



Diplomarbeit

Tierexperimentelle Etablierung einer minimal invasiven extrakorporalen Zirkulation an einem kinderherzchirurgischen Modell – Produktion und systemische Wirkung von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck im Splanchnikusgebiet am Beispiel des Organs Leber

eingereicht von

Martina Erker

0430348

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Herzchirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. med univ. Igor Knez

Mai 2011

Betreuer: Univ. Prof. Dr. med univ. Igor Knez

Zweite Betreuerin: OA. Dr. Daniela-Eugenia Malliga

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Einleitung

Überblick.....	14
Konventionelle Herz-Lungen-Maschine	16
Minimierte extrakorporale Zirkulation (mini-ECC)	18
Pathophysiologie der Extrakorporalzirkulation – Ein Vergleich der minimierten extrakorporalen Zirkulation mit der konventionellen extrakorporalen Zirkulation.....	21
Systemische Entzündungsreaktion	21
Komplementaktivierung.....	22
Leukozyten und Adhäsionsmoleküle.....	22
Sauerstoffradikale	23
Arachidonsäuremetaboliten	23
Endotoxin	23
Zytokine.....	23
Plättchenaktivierender Faktor (PAF)	24
Stickstoffoxid (NO)	24
Endothelin (Et-1)	24
Embolisches Ereignis.....	26
Gerinnungssystem – Hämodilution	26
Hypothermie.....	28
Nierenfunktion	28
Kardialer Effekt.....	28
Mortalität.....	29
Morbidität.....	29
Ausblick	29

Mikrozirkulation, pO₂, pCO₂ 29

**Viszerale, metabolische und glukoregulatorische Effekte der extrakorporalen Zirkulation
im Splanchnikusgebiet.....31**

Eingeweideperfusion bei EKZ 31

 Wirkung von CO₂.....34

 Wirkung von Temperatur.....35

 Effekte von vasoaktiven Substanzen.....36

 Probleme der klinischen Überwachung38

Leberfunktion und Extrakorporale Zirkulation 40

 Substratmetabolismus der Leber41

 Proteinsynthesefunktion.....42

 Medikamentenmetabolisierung der Leber43

 Marker für Leberzellschaden44

 Arterielle Reserveantwort in der Leber.....46

Pankreatische Funktion und EKZ..... 47

 Exokrines und endokrines Pankreas47

 Marker von Pankreaszellschäden48

Gastrointestinale Komplikationen 50

Nichtkardiale Glukose-Insulin-Kalium Interaktion mit der EKZ..... 53

 Wirkung der EKZ auf Glukose und Insulin53

 Hyperglykämie und Insulinresistenz54

 Extrarenaler Kalium - Metabolismus.....56

 Insulintherapie in der Herzchirurgie59

EKZ in der Pädiatrie.....62

Ziel und Zweck der Diplomarbeit.....63

Material und Methode	64
Erstellen des tierexperimentellen Modells	64
Studiendesign	64
Versuchstiere.....	65
Setting	65
Anästhesie, präoperatives Management und herzchirurgische Technik	66
Messungen	67
Studienprotokoll.....	70
Statistische Analyse.....	71
Ergebnisse	72
Demographische und hämodynamische Baseline – Werte	72
Blutgas – Elektrolyt – und Metaboliten – Baseline – Werte	84
O ₂ und CO ₂ -Partialdruck im Herz	103
O ₂ und CO ₂ -Partialdruck in der Leber	104
Diskussion	106
Das Minipig als Modell einer herzchirurgischen Studie	106
Versuchsergebnisse	106
O ₂ und CO ₂ -Partialdruck in der Leber	106
Limitierungen	108
Konklusion	109
Literaturverzeichnis	110

Appendix.....	117
Genehmigung des Tierversuches	117
Zeitplan	131

Zusammenfassung

Background: Im tierexperimentellen Modell wurden simultan metabolische Parameter und organspezifische pO_2 und pCO_2 - Veränderungen im Parietal- bzw. Temporallappen des Zerebrums, im linksventrikulären Myokard und im rechten Leberlappen während einer standardisierten extrakorporalen Zirkulation erhoben.

Methodik: Optochemische Sensoren auf der Basis eines „Resonance Energy Transfer“-Messprinzips wurden für die online Gewebsmessung von pO_2 und pCO_2 entwickelt. Hämodynamische und respiratorische Variablen wurden aufgezeichnet, ebenso wie arterielle, zentral-venöse und intrakraniell-venöse metabolische Parameter. 14 Versuchstiere ($10,58 \pm 1,10$ kg) wurden zur Gruppe 1 (mini-ECC) und zur Gruppe 2 (konventionelle extrakorporale Zirkulation) randomisiert. Nach Baselinemessungen (T1), wurde die EKZ begonnen (T2), dann die Aorta für 90 Minuten (T3-T8) geklemmt. Nach Entfernen der Aortenklemme wurde 30 Minuten rezirkuliert (T9-T10) und nach Off-Bypass wurden die Versuchstiere für weitere 30 Minuten beobachtet (T11-T12).

Resultate: In der Gruppe 2 zeigte sich ein signifikant höherer Bluttransfusionsbedarf von $395,71 \pm 47,25$ ml im Vergleich zu $28,57 \pm 14,87$ ml in der mini-ECC-Gruppe ($p= 0,000008^*$). Das Füllungsvolumen der HLM betrug in der Gruppe 2 $425,71 \pm 42,19$ ml. In der Gruppe der mini-ECC konnte das Füllungsvolumen auf $282,86 \pm 37,27$ ml mit einem p von $0,026055^*$ signifikant reduziert werden. Des weiteren ließ sich in der Gruppe 1 eine Tendenz zu höheren Hämatokrit- und Hämoglobinwerten, sowie ein niedrigerer Glukosespiegel und ein geringerer Laktatanstieg feststellen. Eine statistische Signifikanz konnte bei diesen Werten jedoch nicht erreicht werden. Im zeitlichen Verlauf waren in der mini-ECC-Gruppe deutlich geringere pCO_2 -Werte im Myokard und im Leberparenchym ersichtlich. Im Leberparenchym ergab sich eine Signifikanz mit einem p von $0,000348^*$. Der pO_2 -Verlauf im Vergleich beider Gruppen ergab keinen Unterschied.

Konklusion: Unter standardisierten Bedingungen besitzt die mini-ECC durch einen geringeren Transfusionsbedarf geringere Hämatokrit- und Hämoglobinwerte, niedrigere Glukosewerte und eine geringere Laktatanhäufung deutliche Vorteile gegenüber der konventionellen extrakorporalen Zirkulation und zeigt den O_2/CO_2 - Metabolismus betreffend signifikant bessere Resultate.

Abstract

Background: In a multidisciplinary experimental animal model, organ specific parenchymal pO₂/pCO₂ changes were simultaneously evaluated and metabolic variables measured from parieto-temporal lobe of the pigs' brain, left ventricular myocardium and right hepatic lobe.

Materials and Methods: Fibre-optical sensors, combined with a phosphorescent dye were used for pO₂ measurement. PCO₂ was measured using fibre-optical sensors based on phase modulation fluorometry. Sensors were adapted to allow continuous monitoring. The sensors were calibrated for an in-vivo setting. Haemodynamic and respiratory variables were recorded and adjusted to a predefined cardio-surgical perfusion model. Online samples of arterial, central-venous and intracranial venous metabolic variables were recorded at the time points defined by the study's protocol. 14 mini pigs (10,58 ± 1,10 kg) were randomized either to the mini-ECC group or control group (conventional cardiopulmonary bypass). The perfusion systems were minimized and adjusted to basic variables comparable to extracorporeal perfusion settings as used in congenital cardiac surgery. After baseline measurements (T1) cardiopulmonary bypass was established (T2) and the aorta cross-clamped for 90 min (T3-T8). The test animals were reperfused for 30 min (T9-T10) and observed for another 30 min off-bypass (T11-T12).

Results: There were nearly no differences in pre- and intra-operative variables, except for the significantly higher volume of blood transfusion in the conventional CPB group (395,71 ± 47,25 mls vs. 28,57 ± 14,87, p= 0,000008*). There has been shown a statistically significant difference in priming volume between the mini-ECC group and the conventional group (282,86 ± 37,27 mls in the mini-ECC group vs. 425,71 ± 42,19 mls in the conventional group, p= 0,026055*). Higher haematocrit and haemoglobin levels in the mini-ECC group and lower levels of glucose and lactate are obvious but not significant. The myocardial and hepatic pO₂ levels appeared similar in both groups, while the pCO₂ was lower in the mini-ECC group, without significance in the myocard. In contrast, hepatic pCO₂ levels were significantly lower in mini-ECC group (p=0,000348*).

Conclusion: Under standardized conditions, the total demand for blood transfusion was excessively higher in the group of the conventional CPB. An obviously higher level of the haematocrit curve as well as of the curve of the haemoglobin and lower levels of glucose and

lactate were found in the mini-ECC group. The mini-ECC showed significantly favorable changes regarding O₂/CO₂ metabolism.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht benutzt und die den Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht. Die vorliegende Fassung entspricht der eingereichten elektronischen Version.

Graz, am 6. Mai 2011

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei den Personen bedanken, die mir bei der Erarbeitung dieser Diplomarbeit geholfen haben.

Meinen herzlicher Dank möchte ich an Prof. Dr. med. univ. Igor Knez richten, der es mir ermöglichte Teil seines Forschungsteams zu sein sowie eine Diplomarbeit unter seiner anhaltenden und umfassenden Betreuung mit Engagement zu verfassen.

Ich danke OA. Dr. Daniela-Eugenia Malliga für die gewissenhafte Korrektur meiner Arbeit.

Meinen herzlichen Dank möchte ich auch an OA. Dr. Jakub Krumnikl und Ass.-Prof. Wolfgang Marte richten, die für die anästhesiologische Unterstützung sorgten, an Dipl.KT Helmut Suppan, der für die Kardiotechnik zuständig war und an Univ. Ass. Dipl. Ing. Dr. Markus Puchinger, der die statistische Auswertung übernahm.

Das Projekt wäre nicht möglich ohne die Zusammenarbeit mit dem Joanneum Research und dessen wissenschaftlichem Team von Prof. Dr. Volker Ribitsch, Mag. Merima Cajlakovic und Dipl. Ing. Alessandro Bizzarri.

Außerdem möchte ich dem gesamten restlichen Forschungsteam, vor allem Dr. Ismar Ovcina, Dr. Pero Curcic und Romana Kupsa danken, die an der Durchführung des Projektes beteiligt waren.

Ich möchte der Chirurgischen Forschung unter der Leitung von Univ. Prof. Mag. Dr. Selman Uranüs mit seinem Team Manfred Knaus und Reinhard Rodler für die große Unterstützung danken.

Ebenso möchte ich meiner Mutter Angelika Erker danken, die davon abgesehen, dass sie mir das Studium ermöglichte, immer großes Interesse für meine Arbeit zeigte und mich immer bestmöglichst unterstützte.

Weiters danke ich meinen beiden Geschwistern Anna und Andreas für ihre moralische Unterstützung und ihr Interesse.

Außerdem danke ich meinem Freund Pierre-Olivier, der großes Interesse an meiner Arbeit zeigte und mich zusätzlich durch wertvolles fachliches Wissen unterstützte.

Besonders möchte ich mich noch bei meiner Mutter, Dr. Gero Mattner und meiner Schwester Anna bedanken, die meine Diplomarbeit bereitwillig und mit einer Selbstverständlichkeit gewissenhaft korrigierten.

Ich möchte diese Diplomarbeit meinem Vater widmen, der – wenn er es könnte – mit Sicherheit stolz auf mich wäre.

Tierexperimentelle Etablierung einer minimal invasiven extrakorporalen Zirkulation (mini-ECC) an einem kinderherzchirurgischen Modell – Produktion und systemische Wirkung von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck im Splanchnikusgebiet am Beispiel des Organs Leber.

Technische Neuerungen in der extrakorporalen Zirkulation haben die Entwicklung minimierter Herz-Lungen-Maschinen (HLM) stark vorangetrieben. Das sogenannte mini-ECC-System (Minimal Extracorporeal Circulation System) ist ein minimales, geschlossenes extrakorporales Zirkulationssystem mit einer speziellen Carmeda-Beschichtung aller Komponenten.

Das mini-ECC-System verspricht folgende Vorteile, die jedoch mittels randomisierter Studien bis jetzt nicht bewiesen werden konnten.

Die Minimierung wird durch die Verwendung von Zentrifugalpumpen, den Verzicht auf eine konventionelle Saugerblutrezirkulation im Sinne eines geschlossenen Kreislaufes, eine Carmeda-Beschichtung aller blutführenden Komponenten und die Reduktion des Primingvolumens realisiert.

Durch den Einsatz der genannten Komponenten rechnet man mit einer Reduktion der negativen Effekte, welche mit dem Einsatz einer konventionellen HLM verbunden sind. Zu den erwarteten Vorteilen des mini-ECC-Systems zählen eine geringere Hämolyse, höhere Hämatokritwerte, eine Reduktion der Gerinnungsaktivierung und damit verbunden ein geringerer Bedarf an Fremdblut, eine geringer ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion, niedrigere Laktatwerte und die Aufrechterhaltung der Volumen-Homöostase.

Zu den Einschränkungen des Systems zählen ein fehlender Luftfilter, wodurch bei Eindringen von Luft in das System, die Maschine umgehend zum Stoppen kommt und ein Fehlen des Kardiotomiereservoirs, wobei abgesaugtes Blut in einem Cellsaver gereinigt und danach reinfundiert wird und so wichtige Gerinnungsfaktoren verloren gehen. Derzeit wird das mini-ECC-System bei Coronary Artery Bypass Grafting Operationen (CABG) angewandt, da bei Operationen am offenen Herzen die absolute Luftfreiheit des Systems nicht gewährt werden kann.

Gerade deswegen gibt es in diesem Fachgebiet eine vermehrte Diskussion über das Pro und das Kontra des routinemäßigen Einsatzes eines mini-ECC-Systems. Ziel der Studie war es, anhand eines Tierversuches objektiv die Vor- und Nachteile eines kongenitalen, kinderherzchirurgischen Modelles gezielt auf die Funktion des Organs Leber zu evaluieren.

Überblick

Nahezu alle herzchirurgischen Eingriffe erfordern den Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation, eine HLM, deren Aufgabe darin besteht, die Pumpfunktion des Herzens und die Lungenfunktion für einen beschränkten Zeitraum zu ersetzen.

Schon zu Beginn des 19. Jahrhunderts vermuteten LeGallois et al, dass ein vom Herz-Kreislaufsystem abgeschnittenes Compartment des Körpers durch entsprechende künstliche Perfusion in seiner Funktion aufrechterhalten werden könnte [1]. Die erste Maschine, die Blut ohne Unterbrechung des Blutflusses oxydieren konnte, wurde bereits 1885 von Frey und Gruber konzipiert [2]. Die Idee, diese Technik in der Herzchirurgie einzusetzen, geht auf Brukhonenko zurück [3]. Die erste erfolgreiche Herzoperation mit Hilfe einer HLM wurde 1953 von Gibbon durchgeführt [4].

Wichtige Meilensteine für die erfolgreiche Durchführung einer extrakorporalen Zirkulation waren:

- Möglichkeit einer temporären Unterbrechung des venösen Rückstroms zum Herzen
- Entdeckung der Blutgruppen
- Überdrucksbeatmung
- Die Entdeckung einer zuverlässigen Antikoagulanz (Heparin) und deren Antagonisten (Protamin)
- Entdeckung der Korrelation von Körpertemperatur und metabolischem Umsatz [1]

Die Anwendung der HLM stellt heutzutage ein Standardverfahren in der Herzchirurgie dar um intrathorakale Operationen durchzuführen.

Für den Einsatz einer HLM sind einige Voraussetzungen nötig: die Vollheparinisierung, eine Hämodilution, ein nicht-pulsatiler Blutfluss, sowie die Hypothermie. Nebenwirkungen der extrakorporalen Zirkulation sind daher breit gefächert: der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche und die ihm ausgesetzten Schwerkkräfte führen zur Hämolyse der Erythrozyten sowie zur Degranulierung und Agglutination der Thrombozyten, Stimulation von Gerinnungs- und Fibrinolysekaskaden, Aktivierung des Komplementsystems und die Freisetzung inflammatorischer Substanzen.

Das Bestreben nach einer Optimierung der extrakorporalen Zirkulation entwickelte sich in den letzten Jahren zunehmend in Richtung einer minimal invasiven Technik [5].

Diese Systeme werden als minimized oder minimal extracorporeal circuits (MECCs), simplified bypass systems (SBS), minimized invasive extracorporeal circuits (MIECs) oder mini-extracorporeal circuits (mini-ECC) bezeichnet. Diese Begriffe bezeichnen minimalinvasive extrakorporale Zirkulationen.

Konventionelle Herz-Lungen-Maschine

Bei der konventionellen HLM wird das sauerstoffarme Blut über die venöse Kanüle in das venöse Reservoir der HLM drainiert. Diese Drainage erfolgt in der Regel passiv. Der venöse Zugang erfolgt über die Kanülierung des Atrium dexter oder die Vena cava superior et inferior. Mittels einer Roller- oder Zentrifugalpumpe wird das Blut anschließend einem Oxygenator zugeführt, der die Funktion der Lunge übernimmt, dem Blut den lebenswichtigen Sauerstoff zuführt und das durch Stoffwechselprozesse entstehende CO₂ entfernt.



Abbildung 1: Konventionelle EKZ

Bei Rollerpumpen wird der Pumpenschlauch durch die rotierenden Rollen zusammengedrückt und wieder entfaltet, sodass das im Schlauch befindliche Blut

kontinuierlich weiterbefördert werden kann. Das durch eine solche Pumpe erzeugte Flussmuster ist nicht pulsatil, sondern ergibt eine nicht pulsatile Mitteldruckkurve.

Zentrifugalpumpen bestehen aus einem Pumpenkopf und einer externen Antriebseinheit. Der Antrieb erfolgt elektromechanisch. Bei der Zentrifugalpumpe wird das Blut durch einen zentralen axialen Einlass über sich drehende Hohlkegel geleitet, sodass es in eine zirkuläre Bewegung versetzt, tangential abströmt. Es entsteht ebenso ein nichtpulsatiler Fluss. Die Zentrifugalpumpe ist im Gegensatz zur Rollerpumpe nicht okklusiv [6].

Die Vorteile der Zentrifugalpumpe liegen darin, dass sie nur begrenzt Luft fördern kann und insbesondere in der Langzeitanwendung blutschonender ist [7].

Man unterscheidet Blasenoxxygenatoren, bei denen in einem Behälter mit Blut von unten Sauerstoff eingeblasen wird, von Membranoxygenatoren, bei denen der Gasstrom und der Blutstrom durch eine semipermeable Membran getrennt sind. In Abhängigkeit von deren Partialdruckgradienten diffundieren Sauerstoff und Kohlendioxid durch die mikroporöse Membran [8]. Membranoxygenatoren weisen neben einem geringeren Gasembolie-Risiko auch eine bessere Gasaustauschrate auf [9].

Über eine arterielle Kanüle in der Aorta ascendens wird das Blut dem Körper reinfundiert. Über einen im Oxygenator eingebauten Wärmetauscher kann die Bluttemperatur geregelt werden. Eine induzierte Hypothermie führt zu einem Herabsetzen der Stoffwechselfvorgänge und des Sauerstoffverbrauches, wodurch eine verlängerte Ischämietoleranzzeit aller Organe bewirkt wird [10]. Um zu verhindern, dass Thromben, Kalk- und Gewebepartikel in den Blutkreislauf gelangen, sind einige Filter in die Zirkulation eingebaut, meist im venösen Reservoir und kurz vor dem Eintritt in den PatientInnen-Blutkreislauf. Filter haben außerdem die Funktion, das im Reservoir ankommende Blut zu entschäumen [11]. Arterielle Filter werden vorwiegend in das extrakorporale Zirkulations-System integriert um Mikroembolien durch autologe Einschlüsse, Fremdmaterialien und Mikroluftblasen zu vermeiden. Ein weiterer Bestandteil der konventionellen HLM ist der Kardiotomiesauger, welcher in das umliegende Operationsfeld oder in das Perikard austretende Blut in die extrakorporale Zirkulation zurückführt.

Minimierte extrakorporale Zirkulation (mini-ECC)

Es handelt sich um ein geschlossenes Perfusionssystem mit einem reduzierten Primingvolumen von ca. 500 ml, um für eine geringere Hämodilution zu sorgen [5]. Das Primingvolumen ist das Flüssigkeitsvolumen, welches benötigt wird, um alle Komponenten, wie Schläuche, Oxygenator, Hitzaustauscher, usw. der HLM zu füllen. Um das Primingvolumen zu verringern, müssen alle Komponenten gezielt verkleinert werden, ohne dass es zu einem Qualitätsverlust kommt. Dabei muss beachtet werden, dass beispielsweise ein suffizienter Gasaustausch der Oxygenatoren von der Membranoberfläche abhängig ist [12]. Durch eine optimale Positionierung des Schlauches kann man die Schlauchlänge deutlich verkürzen, ein verringerter Schlauchdurchmesser kann nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille großen Einfluss haben, da der Blutfluss von der vierten Potenz des Radius des Schlauches abhängig ist [13]. Ein kompaktes Design, bei dem Pumpe, Oxygenator (und Reservoir) als ein Bauteil zusammengefasst sind, führt zu mehr als einer Halbierung der Perfusionstrecke.

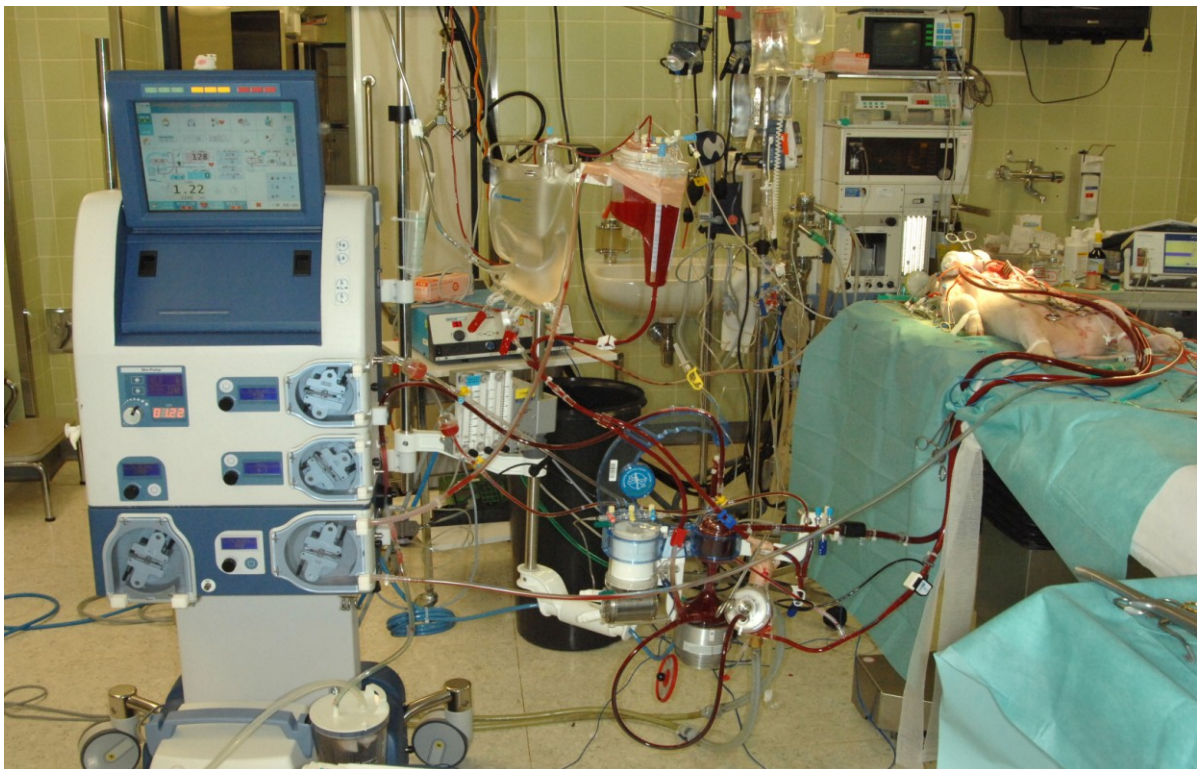


Abbildung 2: Minimierter EKZ

Durch die Anwendung von Zentrifugalpumpen anstatt Rollerpumpen soll der Schaden der korpuskulären Elemente des Blutes, besonders der der Erythrozyten herabgesetzt werden [7], [14].

Die Nutzung von Oxygenatoren mit geringerem Durchflusswiderstand gehören ebenfalls zu den Komponenten der mini-ECC.

Durch ein verkürztes Schlauchsystem kommt es neben einer Verbesserung der Hämodilution auch zu einer geringeren Kontaktzeit und –fläche des Blutes mit der Fremdoberfläche.

Des Weiteren führen der vollständige Verzicht der Rezirkulation des Kardiotomiesauger-Blutes und des Kardiotomieresevoirs zu einer Minimalisierung der HLM. Um den Kontakt des Blutes mit der Luft zu vermeiden, fließt das Blut kontinuierlich durch sogenannte geschlossene Systeme, ohne in einem Reservoir gespeichert zu werden.

Eine eventuelle Verwendung des Saugerblutes erfolgt in Kombination mit einem Cell Saver. Die Rettung der Mehrzahl der Erythrozyten aus dem Saugerblut durch einen Cell Saver ist möglich, wobei wertvolle Blutkomponenten verloren gehen [14]. Klinische Konsequenz ist eine Erhöhung der Notwendigkeit der Substitution.

Im Gegensatz zu konventionellen HLM, bei denen der Blutfluss der Schwerkraft folgt, wird bei der mini-ECC die venöse Drainage mit einem aktiv erzeugten Unterdruck gewährleistet, um einen ausreichenden venösen Rückfluss zu erreichen [15]. Bei unzureichender venöser Füllung der PatientInnen besteht die Gefahr, dass Luft in das System gesaugt wird, welche unbedingt zu eliminieren ist, bevor sie den arteriellen Schenkel erreicht [14].

Schon kleine Mengen an Luft im arteriellen System können zerebrale Mikroembolisationen auslösen und neurokognitive Defizite, wie postoperative Durchgangssyndrome bedingen. Bei geschlossenen Systemen ohne Reservoir fehlt die entsprechende große Luftkammer. Ein Übertritt von viel Luft, der die Kapazität der Filter überschreitet, kann schwere Folgen haben. Um dies zu vermeiden, werden geschlossene Systeme mit automatisierten Fluss- und Blasenalarmen ausgestattet, die den Fluss mindern, sobald ein Problem auftritt. Eine einfache Methode Luft zu eliminieren, ist die luftfreie Konnektion der venösen Kanüle mit dem venösen Schlauch.

Alle Oberflächen des Schlauchsystems, des Oxygenators und weitere im direkten Blutstrom liegende Komponenten, welche Kontakt zum Blut haben, sind heparinbeschichtet, um die Zytokinadsorption sowie die Verringerung der systemisch eingesetzten Heparindosis zu verringern. Die Gerinnungsaktivierung und Hyperfibrinolyse wird dadurch verringert [16].

In unserem Tierversuch wurde ein System der Firma Medtronic® angewandt (Medtronic® Performer® CPB + Congenital Resting Heart Set®), welches mit Tip-to-Tip-Heparinbeschichtung (Carmeda®) ausgestattet ist und ein venöses und arterielles Lufteliminationssystem beinhaltet. Oxygenator und Wärmetauscher sind kompakt gebaut. Als Oxygenator wurde in diesem Tierversuch ein Medtronic® Affinity Pixie™ Paediatric Oxygenator verwendet, der sich durch ein geringes Primingvolumen und einer hohen Flexibilität des pädiatrischen Patientenkollektivs auszeichnet.

Das mini-ECC-System ist prinzipiell als geschlossenes System vorgesehen, kann aber mit Reservoirs betrieben werden [17], [18].

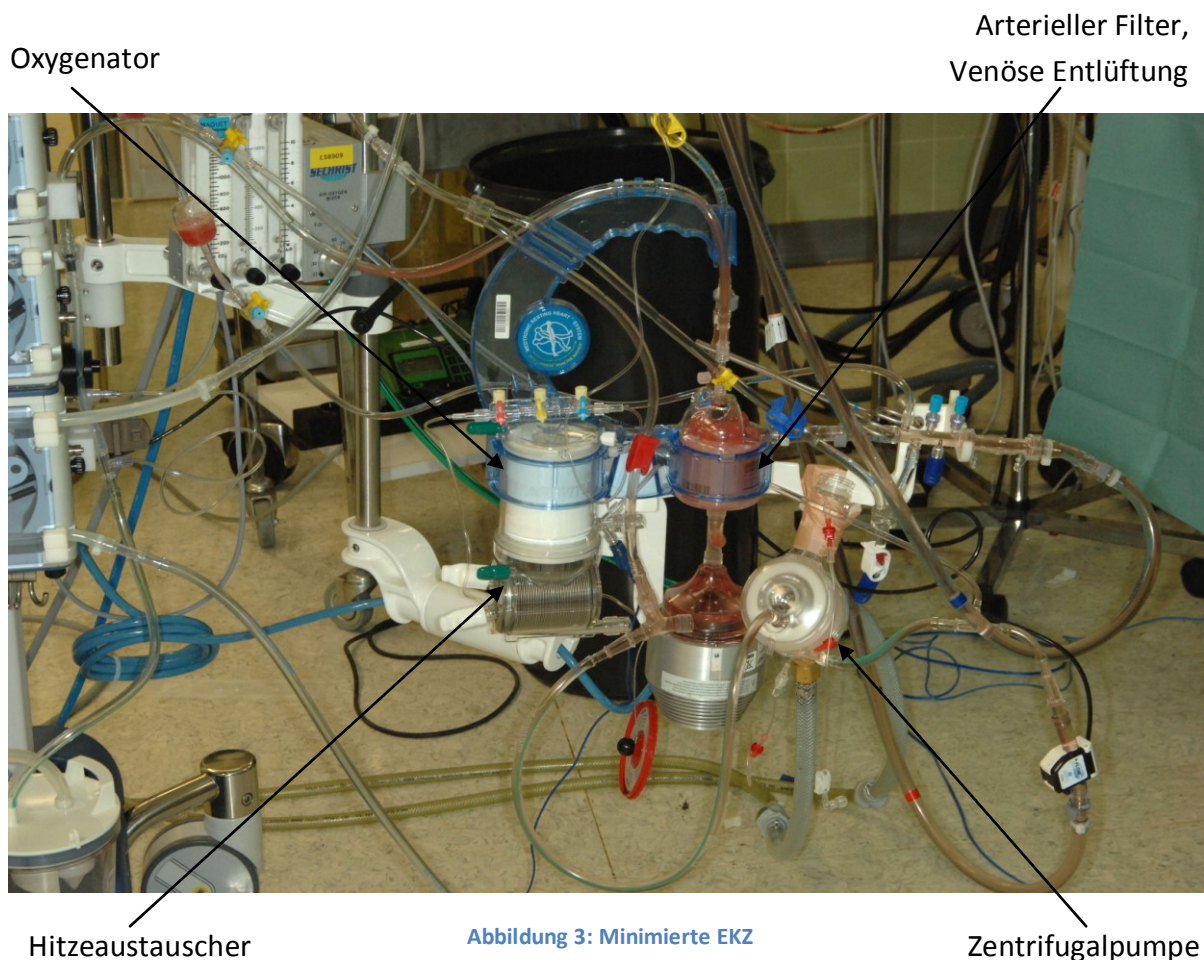


Abbildung 3: Minimierte EKZ

Pathophysiologie der Extrakorporalzirkulation – Ein Vergleich der minimierten extrakorporalen Zirkulation mit der konventionellen extrakorporalen Zirkulation

Operationen unter Zuhilfenahme der HLM stellen trotz erweiterter technischer Möglichkeiten noch immer einen schwerwiegenden Eingriff in die menschliche Physiologie dar.

Pathophysiologische Aspekte der HLM:

- *Fremdoberfläche*
- *Veränderte Hämodynamik*
- *Luftembolie /Mikroblasen*
- *Inflammatorische Reaktion/ Hämostasis*
- *Chirurgisches Trauma – Kanülierung*
- *Perfusionstrauma*
- *Blut-Luft-Kontakt (Reservoir und Saugung) [1]*

Systemische Entzündungsreaktion

Da das Blut im extrakorporalen Kreislauf nicht durch endothelialisierte Gefäße, sondern durch Schlauchsysteme und Systemkomponenten mit unphysiologischen Oberflächen wie Kunststoff oder Metall zirkuliert, wird eine große Anzahl an zellulären und humoralen Blutbestandteilen einem schädlichen Prozess ausgesetzt und es kann ein nichtinfektiöses systemisches Entzündungssyndrom hervorgerufen werden.

Bei leichten und zeitlich limitierten Fällen spricht man von einem „Post-Perfusions-Syndrom“ (PPS), welches fast bei einem Viertel aller herzchirurgischen PatientInnen vorkommen kann. In 2-10 % der Fälle endet das PPS im Vollbild eines „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS). Dieses SIRS kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten, im Extremfall führt es in Kombination mit einer Sepsis zum Multi-Organ-Versagen (MOV) [19]. Der Organismus reagiert unabhängig vom auslösenden Stimulus, es folgen Minderperfusion und Ödembildung mit Funktionsausfall vitaler Organe.

Mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose SIRS stellen zu können:

- Körpertemperatur über 38 °C oder unter 36 °C

- Tachykardie mit einer Herzfrequenz über 90/min
- Tachypnoe mit einer Atemfrequenz > 20/min, bzw. Hyperventilation mit PaCO₂ unter 32 mmHg
- Leukozytose (>12000/μl) oder Leukopenie (<4000/μl) oder über 10 % stabkernige Granulozyten [20]

Durch das Vorkommen von SIRS in Assoziation mit einer EKZ wurde der Begriff SIRAB (Systemic Inflammatory Response After Bypass) eingeführt. SIRAB erscheint mit einem nicht infektiösen klinischen Bild.

Das Postperfusionssyndrom wird u.a. durch das chirurgische Trauma, Ischämie-Reperfusionsschäden verschiedener Organe, starke Körpertemperaturveränderungen und Endotoxinfreisetzung verursacht. Ein wesentlicher Anteil ist allerdings auch auf den Kontakt von Blut mit Fremdoberflächen und Luft zurückzuführen.

Die inflammatorische Antwort nach EKZ ist das Produkt eines komplexen Zusammenspiels humoraler und zellulärer Komponenten, welche ich hier der Vollständigkeit halber erwähnen möchte.

Komplementaktivierung

Bei Operationen mit EKZ induziert der Kontakt des Blutes mit den Fremdoberflächen die Bildung von C3a, ein Bestandteil des Komplementsystems mit einer chemotaktischen und entzündungsauslösenden Wirkung als Anaphylatoxin und C5a, ein Anaphylatoxin und chemotaktischer Lockstoff. Die Heparinantagonisierung mit Protamin ist verbunden mit einem Anstieg von C4a, löst eine lokale Entzündungsreaktion aus und führt durch Bindung an Komplementrezeptoren der basophilen Granulozyten zu deren Freisetzung von Histamin, Heparin und Leukotrienen und C3a. Es kommt zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und einer Aktivierung der Leukozyten mit Sauerstoffradikal-Freisetzung. Des Weiteren wird die Aggregation der Thrombozyten und der neutrophilen Granulozyten stimuliert. Ein erhöhter Ca^{3a}-Spiegel korreliert mit der EKZ-Dauer und der Art des Oxygenators [19].

Leukozyten und Adhäsionsmoleküle

Es folgt eine vorübergehende durch Adhäsionsmoleküle vermittelte Bindung der Leukozyten an das Endothel. Die Induktion spezifischer Adhäsionsmoleküle führt durch inflammatorische

Stimuli (Il-1, Il-4, Interferon- γ , Histamin, Leukotriene) in Verbindung mit der Hochregulation spezifischer Adhäsionsrezeptoren auf den Leukozyten zur selektiven Expression bestimmter Leukozyten-Subpopulationen. Die darauffolgende Diapedese des jeweiligen Organs stellt einen grundlegenden Pathomechanismus der SIRS dar. Eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen sowie die Aktivierung neutrophiler Granulozyten stellen entscheidende Faktoren in der Ausbildung von einem perioperativen Kapillarlecksyndrom oder „capillary-leakage-syndrom“ und myokardialen Ischämie-Reperfusionsschaden dar. Demzufolge stellt die Hemmung der Leukozytenadhäsion einen entscheidenden Therapieansatz dar [19].

Sauerstoffradikale

Die Bildung freier Sauerstoffradikale während und nach der EKZ ist abhängig von der Komplementaktivierung, der Art des verwendeten Oxygenators, dem Sauerstoffgehalt von eingeatmeter Luft und Blut, sowie der Bluttemperatur. Nach Leukozytendiapedese ins umliegende Gewebe werden insbesondere in Anwesenheit von Endotoxin Sauerstoffradikale frei, diese führen zu einer gesteigerten Membranpermeabilität mit Ausbildung eines Ischämie-Reperfusionsschadens und Beeinträchtigung kardialer und pulmonaler Funktionen. Sauerstoffradikale führen zu einer Abnahme der verfügbaren Stickstoffoxide, wodurch Vasospasmen und Thrombosen nach Reperfusion eines ischämischen Herzens ausgelöst werden können.

Arachidonsäuremetaboliten

Durch die Freisetzung von Arachidonsäure kommt es zur Bildung von Thromboxan A₂, Prostaglandinen und Leukotrienen. Thromboxan führt zur Plättchenaggregation, Prostaglandine wirken vasodilatierend und antiaggregatorisch. Leukotriene führen zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität [19].

Endotoxin

Die Endotoxinfreisetzung aus dem Darm während der EKZ spielt eine wichtige Rolle. Eine gesteigerte Permeabilität aufgrund passagerer Hypoxie der gastrointestinalen Mukosa ist die Ursache eines erhöhten Endotoxinpiegels. Endotoxin führt zur Aktivierung des Komplementsystems, zur Freisetzung von Zytokinen, einschließlich TNF- α [19].

Zytokine

Neben Endotoxin sind auch Ischämie und Komplementaktivierung Stimuli der Zytokinfreisetzung. Während der EKZ kommt es insbesondere zur erhöhten Il-6 und Il-8-

Spiegeln. Myokardiale Dysfunktion und hämodynamische Instabilität können Folgen der proinflammatorischen Zytokine, sowie des TNF- α sein [19].

Plättchenaktivierender Faktor (PAF)

Plättchenaktivierender Faktor (PAF) wird von Thrombozyten, Endothelzellen, Myozyten u.a. synthetisiert. PAF-Rezeptoren werden auf Monozyten und Endothelzellen exprimiert. Neben einer plättchenaggregierenden und -aktivierenden Wirkung kommt es zur Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, infolgedessen PAF eine entscheidende Rolle in der Entwicklung eines Ischämie-Reperfusionsschadens des Myokards und der Lunge spielt [19].

Stickstoffoxid (NO)

Von den Endothelzellen gebildetes NO führt zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Leukozytenaktivierung. Mittels Endotoxin oder Zytokinen kommt es zu einer gesteigerten Synthese von NO, weiters zur Vasodilatation. Kortikosteroide können die NO-Bildung hemmen. Während und nach der EKZ kommt es zu einer Steigerung der NO-Produktion, die durch Heparin verstärkt wird. Eine Verabreichung von NO kann den Ischämie-Reperfusionsschaden reduzieren und die myokardiale Funktion verbessern [19].

Endothelin (Et-1)

Endothelin wird vom Endothel gebildet und gilt als stärkster Vasokonstriktor. Der gemessene ET-1 Spiegel korreliert mit der EKZ-Dauer. Produktion und Abbau finden in der Lunge statt. Koronarspasmen und intestinale Ischämien nach EKZ stehen in Zusammenhang mit dem ET-1 Spiegel.

Hinsichtlich der zeitlichen Dynamik lassen sich in der Frühphase ansteigende Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine Il-1, Il-6 und Il-8 sowie TNF- α nachweisen - im Sinne eines hyperinflammatorischen Zustands. Dieser Phase folgt eine Immunlücke oder Immunparalyse, die durch antiinflammatorische Substanzen Il-4, Il-10 und Il-13 gekennzeichnet ist [19].

Wie bereits erwähnt, verfügen die mini-ECC-Systeme über ein kurzes Schlauchsystem, weshalb die Kontaktfläche zwischen Blut und Fremdoberflächen geringer ist als bei der konventionellen EKZ, außerdem arbeitet die mini-ECC ohne venöses Reservoir, so dass der

systemimmanente Blut-Luft-Kontakt im Vergleich zu offenen konventionellen Systemen minimiert wird. Mini-ECC-Systeme sind mit einer Heparin-beschichteten inneren Oberfläche des Schlauchsystems ausgestattet. Diese soll u.a. zur Adsorption von bereits produzierten Zytokinen befähigt sein und somit die systemische Inflammation verringern [21].

