Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schmucker

Einfluss der intestinalen Hypoxie auf den Verlauf der Inflammationsparameter Procalcitonin, LPS-bindendes Protein und Interleukin-6 bei kardiochirurgisch versorgten Patienten

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Ken Thomas Gordian
aus Hamburg

Lübeck 2006

1. Berichterstatter:	Priv-Doz. Dr. med. Thomas Uhlig
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Hendrik Schimmelpenning

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2007

Zum Druck genehmigt; Lübeck, den 26.09.07

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meiner Mutter, meinem Vater (✝ 2007) und meinem Bruder

I INHALTSVERZEICHNIS

I INHALTSVERZEICHNIS IV

II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS VII

1 EINLEITUNG 1

1.1 ÜBERSICHT 1
1.2 PATHOGENESE DES MULTIORGANVERSAGENS (MOV) 1
1.2.1 DIE BEZIEHUNG ZWISCHEN SAUERSTOFFANGEBOT (DO_2) UND -VERBRAUCH (VO_2) . 3
1.2.2 „GOAL-DIRECTED THERAPY“ 5
1.2.3 DER MAGEN-DARM-TRAKT ALS „MOTOR“ DES MOV 6
1.3 MAGENMUKOSATONOMETRIE 8
1.3.1 ENTWICKLUNG UND TECHNISCHES PRINZIP DER MAGENMUKOSATONOMETRIE 9
1.4 INFLAMMATIONSPARAMETER 10
1.4.1 PROCALCITONIN 10
1.4.2 INTERLEUKIN-6 11
1.4.3 LPS-BINDENDES PROTEIN 13
1.5 SCORING-SYSTEME 14
1.6 FRAGESTELLUNG 16

2 MATERIAL UND METHODEN 17

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV 17
2.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN 17
2.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN 17
2.2 METHODEN 17
2.2.1 ANÄSTHESIE 17
2.2.2 EXTRAKORPORALE ZIRKULATION (EKZ) 18
2.2.3 REGULATION DES MITTLEREN ARTERIELLEN BLUTDRUCKES (MAP) 18
2.2.4 UNTERSUCHUNGSABLAUF / VERWENDETE MESSVERFAHREN 19
2.3 MEßMETHODE 20
2.3.1 PROCALCITONIN-BESTIMMUNG 20
2.3.2 MAGENMUKOSATONOMETRIE 21

2.3.3 MESSUNG DES HERZZEITVOLUMENS / DER GEMISCHTVENÖSEN O_2-SÄTTIGUNG 21
2.4 MATERIAL 23
2.5 STATISTIK 23
2.5.1 AUSWERTUNG.....23
2.5.2 FALLGRUPPEN 23
2.5.3 OUTCOME.....24
2.5.4 STATISTISCHE TESTS 24

3 ERGEBNISSE.....26

3.1 STICHPROBENBESCHREIBUNG.....26
3.2 VERGLEICH VON SERUMKONZENTRATIONSVERÄNDERUNGEN BESTIMMTER INFLAMMATIONSPARAMETER 26
3.2.1 PROCALCITONIN-KONZENTRATIONSDIFFERENZ ZWISCHEN MESSZEITPUNKT T_1 UND T_0 (PCT_DIFF).....26
3.2.2 INTERLEUKIN-6-KONZENTRATIONSDIFFERENZ ZWISCHEN MESSZEITPUNKT T_1 UND T_0 (IL-6_DIFF).....28
3.2.3 KONZENTRATIONSDIFFERENZ DES LPS-BINDENDEN PROTEINS (LBP_DIFF) ZWISCHEN MESSZEITPUNKT T_1 UND T_0 29
3.3 VERGLEICHE VON PARAMETERN DER HÄMODYNAMIK UND DER GEWEBE- UND SPLANCHNIKUSOXYGENIERUNG IM ZEITLICHEN VERLAUF 31
3.3.1 CARDIAC INDEX (HERZINDEX, CI) 31
3.3.2 SCHLAGVOLUMENINDEX (SVI).....34
3.3.3 SYSTEMVASKULÄRER WIDERSTANDSINDEX (SVRI) 37
3.3.4 HERZFREQUENZ, MITTLERER ARTERIELLER DRUCK, KÖRPERTEMPERATUR 39
3.3.5 ZENTRALER VENENDRUCK (ZVD).....43
3.3.6 DIASTOLISCHER PULMONALARTERIELLER DRUCK (PAPDIA) 44
3.3.7 INTESTINALER KOHLENDIOXID-PARTIALDRUCK ($piCO_2$).....46
3.3.8 ARTERIO-INTESTINALE CO_2-PARTIALDRUCKDIFFERENZ ($aiDCO_2$) 48
3.3.9 ARTERIELLE LAKTATKONZENTRATION 50
3.3.10 BASE EXCESS IM ARTERIELLEN BLUT (BE) 52
3.3.11 GEMISCHTVENÖSE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG (SvO_2) 54
3.4 VERGLEICHE VON OUTCOME-VARIABLEN.....55
3.4.1 LIEGEDAUER AUF DER INTENSIVSTATION (ICUTIME).....55
3.4.2 INTUBATIONSDAUER (TUBETIME) 56
3.4.3 DAUER DES OPERATIVEN EINGRIFFS (OPTIME) 58

3.4.4 KOMPLIKATIONSHÄUFIGKEIT....59

4 DISKUSSION....60

4.1 METHODISCHE ASPEKTE....60
4.1.1 ERHEBUNG REGIONALER OXYGENIERUNGSPARAMETER....60
4.1.2 ERHEBUNG GLOBALER OXYGENIERUNGSPARAMETER....63
4.1.3 DER NEW SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (SAPS II)....65
4.1.4 AUSWAHL DER MESSVERFAHREN....66
4.2 POSTOPERATIVER VERLAUF....66
4.2.1 VERLAUF VON PARAMETERN DER HÄMODYNAMIK UND GEWEBEOXYGENIERUNG....66
4.2.2 PROGNOSE DES OUTCOMES....70
4.2.3 KONZENTRATIONSDIFFERENZ VON PCT, IL-6 UND LBP ZWISCHEN DEN FALLGRUPPEN....71
4.2.4 VERGLEICH DES DIAGNOSTISCHEN POTENZIALS ZWISCHEN DER MAGENMUKOSATONOMETRIE UND DEN BESTIMMTEN INFLAMMATIONSPARAMETERN....75

5 ZUSAMMENFASSUNG....76

6 QUELLENVERZEICHNIS....77

7 ANHANG....90

7.1 TABELLE 8.1: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GESAMTKOLLEKTIV
7.2 TABELLE 8.2: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GRUPPE$_{GAP0}$
7.3 TABELLE 8.3: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GRUPPE$_{GAP1}$
7.4 TABELLE 8.4: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GRUPPE$_{RISK-LO}$
7.5 TABELLE 8.5: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GRUPPE$_{RISK-HI}$
7.6 TABELLE 8.6: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GRUPPE$_{GAP0, RISK-LO}$
7.7 TABELLE 8.7: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GRUPPE$_{GAP0, RISK-HI}$
7.8 TABELLE 8.8: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GRUPPE$_{GAP1, RISK-LO}$
7.9 TABELLE 8.9: ÜBERWACHUNGSZEITRAUM GRUPPE$_{GAP1,RISK-HI}$

8 DANKSAGUNGEN....100

9 LEBENSLAUF....101

II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

*	$p < 0,05$ (signifikant)
**	$p < 0,01$ (hochsignifikant)
***	$p < 0,001$ (höchstsignifikant)
A.	Arterie (Arteria)
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ACVB	aorto-koronarer Venenbypass
$aiDCO_2$	arterio-intestinale CO_2-Partialdruckdifferenz
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ATP	Adenosintriphosphat
BE	base excess, Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
CaO_2	arterieller Sauerstoffgehalt
CCO	kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens
$cHCO_3^-$	Bikarbonatkonzentration
CI	Herzindex (cardiac index)
CO	Herzzeitvolumen (cardiac output)
CO_2	Kohlendioxid
CPB	kardiopulmonaler Bypass
CTpr	Calcitonin-Vorläufermoleküle (calcitonin precursors)
CvO_2	venöser Sauerstoffgehalt
Def.	Definition
DO_2	globales Sauerstoffangebot
EKZ	extrakorporale Zirkulation
FiO_2	Anteil des Sauerstoffs am inspiratorischen Gas
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
$Gruppe_{gap0}$	Fallgruppe mit Patienten ohne ansteigende $aiDCO_2$
$Gruppe_{gap0, risk-hi}$	Fallgruppe mit Patienten ohne ansteigende $aiDCO_2$ und einem SAPS II > 5
$Gruppe_{gap0, risk-lo}$	Fallgruppe mit Patienten ohne ansteigende $aiDCO_2$ und einem SAPS II ≤ 5
$Gruppe_{gap1}$	Fallgruppe mit Patienten mit ansteigender $aiDCO_2$
$Gruppe_{gap1, risk-hi}$	Fallgruppe mit Patienten mit ansteigender $aiDCO_2$ und einem SAPS II > 5
$Gruppe_{gap1, risk-lo}$	Fallgruppe mit Patienten mit ansteigender $aiDCO_2$ und einem SAPS II ≤ 5
$Gruppe_{risk-hi}$	Fallgruppe mit Patienten mit einem SAPS II > 5
$Gruppe_{risk-lo}$	Fallgruppe mit Patienten mit einem SAPS II ≤ 5
H_20	Wasser
Hb	Hämoglobin
HCO_3^-	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen

I/R	Ischämie/Reperfusion
icutime	Liegedauer auf der Intensivstation
IL	Interleukin
IL-6_diff	IL-6-Konzentrationsdifferenz zwischen Zeitpunkt T_0 und T_1
IMA	Arteria thoracica / mammaria interna (internal mammarian artery)
KO	Körperoberfläche
LBP	LPS-bindendes Protein
LBP_diff	LBP-Konzentrationsdifferenz zwischen Zeitpunkt T_0 und T_1
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	mittlerer arterieller Druck
MODS	multiple organ dysfunction syndrome
MOV	Multiorganversagen
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid / Kochsalz (-Lösung)
NS	nicht signifikant
O_2	Sauerstoff
O_2ER	Sauerstoffextraktionsrate
optime	Dauer des operativen Eingriffs
p	p-Wert, Irrtumwahrscheinlichkeit (bei Verwendung parametrischer Tests)
P	P-Wert, Irrtumwahrscheinlichkeit (bei Verwendung nichtparametrischer Tests)
$paCO_2$	arterieller CO_2-Partialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter, Pulmonaliskatheter
paO_2	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PAPdia	diastolischer pulmonalarterieller Druck
pCO_2	CO_2-Partialdruck
PCT	Procalcitonin
PCT_diff	PCT-Konzentrationsdifferenz zwischen Zeitpunkt T_0 und T_1
pHi	intestinal-mukosaler pH-Wert
$piCO_2$	intestinaler CO_2-Partialdruck
PMN	Granulozyten (polymorphonuclear leukocytes)
SaO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
SF	Standardfehler
SIRS	Syndrom der systemischen Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome)
SVI	Schlagvolumenindex
SvO_2	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVRI	systemvaskulärer Widerstandsindex

T_0	Zeitpunkt zur Aufnahme auf der Intensivstation
T_1	Zeitpunkt am Morgen des ersten postoperativen Tages
Temp	Körpertemperatur
TS	$p < 0,1$ (tendenziell signifikant)
tubetime	Intubationsdauer
US$	US-Dollar
V.	Vene (Vena)
VO_2	systemischer Sauerstoffverbrauch
ZVD	zentraler Venendruck

1 EINLEITUNG

1.1 Übersicht

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in westlichen Ländern die häufigste Todesursache dar. Neben den medizinischen Therapiemöglichkeiten haben in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend auch herzchirurgische Interventionen an Bedeutung gewonnen. So werden in den USA jährlich ca. 500 000 kardiochirurgische Eingriffe vorgenommen [MANGANO, 1990]. Dabei entstehen Kosten, die 5 Milliarden US$ überschreiten. Signifikante Ressourcen des Gesundheitswesens werden für die Behandlung von Patienten aufgebracht, die nach geglückter Operation postoperative Komplikationen wie Organfunktionsstörungen erfahren und so über einen längeren Zeitraum einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen. Trotz Fortschritten auf dem Gebiet der Intensivmedizin gehen diese Komplikationen auch heutzutage noch mit einer hohen Mortalitätsrate einher. Es ist daher ein wünschenswertes Ziel, die Komplikationsraten sowie die damit verbundenen „unnötigen" Tage intensivmedizinischer Behandlung im Anschluss kardiochirurgischer Eingriffe zu reduzieren. Hierbei ist die frühzeitige Identifikation der Patienten, die am wahrscheinlichsten postoperative Komplikationen entwickeln, von entscheidender Bedeutung.

Vor diesem Hintergrund stellt das Monitoring hämodynamischer Parameter wie diverser Blutdrücke, der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung, von denen frühzeitige Rückschlüsse auf drohende hypoxische Zustände verschiedener Körpergewebe erhofft werden, einen wichtigen Bestandteil der intensivmedizinischen Überwachung dar [REINHART und BLOOS, 2005]. Das ist deswegen von großem Interesse, weil eine Gewebehypoxie zu zellulären Funktionsstörungen und Entzündungsreaktionen führen kann, die oft in der Dysfunktion einzelner oder mehrerer Organsysteme münden. Häufig jedoch kann eine Gewebehypoxie trotz mittels konventioneller Monitoringverfahren gemessener normaler Werte vorliegen und somit für den Intensivmediziner unentdeckt bleiben. Dies ist z. B. oft der Fall, wenn eine verminderte Perfusion des Magen-Darm-Traktes vorliegt. Diese wird in Zusammenhang mit negativem Outcome und einer erhöhten Liegedauer auf der Intensivstation gebracht [FIDDIAN-GREEN und BAKER, 1987; LANDOW et al., 1991; MYTHEN und WEBB, 1994, 1994, 1995; CROUGHWELL et al., 1997].

1.2 Pathogenese des Multiorganversagens (MOV)

Das Syndrom der systemischen Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung schwerwiegender Komplikationen. Es stellt als klinische Reaktion auf einen nicht spezifischen Insult einen Komplex verschiedener entzündungsbedingter Symptome dar, die in Tabelle 1.1 dargestellt sind.

Es sind verschiedene auslösende Faktoren der systemischen Entzündungsreaktion bekannt.

Man unterscheidet zwischen infektiösen und nicht infektiösen Ursachen. Zu letzteren gehören u. a. (Poly-) Traumata, operative Eingriffe mit und ohne extrakorporale(r) Zirkulation, prolongierte hämorrhagische, hypoxische und hypotensive Zustände, Brandverletzungen, nicht infektiöse Pankreatitis [BONE et al., 1992; PASTORES et al., 1996]. Liegt eine infektiöse Ursache etwa in Form bakterieller, fungaler oder parasitärer Erreger für ein SIRS vor, wird definitionsgemäß von einer Sepsis gesprochen.

SIRS: *Mindestens zwei der folgenden Kriterien werden erfüllt*: 1. Körpertemperatur: < 36° oder > 38° C 2. Tachykardie: > 90 Schläge/min 3. Tachypnoe: > 20 Atemzüge/min oder $paCO_2$ < 32 mmHg 4. Leukozytenzahl: < 4000/mm³ oder > 12000/mm³ oder > 0,1 unreife Formen
Sepsis: Es liegen ein SIRS *und* eine dokumentierte Infektion (positive Kultur) vor.

Tabelle 1.1: Definition von SIRS und Sepsis gemäß des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine [Anonym, 1992]

Die definitionsgemäße Ähnlichkeit zwischen SIRS und Sepsis liegt darin begründet, dass – unabhängig vom infektiösen Insult der einen bzw. vom nicht infektiösen Insult der anderen Entität – Mediatorbildung und -freisetzung analog ablaufen und sich in nahezu identischen Krankheitsbildern und Komplikationen manifestiert [GORIS et al., 1985].

Zu den häufigen Komplikationen des SIRS gehören der Schock und die Organfunktionsstörung. In Form des Multiorganversagens (MOV) geht letztere mit einer hohen Letalitätsrate einher, die von 40 bis 100% reicht und in direkter Beziehung mit der Anzahl und der Dauer der Organdysfunktionen steht [KNAUS und WAGNER, 1989].

Bei der Entstehung des MOV unterscheidet man zwei Wege: zum einen das primäre MOV, das infolge der Noxe rasch und als direkte Konsequenz der Schädigung / des Insultes eintritt (z. B. akute Lungenverletzung durch eine pulmonale Kontusion); zum anderen das häufigere, langsamer entstehende sekundäre MOV, welches nicht als direkte Folge der Schädigung / des Insultes, sondern als Konsequenz der unkontrollierten Entzündungsreaktion des Wirtes im Rahmen des SIRS entsteht [BONE et al., 1992]. Dem MOV liegt pathogenetisch meistens ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch bzw. eine gestörte Sauerstoffverwertung zugrunde.

1.2.1 Die Beziehung zwischen Sauerstoffangebot (DO_2) und -verbrauch (VO_2)

DO_2	$= HZV \cdot CaO_2$ $= HZV \cdot (Hb \cdot 1{,}34 \cdot SaO_2 + paO_2 \cdot 0{,}0031)$
VO_2	$= HZV \cdot (CaO_2 - CvO_2)$

Tabelle 1.2: DO_2: globales Sauerstoffangebot; VO_2: systemischer Sauerstoffverbrauch; HZV: Herzzeitvolumen; CaO_2: arterieller Sauerstoffgehalt; CvO_2: venöser Sauerstoffgehalt; Hb: Hämoglobin; SaO_2: arterielle Sauerstoffsättigung; paO_2: arterieller Sauerstoff-Partialdruck

Die meisten Gewebe des menschlichen Körpers mit Ausnahme von Muskelgewebe sind nicht zur Speicherung von Sauerstoff befähigt und daher in direkter Weise abhängig vom Sauerstoffangebot im Kapillarblut. Aus diesem Grunde ist ein wesentliches Therapieziel der Intensivmedizin die Verhinderung einer inadäquaten Sauerstoffversorgung dieser Gewebe, um oxidative Stoffwechselprozesse aufrechterhalten zu können.

Im gesunden Organismus bestehen mehrere Kompensationsmechanismen, um bei einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf eine Gewebehypoxie zu verhindern: So kann beispielsweise die Sauerstoffextraktion (O_2ER), also das Verhältnis von Sauerstoffaufnahme ins Gewebe zu Sauerstoffangebot im kapillären Blut, durch vermehrte Dilatation präkapillärer Sphinkteren mit daraus folgend gesteigerter Durchblutung des Gewebes erhöht werden. Auch kann ein Anstieg des Herzzeitvolumens eine Sauerstoffschuld von Geweben vermeiden, sofern keine übermäßige Verteilungsstörung des Blutflusses vorliegt.

Bei kritisch Kranken sind diese Kompensationsmechanismen allerdings oft eingeschränkt. Während beim Gesunden analog zum Verlauf der DO_2-VO_2-Kurve (siehe Abbildung 1.1) die Sauerstoffaufnahme in weiten Bereichen unabhängig vom Sauerstoffangebot ist (man spricht von einer fluss**un**abhängigen Sauerstoffaufnahme), können bei kritisch kranken Patienten diverse pathologische Mechanismen bestehen, durch die ein *Substratmangel*, in Form eines verminderten Substratangebotes (etwa durch hypovolämische Minderperfusion) oder durch erhöhten Substratverbrauch (z. B. infolge des bei Sepsis häufig bestehenden hypermetabolischen Zustandes), entsteht [RACKOW et al., 1988]. Bei starker Ausprägung wird der so genannte „kritische Wert der DO_2“ passiert, unterhalb dessen es zu einer linearen Beziehung und so zu einer direkten Abhängigkeit zwischen Sauerstoffangebot und -aufnahme kommt. Analog spricht man in diesem Zusammenhang von einer fluss**ab**hängigen Sauerstoffaufnahme. Der kritische DO_2-Wert wird bei anästhesierten Menschen bei 330 ml/kg/m² liegend geschätzt, kann allerdings bei akut kranken Patienten je nach zugrunde liegender Krankheit stark variieren [SHIBUTANI et al., 1983].

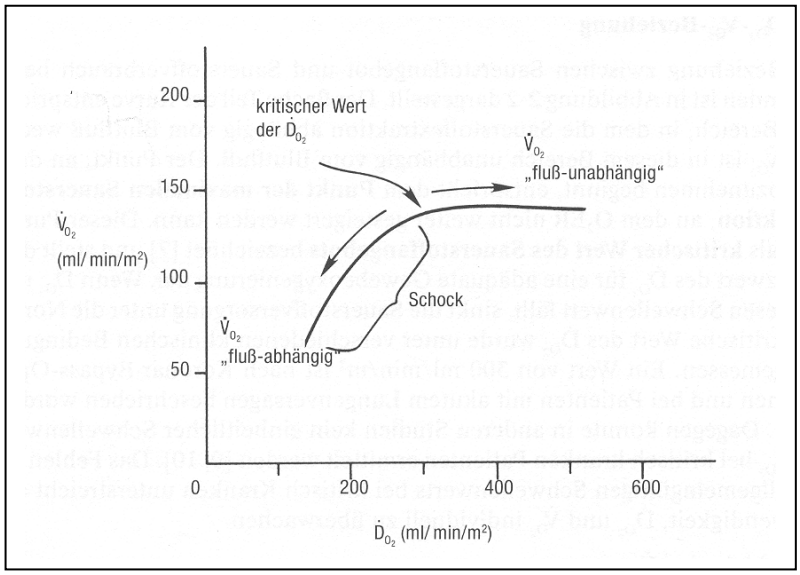


Abbildung 1.1: Beziehung zwischen Sauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffaufnahme (VO_2) beim Gesunden [MARINO, 1994]

Kritisch kranke Patienten sind also stärker als gesunde Individuen gefährdet, einer flussabhängigen Sauerstoffaufnahme und ihren Konsequenzen zu unterliegen. Eine solche wesentliche Konsequenz ist die Gewebehypoxie: Durch den Mangel an zugeführten Substraten, v. a. von Sauerstoff, droht auf zellulärer Ebene die Erschöpfung der Adenosintriphosphat (ATP)-Vorräte, da die Produktion des ATP durch die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien, bei der 38 Mol ATP pro Mol Glukose synthetisiert werden, nicht mehr gewährleistet werden kann. Kompensatorisch bedient sich die Zelle der Glykolyse als weniger effektivem ATP-Synthesemechanismus, um das für den Ablauf der normalen Zellfunktionen benötigte ATP, allerdings in geringerem Umfang (2 Mol ATP pro Mol Glukose), weiter produzieren zu können [SINGER et al., 2004]. Die akkumulierten Endprodukte aus anaerober Glykolyse (Laktat) und Netto-ATP-Hydrolyse (Wasserstoffionen) bedingen einen Abfall des zellulären pH. Dies wiederum führt zur Reduktion negativer Ladungen an regulatorischen und enzymatischen Zellproteinen, so dass daraus Strukturveränderungen und Funktionseinschränkungen dieser Proteine resultieren. Neben anderen zellulären Veränderungen (z. B. Lyse der Zellmembran, Autodigestion zellulärer Komponenten durch freigesetzte Proteasen und Lipasen) kann dieser Vorgang zum Tod einzelner Zellen oder ganzer Zellverbände und letztendlich zu Organdysfunktionen führen [ROBIN, 1980; KOCH et al., 2001]. Je nach kompromittiertem Organsystem sind die Folgen unterschiedlich: Eine Einschränkung der Nierenfunktion kann von einer Oligurie bis zum Versagen mit Anurie reichen; eine längerfristige Ischämie des Splanchnikusgebietes, die in dieser Arbeit hauptsächlich untersucht wurde, kann z. B. zu intraluminalen Flüssigkeitsverlusten und durch Störung der Barrierefunktion des Darmes über ein Darmwandödem und Verlust der tight junctions des Darmepithels zu einer Translokation von bakteriellen Bestandteilen und Toxinen in mesenteriale Lymphknoten und ins Portalblut führen [FINK, 1991], welche im Gegenzug über eine Endotoxinämie eine systemische

Entzündungsreaktion (SIRS) mit Progression bis hin zum Multiorganversagen verursachen können (siehe Abschnitt 1.2.3).

1.2.2 „Goal-directed therapy“

Es gilt also, nach Möglichkeit einen Zustand inadäquater Gewebeoxygenierung zu verhindern, da dieser sonst mit schweren Komplikationen und umfangreichen therapeutischen Problemen verbunden sein kann. Ende der 80er / Anfang der 90er Jahre wurde anhand verschiedener Studien die These formuliert, dass Therapieschemata, die supranormale Werte hämodynamischer Parameter wie des Cardiac Index (CI > 4,5 l/min/m²) oder des Sauerstoffangebotes (DO_2 > 650 ml/min/m²) favorisieren, eine adäquate Gewebeoxygenierung gewährleisten und eine Reduktion der Mortalitätsrate erzielen können [SHOEMAKER et al., 1988; BOYD et al., 1993]. Daraus entwickelte sich das Konzept der „goal-directed therapy“, womit das Erzielen einer bestimmten Zielgröße des Sauerstoffangebotes bei allen kritisch kranken Patienten gefordert wird, um eine Sauerstoffminderversorgung des Gewebes zu vermeiden. Obwohl die positiven Effekte dieses Therapieschemas in verschiedenen Studien nur für Patienten von Hoch-Risiko-Operationen beschrieben wurden und nur eine geringe Anzahl klinischer Studien für andere Patientengruppen existierte, z. B. eine Studie aus dem Jahre 1989 von TUCHSCHMIDT et al. [TUCHSCHMIDT et al., 1989], wurde die „goal-directed therapy” auch zur Behandlung diverser anderer intensivmedizinischer Krankheitsbilder übernommen.

Wenige Jahre später folgten jedoch Studien, die bei Patienten ohne vorhergehende Hoch-Risiko-Operation erhöhte Mortalitätsraten im Anschluss an eine „goal-directed therapy“ feststellten [HAYES et al., 1994; GATTINONI et al., 1995]. Die Begründung liegt darin, dass die durch Hypoxie irreversibel geschädigten Zellen eine Nekrose bzw. Apoptose unterlaufen und so von dem supranormalen Sauerstoffangebot nicht mehr profitieren können. Es musste also erkannt werden, dass sich die gewonnenen Ergebnisse von Hochrisiko-OP-Patienten nicht ohne weiteres auf andere Intensivpatienten-Kollektive anwenden lassen.

Gewebehypoxien als möglicher Trigger oder als Konsequenz solch drastisch verlaufender Kaskaden wie des SIRS entwickeln sich für den Kliniker oft unbemerkt auf regionaler Ebene, die sich einer Detektion mittels globaler Parameter wie Blutdruck, Herzzeitvolumen, Laktatkonzentration oder gemischtvenöser Sättigung entziehen können. Das macht es schwierig, die Notwendigkeit für die Einleitung einer frühzeitigen intensivmedizinischen Intervention (early goal-directed therapy), die das Outcome signifikant verbessern würden [RIVERS et al., 2001], zu erkennen. Gerade in den therapeutisch wichtigen „goldenen Stunden“ („golden hours“), dem Zeitpunkt **vor** Übergang von einer dysoxisch-reversiblen zu einer hypoxisch-irreversiblen Zellschädigung, profitiert der Patient am meisten von einer Intensivtherapie mit Optimierung der DO_2/VO_2-Balance.

Die frühzeitige Detektion und Intervention einer pathologischen Gewebeoxygenierung in einem potenziell noch reversiblen Stadium vor Eintritt einer irreversiblen Zellschädigung ist daher von entscheidender Bedeutung. Allerdings herrscht in der wissenschaftlichen Gemeinschaft Uneinigkeit darüber, welcher Parameter und welches Messverfahren dazu geeignet sind.

Die seit den letzten Jahrzehnten etablierte Bestimmung globaler Parameter der Gewebeoxygenierung, wie z. B. die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung oder die Laktatkonzentration im Serum-Blut, hat sich als nicht sensitiv genug herausgestellt [FIDDIAN-GREEN, 1989; GROENEVELD und KOLKMAN, 1994]. Auch die Wertigkeit des Pulmonalarterienkatheters bezüglich seiner Fähigkeit zur Darstellung der Gewebeoxygenierung ist seit Mitte der 90er Jahre kritisch diskutiert worden [CONNORS et al., 1996] (siehe dazu Abschnitt 4.1.2.1), was den Bedarf eines sensitiven, nicht-invasiven Messinstrumentes in der Intensivmedizin hat weiter deutlich werden lassen.

1.2.3 Der Magen-Darm-Trakt als „Motor“ des MOV

In der Splanchnikusregion finden sich bei sinkendem DO_2 erste Dysoxiezeichen früher – also bei global noch normalen oder leicht erniedrigten DO_2-Werten – als in den übrigen Geweben [MAYNARD, 1993; MYTHEN und WEBB, 1994]. Dies resultiert aus der Reaktion des Körpers, bei nicht gedecktem O_2-Bedarf eine im Hinblick auf den Gesamtorganismus sinnvolle kompensatorische Umverteilung des Blutvolumens zu vitalen Organsystemen auf Kosten nicht vitaler zu induzieren. Davon betroffen sind v. a. der Magen-Darm-Trakt und die Leber. Dieser Umstand spiegelt sich darin wider, dass die Mesenterialgefäße neben denen der Haut die höchste α-adrenerge Aktivität und die damit höchste vasokonstriktorische Potenz besitzen [GERSMEYER und YASARGIL, 1978]. Tierexperimentelle Studien sowie Studien an gesunden Probanden und Patienten mit hämorrhagischem und septischem Schock haben gezeigt, dass ein Abfall des intestinalen pH (pHi)-Wertes bzw. ein Anstieg des pCO_2 der Darmmukosa ($piCO_2$) die sich am frühzeitigsten entwickelnde Anormalität im Anschluss an eine Hypovolämie darstellt [TAKALA, 1995; HAMILTON-DAVIES et al., 1997]. Das Splanchnikusgebiet ist also während einer globalen Minderversorgung mit Sauerstoff zu einem frühzeitigeren Punkt gefährdet als die meisten anderen Gewebe des Körpers [GRUM, 1993]. Erschwerend kommt hinzu, dass es sich beim Magen-Darm-Trakt und der Leber um so genannte „stumme Organe“ („silent organs“) handelt, die unter ischämischen Bedingungen nicht sofort klinische Symptome zeigen [NOLDGE-SCHOMBURG et al., 1996], so dass sich dort manifestierende hypoxische Zustände oft unerkannt bleiben. Außerdem kann oft auch nach Korrektur des initialen Insults (z. B. nach Volumentherapie einer Hypovolämie) eine Hypoxie im Splanchnikusgebiet persistieren [NOLDGE-SCHOMBURG et al., 1996].

Intestinales Gewebe ist einer hypoxischen Hypoxie gegenüber resistenter als gegenüber einer ischämischen Hypoxie: Bei der hypoxischen Hypoxie (Hypoxie bei gleichzeitig erhaltener Perfusion) ist der Darm in der Lage, durch eine Tonusverminderung präkapillärer Sphinkteren weitere Kapillaren innerhalb des Kapillarbettes zu rekrutieren. Dies führt zum einen zu einer Verminderung der Diffusionsstrecke zwischen Kapillaren und Enterozyten, zum anderen zu einer Erhöhung der Kapillaroberfläche, was in einer gesteigerten O_2ER resultiert [SHEPHERD, 1978; GRUM, 1993].

Jedoch können Teilbereiche der Darmmukosa bereits unter physiologischen Bedingungen relativ hypoxisch sein. Zum einen erklärt sich das aus der hohen Stoffwechsel- und

Regenerationsrate, die ein hohes O_2- und Substratangebot erfordert [KNICHWITZ et al., 2005], zum anderen aus der mikrovaskulären Architektur der Darmschleimhaut: Der intestinale Villus wird über eine zentrale Arteriole mit Blut versorgt, welches dann über Venolen drainiert wird, die das afferente Gefäß umgeben [GRANGER et al., 1980]. Diese besondere Gefäßstruktur des intestinalen Villus erhöht über ein Gegenstromprinzip die absorptive Leistung des Darmes, macht ihn aber auch anfälliger für Ischämien, da die Spitze der Villi bereits unter Ruhebedingungen durch Shunting-Effekte und durch den entlang der Achse von der Villusbasis bis zum -apex abfallenden pO_2-Gradienten relativ hypoxisch ist. In Hinblick auf eine im Splanchnikusgebiet häufig persistierende Hypoxie ist diese gerade für den Bereich der Zottenspitzen besonders gravierend: Die Villi reagieren mit Verlust von Funktion und Integrität, histologisch zeigt sich eine typische ischämische Destruktion des Ileums [CHIU et al., 1970; PARK et al., 1990].

