

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

---

# **Die myokardiale Mikrodialyse in der humanen Anwendung**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität Lübeck

- **Aus der Medizinischen Fakultät** -

vorgelegt von

**Alexander Leptien**

aus Neumünster

Höxter 2008

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Monika und Rüdiger Leptien  
für deren ständige Unterstützung all meiner Vorhaben.

Vielen Dank!!!

**1. Berichtstatter:**

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

**2. Berichtstatter:**

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Bode

**Tag der mündlichen Prüfung:**

12.12.2008

**Zum Druck genehmigt:**

Lübeck, den 12.12.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	1
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	5
<b>Tabellenverzeichnis</b>	5
<b>1. Einleitung</b>	6
1.1 Einleitung	6
1.2 Fragestellung	10
<b>2. Material und Methoden</b>	10
2.1 Änderung der Mikro- und Makrozirkulation unter HLM und Hypothermie	10
2.2 Aerober und anaerober Stoffwechsel	12
2.3 Die Geschichte der Mikrodialyse	16
2.4 Die Technik der Mikrodialyse	17
2.5 Recovery	19
2.6 Analyse des Mikrodialysates	20
2.7 Anwendungsgebiete der Mikrodialyse	21
2.8 Die Mikrodialyse im kardiochirurgischen Kontext	22
2.9 Versuchsablauf	23
2.9.1 Anästhesie	23
2.9.2 Mikrodialyseprocedere im allgemeinen operativen Kontext	24
2.9.3 Klinisches Procedere on-pump	25
2.9.4 Klinisches Procedere off-pump	26
2.10 Studiendesign	27
2.10.1 Allgemein	27
2.10.2 Studiendesign on-pump	27
2.10.3 Studiendesign off-pump	28
2.11 Statistische Analysen	29
2.12 Der „ICU-Pilot™“	29
<b>3. Patientenkollektiv</b>	30
3.1 Auswahl der Patienten	30
3.2 On-pump	30
3.3 Off-pump	31

<b>4. Ergebnisse</b>	32
4.1 Hämodynamik on-pump	32
4.1.1 Mittlerer arterieller Druck	32
4.1.2 Mittlerer pulmonalarterieller Druck	32
4.1.3 Herzfrequenz	33
4.1.4 Zentraler Venendruck	33
4.1.5 Herzindex	33
4.2 Blutgasanalyse on-pump	34
4.2.1 Arterieller pH	34
4.2.2 Standardbikarbonat	35
4.2.3 Hämoglobingehalt	35
4.2.4 Basenexzess	35
4.2.5 Gemischvenöse Sauerstoffsättigung	35
4.3 Mikrodialyse on-pump	36
4.3.1 Glukose	37
4.3.2 Laktat	38
4.3.3 Pyruvat	39
4.3.4 Laktat-Pyruvat-Quotient	40
4.4 Hämodynamik off-pump	41
4.4.1 Mittlerer arterieller Druck	41
4.4.2 Mittlerer pulmonalarterieller Druck	41
4.4.3 Herzfrequenz	41
4.4.4 Zentraler Venendruck	41
4.4.5 Herzindex	42
4.5 Blutgasanalyse off-pump	43
4.5.1 Arterieller pH	43
4.5.2 Standardbikarbonat	43
4.5.3 Hämoglobingehalt	43
4.5.4 Basenexzess	43
4.5.5 Gemischvenöse Sauerstoffsättigung	44
4.6 Mikrodialyse off-pump	44
4.6.1 Glukose	45
4.6.2 Laktat	46
4.6.3 Pyruvat	47

4.6.4 Laktat-Pyruvat-Quotient	48
<b>5. Diskussion</b>	49
5.1 Diskussion der on-pump Ergebnisse	49
5.1.1 Hämodynamik und Blutgasanalyse	49
5.1.2 Mikrodialyse	50
5.2 Diskussion der off-pump Ergebnisse	54
5.2.1 Hämodynamik und Blutgasanalyse	54
5.2.2 Mikrodialyse	54
5.3 Schlussfolgerungen	55
<b>6. Zusammenfassung</b>	57
<b>7. Anhang</b>	59
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	64
<b>9. Erklärung</b>	73
<b>10. Danksagungen</b>	74
<b>11. Lebenslauf</b>	75
<b>12. Publikationen</b>	77

Abkürzungsverzeichnis	
A.	- Arteria
Abb.	- Abbildung
ACVB	- Aortocoronarer Venenbypass
BE	- Basenexzess
BGA	- Blutgasanalyse
BZ	- Blutzucker
CO <sub>2</sub>	- Kohlenstoffdioxid
EK	- Erythrozytenkonzentrat
EKG	- Elektrokardiogramm
EKZ	- Extrakorporale Zirkulation
FFP	- Fresh Frozen Plasma
HLM	- Herz-Lungen-Maschine
I.E.	- Internationale Einheiten
IMA	- (engl.) Internal mammarian artery
Kg	- Kilogramm
kgKG	- Kilogramm Körpergewicht
LAD	- (engl.) Left anterior descending coronary artery
LPR	- (engl.) Lactate-Pyruvate-Ratio
Min	- Minute / Minuten
mmHg	- Millimeter Quecksilbersäule
Mmol	- Millimol
Nm	- Nanometer
O <sub>2</sub>	- Sauerstoff
OP	- Operationssaal
pO <sub>2</sub>	- Sauerstoffpartialdruck
pCO <sub>2</sub>	- Kohlendioxidpartialdruck
Sek	- Sekunde / Sekunden
Tab.	- Tabelle
TEE	- (engl.) Transesophageal echocardiogram
U	- Units
V.	- Vena

<b>Nummer</b>	<b>Seite</b>	<b>Bezeichnung der Abbildung</b>
Abb. 2.1	59	CMA 70 Mikrodialysekatheter
Abb. 2.2	18	Schematischer Aufbau eines Mikrodialysekatheters
Abb. 2.3	59	CMA 107 Mikrodialysepumpe
Abb. 2.4	20	Einfluss der Membranlänge auf die Recovery
Abb. 2.5	20	Einfluss der Flussgeschwindigkeit auf die Recovery
Abb. 3.1	62	Aufklärungsbogen
Abb. 3.2	63	Einverständniserklärung
Abb. 4.1	37	Mikrodialyseergebnisse für Glukose in der Gruppe on-pump
Abb. 4.2	38	Mikrodialyseergebnisse für Laktat in der Gruppe on-pump
Abb. 4.3	39	Mikrodialyseergebnisse für Pyruvat in der Gruppe on-pump
Abb. 4.4	40	Mikrodialyseergebnisse für LPR in der Gruppe on-pump
Abb. 4.5	45	Mikrodialyseergebnisse für Glukose in der Gruppe off-pump
Abb. 4.6	46	Mikrodialyseergebnisse für Laktat in der Gruppe off-pump
Abb. 4.7	47	Mikrodialyseergebnisse für Pyruvat in der Gruppe off-pump
Abb. 4.8	48	Mikrodialyseergebnisse für LPR in der Gruppe off-pump

Abbildungsverzeichnis

<b>Nummer</b>	<b>Seite</b>	<b>Bezeichnung der Tabelle</b>
Tab. 2.1	60	Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeit
Tab. 2.2	60	Erfasste BGA Werte
Tab. 2.3	60	Erfasste hämodynamische Parameter
Tab. 2.4	28	Messschema für die Gruppe on-pump
Tab. 2.5	29	Messschema für die Gruppe off-pump
Tab. 3.1	60	Soziodemographische Daten der Gruppe on-pump
Tab. 3.2	61	Soziodemographische Daten der Gruppe off-pump
Tab. 4.1	34	Hämodynamik on-pump
Tab. 4.2	36	Blutgasanalyse on-pump
Tab. 4.3	42	Hämodynamik off-pump
Tab. 4.4	44	Blutgasanalyse off-pump

Tabellenverzeichnis



# 1. Einleitung

## 1.1 Einleitung

Angesichts der Veränderungen der Bevölkerungsstruktur in den Industrienationen mit Anstieg von Durchschnittsalter und Lebenserwartung stellt die Behandlung multimorbider Patienten eine zunehmende Herausforderung für die moderne Medizin dar. Basierend auf arteriosklerotischen Veränderungen im Bereich der Makro- und Mikrozirkulation können sich im entsprechenden Patientengut Krankheiten wie beispielsweise ein arterieller Hypertonus, eine koronare Herzerkrankung, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder arterielle Aneurysmata manifestieren. Die gemeinsame Pathogenese dieser Krankheitsbilder führt häufig zu einem kombinierten Auftreten und stellt hinsichtlich der Behandlung eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Die genannten vaskulären Probleme treten insbesondere im kardiochirurgischen Patientengut zutage.

Kardiochirurgische Operationen unter Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, hier vor allem die koronare- bypass- Operation, gehören zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen in der westlichen Welt. Basierend auf der STS-Datenbank werden weltweit mehr als 1.000.000 koronare Bypassoperationen jährlich durchgeführt.

Die stetig steigenden Operationszahlen belegen auch die zunehmende medizinische und wirtschaftliche Notwendigkeit eines spezifischen perioperativen Monitorings in der Herzchirurgie.

Das perioperative Management und Monitoring in diesem Sektor hat sich bis heute vor allem der Normalisierung der systemischen, also makrozirkulatorischen Parameter gewidmet. Aktuellere Forschungsergebnisse zeigen allerdings, dass gerade die Einschränkungen im Bereich der Mikrozirkulation für Schäden von Zell- und Organfunktionen verantwortlich sind [1, 2]. Die frühzeitige Diagnostik mikrozirkulatorischer Veränderungen im perioperativen Monitoring könnte hier eine entscheidende Rolle bei der Prävention postoperativer Komplikationen spielen. Es gilt, die adäquate Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff sicherzustellen und zeitgerecht zu überwachen. Ein Problem ist jedoch die frühzeitige Diagnostik der Hypoxie.

Klinisch erhobene Parameter wie systemischer Blutdruck, Sauerstoffsättigung, endexpiratorisches Kohlendioxid, Diurese, Blutgasanalyse etc. werden zur Beurteilung

einer suffizienten Gewebepfusion und somit –oxygenierung herangezogen. Es handelt sich hierbei aber lediglich um globale Monitoringverfahren, welche einzelne Organsysteme nicht zwingend mit einbeziehen. Es hat sich gezeigt, dass eine alleinige Optimierung dieser Überwachungsparameter die Morbidität bzw. Mortalität von Hoch-Risiko-Patienten nicht entscheidend verbessern konnten [3, 4].

Eine der fundamentalen Aufgaben der Anästhesie besteht aus der Überwachung und Optimierung der Gewebeoxygenation. Kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf, drohen schwere Komplikationen bis hin zum multiplen Organversagen. So ist das Erkennen einer Gewebhypoxie eines der vorrangigen Ziele bei der Beurteilung kritisch kranker Patienten oder einzelner Organe. Bei erhöhtem Sauerstoffbedarf wird normalerweise das Sauerstoffangebot gesteigert. Dies ist zum einen möglich über eine Erhöhung des systemischen Sauerstoffangebotes, zum anderen kann direkt im Gewebe über eine Dilatation von Arteriolen und präkapillären Sphinktern die die Aufnahme von Sauerstoff in die Zelle begünstigt und somit dem erhöhten Bedarf angepasst werden [5]. Bei kritisch kranken Patienten, z.B. nach Hoch-Risiko-Operationen oder im Schock, können diese Kompensationsmechanismen jedoch gestört sein [6]. Therapieschemata, welche ein übernormales Sauerstoffangebot favorisierten, um eine erhöhte Gewebsoxygenierung zu erzielen wurden vielfach mit verminderter Mortalität und Morbidität in Verbindung gebracht [7, 8]. Es fanden sich jedoch auch widersprüchliche Befunde [9-11]. So ist anzunehmen, dass in bestimmten Phasen der hypoxischen Schädigung eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes keine weiteren Vorteile bringt, da nekrotische Zellen nicht von mehr Sauerstoff profitieren können. Aus eben diesem Grund gehen die Bestrebungen dorthin, schon in einem möglichst frühen, potenziell reversiblen Stadium der Dysoxie die Therapie zu beginnen. Hierbei ist eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes von therapeutischem Nutzen, wohingegen ein nicht dysoxischer Patient nicht nur keinen Nutzen, sondern möglicherweise sogar Schaden durch Diagnostik und Therapie erleiden könnte. Ein Problem ist jedoch das frühzeitige Erkennen der Hypoxie.

Die zurzeit gebräuchlichsten Methoden hierfür sind das Monitoring diverser Parameter, wie Blutdruck, Herzzeitvolumen, Sauerstoffsättigung, Diurese, pH des arteriellen Blutes, Laktatspiegel und Basenexzess welche sich über globale Überwachungsverfahren messen und über die Veränderung des Sauerstoffangebotes durch Regulation des Herzzeitvolumens, des Sauerstoffgehaltes und des Hämoglobinwertes optimieren lassen. Zur Veränderung dieser Parameter bedient man sich der individuellen Anpassung der

invasiven Beatmung sowie weiterer pharmakologischer Möglichkeiten, z.B. Transfusion von Blutprodukten und der Zufuhr blutdruckregulierender Pharmaka. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die alleinige Optimierung dieser globalen, systemischen Parameter die Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten nicht entscheidend verbessert werden [12, 13]. Da eine adäquate systemische Optimierung dieser Parameter nicht automatisch auch eine Verbesserung dieser Werte in regionale Organsystemen bedeutet, konzentrieren sich neuere Konzepte auf eben die Überwachung und Optimierung eben dieser Werte auf zellulärer Ebene in den betroffenen Geweben [14, 15].

Gerade im kardioanästhesiologischen Sektor lässt sich dieses besonders gut nachvollziehen, da die Perfusion der Koronarien und somit die Versorgung des Herzens unmittelbar von einer adäquaten myokardialen Pumpfunktion anhängig ist.

Das kardioanästhesiologische Monitoring als solches ist auf das Zielorgan Herz ausgerichtet und in der Regel um einige Bestandteile erweitert. Hierzu gehört neben der Erfassung des Herzzeitvolumen und der gemischtvenösen Sättigung die Durchführung einer Echokardiographie vor respektive nach extrakorporaler Zirkulation. Alle diese Verfahren sind nur mittelbar und funktionell. Klinisch und auf wissenschaftlicher Ebene besteht ein großes Interesse, dieses bislang etablierte systemische Monitoring auf den unmittelbaren zellulären Stoffwechsel des Herzens zu erweitern [16].

Wir haben in dieser Arbeit unser Interesse dem myokardialen Stoffwechsel unter definierten klinischen Fragestellungen gewidmet.

Informationen über den metabolischen Ist-Zustand des Herzmuskels vor dem Weaning aus dem kardiopulmonalen Bypass könnten möglicherweise wertvolle Informationen über bevorstehende therapiebedürftige Pumpfunktionsstörung des Herzmuskels im weiteren klinischen Verlauf liefern.

Eine Möglichkeit den myokardialen Metabolismus zu überwachen bietet der Koronarsinuskatheter. Er kommt im venösen Sinus zu liegen und so ist es möglich diverse Parameter, wie den Fluss und die Sauerstoffsättigung im Koronarsinus, sowie den transmyokardialen Fluss von Metaboliten zu erheben. Die Nachteile dieses Verfahrens sind allerdings die schwierige Handhabung und die damit verbundenen Komplikationen [17-19]. Außerdem spiegelt das Monitoring mit diesem Verfahren lediglich eine globale Aussage zum myokardialen Metabolismus wieder und selbst das ist nicht gewährleistet. Anatomische Studien haben ergeben, dass lediglich in 21% der Fälle alle großen

epikardialen Venen in den Koronarsinus drainieren. Das in den anderen Fällen verbleibende venöse Blut fließt über anatomische Variationen oder über das Thebesische System ab [20]. So stellt sich bei der Untersuchung des gewonnenen Analysates stets die Frage, ob die „Area of interest“ überhaupt mit einbezogen wird. Der Koronarsinuskatheter wird heute hauptsächlich im tierexperimentellen Bereich eingesetzt [21-23].

Ein weiteres Verfahren zur Untersuchung des myokardialen Metabolismus stellt die Myokardbiopsie dar. Sie ist allerdings als perioperatives Monitoringverfahren ebenfalls zu aufwendig und zu invasiv. Zudem müssten die entnommenen Biopsien vor einer Analyse erst aufgearbeitet werden. Auch aufgrund der hohen Komplikationsrate wird dieses Verfahren ebenfalls hauptsächlich im tierexperimentellen Sektor eingesetzt.

Seit 1995 steht mit dem Verfahren der Mikrodialyse für den humanen Sektor eine Technik zur Gewinnung und Analyse interstitieller Flüssigkeit zur Verfügung [24, 25]. Hierzu werden entsprechende Mikrodialysekatheter in das Gewebe von Zielorganen (z.B. subkutanes Fett, Muskel, Gehirn) eingebracht. Die interstitielle Flüssigkeit wird über einen zu- bzw. abführenden Katheterschenkel gewissermaßen aus dem Gewebe ausgespült. Das so gewonnene Dialysat kann unmittelbar und in einer Zeitspanne von wenigen Minuten analysiert werden. Diese Auswertung kann aufgrund der Geräteabmessungen sogar als Bedside Test erfolgen und liefert somit eine direkte und ereigniskorrelierte Datenlage. Im Bereich der Neurochirurgie wird die Mikrodialyse bereits heute als Routinemonitoring auf den Intensivstationen bei Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen (z.B. Tumor, Blutung) eingesetzt und liefert hier sogar Grundlagen zur Entscheidung über Therapiemaßnahmen.

Ziel der vorliegenden Studie war es die Anwendbarkeit dieses Verfahrens am schlagenden menschlichen Herzen vor, während und nach Koronarrevaskularisation zu prüfen. So wurden in dieser Studie erstmals kommerziell erhältliche Mikrodialysekatheter (Fa. CMA/Microdialysis AB, Schweden) verwendet. Das biochemische Interesse lag in der semikontinuierlichen Beurteilung der myokardialen Glukoseverläufe und der Laktat-Pyruvat-Ratio als Indikator eines norm- oder dysoxischen Stoffwechsels. Es sollten Informationen über sich anbahnende Gewebedysoxien im klinischen Verlauf gewonnen werden [26, 27].

## **1.2 Fragestellung**

Aus dem Gesagten ergeben sich die folgenden Fragestellungen für diese Arbeit:

1. Ist die myokardiale Mikrodialyse mittels kommerzieller Katheter im Bereich des zu revascularisierenden Endstromgebietes technisch realisierbar?
2. Ist es möglich den klinischen Ereignissen entsprechende biochemische Korrelate zuzuordnen?
3. Zeigen sich Unterschiede in den Stoffwechselverläufen „on-pump“ vs. „off-pump“? Können aus diesen Verläufen Änderungsmöglichkeiten für diese Therapieregime abgeleitet werden?
4. Hat die Mikrodialyse als Bedside Test einen Platz im perioperativen Kontext?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Änderung der Mikro- und Makrozirkulation unter HLM und Hypothermie**

Veränderungen des myokardialen Gewebestoffwechsels während kardioplegem Herz-Kreislaufstillstand sind seit vielen Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Fragestellungen [25, 28-31]. Gerade hinsichtlich der Versorgung mit energiereichen Substraten wird die Frage nach der „richtigen“ Kardioplegielösung kontrovers diskutiert [16, 32, 33]. Insbesondere die massiven, globalen Veränderungen der physiologischen Abläufe durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und der therapeutischen Hypothermie beeinträchtigen ebenfalls den lokalen Metabolismus.

Die Herz-Lungen-Maschine hat die offene Koronarrevaskularisation überhaupt erst möglich gemacht. Seit einigen Jahren bietet sich aber auch für eine Untergruppe dieses Patientenklintels die Möglichkeit der so genannten off-pump Methode zur operativen Versorgung am schlagenden Herzen an.

Das Prinzip der HLM beruht auf der Überbrückung des pulmonalen Kreislaufes, indem nach Kanülierung des rechten Herzvorhofes das venöse Blut durch die HLM über die Aorta wieder in den systemischen Kreislauf eingespeist wird. Die Herz-Lungen-Maschine besteht in der Hauptsache aus vier verschiedenen Elementen: der Blutpumpe, dem Oxygenator, dem Wärmetauscher und dem Sauger. Die in dieser Untersuchung verwendeten Maschinen hatten als Blutpumpe eine Rollerpumpe, welche einen

kontinuierlichen und damit unphysiologischen Blutfluss erzeugt. Dieser Art der Blutpumpe wird weltweit in der Mehrzahl benutzt. Als Oxygenator wurde ein Hohlfaseroxygenator eingesetzt. Dieser übernimmt sozusagen die Funktion der Lunge, indem er das ihn durchfließende Blut-Kardioplegiegemisch oxygeniert und von CO<sub>2</sub> befreit. Der Wärmetauscher dient der raschen Abkühlung oder Erwärmung des ihn durchströmenden Mediums und somit auch des Patienten. In der hier beschriebenen Studie wurde das Wärmetauschsystem der Firma Medos eingesetzt.

Die grundlegenden Veränderungen der Zirkulation unter HLM sind der nicht-pulsatile Blutfluss, Exposition des Blutes an unphysiologische Oberflächenstrukturen und Ausübung von Scherkräften, sowie Auslösung einer überschießenden systemischen inflammatorischen Reaktion [34].

Die Umwandlung des pulsatilen Blutflusses des Herzens in einen durch die HLM produzierten nicht-pulsatilen, kontinuierlichen Fluss zieht mikrozirkulatorische Veränderungen nach sich [35-37].

Der Kontakt des Blutes mit den Oberflächenstrukturen des HLM-Systems kann zur Thrombozytenadhäsion und zur Bildung von Mikroaggregaten führen. Um die Gefahr thrombembolischer Komplikationen zu minimieren, ist die vorübergehende Inhibition der Blutgerinnung mittels Heparin erforderlich. Weiterhin wurde eine erhöhte Rigidität der Erythrozyten beobachtet, welche zu Störungen der Mikrozirkulation führen kann [34, 38]. Die HLM führt über eine Leukozytenaktivierung zur Schädigung des Gefäßendothels und zum vermehrten Flüssigkeitsaustritt ins Interstitium (capillary-leak-syndrome) [39]. Nach der Leukozytenaktivierung nimmt ihr Durchmesser um 20-30% zu und die Rigidität steigt bis um ein 100-faches an. In Folge dessen kann es zur Leukozytenaggregation und Retention in Kapillaren kommen mit Beeinträchtigung der nutritiven Blutversorgung [39, 40].

Die Veränderung der Makro- und Mikrozirkulation unter HLM führen ebenso wie das chirurgische Trauma zu Komplementaktivierung, Freisetzung von Zytokinen, Leukozytenaktivierung und zur Produktion verschiedener Substanzen, wie freier Sauerstoffradikale, Arachidonsäuremetaboliten, Endothelin, Stickstoffoxid (NO) und Plättchen-Aktivierungsfaktor (PAF) [41-43]. Die Freisetzung dieser Substanzen kann wiederum eine Reihe von Komplikationen, wie SIRS (systemic inflammatory response syndrome), Ischämie- und Reperfusionsschäden und neurokognitive Defizite zur Folge haben.

