HLM vergrößern sich die Gruppenunterschiede vor (T5 p = 0,04) und nach (T6 p = 0,016; T7 p = 0,003; T8 p = 0,011) Gabe der Testsubstanz. Weitere Gruppenunterschiede treten zum Ende der Herzlungenmaschine (T14 (p = 0,05)) und 15 Minuten nach Beendigung der HLM (T16 (p = 0,046)) auf.

Signifikante Veränderungen über die Zeit traten sowohl bei der Placebogruppe, als auch in der Verumgruppe zum Ende der Messungen auf. In der Placebogruppe betrifft dies die Veränderungen zu den Zeitpunkten 1 bzw. 7 Stunden ICU (T21-22), bei der Verumgruppe zeigten sich Signifikanzen bei 13 und 19h ICU-Aufenthalt. Dabei kam es in der Placebogruppe zu einem Anstieg des Mittelwertes von  $9,92 \pm 0,86$  mmHg (T4) auf Werte

von  $13,43 \pm 1,11$  mmHg (T21) bzw.  $12,95 \pm 0,87$  mmHg (T22). In der Verumgruppe kam es dagegen zu einem signifikanten Abfall von  $12,9 \pm 1,09$  mmHg (T4) auf  $8,2 \pm 1,35$  mmHg (T23), bzw.  $9,25 \pm 1$  mmHg (T24).

### 3.2.5 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>)



\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

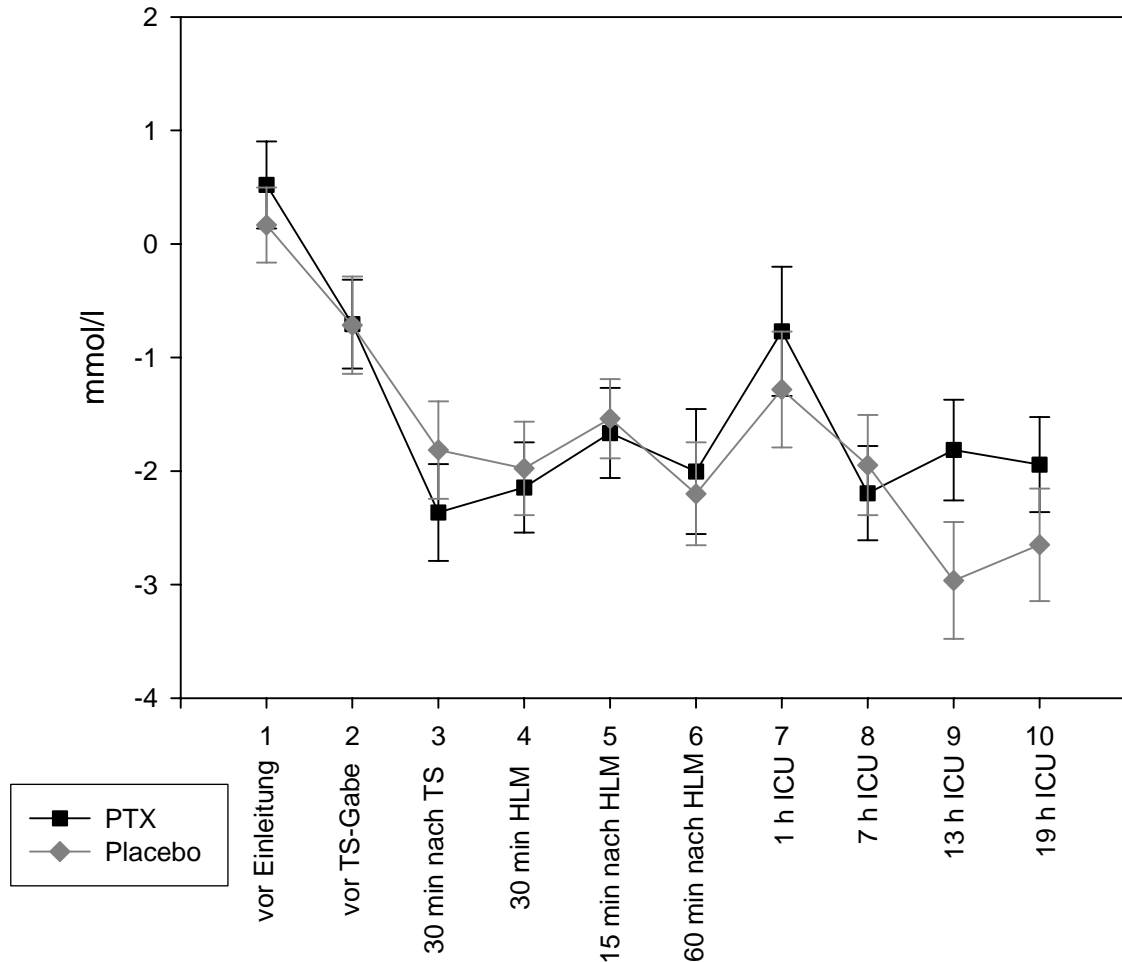
Abb. 6 gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

Die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung weist nur zum Ende der OP (T19) einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,07$ ) zwischen den beiden Gruppen auf.

Zu den übrigen Messpunkten gab es jedoch signifikante Unterschiede bezogen auf die Zeit. Ausgehend vom Grundwert 30 Minuten nach Einleitung (T4) von  $83,31 \pm 0,96$  % in der Placebogruppe bzw.  $81,9 \pm 1,05$  % in der Verumgruppe kam es dabei zu einem deutlichen Abfall der Werte auf knapp über (ICU und 13h ICU Placebogruppe) bzw. unter 70% (restliche Zeitpunkte) während des Aufenthalts auf der Intensivstation (T20-24).

### 3.3 arterielle Blutgase

#### 3.3.1 Base excess (BE)



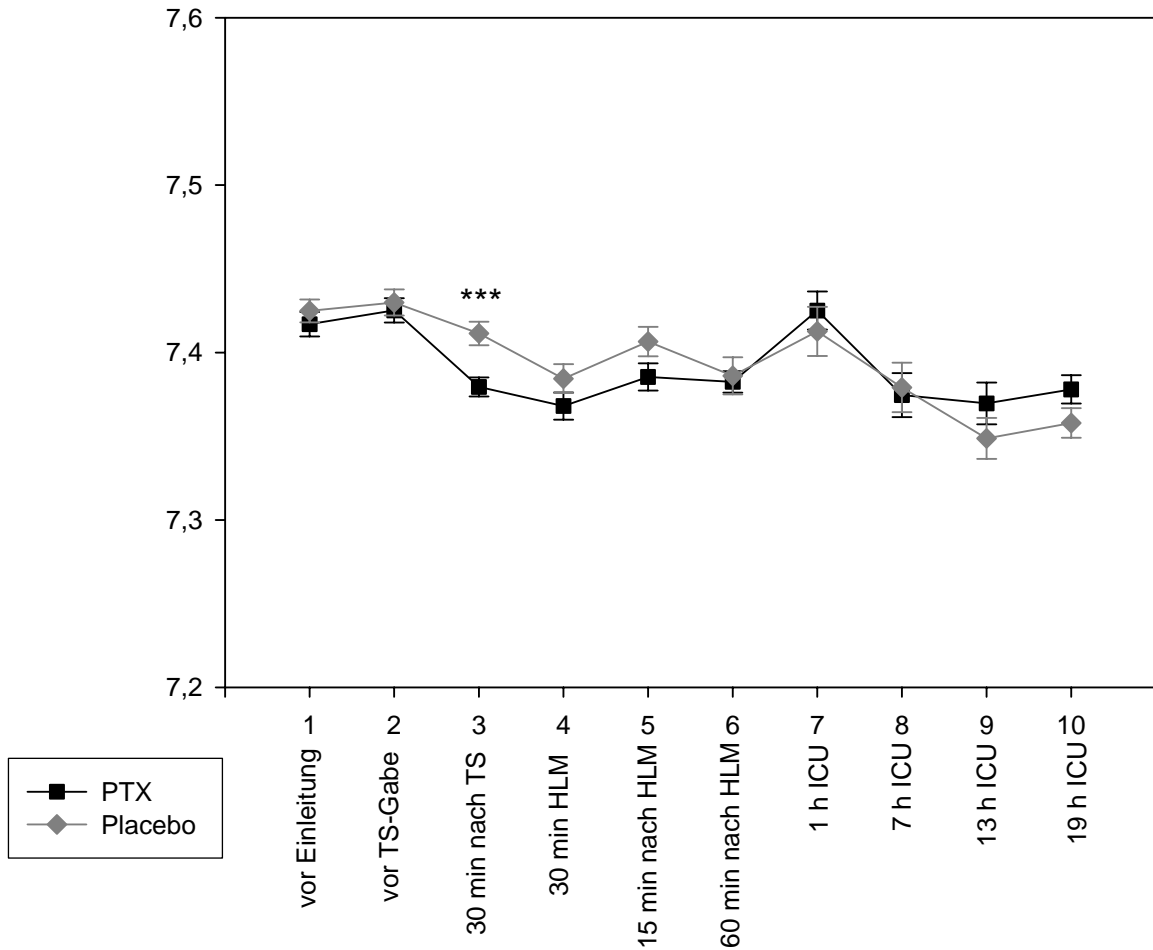
\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 7 Base excess

Der Base excess weist keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Auffällig ist jedoch die Änderung über die Zeit. Im Vergleich zur Ausgangslage bis zum Ende der Beobachtungszeit kommt es dabei zu einem hochsignifikanten Abfall der gemessenen Werte. Innerhalb beider Gruppen liegt die Signifikanz immer bei  $p < 0,01$ , bezogen auf den Ausgangswert vor Einleitung,  $T1 = 0,17 \pm 0,33$  (Placebo) bzw.  $0,52 \pm 0,38$  (Verum). Lediglich in der Verumgruppe konnte im Vergleich der Messungen vor Einleitung ( $T1$ ) bezogen auf die Messung 1h ICU ( $T7 = -0,77 \pm 0,57$ ) keine signifikante Veränderung festgestellt werden.

### 3.3.2 arterieller pH-Wert



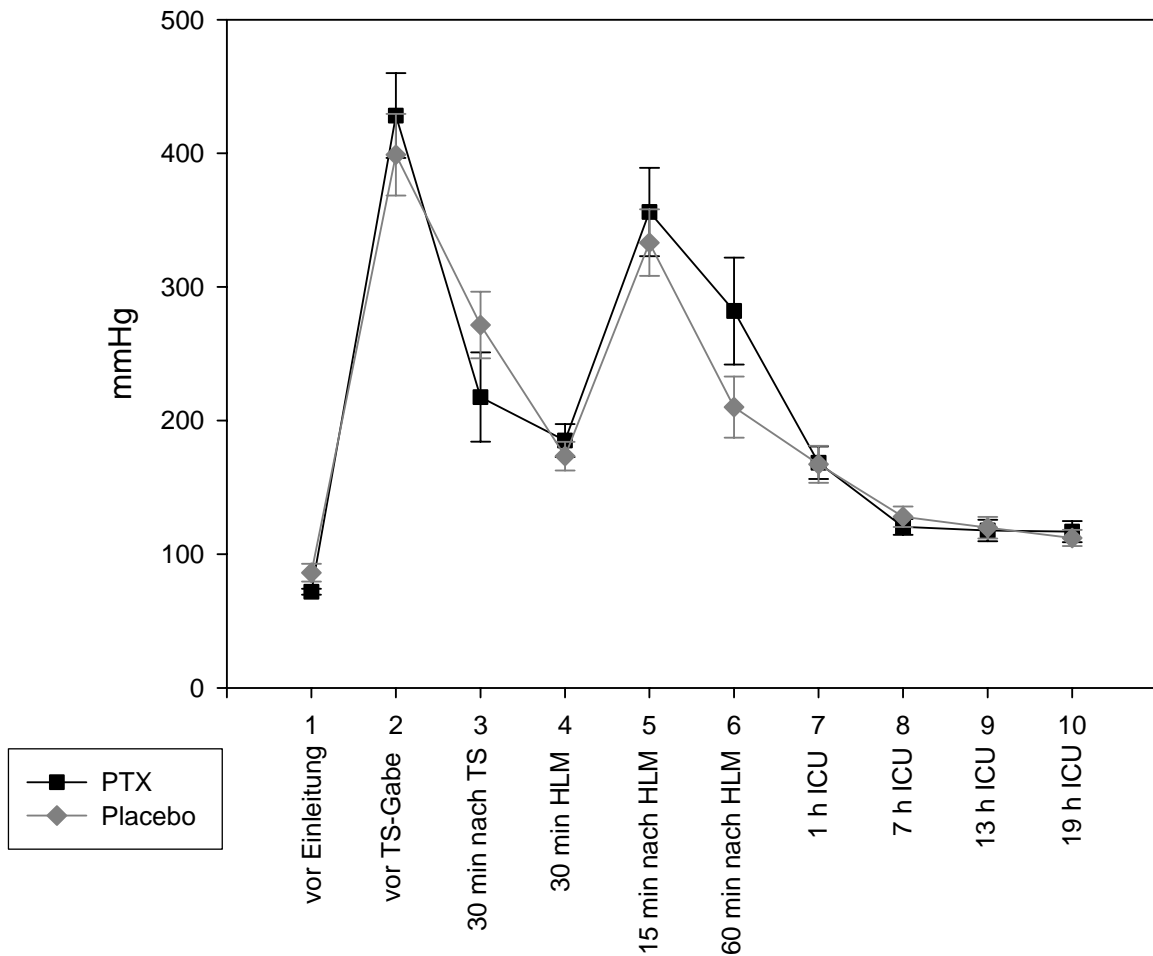
\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 8 arterieller pH-Wert

Der arterielle pH-Wert weist nur 30 min nach Gabe der Testsubstanz (T3) einen signifikanten Gruppenunterschied auf ( $p < 0,01$ ). Zu allen weiteren Messzeitpunkten blieb der pH-Wert im Normbereich und nahm in beiden Gruppen einen relativ konstanten Verlauf.

Über die Zeit betrachtet gibt es jedoch in beiden Gruppen hoch-signifikante Veränderungen. Ausgehend vom gemessenen Wert vor Einleitung (T1) kommt es in beiden Gruppen dabei zu einem signifikanten Abfall des pH-Wertes während der Messungen auf der Intensivstation (T8-10). Für die Zeitpunkte 13 (T9) und 19h ICU (T10) gilt dabei für beide Gruppen  $p < 0,01$ .

### 3.3.3 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>)



\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

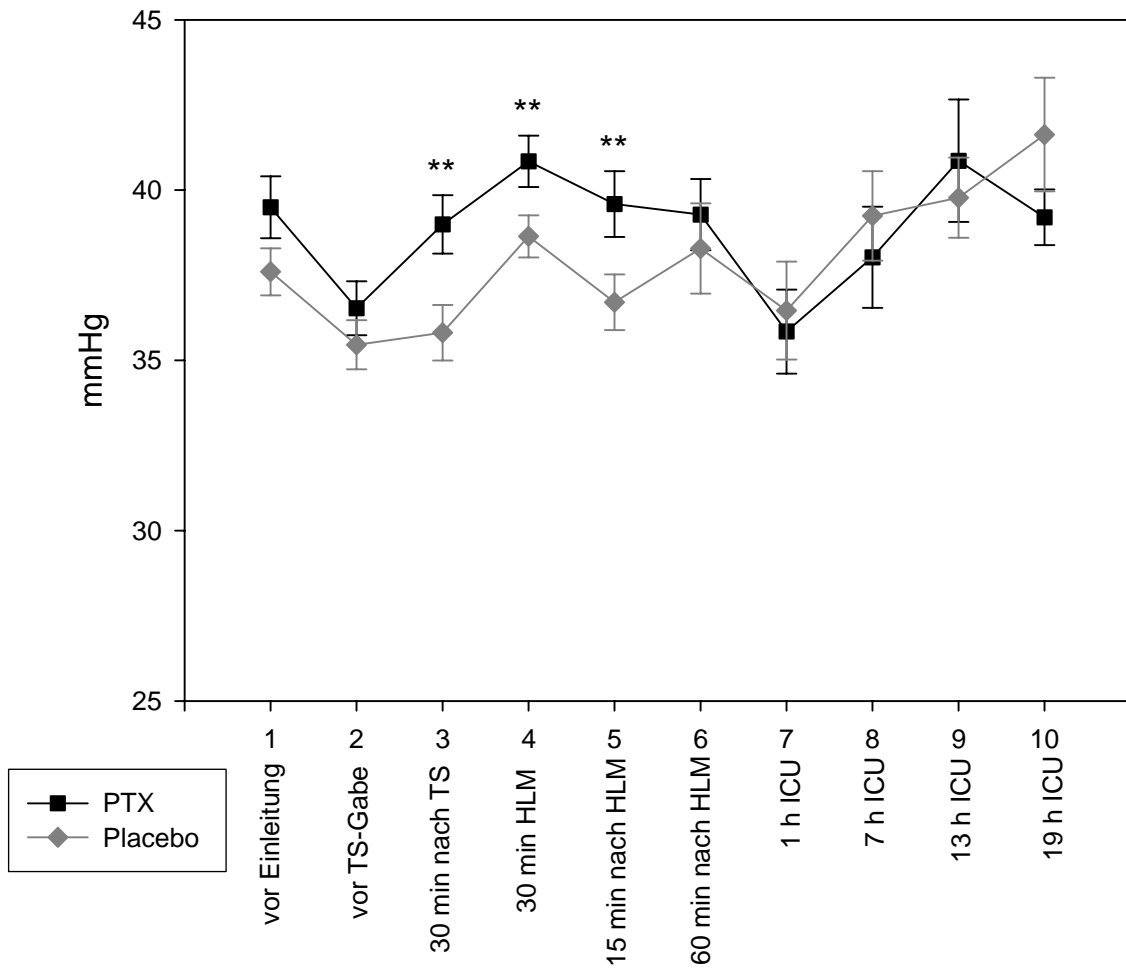
Abb. 9 arterieller Sauerstoffpartialdruck

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck ist in beiden Gruppen annähernd gleich. Es gibt keine signifikanten Gruppenunterschiede. Lediglich der Ausgangswert beider Gruppen (T1) weist einen in der Tendenz signifikanten Unterschied [PTX vs. Placebo, ( $p = 0,064$ )] auf.

Während der gesamten Beobachtungszeit konnten zwei pO<sub>2</sub>-Peaks (100% Oxygenierung nach Einleitung bzw. während der HLM-Phase) detektiert werden. Beide Anstiege waren sowohl in der PTX - als auch in der Placebogruppe hoch signifikant.

Vergleicht man die Änderungen des Partialdruckes über die Zeit, liegen in beiden Gruppen hochsignifikante Veränderungen ( $p < 0,015$ ) vor. Ausgehend vom pO<sub>2</sub> vor Einleitung (T1) liegt bei beiden Gruppen eine deutliche Steigerung des Partialdruckes zu allen folgenden Messzeitpunkten vor.