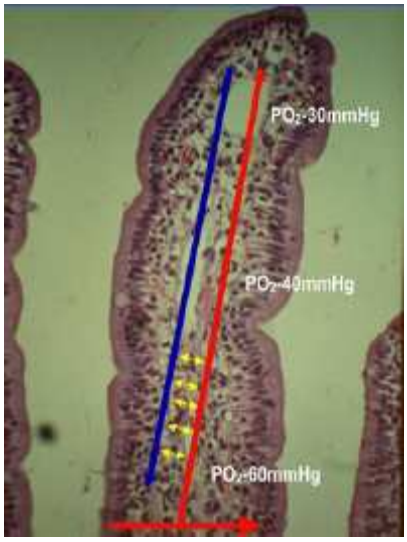


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der Durchblutung und des pO_2-Gradienten innerhalb eines Darmvillus [KNICHWITZ et al., 2005]

Zahlreiche Autoren sprechen vom Magen-Darm-Trakt als „Motor" des MOV [CARRICO et al., 1986; BORDER et al., 1987; DEITCH, 1990; PESTEL et al., 1998]. Die **„gut-origin"-Hypothese des Multiorganversagens** besagt, dass eine Vielzahl lokaler und systemischer Stressfaktoren wie Trauma und kardiopulmonaler Bypass [TAKAHASHI et al., 1996] eine mesenteriale Ischämie begünstigen und so im Intestinum zu einer Kompromittierung der immunologischen und Barriere-Funktionen führen können [LIVINGSTON et al., 1995]. Konsequenz kann das Phänomen der „Translokation" sein, bei der Darmbakterien und deren Endotoxine aus dem Darmlumen durch die hyperpermeable Darmwand in mesenteriale Lymphknoten, das Portalblut und den systemischen Kreislauf gelangen können [DEITCH, 1990; FINK et al., 1991; DEITCH, 1992; HORTON und WALKER, 1993]. Dies kann die Entstehung eines SIRS bzw. einer Sepsis zur Folge haben, bei dem / der es über eine exzessive Aktivierung des retikuloendothelialen Systems mit Ausschüttung von Zytokinen und anderen Mediatoren zu einer Schädigung der Integrität der Kapillarwände mit konsekutiver Störung der Mikroperfusion kommen kann, welche in der Dysfunktion der betroffenen Organe resultiert [CERRA, 1989].

Einen anderen pathophysiologischen Prozess, der zum MOV führen kann, stellt der **„Ischämie-Reperfusionsschaden"** (I/R-Schaden) dar: Im Zuge eines ischämischen Insultes und des verminderten venösen Abflusses kumulieren im betroffenen intestinalen Gefäßabschnitt Stoffwechselendprodukte wie CO_2, Wasserstoffionen (H^+), Laktat und Kalium [KNICHWITZ et al., 2005]. Auch werden proinflammatorische Zytokine und Mediatoren freigesetzt, für die der Magen-Darm-Trakt als Produktionsstätte eine wichtige Rolle zu spielen scheint [BATHE et al., 1998]. Hier stechen v. a. der TNF-α und das IL-6 hervor, die, obwohl am Ort des primären

Insultes freigesetzt, in die Zirkulation gelangen und so systemische Entzündungsreaktionen hervorrufen können [LEIST et al., 1988; HELFGOTT et al., 1989; NELSON et al., 1989].
Kommt es im Verlauf der therapeutischen Intervention zur Reperfusion, folgt eine Ausschwemmung der toxischen Substrate, Zytokine und – wie weiter oben beschrieben – bakterieller Toxine. Der zufließende O_2 wird zu reaktiven Sauerstoffspezies reduziert, die mitunter über eine über PAF- und IL-6-vermittelte Aktivierung von Granulozyten (PMN) und über eine direkte Schädigung von zellulären Membranlipiden, Nukleinsäuren, Enzymen und Rezeptoren zur Zelldysfunktion und -nekrose [SOUTHORN und POWIS, 1988] und somit zu weiterer Permeabilitätserhöhung intestinaler Epithelschichten [BAKER et al., 1995; GONZALEZ et al., 1997; RAO et al., 1997; RAO et al., 2000; BANAN et al., 2001; BANAN et al., 2002; BANAN et al., 2002] und Unterhaltung entzündlicher Prozesse führen können [BIFFL und MOORE, 1996; FINK, 2002].

Der Magen-Darm-Trakt stellt also ein von saprophytären Mikroorganismen besiedeltes Organ dar, das unter physiologischen Bedingungen dank der großen Anzahl der zwischen den Epithelzellen vorhandenen tight junctions und seines sehr ausgeprägten Immunsystems (das Intestinum enthält eben soviel Immungewebe wie der gesamte restliche Körper [STEINBERG, 2003]) eine bakterielle Translokation unterbinden kann; das jedoch im Zuge kritischer Erkrankungen besonders anfällig für ischämische Hypoxien ist und so über eine Invasion durch Bakterien bzw. deren Bestandteile einer Aktivierung des Zytokinnetzwerks Vorschub leisten kann, welche möglicherweise im MOV mündet.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Überwachung regionaler Parameter der Gewebeoxygenierung im Magen-Darm-Trakt besonders sinnvoll.

1.3 Magenmukosatonometrie

Zur Einschätzung der intestinalen Perfusion und zur Diagnosestellung einer Darmischämie steht nur eine begrenzte Anzahl praktisch anwendbarer Methoden zur Verfügung. Dazu gehören die Endoskopie und die Endosonografie, angiografische Techniken, die Katheterisierung der Lebervenen, die Laser-Doppler-Flussbestimmung und die gastrische und intestinale Tonometrie [FIDDIAN-GREEN, 1989]. Das praktikabelste und heutzutage am häufigsten angewandte klinische Verfahren zur Erfassung der Gewebeoxygenierung in der Splanchnikusregion ist die Gas-Tonometrie der Magenmukosa mittels einer modifizierten nasogastralen Sonde. Dabei handelt es sich um ein semi-invasives Messverfahren, das am Krankenbett einsetzbar ist.

1.3.1 Entwicklung und technisches Prinzip der Magenmukosatonometrie

Seit Beginn des letzten Jahrhunderts ist bekannt, dass in einem Hohlorgan CO_2 – ein Gas, das sehr membrangängig ist und gut durch diverse Gewebeschichten dringt – aus dem Gewebe ins Lumen diffundiert [McIver et al., 1926]. Dies trifft auch auf den Magen-Darm-Trakt zu, in dem der luminale pCO_2 mit dem mukosalen äquilibriert.
Im Zuge des unter Hypoxie eintretenden anaeroben Metabolismus werden intrazellulär gebildete saure Valenzen durch Bikarbonat unter Bildung von H_20 und CO_2 abgepuffert. Das CO_2 wird unter physiologischen Bedingungen anschließend mit dem venösen Blut zu den Lungen transportiert und dort abgeatmet. Dieser Vorgang ist im Rahmen einer Ischämie jedoch gestört, so dass es statt eines Abtransports des CO_2 zu seiner Akkumulation im betroffenen Gewebeabschnitt und zum Anstieg des Gewebe-pCO_2 kommt [Knichwitz und Brussel, 1997]. Dieser wird, wie oben beschrieben, vom luminalen pCO_2 des Hohlorgans (hier: des Magens) reflektiert. Das Prinzip der Tonometrie basiert auf der Messung des Partialdruckes dieses Gases.

Eine frühe Methode der Tonometrie wurde bereits in den fünfziger Jahren von Boda et al. angewendet, um den arteriellen pCO_2 ($paCO_2$) bei beatmeten Kindern abschätzen zu können [Boda und Muranyi, 1959]. Interessanterweise stellten sie fest, dass in Schockzuständen die Abschätzung des $paCO_2$ inkorrekt zu sein schien, da währenddessen sehr hohe mukosale pCO_2 des Magens ($piCO_2$) gemessen wurden. In den sechziger Jahren wurde die Tonometrie abdomineller Hohlorgane („hollow viscus tonometry“) neben Dawson et al. [Dawson et al., 1965] auch von Bergofsky et al. weiter vorangetrieben, die in mit Kochsalzlösung (NaCl) gefüllten Harn- und Gallenblasen von Hunden in-vivo-Messungen des pO_2 und pCO_2 vornahmen [Bergofsky, 1964].
Die Magenmukosatonometrie, die nach einem ähnlichen Prinzip funktioniert, wurde Anfang der achtziger Jahre von Fiddian-Green et al. wieder aufgegriffen [Fiddian-Green et al., 1982]: Ein Katheter, an dessen Spitze ein CO_2-permeabler Silikonballon fixiert ist, wird in das Lumen des Magens eingebracht. Der Silikonballon wird mit einem Medium gefüllt. In der Vergangenheit, so auch von Fiddian-Green et al., wurde dafür v. a. Kochsalzlösung verwendet. Innerhalb eines bestimmten Äquilibrierungszeitraumes wird die Diffusion von intraluminalem CO_2 in den Silikonballon erlaubt. Nach Äquilibrierung wird der Balloninhalt aspiriert und in einem Blutgasanalyse-Gerät zur Bestimmung des pCO_2 untersucht.
Die Durchführung dieses Messverfahrens mit Kochsalzlösung verläuft im mehreren Arbeitsschritten (Injektion einer exakten Flüssigkeitsmenge in den Ballon; Aspiration der Flüssigkeitsprobe nach Äquilibrierung; Transfer der Probe zum BGA-Gerät; Bestimmung des pCO_2 im BGA-Gerät), die allesamt mögliche Fehlerquellen darstellen. Hinzu kommen a) eine lange Äquilibrierungszeit von mindestens 90 min, die die Verwendung eines Korrekturfaktors notwendig macht, falls nur eine kürzere Äquilibrierungszeit gestattet wird, und b) die relativ

geringe Bindungskapazität von NaCl für CO_2, die während des Transfers und der Messung der Probe im BGA-Gerät eine rapide Diffusion von CO_2 an die Umgebung zur Folge haben kann. All diese Faktoren können in Fehlbestimmungen des pCO_2 resultieren und machen das Verfahren somit unpraktikabel.
Die Verwendung einer gepufferten Tonometerlösung, z. B. mit Hilfe eines Phosphatpuffers, konnte zwar eine Verbesserung der Präzision herbeiführen, jedoch weitere methodische Probleme wie das individuelle Handling von Sonde und Probe, lange Äquilibrierungszeiten und Äquilibrierungsfehler nicht unterbinden.
Die meisten der beschriebenen Probleme konnten durch Einführung eines automatisierten Messgerätes (Tonocap®, Datex-Ohmeda, Helsinki/Finnland) überwunden werden. Durch die Verwendung von Luft statt NaCl als Messmedium wurde a) die Äquilibrierungszeit auf 10 min verkürzt, da CO_2 in Luft fünfmal schneller diffundiert als in NaCl, und b) die Gefahr des Verlusts von CO_2 an die Umgebung reduziert. Die Automatisierung des Verfahrens machte außerdem die fehleranfälligen Einzelschritte bei Durchführung der Messungen überflüssig.
Die semikontinuierliche $piCO_2$-Messung in Form des Tonocaps® bietet gegenüber dem manuellen, diskontinuierlichen Verfahren insofern weitere Vorteile, als dass sie nach festgelegten Grenzwerten alarmiert, bereits kurzfristige Veränderungen der $piCO_2$ erfasst und so frühzeitig auf gastrointestinale Perfusionsstörungen hinweist.

Auch nach Einführung der Gas-Tonometrie bestand allerdings lange Zeit Uneinigkeit darüber, welche der aus der Magenmukosatonometrie gewonnenen Variablen zur qualitativen Einschätzung der Splanchnikusperfusion geeignet sei. Mit dieser Thematik befasst sich Abschnitt 4.1.1.1.

1.4 Inflammationsparameter

Frühe biochemische inflammatorische Parameter spielen eine wichtige Rolle als Marker und Mediatoren des SIRS. Deren Identifikation könnte die frühzeitige therapeutische Intervention vor Eintritt einer oft irreversiblen Komplikationskaskade, die im MOV und einer hohen Mortalitätsrate münden kann, erleichtern.
Die in der vorliegenden Arbeit bestimmten Inflammationsparameter Procalcitonin, Interleukin-6 und LPS-bindendes Protein sind für ihre frühzeitige Nachweisbarkeit im Blut von Patienten mit systemischer Inflammation bekannt und deswegen zur Beantwortung der Fragestellung von Belang.

1.4.1 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) gehört zur Gruppe der Calcitonin-Vorläufermoleküle (calcitonin precursors, CTpr). Es wie auch andere CTpr werden wahrscheinlich nicht nur von neuroendokrinen Zellen in der Schilddrüse und Lunge, sondern von annähernd jedem Gewebe des Körpers synthetisiert und freigesetzt [BECKER et al., 1979; BECKER et al., 1980; MULLER et al., 2001].

Von den CTpr ist bekannt, dass ihre Serumkonzentration während mikrobieller Infektionen und verschiedener Formen schwerer systemischer Inflammationszustände (SIRS, Sepsis) bis um das Tausendfache ansteigen kann, und dass dieser Anstieg häufig mit der Schwere des Zustandes und der Mortalität korreliert [NYLEN et al., 1992; ASSICOT et al., 1993; WHANG et al., 1998; MULLER et al., 2000]. Sie werden so als sensitive Marker für Sepsis und das SIRS angesehen [AOUIFI et al., 2000; MULLER et al., 2000; HARBARTH et al., 2001]. Es liegen außerdem Hinweise darauf vor, dass das Procalcitonin-Molekül an sich einen integralen Bestandteil des Inflammationsprozesses darstellt und in direkter Weise das Outcome beeinflussen kann [NYLEN et al., 1998].

Während man gemeinhin bis Ende der 90er Jahre davon ausging, dass Procalcitonin-Konzentrationsanstiege spezifisch für systemische bakterielle und einige fungale und parasitäre Infektionsformen seien [ASSICOT et al., 1993; DAVIS et al., 1994; GERARD et al., 1995; AL-NAWAS et al., 1996; GENDREL et al., 1996; BEAUNE et al., 1998; CHIESA et al., 1998], weiß man heute, dass auch primär nicht mikrobielle Insulte in der Lage sind, moderat bis deutlich erhöhte PCT-Serumkonzentrationen zu verursachen. Dazu gehören nicht infektiöse Pankreatitiden, Brandverletzungen [NYLEN et al., 1992; O'NEILL et al., 1992; BECKER et al., 1993], chemisch bedingte Pneumonitiden [NYLEN et al., 1996], Hitzschläge [NYLEN et al., 1997], kleinzellige Bronchialkarzinome [MEISNER, 2000], medulläre C-Zell-Karzinome der Schilddrüse [MEISNER, 2000], mechanische Traumata [WANNER et al., 2000] und postoperative Zustände [HARBARTH et al., 2001]. Auch während kardiogener Schockzustände und im Anschluss an kardiopulmonale Bypässe werden signifikante PCT-Serumkonzentrationsanstiege beobachtet [MEISNER et al., 1998]. Ob die beobachteten PCT-Serumkonzentrationsanstiege bei solch offensichtlich nicht primär mikrobiellen Insulten eine Manifestation bakterieller Translokation oder bakterieller Produkte wie Endotoxinen aus dem Magen-Darm-Trakt darstellen [SWANK und DEITCH, 1996; REDL et al., 2000], bleibt noch durch weitere Studien zu klären.

Außer Frage steht jedoch, dass Endotoxin ein potenter Stimulus für die Produktion und Freisetzung von Procalcitonin und anderer CTpr ist [DANDONA et al., 1994; PREAS et al., 2001].

Eine bei Patienten mit akuter Pankreatitis durchgeführte Studie zeigte, dass CTpr-Plasmakonzentrationen Veränderungen der intestinalen Permeabilität und Grade der systemischen Belastung mit Endotoxinen widerspiegeln [AMMORI et al., 2003].

Es stellt sich die Frage, ob Procalcitonin bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen einen geeigneten Marker für die frühzeitige Detektion mesenterialer Minderperfusion und konsekutiver intestinaler Hyperpermeabilität darstellt.

1.4.2 Interleukin-6

Interleukin 6 (IL-6) ist ein 26 kDa, pluripotentes Zytokin, das von verschiedenen Zelltypen, u. a. aktivierten Monozyten und Makrophagen [AARDEN et al., 1987], Endothelzellen [JIRIK et al., 1989], Fettzellen [MOHAMED-ALI et al., 1997], T-Zellen [HILBERT et al., 1989] und Enterozyten [MCGEE et al., 1992], produziert wird. Die biologischen Effekte von IL-6 sind recht vielfältig und

reichen von der Stimulation der Proliferation von Hepatozyten bis zur Suppression der Hypophysen-Schilddrüsen-Achse [PAPANICOLAOU et al., 1998]. IL-6 hat sowohl pro- [CAMPBELL et al., 1994; HIERHOLZER et al., 1998; MENG et al., 2001; RIJNEVELD et al., 2002] als auch antiinflammatorische Eigenschaften [ADERKA et al., 1989; DI SANTO et al., 1997], z. T. abhängig davon, ob es auf parakrine oder endokrine Art wirkt [FATTORI et al., 1994]. Es induziert die Produktion von Akute-Phase-Proteinen und fungiert als endogenes Pyrogen [LAFFEY et al., 2002].

IL-6 kann als unspezifischer, direkter und frühzeitiger Marker der Entzündungsreaktion angesehen werden, da es aus den im Entzündungsgebiet befindlichen Makrophagen freigesetzt wird. Dagegen sind die zytokin-vermittelt produzierten Akute-Phase-Proteine nur indirekte Anzeichen der Entzündung. Dem Pathomechanismus der Entzündung entsprechend steigt die IL-6-Konzentration im Plasma daher auch schneller an als die des CRP.

Für das klinisch-laborchemische Monitoring hat IL-6 einen hohen Stellenwert, da es einen guten Prädiktor für das Outcome septischer Patienten darstellt und laborchemisch mittlerweile in kurzer Zeit bestimmt werden kann.

Exzessiv und prolongiert erhöhte IL-6-Konzentrationen sind bei bestimmten Untergruppen kritisch Kranker, wie bei posttraumatischen, brandverletzten, elektiv operierten und septischen Patienten, mit der Morbidität und Mortalität assoziiert [ERTEL et al., 1990; BAIGRIE et al., 1992; DAMAS et al., 1992; DROST et al., 1993; ROUMEN et al., 1993; SPITZER, 1993; MEDURI et al., 1995]. Casey et. al berichten über eine Mortalitätsrate von 75%, wenn die IL-6-Serumspiegel einen Grenzwert von 500 pg/ml übersteigen [CASEY et al., 1993].

In Studien mit IL-$6^{-/-}$-Mäusen wurde gezeigt, dass IL-6 für die Entwicklung entzündlicher Zustände in Lunge und Leber nach hämorrhagischem Schock und anschließender Intervention notwendig ist [MENG et al., 2001]. Die Vermutung liegt nahe, dass ein ähnlicher Zusammenhang im Intestinum vorherrscht.

Es gibt derzeit keine Beweise, dass IL-6 eine direkt toxische Wirkung auf Enterozyten ausübt. Dennoch deuten mehrere Studien darauf hin, dass IL-6 in verschiedenen Zuständen, die mit transienter mesenterialer Minderperfusion und anschließendem Entzündungsgeschehen einhergehen, ein Mediator intestinaler Schleimhautschädigung ist. Eine Forschergruppe [CUZZOCREA et al., 1999] wies nach, dass IL-$6^{-/-}$-Mäuse im Anschluss an Okklusion der Mesenterialarterien und Reperfusion weit geringere Inflammationserscheinungen und histologische Veränderungen des Darmepithels aufwiesen als IL-$6^{+/+}$-Mäuse. Ein anderes Forscherteam [WANG et al., 2001] zeigte, dass eine in IL-$6^{-/-}$-Mäusen induzierte Sepsis mit keiner Erhöhung der intestinalen Permeabilität einherging, während sie in IL-$6^{+/+}$-Mäusen stark anstieg. Blockierung von IL-6-Rezeptoren durch selektive Antikörper verminderte den Grad der mukosalen Entzündung in Mausmodellen entzündlicher Darmerkrankungen [ATREYA et al., 2000]. Für die Entwicklung einer Barrierendysfunktion des Darmes scheint IL-6 notwendig zu sein, da im Mausmodell gezeigt werden konnte, dass die Expression verschiedener mit den tight junctions assoziierter Membranproteine intestinaler Epithelzellen bei IL-$6^{+/+}$-Mäusen nach

hypovolämisch-hämorrhagischem Schock herabgesetzt, bei IL-$6^{-/-}$-Mäusen aber kaum verändert war [YANG et al., 2003].
In einem Schweinemodell, in der die A. mesenterica superior vollständig abgeklemmt wurde, wurde gezeigt, dass erhöhte IL-6-Konzentrationen erst nach Öffnen der Klemme gemessen wurden, was auf ein Auswaschungsphänomen von IL-6 aus dem ischämischen Darmabschnitt schließen lässt [BATHE et al., 1998]. Ferner wurde die Produktion von IL-6 in vivo in intestinaler Mukosa nachgewiesen [MEYER et al., 1995], und diverse andere Studien dokumentierten postoperativ oder nach Schockzuständen höhere IL-6-Konzentrationen im Portal- oder Mesenterialvenenblut als in systemischem Venenblut. Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass IL-6 während intestinaler und systemischer Insulte zu einem wesentlichen Teil im Magen-Darm-Trakt produziert wird und unterstreichen seine Bedeutung bei der Entstehung intestinaler Schleimhautschädigung.

Die hier vorliegende Studie untersucht u. a., ob zwischen kardiochirurgischen Patienten mit bzw. ohne Anstieg der aiDCO_2 postoperativ eine unterschiedliche Entwicklung der IL-6-Serumkonzentration vorliegt.

1.4.3 LPS-bindendes Protein

Das Lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP) ist ein 58 kDa, stark glykosyliertes und Akute-Phase-Protein, das überwiegend in der Leber, aber auch in der Lunge und lokalen Geweben synthetisiert wird [FENTON und GOLENBOCK, 1998]. Es verfügt über eine sehr hohe Affinität zu Endotoxin und katalysiert die Interaktion zwischen monomerem LPS und CD14-Rezeptoren [HEUMANN und ROGER, 2002]. Ohne Anwesenheit des LBP würde eine spontane Diffusion von LPS zu CD14 auf nur sehr langsamem Niveau vonstatten gehen, was die phylogenetische Bedeutung des LBP bei der Auseinandersetzung des Organismus mit Bakterien unterstreicht.
Seine Plasmakonzentration steigt dramatisch infolge inflammatorischer Stimuli wie Endotoxinämie, SIRS, Sepsis und ARDS an [RAMADORI et al., 1990; MARTIN et al., 1997; MYC et al., 1997]. Es wird eine endotoxin (LPS)- von einer zytokin-vermittelten LBP-Expression unterschieden: Bei ersterer steigt die LBP-Serumkonzentration infolge einer direkten Konfrontation mit LPS an. Durch die hohe Affinität zwischen LPS und LBP bilden sich Komplexe, die durch Bindung an CD14-Rezeptoren von Entzündungszellen eine Freisetzung proinflammatorischer und vasoaktiver Zytokine wie TNF-α, IL-1β und IL-6 induzieren können. Diese Art der LBP-Freisetzung wird v. a. während der frühzeitigen Entstehung eines SIRS beobachtet.
Während eines fortschreitenden SIRS rückt die zytokin-vermittelte LBP-Expression in den Vordergrund, bei der Zytokine, darunter v. a. IL-6, auch ohne Endotoxinämie die weitere Freisetzung von LBP unterhalten können.

1.5 Scoring-Systeme

In der vorliegenden Arbeit wurde zum Zwecke der Stratifizierung der Stichprobe in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe ein Scoring-System verwendet.
Scoring-Systeme dienen der Abschätzung der Morbidität, der Mortalität und des therapeutischen Aufwandes. Sie stellen standardisierte Verfahren zur Klassifizierung des Krankheitsschweregrades, zur Verlaufsbeobachtung bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und zur Stratifizierung von Patientenkollektiven bei wissenschaftlichen Untersuchungen dar.
Ein gutes prognostisches Modell lässt eine akkurate Abschätzung der zu erwartenden Anzahl von Patienten mit tödlichem Ausgang aus einer Gruppe vergleichbarer Patienten zu; es ermöglicht jedoch keine Aussage darüber, welche einzelnen Patienten infolge eines Leidens sterben werden [LEMESHOW und LE GALL, 1994].
Eine gute Diskriminierung von Hochrisikopatienten scheint bereits innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden mit dem APACHE II-Score möglich zu sein. PILZ et al. konnten zeigen, dass Patienten, die am Morgen des ersten postoperativen Tages einen Score von ≥ 24 Punkten aufwiesen, einen anhaltend schweren Krankheitsverlauf mit einer Letalität von 30% entwickeln [PILZ et al., 1994], während Kuhn et. al bei Score-Werten ≥ 28 eine postoperative Letalität kardiochirurgischer Patienten von 50% feststellten [KUHN et al., 2000].

In dieser Studie wurde der SAPS II (New Simplified Acute Physiology Score) verwendet. Wie der APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) und der MPM (Mortality Probability Models) gehört er zur Gruppe der universell einsetzbaren, krankheitsübergreifenden Scores; er ist also weder erkrankungsbezogen (limitiert auf z. B. Sepsis- oder Traumafälle) noch patientengruppenbezogen (z. B. Kinder).
Er errechnet sich aus 15 Variablen (zwölf physiologische Variablen + chronische Vorerkrankungen + Alter + Einweisungsbedingungen), denen je nach Ausprägung bzw. Abweichung vom Normalwert ein bestimmter Punktewert (in der nachfolgenden Tabelle 1.3 **fett** markiert) zugeordnet wird.

Alter [Jahre]	< 40 **(0)**; 40 - 59 **(7)**; 60 - 69 **(12)**; 70 - 74 **(15)**; 75 - 79 **(16)**; ≥ 80 Jahre **(18)**
Aufnahme	Elektiv chirurgisch **(0)**, medizinisch **(6)**, notfallmäßig chirurgisch **(8)**
Chronische Krankheiten	Keine **(0)**; metastasiertes Karzinom **(9)**; hämatologisches Malignom **(10)**; AIDS **(17)**
Glasgow Coma Scale	< 6 **(26)**; 6 - 8 **(13)**; 9 - 10 **(7)**; 11 - 13 **(5)**; 14 - 15 **(0)**
Systolischer Blutdruck [mmHg]	< 70 **(13)**; 70 - 99 **(5)**; 100 - 199 **(0)**; ≥ 200 **(2)**
Herzfrequenz [/min]	< 40 **(11)**; 40 - 69 **(2)**; 70 - 119 **(0)**; 120 - 159 **(4)**; ≥ 160 **(7)**
Körpertemperatur [°C]	< 39 **(0)**; ≥ 39 **(3)**
PaO_2 / FiO_2 (bei maschineller Beatmung)	< 100 **(11)**; 100 - 199 **(9)**; ≥ 200 **(6)**
Ausfuhr [l/24h]	< 0,5 **(11)**; 0,5 - 0,999 **(4)**; => 1 **(0)**
Serum-Harnstoff [mmol/l]	< 10 **(0)**; 10 - 29,9 **(6)**; ≥ 30 **(10)**
Leukozytenzahl [/mm^3]	< 1000 **(12)**; 1000 - 19000 **(0)**; ≥ 20000 **(3)**
Kalium [mmol/l]	< 3 **(3)**; 3 - 4,9 **(0)**; ≥ 5 **(3)**
Natrium [mmol/l]	≥ 145 **(1)**; 125 - 144 **(0)**; < 125 **(5)**
HCO_3^- [mmol/l]	< 15 **(6)**; 15 - 19 **(3)**; ≥ 20 **(0)**
Bilirubin [µmol/l]	< 68,4 **(0)**; 68,4 - 102,5 **(4)**; ≥ 102,6 **(9)**

Tabelle 1.3: Die zur Berechnung des SAPS II-Wertes berücksichtigten Variablen [LE GALL et al., 1993]. Die fett und in Klammern dargestellten Ziffern beschreiben den je nach Ausprägung bzw. Abweichung vom Normalwert zugeordneten Punktewert.

Der SAPS II diente hier zur Stratifizierung zweier Patientengruppen, von denen eine Patienten mit einem bei Aufnahme auf der Intensivstation als gering eingestuften Risiko und die andere Patienten mit einem als hoch eingestuften Risiko umfasste.

1.6 Fragestellung

Aus diesem Kontext ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Kommt es im Zuge postoperativer Perfusionseinschränkung im Splanchnikusgebiet zu Konzentrationsanstiegen der inflammatorischen Parameter PCT, IL-6 und LBP?
- In welchem zeitlichen Zusammenhang steht der Verlauf der Inflammationsparameter zu mittels Magenmukosatonometrie erhobenen Daten?
- Welche etablierten Stratifizierungsverfahren erlauben eine zuverlässige Einschätzung des Aktivitätsgrades systemischer Inflammation, und in welchem Verhältnis stehen sie zu den in dieser Arbeit verwandten Methoden?
- Wird eine splanchnische Perfusionseinschränkung von hämodynamischen Veränderungen etablierter Parameter reflektiert?
- Welches Stratifizierungsverfahren erlaubt eine zuverlässige prognostische Einschätzung des Outcomes?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Nach Bewilligung einer prospektiven, klinischen Studie wurden in der Zeit von November 1998 bis Juli 1999 35 männliche und 7 weibliche Patienten, die postoperativ auf der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsklinik Lübeck aufgenommen wurden, nach präoperativer Unterzeichnung einer schriftlichen Einwilligungserklärung in die Untersuchung eingeschlossen.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich im Rahmen einer elektiven oder Notfallbehandlung an der Klinik für Herzchirurgie einer aorto-koronaren Venenbypass (ACVB)- oder mammaria-koronaren Bypass (MCB)-Operation unterzogen und zur postoperativen intensivmedizinischen Überwachung und Therapie auf die anästhesiologische Intensivstation verlegt wurden.
Männliche und weibliche Patienten wurden altersunabhängig in die Studie eingeschlossen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die jünger als 18 Jahre waren, unter einer Kortison- oder anderen immunsuppressiven Dauertherapie standen, vorbestehende Infektionen, Malignome und Immundefekterkrankungen aufwiesen, und / oder bei denen eine (absolute und / oder relative) Kontraindikation zur Platzierung einer nasogastralen Sonde bestand (z.B. bei Vorliegen von höhergradigen Koagulopathien, Ösophagusvarizen).

2.2 Methoden

Die postoperativen, intensivmedizinischen Maßnahmen am Patienten erfolgten nach den derzeit üblichen Behandlungsrichtlinien.

2.2.1 Anästhesie

Die Prämedikation am Abend vor der Operation bestand aus dem Benzodiazepin Flunitrazepam und gegebenenfalls den vom Patienten benötigten Medikamenten.
Die Einleitung der Anästhesie erfolgte nach peripherer Anlage einer oder mehrerer Venenverweilkanülen intravenös mit dem Anästhetikum Etomidat (0,2 - 0,3 mg/kg KG) und dem Opioid Sufentanil (0,5 - 0,7 µg/kg KG). Zur Muskelrelaxierung wurde Pancuronium (0,1 mg/kg KG) verwendet. Die Anästhesie wurde durch Propofol, Sufentanil und Pancuronium aufrechterhalten. Nach endotrachealer Intubation wurde mit einem Gemisch aus Raumluft, Sauerstoff und ggf. Isofluran beatmet. Anschließend erfolgte die Kanülierung der Vena jugularis

interna mit einer Einführschleuse (Größe 8F), über die ein Swan-Ganz-Pulmonaliskatheter zur kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens (CCO) und der gemischtvenösen Sättigung (SvO_2) bis in die Arteria pulmonalis vorgeschoben wurde.
Zur kontinuierlichen, direkten Messung des arteriellen Blutdruckes und zur Abnahme zur Blutgasanalyse bestimmten arteriellen Blutes wurde die Arteria radialis oder Arteria femoralis kanüliert. Zur Messung des Kohlendioxidpartialdruckes der Magenmukosa wurde eine nasogastrale Sonde mit Tonometer-Ballon (TRIP NGS) eingeführt und deren korrekte Lage durch Auskultation bei gleichzeitiger Insufflation von Luft und durch Aspiration von Magensaft überprüft.
Jeder Patient erhielt zur Bilanzierung einen transurethralen Dauerkatheter.
Nach der Operation erfolgte der Transport auf die anästhesiologische Intensivstation der Medizinischen Universität zu Lübeck, auf der die maschinelle Beatmung und Sedierung fortgeführt wurde. Die Patienten erhielten intravenöse Bolusinjektionen von Piritramid und Pethidin, um Schmerzzustände zu behandeln. Die Entwöhnung vom Respirator und die Extubation erfolgten nach klinischen Gesichtspunkten.