Versetzt man den menschlichen Organismus in Hypothermie, so reagiert er initial mit einer Phase der sympatikoadrenergen Stimulation. Es resultieren Tachykardie, ein Anstieg des HZV und eine periphere Vasokonstriktion. Zudem findet eine zunehmende Reduktion des Grundumsatzes statt. Bei einer Körperkerntemperatur von 28°C beträgt der Grundumsatz ca. 50%, bei 20°C nur noch ca. 20% des normothermen Umsatzes. Allerdings entwickeln sich bei Temperaturen < 30°C Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern [44]. Die Patienten hypoventilieren, werden tief bewusstlos und entwickeln letztendlich insuffiziente Kreislaufverhältnisse. Bei Absenkung der Körperkerntemperatur resultiert allerdings aus dem verminderten Grundumsatz und Gesamtsauerstoffverbrauch gleichzeitig ein protektiver Effekt hinsichtlich der Ischämietoleranz des Zentralnervensystems und anderer Organe [45, 46].

Hypothermie erhöht die Blutviskosität [34]. Durch die Hämodilution während HLM wird der Hämatokrit signifikant reduziert und dadurch die Blutviskosität vermindert. So ließ sich zeigen, dass eine Korrelation der Werte mikrozirkulatorischer Parameter mit den Veränderungen der Körperkerntemperatur unter HLM nicht vorlag [47]. Allerdings bedingt die Hämodilution auch eine Abnahme der Sauerstoffkapazität, da diese direkt an den Hb gekoppelt ist.

Moderate Hypothermie von 32°C während herzchirurgischer Eingriffe hat einen neuroprotektiven Effekt [48] und reduziert zusätzlich auch myokardiale Zellschäden [49]. Im Gegensatz hierzu konnten während normothermer HLM-Eingriffe erhöhte Laktatkonzentrationen und eine erhöhte Anzahl adhärenter Leukozyten beobachtet werden [50].

## **2.2 Aerober und anaerober Stoffwechsel**

Eine anaerobe Stoffwechsellage beruht auf der Dysoxie des betreffenden Gewebes. Zur Aufrechterhaltung eines aeroben Stoffwechsels muss also folglich das Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) den Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) übersteigen, oder ihm mindestens gleich sein. Das Sauerstoffangebot ist das Produkt aus arteriellem Sauerstoffgehalt ( $CaO_2$ ) und Herzzeitvolumen (HZV).

$$DO_2 = HZV \times CaO_2$$

Physiologisch beträgt der Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut ungefähr 20ml/dl. Der venöse Sauerstoffgehalt ( $C_vO_2$ ) beträgt ungefähr 15ml/dl. Diese beiden Werte lassen sich errechnen über den Hämoglobingehalt des Blutes (Hb, in g/dl), die jeweilige arterielle oder venöse Sättigung ( $S_a$  oder  $S_v$ , in %) und den arteriellen oder venösen Partialdruck ( $p_a$  oder  $p_v$ , in mmHg).

$$C_{a/v}O_2 = (Hb \times S_{a/v}O_2 \times 1,39) + (p_{a/v} \times 0,003)$$

Aus diesen Werten lässt sich der Sauerstoffverbrauch errechnen:

$$VO_2 = HZV \times (C_aO_2 - C_vO_2)$$

Alle Parameter welche zur Berechnung dieser Werte nötig sind können über das „normale“ Monitoring während Herzoperationen erhoben werden. Jedoch zeigen sie wieder nur globale, systemische Werte an, welche keinerlei Auskunft über den aktuellen Zustand einzelner Gewebe wie des Myokards geben.

Die Bestimmung des Sauerstoffangebotes bzw. -verbrauches ermöglicht eine Aussage über das eventuelle Vorliegen einer okkulten oder manifesten Gewebehypoxie. Welche Rolle aber spielt diese für den Energiestoffwechsel des Körpers?

Im Rahmen einer Gewebehypoxie spielen der anaerobe Stoffwechsel und hier vorrangig die Metabolite Glukose, Laktat und Pyruvat im Zusammenspiel mit dem Zitratzyklus eine zentrale Rolle.

Unter aeroben Stoffwechselbedingungen wird Glukose vollständig zu Kohlenstoffdioxid und Wasser metabolisiert. Am Anfang steht hier die Glykolyse, bei der aus Glukose unter anderem Pyruvat gebildet wird. Dieses wird, durch Bildung von Acetyl-CoA dem Zitratzyklus zur Verfügung gestellt und hier in der so genannten Atmungskette der Mitochondrien oxidativ Phosphoryliert. Auf diese Weise entstehen aus einem Mol Glukose 30 ATP, 26 davon aus der oxidativen Phosphorylierung.

Bei anaerober Stoffwechsellage ist dieser Form der Metabolisierung nicht möglich. In diesem Fall wird das Pyruvat nicht zu Acetyl-CoA, sondern zu Laktat umgewandelt. Hierbei werden deutlich weniger energiereiche Verbindungen gewonnen. Es entstehen lediglich zwei ATP pro Mol Glukose. Des Weiteren kommt es unter anaeroben Bedingungen zu einer Erhöhung des  $NADH/NAD^+$ -Quotienten, welcher ebenfalls Einfluss auf den Pyruvatmetabolismus hat. Ein erhöhter NADH-Gehalt hemmt allosterisch die



Pyruvatdehydrogenase (PDH). Als Folge hiervon kann das vom Zytosol in die Mitochondrien übergetretene Pyruvat nicht mehr zu Acetyl-CoA verstoffwechselt werden. Es kommt zu einem Rückstau von Pyruvat ins Zytosol, wo es dann größtenteils durch die zytosolische Laktatdehydrogenase in Laktat überführt wird [51].

Dieses spiegelt sich konsequent in der Laktatkonzentration im Blut wider. So werten zahlreiche Studien eine erhöhte Blutlaktatkonzentration als globalen Indikator einer gestörten Sauerstoffversorgung des Gewebes [3, 26, 27]. Ein weit besserer Parameter zur Quantifizierung der Hypoxie ist allerdings der Quotient aus Laktat und Pyruvat, die so genannte Laktat-Pyruvat-Ratio (LPR). Sie beträgt normalerweise 10:1, steigt jedoch bei anaerober Stoffwechsellage und der damit verbundenen Laktatbildung deutlich an [52-55].

Für die Elimination des Laktats ist vor allem die Leber verantwortlich. Ihr Anteil am globalen Laktatstoffwechsel beträgt normalerweise 50-70%. Des Weiteren wird Laktat auch über die Nieren und das Herz eliminiert. Im Normalfall übersteigt die Metabolisierungsrate der Leber das globale Laktatangebot. Kommt es allerdings zu einer ausgeprägten Hypoxie mit drastischem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes auf Werte unter 35 mmHg, ist die Laktatproduktion so weit gesteigert– im Splanchnikusgebiet z.B. um den Faktor fünf bis acht-, dass die Leber nicht mehr in der Lage ist, die anfallenden Laktatmoleküle zu verstoffwechseln. Sie wird selber zum laktatproduzierenden Schockorgan [56, 57]. Neuere Erkenntnisse aus dem Bereich der Sepsisforschung zeigen zusätzlich eine verringerte Laktatverwertung der Leber in gewissen Stresssituationen. Auch hieraus kann eine Erhöhung der Laktatkonzentration resultieren [58]. Bei schwerem Schockgeschehen kann die Laktatkonzentration um bis zu 7mmol/l und Stunde ansteigen. Während Herz-Kreislauf-Stillstand wurden Laktatanstiege bis zu 2,5mmol/l pro zehn Minuten beschrieben.

Im Falle einer Gewebhypoxie, z.B. durch Verringerung der Organperfusion, kommt es zunächst zu einer raschen Abnahme der oxidativen Phosphorylierung und hierüber zu einem Abfall des intrazellulären ATP-Gehaltes. Vermutlich über Stimulation der Phosphofruktokinase steigert der Organismus die Glykolyse und kann so kurzzeitig die ATP-Bildung aufrechterhalten. Aufgrund der Dysoxie jedoch entsteht aus Pyruvat vermehrt Laktat. Dies führt gemeinsam mit der gesteigerten ATP-Hydrolyse zu einem vermehrten Anfall von Protonen, welche eine konsekutive Übersäuerung des Gewebes zur Folge haben. Die so genannte Sauerstoffschuld nimmt hierdurch kontinuierlich zu. Ein wichtiger Indikator für dieses Geschehen ist der Basenexzess (BE). Dieser gibt an, wie viel mmol Protonen oder Anionen nötig wären, um den pH Wert des Blutes bei einem

Kohlenstoffdioxidpartialdruck von 40 mmHg wieder auf 7,40 zu normalisieren. Im klinischen Alltag wird der BE zur Korrektur aller nicht-respiratorischen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes verwendet. Der BE ist in der Lage das Ausmaß einer Azidose, in diesem Fall einer Laktatazidose welche aufgrund von Dysoxie auftritt zu quantifizieren [4, 59-61]. Von einer Laktatazidose spricht man bei einer Laktatkonzentration  $> 5\text{mmol/l}$  mit kausal verknüpfter metabolischen Azidose (pH- Wert  $< 7,3$ ; BE  $< -3\text{mmol/l}$ ).

Zur Beurteilung des metabolischen Ist-Zustandes bzw. zur Verlaufskontrolle therapeutischer Interventionen bei kritisch kranken Patienten sind Laktat und BE unbedingt zusammenhängend in den Gesamtkontext einzuordnen.

In der vorliegenden Studie wurde insbesondere die Veränderung des Säure- Basen-Haushaltes im Rahmen von Ischämie und Reperfusion betrachtet.

Die Okklusion eines versorgenden Gefäßes bedingt eine Ischämie mit nachfolgender Hypoxie des durch sie versorgten Areal. In Studien aus dem Bereich der Aorten Chirurgie konnten eindeutige Veränderungen nachgewiesen werden. So wurden mittels Mikrodialyse Werte aus der oberen, dauerhaft perfundierten Extremität mit denen der unteren Extremität während Aorteneingriffen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass während des Abklemmens der Aorta und somit iatrogenen Ischämie der unteren Extremität eine deutlich anaerobe Stoffwechsellage bestand. Die LPR stieg auf das Achtfache ihres Ausgangswertes an und fiel während der Reperfusion auf normale Werte ab. Dies erklärt sich zum einen über ein Auswaschen der sauren Metabolite bei wieder hergestelltem Blutfluss, aber zum anderen auch über das erneute Vorliegen von Sauerstoff und somit das Wiederkehren einer aeroben Stoffwechsellage. Die obere Extremität wies keine derartigen Veränderungen, da in diesem Areal keine Ischämie vorgelegen hatte [62]. Dies beweist also die ausgeprägten biochemischen Veränderungen während der Ischämie und Reperfusion.

In dieser Arbeit lag das Augenmerk auf der iatrogenen Ischämie und Reperfusion des Myokards im Vergleich zur systemischen Stoffwechsellage. Dies wird insbesondere in der on-pump Gruppe deutlich, wo mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation und somit Sistieren einer kontinuierlichen Myokardperfusion eine nur durch die regelmäßigen Kardioplegien unterbrochene Ischämie bestand.

## 2.3 Die Geschichte der Mikrodialyse

In den 60'er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden die Grundlagen für die Mikrodialyse geschaffen. 1961 entwickelten Gaddum und Mitarbeiter die so genannte „push-pull-cannula“ [63]. Das technische Prinzip dieser Untersuchungsmethode basierte auf einer Kanüle, über welche eine Spülflüssigkeit in das zu untersuchende Gewebe injiziert wurde. Nachdem sich diese Flüssigkeit mit der Umgebung äquilibriert hat, wird sie über dieselbe Kanüle wieder aspiriert und analysiert. Der Nachteil dieser Methode war der Verdünnungseffekt der Spülflüssigkeit auf die Interzellularflüssigkeit. Eine genaue Konzentrationsbestimmung des interstitiellen Milieus konnte so nicht durchgeführt werden. 1972 entwickelten Delgado und Mitarbeiter die so genannte „Dialytrode“ [64]. Hier wurde erstmalig das Dialyseprinzip erfolgreich eingesetzt. Das System bestand aus zwei aneinander gelegten Stahlkanülen, deren Enden in einen gemeinsamen Sack bestehend aus einer semipermeablen Membran mündeten. Über diese Membran erfolgte die Dialyse, wodurch der Verdünnungseffekt erheblich reduziert wurde. Zufuhr und Abtransport von Spülflüssigkeit und Dialysat erfolgten jeweils getrennt durch nur eine der beiden Kanülen. Im Jahre 1974 beschrieben Ungerstedt und Pycock am Karolinska Institut in Stockholm den direkten Vorläufer des heutigen Mikrodialysekatheters [65]. Bei der Betrachtung eines Schnittbildes von Blutkapillaren zwischen fluoreszierenden Nervenenden kam ihnen die Idee eines künstlichen Blutgefäßes zur Überwachung biochemischer Vorgänge im lebenden Gewebe. So entwickelten sie eine Hohlfaser, deren Mittelteil aus einer semipermeablen Membran bestand. Dieser Katheter konnte kontinuierlich und mit konstanter Geschwindigkeit mit einer Perfusionsflüssigkeit beschickt werden. Konzentrationsänderungen bestimmter Metabolite im Dialysat ließen nun direkte Rückschlüsse auf funktionelle Veränderungen von Geweben *in vivo* zu. Aus diesem System wurde der heute kommerziell erhältliche doppelumige Mikrodialysekatheter entwickelt. Die Kombination dieser Technik mit geeigneten Analysemethoden, wie der Chromatographie und der photooptischen Analyse, machte die Mikrodialyse zu derzeit einer der am meisten verbreiteten Methoden zur Messung von Stoffen aus dem Interzellularraum [66]. Die erste Arbeit über Mikrodialyse wurde 1974 von Ungerstedt und Mitarbeitern veröffentlicht. Seitdem sind weit über 11000 Arbeiten hinzugekommen.

## 2.4 Die Technik der Mikro dialyse

Die Mikro dialyse ist eine Technik zur Untersuchung der Biochemie des Extrazellularraumes in lebendem Gewebe. Mit ihrer Hilfe erkennt man lokale Veränderungen des Gewebes weit vor den entsprechenden Veränderungen der systemischen Blutwerte.

Der Mikro dialysekatheter ist so konzipiert, dass er eine Blutkapillare „imitiert“. Wird er nun mit physiologischer Salzlösung langsam perfundiert, so äquilibriert sich diese mit dem den Katheter umgebenden Milieu. Die Perfusionsflüssigkeit enthält nun einen repräsentativen Anteil der Moleküle aus der extrazellulären Flüssigkeit und kann analysiert werden.

Der Katheter setzt sich aus zwei konzentrischen Schläuchen und einer Dialysemembran zusammen. Der zuführende Schenkel (Inlet) mit einem Spritzenkonnektor bildet den inneren Schlauch und der abführende Schenkel (Outlet) mit einem Mikro vialhalter den äußeren. Die Dialysemembran befindet sich am Ende des äußeren und umschließt den inneren Schlauch. (Abb. 2.1, S. 59)

Die Perfusionsflüssigkeit fließt innen nach distal und dann wieder in entgegengesetzter Richtung, an der Katheterspitze entlang der Membran, durch den äußeren Schlauch nach proximal. Hier wird sie in speziellen Auffangbehältern, den sog. Microvials, gesammelt. (Abb. 2.2, S. 18)

Die beiden Katheter wurden von je einer CMA 107 Mikro dialysepumpe (Fa. CMA/Microdialysis AB, Schweden) (Abb. 2.3, S. 59) mit isotonischer, steriler Perfusionsflüssigkeit (Fa. CMA/Microdialysis AB, Schweden) (Tab.2.1, S. 60) bei einer Flussgeschwindigkeit von 2  $\mu\text{l}/\text{min}$  perfundiert.

Die Diffusion von Molekülen findet statt, während die Spülflüssigkeit den Raum zwischen innerem Schlauch und der Membran durchläuft. Dieser Molekülaustausch erfolgt selbstverständlich in beiden Richtungen. Der Konzentrationsgradient über der Membran bestimmt zum Teil seine Richtung. So ist es möglich zur selben Zeit endogene Stoffe zu asservieren, wie auch exogene Stoffe, z.B. Medikamente, zuzuführen.

Das Verfahren der Mikro dialyse ermöglicht eine dem Geschehen im Extrazellularraum sehr zeitnahe Messung. So benötigt beispielsweise ein Molekül in einem CMA 60 Katheter bei einer Flussgeschwindigkeit von gerade 2  $\mu\text{l}/\text{min}$  lediglich circa 2,5 min von der Katheterspitze bis in das Microvial und somit bis zur Möglichkeit der Analyse.

Aus dem Mikrodialysat kann semikontinuierlich – ähnlich einer Blutgasanalyse – oder später in Form einer Serienanalyse die zu messende Substanz analysiert werden.

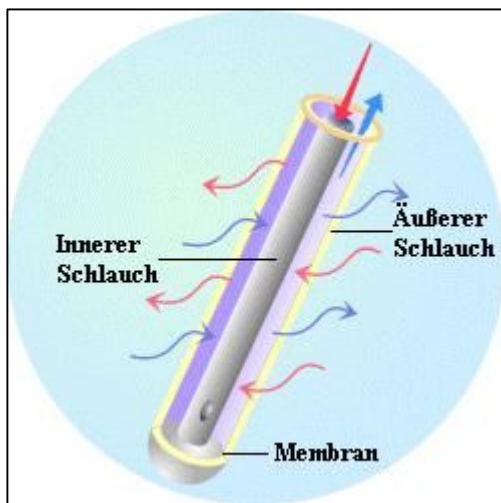


Abb. 2.2: Schematischer Aufbau eines Mikrodialysekatheters (nach „www.microdialysis.com“)

Die Methode der Mikrodialyse wurde entwickelt um eben diese zellulären Stoffwechselforgänge in vivo quasi als Bedside Prozedur zu messen und somit objektivierbar zu machen. Sie stellt ein einfaches und sicheres Verfahren des metabolischen Monitorings dar. Im Rahmen dieser Arbeit traten keine durch Einlage der Katheter bedingten Komplikationen wie Blutungen, Infektionen, Gewebeschädigungen oder Herzrhythmusstörungen auf. Die Technik ist leicht zu erlernen und selbst durch den ungeübten Anwender nach kurzer Einweisung problemlos durchzuführen. Auch die weitere Hard- und Software wurden äußerst bedienerfreundlich gestaltet.

Zu beachten sind bei der Auswertung der Daten jedoch das durch Insertion der Mikrodialysekatheter bedingte Gewebetrauma und die damit verbundenen Veränderungen der gemessenen Metabolite. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Anlage eines Katheters in ein Gewebe eine deutliche Veränderung der interstitiellen Metabolite bedingt. Nach einer kurzen Zeit der Äquilibration, hier wurden Zeiträume von 20 – 30 Minuten nachgewiesen, fielen diese jedoch auf ein normales Niveau ab und blieben in diesem Bereich über mehrere Stunden konstant [67]. Hiermit konnte nachgewiesen werden, dass nach Erreichen des steady state im Gewebe das Vorhandensein eines Katheters keinen weiteren Einfluss auf die Untersuchten Metabolite ausübt. So wird also in der Literatur eine Äquilibrationszeit von 30 Minuten als ausreichend angesehen. In der vorliegenden Studie wurde dieser Zeitraum zwischen Katheteranlage und Erhebung

relevanter Daten eingehalten oder sogar deutlich überschritten. Aufgrund dieser Vorgaben wurden die von uns als 100% gesetzten Werte bestimmt.

Ein weiterer methodischer Einfluss des Mikrodialyseverfahrens wird durch die Recoveryrate beschrieben. Bei den zum Zeitpunkt der Studie durchgeführten Messungen waren kommerzielle Katheter mit einer Membranlänge von 10 bzw. 30mm erhältlich, sodass die Recovery hauptsächlich bestimmende Faktor die Flussgeschwindigkeit war. Um in den verhältnismäßig kurzen Messintervallen ausreichend Material zur weiteren Analyse zu gewinnen, wurde eine Flussgeschwindigkeit von  $2\mu\text{l}/\text{min}$  gewählt. In eigens zur Recoveryrate durchgeführten In-vitro-Experimenten zeigte sich diese Geschwindigkeit für unsere Studien in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur als praktikabel um die für die nachfolgenden Analysen notwendige Probenvolumina zu gewinnen [24, 68]. Da bei dieser Flussrate allerdings bereits ein Einfluss auf die absoluten Konzentrationen der Metabolite genommen wird, wurden die hier vorliegenden Ergebnisse als relative Verlaufswerte gegenüber einem als 100% definierten Wert dargestellt.

## **2.5 Recovery**

Die Recovery, oder zu Deutsch Wiederfindungsrate, beschreibt den Anteil eines Stoffes aus dem Extrazellularraum, welcher sich im Mikrodialysat wieder findet. Man unterscheidet die relative Recovery von der absoluten Recovery.

Die relative Recovery wird sich der 100% Marke nähern, wenn sich die Flussgeschwindigkeit der Perfusionsflüssigkeit null nähert. Sie wird üblicherweise in Prozent ausgedrückt.

Die absolute Recovery ist definiert als Menge einer bestimmten Substanz, welche sich innerhalb eines bestimmten Zeitraumes im Dialysat ansammelt. Bei einer Flussgeschwindigkeit von null ist sie ebenfalls null. Sie erreicht ihr Maximum bei höheren Flussraten. Ihre Einheit ist  $\text{mmol}/\text{Zeiteinheit}$ .

Die Recovery ist nicht nur vom Konzentrationsgradienten eines Stoffes abhängig, sondern zudem auch von der Länge, dem Durchmesser und der Durchlässigkeit der Membran, von der Flussgeschwindigkeit, von der Temperatur, von Gewicht, Form und Ladung eines Moleküls und von seiner Adhärenz an die Membran und das Kathetermaterial. (Abb. 2.4,2.5, S. 20)

In dieser Studie wurden zwei Kathetertypen verwendet:

- CMA 60: Membranlänge = 30 mm; äußerer Durchmesser = 0,8 mm
- CMA 70: Membranlänge = 10 mm; äußerer Durchmesser = 0,5 mm

Beide Katheter haben eine Membrandurchlässigkeit („cut-off“) für Moleküle bis maximal 20.000 Dalton Größe.