### 3.3.4 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>)



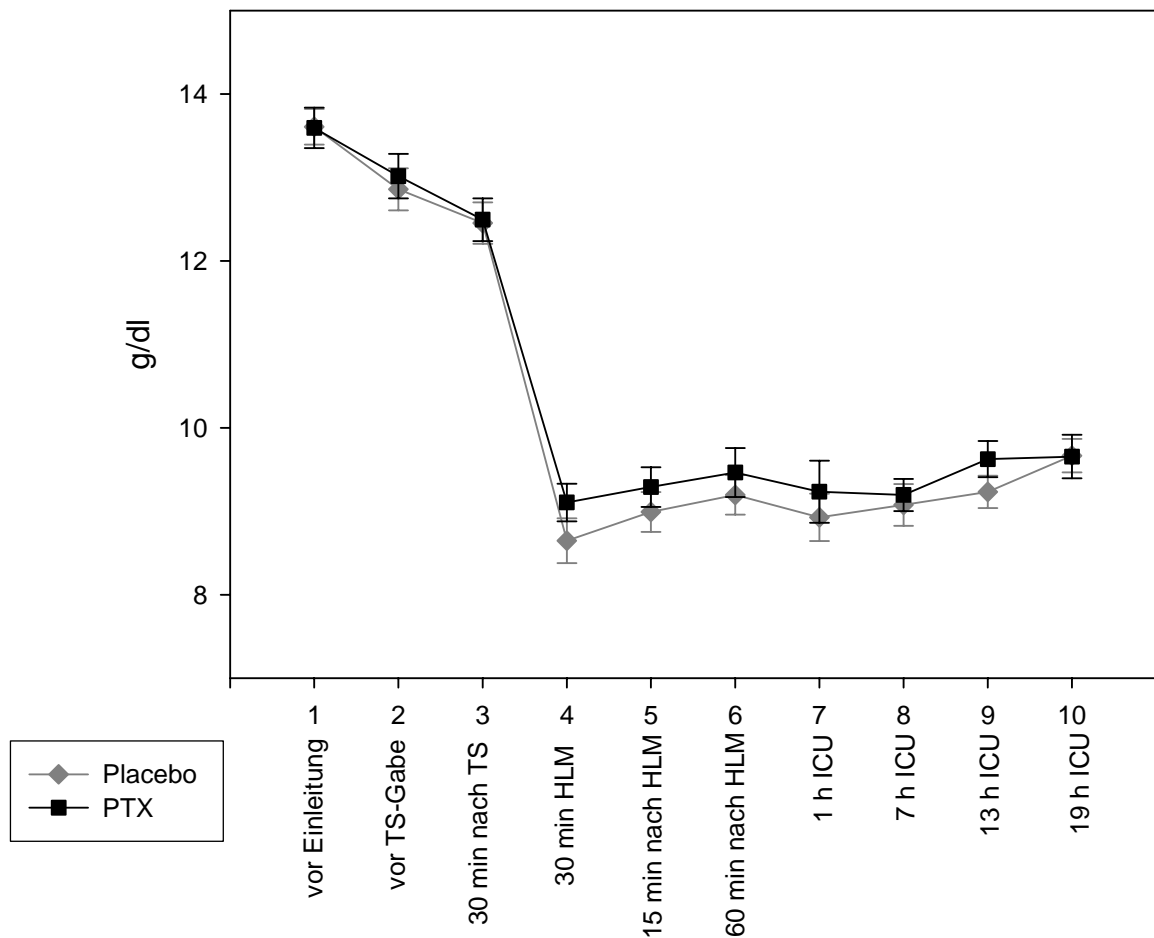
\* p < 0,05 \*\* p < 0,03 \*\*\* p < 0,01 (PTX vs. Placebo)

Abb. 10 arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Im Gegensatz zum pO<sub>2</sub> finden sich bei pCO<sub>2</sub> signifikante Gruppenunterschiede. Diese treten 30 Minuten nach Gabe der Testsubstanz (T3, p = 0,011), während (T4, p = 0,027) und unmittelbar nach (T5, p = 0,027) der HLM auf.

Im zeitlichen Verlauf kommt es in beiden Gruppen, bezogen auf den Wert vor Einleitung (T1), zunächst zu einem signifikanten Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks vor (T2) und nach Gabe der Testsubstanz (T3). Am Ende des Beobachtungszeitraumes (T10) liegen die Werte in der Placebogruppe jedoch sogar höher als zu Beginn, in der Verumgruppe erreichen sie den Ausgangswert.

### 3.3.5 Hämoglobinwert (Hb)



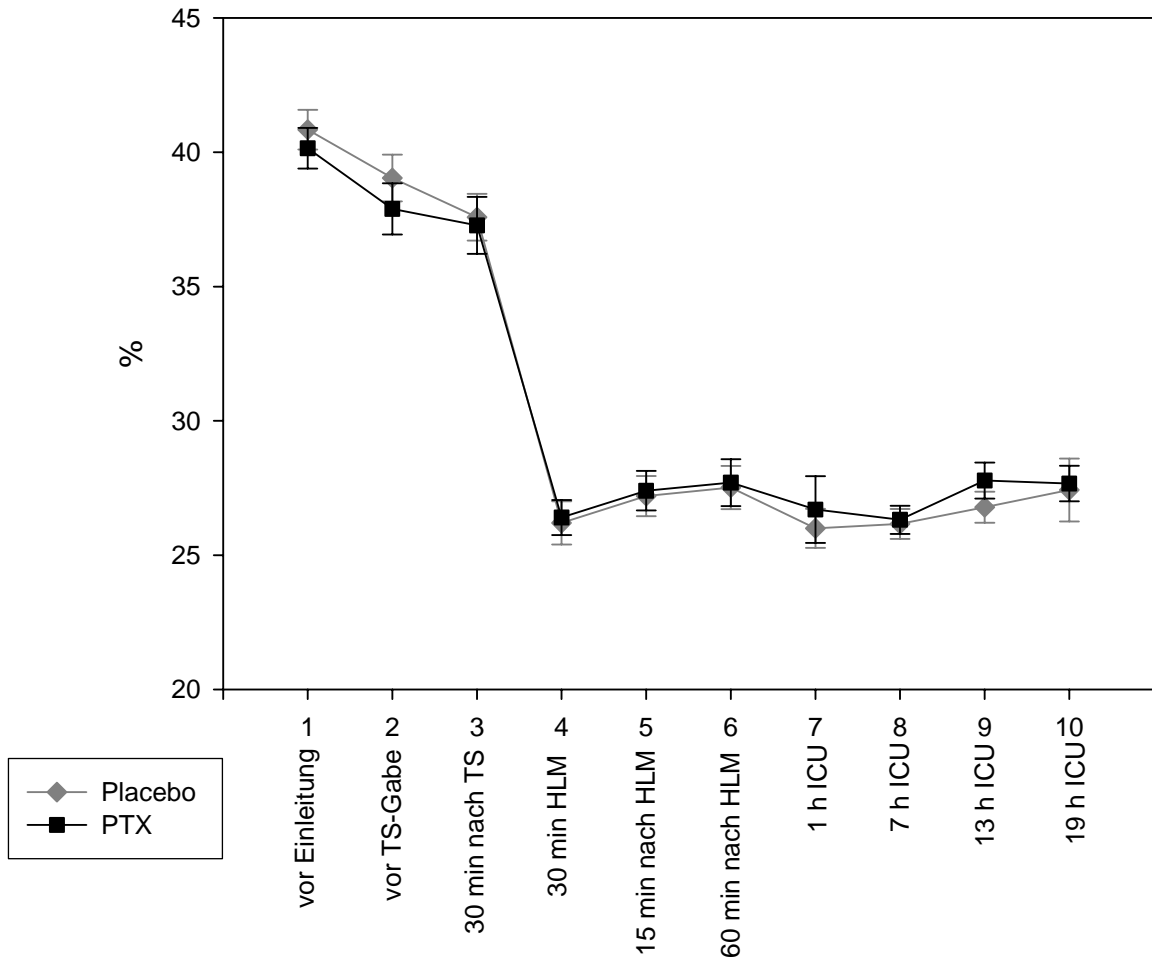
\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 11 Hämoglobinwert

Der Hämoglobinwert zeigt im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Verglichen mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt vor Einleitung (T1) weisen die Daten zu allen folgenden Messpunkten (T2-10) hochsignifikante Veränderungen ( $p < 0,001$ ) über die Zeit auf. In beiden Gruppen kommt es zu einem deutlichen Abfall der Messwerte, der ab 30 Minuten HLM-Zeit (T4) im weiteren Verlauf relativ konstant bleibt.

### 3.3.6 Hämatokrit (Hkt)



\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 12 Hämatokrit

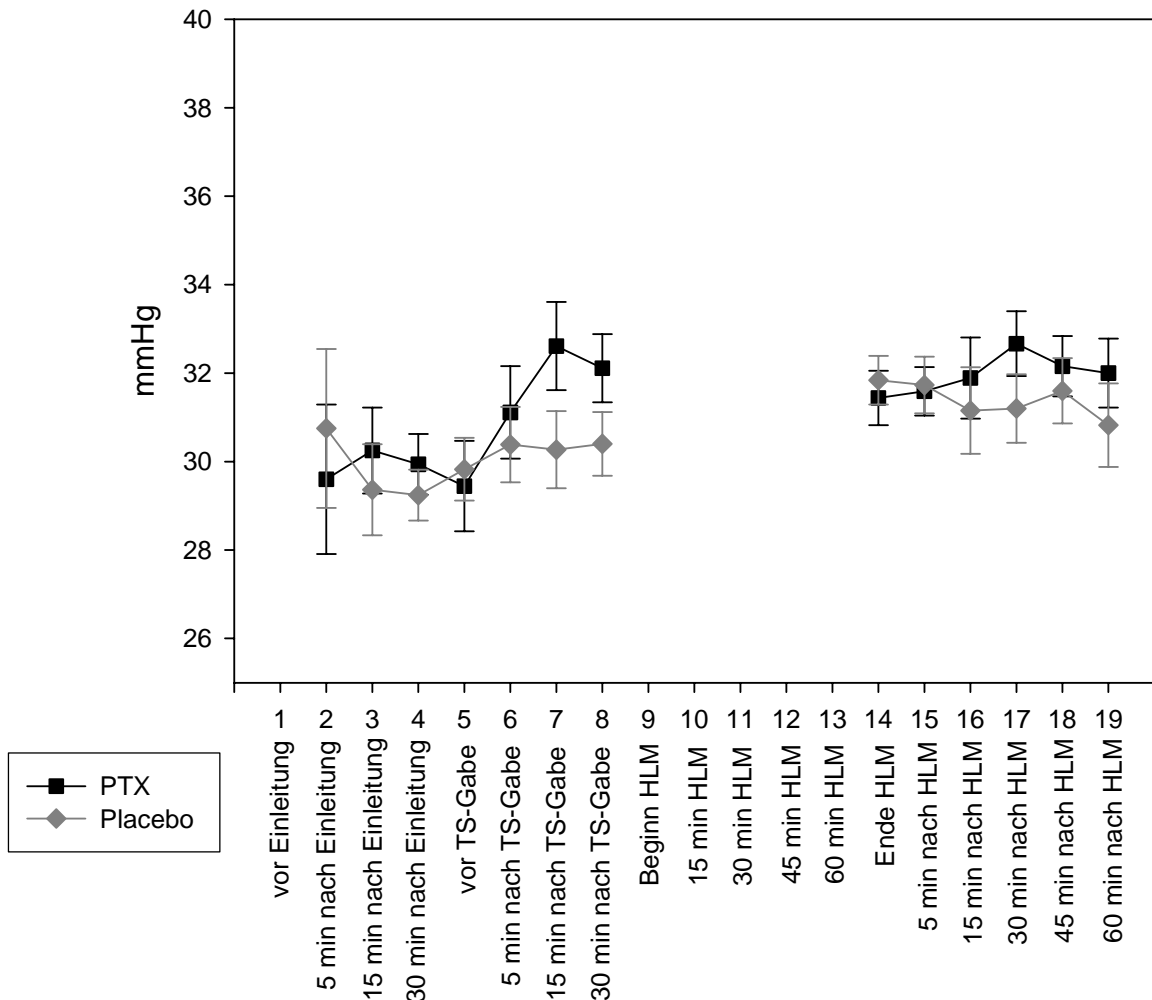
Der Vergleich der Gruppen zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumgruppe.

Betrachtet man die Veränderungen über die Zeit, so kommt es in beiden Gruppen zu einem deutlichen Absinken der Werte bezogen auf den Ausgangswert vor Einleitung (T1). Besonders zu Beginn der HLM (zwischen T3 und T4) kommt es zu einer starken Erniedrigung, im weiteren Verlauf sind die Werte auf dem dann erreichten Niveau relativ konstant.



### 3.4 respiratorische Parameter

#### 3.4.1 endexpiratorischer Kohlendioxidgehalt (etCO<sub>2</sub>)



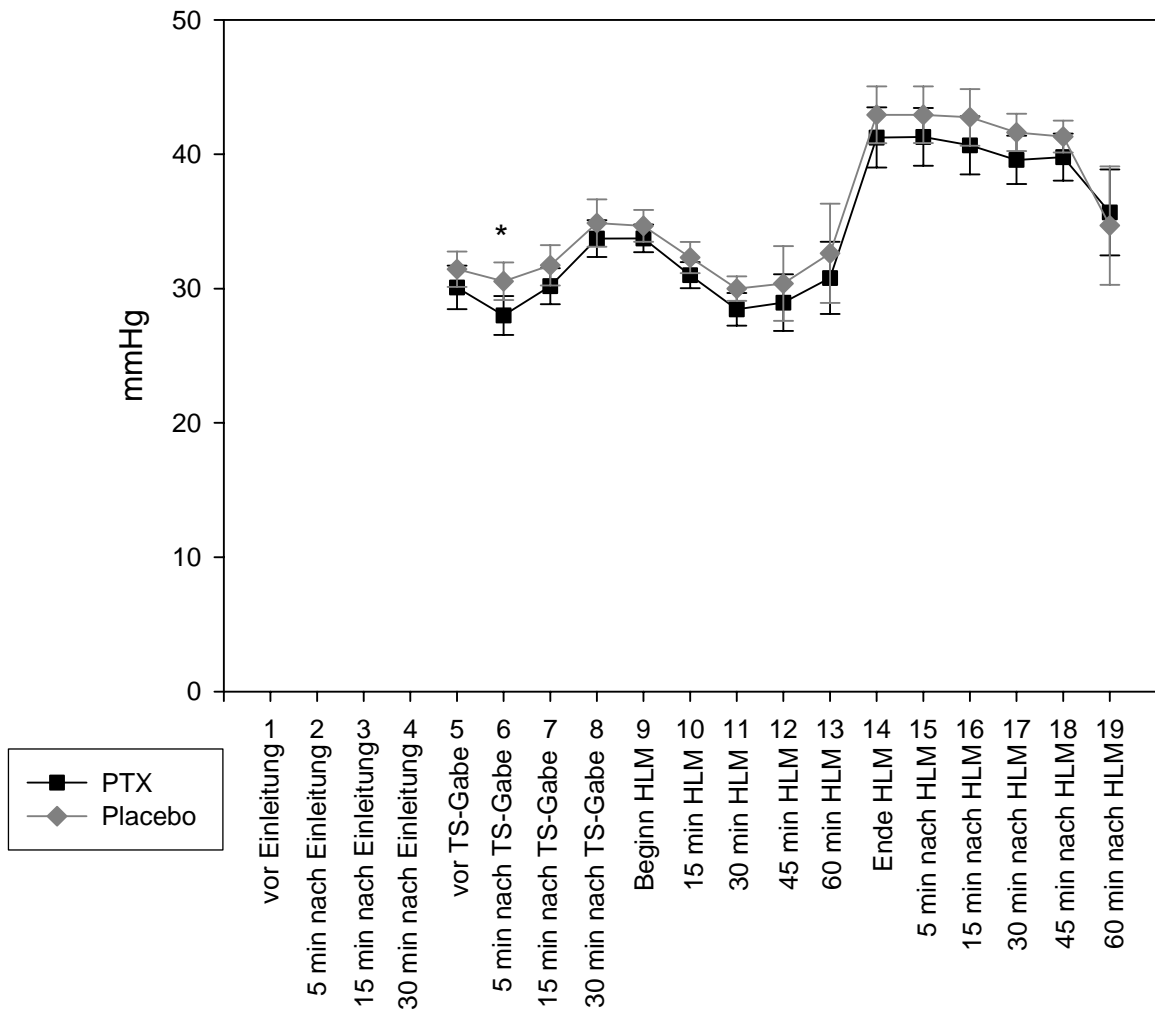
\* p < 0,05 \*\* p < 0,03 \*\*\* p < 0,01 (PTX vs. Placebo)

Abb. 13 endexpiratorischer Kohlendioxidgehalt

15 bzw. 30 Minuten nach Applikation von PTX konnte bei unveränderten Beatmungsparametern in der entsprechenden Gruppe ein signifikanter Anstieg des endexpiratorischen CO<sub>2</sub> nachgewiesen werden. In der Placebogruppe blieben die Werte bis zum Bypassbeginn nahezu gleich. Der Gruppenunterschied nach PTX – Gabe war nicht signifikant.

Nach Abgang aus der HLM verblieben die endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Werte auf einem unverändert stabilen Niveau.

### 3.4.2 Mukosaler Kohlendioxidpartialdruck (prCO<sub>2</sub>)



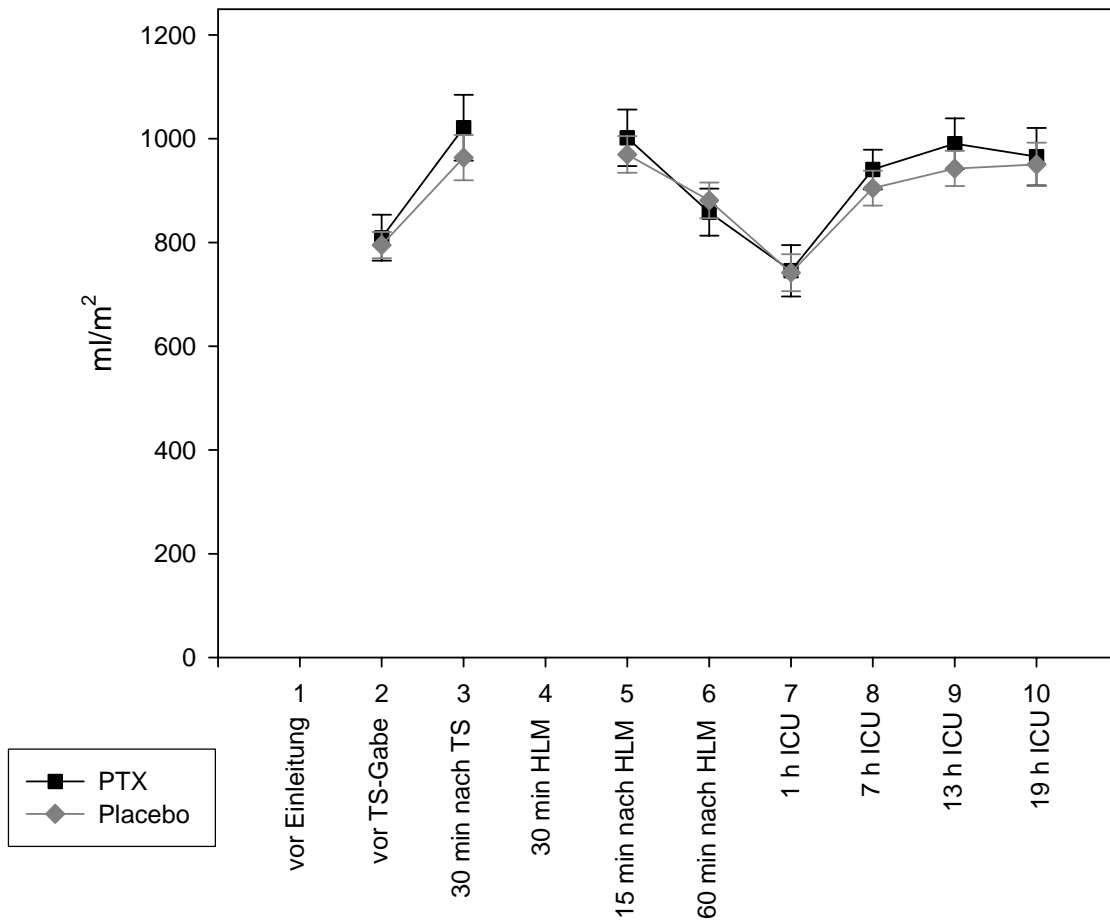
\* p < 0,05    \*\* p < 0,03    \*\*\* p < 0,01 (PTX vs. Placebo)

Abb. 14 mukosaler Kohlendioxidpartialdruck

Die Messung des mukosalen Kohlendioxidpartialdrucks erfolgte nur während der Operation und wies nur kurz nach Beginn der Operation (T6) einen Gruppenunterschied (p = 0,034) auf. Insgesamt war der gemessene prCO<sub>2</sub> während des gesamten Untersuchungszeitraumes, mit Ausnahme von 60 min nach HLM (T19), in der Pentoxifyllin-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe.