2.2.2 Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

Intraoperativ wurde nach aortaler und kavaler Kanülierung und synthetischer Vollheparinisierung (375 IE/kg KG) mit dem kardiopulmonalen Bypass (CPB) begonnen. Als Monitoring der Antikoagulation diente die „activated clotting time“ (ACT). Die Ziel-ACT sollte über 400 s betragen.
Der Bypass wurde wie folgt standardisiert:

1. Membranoxygenierung
2. Nicht-pulsatiler Fluss
3. Primevolumen: 1000 ml Ringer-Lösung, 250 ml 20% Mannit, 500 ml Humanalbumin, 20 ml Natriumbikarbonat
4. Primingtemperatur: 20°C
5. Mittlerer arterieller Blutdruck: zwischen 50 und 70 mmHg
6. pO2: 120 - 160 mmHg
7. pCO2: 30 - 40 mmHg

Die Antagonisierung der Antikoagulation erfolgte unter ACT-Kontrolle durch Infusion von Protaminsulfat.

2.2.3 Regulation des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP)

Während des kardiopulmonalen Bypasses wurde der MAP durch Bolusinjektion von Glycerolnitrat bzw. Noradrenalin in den oben genannten Grenzen konstant gehalten.
Nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine wurde der MAP durch Infusion bzw. Injektion von Glycerolnitrat, dem α-Adrenorezeptorenblocker Urapidil oder dem Kalziumkanalblocker Nifedipin unterhalb 80 mmHg gehalten.

Wenn der MAP unter 50 mmHg fiel, wurde der Wert durch Infusion von Plasmaersatzmitteln oder positiv inotropen Substanzen wie Dopamin, Adrenalin, Dobutamin oder Milrinon erhöht.

2.2.4 Untersuchungsablauf / Verwendete Messverfahren

Unmittelbar nach Verlegung der Patienten aus dem Operationssaal auf die Intensivstation erfolgte der Beginn der Messungen. Die Dokumentation der stationär erhobenen Vitalparameter erfolgte im stündlichen Abstand bis zum Exitus oder bis zur Verlegung der Patienten auf die periphere Station.
Folgende Parameter wurden erfasst und dokumentiert:

2.2.4.1 Daten der Hämodynamik

- Systolischer arterieller Blutdruck, diastolischer arterieller Blutdruck, mittlerer arterieller Blutdruck (mittels direkter oder indirekter Messung)
- Zentralvenöser Druck (mittels Messung über den zentralen Venenkatheter)
- Systolischer pulmonalarterieller Blutdruck, diastolischer pulmonalarterieller Blutdruck, mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck, pulmonalkapillärer Verschlussdruck
- Kontinuierlich gemessenes Herzminutenvolumen, Herzindex
- Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
- Körpertemperatur
- Herzfrequenz
- CO_2-Partialdruck der Magenmukosa

2.2.4.2 Daten der Blutgasanalyse

Arterielle Blutgasanalysen wurden – wenn klinisch indiziert – stündlich, gemischtvenöse Blutgasanalysen nur zur Einstellung der kontinuierlichen SvO_2-Messung des Swan-Ganz-Katheter-Monitors durchgeführt.

- Arterielles Blut: CO_2-Partialdruck, „base excess“ (Basenüberschuss), Laktatkonzentration
- Gemischtvenöses Blut: O_2-Sättigung

2.2.4.3 Blutuntersuchungen

Blut zur Bestimmung der Konzentration von Procalcitonin (PCT), Interleukin-6 (IL-6) und Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP) wurde unmittelbar postoperativ (datiert als Zeitpunkt T_0) und am nachfolgenden Tag um 6 Uhr morgens (Zeitpunkt T_1) in Serum- bzw. Kalium-EDTA-Monovetten® der Firma Sarstedt abgenommen. Das zur Procalcitonin-Bestimmung vorgesehene Blut wurde anschließend an das Labor des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität zu Lübeck geschickt. Fiel die Blutentnahme zur Procalcitonin-Bestimmung auf ein Wochenende oder einen anderen Zeitpunkt, zu dem das Labor nicht bereitstand, wurden die Proben im Kühlschrank bei ca. 4°C bis zu zwei Tage zwischengelagert.

Die Blutproben, die zur Bestimmung von IL-6 und LBP bestimmt waren, wurden im Anschluss an die Blutentnahme unverzüglich zentrifugiert, der Plasma-Überstand in 1,5 ml-Gefäße der Firma Eppendorf abpipettiert, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bis zum Ende der Versuchsreihe in einem Tiefkühlschrank bei -70° C g elagert. Die Proben wurden nach Beendigung der Versuchsreihe analysiert.

2.3 Meßmethode

2.3.1 Procalcitonin-Bestimmung

Die Bestimmung des Procalcitonin-Serumspiegels im Labor des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie erfolgte unter Verwendung des LUMItest® PCT (heute B•R•A•H•M•S PCT LIA) der Firma B•R•A•H•M•S AG, Hennigsdorf (Deutschland), eines immunoluminometrischen Assays (ILMA). Bei diesem Test werden zwei verschiedene Typen monoklonaler Maus-Antikörper eingesetzt, von denen einer an den Calcitonin-, der andere an den Katacalcin-Teil des PCT bindet. Die Antikörper, von denen einer lumineszenzmarkiert (sog. Tracer) und der andere mit dem Fc-Teil an der Innenseite des Teströhrchens fixiert ist (sog. coated tube system), werden im Überschuss eingesetzt. Im Verlauf der Reaktion reagieren die Antikörper mit den PCT-Molekülen der Probe zu sog. Sandwich-Komplexen, d.h., das PCT-Molekül wird von den zwei Antikörpern umringt, wodurch der lumineszenzmarkierte Antikörper an die Röhrchenoberfläche gebunden wird. Nach Reaktionsende wird der nicht- bzw. unvollständig gebundene Tracerüberschuss durch sorgfältiges Waschen aus dem Teströhrchen entfernt.

Der nach dem Waschen an der Röhrchenwand verbliebene Traceranteil wird durch Messung des Lumineszenzsignals in einem Luminometer unter Verwendung der LUMItest®-Basiskit-Reagenzien ermittelt. Es besteht eine direkte Proportionalität zwischen der Stärke des Lumineszenzsignals und der PCT-Konzentration der jeweiligen Probe. Anhand der Lumineszenzwerte der von mitgelieferten Standards lässt sich eine Standardkurve erstellen, mittels derer sich die unbekannten PCT-Konzentrationen der Patientenseren / -plasmen bestimmen lassen.

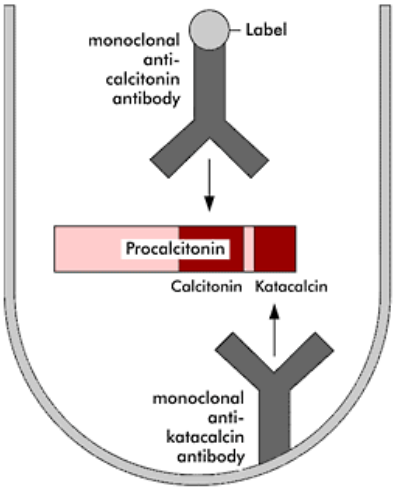


Abbildung 2.1: Funktionsschema des LUMItest® PCT [von B•R•A•H•M•S AG]

2.3.1.1 Referenzbereiche

Bisher zur Verfügung stehende Daten lassen für bestimmte PCT-Konzentrationen folgende Interpretationen zu:

PCT [ng/ml]	
< 0,5	Lokale bakterielle Infektion ist möglich; systemische Infektion (Sepsis) ist unwahrscheinlich.
≥ 0,5 und < 2	Eine systemische Infektion ist möglich, aber es sind mehrere Zustände bekannt, die ebenfalls PCT induzieren (siehe Abschnitt 1.4.1).
≥ 2 und < 10	Systemische Infektion (Sepsis) ist wahrscheinlich, sofern keine anderen Gründe bekannt sind.
≥ 10	Ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion, nahezu ausschließlich infolge einer schweren bakteriellen Sepsis oder eines septischen Schocks.

Tabelle 2.1: Referenzbereiche von Procalcitonin [MEISNER, 2000]

2.3.1.2 Präzision

Laut Hersteller-Informationen liegt die analytische Assaysensitivität bei ca. 0,1 ng/ml, die funktionelle Assaysensitivität (= kleinster Messwert, der mit einer Präzision von max. 20% Interassayvarianz gefunden wird) bei ca. 0,3 ng/ml.

2.3.2 Magenmukosatonometrie

Zur Bestimmung des CO_2-Partialdruckes der Magenmukosa wurden ein Tonometer der Marke Tonocap® und eine dazugehörige nasogastrale Sonde mit Tonometer-Ballon (TRIP NGS) der Firma Datex-Ohmeda (Helsinki/Finnland) verwendet, mittels derer eine semikontinuierliche Messung des $piCO_2$ in 10-Minuten-Intervallen möglich ist. Zur Schaffung eines geschlossenen, rezirkulierenden Gasspülsystems wird der sich am distalen Ende der Magensonde befindliche Silikonballon über einen Probeentnahmeschlauch mit dem Tonocap®-Gerät verbunden. Nach automatisierter Füllung des Ballons mit 5 ml Raumluft durch das Tonocap®-Gerät und einer Äquilibrierungszeit von 15 min, in der das für den CO_2-Gehalt der Magenmukosa repräsentative CO_2 aus dem Magenlumen in den semipermeablen Ballon diffundiert, wird das Gasgemisch automatisch abgesaugt und daraus mittels einer Messkammer mit Infrarotsensor der intramukosale bzw. intestinale CO_2-Partialdruck bestimmt. Im Anschluss wird das Gasgemisch wieder in den Silikonballon zurücktransportiert, um so einer Depletion des Kohlendioxids und somit einer unnötigen Verlängerung der Äquilibrierungszeit vorzubeugen. Die erste verwertbare Messung benötigt daher eine ca. 25-minütige Äquilibrierungszeit.

2.3.3 Messung des Herzzeitvolumens / der gemischtvenösen O_2-Sättigung

Zur Messung des Herzzeitvolumens wurden der Vigilance®-Monitor (Baxter, Deerfield, IL/USA; inzwischen vertrieben durch Edwards Lifesciences, Irvine, CA/USA) und der dazugehörige Thermodilutions-Pulmonalarterienkatheter verwendet. Diese erlaubten, nach Einschwemmung

des Katheters in die Arteria pulmonalis und Überprüfung der korrekten Lage anhand der abgeleiteten Druckkurven, die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens.
Die Messung erfolgt im Sinne des Thermodilutionsprinzips durch Abgabe kleiner Energieimpulse über ein Thermalfilament an das vorbeiströmende Blut, welches dadurch geringfügig erwärmt wird. Diese Erwärmung wird mit dem am Katheter weiter distal lokalisierten Thermistor gemessen. Anhand der gemessenen Temperaturveränderung des Blutes wird vom Vigilance®-Monitor das Herzzeitvolumen nach einer Wärmeerhaltungsgleichung berechnet. Durch Kreuzkorrelation der Energiezufuhr und der Bluttemperaturkurve werden Indikatordilutionskurven erstellt.

Anhand der zeitgleich ermittelten Vitalparameter und Blutgasanalyse-Resultate ließen sich mit folgenden Formeln die Parameter Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI) und systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) berechnen:

1. Herzindex (Cardiac Index, CI),

Def.: durchschnittliches Herzzeitvolumen, dividiert durch die Körperoberfläche (KO)

$$CI = HZV/KO \ [l/min/m^2]$$

(Normalwert 2,8 – 4,2)

2. Schlagvolumenindex (SVI),

Def.: das während einer Systole ausgeworfene Volumen, in Relation zur KO.

$$SVI = CI/HF \cdot 10^3 \ [ml/Schlag/m^2]$$

(HF = Herzfrequenz; Normalwert 36 - 48)

3. Systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI),

Def.: der gesamtvaskuläre Widerstand im großen Kreislauf, in Relation zur KO.

$$SVRI = (MAP – ZVD) / CI \cdot 80 \ [dyn \cdot sec/cm^5/m^2]$$

(Normalwert 1200-2500; der Faktor 80 transformiert Druck und Volumen in [dyn · sec/cm^5].)

Zur einmaligen Eichung des Vigilance®-Monitors erfolgte die Bestimmung der gemischtvenösen Blutgase. Mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO_2) und dem Hämoglobinwert als Referenzwerte ließ sich der Vigilance®-Monitor zur kontinuierlichen reflexionsspektrophotometrischen Messung der SvO_2 initialisieren. Bei dieser Messung wird Licht aus dem roten und infraroten Spektrum, welches von im Monitor angebrachten Leuchtdioden emittiert wird, über ein fiberoptisches Kabel im Pulmonalarterienkatheter an das vorbeiströmende Blut abgestrahlt. Ein zweites fiberoptisches Kabel leitet das reflektierte Licht

zurück an einen Photodetektor, mit dessen Hilfe das Lichtspektrum elektronisch gemessen und ausgewertet und so über eine Farbänderung des Hämoglobins die SvO_2 bestimmt wird.

2.4 Material

- Monitor Sirecust® (Siemens Medical, Erlangen)
- Dynamap-Blutdruckmanschetten (Siemens Medical, Erlangen)
- Pulsoxymeter-Sensoren
- Blutgasanalyse-Gerät ABL700 (Radiometer, Kopenhagen/Dänemark)
- Swan-Ganz-Katheter und Monitor Vigilance® (Baxter, Deerfield, IL/USA; inzwischen Edwards Lifesciences, Irvine, CA/USA)
- Magenmukosatonometer Tonocap® und Magensonde mit Tonometer-Ballon TRIP NGS (Datex-Ohmeda, Helsinki/Finnland)
- Zentrifuge Labofuge® (Heraeus, Hanau)
- Serum- & Kalium-EDTA-Monovetten® (Sarstedt, Nümbrecht)
- Pipette Reference variabel® (Eppendorf, Hamburg)
- Eppendorf Gefäße (Eppendorf, Hamburg)
- LUMItest® PCT (B•R•A•H•M•S AG, Hennigsdorf)

2.5 Statistik

2.5.1 Auswertung

Die im Rahmen der Studie gesammelten Daten wurden aus den zur Dokumentation verwendeten Tabellen in eine Computerdatenbank übertragen und mit dem Computerprogramm SPSS for Windows Version 12, (SPSS Inc., Chicago, IL/USA) statistisch ausgewertet.

2.5.2 Fallgruppen

Das Patientenkollektiv wurde zweifach stratifiziert:

Als eine Schichtungsvariable galt ein Anstieg der $aiDCO_2$ um mindestens den doppelten Wert innerhalb der ersten 4 Stunden nach Aufnahme versus kein Anstieg der aiDCO2.
Aus Gründen der Vereinfachung wird im weiteren Verlauf die Patientengruppe ohne $aiDCO_2$-Anstieg (als Ausdruck einer stabilen Perfusion des Splanchnikusgebietes) als **$Gruppe_{gap0}$**, die Patientengruppe mit $aiDCO_2$-Anstieg (als Ausdruck einer reduzierten Splanchnikusperfusion) als **$Gruppe_{gap1}$** bezeichnet.

Als weitere Schichtungsvariable galt ein oberhalb versus unterhalb des Medians liegender SAPS II-Wert.

Mittels eines deskriptiven Tests wurde anhand des bei allen Patienten zum Aufnahmezeitpunkt bestimmten SAPS II (New Simplified Acute Physiology Score)-Wertes der Median berechnet. Dieser lag bei 5,5 und diente bei der Dichotomisierung in zwei Fallgruppen als Trennwert. Da der SAPS II definitionsgemäß nur diskrete Werte annimmt, erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen anhand ganzer Zahlen:
In **Gruppe$_{risk\text{-}lo}$** wurden die Patienten mit einem SAPS II ≤ 5 zum Aufnahmezeitpunkt (als Ausdruck eines für ein ungünstiges Outcome gering eingestuften Risikos), in **Gruppe$_{risk\text{-}hi}$** entsprechend die Patienten mit einem SAPS II > 5 (als Ausdruck eines für ein ungünstiges Outcome hoch eingestuften Risikos) zusammengefasst.

In einem 2x2-faktoriellen Modell wurden durch Kombination der Schichtungsvariablen „ansteigende aiDCO$_2$“ vs. „nicht ansteigende aiDCO$_2$“ mit „SAPS II-Risikoscore zum Aufnahmezeitpunkt ≤ 5“ vs. „SAPS II > 5“ vier Fallgruppen gebildet. Von diesen vier Fallgruppen liegt folglich eine vor, die Patienten mit dem gemeinsamen Charakteristikum einer nicht ansteigenden aiDCO$_2$ und eines SAPS II ≤ 5 zum Aufnahmezeitpunkt einschließt und – in Analogie zu den weiter oben benutzten Labels – **Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$** genannt wurde. Entsprechend setzt sich **Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$** aus den Patienten ohne ansteigende aiDCO$_2$ und mit einem SAPS II > 5, die **Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}lo}$** aus Patienten mit ansteigender aiDCO$_2$ und einem SAPS II ≤ 5 und die **Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$** aus den Patienten mit ansteigender aiDCO$_2$ und einem SAPS II > 5 zusammen.

	---	**SAPS II ≤ 5**	**SAPS II > 5**
---	---	Gruppe$_{risk\text{-}lo}$	Gruppe$_{risk\text{-}hi}$
Kein aiDCO$_2$-Anstieg	Gruppe$_{gap0}$	Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$	Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$
aiDCO$_2$-Anstieg	Gruppe$_{gap1}$	Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}lo}$	Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

Tabelle 2.2: Zusammensetzung der Fallgruppen

2.5.3 Outcome

Als Endpunkte (Outcome) galten die Variablen „Liegedauer auf der Intensivstation“ (icutime), „Intubationsdauer“ (tubetime) und „Dauer des operativen Eingriffes“ (optime).

2.5.4 Statistische Tests

Da bei der Dichotomisierung in zwei Fallgruppen bei einzelnen Variablen keine Normalverteilung vorlag, wurde in solchen Fällen die Datenanalyse mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.
Im 2x2-faktoriellen Modell wurden die Konzentrationsveränderungen der in der vorliegenden Arbeit bestimmten Inflammationsparameter vom Aufnahme- auf den ersten postoperativen Tag zwischen den vier oben beschriebenen Fallgruppen mittels eines Kruskal-Wallis-H-Tests

verglichen. Außerdem wurden mittels eines Mann-Whitney-U-Tests paarweise Vergleiche der Konzentrationsveränderungen zwischen je zwei Fallgruppen durchgeführt. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf den Vergleich der Konzentrationsveränderungen zwischen der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ (die Fallgruppe mit einem zum Aufnahmezeitpunkt für ein ungünstiges Outcome gering eingestuften Risiko **und** einem fehlenden Anstieg der $aiDCO_2$ als Ausdruck einer stabilen Splanchnikusperfusion) und der $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ (entsprechend die Fallgruppe mit einem für ein ungünstiges Outcome hoch eingestuften Risiko **und** einer ansteigenden $aiDCO_2$ als Ausdruck einer reduzierten Splanchnikusperfusion) gerichtet.

Für die Variablen „Liegedauer auf der Intensivstation“ (icutime), „Intubationsdauer“ (tubetime) und „Dauer des operativen Eingriffs“ (optime) lag laut eines durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Z-Tests keine Normalverteilung vor. Zum Vergleich dieser Variablen zwischen jeweils zwei Fallgruppen ($Gruppe_{gap0}$ vs. $Gruppe_{gap1}$ bzw. $Gruppe_{risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{risk\text{-}hi}$) wurde folglich der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet.
Beim 2x2-faktoriellen Modell fand der Kruskal-Wallis-H-Test Verwendung.

Wegen der vorgenommenen Mehrfachvergleiche haben die Ergebnisse letztendlich nur deskriptiven Charakter.

3 ERGEBNISSE

3.1 Stichprobenbeschreibung

In die Untersuchung gingen 42 Patienten ein, von denen 7 (16,7%) weiblich und 35 (83,3%) männlich waren. Sie alle wurden einem kardiochirurgischen Eingriff in Form eines aortokoronaren Bypasses unterzogen.

Das durchschnittliche Alter betrug 63,71 (Spannweite 21 - 81) Jahre, die durchschnittliche Körpergröße 172,89 (154 - 190) m und das Durchschnittskörpergewicht 79,76 (51 - 108) kg.

Der Median des SAPS II, welcher in dieser Arbeit zur Stratifizierung des Patientenkollektivs in eine Niedrig- und in eine Hochrisikogruppe verwendet wurde, betrug 5,5.

	Mittelwert	**Standard-abweichung**	**Median**	**Standardfehler**
Alter [Jahre]	63,71	12,26	67,5	1,89
Gewicht [kg]	79,76	12,72	77	2,06
Größe [cm]	172,89	8,94	173	1,47
aiDCO$_2$ [mmHg]	6,25	5,56	6,5	1,01
SAPS II bei Aufnahme	6,45	3,69	5,5	0,57

Tabelle 3.1: Soziodemographische Daten

3.2 Vergleich von Serumkonzentrationsveränderungen bestimmter Inflammationsparameter

3.2.1 Procalcitonin-Konzentrationsdifferenz zwischen Messzeitpunkt T_1 und T_0 (PCT_diff)

3.2.1.1 Gesamt

10 Patienten

Die mediane PCT-Serumkonzentration betrug zum Aufnahmezeitpunkt 0,48 und am ersten postoperativen Tag 0,86 ng/ml (P = 0,169), die mediane Differenz (PCT_diff) lag bei 0,24 ng/ml.

3.2.1.2 aiDCO$_2$ als Schichtungsvariable

Zum Aufnahmezeitpunkt T_0 wiesen Patienten mit stabiler und reduzierter Splanchnikusperfusion ähnliche, statistisch nicht unterschiedliche PCT-Konzentrationswerte auf. Auch wenn *innerhalb* beider Fallgruppen die PCT-Konzentrationen zwischen Zeitpunkt T_0 und T_1 nicht signifikant

stiegen, wiesen Patienten der Gruppe$_{gap1}$ im Vergleich zu denen der Gruppe$_{gap0}$ in diesem Zeitraum einen signifikant höheren Konzentrationsanstieg (PCT_diff) auf: Die Procalcitonin-Serumkonzentration stieg bei Patienten der Gruppe$_{gap1}$ vom Aufnahmezeitpunkt (T_0) auf den ersten postoperativen Tag (T_1) um 4,55 ng/ml, bei Patienten der Gruppe$_{gap0}$ um lediglich 0,13 ng/ml (P = 0,03). (siehe Tabelle 3.2 & Abbildung 3.1)

3.2.1.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Zwischen den anhand des SAPS II-Medians gebildeten Fallgruppen lagen weder zum Aufnahmezeitpunkt noch am ersten postoperativen Tag signifikant unterschiedliche PCT-Konzentrationen vor. Auch die Konzentrationsveränderung während dieses Zeitraumes (PCT_diff) unterschied sich nicht signifikant: Der Median der Gruppe$_{risk\text{-}lo}$ lag bei 0,27 ng/ml (mittlerer Rang: 5,67), der der Gruppe$_{risk\text{-}hi}$ bei 0,2 ng/ml (mittlerer Rang: 5,43).

* P < 0,05

[ng/ml]	Gesamt (n = 10)	gap0 (n = 7)	gap1 (n = 3)	P	risk-lo (n = 3)	risk-hi (n = 7)	P
PCT (T_0)	0,48	0,5	0,43	NS	0,5	0,45	NS
PCT (T_1)	0,86	0,63	5,31	TS (0,066)	0,81	0,91	NS
PCT_diff	0,24	0,13	4,55	* (0,03)	0,27	0,2	NS

Tabelle 3.2: Procalcitonin-Konzentration zum Aufnahmezeitpunkt (T_0) und am ersten postoperativen Tag (T_1) sowie die Konzentrationsdifferenz innerhalb des Gesamtkollektivs und der Fallgruppen $_{gap0}$, $_{gap1}$, $_{risk\text{-}lo}$ und $_{risk\text{-}hi}$. Angegeben ist jeweils der Median.

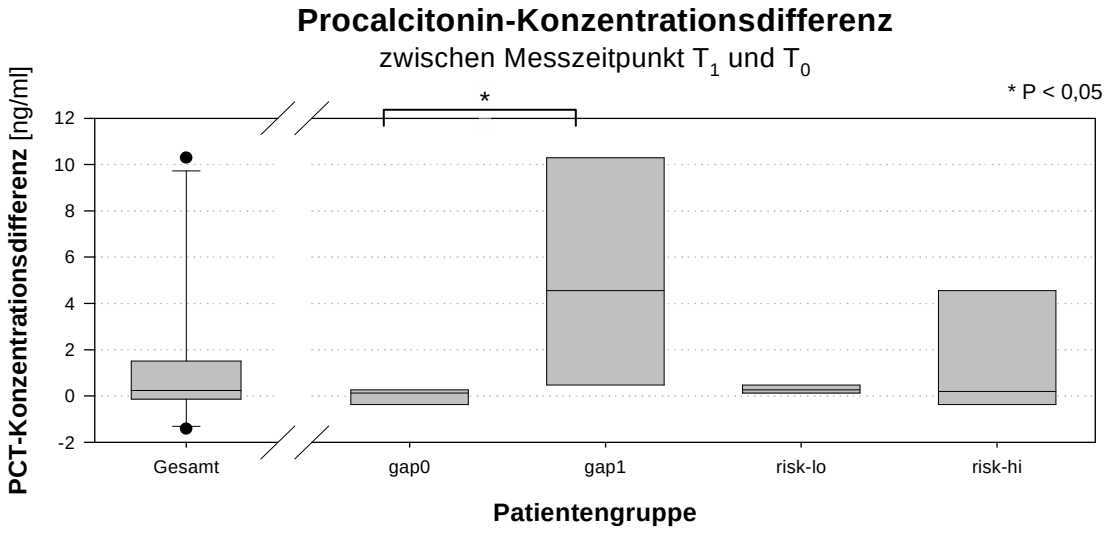


Abbildung 3.1: Procalcitonin-Konzentrationsdifferenz zwischen Messzeitpunkt T_1 und T_0 innerhalb der Fallgruppen $_{gap0}$ (n = 7), $_{gap1}$ (n = 3), $_{risk\text{-}lo}$ (n = 3) $_{und\ risk\text{-}hi}$ (n = 7)

3.2.1.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$
2 vs. 5 vs. 1 vs. 2 Patienten

Zwischen den vier Fallgruppen wurde keine signifikant unterschiedliche Konzentrationsveränderung gefunden.
Beim paarweisen Vergleich der Patienten, die einen niedrigen Risikoscore und eine stabile Splanchnikusperfusion aufwiesen ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$), mit den Patienten, die einen hohen Risikoscore und eine reduzierte Splanchnikusperfusion aufzeigten ($Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$), ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Konzentrationsveränderung des Procalcitonins.

3.2.2 Interleukin-6-Konzentrationsdifferenz zwischen Messzeitpunkt T_1 und T_0 (IL-6_diff)

3.2.2.1 Gesamt

38 Patienten
Die mediane IL-6-Serumkonzentration betrug zum Aufnahmezeitpunkt 99,4 und am ersten postoperativen Tag 130,5 pg/ml (P = 0,139), die mediane Differenz (IL-6_diff) lag bei 27,9 pg/ml.

3.2.2.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

Patienten mit reduzierter Splanchnikusperfusion wiesen zum Aufnahmezeitpunkt T_0 eine hochsignifikant höhere IL-6-Konzentration auf als Patienten mit stabiler Splanchnikusperfusion. Der Anstieg der Interleukin-6-Konzentration zwischen Zeitpunkt T_0 zu T_1 (IL-6_diff) war zwischen den beiden Fallgruppen allerdings statistisch identisch.

3.2.2.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Auch bei der Analyse zwischen den beiden am SAPS II-Median stratifizierten Fallgruppen veränderte sich die IL-6-Konzentration nicht signifikant unterschiedlich: Die IL-6-Konzentration der $Gruppe_{risk\text{-}lo}$ stieg um 50,3 pg/ml (mittlerer Rang: 21,45), die der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ um 24,25 pg/ml (mittlerer Rang: 17,33).
Allerdings stieg die IL-6-Konzentration innerhalb der $Gruppe_{risk\text{-}lo}$ während des Zeitraumes zwischen T_0 und T_1 signifikant an, nicht jedoch in der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$.

* P < 0,05 ** P < 0,01

[pg/ml]	Gesamt (n = 38)	gap0 (n = 19)	gap1 (n = 19)	P	risk-lo (n = 20)	risk-hi (n = 18)	P
IL-6 (T_0)	99,4	73,2 — TS	116	** (< 0,01)	89,7 — *	111	NS
IL-6 (T_1)	130,5	85,3 — TS	157	TS (0,074)	130,5 — *	129	NS
IL-6_diff	27,9	27,4	30	NS	50,3	24,25	NS

Tabelle 3.3: Interleukin-6-Konzentration zum Aufnahmezeitpunkt (T_0) und am ersten postoperativen Tag (T_1) sowie die Konzentrationsdifferenz innerhalb des Gesamtkollektivs und der Fallgruppen $_{gap0}$, $_{gap1}$, $_{risk\text{-}lo}$ und $_{risk\text{-}hi}$. Angegeben ist jeweils der Median.

3.2.2.4 aiDCO$_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

11 vs. 8 vs. 9 vs. 10 Patienten

Beim Vergleich der IL-6-Konzentrationsänderung zwischen den vier Fallgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied: In zwei Fallgruppen kam es zu Anstiegen der mittleren IL-6-Konzentration (Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$: 27,85 pg/ml & Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}lo}$: 58,8 pg/ml), während sich in den beiden übrigen Abfälle fanden (Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$: -6,1 & Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$: -62,2 pg/ml).

Die gesonderte Betrachtung der IL-6-Konzentrationsänderung zwischen der Patientengruppe, die keine Reduktion der Splanchnikusperfusion und einen niedrigen Risikoscore aufwies (Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$), mit der mit reduzierter Splanchnikusperfusion und hohem Risikoscore (Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$) zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

3.2.3 Konzentrationsdifferenz des LPS-bindenden Proteins (LBP_diff) zwischen Messzeitpunkt T_1 und T_0

3.2.3.1 Gesamt

39 Patienten

Die mediane LBP-Serumkonzentration betrug zum Aufnahmezeitpunkt 5,2 und stieg höchstsignifikant auf 23 µg/ml am ersten postoperativen Tag an (P < 0,001), die mediane Differenz (LBP_diff) lag bei 17,9 µg/ml.

3.2.3.2 aiDCO$_2$ als Schichtungsvariable

Die LBP-Konzentrationswerte der Patienten mit stabiler und reduzierter Splanchnikusperfusion waren zum Aufnahmezeitpunkt statistisch identisch.

In beiden Fallgruppen stieg die LBP-Konzentration während des Zeitraumes zwischen T_0 und T_1 höchstsignifikant um ein Vielfaches des Ausgangswertes an. Diese Konzentrationsveränderung

war zwischen beiden Fallgruppen aber nicht signifikant unterschiedlich (Gruppe$_{gap0}$: 18,75 µg/ml vs. Gruppe$_{gap1}$: 17,9 µg/ml).

3.2.3.3 Risiko-Scores als Schichtungsvariable

Auch zwischen den am SAPS II-Median stratifizierten Gruppen lagen zum Aufnahmezeitpunkt T_0 keine signifikant unterschiedlichen LBP-Konzentrationen vor.

Ebenso wie in den Gruppen$_{gap0}$ und $_{gap1}$ stieg die LBP-Konzentration im Zeitraum zwischen T_0 und T_1 innerhalb der Gruppen$_{risk\text{-}lo}$ und $_{risk\text{-}hi}$ höchstsignifikant an.

Beim Vergleich der Konzentrationsanstiege (LBP_diff) zwischen der Gruppe$_{risk\text{-}lo}$ und $_{risk\text{-}hi}$ lag ein tendenzieller Unterschied vor (P = 0,097).

* P < 0,05 *** P < 0,001

[µg/ml]	Gesamt (n = 39)	gap0 (n = 20)	gap1 (n= 19)	P	risk-lo (n = 20)	risk-hi (n = 19)	P
LBP (T_0)	5,2 ***	4,85 ***	5,6 ***	NS	5,5 ***	4,9 ***	NS
LBP (T_1)	23	23,4	21,6	NS	25,95	20,7	* (0,029)
LBP_diff	17,9	18,75	17,9	NS	20,45	15,7	TS

Tabelle 3.4: LBP-Konzentration zum Aufnahmezeitpunkt (T_0) und am ersten postoperativen Tag (T_1) sowie die Konzentrationsdifferenz innerhalb des Gesamtkollektivs und der Fallgruppen $_{gap0}$, $_{gap1}$, $_{risk\text{-}lo}$ und $_{risk\text{-}hi}$. Angegeben ist jeweils der Median.