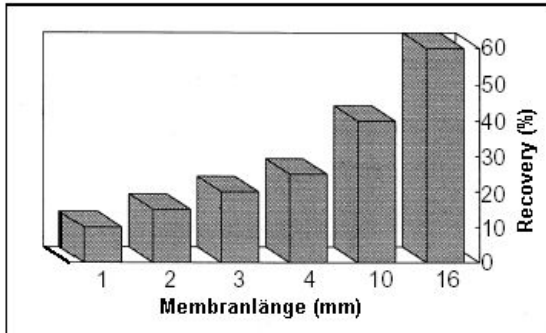


Abb. 2.4: Einfluss der Membranlänge auf die Recovery  
 Testsubstanz: Dopamin;  
 CMA 12 Mikrodialysekatheter,  
 Temp.:20°C, Flussgeschwindigkeit: 2 µl/min  
 (nach „www.microdialysis.com“)

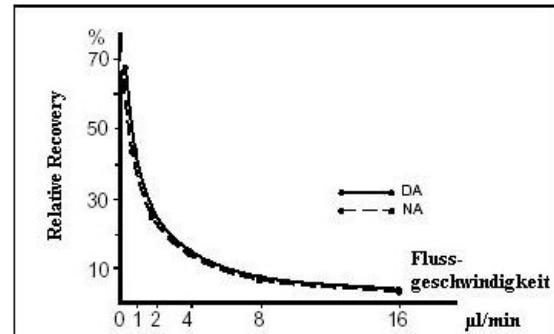


Abb. 2.5: Einfluss der Flussgeschwindigkeit auf die Recovery  
 Testsubstanzen: Dopamin (DA), Noradrenalin (NA)  
 CMA 12 Mikrodialysekatheter, Temp.:20°C,  
 Membranlänge 4 mm  
 (nach „www.microdialysis.com“)

## 2.6 Analyse des Mikrodialysates

Die gesammelten Flüssigkeiten (Dialysat aus dem Myokard und der Subkutis und das zentrifugierte Plasma) wurden mittels des CMA 600 Microdialysis Analyzers (Fa. CMA/Microdialysis AB, Schweden) analysiert. Dieser arbeitet mit enzymatisch-photometrischer Analyse und dient der Auswertung kleiner Probenvolumina (0,2 – 2µl pro Test). Als Reagenzien werden allgemein gebräuchliche, klinisch-chemische Stoffe verwendet [Für Glukose: 4-Amino-antipyrin (0,77 mmol/L), Ascorbatoxidase (>3 kU/L), Glukoseoxidase (>1,5 kU/L), Peroxidase (>1,5 kU/L), Phosphat-Puffer (pH 7,0; 0,1 mol/L), Phenol (11 mmol/L), Natriumazid (0,4 g/L). Für Laktat: 4-Amino-antipyrin (0,4 mmol/L), Laktatoxidase (>500 U/L), Peroxidase (>500 U/L), Ascorbatoxidase (>12,0 kU/L), PIPES-Puffer (pH 6,8; 100 mmol/L), 4-Chlorphenol (5,4 mmol/L), Natriumoxalat (7,5 mmol/L), EDTA-dinatriumsalz (5 mmol/L), Natriumazid (0,3 g/L). Für Pyruvat: 4-Amino-antipyrin (0,3 mmol/L), Thiamin-pyrophosphat (0,2 mmol/L), FAD (10 µmol/L), Pyruvatoxidase (>0,2 kU/L), Peroxidase (>0,8 kU/L), Ascorbatoxidase (>10 kU/L), Citrat-Puffer (pH 6,1; 100 mmol/L), Kaliumdihydrogenphosphat (10 mmol/L), MgCl<sub>2</sub> (10 mmol/L), TOOS (1,5 mmol/L), Natriumazid (0,3 g/L)]. Die Reaktionstemperatur beträgt

37°C. Gemessen wird mittels einer Quecksilberlampe bei Wellenlängen von 365 und 546 nm. Als Detektor dient ein Einstrahl-Filter-Photometer.

Das Gerät Kalibriert sich automatisch alle sechs Stunden. Die Unpräzision ist  $\leq 5\%$  relative Standardabweichung. Die Messung dauert pro Probe und Analyt circa 60-90 sek.

Für diese Studie wurden Glukose, Laktat und Pyruvat aus allen Proben bestimmt.

## **2.7 Anwendungsgebiete der Mikrodialyse**

Entwickelt wurde die Mikrodialyse ursprünglich zur wissenschaftlichen Bestimmung von Neurotransmittern im neurologisch- neurochirurgischen Kontext. Aufgrund der einfachen und komplikationsarmen Handhabung folgte jedoch eine rasche Ausbreitung in andere Bereiche der Medizin. Die erste in der Humanmedizin publizierte Studie stammte 1989 aus dem Sektor Diabetologie und befasste sich mit der interstitiellen Glukosekonzentration im subkutanen Gewebe [67]. Seither sind bis zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Dissertation in 11835 Publikationen aus den Bereichen Medizin, Pharmakologie, Physiologie und Biochemie Untersuchungen mittels dieser Methode veröffentlicht worden ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com); Tag des Zugriffs 11.05.2008).

Die Verbesserung der Mikrodialysekatheter erweiterte das Spektrum um ein vielfaches. Die in ein Gewebe eingebrachten Sonden können, je nach Fragestellung, ohne wesentliche Komplikationen bis zu mehreren Wochen in situ belassen werden. Durch die Entwicklung flexibler Dialysemembranen können jetzt auch Untersuchungen an sich bewegenden Personen durchgeführt werden. In diesem Sektor konnten wichtige und neue Erkenntnisse im Bereich der Sportmedizin gewonnen werden [69-71].

Durch immer präzisere und kommerziell erhältliche Mikrodialyseutensilien, welche auch außerhalb von Studien die Zulassung zur humanen Nutzung erhalten hatten, erfolgte eine weitere Verbreitung der Methode. Im Bereich der Neurochirurgie gehört die Mikrodialyse mittlerweile zu den standardisierten Monitoringdevices zur Überwachung von intrazerebralen Ischämien, Traumata und vasogenen Komplikationen, oder zur Bestimmung verschiedener Neurotransmitter [72]. In der Diabetologie wurden auf der Basis der durchgeführten Studien zum Glukosestoffwechsel, welche u.a. Erkenntnisse über die Insulinresistenz des peripheren Fettgewebes als ätiologischen Faktor für die Entstehung des Diabetes mellitus erbrachten [67, 73-75], neue portable Mikrodialysesysteme zur kontinuierlichen Eigenglukosemessung für Patienten entwickelt. Da diese Systeme den Nachteil einer wiederholten Traumatisierung durch Kanülenstiche bei konventioneller



Messung nicht beinhalten, werden sie auch im zunehmenden Maße in der neonatologischen Intensivmedizin eingesetzt [76, 77]. Pharmakokinetische Untersuchung mittels Mikrodialyse zeigten, dass Plasmakonzentrationen und deren Verläufe bestimmter Pharmaka, wie Antibiotika oder Onkologika, sich deutlich von den Gewebe- und somit therapeutischen Konzentrationen unterschieden. So konnten anhand dieser Ergebnisse z.B. subinhibitorische Antibiotikakonzentrationen im Gewebe nachgewiesen werden bei therapeutischen Plasmaspiegeln. Aufgrund dessen wurden Intervalle für Repetitionsdosen modifiziert [78-84]. Die Studien im Bereich Onkologie zeigen Hinweise auf eine Korrelation des therapeutischen Erfolges mit der Konzentration des Pharmakons im Tumorgewebe[85]. Ein weiterer großer Sektor liegt im Bereich der Dermatologie und hier vor allem in der Allergologie. Die Mikrodialyse dient hier der Bestimmung der Histaminliberation als Antwort auf verschiedene Stimuli. Die plastische Chirurgie bedient sich des Verfahrens zum Ischämie monitoring bei freien mikrovaskulären Gewebetransplantaten [86, 87].

## **2.8 Die Mikrodialyse im kardiochirurgischen Kontext**

Es konnte durch mehrere Studien gezeigt werden, dass von den jährlich weltweit über eine Millionen durchgeführten koronaren Bypassoperationen die meisten Patienten profitieren [88, 89]. Eine zunehmende Gruppe dieses Patientengutes zeigte jedoch eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer sowie eine deutlich erhöhte Mortalität von 30-35%. Zudem verbrauchten sie nahezu 50% der Kosten im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Eingriffen [90]. Eben diese Patienten gilt es so früh wie möglich zu detektieren um eine zeitnahe Anpassung der Therapie und somit eine mögliche Verhinderung von Komplikationen zu erreichen.

Mit den zurzeit gebräuchlichen Überwachungsverfahren lässt sich dieses Ziel allerdings nicht suffizient genug erreichen. Zwar kann der erfahrene und klinisch versierte Anästhesiologe aufgrund der vorliegenden Monitoringergebnisse gewisse Probleme z.B. beim Weaning vom extrakorporalen Bypass vorhersehen, jedoch bietet keines der gängigen Verfahren die Möglichkeit, das Myokard während Herzstillstand an der HLM zu beurteilen.

Dies zeigt, dass ein erweitertes Monitoring auf zellulärer Ebene eine durchaus sinnvolle Ergänzung zur Prädiktion von Komplikationen sein könnte. Die Mikrodialyse könnte genau dieser Baustein sein. Sie befindet sich zurzeit allerdings noch in einer rein

experimentellen Phase. Die hier vorliegende Studie war die erste welche in einem homogenen Patientengut mittels kommerzieller Katheter die Durchführbarkeit dieser Methode als Bedside Prozedur nachwies.

In der Kardiochirurgie untersuchten Kennergren et al. zuerst tierexperimentell, dann in der humanen Anwendung ischämische Anteile des Myokards im postoperativen Verlauf und konnten hier durch die Messung der myokardspezifischen Enzyme Troponin T und Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) Einflüsse von Ischämie und Reperfusion objektivieren [25, 91-93]. Erhöhte Konzentrationen dieser Marker korrelierten mit elektrokardiografischen Veränderungen, waren jedoch zeitlich früher detektierbar. Auch Habicht et al. wiesen die Durchführbarkeit der myokardialen Mikrodialyse an einem kleinen Patientenkollektiv nach [94].

## **2.9 Versuchsablauf**

### **2.9.1 Anästhesie**

Die Einleitung erfolgte intravenös mit dem Anästhetikum Etomidate (0,2-0,3 mg/kgKG) und dem Opioid Sufentanyl (0,5-0,7 µg/kgKG). Zur Muskelrelaxierung wurde Pancuroniumbromid (0,1 mg/kgKG) verwendet. Die Anästhesie wurde durch kontinuierliche intravenöse Applikation von Propofol (5-8 mg/kgKG/h) und Sufentanyl (0,5-1µg/kgKG/h) aufrechterhalten. Während Thorakotomie und chirurgischer Präparation wurden die Patienten mit 100% Sauerstoff normoventiliert. Zur kontinuierlichen arteriellen Blutdrucküberwachung und zur Blutentnahme wurde die A. radialis per Seldinger-Technik kanüliert. Anschließend erfolgte die Kanülierung der V. jugularis interna, ebenfalls in Seldinger-Technik, mit einem zentralen Venenkatheter und einem Swan-Ganz-Pulmonalkatheter (Vigilance, Edwards Lifescience, Baxter, Unterschleißheim) zur kontinuierlichen Messung des Herz-Zeit-Volumens (CO), der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) und des enddiastolischen Volumens (EDV). Zudem erhielten alle Patienten standardmäßig einen Dauerkatheter zur Quantifizierung der Diurese und somit Überwachung der Nierenfunktion während der Operation.

Vor, während und nach extrakorporaler Zirkulation wurden die hämodynamischen Verhältnisse ggf. durch Injektionen von Vasodilatoren (Glyceroltrinitrat) bzw. Katecholaminen (Noradrenalin) oder durch Gabe von Plasmaexpandern stabilisiert.

Gleiches galt für die Patienten, die unmittelbar am schlagenden Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine operiert werden mussten.

Vor und nach Beendigung der HLM und während der gesamten Off pump Operationen wurde der MAP durch Injektion bzw. Infusion von Glyceroltrinitrat, dem Calciumkanalblocker Nifedipin oder dem alpha- Adrenozeptorenblocker Urapidil unterhalb 80 mmHg gehalten.

Bei Werten unter 50 mmHg wurden Plasmaersatzmittel oder inotrope Substanzen, wie Dopaminhydrochlorid, Adrenalin, Dobutamin oder Milrinon infundiert.

### **2.9.2 Mikrodialyseprocedere im allgemeinen operativen Kontext**

Unmittelbar nach Narkoseeinleitung wurde ein CMA 60 Mikrodialysekatheter (Fa. CMA/Microdialysis AB, Schweden) in die Subkutis des linken Oberarmes eingelegt und zwar mittels der dazugehörigen Insertionskanüle.

Bei allen Patienten erfolgte der Zugang in den Thorax über eine mediane Sternotomie. Nach Freipräparation und Eröffnung des Perikardbeutels erfolgte die Einlage des CMA 70 Mikrodialysekatheters (Fa. CMA/Microdialysis AB, Schweden) in das Myokard mittels modifizierter Seldinger-Technik unter zu Hilfenahme eines Venenverweilkatheters (Fa. Braun, Größe 18 Gage). Dieser wurde zunächst leicht vorgebogen, sodann tangential und oberflächlich durch den Herzmuskel in das distale Versorgungsgebiet der LAD geführt. Danach wurde die Einführungsnaedel entfernt. Die Kanüle war somit tangential durch den Herzmuskel gelegt. Von der kontralateralen Seite konnte nun der Mikrodialysekatheter eingeführt und mit der Kanüle zurückgezogen werden. Der Mikrodialysekatheter wurde hierdurch unversehrt in den Herzmuskel platziert.

Der Katheter wurde stets am schlagenden Herzen in das Versorgungsgebiet der LAD gelegt. Hiernach wurde mit der Präparation der IMA begonnen und der Eingriff standardisiert weitergeführt.

Alle Patienten erhielten vor Beendigung der operativen Maßnahmen einen passageren Herzschrittmacher.

Nach der Operation erfolgte der Transport auf die Intensivstation, wo die maschinelle Beatmung fortgeführt wurde. Die Entwöhnung vom Respirator und die Extubation, sowie die Einstellung des Herzschrittmachers erfolgten nach klinischen Gesichtspunkten durch das Stationspersonal.

### 2.9.3 Klinisches Procedere on-pump

Der extrakorporale Bypass erfolgte nach folgendem, standardisiertem Schema:

- Hohlfaseroxygenator Firma Medos (HILITE 7000-Serie; 52222 Stolberg, Deutschland)
- Nicht-pulsatiler Fluss
- Primevolumen: 1000 ml Ringer, 250 ml 20% Mannit, 500 ml Humanalbumin, 20 ml Natriumbikarbonat
- Primetemperatur: 20°C
- Mittlerer arterieller Blutdruck zwischen 50 und 70 mmHg
- pO<sub>2</sub>: 120-160 mmHg
- pCO<sub>2</sub>: 30-40 mmHg

Vor der Kanülierung des rechten Vorhofes und der Aorta für die extrakorporale Zirkulation erfolgte die vollständige Aufhebung der Blutgerinnung mittels Heparin. Initial wurden 300 I.E./kgKG verabreicht. Ein „Activated clotted time-Wert“ (ACT-Wert) von mehr als 450 sek. galt als ausreichend.

Die Operation erfolgte in moderater Hypothermie (32°C nasopharyngeal gemessen). Zur Kardioplegie wurde die Lösung nach Buckberg als antegrade Blutkardioplegie verwendet. Sie setzt sich zusammen aus einer Mischung aus Vollblut und einer kristalloiden, kardioplegischen Lösung im Mischungsverhältnis 4:1 (Blut:Lösung). Die kardioplegische Lösung setzt sich zusammen aus zwei unterschiedlichen Teillösungen. Lösung A (400ml) enthält Kaliumchlorid, Natriumchlorid und Trometamol. Lösung B (100ml) setzt sich aus Zitronensäure, Natriumcitrat, Natriumhydrogenphosphat und Glukose. Die Lösungen für die kalte Reinfusion setzen sich aus den gleichen Bestandteilen jedoch in anderer Konzentration zusammen. Die Gabe der Kardioplegie unterteilt sich in drei Phasen: Induktion, Reinfusion und Reperfusion. Die kalte Induktion wird kurz vor Abklemmen der Aorta verabreicht mit einer Temperatur von 6-12°C und einer Flussgeschwindigkeit von 300 ml/min. Sie wird bis zur Asystolie durchgeführt. Diese Initialisierung dauert, je nach Herzgröße 4-5 min. Die kalte Reinfusion wird, währenddem die Aorta abgeklemmt ist, alle 20 min für zwei Minuten durchgeführt. Diese kalten Lösungen senken zum einen den Sauerstoffbedarf des Myokards und schaffen zum anderen ein Milieu, in welchem der durch die sistierende Perfusion der Koronarien vorliegende anaerobe Metabolismus verbessert ermöglicht wird. Dieses wird über die Auswaschung der sauren Metaboliten, die

Pufferung der Azidose, die Erneuerung energiereicher Substanzen sowie den Ersatz von Substraten erreicht. Außerdem wird durch diese hyperosmolare Lösung einem Myokardödem vorgebeugt.

Vor Öffnung der Aortenklemme wurden die Koronarien mittels eines warmen Gemisches aus Vollblut und einer Perfusionslösung, dem so genannten „Hot shot“ (nach Buckberg) perfundiert. Diese Lösung unterscheidet sich von der Lösung A der kalten Kardioplegie durch einen niedrigeren Kaliumgehalt und enthält zusätzlich Natriumglutamat und Natriumaspartat. Sie wird mit einer Temperatur von 37°C und einer Flussrate von 150ml/min für drei Minuten verabreicht. Dieser hot shot wirkt einem Reperfusionsschaden des Myokards entgegen. Längere warme Reperfusionen (5-10min) können z.B. bei diffuser KHK notwendig werden.

Nach Abgang von der HLM wurde die Wirkung des Heparins durch Protamin antagonisiert. Hierfür wurde pro 1.000 I.E. Heparin 1 ml Protamin gegeben.

#### **2.9.4 Klinisches Procedere off-pump**

Bei diesem Operationsverfahren wird ohne zur Hilfenahme einer Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen operiert. Zur Stabilisierung und besseren Positionierung des Operationsbereiches am Myokard wurden das Acrobat™ Off- Pump System (Fa. Guidant Corporation, USA) verwendet.

Nach Ligatur der Koronararterie wurde selbige eröffnet und zum Aufrechterhalten des Blutflusses ein Shunt (Fa. Guidant Corporation, USA) eingelegt. Danach wurde der Bypass anastomosiert. Die proximale Anastomose des Gefäßbypasses erfolgte an die tangential abgeklemmte Aorta.

Auch für die off-pump Operationen wurde die Blutgerinnung herabgesetzt. Die Patienten erhielten einen Bolus von 10.000 I.E. Heparin. Der angestrebte ACT- Wert lag bei >250 sek. Nach der Operation wurde das Heparin zur Hälfte mit Protamin antagonisiert.

## **2.10 Studiendesign**

### **2.10.1 Allgemein**

Das Schema zur Datenerfassung wurde an den Operationsablauf der Herzchirurgischen Klinik angepasst. Das allgemeine hämodynamische Monitoring wurde um die Möglichkeit der kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens mittels Pulmonalkatheter erweitert.

Es wurden jeweils ein Mikrodialysekatheter in das Myokard und ein weiterer in die Subkutis des linken Oberarmes eingelegt.

Nach Insertion der mit Perfusionsflüssigkeit vorgefüllten Katheter erfolgte eine 15-minütige Spülphase. Diese diente zum einen der Anreicherung des Spülmediums mit extrazellulären Metaboliten, zum anderen dem Auswaschen des Gewebes von den bei der Katheteranlage aufgrund von Zelltrauma entstandenen Substanzen.

Das Dialysat wurde in Behältern, den sog. Microvials, asserviert. Nach einer Sammelperiode von 15 min. wurde das Microvial entnommen und gekühlt gelagert. Das Dialysat wurde postoperativ analysiert.

Zusätzlich wurde am Ende jeder Sammelperiode eine arterielle Blutentnahme vorgenommen. Aus einem Teil des Blutes wurden unverzüglich mittels eines Blutgasanalysators (Radiometer ABL 700 Serie, Fa. Radiometer Kopenhagen, Dänemark) die in Tabelle 2.2, S. 60, aufgeführten Parameter erhoben. Das restliche Blut wurde noch im OP bei 3500 Umdrehungen/min für 15 min zentrifugiert. Das Serum wurde abpipettiert, in einem Microvial kühl gelagert und mit den anderen Proben postoperativ analysiert.

Korrespondierend wurden weitere hämodynamische Parameter mittels des regulären Monitorings und des Swan-Ganz-Katheters erfasst (Tab.2.3, S. 60).

### **2.10.2 Studiendesign on-pump**

In dieser Gruppe wurden die Messpunkte dem operativen Ablauf an der Herz-Lungen-Maschine angepasst. Es wurden noch vor dem ersten und nach dem letzten Messpunkt am Herzen jeweils eine Blutentnahme und eine subkutane Messung durchgeführt und zwar nach Einlage des subkutanen Katheters am Oberarm sowie nach Entfernung des myokardialen Katheters. Diese dienten der Erfassung der globalen Stoffwechsellage des Organismus.

Die in Tabelle 2.4 angegebenen Zeitpunkte beziehen sich immer auf das Ende eines 15 min Messintervalls. Der hellgrau unterlegte Bereich beschreibt den Zeitraum des totalen Herzstillstandes. Davor und danach schlägt das Herz selbsttätig, wenn auch zum Teil mit Unterstützung der HLM (T 8-T 10).

Messzeitpunkt	Zeitpunkte zum Wechsel der Microvials – on-pump
T 1	15 min nach Hautschnitt
T 2	Spülen nach Einlage des Katheters in das Myokard
T 3	15 min nach Einlage
T 4	30 min nach Einlage
T 5	15 min nach Ende der ersten Kardioplegie
T 6	15 min nach Ende der zweiten Kardioplegie
T 7	15 min nach Ende der dritten Kardioplegie
T 8	15 min nach Entfernung der Aortenklemme
T 9	30 min nach Entfernung der Aortenklemme
T 10	15 min nach Weaning aus der HLM, Entfernung myokardialer Katheter
T 11	15 min nach Entfernung des Katheters aus dem Myokard

Tab. 2.4: Messschema für die Gruppe on-pump

### 2.10.3 Studiendesign off-pump

In dieser Gruppe wurden die Messpunkte dem Ablauf der operativen Versorgung der LAD angepasst, da in ihrem Versorgungsgebiet der Katheter lag. Auch hier wurden noch vor dem ersten und nach dem letzten Messpunkt am Herzen jeweils eine Blutentnahme und eine subkutane Messung durchgeführt.

Die in Tabelle 2.5 angegebenen Zeitpunkte beziehen sich ebenfalls immer auf das Ende eines 15 min Messintervalls. Der hellgrau unterlegte Bereich beschreibt den Zeitraum der durch Ligatur und Bypassversorgung der LAD induzierten Ischämie in ihrem Versorgungsgebiet. Danach beginnt die Reperfusionphase in diesem Bereich.