Ausgehend vom Zeitpunkt 5 Minuten nach Gabe der TS (T6) ergaben sich signifikante Veränderungen über die Zeit. In beiden Gruppen kam es in der Folge zu einem deutlichen Anstieg des gemessenen Partialdruckes.

### 3.4.3 Sauerstoffangebot

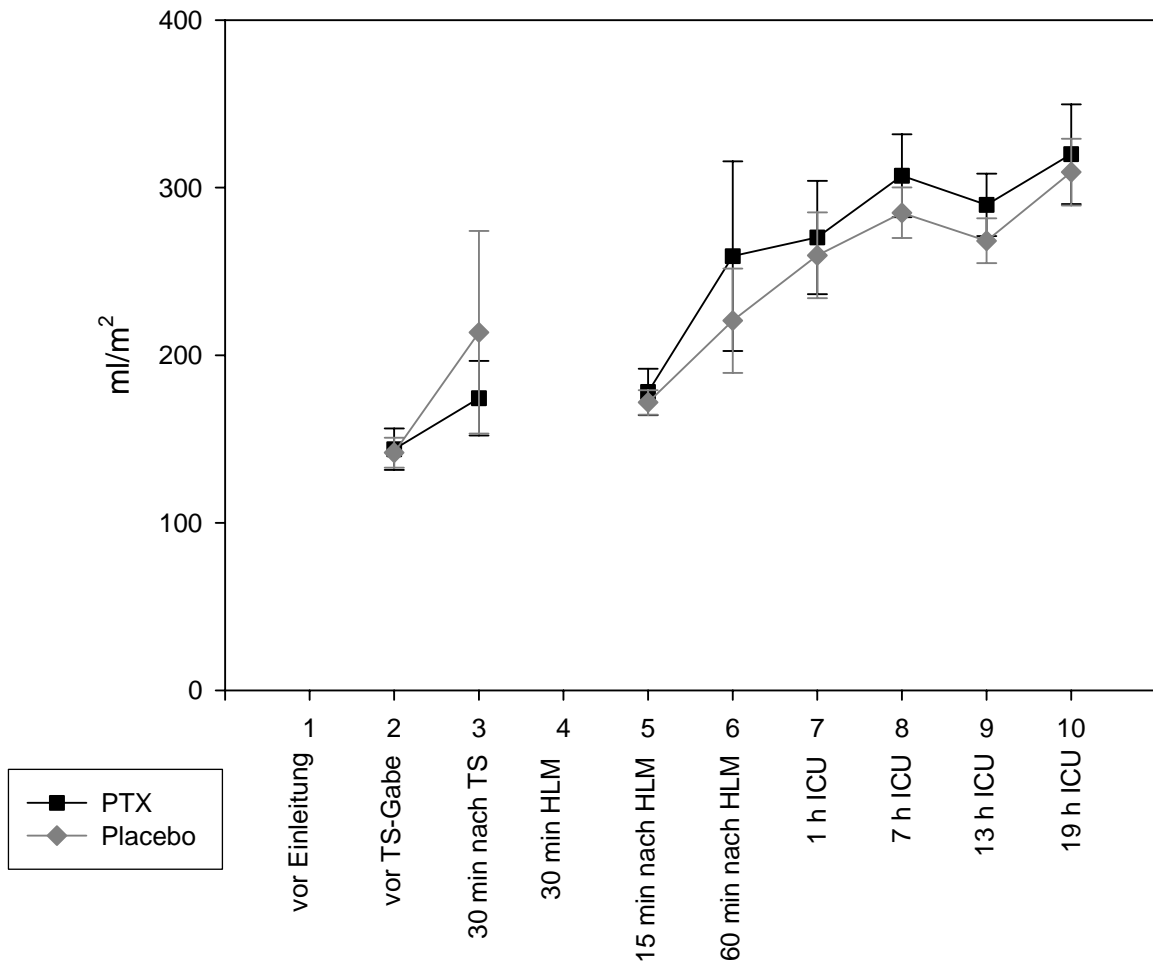


\* p < 0,05 \*\* p < 0,03 \*\*\* p < 0,01 (PTX vs. Placebo)

Abb. 15 Sauerstoffangebot

Beim Sauerstoffangebot fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Ausgehend vom Zeitpunkt vor Gabe der TS (T2) fanden sich jedoch in beiden Gruppen signifikante Unterschiede über die Zeit. Dabei kommt es nach Gabe der TS (T3) zu einem deutlichen Anstieg der Werte in beiden Gruppen. Nach Abgang von der HLM (T5) kommt es dann im weiteren Verlauf der Operation (T6) zu einem Abfall der Werte. Die niedrigsten Werte fanden sich nach 1h ICU (T7). Im Anschluss erneuter Anstieg. Signifikante Unterschiede ergaben sich dabei in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten T5 und T9.

### 3.4.4 Sauerstoffverbrauch



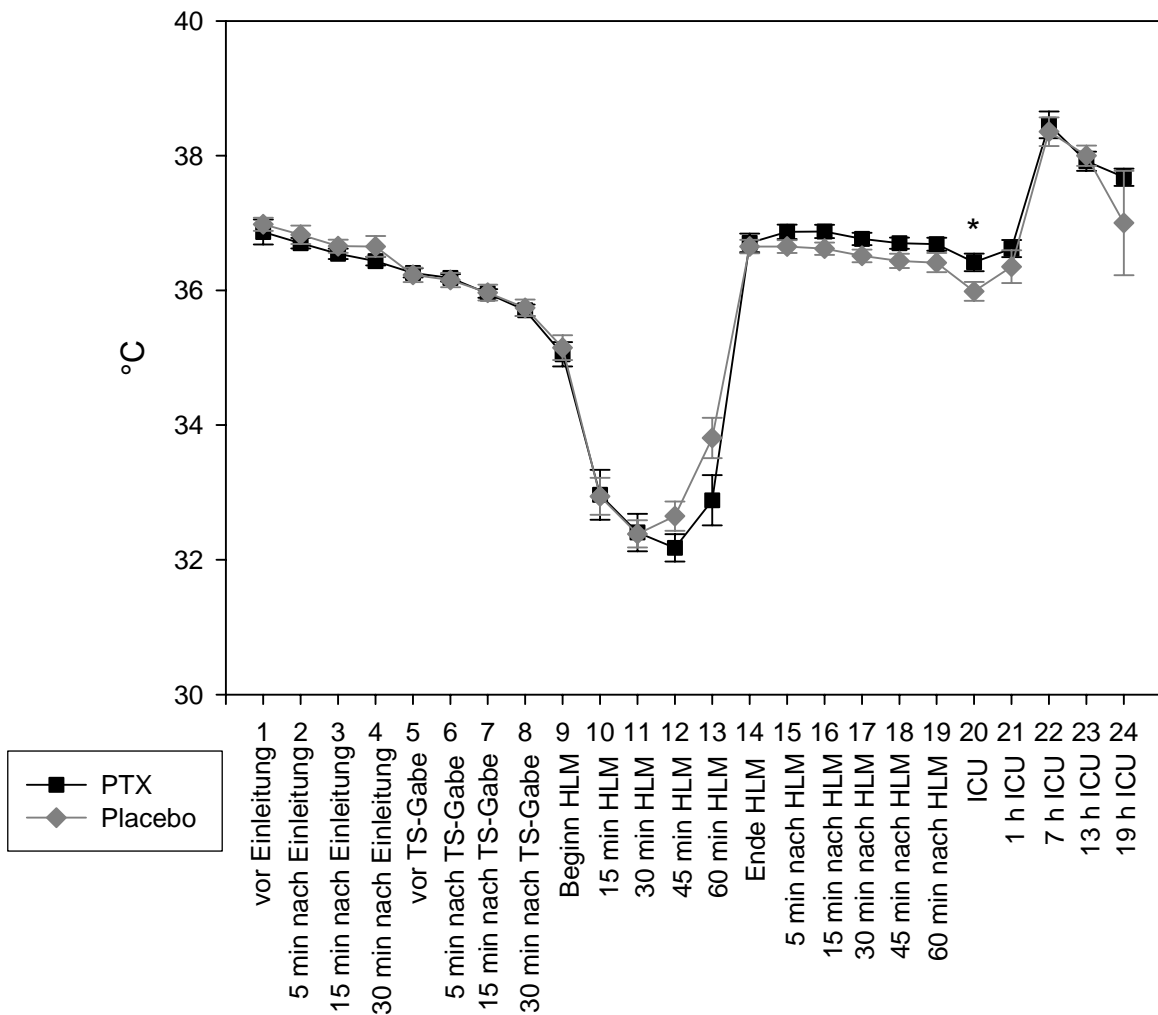
\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 16 Sauerstoffverbrauch

Bei der Auswertung des errechneten Sauerstoffverbrauchs konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gefunden werden. Allerdings gab es auch hier signifikante Veränderungen über die Zeit.

In der Placebogruppe, ausgehend vom Zeitpunkt vor Gabe der TS ( $T_2$ ) =  $140,79 \pm 12,1$   $\text{ml/m}^2$  als Basiswert, galt dies für die Änderungen gegenüber den Messpunkten während des Aufenthaltes auf der ICU ( $T_7-10$ ,  $p \leq 0,001$ ). In der Gruppe der Pentoxifyllinpatienten konnten für den gleichen Zeitraum (ICU,  $T_7-10$ ) ebenfalls signifikante Veränderungen gezeigt werden ( $p \leq 0,025$ ).

### 3.5 Temperatur



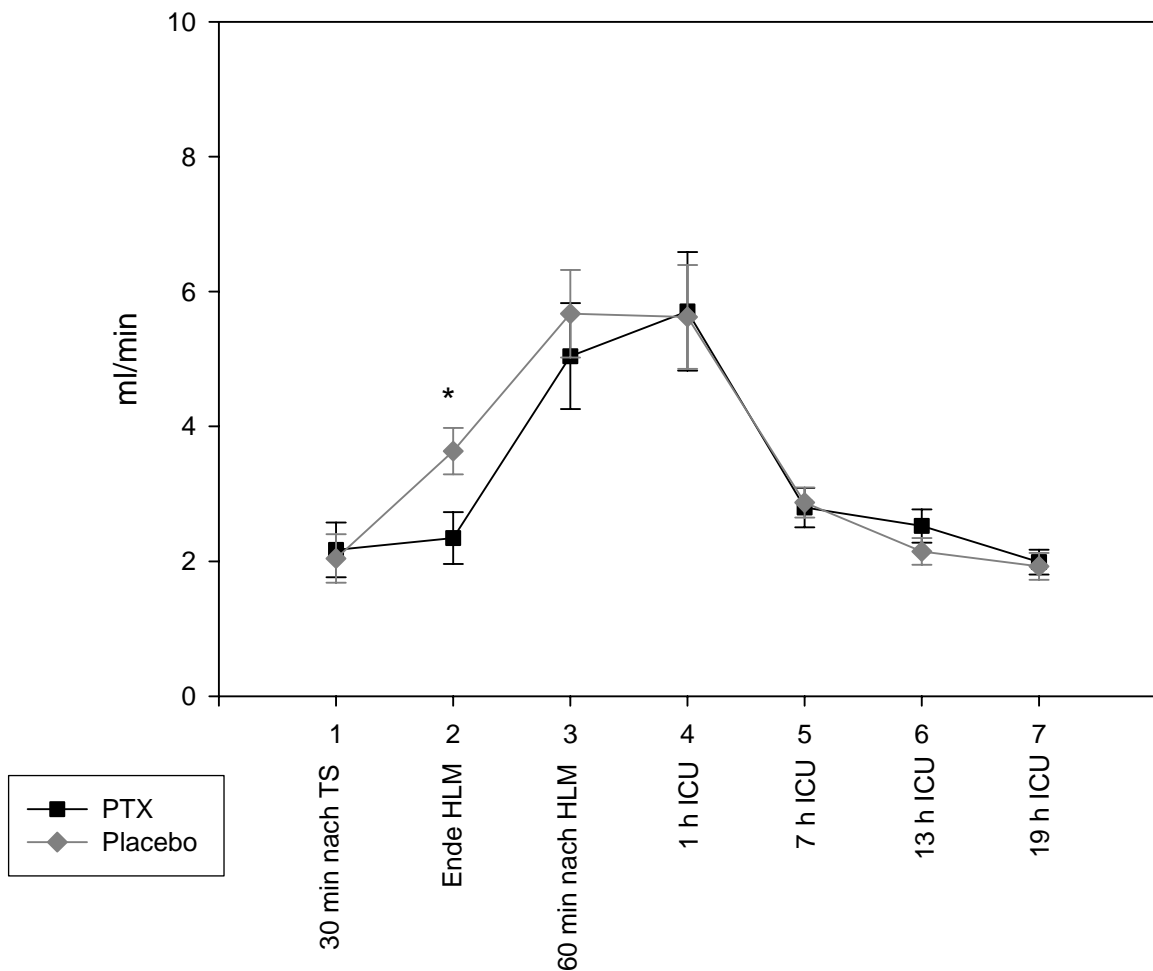
\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 17 rektale Temperatur

Bei den Messungen der rektalen Temperatur konnte nur in der ersten Stunde nach intensivstationärer Aufnahme (T20) eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen ermittelt werden ( $p = 0,033$ ).

Alle Patienten entwickelten nach Aufnahme auf der Intensivstation einen signifikanten Anstieg der rektal gemessenen Körpertemperatur (T22 vs. T1).

### 3.6 Urinausscheidung



\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 18 Urinausscheidung

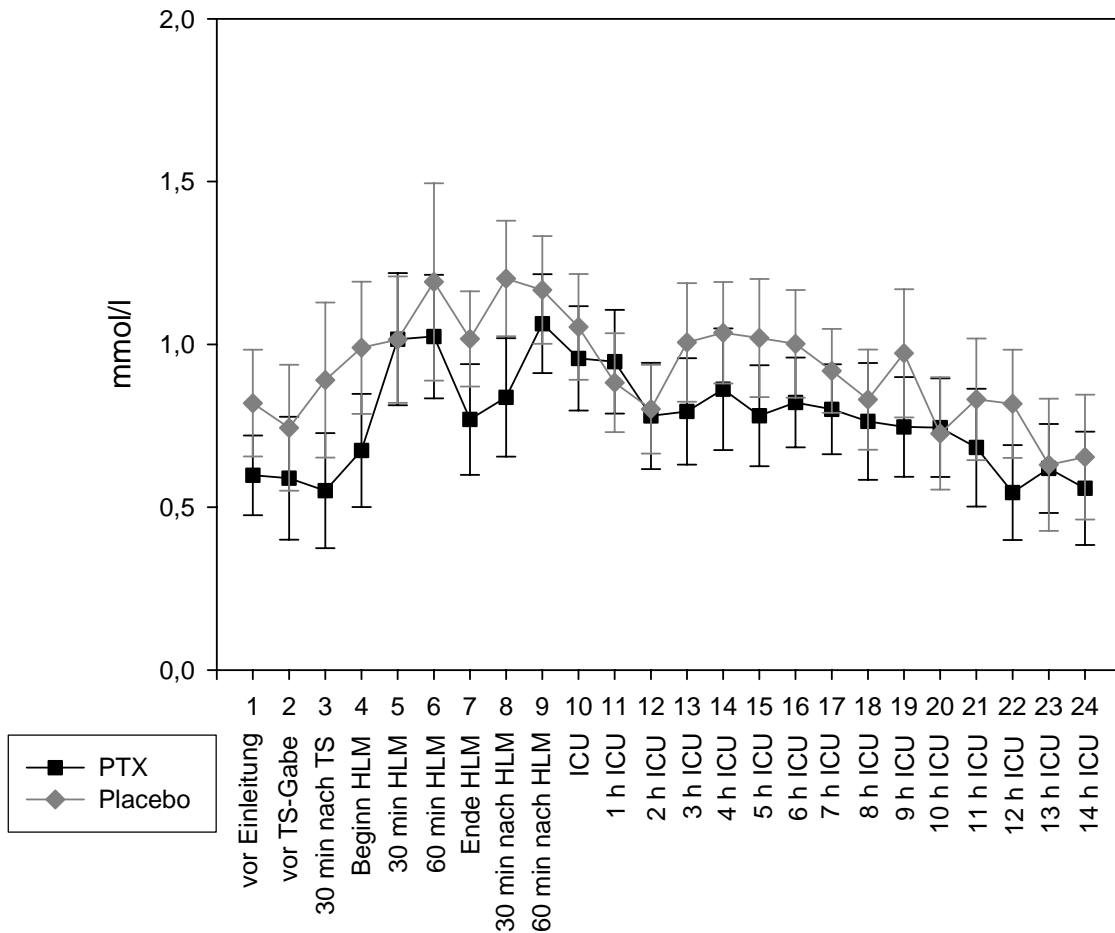
Die Analyse der Urinausscheidung in ml/min, ergab zum Zeitpunkt T2, also am Ende der HLM, einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,045$ ) zwischen beiden Gruppen.

Im Vergleich zur Ausgangslage 30 Minuten nach Gabe der TS (T1) kam es in beiden Gruppen zu signifikanten Veränderungen der Ausscheidung. Ausgehend von T1 =  $2,15 \pm 0,4$  ml/min (Placebogruppe) bzw.  $2,03 \pm 0,35$  ml/min (Verumgruppe) als Basiswert, errechneten sich weitere Signifikanzen bezogen im Verlauf der Beobachtung. In der Placebogruppe gab es Unterschiede zu T3 =  $5,45 \pm 0,69$  ml/min ( $p = 0,002$ ) und T4 =  $5,96 \pm 0,77$  ml/min ( $p = 0,002$ ). Für die Verumgruppe ergaben sich Signifikanzen für T2 =  $3,71 \pm 0,43$  ml/min ( $p = 0,018$ ), T3 =  $5,31 \pm 0,73$  ml/min ( $p = 0,006$ ), T4 =  $5,26 \pm 0,87$  ml/min ( $p = 0,005$ ) und T5 =  $2,91 \pm 0,17$  ml/min ( $p = 0,019$ ).