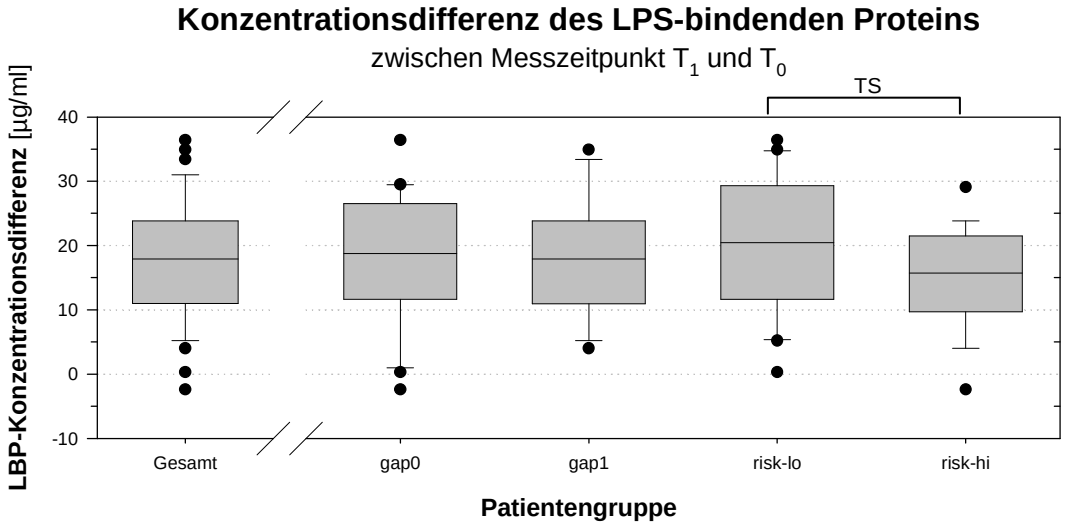


Abbildung 3.2: LBP-Konzentrationsdifferenz zwischen Messzeitpunkt T_1 und T_0 innerhalb der Fallgruppen $_{gap0}$ (n = 20), $_{gap1}$ (n = 19), $_{risk\text{-}lo}$ (n = 20) und $_{risk\text{-}hi}$ (n = 19)

3.2.3.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Der Vergleich der LBP-Konzentrationsveränderungen zwischen den vier Fallgruppen zeigte nur geringe Unterschiede, die nicht signifikant waren.

Auffällig ist, dass die Fallgruppen, die das gleiche Merkmal „niedriger“ bzw. „hoher Risikoscore“ hatten, sehr ähnliche Anstiege der LBP-Konzentration aufwiesen ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$: 20,6 µg/ml vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$: 20,3 µg/ml, P = 0,97; $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$: 16,3 µg/ml vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$: 15,35 µg/ml, P = 0,902). Folglich scheint der Umfang der Splanchnikusperfusion – wie bereits auch in der Betrachtung mit der $aiDCO_2$ als alleinige Schichtungsvariable angedeutet – einen nur geringen Einfluss auf die Veränderung der Serumkonzentration des LBP auszuüben.

Das unterschiedliche Ausmaß zwischen den Konzentrationsanstiegen der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ (um 20,6 µg/ml) und der $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ (um 15,35 µg/ml) erreichte keine statistische Signifikanz.

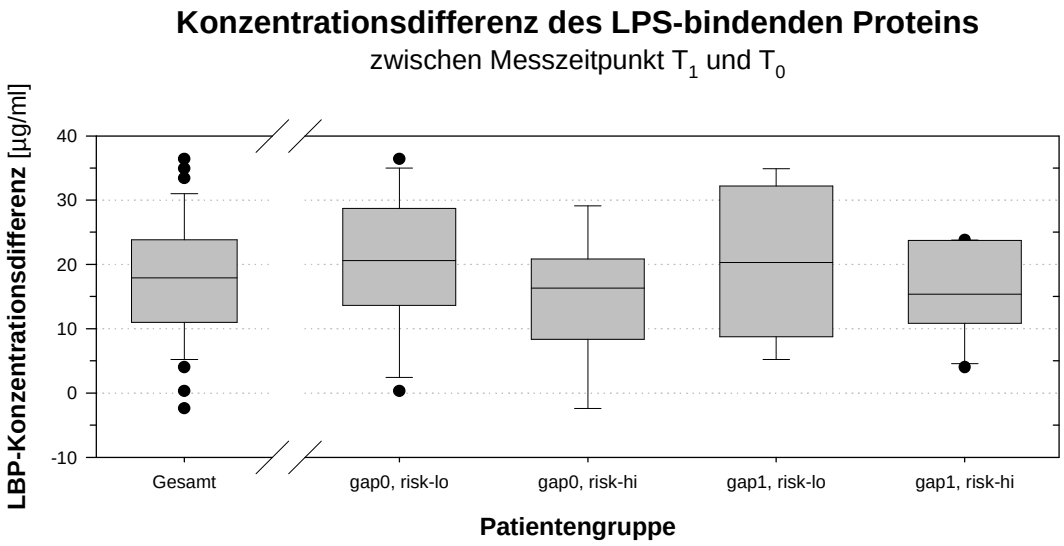


Abbildung 3.3: LBP-Konzentrationsdifferenz zwischen Messzeitpunkt T_1 und T_0 innerhalb der Fallgruppen $_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ (n = 11), $_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ (n = 1), $_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ (n = 9) und $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ (n = 10)

3.3 Vergleiche von Parametern der Hämodynamik und der Gewebe- und Splanchnikusoxygenierung im zeitlichen Verlauf

3.3.1 Cardiac Index (Herzindex, CI)

Normalwert: 2,8 - 4,2 l/min/m²

Die Bestimmung des Cardiac Index begann erst eine Stunde nach Aufnahme auf der Intensivstation, da der Vigilance®-Monitor zunächst einer Kalibrierung unterzogen werden musste und so bei einem Großteil der Patienten nicht unverzüglich zur Messung bereit stand.

3.3.1.1 Gesamt

Abbildung 3.4 zeigt den Verlauf des Herzindex über die Zeit nach Aufnahme auf die Intensivstation.

Der Herzindex stieg im Gesamtkollektiv von 2,6 l/min*m² auf den Maximalwert von 3,6 l/min*m² zwölf Stunden nach dem Aufnahmezeitpunkt an. Dieser Verlauf zeigte tendenziell eine Signifikanz (p = 0,093).

Bei Unterteilung des Gesamtbetrachtungszeitraumes in drei Intervalle erkennt man einen höchstsignifikanten Anstieg des Herzindex (p < 0,001) innerhalb der ersten vier Stunden nach Aufnahme (2,6 – 3,3 l/min*m²), während anschließend keine weiteren signifikanten Änderungen des Herzindex vorlagen.

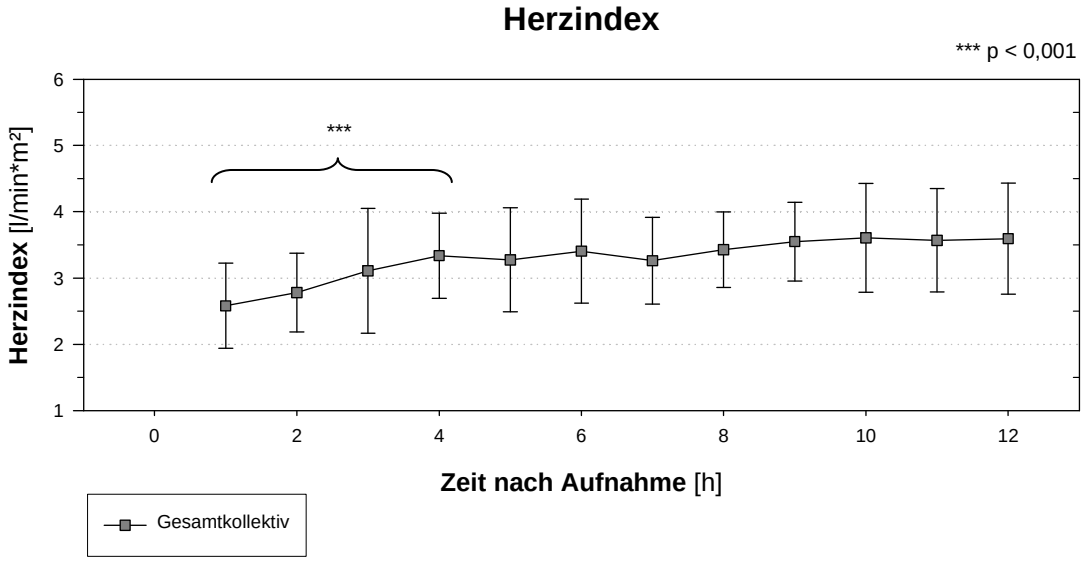


Abbildung 3.4: Verlauf des Herzindex im Gesamtkollektiv (n = 16)

3.3.1.2 aiDCO$_2$ als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0}$ vs. Gruppe$_{gap1}$

6 vs. 10 Patienten

Zwischen den beiden Patientengruppen ergab sich im zeitlichen Verlauf kein signifikant unterschiedlicher Verlauf des Herzindex.

Auch die für jeden Messzeitpunkt ermittelten Mittelwerte beider Fallgruppen unterschieden sich nur geringfügig und nicht signifikant.

3.3.1.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Bei der Stratifizierung am SAPS II-Median ergab sich zwischen den beiden Patientengruppen ein signifikanter Verlaufsunterschied des Herzindex (p = 0,033). Ausgehend von einem identischen Wert von 2,6 l/min*m² entwickelten sich die Mittelwerte des CI zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich: Während die Patientengruppe mit einem SAPS II ≤ 5 (Gruppe$_{risk\text{-}lo}$) einen sofortigen und im weiteren Verlauf fast kontinuierlichen Anstieg des CI erfuhr, verblieb der

CI bei der Patientengruppe mit einem SAPS II > 5 ($Gruppe_{risk\text{-}hi}$) zwei Stunden nach Aufnahme auf dem gleichen Niveau wie zur vorherigen Stunde. Erst in den darauf folgenden zwei Stunden kam es zu einem vorübergehenden, ähnlich steilen Anstieg des CI wie in $Gruppe_{risk\text{-}lo}$; der in dieser Gruppe vier Stunden nach Aufnahme erreichte Wert (3,1 l/min*m²) entsprach dem am Ende des Beobachtungszeitraumes. Der Herzindex der $Gruppe_{risk\text{-}lo}$ dagegen war zum Ende der Messung um 1,3 l/min*m² höher als der der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ und lag bei 4,4 l/min*m² (p = 0,002).

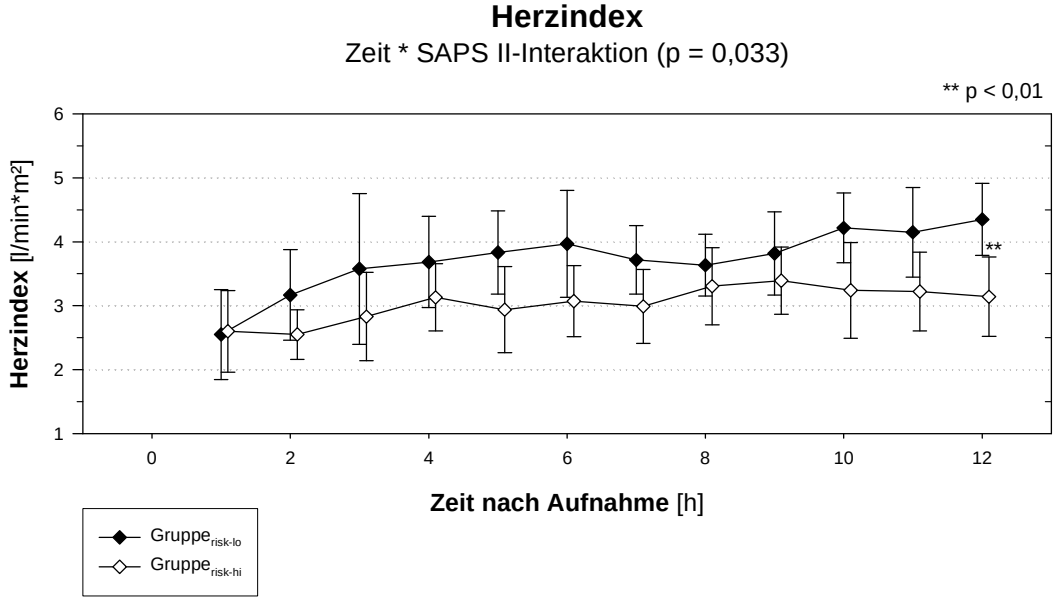


Abbildung 3.5: Vergleich des Verlaufs des Herzindex zwischen den Patientengruppen mit SAPS II ≤ 5 (n = 6) bzw. > 5 (n = 10)

3.3.1.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

2 vs. 4 vs. 4 vs. 6 Patienten

Die Dreifachinteraktion Zeit * $aiDCO_2$ * SAPS II hatte keinen signifikanten Effekt auf den Verlauf des Herzindex. Wird jedoch der zeitliche Effekt nicht in die Betrachtung einbezogen, liegen zwischen den vier Fallgruppen signifikant unterschiedliche CI-Werte vor (p = 0,032).

Zu Beginn der Messung des Herzindex eine Stunde nach Aufnahmezeitpunkt wiesen alle vier Fallgruppen annähernd identische Werte um 2,6 l/min*m² auf. Vor allem die Fallgruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion und niedrigem Risikoscore ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$) zeichnete sich in den darauf folgenden zwei Stunden durch einen deutlichen Anstieg des Herzindex auf 4,3 l/min*m² aus, während der Herzindex in den übrigen Fallgruppen während des gleichen Zeitraumes vergleichsweise nur geringfügig auf ca. 3 l/min*m² stieg.

Im weiteren Messverlauf kam es in allen Fallgruppen zu Schwankungen des Herzindex. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes lag der Herzindex jeder Fallgruppe oberhalb des jeweiligen Ausgangswertes. Der Endwert der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ lag im Vergleich zu den übrigen Fallgruppen auf dem höchsten Niveau bei 4,6 l/min*m², der Herzindex der Patientengruppe mit reduzierter

Splanchnikusperfusion und hohem Risikoscore ($Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$) lag zwölf Stunden nach Aufnahme bei 3,5 l/min*m². Zwischen diesen beiden Fallgruppen bestanden während der letzten drei Stunden des Beobachtungszeitraumes signifikant unterschiedliche Herzindex-Werte (10 h nach Aufnahme: p = 0,009; 11 h: p = 0,031; 12 h: p = 0,036).

* p < 0,05

Cardiac Index$_{12h}$ [l/min*m²]	**Gruppe$_{risk\text{-}lo}$**	**Gruppe$_{risk\text{-}hi}$**
Gruppe$_{gap0}$	**4,6**	2,7
Gruppe$_{gap1}$	4,2	**3,5**

*

Tabelle 3.5: Vergleich des Herzindex zwischen den Fallgruppen 12 Stunden nach Aufnahme

3.3.2 Schlagvolumenindex (SVI)

Normalwert: 36 - 48 ml/Schlag/m²

3.3.2.1 Gesamt

Ähnlich dem Verlauf des Herzindex, erfuhr das Gesamtkollektiv der Patienten v. a. in den ersten Stunden der intensivmedizinischen Behandlung einen Anstieg des Schlagvolumenindexes: Obwohl sich für den Gesamtbeobachtungszeitraum eine nur in der Tendenz signifikante Änderung des SVI findet (p = 0,069), lässt sich nach Unterteilung der Observationsstrecke in drei Intervalle à vier Stunden im ersten Intervall ein höchstsignifikanter Anstieg des SVI feststellen (p < 0,001). Im Zeitraum 4 - 8 h wie auch 8 - 12 h hingegen kam es zu einem nur noch geringen, nicht signifikanten Anstieg des SVI.

Trotz des frühzeitigen Anstieges des SVI befand er sich erst zehn Stunden nach Aufnahme im Normalwertbereich.

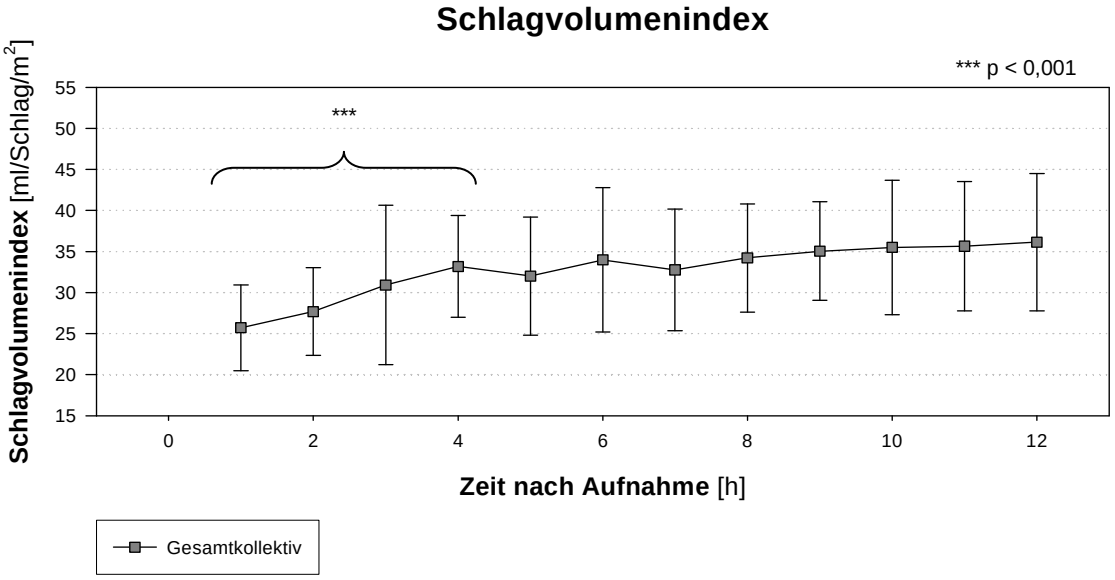


Abbildung 3.6: Verlauf des Schlagvolumenindex im Gesamtkollektiv (n = 16)

3.3.2.2 aiDCO$_2$ als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0}$ vs. Gruppe$_{gap1}$

6 vs. 10 Patienten

Die Ausgangs- und Endwerte des SVI unterschieden sich jeweils nur sehr geringfügig voneinander. Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, ergab sich für den SVI zwischen den beiden Fallgruppen kein signifikant unterschiedliches Niveau.

Die Standardabweichung der Gruppe$_{gap0}$ war zu jedem Messzeitpunkt größer als die der Gruppe$_{gap1}$.

3.3.2.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Ausgehend von bei Aufnahme identischen Werten (26 ml/Schlag/m²) kam es während des Messzeitraumes zwischen den am SAPS II-Median stratifizierten Fallgruppen zu signifikant unterschiedlichen Verläufen des SVI (p = 0,016). Dabei lag der mittlere SVI der Gruppe$_{risk\text{-}lo}$ zu jedem Messzeitpunkt über dem der Gruppe$_{risk\text{-}hi}$ (auf signifikantem Niveau während der drei letzten Stunden des Beobachtungszeitraumes).

Die Niedrigrisikogruppe beschrieb innerhalb der ersten drei Stunden einen steilen Anstieg des SVI um 10 ml/Schlag/m², während der SVI der Hochrisikogruppe im gleichen Zeitraum einen Zuwachs von lediglich 2 ml/Schlag/m² zeigte.

Bei Unterteilung des Gesamtbeobachtungszeitraumes in 4-Stunden-Intervalle und deren jeweiliger Betrachtung, findet sich im letzten Intervall ein hochsignifikanter Verlaufsunterschied zwischen den beiden Fallgruppen (p = 0,007). Hier wies die Patientengruppe mit niedrigerem Risiko gegen Ende des Beobachtungszeitraumes einen um ca. 13 ml/Schlag/m² höheren SVI als die Hochrisiko-Gruppe auf (p < 0,001).

Die SVI nahm also bei den Patienten mit gering eingeschätztem Risiko postoperativ innerhalb weniger Stunden wieder Werte im Normalbereich an, während sie bei Hochrisikopatienten über den gesamten Messzeitraum auf vermindertem Niveau blieb (siehe Abbildung 3.7).

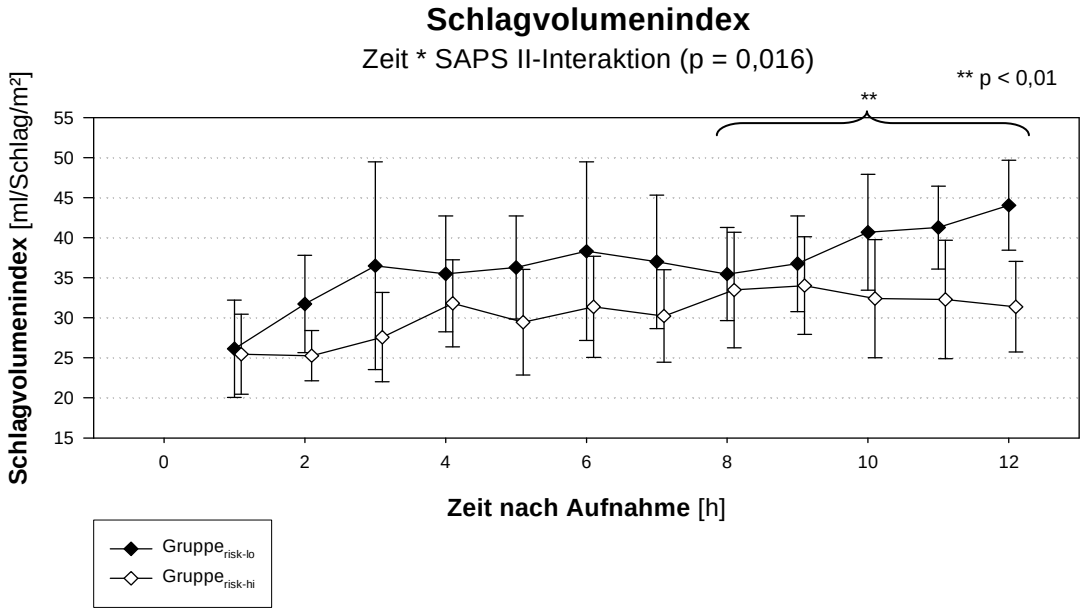


Abbildung 3.7: Vergleich des Verlaufs des Schlagvolumenindex zwischen den Patientengruppen mit SAPS II ≤ 5 (n = 6) bzw. > 5 (n = 10)

3.3.2.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Die Dreifachinteraktion der Effekte Zeit, $aiDCO_2$ und SAPS II erreichte keine statistische Signifikanz. Wird jedoch der zeitliche Effekt bei der Analyse außer Acht gelassen, errechnen sich zwischen den vier Fallgruppen hochsignifikant unterschiedliche SVI-Werte (p = 0,002).

Die Differenz des SVI zwischen der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ und $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ war zu Beginn der Messreihe nur gering: Die SVI der Niedrigrisikogruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion war um lediglich 4 ml/Schlag/m² höher als die der Hochrisikogruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion (p = 0,188). Jedoch entwickelte sich die SVI der beiden Fallgruppen während des Messzeitraumes unterschiedlich: So stieg der SVI der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ beispielsweise innerhalb der ersten drei Stunden nach Aufnahme um 16 ml/Schlag/m² auf Normalwerte, während die $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ nur einen Anstieg um 2 ml/Schlag/m² und während des gesamten Messzeitraumes keine Normalwerte erzielte. Die Differenz des SVI zwischen den beiden Fallgruppen war am Ende des Beobachtungszeitraumes mit 17 ml/Schlag/m² vielfach größer als zu Beginn (p < 0,001). Diese Beobachtung spiegelt sich auch darin wider, dass während der letzten drei Stunden des Messzeitraumes zwischen den beiden Fallgruppen aufeinander folgend signifikant unterschiedliche SVI-Werte gemessen wurden.

Eine interessante Beobachtung in der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ war, dass der nach drei Stunden nach Aufnahme erreichte Wert etwa dem zum Ende des Messzeitraumes entsprach: Die ersten drei

postoperativen Stunden im intensivmedizinischen Setting waren in dieser Fallgruppe für den Verlauf des SVI am bedeutendsten. In den anderen Fallgruppen kam es im gleichen Zeitraum zu weit geringeren Zuwächsen.

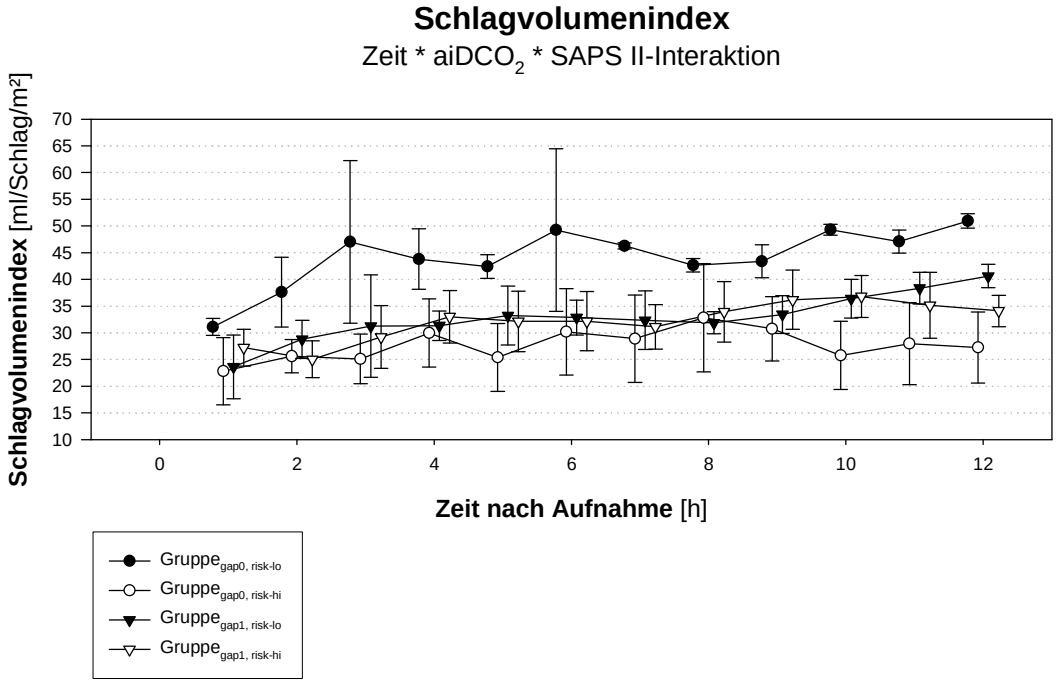


Abbildung 3.8: Vergleich des Verlaufs des Schlagvolumenindex zwischen den Fallgruppen $_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ (n = 2), $_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ (n = 4), $_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ (n = 4) und $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ (n = 6)

3.3.3 Systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI)

*Normalwert: 1200 - 2500 dyn*s/cm^5/m²*

3.3.3.1 Gesamt

Der systemvaskuläre Widerstandsindex des Gesamtkollektivs zeigte eine hochsignifikante Veränderung über die Gesamtzeit (p = 0,007).

Während der ersten vier Stunden nach Aufnahme kam es zu einem höchstsignifikanten Abfall des SVRI (p < 0,001) von 2304 auf 1531 dyn*s/cm^5/m². Hingegen konnte während der letzten acht Stunden des Beobachtungszeitraumes keine weitere signifikante Veränderung des SVRI im Gesamtkollektiv beobachtet werden.

Der SVRI lag über den gesamten Messzeitraum im Normalbereich.

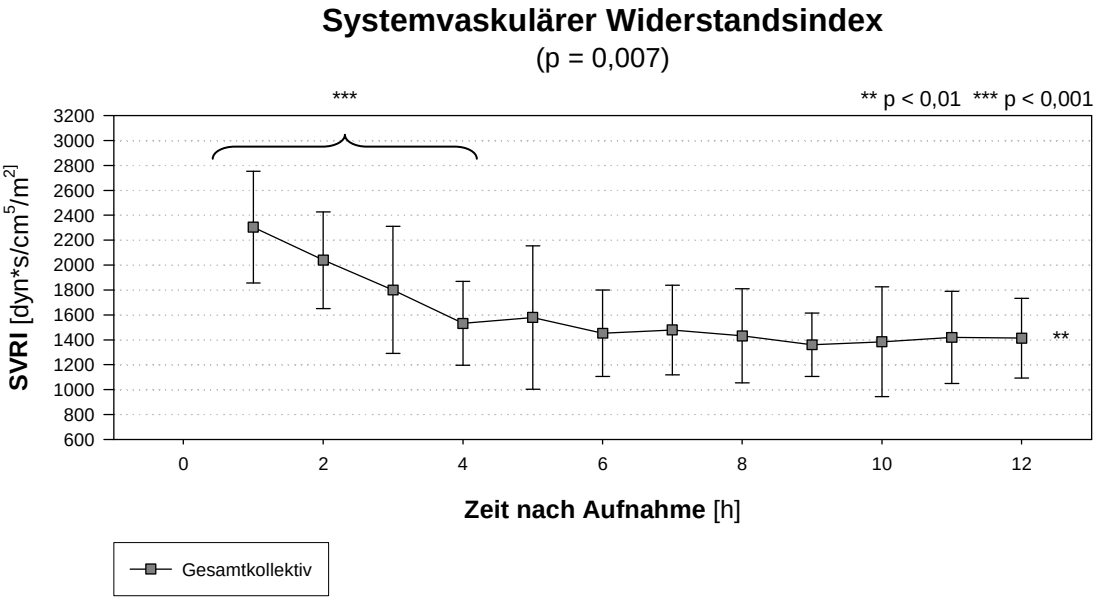


Abbildung 3.9: Verlauf des systemvaskulären Widerstandsindex im Gesamtkollektiv (n = 16)

3.3.3.2 aiDCO$_2$ als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0}$ vs. Gruppe$_{gap1}$

6 vs. 10 Patienten

Der Verlauf des SVRI zwischen den Patientengruppen mit stabiler bzw. reduzierter Perfusion des Splanchnikusgebietes unterschied sich nicht signifikant. Der Ausgangswert der Gruppe$_{gap1}$ lag mit 2418 dyn*s/cm^5/m² um ca. 300 dyn*s/cm^5/m² über dem der Gruppe$_{gap0}$ (p = 0,202), zum Ende des Messzeitraumes lag der SVRI bei beiden Gruppen jedoch auf annährend gleichem Niveau bei ca. 1400 dyn*s/cm^5/m² (p = 0,911).

3.3.3.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Bei der Betrachtung des SVRI zwischen den am SAPS II-Median stratifizierten Gruppen lag in Interaktion mit dem Beobachtungszeitraum keine statistische Signifikanz vor.

Bei Außerachtlassung des Zeitfaktors jedoch lagen zwischen den Fallgruppen hochsignifikant unterschiedliche SVRI-Werte vor (p = 0,003).

Es kann bemerkt werden, dass – ausgehend von annährend identischen Widerstandsindices um hochnormale 2300 dyn*s/cm^5/m² – der SVRI der Fallgruppe mit niedrigem Risikoscore einen steileren Abfall erfuhr als der der Hochrisiko-Fallgruppe. Vier Stunden nach Aufnahme stabilisierten sich die Widerstandsindices jeder Gruppe auf dem jeweiligen Niveau. Während der letzten vier Stunden der Messphase lag der SVRI der Niedrigrisikogruppe signifikant um ca. 400 dyn*s/cm^5/m² unter dem der Hochrisikogruppe.