Messzeitpunkt	Zeitpunkte zum Wechsel der Microvials – off-pump
T 1	15 min nach Hautschnitt
T 2	Spülen nach Einlage des Katheters in das Myokard
T 3	15 min nach Einlage
T 4	15 min nach Ligatur der LAD und Shunteinlage
T 5	15 min nach Graftanastomose
T 6	15 min nach Reperfusion des LAD-Areals
T 7	30 min nach Reperfusion des LAD-Areals
T 8	45 min nach Reperfusion des LAD-Areals, Katheterentfernung
T 9	15 min nach Entfernung des Katheters aus dem Myokard

Tab. 2.5: Messschema für die Gruppe off-pump

## 2.11 Statistische Analysen

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte  $\pm$  SEM angegeben. Die Erfassung und graphische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel 2002 für Windows (© Microsoft Co.) und mit dem Programm ICU Pilot Version 1.2 (© CMA/Microdialysis AB). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS (SPSS Inc.).

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand des Friedman-ANOVA Testes, gefolgt vom Wilcoxon Test für die Einzelwertberechnung der Unterschiede zum Basalwert. Als Signifikanzniveau wurde ein  $p < 0,05$  angesehen.

## 2.12 Der „ICU-Pilot™“

Zur weiteren Bearbeitung und grafischen Darstellung der durch die Mikrodialyse gewonnenen Daten wurde das Programm ICU-Pilot™ verwandt. Es wurde initial als analytisches Instrument im Bereich der neurochirurgischen Intensivmedizin von der Firma CMA Microdialysis entwickelt, da hier die Mikrodialyse einen großen klinischen Anwendungsbereich findet. Es ermöglicht eine direkte optische Korrelation der Mikrodialysewerte mit anderen klinischen Parametern wie Blutdruck, intrazerebrale Druckverhältnisse, BGA-Werten, Beatmungsparametern usw. Hiermit ist die direkte grafische Darstellung und Bearbeitung der von der CMA 600 ermittelten Werte möglich. Die entstandenen Grafiken lassen sich leicht im drag an drop Verfahren zusammenlegen



und direkt vergleichen. Auf diese Weise ermöglicht diese Software eine Visualisierung des gesamten Datenpools eines oder mehrerer Patienten und dies selbst als Bedside-Prozedur aufgrund der Aktualität der gewonnenen Werte.

### **3. Patientenkollektiv**

#### **3.1 Auswahl der Patienten**

Die vorliegende Untersuchung wurde prospektiv über einen Zeitraum von dreizehn Monaten (April 2002 – Mai 2003) an 28 Patientinnen und Patienten der Herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig Holstein–Campus Lübeck durchgeführt. Der Studienaufbau wurde der Ethikkommission der Universität zu Lübeck vorgestellt und von dieser genehmigt.

Als Einschlusskriterium galt die vorherige Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung (Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung: Abb. 3.1, 3.2, S. 62-63), als Ausschlusskriterium zusätzliche Eingriffe an den Herzklappen oder dem Myokard.

#### **3.2 On-pump**

Diese Gruppe setzte sich aus drei weiblichen und 14 männlichen Patienten/-innen zusammen. Als weiteres Ausschlusskriterium galt hier eine Ejektionsfraktion (EF) von unter 40%.

Die Häufigkeit und Zusammensetzung kardiovaskulärer Risikofaktoren in dieser Gruppe verhielt sich wie folgt: Adipositas (n= 9), Raucher (n= 3), Hyperlipoproteinämie (n= 11), Diabetes (n= 4), arterieller Hypertonus (n= 14) positive Familienanamnese (n= 4), positive Myokardinfarktanamnese (n= 9). Die weiteren soziodemographischen Daten sind in Tabelle 3.1, S. 60, wiedergegeben.

Bis auf einen Patienten hatten alle eine klinisch manifeste Koronarinsuffizienz mit Dyspnoe und oder pektanginösen Beschwerden unter Belastung. Bei fünf Patienten traten diese Beschwerden bereits in Ruhe auf.

Eine koronare Herzkrankheit mit Befall von zwei Gefäßen (Zweigefäßerkrankung) fand sich bei fünf Patienten, bei den restlichen zwölf lag eine Dreigefäßerkrankung vor. Bei 16 Patienten wurde die IMA an die LAD anastomosiert. Lediglich in einem Fall war die IMA

als Graft nicht zu verwenden und es wurde ein ACVB auf die LAD gelegt. Zusätzlich wurde in fünf Fällen ein dreifach-ACVB und in zehn Fällen ein zweifach-ACVB gelegt. Zwei weitere Patienten erhielten jeweils einen einfachen ACVB. Bei einem wurden zudem die A. radialis, bei dem zweiten die andere IMA als Graft verwendet.

Zur Wiedererlangung eines eigenen Herzrhythmus mussten sieben Patienten nach HLM einmal und zwei Patienten zweimal mit je 20 J defibrilliert werden.

Die 30- Tages- Letalität beträgt in dieser Gruppe null.

Weitere Daten zum Operationsverlauf finden sich ebenfalls in Tabelle 3.1.

### **3.3 Off-pump**

Diese Gruppe besteht aus vier weiblichen und sieben männlichen Patienten.

Die Häufigkeit und Zusammensetzung kardiovaskulärer Risikofaktoren in dieser Gruppe verhielt sich wie folgt: Adipositas (n= 8), Raucher (n= 5), Hyperlipoproteinämie (n= 10), Diabetes (n= 3), arterieller Hypertonus (n= 11) positive Familienanamnese (n= 3), positive Myokardinfarkt-anamnese (n= 7). Die weiteren soziodemographischen Daten sind in Tabelle 3.2, S. 61, wiedergegeben.

Bis auf zwei Patienten hatten alle eine klinisch manifeste Koronarinsuffizienz mit Dyspnoe und oder pektanginösen Beschwerden unter Belastung. Bei zwei Patienten traten diese Beschwerden bereits in Ruhe auf.

Eine koronare Zweigefäßerkrankung fand sich bei einer Patientin, bei den restlichen zehn lag eine Dreigefäßerkrankung vor. Bei zehn Patienten wurde die IMA an die LAD anastomosiert. Lediglich in einem Fall wurde ein ACVB auf die LAD gelegt. Zusätzlich wurde in fünf Fällen ein ACVB und in einem Fall ein zweifach-ACVB gelegt. Ein weiterer Patient erhielt die A. radialis als Graft.

## **4. Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Versuche dargestellt. Es werden jeweils die einzelnen Gruppen, on-pump und off-pump, beschrieben. Ein direkter Vergleich erfolgte aufgrund der stark unterschiedlichen Operationsverfahren nicht.

Der Einsatz der Mikrodialysekatheter verlief ohne Komplikationen wie Blutungen, Infektionen, Rhythmusstörungen, etc. Die Anlage eines Katheters benötigte in allen Fällen weniger als drei Minuten.

Im Folgenden sind alle Werte als Mittelwert  $\pm$  SEM angegeben.

### **4.1 Hämodynamik on-pump**

#### **4.1.1 Mittlerer Arterieller Druck**

Zur Zeit des Hautschnittes betrug er  $88 \pm 3$  mmHg (T1) und fiel während des Bypasses auf  $71 \pm 3$  mmHg (T6) ab ( $p < 0,05$ ). 15 min nach Entfernung der Aortenklemme fiel der MAD dann signifikant weiter auf  $61 \pm 2$  mmHg ab (T 8) ( $p < 0,05$ ), stieg jedoch bis zum Ende der Untersuchung wieder auf das ursprüngliche Niveau an.  $77 \pm 3$  mmHg (T 11) an.

#### **4.1.2 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck**

Hier fanden sich keine signifikanten Veränderungen.

Zu Beginn der Untersuchung betrug er  $21 \pm 1$  mmHG (T1) und stieg bis zum beginn des Bypasses leicht auf  $23 \pm 2$  mmHg (T4) an. Während des Betriebes der Herz-Lungen-Maschine wurde der Swan-Ganz-Katheter zurückgezogen und der MPAD somit nicht gemessen. Nach Beendigung des Bypasses betrug der MPAD  $25 \pm 2$  mmHg (T 10) und zum Ende der Untersuchung  $24 \pm 2$  mmHg (T 11).

### **4.1.3 Herzfrequenz**

Zum Zeitpunkt T1 betrug die HF  $68 \pm 5$  /min und fiel bis zum Beginn des Bypasses leicht auf  $65 \pm 6$  /min (T 4) ab. Während der HLM Zeit lag ein absoluter Herzstillstand vor. Nachdem die Aortenklemme entfernt wurde, begann das Herz wieder selbsttätig zu arbeiten. An diesem Messpunkt lag die Frequenz bei  $57 \pm 4$  /min (T 9). Sie stieg bis zum Ende der Untersuchung durch Stimulation des externen Herzschrittmachers signifikant an auf  $92 \pm 2$  /min (T 11) Schläge pro Minute ( $<0,01$ ).

### **4.1.4 Zentraler Venendruck**

Bei Hautschnitt betrug der ZVD  $10,7 \pm 1$  mmHg (T 1) und veränderte sich bis zu Beginn des Bypasses nicht signifikant. Während der EKZ fiel der Wert auf minimal  $3,8 \pm 0,8$  mmHG (T 6) ( $p<0,01$ ), er stieg jedoch bis zum Ende der Operation auf  $10,8 \pm 1,2$  mmHg (T 11) an, sodass er wieder nahe dem Anfangswert lag.

### **4.1.5 Herzindex**

Der Herzindex, oder Cardiac Index (CI), beschreibt das Verhältnis von Herzzeitvolumen bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten.

Zu Beginn der Messung lag der CI bei  $2,35 \pm 0,15$  l/min/m<sup>2</sup> (T 1). Er stieg leicht an und betrug zum Zeitpunkt T2  $2,63 \pm 0,15$  l/min/m<sup>2</sup>. Bis zum Bypassende verblieb der CI ohne signifikante Änderungen in diesem Bereich. Nach Entfernung der Aortenklemme wurden Werte bis maximal  $3,45 \pm 0,2$  l/min/m<sup>2</sup> (T 10) erreicht ( $P<0,01$ ). Zum Ende der Messung betrug der CI  $3,4 \pm 0,15$  l/min/m<sup>2</sup> (T 11) ( $p<0,01$ ).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>MAD (mmHg)</b>	<b>MPAD (mmHg)</b>	<b>HF (/min)</b>	<b>ZVD (mmHg)</b>	<b>CI (l/min/m<sup>2</sup>)</b>
T 1	88 ±4	21 ±1	68 ±5	10,7 ±1	2,35 ±0,15
T 2	90 ±3	24 ±2	67 ±3	9,2 ±1,1	2,63 ±0,15
T 3	88 ±3	27 ±2	70 ±3	10,7 ±0,9	2,65 ±0,12
T 4	79 ±3	23 ±2	65 ±6	8,4 ±1 *	2,69 ±0,13
T 5	73 ±2 **	-	-	5,5 ±1,2 **	2,66 ±0,07
T 6	71 ±3 **	-	-	3,8 ±0,8 **	2,66 ±0,07
T 7	71 ±3 **	-	-	4,1 ±0,8 **	2,7 ±0,08
T 8	61 ±2 **	-	-	5,9 ±1,5 **	2,63 ±0,11
T 9	67 ±3 **	-	57 ±4 **	8,0 ±1,4 *	3,02 ±0,11 **
T 10	75 ±4 *	25 ±2	93 ±2 **	11,5 ±1,4	3,45 ±0,2 **
T 11	77 ±3	24 ±2	92 ±2 **	10,8 ±1,2	3,4 ±0,15 **

Tab. 4.1: Hämodynamik on-pump

Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum des totalen Herzstillstandes an der Herz-Lungen-Maschine. (MAD= Mittlerer arterieller Druck; MPAD= Mittlerer pulmonalarterieller Druck; HF= Herzfrequenz; ZVD= Zentralvenöser Druck; CI= Cardiac Index)  
 \* = p< 0,05; \*\* = p< 0,01 jeweils gegenüber dem Ausgangswert T1.

## 4.2 Blutgasanalyse on-pump

Bei den angegebenen Werten zu den jeweiligen Analyten handelt es sich stets um arterielle Blutgasanalysen.

### 4.2.1 Arterieller pH

Der pH-Wert ist eine Größe ohne zusätzliche Einheit. Er wurde während der Operation durch externe Zufuhr von Pufferlösungen relativ konstant gehalten. Zu Beginn betrug der pH 7,43 ±0,01 (T 1) und änderte sich über das gesamte Messintervall nicht signifikant. Zum Zeitpunkt T 11 betrug er 7,39 ±0,02.

#### **4.2.2 Standardbikarbonat**

Das Standardbikarbonat wurde ebenfalls durch die externe Zufuhr von Pufferlösungen relativ konstant gehalten. Zum Zeitpunkt T 1 betrug es  $24,11 \pm 0,38$  mmol/l und fiel langsam bis zum Ende (T 11) auf  $22,62 \pm 0,43$  mmol/l ab.

#### **4.2.3 Hämoglobingehalt**

Zu Beginn der Operation hatten die Patienten einen Hb von  $11,79 \pm 0,32$  g/dl (T 1). Dieser blieb bis zum Einsetzen der EKZ relativ konstant, fiel dann jedoch signifikant auf einen Wert von  $8,29 \pm 0,23$  g/dl (T 5) ab ( $p < 0,01$ ). Bis zum Ende der Messungen stieg der Hb leicht auf einen Wert von  $9,15 \pm 0,14$  g/dl (T 11) an ( $p < 0,01$ ).

#### **4.2.4 Basenexzess**

Vom Beginn der Messperiode bis zur EKZ fiel der BE von  $-0,31 \pm 0,49$  mmol/l (T 1) auf  $-1,09 \pm 0,5$  mmol/l (T 4) ab. Über den Zeitraum des Bypasses stieg der BE nach einem anfänglichen Abfall auf  $-1,97 \pm 0,47$  mmol/l (T 5) wieder stetig an und erreichte vor Entfernung der Aortenklemme einen Wert von  $-1,7 \pm 0,38$  mmol/l (T 7). Nach Eröffnung der Aorta stieg der BE kurzfristig weiter auf  $-1,14 \pm 0,39$  mmol/l (T 8) an und fiel danach bis zum Ende der Operation auf  $-1,84 \pm 0,42$  mmol/l (T 11) ab.

#### **4.2.5 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung**

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $S_vO_2$ ) verlief über die gesamte Operation relativ konstant. Zum Messpunkt T1 betrug sie  $78,4 \pm 1,7$  %. Bis zum Beginn der EKZ stieg die  $S_vO_2$  an auf  $85,3 \pm 1,4$  % (T 5). Während der HLM fiel sie wieder leicht ab und erreichte bei Entfernung der Aortenklemme einen Wert von  $77,1 \pm 2,4$  % (T 8). Bis zum Ende der Operation veränderte sich die Sättigung kaum. Zum Zeitpunkt T 11 betrug ihr Wert  $78,2 \pm 1,6$  %.

Zeitpunkt	pH <sub>a</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	Hb (g/dl)	BE (mmol/l)	S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> (%)
T 1	7,43 ±0,01	24,11±0,38	11,79 ±0,32	-0,31 ±0,49	78,4 ±1,7
T 2	7,41 ±0,02	24,0±0,38	11,76 ±0,36	-0,52 ±0,5	81,8 ±1,5
T 3	7,42 ±0,02	23,71±0,41	11,54 ±0,36	-0,86 ±0,53	82,2 ±1,1
T 4	7,42 ±0,02	23,54±0,38	11,04 ±0,33	-1,09 ±0,5	82,7 ±1,4
T 5	7,39 ±0,01	22,79±0,34	8,29 ±0,23 **	-1,97 ±0,47	85,3 ±1,4
T 6	7,39 ±0,01	22,91±0,29	8,71 ±0,28 **	-1,85 ±0,41	82,7 ±1,5
T 7	7,4 ±0,01	23,01±0,28	8,82 ±0,19 **	-1,7 ±0,38	81,0 ±1,7
T 8	7,41 ±0,01	23,46±0,29	8,76 ±0,17 **	-1,14 ±0,39	77,1 ±2,4
T 9	7,4 ±0,01	23,22±0,24	8,82 ±0,14 **	-1,45 ±0,3	77,4 ±1,6
T 10	7,4 ±0,01	22,8±0,31	8,82 ±0,13 **	-1,77 ±0,34	79,1 ±1
T 11	7,39 ±0,02	22,62±0,43	9,15 ±0,14 **	-1,84 ±0,42	78,2 ±1,6

Tab. 4.2: Blutgasanalyse on-pump

Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum des totalen Herzstillstandes an der Herz-Lungen-Maschine. (pH<sub>a</sub>= arterieller pH- Wert; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>= Bikarbonat; Hb= Hämoglobingehalt; BE= Basen Exzess; S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>= Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung)

\* = p < 0,05; \*\* = p < 0,01 jeweils gegenüber dem Ausgangswert T1.

#### 4.3 Mikrodialyse on-pump

Die Mikrodialyseergebnisse sind im Verlauf als relative Werte bezogen auf einen Referenzpunkt angegeben und daher ohne Einheit. Als Referenz wurde der Zeitpunkt T 4 gewählt, da hier der längste Zeitraum von Einlage des Mikrodialysekatheters bis Beginn des Bypasses erreicht wurde, sodass eine möglichst lange Äquilibration in situ stattfinden konnte. Dieser Messwert wurde gleich 100% gesetzt.

Zu den Messpunkten T 1 und T 11 war der Mikrodialysekatheter im Myokard noch nicht bzw. nicht mehr installiert, sodass hier keine Messwerte für die myokardialen Metabolite vorlagen. Es werden pro Analyt jeweils die Ergebnisse aus der myokardialen Mikrodialyse angegeben, sowie die aus dem Plasma, da diese im Verlauf mit den subkutanen Werten nahezu identisch waren.

### 4.3.1 Glukose

Im Plasma zeigte die Glukose bis zum Beginn des Bypasses kaum Veränderungen. Zum Zeitpunkt T 1 betrug sie  $91,44 \pm 0,14$ . Sie stieg signifikant auf  $140,76 \pm 5,43$  (T 5) an ( $p < 0,01$ ). Bei Eröffnung der Aorta erreichte sie mit  $180,69 \pm 8,06$  (T 8) ihr Maximum ( $p < 0,01$ ) und fiel zum Ende hin wieder auf  $140,27 \pm 8,53$  (T 11) ab ( $p < 0,01$ ).

Im Myokard lag der Wert für Glukose zu Beginn der Untersuchung bei  $120,82 \pm 21,15$  (T 2) und fiel dann bis auf den Referenzwert ab. Nach Start der EKZ stieg die Glukose hier hochsignifikant auf  $236,12 \pm 28,31$  (T 5) an ( $p < 0,01$ ) und verblieb während des Bypasses in diesem Bereich. Ihr Maximum erreichte die myokardiale Glukose nach Eröffnung der Aorta mit einem Wert von  $278,76 \pm 48,35$  (T 8) ( $p < 0,01$ ). Zum Zeitpunkt T 10 betrug sie  $238,78 \pm 43,92$  ( $p < 0,01$ ).

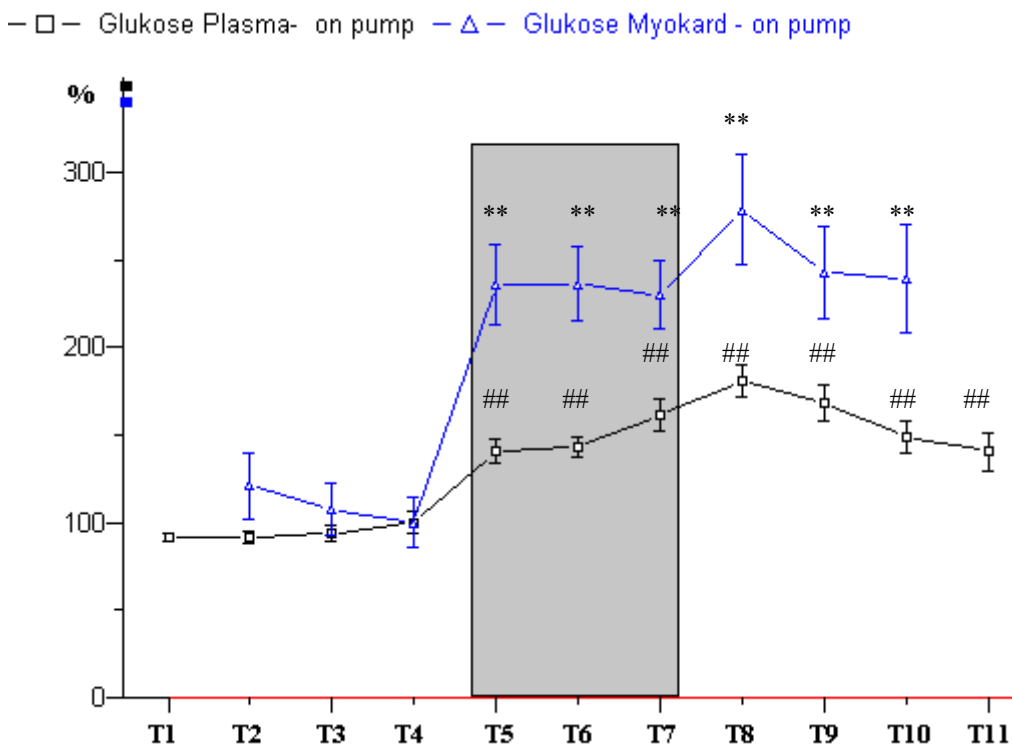


Abb. 4.1: Mikrodialyseergebnisse für Glukose in der Gruppe on-pump. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum des totalen Herzstillstandes an der Herz-Lungen-Maschine (\*=  $p < 0,05$ ; \*\*=  $p < 0,01$  für das Myokard und #=  $p < 0,05$ ; ##=  $p < 0,01$  für das Plasma, jeweils gegenüber dem Referenzwert T4).



### 4.3.2 Laktat

Der Ausgangswert für das Plasmalaktat lag bei  $99,02 \pm 9,22$  (T 1). Ab dem Zeitpunkt T 4 stieg es bis zum Ende der Operation kontinuierlich an und erreichte ein Maximum von  $165,17 \pm 26,03$  zum Zeitpunkt T 11 ( $p < 0,01$ ).

Im Myokard wies das Laktat einen anderen Verlauf auf. Bei T 2 lag ein Wert von  $266,42 \pm 47,69$  ( $p < 0,01$ ) vor der bis zum Referenzwert T 4 drastisch abfiel. Das Minimum lag bei T 5 mit  $59,77 \pm 16,94$  ( $p < 0,05$ ). Ab hier stieg das myokardiale Laktat bis zum Ende der Messung kontinuierlich an und erreichte einen Wert von  $189,24 \pm 36,42$  (T 10) ( $p < 0,01$ ).