## 3.6 Mikrodialyse

### 3.6.1 Laktat

#### 3.6.1.1 Laktat s.c.



\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

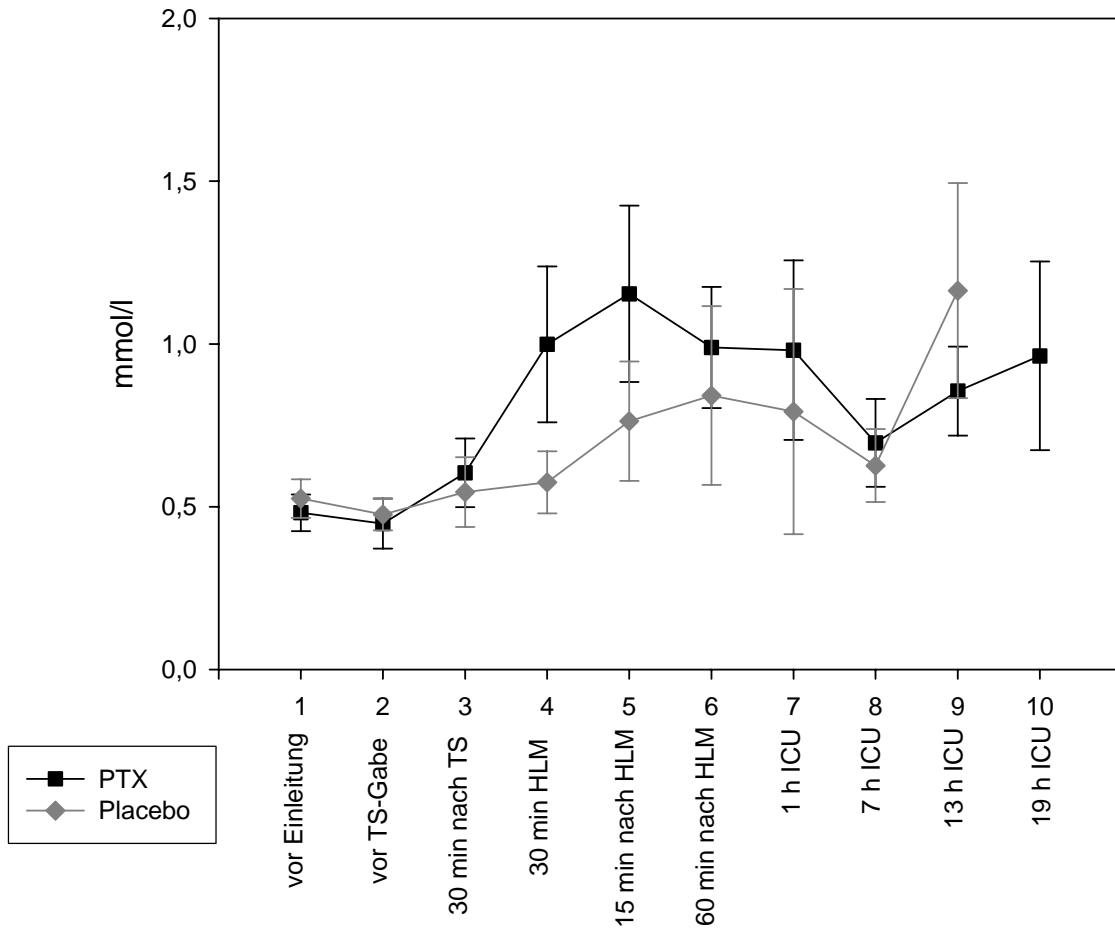
Abb. 19 Laktat subkutan

Die im subkutanen Kompartiment gemessenen Laktatkonzentrationen weisen keine Unterschiede zwischen den Gruppen aus.

In der Analyse über die Zeit, bezogen auf die Situation vor Einleitung ( $T1 = 0,82 \pm 0,16$  mmol/l (Placebo) bzw.  $0,6 \pm 0,12$  (Verum)), gibt es dagegen signifikante Veränderungen. In der Placebogruppe betreffen diese den Zeitraum 30 min ( $T8, p = 0,024$ ) bzw. 60 min nach Beendigung der HLM ( $T9, p = 0,020$ ). In der Verumgruppe zeigen sich Unterschiede bereits während der HLM: bei 30 min HLM ( $T5$ ) gilt  $p = 0,027$ , nach 60 min HLM ( $T6$ ) gilt  $p = 0,010$ . Auch 60 min nach HLM ( $T9, p = 0,001$ ) und in der ersten Stunde auf ICU ( $T10, p = 0,013$  und  $T11, p = 0,035$ ) zeigen sich signifikante Veränderung bezogen auf den

Ausgangswert. In allen geschilderten Fällen stieg das Laktat bezogen auf die Ausgangslage an.

### 3.6.1.2 Laktat im Serum



\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 20 Laktat im Serum

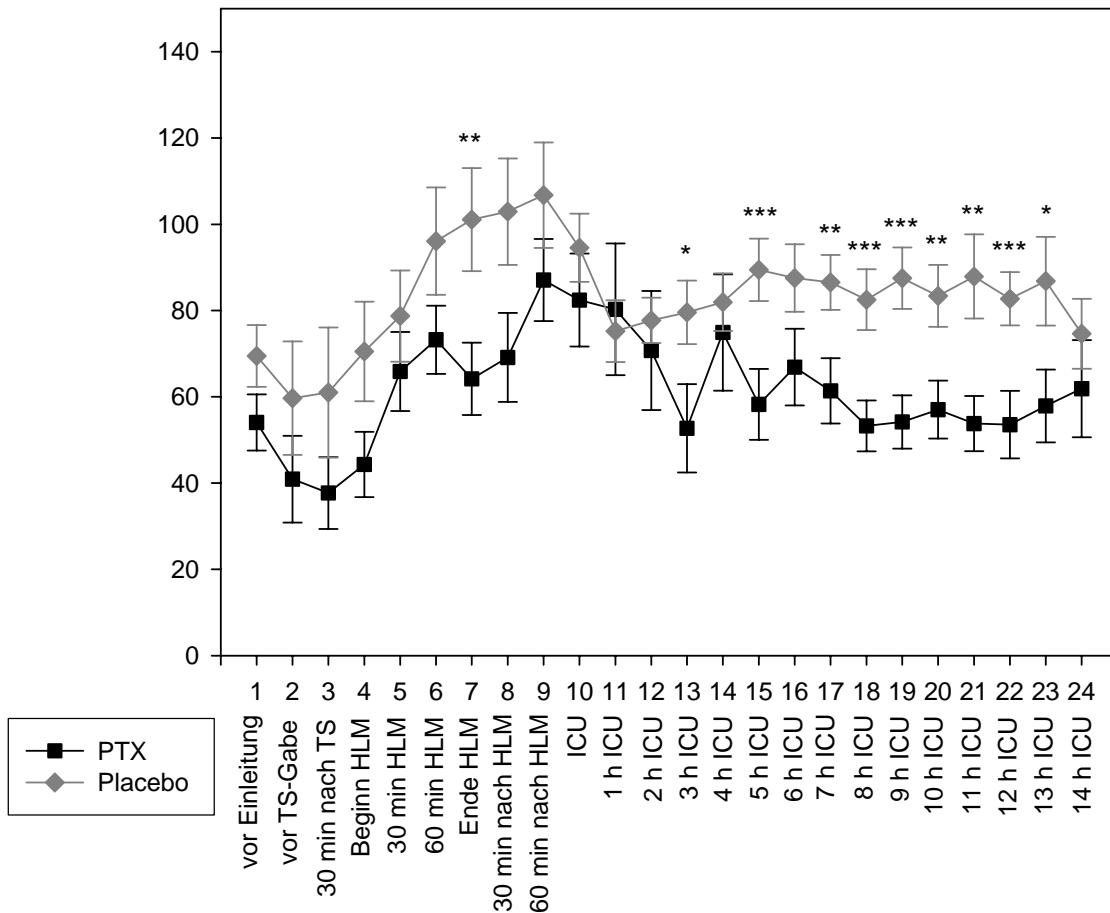
Die Analyse der Laktatkonzentrationen im Serum erbrachte keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Während und unmittelbar nach HLM kam es in der PTX Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des im Serum gemessenen Laktats. Bezogen auf den Ausgangswert vor Einleitung ( $T_1 = 0,48 \pm 0,56$  mmol/l) galt dies für den Messpunkt während der HLM (30 min HLM,  $T_4$ ,  $p = 0,042$ ), sowie für die intraoperativen Messpunkte nach Ende der HLM ( $T_5$ ,  $p = 0,021$  und  $T_6$ ,  $p = 0,012$ ). Der höchste Wert fand sich nach 13 h ICU ( $T_9 = 0,86 \pm 0,14$  mmol/l; ( $p = 0,011$ )). In der Placebogruppe konnten keine signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf beobachtet werden.



## 3.6.2 Pyruvat

### 3.6.2.1 Pyruvat s.c.



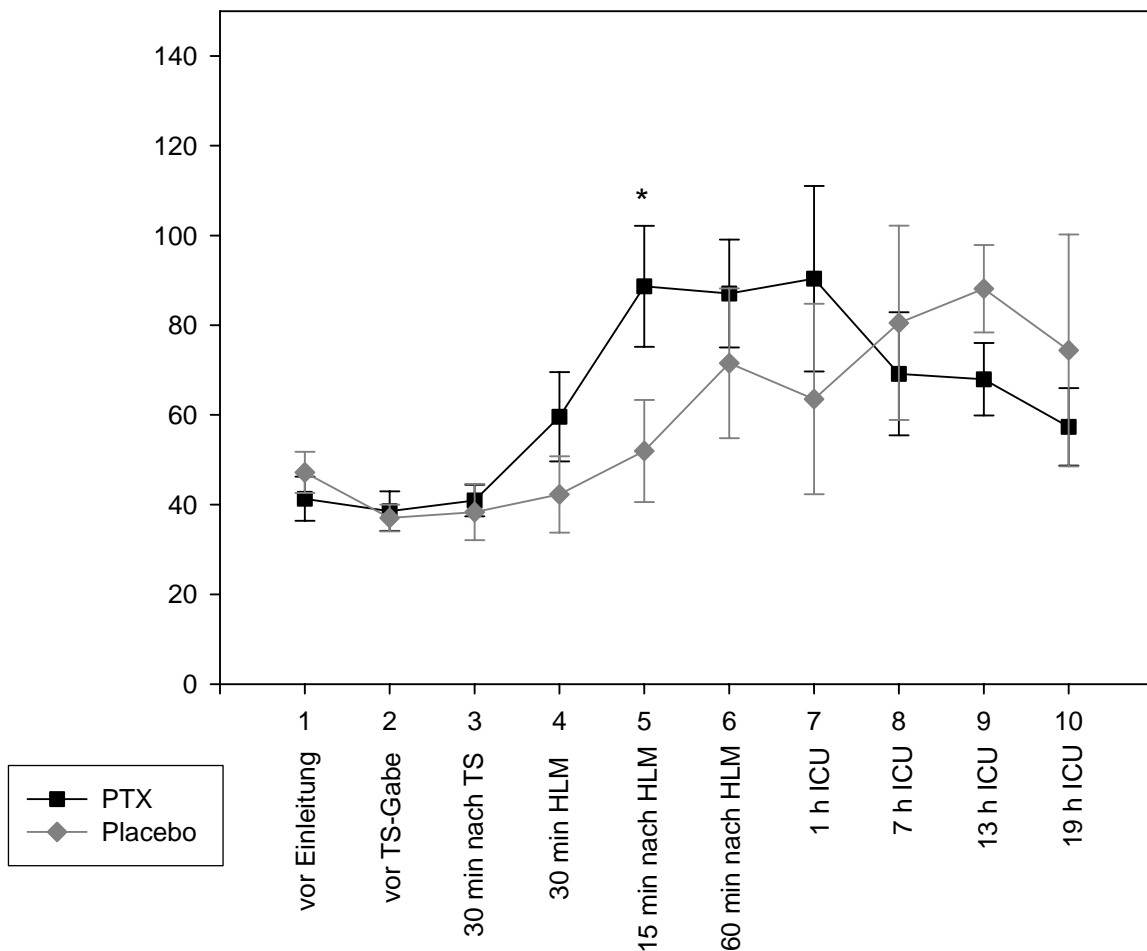
\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 21 Pyruvat subkutan

Die Messung von Pyruvat im subkutanen Gewebe ergab die meisten signifikanten Gruppenunterschiede. Zum Ausgangspunkt lagen die Werte in der Placebogruppe höher als in der Verumgruppe: T1 = 69,44 ± 32,1 mmol/l (Placebo) beziehungsweise T1 = 54,05 ± 24,43 mmol/l (Verum). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p > 0,1$ ). Im Verlauf T2-T6 steigen die Werte beider Gruppen an, weiterhin ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Zum Ende der HLM (T7) kommt es erstmalig zu einem signifikanten Unterschied ( $p = 0,023$ ). Zum Zeitpunkt T8, also 30 Minuten nach dem Abgang von der HLM, gab es ebenfalls messbare Gruppenunterschiede, die jedoch nicht signifikant waren ( $p = 0,052$ ). Weitere signifikante Differenzen ergaben sich im Verlauf der Beobachtung auf der Intensivstation. Dabei lagen die gemessenen Werte der Pentoxifyllingruppe durchgehend unterhalb der Werte der Placebogruppe.

Vom ursprünglichen Wert (T1) vor Einleitung ausgehend, ergaben sich außerdem signifikante Veränderungen über die Zeit. In der Placebogruppe gilt dies für den Anstieg der Messwerte nach Beendigung der HLM (T7-T9,  $p \leq 0,027$ ). In der Verumgruppe tritt eine signifikante Änderung gegenüber T1 ein wenig später ein (T8-10,  $p \leq 0,032$ ). In beiden Gruppen wurde der Maximalwert 60 Minuten nach HLM (T9) erreicht. Mit Ausnahme eines Messzeitpunktes (T11, 1h ICU) lagen die gemessenen Werte in der Placebogruppe durchgehend über den Werten der Pentoxifyllingruppe.

### 3.6.2.2 Pyruvat im Serum



\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 22 Pyruvat im Serum

Im Vergleich der Gruppen gab es bei den Messungen von Pyruvat im Serum lediglich 15 Minuten nach HLM (T5) einen signifikanten Unterschied. In der Placebogruppe war der Wert zu diesem Zeitpunkt vom Ausgangswert vor Einleitung (T1) =  $47,20 \pm 4,57$  mmol/l auf T5 =  $51,95 \pm 11,36$  mmol/l angestiegen. In der PTX-Gruppe kam es zu einem

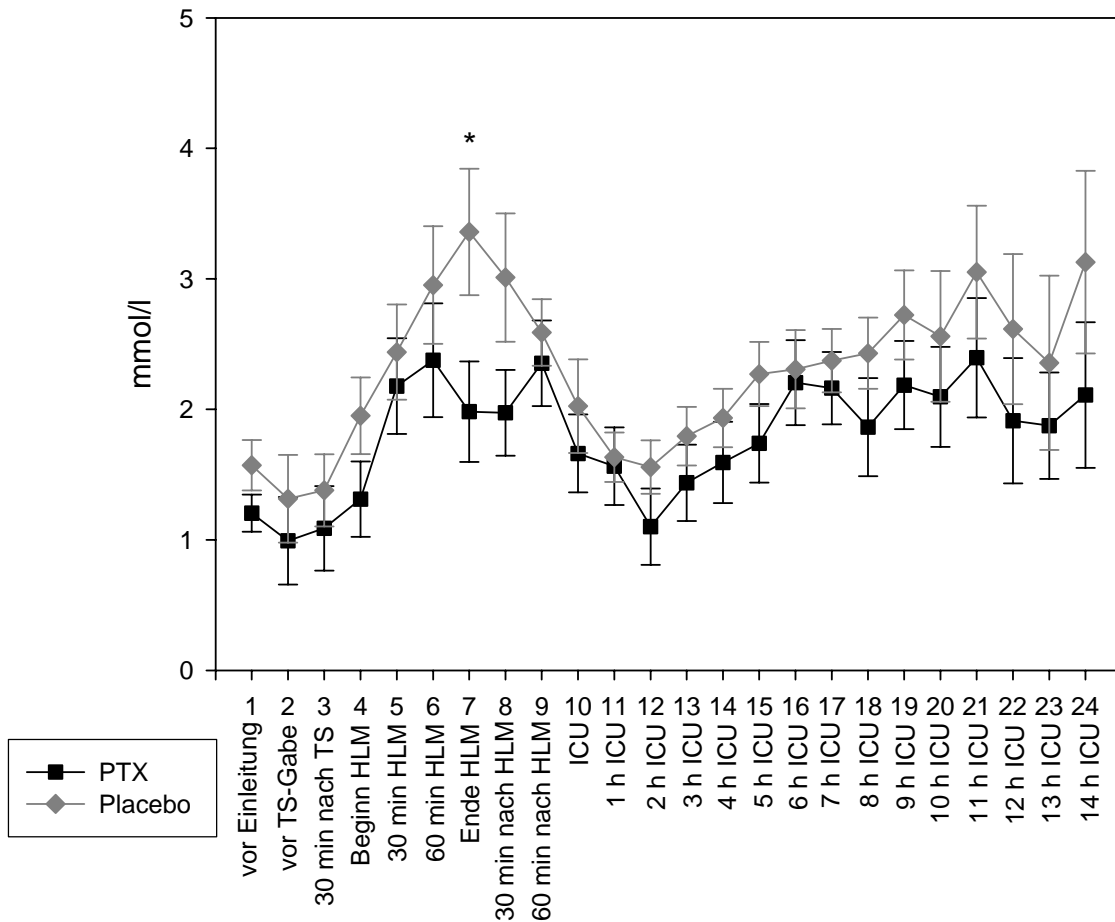
wesentlich deutlicheren Anstieg von  $T1 = 41,31 \pm 4,94$  mmol/l auf  $T5 = 88,67 \pm 13,49$  mmol/l, was auch eine signifikante Änderung über die Zeit innerhalb der Gruppe markiert ( $p = 0,005$ ).

Bei 60 min nach HLM ( $T6, p = 0,005$ ) und nach 1h ICU ( $T7, p = 0,041$ ) zeigten sich ebenfalls signifikante Änderungen über die Zeit für die Verumgruppe. Gleiches gilt für  $T9$  (13 h ICU,  $p = 0,026$ ).

Innerhalb der Placebogruppe zeigten sich Signifikanzen zu Beginn des Untersuchungszeitraumes ( $T2$  vor Gabe der TS,  $p = 0,010$ ) und 13 h nach Ankunft auf der ICU ( $T9, p = 0,001$ ). In beiden Gruppen lagen die gemessenen Werte zum Abschluss ( $T10, 19$  h ICU) oberhalb des Ausgangswertes.