Fromes et al berichten über signifikant niedrigere Serumspiegel nach Abgang der mini-ECC von Interleukin-6 (38,8 vs. 87,9 ng/l) und TNF- α (10,1 vs. 17,8 ng/l) [22]. Immer et al zeigten signifikant geringere Serumwerte für Interleukin-6, SC5b-9 und humanes Laktoferrin. Remadi et al fanden postoperativ nach mini-ECC signifikant geringere CRP-Serumkonzentrationen. (65,4 vs. 116,7 mg/l) Des Weiteren konnten für PatientInnen nach mini-ECC signifikant geringere Werte für oxydativen Stress (Malondialdehyd und Allantoin-Urat-Quotient) gemessen werden. Die systemische Entzündungsreaktion des Organismus bei der konventionellen EKZ kann zu verschiedenen Organdysfunktionen führen, insbesondere der Lungen- und Nierenfunktion [23]. Eine Arbeit von van Boven et al ergab nach mini-ECC im Vergleich zur konventionellen EKZ signifikant niedrigere Serumkonzentrationen des antiinflammatorisch wirkenden Pneumoproteins Clara-Cell 16 (12,5 μ g/l vs. 20,9 μ g/l), das als Biomarker für eine Schädigung der Alveolarmembran und deren Permeabilität gilt [24]. Kongruent dazu zeigt sich in der mini-ECC-Gruppe ein geringerer alveolärer Shunt. Dies deutet auf einen lungenprotektiven Effekt der mini-ECC [23] hin.

Serumspiegel von IL-6, IL-8, TNF- α , sowie CRP, Lipoprotein-bindendes Protein (LBP) und Procalcitonin (PCT) wurden prä- und postoperativ bei 108 PatientInnen mit CABG bei EKZ, bei PatientInnen mit off-pump coronary artery bypass surgery (OPCAB) und bei PatientInnen mit thoraxchirurgischen Eingriffen verglichen. Herzchirurgische PatientInnen wiesen postoperativ höhere Spiegel auf, wobei bei PatientInnen mit EKZ die höchsten Werte registriert wurden. Aus den Ergebnissen schlossen Franke et al, dass herzchirurgische Eingriffe und Reperfusionsschäden den größten Einfluss auf immunologische Veränderungen haben. Die EKZ könnte weniger Einfluss auf die Immunantwort haben, als erwartet. Es besteht eine Korrelation zwischen IL-6 und dem Grad des chirurgischen Traumas, hingegen scheint IL-8 nur nach herzchirurgischen Eingriffen erhöht zu sein [25].

Eine Studie von Bical et al verglich die konventionelle EKZ mit der mini-ECC bei 40 PatientInnen mit aortenchirurgischen Eingriffen in Hinblick auf SIRS. Hämatologische (Leukozyten, Neutrophile Granulozyten) und biochemische Parameter (CRP, Cytokine)

wurden prä- und postoperativ untersucht. Leukozyten und neutrophile Granulozyten, sowie der Hämatokrit stiegen in beiden Gruppen an. CRP, IL-6, TNF- α , neutrophile Elastase und IL-10 stiegen ebenfalls in beiden Gruppen, der Anstieg von Elastase, TNF- α und IL-10 war jedoch signifikant geringer in der mini-ECC-Gruppe. Das Ergebnis zeigt einen geringeren inflammatorischen Anstieg nach Aortenchirurgischen Eingriffen mit mini-ECC [21].

Embolisches Ereignis

Eine Embolie ist eine abgelöste, intravasale feste, flüssige oder gasformige Masse. In den meisten Fällen handelt es sich um abgehende Thromben. In Assoziation mit EKZ treten Gasembolien, Fremdkörperembolien und „blood-borne“ Embolien auf. Ein Gasembolus kann durch Luftsoog, durch den Kardiotomiesauger, beim chirurgischen Eröffnen der Herzkammern und der großen Gefäße entstehen [12]. Fremdkörperembolien können durch Wollfasern, Plastik- und Metallpartikel sowie durch Filter, Schlauchmaterial, chirurgisches Knochenwachs, Muskelfasern, Knochensplitter und chirurgisches Werkzeug ausgelöst werden. Zu einer Fettembolie kommt es beispielsweise bei der Sternotomie bei Verletzung der Weichteile durch Kardiotomiesauger [26]. Durch den Einsatz eines Cellsavers kann das Fettembolierisiko verringert werden. Während der arteriellen Kanülierungsphase kann es zur Loslösung von artherosklerotischen Plaques kommen [12].

Postoperative zerebrale Dysfunktion nach EKZ ist am häufigsten mit einem embolischen Event assoziiert [27]. Zu Schlaganfällen nach EKZ kommt es in nur 1-5 %, hingegen zu neurologischen Defiziten in der frühen postoperativen Phase in 30 - 70 % der Fälle [28].

Liebold et al beobachteten mittels transkranieller Dopplersonographie unter mini-ECC-Verhältnissen eine signifikant geringere Inzidenz zerebraler Luftmikroembolien, und führten dies u.a. auf den komplett geschlossenen Kreislauf der mini-ECC-Systeme und den Einsatz von Diffusions-Membran-Oxygenatoren zurück [23].

Gerinnungssystem – Hämodilution

Ein hoher Fluss, massive Scherkräfte, hohe Aufprallenergien und begleitende Fremdkörperreaktionen gegen die unphysiologischen Oberflächen haben negative Folgen auf die Blutbestandteile.

Eine wesentliche Beeinflussung des Gerinnungssystems beim Einsatz der EKZ verursacht eine ausgeprägte Hämodilution [23]. Durch exzessive Hämodilution kommt es zur Steigerung des Transfusionsbedarfs und Senkung des Hämatokrits und folglich zu einem verschlechterten Outcome [12].

Da das Primingvolumen letztlich zu einer Hämodilution führt, sollte versucht werden dieses zu reduzieren [14].

Im Gegensatz zu den Anfängen der HLM werden heute Elektrolytlösungen als Primingvolumen anstatt Vollblut verwendet. Blut ist eine nicht Newton'sche Flüssigkeit, es fließt langsam, die Viskosität ist hoch. Durch einen hohen Perfusionsdruck kann eine ausreichende Gewebperfektion und Gewebeoxygenierung gewährt werden. Eine Hämodilution führt zu einer erniedrigten Viskosität, sodass ein niedrigerer Perfusionsdruck noch ausreichend ist, was eine geringere Hämolyse zur Folge hat. Da eine Reduktion des Hämatokrits von 40 % auf 20 % zu einer nur 10%igen Reduktion des Sauerstofftransportes führt, bietet die Hämodilution eine nützliche Strategie in der extrakorporalen Zirkulation.

Andererseits verursachen eine exzessive Hämodilution und ein niedriger Hämatokrit einen verschlechterten postoperativen Outcome. Vor allem bei PatientInnen mit präoperativem niedrigem Blutvolumen, oder niedrigem Hämatokrit, oder auch bei Kindern, bei denen das Primingvolumen oft größer ist als das Blutvolumen des Kindes selbst, kann eine Hämodilution schwere Folgen nach sich tragen. Ein hoher Bluttransfusionsbedarf, sowie Koagulopathien nach EKZ können Folgen von exzessiver Hämodilution sein.

Beim Einsatz der konventionellen EKZ, mit einem initialen HLM-Füllvolumen von ca. 1500 – 2000 ml, beeinflusst die ausgeprägte Hämodilution entscheidend das Gerinnungssystem. Für die Füllung eines mini-ECC-Systems hingegen werden nur ca. 350–500 ml benötigt. Einen signifikant geringeren Abfall des Hämatokritwerts bei der Anwendung von mini-ECC zeigten Fromes et al (8,5 vs. 15,3 %) [22], Skrabal et al (8,9 vs. 11,3 %) [29] und Remadi et al [30]. Signifikant höhere Hämatokritwerte werden von Castiglioni et al (31,2 vs. 23,5 %) [31] und Vaislic et al (30 vs. 23 %) beschrieben [23]. Dass nach mini-ECC auch die Anzahl an Thrombozyten im Serum höher liegt, zeigen Ergebnisse von Remadi et al (6 h postoperativ 179 vs. 123 /nl) und Castiglioni et al (164 vs. 139 /nl). Hierfür wird neben der weniger ausgeprägten Hämodilution und der geringeren Kontaktaktivierung der Thrombozyten im Schlauchsystem der HLM, die Verwendung von Zentrifugalpumpen in den mini-ECC-

Systemen diskutiert, während die konventionelle EKZ in fast allen Studien durch Rollerpumpen betrieben wird [23]. Ein weiterer Vorteil der mini-ECC im Hinblick auf die koagulatorische Kompetenz der PatientInnen ergibt sich durch die Heparinbeschichtung aller Systemkomponenten. Hierdurch reichen nach den Ergebnissen verschiedener Autoren niedrigere systemische Heparindosierungen zur intraoperativen Antikoagulation aus (150–250 statt 300–400 IU/kg KG) [23].

Geringere postoperative Blutungsvolumina werden von Skrabal et al (222 vs. 327 ml in 24 h) und von Liebold et al beschrieben [29], [32]. Über einen signifikant geringeren postoperativen Transfusionsbedarf berichten ebenfalls mehrere Autoren [23].

Hypothermie

Die PatientInnen werden bei der EKZ unter Hypothermie versetzt, um bei niedriger Perfusion die Zellfunktion aufrecht zu erhalten. Eine hypotherme EKZ führt zu einer Reduktion des Zellmetabolismus und des Sauerstoffverbrauches. Ebenfalls wird die Enzymreaktion gesenkt und es kommt zu einer Änderung des Säure-Basenhaushaltes [33].

Nierenfunktion

Remadi et al berichteten nach mini-ECC über signifikant niedrigere Serumkonzentrationen von Kreatinin- (0,91 vs. 1,13 mg/dl) und Harnstoffwerten (9,3 vs. 12,8 mmol/l) und lpnnten eine signifikante Reduktion von Nierenfunktionsstörungen zeigen [30].

Kardialer Effekt

Kardiale Troponine gelten als spezifische Marker für myokardiale Ischämien – auch nach kardiochirurgischen Eingriffen. Eine Studie von Immer et al ergab nach mini-ECC signifikant niedrigere Serum-Troponin-I-Spiegel (11,0 vs. 24,7 µg/l) als nach konventioneller EKZ. Bezüglich Troponin T, Troponin C und CK-MB weist die mini-ECC im Vergleich zur konventionellen EKZ einen signifikanten myokardprotektiven Effekt auf [34].

Mortalität

Immer et al und Remadi et al konnten in zwei fallstarken Studien für mini-ECC im Vergleich zu konventionellen ECC, Hinweise auf eine Reduktion der verfahrensbedingten Mortalität zeigen, jedoch keine Signifikanz erbringen [34], [30].

Morbidität

Außerdem beobachteten Immer et al eine signifikante Verkürzung der postoperativen Beatmungsdauer sowie der Krankenhausaufenthaltsdauer [34]. Darüberhinaus zeigt sich ein signifikant geringeres Auftreten einer postoperativen Vorhofflimmerarrhythmie. Die Morbidität bei konventioneller EKZ kommt u.a. durch negative Einflüsse auf das Gerinnungssystem und eine systemische Entzündungsreaktion zustande. Als Ursache werden hierfür in erster Linie Hämodilution sowie der Kontakt des durch die HLM zirkulierenden Blutes mit der Luft und Fremdoberflächen betrachtet.

Ausblick

Insbesondere spezielle Patientenkollektive mit Notwendigkeit zur minimierten Hämodilution (PatientInnen mit Anämien, Thrombozytopenien oder Lebersynthesedefekten, sowie PatientInnen, die der Religionsgemeinschaft der Zeugen Jehovas angehören), könnten von der Verwendung der mini-ECC profitieren. Bei präoperativ bestehenden Organdysfunktionen (Niereninsuffizienz oder pulmonale Erkrankungen mit schweren Gasaustauschstörungen) wäre eine Perfusionsmethode mit geringerer systemischer Inflammation von besonderem Stellenwert [23].

Mikrozirkulation, pO₂, pCO₂

Änderungen der Mikrozirkulation, ein Folge der EKZ, sind mit pathophysiologischen Prozessen assoziiert. Die exakte Beurteilung ist begrenzt möglich.

Vor allem die kontinuierlichen perioperativen Online-Messungen stellen eine Herausforderung dar, dabei wäre ein genaues Wissen über die momentanen Messwerte entscheidend für eine frühe und zufriedenstellende postoperative Genesung. Die systemischen pO₂ und pCO₂-Werte werden routinemäßig mittels point of care testing device

(POCT) bestimmt. Organspezifische Online-pO₂ und pCO₂-Kontrollen würden die Möglichkeit bieten, den intraoperativen Status zu jeder Zeit und auch retrospektiv zu erfassen.

Mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) können die Verhältnisse von oxygeniertem Hämoglobin und desoxygeniertem Hämoglobin im intrakapillären Raum bestimmt werden. Es wird zur Messung der O₂-Sättigung des intrazerebralen Gewebes genutzt. Einige Vorstudien berichteten von der Möglichkeit der Anwendung zerebraler Sauerstoffsensoren bei anderen Geweben, unter anderem im Splanchnikusgebiet [35].

Viszerale, metabolische und glukoregulatorische Effekte der extrakorporalen Zirkulation im Splanchnikusgebiet

Eingeweideperfusion bei EKZ

Herzchirurgische Eingriffe mit Zuhilfenahme einer extrakorporalen Zirkulation bewirken eine starke Veränderung im Blutkreislauf des Splanchnikusgebietes und führen zu einer komplexen physiologischen Antwort des endokrinologischen und metabolischen Systems.

Durch die begrenzte Möglichkeit der Monitorisierung des regionalen Blutflusses sowie des Substratverbrauches zählen Perfusion und Funktion des Splanchnikusgebietes in Kombination mit einer EKZ zu den am schlechtesten überwachten Gebieten während chirurgischer Eingriffe. Gerade deswegen sind intraoperative Veränderungen sowohl für den Chirurgen als auch den Anästhesisten schwer zu erkennen.

Der hauptlimitierende Faktor von thoraxchirurgischen Eingriffen ist das geschlossene Abdomen, wodurch ein direkter Zugang zum Splanchnikusgebiet verwehrt wird. Aufwendige und teure nichtinvasive Überwachungsgeräte wären notwendig, um die Splanchnikusperfusion messen zu können.

Eine offene herzchirurgische Operation führt selten zu postoperativen gastrointestinalen Komplikationen. Die Auswirkungen solcher Komplikationen hingegen können häufig letale Folgen haben. Die Inzidenz von gastrointestinalen Komplikationen nach herzchirurgischen Operation beträgt bei Erwachsenen 0,53 % bis 2,1 %. Die Mortalität beträgt 13,9 % bis 68 % [36]. Die relative Anzahl der Komplikationen erscheint niedrig zu sein. Hinsichtlich der absoluten Anzahl und der schwerwiegenden Konsequenzen viszeraler Komplikationen, wird allmählich die Wichtigkeit der Verbesserung der peri- und postoperativen Monitorisierung und der Regulation der Viszeralfunktion mit extrakorporaler Zirkulation erkannt.

Die Relevanz einer suffizienten Splanchnikusdurchblutung in Assoziation mit der EKZ wurde schon in den 1930er-Jahren anhand des Schock-Modelles nach Wigger gezeigt [37].

Dieses vermittelt, dass es bei Hunden mit induzierter, kontrollierter, hämorrhagischer Hypotension zu einer progressiven Verschlechterung des kardiovaskulären Systems kam und es in Abhängigkeit vom Grad und der Dauer der Hypotension tödlich enden könnte. Bei der

Autopsie wiesen die Tiere pathologische Veränderungen der Bauchorgane auf. Kapilläre Stauung, kleine Hämorrhagien und frühe Nekrosen des Dünndarms, des Magens, der Leber und des Pankreas konnten exploriert werden und die Verletzbarkeit der viszerale Organe aufzeigen [37].

Bei der EKZ kommt es zu einer moderaten Hypotension und einer induzierten Hypothermie, zwei Faktoren, die die regionale Blutverteilung und die Menge des Blutflusses, die zur Aufrechterhaltung der zellulären Überlebensfähigkeit nötig ist, maßgeblich beeinflussen.

Bei einem Vergleich von einer Trimethaphangabe mit einem Ganglionblocker zur Indikation einer kontrollierten Hämorrhagie, konnte beobachtet werden, dass der hepatische Energiemetabolismus unter Trimethaphangabe drei Stunden aufrechterhalten werden konnte [38].

Im Gegensatz dazu, erzeugte eine hämorrhagische Hypotension einen progressiven Abfall des Verhältnisses von ATP zu anorganischem Phosphat in der Leber und einen Abfall der arteriellen Ketonkörper-Ratio, das Verhältnis Beta-Hydroxybutyrat zu Acetoacetats, was eine reduzierte Energieerzeugung in den hepatischen Mitochondrien beschreibt [12].

Halley et al maßen den direkten intestinalen Blutfluss bei Hunden unter normothermer „high flow-“ und „low flow“- EKZ. Der intestinale Blutfluss stieg bei der EKZ (45% bei high flow und 27% bei low flow) in Assoziation mit einem Abfall des Gefäßwiderstandes. Trotz Zunahme des Blutflusses wurde der Sauerstoffverbrauch um 20% bis 30% verringert, und zeigte keine Korrelation mit Temperatur oder pH- Veränderungen [12].

Im Gegensatz dazu bestimmten Desai et al den hepatischen Blutfluss von Hunden mittels elektromagnetischer Flussprobe. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei einer 60-minütigen hypotensiven EKZ der Blutfluss der Arteria hepatica, der Vena porta und der gesamte hepatische Blutfluss im Vergleich zu Tieren mit einer Thorakotomie ohne EKZ vermindert war. Der gesunkene hepatische Blutfluss ist auf den Anstieg des Gefäßwiderstandes zurückzuführen.

Lees et al verwendeten radioaktiv markierte Mikroglobuli in 27 Rhesusaffen, um den regionalen Blutfluss der EKZ bei wachen Tieren unter Allgemeinanästhesie und bei Tieren mit Thorakotomie ohne EKZ zu vergleichen [12].

Bei „high flow“-EKZ war im Bezug auf den totalen systemischen Blutfluss kein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen ersichtlich. Der mittlere arterielle Blutdruck sank bei der EKZ, im Vergleich zu wachen Tieren, von 144 mmHg auf 75 mmHg, verbunden mit einem stark erniedrigten Gefäßwiderstand. Der Blutfluss des Gastrointestinaltraktes, der Milz und des Mesenteriums stieg auf ein Drei- bis Vierfaches. Der sauerstoffreiche Fluss der Arteria hepatica sank um 35%, obwohl die berechnete totale hepatische Perfusion sich beinahe verdoppelte. Anzumerken ist, dass bei „highflow“-EKZ keine Änderung der pankreatischen Perfusion erkennbar war.

Eine weitere Studie an Primaten bestätigt den Anstieg des gastralen und des intestinalen Blutflusses bei „high flow“-EKZ, maß aber weder den hepatischen noch den pankreatischen Fluss [39].

Menschliche Studien brachten ähnliche Resultate, vor allem in Verbindung mit Hypothermie.

Nygren et al berichteten, dass die Schleimhautdurchblutung des Jejunums während mäßig hypothermer EKZ unverändert blieb [40].

Hingegen zeigen Ohri et al ein Absinken der Schleimhautdurchblutung des Jejunums auf 40 % [41]. Möglicherweise lassen sich die Ergebnisse von Ohri et al durch einen Hypothermie verursachten übertriebenen Anstieg des Widerstandes der Splanchnikusgefäße erklären.

Thorén et al testeten die Auswirkungen der EKZ bei leichter Hypothermie auf die Perfusion der jejunalen Dünndarmschleimhaut. Ihre Messungen ergaben einen Anstieg der Perfusion der jejunalen Schleimhaut bei hypothermer EKZ, während der Aufwärmphase sowie eine Stunde nach Abgehen der HLM. Diese Ergebnisse zeigen, dass die EKZ zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und –nachfrage führt, sowie dass die Perfusion der Dünndarmschleimhaut während der EKZ gut aufrechterhalten bleibt. Die erhöhte Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten, die gestiegene arterioläre Vasomotion, sowie die Aufrechterhaltung des Hämotokrits stellen kompensatorische Mechanismen des Missverhältnisses von Sauerstoffangebot und –nachfrage bei EKZ dar [42] [42, 43].

Während der Aufwärmphase, fallen Perfusion und Sauerstoffangebot um circa 50 %, wobei der Sauerstoffverbrauch stark ansteigt, mit der Folge, dass der pH-Wert der intestinalen Schleimhaut sinkt [36].

Bei normothermer EKZ wird der Blutfluss des Splanchnikusgebietes aufrechterhalten, wobei die Sauerstoffextraktion im Vergleich zu vor dem Anschließen an die HLM deutlich erhöht ist.

Tao et al wiesen darauf hin, dass bei normothermer EKZ ein relatives Ungleichgewicht zwischen viszeralem Sauerstoffangebot und -verbrauch besteht, teilweise verursacht durch eine Abzweigung des Blutflusses vom unteren Gastrointestinaltrakt Richtung oberen Gastrointestinaltrakt.

Braun et al untersuchten die Effekte der normothermen EKZ in Hinsicht auf den viszerale Blutfluss und Sauerstofftransport, die Leberfunktion und die gastrointestinale Barriere in einer prospektiven Beobachtungsstudie [44]. Als Messparameter dienten der Indocyaningrün-Test (ICG-Test), eine Serumlaktatmessung, ein Monoethylglycinexylidid-Test (MEGX-Test) und die gastrointestinale Permeabilität, gemessen anhand von der Saccharose und Lakose/Mannitol-Ausscheidung. Braun et al zeigten in der Studie, dass der viszerale, aber nicht der systemische Sauerstoffverbrauch während des EKZ anstieg und dass sich dadurch die lokale inflammatorische Reaktion des Splanchnikusgebiet erklären ließe, bedingt durch eine Blutumverteilung im Splanchnikusgebiet bei einer EKZ [44]. Die gastrointestinale Permeabilität steigt postoperativ an, es kommt jedoch zu keiner signifikanten oder verlängerten Beeinträchtigung der Leberfunktion.

Die Beurteilung der Effekte der EKZ auf das Splanchnikusgebiet lassen sich schwer mit denen der Hypothermie und der Hypotension auseinanderhalten. Trotz Mangel an einer einstimmigen experimentellen Bestätigung kann man feststellen, dass normotherme EKZ mit „high-flow“ oder „low-flow“ vor allem eine Steigerung des gastrointestinalen Blutflusses bewirken und dass es zu einer Senkung des hepatischen arteriellen Blutflusses und einem variablen Effekt auf die Pankreasperfusion kommt.

Wirkung von CO₂

Es gibt keine einheitlichen Berichte über die Effekte des arteriellen pCO₂ auf die hepatische Funktion. Niedriger pCO₂ führte zur Senkung des hepatischen Blutflusses bei einem Versuch bei Hunden [45], jedoch zur Steigerung bei einem Versuch mit Affen [46]. Nach Gelman [46] kann der Unterschied dadurch belegt werden, dass bei den Studien an den Hunden eine Laparotomie durchgeführt wurde, bei den Affen jedoch nicht. Das bedeutet, dass die operative Stimulation zu einem Absinken des hepatischen arteriellen Blutflusses führt. Durch den operativen Stress werden verschiedene Substanzen, darunter Katecholamine, Renin,

Angiotensin und Vasopressin freigesetzt, was in der Studie von Fujita et al zum Absinken des hepatischen, arteriellen Blutfluss führte [45].

Die beiden Experimente widersprechen sich eigentlich nicht. Bei normalen CO₂-Werten betrug die arterielle Fraktion des totalen hepatischen Blutflusses bei Fujita et al mit Laparotomie 40 % und bei normalen CO₂-Werten ohne Laparotomie 20 - 35 %.

Hypokapnie führt zur Steigerung des hepatischen arteriellen Blutflusses, während es bei Hypokapnie in Verbindung mit chirurgischem Stress zu einer Senkung des hepatischen Blutflusses kommt.

Hyperkapnie führt zu einer Steigerung des cardialen Outputs und des portalen- und systemischen hepatischen Blutflusses, was zurückzuführen ist auf eine Steigerung der sympathikoadrenergen Aktivität, welche mit der respiratorischen Azidose zusammenhängt. Die Erhöhung des portalen Venendruckes ist auf die Steigerung des arteriellen Blutzufusses im Splanchnikusgebiet zurückzuführen. Trotz kontinuierlicher hepatischer arterieller Sauerstoffzufuhr bei der Laparotomie in Verbindung mit Hyperkapnie waren hepatischer Sauerstoffverbrauch und die ICG-Plasmaverschwinderate reduziert, was auf eine hepatozelluläre Dysfunktion hinweist [45] [46].

Wirkung von Temperatur

Mori et al untersuchten den Leber- und Pankreasblutfluss in Assoziation mit EKZ bei Hunden mittels Knallgasaufnahmetechnik. Während Aufwärme- und Kühlphasen in 5 °C -Schritten, folgte eine 40-minütige totale Kreislaufsperr bei 20 °C. Kühlen führte zu einem progressiven Absinken der totalen hepatischen Perfusion, sodass der Blutfluss bei 20 °C 54 % von dem bei 35 °C entsprach. Ähnlich dazu, fiel der Pankreasfluss auf 33%, bei einem Absinken der Temperatur von 35 °C auf 20 °C.

Die Pumpflussrate in der Studie sank von 100 mL/kg/min bei 35 °C auf 60 mL/kg/min bei 20°C. Es ist nicht gesichert, welche Effekte die erniedrigte systemische Pumpflussrate auf den gesamten Perfusionsdruck hatte. Weil der systemische Blutfluss in der Studie nicht erwähnt wurde, kann man nicht nachvollziehen, ob der erniedrigte regionale Blutfluss im Splanchnikusgebiet auf ein Absinken des systemischen Blutflusses oder auf die Temperatur zurückzuführen war. Diese Daten zeigen, dass weder die Leber, noch der Pankreas einen Autoregulationsmechanismus unter hypothermer EKZ besitzen [47].

Effekte von vasoaktiven Substanzen

Die Aufrechterhaltung einer adäquaten Oxygenierung des Splanchnikusgebietes ist für die Prävention von Sepsis und Multiorganversagen entscheidend, was im Zusammenhang mit einer Steigerung der intestinalen Permeabilität steht.

Dopaminrezeptoren im Darm vermitteln im Splanchnikusgebiet eine Vasodilatation. Einige Forschungen bestätigen, dass Dopamin zu einer verbesserten Splanchnikus-Durchblutung führt. Dopamin zählt zu den in der Herzchirurgie häufig angewandten Medikamenten, es wirkt positiv inotrop und soll möglicherweise nierenprotektiv sein. Dopamin zeigte in Tier- und auch in Humanstudien, dass es auch zur nichtrenalen viszeralen gesteigerten Durchblutung kam. Bei narkotisierten Hunden führte eine Dopamingabe zur Vasodilatation der Arteria mesenterica superior, Arteria mesenterica inferior, Arteria gastrica sinistra und Arteria pankreatoduodenalis superior [48]. Hingegen kam es im Tierversuch an Hausschweinen zu keiner Vasodilatation der Arteriae hepaticae und Arteriae renales. Das Fehlen der Antwort der Arteria hepatica kann durch den Mangel oder das Fehlen von dopaminergen Rezeptoren erklärt werden. In der Niere kam es zu einem ähnlichen Fehlen einer Antwort, obwohl in der Niere Dopaminrezeptoren reichlich vorhanden sind. In Schweinen führt Dopamin zu einer Steigerung des Blutflusses der Arteria mesenterica superior, und obwohl der Fluss in der Arteria hepatica unverändert blieb, stieg der portale Venenfluss und infolge dessen auch der totale hepatische Blutfluss [12].

In einer Studie von herzchirurgischen PatientInnen, bei denen Dopamin zur Steigerung der kardialen Outputs appliziert wurde, konnte eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches im Splanchnikusgebiet festgestellt werden, trotzdem waren keine Änderungen im systemischen Sauerstoffverbrauch merkbar, was sich mit einem selektiven positiven Effekt auf den Energiestoffwechsel im Splanchnikusgebiet in Assoziation mit dem gestiegenen kardialen Output vereinbaren lässt [49].

Zusammenfassend gibt es keine eindeutigen Ergebnisse darüber, welche Auswirkungen Dopamin auf das Splanchnikusgebiet hat. Es wird von einem gesteigerten viszeralem Blutfluss, von unveränderten Werten bis hin zu einem erniedrigten Blutfluss berichtet [12].

Der Einfluss von Dopamin wurde bei epiduralanästhesierten PatientInnen, welche aufgrund eines abdominalen Aortenaneurysma operiert wurden, getestet. Lundberg et al bestimmten bei neun PatientInnen mittels elektromagnetischer Flussmessung den viszeralem Blutfluss

[50]. Epidurale Anästhesie reduziert mäßig die systemische und viszerale Perfusion, sowie den arteriellen Blutdruck in Verbindung mit einer Vasodilatation. Dopamin hatte keinen signifikanten Effekt auf den arteriellen Blutfluss der Arteria mesenterica superior und den mittleren arteriellen Blutdruck ohne Epiduralanästhesie. Dies führte zur Annahme, dass die Veränderung der viszeralen Durchblutung durch die Epiduralanästhesie bedingt waren.

Ein Absinken des Perfusionsdruckes bei einer Epiduralanästhesie reduziert den intestinalen arteriellen Blutfluss, und reduziert den intestinalen Metabolismus, welcher durch Dopamin wiederum verbessert werden kann [50].

Dobutamin ist ein adrenerger α_1 , β_1 und β_2 Rezeptoragonist, ohne dopaminerge Rezeptoraktivität. Bei PatientInnen im septischem Schock führt Dobutamin zu einer moderaten Senkung des hepatoviszeralen Blutflusses. Hepatoviszeraler Sauerstoffverbrauch und Freisetzung von $\text{TNF}\alpha$ -Faktor stiegen, aber die MEGX-Klearance, eine Leberfunktionsmessung, blieb unverändert [51].

Andere Studien zeigten, dass es unter Dobutamin zu einer Steigerung des Herzindex kam, großteils durch die gesteigerte Herzfrequenz und dass es dadurch zu einer Steigerung des hepatischen Blutflusses kommt, ohne die Verteilung des totalen Flusses zu verändern, oder den viszeralen metabolischen Bedarf zu beeinflussen [12].

Die synthetisch hergestellten dopaminergen Medikamente Fendolopam und Dopexamin haben das Ziel, die Perfusion im Splanchnikusgebiet zu verbessern. Fendolopam ist ein spezifischer DA-1-Rezeptoragonist. Bei hypovolämen PatientInnen kann Fenoldopam den portalen Venenblutfluss beinahe zu den Ausgangswerten führen, einen minimalen Blutfluss im Splanchnikusgebiet aufrechterhalten und die CO_2 -Anhäufung in der Ileumschleimhaut reduzieren, was einen Indikator für eine geringere Gewebsazidose darstellt [49]. Bei PatientInnen mit septischem Schock welche mit Norepinephrin und Dubutaminen behandelt wurden, verbesserte eine niedrig dosierte Fendolodopaminfusion die Durchblutung der Magenschleimhaut [52].

Dobexamin ist ein β -adrenerger Rezeptoragonist, welcher auch periphere DA-1-Rezeptoren und präjunktionale DA-2-Rezeptoren stimuliert, die vor allem eine systemische Vasodilatation bewirken. Es gibt positive und negative Berichte von Dopexamin betreffend der Effekte des Blutflusses und der Sauerstoffsättigung im Splanchnikusgebiet.

Verschiedene inotrope und Dopamin-Rezeptoragonisten haben unterschiedliche Effekte auf die viszerale Perfusion. Dopamin steigert den viszeralen Blutfluss bei Sepsis, aber nicht nach EKZ. Dobutamin steigert die viszerale Perfusion nur durch den positiv inotropen und positiv chromotropen Effekt.

Fendoldopam, welches voraussichtlich das vielversprechendste Medikament in der Kategorie zu sein scheint, führt zur selektiven Vasodilatation der viszeralen Gefäße und verbessert die Mikrozirkulation der gastrointestinalen Schleimhaut. Dopexamin steigert den Blutfluss im Splanchnikusgebiet bei EKZ, kann den intrazellulären pH-Wert bei Sepsis erhöhen und induziert eine Tachykardie.

Niedrigdosierte Prostazykline führen bei EKZ zu einer Senkung des systemischen Sauerstoffverbrauches und der viszeralen Sauerstoffausschöpfung [12].

Probleme der klinischen Überwachung

Tierstudien der letzten 50 Jahre zeigen, dass die Makrozirkulation des Splanchnikusgebietes bei EKZ adäquat aufrechterhalten werden kann, die angewandten Methoden konnten weder eine adäquate Mikrozirkulation, noch einen Schutz vor Zellschäden und der physiologischen Funktion aufzeigen.

Junge Primaten stellen kein adäquates Modell für die älteren Personen dar, da PatientInnen, mit einem EKZ-Eingriff oft diffuse atherosklerotische Gefäßveränderungen aufweisen.

Einer der persistierenden Schwierigkeiten bei EKZ ist die Unzugänglichkeit klinischer Echtzeit-Überwachung der Integrität der Splanchnikusperfusion sowie der physiologischen Funktion der Viszeralorgane. Dem Bestreben, die hepatische Perfusion zu monitorisieren, wurde durch Gabe von Indikatorfarbe, wie Bromsulfalein, welches sich spezifisch an die Hepatozyten bindet, oder durch die kontinuierliche hepatische Sauerstoffsättigung nachgegangen. Diese Methoden konnten sich aber bei herzchirurgischen PatientInnen mit EKZ nicht in der klinischen Routineüberwachung etablieren. Die Ablehnung des Bromsulfalein-Tests oder der venösen Sauerstoffsättigung basiert auf der Ungewissheit des Zusammenspiels der Messungen mit einer adäquaten Splanchnikusperfusion. Lebervenenkatheter müssen unter fluoroskopischer Sicht gelegt werden, was zu zeitlichen und finanziellen Nachteilen führen kann. Eine dritte Überwachungstechnik, welche häufig im postoperativen Setting angewandt wird, ist die kontinuierliche pH-Wert-Messung des

Gastrointestinaltrakts mittels Tonometrie, dessen technische Durchführung anspruchsvoll ist. Diese drei angeführten potentiellen Methoden zur Messung der Perfusion des Panchnikusgebietes werden trotz Zukunftsversprechen heute kaum noch verwendet [12].

Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), eine nicht-invasive optische Methode, wurde vor kurzem in den klinischen Bereich eingeführt. Es wird zur Überwachung der Sauerstoffsättigung des zerebralen und somatischen Gewebes genutzt. Um das Gehirn zu überwachen wird ein Aufkleber mit einem gekoppelten Emitter und ein Detektor an der Stirn befestigt, um die entsprechenden Wellenlängen für gesättigtes und ungesättigtes Hämoglobin zu messen [53]. Ein computergestützter spezifischer Algorithmus wandelt die Daten in Zahlen um, die die venöse zerebrale Sauerstoffsättigung in einer bestimmten Tiefe darstellen. Im Gegensatz zur Pulsoxymetrie, die ein pulsatile Signal liest und venöse Geräusche subtrahiert, misst die NIRS kontinuierlich und ist repräsentativer für die zerebral gemischt-venöse Sauerstoffsättigung. Die Verwendung von NIRS zeigt eine Korrelation zwischen einem niedrigen Gewebesauerstoffsättigungs-Index und einem negativen neurologischen Outcome [54].

Soller et al untersuchten die Auswirkungen der EKZ hinsichtlich der Muskelperfusion [55]. In der Studie werden Muskel-pO₂ und pH mittels NIRS am Daumenballen von EKZ-PatientInnen verglichen. Muskel-pH und PO₂ reagierten sensibel auf eine Veränderung der Gewebsperfusion.

In der Kinderherzchirurgie konnte mit Hilfe von NIRS die Perfusion der Muskeln der Regio abdominis lateralis, sowie die des Nierengewebes mit Sensoren auf der Flanke beurteilt werden.

Hoffman et al maßen mit Hilfe der NIRS bei tiefem hypothermen Kreislaufstillstand den zerebralem Sauerstoffsättigungsindex und den Sauerstoffsättigungsindex des Splanchnikusgebietes. In dieser Studie wurde ein Vergleich des Oxygenierungsverhältnisses von Zerebrum und Splanchnikusgebiet dargestellt, um einen Kreislaufschock und den Beginn eines anaeroben Metabolismus in Viszeralgewebe diagnostizieren zu können [56]. Während adäquatem systemischen Gewebesauerstoffangebot war der Gewebesauerstoffsättigungsindex im Splanchnikusgebiet 10 – 20 % höher als der zerebrale Sauerstoffsättigungsindex. Bei einem Absinken der systemischen Perfusion wurde die

Hirndurchblutung durch einen Autoregulationsmechanismus geschützt, indem Blut vom peripheren Gewebe abgezweigt wird. Eine Reduktion des Sauerstoffsättigungsindex im Splanchnikusgebiet führte vor allem zu einem Absinken der Sättigungswerte im Bereich der Muskeln. Das Splanchnikusgebiet kann ischämisch und anaerob werden. [56].

Fortune et al zeigten mit NIRS, dass abdominelle Sonden von Neugeborenen eine 90%ige Sensitivität in der Prognose einer chirurgischen intestinalen Ischämie ergaben, wenn sie in Verbindung mit zerebraler NIRS verwendet wurden [57]. Soller et al zeigten die Durchführbarkeit der pH-Messung am Darm, Leber und Muskel mittels NIRS bei regionaler Ischämie und hämorrhagischem Schock am Tiermodell [58]. Naulaers et al untersuchten die Relation des transkutan mittels NIRS gemessenen Lebergewebeoxygenierungsindex mit der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung und dem Blutfluss in unterschiedlichen Lokalisationen des Splanchnikusgebietes bei neugeborenen Schweinen, und kam zu dem Ergebnis, dass der Lebergewebeoxygenierungsindex gut mit den übrigen gemessenen Werten korreliert [59].

Zusammengefasst dient die NIRS zur Überwachung einer adäquaten, vor allem auf ein Kindermodell bezogenen Splanchnikusperfusion.

Leberfunktion und Extrakorporale Zirkulation

Die Leber hat viele unterschiedliche Aufgaben: sie beteiligt sich am Cori- Zyklus, an der Glukoneogenese und der Laktatausscheidung. Weiters ist sie für die Plasmaproteinsynthese, Albuminsynthese, die Bildung der Koagulationsfaktoren, Plasmacholinesterase, Immunfunktion und den Abbau der intravaskulären Kupfferzellen verantwortlich. Die Leber ist die zentrale Stelle der Medikamentenmetabolisierung, vor allem durch das Cytochrom P-450 System. Aufgrund der vielfältigen Funktionen der Leber ist es schwer die „globale Leberfunktion“ peri- und postoperativ mit einer einzigen Messmethode zu erfassen.

Klinische Marker von Gewebeschäden werden auf der Basis von Enzym-Lecks bestimmt und als Leberfunktionstest bezeichnet, jedoch bleibt der Bezug zur erhaltenen Leberfunktion unklar.

Die arterielle hepatische Reserveantwort ist eine dynamische Interaktion zwischen dem Blutfluss der Arteria hepatica und der Vena porta, welche den totalen hepatischen Blutfluss unabhängig von einer Erniedrigung des portalen Blutflusses aufrechterhält [12].

Substratmetabolismus der Leber

Waldhausen et al, die den Zusammenhang zwischen Leberblutfluss und Sauerstoffverbrauch in der Leber bei Hunden unter normothermer EKZ untersuchten, zeigten anhand ihrer Studienergebnisse, dass der hepatische Sauerstoffverbrauch bei einer Pumpflussrate bis zu 2,2 l/m²/min aufrechterhalten blieb. Unter der genannten Perfusionsrate, was einem hepatischen Blutfluss von 110 ml/100g liver/min entspricht, wurde der hepatische Sauerstoffverbrauch und Blutfluss deutlich gedrosselt.

Die Leber spielt durch die Regulation der Glukoseneubildung eine wichtige Rolle in der Blutzuckerregulation. Glukagon führt zu einer Steigerung der Glukoseproduktion.

Kuntschen et al zeigten, dass bei hypothermer EKZ bei Verabreichung von Glukagon die erwartete hyperglykämische Antwort beeinträchtigt ist [60]. Ein Ausfall der Glukagon-induzierten Hyperglykämie könnte durch ein ausgeglichenes hepatisches Glukoseoutput bedingt sein. Es ist möglich, dass die Glukoseproduktion bei EKZ durch die hohen Kortisol- und Katecholamin- Werte bereits maximal angekurbelt wird. Ohne direkte Messung ist es unklar, ob die hepatische Glukoseproduktion bei EKZ abnormal ist oder zu welchem Ausmaß der hepatische Glukoseoutput durch Glukoneogenese und durch Glykogenolyse beeinflusst wird. Glykogenolyse wird auch in Abwesenheit von exogenem Glukagon-Stimulus durch Katecholamine stimuliert. Allgemeinanästhesie mit Pentobarbital senkte bei Ratten die hepatische Glukoseproduktion um 30%. Ohne direkte Messungen der Effekte einer EKZ bleibt die Dynamik der Leberglukoseproduktion unklar. [12]

Eine Hyperlaktatämie wird meist durch eine übermäßige Laktatproduktion nach Herzoperationen ausgelöst. Als weiterer möglicher Auslöser gilt eine erniedrigte Laktat-Klearance, welche durch ernste Leberschäden bedingt ist. Maillet et al untersuchten prospektiv 325 PatientInnen bei normothermer EKZ und zeigten, dass 20 % bei der Aufnahme in eine „intensiv care unit“ eine erhöhte Plasmalaktatkonzentration aufwiesen. Hyperlaktatämie ist bei Intensiv-PatientInnen mit einer erhöhten Morbititäts- und Mortalitätsrate assoziiert [61].

Anderson et al zeigten, dass der hepatische Laktatabbau bei normothermer EKZ bei Hunden aufrechterhalten blieb, trotzdem kam es zu einer erhöhten Plasmakonzentration, was durch die gestiegene periphere Laktatproduktion erklärt wurde [12].