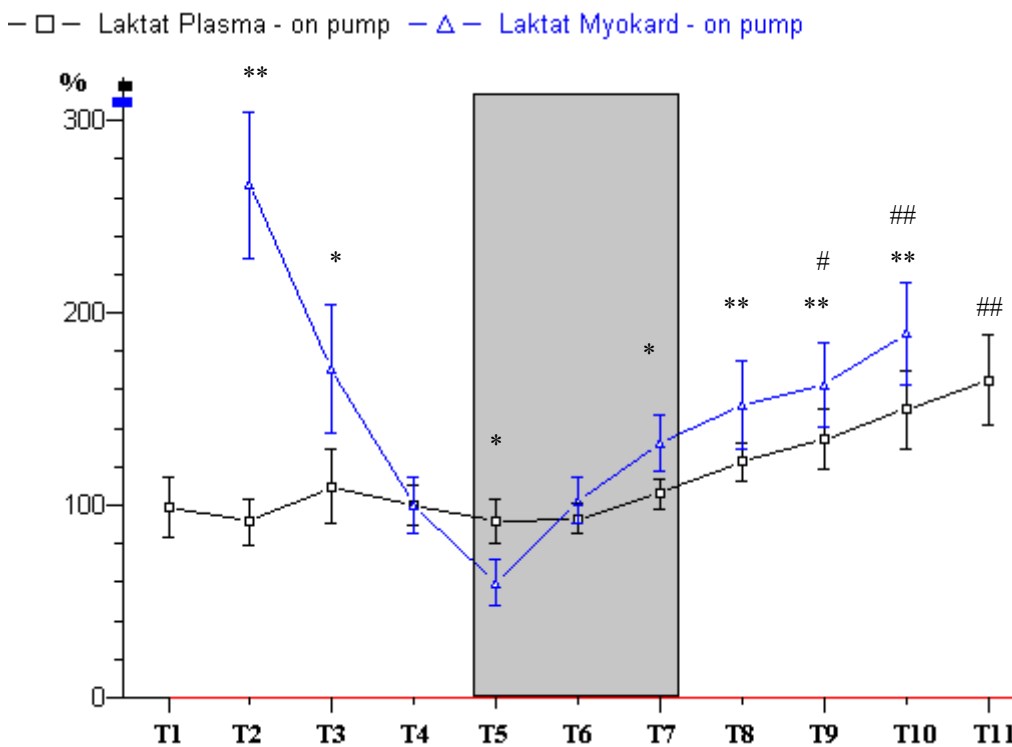


Abb. 4.2: Mikrodialyseergebnisse für Laktat in der Gruppe on-pump. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum des totalen Herzstillstandes an der Herz-Lungen-Maschine (\*=  $p < 0,05$ ; \*\*=  $p < 0,01$  für das Myokard und #=  $p < 0,05$ ; ##=  $p < 0,01$  für das Plasma, jeweils gegenüber dem Referenzwert T4).

### 4.3.3 Pyruvat

Das Pyruvat im Plasma zeigte zu Beginn der Messungen einen nahezu linearen Verlauf. Zum Zeitpunkt T 1 betrug es  $102,96 \pm 6,69$  und verblieb bis T 4 in diesem Bereich. Danach fiel es leicht ab und erreichte bei T 6 sein Minimum mit  $92,07 \pm 4,98$ . Ab hier stieg es bis zum Ende der Untersuchung kontinuierlich an und erreichte bei T 11 seinen Maximalwert von  $182,01 \pm 8,93$  ( $p < 0,01$ ).

Im Herzmuskel fiel das Pyruvat von  $75,27 \pm 21,41$  (T 2) bis zum Beginn des Bypasses auf  $42,19 \pm 16,61$  (T 5) ab ( $p < 0,05$ ). Bis vor Eröffnung der Aorta stieg es auf  $68,97 \pm 25,94$  (T 7) und nach Entfernung der Aortenklemme erreichte das Pyruvat einen Wert von  $209,3 \pm 69,31$  (T8) ( $p < 0,01$ ). Danach stieg es bis zum Ende der Untersuchung hochsignifikant weiter auf einen Wert von  $304,14 \pm 64,38$  (T 10) an ( $p < 0,01$ ).

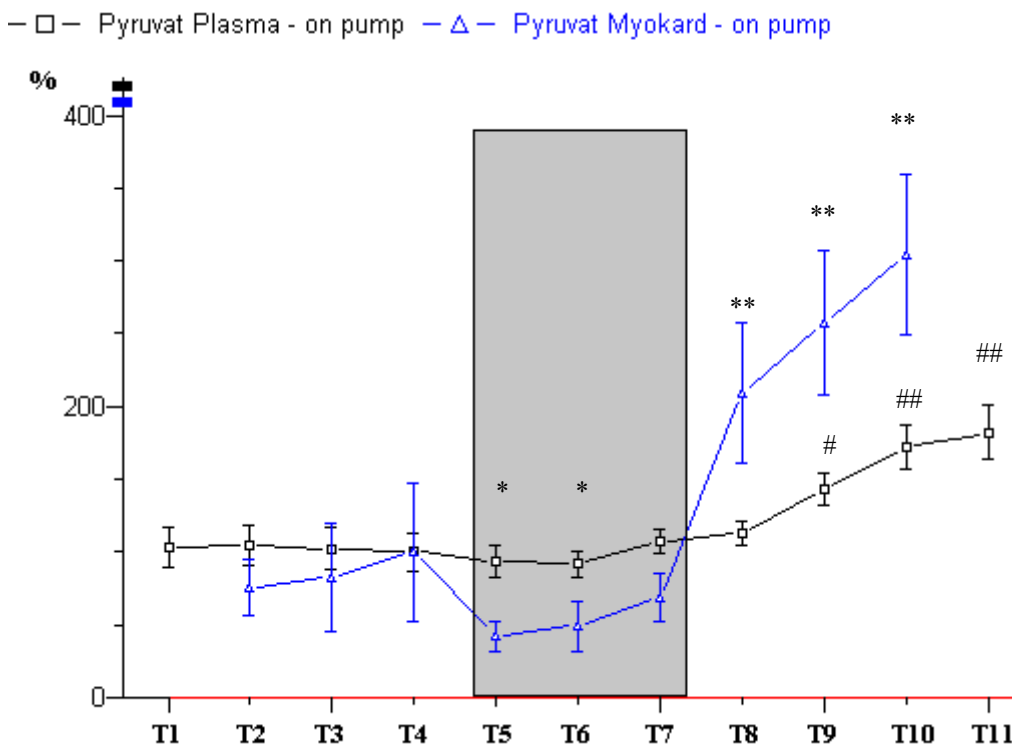


Abb. 4.3: Mikrodialyseergebnisse für Pyruvat in der Gruppe on-pump. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum des totalen Herzstillstandes an der Herz-Lungen-Maschine (\*=  $p < 0,05$ ; \*\*=  $p < 0,01$  für das Myokard und #=  $p < 0,05$ ; ##=  $p < 0,01$  für das Plasma, jeweils gegenüber dem Referenzwert T4).

### 4.3.4 Laktat-Pyruvat-Quotient

Der Laktat-Pyruvat-Quotient (Lactate-Pyruvate-Ratio, LPR) verlief im Plasma relativ konstant. Er fiel zum Zeitpunkt T 2 kurz auf  $88,94 \pm 3,82$ , um danach gleich wieder auf einen Wert von  $105,24 \pm 8,2$  (T 3) anzusteigen. In diesem Bereich verblieb der LPR bis zur Entfernung der Aortenklemme ( $107,19 \pm 7,79$  (T 8)). Bis zum Ende der Operation fiel er wieder auf  $89,86 \pm 7,25$  (T 11) ab.

Im Myokard verläuft der LPR gänzlich anders. Zum Zeitpunkt T 2 betrug er  $238,98 \pm 93,17$  ( $p < 0,01$ ) und verblieb in diesem Bereich. Zur Zeit des Referenzwertes T 4 fiel er steil ab. Während des Bypasses stieg er wieder an und erreichte sein Maximum während der EKZ bei T 6 mit  $142,67 \pm 46,77$  ( $p < 0,05$ ). Bei Eröffnung der Aorta sank der LPR drastisch auf einen Wert von  $51,13 \pm 19,83$  (T 8) ( $p < 0,01$ ) und fiel bis zum Ende der Untersuchung weiter leicht auf  $32,29 \pm 10,58$  (T 10) ( $p < 0,01$ ).

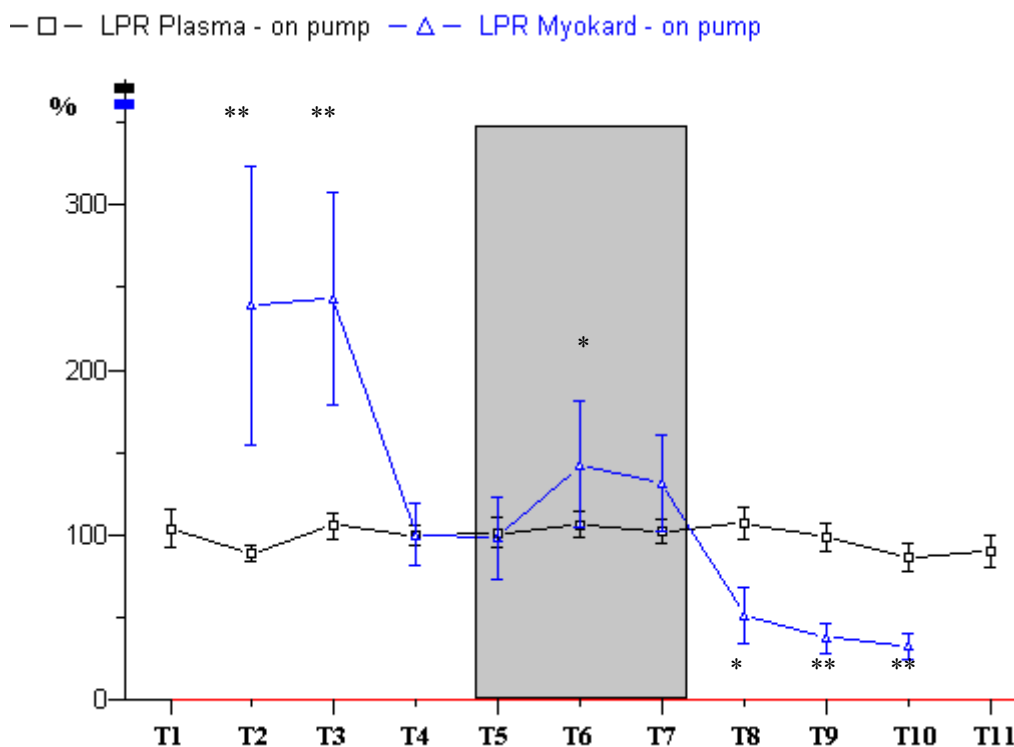


Abb. 4.4: Mikrodialyseergebnisse für LPR in der Gruppe on-pump. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum des totalen Herzstillstandes an der Herz-Lungen-Maschine (\*=  $p < 0,05$ ; \*\*=  $p < 0,01$  für das Myokard und #=  $p < 0,05$ ; ##=  $p < 0,01$  für das Plasma, jeweils gegenüber dem Referenzwert T4).

## **4.4 Hämodynamik off-pump**

### **4.4.1 Mittlerer Arterieller Druck**

Der MAD betrug zu Beginn der Operation  $95 \pm 6$  mmHg (T 1) und veränderte sich bis zum Eingriff an der LAD nicht signifikant  $89 \pm 6$  mmHg (T 3). Bei der Manipulation am Herzen und Ligatur der LAD fiel der Druck auf  $76 \pm 4$  mmHg (T 4) ab ( $p < 0,01$ ), stieg dann jedoch in der Reperfusionphase wieder auf  $89 \pm 4$  mmHg (T 7) an und fiel zum Ende der Operation wieder auf einen Wert von  $78 \pm 4$  mmHg (T 9) ab ( $p < 0,01$ ).

### **4.4.2 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck**

Zu Beginn der Untersuchung betrug der MPAD  $24 \pm 1$  mmHg (T 1) und stieg dann auf  $29 \pm 2$  mmHg (T 2) an ( $p < 0,01$ ). Im weiteren Verlauf der Operation verblieb er in diesem Bereich bis er 30 min nach Reperfusion einen Wert von  $27 \pm 2$  mmHg (T 7) erreichte ( $p < 0,01$ ). Zum Ende der Messungen fiel der Wert wieder ab und lag bei  $23 \pm 1$  mmHg (T 9).

### **4.4.3 Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz wies über den gesamten Verlauf eine leicht steigende Tendenz auf. Zum Zeitpunkt T 1 betrug sie  $68 \pm 5$  /min. Sie stieg dann bis 15 min nach Ligatur an der LAD auf  $75 \pm 5$  /min (T 4) an. In diesem Bereich blieb sie nahezu konstant bis kurz vor Ende der Operation. Lediglich zum letzten Messzeitpunkt stieg die Frequenz noch einmal deutlich von  $77 \pm 5$  /min (T 8) auf  $86 \pm 3$  /min (T 9) an ( $p < 0,01$ ).

### **4.4.4 Zentraler Venendruck**

Der ZVD zeigte im Verlauf der Operation deutliche Veränderungen. Zum Anfang betrug er  $12,3 \pm 0,9$  mmHg (T 1) und er blieb bis 15 min nach Einlage des myokardialen Katheters mit  $12,4 \pm 1$  mmHg (T 3) relativ konstant. Mit Beginn der operativen Manipulation am Herzen stieg der ZVD auf max.  $17 \pm 1,5$  mmHg (T 4) ( $p < 0,01$ ). Erst zum Ende der Untersuchung fiel er langsam wieder ab. So betrug er zum Zeitpunkt T 7  $14,1 \pm 1,4$  mmHg und zum Zeitpunkt T 9  $11,6 \pm 1,1$  mmHg.

#### 4.4.5 Herzindex

Der CI betrug zum Zeitpunkt T 1  $2,56 \pm 0,25$  l/min/m<sup>2</sup> und stieg bis T 3 auf  $2,88 \pm 0,31$  l/min/m<sup>2</sup> an. Mit Beginn der Versorgung der LAD nahm der CI kontinuierlich von  $2,73 \pm 0,3$  l/min/m<sup>2</sup> (T 4) auf  $2,11 \pm 0,14$  l/min/m<sup>2</sup> (T 8) ab. Lediglich zum Ende der Messungen stieg er erneut auf einen Wert von  $2,31 \pm 0,14$  l/min/m<sup>2</sup> (T 9) an. Im Gesamtverlauf zeigten sich keine signifikanten Änderungen.

Zeitpunkt	MAD (mmHg)	MPAD (mmHg)	HF (/min)	ZVD (mmHg)	CI (l/min/m <sup>2</sup> )
T 1	95 ±6	24 ±1	68 ±5	12,3±0,9	2,56±0,25
T 2	89 ±4	29 ±2 *	73 ±4	11,2±0,9	2,85±0,29
T 3	89 ±6	30 ±3 **	71 ±5	12,4±1	2,88±0,31
T 4	76 ±4 **	31 ±2 **	75 ±5	17,0±1,5 **	2,73±0,3
T 5	81 ±3 **	29 ±2 **	74 ±6	16,2±1,4 **	2,34±0,21
T 6	87 ±3	28 ±2 **	74 ±5	16,2±1,4	2,31±0,16
T 7	89 ±4	27 ±2 **	75 ±5	14,1±1,4	2,19±0,14
T 8	81 ±4 **	23 ±2	77 ±5	10,7±1,4	2,11±0,14
T 9	78 ±4 **	23 ±1	86 ±3 **	11,6±1,1	2,31±0,14

Tab. 4.3: Hämodynamik off-pump

Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum der Ligatur und Anastomose an der LAD. (MAD= Mittlerer arterieller Druck; MPAD= Mittlerer pulmonalarterieller Druck; HF= Herzfrequenz; ZVD= Zentralvenöser Druck; CI= Cardiac Index)

\* = p< 0,05; \*\* = p< 0,01 jeweils gegenüber dem Ausgangswert T1.

## **4.5 Blutgasanalyse off-pump**

Bei den angegebenen Werten zu den jeweiligen Analyten handelt es sich ebenso um arterielle Blutgasanalysen.

### **4.5.1 Arterieller pH**

Der pH verblieb über die gesamte Untersuchung innerhalb der physiologischen Grenzen. Er erreichte einen maximalen Wert von  $7,45 \pm 0,01$  (T 1) und einen minimalen Wert von  $7,39 \pm 0,02$  (T 9) und zeigte im Verlauf eine fallende Tendenz.

### **4.5.2 Standardbikarbonat**

Das Standardbikarbonat zeigte auch in dieser Gruppe keine signifikanten Änderungen. Zum Zeitpunkt T 1 betrug es  $23,35 \pm 0,76$  mmol/l und fiel langsam bis zum Ende (T 9) auf  $21,32 \pm 0,62$  mmol/l ab.

### **4.5.3 Hämoglobingehalt**

Der Hämoglobingehalt wies im Verlauf eine leicht fallende Tendenz auf. Zu Beginn der Untersuchung lag er bei  $10,68 \pm 0,5$  g/dl (T 1) und fiel bis zur operativen Manipulation an der LAD auf  $10,17 \pm 0,42$  g/dl (T 4) ab. Bis zum Ende der Messperiode nahm der Hb weiter ab und hatte zum Zeitpunkt T 9 einen Wert von  $9,57 \pm 0,31$  g/dl ( $p < 0,05$ ).

### **4.5.4 Basen Exzess**

Bei Operationsbeginn lag der BE bei  $-0,59 \pm 0,6$  mmol/l (T 1). Im weiteren Verlauf fiel er signifikant ab und erreichte sein Minimum zum Zeitpunkt T 6 mit einem Wert von  $-3,94 \pm 0,65$  mmol/l ( $p < 0,01$ ). Nachdem er wieder leicht auf  $-3,62 \pm 0,78$  mmol/l (T 7) angestiegen war ( $p < 0,01$ ), verblieb der BE bis um Ende der Untersuchung in diesem Bereich.

#### 4.5.5 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Die Sättigung veränderte sich im Verlauf der Operation nicht signifikant. Zu Beginn betrug sie  $78,3 \pm 2,8$  % (T 1), erreichte ihr Maximum mit  $81,9 \pm 2,1$  % (T 2) und ihr Minimum mit  $77,6 \pm 2,2$  % (T 5). Zum Ende der Messung betrug die  $S_vO_2$   $80 \pm 1,7$  % (T 9).

Zeitpunkt	pH <sub>a</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	Hb (g/dl)	BE (mmol/l)	S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> (%)
T 1	7,45 ±0,01	23,35 ±0,76	10,68 ±0,5	-0,59 ±0,6	78,3±2,8
T 2	7,44 ±0,02	22,93 ±0,69	10,41 ±0,45	-1,3 ±0,62	81,9±2,1
T 3	7,43 ±0,02	22,63 ±0,71	10,27 ±0,44	-1,8 ±0,71	80,8±2,8
T 4	7,41 ±0,02	21,85 ±0,61	10,17 ±0,42	-2,76 ±0,65 **	77,6±2,3
T 5	7,4 ±0,02	21,46±0,6	10,18 ±0,38	-3,26 ±0,67 **	77,6±2,2
T 6	7,39 ±0,02	20,89 ±0,56	10,05 ±0,27	-3,94 ±0,65 **	76,2±2,3
T 7	7,39 ±0,02	21,61±0,59	10,09 ±0,2	-3,62 ±0,78 **	77,8±2,2
T 8	7,39 ±0,01	21,37±0,59	9,87 ±0,24 *	-3,56 ±0,76 **	75,9±2,9
T 9	7,39 ±0,02	21,32±0,62	9,57 ±0,31 *	-3,62 ±0,7 **	80,0±1,7

Tab. 4.4: Blutgasanalyse off-pump

Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum der Ligatur und Anastomose an der LAD. (pH<sub>a</sub>= arterieller pH-Wert; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>= Bikarbonat; Hb= Hämoglobingehalt; BE= Basen Exzess; S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>= Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung).

\* = p < 0,05; \*\* = p < 0,01 jeweils gegenüber dem Ausgangswert.

#### 4.6 Mikrodialyse off-pump

Die Mikrodialyseergebnisse sind im Verlauf ebenfalls als relative Werte angegeben und daher auch hier ohne Einheit. Als Referenz wurde der Zeitpunkt T 3 gewählt, da eine längere Äquilibration von Seiten des operativen Verlaufes nicht möglich war. Dieser Wert wird auch hier gleich 100% gesetzt. Zu den Messpunkten T 1 und T 9 war der Mikrodialysekatheter im Myokard noch nicht bzw. nicht mehr installiert, sodass hier ebenso keine myokardialen Messwerte vorliegen. Auch in diesem Abschnitt werden pro Analyt jeweils die Ergebnisse aus dem Plasma, sowie die aus der myokardialen Mikrodialyse angegeben.

#### 4.6.1 Glukose

Die Plasmaglukose zeigte im Verlauf der gesamten Untersuchung lediglich geringe Schwankungen. Zu Beginn hatte sie ihren Minimalwert von  $102,81 \pm 6,16$  (T 1), sie erreichte ihr Maximum mit  $124,33 \pm 8,88$  (T 6) und lag zum Zeitpunkt T 9 bei  $121,21 \pm 4,02$ .

Die myokardiale Glukose lag zum Zeitpunkt T 2 bei  $118,64 \pm 15,2$  und fiel dann bis auf ihr Minimum von  $63,39 \pm 17,58$  (T 4) ab ( $p < 0,05$ ). Bis zum Ende der Messungen stieg sie erst sprunghaft und dann kontinuierlich leicht an um bei T 8 einen Wert von  $112,03 \pm 16,82$  zu erreichen.