### 3.6.3 Glukose

#### 3.6.3.1 Glukose s.c.



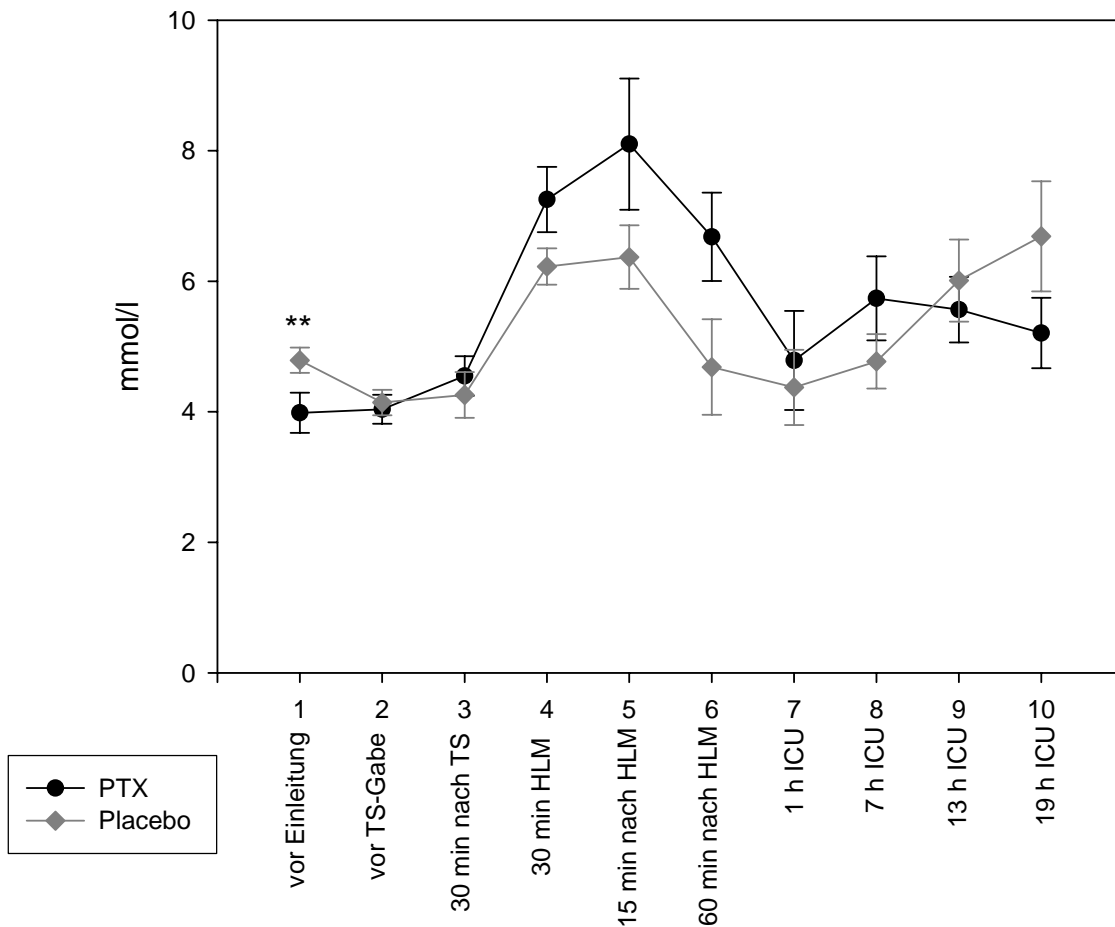
\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,03$  \*\*\*  $p < 0,01$  (PTX vs. Placebo)

Abb. 23 Glukose subkutan

In der Analyse der Messwerte für die Glukosekonzentration im subkutanen Gewebe ergab sich nur zum Ende der HLM (T7) ein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0,047$ ).

Während der intensivstationären Beobachtung kam es zu einem diskreten kontinuierlichen Glukoseanstieg in beiden Gruppen.

### 3.6.3.2 Glukose im Serum



\* p < 0,05    \*\* p < 0,03    \*\*\* p < 0,01 (PTX vs. Placebo)

Abb. 24 Glukose im Serum

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Messungen der Glukose im Serum fällt ein signifikanter Gruppenunterschied zu Beginn der Beobachtungsphase auf. Zum Zeitpunkt T1 wurde für die Placebogruppe ein Wert von  $4,79 \pm 0,19$  mmol/l gemessen, in der Gruppe der PTX-Patienten lag der Ausgangswert bei  $3,98 \pm 0,31$  mmol/l. Weitere Signifikanzen zwischen den Gruppen wurden nicht festgestellt, lediglich die Werte T4 ( $p = 0,07$ ) und T6 ( $p = 0,057$ ) waren in der Tendenz unterschiedlich.

Während der HLM Phase kam es in beiden Gruppen zu signifikanten subkutanen Glukoseanstiegen, wobei beide Gruppen einen parallelen Verlauf nahmen. Die Anstiege waren reversibel, so dass sich die Glukosekonzentrationen in den ersten Stunden der intensivmedizinischen Überwachung in beiden Gruppen wieder der Ausgangssituation angleichen.

## 4. Diskussion der Ergebnisse

### 4.1 Übersicht über frühere Studien

#### 4.1.1 Herz-Operationen und Inflammation

Die Einführung der extrakorporalen Zirkulation in den frühen 50er Jahren des letzten Jahrhunderts läutete die moderne Ära der Herzchirurgie ein. Der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, als erstes 1953 von dem amerikanischen Herzchirurgen John H. Gibbon bei einer Operation am offenen Herzen einer Frau mit Vorhofseptumdefekt verwendet, machte die Durchführung einer Bypass-Operation wie wir sie kennen erst möglich. Auch heute ist die HLM für viele Eingriffe unersetzlich, obwohl in zunehmendem Maße auch so genannte Off-Pump-Eingriffe durchgeführt werden.

Die Behandlung eines Patienten unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) ist ein wichtiger Fortschritt der modernen Medizin. Sie führt jedoch andererseits auch zum Auftreten einer systemisch-inflammatorischen Reaktion des Körpers<sup>4,68,95</sup>, die in schweren Fällen zum so genannten SIRS (systemic inflammatory response syndrome) oder zu multiplen Organversagen (MOF) führen kann, in leichteren Fällen jedoch auch auf eine erhöhte Ausschüttung vor allem pro-inflammatorischer Substanzen beschränkt bleiben kann. Als ein wesentlicher Indikator der systemischen Entzündungsreaktion dient Interleukin-6 (IL-6), das nach koronarer Bypass-Operation<sup>19,35</sup>, bei Sepsis<sup>21</sup> und verschiedenen Herzerkrankungen<sup>11,62</sup> erhöht im Serum vorgefunden wird und Organ- und Herzschädigungen hervorrufen kann<sup>29,33</sup>. Ein weiterer Faktor ist der, von PTX beeinflusste, Tumornekrosefaktor-Alpha. Allerdings konnten Veränderungen von TNF- $\alpha$  nicht von allen Gruppen nachgewiesen werden<sup>70</sup>.

Der Einsatz einer HLM führt zu grundlegenden physiologischen Veränderungen, die einerseits materialabhängig sind, andererseits aber auch materialunabhängig ausgelöst werden. Als einer der wesentlichen materialabhängigen Faktoren sei hier die Exposition des Blutes an die unphysiologische Oberfläche des Schlauchsystems der HLM genannt<sup>91</sup>. Diese Exposition kann zu Thrombusbildung, zur Bildung von Mikroaggregaten mit heterogener Perfusion, zur Auslösung eines SIRS und zu anderen unerwünschten Ereignissen führen. Des Weiteren verlieren die Erythrozyten während der HLM ihre Verformbarkeit und es scheint dadurch zu Störungen im Bereich der Mikrozirkulation zu kommen<sup>47,50</sup>. Außerdem sind die Blutkörperchen den unphysiologischen Scherkräften der HLM ausgesetzt. Durch diese Kräfte und durch die zusätzliche Schädigung durch den

Kardiotomie-Sauger kommt es während der HLM zu einer verstärkten Hämolyse. Weitere hämodynamische Alterationen entstehen durch das Abklemmen und das Wiedereröffnen der Aorta sowie durch die Veränderung des Blutflusses unter HLM. Die HLM wandelt den pulsatilen, physiologischen Blutfluss in einen nicht-pulsatilen, kontinuierlichen Fluss von im Mittel 60-70 mmHg. Diese Umwandlung wirkt sich ebenfalls auf die Mikrozirkulation im Gewebe aus<sup>67,85,86</sup>. Dennoch gibt es zurzeit keinen sicheren Nachweis, dass ein pulsatiler, physiologischer Fluss einen entscheidenden Vorteil bezogen auf das Outcome der Patienten hat, da die Studien uneinheitliche Ergebnisse liefern<sup>26,60,90</sup>. Materialunabhängige Veränderungen spielen ebenfalls eine Rolle bei der Beurteilung der Zirkulation unter HLM. Einerseits beeinflusst die Abkühlung der Körpertemperatur mittels Wärmetauscher auf ca. 32°C die Mikrozirkulation<sup>50,89</sup>, andererseits wird z.B. durch das Vorfüllvolumen der HLM eine Hämodilution erreicht, die ebenfalls eine Auswirkung auf die Mikrozirkulation hat. Diese beiden Größen stehen in einem engen Zusammenspiel. Einerseits reduziert die Hypothermie den Sauerstoffbedarf des Gewebes durch Herabsetzung des Stoffwechsels, andererseits steigt die Blutviskosität mit zunehmendem Abfall der Körpertemperatur an<sup>31,41</sup>. Dieser Effekt wird durch die erzielte Hämodilution abgefangen, die ihrerseits die Viskosität des Blutes senkt.

Neben den beschriebenen, durch die HLM ausgelösten Vorgängen sind eine ganze Reihe weiterer Mechanismen an der Entstehung der postoperativen systemischen Inflammationsreaktion beteiligt. Die genannten mikro- und makrozirkulatorischen Veränderungen unter HLM führen, gemeinsam mit dem chirurgischen Trauma, zu Folgeaktionen, die ihrerseits Komplikationen nach sich ziehen können. So kommt es unter dem Einsatz der HLM zu Komplementaktivierung, Produktion verschiedener Substanzen - wie freie Sauerstoffradikale, Arachidonsäuremetabolite, Endothelin, Stickstoffoxid (NO) und Plättchen-Aktivierungsfaktor (PAF) - und zur Freisetzung von Zytokinen und Endotoxin. In der Arbeit von Wan<sup>92</sup> sind diese Mechanismen zusammenfassend beschrieben:

Die Aktivierung der Komplementkaskade durch CPB erfolgt sowohl auf dem klassischen als auch auf dem alternativen Wege. So führt der Kontakt des Blutes mit dem Material der extrakorporalen Zirkulation zu einer Aktivierung des alternativen Weges, der in die Bildung von C3a und C5a einmündet. Auf der anderen Seite erfolgt eine klassische Komplementaktivierung durch die Antagonisierung des Heparins mit Protamin. Damit verbunden ist ein Anstieg von C4a und ebenfalls C3a. Die Ausschüttung von Endotoxin ermöglicht sogar beide Wege der Aktivierung. Infolge der Komplementaktivierung kommt

es zu einer Ausschüttung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Zellen, einer erhöhten Gefäßpermeabilität und zu einer vermehrten Freisetzung von freien Radikalen und lysosomalen Enzymen. C3a ist zudem ein potenter Stimulator der Plättchenaggregation, C5a stimuliert die Aggregation der Neutrophilen und ihre Anheftung an endotheliale Zellen. Diese Anheftung wird nicht nur durch Komplementaktivierung, sondern auch durch andere Mediatoren wie z.B. PAF und Leukotrien B<sub>4</sub> getriggert und ist ein wichtiger erster Schritt bei der Entstehung von Gewebeschäden, da dadurch die lokale Freisetzung schädigender Produkte ermöglicht wird. An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass es bei Eingriffen, bei denen auf den Einsatz eines CPB verzichtet wird, nicht zu einem Anstieg der Level von C3a und des terminalen Komplementkomplexes kommt, die Komplementaktivierung demnach geringer ist oder ganz unterbleibt.

Man fasst weiter den beschriebenen Einfluss der Arachidonsäuremetabolite Thromboxan A<sub>2</sub> verschiedener Prostaglandine und Leukotriene zusammen. Thromboxan A<sub>2</sub> wirkt stark vasokonstriktorisch und fördert außerdem die Plättchenaggregation. Im Tierversuch korreliert ein Anstieg des Thromboxan A<sub>2</sub> mit einer verschlechterten Myokardfunktion und einer pulmonalen Hypertension, auch wenn in der Klinik die Effekte des Stoffes nach Ende des CPB rasch abnehmen. Den Effekten entgegen wirkt die unter CPB ebenfalls gesteigerte Bildung von Prostaglandin E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub>, sowie die Bildung von Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>). Leukotriene erhöhen die Permeabilität der Gefäße. Ihre Bildung ist jedoch nicht für einen Eingriff unter CPB spezifisch.

Ferner kommt es unter HLM zu einer Leukozytenaktivierung mit Expression von Adhäsionsmolekülen. Die Leukozytenaktivierung führt zur Schädigung des Gefäßendothels und zum vermehrten Austritt von Flüssigkeit ins Interstitium (capillary leak syndrome)<sup>16</sup>. Es kommt zu einer Freisetzung größerer Mengen an freien Sauerstoffradikalen wie z.B. Superoxidanionen. Diese Radikale wirken an der Lipidmembran und erhöhen dort die Permeabilität dieser Membranen. Außerdem wird vermutet, dass sie die kardiale und pulmonale Funktion verschlechtern. Nach der Aktivierung kommt es zudem zu einer Zunahme des Durchmessers der Leukozyten um ca. 20-30% und zu einer Zunahme der Rigidität<sup>97</sup>. Die möglichen Folgen sind eine Leukozytenaggregation und Retention in den Kapillaren mit dadurch verursachter Beeinträchtigung der nutritiven Blutversorgung.



## 4.1.2 Pentoxifyllin

Pentoxifyllin (Trental<sup>®</sup>) werden vielfältige Indikationen zugesprochen. Wie bereits in Kapitel 2.3 erläutert, wird Pentoxifyllin unter anderem bei zerebrovaskulären Erkrankungen und peripheren Durchblutungsstörungen eingesetzt. In den letzten Jahrzehnten kam es außerdem in der HNO-Heilkunde bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Tinnitus und akutem Hörverlust<sup>69</sup> zum Einsatz.

Zunehmende Bedeutung gewannen Untersuchungen über die Wirkungen von Pentoxifyllin bezogen auf seine Wirkung bei inflammatorischen Reaktionen. Dabei scheint vor allem die inhibitorische Wirkung von PTX auf den Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) von entscheidender Bedeutung. In mehreren Studien wurden darüber hinaus aber auch Effekte auf andere inflammatorisch wirksame Mediatoren beschrieben (TNF- $\beta$ , IL-1, IL-6, IL-8 und IL-10), die je nach Umgebungsbedingungen und Aktivierungsmethode unterschiedlich zu sein scheinen<sup>30</sup>. Bienvenu und seine Mitarbeiter<sup>12</sup> konnten ein Jahr vor D'Hellencourt nicht alle beschriebenen Effekte nachweisen. In ihrer Studie kam es nach Stimulation eines Vollblutansatzes mit LPS (Lipopolysaccharid) und Phytohemagglutinin (PHA) zu einer ausgeprägten Hemmung von TNF- $\alpha$  (50% des Ausgangswertes), IL-1 (ca. 80% des Ausgangswertes) und IL-10 (65% des Ausgangswertes). IL-6 dagegen blieb unbeeinflusst. Dennoch wird PTX als potenter und aussichtsreicher immunmodulatorischer Wirkstoff eingestuft. Bezogen auf IL-6 zeigten Staudinger und seine Arbeitsgruppe<sup>77</sup> bei ihren Untersuchungen zur Wirkung von PTX bei septischem Schock, dass die Konzentration in der Therapiegruppe sogar signifikant anstieg, während TNF- $\alpha$  gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedriger war und, bezogen auf die Zeit, signifikant abfiel. Sie geben zu bedenken, dass die alleinige Hemmung von TNF- $\alpha$  die inflammatorische Überreaktion im septischen Schock nicht stoppen kann. Auch Graninger und Wenisch<sup>39</sup> kommen bei ihrer Untersuchung zum Einfluss von PTX bei SIRS zu dem Schluss, dass PTX alleine nicht die „magic bullet“ in der Therapie von SIRS und Sepsis darstellen kann. Einen ähnlichen Schluss ziehen Boldt et al. in ihren Untersuchungen aus dem Jahre 2001. Boldt konzentrierte sich in seinen Studien auf den Einfluss von Pentoxifyllin bei Bypass-Operationen von älteren Patienten (Alter > 80 Jahre). Dabei untersuchte er einerseits die Auswirkungen auf die bereits beschriebene inflammatorische Reaktion nach CPB<sup>13</sup>, andererseits die Auswirkungen auf die postoperative Organfunktion nach Vorbehandlung mit Pentoxifyllin<sup>14</sup>. In der erstgenannten Studie kamen Boldt und seine Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Pentoxifyllin zu Beginn, während und nach der OP (initialer Bolus 300 mg, anschließend kontinuierliche Gabe mit 1,5 mgkg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> für 2 Tage) dazu führt,

dass bei den Patienten der PTX-Gruppe ebenfalls ein Anstieg von IL-6, IL-8 und IL-10 zu beobachten war, dieser jedoch in der Placebo-Gruppe signifikant höher ausfiel. Gleichzeitig benötigten die PTX-Patienten weniger Katecholamine, konnten früher extubiert werden und zeigten einen signifikant höheren Anstieg des Cardiac Index während des Aufenthaltes auf der ICU. Diese Ergebnisse decken sich mit den bei uns beobachteten Daten in einem durchschnittlich weit jüngeren Patientenkollektiv. Bei der Untersuchung von Patienten die eine Vorbehandlung mit PTX erhielten (Bolus von 300 mg, anschließend kontinuierliche Gabe von  $1,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  bis zum 2. postoperativen Tag) zeigte sich anhand verschiedene Messgrößen (Adhäsionsmoleküle, Leber-Funktionstests, Serum Creatinin,  $\alpha$ -1-Mikroglobulin u.a.) eine signifikant bessere Organfunktion und eine abgemilderte endotheliale Schädigung bei PTX-behandelten Patienten. Jedoch konnte kein signifikant verbessertes Outcome der Patienten festgestellt werden. Wie bereits Graninger und Wenisch<sup>39</sup> kommt Boldt so zu dem Schluss, das Pentoxifyllin allein nicht die beschriebene „magig bullet“ darstellt um alle Probleme der postoperativen Organdysfunktion zu lösen. Seiner Meinung nach ist die Gabe von Pentoxifyllin jedoch ein lohnender Ansatz zur Vermeidung oder Abschwächung von postoperativen Organfunktionsstörungen.

Weitere Studien befassen sich mit der additiven Wirkung von PTX im Zusammenspiel mit anderen Mediatoren oder Medikamenten. Im Tierversuch wurde festgestellt, dass durch PTX der anti-inflammatorische Effekt selektiver COX-2-Hemmer (Celecoxib<sup>®</sup>) und Dexamethason verstärkt wird<sup>1</sup>. Mandell<sup>63</sup> untersuchte 1995 den Effekt von PTX auf Phagozyten und konnte zeigen, dass PTX nicht nur die Bildung pro-inflammatorischer Mediatoren wie TNF- $\alpha$  hemmt, sondern auch einigen der Effekte, die diese Mediatoren auf Phagozyten ausüben, entgegenwirkt. Dabei ergänzt PTX die Aktivität des natürlichen anti-inflammatorisch wirksamen Mediators Adenosin.

Aufbauend auf diese immunologischen Untersuchungen gibt es in den letzten 15 Jahren mehrere Arbeiten, die sich mit der Wirkung von PTX bei herzchirurgischen Eingriffen und kardiologischen Erkrankungen befassen. Bereits 1989 beschäftigte sich die Gruppe von Hershenson<sup>42</sup> mit der Wirkung von PTX auf den Sauerstofftransport bei induzierter Hypothermie. Im Vorfeld dieser Untersuchung hatten Cain und Bradley<sup>20</sup> sowie die Arbeitsgruppe von Schumacker<sup>75</sup> eine verminderte Sauerstoffextraktion während induzierter Hypothermie nachgewiesen. Hershenson untersuchte nun im Tiermodell (Hunde), ob PTX die Sauerstoffausnutzung verbessern kann. Zunächst einmal bestätigte die Kontrollgruppe die vorliegenden Arbeiten:  $\text{DO}_2$ ,  $\text{VO}_2$  und auch das cardiac output fielen unter Hypothermie deutlich ab, während der vaskuläre Widerstand und die

Blutviskosität zunehmen. Die Gabe von Pentoxifyllin während der Hypothermie verbesserte das cardiac output und das  $VO_2$ , außerdem erreichten der periphere Widerstand und die Blutviskosität ähnliche Levels wie unter normothermen Bedingungen. Ebenfalls mit der Wirkung von PTX auf die Oxygenierung beschäftigte sich die Gruppen um Bacher<sup>6</sup> und Thiel<sup>80</sup>. Bacher konnte einen Anstieg von  $VO_2$  und  $DO_2$  unter PTX-Einfluss bei Sepsispatienten nachweisen. Der Sauerstoffextraktionsquotient blieb dabei gleich. Thiel zeigte, dass PTX bei Sepsispatienten die Gewebepfusion und die Mikrozirkulation positiv beeinflussen kann.