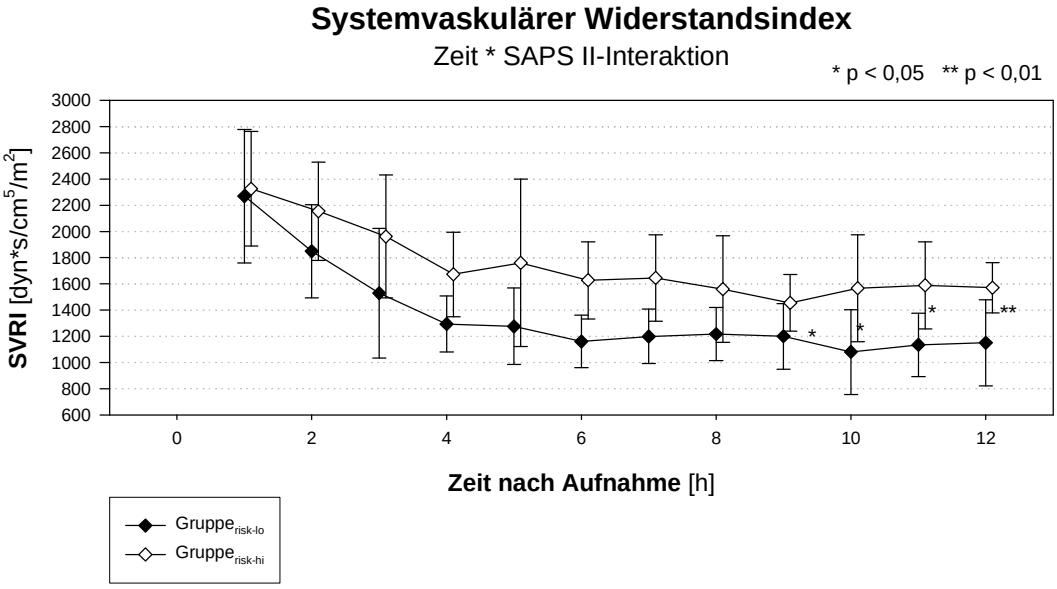


Abbildung 3.10: Vergleich des Verlaufs des systemvaskulären Widerstandsindex zwischen den Patientengruppen mit SAPS II ≤ 5 (n = 6) bzw. SAPS II > 5 (n = 10)

3.3.3.4 aiDCO$_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

2 vs. 4 vs. 4 vs. 6 Patienten

Es konnte keine signifikante Zeit * aiDCO$_2$ * SAPS II-Interaktion gezeigt werden.

Die SVRI beider Niedrigrisiko-Patientengruppen lagen außer zu Messbeginn zu jedem Zeitpunkt unterhalb derer der Hochrisiko-Patientengruppen. Nach einem initialen Abfall des SVRI kam es vier Stunden nach Aufnahme in allen Fallgruppen zu einer Stabilisierung der Widerstandsindices.

Beim Vergleich des SVRI der Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ mit dem der Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ fand sich eine Stunde nach Aufnahme eine nicht signifikante mittlere Differenz von 464 dyn*s/cm^5/m² (Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$: 1945 dyn*s/cm^5/m² vs. Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$: 2410 dyn*s/cm^5/m²; p = 0,256), zwölf Stunden nach Aufnahme dagegen eine größere, tendenziell signifikante mittlere Differenz von 610 dyn*s/cm^5/m² (Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$: 911 dyn*s/cm^5/m² vs. Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$: 1520 dyn*s/cm^5/m²; p = 0,053).

3.3.4 Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck, Körpertemperatur

3.3.4.1 Gesamt

3.3.4.1.1 Herzfrequenz

Im Gesamtkollektiv kam es im Zeitraum zwischen Aufnahme und anschließenden zwölf Stunden zu einem geringen, nicht signifikanten Abfall der Herzfrequenz von 100 auf 97 Schläge/min.

3.3.4.1.2 Mittlerer arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck des Gesamtkollektivs zeigte im zeitlichen Verlauf eine hochsignifikante Veränderung (p = 0,006).

Er verzeichnete vom Ausgangswert (82,5 mmHg) bis zur Messung des Minimalwertes (70,3 mmHg) sieben Stunden nach Aufnahme einen annährend kontinuierlichen Abfall. Während der letzten fünf Stunden des Beobachtungszeitraumes kam es wieder zu einer diskreten Druckerhöhung (Endwert 73,8 mmHg).

Bei der Unterteilung der Messreihe in drei Intervalle à vier Stunden konnte im ersten Intervall (Zeitraum 0 - 4 h nach Aufnahme) eine (höchst-) signifikante Veränderung des Druckes festgestellt werden (p < 0,001), hingegen weder im zweiten noch im dritten Intervall.

3.3.4.1.3 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur des Gesamtkollektivs stieg von 36,0° C zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation auf einen Maximalwert von 38,1° C sechs Stunden nach Aufnahme an. Infolgedessen kam es bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes zum einem diskreten, aber kontinuierlichen Rückgang der Körpertemperatur auf 37,8° C.

Die Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum war höchstsignifikant (p < 0,001). Bei Unterteilung des Gesamtmesszeitraumes in drei Intervalle à vier Stunden und deren isolierter Betrachtung fand sich im ersten Intervall (Zeitraum 0 - 4 Stunden nach Aufnahme) eine höchstsignifikante (p < 0,001), im zweiten Intervall (Zeitraum 4 - 8 Stunden nach Aufnahme) eine hochsignifikante Veränderung über die Zeit (p = 0,005).

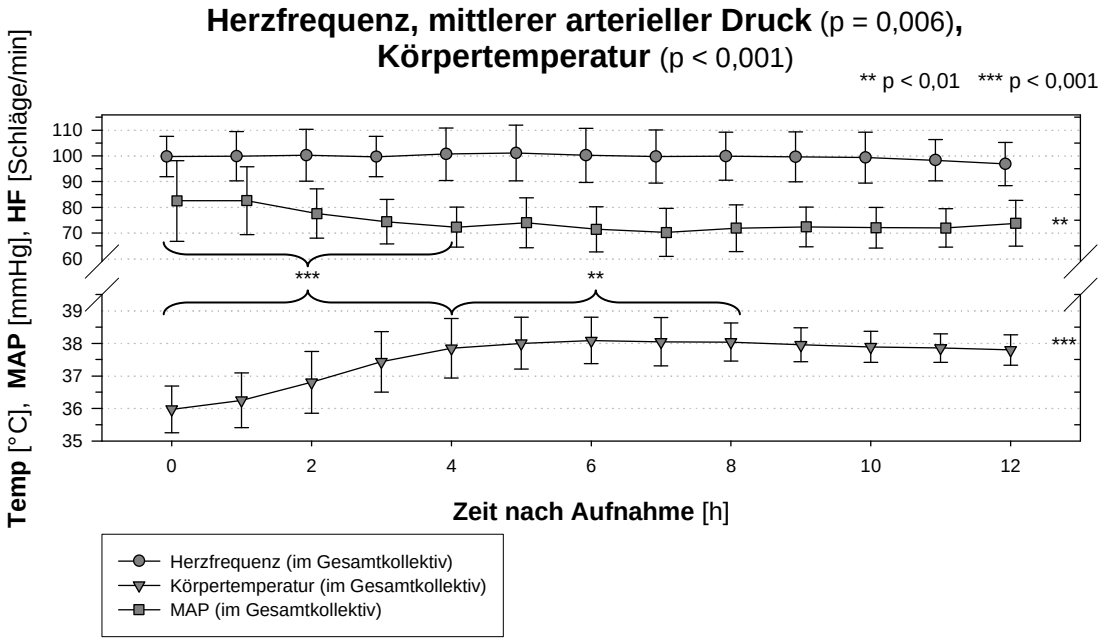


Abbildung 3.11: Verlauf der Herzfrequenz (n = 37), des mittleren arteriellen Drucks (n = 37) und der Körpertemperatur (n = 35) im Gesamtkollektiv

3.3.4.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0}$ vs. $Gruppe_{gap1}$

20 vs. 17 Patienten (HF), 19 vs. 18 Patienten (MAP), 19 vs. 16 Patienten (Temp)

Bei der Stratifizierung am Ausmaß der $aiDCO_2$ ergaben sich zwischen den beiden Fallgruppen bei der Herzfrequenz, dem mittleren arteriellen Druck und der Körpertemperatur keine signifikanten Verlaufsunterschiede.

Für die Fallgruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap1}$) war über den Zeitraum zwischen Aufnahmezeitpunkt und den darauf folgenden zwölf Stunden ein geringer Anstieg der Herzfrequenz von 98 auf 100 Schläge/min unter Erreichung eines Spitzenwertes von 106 Schlägen/min nach fünf Stunden zu verzeichnen. Die mittlere Herzfrequenz lag über einen Zeitraum von acht Stunden (Zeitraum 3 - 10 Stunden nach Aufnahme) im tachykarden Bereich.
Die Fallgruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0}$) verhielt sich im Vergleich zur anderen Fallgruppe nahezu zu jedem korrespondieren Zeitpunkt gegensätzlich: Hier kam es vom Aufnahmewert von 101 Schlägen/min, welcher gleichzeitig der Spitzenwert war, innerhalb von drei Stunden zu einem Abfall der Herzfrequenz in den normofrequenten Bereich. Zwölf Stunden nach Aufnahme fiel die Herzfrequenz auf 94 Schläge/min und war signifikant niedriger als die der $Gruppe_{gap1}$ ($p = 0{,}039$).
Auffällig war die für die $Gruppe_{gap1}$ sehr viel stärker ausgeprägte Streuung der Herzfrequenzraten.

3.3.4.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{risk\text{-}hi}$

19 vs. 18 Patienten (HF & MAP), 17 vs. 18 Patienten (Temp)

In Interaktion mit dem Effekt Zeit und SAPS II ergab sich zwischen den beiden Fallgruppen kein signifikanter Verlaufsunterschied bei der Herzfrequenz, dem mittleren arteriellen Druck und der Körpertemperatur.

3.3.4.3.1 Herzfrequenz

Zum Aufnahmezeitpunkt lag die Herzfrequenz der Niedrigrisiko-Patientengruppe mit 97 Schlägen/min signifikant unterhalb der der Hochrisiko-Patientengruppe (103 Schläge/min; $p = 0{,}023$). Während der nachfolgenden Messzeitpunkte unterschieden sich die Herzfrequenzwerte der beiden Fallgruppen jedoch nicht mehr signifikant voneinander.

3.3.4.3.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

Die Mittelwerte des MAP zeigten zwischen den beiden Fallgruppen zu keinem korrespondieren Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

3.3.4.3.3 Körpertemperatur

Auch beim Vergleich der mittleren Temperaturwerte zwischen den beiden Risikogruppen existierten zu keinem korrespondierenden Messzeitpunkt signifikante Unterschiede.

3.3.4.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$
10 vs. 10 vs. 9 vs. 8 Patienten (HF), 10 vs. 9 vs. 9 vs. 9 Patienten (MAP), 10 vs. 9 vs. 7 vs. 9 Patienten (Temp)

Die Dreifachinteraktion Zeit * $aiDCO_2$ * SAPS II hatte keine signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz, den mittleren arteriellen Druck und die Körpertemperatur.

3.3.4.4.1 Herzfrequenz

Zwei Fallgruppen – darunter auch die Fallgruppe der Patienten mit reduzierter Splanchnikusperfusion und bei Aufnahme hohem Risikoscore – wiesen zu Messbeginn Herzfrequenzwerte im tachykarden Bereich auf.

Die Patientengruppen mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ und $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$) wiesen, über den Gesamtzeitraum betrachtet, eine Reduktion der Herzfrequenz (um ca. 7 mmHg) auf, während sie bei den Patientengruppen mit reduzierter Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ und $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$) auf gleichem Niveau blieb bzw. geringfügig anstieg. Zwölf Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation erreichte die $Fallgruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ die niedrigste Herzfrequenz (91 Schläge/min), gefolgt von $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ (97,5 Schläge/min). Die Patientengruppen, die einen Anstieg der $aiDCO_2$ gleichbedeutend mit einer reduzierten Splanchnikusperfusion aufwiesen, hatten zwölf Stunden nach Aufnahme eine Herzfrequenz um 100 Schläge/min.

Beim gesonderten paarweisen Vergleich der $Fallgruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ mit der $Fallgruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ fanden sich am Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant unterschiedliche Herzfrequenzwerte ($p = 0{,}031$).

3.3.4.4.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

Die Niedrigrisikogruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$) wies zum Aufnahmezeitpunkt den im Vergleich mit den übrigen Fallgruppen höchsten MAP auf (90 mmHg). Innerhalb der ersten drei Stunden kam es jedoch zu einem deutlichen Druckabfall auf 76 mmHg. Im weiteren Verlauf änderte sich der MAP in dieser Fallgruppe bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kaum mehr.

Die drei übrigen Fallgruppen wiesen niedrigere Ausgangsdruckwerte auf (77; 82; 82 mmHg). Auch hier kam es v. a. in den ersten Stunden nach Aufnahme zu einem – wenn auch vergleichsweise weniger stark ausgeprägtem – Druckabfall, und im weiteren Messverlauf zu einer immer weiteren Angleichung der mittleren Druckwerte aller Fallgruppe.

Zwölf Stunden nach Aufnahme wiesen die Fallgruppen mit reduzierter Splanchnikusperfusion identische Druckwerte auf (77 mmHg), der mittlere MAP der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ war auf ähnlichem Niveau (74 mmHg), der Druckwert der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ lag bei 67 mmHg.

3.3.4.4.3 Körpertemperatur

Die Niedrigrisikogruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$) wies zum Aufnahmezeitpunkt im Vergleich zu den anderen Fallgruppen die niedrigste Körpertemperatur auf (35,8°C), während die Hochrisikogruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$) zum gleichen Zeitpunkt den höchsten Wert zeigte (36,2°C; p = 0,275).
Der Zeitpunkt sechs Stunden nach Aufnahme stellte in allen Gruppen einen oberen Scheitelpunkt dar, nach dem es zu einem leichten Rückgang der Körpertemperatur kam. Die Temperatur-Mittelwerte der vier Fallgruppen lagen zum Ende des Messzeitraumes zwischen den Extremen 37,5°C (Gruppe $_{gap0,\ risk\text{-}hi}$) und 38,0°C (Gruppe $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$).

3.3.5 Zentraler Venendruck (ZVD)

Normalwert: 1 - 10 mmHg

3.3.5.1 Gesamt

34 Patienten
Der zentrale Venendruck zeigte im Gesamtkollektiv keine signifikanten Veränderungen über die Zeit (p = 0,397). Er fand sich zum Aufnahmezeitpunkt auf seinem höchsten Niveau bei 12,5 mmHg und am Ende der Beobachtung bei 11 mmHg. Der Minimalwert befand sich sieben Stunden nach Aufnahme bei 10,4 mmHg.

3.3.5.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

Auch bei der Betrachtung des ZVD über den gesamten Beobachtungszeitraum in Wechselwirkung mit der $aiDCO_2$ fand sich kein signifikanter Verlaufsunterschied.
Der mittlere ZVD lag zum Aufnahmezeitpunkt in beiden Fallgruppen bei 12 mmHg. Während der ZVD der Patientengruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap1}$) nur geringfügige Veränderung zeigte und im zeitlichen Verlauf zwischen 11 und 13 mmHg pendelte, kam es bei der Fallgruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0}$) nach einer initial stabilen Phase zu Beginn der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes zu einem Druckabfall auf 9 mmHg. Werden die zentralen Venendrücke beider Fallgruppen während dieser Phase ohne Interaktion mit der Zeit miteinander verglichen, ergibt sich ein signifikanter Druckunterschied (p = 0,025).
Während also in den ersten sechs Stunden nach Aufnahme keine signifikant unterschiedlichen ZVD-Werte zwischen den Patienten mit stabiler bzw. reduzierter Splanchnikusperfusion vorlagen, befand sich der ZVD der $Gruppe_{gap1}$ während der folgenden sechs Stunden auf einem signifikant höheren Niveau.

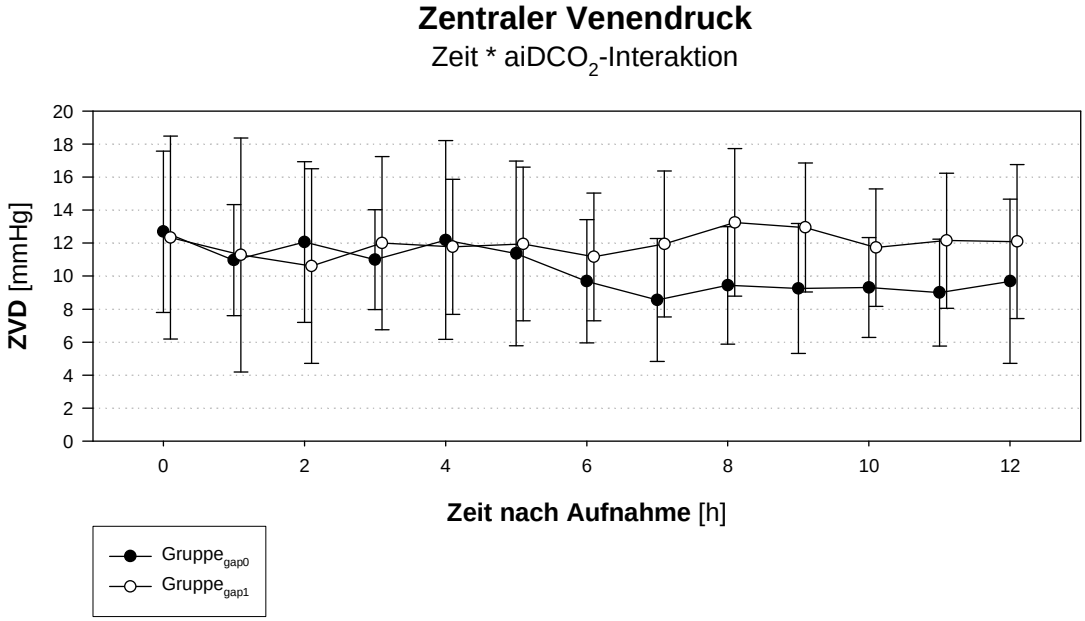


Abbildung 3.12: Vergleich des Verlaufs des zentralvenösen Druckes zwischen den Patientengruppen ohne (n = 16) bzw. mit aiDCO$_2$-Anstieg (n = 18)

3.3.5.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Gruppe$_{risk\text{-}lo}$ vs. Gruppe$_{risk\text{-}hi}$

16 vs. 18 Patienten

Bei der Betrachtung des ZVD zwischen den am SAPS II-Median stratifizierten Fallgruppen über die Zeit lag kein signifikant unterschiedlicher Verlauf vor.

3.3.5.4 aiDCO$_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

7 vs. 9 vs. 9 vs. 9 Patienten

Die Dreifachinteraktion Zeit * aiDCO$_2$ * SAPS II hatte keinen signifikanten Effekt auf den ZVD.

3.3.6 Diastolischer pulmonalarterieller Druck (PAPdia)

Normalwert: 4 - 16 mmHg

Der diastolische pulmonalarterielle Druck wurde als Annäherung an den pulmonalarteriellen Verschlussdruck (Normalwert: 5 - 15 mmHg) ermittelt.

3.3.6.1 Gesamt

19 Patienten

Der Verlauf des diastolischen pulmonalarteriellen Drucks während des zwölfstündigen Messzeitraumes unterlag keinen signifikanten Veränderungen.

Der diastolische pulmonalarterielle Druck zeigte ein dem ZVD ähnliches, jedoch auf höherem Druckniveau liegendes Verlaufsprofil.

Er wies zum Aufnahmezeitpunkt einen mittleren Wert von 17,9 mmHg auf – dieser Wert war gleichzeitig der Maximalwert - und fiel über den Beobachtungszeitraum von zwölf Stunden auf 15,5 mmHg ab. Den stärksten Druckabfall um 3 mmHg zeigte er während der ersten zwei Stunden nach Aufnahme.

3.3.6.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0}$ vs. $Gruppe_{gap1}$

10 vs. 9 Patienten

Der Verlaufsunterschied des diastolischen pulmonalarteriellen Druckes zwischen der Patientengruppe mit stabiler bzw. mit reduzierter Splanchnikusperfusion über den gesamten Beobachtungszeitraum war nicht signifikant.

Ähnlich wie bei der Betrachtung des ZVD zwischen an der $aiDCO_2$ geschichteten Fallgruppen, lagen auch in diesem Fall zwischen Patienten mit stabiler und reduzierter Splanchnikusperfusion während der ersten sechs Stunden nach Aufnahme fast identische, bei 14 mmHg liegende PAPdia-Werte vor. Ab der siebten Stunde nach Aufnahme stieg der PAPdia der $Gruppe_{gap1}$ auf ein Druckniveau von 18 mmHg, während er in der $Gruppe_{gap0}$ konstant bei 14 mmHg blieb.

Diese Beobachtung erreichte keine statistische Signifikanz.

3.3.6.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{risk\text{-}hi}$

7 vs. 12 Patienten

Der Verlauf des diastolischen pulmonalarteriellen Druckes zwischen den am SAPS II-Median stratifizierten Fallgruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

Die mittleren Druckwerte beider Gruppen waren über den gesamten Zeitraum auf über- oder hochnormalem Niveau. Die Ausgangsdruckwerte beider Gruppen waren identisch (18 mmHg, $p = 0,896$). Auch im weiteren Verlauf waren die Druckwerte zwischen den Fallgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Messwerte zu Ende des Beobachtungszeitraumes lagen bei 18 mmHg ($Gruppe_{risk\text{-}lo}$) und 14 mmHg ($Gruppe_{risk\text{-}hi}$, $p = 0,25$).

3.3.6.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

3 vs. 6 vs. 4 vs. 6 Patienten

Die Dreifachinteraktion der Effekte Zeit, $aiDCO_2$ und SAPS II hatte einen tendenziell signifikanten Einfluss auf den Verlauf des diastolischen pulmonalarteriellen Druckes ($p = 0,051$).

Die Niedrigrisikogruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0,\ risk.lo}$) wies während der ersten fünf Stunden ein über den Normalwert erhöhtes, fast kontinuierlich bei 20 mmHg liegendes Druckplateau auf, bevor der PAPdia abfiel und sich in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes bei ca. 15 mmHg stabilisierte.

Der PAPdia der Hochrisikogruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$) lag während fast des gesamten Messzeitraumes, nach einem Abfall von 21 mmHg bei Aufnahme, auf einem ebenfalls erhöhten Druckniveau zwischen 17 und 18 mmHg.
Im Mittelwertvergleich zwischen der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ und der $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ fanden sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant unterschiedliche Druckwerte.

3.3.7 Intestinaler Kohlendioxid-Partialdruck ($piCO_2$)

Die Dokumentation des mittels nasogastraler Sonde bestimmten intestinalen CO_2-Partialdruckes wurde erst eine Stunde nach Aufnahme auf der Intensivstation begonnen, unter Verzicht der zum Aufnahmezeitpunkt gemessenen Werte. Dies ist damit zu erklären, dass nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, dass zum Aufnahmezeitpunkt noch keine ausreichende Äquilibrierung mit CO_2 stattgefunden hatte und so evtl. fehlerhaft bestimmte Werte in die Auswertung miteingegangen wären.

3.3.7.1 Gesamt

Der mittlere $piCO_2$ des Gesamtkollektivs stieg, von 44 mmHg eine Stunde nach Aufnahme ausgehend, innerhalb von drei Stunden um über 10 mmHg auf 54,7 mmHg ($p < 0{,}001$). Auf diesem Niveau stabilisierte er sich dann und zeigte im restlichen Messzeitraum nur noch geringe Abweichungen. Über den gesamten Beobachtungszeitraum fand sich eine in der Tendenz signifikante Veränderung des $piCO_2$ ($p = 0{,}064$).

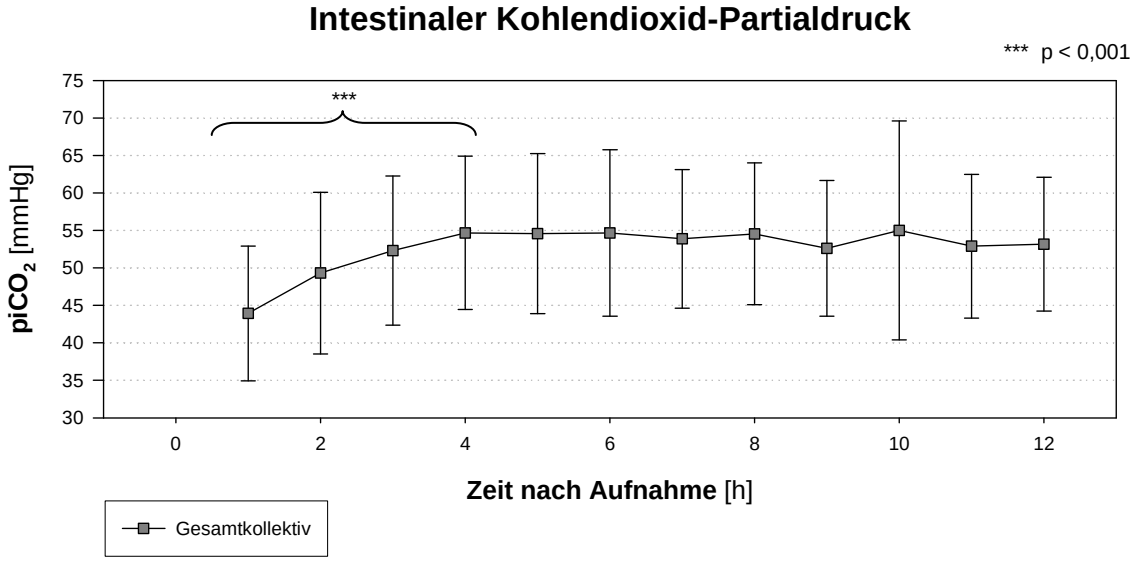


Abbildung 3.13: Verlauf des intestinalen pCO_2 im Gesamtkollektiv (n = 26)

3.3.7.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0}$ vs. $Gruppe_{gap1}$

9 vs. 17 Patienten

Die Zweifachinteraktion der Effekte Zeit * $aiDCO_2$ hatte auf den Verlauf des $piCO_2$ keinen signifikanten Einfluss.

Die Patientengruppe mit Reduktion der Splanchnikusperfusion wies eine Stunde nach Aufnahme einen Wert von 45 mmHg auf, der $piCO_2$ der Patientengruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion war um 4 mmHg niedriger (p = 0,316). Bereits drei Stunden nach Aufnahme erreichten beide Fallgruppen Partialdruckwerte, die denen zum Ende des Messzeitraumes (53 mmHg) entsprachen.

3.3.7.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{risk\text{-}hi}$

11 vs. 15 Patienten

Die Zweifachinteraktion mit den Effekten Zeit * SAPS II hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf des $piCO_2$.

Die Niedrig- und Hochrisikogruppe wiesen eine Stunde nach Aufnahme annähernd identische Partialdruckwerte auf ($Gruppe_{risk\text{-}lo}$: 42 mmHg vs. $Gruppe_{risk\text{-}hi}$: 45 mmHg; p = 0,434). Bis drei Stunden nach Aufnahme zeigten beide Fallgruppen einen ähnlich steilen Anstieg der Druckwerte bis auf 52 mmHg. Während in der Hochrisikogruppe der $piCO_2$ bis zum Ende der Messphase zwölf Stunden nach Aufnahme dieses Niveau beibehielt, stieg der $piCO_2$ der Niedrigrisikogruppe vier Stunden nach Aufnahme auf den Maximalwert von 60 mmHg. Im weiteren Verlauf kam es für diese Gruppe zu einem leichten Rückgang des Partialdruckes auf letztendlich 54 mmHg.

3.3.7.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

3 vs. 6 vs. 8 vs. 9 Patienten

Die Dreifachinteraktion der Effekte Zeit * $aiDCO_2$ * SAPS II hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf des $piCO_2$. Wird der zeitliche Effekt aus der Analyse ausgeschlossen und nur die Interaktion der Effekte aiDCO2 * SAPS II mit dem $piCO_2$ betrachtet, unterscheiden sich die $piCO_2$-Werte zwischen den Fallgruppen tendenziell signifikant (p = 0,057).

Zu Messbeginn wies die Niedrigrisiko-Patientengruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$) im Vergleich zu den übrigen Fallgruppen den niedrigsten $piCO_2$ auf (37 mmHg). Innerhalb der ersten drei Stunden nach Aufnahme erfuhren alle vier Fallgruppen einen Anstieg des $piCO_2$ auf einen Bereich zwischen 51 und 55 mmHg. Während drei Fallgruppen sich auf diesem Niveau stabilisierten, beschrieb die $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ innerhalb der nächsten Stunde einen weiteren Anstieg des $piCO_2$ bis auf 63 mmHg.

Am Ende des Messzeitraumes wies die $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ den niedrigsten $piCO_2$ auf (48 mmHg), $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ den höchsten (57 mmHg).

Zwischen der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ und der $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ lagen zu keinem Messzeitpunkt signifikant unterschiedliche Druckwerte vor.

3.3.8 Arterio-intestinale CO_2-Partialdruckdifferenz ($aiDCO_2$)

Die $aiDCO_2$ errechnet sich aus der Differenz aus $piCO_2$ – $paCO_2$.

3.3.8.1 Gesamt

Im Gesamtkollektiv kam es über den Beobachtungszeitraum zu einer signifikanten Veränderung der $aiDCO_2$ (p = 0,029). Die $aiDCO_2$ stieg von einem Ausgangswert von 6,1 auf 12,9 mmHg zwölf Stunden nach Aufnahme.

Bei näherer Betrachtung kleinerer Zeitintervalle findet sich im Gesamtkollektiv für den Zeitraum der ersten vier Stunden nach Aufnahme ein hochsignifikanter Anstieg der $aiDCO_2$ auf 13,6 mmHg (p = 0,002). Während der anschließenden Zeitintervalle zeigte die $aiDCO_2$ nur noch geringfügige Änderungen.

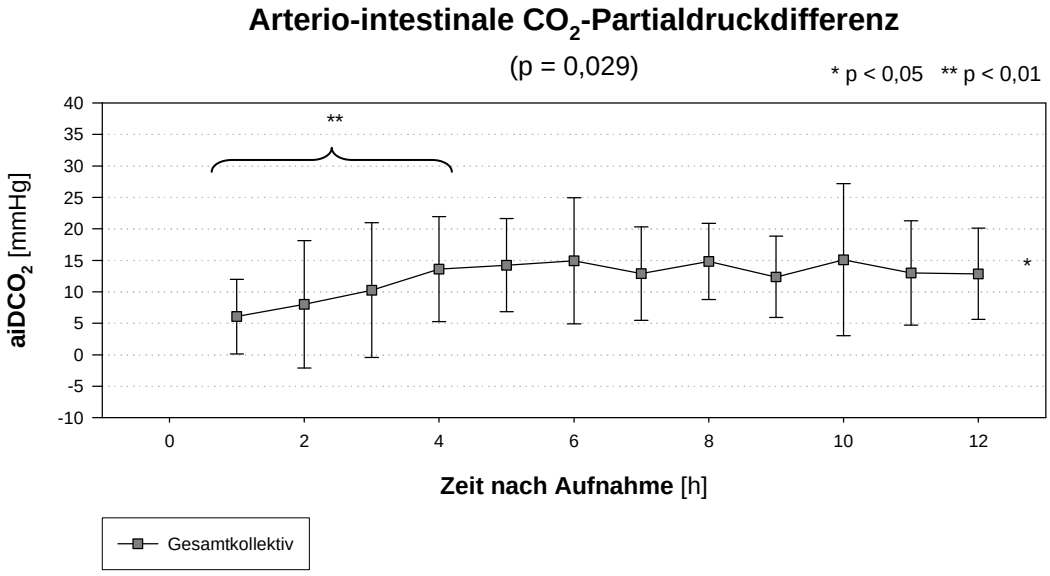


Abbildung 3.14: Verlauf der $aiDCO_2$ im Gesamtkollektiv (n = 26)

3.3.8.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

Die Betrachtung der $aiDCO_2$ zwischen den beiden Fallgruppen über den Gesamtmesszeitraum zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Bei Unterteilung des Gesamtzeitraums in drei Intervalle und deren separater Betrachtung ergab sich im ersten Intervall (1 - 4 Stunden nach Aufnahme) eine signifikant unterschiedliche Entwicklung der $aiDCO_2$ zwischen den beiden Fallgruppen (p = 0,042).

Eine Stunde nach Aufnahme lag die mittlere $aiDCO_2$ der $Gruppe_{gap0}$ bei 5 mmHg, die der $Gruppe_{gap1}$ bei 7 mmHg (p = 0,52). Vier Stunden nach Aufnahme hatte sich die mittlere $aiDCO_2$

der $Gruppe_{gap1}$ mehr als verdoppelt (16 mmHg), während sie in der $Gruppe_{gap0}$ auf 8 mmHg angestiegen war (p = 0,035) (allerdings unter zwischenzeitlichem Erreichen von 12 mmHg).
In den folgenden acht Stunden lagen innerhalb jeder Fallgruppe nur noch geringe Schwankungen der $aiDCO_2$ und zwischen den Fallgruppen nicht signifikante Verlaufsunterschiede vor.