— □ — Glukose Plasma - off pump — △ — Glukose Myokard - off pump

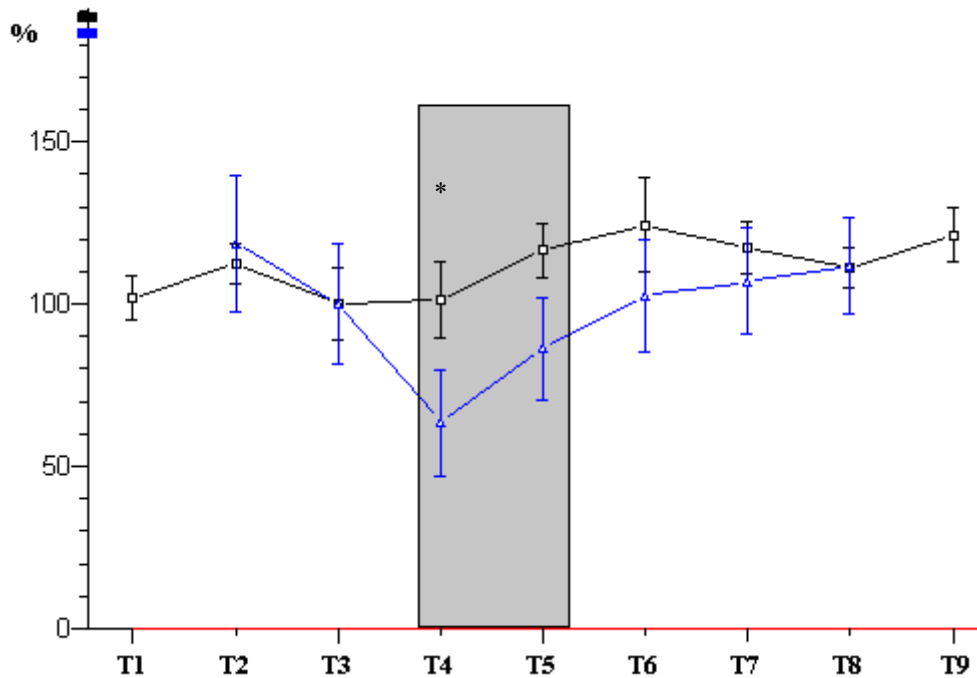


Abb. 4.5: Mikrodialyseergebnisse für Glukose in der Gruppe off-pump. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum der Ligatur und Anastomose an der LAD (\*=  $p < 0,05$ ; \*\*=  $p < 0,01$  für das Myokard und #=  $p < 0,05$ ; ##=  $p < 0,01$  für das Plasma, jeweils gegenüber dem Referenzwert T3).



#### 4.6.2 Laktat

Das Laktat im Plasma verlief nach signifikantem Anstieg ab dem Zeitraum der coronaren Anastomose konstant in einem deutlich erhöhten Bereich. Bei T 4 erreichte es einen Wert von  $160,86 \pm 39,52$  ( $p < 0,01$ ). Nach Reperfusion des Versorgungsgebietes der LAD stieg das Plasmalaktat auf  $156,82 \pm 28,68$  (T 6) ( $p < 0,01$ ). Bis zum Ende der Operation fiel es dann wieder auf  $122,87 \pm 13,24$  (T 9) ab ( $p < 0,01$ ).

Im Herzmuskel erreichte das Laktat bei Ligatur der LAD einen Wert von  $99,23 \pm 23,88$  (T 4). Danach fiel es stark ab und hatte sein Minimum zum Zeitpunkt T 8 am Ende der Untersuchung mit  $57,65 \pm 13,29$  ( $p < 0,01$ ).

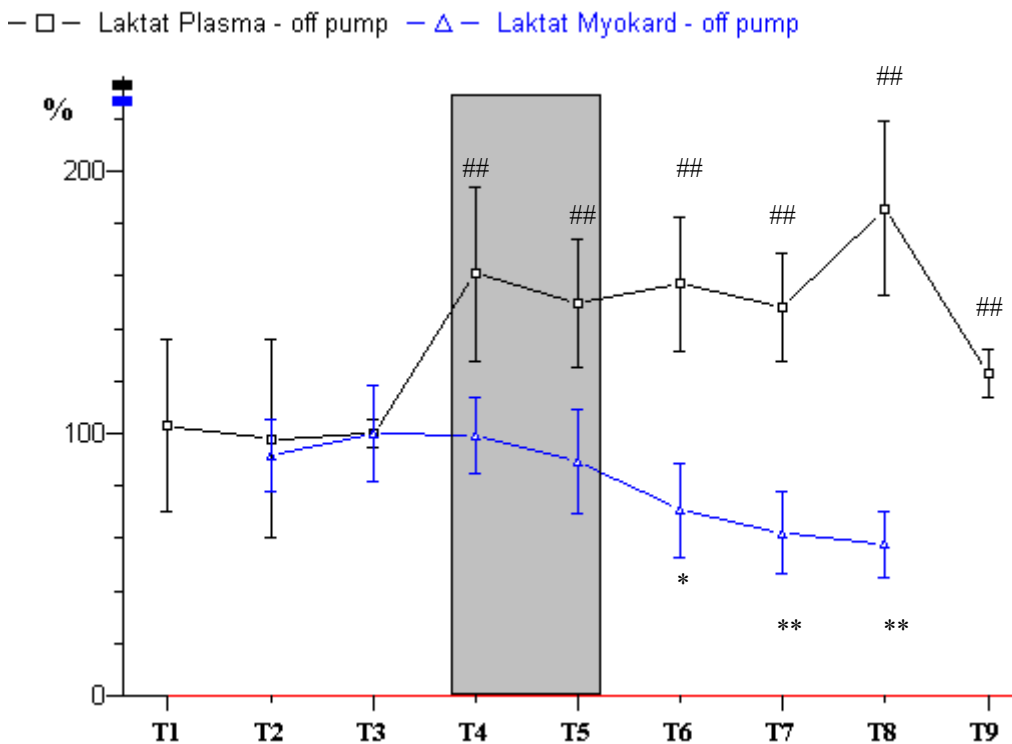


Abb. 4.6: Mikrodialyseergebnisse für Laktat in der Gruppe off-pump. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum der Ligatur und Anastomose an der LAD (\*=  $p < 0,05$ ; \*\*=  $p < 0,01$  für das Myokard und #=  $p < 0,05$ ; ##=  $p < 0,01$  für das Plasma, jeweils gegenüber dem Referenzwert T3).

### 4.6.3 Pyruvat

Im Plasma zeigte das Pyruvat ab dem Referenzwert T 3 bis zum Ende der Untersuchung eine leicht steigende Tendenz. Zu Beginn lag es bei  $98,48 \pm 4,74$  (T 1) und zum Ende der Messungen bei  $131,07 \pm 7,48$  (T9).

Das Pyruvat im Myokard verlief bis zum Referenzwert T 3 relativ linear und stieg bei Ligatur der LAD auf  $203,43 \pm 91,73$  (T 4) an ( $p < 0,05$ ). Im weiteren Verlauf folgte ein hochsignifikanter, stetiger Anstieg, sodass zum Ende der Messungen im Myokard ein Maximalwert von  $473,89 \pm 63,96$  (T 8) erreicht wurde ( $< 0,01$ ).

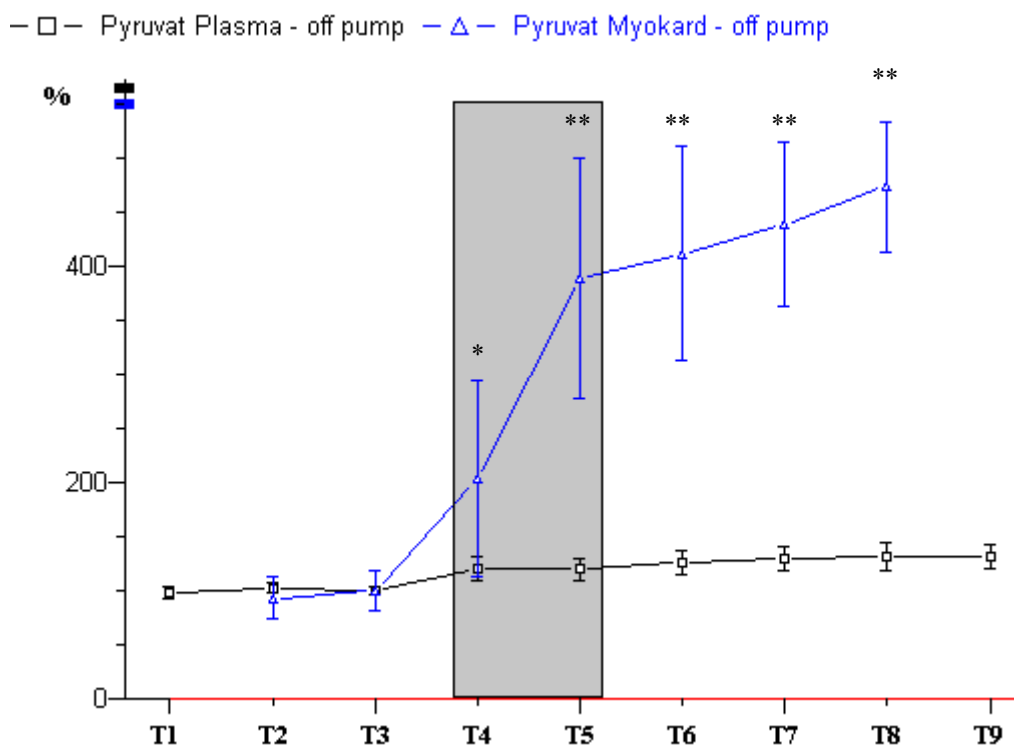


Abb. 4.7: Mikrodialyseergebnisse für Pyruvat in der Gruppe off-pump. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum der Ligatur und Anastomose an der LAD (\*=  $p < 0,05$ ; \*\*=  $p < 0,01$  für das Myokard und #=  $p < 0,05$ ; ##=  $p < 0,01$  für das Plasma, jeweils gegenüber dem Referenzwert T3).

#### 4.6.4 Laktat-Pyruvat-Quotient

Der LPR im Plasma stieg nach dem Referenzwert T 3 auf  $135,99 \pm 19,57$  (T 4) an ( $p < 0,01$ ) und verblieb bis 15 Minuten nach Reperfusion des LAD Areals in diesem Bereich ( $120,03 \pm 12,92$  (T 6)) ( $p < 0,01$ ). Zum Ende der Operation fiel der LPR wieder auf einen Wert von  $95,06 \pm 9,98$  (T 9).

Der myokardiale LPR fiel von Beginn der Messungen am Herzen bis zum Ende hochsignifikant ab. Zum Zeitpunkt T 2 betrug er  $96,44 \pm 19,86$ , fiel bis zur Ligatur der LAD auf  $88,43 \pm 15,67$  (T 4) und zum Messpunkt T 8 erreichte er einen Wert von  $10,56 \pm 4,49$  ( $p < 0,01$ ).

— □ — LPR Plasma - off pump — △ — LPR Myokard - off pump

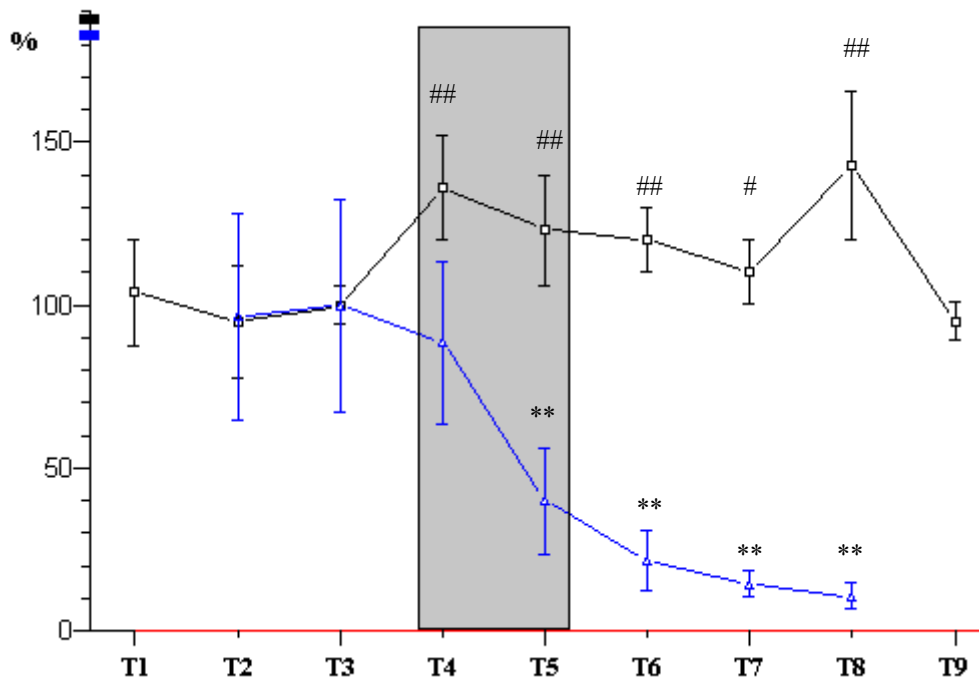


Abb. 4.8: Mikrodialyseergebnisse für LPR in der Gruppe off-pump. Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM. Der grau hinterlegt Bereich entspricht dem Zeitraum der Ligatur und Anastomose an der LAD (\*=  $p < 0,05$ ; \*\*=  $p < 0,01$  für das Myokard und #=  $p < 0,05$ ; ##=  $p < 0,01$  für das Plasma, jeweils gegenüber dem Referenzwert T3).

## **5. Diskussion**

### **5.1 Diskussion der on-pump Ergebnisse**

#### **5.1.1 Hämodynamik und Blutgasanalyse**

Für die vorliegende Studie wurde ein breites Spektrum an hämodynamischen und laborchemischen Parametern erhoben. Ihre Verläufe über den gesamten Zeitraum der Erfassung sind in den Kapiteln 4.1 und 4.2 dargestellt.

Die meisten der erhobenen hämodynamischen Parameter zeigten, außerhalb der HLM, in dieser Gruppe einen relativ konstanten Verlauf mit nicht signifikanten Abweichungen von den initialen Ausgangswerten. Ausnahmen hiervon bildeten die Herzfrequenz, der Cardiac Index und der ZVD.

Die Herzfrequenz stieg nach dem Weaning von der HLM auf Werte über 90 Schläge/min an, welches ein signifikant höherer Wert war als vor Beginn der HLM. Dies erklärt sich durch die standardisierte Anlage eines Herzschrittmachers (HSM) vor Verschluss des Thorax. Dieser HSM wurde standardgemäß auf einen Wert von 90 Schlägen/min eingestellt, um postoperativ eine ausreichende Herzaktion zu gewährleisten. Diese Schrittmacheranlage und die dadurch bedingte Frequenzsteigerung zogen den signifikanten Anstieg des Cardiac Index im Vergleich zu den Werten vor HLM nach sich, da der CI von der Herzfrequenz abhängig ist.

Der ZVD zeigte nach Beginn der HLM einen signifikanten Abfall gegenüber den Ausgangswerten. Dies erklärt sich durch die veränderten Kreislaufverhältnisse unter EKZ, hier insbesondere den nicht mehr pulsatilen, druckreduzierten Rückfluss des Blutes aus der Peripherie zum Herzen und den durch die HLM im rechten Herzvorhof geschaffenen leichten Unterdruck, welcher das zirkulierende Volumen in die Maschine leitet.

Bei den via Blutgasanalyse erhobenen Parametern zeigten sich ähnlich konstante Verläufe ohne signifikante Abweichungen, außer bei den zwei Messwerten Hb und BE.

Der Hb fiel nach Beginn der HLM signifikant von Werten um 11-12 g/dl auf Werte um 8 g/dl ab. Dies war bedingt durch die Hämodilution der HLM. Sie war mit der oben genannten Priminglösung befüllt, welche einen Verdünnungseffekt auf das vorhandene, zirkulierende Blutvolumen ausübte.

### 5.1.2 Mikrodialyse

Die Verläufe der Mikrodialyseparameter zeigten über ihren gesamten Verlauf deutliche, zum Teil als ischämietypisch beschriebene Veränderungen. Die Werte werden in ihrer Gesamtheit im Kapitel 4.3 dargestellt.

Unser Hauptaugenmerk in dieser Studie galt den myokardialen Verläufen von Laktat und Pyruvat als Indikatoren der zellulären Stoffwechsellage. Zur genaueren Erfassung eines dysoxischen Stoffwechsels wird die Laktat-Pyruvat-Ratio angesehen. Direkt nach Einlage des Mikrodialysekatheters in das Myokard steigt die LPR hochsignifikant im Vergleich zu den systemischen Werten an. Dieser Verlauf könnte sich durch das initiale, durch Insertion des Katheters verursachte Gewebetrauma und die damit verbundene Freisetzung von intrazellulärem Laktat erklären. Herzmuskelzellen haben eine höhere Laktatkonzentration, da sie - wie alle Muskelzellen - Laktat als energetisches Substrat nutzen. Der rasche Abfall des Laktats und damit auch der LPR auf systemische Werte lässt sich zum einen über das so genannte „Wash-out-Phänomen“ erklären. Aufgrund der vergleichsweise hohen Flussrate der den Mikrodialysekatheter durchströmenden Perfusionsflüssigkeit von  $2\mu\text{l}/\text{min}$  findet ein Auswaschvorgang des Interstitialraumes statt [24]. Bei einer Membranlänge von lediglich einem Zentimeter bedeutet dies konsekutiv eine niedrige Recovery, so dass die relativen Veränderungen für uns von größerem Interesse waren. Zum anderen könnte eine Reduktion des globalen und damit auch myokardialen Stoffwechsels unter Narkosebedingungen gefolgt von einem geringeren Sauerstoffbedarf dieses Phänomen erklären.

Im Zeitfenster des totalen Herzstillstandes zeigt sich ein erneuter, signifikanter Anstieg der LPR um nahezu die Hälfte vom Normalwert. Wir interpretierten dies als ein Zeichen der myokardialen Gewebedysoxie [95]. In klinische Studien ist der Effekt der Kardioplegie auf die myokardiale LPR lediglich durch Blutuntersuchungen aus dem Koronarsinus beschrieben [92, 96]. Kennergren et al. verglichen myokardiale Laktat- und Glukosekonzentrationen durch Messung von arteriellem- und Koronarsinusblut während chirurgischen Eingriffen am offenen Herzen unter HLM [92]. In dieser Studie wurde Blut aus dem Koronarsinus vor und nach HLM untersucht, nicht allerdings während des totalen Herzstillstandes. Die relativen Veränderungen des myokardialen Laktats waren mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

Das myokardiale Pyruvat stieg nach Entfernung der Aortenklemme bis zum Ende der Messperiode hochsignifikant fast um den Faktor fünf an. Der Zeitraum vom Beginn der

Reperfusion bis zur Entfernung des Mikrodialysekatheters ist natürlich sehr kurz. Möglicherweise sind in dieser Zeit noch längst nicht alle biochemischen Veränderungen im Rahmen der Reperfusion aufgetreten. Nichts desto trotz entschieden wir uns aus Sicherheitsgründen den Katheter noch unter Sicht, also vor Verschluss des Thorax, zu entfernen um mögliche Komplikationen wie Blutungen sicher ausschließen zu können. Natürlich limitiert dieses Vorgehen die Aussagekraft dieser Studie z.B. im Vergleich zu der Studie von Kennergren, in der die Katheter über einen längeren Zeitraum in situ belassen wurden [25]. Ein unserer Studie vergleichbarer Verlauf des myokardialen Pyruvats wurde von Zemgulis et al. im tierexperimentellen Versuch zur myokardialen Ischämie nachgewiesen. Nach Beendigung der HLM beobachteten sie einen deutlich höheren Anstieg des Pyruvats in nicht ischämischen Arealen im Vergleich zu ischämischen Arealen [97]. In ihrer Studie wurden die Mikrodialysmessungen bis zu 60 Minuten nach Beendigung der HLM durchgeführt.

Eine Erklärung für diesen exorbitanten Pyruvatanstieg mag die Inhibition des Pyruvatdehydrogenase (PDH) Enzymkomplexes in der vorliegenden Situation sein. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine Erhöhung der durch die HLM induzierten freien Sauerstoffradikale sein. Der Kontakt des Blutes mit den Fremdoberflächen der HLM bewirkt eine inflammatorische Reaktion, in deren Verlauf es zu einer vermehrten Bildung freier Radikale kommt.

Dass die Bildung dieser Radikale während extrakorporaler Zirkulation ansteigt, konnte mehrfach gezeigt werden, unter anderem von den Arbeitsgruppen um Schoder und Bunger [98, 99]. Sie bewirken eine Hemmung der PDH mit konsekutiver Störung der Glykolyse und des Glukosestoffwechsels [99-101]. Auf der anderen Seite wird dem Pyruvat selber eine antiinflammatorische Wirkung nachgesagt. In Studien konnte gezeigt werden, dass Ethylpyruvat, welches stabiler als Pyruvat ist und deshalb zu diesen Untersuchungen verwendet wurde, proinflammatorische Faktoren inhibiert und es zu einer Down-Regulation proinflammatorischer Gene kommt [102-104]. Das Pyruvat kann als Radikalfänger für Protonen oder Anionen fungieren und übt somit einen protektiven Effekt aus. In welcher Form das anfallende Pyruvat während HLM und der anschließenden Reperfusion einen solchen zellprotektiven Effekt ausübt ist bisher nicht genauer untersucht. So ist eine diesbezügliche Interpretation unserer Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Unter Einsatz der <sup>13</sup>C Nuclear Magnet Resonance (NMR) Technik wies Lewandowski einen Rückgang des Pyruvatmetabolismus in postischämischen Herzen nach [105]. Er

bestätigte damit die Ergebnisse von Kobayashy et al., welche in einem in vitro Versuch nachwiesen, dass 45% der PDH innerhalb der ersten zwei Minuten der myokardialen Reperfusion inaktiv waren [106]. Unter fortgesetzter Reperfusion normalisierte sich die PDH-Aktivität wieder auf das Ausgangsniveau. Dies weist darauf hin, dass die Inaktivierung der PDH im Rahmen der Reperfusion ein reversibler Vorgang ist. Ein schneller Anstieg des ATP/ADP-Quotienten und die vermehrte Verfügbarkeit von ATP als Substrat für den PDH-Enzymkomplex gekoppelt mit erhöhten Werten von NADH und Acetyl-CoA, welches die PDH Aktivität stimuliert, werden ebenfalls als Ursache für die Inaktivierung der PDH während Reperfusion diskutiert. Zu beachten ist, dass die eben genannten Studien am isolierten Herzen durchgeführt wurden. Somit können die Ergebnisse von der tatsächlichen klinischen Situation abweichen, insbesondere im Hinblick auf den reduzierten Sauerstoffverbrauch des Myokards durch Hypothermie und die verwendeten Kardioplegielösungen. Kline et al. beschrieben eine ca. 30 prozentige Reduktion der myokardialen PDH Aktivität nach hämorrhagischem Schock. Hierfür wurden am Tiermodell isolierte Rattenherzen nach Vorliegen des Schockzustandes aus dem Tier entfernt und mit verschiedenen Substraten wie Glukose und Laktat perfundiert und nach Schockgefrieren auf ihre PDH Konzentrationen untersucht [107].

Aufgrund der Inhibierung der PDH könnte der mitochondriale Pyruvatmetabolismus eingeschränkt sein. Dies hätte eine erniedrigte Produktion energiereicher Verbindungen und somit eine reduzierte myokardiale Funktion zur Folge.