1993 beschäftigte sich die Gruppe von Butler<sup>18</sup> erstmals mit der Wirkung von PTX auf die systemisch-inflammatorische Reaktion bei kardiopulmonalen Bypasseingriffen. Zwanzig Patienten wurden dabei in zwei Gruppen geteilt, wobei die Verumgruppe  $1\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$  PTX für den Zeitraum der Operation erhielt. In beiden Gruppen wurden während und nach der Operation IL-1, IL-6 und der Elastase-Alpha-1-Antiprotease-Komplex gemessen. Dabei fand sich in keiner Gruppe eine signifikante Antwort des IL-1, die Konzentrationen von IL-6 und des Elastase-Komplexes stiegen in beiden Gruppen an, ohne das PTX, in dieser Dosierung, einen positiven Effekt vorweisen konnte.

1996 untersuchten Tsang et al<sup>82</sup>, ob eine Gabe von  $3 \times 400\text{ mg}$  PTX täglich in der Woche vor der Operation eine Verminderung der endothelialen Schädigung und Permeabilität bewirken kann. Es zeigte sich, dass PTX keine Senkung von IL-6, Komplementfaktor C3a und Leukotrien B4 bewirken konnte. Es kam allerdings zu einer Reduzierung des Faktors VIII und der Ausscheidung von Albumin im Urin, sowohl präoperativ, als auch bei den peak levels nach der Operation. Tsang schlussfolgerte, dass PTX eventuell in der Lage sei, die postoperative Schädigung des Endothels zu vermindern und so das Outcome der Patienten zu verbessern. Ebenfalls mit der Wirkung von PTX auf die Nierenfunktion während Bypass-Operationen beschäftigten sich 1997 Kleinschmidt und Mitarbeiter<sup>52</sup>. Sie untersuchten die Veränderungen der GFR und verschiedener tubulärer Funktionsmarker in drei Gruppen (Placebo, PTX und GABA) und stellten fest, dass PTX, in der verwendeten Dosierung von  $1\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$  über den Zeitraum von vor der Operation bis 24 h nach Operation, keine therapeutisch relevante Verbesserung bewirken konnte.

Hoffmann et al<sup>43</sup> führten 1998 eine Studie an insgesamt 37 Patienten durch, bei der sie den Effekt von PTX bezogen auf das Auftreten von multiplem Organversagen nach größeren kardiochirurgischen Eingriffen untersuchten. Die zu untersuchenden Parameter waren die Beatmungsdauer, die Liegedauer auf der Intensivstation, das Auftreten eines Nierenversagens und die Mortalität in beiden Gruppen. Bezogen auf letztere konnte kein

Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden, es stellte sich jedoch heraus, dass die mit PTX behandelten Patienten sowohl eine kürzere Beatmungszeit als auch einen kürzeren Aufenthalt auf der ICU aufwiesen. Außerdem war die Dauer der Hämofiltration in der Placebogruppe signifikant länger. Hoffmanns Schlussfolgerung ist, dass PTX eventuell das Risiko für das Auftreten von Multiorganversagen und SIRS nach herzchirurgischen Eingriffen senkt, zur Validierung allerdings weitere Studien nötig sind. Mit der Frage, ob eine Blutkardioplegie mit PTX eine Verbesserung der myokardialen Funktion während und nach einer Bypass-Operation bewirkt, beschäftigte sich die Arbeitsgruppe von Ulus<sup>83</sup> im Jahre 2000. Sie untersuchten im Tiermodell (Hund) verschiedene hämodynamische und metabolische Parameter an insgesamt 12 Tieren. Die Pentoxifyllin-Gruppe erhielt 15 mg PTX / 100 ml Blutkardioplegie. Es zeigte sich, dass bei allen Tieren der Cardiac Index nach der Operation fiel, jedoch signifikant stärker in der Placebogruppe. Außerdem war der pulmonalkapillare Wedge-Druck in der PTX-Gruppe niedriger. Dies wurde als ein Index des besseren ventrikulären Füllungsdrucks interpretiert. Auch der Anstieg des CK-MB war in der Placebogruppe deutlich höher. Die Autoren schlussfolgern, dass der Einsatz von PTX das Risiko eines Reperfusionsschadens senken könne, wenn es der Kardioplegielösung zugesetzt wird.

### **4.1.3 Mikrodialyse**

Die Entwicklung der Mikrodialyse begann in der Neurophysiologie. Die Blut-Hirn-Schranke machte es dort notwendig, ein Verfahren zu entwickeln, mit dessen Hilfe einerseits Substanzkonzentrationen gemessen und andererseits Pharmaka appliziert werden konnten. In diesem Kontext war der erste Schritt die von Gaddum 1961 entwickelte „push-pull cannula“, die in vivo Messungen im Gehirn ermöglichte<sup>36</sup>. Das Prinzip bestand in einer Kanüle, über die zunächst Flüssigkeit ins Gewebe appliziert wurde, um diese nach kurzer Zeit wieder zu extrahieren und dann die Substanzen in der extrahierten Lösung zu messen. 1972 entwickelten Delgado und seine Mitarbeiter eine so genannte Dialytrode<sup>28</sup>. Diese hatte den großen Vorteil einer Trennung von Untersuchungs- und Gewebeflüssigkeit. Konstruiert war diese aus zwei aneinander gelegten Stahlkanülen, die in einem gemeinsamen Sack aus semipermeablem Material mündeten. Nach Implantation durch die Schädeldecke hatte man so von außen Zugang zu einem Reservoir, welches über die Membran im Austausch mit der Interzellulärflüssigkeit stand. Über die Injektion und Extraktion der Flüssigkeit im Reservoir konnten die Bedingungen für den Austausch reguliert werden.

Der nächste Schritt auf dem Weg zu dem heutigen Verfahren der Mikrodialyse wurde 1974 von Ungerstedt und Pycock beschriftet<sup>88</sup>. Sie entwickelten eine Hohlfaser deren Mittelteil aus einem semipermeablen Material bestand. Dieser Mikrodialysekatheter wurde Ratten durch Löcher in den Schädelknochen von einer Schädelseite zur anderen in das Gehirn implantiert. Das Perfusat wurde mit konstanter Geschwindigkeit durch den Katheter geleitet und die Messung von Stoffen im Perfusat erlaubte Rückschlüsse auf die Funktion und den Stoffwechsel des Gehirns. Es bestanden jedoch noch erhebliche Probleme durch die geringe Menge des gewonnenen Materials und unzureichend sensitive Messmethoden. Diese verhinderten über Jahre eine Weiterentwicklung der Methode. Erst weitere Modifikationen des Katheters und die Kombination mit geeigneten chemischen Analysemethoden, wie der HPLC (High Performance Liquid Chromatography), ermöglichten eine weitergehende Nutzung<sup>10</sup>. Auf dem Weg dahin entwickelte Ungerstedt sowohl den von ihm entwickelten Mikrodialysekatheter als auch die von Delgado beschriebene Dialytrode weiter. Diese Methoden wurden in der Form vereint, dass die beiden Kanülen ineinander statt nebeneinander verliefen und der Dialyse-Sack durch ein starres Schlauchstück ersetzt wurde. So entstand aus den beiden Ansätzen die Mikrodialysesonde<sup>87,98</sup>.

Wie bereits in Kapitel 1.4 erläutert, wurde die Mikrodialyse seitdem in verschiedenen Geweben dazu benutzt, die Konzentration verschiedener Stoffe im Extrazellularraum zu untersuchen. Als Beispiele seien hier einerseits die Untersuchungen von Lönnroth im Fettgewebe<sup>59</sup> und Deguchi im Skelettmuskel<sup>27</sup> genannt, andererseits aber auch die neueren Untersuchungen zum Herzmuskel von Kennergren<sup>49</sup> und Bahlmann<sup>7</sup>.

## 4.2 Ergebnisse unserer Studie

Nach der Übersicht über einen Teil der bisherigen Forschung widmen wir uns im Folgenden nun den Erkenntnissen unserer Untersuchung. Zunächst werden im anschließenden Kapitel die Messungen der hämodynamischen und respiratorischen Parameter interpretiert, anschließend dann die Ergebnisse der Mikrodialyse. Abschließend (Kap. 4.3) erfolgt die Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in den Gesamtkontext.

### 4.2.1 Hämodynamik und respiratorische Parameter

Im Rahmen der Studie wurde eine Reihe von hämodynamischen Parametern erfasst. Die Ergebnisse sind in Kapitel 3 nachzuvollziehen. Auffallend ist dabei, dass sich, mit wenigen Ausnahmen, keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den PTX-Patienten und der Placebo-Gruppe ergaben. Der Großteil der erfassten Daten weist einen parallelen Verlauf beider Gruppen auf.

Im Falle des zentralen Venendrucks zeigte sich bereits zu Beginn der Datenerfassung ein signifikanter Unterschied, bei dem die Werte in der PTX-Gruppe über denen der Placebo-Gruppe lagen. Bei einem normal-verteilten Patientenkollektiv und gleicher intraoperativer Volumensubstitution der Patienten (siehe Kapitel 6, Tabelle 6, Seite 65) ist diese Situation unsererseits als zufällig aufgetretenes Muster interpretiert worden.

Der arterielle Mitteldruck (MAD) zeigt im Verlauf ein Absinken der Werte. Dabei gibt es im intraoperativen Verlauf keine Gruppenunterschiede. Während des Aufenthalts auf der Intensivstation zeigt die PTX-Gruppe jedoch einen signifikant höheren Mittelwert, ohne dabei einen Mehrbedarf an Katecholaminen aufzuweisen (siehe Kapitel 6, Tabelle 7, Seite 65).

In beiden Gruppen konnten wir ein ausreichendes Sauerstoffangebot bzw. eine ausreichende Sauerstoffverwertung nachweisen. Die hämodynamischen Parameter geben keinen Hinweis auf eine vorhandene Dysoxie. Der über die Zeit gemessene Abfall der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung erklärt sich aus einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch (Kap. 3.4.4) bei nur gering steigendem Sauerstoffangebot (Kap. 3.4.3) in der Peripherie in der Phase nach Revaskularisation der Koronararterien. Der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs lässt sich einerseits auf eine gesteigerte Reperfusion der Gewebe im Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine zurückführen, wie in der Arbeit von Li<sup>57</sup> dargestellt. Auf der anderen Seite konnten Waxman et al.<sup>94</sup> zeigen, dass sich unter Pentoxifyllin die Sauerstoffausschöpfung des Gewebes verbessert. Sie zeigten im

Tierversuch mit Ratten, dass Pentoxifyllin, bei Reanimation im hämorrhagischen Schock, durch die Verbesserung der Mikrozirkulation zu einer verbesserten Gewebeoxygenierung und zu einer erhöhten Sauerstoffausschöpfung führt, und dass dieser Effekt nicht durch ein erhöhtes kardiales Output verursacht ist. Hershenson et al. konnten bei ihren Untersuchungen an Hunden nachweisen, dass bei Hypothermie die Sauerstoffausschöpfung unter Pentoxifyllin höher ist, als in der Kontrollgruppe (siehe Kap. 4.1.2).

Die verbesserte Sauerstoffausschöpfung, und somit die verbesserte Oxygenierung der Gewebe, könnte, gemeinsam mit der antientzündlichen Wirkung, zu einem verbesserten Outcome der Patienten führen<sup>13,14</sup>. In der von uns durchgeführten Studie konnten wir keine statistisch signifikanten Belege dafür finden. Aufgrund eines chirurgischen Problems in einem der von uns erfassten Fälle, bei dem sich die Präparation der Koronargefäße und der Anschluss der Venenbypässe aufgrund starker arteriosklerotischer Veränderungen und übermäßiger Adipositas besonders schwierig und langwierig gestaltete, kam es bei uns sogar dazu, dass die OP-Dauer und die HLM-Zeit in der PTX-Gruppe im Mittel länger waren als in der Placebo-Gruppe. Auch die Liegedauer auf der Intensivstation war in der PTX-Gruppe länger. Dies erklärt sich jedoch durch einen eingeschlossenen Fall, bei dem es im Anschluss an die Operation, wenngleich auch erst nach Beendigung der von uns erfassten Messungen, zu einem Durchgangssyndrom und einem akuten, nichtdialysepflichtigen Nierenversagen kam. Ohne diese Komplikation, die keinen Einfluss auf von uns gemessene Daten hatte, verkürzt sich die Liegedauer der PTX-Gruppe so stark, dass es im Mittel zu einer kürzeren Liegedauer auf der ICU kommt (PTX:  $21,08 \pm 2,28$  h; Placebo:  $23,97 \pm 11,88$  h). Die postoperative Liegedauer auf der Normalstation zeigt eine kürzere Liegedauer der PTX-behandelten Patienten an (siehe Kapitel 6, Tabelle 5, Seite 64). Insgesamt sind die Daten jedoch zu uneinheitlich, um von einem verbesserten Outcome durch die Behandlung mit Pentoxifyllin zu sprechen.

Die Auswertung der arteriellen Blutgasanalysen ergab signifikante Gruppenunterschiede bei der Analyse des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks. Dieser lag nach Gabe der Testsubstanz und in der Phase der extrakorporalen Zirkulation in der PTX-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. Gemeinsam mit den Ergebnissen der Mikro dialyse (siehe Kapitel 4.2.2) kommen wir zu dem Schluss, dass dies in der Sauerstoffutilisation begründet ist. In der Placebogruppe ist diese Utilisation schlechter als in der PTX-Gruppe. In der Folge werden Glukose und das gebildete Pyruvat

nicht weiter verarbeitet, so dass einerseits die Konzentration dieser beiden Stoffe im subkutanen Kompartiment ansteigt, andererseits aber weniger Kohlendioxid anfällt.

Bei der Betrachtung des mukosalen Kohlendioxidpartialdrucks fällt auf, dass es während der Phase der extrakorporalen Zirkulation zu einem leichten Absinken der Werte kommt, bevor diese dann im Anschluss an die HLM intraoperativ auf Werte oberhalb der Ausgangswerte ansteigen. Die Messung des Kohlendioxidpartialdrucks im Lumen des Magens erlaubt eine nicht-invasive Abschätzung der Mukosadurchblutung im Splanchnikusgebiet/Magen-Darm-Trakt<sup>25,53</sup>. Das  $\text{prCO}_2$  repräsentiert dabei die Balance zwischen  $\text{CO}_2$  Produktion und dem venösen Abtransport mit nachfolgender alveolärer Clearance. Weiss et al. konnten in ihren Studien nachweisen, dass während einer Hypothermie der Kohlendioxidpartialdruck absinkt, da es zu einer erhöhten Löslichkeit für  $\text{CO}_2$  im Blut kommt<sup>96</sup>. Der Anstieg des mukosalen  $\text{prCO}_2$  nach HLM ist also auch auf Veränderungen des Kohlendioxidtransportes im Blut zurückzuführen. Die Folge der erhöhten Löslichkeit von  $\text{CO}_2$  im Blut ist ein Anstieg des pH-Wertes. Dieses ist in unserem Experiment jedoch nicht nachzuweisen. So ist davon auszugehen, dass die beschriebenen Veränderungen nicht allein durch die von Weiss gemachten Beobachtungen zu erklären sind, sondern dass es zudem noch zu einer, unter anderem von Andrási et al. bei Hunden beschriebenen Minderperfusion im Splanchnikusgebiet kommt<sup>2</sup>. Im Gegensatz dazu konnten Gardeback et al. keine Veränderung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet nachweisen<sup>37</sup>. Die bei uns durchgeführte Studie ist nicht geeignet, diese beiden Positionen weiter zu diskutieren.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass bei einem normal-verteilten Patientenkollektiv und dem Ausbleiben schwerwiegender Komplikationen oder Schocksituationen in beiden Gruppen sich im Bereich der Hämodynamik keine wesentlichen Unterschiede auf globaler Ebene ausmachen lassen.



## 4.2.2 Mikrodialyse

Mit der Methode der Mikrodialyse ist man in der Lage, Stoffwechselfvorgänge in verschiedenen Kompartimenten und Geweben semikontinuierlich zu erfassen. Dies bedeutet, dass es eventuell möglich ist, eine Minderversorgung der Peripherie zu erkennen, bevor die bisher erfassten systemischen Parameter eine Veränderung anzeigen würden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Mikrodialyse jedoch Studien vorbehalten und befindet sich nicht im täglichen klinischen Gebrauch. Ob sie ein sinnvolles Teil im Puzzle sein kann ist eine der Fragen dieser Arbeit.

Die von uns erfassten Daten liefern im Wesentlichen die folgenden Ergebnisse:

- 1.) Während der Phase der extrakorporalen Zirkulation steigen in beiden Gruppen die Werte für Pyruvat und Laktat im subkutanen Gewebe an.
- 2.) Während des Beobachtungszeitraums auf der Intensivstation fallen die Pyruvatwerte (subkutan) in der PTX-Gruppe deutlicher wieder ab und liegen signifikant niedriger als die Werte in der Placebo-Gruppe.
- 3.) Die Pyruvatwerte im Serum steigen im Verlauf der Messungen in der PTX-Gruppe deutlich an und liegen zwischenzeitlich signifikant höher als in der Placebogruppe. Während des Aufenthalts auf der Intensivstation fallen die Werte in dieser Gruppe jedoch deutlich wieder ab, während sie in der Placebo-Gruppe weiter ansteigen.
- 4.) Der Laktatwert im Serum steigt in beiden Gruppen an. Intraoperativ ist der Anstieg in der PTX-Gruppe stärker als in der Placebo-Gruppe.

Der bei uns gemessene Anstieg an Laktat und Pyruvat im subkutanen Kompartiment lässt sich durch biochemische Zusammenhänge weitgehend erklären. Eine zentrale Rolle im biochemischen Zusammenspiel von Laktat und Pyruvat spielt dabei die Pyruvatdehydrogenase (PDH). Ihre Hemmung durch verschiedene Faktoren ist eine mögliche Ursache für den Anstieg von Pyruvat im Gewebe<sup>99</sup>. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat mit Hilfe der PDH zu Acetyl-CoA umgesetzt. Eine von der mitochondrialen Stoffwechselsituation unabhängige Ursache für den Anstieg des Laktat-Pyruvat-Quotienten ist ein erhöhter zytosolischer NADH/NAD<sup>+</sup>-Quotient, da die Laktatdehydrogenase Pyruvat zu Laktat unter Oxidation von NADH zu NAD<sup>+</sup> reduziert. Dies ist zum Beispiel im physiologisch kontrahierenden Muskel der Fall. Ein erhöhter mitochondrialer NADH-Gehalt bedingt eine allosterische Hemmung der mitochondrialen Pyruvatdehydrogenase. Es kommt zu einem Anstieg von Pyruvat im Mitochondrium und die Verstoffwechslung des aus dem Zytosol übertretenden Pyruvats bleibt aus. Dadurch kommt es in der Folge zu einem Anstieg des zytosolischen Pyruvats und zu einem Anstieg

des Laktats, da das anfallende Pyruvat von der Laktatdehydrogenase in Laktat umgesetzt wird. Die Abhängigkeit des Laktat-Pyruvat-Gleichgewichts von der Konzentration des NADH und  $\text{NAD}^+$  führt letztlich zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten von Laktat, so dass nicht nur die jeweiligen Werte von Laktat und Pyruvat ansteigen, sondern auch der Laktat-Pyruvat-Quotient.