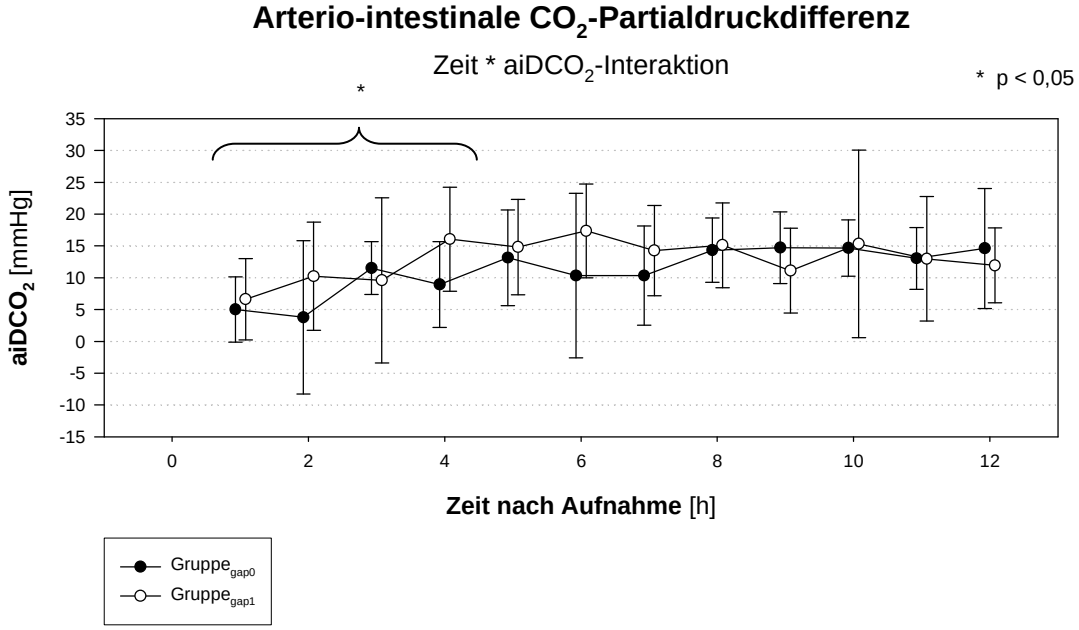


Abbildung 3.15: Vergleich des Verlaufs der $aiDCO_2$ zwischen den Patientengruppen ohne (n = 9) bzw. mit $aiDCO_2$-Anstieg (n = 17)

3.3.8.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{risk\text{-}hi}$

11 vs. 15 Patienten

Bei der Stratifizierung am SAPS II-Median wies der Verlauf der $aiDCO_2$ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Niedrig- und Hochrisikopatienten auf: Die Werte sowohl zu Messbeginn als auch zu Messende waren zwischen beiden Fallgruppen jeweils nahezu identisch (1 Stunde nach Aufnahme: 4,8 vs. 7 mmHg, p = 0,356; 12 Stunden nach Aufnahme: 12,5 vs. 13,1 mmHg, p = 0,831).

Der Maximalwert der Patientengruppe mit einem SAPS II ≤ 5 lag sechs Stunden nach Aufnahme bei 18,5 mmHg, während er bei der Patientengruppe mit einem SAPS II > 5 acht Stunden nach Aufnahme bei 15,2 mmHg lag.

3.3.8.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

3 vs. 6 vs. 8 vs. 9 Patienten

Die Dreifachinteraktion Zeit * $aiDCO_2$ * SAPS II übte keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der $aiDCO_2$ aus.

Die Fallgruppen wiesen ähnliche Ausgangs- und Endwerte und nur schwer zu differenzierende Verläufe auf.

3.3.9 Arterielle Laktatkonzentration

Normalwert: < 2 mmol/l

Für einzelne Messzeitpunkte der arteriellen Laktatkonzentration bestand keine Normalverteilung, weshalb auf eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen verzichtet wurde. Stattdessen wurde der nichtparametrische Friedman-Test verwendet.

Zur Bestimmung signifikanter Laktatkonzentrationsunterschiede zwischen den Fallgruppen zu korrespondieren Messzeitpunkten wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

3.3.9.1 Gesamt

Im Verlauf vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kam es im Gesamtkollektiv nur zu geringen Veränderungen der Laktatkonzentration: Der Median der Laktatkonzentration stieg um genau 0,1 mmol/l (P = 0,059). Der niedrigste Wert lag bei 0,8 mmol/l (3 Stunden nach Aufnahme), der höchste bei 1,2 mmol/l (9 Stunden nach Aufnahme).

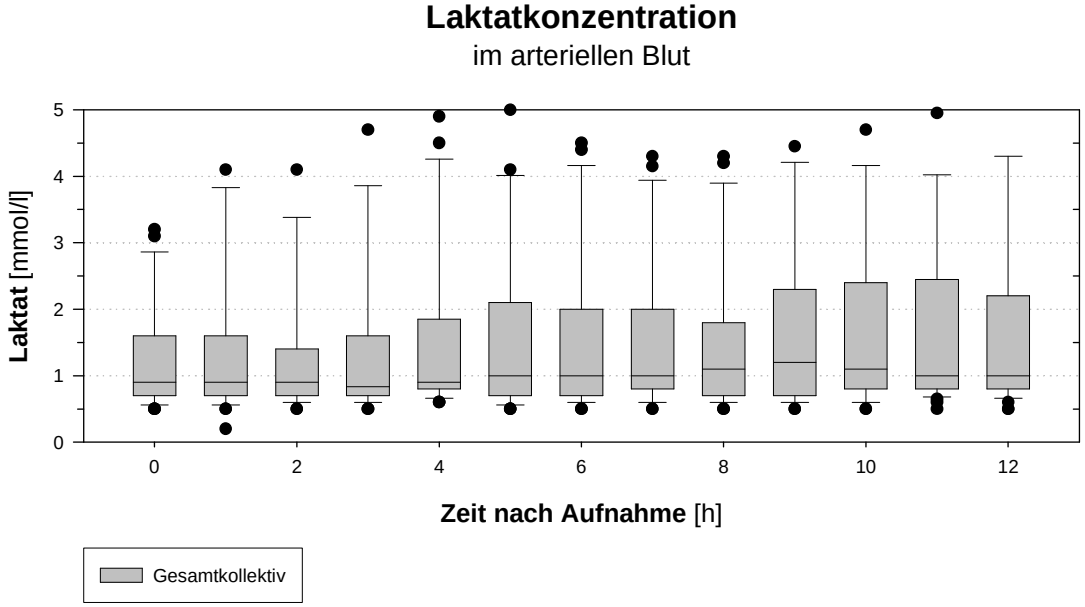


Abbildung 3.16: Box-Plot-Darstellung der arteriellen Laktatkonzentration im Gesamtkollektiv (n = 35)

3.3.9.2 aiDCO$_2$ als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0}$ vs. Gruppe$_{gap1}$

17 vs. 18 Patienten

Beim Vergleich der Rangsummen zu jedem korrespondieren Zeitpunkt fand sich mit Ausnahme vom Zeitpunkt 8 Stunden nach Aufnahme kein signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen den beiden Fallgruppen.

3.3.9.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Es fanden sich signifikante Laktatkonzentrationsunterschiede zwischen den Fallgruppen zum Aufnahmezeitpunkt (Median der *Gruppe*$_{risk\text{-}lo}$: 0,75 mmol/l vs. *Gruppe*$_{risk\text{-}hi}$: 1,4 mmol/l; p = 0,002) und zu den nachfolgenden Messzeitpunkten außer neun, zehn, elf und zwölf Stunden nach Aufnahme.

Die Streuweite der Gruppe$_{risk\text{-}hi}$ war zu jedem Messzeitpunkt höher als die der Gruppe$_{risk\text{-}lo}$.

Während also bei der Stratifizierung am SAPS II-Median signifikant unterschiedlich hohe Laktatkonzentrationen zu finden waren – die Hochrisiko-Patientengruppe wies in diesem Zusammenhang höhere Werte auf als die Niedrigrisiko-Gruppe –, kam es nach neun Stunden im intensivmedizinischen Setting zu einer Angleichung der Laktatkonzentrationen zwischen den beiden Fallgruppen.

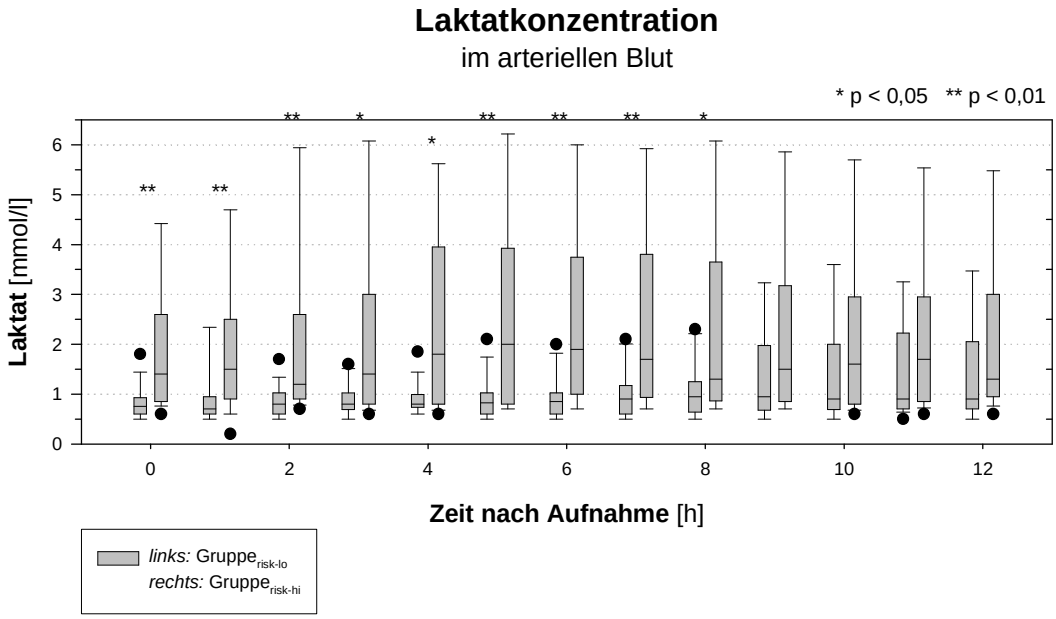


Abbildung 3.17: Vergleichende Box-Plot-Darstellung der arteriellen Laktatkonzentration zwischen den Patientengruppen mit SAPS II ≤ 5 (n = 18) bzw. > 5 (n = 17)

3.3.9.4 aiDCO$_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ *vs. Gruppe*$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ *vs. Gruppe*$_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ *vs. Gruppe*$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

9 vs. 8 vs. 9 vs. 9 Patienten

Signifikante Unterschiede zwischen den vier Fallgruppen bestanden vom Aufnahmezeitpunkt bis acht Stunden nach Aufnahme (*Kruskal-Wallis-H-Test*).

Der *Mann-Whitney-U-Test* zeigte, dass die Laktatkonzentration der Hochrisiko-Patientengruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion (Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$) zu jedem Messzeitpunkt entweder signifikant oder tendenziell höher war als die der Niedrigrisiko-Patientengruppe mit stabiler Perfusion (Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$). Die minimale Laktatkonzentration der Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ bzw. $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

lag bei 0,6 mmol/l (5 - 7 h nach Aufnahme) bzw. 1,2 mmol/l (2 Stunden), die maximale Laktatkonzentration bei 0,9 mmol/l (10 Stunden) bzw. bei 2,2 mmol/l (5 und 12 Stunden nach Aufnahme).

3.3.10 Base Excess im arteriellen Blut (BE)

Normalwert: -2 bis +2 mmol/l

3.3.10.1 Gesamt

Im Mittel zeigten sich für den BE die negativsten Werte zum Aufnahmezeitpunkt und in der dritten darauf folgenden Stunde. Über den anschließenden Beobachtungszeitraum kam es zu einem diskreten Anstieg, so dass ab der achten Stunde nach Aufnahme der BE in den Normalwertbereich überging.
Die beschriebene Entwicklung des BE über die Zeit erreichte im Gesamtkollektiv keine statistische Signifikanz.

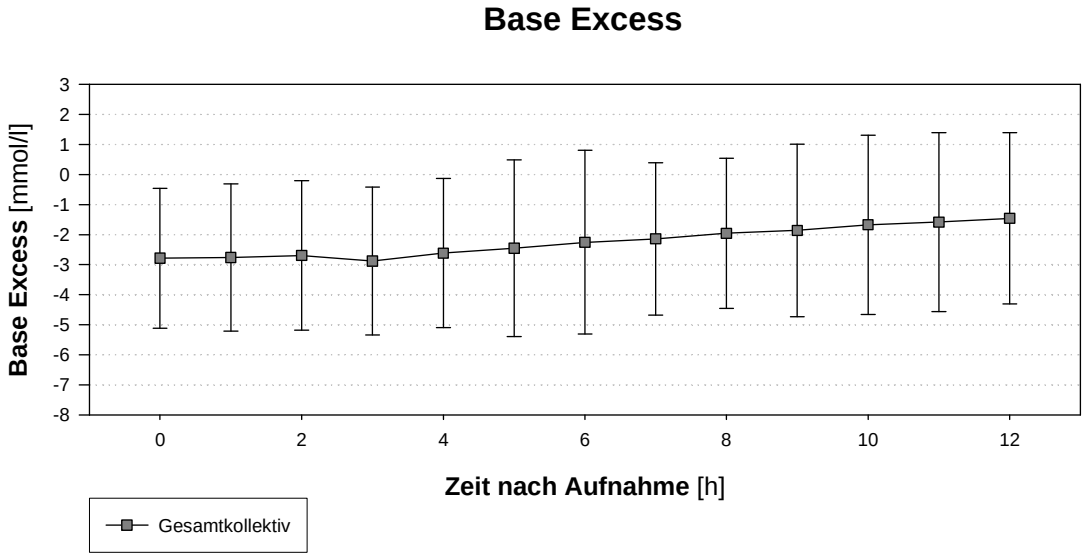


Abbildung 3.18: Verlauf des BE im Gesamtkollektiv (n = 34)

3.3.10.2 aiDCO$_2$ als Schichtungsvariable

Gruppe$_{gap0}$ vs. Gruppe$_{gap1}$

17 vs. 17 Patienten

Auch die Betrachtung des BE zwischen den beiden Patientengruppen über die Zeit erbrachte keinen signifikanten Verlaufsunterschied.

3.3.10.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

In dieser am SAPS II-Median stratifizierten Betrachtung lag der BE der Niedrigrisiko-Patientengruppe über den gesamten Messzeitraum im Normalbereich, während die Hochrisiko-Patientengruppe erst ab der neunten Stunde nach Aufnahme Normalwerte erreichte.

Vom Aufnahmezeitpunkt bis zur sechsten Stunde nach Aufnahme bestand zwischen beiden Fallgruppen eine signifikante BE-Differenz von ca. 2 mmol/l (p = 0,017). Erst ab der sechsten Stunde kam es vonseiten der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ zu stärkeren Anstiegen des BE und so zu einer allmählichen Abnahme der zwischen den beiden Fallgruppen vorliegenden Differenz, bis zehn Stunden nach Aufnahme ausgeglichene, bei ca. -1,5 mmol/l liegende Werte vorlagen.

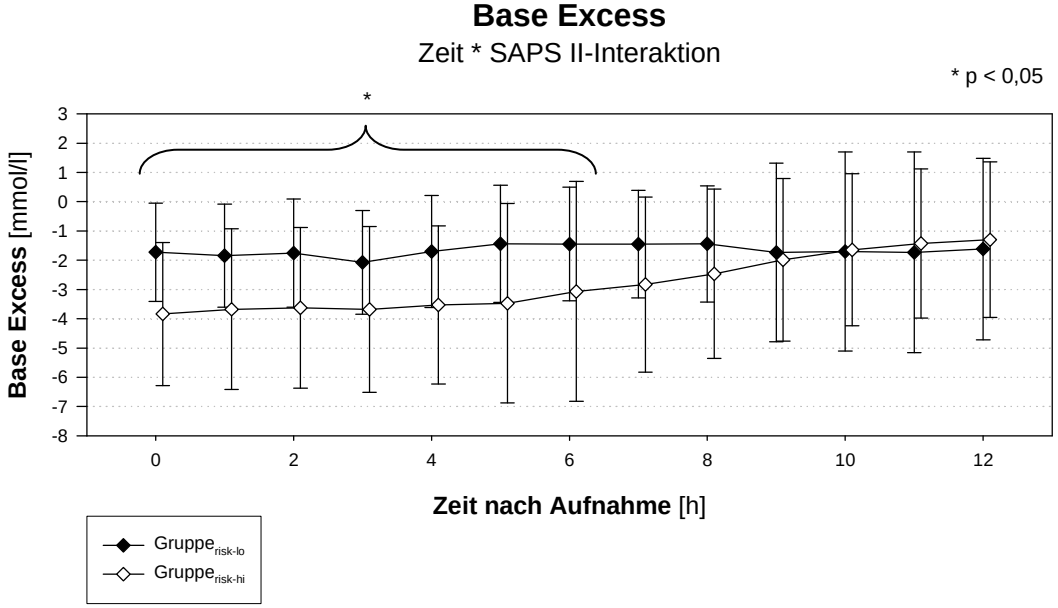


Abbildung 3.19: Vergleich des Verlaufs des BE zwischen den Patientengruppen mit SAPS II ≤ 5 (n = 17) bzw. > 5 (n = 17)

3.3.10.4 aiDCO$_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

9 vs. 8 vs. 8 vs. 9 Patienten

Die Dreifachinteraktion der Effekte Zeit, aiDCO$_2$ und SAPS II übte keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf des BE aus. Ohne Berücksichtigung des zeitlichen Effektes lag jedoch ein tendenziell unterschiedlicher BE zwischen den an der aiDCO$_2$ und am SAPS II stratifizierten Fallgruppen vor (p = 0,078).

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ wies zum Zeitpunkt der Aufnahme (zusammen mit der anderen Niedrigrisiko-Patientengruppe) den am wenigsten negativen BE von -1,8 mmol/l auf, welcher aber im Verlauf des Messzeitraumes eine zunehmende Negativierung zeigte: Zwölf Stunden nach Aufnahme wies diese Gruppe im Vergleich zu den anderen Fallgruppen den negativsten BE-Wert auf (-2,6 mmol/l). Der BE der Hochrisikogruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$) dagegen reduzierte sich – ausgehend von -3,2 mmol/l bei Aufnahme – nach fünf Stunden auf ein absolutes Minimum von -4,5 mmol/l, erfuhr während der folgenden Stunden jedoch erneut einen Anstieg bis auf einen grenzwertig normalen Wert von -2 mmol/l.

Während der BE der Niedrigrisikogruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion insgesamt einen Negativtrend zeigte, entwickelte sich der BE der Hochrisikogruppe mit reduzierter Perfusion des Splanchnikusgebietes nach vorübergehendem Dip über den Gesamtzeitraum betrachtet positiv.

3.3.11 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2)

Normalwert: 68 - 77%

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung wurde nach anfänglicher Kalibrierung mittels einer zum Aufnahmezeitpunkt durchgeführten Blutgasanalyse mit dem Vigilance®-Monitor gemessen. Aus diesem Grunde lag der erste Wert erst eine Stunde nach Aufnahme vor.

3.3.11.1 Gesamt

Während der ersten sechs Stunden nach Aufnahme fand sich für das Gesamtkollektiv ein signifikanter Anstieg der SvO_2 von anfangs 64,2% auf 69,4% (p = 0,03). Während der nächsten sechs Stunden der Messphase konnte hingegen keine signifikante Veränderung der SvO_2 gezeigt werden: In dieser Phase stieg die Sättigung nur noch geringfügig an (SvO_2 zwölf Stunden nach Aufnahme bei 70,2%).

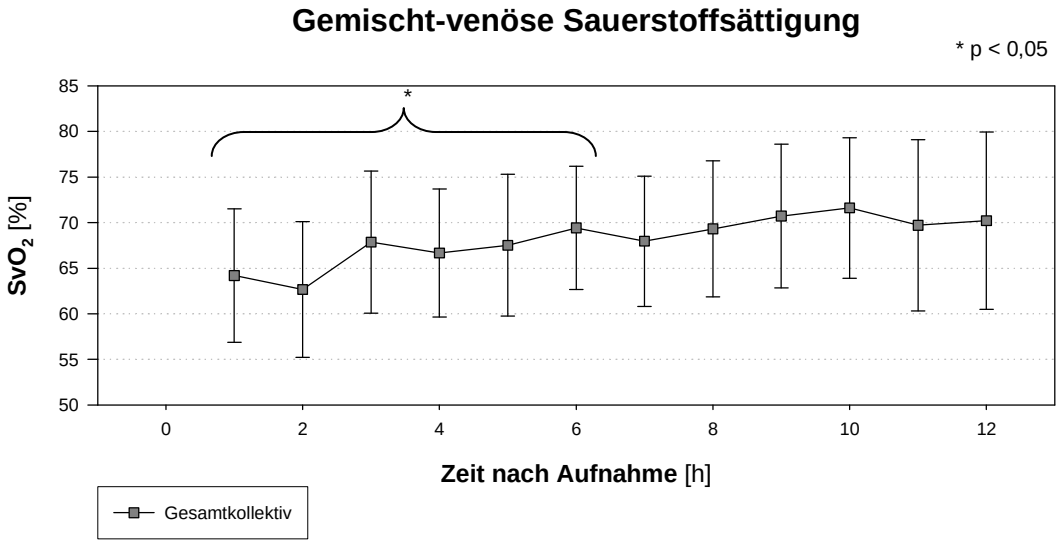


Abbildung 3.20: Verlauf der SvO_2 im Gesamtkollektiv (n = 21)

3.3.11.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0}$ vs. $Gruppe_{gap1}$

9 vs. 12 Patienten

Mit der $aiDCO_2$ als Schichtungsfaktor fand sich in Wechselwirkung mit dem Faktor Zeit kein signifikanter Verlaufsunterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.3.11.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{risk\text{-}hi}$

9 vs. 12 Patienten

Auch bei der Stratifizierung am SAPS II-Median ergab sich für den zeitlichen Verlauf der SvO_2 zwischen den Fallgruppen kein signifikanter Unterschied. Ohne Berücksichtigung des zeitlichen

Effektes aber lag die mittlere SvO_2 der Hochrisikogruppe tendenziell unterhalb der der Niedrigrisikogruppe (p = 0,074).

Während die Niedrigrisikogruppe bereits drei Stunden nach Aufnahme im Normalbereich liegende SvO_2-Werte annahm, erreichte die Hochrisikogruppe vergleichbare Werte erst acht Stunden nach Aufnahme. Dies könnte auf eine Erhöhung der Sauerstoffextraktion der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ als eine der möglichen Ursachen schließen lassen.

3.3.11.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

$Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ vs. $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

3 vs. 6 vs. 6 vs. 6 Patienten

Bei der Dreifachinteraktion der Effekte Zeit, $aiDCO_2$ und SAPS II lag zwischen den Fallgruppen kein signifikanter Verlaufsunterschied der SvO_2 vor.

Die $Fallgruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ wies zu Messbeginn die höchste SvO_2 auf (67%), die SvO_2 der $Fallgruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ lag zu diesem Zeitpunkt bei 65% (p = 0,566). Bis zum Ende der Messphase stieg die SvO_2 der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ um neun Prozentpunkte auf 76%, wobei vor allem während der zweiten Hälfte des Messzeitraumes Zuwächse der SvO_2 zu verzeichnen waren. Bei der $Fallgruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ stieg die SvO_2 vor allem während der ersten sechs Stunden nach Aufnahme und insgesamt bis zwölf Stunden nach Aufnahme um sieben Prozentpunkte auf einen Wert von 72%.

Die zu jedem Messzeitpunkt geringste SvO_2 wies die Hochrisikogruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}hi}$) auf. Bei dieser Gruppe lag die SvO_2 zu Messbeginn bei 60%, zwölf Stunden nach Aufnahme bei 66%.

3.4 Vergleiche von Outcome-Variablen

3.4.1 Liegedauer auf der Intensivstation (icutime)

3.4.1.1 Gesamt

39 Patienten

Median: 1380 min

3.4.1.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

Es zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Liegedauer auf der Intensivstation zwischen Patienten mit stabiler (n = 22, Median: 1397,5 min) und Patienten mit reduzierter Perfusion des Splanchnikusgebietes (n = 17, Median: 1365 min).

3.4.1.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Auch bei der Stratifizierung am SAPS II-Median bestand keine signifikant unterschiedliche Liegedauer zwischen den beiden Fallgruppen. Der mittlere Liegedauer der $Gruppe_{risk\text{-}lo}$ (n = 19) betrug 1350 min, die der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ (n = 20) 1832,5 min.

3.4.1.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Der Vergleich der mittleren Liegezeiten auf der Intensivstation zwischen den vier Fallgruppen offenbarte kein signifikant unterschiedliches Niveau: Während die Mediane der beiden Niedrigrisikogruppen und der Hochrisikogruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion zwischen 1325 und 1415 min lagen, befand sich der Median der Patientengruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion und bei Aufnahme hohem Risikoscore auf 5610 min.
Auch die separate Betrachtung der Liegedauer zwischen $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ und $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ offenbarte keinen signifikanten Unterschied.

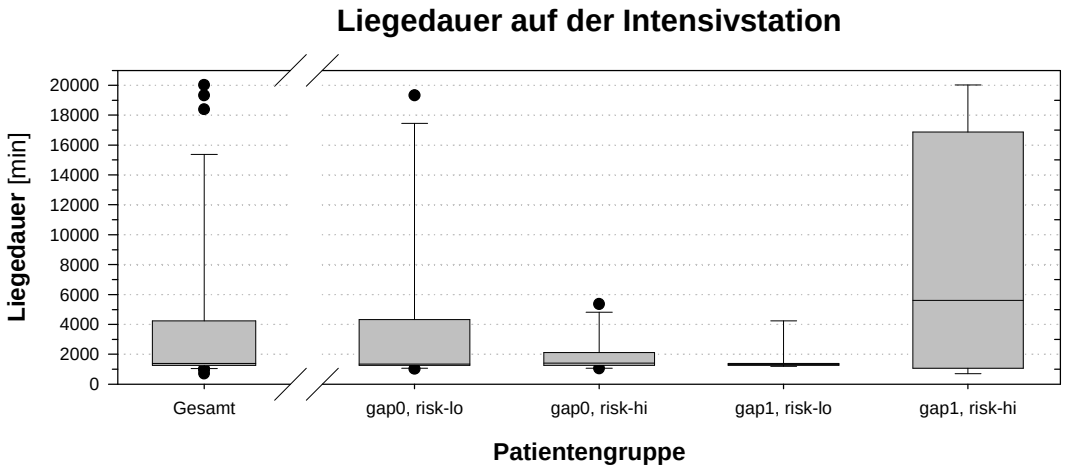


Abbildung 3.21: Vergleich der Liegedauer auf der Intensivstation zwischen den Patientengruppen $_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ (n = 11, Median: 1350 min), $_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ (n = 11, 1415 min), $_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ (n = 8, 1325 min) und $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ (n = 9, 5610 min)

3.4.2 Intubationsdauer (tubetime)

Die Variable „tubetime" beschreibt den Zeitraum zwischen Intubation während der Narkoseeinleitung und Extubation auf der Intensivstation.

3.4.2.1 Gesamt

40 Patienten

Median: 690 min

3.4.2.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

Die Intubationsdauer der Patienten mit stabiler Splanchnikusperfusion (n = 21) betrug als Median 675 min, die der Patienten mit reduzierter Splanchnikusperfusion (n = 19) war tendenziell länger (P = 0,083) und betrug 1000 min.

3.4.2.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Die mittlere Intubationsdauer der Patienten mit niedrigem Risikoscore (n = 20) lag bei 685 min, die der Patienten mit hohem Risikoscore (n = 20) bei 982,5 min. Zwischen den beiden Fallgruppen lag kein signifikanter Unterschied vor.

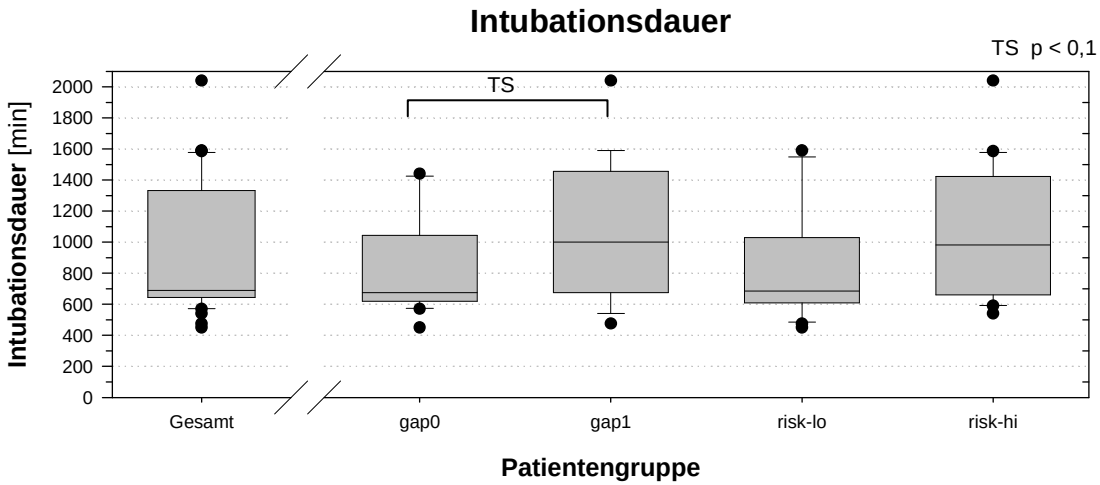


Abbildung 3.22: Vergleich der Intubationsdauer zwischen den Patientengruppen $_{gap0}$ (n = 21), $_{gap1}$ (n = 19), $_{risk\text{-}lo}$ (n = 20) und $_{risk\text{-}hi}$ (n = 20). Ausreißer außerhalb des Ordinaten-Skalenbereichs wurden im Diagramm nicht berücksichtigt

3.4.2.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Beim Vergleich der Intubationsdauer zwischen allen vier Fallgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied. Allerdings war die Intubationsdauer der Hochrisiko-Patientengruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$; 1352,5 min) im gesonderten paarweisen Vergleich mit der Niedrigrisiko-Patientengruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion ($Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$; 680 min) signifikant länger (P = 0,049).

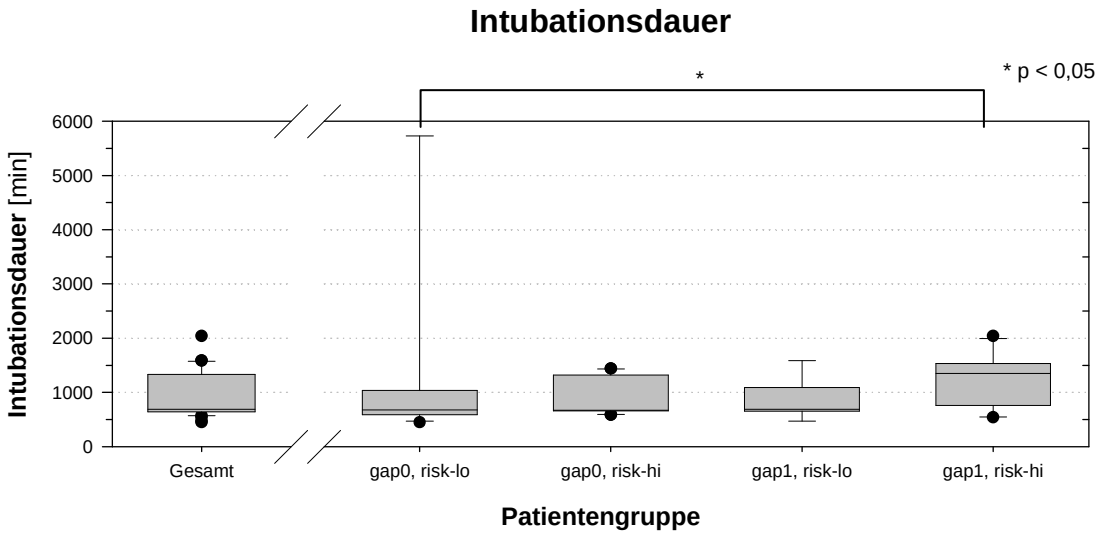


Abbildung 3.23: Vergleich der Intubationsdauer zwischen den Patientengruppen $_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ (n = 11, Median: 680 min), $_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ (n = 10, 672,5 min), $_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ (n = 9, 690 min) und $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ (n = 10, 1352,5 min). Ausreißer außerhalb des Ordinaten-Skalenbereichs wurden im Diagramm nicht berücksichtigt

3.4.3 Dauer des operativen Eingriffs (optime)

Die Variable „optime“ wurde durch die Differenz aus Intubationsdauer (tubetime) und Beatmungsdauer auf der Intensivstation (beatime) berechnet. Sie ergibt somit einen Wert, der annäherungsweise der Dauer des operativen Eingriffs entspricht.