Proteinsynthesefunktion

Die Optimierung des Proteinmetabolismus kann zu Verbesserungen der Wundheilung, Immunfunktion und raschen Erholung des Koagulationssystems führen.

Kurz vor dem Angehen an die EKZ wird eine iatrogen heparininduzierte Koagulopathie mit einer 30 bis 40%igen Verdünnung der Plasmakonzentration aller Koagulationsfaktoren, bis auf die Faktoren VIII und XI, ausgelöst. Zugeführtes Protamin am Ende der EKZ kann der heparininduzierten Koagulopathie gegensteuern. Die erniedrigte Plasmakonzentration der Koagulationsfaktoren persistiert in der frühen postoperativen Phase. Eine Erniedrigung der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren wird begleitet von einem Absinken der Plasmakonzentration der Antikoagulationsfaktoren Antithrombin und Plasminogen. In einer postoperativen Studie von Wolk et al kam es, im Vergleich zu einem präoperativen Wert, zu einer über 50%igen Reduktion der Fibrinogen-Plasmakonzentration bei PatientInnen mit EKZ. Das Ausmaß, in welchem die gestiegene Ausschöpfung des Fibrinogens mit einer reduzierten hepatischen Produktion in Verbindung steht, ist unklar. Die Plasmakonzentration des Fibrinabbauproduktes D-Dimer ist ein indirekter Marker für die Fibrinogenausschöpfung. Die Lebersynthese von Fibrinogen kann direkt gemessen werden, um die Rolle der Leber bei Hypofibrinogenämie herzchirurgischer PatientInnen postoperativ zu bestimmen [12].

Fibronektin, welches hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird, ist ein Glykoprotein und fördert die Phagozytose von Zelltrümmern und Mikroorganismen aus Gefäßen. Die Plasmakonzentration von Fibronektin ist während der EKZ und postoperativ erniedrigt. Die Ätiologie bleibt unklar, wobei Hämodilution, Blutverluste und die Umverteilung des Blutes in den Extravasalraum eine Rolle spielen. Außerdem bindet Fibronektin an Heparin, Fibrin und an Zelltrümmer, um die Phagozytose einzuleiten. Eine intravasale Proteolyse könnte ebenfalls zu einem Fibronektinmangel führen. Die Beeinflussung von hypothermer EKZ auf Fibronektin bleibt unklar. Fibronektin hat eine sehr hohe Metabolisierungsrate und die Synthese ist sehr empfindlich gegenüber geänderter physiologischer Zustände, wie beispielsweise Traumen, Belastungen oder Hungerzuständen. Die Mechanismen um den

Fibronektinspiegel wieder auszugleichen sind komplex. Extravasales Fibronektin kann in den Gefäßraum mobilisiert werden, Diurese kann die Hämodilution ausgleichen [62].

Plasmacholinesterasespiegel sind bei EKZ ebenfalls erniedrigt, was größtenteils durch die Hämodilution zustande kommt. In den ersten zwei postoperativen Tagen kann ein normaler Cholinesterasespiegel erreicht werden. Dabei spielt die Konzentration in Abhängigkeit von der Diurese eine bedeutendere Rolle als die hepatische Enzymsynthese, weil die Synthese im Gegensatz zu der des Fibronektins sehr langsam abläuft. Obwohl es zu einer geringen, vorübergehenden Erniedrigung der Plasmaproteinsynthese bei hypothermer EKZ kommt, ist dies klinisch nicht von Bedeutung.

In der Pädiatrie unterscheidet sich die Kinetik der Plasmaproteine durch die unterschiedlich weit entwickelte Leber bei Kindern. Präoperative Koagulopathie tritt vergleichsweise häufiger auf, als in der Erwachsenen Chirurgie, wodurch es häufiger zu postoperativen Komplikation der Hämostase kommt. Die Plasmakonzentration von Koagulationsfaktoren ist bei Neugeborenen, in Relation zu Erwachsenen gesehen, erniedrigt. Hauptsächlich handelt es sich um eine Erniedrigung der Faktoren XII, XI, Präkallin, Kininogen und der Vitamin-K-abhängigen Faktoren (II, VII, IX, X). Neugeborene weisen eine erniedrigte Plasmakonzentration von den Koagulationsinhibitoren Antithrombin III, Heparin-Ko-Faktor II, Protein C und Protein S auf. Es ist nicht klar, wie empfindlich die unreife Leber neugeborener Versuchstiere auf die Hemmung der Plasmaproteinsynthese bei EKZ reagiert, wenn im Vorhinein erniedrigte Werte auftreten [63], [12].

Medikamentenmetabolisierung der Leber

Die Leber metabolisiert viele Medikamente, die in der Herzchirurgie eingesetzt werden. Die Clearance könnte als ein anderer Messwert der Leberfunktion während bzw. nach der EKZ dienen. Barstow und Small überprüften klinische Leberfunktionstests, die den Medikamentenmetabolismus in der Leber, darunter von Allopurinol, Koffein, Lidocain, Methacetin und Aminopyrin bewerten [64].

Die Metabolisierung von Fentanyl und Midazolam ist bei hypothermer EKZ herabgesetzt [12].

Koren et al berichteten, dass bei hypothermer EKZ der Fentanyl-Metabolismus bei Kindern zwei Stunden praktisch stillsteht [65].

Einige Forschergruppen versuchen den Effekt der Hypothermie und den der EKZ getrennt voneinander zu betrachten. Koska et al begründeten die gestiegene Halbwertszeit von Fentanyl mit einem 30%igen Abfall des hepatischen Blutflusses bei normothermer EKZ. Koren et al zeigten, dass bei Hypothermie ohne EKZ die Fentanyl-Klearance bei Minipigs um mehr als 70 %, und der Leberblutfluss um mehr als 42 % sinkt.

Im Gegensatz dazu bleibt Theophyllin, ein Medikament mit einer niedrigen Extraktionsrate, relativ unbeeinflusst durch die Hypothermie. Mögliche Erklärungen sind einerseits, dass Medikamente mit hoher Extraktionsrate, wie Fentanyl oder Sorbitol, sensitiver auf Hypothermie-induzierte Änderungen des hepatischen Blutflusses reagieren, andererseits dass die verschiedenen hepatischen Enzymsysteme jeweils unterschiedlich auf Temperatur reagieren.

Nicht alle Medikamentenmetabolisierungen werden durch EKZ beeinflusst, wie beispielsweise die von Nitroglycerin oder Lorazepam. Daste et al berichteten, dass die Klearance von Nitroglycerin bei EKZ um 20 % steigt, wobei eine Adhäsion von Nitroglycerin an Elemente der HLM oder die Metabolisierung durch Erythrozyten oder Endothelzellen mitwirken könnten [12].

Durch die verschiedenen hepatischen Metabolismus-Mechanismen lässt sich erklären, warum die EKZ nicht die Klearance von Lorazepam, jedoch die von Midazolam beeinflusst. Die Biotransformation von Lorazepam erfolgt hauptsächlich über eine Konjugation an Glucuroniden, während Midazolam zuerst mittels hepatischer Oxidase oxidiert wird, bevor es konjugiert wird [12].

Marker für Leberzellschaden

Für den Blutfluss in der Leber gibt es bei EKZ keine effektive Autoregulation, der hepatische Sauerstoffverbrauch wird jedoch bei einem systemischen Fluss unter $2,2 \text{ L/m}^2$ aufrechterhalten. Traditionelle Leberfunktionstests, wie die Bestimmung der Leberenzyme und Bilirubin, werden zur adäquaten Bestimmung der Leberperfusion eingesetzt. Durch den zeitlich verzögerten Anstieg des Hyperbilirubins bei einem ischämischen Leberversagen verliert die intraoperative Bilirubinbestimmung an Aussagekraft.

Welbourne et al untersuchten das Enzymbild von 22 PatientInnen bei moderater hypothermer EKZ und kamen zum Resultat, dass bei korrigierter Hämodilution die

Plasmakonzentrationen von Laktatdehydrogenase (LDH), Hydroxybutyratdehydrogenase (HBDH), Isocitratdehydrogenase (ICD) und Aspartataminotransferase (AST) bei EKZ ansteigen und bis in die postoperative Phase erhöht bleiben. Die Ursache des Enzymanstieges liegt größtenteils nicht in der Leber, sondern kann auf einen Myokardschaden zurückgeführt werden. Alanintransaminotransferase (ALT) und Ornithincarbonyltransferase (OCT), Enzyme, die bei einer EKZ nicht ansteigen, zählen zu den spezifischen Markern von Leberfunktionsstörungen.

Zu den dynamischen Leberfunktionstests zählen der Bromsulphaleintest (BSP) und der ICG-Test. Diese exogenen Clearanceuntersuchungen werden experimentell genutzt, um die Effekte des EKZ zu messen.

Beim Bromsulphalein-Clearance-Test wird die Substanz intravenös appliziert. Im Blut bindet sie an Albumin. Durch die Leber wird sie in die Galle ausgeschieden. Die Farbstoffkonzentration im Blutserum ist ein Maß für die Leberfunktion.

Der ICG-Test misst die hepatische Extraktion des Farbstoffes Indocyaningrün und ist ein Maß für die Leberdurchblutung [66].

Die Effekte der hepatischen Hypoperfusion und der hepatozellulären Dysfunktion sind schwer voneinander abzugrenzen. Unter normalen Umständen stellt BSP einen besseren Marker für die Leberfunktion dar, als der ICG-Test. Bei hypothermer EKZ konnte das nicht bestätigt werden. Der hepatische Blutfluss, bestimmt durch den ICG-Test, korreliert weder bei gesunden freiwilligen ProbandInnen noch bei PatientInnen mit Leberschäden mit der direkten Messung mittels Flowmeter. Photometrische Leberfunktions- oder Leberperfusionsmessungen müssen genau validiert werden, bevor sie an PatientInnen mit EKZ angewandt werden.

Eine Leberfunktionsstörung nach EKZ wird klinisch durch einen Ikterus sichtbar, der mit einer Inzidenz von 10 bis 20% auftritt. („postpump-jaundice“) Ein Ikterus tritt normalerweise in Verbindung mit konjugierter (direkter) Hyperbilirubinämie auf, welcher eher mit einem Defekt der biliären Exkretion von Bilirubin in Zusammenhang steht, als mit einem proximalen hepatozellulären Prozess. Die Hyperbilirubinämie erreicht ihr Maximum am zweiten

postoperativen Tag, und sinkt in den meisten Fällen innerhalb der ersten postoperativen Wochen.

In einer prospektiven Studie von 248 PatientInnen zeigten Collins et al, dass ein erhöhtes Auftreten eines Ikterus weder mit präoperativem Ethanolkonsum, intraoperativer Hypoxie, Hypotension oder Hypothermie verbunden ist [67]. Multiple Klappenoperationen mit erhöhten Druckwerten im rechten Vorhof, ein erhöhter Transfusionsbedarf und eine längerer Bypassdauer stehen in Assoziation mit einem vermehrten Auftreten eines Ikterus. Hyperbilirubinämie kann durch hepatozelluläre Schäden, durch intravasale Hämolyse oder massiven Infusionsbedarf verursacht werden. Bei PatientInnen, bei denen man nach einer Operation an der HLM einen Ikterus diagnostizieren kann, und die sonst keine Leberschäden aufweisen, muss an eine Hämolyse als Differentialdiagnose gedacht werden. Diese kann durch ein Überwiegen von direkten zu indirektem Bilirubin ausgeschlossen werden.

Die Entwicklung eines Ikterus nach herzchirurgischen Interventionen führt zu einer 25-fachen Steigerung der Mortalität, wobei fulminante Leberschäden grundsätzlich letal enden können.

Von offenen Lebertraumen bei herzchirurgischen Eingriffen wurde berichtet. Ein Fehlplazieren der Thorakotomie, eine Manipulation der venösen Kanüle um den venösen Rückfluss zu steigern oder bei der Inzision des rechten Vorhofes entstandene Lebertraumen, zählen zu den Auslösern. Lebertraumen können schnell zu unerklärlichen Hypovolämien führen und benötigen unverzüglich eine explorative Laparotomie.

Arterielle Reserveantwort in der Leber

Die arterielle Reserveantwort in der Leber ist eine dynamische Interaktion der Arteria hepatica und Vena porta, um das Sauerstoffangebot aufrechtzuerhalten. Die Leberperfusion erfolgt normalerweise zu 25 % durch die Arteria hepatica und zu 75 % durch die Vena porta. Eine Hypoperfusion der Leber durch die V. porta führt zur Gewebsanhäufung von Adenosinen, die eine Vasodilatation der Arteria hepatica auslöst. In einer tierexperimentellen Studie an Schweinen, die den Blutfluss im Splanchnikusgebiet untersuchte, zeigten Bracht et al, dass es bei selektiv reduzierter Perfusion der mesenterischen Durchblutung durch eine Umverteilung des Blutflusses, die Lebereperfusion vollständig aufrechterhalten bleibt [68]. Bei reduziertem kardialen Output ist die Blutumverteilung nur teilweise effektiv, eine vollständige Beeinträchtigung des viszeralen

Blutflusses führt zu keiner Blutumverteilung. Der Effekt einer EKZ in Bezug auf diesen protektiven Mechanismus ist unklar.

Pankreatische Funktion und EKZ

Der Vollständigkeit halber möchte ich auf die Auswirkungen der EKZ auf den Pankreas eingehen.

Exokrines und endokrines Pankreas

Zu den exokrinen Pankreas-Funktionen zählen Synthese und Sekretion von Verdauungsenzymen oder andere Ernährungsfaktoren. Ein Schlüsselenzym des exokrinen Pankreas ist die Amylase und Lipase, die als Proenzym freigelassen wird und im Ductus pankreatikus aktiviert wird. Amylase ist normalerweise im Serum in niedriger Konzentration vorhanden. Pankreasschäden führen zu einem intravasalen Leck, sodass eine erhöhte Amylase- Serumkonzentration als Marker für eine Pankreatitis steht.

Die Beziehung zwischen Amylase und Kreatininklearance, die man mittels Amylase-Kreatininklearance-Ratio (ACCR) darstellt, wurde eingesetzt um Pankreasschäden besser quantitativ darstellen zu können. Diese Methode wird in Zusammenhang mit der EKZ kritisch betrachtet, da EKZ-assoziierte ACCR-Änderungen eher durch renale Funktionsstörungen, als durch pankreatische Funktionsstörungen verursacht werden. Ein spezifischerer Wert zur Bestimmung von Pankreasschäden ist die Trypsinogen-Aktivierungs-Peptid-Plasmakonzentration (TAP).

Die endokrine Pankreasfunktion beinhaltet die Sekretion von Insulin aus den β -Zellen und Glukagon aus α -Zellen, dessen Sekretion bei EKZ unter hypothermen Bedingungen supprimiert wird. Hypothermie und Perfusionsveränderungen spielen eine Rolle bei der Hemmung der Hormonproduktion. Eine hohe Konzentration an zirkulierenden Katecholaminen, die zur spezifischen Hemmung der Insulinfreisetzung führt, stellt einen physiologischen Kontrollmechnismus dar und ist kein Zeichen für eine Pankreasfunktionsstörung. Im Gegensatz dazu wird die Glukagonfreisetzung normalerweise durch Katecholamine stimuliert. Die Regeneration der Insulinsekretion erfolgt eine Stunde nach Abgehen vom Bypass und das Insulin bleibt postoperativ im physiologischen Bereich. Im Gegensatz dazu sind die Glukagonspitzenwerte am ersten postoperativen Tag noch

verzögert. Es ist unklar, ob die verzögerte Antwort vom Glukagon im Vergleich zu Insulin auf den Unterschied in der Regenerierung von α -Zellen verglichen mit β -Zellen, auf die Hypothermie oder auf die Allgemeinanästhesie zurückzuführen ist [12].

Marker von Pankreaszellschäden

Ähnlich wie die Leber, weist das Pankreas eine hohe Metabolisierungsrate auf; das Fehlen einer intrinsischen Autoregulation bei Perfusionsveränderungen und die Grenzen der Monitorisierung intraoperativer Pankreasperfusion und -funktion bereiten Schwierigkeiten in Verbindung mit einer EKZ. Bei 30 bis 70 % der PatientInnen führt die Anwendung der nichtpulsatilen, hypothermen EKZ zu einer asymptomatischen Hyperamylasämie sowie in 31 bis zu 90 % zu einer Steigerung der ACCR. Änderungen der ACCR sind eher auf Änderungen der renalen Funktion als auf pankreatische Schäden zurückzuführen.

Haas et al berichteten, dass bei 30 PatientInnen postoperativ ohne eine klinische Pankreatitis aufzuweisen, die Amylase-Serumkonzentration bei 27 % und die pankreatische Ribonuklease bei 13 % der PatientInnen erhöht war [12]. In einer fallstarken prospektiven Studie beobachteten Fernandez-del Castillo et al 300 PatientInnen mit EKZ und berichteten von einer 27%igen Inzidenz an Pankreaszellschäden, definiert durch eine Hyperamylasämie assoziiert mit einem Anstieg der pankreatischen Isoamylase (30 %), Lipase (10 %) oder beidem (60 %) [69]. 99 % dieser PatientInnen waren klinisch asymptomatisch. Die Inzidenz einer postoperativen Pankreatitis bei Erwachsenen nach EKZ liegt zwischen 0,1 bis 1 %. PatientInnen, die nach herzchirurgischen Interventionen verstarben, weisen häufiger den pathologischen Befund einer Pankreatitis auf. In einer Studie von 209 PatientInnen, die innerhalb von 10 Tagen nach herzchirurgischen Eingriffen verstarben, berichteten Feiner et al, dass die Inzidenz einer Pankreatitis 16 % betrug, Warshaw and O'Hara schrieben von einer 11%igen Inzidenz in 101 Autopsieberichten. Die Pathologie war in beiden Untersuchungen mit einer intraoperativen Ischämie vereinbar. Eine prolongierte EKZ-Dauer, eine perioperative Hypotension, ein niedriger postoperativer kardialer Output und perioperative Kalziuminfusionen zählen zu den Risikofaktoren eine postoperative Pankreatitis zu entwickeln. Es ist unklar, ob die Gabe von Kalzium einen eigenständigen Risikofaktor darstellt, oder ob sie in Verbindung mit der häufigen Gabe bei Hypotension steht. Dennoch kommt es unter verschiedensten medizinischen Umständen in Assoziation mit einer Hyperkalzämie zu einer nicht Hypotension-induzierten Pankreatitis, wie zum

Beispiel bei einem multiplen Myelom, bei Hyperparathyreoidismus, Mammakarzinom, iatrogenem Kalzium- Oberload oder bei Vitamin-D-Intoxikation. Reber wies darauf hin, dass das pankreatische Enzymleck, bedingt durch die Kalziumaufnahme, durch eine gesteigerte Permeabilität des Ductus pankreatikus bedingt sein könnte [12].

Kalzium sollte nicht unüberlegt verabreicht werden, da es als Risikofaktor für eine Pankreatitis steht. Hypothermie steht als ein potentieller Faktor einer Pankreatitis, jedoch wurden in Studien die eine Pankreatitis in Zusammenhang mit Hypothermie untersuchten, nicht die Aufrechterhaltung des Blutflusses kontrolliert.

Pankreasschäden nach EKZ treten in der Pädiatrie häufiger auf als in der adulten Herzchirurgie, die diagnostischen Methoden sollten unterschiedlich sein. Pankreasschäden treten zu 4-8% bei pädiatrischen EKZ-PatientInnen auf und zeigen signifikant erhöhte Werte im Vergleich zur Inzidenz bei Erwachsenen. Pädiatrische PatientInnen, vor allem Kleinkinder, entwickeln nicht unbedingt eine Hyperamylasämie in Kombination mit pankreatischer Isoamylase, Lipase oder beidem, was bei Erwachsenen zur Diagnosestellung einer Pankreatitis führt [70]. Andersen et al beobachteten über 21 Kleinkinder und 25 Kinder zwischen 1 und 16 Jahren und stellten fest, dass die Plasmakonzentrationen von Trypsinogen-2 und Trypsin-2- α -1-Antitrypsin sensitivere Marker einer Pankreatitis bei Kindern darstellen. Im Gegensatz zu Erwachsenen schließt die Abwesenheit einer Hyperamylasämie bei Kleinkindern und Kindern eine Pankreatitis nicht aus. Trypsinogen-2 wird im Gegensatz zu Trypsin-2- α -1-Antitrypsin von den Nieren ausgeschieden. In einer Studie von Anderson [71] zählen Werte bis zu 150 μ g/L zu einer normalen postoperativen Reaktion, hingegen beschreiben Werte über 300 μ g/L eine Pankreatitis. In einem Bericht von Rodriguez et al wurden 131 PatientInnen zwischen 7 Tagen und 16 Jahren untersucht. 10% der PatientInnen entwickelten eine Hyperamylasämie, wobei dieser Anteil der PatientInnen über ein Jahr alt war. 43 % dieser PatientInnen erlitten einen postoperativen Schock, dessen auslösender pathologischer Faktor wahrscheinlich eine intraoperative viszerale Ischämie darstellt. Im Allgemeinen sind Pankreatitis-auslösende Mechanismen der pädiatrischen PatientInnen mit denen der adulten PatientInnen zu vergleichen. Die Folgen postoperativer Pankreatiden sind schwerwiegend. Bei Erwachsenen mit einer schweren Pankreatitis liegt die Mortalität zwischen 67 und 100%, bei milden Pankreatiden ist mit einer Mortalität von

26 bis 70% zu rechnen. Eine schnelle intraoperative oder postoperative Diagnose eines Pankreasschadens ist von großer Bedeutung, stellt jedoch Schwierigkeiten dar [12].

Gastrointestinale Komplikationen

Es gibt weder gute Indikatoren für die Gastrointestinalfunktion noch spezifische Enzyme die einen Gastrointestinalschaden bestimmen könnten. Folglich ist die intraoperative Diagnose einer gastrointestinalen Ischämie oder Dysfunktion ausgeschlossen. Da postoperativ die Zeichen gastrointestinaler Schäden ebenfalls schwer zu erkennen sind, führt dies zu einer verzögerten Diagnose und Therapie. Messungen von Auswirkungen einer EKZ auf das Gastrointestinalsystem sind limitiert auf Fallberichte schwerer Schäden, welche oft zu Tode oder zur Resektion des infarzierten Gewebes führten. Einige retrospektive Analysen, die mehr als 13000 Fallberichte von EKZ umfassen, ergaben eine Inzidenz von Gastrointestinal-Komplikationen von 0,5 bis 3%. Eine Gastrointestinalblutung stellt die häufigste Gastrointestinal-Komplikation bei Erwachsenen dar, wobei duodenale oder gastrale Blutungen zusammen 25 – 60 % der gesamten Gastrointestinal-Komplikationen ausmachen. Mortalität durch gastrointestinale Hämorrhagie beträgt 33 bis 53 % [36], [72]. Doguet et al zeigten anhand eines Rattenmodelles, dass das mesenterielle Endothel auf einen α -1 adrenergen Agonisten mit einem Anstieg der systemischen Entzündungsantwort reagiert. Dieses Phänomen könnte, vor allem bei der Verwendung von Vasopressoren, zur gestiegenen mesenterialen Ischämie nach EKZ führen. Die häufigste schwerwiegendste gastrointestinale Komplikation nach herzchirurgischen Interventionen ist die mesenterielle Ischämie mit einer Mortalitätsrate von 68%. Etwas seltener sind Duodenalulcera, Divertikulitis, Kolon-Pseudoobstruktionen, intestinale Ischämien oder Milzinfarkte. Die Mortalitätsrate ist mit der, der gastrointestinalen Hämorrhagie vergleichbar. Akalkulöse Cholezystitis, die bei 5 von 1000 PatientInnen auftritt ist mit einer Mortalität von 86% assoziiert.

Gastrointestinale Komplikationen bei Kindern treten seltener auf, wobei Frühgeborene ein erhöhtes Risiko, eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) zu entwickeln, haben. NEC ist ein chirurgischer Notfall, der unbehandelt zu einer Sepsis führen kann. Patientinnen mit einem persistierenden links-rechts Shunt nach herzchirurgischen Interventionen weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer systemischen und gastrointestinalen Hypoperfusion

und Ischämie auf. Im postoperativen Setting werden Schritte unternommen, um das gastrointestinale System bei Kindern zu schützen. Cisapride, ein 5-Hydroxytryptaminrezeptorantagonist, verkürzt die Transitzeit und trägt zur schnelleren Wiederaufnahme der enteralen Ernährung bei [73]. Histamin-2-Rezeptorblocker werden vor allem bei PatientInnen, bei denen eine längere Rekonvaleszenzzeit zu erwartet ist, zur Prävention von gastralen Stress-Ulzera eingesetzt. Die Wirksamkeit von anderen gastrointestinalen Interventionen, wie die frühe Wiederaufnahme der enteralen Ernährung, Immunonutrition und selektive Darmdekontamination (SDD) bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen wurde noch nicht geprüft [74].

Zu den Risikofaktoren gastrointestinaler Komplikationen zählen eine prolongierte EKZ-Dauer, ein niedriger kardialer Output, embolische Ereignisse, oder die Herzklappenchirurgie und stellen somit die selben Risikofaktoren wie die des postoperativen Ikterus oder der postoperativen Pankreatitis dar. Niedrige Blutflüsse führen aufgrund der Flussumverteilung zur Ischämie des Gastrointestinaltraktes. Ohri et al berichteten, dass zu Beginn einer hypothermen EKZ die Perfusion der jejunalen Darmschleimhaut um 40% und die Perfusion in der Serosa um 50% absinkt. Während der Aufwärmzeit fällt das Sauerstoffangebot um weitere 50%, wobei der Sauerstoffverbrauch, mit der Folge eines massiven Abfalls des pH-Wertes der intestinalen Mucosa, stark ansteigt [36]. Tao et al zeigten ein ähnliches Bild bei normothermer EKZ und begründeten dieses Erscheinen durch eine Blutflussumleitung vom Ileum und Kolon Richtung oberen Gastrointestinaltrakt. Abgesehen von den Änderungen des Blutflusses, kommt es zu Bypass-induzierten Dysfunktionen der mesenterischen Endothelzellen, die zu einer Hyperaktivität der α -Agonisten führen. Diese α -Agonisten-Aktivierung kann auf PatientInnen Auswirkungen haben, die beim Abgehen der EKZ einen gestiegenen Bedarf an Vasopressoren aufweisen.

Bypass-Operationen ohne HLM (Off-Pump CABG) reduzieren theoretisch die mesenterische hämodynamische Instabilität, wobei gleichzeitig durch das Wegfallen der Kanülierung das Embolierisiko vermieden werden kann. Jedoch konnte bei zwei retrospektiven Studien nicht nachgewiesen werden, dass bei herzchirurgischen Eingriffen ohne EKZ ein geringeres Risiko für gastrointestinale Komplikationen besteht [75].

Zu den Präventionen der Vermeidung mesenterischer Ischämie zählen eine epiaortale Routine-Sonographie zur Identifikation artherosklerotischer Plaques, ein Screening und die

aktive Prophylaxe für Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), die Verwendung der A. thoracica interna als Bypassgraft, die Durchführung proximaler Anatomosen, um die Abklemmung der Aorta zu vermeiden und ein sorgfältiges perioperatives hämodynamisches Management [76].

Die Darmwand dient als Barriere für intraluminale Bakterien und Endotoxine um in die Blutbahn zu dringen. Eine erniedrigte Perfusion der Bauchorgane schädigt diese Barriere, es kommt zur gestiegenen Permeabilität und zur Endotoxinfreisetzung. Rocke et al zeigten, dass der Plasmaendotoxinspiegel kurz nach dem Öffnen der Aortenklemme vorübergehend anstieg. Bei den neun chirurgischen PatientInnen dieser Studie wurden weder intra- noch perioperative Zwischenfälle beschrieben. Das Ausmaß der Endotoxämie steht in direkter Verbindung mit der EKZ-Dauer.

Des Weiteren wird durch die EKZ eine erhöhte intestinale Permeabilität von intravasalen Proteinen ausgelöst. Extravasation von Plasmaproteinen in den interstitiellen Raum stieg bei normothermer EKZ bei 2,2 L/m² bei Hunden um das Vierfache, wobei es bei größeren Molekülen zu einer ausgeprägteren Permeabilitätssteigerung kam. EKZ führt zu einem abnormalen Fluss entlang der Darmwand in beide Richtungen. Lange EKZ-Dauer und ein präexistentiell erhöhtes Risiko gastrointestinaler Komplikationen sowie Leberschäden erhöhen das Auftreten eines gestiegenen Endotoxin-Lecks. Diese Faktoren fördern die Entwicklung einer postoperativen Sepsis und eines Multiorganversagen. Der genaue molekulare Mechanismus, durch welchen eine verlängerte EKZ-Dauer zu hepatischen, pankreatischen und gastrointestinalen Schäden führt, ist unklar, jedoch könnte die erhöhte intestinale Permeabilität ein Grund dafür sein.

Die Bestimmung der adäquaten Viszeralperfusion sowie eine bestmögliche Monitorisierung stellen Schwierigkeiten dar. Eine Möglichkeit bietet die intraluminale pH-Messung im Kolon oder Magen mittels Tonometrie. Azidose gilt als ein Marker für Gewebischämie.

Frühere Methoden der Perfusionsmessungen im Splanchnikusbereich sind technisch umständlich und schwer zu interpretieren. Ein neues automatisches System der Lufttonometrie, das die kontinuierlichen Messungen der CO₂-Werte im Magen erlaubt, erscheint vielversprechend, wird aber intraoperativ nicht routinemäßig eingesetzt [77].

Klinische Symptome wie Abdominalschmerzen bleiben weiterhin von großer Bedeutung, da sie die am wenigsten invasive und vielleicht sensitivste Methode zur Bestimmung gastrointestinaler Komplikation darstellen. Durch eine geringere Sedierung und die schnellere Rekonvaleszenz der PatientInnen könnte man bei akuten Ereignissen im Gastrointestinaltrakt schneller intervenieren.

Nichtkardiale Glukose-Insulin-Kalium Interaktion mit der EKZ

Wirkung der EKZ auf Glukose und Insulin

Die Insulinsekretion wird durch die aktuelle Glukose-Plasmakonzentration reguliert. Obwohl die Insulinsekretion durch α -adrenerge Aktivität, die bei chirurgischen Interventionen ansteigt, inhibiert wird, kann Insulin und der Glukosemetabolismus vor Angehen der EKZ aufgrund von diversen Medikamenten, wie hochdosierte Opioide, Ketamin, Diazepam, oder Isoflurane/Fentanyl stabil gehalten werden [78]. Halothane bietet eine Ausnahme, da es zu einer progressiven Hyperglykämie von ungefähr 180 mg/dL ohne Anstieg des Plasmainsulins kommt.

Blutzuckerbestimmungen bei Kindern vor Angehen an die EKZ unterscheiden sich von denen der Erwachsenen, da die pankreatische Insulinsekretion nicht effektiv als Antwort auf erhöhte Glukosewerte ansteigt.

Bei Aktivierung der EKZ kommt es zu einer Hyperglykämie, die von der Anästhesie unbeeinflusst bleibt. Bei einem Primingvolumen ohne Glukose steigt die Glukose während der Dauer an der HLM leicht an. Eine Glukoseanreicherung im Primingvolumen erzeugt eine große intravenöse Glukosebelastung und verstärkt eine frühzeitige Hyperglykämie. Brandt et al applizierten 25 g Glukose im Primingvolumen, infolgedessen stiegen die Blutzuckerwerte von 110 mg/dL vor dem Angehen an den Bypass auf 250 mg/dL während des EKZ. Obwohl keine weitere Glukosegabe erfolgte, persistierte die Hyperglykämie 1-2 Stunden nach dem Abgehen von der HLM, was auf einen geringen Glukoseverbrauch hinweist. Durch den Einsatz hochdosierter Opioide, verglichen mit der Anästhesie mit Fluroxen, kam es zu einem leichten Absinken der Hyperglykämie.

Die Insulin-Serumkonzentrationen steigen gleichzeitig mit einer Erhöhung der Glukosekonzentration an. Die Sekretion von Insulin, obwohl sich ihre Serumkonzentration letztlich während der EKZ-Dauer verdoppelt, ist verlangsamt und inkomplett. Wenn Glukose

im Primingvolumen vorhanden ist, ist das Ausmaß der Hyperglykämie bei normothermer EKZ in den ersten Minuten beinahe maximal. Bei EKZ-Aktivierung ist der Anstieg der Insulin-Serumkonzentration verzögert und währenddessen gehemmt.

Hohe Serumkonzentration von Katecholaminen, die die pankreatischen β -Zellen inhibieren, könnten zumindest teilweise eine Erklärung der gehemmten Insulinantwort bei einer hyperglykämischen EKZ bieten.

Hypothermie hat einen besonderen Effekt auf die Glukose-Insulin-Interaktion. Bei EKZ-assoziiertes Hypothermie ist die Entwicklung einer Hyperglykämie und einer Insulinsekretion supprimiert. Kuntschen et al beschrieben, dass die hepatische Glukoseproduktion bei Hypothermie direkt inhibiert wird. Während der Aufwärmphase ist das Ausmaß einer Hyperglykämie größer als das von PatientInnen mit normothermer EKZ. Die schlechten Glukosewerte persistieren in der frühen postoperativen Phase. Es ist unklar, ob eine begleitende Hyperinsulinämie in dieser Phase vorhanden ist. Bei PatientInnen mit Hyperinsulinämie könnte eine Hypothermie-induzierte Schädigung der peripheren Glukoseaufnahme zugrundeliegen, wenn in der Aufwärmphase die zentrale Zirkulation eine volle hepatische Glukoseproduktion erlaubt, die periphere Erwärmung jedoch langsamer erfolgt. Es scheinen auch andere humorale Mechanismen, wie die reduzierte Fähigkeit von Insulin, endogene Glukoseproduktion in der Leber zu hemmen, eine Rolle zu spielen [12].

Das Abgehen von der EKZ ist von einem kontinuierlichen Anstieg der Glukose-Plasmakonzentration begleitet. Eine Katecholaminverbreicherung während dieser Zeit kann die Hyperglykämie verstärken. Die Hyperglykämie kann sich bei PatientInnen, die von der Narkose erwachen und eine endokrine Stressantwort entwickeln weiter verstärken. Jedes intra- und postoperative Stadium der Hyperglykämie ist bei PatientInnen mit präexistentiellem Diabetes mellitus Typ 2 verstärkt ausgeprägt [79]. Nach einigen Stunden bis zu wenigen Tagen geht die Glukose-Plasmakonzentration auf einen präoperativen Ausgangswert zurück. Die Insulin-Serumkonzentration bleibt nach Abgehen der EKZ erhöht, und erreicht ihr Maximum nach einer Stunde. Danach erfolgt in den ersten postoperativen Stunden bis Tagen ein Absinken des Insulins.

Hyperglykämie und Insulinresistenz

Herzchirurgie mit EKZ induziert dynamische perioperative Insulinresistenzen. Das Auftreten einer Hyperglykämie und Hyperinsulinämie erstreckt sich bei der EKZ bis in die frühe

postoperative Phase. Unter Insulinresistenz versteht man ein vermindertes Ansprechen der Zellen des menschlichen Körpers auf das zirkulierende Insulin. Insulinresistenzen können durch Anästhesie sowie durch chirurgische Interventionen induziert werden.

Es wird fälschlicherweise angenommen, dass moderate Insulindosen, die bei wachen ProbandInnen die endogene Glukoseproduktion supprimieren, einen ähnlichen Effekt bei PatientInnen mit einer herzchirurgischen Operation an der HLM auslösen, da viel höhere Insulindosen bei septischen PatientInnen oder Diabetes-PatientInnen notwendig sind, um eine endogene Glukoseproduktions-Supprimierung zu erlangen.

Der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Test wurde bei hyperglykämischen PatientInnen mit EKZ angewandt, um die Insulinresistenz zu messen. Mit einer intravenösen Insulinverabreichung wird die Plasmainsulinkonzentration auf ein hochphysiologisches Niveau angehoben. Durch eine gleichzeitige Glukoseinfusion soll der Glukosespiegel konstant auf dem Nüchternwert bleiben. Durch den hohen Insulinspiegel ist die endogene hepatische Glukoseproduktion annähernd komplett supprimiert. Daher entspricht die zur Aufrechterhaltung der Euglykämie erforderliche Glukose-Infusions-Rate im wesentlichen der vom Gewebe aufgenommenen Glukosemenge und kann damit als indirektes Maß für die Insulinsensitivität herangezogen werden. Der Ausfall der Hemmung einer endogenen hepatischen Glukoseproduktion und der Ausfall der Stimulation für eine periphere Glukoseaufnahme sind zwei Faktoren, die zur Insulinresistenz führen können. Ungefähr 60% der Insulin-gesteuerten peripheren Glukoseaufnahme erfolgt normalerweise über die Skelettmuskulatur. Bei Diabetes mellitus Typ 2 ist diese Fraktion erniedrigt.

Carvalho et al wandten den euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Test bei diabetischen und nicht-diabetischen PatientInnen mit herzchirurgischen Eingriffen an. Bei PatientInnen ohne Diabetes mellitus Typ 2 wurde vor einer herzchirurgischen Operation mit EKZ Insulin mit einer Rate von 5mU/kg/min verabreicht, um eine Insulin-Serumkonzentration von 90 bis 100 mU/mL zu erlangen. Dies führte zu einer Glukoseaufnahme, die 15% bis 20% niedriger war, als bei gesunden wachen freiwilligen Testern, bei einer ähnlichen Insulin-Serumkonzentration. Nach Angehen an die EKZ trat ein weiteres Absinken der Glukoseaufnahme um 25% bis 30% auf, was sich eventuell nach Abgehen der EKZ auf präoperative Werte wieder anglich. Ähnliche Daten bekommt man bei hypothermer EKZ [79].

Eine schlechte initiale Insulinresistenz tritt bei PatientInnen mit präxistenielltem Diabetes mellitus Typ 2 auf. Die intraoperative Kinetik von Glukose von Diabetes mellitus 2-PatientInnen in der Prä-EKZ-Phase glich der der wachen Diabetes-PatientInnen, verschlechterte sich jedoch nicht intra- oder postoperativ [79].

Das Ausmaß der Insulinresistenz bei Nichtdiabetikern erreicht tatsächlich am Ende der Intervention das Ausmaß von Diabetikern. Ein Faktor, der die Insulinresistenz während der EKZ bewirken könnte, ist eine erhöhte Plasmakonzentration der gegenregulierenden Hormone, Kortisol und Katecholamine. Glukagon hat höchstens einen sehr geringen Einfluss. Heparin kann zur Insulinresistenz führen, weil es die Lipolyse stimuliert. Dies führt zu einer massiven Steigerung der freien Fettsäuren im Plasma, die den Glukosemetabolismus im Skelettmuskel hemmen. Hoch-dosierte Insulin-Infusionen hemmen die Lipolyse und senkt die intraoperative freie Fettsäurekonzentration. Weiters ist die Serumkonzentration von Insulin, die für die Hemmung der Lipoyse erforderlich ist, relativ niedrig im Vergleich zur Glukosekonzentration. Das gesamte Ausmaß in welchem Insulin die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren nach der Lipolyse-induzierten Heparindosis in Assoziation mit der EKZ kontrolliert ist unklar, weil sie antagonistische Funktionen am selben Enzym Lipoproteinlipase veranlassen [12].

Extrarenaler Kalium - Metabolismus

Die Kalium (K^+)-Homöomostase wird von der Niere durch eine Kaliumausscheidung im Urin aufrechterhalten. Akute Änderungen der Serumkaliumkonzentration führen zur Umverteilung der Elektrolyte zwischen dem Intrazellularraum, wo sich 98 % des Kaliums befinden und dem Extrazellularraum. Ein transmembraner Kaliumshift, der starke Änderungen der Serumkaliumkonzentration verursachen kann, wird begleitet von einer sehr geringen Änderung im intrazellulären Raum. Das β_2 -adrenerge System und Insulin, zwei voneinander unabhängige endokrine Systeme, steuern den transmembranen Austausch von Kalium aus dem extrazellulären Raum in den intrazellulären Raum mittels Na^+/K^+ ATPase als gemeinsamen Endschritt und können die Serumkaliumkonzentration innerhalb von Minuten senken. Die Hypokalämie auslösende β_2 -adrenerge Stimulation erfolgt durch einen G-Protein vermittelnden cAMP-abhängigen Mechanismus. Obwohl der molekulare Mechanismus β_2 spezifisch ist, können Epinephrine oder auch Dopamine genützt werden, um akute Hyperkalämien zu behandeln. Umgekehrt vermindert eine β_2 adrenerge Blockade

in der Herzchirurgie eine bestehende perioperativer Hypokalämie. Pederson et al zeigten anhand von $^{42}\text{K}^+$, dass durch Propanolol die Serumkaliumkonzentration steigt, indem ein K^+ -Shift von intrazellulär nach extrazellulär erzeugt wird, ohne Einfluss auf die renale Kalium-Ausscheidung zu nehmen.