Gore et al. verglichen den Metabolismus von Laktat und Pyruvat bei septischen Patienten gegen eine Kontrollgruppe bestehend aus gesunden, freiwilligen Probanden. Sie benutzten stabile Isotopentracer und zur weiteren Bestimmung die indirekte Kalorimetrie [108]. Ihr Interesse fokussierte sich auf den Einsatz von Dichlorazetat (DCA) welches den Pyruvatmetabolismus in Gegenwart von Sauerstoff erhöht. In der Sepsisgruppe konnten sie eine deutlich beschleunigte Glykolyse mit konsekutiver Akkumulation von Laktat und Pyruvat nachweisen. Nach Applikation von DCA wurde eine Reduktion der Glukose und des Pyruvats beobachtet. In gleicher Weise fiel auch das Plasmalaktat ab, welches als Indikator für einen verbesserten Sauerstoffverbrauch gewertet wurde. Daraus konnte geschlossen werden, dass die Akkumulation von Laktat im Rahmen der Sepsis nicht als Folge einer limitierten Gewebeoxygenation gewertet werden kann, sondern als direkte Konsequenz einer deutlich erhöhten Pyruvatkonzentration. Im Gegensatz dazu beobachteten wir in der vorliegenden Studie eine Erhöhung des myokardialen Laktatspiegels und einen konstanten Rückgang des Pyruvats bis zum Ende der EKZ.

Dieses Phänomen wurde als Gewebedysoxie gewertet. Die erhöhten Pyruvatspiegel nach HLM könnten auch als Folge der globalen Infektionsreaktion-wie auch bei den oben genannten Sepsispatienten-interpretiert werden. Dieser wird ausgelöst zum einen über die bereits beschriebene Reaktion auf die HLM, sowie durch Ischämie und Reperfusion. Im Hinblick auf die fallenden Laktatwerte könnte der steile Anstieg des Pyruvats allerdings auch als Folge der durch Revaskularisation und Reperfusion verbesserten Oxygenation des Myokards gesehen werden.

In der Literatur wird die errechnete, absolute LPR in normoxischem Gewebe zwischen 10 und 15 angegeben [24, 54, 67, 95]. In unserer Studie lag die absolute LPR während der Reperfusion unter 5. Diese deutlich niedrigere LPR muss mit Blick auf die stark erhöhten Pyruvatspiegel gesehen werden. Man könnte hier schließen, dass das Laktat als energiereiches Substrat vom Myokard metabolisiert wurde. Ein anderer Grund könnte die schnellere Elimination des Laktats, im Vergleich zum Pyruvat, durch das venöse Blut sein. Leider wurde in unserer Studie nicht der myokardiale pH gemessen. Khabbaz et al. führten an über 700 Patienten eine online Myokard pH-Metrie während kardiochirurgischer Eingriffe durch [109]. Eine Kombination dieses Messverfahrens mit der Mikrodialyse wäre ein interessanter Ansatz, da sich LPR und pH während HLM gegenseitig beeinflussen. Die Veränderungen der myokardialen und systemischen Glukose lassen sich auf die exogene Glukosezufuhr durch die kardioplegen Lösungen zurückführen. Die hier verwendete Kardioplegielösung nach Buckberg enthält 92,42 mmol Glukose pro 100ml. In wie weit hier die stressbedingte Reduktion der Glykolyse für den Anstieg der Werte eine Rolle spielt, oder ob die als energiereiches Substrat angebotene Glukose vom Myokard überhaupt in ausreichendem Maße verstoffwechselt wird und somit sinnvoll ist, kann bei dem in dieser Studie verwendeten Kardioplegieregime nicht beantwortet werden. Hierzu müssten weitere Daten ohne die exogene Glukosezufuhr gewonnen und ausgewertet werden.



## **5.2 Diskussion der off- pump Ergebnisse**

### **5.2.1 Hämodynamik und Blutgasanalyse**

Die Gesamtverläufe der Daten zur Hämodynamik und den Blutgasanalysen finden sich in den Kapiteln 4.4 und 4.5. Die globalen Parameter zeigten sich in dieser Gruppe außerordentlich stabil. Signifikante Änderungen konnten bei den verschiedenen Parametern für Blutdrücke (MAD, MPAD, ZVD) und bei der Herzfrequenz im Rahmen der Eröffnung des Thorax, sowie der kardialen Manipulation und damit verbundenen Kompromittierung der Herzleistung beobachtet werden. Auch hier wurde zur postoperativen Frequenzkontrolle ein Schrittmacher implantiert, welcher die Erhöhung der Herzfrequenz zum Ende der Operation erklärt. Der Hb fällt ebenfalls aufgrund des perioperativen Blutverlustes und der Hämodilution leicht ab, war jedoch nicht transfusionsbedürftig.

### **5.2.2 Mikrodialyse**

Die Daten zur Mikrodialyse finden sich in ihrer Gesamtheit in Kapitel 4.6.

Die LPR zeigt hier einen der on-pump Gruppe vergleichbaren Verlauf. Mit Wiederherstellung der Perfusion im Versorgungsgebiet der LAD, bei diesem Operationsverfahren durch Shunteinlage in die LAD während Anastomosierung des Venenbypasses, fällt sie hochsignifikant gegenüber dem Referenzwert ab. Auch hier ist dies die Folge eines raschen und hochsignifikanten Anstiegs des myokardialen Pyruvats um insgesamt das nahezu Fünffache. Hier vermuteten wir ebenfalls als Ursache eine Hemmung der PDH im Rahmen des Reperfusionsschadens. Das der Pyruvatanstieg in dieser Gruppe deutlich höher ausfällt als bei den on-pump Patienten könnte der Kardioprotektion durch die eingesetzte Kardioplegie zugeschrieben werden. Für eine verbesserte Oxygenation des Myokards spricht ebenfalls der Verlauf des Laktatwerts. Sein kontinuierlicher Abfall zum Ende der Messung könnte auf die verbesserte Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und damit eine Verschiebung der Stoffwechsellage zugunsten des aeroben Stoffwechsels erklärt werden. Hier könnte andererseits auch ein Wash-out-Phänomen aufgrund der gesteigerten myokardialen Perfusion zugrunde liegen. Betrachtet man den Verlauf der Werte für Glukose so könnte daraus gefolgert werden, dass die initiale Abnahme der Glukose als Zeichen für eine temporäre Hypoxie im Rahmen der

iatrogenen Koronarokklusion gewertet werden kann. Im Weiteren zeigt sich ein erneuter Anstieg durch die einsetzende Reperfusion. Da der Laktatwert kontinuierlich sinkt, bei gleichzeitig steigendem Pyruvat, scheint hier eine aerobe Verwertung der Glukose vorzuliegen. Das Myokard ist demnach in der Lage, auch nach lang anhaltender chronischer Ischämie, z.B. bei KHK, nach Optimierung der Perfusion die vermehrt anfallende Glukose als energiereiches Substrat unter Sauerstoffeinfluss zu metabolisieren. Die zum Teil inkonstanten Verläufe mit hohen Standardabweichungen der Referenzwerte aus dem Plasma lassen sich in dieser Gruppe durch die geringe Anzahl der untersuchten Patienten erklären.

### **5.3 Schlussfolgerungen**

Die Mikrodialyse befindet sich in diesem Kontext zurzeit noch in einem rein experimentellen Stadium. Daher ist es problematisch, die von uns ermittelten biochemischen Daten in einen entsprechenden Kontext einzuordnen. Beispielsweise konnten keine validen Vorhersagen zur myokardialen Pumpfunktion nach dem Weaning von der Herz- Lungen- Maschine gemacht werden.

In der vorliegenden Studie wurden zum Zeitpunkt der Messungen zum ersten Mal kommerziell erwerbliche Katheter eingesetzt. Es wurden nur Patienten mit einer normalen linksventrikulären Auswurffraktion (EF) ausgewertet. Es gab keine Komplikationen beim Weaning von der extrakorporalen Zirkulation. Die Patienten boten keine das Myokard betreffenden elektrokardiografischen, laborchemischen oder funktionellen Veränderungen. Es wäre sehr interessant, die biochemischen Ergebnisse mit denen von Patienten mit einer reduzierten EF oder einem low cardiac output Syndrom zu vergleichen. Insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der kardioplegischen Lösungen zur Optimierung des Weaning von der HLM, könnten über die Mikrodialyse neue diagnostische Grundlagen gewonnen werden, welche eventuell sogar therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen würden. Auswirkungen der pharmakologischen Therapie vor, während und nach kardiochirurgischen Eingriffen, sowie Aussagen über die Entstehung möglicher kardialer Komplikationen oder sogar die weitere Prognose könnten möglich sein. Der vorliegende Datenpool ist allerdings viel zu klein um statistisch verwertbare Angaben machen zu können. Hierzu müssten weitere Studien mit einer deutlich größeren Patientenzahl durchgeführt werden.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Überwachungsmöglichkeiten während offener Herzchirurgie stellt die Methode der Mikrodialyse ein einfaches Verfahren zur Gewinnung und sofortigen Analyse myokardialer Metabolite dar.

Eines der Ziele dieser Arbeit war es, die Durchführbarkeit der myokardialen Mikrodialyse im zu revascularisierenden Areal des Endstromgebietes der LAD zu prüfen. Es konnten keine durch Einlage der Katheter verursachten Komplikationen, wie Blutungen oder Infektionen beobachtet werden. Die Dialysemembran der Katheter ist sehr vulnerabel. Nach Entfernung aus dem Myokard wurden allerdings keine Beschädigungen an der Membran beobachtet, so dass kein Fremdmaterial im Myokard zurückblieb. Die biochemischen Resultate konnten entsprechenden klinischen Ereignissen wie extrakorporale Zirkulation und Reperfusion zugeordnet werden.

Auch hinsichtlich der beiden Subgruppen zeigten sich Unterschiede innerhalb der biochemischen Verläufe. Inwieweit diesbezüglich Aussagen über einen kardioprotektiven Effekt der in der Klinik gebräuchlichen Kardioplegielösungen während extrakorporaler Zirkulation möglich sind, respektive sich Vor- oder Nachteile des jeweiligen Operationsverfahrens ableiten lassen, kann aufgrund der geringen Datenmenge nicht beantwortet werden.

Aufgrund der ständigen Verbesserung der technischen Grundlagen, z.B. Entwicklung neuerer und damit schnellerer, kleinerer Analysegeräte und auch aufgrund der schnellen und einfachen Anwendbarkeit der Mikrodialysesysteme ist diese Methode der Analyse metabolischer Veränderungen sehr gut als Bedside Prozedur geeignet. Zum jetzigen Zeitpunkt kann jedoch die Validität und klinische Relevanz des in der vorliegenden Studie durchgeführten myokardialen Stoffwechselmonitorings noch nicht abgeschätzt werden. Die erhobenen Daten sind diesbezüglich in den Gesamtkontext des kardioanästhesiologischen Monitorings einzuordnen.

Nach unserer Auffassung könnte das Verfahren der Mikrodialyse im perioperativen Management zur frühzeitigen Objektivierung sich anbahnender Organkomplikationen beitragen. Hier ist natürlich nicht allein das Herz als Zielorgan zu betrachten. Neuere Katheter können zum regionalen Monitoring in sämtliche Organe (z.B. Nieren, Leber, Darm, Gehirn) eingebracht werden.

Um den klinischen Stellenwert der Ergebnisse evaluieren zu können, sind jedoch noch zahlreiche Studien notwendig.

## 6. Zusammenfassung

Jährlich werden weltweit mehr als 1.000.000 koronare Bypassoperationen durchgeführt. Das perioperative Monitoring beschränkt sich allerdings auf globale Parameter wie Hämodynamik, systemische Laborwerte, EKG und ggf. Echokardiografie. Ziel dieser Studie war es, den zellulären Stoffwechsel des Zielorgans Herz während koronarer Bypassoperationen zu überwachen. Hierzu wurden erstmalig kommerzielle Mikrodialysekatheter eingesetzt. Das Verfahren der Mikrodialyse wurden in den 70'er Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt und seither stetig vorangetrieben. Mittlerweile hat es sich vom reinen Laborverfahren zu einem zur menschlichen Anwendung zugelassenen in vivo Verfahren etabliert. Es basiert auf dem Prinzip der künstlichen Kapillare mit deren Hilfe Zellmetabolite aus dem Interstitium herausdialysiert und einer qualitativen und quantitativen Analyse zugeführt werden können. Heutzutage findet diese Methode vielfältige Anwendungen, jedoch in überwiegender Zahl noch im experimentellen Bereich. Die Neurochirurgie hat die Mikrodialyse mittlerweile fest in das Monitoring von Patienten mit intrazerebralen Pathologien aufgenommen. Hier dient es sogar der Entscheidungshilfe bei therapeutischen und prognostischen Überlegungen.

In der hier vorliegenden Studie haben wir die Durchführbarkeit der Mikrodialyse am menschlichen Herzen während koronarer Bypassoperationen mit und ohne zu Hilfenahme der extrakorporalen Zirkulation untersucht. Hierzu wurden Daten von insgesamt 28 Patienten, 17 in der on-pump und 11 in der off-pump Gruppe, gewonnen und analysiert.

Unser besonderes Interesse galt hierbei dem aeroben und anaeroben Energiestoffwechsel und dort insbesondere dem Laktat-Pyruvat-Quotienten (LPR) als sensiblen Marker für Gewebhypoxie. So konnte gezeigt werden, dass die LPR sowie auch die anderen untersuchten biochemischen Werte in beiden Gruppen deutliche Veränderungen aufwiesen, welche im Kontext der aktuellen Literatur für eine Dysoxie des Myokards zu sprechen scheinen. Die gängigen und somit globalen Monitoringtools waren nicht in der Lage diese regionalen Veränderungen wiederzugeben.

So konnten wir nachweisen, dass mit Hilfe der Mikrodialyse der myokardiale Stoffwechsel während ACVB-Operationen problemlos erfasst werden kann. Diese Methode stellt ein schnell zu erlernendes und einfach anzuwendendes Verfahren dar, dessen Ergebnisse im Gesamtkontext des kardioanästhesiologischen Monitorings gesehen, zusätzliche Auskünfte über die aktuelle metabolische Situation im Zielorgan Herz geben können. Im Rahmen

dieser Studie wurden keine Komplikationen wie Blutungen, Infektionen oder Herzrhythmusstörungen, welche in Verbindung mit der Mikrodialyse standen, beobachtet. In wie weit die von uns erzielten Ergebnisse Prädiktoren für perioperative Komplikationen oder Grundlage für therapeutische Entscheidungen wie Änderungen im Kardioplegieregime sind, kann aufgrund der geringen Datenmenge und aktuellen inhomogenen Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend beantwortet werden. Hierzu müssten weitere umfassende Studien durchgeführt werden.

## 7. Anhang

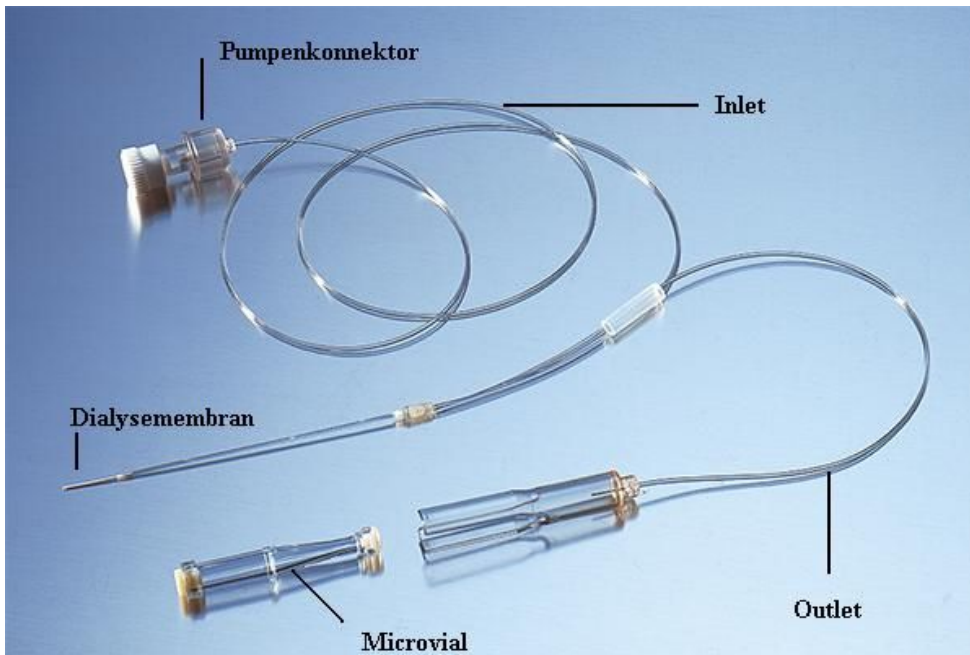


Abb. 2.2: CMA 70 Mikrodialysekatheter (nach „www.microdialysis.com“)



Abb. 2.3: CMA 107 Mikrodialysepumpe (nach „www.microdialysis.com“)

Na <sup>+</sup> : 147 mmol/l	K <sup>+</sup> : 4 mmol/l	Ca <sup>2+</sup> : 2,3 mmol/l	Cl <sup>-</sup> : 156 mmol/l
------------------------------	---------------------------	-------------------------------	------------------------------

Tab.2.1: Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeit

(Na<sup>+</sup>: Konzentration der Natriumionen; K<sup>+</sup>: Konzentration der Kaliumionen; Ca<sup>2+</sup>: Konzentration der Calciumionen; Cl<sup>-</sup>: Konzentration der Chloridionen; mmol/l: Millimol pro Liter)

pH <sub>a</sub>	p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	HCO <sub>3st</sub>	HCO <sub>3akt</sub>	Hb	S <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	BE	Hkt	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
-----------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------	---------------------	----	-------------------------------	----	-----	-----------------	----------------

Tab.2.2: Erfasste BGA Werte

(pH<sub>a</sub>: pH-Wert des arteriellen Blutes; p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck des arteriellen Blutes; p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck des arteriellen Blutes; HCO<sub>3st</sub>: Standardbikarbonatkonzentration; HCO<sub>3akt</sub>: Aktuelle Bikarbonatkonzentration; Hb: Hämoglobingehalt; S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes; BE: Basenexzess; Hkt: Hämatokrit; Na<sup>+</sup>: Konzentration der Natriumionen; K<sup>+</sup>: Konzentration der Kaliumionen)

Temp	HF	RR <sub>sys</sub>	RR <sub>dia</sub>	MAP	PAP <sub>sys</sub>	PAP <sub>dia</sub>
PAP <sub>mitt</sub>	ZVD	CO	EDV	CI	S <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	

Tab.2.3: Erfasste hämodynamische Parameter

(Temp: Temperatur; HF: Herzfrequenz; RR<sub>sys</sub>: systolischer Blutdruck; RR<sub>dia</sub>: diastolischer Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; PAP<sub>sys</sub>: systolischer Pulmonalarteriendruck; PAP<sub>dia</sub>: diastolischer Pulmonalarteriendruck; PAP<sub>mitt</sub>: mittlerer Pulmonalarteriendruck; ZVD: zentralvenöser Druck; CO: Herzzeitvolumen; EDV: enddiastolisches Volumen; CI: Cardiac Index; S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung des venösen Blutes)

Alter (in Jahren)	67,4 (± 8,9)
BMI	26,3 (± 2,7)
Gesamtliegetage	7,6 (± 1,7)
Intensivtage	1,9 (± 1,9)
HLM- Dauer (in min)	94,8 (± 17,9)
Klemmzeit (in min)	62,0 (± 16,3)

Tab.3.1: Soziodemographische und allgemeine operative Daten der Gruppe on-pump

(Die Daten geben den jeweiligen Mittelwert ± Standardabweichung in Klammern an.)

BMI= Body Mass Index; Gesamtliegetage= Dauer des Krankenhausaufenthaltes im UKSH vor Verlegung; Intensivtage= Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation; HLM-Dauer: Dauer der Herz-Lungen-Maschinenunterstützung während der Operation; Klemmzeit: Zeit in der die Aorta abgeklemmt wird)

Alter (in Jahren)	71,5 ( $\pm$ 9,9)
BMI	27,2 ( $\pm$ 3,0)
Gesamtliegetage	7,5 ( $\pm$ 2,5)
Intensivtage	1,7 ( $\pm$ 3,2)

Tab.3.2: Soziodemographische und allgemeine operative Daten der Gruppe off-pump

(Die Daten geben den jeweiligen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung in Klammern an.

BMI= Body Mass Index; Gesamtliegetage= Dauer des Krankenhausaufenthaltes im UKSH vor Verlegung;

Intensivtage= Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation)



## Aufklärung

über die Teilnahme an der Studie zur Untersuchung von Veränderungen des Gewebswassers der Herzmuskulatur am ruhenden Herzen

Sehr geehrter Patient,

wir bitten um die Mitarbeit bei einer Untersuchung, die sich mit Veränderungen von Stoffwechselfvorgängen in der Herzmuskulatur befasst. Wie Ihnen bereits bekannt ist, wird das Herz während der Operation in Ruhe versetzt, um bessere Operationsbedingungen zu schaffen. Während dieser Zeit planen wir, mit einem kleinen Spülkatheter Gewebswasser aus dem Herzmuskel zu gewinnen und biochemisch zu untersuchen. Wir erwarten wertvolle Informationen über die Herzmuskelfunktion des dann wieder selbständig schlagenden Herzens. Von außerordentlichem Interesse ist der Verlauf biochemischer Vorgänge am ruhenden Herzen. Es soll die Effektivität der Zufuhr energiereicher Nährlösungen, die dem Herzen zur besseren Überbrückung des Stillstandes angeboten werden, überprüft werden. Wir haben somit zukünftig die Möglichkeit, die für den Patienten am besten geeignete Nährlösung zu verabreichen. Gerade Patienten mit einer bereits vorbestehenden schlechten Herzmuskelfunktion könnten von dieser Art der Stoffwechselüberwachung profitieren.

Wir möchten Sie außerdem bitten, während der Vollnarkose neben den üblichen Blutentnahmen zusätzlich 20 ml Blut für weitere Laboruntersuchungen entnehmen zu dürfen.

Damit die Untersuchung zu aussagekräftigen Ergebnissen führen, hoffen wir auf die Teilnahme von möglichst vielen Patienten. Wir versichern Ihnen, dass die von Ihnen erhobenen Daten nur für wissenschaftliche Fragestellungen verwendet und selbstverständlich vertraulich behandelt werden. Als mögliche Komplikationen des Verfahrens sind zu nennen ein geringes Infektionsrisiko und die Möglichkeit von Einblutungen in den Herzmuskel sowie ein allgemeines Blutungsrisiko, das überall gegeben ist, wo in Gewebe eine Nadel eingeführt wird. Im Falle einer Schädigung haftet das Klinikum der MUL nach den allgemeinen Haftungsgrundsätzen des Universitätsklinikums (UKL).

Sie können jederzeit die Teilnahme an der Studie auch nach schriftlichem Einverständnis vor Beginn der Vollnarkose ohne Angabe von Gründen abbrechen. Es entstehen Ihnen keine persönlichen Nachteile.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Hiermit bestätige ich, dass mir der Aufklärungsbogen ausgehändigt worden ist und ich den Inhalt gelesen und verstanden habe. Ich konnte alle mich interessierenden Fragen stellen.