3.4.3.1 Gesamt

40 Patienten
Median: 307,5 min

3.4.3.2 $aiDCO_2$ als Schichtungsvariable

Die Patientengruppe mit stabiler Splanchnikusperfusion (n = 21) wies eine mittlere Operationsdauer von 300 min, die Patientengruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion (n = 19) eine von 350 min auf. Diese unterschiedliche Dauer war nicht signifikant.

3.4.3.3 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Patienten mit einem SAPS II ≤ 5 (n = 20) wurden im Mittel über eine Dauer von 302,5 min operiert, bei Patienten mit einem SAPS II > 5 (n = 20) dauerte der operative Eingriff im Mittel tendenziell fast 50 min länger (Median: 350 min; P = 0,067).

3.4.3.4 $aiDCO_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Die Patientengruppe mit niedrig eingeschätztem Risiko und stabiler Splanchnikusperfusion wies mit 300 min im Mittel die kürzeste Operationsdauer auf, gefolgt von der Hochrisikogruppe mit stabiler Perfusion des Splanchnikusgebietes (302,5 min) und der Niedrigrisikogruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion (310 min). Die Hochrisiko-Patientengruppe mit reduzierter Splanchnikusperfusion verbrachte mit 380 min im Mittel die längste Zeit im OP-Saal.
Werden die unterschiedlichen Ergebnisse der vier Gruppen in ihrer Gesamtheit miteinander verglichen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied.
Allerdings war beim gesonderten paarweisen Vergleich der Operationsdauer zwischen der $Gruppe_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ und der $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ ein signifikanter Unterschied zu finden (P = 0,016).

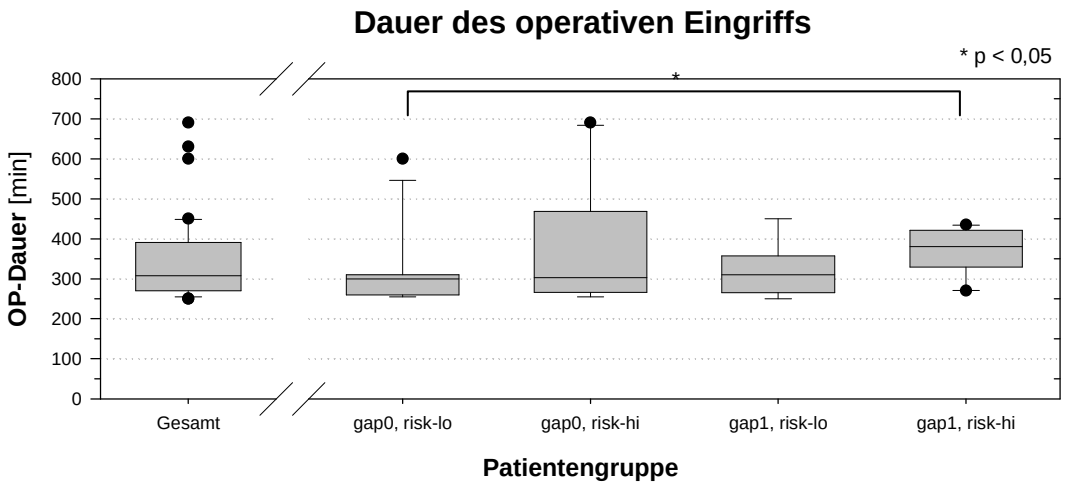


Abbildung 3.24: Vergleich der Operationsdauer zwischen den Patientengruppen $_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ (n = 11, Median: 300 min), $_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ (n = 10, 310 min), $_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ (n = 9, 302,5 min) und $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ (n = 10, 380 min).

3.4.4 Komplikationshäufigkeit

3.4.4.1 aiDCO$_2$ als Schichtungsvariable

Zwischen der Gruppe$_{gap0}$ und der Gruppe$_{gap1}$ lag keine signifikant unterschiedliche Anzahl von Patienten vor, bei denen während der postoperativen Phase Komplikationen eintraten: Sechs von 22 Patienten mit stabiler Splanchnikusperfusion hatten einen durch Komplikationen erschwerten Verlauf (27,3%), während es bei Patienten mit reduzierter Splanchnikusperfusion sechs von 19 (31,6%) waren.

3.4.4.2 Risiko-Score als Schichtungsvariable

Die Anzahl der Patienten, bei denen während der postoperativen Phase Komplikationen eintraten, unterschied sich tendenziell zwischen beiden Fallgruppen: In der Hochrisikogruppe hatten neun von 21 Patienten einen durch Komplikationen erschwerten Verlauf (42,9%), in der Niedrigrisikogruppe waren es lediglich drei von 21 Patienten (14,3%, P = 0,056).

3.4.4.3 aiDCO$_2$ * Risiko-Score als Schichtungsvariable

Zwischen den vier Fallgruppen lag keine signifikant unterschiedliche Anzahl von Patienten mit kompliziertem postoperativem Verlauf vor: Die Anzahl der Patienten, bei denen Komplikationen dokumentiert wurden, lag in der Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ bei zwei von elf (16,7%), in der Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ bei vier von elf (36,4%), in der Gruppe$_{gap1,risk\text{-}lo}$ bei einem von neun (11,1%) und in der Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ bei fünf von zehn (50%).

4 DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen Einfluss der arterio-intestinalen CO_2-Partialdruckdifferenz auf die Serumkonzentration der Inflammationsparameter Procalcitonin, Interleukin-6 und LPS-bindendes Protein im postoperativen Kontext kardiochirurgischer Eingriffe zu beschreiben. Außerdem wurde untersucht, ob auch der generelle Krankheitsschweregrad der Patienten, erfasst durch den New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), den Verlauf dieser Inflammationsparameter beeinflussen kann.
Darüber hinaus wurde geprüft, ob auch bereits etablierte Parameter der Hämodynamik und Gewebeoxygenierung und bestimmte klinische Outcome-Variablen einem Einfluss der aiDCO_2 bzw. des SAPS II unterliegen.

4.1 Methodische Aspekte

4.1.1 Erhebung regionaler Oxygenierungsparameter

4.1.1.1 Magenmukosatonometrie

Die Tonometrie stellt eine der wenigen klinisch zur Verfügung stehenden Mittel zur Evaluierung der Gewebeoxygenierung dar. Zur Beschreibung der regionalen Gewebeoxygenierung im Splanchnikusgebiet ist die Messung der CO_2-Expression der Magenschleimhaut geeignet [RICHARD, 1996].
In der Vergangenheit war die am häufigsten mittels Magenmukosatonometrie gemessene Variable der pH-Wert der Magenmukosa (pHi) nach FIDDIAN-GREEN [FIDDIAN-GREEN et al., 1982; FIDDIAN-GREEN et al., 1983]. Dieser Wert errechnet sich mathematisch aus der Formel

$$pHi = 6{,}1 + \log_{10}\left(\frac{cHCO_3^-}{piCO_2 \cdot 0{,}0304}\right)$$

unter Einsetzung des tonometrisch bestimmten CO_2-Partialdruckwertes der Magenmukosa (piCO_2) und der mittels Blutgasanalyse bestimmten arteriellen Bikarbonatkonzentration (cHCO_3^-). Dem lag die Annahme zugrunde, dass die arterielle Bikarbonatkonzentration der in der Magenmukosa entspricht. Diese Annahme stellte sich jedoch als nicht korrekt heraus [BENJAMIN et al., 1992; TANG et al., 1994]: Bei hypoxischer Stoffwechsellage wird HCO_3^- durch Abpufferung saurer Valenzen unter CO_2-Bildung verbraucht. Wird im arteriellen System die HCO_3^--Konzentration bestimmt, so handelt es sich bei dem Wert um eine Mischung von niedriger HCO_3^--Konzentration aus den ischämischen und normaler HCO_3^--Konzentration aus den nicht ischämischen Stromgebieten. Die tatsächliche intramukosale HCO_3^--Konzentration ist also niedriger, als sie in der arteriellen Blutprobe gemessen wird [KNICHWITZ, 1995], und somit unabhängig von der Bikarbonatkonzentration des arteriellen Blutes [DESAI et al., 1993]. Dieser Umstand könnte auch erklären, warum der berechnete pHi ein so sensitiver Prädiktor für das Outcome ist, da er neben einem GI-Trakt spezifischen Marker somit auch ein Maß des systemischen Säure-Basen-

Haushaltes enthält [HAMILTON und MYTHEN, 2001], welcher dafür bekannt ist, bereits an sich fürs Outcome prädiktiv zu sein [ACKLAND et al., 2000].

4.1.1.1.1 Die arterio-intestinale CO_2-Partialdruckdifferenz ($aiDCO_2$)

Bei der Suche nach einem besseren und zuverlässigeren Surrogatparameter der gastrointestinalen Hypoperfusion wurde vorgeschlagen, anstelle des indirekt berechneten pHi den direkt gemessen $piCO_2$ zu verwenden und letzteren in Relation zum arteriellen pCO_2 ($paCO_2$) zu setzen [NOLDGE-SCHOMBURG et al., 1995; SCHLICHTIG et al., 1996]. Eine isolierte, nicht in Beziehung zur $paCO_2$ gesetzte Betrachtung der $piCO_2$ erscheint wenig sinnvoll, da ein pathologisch erhöhter $paCO_2$ (etwa aufgrund respiratorischer Insuffizienz) bei erhaltener Perfusion des Splanchnikusgebietes einen ebenfalls hohen $piCO_2$ zur Folge haben würde, welcher zu fehlerhaften Deutung einer gastrointestionalen Minderperfusion führen könnte. Es bietet sich also an, die Differenz aus $piCO_2$ und $paCO_2$ ($piCO_2 - paCO_2 = aiDCO_2$) zur Beurteilung einer physiologischen oder krankhaft verminderten Durchblutung des Magen-Darm-Traktes zu betrachten. Eine Gruppe im Felde der gastrointestinalen Tonometrie tätiger Wissenschaftler kam 1998 zum Schluss, dass die $aiDCO_2$ akute hypovolämische Zustände weit vor anderen hämodynamischen Parametern anzeigt und so zur frühzeitigen Identifikation eines inadäquat flüssigkeitstherapierten Patienten geeignet ist. Die Gruppe empfahl die $aiDCO_2$ als bevorzugte Überwachungsvariable bei Einsatz der automatisierten Gas-Tonometrie [CHAPMAN et al., 2000]. Sie schlussfolgerte außerdem, dass eine normale $aiDCO_2$ bei 1 kPa (entsprechend 7,5 mmHg) liegt, die Observation wechselnder $aiDCO_2$-Trends jedoch eine größere Aussagekraft besitzt, als nur isolierte numerische Werte zu betrachten.
Zu einer ähnlichen Konklusion kamen NÖLDGE-SCHOMBURG et al. mit der Ansicht, dass eine physiologische $aiDCO_2$ bei 9 - 10 mmHg liegt [NOLDGE-SCHOMBURG et al., 1995]. Ebenso wie SCHAFFARTZIK [SCHAFFARTZIK, 1995] vertraten auch sie die Auffassung, dass theoretisch eine Halbierung der $aiDCO_2$ auf eine Verdopplung der Mesenterialdurchblutung, eine Verdopplung der $aiDCO_2$ infolge CO_2-Akkumulation wiederum auf eine Halbierung der Mesenterialdurchblutung hindeutet. Diese Betrachtungsweise einer linearen Beziehung zwischen der $aiDCO_2$ und der regionalen Perfusion ist allerdings nur bedingt und dann zutreffend, wenn das Perfusionsniveau lediglich soweit eingeschränkt ist, dass es im Gewebe zu einer langsamen Akkumulation von CO_2 ohne Initiierung eines anaeroben Stoffwechsels kommt, bei dem ja – wie in Abschnitt 1.2.1 erörtert – als Endprodukt zusätzliches CO_2 anfallen würde [KNICHWITZ und BRUSSEL, 1997]. Bei Unterschreitung eines kritischen Perfusionsgrades, der von mehreren Autoren als bei 40% des Blutflusses liegend beschrieben wurde [ZHANG und VINCENT, 1993; SCHLICHTIG und BOWLES, 1994; KNICHWITZ und BRUSSEL, 1997], nimmt die $aiDCO_2$ im Vergleich zum Grad der Perfusionseinschränkung überproportional zu, da es in dieser Konstellation neben der CO_2-Akkumulation auch zu einer verstärkten CO_2-Produktion unter anaerober Glykolyse kommt.

Dennoch besteht ein Problem der Messung des $piCO_2$ weiterhin darin, dass mit ihr keine quantitative Beurteilung der gastrointestinalen Perfusion, sondern lediglich eine qualitative Aussage zur Unterscheidung einer physiologischen von einer pathologisch eingeschränkten

Perfusionslage gemacht werden kann [KNICHWITZ, 1995; ZANDER und MERTZLUFFT, 1995; KNICHWITZ, 1998].

Eine bei gesunden Probanden induzierte Hypovolämie soll mit einem Anstieg der $aiDCO_2$ bereits dann assoziiert sein, wenn noch keine veränderten Werte konventioneller hämodynamischer Parameter vorliegen [HAMILTON-DAVIES et al., 1997]. Allerdings existieren aus einem Tierversuch gewonnene Daten, die darauf schließen lassen, dass die $aiDCO_2$ nicht sensitiv oder spezifisch für eine mesenteriale Ischämie ist: Während die $aiDCO_2$ hypoxische Zustände des GI-Traktes, die aufgrund einer Ischämie auftreten (ischämische Hypoxie), relativ gut nachweisen zu können scheint, ist ihre Sensitivität gegenüber hypoxischer Hypoxie offensichtlich sehr viel geringer [DUBIN et al., 2002].
LEVY et al. demonstrierten, dass die $aiDCO_2$ einen Marker für Mortalität bei ventilierten Intensivpatienten darstellt [LEVY et al., 2003], ähnlich wie BENNETT-GUERRERO et al., die nachwiesen, dass die Messung pathologischer $aiDCO_2$-Werte während der postoperativen Phase prädiktiv für ein ungünstiges Outcome ist [BENNETT-GUERRERO et al., 2000]. Sie zeigten außerdem, dass die $aiDCO_2$ intraoperativ gemessen nicht so günstige prognostische Eigenschaften besitzt, als wenn sie während der postoperativen Phase erhoben wird. Sie schlussfolgerten, dass die Magenmukosatonometrie zur Therapiesteuerung bei kardiochirurgischen Patienten nur begrenzt geeignet ist, wenn sie ausschließlich während der intraoperativen Phase verwendet wird, und empfahlen, die Tonometrie während der gesamten perioperativen Phase mit besonderem Schwerpunkt auf die postoperative Phase zu verwenden. Diese Empfehlung wird durch die Erkenntnisse einer Studie von UUSARO et al. untermauert, welche zeigten, dass eine mukosale Azidose als Ausdruck einer inadäquaten Oxygenierung des Splanchnikusgebietes gehäuft nach Beendigung des CPB, auch in Abwesenheit hämodynamischer Instabilität, vorkommt [UUSARO et al., 1996].

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Differenzierung von Patienten mit bzw. ohne Einschränkung der Splanchnikusperfusion während der postoperativen Phase als Stratifizierungsvariable mindestens eine Verdopplung der $aiDCO_2$ innerhalb von vier Stunden gewählt.

4.1.1.1.2 Methodische Probleme

Wie jedes Messverfahren ist auch die Magenmukosatonometrie nicht frei von einer Reihe methodischer Probleme. Dazu gehören:

1. *Die Bildung von CO_2 im Magenlumen durch Reflux von duodenalem Bikarbonat mit konsekutiver Verfälschung des gemessenen $piCO_2$-Wertes.*
   Beim Reflux alkalischen Duodenalsekretes in den Magen führt die Abpufferung von Salzsäure durch HCO_3^- zur Produktion von „nicht metabolischem“ CO_2 im Magenlumen. HEARD et al. zeigten, dass dieses Problem durch die Verwendung von Antazida umgangen werden kann [HEARD et al., 1991]. Es wird außerdem empfohlen, den pH-Wert des Magensaftes bei Messung unerwartet hoher $piCO_2$-

Werte zu überprüfen und diesen, etwa durch antazide Behandlung, auf mindestens 4 anzuheben [CHAPMAN et al., 2000].

2. *Die Analyse von CO_2 in NaCl-Lösung führt zu systemimmanenten Fehlbestimmungen durch die Blutgasgeräte.*
   In der klinischen Praxis zeigte sich, dass der $piCO_2$ in Natriumchlorid als Tonometer-Lösung je nach Typ des benutzten Blutgasgerätes völlig unterschiedlich bestimmt wurde, was eine große Variabilität und qualitative Einschränkung in der Bestimmung des $piCO_2$ zur Folge hatte. Dieses Problem war auf die Kochsalz-Tonometrie beschränkt und konnte durch die Abkehr zur automatisierten Gas-Tonometrie (in Form des Tonocap®-Gerätes) beseitigt werden.

Insgesamt hat sich die automatisierte Gas-Tonometrie im Vergleich zur Kochsalz-Tonometrie als das präzisere und einfacher durchzuführende Messverfahren erwiesen, das zuverlässige und wiederholte Messungen des $piCO_2$ erlaubt [RIDDINGTON et al., 1994].

4.1.2 Erhebung globaler Oxygenierungsparameter

Neben den regionalen Gewebeoxygenierungsparametern sind auch globale Parameter nötig, um eine korrekte Beurteilung zu ermöglichen. Eine regionale Minderperfusion mit einer daraus resultierenden Minderoxygenierung hängt z. B. auch vom Herzzeitvolumen ab. Deswegen muss der Herzindex parallel zur Gewebeoxygenierung betrachtet werden.
Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung wird als globaler Parameter für eine adäquate Gewebeoxygenierung angesehen. Sie gibt einen Überblick über verschiedene Größen der Oxygenierung des gesamten Organismus.

4.1.2.1 Kontinuierliche Herzzeitvolumenmessung

Seit Publikation der retrospektiven Studie von CONNORS et al. [CONNORS et al., 1996], die zum Ergebnis kam, dass der Gebrauch des Pulmonalarterienkatheters (PAK) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme die Mortalitätsrate, Hospitalisationsdauer und Kosten für das Gesundheitswesen steigere, ist eine lebhafte, bis heute andauernde Diskussion über den Benefit des PAK entbrannt [DALEN und BONE, 1996; LEIBOWITZ, 2003; MONNET et al., 2004]. Es wurden seither mehrere randomisiert-kontrollierte Studien, die den Gebrauch des PAK beinhalteten, mit oft widersprüchlichen Resultaten veröffentlicht [BOYD et al., 1993; HAYES et al., 1994].
Der Gebrauch des PAK ist mit zahlreichen möglichen Nachteilen verbunden, u.a. folgenden:

1. Von einigen Autoren wird kritisiert, dass eine Schwachstelle bei der Überwachung von Intensivpatienten in der korrekten Handhabung des PAK und Interpretation der mittels PAK gewonnen Informationen liege [LEIBOWITZ, 2003]. Daher würden falsche und für den Patienten potenziell schädliche Therapieentscheidungen auf der Basis dieser Daten getroffen werden [IBERTI et al., 1990].

2. Der PAK stellt ein invasives Monitoringverfahren dar, dessen Verwendung in weniger als 0,5% der Fälle mit schweren Komplikationen (ventrikuläre Tachykardie, Endokarditis, pulmonale Infarzierung, Ruptur der Pulmonalarterie) einhergeht [SHAH et al., 1984; IVANOV et al., 2000; RICHARD et al., 2003]. Bei weltweit jährlich 2 millionenfach durchgeführten Katheterisierung der Pulmonalarterie jedoch bleiben die Absolutzahlen weiterhin hoch.

Auch ist die Diskussion über die Therapie mit supranormalem O_2-Angebot noch nicht abgeschlossen [HAUPT, 1997; GUTIERREZ, 1998]; für die Bestimmung / Überwachung der DO_2-Werte ist allerdings die Messung des Herzzeitvolumens erforderlich.
Andere Verfahren, um den CI zu bestimmen, scheinen risikoärmer zu sein. Für sie wurde jedoch noch in weit geringerem Umfang als für den PAK der Nutzen für den Patienten erwiesen und deren Validität überprüft [REINHART, 1997].
Bei Untersuchungen von hämodynamisch sich schnell ändernden Situationen erscheint es sinnvoll, kontinuierliche Messungen vorzunehmen, da das Herzzeitvolumen keine statische, sondern sich verändernde Größe darstellt [EDWARDS, 1997]. Geräte, die über Erwärmung des Blutes das Herzzeitvolumen kontinuierlich messen, sind in in-vitro- und in-vivo-Studien validiert worden [RUBINI et al., 1995; SCHULZ et al., 1997]. Die „Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference“ hat durch diese Möglichkeit der kontinuierlichen Messung bisher keine Verbesserung des Outcomes feststellen können, jedoch die Geräte als genau messend anerkannt [TAYLOR et al., 1997]. Eine 2003 publizierte randomisiert-kontrollierte Studie zeigte, dass das klinische Management anhand des frühzeitigen Einsatzes des PAK bei Patienten im Schock und / oder mit ARDS nicht signifikant die Mortalität und Morbidität beeinflusste [RICHARD et al., 2003].

4.1.2.2 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Bei zahlreichen Erkrankungen, wie Herz-Lungen-Erkrankungen, septischem und kardiogenem Schock, und bei Patienten nach kardiovaskulären Eingriffen wurde eine verminderte Sauerstoffsättigung des gemischtvenösen Blutes mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht [CREAMER et al., 1990; EDWARDS, 1991; POLONEN et al., 2000]. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden fiberoptische PAK mit kontinuierlicher SvO_2-Messung entwickelt.
Die pulmonalarterielle Katheterisierung ist jedoch kostspielig und aufgrund ihrer Invasivität komplikationsträchtig. Darüber hinaus wird ihr Nutzen bis heute aufgrund fehlender überzeugender Daten kontrovers diskutiert (siehe Abschnitt 4.1.2.1).
In großen kontrollierten Studien, bei denen eine bestimmte SvO_2 als Zielparameter berücksichtigt wurde, konnte kein verbessertes Outcome festgestellt werden. Nicht ignorierbare Problempunkte dieser Studien sind möglicherweise jedoch, dass bei einer Großzahl von Patienten das Therapieziel nicht erreicht wurde (z.B. bei [GATTINONI ET AL., 1995]), Patienten zu spät in die Studien aufgenommen und / oder die Studien ohne klar definierte Therapieziele und -algorithmen durchgeführt wurden.
PÖLÖNEN et al. [POLONEN et al., 2000] führten eine zielorientierte Studie bei Patienten im Anschluss an aortokoronare Venen-Bypass-Operationen durch. Als Therapieziel galt eine SvO_2 > 70% und

eine Laktatkonzentration ≤ 2 mmol/l. Bei mehr als der Hälfte der zur Therapiegruppe zugehörigen Patienten wurde das vorgesehene Therapieziel nicht erreicht. Dennoch zeigte sich bei der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der Hospitalisationsdauer.

Obwohl die Studie von PÖLÖNEN et al. also auf einen günstigen Einfluss der SvO_2-Überwachung auf das Outcome hindeutete, steht diese im Widerspruch zu einer Vielzahl anderer Studien, die sich mit der Frage nach dem Nutzen des PAK befassten.

Dennoch wird die SvO_2 von vielen Autoren seit Jahren als Parameter für eine adäquate Gewebeoxygenierung angesehen [JAMIESON et al., 1982; KANDEL und ABERMAN, 1983; SHENAQ et al., 1987; KYFF et al., 1989]. Jedoch bedeutet eine normale SvO_2 nicht unbedingt eine ausreichende, und eine hohe SvO_2 nicht gleichzeitig eine gute Gewebeoxygenierung. Niedrige SvO_2-Werte, als Ausdruck einer verminderten globalen Gewebeoxygenierung, werden durch Adaptationsmechanismen des Körpers unterschiedlich gut und lange ertragen [SCHLICHTIG et al., 1986].

Beim Monitoring der SvO_2 müssen diverse Fehlermöglichkeiten bedacht werden, die eine zuverlässige Aussage über einen gedeckten O_2-Bedarf des Gewebes stören können. Dazu gehören Konzentrationsveränderungen des Hämoglobins (Hb), arteriovenöses Shunting in der Peripherie, Verschiebungen der Hb-Bindungskurve oder pathologische Hb-Derivate [WIESEMES und PETERS, 1993].

Bei kritisch kranken Patienten – insbesondere im Rahmen der Verlaufsüberwachung – kann die Bestimmung der SvO_2 in Verbindung mit anderen Parametern des Routinemonitorings hilfreich sein [HEMPELMANN und BOLDT, 1993]. Dabei ist jedoch nur die kontinuierliche Registrierung sinnvoll, da die meisten die SvO_2 beeinflussenden Faktoren, v. a. im perioperativen Bereich, schnellen Veränderungen unterworfen sind [VEDRINNE et al., 1997]. Die SvO_2 gibt also einen Überblick über verschiedene Größen der Oxygenierung des gesamten Organismus. Ist die SvO_2 pathologisch verändert, muss als Konsequenz eine Suche nach den Ursachen folgen [JAMIESON et al., 1982].

Aufgrund der kontroversen Meinungen sollte der Einsatz des Pulmonaliskatheters Hochrisiko-Patienten vorbehalten werden [VEDRINNE et al., 1997; BOTTIGER, 1999].

4.1.3 Der New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)

Auf die Bedeutung von Scoring-Systemen im Allgemeinen ist bereits in der Einleitung eingegangen worden.

Warum fiel die Wahl auf den SAPS II?

So wie der APACHE sind auch die SAPS-Systeme weit verbreitet. Der SAPS II birgt den Vorteil, neben Nordamerika auch in Europa mittels eines aus über 13 000 Intensivpatienten von 137 Intensivstationen aus zwölf Ländern bestehenden Datensatzes entwickelt und validiert worden zu sein [JUNGER et al., 2002; LEWANDOWSKI und LEWANDOWSKI, 2003]. Dies mag mitunter ein Grund dafür sein, warum der SAPS II derzeit zu den am weitesten verbreiteten prognostischen Scoring-

Systemen in Europa gehört. Der SAPS-Punktewert korreliert gut mit der Sterblichkeit auf der Intensivstation [LEWANDOWSKI und LEWANDOWSKI, 2003]. Die Verwendung des SAPS II zur Differenzierung Niedrig- von Hochrisikopatienten erscheint somit gerechtfertigt.

4.1.4 Auswahl der Messverfahren

In den vorangegangen Abschnitten wurden die Messverfahren kritisch diskutiert. Trotz der beschriebenen Unzulänglichkeiten wurden diese Methoden in der vorliegenden Arbeit angewandt, da sie insgesamt am besten zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen geeignet schienen.

4.2 Postoperativer Verlauf

4.2.1 Verlauf von Parametern der Hämodynamik und Gewebeoxygenierung

4.2.1.1 - im Gesamtkollektiv

Die ersten Stunden der postoperativen Phase waren geprägt von einer tendenziellen Normalisierung hämodynamischer Parameter nach Beendigung der Kardioplegie und der extrakorporalen Zirkulation unter Hypothermie. Hierunter kam es zu einer Zunahme der SvO_2, des Cardiac und Schlagvolumenindex und einem Abfall des systemvaskulären Widerstandsindex und mittleren arteriellen Druckes. Diese Daten sind stimmig mit den postoperativ zu erwartenden Anpassungsvorgängen im Organismus und scheinen ihre Validität zu untermauern.

Die Körpertemperatur stieg rasch von 36° auf über 3 8° C an. Dieser Vorgang wird im Anschluss an kardiochirurgische Eingriffe auch bei fehlender Infektion oft beobachtet und ist mit dem postoperativen SIRS in Einklang zu bringen [HILL et al., 1997].

Der höchstsignifikante Anstieg des Cardiac Index während der ersten vier Stunden nach Aufnahme ist am ehesten mit der graduellen Erholung des Myokards nach Kardioplegie zu erklären, die sich auch in der ebenfalls während der ersten vier Stunden nach Aufnahme höchstsignifikanten Zunahme des Schlagvolumenindex widerspiegelt. BEDNARZ wies in seiner Arbeit mittels einer polarographischen Sonde nach, dass das Myokard im Anschluss an den kardiochirurgischen Eingriff zum Aufnahmezeitpunkt mit 18 mmHg noch stark hypoxisch ist und sich erst im Verlauf mehrerer Stunden auf pO_2-Werte um 40 mmHg erholt [BEDNARZ, 2003].

Der Abfall des SVRI ist womöglich als Reaktion auf die sich erholende Herzleistung und / oder eine Auswaschung endogener und exogen zugeführter Katecholamine zu werten. Der MAP – vereinfacht als Produkt aus Herzzeitvolumen (Cardiac Output, CO) und systemischen Gefäßwiderstand berechnet – fiel in der vorliegenden Arbeit möglicherweise deswegen ab, weil sich der SVRI während dieses Zeitintervalls um 34% reduzierte, der CI aber nur um 27% anstieg.

Während der Anstieg der SvO_2 eine verbesserte globale Gewebeoxygenierung suggerierte, stiegen während dieses Zeitfensters der $piCO_2$ höchstsignifikant von 44 auf 55 mmHg und die $aiDCO_2$ hochsignifikant von 6 auf 14 mmHg an und blieben im weiteren Verlauf weitgehend stabil

auf diesem Niveau. Sie waren somit Ausdruck einer postoperativ zunehmenden regionalen Hypoxie des Intestinums. *Wie ist das zu erklären?*

Zahlreiche Autoren berichteten ebenfalls von Einschränkungen der gastrointestinalen Perfusion im Anschluss an kardiochirurgische Eingriffe: TAKAHASHI et al. [TAKAHASHI et al., 1996] beschreiben eine splanchnische Hypoperfusion während und nach CPB im Rahmen von Herzklappenersatz-Operationen. Auch in einer Studie von RIDDINGTON et al. [RIDDINGTON et al., 1996] wurde eine nach dem CPB beginnende intramukosale Azidose festgestellt, die bei der Mehrheit der Patienten auch noch 20 Stunden nach dem Bypass vorlag und auf eine verminderte Perfusion des Magen-Darm-Traktes schließen ließ. In einer Arbeit von HEINZE [HEINZE, 1998] wird berichtet, dass es nach Öffnen der Aortenklemme v. a. in der Mukosa des GI-Traktes zu einer zunehmenden Dysoxie kommt, welche bis weit in die postoperative Phase hineinreicht. Erst nach ca. sechs Stunden zeigte sich eine langsame Besserung. Auch KÜCHLIN [KÜCHLIN, 2001] berichtet von einem Anstieg der $aiDCO_2$ während der ersten drei Stunden nach Verlegung auf die Intensivstation, ähnlich wie OHRI et al. [OHRI et al., 1997], die beobachteten, dass der Grad gastrointestinaler Minderperfusion zwischen drei und fünf Stunden nach CPB am ausgeprägtesten ist.

Diese Beobachtungen hängen damit zusammen, dass die Erholungsphase nach kardiochirurgischen Eingriffen mit einem erhöhten O_2- und Substratbedarf der Gewebe assoziiert ist, wahrscheinlich infolge des Anstiegs der Körpertemperatur, der Zunahme metabolischer Prozesse, des Ausgleichs entstandener O_2-Schuld und der Rückkehr der Schmerzempfindung [LEBUFFE et al., 1999]. Daher kann während der postoperativen Phase das Risiko hämodynamischer Instabilität oder einer Gewebehypoxie erhöht sein, wofür der Anstieg der $aiDCO_2$ ein Indiz ist.

Keine weiteren in dieser Arbeit erhobenen hämodynamischen Parameter zeigten wesentliche Veränderungen, die auf eine unzureichende Gewebeoxygenierung hätten schließen lassen können: Die Laktatkonzentration, die von PERRET und ENRICO als ein zuverlässiger Marker für Hypoxie interpretiert wurde [PERRET und ENRICO, 1979], zeigte während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine nennenswerten Anstiege und befand sich zu jedem Messzeitpunkt im Normbereich. Insbesondere während der ersten vier postoperativen Stunden, in denen der signifikante Anstieg der $aiDCO_2$ eine verminderte Perfusion im Splanchnikusgebiet anzeigte, wurde dieser Umstand nicht durch die Laktatkonzentration reflektiert, welche auf konstantem Niveau blieb. Die Messung des Laktats als globaler Marker der Gewebeoxygenierung erscheint demnach nicht sensitiv genug, um eine beginnende Gewebehypoxie auf regionaler Ebene zu detektieren. Dies ist einleuchtend, wenn man sich vor Augen führt, dass das venöse Blut aus ischämischen Gewebsbereichen nur einen kleinen Anteil am gesamten venösen Abfluss darstellt, so dass das im peripheren Ischämiegebiet im Exzess produzierte Laktat weiter zentral einem Verdünnungseffekt unterliegt. Hinzu kommt, dass der Abstrom venösen Blutes aus dem ischämischen Gewebe umso stärker reduziert und so das Laktat umso stärker verdünnt wird, je ausgeprägter die arterielle Vasokonstriktion im betroffenen Stromgebiet und damit das Ausmaß der Ischämie ist.