Rosa et al zeigten, dass Epinephrine mit einer intravenöse Kaliumapplikation zur Senkung der Serumkaliumkonzentration führten, trotz Verursachens einer 50 bis 100%igen Hemmung der renalen K^+ -Ausscheidung, wobei die Verabreichung von Propanolol mit einer Kaliumapplikation trotz gesteigener K^+ -Ausscheidung zu erhöhten Kaliumwerten führt [80]. Die paradoxe renalen K^+ -Funktion wird dadurch erklärt, dass der schnelle transmembrane intrazelluläre Transfer in den Muskel oder in die Leber die Kaliumplasmakonzentration zu einem Ausmaß reduziert, dass kein akuter Bedarf besteht überschüssiges Kalium renal auszuscheiden. Ist eine zelluläre Aufnahme jedoch verhindert, muss der Überschuss an Kalium über die Niere ausgeschieden werden. Obwohl der Skelettmuskel als auch die Leber an der Katecholamin-medierten Hypoglykämie beteiligt sind, ist die exakte Gewebeaufnahme und -verteilung unklar.

Die zelluläre Kaliumaufnahme als Antwort einer Insulinstimulation erfolgt zu 70% -80% über das Splanchnikusgebiet, vor allem über die Leber. Der Skelettmuskel stellt den zweitwichtigsten Faktor der Insulin-medierten Kaliumaufnahme dar, wobei die Aufnahme bedeutend langsamer abläuft. Ob Insulin die Ausscheidung stimuliert, ist umstritten [12].

Rossetti et al, die eine Kaliumchlorid-Lösung, zur Aufrechterhaltung einer Eukalämie während einer euglykämischen Klemmung titrierten, berichteten von einer gestiegenen Kalium-Ausscheidung bei Hyperinsulinämie. Furuya et al untersuchten direkt die Nierenfunktion von Hasen und fanden heraus, dass Insulin die Kaliumsekretion in den Sammelrohren in vitro hemmt. Maximal verfügbares Insulin-gesteuertes Kalium tritt bei einer leichten Hyperinsulinämie auf, was einem Fünftel des benötigten Insulins entspricht, welches nötig ist, um eine maximale Glukose-Aufnahme zu erreichen. Die Insulin-gesteuerte Kalium-Aufnahme und die Insulin-gesteuerte Glukoseaufnahme in der Leber und im Skelettmuskel verlaufen unabhängig voneinander [12].

Die Insulin-gesteuerte Kaliumaufnahme kann bei Insulinresistenz, wie bei Diabetes mellitus II, Akanthosis nigrans, Adipositas, Urämie, Sepsis, Zirrhose oder Hypertension aufrechterhalten bleiben. Zirrhose verursacht eine Rechtsverschiebung in der Dosis-Antwort-

Kurve für die Insulin-gesteuerte Kalium-Aufnahme, maximale Ansprechbarkeit auf pharmakologische Insulindosen bleiben erhalten [81]. Bei PatientInnen mit idiopathischer, nicht-azotämischer Hyperkaliämie besteht eine Störung der Insulin-gesteuerten Kaliumaufnahme, welche nicht mit einer Störung der Glukose-Ansprechbarkeit einhergeht. Die molekularen Mechanismen der Kaliumaufnahme sind gewebespezifisch. In der Leber erfolgt ein Zwischenschritt über einen NHE-1-Transporter, einen Na^+/H^+ -Austauscher, welcher durch Amilorid inhibiert wird, hingegen wird im Skelettmuskel und in anderen Geweben dieser Austauscher nicht verwendet, und bleibt deshalb durch Amilorida unbeeinflusst.

Ein optimaler Kaliumhaushalt ist abhängig von einem intakten β -adrenergen System und kann durch β -Blocker beeinflusst werden. Katecholamine fördern über β -Rezeptoren die zelluläre K^+ -Aufnahme und über α -Rezeptoren den K^+ -Austrom. Die Insulinsekretion führt über die Aktivierung von Na^+/H^+ -Austauscher, $\text{Na}^+,\text{K}^+,\text{2Cl}^-$ -Kotransporter und Na^+/K^+ -ATPase zu einer zellulären K^+ -Aufnahme und spielt ebenfalls eine wichtige Rolle im Kaliumhaushalt. Abe et al berichteten, dass die Serumkaliumkonzentration bei EKZ-Aktivierung, beim Abkühlen und während der Kardioplegie kurz ansteigt [82]. Während der hypothermen EKZ treten eukaliämische Werte mit der Tendenz zu erniedrigten Werten auf, bleiben aber in der Aufwärmphase im normalen Bereich. Am Ende der EKZ tritt eine Hypokaliämie auf, mit dem Maximum 60 bis 90 Minuten nach Abgang der HLM. Abe et al berechneten, dass 80 % des gesunkenen Serumkaliums durch eine intrazelluläre Sequestrierung während und in der ersten Stunde des EKZ bedingt war. Korrelationen zwischen gestiegenem Seruminsulin und gesunkener Kaliumkonzentration zeigen, dass Insulin einen bedeutenderen Einfluss auf die Hypokaliämie nach EKZ hat, als Katecholamine. Da die Leber der wichtigste Kalium-Speicher ist, lässt sich die Abwesenheit einer signifikanten Hypokaliämie bei hypothermer EKZ dadurch erklären, dass durch die gekühlten Hepatozyten eine verminderte Funktion der Na^+/K^+ ATPase entsteht, und ein Adrenalin oder Insulin-Stimulus unberücksichtigt bleibt. Der direkte Einfluss von Hypothermie auf den Kaliumhaushalt bei EKZ bleibt unklar.

Eine EKZ kann auch zu einer Hyperkaliämie führen. Risikofaktoren zur Entwicklung einer Hyperkaliämie sind kaliumsparende Diuretika, präoperative Hyperkaliämie sowie Diabetes mellitus I. Der hyperinsulinämische Diabetes mellitus II stellt normalerweise keinen Risikofaktor dar, bis die PatientInnen einen absoluten Insulinmangel entwickeln, weil diese

PatientInnen in Bezug auf eine Hypokaliämie sensitiv reagieren, hingegen in Assoziation mit dem Glukosestoffwechsel insulinresistent sind. Insulinarme PatientInnen bei hypothermer EKZ sind anfällig für eine Hyperkaliämie, weil die schon bestehende schwache Insulinsekretion weiter gehemmt wird [12].

Insulintherapie in der Herzchirurgie

Insulin wird in herzchirurgischen Operationen mit EKZ eingesetzt um einen besseren Outcome zu erreichen.

Insulin wurde vor 40 Jahren in einer Kombination mit Glukose und Kalium als Glukose-Insulin-Kalium-Technik (GIK) eingeführt. Um eine bessere Blutzuckerkontrolle zu erreichen, werden in letzter Zeit Insulininfusionen im perioperativen Setting verwendet. Es ist weiterhin unklar, ob Insulin direkt den kardialen Outcome bessert, oder ob eine indirekte Verbindung über die myokardiale Kalium-Aufnahme oder eine bessere Zuckerkontrolle besteht. Nicht alle Mediziner, welche GIK anwandten, benutzten eine optimale Technik mit drei verschiedenen Infusionen, Insulin, Kalium und Glukose, sondern verwendeten eine einzige Infusionslösung, wodurch suboptimale Zustände entstanden, weil unterschiedliche kinetische Faktoren nicht berücksichtigt werden konnten [78], [83]. Frühe Hyperglykämien, späte Hypoglykämien, Hypokaliämien und Hyperkaliämien im postoperativen Setting können auftreten [84]. Es wurde von einer intraoperativen aggressiven Kaliumzufuhr bei Anwendung der GIK-Technik berichtet, die zu einem postoperativen Hyperkaliämie-induzierten Herzstillstand geführt hat.

Die Ursache lag daran, dass nach Abbrechen der GIK-Gabe, die K⁺-Infusion weitergegeben wurde, um eine Serumkonzentration von 4,5 mEq/L aufrechtzuerhalten. Danach, als eine Hyperinsulinämie behoben werden konnte, strömte Kalium aus der Leber und den Muskelzellen und überstieg die Kapazität der Kaliumausscheidung der Niere, und führte bei einer Serumkonzentration von 7,6 mEq/L zu einem Herzstillstand.

In einer Studie von van den Berghe et al wurde der großzügige postoperative Einsatz von Insulin empfohlen. Es wurde gezeigt, dass bei 1500 IntensivpatientInnen, darunter 60 % Herzchirurgie-PatientInnen, und 13 % PatientInnen mit Diabetes mellitus, signifikante Vorteile erreicht werden konnten, wenn der Blutzucker streng kontrolliert wurde. Dieser bessere Outcome führt zu einer herabgesetzten Mortalität. Bakteriämie, Nierenversagen, Transfusionsbedarf und Polneuropathie konnten reduziert werden. Weiters konnte die

Dauer der maschinellen Beatmung sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzt werden [12].

Eine weitere Studie an 3500 PatientInnen, verglich zwei Gruppen von CABG-PatientInnen, welche entweder Insulin subkutan verabreicht bekamen oder eine Insulininfusion intra- und postoperativ erhielten. Insulininfusionen versprechen eine bessere Glukosekontrolle und führten ebenfalls zu einem verbesserten Outcome in Bezug auf die Mortalität. Hyperglykämie stand in Assoziation mit einer gesteigerten Mortalitätsrate. Ein Blutzuckerwert von unter 150 mg/dl weist eine Mortalitätsrate von 0,9 % auf, hingegen besteht bei einem Blutzuckerwert von über 250 mg/dl eine Mortalitätsrate von 14,59 % [85].

Gandhi et al zeigten in einer retrospektiven Studie von 400 PatientInnen, dass vor allem intraoperative Hyperglykämien, unabhängig von dem postoperativen Wert, zu einem schlechten Outcome, in Bezug auf Mortalität, postoperativer Infektionen, neurologischen Dysfunktionen, Nierenversagen sowie kardialen bzw. pulmonalen Komplikationen der darauffolgenden 30 Tagen führte [86].

Eine weitere Studie zeigte, dass intraoperatives GIK in Zusammenhang mit einer strengen Glukose-Kontrolle innerhalb der ersten 24 Stunden die postoperative Entzündungsantwort von CRP und Serum- Amyloid-A senkt, aber keinen Einfluss auf den postoperativen Anstieg des IL-6 und IL-8 hat [87].

Van den Berghe spekulierte, dass der verbesserte Outcome bei enger Glukosekontrolle multifaktoriell sei. Eine Hyperglykämie-induzierte mitochondrialen Dysfunktion oder eine Beeinflussung der Entzündungsantwort könnten dabei eine Rolle spielen. Bei pädiatrischen PatientInnen führte eine enge Blutzuckerkontrolle zu keinen einheitlichen Ergebnissen [12].

In einer retrospektiven Studie von 34 PatientInnen, mit tiefem hypothermen Kreislaufstillstand, zeigten Steward et al, dass Hyperglykämie zu einem schlechten neurologischen Outcome führt. Die „Boston–Circulatory-Arrest“-Studie zeigte, dass Normoglykämie in der Reperfusionphase mit einem schlechten Outcome verbunden war, während Hyperglykämie zu einem besseren Ergebnis führte. Es wird vermutet, dass das unreife Gehirn auf ein Glukosedefizit empfindlicher reagiert und dass die normale Blutglukosekonzentration während der Reperfusionphase nach zerebraler Ischämie bei Kindern für eine zerebrale Erholung wahrscheinlich nicht ausreichend ist [63]. Butterworth

et al publizierten eine randomisierte klinische Studie, in der er 381 nicht-diabetische EKZ-PatientInnen, denen zur strengen Blutzuckerkontrolle Insulin verabreicht wurde, mit einer Placebogruppe verglich. Es konnte kein klinischer Vorteil der Insulintherapie und der engen Blutzuckerkontrolle gezeigt werden. [88]

Im Allgemeinen scheint bei den meisten IntensivpatientInnen, darunter auch bei herzchirurgischen PatientInnen, eine Aufrechterhaltung einer Normoglykämie in der postoperativen Phase zu einem verbesserten klinischen Outcome zu führen.

Eine Insulininfusion, die am Ende der intensivmedizinischen Phase ausgeschlichen und nicht abrupt abgesetzt wird, sollte das Risiko einer postoperativen Hyperkaliämie auf der Intensivstation verringern. Hyperglykämie zu Beginn der EKZ kann durch ein glukosehaltiges Primevolumen bedingt sein. Die hypoglykämische Antwort auf Insulin bedarf ungefähr 30 Minuten um einen sichtbaren Effekt zu zeigen und mehr als eine Stunde für eine vollständige Antwort. Hyperglykämie wird durch eine präexistente Insulinresistenz, wie bei Diabetes mellitus II, Adipositas, Hypertension, Leberzirrhose oder Urämie gesteigert. Insulinresistente PatientInnen benötigen ein höheres absolutes Insulin und eine längere Zeit, um einen sichtbaren hypoglykämischen Effekt zu zeigen. Der hypoglykämische Effekt ist zu Beginn der Insulininfusion in der Phase vor dem Angehen an den Bypass gesteigert. Aus diesem Grund wird vor der EKZ eine Glukoseinfusion verabreicht, um eine Hypoglykämie zu verhindern. Ein hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp-Test kann bei herzchirurgischen Interventionen mit EKZ angewandt werden, um eine enge glykämische Kontrolle zu erzielen. Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus kann der hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp-Test ebenfalls angewandt werden, da Glukose schneller titrierbar ist als Insulin [79]. Ein weiteres häufiges Problem der Insulintherapie ist die Insulin-induzierte Hypokaliämie, die in der spätern EKZ-Phase beginnt und bis in die frühe postoperative Phase reicht. Die hypokaliämische Antwort auf Insulin ist beinahe maximal bei einem Seruminsulin von ungefähr 100mU/L, produziert bei einer Insulininfusion von ungefähr 20 units/h. Die hypokaliämische Antwort auf pharmakologisches Insulin ist von großem Ausmaß und löst im Gegensatz zur hypoglykämischen Antwort schon nach 5 Minuten eine vollständige Antwort aus. Der Unterschied zwischen der Antwort von Glukose und Kalium ist bei insulinresistenten PatientInnen von noch größerem Ausmaß, da eine geschwächte und verlangsamte glykämische Antwort auf Insulin besteht, hingegen keine Störung der

hypokaliämische Antwort. Eine Kalium-Infusion sollte im Vorhinein gegeben werden, um die Hypokaliämie bei der Insulininfusion zu decken [12].

EKZ in der Pädiatrie

Eine extrakorporale Zirkulation ist nötig für die kurative und palliative Therapie vieler kongenitaler Defekte bei Kleinkindern und Kindern. Aufgrund der schädlichen Anpassungen der abnormalen Physiologie sollen kongenitale Herzfehler in der pädiatrischen Herzchirurgie frühzeitig operiert werden. Dabei spielt die EKZ die Hauptrolle in der Morbidität. Schädliche Effekte der EKZ sind in der pädiatrischen Chirurgie oft ausgeprägter als in der adulten Chirurgie. Einer der Gründe ist, dass das Gehirn, die Lunge das Koagulationssystem und das endokrine System noch unreif sind. Außerdem ist der metabolische Bedarf höher, sodass eine höhere Perfusionsflussrate für ihre Körperoberfläche benötigt wird und infolgedessen höhere Scherkräfte auf die Blutzellkomponenten wirken. Des Weiteren besteht ein enormer Unterschied zwischen der Kreislaufgröße der HLM und der der PatientInnen. Das Primingvolumen der EKZ ist oft viel größer, als das totale Blutvolumen der Patienten und führt zur Dilution der Gerinnungsfaktoren, Erythrozyten und anderer Plasmaproteinen.

Ziel und Zweck der Diplomarbeit

Die folgende Diplomarbeit soll die Frage klären, ob ein bereits bestehendes geschlossenes „Erwachsenen-MECC-System“ derart konzipiert, perfusionstechnisch konstruiert und umgebaut werden kann, dass es einem kongenitalen, kinderherzchirurgischen Modell zu genüge kommt und in weiterer Folge evaluierbar und klinisch verwendbar ist.

Des Weiteren sollte evaluiert werden, ob mittels der durchgeführten pO_2 und pCO_2 Messungen im kongenitalen kinderherzchirurgischen Tierversuch bewiesen werden kann, dass ein geschlossenes mini-ECC-System objektiv messbare organspezifische Vorteile gegenüber der konventionellen HLM hat.

Können die im kongenitalen kinderherzchirurgischen Tierversuch verwendeten photochemischen Sonden auch im chirurgischen Alltag zur intraoperativen kontinuierlichen Messung von pO_2 und pCO_2 herangezogen werden? Ist das Messergebnis aussagekräftig, von statistischer Signifikanz und klinisch validierbar ?

Wir möchten anhand des Tierversuches objektiv die Vor- und Nachteile eines kongenitalen, kinderherzchirurgischen Modells gezielt auf die Funktion des Organs Leber evaluieren.

Material und Methode

Erstellen des tierexperimentellen Modells

Eine große Tierstudie wurde nach einem bereits an der Medizinischen Universität Graz geprüften und angewandten Modell durchgeführt. Folgende Voraussetzungen müssen bei diesem Tierversuch erfüllt sein:

- Durchführbarkeit der standardisierten Kannülierung, so wie sie bei der kongenitalen Herzchirurgie angewandt wird, sowie die Positionierung der optochemischen pO₂ und pCO₂-Sonden im spezifischen Gewebe
- Überlebensfähigkeit des Organismus für eine im Studienprotokoll-bestimmte Zeit
- Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit auf klinische Praxis und menschliche Physiologie und Pathophysiologie
- Reproduzierbarkeit dieses Experimentes unter den selben Konditionen in unterschiedlichen Laboratorien

Bei einer ersten Versuchsreihe wurden 14 Versuchsschweine, die 3-4 Monate alt waren, bzw. ein mittleres Gewicht von 30,7 ± 2,5 kg hatten, zur Gruppe mini-ECC (Medtronic® Resting Heart System®) und zur Gruppe 2 (konventionelle EKZ) randomisiert.

In unserem aktuellen tierexperimentiellen Modell wurden wertvolle Erfahrungen aus der ersten Versuchsreihe aufgegriffen, um das Modell optimieren zu können.

Studiendesign

Durch computerisierte Randomisierung wurden 14 neugeborene speziell für den Versuch gezüchtete Hausschweine beider Geschlechter prospektiv in zwei Gruppen eingeteilt. In der Gruppe 1 wurde eine minimal-invasive extrakorporale Zirkulation (mini-ECC) (n=7) und in der Gruppe 2 eine konventionelle extrakorporale Zirkulation angewandt (n=7). Des Weiteren dienten 14 Versuchstiere als Blutspender. Abhängig von der Randomisierung, wurde entweder eine minimale extrakorporale Zirkulation (Medtronic® Performer CPB® + Congenital Resting Heart Set®) oder eine konventionelle HLM benützt, als Oxygenator wurde der eben erst zur Marktreife gebrachte Medtronic® Affinity Pixie Babyoxygenator verwendet. Nach Baseline-Messungen (T1), wurde nach 15 Minuten (T2) die EKZ gestartet,

und die Aorta für eine Dauer von 90 Minuten abgeklemmt (T3-T8). Das Versuchstier wurde für 30 Minuten reperfundiert (T9-T10), und weitere 30 Minuten beobachtet (T11-T12). Hämodynamische und respiratorische Variable sowie arterielle, zentralvenöse und intrakranielle metabolische Variable wurden jeweils zu den genannten Zeitpunkten bestimmt. Zur selben Zeit wurden Online-Messungen der O₂/CO₂-Verteilungen im Parietal- bzw. Temporallappen, im Myokard und im rechten Leberlappen durchgeführt. Nach Beendigung des Studienprotokolls wurden die Versuchstiere tief sediert und durch eine hochkonzentrierte Kaliuminfusion ad Exitum gebracht.

Versuchstiere

28 Versuchstiere mit einer Körperlänge von $85,5 \pm 5,83$ cm und einem mittleren Gewicht von $10,58 \pm 1,10$ kg dienten der Versuchsreihe. Es war von Wichtigkeit, dass die Versuchstiere vom selben Wurf abstammten, um eine anaphylaktische Reaktion durch das Blutspenderschwein zu vermeiden. Alle Versuchstiere wurden entsprechend den Richtlinien des österreichischen Bundesgesetzes für Tierversuche sowie den EU Standards für Tierversuche behandelt. Die standardgemäße Haltung, Unterbringung, Betreuung und Pflege der Versuchstiere konnte gewährleistet werden. Die Protokolle des Experimentes wurden von der Medizinischen Universität Graz und dem Österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung unter der Referenznummer GZ 66.010/0081-II/10b/2009 geprüft und freigegeben. Die Dokumentation der Bewilligung des Tierversuches befindet sich im Anhang.

Setting

Die Operationen fanden im chirurgischen Tierlabor der Universitätsklinik für Chirurgie der medizinischen Universität Graz statt.

Anästhesie, präoperatives Management und herzchirurgische Technik

Der Vollständigkeit halber möchte ich die Anästhesie, das präoperative Management und die technische Durchführung des Tierversuches beschreiben.

Es wurde eine allgemeine Intubationsnarkose angewandt. Eine Sedierung der Minipigs wurde mit Stresnil (1,5-2 mg/kg KG i.m.) und Dormicum (0.1mg/kg KG i.m.) durchgeführt. Die Narkose wurde mit Fentanyl 0,5 ml/h i.v., Diprivan 2-5mg/kg KG i.v. und Nimbex 0,2mg/kg KG über eine Ohrvene eingeleitet. Danach erfolgte die endotracheale Intubation. Zur Erhaltung der Narkose wurden in regelmäßigen Abständen Fentanyl- und Nimbex-Injektionen sowie ein Diprivanperfusor von 8-15 mg/kg KG /h verabreicht, in weiterer Folge wurde eine Gasnarkose mit 1,5 Volumsprozent Enflurane (0,2 mg/kg KG) appliziert. Die Beatmung und inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurden individuell so angepasst, dass der pO₂-Wert zwischen 150 – 200 mmHg betrug.

Präoperatives Management

Bei Versuchsbeginn wurden den narkotisierten Tieren die ersten beiden photochemischen Messsonden in das Parietalhirn neurochirurgisch stereotaktisch 2-3cm tief gelegt. Dann erfolgte das Legen von zusätzlichen peripheren arteriellen und venösen Zugängen, welche routinemäßig zur Kontrolle der Vitalfunktion benötigt wurden. Die Versuchstiere wurden sternotomiert und das Perikard eröffnet. Es folgte die Platzierung weiterer photochemischer Sonden im Myokard des linken Ventrikels und nach Eröffnen der Bauchwand in dem rechten Leberlappen. Danach wurde Heparin in einer Menge von 250-300 IE/kg KG verabreicht.

Herzchirurgische Technik

Danach erfolgte das Angehen an die extrakorporale Zirkulation nach vorhergehender exakter Kanüllierung der Aorta ascendens bzw. der Hohlvenen, Anschlingen der Hohlvenen, Totalgehen und Kühlen um -6 °C. Bei Erreichen der gewünschten Kerntemperatur wurde die Aorta ascendens abgeklemmt und eine St. Thomas-Kardioplegie-Infusionslösung über die Aorta ascendens verabreicht, um einen diastolische Herzstillstand einzuleiten. Während der Ischämiephase wurde in Abständen von 20 Minuten Kardioplegie reinfundiert, nach 60

Minuten wurden die Tiere wieder auf die normale Körperkerntemperatur von ca. 39°C aufgewärmt und exakt 90 Minuten nach Beginn der Ischämiephase wurde die Aortenklemme wieder geöffnet und das Herz begann zu schlagen. Darauf folgte eine Reperfusionphase von 30 Minuten und nach Stabilisierung der hämodynamischen und elektrophysiologischen Parameter wurde schrittweise von der extrakorporalen Zirkulation abgegangen. Nach dem Abgehen von der EKZ wurde nochmals 30 Minuten zugewartet, danach wurde der Versuch beendet.

Messungen

Die Vitalfunktionen wurden mittels EKG, zentralvenöser, pulmonalvenöser und arterieller Druckmessung monitorisiert.

Die Online-Messungen der O₂/CO₂-Verteilungen im Parietal- bzw. Temporallappen, im Myokard und im rechten Leberlappen erfolgten mittels optochemischen Sensoren, die auf der Basis eines „Resonance Energy Transfer“- Messprinzips erstmals für die online Gewebsmessung von pO₂ und pCO₂ entwickelt wurden. Die kontinuierliche Online-Messung von pO₂ und pCO₂ soll eine exakte, organspezifische und zeitlich genau fixierte Darstellung des physiologischen Status jedes dieser Organe zu jedem beliebigen Zeitpunkt dieses Versuches ermöglichen und damit auch erstmals eine verlässliche Aussage über den biochemischen Funktionszustand jedes einzelnen Organs separat vom Gesamtkonzept des Organismus über die Zeit der EKZ treffen.

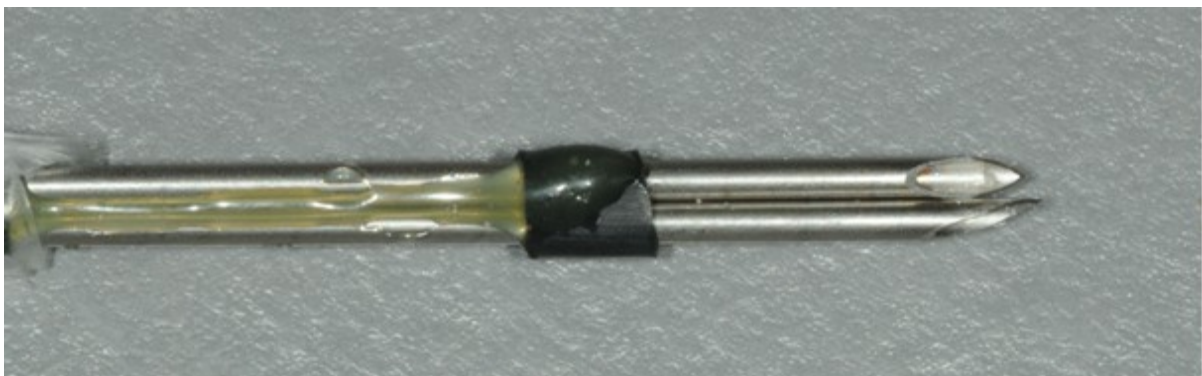


Abbildung 4: Optochemische Sensoren

Die optochemischen Sensoren weisen eine niedrige elektromagnetische Interferenz auf. Änderungen der Absorbierung oder der Fluoreszenzstärke werden mittels Indikatoren an der Spitze einer optischen Faser erkannt. Eine sensitive Chemikalie umhüllt die scharfe Spitze des optischen Kabels mit einem Innendurchmesser von 400 und 200 μm . Durch eine chemische Ätzung kommt es zu einer Zuspitzung der Faserspitze. O_2 -Messungen basieren auf der Möglichkeit, O_2 Luminiszenz abzufangen. Eine phosphoreszente Farbe PtTFPP benetzt die Spitze der Faser und fängt Pulse von grünem Licht ab, passend zu der angeregten Farbe. Durch die Interaktion von Farbe und O_2 wird Luminiszenz abgefangen und an einen Detektor gesendet. Änderungen des Lichtes sind abhängig von pO_2 . PCO_2 wird mit dem selben Prinzip gemessen, wobei das Pulsfrequenzmodulations-Fluorometer dem Messprinzip entspricht [89].

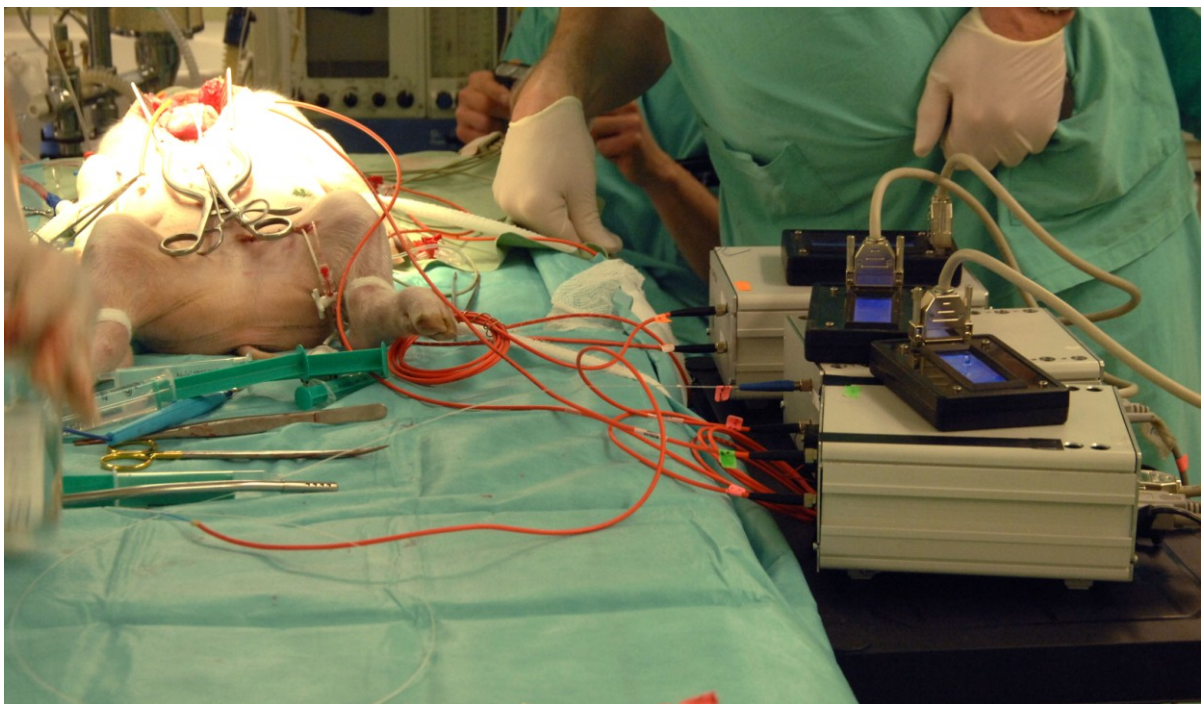


Abbildung 5: Optochemische Detektoren



Abbildung 6: Online Datenerfassung der optochemischen Sensoren

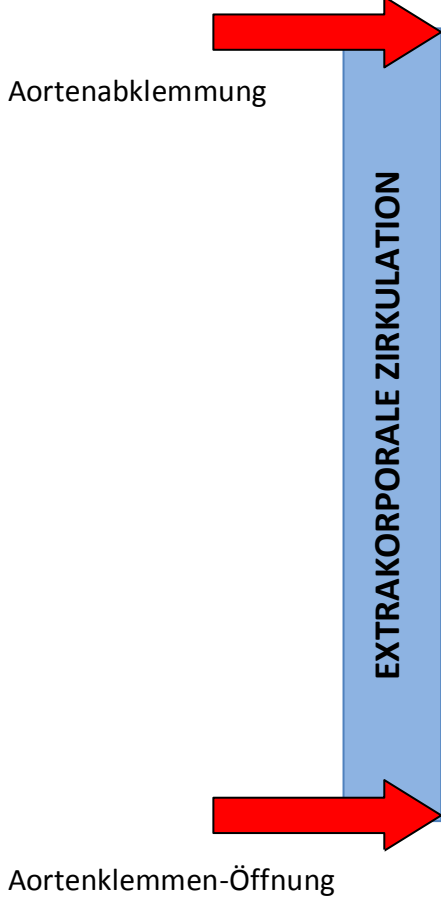
Die hämodynamischen Werte wurden mittels PiCCO-Katheter bestimmt.

Die nach Studienprotokoll zu genau definierten Zeitpunkten abgenommenen venösen (eine aus dem Bulbus der Vena jugularis, eine aus der Vena cava superior) und arteriellen Blutproben (aus der Arteria femoralis) wurden mit Hilfe des Blutgasanalyzers Premier 3000 TM System (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, USA) analysiert.



Abbildung 7: Blutgasanalyser

Studienprotokoll



T1	Baselinemessung vor EKZ unter physiologischen Konditionen, Sternotomie bereits durchgeführt
T2	1-5 Minuten nach Aortenabklemmung
T3	15 Minuten an der EKZ
T4	30 Minuten an der EKZ
T5	45 Minuten an der EKZ
T6	60 Minuten an der EKZ Aufwärmphase beginnen
T7	75 Minuten an der EKZ
T8	90 Minuten an der EKZ
T9	Reperfusionphase, 15 Minuten nach Öffnen der Aortenklappe, normotherme Perfusion
T10	Reperfusionphase, 30 Minuten nach Öffnen der Aortenklappe, normotherme Perfusion
T11	15 Minuten nach Ende der EKZ
T12	30 Minuten nach Ende der EKZ

Tabelle 1: Studienprotokoll

Statistische Analyse

Die Messdaten wurden geblindet in eine zuvor präformierte Excel-Tabelle eingetragen, danach konnte die statistische Analyse nochmals geblindet mit der spezialisierten und weltweit erhältlichen reproduzierbaren Standardsoftware NCSS® (NCSS 2007, Version 07.1.20, Kaysville, Utah, USA) durchgeführt werden. Alle Daten werden als Mittelwerte \pm Standard Error angegeben.

Quantitative Variablen der demographischen und hämodynamischen Baseline-Daten beider Versuchsgruppen wurden im Rahmen eines Two-Sample-Test-Reports bearbeitet. Zum Vergleich der Gruppen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der Kolmogorow-Smirnow-Test angewandt. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test stellt einen parameterfreien statistischen Test dar und dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen A und B zu derselben Grundgesamtheit gehören. Der Kolmogorow-Smirnow-Test ist ein statistischer Test auf Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Mit seiner Hilfe kann anhand von Zufallsstichproben geprüft werden, ob zwei Zufallsvariablen die gleiche Verteilung besitzen oder eine Zufallsvariable einer zuvor angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgt.

Um den zeitlichen Verlauf und die Interaktion beider Gruppen der Hämodynamik, Blutgase und kontinuierlichen organspezifischen pO_2 - and pCO_2 -Variablen zu vergleichen, wurde ein Modell der repeated two-way analysis of variance (ANOVA) verwendet. Der Zusammenhang der Variablen wurden mit dem Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten und dem Pearsons Korrelationskoeffizienten untersucht. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Alle Versuchstiere wurden nach dem im Studienprotokoll angeführten Schema operiert und beobachtet. Kein Versuchstier starb vor Ende der Durchführung des Versuches. Die Ergebnisse zeigen einen Vergleich beider Gruppen zueinander. Bei graphischen Darstellungen wurden auf der Abszisse die Messpunkte laut Studienprotokoll aufgetragen. Auf der Ordinate wurden die jeweiligen Variablen mit den entsprechenden Einheiten aufgetragen. Alle Daten werden als Mittelwerte \pm Standard Error angegeben.

In Abbildung 9 bis 61 sind die ANOVA der Mittelwerte der Variablen der Gruppe 1 und 2 dargestellt. Die gelbe Kurve zeigt die Gruppe 1 (mini-ECC), die rote Kurve steht für die Gruppe 2 (konventionelle EKZ).

Aufgrund der hohen Varianz der mittels optochemischen Sonden gemessenen gewebespezifischen pO_2 - und pCO_2 -Werte zu den initialen Ausgangswerten, wurden die Daten auf 100 % des Ausgangswertes normiert.

Baseline-Messungen

Demographische und hämodynamische Baseline – Werte

	Gruppe 1 mini-ECC [n=7]	Gruppe 2 konv. EKZ [n=7]	Wahrscheinlichkeit
Masse [kg]	10,63 \pm 1,11	10,53 \pm 1,10	n.s.
Länge[cm]	85,29 \pm 6,16	85,71 \pm 5,50	n.s.
KOF: [m ²]	0,49 \pm 4,55	0,49 \pm 3,46	n.s.
Sollfluss [ml/min]	1281,43 \pm 95,43	1200 \pm 21.82	n.s.
HLM-Füllung [ml]	282,86 \pm 37,27	425,71 \pm 42,19	p= 0,026055*
Transfusionsbedarf [ml]	28,57 \pm 14,87	395,71 \pm 47,25	p= 0,000008*
Kardioplegie [mls]	164,29 \pm 17,98	160 \pm 18,39	n.s.
HF [bpm]	102 \pm 4,33	97,57 \pm 4,33	n.s.
MAD [mmHg]	64 \pm 4,25	70,29 \pm 4,25	n.s.

ZVD [mmHg]	10,14 ± 0,78	8,86 ± 0,78	p= 0,020266*
HZV [l/min]	2,51 ± 0,20	1,96 ± 0,20	n.s.
HI [l/min/m²]	4,85 ± 0,40	3,87 ± 0,40	n.s.
SVR [dyn*sec/cm⁵]	2165,65 ± 343,58	2817,59 ± 343,58	n.s.
SVV [%]	18,29 ± 1,30	16 ± 1,30	n.s.
Temperatur[°C]	37,1 ± 0,31	37,39 ± 0,31	n.s.
RR [breaths/min]	18,86 ± 0,58	19,43 ± 0,58	n.s.
Paw [mmHg]	20,57 ± 0,88	20 ± 0,88	n.s.
FiO₂ [%]	0,4 ± 5,58	0,35 ± 5,58	n.s.
VT [ml]	197,14 ± 8,83	208,86 ± 8,83	n.s.
MV [l/min]	3,77 ± 0,22	3,53 ± 0,22	n.s.
PetCO₂ [mmHg]	33,71 ± 1,45	28,57 ± 1,45	n.s.
Hkt [%]	20,57 ± 0,94	19 ± 0,94	n.s.
Hb [g/dl]	6,86 ± 0,31	6,33 ± 0,31	n.s.