Durch eine verbesserte Sauerstoffutilisation unter PTX-Gabe kann in dieser Gruppe das anfallende Pyruvat, sowie auch die vorhandene Glukose, im Gewebe weiterhin verstoffwechselt werden, während es in der Placebo-Gruppe zu einem deutlicheren Anstieg kommt. Dort kommt es durch Hemmung der PDH zu dem beschriebenen Rückstau von Pyruvat ins Zytoplasma und das umgebende subkutane Kompartiment. Gleichzeitig erklärt der Rückgang der Stoffwechsellage während einer Sauerstoffminderversorgung den Abfall des gemessenen Kohlendioxidanteils, da die Produktion von Kohlendioxid im Gewebe im Wesentlichen auf oxidative Vorgänge zurückzuführen ist.

Eine weitere Möglichkeit die Pyruvatdehydrogenase zu hemmen besteht in der Bildung von Sauerstoffradikalen. Dass die Bildung dieser Radikale während extrakorporaler Zirkulation ansteigt konnte mehrfach gezeigt werden, unter anderem von den Arbeitsgruppen um Schoder<sup>74</sup> und Bunger<sup>17</sup>. Ein Grund für den zu vermutenden geringeren Anstieg der freien Radikale in der Pentoxifyllingruppe besteht in der antiinflammatorischen Wirkung des PTX. Wie in vorangegangenen Kapiteln (Kapitel 1.6 und 4.1.2) beschrieben, wirkt Pentoxifyllin hemmend auf die Bildung verschiedener proinflammatorischer Zytokine sowie  $\text{TNF-}\alpha$ . Gleichzeitig wurde bereits erläutert, dass der Kontakt mit einer Fremdoberfläche, in diesem Falle der Herz-Lungen-Maschine, eine inflammatorische Reaktion bewirkt. Im Verlauf einer inflammatorischen Reaktion kommt es zu einer vermehrten Bildung freier Sauerstoffradikale, die von einigen Arbeitsgruppen sogar in ihrer Relevanz noch vor die inflammatorische Antwort nach einem kardiopulmonalen Bypass einsortiert wird<sup>84</sup>. Entsprechend seiner Eigenschaften scheint Pentoxifyllin demnach in der Lage, auf verschiedenen Wegen die Bildung freier Radikale zu beeinflussen und so zu einer verbesserten Stoffwechsellage des Patienten beizutragen.

Die verbesserte Sauerstoffutilisation einerseits und der verbesserte Abtransport andererseits sind weitere Faktoren, warum es vermutlich zu einem geringeren Anstieg der freien Radikale im Gewebe kommt und so auch zu einer schwächeren Hemmung der Pyruvatdehydrogenase durch diese Radikale.

Neben den bisher beschriebenen Möglichkeiten der Einflussnahme des Pentoxifyllins auf freie Radikale wird auch dem Pyruvat selber eine antiinflammatorische Aktivität

nachgesagt. Sappington<sup>71,72</sup> und Fink<sup>32</sup> konnten in ihren Studien zeigen, dass Ethyl-Pyruvat, effektiver noch als endogenes Pyruvat, proinflammatorische Faktoren wie NF-κB inhibiert und es zu einer Down-Regulation proinflammatorischer Gene kommt. Die positiven Effekte des Pyruvats werden dabei der Tatsache zugeschrieben, dass Pyruvat als Radikalfänger für Wasserstoffperoxidionen (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) und Hydroxyl-Radikale (OH) dienen kann. Pyruvat ist jedoch aufgrund seiner Instabilität in einer Lösung als therapeutisches Agens ungeeignet, während Ethyl-Pyruvat eine bessere Stabilität aufweist. In welcher Form das anfallende Pyruvat während der extrakorporalen Zirkulation und der anschließenden Reperfusionphase einen solchen zellprotektiven Einfluss ausüben kann, ist bisher nicht untersucht. Eine Interpretation unserer Ergebnisse in dieser Hinsicht ist darum nicht möglich.

In einigen bisher veröffentlichten Studien wurde untersucht, welchen Effekt die Gabe von Dichloracetat (DCA) auf septische Patienten hat<sup>38</sup>. Von DCA weiß man, dass es in der Lage ist, einen Anstieg der Oxidation von Pyruvat zu bewirken, solange ausreichend Sauerstoff zur Verfügung steht. Gore zeigte, dass es nach der Gabe von DCA zu einem Abfall der Glukose- und Pyruvatkonzentration im Gewebe kommt und dieser mit einem Rückgang der Plasmalaktatkonzentration einhergeht, was wiederum für eine verbesserte Sauerstoffverfügbarkeit im Gewebe spricht. Gore et al. schlussfolgerten, dass der Anstieg von Laktat während einer Sepsis nicht auf eine verminderte Gewebepfusion zurückzuführen ist, sondern die Konsequenz eines deutlichen Anstiegs der Pyruvatkonzentration ist. In unserer Studie konnten wir keinen so deutlichen Anstieg der Pyruvatkonzentration messen, es kam jedoch in der PTX-Gruppe zu einem deutlichen Anstieg der Pyruvatkonzentration im Serum. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liegt ebenfalls in der verbesserten Gewebepfusion unter Pentoxifyllin und dem damit verbundenen verbesserten Abtransport von Stoffwechselprodukten aus der Peripherie. Analog zum Pyruvat erhöhen sich in der PTX-Gruppe ebenfalls die Laktatserumspiegel deutlicher als dies in der Placebogruppe der Fall ist.

Die verbesserte Perfusion der Gewebe unter dem Einfluss von Pentoxifyllin ist verbunden mit einer besseren, weitgehend normalen Stoffwechsellage für das entsprechende Gewebe. Dies erklärt, warum es in der PTX-Gruppe im Anschluss an die Gabe der Testsubstanz, vor allem während der Phase der extrakorporalen Zirkulation, zu einem Abfall der Glukosekonzentration im subkutanen Gewebe kommt. Der weiterhin ablaufende oxidative Stoffwechsel verbraucht auch weiter Glukose, während es im schlechter perfundierten Gewebe (Placebo-Gruppe) zu einem Rückgang der Stoffwechselleistung kommt und so zu

einem Rückgang der Glykolyse mit konsekutivem Anstieg der Glukosekonzentration im Gewebe.

## **5. Zusammenfassung und Konsequenzen**

Die offene Koronarrevaskularisation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist einer der häufigsten Eingriffe in der Herzchirurgie. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist die Zahl der Operationen steigend, obwohl alternative Verfahren wie z.B. Off-Pump-Operationen oder operative Interventionen der Kardiologen mittels Herzkatheter zunehmend an Bedeutung gewinnen. Wie jeder operative Eingriff ist jedoch auch dieser mit Risiken behaftet. Neben den allgemein-chirurgischen Risiken kommt es dabei zu weiteren Symptomen, die vor allem im Einsatz der Herz-Lungen-Maschine begründet sind. Der Kontakt zu einer körperfremden Oberfläche, die Veränderung des Blutflusses in eine nicht-pulsatile, kontinuierliche Perfusion, sowie die Durchführung der Operation in Hypothermie führen zu einer systemischen, inflammatorischen Reaktion des Körpers.

Neben dem komplexen chirurgischen Ablauf ist auch die Überwachung der Patienten seitens der Anästhesie eine der größten Herausforderungen des Spektrums. Bisher werden dabei jedoch nur globale Parameter wie z.B. Blutdruck und zentralvenöser Druck erfasst, bei einem Teil der Patienten zusätzlich der pulmonalarterielle- und enddiastolische Druck. Diese sind jedoch allenfalls indirekt in der Lage, Informationen über zelluläre Stoffwechselsituationen in peripheren Geweben zu liefern. Zur Erweiterung des Monitorings könnte die Mikrodialyse dienen, die eine semikontinuierliche Erfassung verschiedener Stoffwechselfparameter ermöglicht. Bisher ist die Methode jedoch weitgehend Gegenstand der Forschung. Ob die Mikrodialyse eine sinnvolle Ergänzung des bestehenden Monitorings im Klinikalltag sein kann, ist eine der Fragen unserer Studie gewesen.

Das in der Studie eingesetzte Pentoxifyllin ist ein vielseitig verwendetes Medikament, von dem man neben durchblutungsfördernden auch und vor allem antiinflammatorische Effekte nachweisen konnte. Dabei scheint vor allem die inhibitorische Wirkung auf den Tumornekrosefaktor-Alpha im Vordergrund zu stehen, es werden aber auch Effekte auf andere inflammatorisch wirksame Mediatoren (TNF- $\beta$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) beschrieben. Zudem verbessert der Stoff die Sauerstoffutilisation in peripheren Geweben. Welchen Einfluss Pentoxifyllin auf den subkutanen Gewebestoffwechsel während der Koronarrevaskularisation hat, ist ebenfalls Gegenstand unserer Forschung gewesen.

Insgesamt 46 Patienten nahmen an der Studie teil. Sie fanden sich für eine elektive Bypassoperation an der Universitätsklinik Lübeck ein. Nach Aufklärung und Einwilligung wurden die Patienten mit einer einheitlichen Prämedikation am Vorabend der OP versorgt (siehe Kapitel 2.2). Am Morgen der Operation wurde ihnen der Mikrodialysekatheter in Lokalanästhesie unter der Haut im Bereich des rechten oder linken Oberarms platziert.

Bei der Betrachtung der insgesamt 46 Patienten fällt auf, dass bei einem normal-verteilten Patientenkollektiv und dem Ausbleiben schwerwiegender Komplikationen oder Schocksituationen in beiden Gruppen sich im Bereich der Hämodynamik keine wesentlichen Unterschiede auf globaler Ebene ausmachen lassen. Im Verlauf auf der Intensivstation weist die PTX-Gruppe einen statistisch signifikant höheren arteriellen Mitteldruck auf, der im Wesentlichen für eine verbesserte Pumpleistung des Herzens spricht. Ein erhöhter Bedarf an Katecholaminen ist als mögliche weitere Ursache nicht nachweisbar gewesen (siehe Tab. 7, Kap. 6, Seite 65). Die hämodynamischen Parameter geben keinen Hinweis auf eine vorhandene Dysoxie, für beide Gruppen war ein ausreichendes Sauerstoffangebot bzw. eine ausreichende Sauerstoffverwertung (siehe Kapitel 3.4.3 und 3.4.4) nachweisbar. In der Phase nach der Revaskularisation lässt sich ein Anstieg des Sauerstoffverbrauchs bei nur gering steigendem Sauerstoffangebot nachweisen. Dies beruht einerseits auf einer gesteigerten Gewebepfusion nach Revaskularisation der Koronararterien, andererseits konnten Waxman et al.<sup>94</sup> eine verbesserte Sauerstoffausschöpfung unter Pentioxyfillin nachweisen.

Betrachtet man nun aber die Ergebnisse der Mikrodialyse, so zeigt sich, dass es sehr wohl Unterschiede in der Biochemie des subkutanen Kompartiments während und nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gibt. Gibt die Hämodynamik noch keinen Hinweis auf eine Dysoxie, so findet man hier einen Anstieg von Laktat und Pyruvat im Sinne einer verminderten Stoffwechselleistung bei Gewebdysoxie. Zentrales Enzym dieses biochemischen Systems ist die Pyruvatdehydrogenase, die unter aeroben Bedingungen Pyruvat zu Acetyl-CoA umsetzt. Die Pyruvatdehydrogenase kann auf verschiedenen Wegen gehemmt werden. In Kapitel 4.2.2 wird ausführlich geschildert, welchen Einfluss der NADH/NAD<sup>+</sup>-Quotient auf die PDH hat. Hinzu kommt der hemmende Einfluss gebildeter freier Radikale, die in der Phase der extrakorporalen Zirkulation vermehrt anfallen. Die vermehrte Bildung freier Radikale ist unter anderem auf eine inflammatorische Reaktion zurückzuführen, wie sie im Rahmen einer Bypass-Operation fast ausnahmslos auftritt. Wir konnten zeigen, dass die PTX-behandelten Patienten einen geringeren Anstieg des Pyruvats und Laktats im subkutanen Gewebe aufwiesen. PTX

verbessert die Perfusion des Gewebes und sorgt so für eine Stoffwechselsituation, in der anfallende Stoffe leichter abtransportiert und physiologisch schneller biochemisch umgesetzt werden können. So trägt es dazu bei, die Bildung freier Radikale zu vermindern. Hinzu kommen die bereits zuvor (Kapitel 2.3 und 4.1.2) beschriebenen antiinflammatorischen Eigenschaften des PTX, die ihrerseits einen positiven Einfluss auf die inflammatorische Reaktion bei Fremdoberflächenkontakt mit der Herz-Lungen-Maschine haben. So ist PTX auf mehreren Wegen in der Lage, die Stoffwechselsituation des Patienten während der extrakorporalen Phase einer Bypass-Operation zu verbessern.

Welche Konsequenzen haben diese Beobachtungen für den Einsatz der Mikrodialyse in der Klinik? Wir konnten zeigen, dass es im Verlauf einer Bypass-Operation im subkutanen Gewebe zu Stoffwechseleränderungen kommt, die mit dem bisher üblichen Monitoring nicht erfasst werden können. Die Mikrodialyse ist in der Lage, eine semikontinuierliche Erfassung der wesentlichen Stoffwechselfparameter zu leisten und die erfassten Daten als Trend auf einem Monitor am Patientenbett darzustellen. Wir konnten keinerlei Nebenwirkungen oder Komplikationen ausmachen, die auf den Gebrauch der Mikrodialyse zurückzuführen wären. Dennoch bleibt die momentane Einschränkung, dass aufgrund der einerseits geringen Erfahrung mit einem standardisierten klinischen Gebrauch und andererseits der hohen Materialkosten ein klinischer Einsatz bisher nicht möglich erscheint. Der Einsatz der Mikrodialyse im klinischen Alltag wäre jedoch wünschenswert, denn dieses Verfahren könnte in der Zukunft eine sinnvolle Ergänzung des bestehenden Monitorings darstellen und eine schnellere Reaktion auf eine beginnende Gewebedysoxie ermöglichen.

## 6. Anhang

Tabelle 1: Mechanismen der Aktivierung der körpereigenen Entzündungskaskade

Mechanismen der körpereigenen Entzündungsreaktion	
Komplementaktivierung	C5b9, C3a, C5a
Induktion von Zytokinen und –agonisten	TNF- $\alpha$ , TNF-Rp55, TNF-Rp75 IL-1, IL-2 und IL2-Rezeptor, IL-6, IL-8, IL-10
Splanchnikus-Minderperfusion mit Translokation von Endotoxin	
Induktion von Stickoxid	
Hochregulation von Adhäsionsmolekülen	ICAM-1, P-Selectin, E-Selectin
Komplement-vermittelte Aktivierung neutrophiler Granulozyten	
Degranulierung neutrophiler Granulozyten	Freisetzung von Leukotrien B4, Elastase, Myeloperoxidase, Lactoferrin, reaktive Sauerstoffverbindungen
Aktivierung von Monozyten	
Aktivierung eosinophiler Granulozyten	
Myokardiale Entzündungsreaktion	
Sequestration aktivierter neutrophiler Granulozyten	
Nachweis chemotaktischer Faktoren im Koronarsinusblut	Leukotrien B4, Elastase, Lipidperoxidation
Expression von mRNS für E-Selectin und ICAM-1	

Modifiziert nach Prondzinsky et al. 1997

Tabelle 2: Studiendesign

	Messpunkte Mikrodialyse	BE	BGA	Urin	Messpunkte Hämodynamik
vor Einleitung	1	1	1		1
5 min nach E.					2
15 min nach E.				ablassen	3
30 min nach E.					4
vor TS-Gabe	2	2	2		5
5 min nach TS					6
15 min nach TS					7
30 min nach TS	3	3	3	1	8
HLM (Beginn)	4				9
HLM (15 min)					10
HLM (30 min)	5	4	4		11
HLM (45 min)					12
HLM (60 min)	6				13
HLM (Ende)	7			2	14
5 min nach HLM					15
15 min nach HLM		5	5		16
30 min nach HLM	8				17
45 min nach HLM					18
60 min nach HLM	9	6	6	3	19

ICU	10			ablassen	20
1 std. ICU	11	7	7	4	21
Stündlich Verlauf	im 12-30				
7 std. ICU		8	8	5	22
13 std. ICU		9	9	6	23
19 std. ICU		10	10	7	24

Tabelle 3: Aufschlüsselung von Grunderkrankungen und OP-Verfahren

	Placebogruppe (n = 26)	Pentoxifyllin-Gruppe (n=20)	Gesamt (n=46)
2-Gefäßerkrankung	3	1	4
3-Gefäßerkrankung	23	19	42
Verwendung der IMA	25	20	45
1fach ACVB	6	2	8
2fach ACVB	6	3	9
3fach ACVB	10	14	24
4fach ACVB	4	1	5

Tabelle 4: allgemeine Patientendaten

	Gruppe	Mittelwert	Standardab- weichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	Placebo	62,6923	7,78084	1,52595	45,00	75,00
	PTX	62,7500	5,10804	1,14219	52,00	74,00
Größe (cm)	Placebo	174,3200	7,71211	1,54242	154,00	189,00
	PTX	174,5000	4,55955	1,01955	165,00	186,00
Gewicht (kg)	Placebo	83,8800	15,47126	3,09425	53,00	125,00
	PTX	85,8500	12,33854	2,75898	62,00	107,00
OP- Dauer (min)	Placebo	250,6000	76,27308	15,25462	152,00	570,00
	PTX	249,6500	47,28667	10,57362	115,00	331,00
HLM (min)	Placebo	92,5385	31,02803	6,08510	51,00	225,00
	PTX	104,8000	35,99503	8,04873	21,00	190,00
Aufent- halt ICU (h)	Placebo	23,9692	11,88601	2,33104	15,00	69,35
	PTX	25,6300	20,45067	4,57291	15,00	112,00
Aufent- halt Stat19 (Tage)	Placebo	4,0385	1,14824	,22519	2,00	7,00
	PTX	3,7000	1,97617	,44189	1,00	10,00

Tabelle 5: Rauchverhalten der Patienten

	Placebogruppe	Pentoxifyllin-Gruppe	Gesamt
Raucher	17	11	28
Nichtraucher	2	5	7
Keine Angabe	7	4	11



Tabelle 6: Volumensubstitution der Patienten

	Gruppe	Mittelwert	Standardab- weichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Ringer intra-op (ml)	Placebo	1340,0000	401,04031	80,20806	500,00	2000,00
	PTX	1500,0000	577,35027	132,45324	1000,00	3000,00
Kolloidal intra-op (ml)	Placebo	1430,0000	593,01490	118,60298	500,00	2750,00
	PTX	1319,4444	498,56821	117,51365	500,00	2000,00
Ringer ICU (ml)	Placebo	916,0000	55,37749	11,07550	800,00	950,00
	PTX	907,5000	65,44383	14,63369	750,00	950,00
Kolloidal ICU (ml)	Placebo	2040,0000	970,07302	194,01460	0	3500,00
	PTX	2087,5000	699,03599	156,30920	500,00	3750,00

Tabelle 7: Katecholaminbedarf (gesamt) der Patienten

	Gruppe	Mittelwert	Standardab- weichung	Standard- fehler	Minimum	Maximum
Während OP (exkl. HLM, in mg)	Placebo	0,3025	1,17052	0,23893	0	5,70
	PTX	0,2305	0,38562	0,08847	0	1,20
Während HLM (mg)	Placebo	0,0783	0,09275	0,02186	0	0,38
	PTX	0,1431	0,22099	0,05525	0,1	0,91
Auf ICU (mg)	Placebo	1,7620	2,23128	0,44626	0	7,40
	PTX	0,7350	1,30848	0,29259	0	4,60
Gesamt (mg)	Placebo	2,0277	2,91785	0,57224	0	11,20
	PTX	1,0685	1,61356	0,36080	0	5,41

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Shenawy SM, Arbid MS. The anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline in the rat. *Pharmacol Res* 2003 Apr;331-40.
2. Andrasi TB, Buhmann V, Soos P, Juhasz-Nagy A, Szabo G. Mesenteric complications after hypothermic cardiopulmonary bypass with cardiac arrest: underlying mechanisms. *Artif Organs* 2002;26(11):943-6.
3. Arner P, Kriegholm E, Engfeldt P, Bolinder J. Adrenergic regulation of lipolysis in situ at rest and during exercise. *J Clin Invest* 1990;85(3):893-8.
4. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 2001;16(5):353-60.
5. Asimakopoulos G, Gourlay T. A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery. *Perfusion* 2003;18 Suppl 1:7-12.
6. Bacher A, Mayer N, Klimscha W, Oismuller C, Steltzer H, Hammerle A. Effects of pentoxifylline on hemodynamics and oxygenation in septic and nonseptic patients. *Crit Care Med* 1997;25(5):795-800.
7. Bahlmann L, Misfeld M, Klaus S, et al. Myocardial redox state during coronary artery bypass grafting assessed with microdialysis. *Intensive Care Med* 2004;30(5):889-94.
8. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171(2):221-6.
9. Beermann B, Ings R, Mansby J, Chamberlain J, McDonald A. Kinetics of intravenous and oral pentoxifylline in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37(1):25-8.
10. Benveniste H, Hansen AJ, Ottosen NS. Determination of brain interstitial concentrations by microdialysis. *J Neurochem* 1989;52(6):1741-50.
11. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94(5):874-7.
12. Bienvenu J, Doche C, Gutowski MC, Lenoble M, Lepape A, Perdrix JP. Production of proinflammatory cytokines and cytokines involved in the TH1/TH2 balance is modulated by pentoxifylline. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25 Suppl 2:S80-4.
13. Boldt J, Brosch C, Lehmann A, Haisch G, Lang J, Isgro F. Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5):1524-9.