Lübeck, den

Unterschrift Arzt/Ärztin

Unterschrift Patient/ Patientin

## Einverständniserklärung

**Patientenname:**

**Geb.:**

Von Herrn/ Frau ..... wurde mir heute der Inhalt der Studie über das Stoffwechselmonitoring am ruhenden Herzen während meiner Herzoperation erklärt. Ich erkläre mich hiermit einverstanden, an dieser Studie teilzunehmen. Ich wurde über mögliche Komplikationen (Blutung, Infektion) aufgeklärt. Weiterhin bin ich damit einverstanden, dass mir während der Narkose zusätzlich ca. 20 ml Blut zu Analyse Zwecken abgenommen werden.

Die während der Narkose erhobenen Daten dürfen zu wissenschaftlichen Zwecken gespeichert und ausgewertet werden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an dieser Studie beenden kann.

Lübeck, den

Unterschrift Patient / Patientin

---

Unterschrift Arzt/ Ärztin

---

## 8. Literaturverzeichnis

1. Christ, F., A. Bauer, and D. Brugger, Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation. *Eur Surg Res*, 2002. 34(1-2): p. 145-51.
2. Levy, B.I., et al., Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation*, 2001. 104(6): p. 735-40.
3. Bakker, J., et al., Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*, 1996. 171(2): p. 221-6.
4. Klaus, S., et al., Biochemical tissue monitoring during hypoxia and reoxygenation. *Resuscitation*, 2003. 56(3): p. 299-305.
5. Grum, C.M., Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. *Crit Care Med*, 1993. 21(2 Suppl): p. S44-9.
6. Shoemaker, W.C., et al., Temporal hemodynamic and oxygen transport patterns in medical patients. Septic shock. *Chest*, 1993. 104(5): p. 1529-36.
7. Shoemaker, W.C., P.L. Appel, and H.B. Kram, Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med*, 1988. 16(11): p. 1117-20.
8. Boyd, O., R.M. Grounds, and E.D. Bennett, A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *Jama*, 1993. 270(22): p. 2699-707.
9. Hayes, M.A., et al., Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*, 1994. 330(24): p. 1717-22.
10. Gattinoni, L., et al., A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med*, 1995. 333(16): p. 1025-32.
11. Hayes, M.A., et al., Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med*, 1997. 25(6): p. 926-36.
12. Dellinger, R.P., Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med*, 2003. 31(3): p. 946-55.
13. Hausmann, H., et al., Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation*, 2002. 106(12 Suppl 1): p. I203-6.

14. Huttemann, E., et al., Left ventricular dysfunction in lethal severe brain injury: impact of transesophageal echocardiography on patient management. *Intensive Care Med*, 2002. 28(8): p. 1084-8.
15. Vincent, R., et al., Airflow-based PCO<sub>2</sub> monitoring delivers O<sub>2</sub> and removes CO<sub>2</sub> from the monitored environment. *Shock*, 2002. 18(2): p. 193-4.
16. Raman, J.S., et al., Metabolic changes and myocardial injury during cardioplegia: a pilot study. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(5): p. 1566-71.
17. Philips, J.B., 3rd, N. Ruiz-Castaneda, and E.S. Setzer, Coronary sinus thrombosis: a central venous catheter complication. *J Pediatr Surg*, 1981. 16(5): p. 733-4.
18. Langenberg, C.J., et al., Coronary sinus catheter placement: assessment of placement criteria and cardiac complications. *Chest*, 2003. 124(4): p. 1259-65.
19. Economopoulos, G.C., et al., Management of catheter-related injuries to the coronary sinus. *Ann Thorac Surg*, 2003. 76(1): p. 112-6.
20. von Ludinghausen, M., Clinical anatomy of cardiac veins, Vv. cardiaca. *Surg Radiol Anat*, 1987. 9(2): p. 159-68.
21. Dearani, J.A., et al., Role of myocardial temperature measurement in monitoring the adequacy of myocardial protection during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(6): p. S2235-43; discussion S2243-4, S2267-70.
22. Zengulis, V., et al., Discrepant outcome between myocardial energy-related metabolites and infarct size limitation during retroperfusion of the coronary sinus. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001. 61(8): p. 651-62.
23. Yasuda, T., et al., Simultaneous measurement of coronary sinus oxygen saturation and blood flow during terminal warm blood cardioplegia in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. 4(5): p. 271-4.
24. Ungerstedt, U., Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med*, 1991. 230(4): p. 365-73.
25. Kennergren, C., et al., Monitoring of extracellular aspartate aminotransferase and troponin T by microdialysis during and after cardioplegic heart arrest. *Cardiology*, 1999. 92(3): p. 162-70.
26. Mizock, B.A., Redox pairs, tissue hypoxia, organ dysfunction, and mortality. *Crit Care Med*, 2000. 28(1): p. 270-2.
27. Haljamae, H., The pathophysiology of shock. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1993. 98: p. 3-6.

28. Kanemitsu, F. and T. Okigaki, Creatine kinase isoenzymes. *J Chromatogr*, 1988. 429: p. 399-417.
29. Shah, V.D., Effect of sample dilution on creatine kinase MB measurement. *Clin Chem*, 1983. 29(5): p. 987.
30. Mukherjee, A., et al., Influence of volume dilution, lactate, phosphate, and calcium on mitochondrial functions. *Am J Physiol*, 1979. 237(2): p. H224-38.
31. Holt, P.G., J.O. Knight, and B.A. Kakulas, The significance of the "dilution effect" in the determination of serum creatine kinase. *Clin Chim Acta*, 1971. 33(2): p. 455-6.
32. Mantovani, V., et al., Intramyocardial troponin-T monitoring with microdialysis in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*, 2002. 36(5): p. 308-12.
33. Graffigna, A.C., et al., Continuous monitoring of myocardial acid-base status during intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002. 21(6): p. 995-1001.
34. Kirklin, J.K., E.H. Blackstone, and J.W. Kirklin, Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purif*, 1987. 5(2-3): p. 168-78.
35. Orime, Y., et al., Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*, 1999. 23(6): p. 508-12.
36. Undar, A., et al., Pulsatile and nonpulsatile flows can be quantified in terms of energy equivalent pressure during cardiopulmonary bypass for direct comparisons. *Asaio J*, 1999. 45(6): p. 610-4.
37. Undar, A., 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): p. 90-5.
38. Kameneva, M.V., et al., Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass. *Asaio J*, 1999. 45(4): p. 307-10.
39. Boyle, E.M., Jr., et al., Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg*, 1996. 62(6): p. 1868-75.
40. Christ, F., et al., First visualisation of microvessels and rolling leukocytes during cardiac surgery in man using OPS imaging. *Anesthesiology*, 2000(92): p. 632.
41. Ansley, D.M., et al., Platelet activating factor and thromboxane B2 production after cardiopulmonary bypass. *J Invest Surg*, 1997. 10(3): p. 87-95.

42. Sablotzki, A., et al., Changes in the cytokine network through escalating SIRS after heart surgery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2001. 36(9): p. 552-9.
43. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63(1): p. 269-76.
44. Kongsayreepong, S., et al., Predictor of core hypothermia and the surgical intensive care unit. *Anesth Analg*, 2003. 96(3): p. 826-33, table of contents.
45. Gupta, A.K., et al., Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth*, 2002. 88(2): p. 188-92.
46. Metz, C., et al., Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg*, 1996. 85(4): p. 533-41.
47. Schiessler, C., et al., Orthogonal polarization spectral imaging--a new clinical method for monitoring of microcirculation. *Anaesthesist*, 2002. 51(7): p. 576-9.
48. Nathan, H.J., et al., Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *Circulation*, 2001. 104(12 Suppl 1): p. I85-91.
49. Vazquez-Jimenez, J.F., 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): p. 1216-23.
50. Wagner, F.M., et al., 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): p. 532-8.
51. Zierz, S., S. Meessen, and F. Jerusalem, [Lactate and pyruvate blood levels in the diagnosis of mitochondrial myopathies]. *Nervenarzt*, 1989. 60(9): p. 545-8.
52. James, J.H., et al., Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*, 1999. 354(9177): p. 505-8.
53. Luchette, F.A., et al., Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J Trauma*, 2002. 52(3): p. 415-9.
54. Suistomaa, M., et al., Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock*, 2000. 14(1): p. 8-12.

55. Levy, B., et al., Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med*, 2000. 28(1): p. 114-9.
56. Clemmesen, O., Splanchnic circulation and metabolism in patients with acute liver failure. *Dan Med Bull*, 2002. 49(3): p. 177-93.
57. Mizock, B.A., Hyperlactatemia in acute liver failure: decreased clearance versus increased production. *Crit Care Med*, 2001. 29(11): p. 2225-6.
58. Chrusch, C., 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): p. 517-26.
59. Kano, T., et al., Cardiopulmonary-cerebral resuscitation by using cardiopulmonary bypass through the femoral vein and artery in dogs. *Resuscitation*, 1993. 25(3): p. 265-81.
60. Lippert, A.C., et al., 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): p. 283-90.
61. Schlichting, E. and T. Lyberg, Monitoring of tissue oxygenation in shock: an experimental study in pigs. *Crit Care Med*, 1995. 23(10): p. 1703-10.
62. Bahlmann, L., et al., Subcutaneous microdialysis for metabolic monitoring in abdominal aortic surgery. *J Clin Monit Comput*, 2002. 17(5): p. 309-12.
63. Gaddum, J., Push-pull cannulae. *J Physiol*, 1961. 155: p. 1-2.
64. Delgado, J.M., et al., Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1972. 198(1): p. 9-21.
65. Ungerstedt, U., T. Ljungberg, and G. Steg, Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. *Adv Neurol*, 1974. 5: p. 421-6.
66. Korth, U. and J. Klein, Methodik und Anwendung der Mikrodialyse. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2001. 34: p. 732-739.
67. Bolinder, J., et al., Microdialysis of subcutaneous adipose tissue in vivo for continuous glucose monitoring in man. *Scand J Clin Lab Invest*, 1989. 49(5): p. 465-74.
68. Ungerstedt, U., Microdialysis--a new technique for monitoring local tissue events in the clinic. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1997. 110: p. 123.

69. Oshida, Y., et al., Effect of muscle constriction on 3-hydroxybutyrate uptake using the microdialysis technique. *Horm Metab Res*, 1992. 24(11): p. 546-7.
70. Nielsen, J.J., et al., Localization and function of ATP-sensitive potassium channels in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003. 284(2): p. R558-63.
71. Hellstrom, L., E. Blaak, and E. Hagstrom-Toft, Gender differences in adrenergic regulation of lipid mobilization during exercise. *Int J Sports Med*, 1996. 17(6): p. 439-47.
72. Peerdeman, S.M., A.R. Girbes, and W.P. Vandertop, Cerebral microdialysis as a new tool for neurometabolic monitoring. *Intensive Care Med*, 2000. 26(6): p. 662-9.
73. Bolinder, J., S. Sjoberg, and P. Arner, Stimulation of adipose tissue lipolysis following insulin-induced hypoglycaemia: evidence of increased beta-adrenoceptor-mediated lipolytic response in IDDM. *Diabetologia*, 1996. 39(7): p. 845-53.
74. Bolinder, J., U. Ungerstedt, and P. Arner, Microdialysis measurement of the absolute glucose concentration in subcutaneous adipose tissue allowing glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetologia*, 1992. 35(12): p. 1177-80.
75. Bolinder, J., U. Ungerstedt, and P. Arner, Long-term continuous glucose monitoring with microdialysis in ambulatory insulin-dependent diabetic patients. *Lancet*, 1993. 342(8879): p. 1080-5.
76. Bolinder, J., et al., Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions. *Diabetes Care*, 1997. 20(1): p. 64-70.
77. Baumeister, F.A., et al., Glucose monitoring with long-term subcutaneous microdialysis in neonates. *Pediatrics*, 2001. 108(5): p. 1187-92.
78. Muller, M., Microdialysis in clinical drug delivery studies. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000. 45(2-3): p. 255-69.
79. Muller, M., et al., Application of microdialysis to clinical pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1995. 57(4): p. 371-80.
80. Elmquist, W.F. and R.J. Sawchuk, Use of microdialysis in drug delivery studies. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000. 45(2-3): p. 123-4.



81. Elmquist, W.F. and R.J. Sawchuk, Application of microdialysis in pharmacokinetic studies. *Pharm Res*, 1997. 14(3): p. 267-88.
82. Brunner, M., et al., Surgery and intensive care procedures affect the target site distribution of piperacillin. *Crit Care Med*, 2000. 28(6): p. 1754-9.
83. Joukhadar, C., H. Derendorf, and M. Muller, Microdialysis. A novel tool for clinical studies of anti-infective agents. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001. 57(3): p. 211-9.
84. Joukhadar, C., et al., Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 2001. 29(2): p. 385-91.
85. Muller, M., et al., 5-fluorouracil kinetics in the interstitial tumor space: clinical response in breast cancer patients. *Cancer Res*, 1997. 57(13): p. 2598-601.
86. Edsander-Nord, A., J. Rojdmarm, and M. Wickman, Metabolism in pedicled and free TRAM flaps: a comparison using the microdialysis technique. *Plast Reconstr Surg*, 2002. 109(2): p. 664-73.
87. Rojdmarm, J., et al., Metabolism in myocutaneous flaps studied by in situ microdialysis. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1998. 32(1): p. 27-34.
88. Khan, N.E., et al., A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2004. 350(1): p. 21-8.
89. Calafiore, A.M., et al., Early and late outcome of myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in high risk patients (EuroSCORE  $\geq$  6). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. 23(3): p. 360-7.
90. Calafiore, A.M., et al., Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass: advantages, disadvantages and similarities. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. 24(6): p. 953-60.
91. Kennergren, C., et al., Extracellular amino acids as markers of myocardial ischemia during cardioplegic heart arrest. *Cardiology*, 1999. 91(1): p. 31-40.
92. Kennergren, C., et al., Myocardial interstitial glucose and lactate before, during, and after cardioplegic heart arrest. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003. 284(4): p. E788-94.
93. Kennergren, C., et al., In situ detection of myocardial infarction in pig by measurements of aspartate aminotransferase (ASAT) activity in the interstitial fluid. *Scand Cardiovasc J*, 1997. 31(6): p. 343-9.

94. Habicht, J.M., et al., [Intraoperative and postoperative microdialysis measurement of the human heart--feasibility and initial results]. *Swiss Surg*, 1998. Suppl 2: p. 26-30.
95. Lewandowski, E.D., et al., Cardiac responses to induced lactate oxidation: NMR analysis of metabolic equilibria. *Am J Physiol*, 1995. 269(1 Pt 2): p. H160-8.
96. Franco-Cereceda, A., et al., Release of neuropeptide Y and noradrenaline from the human heart after aortic occlusion during coronary artery surgery. *Cardiovasc Res*, 1990. 24(3): p. 242-6.
97. Zemgulis, V., et al., Energy-related metabolites during and after induced myocardial infarction with special emphasis on the reperfusion injury after extracorporeal circulation. *Acta Physiol Scand*, 2001. 171(2): p. 129-43.
98. Bungler, R., et al., Pyruvate attenuation of hypoxia damage in isolated working guinea-pig heart. *J Mol Cell Cardiol*, 1986. 18(4): p. 423-38.
99. Schoder, H., et al., Regulation of pyruvate dehydrogenase activity and glucose metabolism in post-ischaemic myocardium. *Biochim Biophys Acta*, 1998. 1406(1): p. 62-72.
100. Bungler, R. and R.T. Mallet, Mitochondrial pyruvate transport in working guinea-pig heart. Work-related vs. carrier-mediated control of pyruvate oxidation. *Biochim Biophys Acta*, 1993. 1151(2): p. 223-36.
101. Parolin, M.L., et al., Regulation of glycogen phosphorylase and PDH during exercise in human skeletal muscle during hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000. 278(3): p. E522-34.
102. Sappington, P.L., et al., Ethyl pyruvate provides durable protection against inflammation-induced intestinal epithelial barrier dysfunction. *Shock*, 2003. 20(6): p. 521-8.
103. Sappington, P.L., et al., Ethyl pyruvate ameliorates intestinal epithelial barrier dysfunction in endotoxemic mice and immunostimulated caco-2 enterocytic monolayers. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003. 304(1): p. 464-76.
104. Fink, M.P., Ethyl pyruvate: a novel anti-inflammatory agent. *Crit Care Med*, 2003. 31(1 Suppl): p. S51-6.
105. Lewandowski, E.D. and L.T. White, Pyruvate dehydrogenase influences postischemic heart function. *Circulation*, 1995. 91(7): p. 2071-9.

106. Kobayashi, K. and J.R. Neely, Effects of ischemia and reperfusion on pyruvate dehydrogenase activity in isolated rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 1983. 15(6): p. 359-67.
107. Kline, J.A., et al., Lactate improves cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock*, 2000. 14(2): p. 215-21.
108. Gore, D.C., et al., Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg*, 1996. 224(1): p. 97-102.
109. Khabbaz, K.R., F. Zankoul, and K.G. Warner, Intraoperative metabolic monitoring of the heart: II. Online measurement of myocardial tissue pH. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(6): p. S2227-33; discussion S2233-4, S2267-70.

## 9. Erklärung

Hiermit erkläre ich, Alexander Leptien, 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. Als Hilfsmittel bei der Durchführung der Studie und Verfassung dieser Arbeit dienten mir die darin angegebenen Materialien und Gerätschaften.

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 („Mikrodialyse – ein neues Verfahren zur Erfassung metabolischer Veränderungen im Interstitium bei kritisch Kranken Patienten“, Aktenzeichen 99-012).

.....  
( Alexander Leptien )

## **10. Danksagungen**

Herrn Prof. Dr. med. P. Schmucker danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und des Materials. Herrn Prof. Dr. med. H. H. Sievers danke ich für die Überlassung der Patienten.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. L. Bahlmann gilt mein besonderer Dank für die Aufgabenstellung, die ständige Erreichbarkeit und die sehr gute und freundschaftliche Betreuung, ohne die diese Arbeit nicht so interessant gewesen wäre.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. S. Klaus, Herrn PD Dr. med. E. Kraatz, Herrn PD Dr. med. M. Heringlake und Herrn PD Dr. med. M. Misfeld für die sehr gute Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich auch bei dem gesamten anästhesiologischen und herzchirurgischen OP-Personal, sowie den Kardiatechnikern für die stets freundliche und hilfreiche Unterstützung während meiner Messungen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. U. Ungerstedt und bei Frau Å. Elfving aus dem Karolinska Institut in Stockholm für die gute Zusammenarbeit und stetige Hilfsbereitschaft bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau K. Lemburg von der Firma Axel Semrau GmbH & Co für die gute Zusammenarbeit und die schnelle Hilfe bei technischen Problemen.

Abschließend danke ich meiner Freundin Doreen Konrad, die bis zur Fertigstellung dieser Arbeit einiges hat durchstehen müssen. Danke!

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten

**Name:** Alexander Leptien  
**Geburtsdatum und -ort:** 08.11.1976 in Neumünster  
**Nationalität:** Deutsch  
**Familienstand:** ledig  
**Adresse:** An der Wilhelmshöhe 12  
37671 Hötter  
**E- Mail Adresse:** alexanderleptien@web.de



### Schulischer Werdegang

**1983 – 1987** Grundschule Wahlstedt  
**1987 – 1997** Gymnasium, Dahlmansschule Bad Segeberg  
**Juni 1997** Abitur mit der Note 2,5

### Universitäre Ausbildung

**Oktober 1998 – Mai 2005** Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck  
Abschluss mit der Gesamtnote „Gut“  
**September 2000** Ärztliche Vorprüfung  
**August 2001** Erstes Staatsexamen  
**September 2003** Zweites Staatsexamen  
**Mai 2005** Drittes Staatsexamen  
**Juni 2005** Erlangung der Approbation

### Praktisches Jahr

**Februar – Mai 2004** Klinik für Anästhesiologie  
UKSH – Campus Lübeck  
**Juni – September 2004** Medizinische Klinik I und II  
UKSH – Campus Lübeck  
**Oktober 2004 – Februar 2005** Klinik für Chirurgie  
UKSH – Campus Lübeck

### **Beruflicher Werdegang**

<b>01.08.2005 – 31.03.2007</b>	Assistenzarzt in der Klinik für Chirurgie UKSH – Campus Lübeck
<b>01.04.2007 – heute</b>	Assistenzarzt im Institut für Anästhesiologie Katholische Hospitalvereinigung Weser-Egge gGmbH
<b>Oktober 2007</b>	Erlangung der Fachkunde Rettungsdienst

### **Andere Tätigkeiten / Ausbildungen**

<b>1989 – 1994</b>	Mitglied der Jugendfeuerwehr Wahlstedt Kassenwart und stellv. Jugendgruppenleiter
<b>1994 – heute</b>	Mitglied der Freiwilligen Feuerwehr Wahlstedt Zuständig für Atemschutz und First- Responder
<b>Sept. 1997 – Sept. 1998</b>	Zivildienst beim KBA Rettungsdienst Norderstedt Ausbildung zum Rettungssanitäter
<b>Sept. 1998 – Mai 2005</b>	Aushilfstätigkeit als Rettungssanitäter KBA Rettungsdienst Norderstedt

## 12. Publikationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgenden Artikeln und Buchbeiträgen publiziert:

Bahlmann L, Misfeld M, Klaus S, Leptien A, Heringlake M, Schmucker P, Sievers HH, Ungerstedt U, Kraatz EG.

Myocardial redox state during coronary artery bypass grafting assessed with microdialysis. Intensive Care Med. 2004 May; 30(5):889-94. Epub 2004 Feb 24.

L. Bahlmann, M. Heringlake, A. Leptien, P. Schmucker, E. Kraatz, St. Klaus:

Die myokardiale Mikro dialyse in der humanen Anwendung

Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung, 2. Ausgabe 2004; 9-12

L. Bahlmann, J. Poehling, A. Leptien, S. Klaus

Myocardial metabolism during open heart surgery, assessed with microdialysis

Anaesthesia Pain Intensive Care and Emergency Medicine 19, A. Gullo (Ed), Springer 2004 19; 157-163

Heringlake, M., Bahlmann, L., Misfeld, M., Poeling, J., Leptien, A., Kraatz, E., Klaus, S.

High myocardial lactate concentration is associated with poor myocardial function prior to cardiopulmonary bypass. Minerva Anesthesiol, 2005. 71(12):

p. 775-83.

Poeling, J., Leptien, A., Klaus, S., Rees, W., Kraatz, E., Wiebe, K., Bahlmann, L.,

Analysis of the myocardial metabolism by microdialysis during open beating heart surgery.

Scand Cardiovasc J, 2007. 41(2): p. 114-9.



Microdialysis – Monitoring Tissue Chemistry in Intensive Care Medicine

Experimental results and clinical application of biochemical tissue monitoring in critical illness

(Eds.) S. Klaus, L. Bahlmann

Pabst Science Publishers, 2004

Mikrodialyse und Organdysfunktion

Stellenwert des organspezifischen Stoffwechselmonitorings im intensivmedizinischen Kontext

(Eds.) L. Bahlmann, S. Klaus

Pabst Science Publishers, 2004