Tabelle 2: Demographische und hämodynamische Baseline – Werte

Die Daten sind in Mittelwert ± Standard Error dargestellt.

mini ECC= Minimal Extrakorporale Zirkulation, konv. ECC= Konventionelle Extrakorporale Zirkulation, n.s.= Nicht Signifikant, KOF= Körperoberfläche, HF= Herzfrequenz, MAD= Mittlerer Arterieller Druck, ZVD= Zentralvenöser Druck, HZV= Herzzeitvolumen, SVR=systemischer Gefäßwiderstand, SVV= Schlagvolumen-Variation, RR= Atemfrequenz, Paw= Atemwegdruck, FiO₂= Sauerstoffkonzentration, VT= Atemzugvolumen, MV= Atemminutenvolumen, PetCO₂= endexpiratorischer CO₂-Partialdruck, Hkt=Hämatokrit, Hb= Hämoglobin

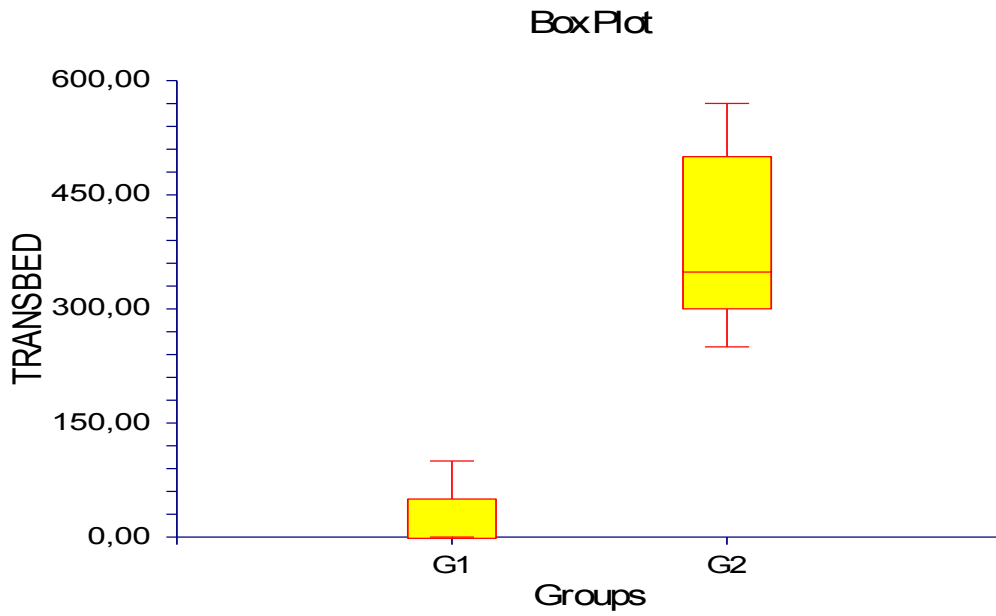


Abbildung 8: Mittelwerte des Transfusionsbedarfes [ml]

$p=0,000008^*$

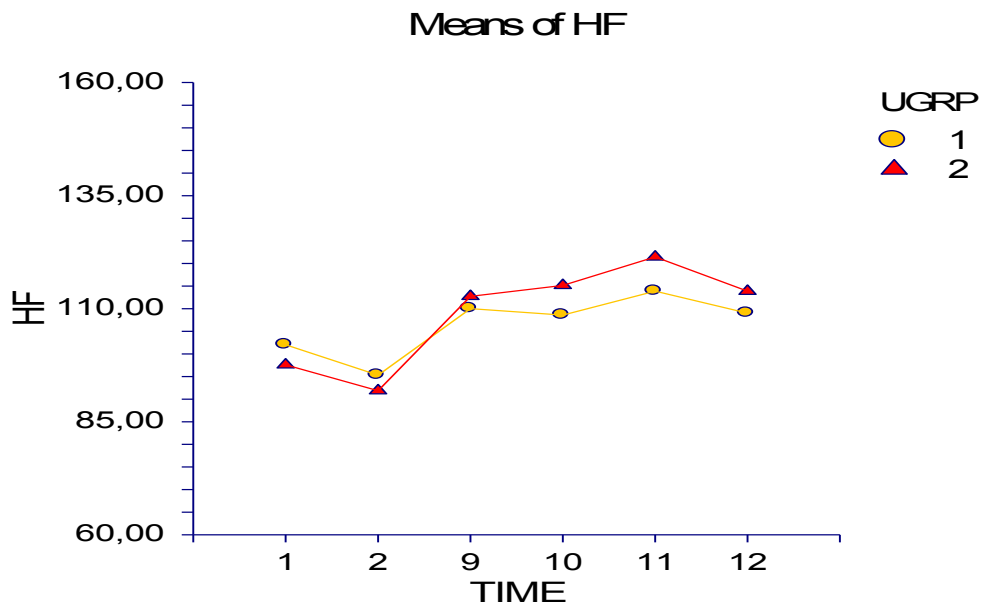


Abbildung 9: ANOVA der Mittelwerte der Herzfrequenz [bpm]

$p=0,627783$

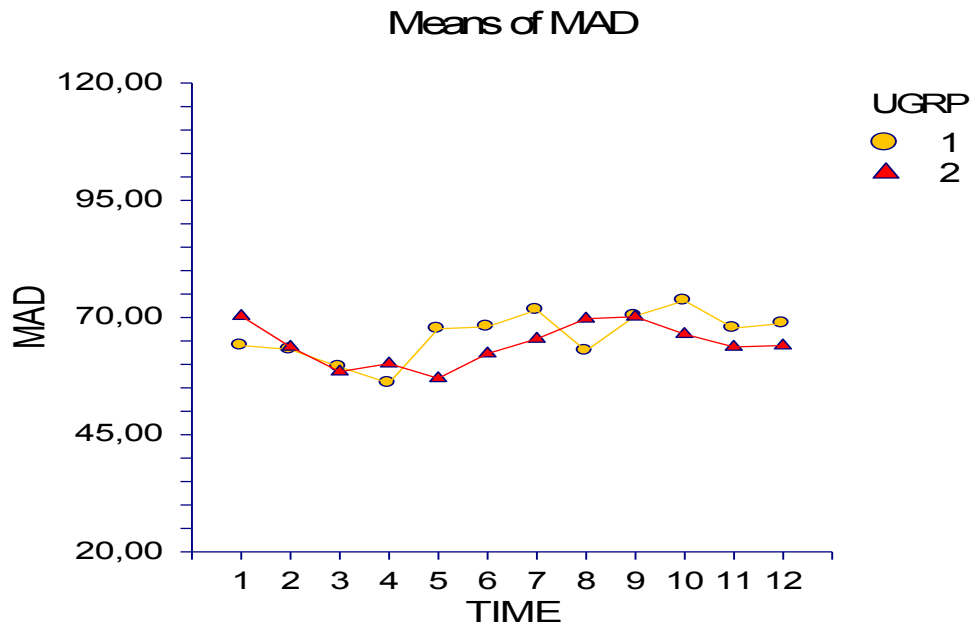


Abbildung 10: ANOVA der Mittelwerte des mittleren arteriellen Druckes (MAD) [mmHg]

$p=0,592481$

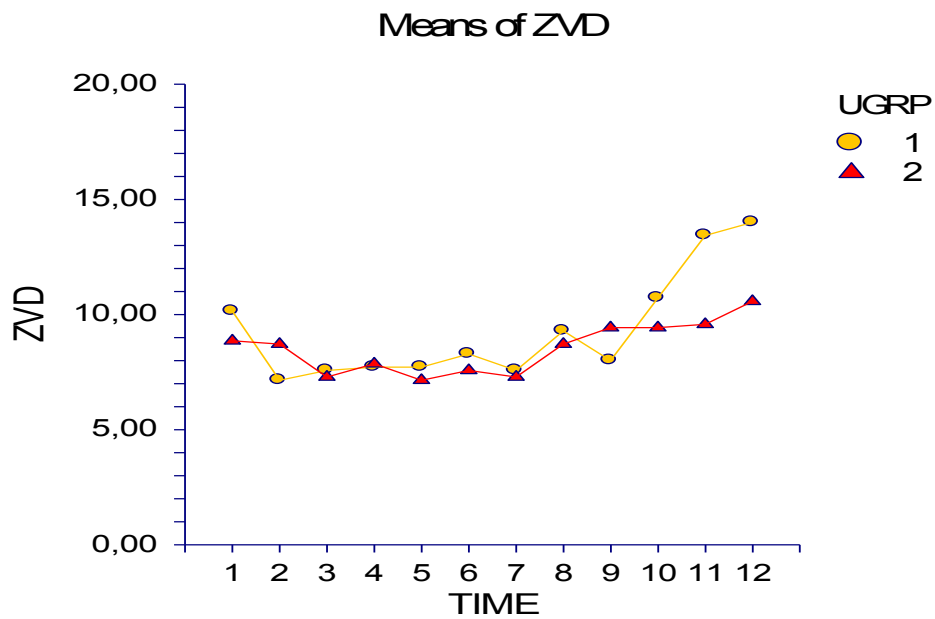


Abbildung 11: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Druckes (ZVD)[mmHg]

$p=0,020266^*$

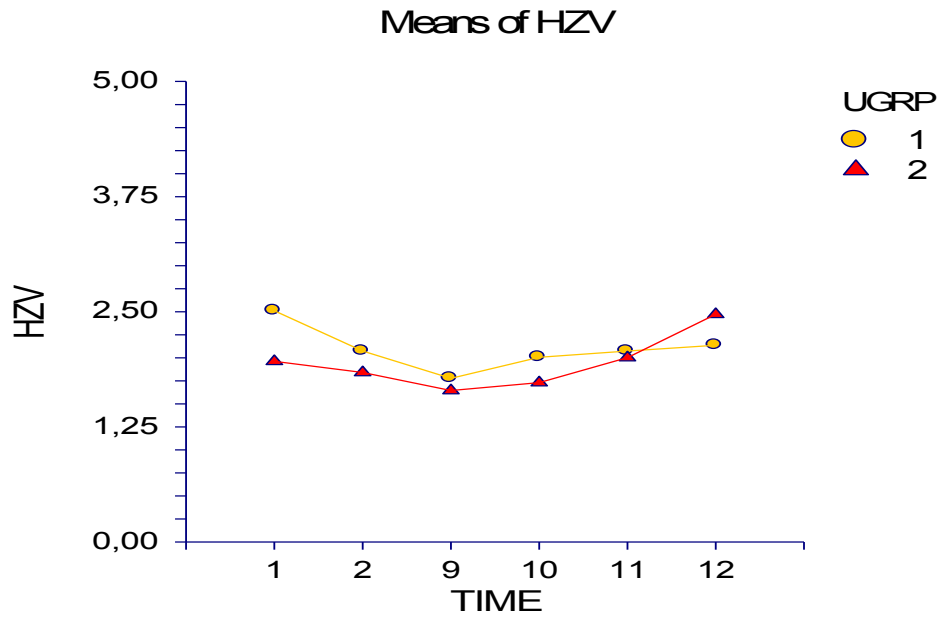


Abbildung 12: ANOVA der Mittelwerte des Herzzeitvolumens (HZV) [l/min]

$p=0,390866$

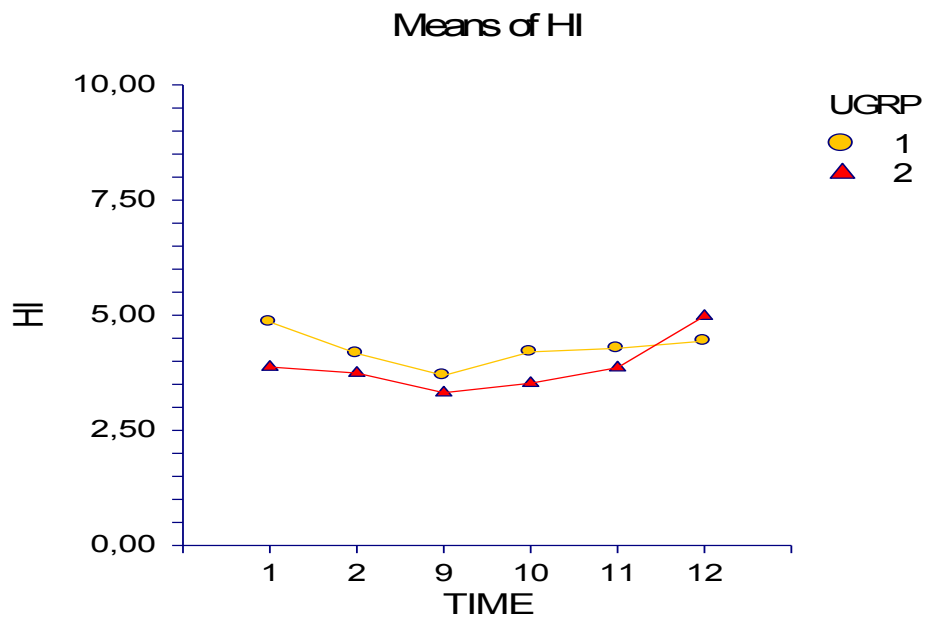


Abbildung 13: ANOVA der Mittelwerte des Herzindex (HI) [l/min/m²]

$p=0,555993$

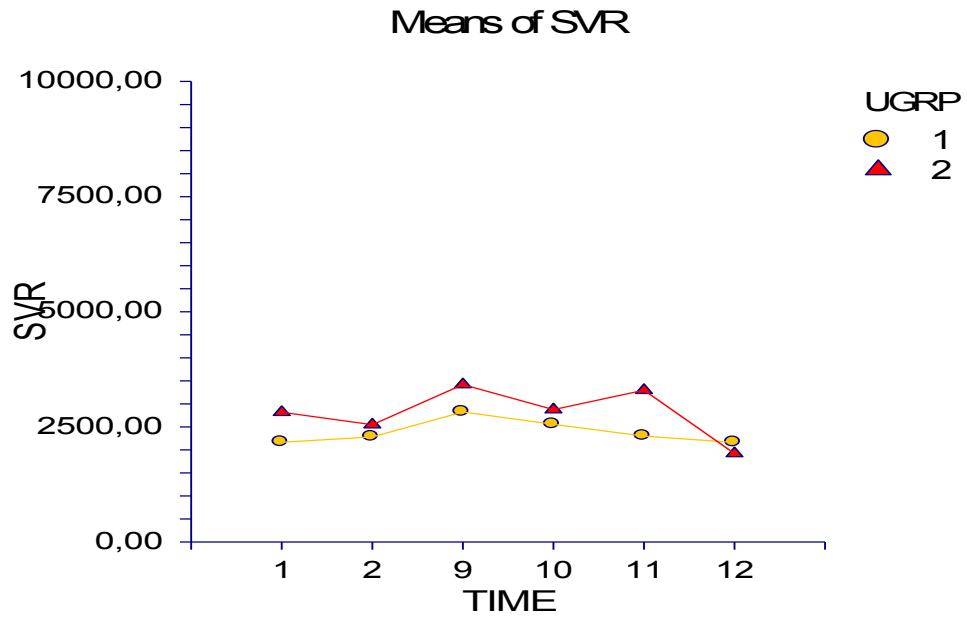


Abbildung 14: ANOVA der Mittelwerte des systemischen Gefäßwiderstandes(SVR)[dyn*sec/c

p= 0,590119

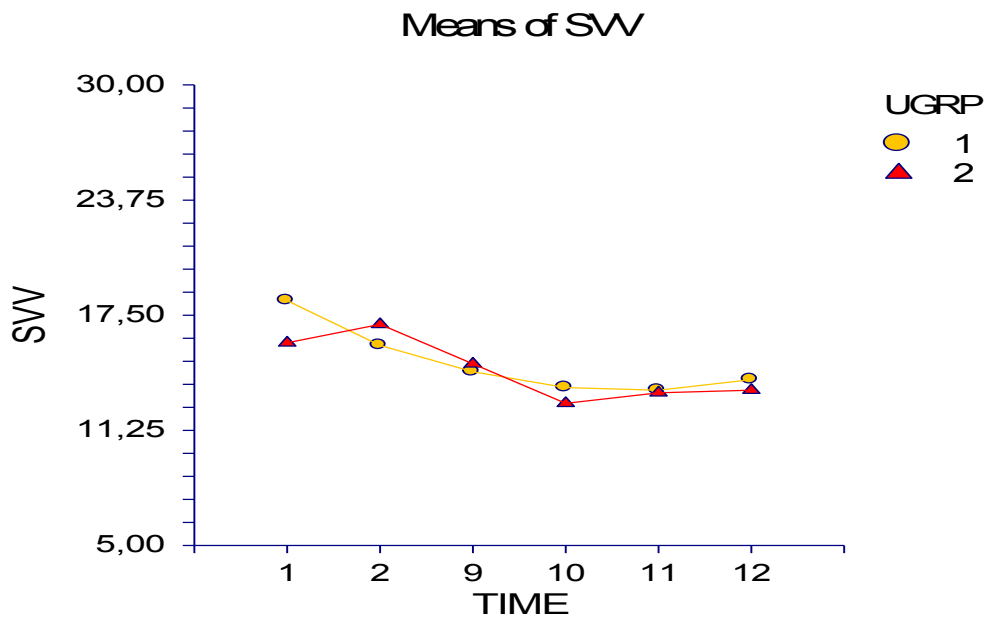


Abbildung 15: ANOVA der Mittelwerte der Schlagvolumenvariation

p= 0,840377

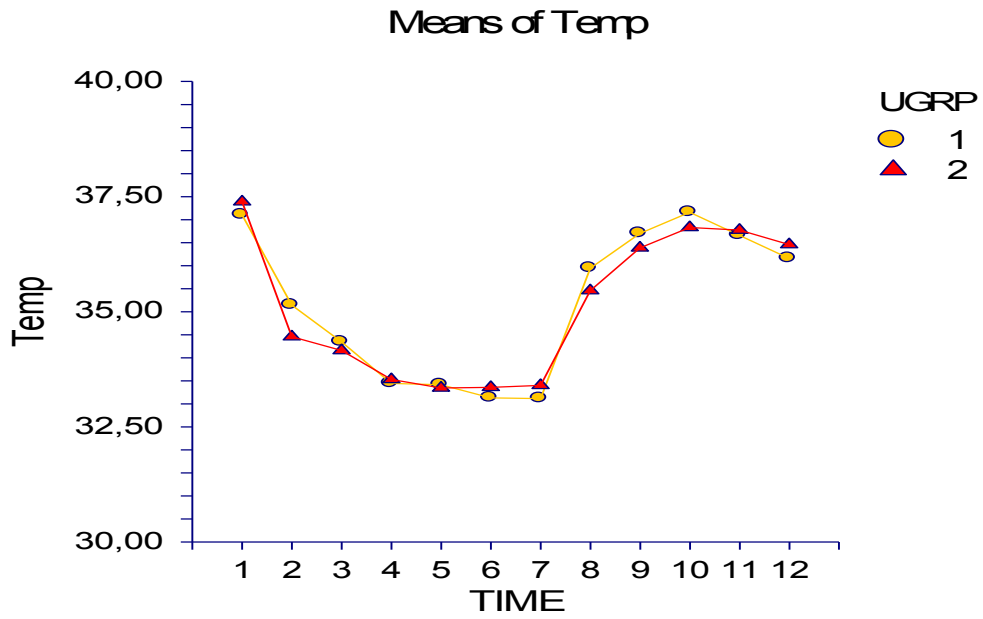


Abbildung 16: ANOVA der Mittelwerte der Temperatur (Temp) [°C]

$p = 0,847770$

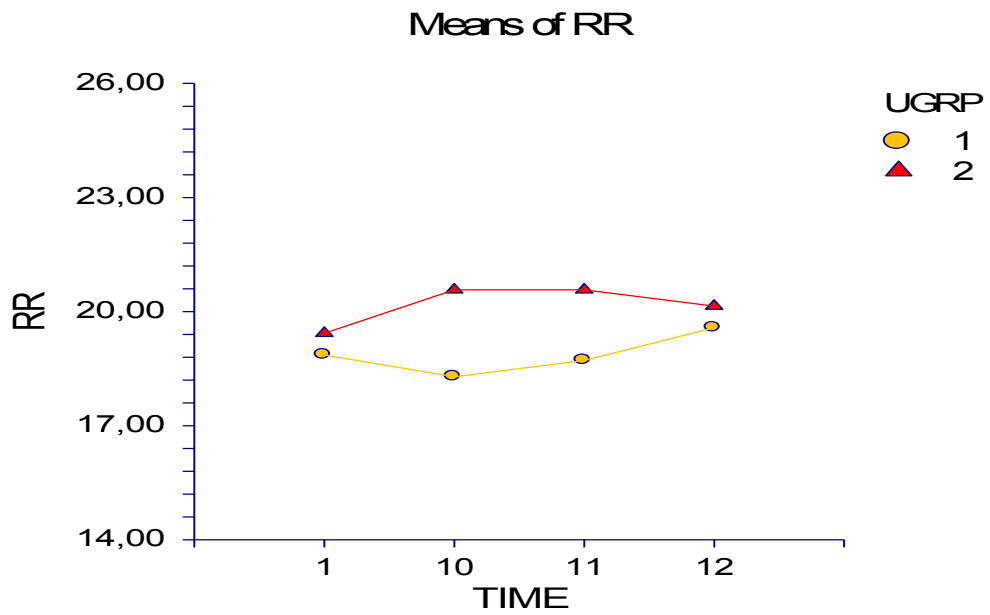


Abbildung 17: ANOVA der Mittelwerte der Atemfrequenz (RR) [breaths/min]

$p = 0,332453$

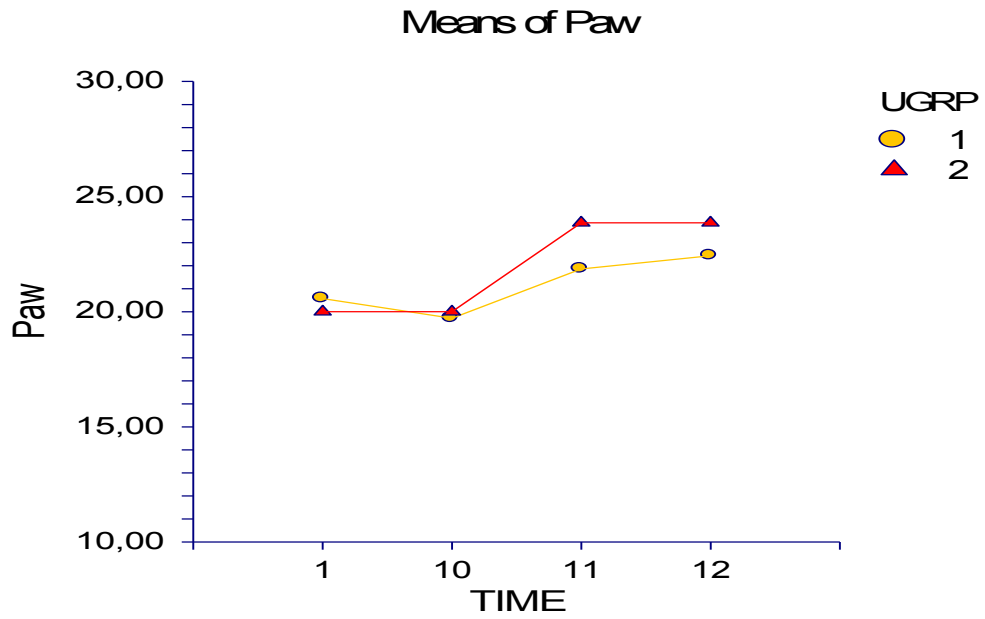


Abbildung 18: ANOVA der Mittelwerte des Atemwegdruckes (Paw)[mmHg]

$p=0,470183$

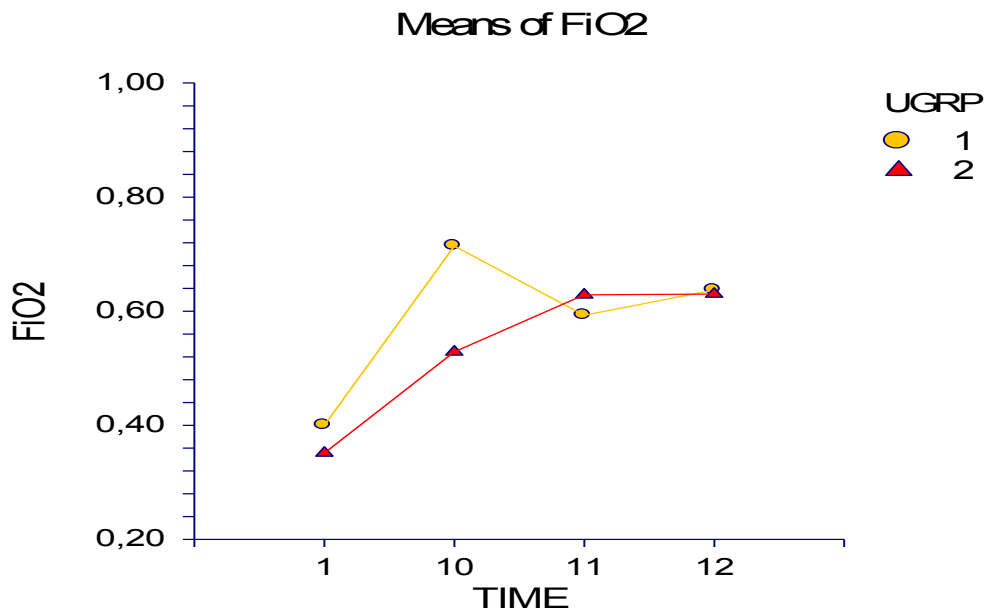


Abbildung 19: ANOVA der Mittelwerte de Sauerstoffkonzentration (FiO₂) [%]

$p=0,237362$

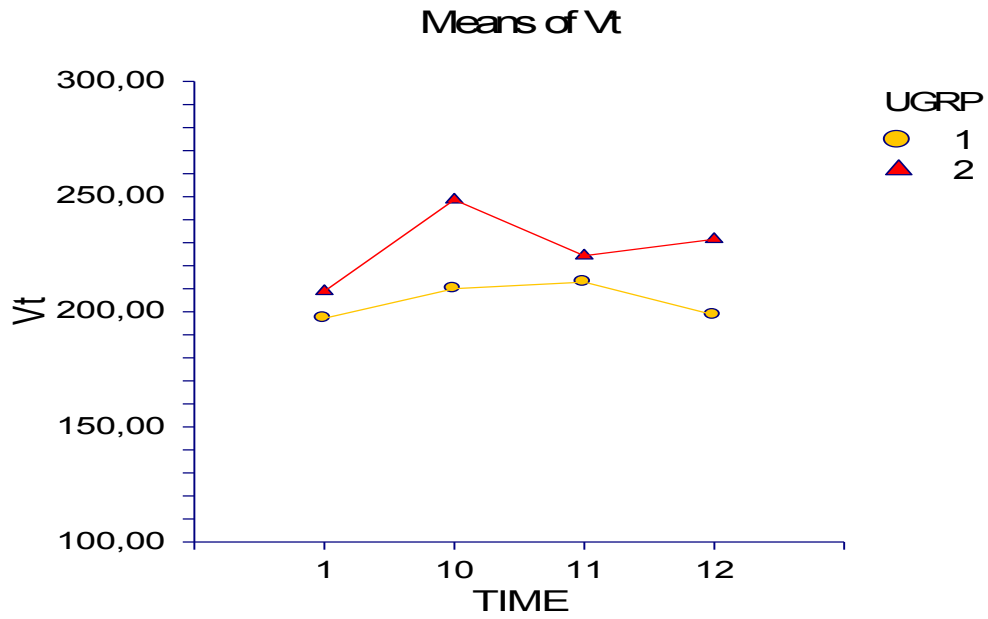


Abbildung 20: ANOVA der Mittelwerte des Atemzugvolumens (Vt)[ml]

p= 0,295528

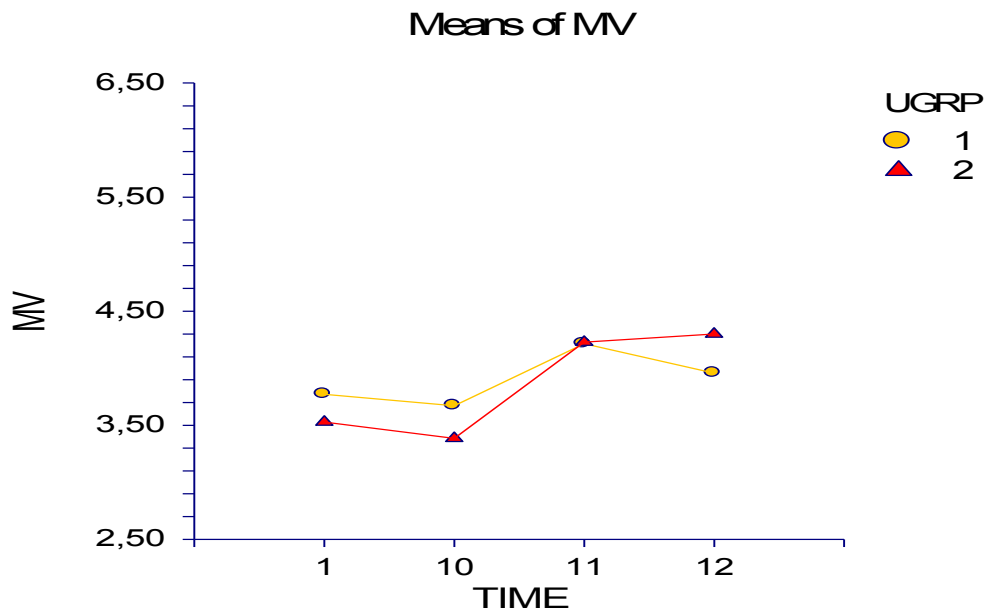


Abbildung 21: ANOVA der Mittelwerte des Atemminutenvolumens (MV) [l/min]

p= 0,457608

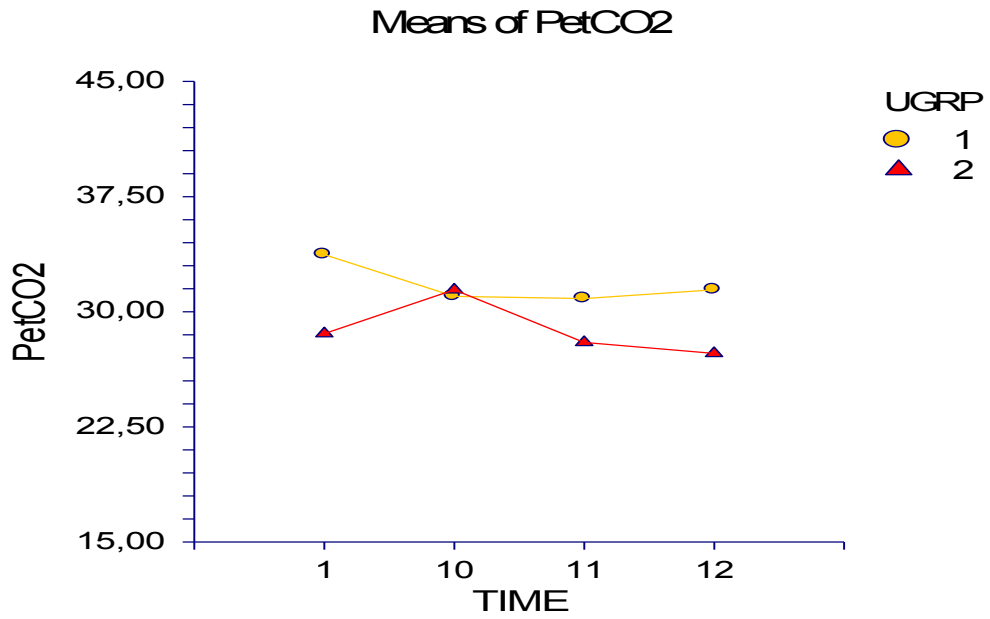


Abbildung 22: ANOVA der Mittelwerte des endexpiratorischen CO₂-Partialdruckes (PetCO₂) [mmHg]

p= 0,258924

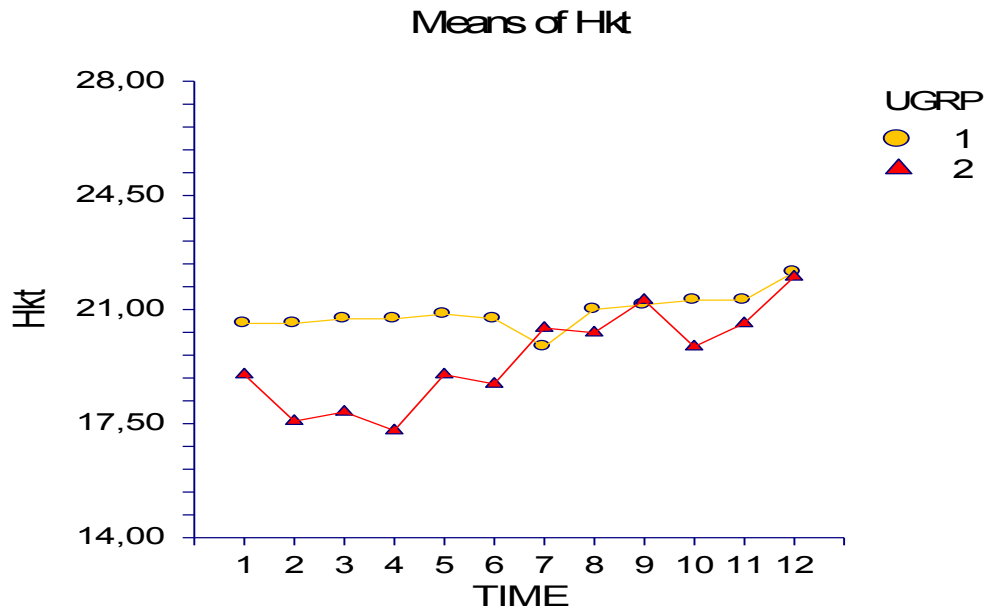


Abbildung 23: ANOVA der Mittelwerte des Hämatokrites (Hkt) [%]

p= 0,51192

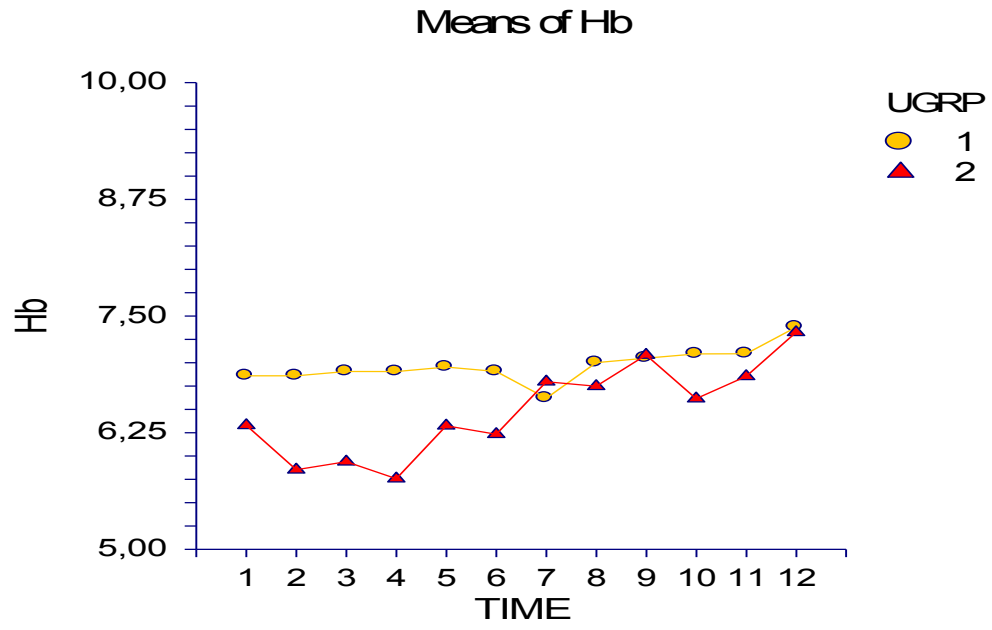


Abbildung 24: ANOVA der Mittelwerte des Hämoglobin-Wertes (Hb) [g/dl]

$p=0,521855$

Demographische und hämodynamische Baseline – Werte werden in Tabelle 1 dargestellt. Als Messinstrument diente ein PiCCO TM und ein GEM Premier 3000 TM System. Demographische und hämodynamische Ausgangswerte beider Gruppen waren absolut miteinander vergleichbar. Eine Ausnahme bildete der Transfusionsbedarf. In der mini-ECC-Gruppe wurden $28,57 \pm 14,87$ ml reinfundiert, im Vergleich dazu betrug der Transfusionsbedarf in der Gruppe 2 $395,71 \pm 47,25$ ml. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied beider Gruppen ($p=0,000008^*$). Das Füllungsvolumen in der Gruppe 2 betrug $425,71 \pm 42,19$ ml. In der Gruppe der mini-ECC konnte das Füllungsvolumen auf $282,86 \pm 37,27$ ml signifikant mit einem $p= 0,026055^*$ reduziert werden. Die damit verbundene geringere Hämodilution zeigte im Vergleich beider Gruppen in der mini-ECC-Gruppe deutlich höhere, aber nicht signifikante Hämatokrit- und Hämoglobinwerte im gesamten zeitlichen Verlauf. Die mini-ECC-Gruppe wies einen deutlich verminderten Transfusionsbedarf auf. Obwohl in der Gruppe 2 signifikant mehr Blut transfundiert wurde, konnte der Hämatokrit- und Hämoglobinwert an den der Gruppe 1 nicht angeglichen werden.

Der ZVD war in der mini-ECC-Gruppe mit einem $p = 0,020266^*$ signifikant erhöht. Während der Zeit an der HLM konnte der ZVD in beiden Gruppen unter 9 mmHg gehalten werden, stieg aber ab dem 9. Messpunkt, in der Reperfusionphase stark an und erreichte einen signifikanten Unterschied zur Gruppe 2.

Blutgas – Elektrolyt – und Metaboliten – Baseline – Werte

	Gruppe 1 – mini-ECC [n=7]	Gruppe 2 – konv. ECC [n=7]	Wahrscheinlichkeit
<u>arteriell</u>			
pH	7,40 ± 2,92	7,46 ± 2,92	n.s.
pO ₂ [mmHg]	262 ± 32,13	194,57 ± 32,13	n.s.
pCO ₂ [mmHg]	40,43 ± 3,30	35,57 ± 3,30	n.s.
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	24,93 ± 1,02	23,69 ± 1,02	n.s.
HCO ₃ std [mmol/l]	25,07 ± 0,82	25,16 ± 0,82	n.s.
cHbc [g/dl]	6,79 ± 0,60	6,73 ± 0,60	n.s.
sO ₂ [%]	99,43 ± 1,03	98,43 ± 1,03	n.s.
Laktat [mmol/l]	1,19 ± 0,22	1,77 ± 0,22	n.s.
Na [mmol/l]	135,29 ± 1,01	133,43 ± 1,01	n.s.
Ka [mmol/l]	3,56 ± 0,19	3,4 ± 0,19	n.s.
Glukose [mg/dl]	161 ± 16,98	171,57 ± 16,98	n.s.
<u>zentral-venös</u>			
pH	7,34 ± 2,97	7,32 ± 2,97	n.s.
pO ₂ [mmHg]	74,71 ± 7,44	51,86 ± 7,44	n.s.
pCO ₂ [mmHg]	45,86 ± 3,59	44,86 ± 3,59	n.s.
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	23,9 ± 1,05	21,61 ± 1,05	n.s.
HCO ₃ std [mmol/l]	23,34 ± 0,88	21,39 ± 0,88	n.s.
cHbc [g/dl]	7,26 ± 0,37	7,41 ± 0,37	n.s.
sO ₂ [%]	85,14 ± 5,35	75,43 ± 5,35	n.s.
Laktat [mmol/l]	1,3 ± 0,25	2,47 ± 0,25	n.s.
Na [mmol/l]	133,14 ± 5,49	133,43 ± 5,49	n.s.
Ka [mmol/l]	3,54 ± 0,1822	3,53 ± 0,18	n.s.
Glukose [mg/dl]	144,57 ± 18,16	204,86 ± 18,16	n.s.

intrakraniell-venös

pH	7,32 ± 2,77	7,40 ± 2,77	n.s.
pO₂ [mmHg]	57,14 ± 4,58	50,57 ± 4,58	n.s.
pCO₂ [mmHg]	50,57 ± 3,49	42 ± 3,49	n.s.
HCO₃⁻ [mmol/l]	25,64 ± 0,91	24,07 ± 0,91	n.s.
HCO₃std [mmol/l]	24,54 ± 0,81	24,23 ± 0,81	n.s.
cHbc [g/dl]	7,6 ± 1,62	6,87 ± 1,62	n.s.
sO₂ [%]	79 ± 5,21	80,57 ± 5,22	n.s.
Laktat [mmol/l]	1,59 ± 0,26	1,97 ± 0,26	n.s.
Na [mmol/l]	134,86 ± 1,48	133,43 ± 1,48	n.s.
Ka [mmol/l]	3,77 ± 0,15	3,67 ± 0,15	n.s.
Glukose [mg/dl]	170,43 ± 24,80	239,43 ± 24,80	n.s.