14. Boldt J, Brosch C, Piper SN, Suttner S, Lehmann A, Werling C. Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 2001;29(5):952-8.
15. Bolinder J, Hagstrom E, Ungerstedt U, Arner P. Microdialysis of subcutaneous adipose tissue in vivo for continuous glucose monitoring in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49(5):465-74.
16. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62(6):1868-75.
17. Bungler R, Swindall B, Brodie D, Zdunek D, Stiegler H, Walter G. Pyruvate attenuation of hypoxia damage in isolated working guinea-pig heart. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18(4):423-38.
18. Butler J, Baigrie RJ, Parker D, et al. Systemic inflammatory responses to cardiopulmonary bypass: a pilot study of the effects of pentoxifylline. *Respir Med* 1993;87(4):285-8.
19. Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Rocker GM. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1992;53(5):833-8.
20. Cain SM, Bradley WE. Critical O<sub>2</sub> transport values at lowered body temperatures in rats. *J Appl Physiol* 1983;55(6):1713-7.
21. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56(5 Suppl):S92-6.
22. Christ O, Gleixner K, Kellner HM, Muller R, Rupp W. [Pharmacokinetic studies following oral administration of 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)xanthine- 14 C (BL 191- 14 C) in rats, dogs and man]. *Arzneimittelforschung* 1972;22(11):1933-7.
23. Chrusch C, Bands C, Bose D, et al. Impaired hepatic extraction and increased splanchnic production contribute to lactic acidosis in canine sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):517-26.
24. Clemmesen O. Splanchnic circulation and metabolism in patients with acute liver failure. *Dan Med Bull* 2002;49(3):177-93.
25. Creteur J, De Backer D, Vincent JL. Monitoring gastric mucosal carbon dioxide pressure using gas tonometry: in vitro and in vivo validation studies. *Anesthesiology* 1997;87(3):504-10.
26. Dapper F, Nepl H, Wozniak G, et al. Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion mode during extracorporeal circulation--a comparative clinical study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40(6):345-51.

27. Deguchi Y, Terasaki T, Kawasaki S, Tsuji A. Muscle microdialysis as a model study to relate the drug concentration in tissue interstitial fluid and dialysate. *J Pharmacobiodyn* 1991;14(8):483-92.
28. Delgado JM, DeFeudis FV, Roth RH, Ryugo DK, Mitruka BM. Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972;198(1):9-21.
29. Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62(1):184-90.
30. D'Hellencourt CL, Diaw L, Cornillet P, Guenounou M. Differential regulation of TNF alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF beta, and IL-10 by pentoxifylline. *Int J Immunopharmacol* 1996;18(12):739-48.
31. Duebener LF, Sakamoto T, Hatsuoka S, et al. Effects of hematocrit on cerebral microcirculation and tissue oxygenation during deep hypothermic bypass. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I260-4.
32. Fink MP. Ethyl pyruvate: a novel anti-inflammatory agent. *Crit Care Med* 2003;31(1 Suppl):S51-6.
33. Finkel MS, Hoffman RA, Shen L, Oddis CV, Simmons RL, Hattler BG. Interleukin-6 (IL-6) as a mediator of stunned myocardium. *Am J Cardiol* 1993;71(13):1231-2.
34. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998;113(5):1290-5.
35. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(4):636-41.
36. Gaddum. push-pull canulae. *J Physiol* 1961;155, 1-2.
37. Gardeback M, Settergren G, Brodin LA, et al. Splanchnic blood flow and oxygen uptake during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(3):308-15.
38. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224(1):97-102.
39. Graninger W, Wenisch C. Pentoxifylline in severe inflammatory response syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25 Suppl 2:S134-8.
40. Haljamae H. The pathophysiology of shock. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1993;98:3-6.

41. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(4):H1502-9.
42. Hershenson MB, Schena JA, Lozano PA, Jacobson MJ, Crone RK. Effect of pentoxifylline on oxygen transport during hypothermia. *J Appl Physiol* 1989;66(1):96-101.
43. Hoffmann H, Markewitz A, Kreuzer E, Reichert K, Jochum M, Faist E. Pentoxifylline decreases the incidence of multiple organ failure in patients after major cardio-thoracic surgery. *Shock* 1998;9(4):235-40.
44. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;354(9177):505-8.
45. Jansson PA, Fowelin J, Smith U, Lonroth P. Characterization by microdialysis of intracellular glucose level in subcutaneous tissue in humans. *Am J Physiol* 1988;255(2 Pt 1):E218-20.
46. Jansson PA, Smith U, Lonroth P. Interstitial glycerol concentration measured by microdialysis in two subcutaneous regions in humans. *Am J Physiol* 1990;258(6 Pt 1):E918-22.
47. Kameneva MV, Undar A, Antaki JF, Watach MJ, Calhoon JH, Borovetz HS. Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass. *Asaio J* 1999;45(4):307-10.
48. Kano T, Hashiguchi A, Sadanaga M, Ashimura K, Sakamoto M, Morioka T. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation by using cardiopulmonary bypass through the femoral vein and artery in dogs. *Resuscitation* 1993;25(3):265-81.
49. Kennergren C, Mantovani V, Lonroth P, Nystrom B, Berglin E, Hamberger A. Monitoring of extracellular aspartate aminotransferase and troponin T by microdialysis during and after cardioplegic heart arrest. *Cardiology* 1999;92(3):162-70.
50. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW. Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purif* 1987;5(2-3):168-78.
51. Klaus S, Heringlake M, Gliemroth J, Pagel H, Staubach K, Bahlmann L. Biochemical tissue monitoring during hypoxia and reoxygenation. *Resuscitation* 2003;56(3):299-305.
52. Kleinschmidt S, Wanner GA, Bussmann D, et al. Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline. *Shock* 1998;9(1):12-20.
53. Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld AB. Gastrointestinal luminal PCO<sub>2</sub> tonometry: an update on physiology, methodology and clinical applications. *Br J Anaesth* 2000;84(1):74-86.

54. Koul BL, Nordhas O, Sonnenfeld T, Ekestrom S. The effect of pentoxifylline on impaired red cell deformability following open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;18(2):129-31.
55. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 2000;28(1):114-9.
56. Levy JH. Efficacy and safety of aprotinin in cardiac surgery. *Orthopedics* 2004;27(6 Suppl):s659-62.
57. Li J, Stokoe J, Konstantinov IE, Kharbanda RK, Redington AN. Evidence for a significant myocardial contribution to total metabolic burden during hypothermic cardiopulmonary bypass: a study of continuously measured oxygen consumption and arterial lactate levels in pigs. *Perfusion* 2005;20(5):277-83.
58. Lippert AC, Evans AT, White BC, Eyster GE. The effect of resuscitation technique and pre-arrest state of oxygenation on blood-gas values during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Vet Surg* 1988;17(5):283-90.
59. Lonroth P, Jansson PA, Smith U. A microdialysis method allowing characterization of intercellular water space in humans. *Am J Physiol* 1987;253(2 Pt 1):E228-31.
60. Louagie YA, Gonzalez M, Collard E, et al. Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104(6):1628-38.
61. Luchette FA, Jenkins WA, Friend LA, Su C, Fischer JE, James JH. Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J Trauma* 2002;52(3):415-9.
62. MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, Feldman AM, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79(8):1128-31.
63. Mandell GL. Cytokines, phagocytes, and pentoxifylline. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25 Suppl 2:S20-2.
64. Mizock BA. Redox pairs, tissue hypoxia, organ dysfunction, and mortality. *Crit Care Med* 2000;28(1):270-2.
65. Mizock BA. Hyperlactatemia in acute liver failure: decreased clearance versus increased production. *Crit Care Med* 2001;29(11):2225-6.
66. Nast-Kolb D, Waydhas C, Jochum M, et al. [Biochemical factors as objective parameters for assessing the prognosis in polytrauma]. *Unfallchirurg* 1992;95(2):59-66.
67. Orime Y, Shiono M, Hata H, et al. Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1999;23(6):508-12.

68. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(2):232-44.
69. Pilgramm M, Schumann K. [Need for rheologically active, vasoactive and metabolically active substances in the initial treatment of acute acoustic trauma]. *Hno* 1986;34(10):424-8.
70. Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, et al. Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: the role of cytokines, endotoxin, and anti-endotoxin core antibodies. *Shock* 2001;16 Suppl 1:44-50.
71. Sappington PL, Fink ME, Yang R, Delude RL, Fink MP. Ethyl pyruvate provides durable protection against inflammation-induced intestinal epithelial barrier dysfunction. *Shock* 2003;20(6):521-8.
72. Sappington PL, Han X, Yang R, Delude RL, Fink MP. Ethyl pyruvate ameliorates intestinal epithelial barrier dysfunction in endotoxemic mice and immunostimulated caco-2 enterocytic monolayers. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304(1):464-76.
73. Schlichting E, Lyberg T. Monitoring of tissue oxygenation in shock: an experimental study in pigs. *Crit Care Med* 1995;23(10):1703-10.
74. Schoder H, Knight RJ, Kofoed KF, Schelbert HR, Buxton DB. Regulation of pyruvate dehydrogenase activity and glucose metabolism in post-ischaemic myocardium. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406(1):62-72.
75. Schumacker PT, Rowland J, Saltz S, Nelson DP, Wood LD. Effects of hyperthermia and hypothermia on oxygen extraction by tissues during hypovolemia. *J Appl Physiol* 1987;63(3):1246-52.
76. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Influence of low-dose aprotinin on the inflammatory reaction due to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 1996;61(4):1205-11.
77. Staudinger T, Presterl E, Graninger W, et al. Influence of pentoxifylline on cytokine levels and inflammatory parameters in septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22(9):888-93.
78. Suistomaa M, Ruokonen E, Kari A, Takala J. Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock* 2000;14(1):8-12.
79. Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ, Jr., Mandell GL. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun* 1988;56(7):1722-9.
80. Thiel M, Bardenheuer HJ. [Drug therapy of sepsis. An indication for pentoxifylline?]. *Anaesthesist* 1994;43(4):249-56.

81. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, et al. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum* 2004;7(2):E155-9.
82. Tsang GM, Allen S, Pagano D, Wong C, Graham TR, Bonser RS. Pentoxifylline preloading reduces endothelial injury and permeability in cardiopulmonary bypass. *Asaio J* 1996;42(5):M429-34.
83. Ulus AT, Aksoyek A, Katircioglu SF, Gokce P, Koc B. Preservation of myocardial functions by pentoxifylline cardioplegia during and after cardiopulmonary bypass. *Panminerva Med* 2000;42(4):253-6.
84. Ulus AT, Aksoyek A, Ozkan M, Katircioglu SF, Basu S. Cardiopulmonary bypass as a cause of free radical-induced oxidative stress and enhanced blood-borne isoprostanes in humans. *Free Radic Biol Med* 2003;34(7):911-7.
85. Undar A, Masai T, Frazier OH, Fraser CD, Jr. Pulsatile and nonpulsatile flows can be quantified in terms of energy equivalent pressure during cardiopulmonary bypass for direct comparisons. *Asaio J* 1999;45(6):610-4.
86. Undar A, Masai T, Yang SQ, et al. Pulsatile perfusion improves regional myocardial blood flow during and after hypothermic cardiopulmonary bypass in a neonatal piglet model. *Asaio J* 2002;48(1):90-5.
87. Ungerstedt U. Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med* 1991;230(4):365-73.
88. Ungerstedt U, Pycock C. Functional correlates of dopamine neurotransmission. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1974;30(1-3):44-55.
89. Vazquez-Jimenez JF, Qing M, Hermanns B, et al. Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass reduces myocardial cell damage and myocardial cell death related to cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1216-23.
90. Wagner FM, Schiller W, Dilg G, Depner C, Welz A, Lacour-Gayet F. Young Investigator's Prizewinner 2001. Direct visualization of the influence of normothermic as opposed to hypothermic cardiopulmonary bypass on the systemic microcirculation in neonatal piglets. *Cardiol Young* 2001;11(5):532-8.
91. Wan S, LeClerc JL, Antoine M, DeSmet JM, Yim AP, Vincent JL. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999;68(4):1230-5.
92. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112(3):676-92.
93. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34(1):50-97.
94. Waxman K, Clark L, Soliman MH, Parazin S. Pentoxifylline in resuscitation of experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991;19(5):728-31.



95. Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A, et al. Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, and late multiple organ failure. *J Trauma* 1996;40(4):624-30; discussion 30-1.
96. Weiss M, Dullenkopf A, Hasenclever P. Performance of automated air tonometry under hypothermia. *Anaesthesia* 2005;60(7):705-7.
97. Worthen GS, Schwab B, 3rd, Elson EL, Downey GP. Mechanics of stimulated neutrophils: cell stiffening induces retention in capillaries. *Science* 1989;245(4914):183-6.
98. Zetterstrom T, Vernet L, Ungerstedt U, Tossman U, Jonzon B, Fredholm BB. Purine levels in the intact rat brain. Studies with an implanted perfused hollow fibre. *Neurosci Lett* 1982;29(2):111-5.
99. Zierz S, Meessen S, Jerusalem F. [Lactate and pyruvate blood levels in the diagnosis of mitochondrial myopathies]. *Nervenarzt* 1989;60(9):545-8.

## **8. Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel von mir angefertigt wurde. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Diskussionsansätze sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der Arbeit keine entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- oder Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der hier vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland, noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die von uns durchgeführte Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt („Der Einsatz von Pentoxifyllin in der Kardioanästhesie“, Lübeck am 20.03.2001, Aktenzeichen 00-173).

## 9. Danksagung

Diese Arbeit widme ich meiner Großmutter Dr. Wanda von Dallwitz. Leider konnte sie die Fertigstellung nicht miterleben, aber ich bin mir sicher, dass die Abgabe der Arbeit ihr genauso viel bedeutet hätte, wie sie mir bedeutet.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen beiden Schwestern bedanken. Ohne ihren Rückhalt wäre diese Arbeit nicht fertig geworden.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, PD. Dr. med. Ludger Bahlmann, der mir während der praktischen und theoretischen Arbeit stets helfend und wissend zur Seite stand. Seinen didaktischen Fähigkeiten und seinem Organisationstalent verdankt diese Arbeit sehr viel.

Danken möchte ich außerdem dem Pflegepersonal der anästhesiologischen Intensivstation und der Abteilung für Kardiotechnik für ihre Unterstützung bei der Proben- und Datengewinnung, sowie Dr. med. Matthias Heringlake, der ebenfalls stets als Ansprechpartner zur Verfügung stand.

Herrn Prof. Dr. med. P. Schmucker danke ich für die Beschaffung der notwendigen Materialien und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. med. J. Westermann danke ich für die Arbeitszeit, die mir während meiner Anstellung im Institut für Anatomie für die Fertigstellung dieser Arbeit gewährt wurde.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name: Gerhard Heinrichs  
Adresse: Kl. Klosterkoppel 5, 23562 Lübeck  
Geburtsdatum und -ort: 26.04.1978 in Hamburg  
E-Mail-Adresse: gheinr8254@aol.com

### Schulbildung/Studium

Aug. 1988 – Juli 1997 Besuch der Heinrich-Hertz-Schule in Hamburg,  
Aug. 1997 – Juli 1998 Wehersatzdienst im Israelitischen Krankenhaus Hamburg  
Okt. 1998 – Okt. 2005 Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Lübeck  
Okt. 2005 – März 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Anatomie der Universität Lübeck

- Dozent im Präparierkurs
- Dozent im Seminar Anatomie am Lebenden
- Mitarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Th. Wedel zum Thema „Morphometrische Untersuchung von Darmganglienplexus bei Divertikulitis“
- Mitarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. J. Westermann zum Thema „Funktion und Regulation des Lymphotoxin-Beta-Rezeptors“

Seit April 2007 Assistenzarzt, Klinik für Unfallchirurgie, UKSH – Campus Lübeck

### Praktika/Famulaturen

Juli – August 2002 Orthopädische Gemeinschaftspraxis Dr. Jung & Dr. Saathoff (Lübeck), Assistenz bei Operationen  
Sept. – Okt. 2002 Anästhesie, Universität Lübeck  
März 2003 Anästhesie Fleetklinik Hamburg  
Juli – August 2003 Radiologie Städtisches Krankenhaus Süd, Lübeck  
Sept. – Okt. 2003 Urologie, Universität Lübeck  
Aug. – Nov. 2004 PJ-Tertial in den Kliniken für Orthopädie, Wirbelsäulenchirurgie und Orthopädische Rehabilitation am Klinikum Neustadt  
Nov. 2004 – März 2005 PJ-Tertial in der Klinik für Innere Medizin, Universität Lübeck, Abteilung für Gastroenterologie  
Apr. – Juli 2005 PJ-Tertial in der Klinik für Chirurgie, Universität Lübeck, Abteilung für Gefäßchirurgie und Abteilung für Unfallchirurgie