Tabelle 3: Blutgas - Elektrolyt- und Metaboliten - Baseline- Werte

Die Daten sind in Mittelwert ± Standard Error dargestellt.

mini-ECC= Minimal Extrakorporale Zirkulation, Konv. ECC= Konventionelle Extrakorporale Zirkulation, n.s.= Nicht Signifikant, HCO₃⁻= Bikarbonat, HCO₃std= Standard-Bikarbonat, cHbc= zerebrale Hämoglobin-Konzentration, sO₂= Sauerstoffsättigung

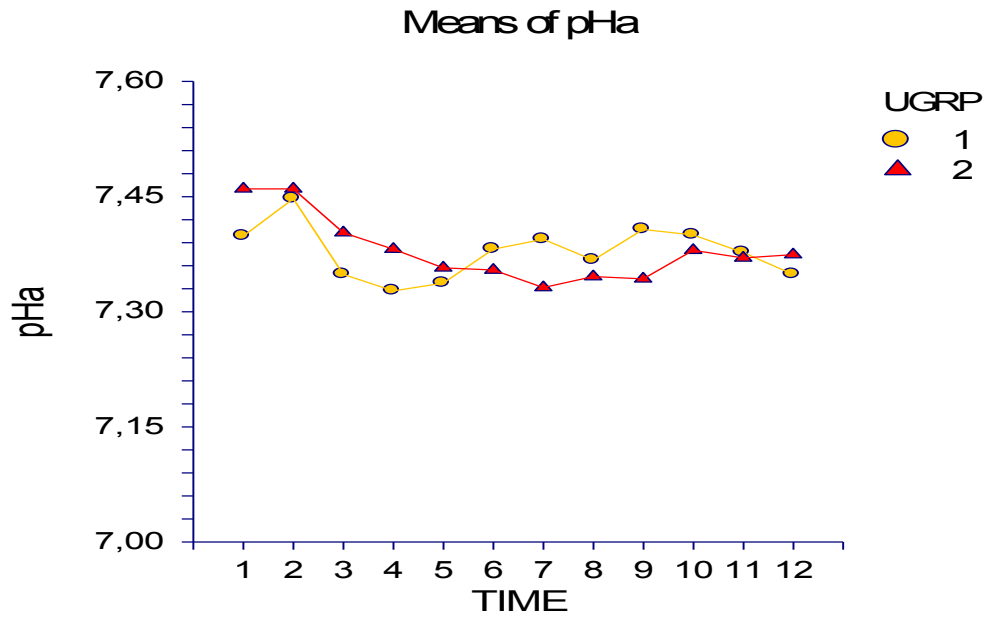


Abbildung 25: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen pH

p= 0,368268

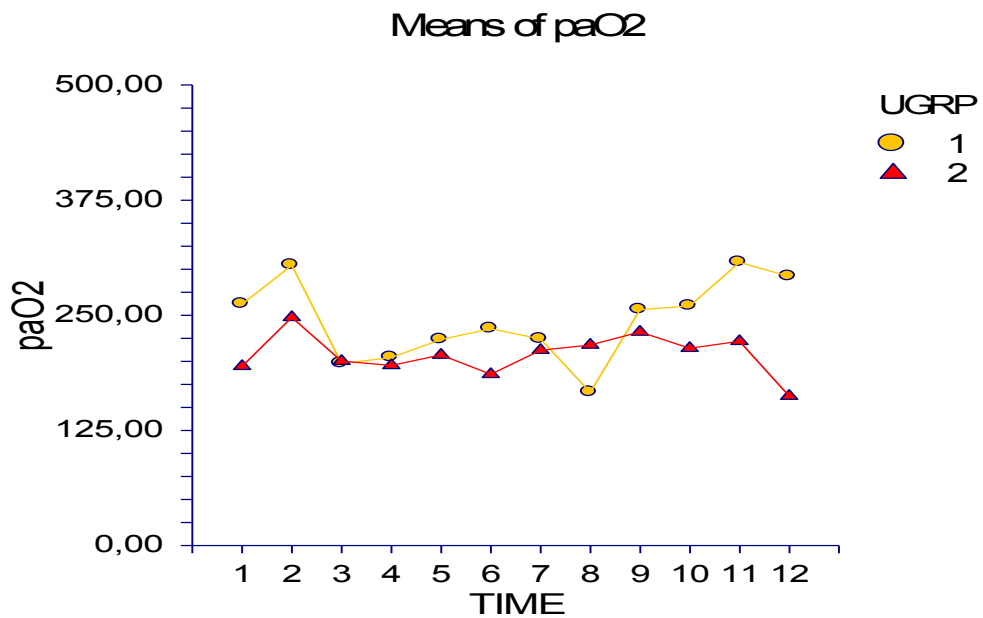


Abbildung 26: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes (paO₂) [mmHg]

p= 0,404930

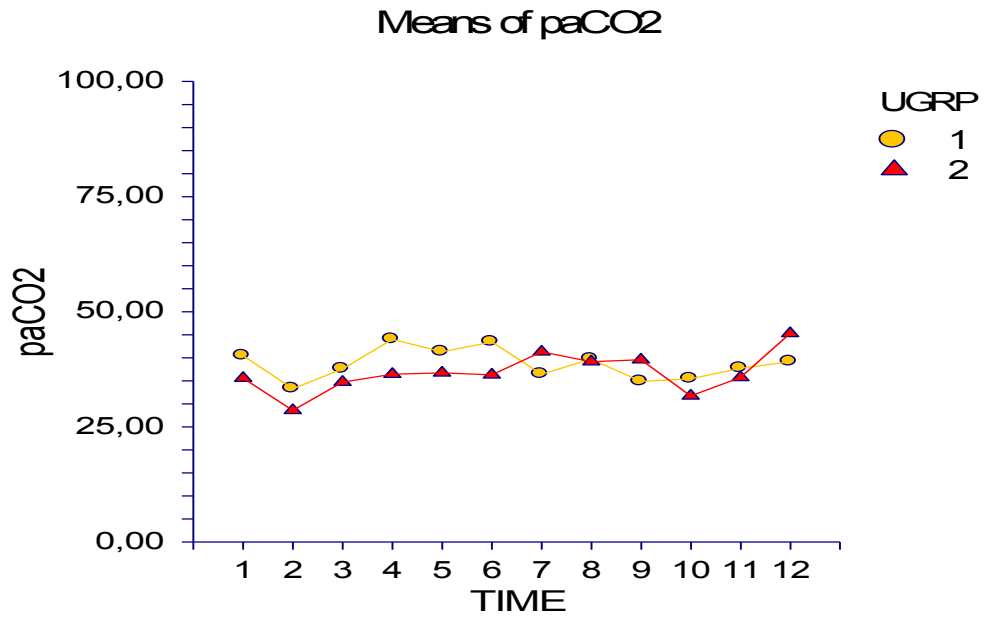


Abbildung 27: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Kohlendioxid-Partialdruckes (paCO₂) [mmHg]

p= 0,434387

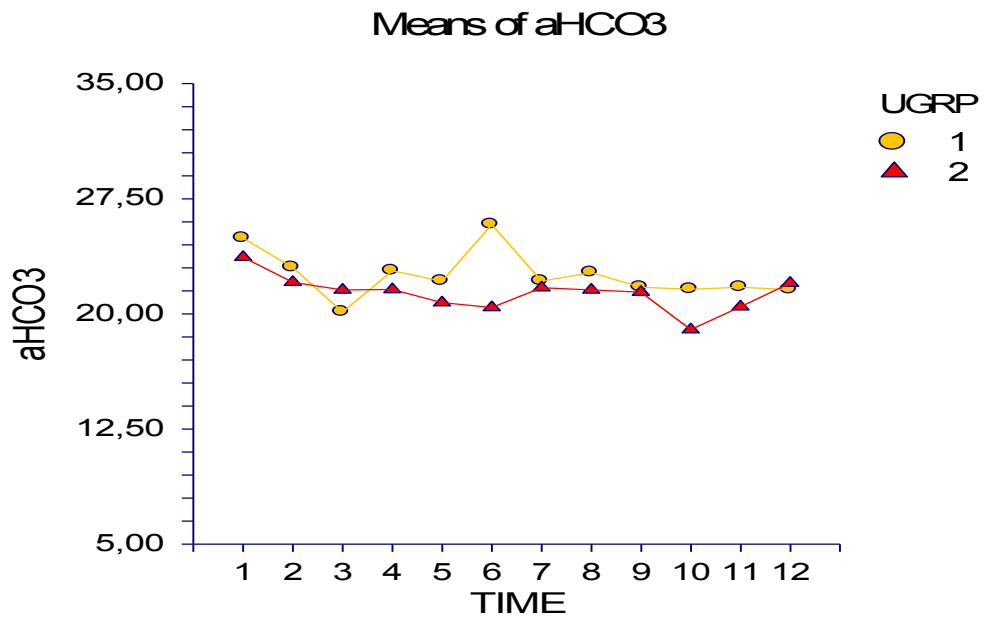


Abbildung 28: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Bikarbonates (aHCO₃⁻) [mmHg]

p= 0,200416

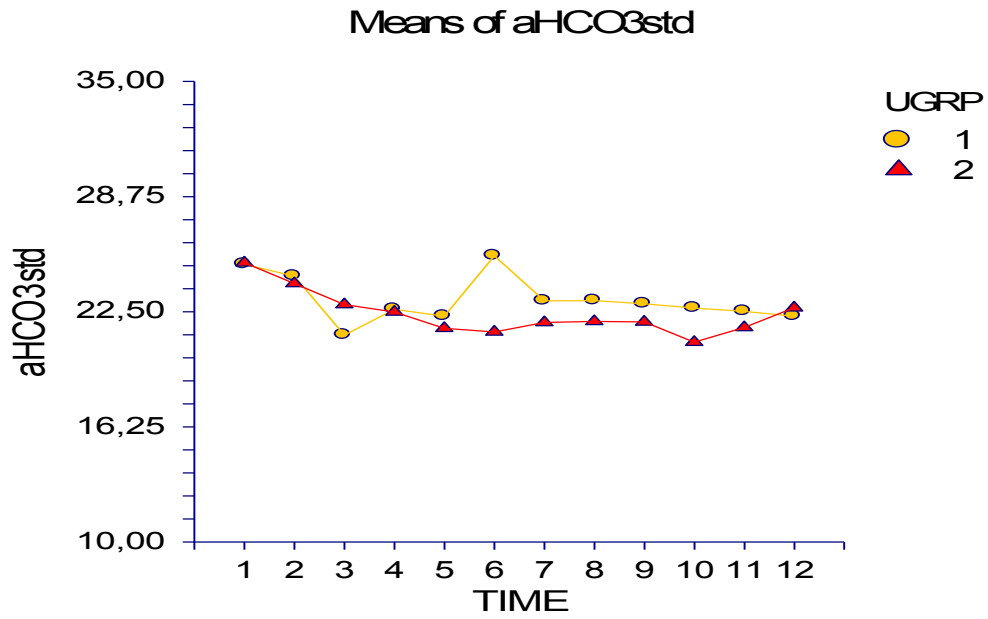


Abbildung 29: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Standard-Bikarbonates (HCO₃std) [mmHg]
 p=0,159783

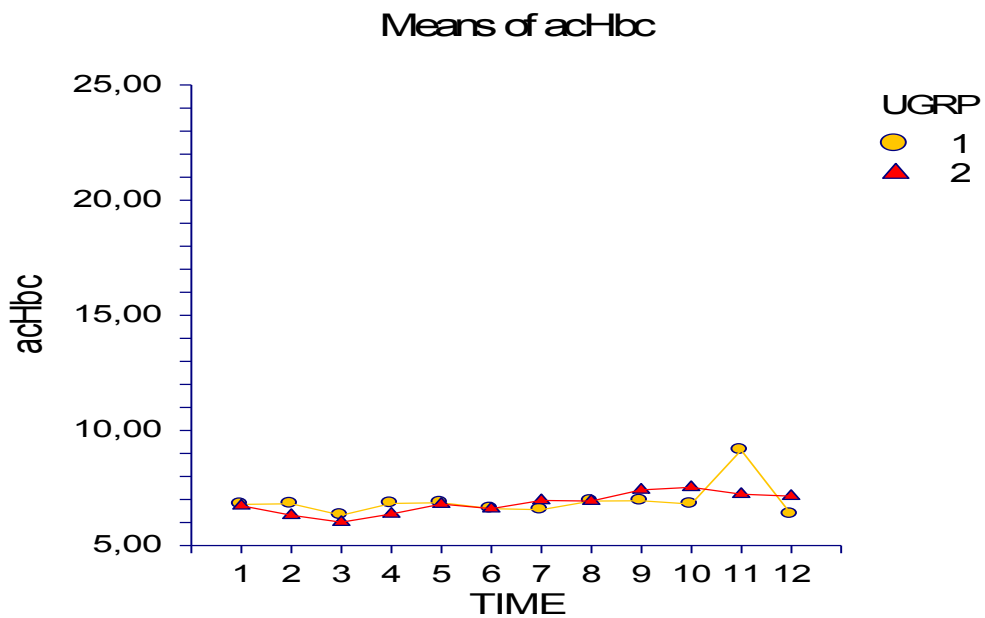


Abbildung 30: ANOVA der Mittelwerte der arteriellen zerebralen Hämoglobin-Konzentration (acHbc) [g/dl]
 p= 0,726455

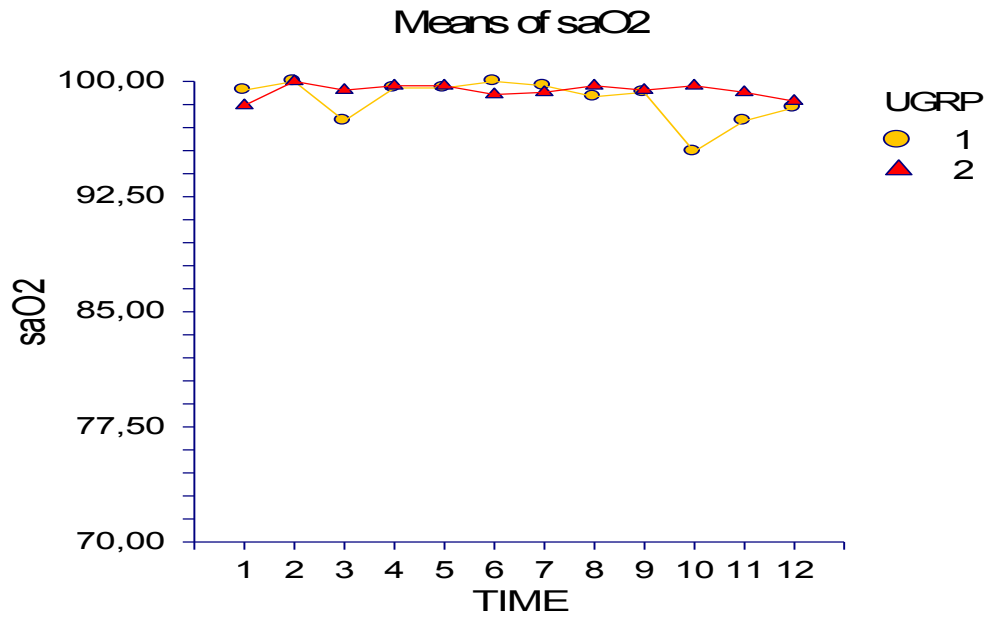


Abbildung 31: ANOVA der Mittelwerte der arteriellen Sauerstoff-Sättigung (saO₂) [%]

p= 0,426649

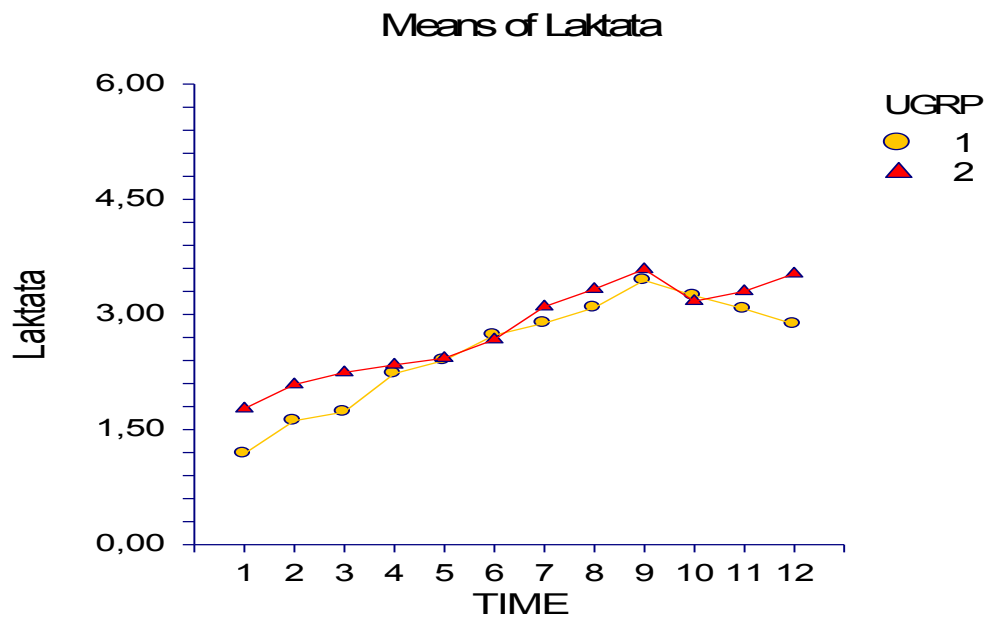


Abbildung 32: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Laktates [mmol/l]

p= 0,817077

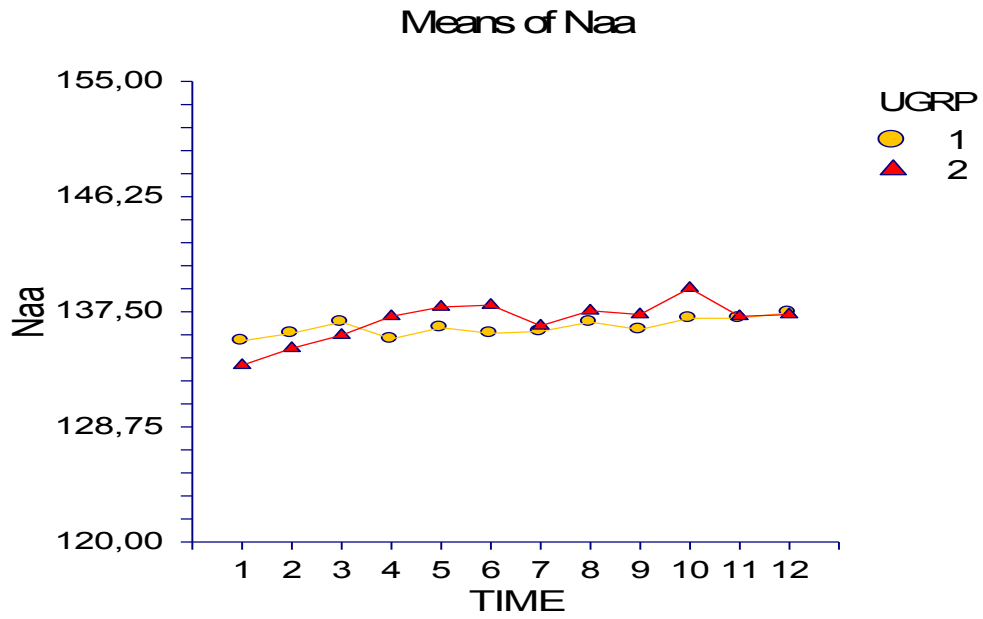


Abbildung 33: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Natriums [mmol/l]

p= 0,545450

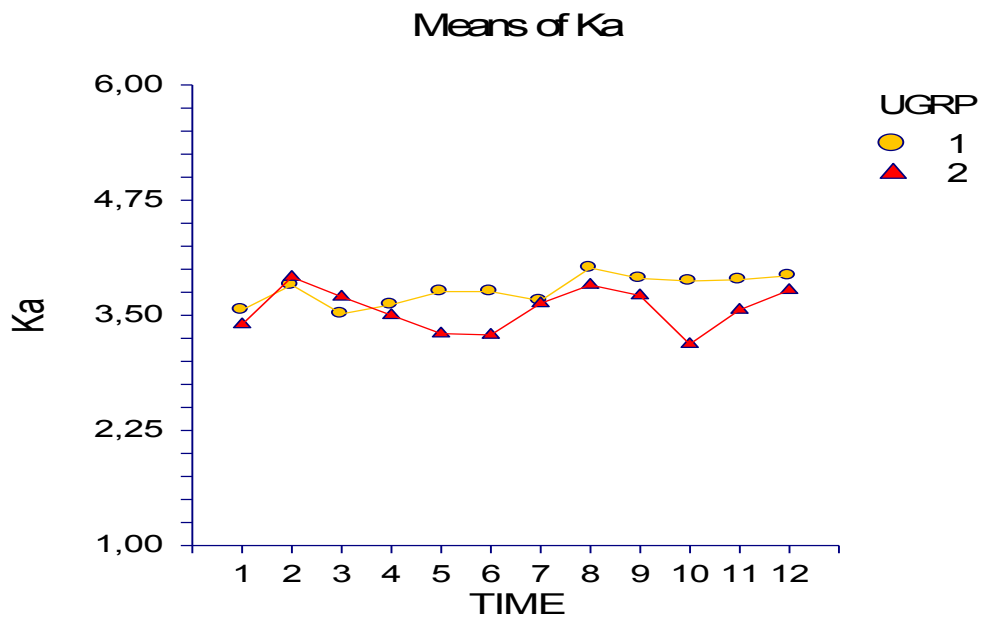


Abbildung 34: ANOVA der Mittelwerte des arteriellen Kaliums [mmol/l]

p= 0,632033

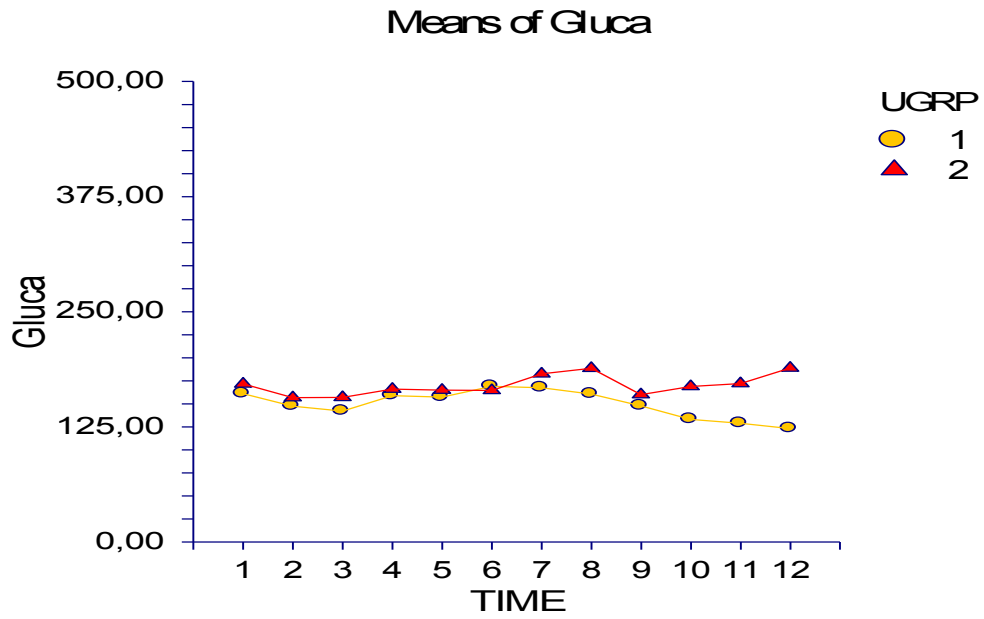


Abbildung 35: ANOVA der Mittelwerte der arteriellen Glukose [mg/dl]

p= 0,777154

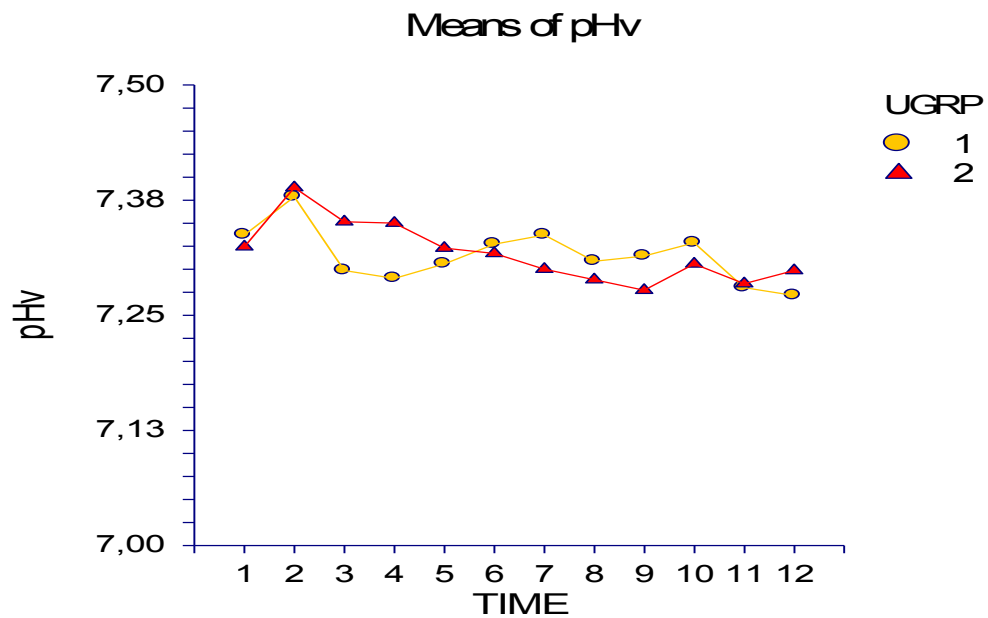


Abbildung 36: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen pH

p= 0,835926

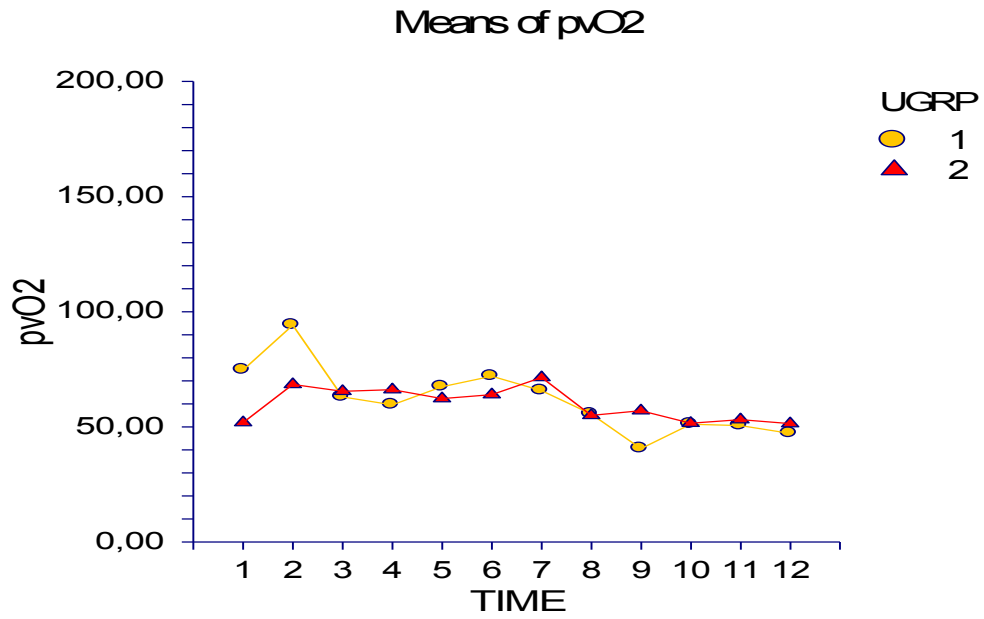


Abbildung 37: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Sauerstoff-Partialdruckes (pvO₂)[mmHg]

p= 0,221042

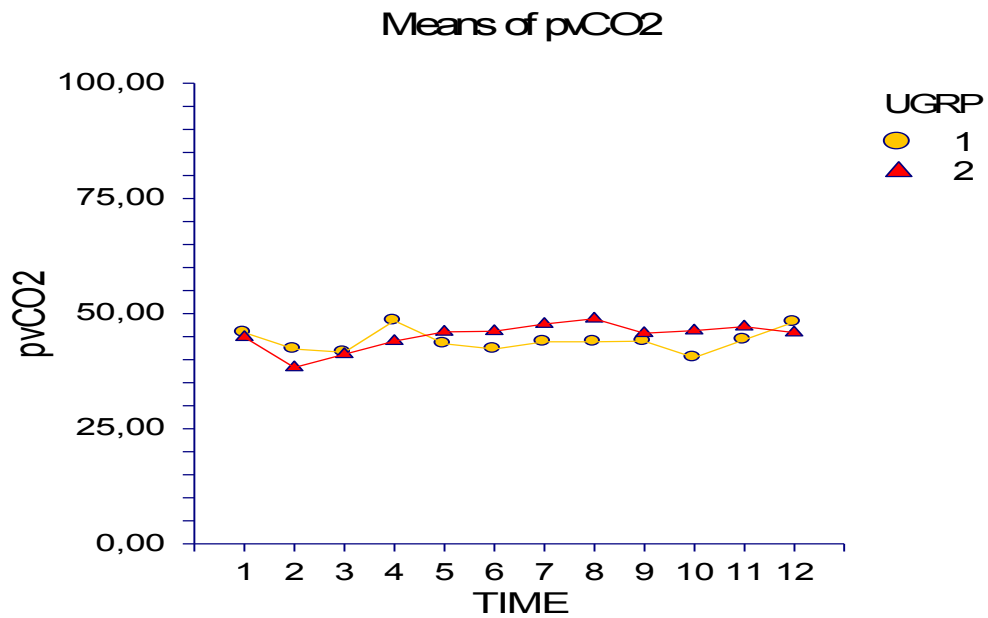


Abbildung 38: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Kohlendioxid-Partialdruckes (pvCO₂) [mmHg]

p= 0,917912

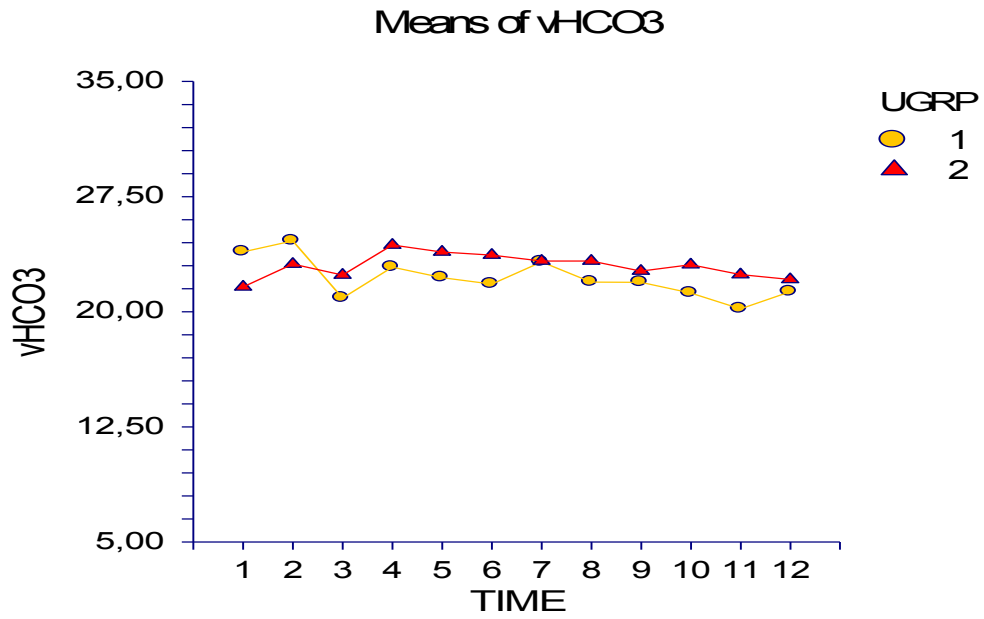


Abbildung 39: ANOVA der Mittelwerte der zentralvenösen Bikarbonates (vHCO₃⁻) [mmHg]

p= 0,552895

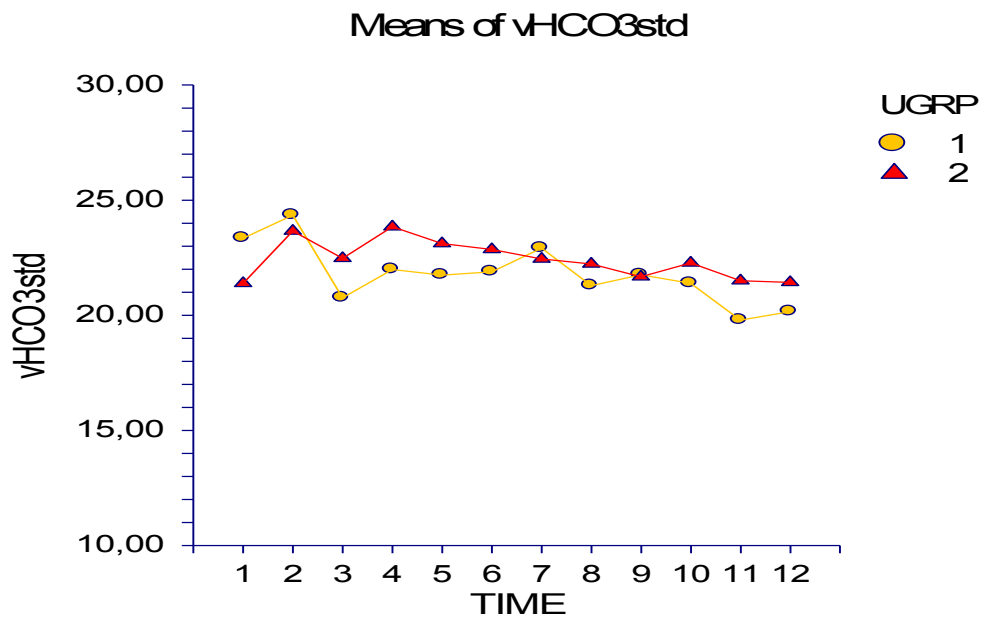


Abbildung 40: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Standard-Bikarbonates (vHCO₃std) [mmHg]

p= 0,547708

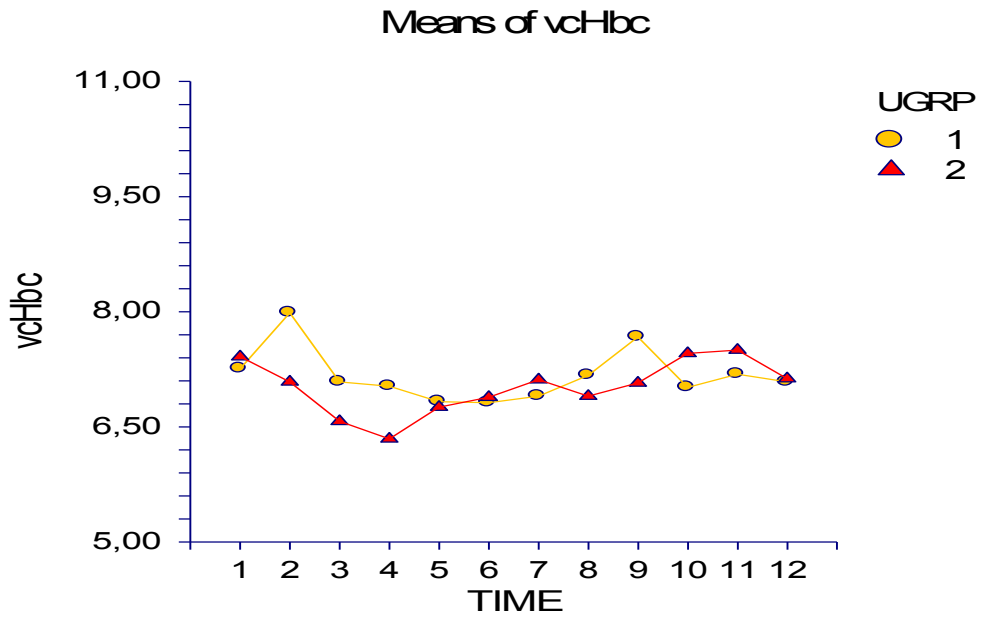


Abbildung 41: ANOVA der Mittelwerte der zentralvenösen zentralen Hämoglobin-Konzentration (vcHbc) [%]

p= 0,743422

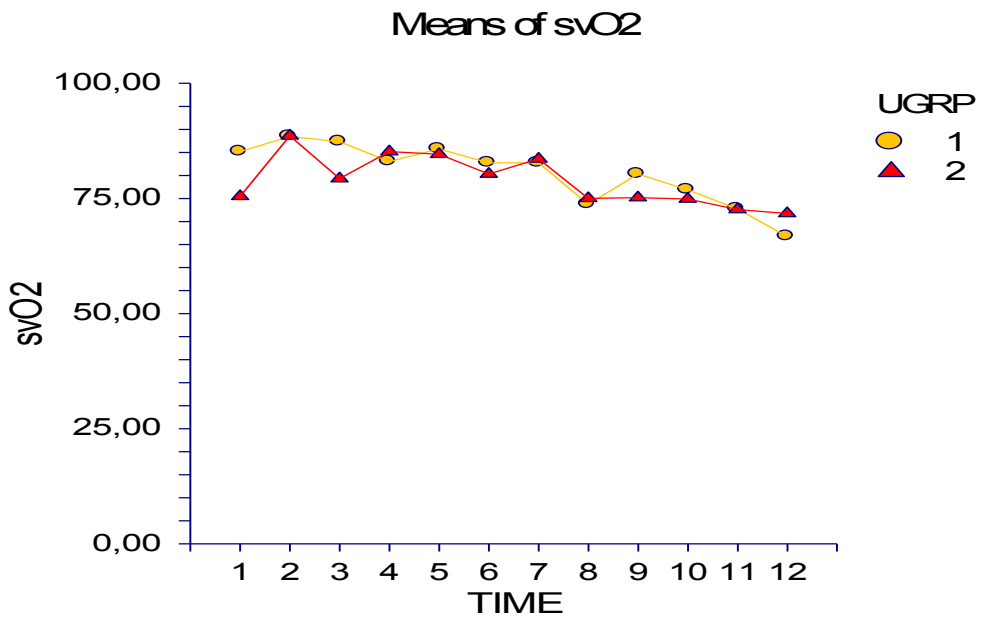


Abbildung 42: ANOVA der Mittelwerte der zentralvenösen Sauerstoff-Sättigung (svO₂) [%]

p= 0,981774

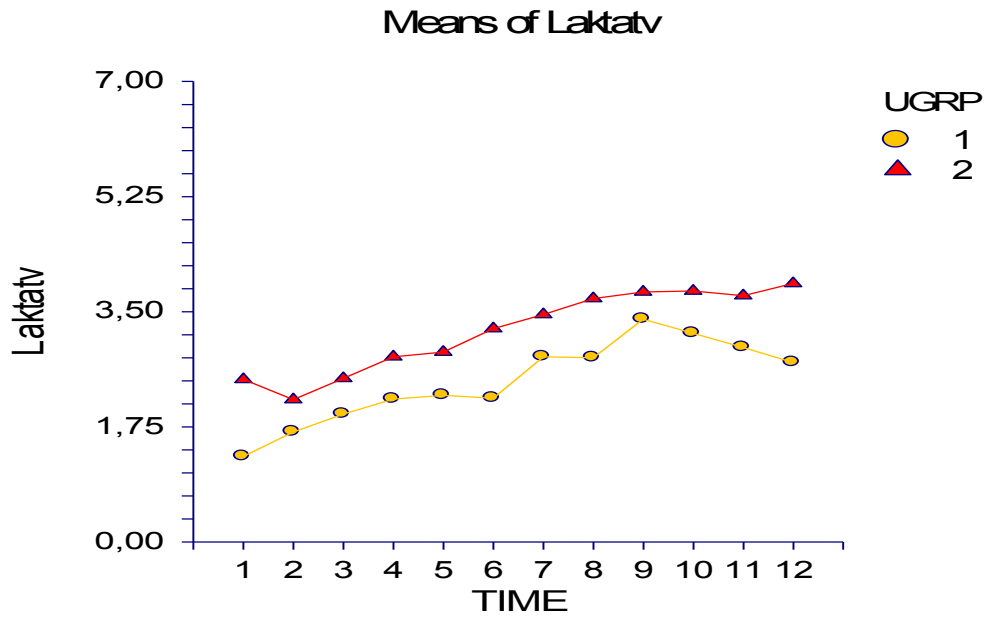


Abbildung 43: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Laktates [mmol/l]

p= 0,860382

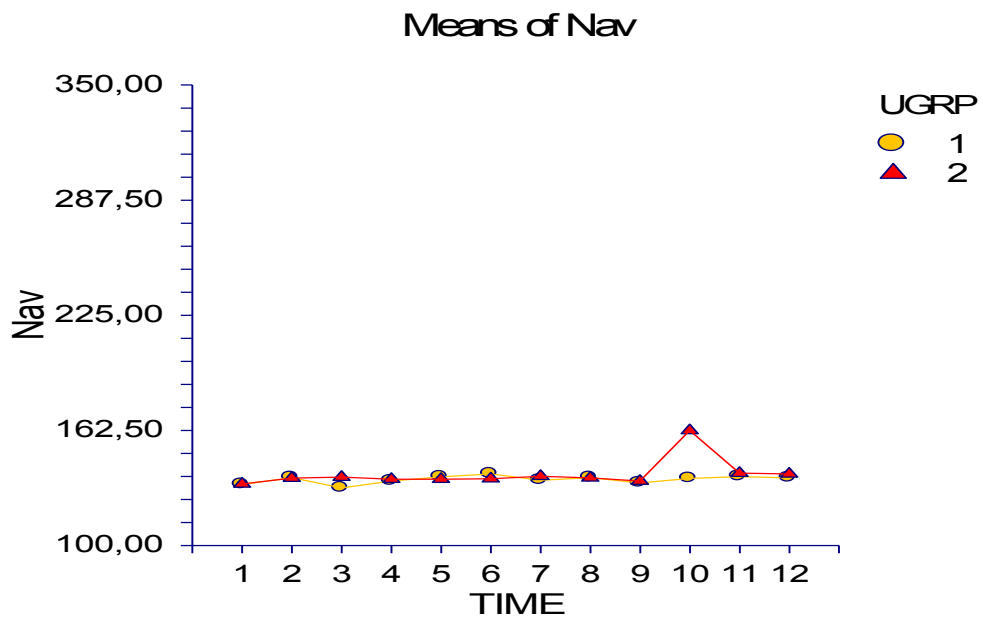


Abbildung 44: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Natriums [mmol/l]

p= 0,500174

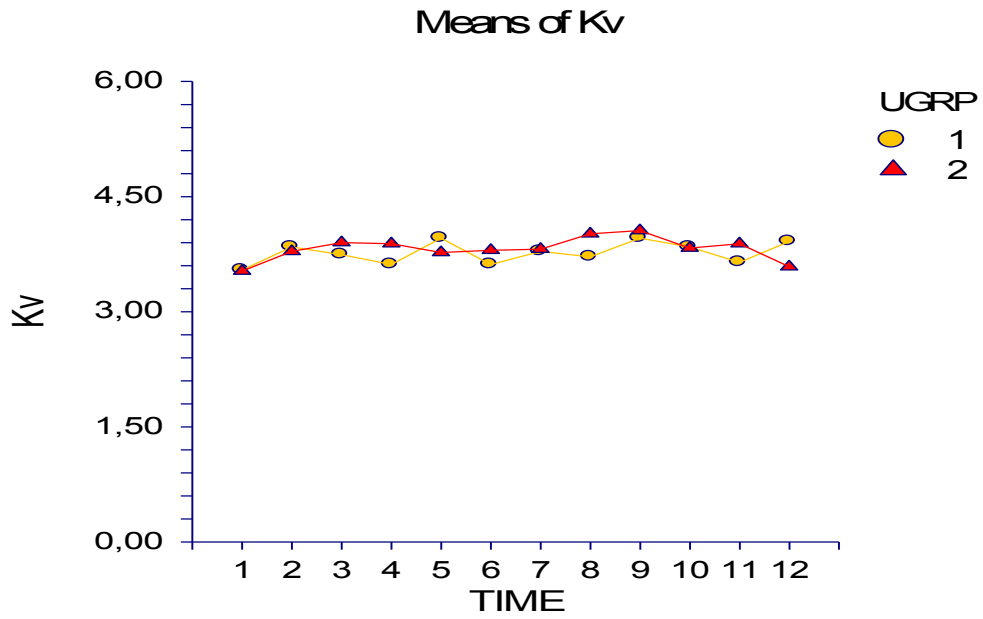


Abbildung 45: ANOVA der Mittelwerte des zentralvenösen Kaliums [mmol/l]

p= 0,867784

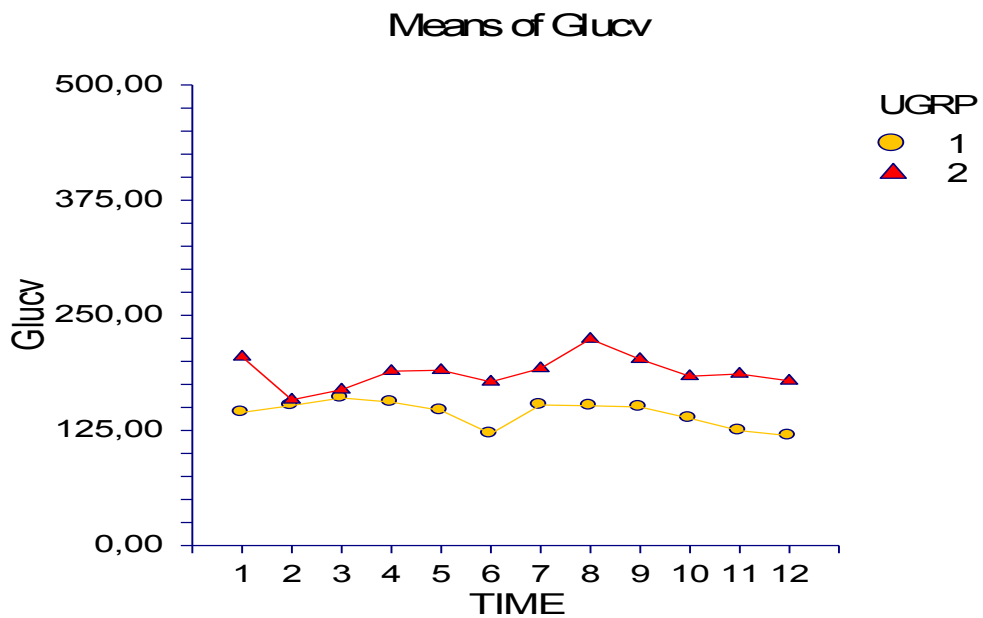


Abbildung 46: ANOVA der Mittelwerte der zentralvenösen Glukose [mg/dl]

p= 0,794820

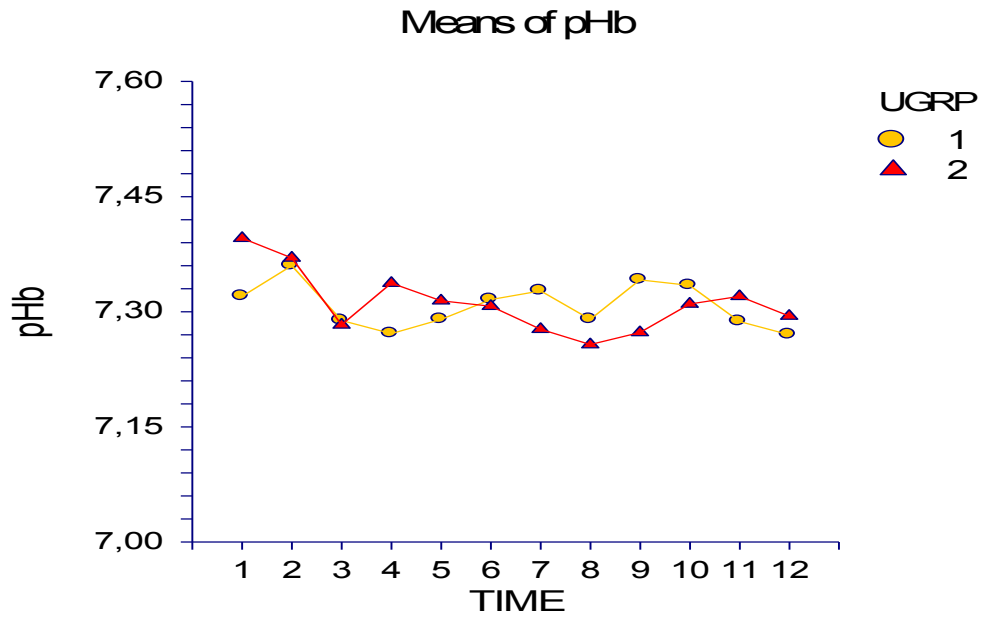


Abbildung 47: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen pH

p= 0,253630

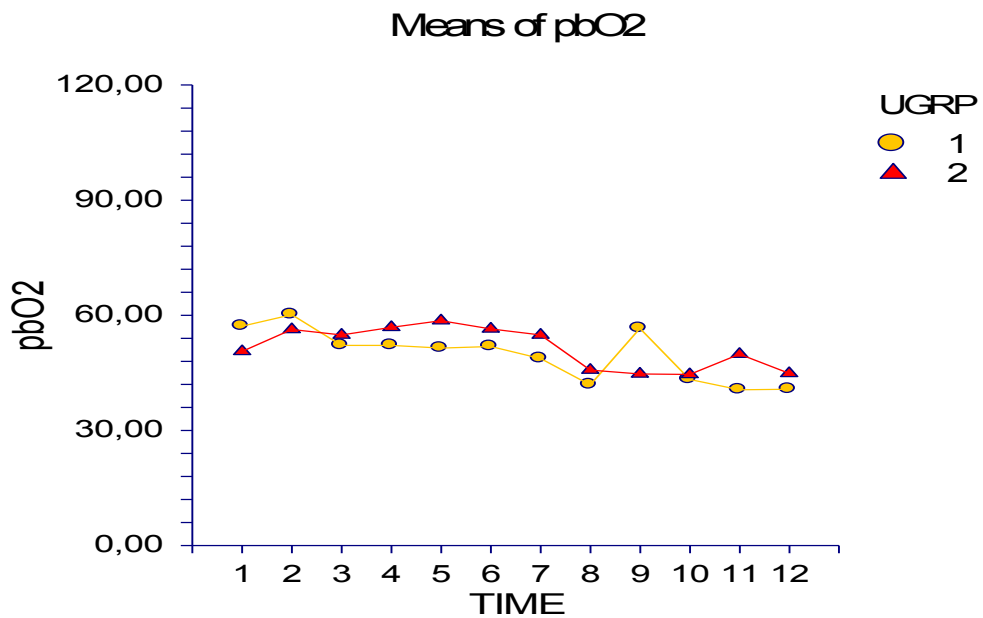


Abbildung 48: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Sauerstoff-Partialdruckes (pbO₂) [mmHg]

p= 0,535595

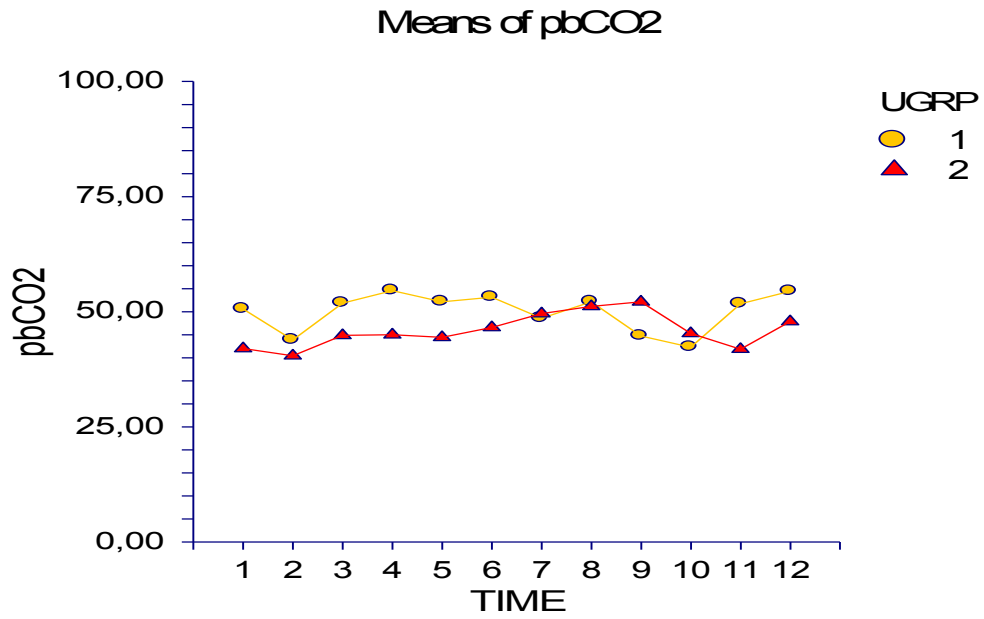


Abbildung 49: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Kohlendioxid-Partialdruckes (pbCO₂) [mmHg]

p= 0,258544

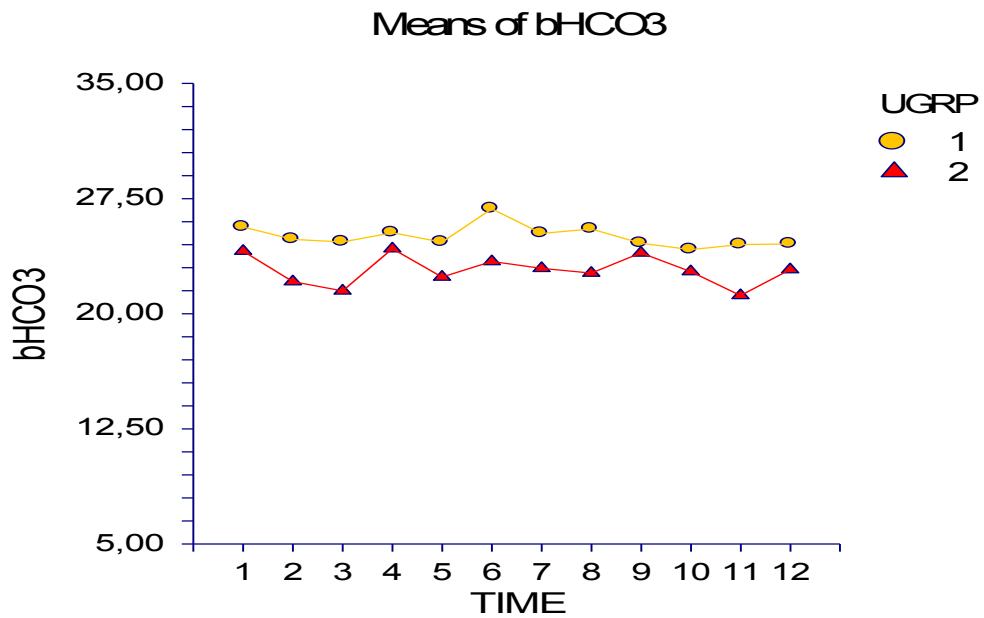


Abbildung 50: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Bikarbonates (bHCO₃⁻) [mmol/l]

p= 0,887283

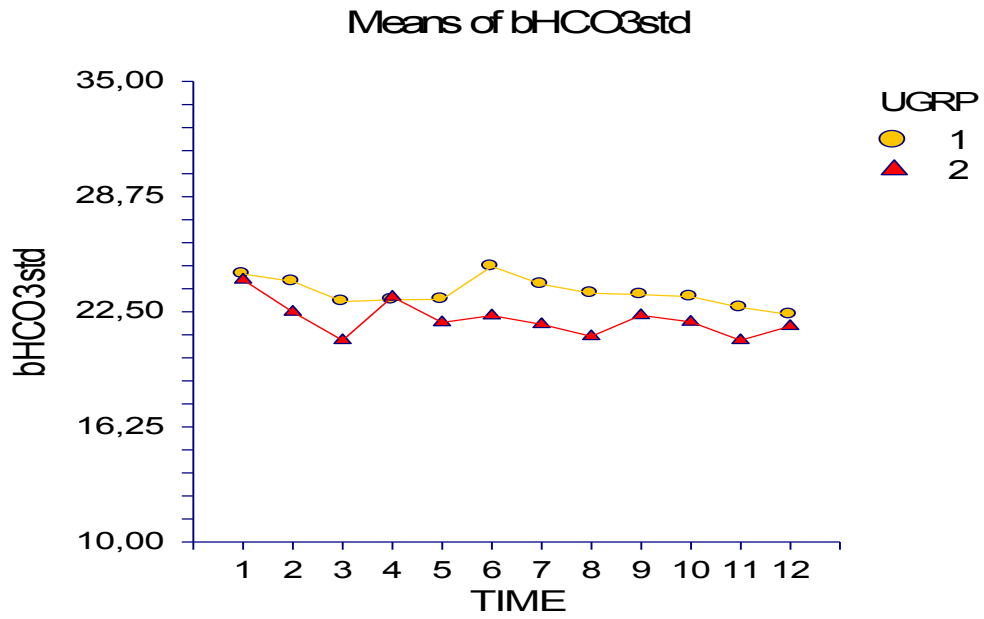


Abbildung 51: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Standard-Bikarbonates (HCO₃std) [mmol/l]

p= 0,852884

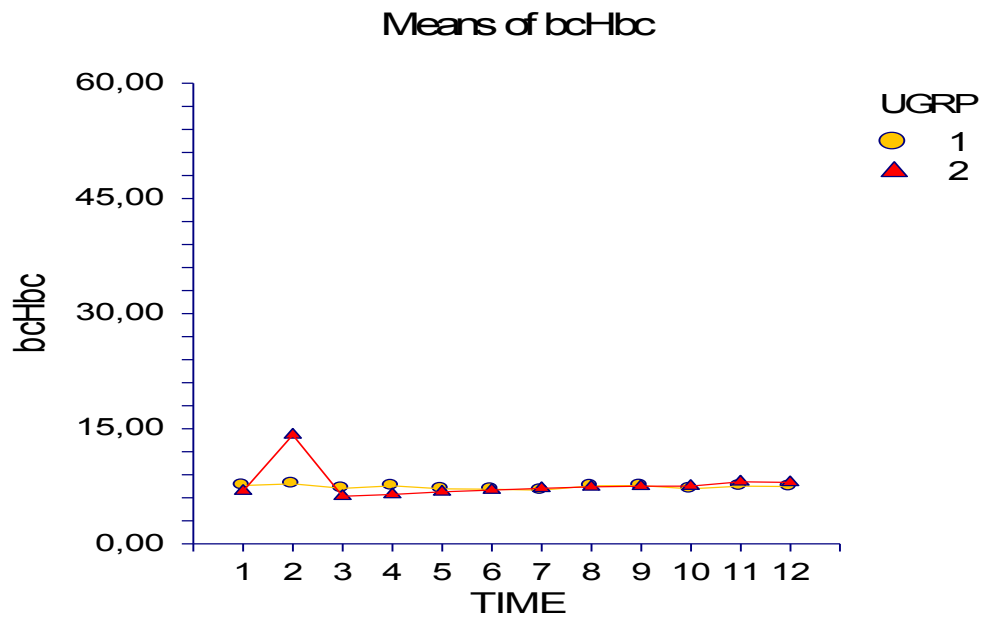


Abbildung 52: ANOVA der Mittelwerte der venös-intrakraniellen zerebralen Hämoglobin-Konzentration (bcHbc) [g/dl]

p= 0,698294

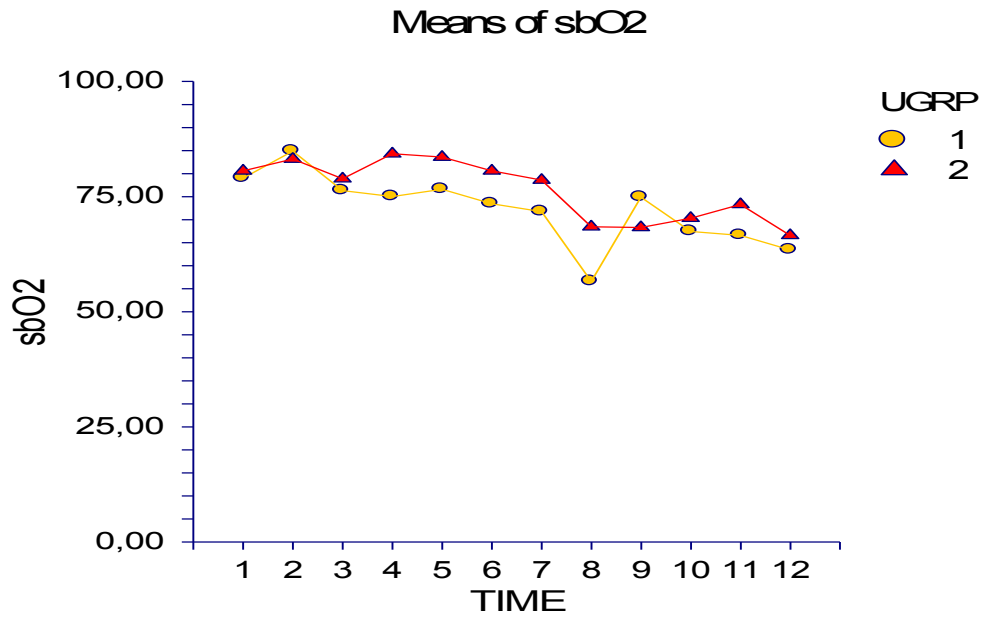


Abbildung 53: ANOVA der Mittelwerte der venös-intrakraniellen Sauerstoff-Sättigung (sbO₂) [%]
 p= 0,922284

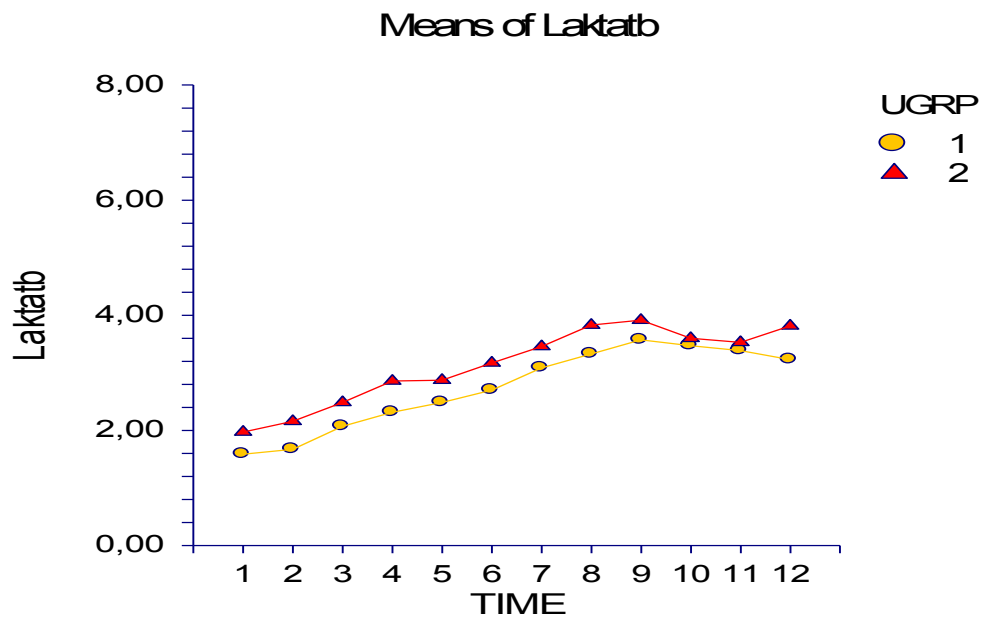


Abbildung 54: ANOVA der Mittelwerte des intrakraniellen Laktates [mmol/l]
 p= 0,999249

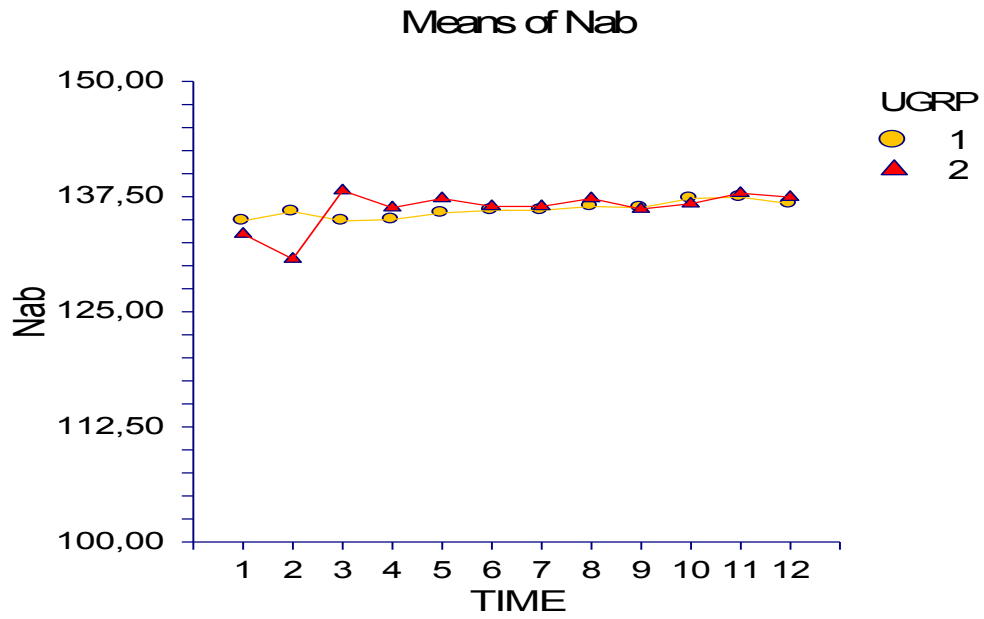


Abbildung 55: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Natriums [mmol/l]

p= 0,504296

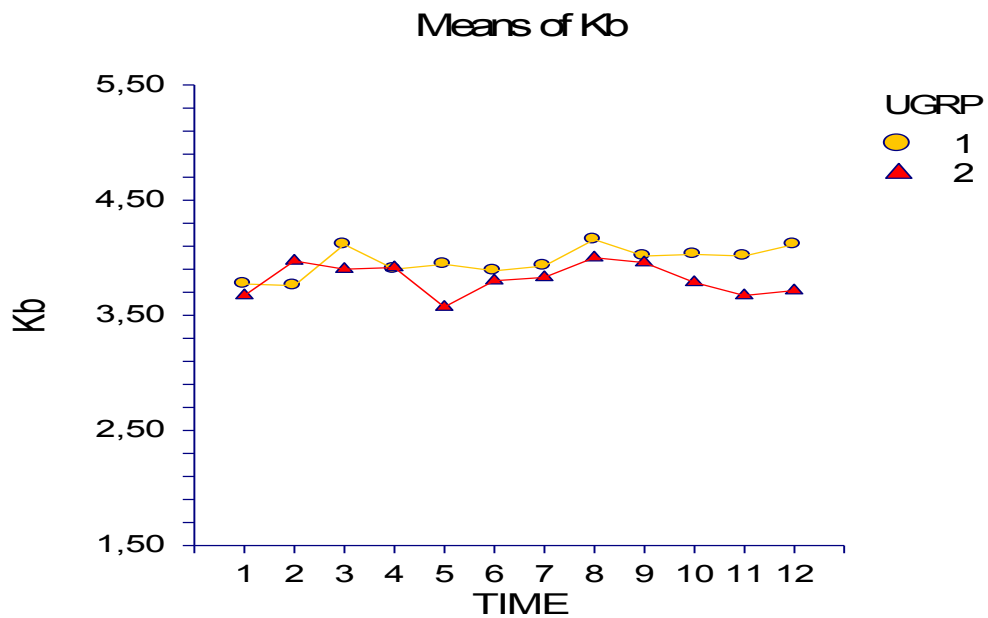


Abbildung 56: ANOVA der Mittelwerte des venös-intrakraniellen Kaliums [mmol/l]

p= 0,721773

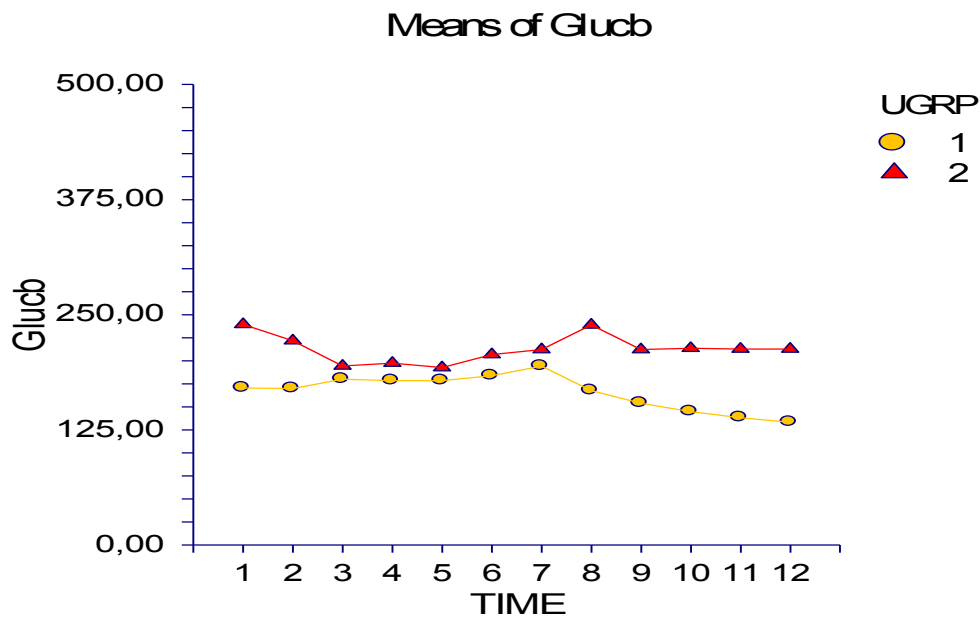


Abbildung 57: ANOVA der Mittelwerte der venös-intrakraniellen Glukose [mg/dl]

$p=0,841304$

In Tabelle 2 werden Blutgas – Elektrolyt – und Metaboliten – Baseline – Werte dargestellt. Die Blutgas- und Elektrolytwerte ließen bei einem Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 2 keine Unterschiede erkennen. Die mini-ECC zeigte im Vergleich zur Gruppe 2 in Bezug auf den arteriellen, zentralvenösen und intrakraniellen Laktatwert die Tendenz zu einem deutlich geringeren Laktatanstieg, der als Indikator für die Qualität der Gewebepfusion steht.

Arterielle Glukosewerte betragen in der Gruppe 1 durchschnittlich $149,71 \pm 25,65$ mg/dl und in der Gruppe 2 $170,13 \pm 25,65$ mg/dl. In der Reperfusionphase stieg der arterielle Glukosewert in der Gruppe 2 stetig an, in der Gruppe 1 hingegen kam es in der Reperfusionphase zu einem Absinken der Glukosewerte, wobei am 12. Messpunkt bereits ein Glukosewert von unter 126 mg/dl erreicht werden konnte. Zentralvenös bzw. venös-intrakraniell konnte eine weit größere Differenz der Glukosewerte nachgewiesen werden, wobei keine Signifikanz erreicht wurde.

O₂ und CO₂-Partialdruck im Herz

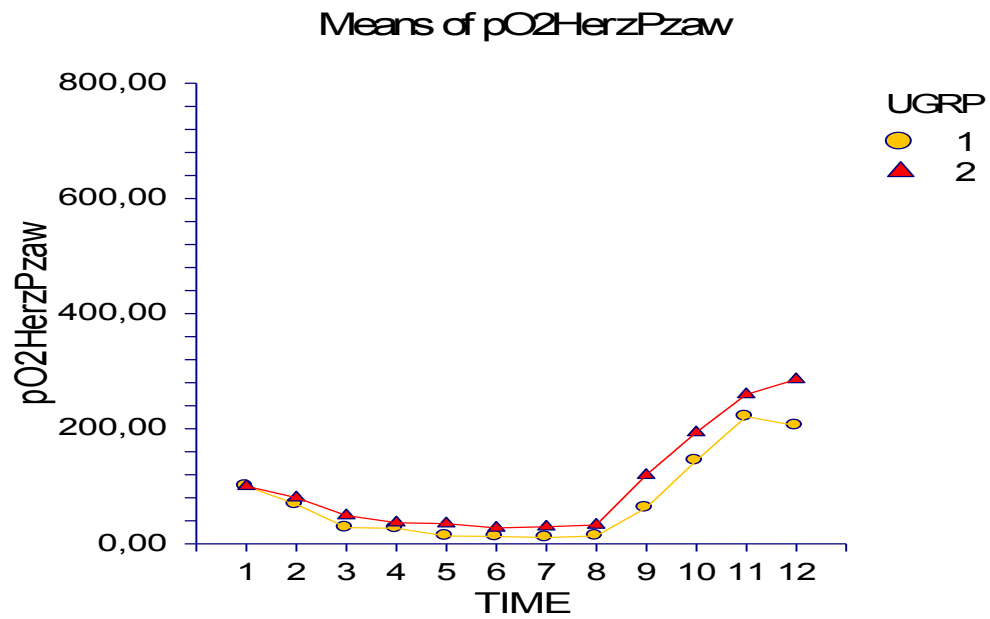


Abbildung 58: ANOVA der Mittelwerte des Sauerstoff-Partialdruckes im Myokard

p= 0,997411

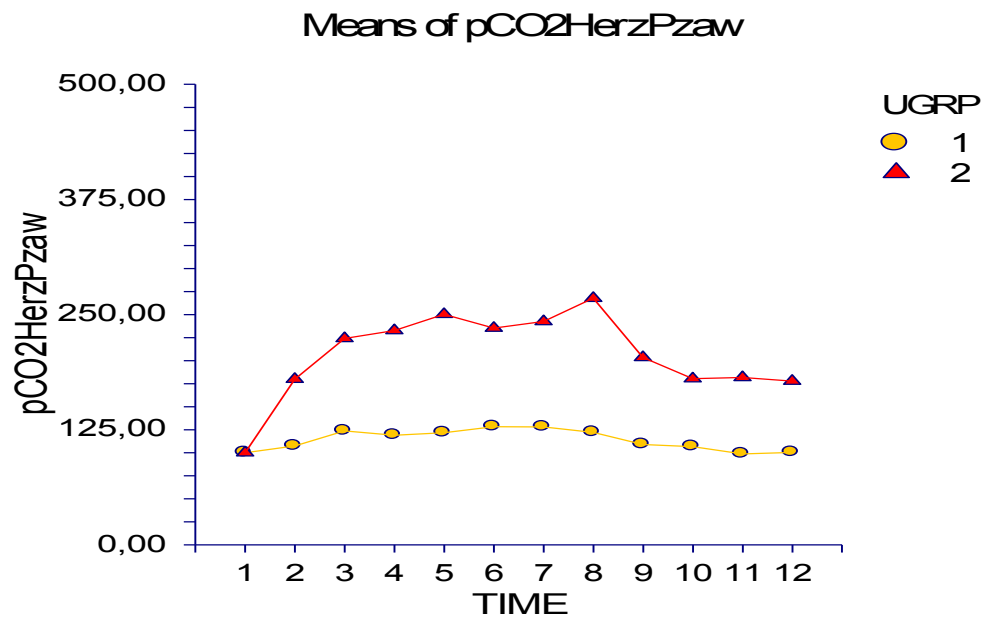


Abbildung 59: ANOVA der Mittelwerte des Kohlendioxid-Partialdruckes im Myokard

p= 0,238669

Unterschiede bezüglich des pO_2 im Myokard konnten nicht nachgewiesen werden. Anhand der zeitlichen Verlaufskurve konnte in beiden Gruppen am Messpunkt 2 – nach der Aortenabklemmung und Kardioplegie – ein deutliches Absinken des pO_2 , sowie zu Messpunkt 9 – zu Beginn der Reperfusionsphase, nach Aortenklemmenöffnung – ein sofortiger Anstieg des pO_2 festgestellt werden.

Deutlich höhere pCO_2 -Werte konnten in der Gruppe 2 über den gesamten zeitlichen Verlauf nachgewiesen werden, ohne jedoch eine Signifikanz aufzuweisen.

O₂ und CO₂-Partialdruck in der Leber

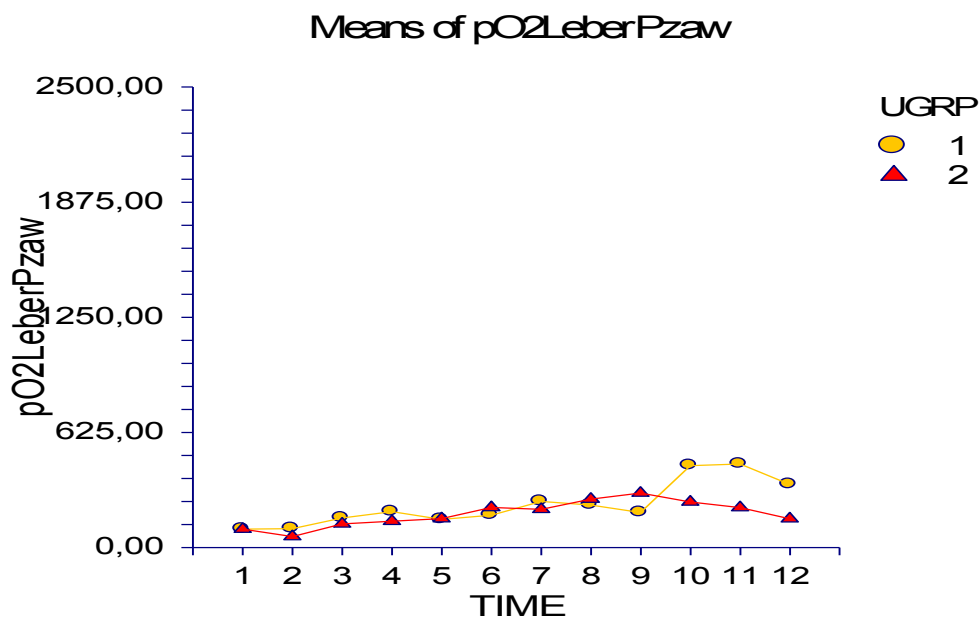


Abbildung 60: ANOVA der Mittelwerte des Sauerstoff-Partialdruckes im Leberparenchym

$p = 0,867834$

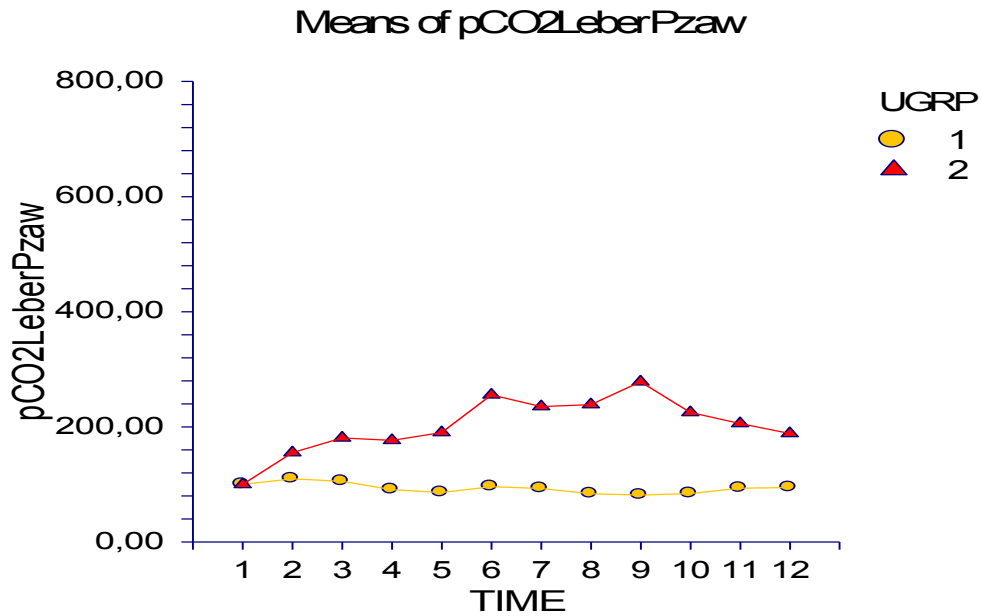


Abbildung 61: ANOVA der Mittelwerte des Kohlendioxid-Partialdruckes im Leberparenchym
 $p = 0,000348^*$

Im Leberparenchym zeigte der pO₂ im Vergleich von Gruppe 1 und 2 keinen Unterschied, es konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die Leber wurde in beiden Gruppen regelrecht mit Sauerstoff versorgt. Bei einem Vergleich des pCO₂ ließ sich ein signifikanter geringerer Anstieg des pCO₂ in der mini-ECC-Gruppe darstellen. Eine Signifikanz ergab sich mit einem $p = 0,000348^*$.

Diskussion

Das Minipig als Modell einer herzchirurgischen Studie

Neugeborene Hausschweine stellen ein passendes Modell in der pädiatrischen Herzchirurgie dar. Die Anatomie dieser Versuchstiere ist zu einem großen Anteil mit der humanen Anatomie vergleichbar. Sowohl die anatomischen Gegebenheiten, als auch die Physiologie des Schweines erlauben es uns, das Minipig als passendes Modell in der kongenitalen Herzchirurgie einzusetzen.

Versuchsergebnisse

O₂ und CO₂-Partialdruck in der Leber

Herzchirurgische Eingriffe können durch die verschiedenen Effekte der EKZ zu Leberschäden führen. Eine Dysfunktion tritt in 3,2 % der operierten PatientInnen auf, wodurch Morbidität und Mortalität signifikant ansteigen. Die Versorgung der Leber erfolgt über die Vena porta und über die Arteria hepatica. Über die Vena porta fließen ungefähr 75 % der Blutmenge, wobei diese für die Hälfte der Sauerstoffsättigung verantwortlich ist. Die restlichen 25 % werden von der Arteria hepatica beigesteuert. Diese Proportionen können zu Schwankungen führen und werden bei einem Defizit eines Lieferanten durch die andere Blutquelle kompensiert werden. Die sogenannte arterielle Reserveantwort in der Leber ist eine dynamische Interaktion von Arteria hepatica und Vena porta, um das Sauerstoffangebot aufrechtzuerhalten.

Chetty et al bestimmten in einer Studie den Effekt von herzchirurgischen Eingriffen auf die Leberperfusion in einem Zeitraum von der Anästhesie bis 24 Stunden postoperativ [90]. Sie zeigten, dass es unter Anästhesie bei positiver Druckbeatmung zu keiner Änderung der Leberperfusion kam und erklärten die Resultate durch die arterielle Reserveantwort der Leber. Anästhetika haben in der Herzchirurgie geringe Effekte auf die Leber, da es bei einem geringen Anteil zur Ausschaltung des Autoregulationsmechanismus kommt. In der Frage, welchen Effekt die EKZ auf das Splanchnikusgebiet auslöst, kann in den verschiedenen Tierstudien kein einheitlicher Konsensus festgestellt werden. Die verschiedenen Tierarten, die für die Studien herangezogen wurden, die unterschiedlichen Techniken der Leberperfusionsmessungen sowie die verschiedenen HLM-Systeme können zu den unterschiedlichen Testergebnissen führen. Die meisten Studien zeigten ein Absinken der

Leberperfusion bei hypothermer EKZ. Der Perfusionsdruck bei der EKZ soll einen wesentlichen Faktor dazu beitragen, der nicht-pulsatile Blutfluss sowie die Umverteilung des Blutes bei EKZ spielen ebenfalls eine Rolle. Mathie et al zeigten, dass der non-pulsatile Blutfluss eine Konsequenz der EKZ ist. In der Studie von Chetty et al konnte ein signifikanter Abfall des Perfusionsdruckes und der Leberperfusion gemessen werden [90]. Das Absinken des Perfusionsdruckes steht mit der Leberperfusion in Assoziation, wobei das Absinken des Leberblutflusses jedoch höher ist, als das des Perfusionsdruckes, was zur Annahme führt, dass der Perfusionsdruck nicht der einzige beeinflussende Faktor sein kann. Desai et al publizierten ein Experiment mit Hunden, bei dem es bei hypothermer EKZ zu einem Anstieg des hepatischen Blutflusses, im Vergleich zur normothermen EKZ kam. Diese Diskrepanz zwischen den Studienresultaten könnte man durch die unterschiedliche Physiologie der Leberzirkulation zwischen Mensch und Hund erklären. Ebenso könnte die unterschiedliche metabolische Aktivität der Leber oder ein arterio-venöser Shunt in den Splanchnikusgefäßen eine Rolle spielen.

Wenn die Temperatur in der Leber fällt und die Leberperfusion ebenfalls absinkt, sinkt die Möglichkeit Sauerstoff aus dem Blut in der Leber aufzunehmen und die Leber wird dadurch hypoxisch.

Hypoperfusion und die daraus folgende Beeinträchtigung der hepatischen Mikrozirkulation und dessen Interaktion mit Leukozyten und Endothel spielen eine bedeutende Rolle. Chetty et al zeigten, dass bei Hypoperfusion während der EKZ bei PatientInnen mit normaler Leber- und Herzfunktion keine Spät komplikationen auftraten [90]. Bei PatientInnen mit verminderter Leberfunktion, nach prolongierter Dauer an der HLM, sowie bei schlechter Perfusionstechnik kann eine hypoxische Periode zu Leberschäden führen.

Infolgedessen sollte vor allem bei PatientInnen mit präexistenten Organschäden mit dem Risiko schwere postoperative Komplikationen zu entwickeln, großer Wert auf die Aufrechterhaltung eines suffizienten Perfusionsdruckes bei der EKZ gelegt werden [90].

Prasser et al verglichen in einer Studie das mini-ECC-System mit einer konventionellen HLM in Hinblick auf die Leberfunktion bei herzchirurgischen PatientInnen [91]. Eine signifikant verbesserte Leberfunktion konnte in beiden Gruppen festgestellt werden. Eine verbesserte Mikrozirkulation der Leber könnte einer der positiven Aspekte des geschlossenen Systems der mini-ECC sein, was zum Teil auf den gestiegenen kardialen Output durch die Anwendung

von inotropen Substanzen zurückgeführt werden kann. Die mini-ECC bietet offensichtlich zufriedenstellende klinische Vorteile in Bezug auf eine gute Hämodynamik, Sicherheit und niedrigere Morbidität. In dieser Studie wurde keine signifikante Überlegenheit des mini-ECC-Systems im Vergleich zur konventionellen HLM bei PatientInnen ohne präexistenten Leberschaden demonstriert [91].

In unserem Modell konnte in der Gruppe der mini-ECC ein niedrigerer pCO_2 festgestellt werden, dementsprechend waren die Laktatwerte geringer. Sauerstoffpartialdruck (pO_2) und Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) sind routinemäßig verwendete Parameter, die zur prä-, intra- und postoperativen Überwachung von herzchirurgischen PatientInnen verwendet werden. Sie sind wichtige informative Indikatoren des physiologischen Status der PatientInnen. Die gewonnenen Werte geben Auskunft über das Vorhandensein bzw. die Funktion des Gleichgewichts zwischen Metabolismus und Lungenfunktion. Der Körper nimmt kontinuierlich Sauerstoff auf, das Blut transportiert den Sauerstoff zu den Geweben, das entstandene Kohlendioxid wird entweder abgeatmet, ausgeschieden oder vom Gewebe aufgenommen.

Der in unserem Versuch gemessene Anstieg der Laktatkonzentration im Splanchnikusgebiet kann als Hinweis auf eine regionale Gewebehypoxie, also für eine Minderdurchblutung des Gastrointestinaltraktes gewertet werden. Es stehen der Zelle drei Möglichkeiten zur Verfügung, um für kurze Zeit Energie zu gewinnen und somit die Anforderungen des Erhaltungsumsatzes aufzubringen. Einerseits kann der gespeicherte O_2 genutzt werden, andererseits können energiereiche Phosphate als Energiereserve dienen. Außerdem kann die Stoffwechselenergie auf anaerobe Glykolyse zurückgreifen. Die Bildung von Milchsäure, die zu Laktat und H^+ dissoziiert, verursacht eine Azidose im Organismus und hemmt in Folge auch die Glykolyse.

Limitierungen

Obwohl dieses Experiment eine relativ geringe Anzahl an Tieren beinhaltet, sind die Resultate statistisch signifikant, und die Konklusion scheint vernünftig und nachvollziehbar zu sein. Um die statistische Signifikanz weiter zu verbessern, könnte nachfolgenden Experimenten eine größere Anzahl an Tieren eingeschlossen werden. Ein Schweine-Modell entspricht dem humanen in vivo-Experiment bis zu einem gewissen Grad, hinsichtlich der Invasivität dieses Experimentes, wurde hier ein Tierversuch angewandt.

Konklusion

Das Ergebnis dieser Diplomarbeit unterstützt die Hypothese, dass die mini-ECC deutliche Vorteile gegenüber der konventionellen EKZ besitzt. Ein erniedrigter $p\text{CO}_2$ im Leberparenchym in Assoziation mit einem geringeren arteriellen und venösen Laktatanstieg und einem niedrigeren Transfusionsbedarf in der mini-ECC-Gruppe sprechen für diese Hypothese.

Die Verwendung von optochemischen Sensoren für die Gewebmessung von $p\text{O}_2$ und $p\text{CO}_2$ zeigte sich als eine zuverlässige Messmethode. Durch die Invasivität dieser Methode, bleibt dieser Messparameter für Forschungszwecke bestimmt.

Literaturverzeichnis

1. Benk, C., et al., *Was der Herzchirurg schon immer über die Herz-Lungen-Maschine wissen wollte*. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2008. **22**(4): p. 237-244.
2. Böttcher, W., V.V. Alexi-Meskishvili, and R. Hetzer, *Geschichtliche Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2000. **14**(3): p. 93-99.
3. Konstantinov, I.E. and V.V. Alexi-Meskishvili, *Sergei S. Brukhonenko: the development of the first heart-lung machine for total body perfusion*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(3): p. 962-966.
4. DeBaakey, M.E., *John Gibbon and the heart-lung machine: a personal encounter and his import for cardiovascular surgery*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(6): p. S2188-2194.
5. von Segesser, L.K., et al., *Miniaturization in cardiopulmonary bypass*. Perfusion, 2003. **18**(4): p. 219-224.
6. Aloy, A., *Chirurgische Intensivmedizin, Kompendium für die Praxis*. 2007: Springer.
7. Wahba, A., *Centrifugal blood pump use in routine cardiac surgery*. Interact CardioVasc Thorac Surg, 2006. **5**(3): p. 299-300.
8. Lim, M.W., *The history of extracorporeal oxygenators*. Anaesthesia, 2006. **61**(10): p. 984-995.
9. Dapper, F., et al., *Influence of 4 different membrane oxygenators on inflammation-like processes during extracorporeal circulation with pulsatile and non-pulsatile flow*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1992. **6**(1): p. 18-24.
10. Rajek, A., et al., *Tissue heat content and distribution during and after cardiopulmonary bypass at 31 degrees C and 27 degrees C*. Anesthesiology, 1998. **88**(6): p. 1511-1518.
11. Nielsen, P., et al., *Influence of venous reservoir level on microbubbles in cardiopulmonary bypass*. Perfusion, 2009. **23**(6): p. 347-353.
12. Gravlee, G., *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice. Third Edition*. Philadelphia. 2007: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Klinke, R., H. Pape, and S. Silbernagl, *Physiologie, 5., komplett überarbeitete Auflage 2005*. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
14. Albes, J.M., *Minimierte Herz-Lungen-Maschinen im klinischen Alltag*. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2008. **22**(6): p. 333-341.

15. Hayashi, Y., et al., *Clinical application of vacuum-assisted cardiopulmonary bypass with a pressure relief valve*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2001. **20**(3): p. 621-626.
16. Hussaini, B.E., et al., *Evaluation of blood components exposed to coated arterial filters in extracorporeal circuits*. Perfusion, 2009. **24**(5): p. 317-323.
17. Kreisler, K.R., et al., *Heparin-Bonded Cardiopulmonary Bypass Circuits Reduce the Rate of Red Blood Cell Transfusion During Elective Coronary Artery Bypass Surgery*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2005. **19**(5): p. 608-611.
18. *Carmeda BioActive Surface*. 22 Sep 2010 1 Dec 2010]; Available from: <http://www.medtronic.com/for-healthcare-professionals/products-therapies/cardiovascular/perfusion-products/biocompatible-systems/carmeda-bioactive-surface/index.htm>.
19. Boeken, U. and P. Feindt, *Ist das SIRS/Sepsis-Syndrom in der Herzchirurgie Folge der extrakorporalen Zirkulation und damit unvermeidlich?* Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2008. **22**(2): p. 110-118.
20. Herold, G., *Innere Medizin*. 2008, Köln: Gerold Herold.
21. Bical, O.M., et al., *Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2006. **29**(5): p. 699-702.
22. Fromes, Y., et al., *Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2002. **22**: p. 527–533.
23. Assmann, A. and P. Feindt, *Minimierte extrakorporale Zirkulation*. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2009. **23**(4): p. 229-234.
24. van Boven, W.-J.P., et al., *Pneumoproteins as a Lung-Specific Biomarker of Alveolar Permeability in Conventional On-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery vs Mini-Extracorporeal Circuit**. Chest, 2005. **127**(4): p. 1190-1195.
25. Franke, A., et al., *Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know?* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2005. **28**(4): p. 569-575.
26. Brooker, R.F., et al., *Cardiotomy Suction: A Major Source of Brain Lipid Emboli During Cardiopulmonary Bypass*. The Annals of Thoracic Surgery, 1998. **65**(6): p. 1651-1655.
27. Clark, R.E., et al., *Microemboli during coronary artery bypass grafting: Genesis and effect on outcome*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1995. **109**(2): p. 249-258.

28. Newman, M.F., et al., *Central nervous system injury associated with cardiac surgery*. The Lancet, 2006. **368**(9536): p. 694-703.
29. Skrabal, C.A., G. Steinhoff, and A. Liebold, *Minimizing Cardiopulmonary Bypass Attenuates Myocardial Damage After Cardiac Surgery*. ASAIO Journal, 2007. **53**(1): p. 32-35.
30. Remadi, J.P., et al., *Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass*. American Heart Journal, 2006. **151**(1): p. 198.e1-198.e7.
31. Castiglioni, A., et al., *Comparison of minimally invasive closed circuit versus standard extracorporeal circulation for aortic valve replacement: a randomized study*. Interact CardioVasc Thorac Surg, 2009. **9**(1): p. 37-41.
32. Liebold, A., et al., *Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2006. **131**(2): p. 268-276.
33. Duebener, L.F., et al., *Effects of pH Management During Deep Hypothermic Bypass on Cerebral Microcirculation: Alpha-Stat Versus pH-Stat*. Circulation, 2002. **106**.. (12 (Suppl.1)): p. 103-108.
34. Immer, F., et al., *Minimal versus conventional cardiopulmonary bypass: assessment of intraoperative myocardial damage in coronary bypass surgery*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2005. **28**(5): p. 701-704.
35. Murkin, J.M. and M. Arango, *Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation*. British Journal of Anaesthesia, 2009. **103**(Supplement 1): p. i3-i13.
36. Mangi, A.A., et al., *Gastrointestinal Complications in Patients Undergoing Heart Operation*. Annals of Surgery, 2005. **241**(6): p. 895-904.
37. Wiggers, C.J., *The present status of the shock problem*. Physiological Review, 1942. **22**: p. 74-123.
38. Yokoyama, T., et al., *Hepatic energy status in hypotension of different aetiologies in dogs*. Clin. Sci., 1991. **81**(5): p. 627-633.
39. Rudy, L.J., M. Heymann, and L.J. Edmunds, *Distribution of systemic blood flow during cardiopulmonary bypass*. Journal of Applied Physiology, 1973. **34**(2): p. 194-200.
40. Nygren, A., et al., *Autoregulation of Human Jejunal Mucosal Perfusion During Cardiopulmonary Bypass*. Anesthesia & Analgesia, 2006. **102**(6): p. 1617-1622.

41. Ohri, S.K., et al., *Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal pH*. The Annals of Thoracic Surgery, 1994. **57**(5): p. 1193-1199.
42. Thorén, A., M. Elam, and S.-E. Ricksten, *Jejunal Mucosal Perfusion Is Well Maintained During Mild Hypothermic Cardiopulmonary Bypass in Humans*. Anesthesia & Analgesia, 2001. **92**(1): p. 5-11.
43. Thorén, A., et al., *Cardiopulmonary bypass in humans – jejunal mucosal perfusion increases in parallel with well-maintained microvascular hematocrit*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2005. **49**(4): p. 502-509.
44. Braun, J.P., et al., *Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2004. **48**(6): p. 697-703.
45. Fujita, Y., et al., *Effects of Hypocapnia and Hypercapnia on Splanchnic Circulation and Hepatic Function in the Beagle*. Anesthesia & Analgesia, 1989. **69**(2): p. 152-157.
46. Gelman, S., *Carbon Dioxide and Hepatic Circulation*0-00001.pdf>. Anesthesia & Analgesia, 1989. **69**(2): p. 149-151.
47. Mori, A., et al., *Regional blood flow in the liver, pancreas and kidney during pulsatile and nonpulsatile perfusion under profound hypothermia*. Jpn Circ J, 1988. **52**(3): p. 219-27.
48. van Kesteren, R.G., M.M. van Alphen, and G.A. Charbon, *Effects of dopamine on intestinal vessels in anesthetized dogs*. Circ Shock, 1988. **25**(1): p. 41-51.
49. Jakob, S.M., E. Ruokonen, and J. Takala, *Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients*. Shock, 2002. **18**(1): p. 8-13.
50. Lundberg, J., et al., *Intestinal Hemodynamics During Laparotomy: Effects of Thoracic Epidural Anesthesia and Dopamine in Humans*. ANESTH ANALG, 1990. **71**(1): p. 9-15.
51. Kern, H., et al., *Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients*. Crit Care Med, 2001. **29**(8): p. 1519-25.
52. Morelli, A., et al., *Effects of short-term fenoldopam infusion on gastric mucosal blood flow in septic shock*. Anesthesiology, 2004. **101**(3): p. 576-82.
53. Smythe, P.R. and S.K. Samra, *Monitors of cerebral oxygenation*. Anesthesiol Clin North America, 2002. **20**(2): p. 293-313.
54. Austin III, E.H., et al., *Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1997. **114**(5): p. 707-717.

55. Soller, B.R., et al., *Noninvasive, near infrared spectroscopic-measured muscle pH and PO₂ indicate tissue perfusion for cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass*. Crit Care Med, 2003. **31**(9): p. 2324-31.
56. Hoffman, G.M., et al., *Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(1): p. 223-33.
57. Fortune, P.M., M. Wagstaff, and A.J. Petros, *Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates*. Intensive Care Med, 2001. **27**(8): p. 1401-7.
58. Soller, B.R., et al., *Feasibility of non-invasive measurement of tissue pH using near-infrared reflectance spectroscopy*. J Clin Monit, 1996. **12**(5): p. 387-95.
59. Naulaers, G., et al., *Measurement of the liver tissue oxygenation by near-infrared spectroscopy*. Intensive Care Med, 2005. **31**(1): p. 138-41.
60. Kuntschen, F.R., P.M. Galletti, and C. Hahn, *Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. Hypothermia versus normothermia*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1986. **91**(3): p. 451-9.
61. Maillet, J.-M., et al., *Frequency, Risk Factors, and Outcome of Hyperlactatemia After Cardiac Surgery**. Chest, 2003. **123**(5): p. 1361-1366.
62. Saba, T.M., *Fibronectin deficiency following cardiopulmonary bypass*. N Y State J Med, 1987. **87**(9): p. 487-90.
63. Davies, L.K., *Cardiopulmonary bypass in infants and children: how is it different?* J Cardiothorac Vasc Anesth, 1999. **13**(3): p. 330-45.
64. Barstow, L. and R.E. Small, *Liver function assessment by drug metabolism*. Pharmacotherapy, 1990. **10**(4): p. 280-8.
65. Koren, G., et al., *The influence of hypothermia on the disposition of fentanyl--human and animal studies*. Eur J Clin Pharmacol, 1987. **32**(4): p. 373-6.
66. Center, S.A., *Editorial: BSP—A Retired Test Revisited*. Journal of Veterinary Internal Medicine 2000. **14**(6): p. 557-559.
67. Collins, J.D., et al., *Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery*. Lancet, 1983. **1**(8334): p. 1119-23.
68. Bracht, H., et al., *Hepatosplanchnic blood flow control and oxygen extraction are modified by the underlying mechanism of impaired perfusion*. Crit Care Med, 2005. **33**(3): p. 645-53.
69. Ihaya, A., et al., *Hyperamylasemia and subclinical pancreatitis after cardiac surgery*. World J Surg, 2001. **25**(7): p. 862-4.

70. Tikanoja, T., et al., *Hyperamylasemia after cardiac surgery in infants and children*. Intensive Care Med, 1996. **22**(9): p. 959-63.
71. Andersen, M.J., et al., *Elevated levels of trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin in sera of infants and children after cardiac surgery*. Scand J Clin Lab Invest, 2002. **62**(2): p. 89-96.
72. Simic, O., et al., *Incidence and prognosis of abdominal complications after cardiopulmonary bypass*. Cardiovasc Surg, 1999. **7**(4): p. 419-24.
73. Bindl, L., et al., *Cisapride reduces postoperative gastrocaecal transit time after cardiac surgery in children*. Intensive Care Med, 1996. **22**(9): p. 977-80.
74. Shime, N., *Contemporary trends in postoperative intensive care for pediatric cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **18**(2): p. 218-27.
75. Sanisoglu, I., et al., *Does off-pump CABG reduce gastrointestinal complications?* Ann Thorac Surg, 2004. **77**(2): p. 619-25.
76. Antoniou, T., et al., *Cardiac surgery in patients with heparin-induced thrombocytopenia using preoperatively determined dosages of iloprost*. Heart Surg Forum, 2002. **5**(4): p. 354-7.
77. Masai, T., et al., *Usefulness of continuous air tonometry for evaluation of splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass*. Asaio J, 2003. **49**(1): p. 108-11.
78. Bruemmer-Smith, S., et al., *Glucose, insulin and potassium for heart protection during cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2002. **88**(4): p. 489-95.
79. Carvalho, G., et al., *Maintenance of Normoglycemia During Cardiac Surgery*. Anesthesia & Analgesia, 2004: p. 319-324.
80. Rosa, R.M., et al., *Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal*. N Engl J Med, 1980. **302**(8): p. 431-4.
81. Decaux, G., et al., *Potassium homeostasis in liver cirrhosis*. Arch Intern Med, 1988. **148**(3): p. 547-8.
82. Abe, T., et al., *Hypopotassemia following open heart surgery by cardio-pulmonary bypass*. J Cardiovasc Surg, 1977. **18**(4): p. 411-9.
83. Quinn, D.W., et al., *Improved myocardial protection during coronary artery surgery with glucose-insulin-potassium: a randomized controlled trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(1): p. 34-42.
84. Chaney, M.A., et al., *Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia*. ANESTH ANALG, 1999. **89**(5): p. 1091-5.

85. Furnary, A.P., et al., *Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(5): p. 1007-21.
86. Gandhi, G.Y., et al., *Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(7): p. 862-6.
87. Visser, L., et al., *Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery*. Br J Anaesth, 2005. **95**(4): p. 448-57.
88. Butterworth, J., et al., *Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(5).
89. Bizzarri, A., et al., *Continuous oxygen monitoring in subcutaneous adipose tissue using microdialysis*. Analytica Chimica Acta, 2006. **573-574**: p. 48-56.
90. Chetty, G., et al., *Liver blood flow during cardiac surgery*. Perfusion, 2004. **19**(3): p. 153-156.
91. Prasser, C., et al., *Effect of a miniaturized extracorporeal circulation (MECCTMSystem) on liver function*. Perfusion, 2007. **22**(4): p. 245-250.

Genehmigung des Tierversuches

BMWF^a

Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Herrn
Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez
p.A. Universitätsklinik für Chirurgie
Klin.Abt. für Herzchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz

mit dem Ersuchen um Kenntnisnahme und Information.

Beilage

Wien, 12. März 2008
Für den Bundesminister:
SektChef Dr. Wolf Frühauf

Elektronisch gefertigt

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0016-II/10b/2008
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301

Medizinische Universität Graz
 Rektorat
 Auenbruggerplatz 2/4
 8036 Graz

Universitätsklinik für Chirurgie,
 Klin.Abt. für Herzchirurgie,
 Genehmigung eines Tierversuches gemäß
Tierversuchsgesetz (BGBl. Nr. 501/1988 i.d.g.F.)

BESCHIED

Das Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung hat über Ihren mit do. Schreiben vom 26. Februar 2008 übermittelten Antrag auf Genehmigung eines Tierversuches gemäß Tierversuchsgesetz (TVG, BGBl.Nr. 501/1989, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 162/2005) wie folgt entschieden:

1. Gemäß dem ergänzten Antrag (s. Beilage) wird der Medizinischen Universität Graz die Genehmigung gemäß § 8 TVG zu dem in der Beilage umschriebenen Tierversuch (Akutversuch) – und gemäß § 10 Abs. 1 TVG bis 31. März 2009 befristet - erteilt.
 Die Beilage stellt somit einen integrierten Bestandteil dieser Genehmigung dar.
2. Dem Leiter des Tierversuches Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez wird die Genehmigung gemäß § 7 TVG für den in der Beilage umschriebenen Tierversuch erteilt. Tierversuche dürfen nur von Personen oder unter Verantwortung oder Aufsicht von Personen vorgenommen werden, denen dafür die Genehmigung erteilt worden ist. Der Leiter des Tierversuches hat über die Tierversuche Aufzeichnungen gemäß § 15 TVG zu führen.
3. Die in Punkt 11 der Beilage angeführte Tierversuchseinrichtung wird gemäß § 6 TVG für den in der Beilage umschriebenen Tierversuch genehmigt. Der Träger der Tierversuchseinrichtung hat bis zum 1. März eines jeden Jahres die im vorangegangenen Kalenderjahr verwendeten Versuchstiere gemäß § 16 TVG dem Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung bekannt zu geben.

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0016-II/10b/2008
 Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
 Abteilung: II/10b
 E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
 Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
 Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
 www.bmf.gv.at

DVR 0064301

An das
Bundesministerium für Bildung,
Wissenschaft und Forschung
Bereich Gentechnik und Tierversuche
Ref. II/10b (Gentechnik und Tierversuche)
Im Dienstweg

Antrag auf Genehmigung von Tierversuchen
gemäß Tierversuchsgesetz, BGBl. Nr. 501/1989,
i.d.F. BGBl. I Nr. 169/1999

1. Institut/Klinik (Stempel)

Kurztitel des Projekts: Minimal invasive extrakorporale Zirkulation (MECC) versus konventionelle extrakorporale Zirkulation („Herz-Lungen Maschine/HLM“): Unterschiede in der organbezogenen Messung von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck – eine experimentelle herzchirurgische Studie am Tiermodell

2. Verantwortlicher Leiter des Tierversuchs

Name/Vorname/Titel: Ao. Univ. Prof. Dr. Igor Knez

Tel/Fax/email: 0316/385 80527, Fax: 0316/385 4672, igor.knez@meduni-graz.at

Fachliche Qualifikation:

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Veterinärmedizin | <input type="checkbox"/> Biologie |
| <input checked="" type="checkbox"/> Humanmedizin | <input type="checkbox"/> Pharmazie |
| <input type="checkbox"/> sonstige: | |

Spezialkenntnisse gem. § 7: FA für Chirurgie, FA für Herzchirurgie
.....

3. Personen, die mit der Durchführung des beantragten Tierversuches betraut werden:

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Ao. Univ. Prof. Dr. Igor Knez, FA f. Chirurgie, FA für Herzchirurgie

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Univ. Ass. Dr. Elisabeth Beran, in Ausbildung Chirurgie

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Univ. Ass. Dr. Ismar Ovcina, in Ausbildung Chirurgie

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Ao. Univ. Prof. Dr. Drago Dacar, FA für Chirurgie, FA für Herzchirurgie, FA für Chirurgische Intensivmedizin

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Dr. Jakob Krumnikl, FA für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Ao. Univ. Prof. Dr. Gerfried Zobel, FA für Kinderheilkunde, FA für Intensivmedizin

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Univ. Ass. Dr. Klaus Pfurtscheller, FA für Kinderheilkunde

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: VR Univ. Prof. Dr. Karlheinz Tscheliessnigg, FA für Chirurgie, FA für Herzchirurgie, FA für Gefäßchirurgie, FA für Chirurgische Intensivmedizin

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Ao. Univ. Prof. Peter Leber, FA für Neurochirurgie, FA für Neurochirurgische Intensivmedizin

4. Durch wen erfolgt die veterinärmedizinische Betreuung der Versuchstiere:

Name, Vorname, Titel, fachl. Qualifikation: Mag. Dr. Birgit Gutmann, Leiterin Biomedizinische Forschung, Graz

Mag. Heimo Kren, Veterinärmediziner

5. Fachkundiges Hilfspersonal zur Betreuung der Versuchstiere (Tierpfleger):

Name, Vorname: Rodler Reinhard, staatl. Geprüfter Facharbeiter für Tierpflege, Tierhaltung

D'Alonzo Norbert, staatlich geprüfter Tierpfleger,

fachl. Qualifikation, nachgewiesen durch¹: Mitarbeiter der Sektion Chirurgische Forschung

6. Art und Anzahl der beantragten Versuchstiere sowie nach Herkunft aufgegliedert²:

Art (Stamm)	Gesamt	gem. 1.3 ²	gem. 1.4 ²	gem. 1.5 ²	gem. 1.6 ²	gem. 1.7 ²	transgen:
Hauschweine	20				20		<input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein
							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

bei Verwendung mehrerer Arten die Begründung:

Herkunft der Versuchstiere (und Name der Zuchteinrichtung):

FINK JOSEF
Oberrettenbach 19
8212 Pischelsdorf

Name und Anschrift des Vorbesitzers (bei Hunden und Katzen):

7. Art und Anzahl der beantragten Versuchstiere nach Versuchszweck³:

Art (Stamm)	gem. 2.2 ³	gem. 2.3 ³	gem. 2.4 ³	gem. 2.5 ³	gem. 2.6 ³	gem. 2.7 ³	gem. 2.8 ³	gem. 2.9 ³	Gesamt
Hauschweine	20								20

8. sofern ein Tierversuch im Zusammenhang mit Krankheiten von Mensch und Tier beantragt wird, ist die Krankheit⁴ anzugeben:

4.2. Herz-Kreislaufkrankungen

¹ z.B. Tierpfleger gem. Tierpfleger-Ausbildungsordnung, BGBl. II Nr. 64/1997
² Tierversuchstatistik-Verordnung (TVSt-V), Anh. I Tab. 1 nach Herkunft aufgeschlüsselte Anzahl der verwendeten Tiere
³ TVSt-V, Anh. I, Tab. 2 nach Versuchszweck aufgeschlüsselte Anzahl der verwendeten Tiere
⁴ TVSt-V, Anh. I, Tab. 4 Tierversuche im Zusammenhang mit Krankheiten von Mensch und Tier

9. sofern ein Tierversuch zur Herstellung und Qualitätskontrolle von Produkten und Geräten beantragt wird (siehe Punkt 7, Spalte 2.4 und 2.5), ist die hierfür maßgebende Rechtsvorschrift⁵ anzugeben:
-

10. sofern ein Tierversuch für toxikologische und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen beantragt wird (siehe Punkt 7, Spalte 2.6), ist (a) die zu testende Produktkategorie⁶, (b) die hierfür maßgebende Rechtsvorschrift Produktkategorie⁷, (c) die Versuchsart Produktkategorie⁸ und (d) die Versuchsart/Produkt Produktkategorie⁹ anzugeben:

- (a)
- (b)
- (c)
- (d)

11. Wo wird der Versuch durchgeführt (Tierversuchseinrichtung)?

Operationssaal der Chirurgischen Forschung der Univ. Klinik für Chirurgie, Graz

12. Wo werden die Versuchstiere untergebracht?

Akutversuch, INSTITUT FÜR BIOMED. FORSCHUNG

13. Zweck des Tierversuchs (BEILAGE)

Ausführliche Beschreibung und Begründung des Versuchszieles, Literaturhinweise, Versuchsplan und vorgesehene statistische Auswertungsverfahren

14. Art des Eingriffes bzw. der Behandlung (BEILAGE)

Ausführliche Beschreibung der experimentellen Methode (Operationstechnik, Narkose, Analgesie, Tötung usw.); Dauer des Eingriffes bzw. der Behandlung

15. Zucht- und Liefereinrichtung gem. Tierversuchs-Verordnung § 3 Abs. 2

Die Zulassung und Registrierung der folgenden Zucht- und Liefereinrichtung wird beantragt:

Folgende Änderung der Zulassung wird beantragt:

Die Zulassung wurde bereits erteilt. (GZ., Datum

- Name, Sitz (Adresse) der Einrichtung:

- Unternehmensgegenstand bzw. Angaben über Zucht und Lieferung von Versuchstieren (Art und Umfang):
-

⁵ TVSt-V, Anh. I, Tab. 5 Rechtsvorschrift für TV zur Herstellung und Qualitätskontrolle von Produkten und Geräten der Human-, Zahn- und Veterinärmedizin

⁶ TVSt-V, Anh. I, Tab. 3 nach Produkt/Art aufgeschlüsselte Anzahl der bei toxikolog. und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen verwendeten Tiere

⁷ TVSt-V, Anh. I, Tab. 6 nach Rechtsvorschrift/Art aufgeschlüsselte Anzahl der bei toxikolog. und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen verwendeten Tiere

⁸ TVSt-V, Anh. I, Tab. 7 nach Versuchsart/Art aufgeschlüsselte Anzahl der bei toxikolog. und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen verwendeten Tiere

⁹ TVSt-V, Anh. I, Tab. 8 nach Versuchsart/Produkt aufgeschlüsselte Anzahl der bei toxikolog. und sonst. Unbedenklichkeitsprüfungen verwendeten Tiere

- Bezeichnung (Name/n) der für die Zucht- und Liefereinrichtung sachkundigen Person/en, die für die in der Einrichtung gezüchteten oder gehaltenen Tiere Pflege und Betreuung Sorge zu tragen hat/haben:

Name, Vorname:

fachl. Qualifikation, nachgewiesen durch¹:

Name, Vorname:

fachl. Qualifikation, nachgewiesen durch¹:

Die Unterzeichneten bestätigen, dass das angestrebte Versuchsziel nicht durch andere Methoden erreicht werden kann und dass die erforderlichen Anlagen, Geräte und Räumlichkeiten zur tierschutzgerechten Haltung und Wartung der Versuchstiere zur Verfügung stehen.

Datum: 15.02.2008

Ao. Univ. Prof. Dr. Igor Knez

Unterschrift des Versuchsleiters

Unterschrift des Leiters der Zucht- und Liefereinrichtung¹⁰

Univ. Prof. Dr. Tscheliessnigg
Suppl. Rektor, VR f. Klinischen Bereich, Vorstand der
Medizinischen Univ. Klinik für Chirurgie

Unterschrift des Rektors



Handwritten signature of the Rector

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ
Rektor
A-8036 Graz, Austria, Auenbruggerplatz 2/4
27. FEB. 2008

eingelautet: 20.2.08
Medizinische Universität Graz
Institut für
Biomedizinische Forschung
A-8036 Graz, Roseggerweg 48
weitergeleitet: 21.2.08

Handwritten signature

¹⁰ Nur im Falle eines Antrags zu Punkt 15 erforderlich

Herrn
Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez
p.A. Universitätsklinik für Chirurgie
Klin.Abt. für Herzchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz

mit dem Ersuchen um Kenntnisnahme und Information.

Beilage

Wien, 18. November 2008

Für den Bundesminister:

Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0063-III/10b/2008
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmwf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmwf.gv.at

DVR 0064301

Medizinische Universität Graz
 Rektorat
 Auenbruggerplatz 2/4
 8036 Graz

Universitätsklinik für Chirurgie, Klin.Abt. für Herzchirurgie
Abänderung eines bereits genehmigten Tierversuches

Zu do. Fax vom 22. Oktober 2008

B E S C H E I D

Die Abänderung (= Aufstockung der Versuchstierzahl um 10 Schweine von ursprünglich 20 auf nun insgesamt 30 Schweine - s. Beilage) für den mit GZ 66.010/16-II/10b/2008 vom 12. März 2008 genehmigten Tierversuch der Medizinischen Universität Graz (Leiter des Tierversuchs: Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez) wird gemäß dem ergänzten Antrag (s. Beilage) genehmigt.

Alle übrigen Bestimmungen der seinerzeitigen Genehmigung des Tierversuches

„Minimal invasive extrakorporale Zirkulation (MECC) versus konventionelle extrakorporale Zirkulation (Herz-Lungenmaschine/HLM): Unterschiede in der organbezogenen Messung von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck – eine experimentelle herzchirurgische Studie am Tiermodell“

bleiben weiterhin unverändert aufrecht.

Zur Überwachung der Einhaltung des Tierversuchsgesetzes werden vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung betraute Kontrollorgane gemäß § 12 TVG angesagt oder unangesagt die Tierversuchseinrichtung kontrollieren. Die Kontrollorgane sind mit einem Ausweis des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung ausgestattet.

Den Kontrollorganen ist, soweit dies zur Kontrolle erforderlich ist, während der Betriebszeiten der Zutritt zu der Tierversuchseinrichtung zu gestatten, jede zur Kontrolle erforderliche Auskunft zu erteilen und die Einsichtnahme in die einschlägigen Unterlagen (Aufzeichnungen nach § 15 TVG, Rechnungen, Korrespondenz) zu gestatten. Die Genehmigung ist bereit zu halten.

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0063-II/10b/2008
 Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
 Abteilung: II/10b
 E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
 Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
 Ihr Zeichen:

An Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
 www.bmf.gv.at

DVR 0064301

Herrn
Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez
p.A. Universitätsklinik für Chirurgie
Klin.Abt. für Herzchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz

mit dem Ersuchen um Kenntnisnahme und Information.

Beilage

Wien, 10. August 2009
Für den Bundesminister:
Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0081-II/10b/2009
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301

Medizinische Universität Graz
Rektorat
Auenbruggerplatz 2/4
8036 Graz

Universitätsklinik für Chirurgie,
Klin.Abt. für Herzchirurgie,
Genehmigung eines Tierversuches gemäß
Tierversuchsgesetz (BGBl. Nr. 501/1988 i.d.g.F.)

B E S C H E I D

Das Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung hat über Ihren mit do. Schreiben vom 15. Juli 2009 übermittelten Antrag auf Genehmigung eines Tierversuches gemäß Tierversuchsgesetz (TVG, BGBl.Nr. 501/1989, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 162/2005) wie folgt entschieden:

1. Antragsgemäß wird der Medizinischen Universität Graz die Genehmigung gemäß § 8 TVG zu dem in der Beilage umschriebenen Tierversuch (Akutversuch)

„Geschlossener (minimal invasive extrakorporale Zirkulation) versus offener (konventionelle extrakorporale Zirkulation) Perfusionskreislauf:

Versuch einer erstmaligen Etablierung eines geschlossenen Modells in einer experimentellen Studie am kongenitalen kinderherzchirurgischen Tiermodell – Unterschiede und Wirkungsweisen von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck, sowie von Laktat am Zentralnervensystem und im Splachnikusgebiet“

– und gemäß § 10 Abs. 1 TVG bis 31. August 2010 befristet - erteilt.

Die Beilage stellt somit einen integrierten Bestandteil dieser Genehmigung dar.

2. Dem Leiter des Tierversuches Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez wird die Genehmigung gemäß § 7 TVG für den in der Beilage umschriebenen Tierversuch erteilt. Tierversuche dürfen nur von Personen oder unter Verantwortung oder Aufsicht von Personen vorgenommen werden, denen dafür die Genehmigung erteilt worden ist. Der Leiter des Tierversuches hat über die Tierversuche Aufzeichnungen gemäß § 15 TVG zu führen.

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0061-II/10b/2009
Sachbearbeiter/in: Manuela Putz
Abteilung: II/10b
E-Mail: manuela.putz@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7211 / 53120-817211
Ihr Zeichen:

An Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301

3. Die in Punkt 11 der Beilage angeführte Tierversuchseinrichtung wird gemäß § 6 TVG für den in der Beilage umschriebenen Tierversuch genehmigt. Der Träger der Tierversuchseinrichtung hat bis zum 1. März eines jeden Jahres die im vorangegangenen Kalenderjahr verwendeten Versuchstiere gemäß § 16 TVG dem Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung bekannt zu geben.
4. Zur Überwachung der Einhaltung des Tierversuchsgesetzes werden vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung betraute Kontrollorgane gemäß § 12 TVG angesagt oder unangesagt die Tierversuchseinrichtung kontrollieren. Die Kontrollorgane sind mit einem Ausweis des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung ausgestattet.
Den Kontrollorganen ist, soweit dies zur Kontrolle erforderlich ist, während der Betriebszeiten der Zutritt zu der Tierversuchseinrichtung zu gestatten, jede zur Kontrolle erforderliche Auskunft zu erteilen und die Einsichtnahme in die einschlägigen Unterlagen (Aufzeichnungen nach § 15 TVG, Rechnungen, Korrespondenz) zu gestatten. Die Genehmigung ist bereit zu halten.
5. Der Wegfall der Voraussetzungen gemäß § 3 Abs. 2 TVG sowie der Wechsel in der Person des Leiters des Tierversuches sind dem Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung unverzüglich anzuzeigen.

RECHTSMITTELBELEHRUNG

Gegen diesen Bescheid ist ein ordentliches Rechtsmittel nicht zulässig.

HINWEIS

1. Gegen diesen Bescheid kann binnen sechs Wochen ab Zustellung Beschwerde an den Verwaltungs- oder Verfassungsgerichtshof erhoben werden. Diese muss von einem Rechtsanwalt unterschrieben sein. Für eine derartige Beschwerde ist eine Eingabengebühr von 180 Euro zu entrichten.
2. Es wird empfohlen, bei der Publikation von Ergebnissen aus diesem Tierversuch die Geschäftszahl dieser Genehmigung anzugeben.

Beilage

Diese Genehmigung ergeht in Abschrift an:

1. Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez, p.A. Universitätsklinik für Chirurgie, Klin.Abt. für Herzchirurgie
2. Kommission für Tierversuchsangelegenheiten z.H. Herrn Prof.Dr. Klaus Militzer

Wien, 10. August 2009
Für den Bundesminister:
Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

Herrn
Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez
p.A. Universitätsklinik für Chirurgie,
Klin.Abt. für Herzchirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz

mit dem Ersuchen um Kenntnisnahme und Information.

Beilage

Wien, 1. Juni 2010
Für die Bundesministerin:
Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0054-II/10b/2010
Sachbearbeiter/in: Dr. Alois Haslinger
Abteilung: II/10b
E-Mail: alois.haslinger@bmf.gv.at
Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7114 / 53120-817114
Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
www.bmf.gv.at

DVR 0064301

Medizinische Universität Graz
 Rektorat
 Auenbruggerplatz 2/4
 8036 Graz

Universitätsklinik für Chirurgie, Klin.Abt. für Herzchirurgie,
 Abänderung der Genehmigung eines Tierversuches
 gemäß Tierversuchsgesetz (BGBl. Nr. 501/1988 i.d.g.F.)

BESCHIED

Das Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung hat über Ihren mit do. Schreiben vom 25. Mai 2010 übermittelten Antrag gemäß Tierversuchsgesetz (TVG, BGBl. Nr. 501/1989, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 162/2005) wie folgt entschieden:

1. Die Abänderung (Aufstockung der Versuchstierzahl um 20 Schweine von ursprünglich 40 auf nun insgesamt 60 Schweine) des der Medizinischen Universität Graz mit GZ 66.010/0081-II/10b/2009 vom 10. August 2009 genehmigten Tierversuches wird antragsgemäß genehmigt. (s. Beilage).

2. Alle übrigen Bestimmungen der seinerzeitigen Genehmigung des Tierversuches
„Geschlossener (minimal invasive extrakorporale Zirkulation) versus offener (konventionelle extrakorporale Zirkulation) Perfusionskreislauf: Versuch einer erstmaligen Etablierung eines geschlossenen Modells in einer experimentellen Studie am kongenitalen kinderherzchirurgischen Tiermodell - Unterschiede und Wirkungsweisen von Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck, sowie von Laktat am Zentralnervensystem und im Splachnikusgebiet“
 (Leiter des Tierversuches: Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez) bleiben weiterhin unverändert aufrecht.

Geschäftszahl: BMWF-66.010/0054-II/10b/2010
 Sachbearbeiter/in: Dr. Alois Haslinger
 Abteilung: II/10b
 E-Mail: alois.haslinger@bmf.gv.at
 Telefon/Fax: (+43) 01/53120-7114 / 53120-817114
 Ihr Zeichen:

Antwortschreiben bitte unter Anführung der Geschäftszahl.

Minoritenplatz 5, 1014 Wien
 www.bmf.gv.at

DVR 0064301

Zur Überwachung der Einhaltung des Tierversuchsgesetzes werden vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung betraute Kontrollorgane gemäß § 12 TVG angesagt oder unangesagt die Tierversuchseinrichtung kontrollieren. Die Kontrollorgane sind mit einem Ausweis des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung ausgestattet.

Den Kontrollorganen ist, soweit dies zur Kontrolle erforderlich ist, während der Betriebszeiten der Zutritt zu der Tierversuchseinrichtung zu gestatten, jede zur Kontrolle erforderliche Auskunft zu erteilen und die Einsichtnahme in die einschlägigen Unterlagen (Aufzeichnungen nach § 15 TVG, Rechnungen, Korrespondenz) zu gestatten. Die Genehmigung ist bereit zu halten.

RECHTSMITTELBELEHRUNG

Gegen diesen Bescheid ist ein ordentliches Rechtsmittel nicht zulässig.

HINWEIS

Gegen diesen Bescheid kann binnen sechs Wochen ab Zustellung Beschwerde an den Verwaltungs- oder Verfassungsgerichtshof erhoben werden. Diese muss von einem Rechtsanwalt unterschrieben sein. Für eine derartige Beschwerde ist eine Eingabengebühr von 180 Euro zu entrichten.

Beilage

Diese Genehmigung ergeht in Ablichtung an:

1. Ao.Univ.-Prof.Dr. Igor Knez, p.A. Universitätsklinik für Chirurgie, Klin.Abt. für Herzchirurgie
2. Kommission für Tierversuchsangelegenheiten

Wien, 1. Juni 2010

Für die Bundesministerin:

Dr. Alois Haslinger

Elektronisch gefertigt

Zeitplan

Datum	Dauer (Stunden)	Aktion
23.6.2009	1	Diplomarbeit – Anfrage
1.7.2009	1	Themen Besprechung
28.9. – 16.10.2009	80	Famulatur Herzchirurgie
30.06.09	1	Themenfindung, Versuchsaufbau, Chirurgisches Vorgehen
22.11.09	2	Literaturbesprechung
27.11.09	1	Besprechung: Formulierung des Konzeptformulars
09.10.09	8	1. Tierversuch
12.10.09	8	2. Tierversuch
13.10.09	8	3. Tierversuch
14.10.09	8	4. Tierversuch
30.10.09	8	5. Tierversuch
02.11.09	8	6. Tierversuch
03.11.09	8	7. Tierversuch
10.12.10	1	Besprechung: Literaturbesprechung, Konzeptformular
15.01.10	8	8. Tierversuch
22.01.10	8	9. Tierversuch
11.02.10	8	10. Tierversuch
11.02.10	1	Zwischenbesprechung der Daten
04.03.10	8	11. Tierversuch
05.03.10	8	12. Tierversuch
16.03.10	8	13. Tierversuch
18.03.10	2	Konzeptmodellierung, Zwischenbesprechung der Daten
23.03.10	8	14. Tierversuch
11.05.10	8	15. Tierversuch
12.05.10	8	16. Tierversuch
26.05.10	8	17. Tierversuch
01.06.10	8	18. Tierversuch
02.06.10	8	19. Tierversuch
07.06.10	8	20. Tierversuch
28.06.10	8	21. Tierversuch
02.07.10	8	22. Tierversuch
05.07.10	8	23. Tierversuch
07.07.10	8	24. Tierversuch
12.07.10	8	25. Tierversuch
13.07.10	8	26. Tierversuch
14.07.10	8	27. Tierversuch
15.07.10	8	28. Tierversuch
16.07.10	8	29. Tierversuch
08.03.10	4	Datenaufbereitung
22.03.11	4	Datenaufarbeitung
12.04.11	2	Besprechung der Resultate
21.04.11	1	Korrekturbesprechung
22.04.11	2	Besprechung der Statistik
30.04.11	1	Besprechung der Diskussion
01.05.11	1	Korrekturbesprechung