Andere globale Parameter der Gewebeoxygenierung wie die SvO_2 oder der veno-arterielle CO_2-Partialdruckgradient unterliegen bei einer auf regionaler Ebene beginnenden Gewebehypoxie vergleichbaren Schwachpunkten.

Somit unterstreichen die in der vorliegenden Arbeit mittels Gas-Tonometrie erhobenen Befunde und dargestellten Verläufe der regionalen Gewebeoxygenierung nach kardiochirurgischen Eingriffen die Bedeutung der Tonometrie im Vergleich zu globalen Parametern der Gewebeoxygenierung.

4.2.1.2 - zwischen den Fallgruppen

Zwischen Patienten mit **stabiler und eingeschränkter Splanchnikusperfusion** lagen in der vorliegenden Arbeit keine signifikant unterschiedlichen Verläufe hämodynamischer Parameter vor. Diese Beobachtung könnte damit zusammenhängen, dass Veränderungen der $aiDCO_2$ in vielen Fällen das erste Zeichen hämodynamischer Instabilität darstellen, lange bevor etablierte Parameter der Kreislaufüberwachung pathologische Werte annehmen. Da der Beobachtungszeitraum hämodynamischer Variablen in dieser Arbeit auf zwölf Stunden limitiert war, ist nicht mit Sicherheit auszuschließen, dass signifikante Verlaufsunterschiede zwischen beiden Fallgruppen erst nach diesem Zeitraum zu beobachten gewesen wären.
Eine weitere mögliche Ursache für die fehlenden Verlaufsunterschiede könnte gewesen sein, dass sich die $aiDCO_2$-Werte zwischen den Patienten mit bzw. ohne postoperativ initialem Anstieg der $aiDCO_2$ ab der fünften Stunde nach Aufnahme immer mehr aneinander anglichen und so im weiteren Verlauf von vergleichbaren intestinalen Perfusionszuständen ausgegangen werden muss, die die anfängliche Differenzierung beider Fallgruppen zunehmend verwischt haben dürfte. Worauf diese Angleichung des $aiDCO_2$-Verlaufs beider Fallgruppen zurückzuführen ist, kann nur spekuliert werden. Denkbar jedoch wäre, dass die behandelnden Intensivärzte aufgrund des Fehlens eines Therapiealgorithmus bei ihren Therapieüberlegungen den durch das Tonocap®-Gerät angezeigten $piCO_2$- bzw. $aiDCO_2$-Wert doch berücksichtigt und so durch Volumen- oder Katecholamingaben oder sonstige Maßnahmen erfolgreich gegen eine intestinale Perfusionseinschränkung in der Fallgruppe mit $aiDCO_2$-Anstieg interveniert haben. Dabei handelt es sich um ein konzeptionelles Problem dieser Untersuchung.
Nicht auszuschließen ist ferner, dass die Wahl des Stratifizierungskriteriums (mindestens eine Verdopplung der $aiDCO_2$ innerhalb von vier Stunden) nicht hinreichend die Patienten mit einer intestinalen Hypoxie von denen ohne eine solche differenzierte. Wie in Abschnitt 4.1.1.1.1 beschrieben, wird von mehreren Autoren eine Einschränkung der intestinalen Perfusion unter 40% als kritisch angesehen, um die Umstellung des zellulären Stoffwechsels auf die anaerobe Glykolyse zur Folge zu haben. Im Falle der hier verwendeten Verdopplung der $aiDCO_2$ liegt jedoch lediglich eine Reduktion der intestinalen Perfusion um 50% vor, die noch nicht für die Einsetzung der anaeroben Glykolyse als genügend beschrieben wird. Es bleibt also zu klären, ob ein $aiDCO_2$-Anstieg um mindestens 100% ein valider Marker ist, um eine schwere intestinale Hypoxie mit anaerobem Stoffwechsel zu repräsentieren.

Zwischen Patienten mit einem **hohen bzw. niedrigen SAPS II**-Wert lagen bei zwei hämodynamischen Parametern, dem Cardiac und dem Schlagvolumenindex, signifikant unterschiedliche Verläufe vor: Ausgehend von identischen Werten zeigten Patienten mit einem niedrigen SAPS II-Wert während der folgenden Stunden einen steileren Anstieg und stets höhere Mittelwerte sowohl des CI als auch des SVI als Patienten mit einem hohen SAPS II-Wert. Dies deutet auf eine schnellere postoperative Erholung der Patienten der $Gruppe_{risk\text{-}lo}$ hin. Zwischen dem CI und dem SVI lagen innerhalb der beiden Fallgruppen sehr ähnliche Verläufe vor, was – gemäß der Formel $SVI = CI \cdot HF$ – auf eine Konstanz der Herzfrequenz hindeutet. Diese sowie die auffallend geringe Streuung der Herzfrequenz könnten auf die postoperative Verwendung eines externen Herzschrittmachers im Rahmen der intensivmedizinischen Überwachung zurückzuführen sein.

Bei den Parametern der Gewebeoxygenierung war die Laktatkonzentration während der ersten neun postoperativen Stunden bei Patienten mit hohem SAPS II-Wert gegenüber der der Patienten mit niedrigem SAPS II-Wert erhöht. In der Folge glichen sich die Mediane beider Gruppen an. Diese Beobachtung wurde auch durch den Basenüberschuss (base excess, BE) reflektiert, der während der ersten sieben postoperativen Stunden einen signifikant unterschiedlichen Verlauf zwischen beiden Fallgruppen aufwies, sich in den folgenden Stunden aber ebenfalls deutlich anglich.

Trotz der initial unterschiedlichen Laktatkonzentrationen lagen sie in beiden Gruppen zu jedem Messzeitpunkt im Normbereich von unter 2 mmol/l [HALJAMAE, 1987], was den Schluss auf eine global eingeschränkte Gewebeoxygenierung in der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ nicht zulässt. Dieser Umstand könnte erklären, warum die anderen globalen Parameter wie die SvO_2 keine signifikant unterschiedlichen Verläufe zwischen den Gruppen aufwiesen.

Unsere Daten bestätigen damit die Anwendbarkeit des SAPS II auf unser Patientenkollektiv in Hinblick auf die hämodynamischen Parameter CI und SVI.

Die **kombinierte Anwendung der Stratifizierungsvariablen „$aiDCO_2$-Anstieg“ und „SAPS II-Wert“** scheint hinsichtlich der Verlaufsbeurteilung hämodynamischer Parameter ein besseres prädiktives Potenzial zu besitzen als bei alleiniger Anwendung der $aiDCO_2$, jedoch nicht als bei alleiniger Anwendung des SAPS II als Schichtungsvariable:

Ein signifikanter Verlaufsunterschied zwischen den vier Fallgruppen fand sich nur bei der Laktatkonzentration während der ersten neun postoperativen Stunden, eine Beobachtung, die auch mittels SAPS II als alleinige Stratifizierungsvariable gemacht werden konnte. Ein tendenzieller Verlaufsunterschied ließ sich bei der Betrachtung des diastolischen pulmonalarteriellen Drucks ausmachen, was mittels der Schichtung anhand der $aiDCO_2$ oder des SAPS II nicht möglich war.

Wird der zeitliche Effekt außer Acht gelassen und lediglich die gemittelten Mittelwerte jeder Fallgruppe ohne Berücksichtigung des Verlaufs miteinander verglichen, so ergeben sich mittels der kombinierten Anwendung der Stratifizierungsvariablen „$aiDCO_2$-Anstieg“ und „SAPS II-Wert“ bei

der Betrachtung des CI und des SVI signifikante und bei der Betrachtung des SVRI und des BE tendenzielle Unterschiede zwischen den Fallgruppen.

4.2.2 Prognose des Outcomes

4.2.2.1 Geschichtet nach SAPS II

Wie bereits im Abschnitt 4.1.3 erläutert, ist der SAPS II ein etabliertes Mittel zur Risiko- und Prognoseabschätzung bei Intensivpatienten. Dennoch ließ die Stratifizierung zweier Patientenkollektive anhand des SAPS II-Medians in der vorliegenden Arbeit keine verlässliche Prognose zu den Outcome-Variablen „Liegedauer auf der Intensivstation“ (icutime), „Intubationsdauer“ (tubetime) und „Dauer des operativen Eingriffes“ (optime) zu, da sich beide Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der icutime, tubetime und optime unterschieden. Auch waren Komplikationen in der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ nur tendenziell häufiger als in der $Gruppe_{risk\text{-}lo}$.

Warum entgegen des sonst günstigen prognostischen Potenzials des SAPS II in unserer Studie damit keine verlässliche Aussage zur Prognose gemacht werden konnte, ist nicht eindeutig und kann nur spekuliert werden. Denkbar wäre, dass die in dieser Arbeit verwendete Stratifizierung des Patientenkollektivs anhand des Medians des bei allen Patienten zum Aufnahmezeitpunkt bestimmten SAPS II-Wertes ungünstig war. Allerdings konnte ein zusätzlich durchgeführter Vergleich der icutime, tubetime und optime zwischen den Patienten, die bei Aufnahme einen SAPS II-Wert oberhalb der oberen (≥ 8) bzw. unterhalb der unteren Quartile (≤ 4) aufwiesen, die Möglichkeit zur Differenzierung potenziell hochproblematischer von weniger problematischen Patienten nicht verbessern.

Möglicherweise hätte ein anderes Verfahren zur Risikoevaluation, wie etwa der von PILZ et al. vorgeschlagene APACHE II-Score mit einem Cut-off-Wert von ≥ 24 Punkten [PILZ et al., 1994], eine bessere Trennschärfe ergeben (siehe Abschnitt 1.5).

4.2.2.2 Geschichtet nach $aiDCO_2$

Die Einteilung des Patientenkollektivs anhand des Merkmals „fehlender / vorhandener $aiDCO_2$-Anstieg“ war ebenfalls nicht hilfreich bei der Identifikation der Patienten, die über einen längeren Zeitraum operiert wurden oder intensivmedizinischer Behandlung bedurften. Allerdings konnten anhand dieses Kriteriums langfristig von kurzfristig intubierten Patienten tendenziell differenziert werden. Somit war in der vorliegenden Arbeit – im Widerspruch zu anderen Studien [BENNETT-GUERRERO et al., 2000; LEVY et al., 2003] – mit der $aiDCO_2$ eine prognostische Einschätzung bzgl. postoperativer Endpunkte und Komplikationen nur bedingt möglich.

Auch hier könnten sich die im Abschnitt 4.2.1.2 besprochenen Überlegungen limitierend auf die Trennschärfe der $aiDCO_2$ ausgeübt haben.

4.2.2.3 Geschichtet nach SAPS II * $aiDCO_2$

Während die isolierte Stratifizierung des Patientenkollektivs entweder anhand des Kriteriums „fehlender / vorhandener $aiDCO_2$-Anstieg“ oder „niedriger / hoher SAPS II-Wert“ also keine

prognostische Signifikanz aufwies, konnte durch die kombinierte Anwendung dieser beiden Stratifizierungsvariablen zwischen Patienten mit kurzer bzw. langer Intubations- und Operationsdauer differenziert werden. Die kombinierte Stratifizierung der Patienten anhand der $aiDCO_2$ und des SAPS II-Wertes scheint folglich einen günstigeren prognostischen Wert zu besitzen, als wenn das Patientenkollektiv allein anhand der einen oder anderen Variablen geschichtet würde. Einschränkend ist aber zu bemerken, dass durch den Vergleich der kombiniert anhand $aiDCO_2$-Anstieg und SAPS II stratifizierten Gruppen $_{gap0,\ risk\text{-}lo}$ und $_{gap1,\ risk\text{-}hi}$ im Mann-Whitney-U-Test die Patienten der Gruppen $_{gap0,\ risk\text{-}hi}$ und $_{gap1,\ risk\text{-}lo}$ nicht berücksichtigt werden. Damit wird etwa die Hälfte der Patienten in der Stichprobe ignoriert, was als methodischer Schwachpunkt einzustufen ist.

4.2.3 Konzentrationsdifferenz von PCT, IL-6 und LBP zwischen den Fallgruppen

4.2.3.1 Geschichtet nach SAPS II

Die Konzentrationsdifferenzen der hier gemessenen Inflammationsparameter zwischen dem Aufnahmezeitpunkt (T_0) und dem ersten postoperativen Tag (T_1) unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden am SAPS II-Median stratifizierten Fallgruppen. Somit war mittels der Stratifizierung anhand des SAPS II-Wertes keine zuverlässige Differenzierung zwischen Patienten mit einer stark und weniger stark ausgeprägten generalisierten Entzündung möglich.

Innerhalb der Fallgruppen $_{risk\text{-}lo}$ und $_{risk\text{-}hi}$ kam es zwischen T_0 und T_1 allerdings zu signifikanten Konzentrationsanstiegen des LBP, deren Interpretation im folgenden Abschnitt 4.2.3.2 diskutiert wird.

In der Gruppe mit prognostisch hohem Risiko ($Gruppe_{risk\text{-}hi}$) lag zum Aufnahmezeitpunkt eine nicht signifikant höhere IL-6-Konzentration als in der Gruppe mit prognostisch geringem Risiko ($Gruppe_{risk\text{-}lo}$) vor, am ersten postoperativen Tag war die IL-6-Konzentration in beiden Fallgruppen auf nahezu identischem Niveau.

Da vor Beginn des Eingriffes keine Bestimmungen der Inflammationsparameter erfolgt waren, kann anhand dieser Arbeit nicht geklärt werden, ob das IL-6-Konzentrationsniveau der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ aufgrund konstitutioneller Gesichtspunkte bereits präoperativ über dem der $Gruppe_{risk\text{-}lo}$ lag, oder ob es erst intraoperativ zu Anstiegen kam. Das identische Konzentrationsniveau am ersten postoperativen Tag spricht jedoch dafür, dass das operative Trauma und der CPB in beiden Fallgruppen, unabhängig vom Krankheitsschweregrad, ein vergleichbares Ausmaß der inflammatorischen Antwort zur Folge hatten.

4.2.3.2 Geschichtet nach $aiDCO_2$

Bei Patienten, bei denen infolge einer relevanten mesenterialen Perfusionsreduktion mindestens eine Verdopplung der $aiDCO_2$ innerhalb der ersten vier Stunden nach Aufnahme vorlag ($Gruppe_{gap1}$), war im Zeitraum zwischen Aufnahmezeitpunkt (T_0) und erstem postoperativen Tag

(T_1) ein **Procalcitonin**-Konzentrationsanstieg von 4,55 ng/ml zu verzeichnen, der signifikant größer war als der bei Patienten ohne Verdopplung der aiDCO$_2$ (Gruppe$_{gap0}$; 0,13 ng/ml). Die PCT-Konzentration unterschied sich zum Aufnahmezeitpunkt nicht signifikant zwischen den Fallgruppen $_{gap0}$ und $_{gap1}$. Trotz des unterschiedlichen Konzentrationsanstieges *zwischen* den beiden Fallgruppen stieg die PCT-Konzentration *innerhalb* beider Gruppen nicht signifikant während des Zeitraumes zwischen T_0 und T_1 an. Dennoch scheint die signifikant unterschiedliche Entwicklung von PCT zwischen den beiden Fallgruppen einen stärkeren inflammatorischen Prozess bei Patienten mit reduzierter Splanchnikusperfusion zu signalisieren.
Weder die Serumkonzentration von **Interleukin-6** noch vom **Lipopolysaccharid-bindenden Protein** veränderte sich im Zeitraum zwischen T_0 und T_1 signifikant zwischen den Patienten mit bzw. ohne Reduktion der mesenterialen Perfusion. Somit reflektieren weder IL-6 noch LBP unterschiedliche entzündliche Prozesse zwischen den beiden Fallgruppen.

Wieso kam es zwischen Patienten mit einer stabilen bzw. reduzierten Splanchnikusperfusion zu einer unterschiedlichen Entwicklung der PCT-, aber nicht der IL-6- und LBP-Konzentration?
Wodurch die signifikant unterschiedliche Entwicklung der **Procalcitonin**-Konzentration bedingt ist, kann nicht mit Sicherheit erklärt werden. Zieht man in Betracht, dass es unter prolongierter mesenterialer Perfusionsminderung mit konsekutiver Dysoxie vermehrt zu Störungen der Barrierefunktion des Darmes kommt, die eine Translokation bakterieller Bestandteile wie Endotoxin – ein potenter Stimulus zur Freisetzung von PCT (vgl. Abschnitt 1.4.1) und anderer inflammatorischer Mediatoren – ins systemische Gefäßsystem ermöglicht [MARTINEZ-PELLUS et al., 1997; MOLLHOFF et al., 1999], ist es denkbar, dass eine Endotoxinämie für den Anstieg der PCT-Konzentration mitverantwortlich ist. Die intravenöse Applikation von aus Escherichia coli gewonnenem Endotoxin hat bei gesunden Probanden innerhalb von drei Stunden einen Anstieg der Plasmakonzentration von CTpr zur Folge, welche bis zu einer Woche nach Applikation noch erhöht sein kann [DANDONA et al., 1994; PREAS et al., 2001]. Mit der Folgemessung der inflammatorischen Parameter am Morgen des ersten postoperativen Tages wurde in dieser Arbeit ein geeigneter Zeitpunkt gewählt, um den frühzeitigen Konzentrationsanstieg des PCT bereits erfassen zu können, jedoch bevor es erneut zu einem Abfall der Konzentration kam.
Ein weiterer Erklärungsansatz für die signifikant unterschiedliche Entwicklung der **Procalcitonin**-Konzentration könnte sein, dass es in der Gruppe$_{gap1}$ im Zuge einer Reperfusion nach intestinaler Minderperfusion zu einem Ischämie-Reperfusionsschaden (I/R-Schaden) gekommen ist. Dieser kann, wie bereits im Abschnitt 1.2.3 erörtert, über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies auf zellulärer Ebene eine Vielzahl pathologischer Veränderungen bewirken, die in der Unterhaltung einer systemischen Inflammation und somit in einem Konzentrationsanstieg inflammatorischer Marker wie PCT münden können.

Um zu verstehen, warum das **LBP** die unterschiedlichen Perfusionsverhältnisse im Splanchnikusgebiet nicht reflektierte, muss man sich vor Augen führen, dass die LBP-Serumkonzentration während des Zeitraumes zwischen Zeitpunkt T_0 und T_1 interessanterweise

innerhalb jeder der Fallgruppen $_{gap0}$, $_{gap1}$, $_{risk\text{-}lo}$ und $_{risk\text{-}hi}$ höchstsignifikant anstieg. Diese Beobachtung wurde auch im Gesamtkollektiv gemacht (vgl. Abschnitt 3.2.3.1).
Zugleich aber unterschieden sich die Konzentrationsanstiege *zwischen* den Fallgruppen nicht signifikant, so dass davon ausgegangen werden muss, dass LBP-Konzentrationsanstiege postoperativ die Regel darstellen, unabhängig davon, ob die Patienten eine Phase reduzierter Splanchnikusperfusion durchliefen oder nicht bzw. einem risikobehafteten Patientenkollektiv angehörten oder nicht.
MYC et al. [MYC et al., 1997] bestätigen diese Vermutung in einer Arbeit, in der sie von einer frühzeitigen Erhöhung der LBP-Plasmakonzentration bei Patienten mit SIRS berichteten. In der Regel sind systemische Entzündungsreaktionen im Anschluss an offene kardiochirurgische Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation bei nahezu allen Patienten zu beobachten [TAYLOR, 1996; HALL et al., 1997; WAN et al., 1997; LAFFEY et al., 2002]. Ätiologisch liegt dem wahrscheinlich eine Vielzahl von Faktoren zugrunde, darunter eine unzureichende Organperfusion während des CPB, globale myokardiale Ischämie, Hypothermie, durch das operative Trauma bedingte Stresszustände auf den Organismus und durch Kontakt des Blutes zu Fremdoberflächen in der Herz-Lungen-Maschine ausgelöste Entzündungskaskaden [MCBRIDE et al., 1995]. Dieser Sachverhalt könnte den höchstsignifikanten Konzentrationsanstieg des LBP in allen Fallgruppen und somit seine geringe Differenzierungsmöglichkeit erklären.
Mittels der Verlaufsbeobachtung des LBP scheint eine Differenzierung zwischen Patienten der hier untersuchten Fallgruppen folglich nicht möglich zu sein.

Bei **IL-6** handelt es sich um ein „Schlüssel"-Zytokin, dass bei der Initiierung eines inflammatorischen Prozesses und der Akute-Phase-Reaktion von wesentlicher Bedeutung ist. Seine Rolle als Mediator für Organfunktionsstörungen ist in experimentellen Modellen mit hämorrhagischem Schock und anschließender Reperfusion untersucht worden (siehe Abschnitt 1.4.2).
Von verschiedenen Zytokinen lassen sich im Anschluss an kardiochirurgische Eingriffe erhöhte Serumkonzentrationen nachweisen. Darunter fallen TNF-α und IL-1β, deren Konzentrationen unmittelbar nach dem Eingriff ansteigen, und IL-6 und IL-8, bei denen dies mit einer Verzögerung von ca. 60 min nach Lösen der Aortenklemme geschieht [KAWAMURA et al., 1993; MCBRIDE et al., 1995].

Nach dem kardiochirurgischen Eingriff kam es in der vorliegenden Arbeit sowohl in der Gruppe$_{gap0}$ als auch in der Gruppe$_{gap1}$ zu Anstiegen der IL-6-Konzentration, die allerdings statistisch nicht signifikant waren. Das mag verwunderlich erscheinen, da ein in der Regel nach Herzoperationen mit CPB beobachtetes SIRS mit einem signifikanten Anstieg proinflammatorischer Zytokine einhergeht [SABLOTZKI et al., 2001]. Die Erklärung mag auch hier darin liegen, dass als Ausgangswert die IL-6-Konzentration zum Aufnahmezeitpunkt *nach* der Operation verwendet wurde, zu einem Zeitpunkt also, da es bereits intraoperativ zu einem Anstieg der IL-6-Konzentration gekommen sein dürfte, welcher durch die Messung zum Zeitpunkt T_0 jedoch nicht

berücksichtigt wurde. Es ist also denkbar und wahrscheinlich, dass der Vergleich von prä- und postoperativ bestimmtem IL-6 signifikante Konzentrationsanstiege gezeigt hätte.
Einer ähnlichen Problematik unterliegt auch die Beobachtung, dass die IL-6-Konzentration der $Gruppe_{gap1}$ zum Aufnahmezeitpunkt T_0 hochsignifikant über der der $Gruppe_{gap0}$ lag: Aufgrund der fehlenden präoperativen Blutbestimmungen kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob dieser Konzentrationsunterschied bereits präoperativ bestand oder sich erst während des operativen Eingriffes ausgebildet hat und ob er lediglich auf einen Einfluss individueller Faktoren, auf einen zufälligen Fehler bei der Stratifizierung der Patienten oder doch auf bestimmte pathophysiologische Zusammenhänge zurückzuführen ist. Unter der hypothetischen Annahme, dass präoperativ in beiden Fallgruppen identische IL-6-Konzentrationen vorlagen, wäre daraus zu schließen, dass die $Gruppe_{gap1}$ intraoperativ einen stärkeren oder früheren Anstieg der IL-6-Konzentration erfuhr als die $Gruppe_{gap0}$. Erstere Gruppe verzeichnete in den folgenden postoperativen Stunden eine mesenteriale Minderperfusion, die in der anderen Gruppe ausblieb. Es stellt sich also die Frage, ob möglicherweise eine hohe IL-6-Konzentration einer (postoperativen) Minderperfusion des Splanchnikusgebietes nicht eher *voraus*geht und – wenn ja – diese damit kausal verknüpft ist. Diese Frage kann mittels der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden und sollte Gegenstand genauerer zukünftiger Untersuchungen sein.
Im Zeitraum zwischen T_0 und T_1, welcher in dieser Arbeit von vorrangigem Interesse war, zeigten sich zwischen beiden Fallgruppen identische Konzentrationsanstiege; eine zuverlässige Differenzierung zwischen Patienten mit einer stabilen bzw. eingeschränkten intestinalen Perfusion scheint folglich auch hier, wie zuvor beim LBP diskutiert, mittels der Verlaufsbeobachtung von IL-6 nicht möglich zu sein.

SABLOTZKI et al. berichteten in ihrer Studie, dass Patienten mit eskalierendem SIRS zum Zeitpunkt T_1 eine IL-6-Konzentration von 500 pg/ml überstiegen [SABLOTZKI et al., 2001], was laut CASEY et al. mit einer Mortalität von 75% einhergeht [CASEY et al., 1993]. In der vorliegenden Arbeit wies keine der Fallgruppen zum Zeitpunkt T_0 oder T_1 durchschnittlich Werte über 500 pg/ml auf, was in Einklang mit der geringen Gesamtmortalität der Stichprobe (n = 3; 7%) zu bringen sein könnte. Allerdings wiesen zum Aufnahmezeitpunkt 16% der Patienten sowohl in der $Gruppe_{gap1}$ als auch in der $Gruppe_{risk\text{-}hi}$ eine IL-6-Konzentration > 500 pg/ml auf, in den $Gruppen_{gap0}$ und $_{risk\text{-}lo}$ hingegen 0%. Die drei letalen Fälle wiesen sowohl zum Zeitpunkt T_0 als auch zu T_1 IL-6-Konzentrationen < 500 pg/ml auf. Die Beobachtung von CASEY et al. konnte in dieser Arbeit also nicht repliziert werden.

4.2.3.3 Geschichtet nach SAPS II * $aiDCO_2$

Mittels der kombinierten Stratifizierung anhand des SAPS II-Medians und der $aiDCO_2$ war keine zuverlässige Differenzierung zwischen Patienten mit einer stark und weniger stark ausgeprägten generalisierten Entzündung möglich: Die Serumspiegel der Inflammationsparameter PCT, IL-6 und LBP zeigten im Zeitraum T_0 bis T_1 keine sich zwischen den Fallgruppen signifikant unterscheidenden Veränderungen.

4.2.4 Vergleich des diagnostischen Potenzials zwischen der Magenmukosatonometrie und den bestimmten Inflammationsparametern

In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass tonometrische Messungen einer intestinalen Minderperfusion von einem signifikanten PCT-Serumkonzentrationsanstieg gefolgt werden und somit einen Prädiktor für generalisierte Entzündungsgeschehen darstellen.
Im Vergleich zur PCT-Bestimmung scheint die Magenmukosatonometrie aus folgenden Gründen das zu favorisierende diagnostische Mittel zu sein:

1. Die Magenmukosatonometrie stellt kurzfristige Veränderungen der Splanchnikusperfusion zuverlässig dar, da eine 15-minütige Äquilibrierungszeit ausreichend und somit eine Messserie mit kurzen Messintervallen und Trenddarstellung direkt am Intensivbett möglich ist. PCT muss über relativ aufwendige Verfahren in einem Labor bestimmt werden, was die sofortige Verfügbarkeit von Resultaten einschränkt. Außerdem kann PCT nach einem initialen Stimulus kontinuierlich bis zu einer Woche erhöhte Serumkonzentrationen aufweisen [PREAS et al., 2001], was sein Potenzial für eine Verlaufskontrolle daher einschränken dürfte. Mittels der Magenmukosatonometrie lassen sich folglich inflammatorische Aspekte zu einem früheren Zeitpunkt darstellen als durch Messungen von PCT.
2. Die Magenmukosatonometrie stellt eine kostengünstige Methode dar, da die Apparatur (außer der nicht wieder verwendbaren nasogastralen Sonde) keine Verschleißteile beinhaltet und der Betriebsaufwand minimal ist. Ausgaben für Labormaterial, die Durchführung von Labortests und der Transport der Blutproben zum Labor machen die PCT-Bestimmung vergleichsweise kosten- und ressourcenintensiv.
3. PCT als inflammatorischer Marker ist, auch wenn es in der vorliegenden Arbeit mesenteriale Malperfusionszustände reflektiert, für diese keineswegs spezifisch, sondern zeigt bei einer Vielzahl anderer Insulte, die eine systemische Inflammation zur Folge haben, Anstiege der Serumkonzentration (siehe Abschnitt 1.4.1). Die Magenmukosatonometrie dagegen stellt ein lokales und spezifischeres Messverfahren zur Beurteilung der mesenterialen Perfusion dar.

5 ZUSAMMENFASSUNG

- Eine postoperative splanchnische Perfusionseinschränkung, erfasst durch einen Anstieg der aiDCO$_2$, wurde gefolgt von einem Konzentrationsanstieg des Procalcitonins, das als etablierter Marker für SIRS und Sepsis auf eine erhöhte Aktivität des inflammatorischen Geschehens deutet. Die Magenmukosatonometrie scheint ein frühzeitigerer Marker einer Inflammation als PCT zu sein.

- Zwischen Patienten ohne bzw. mit Splanchnikushypoxie lagen keine signifikant unterschiedlichen Verläufe von Parametern der Hämodynamik oder der systemischen Gewebeoxygenierung (z.B. SvO$_2$, Laktat) vor. Somit war anhand dieser Parameter keine Differenzierung zwischen den beiden Patientengruppen möglich.

- Die Ausprägung der aiDCO$_2$ erlaubte in dieser Studie (entgegen einer Vielzahl anderer Studien) keine prognostische Aussage über bestimmte Outcome-Punkte wie die Liegedauer auf der Intensivstation oder gehäufte Komplikationseintritte – allerdings war die Intubationsdauer bei Patienten mit aiDCO$_2$-Anstieg tendenziell länger als bei Patienten ohne aiDCO$_2$-Anstieg. Auch die Stratifizierung am SAPS II ließ keine prognostische Aussage über die Liegedauer auf der Intensivstation zu, es zeigte sich aber bei Patienten mit hohem SAPS II-Wert ein tendenziell häufigerer Eintritt von Komplikationen als bei Patienten mit niedrigem SAPS II-Wert, so dass der SAPS II auch in unserem Kollektiv bei der Vorhersage von Komplikationsereignissen in kardiochirurgischen Patienten bedingt geeignet scheint. Vielversprechender scheint in diesem Kontext die *kombinierte Anwendung* der Stratifizierungsvariablen „aiDCO$_2$-Anstieg“ und „SAPS II-Wert“ zu sein, da dadurch zuverlässiger zwischen mehr und weniger behandlungsintensiven Patientenkollektiven unterschieden werden kann.

Zusammenfassend kann dem Intensivmediziner aufgrund unserer Daten empfohlen werden, die Magenmukosatonometrie mit serieller Bestimmung der aiDCO$_2$ im Rahmen des postoperativen Monitorings kardiochirurgischer Patienten als ein weiteres Instrument in Erwägung zu ziehen, da sie zum einen die inflammatorische Aktivität reflektieren und zum anderen in kombinierter Anwendung mit dem SAPS II eine prognostische Aussage zu bestimmten Outcome-Punkten ermöglichen könnte.

6 QUELLENVERZEICHNIS

AARDEN LA, DE GROOT ER, SCHAAP OL und LANSDORP PM: Production of hybridoma growth factor by human monocytes. *Eur J Immunol* **17**, 1411-1416 (1987).

ACKLAND G, GROCOTT MP und MYTHEN MG: Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care* **4**, 269-281 (2000).

ADERKA D, LE JM und VILCEK J: IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. *J Immunol* **143**, 3517-3523 (1989).

AL-NAWAS B, KRAMMER I und SHAH PM: Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* **1**, 331-333 (1996).

AMMORI BJ, BECKER KL, KITE P, SNIDER RH, NYLEN ES, WHITE JC, BARCLAY GR, LARVIN M und MCMAHON MJ: Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* **27**, 239-243 (2003).

Anonym: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* **20**, 864-874 (1992).

AOUIFI A, PIRIOU V, BASTIEN O, BLANC P, BOUVIER H, EVANS R, CELARD M, VANDENESCH F, ROUSSON R und LEHOT JJ: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* **28**, 3171-3176 (2000).

ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H, RAYMOND J, GUILBAUD J und BOHUON C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **341**, 515-518 (1993).

ATREYA R, MUDTER J, FINOTTO S, MULLBERG J, JOSTOCK T, WIRTZ S, SCHUTZ M, BARTSCH B, HOLTMANN M, BECKER C, STRAND D, CZAJA J, SCHLAAK JF, LEHR HA, AUTSCHBACH F, SCHURMANN G, NISHIMOTO N, YOSHIZAKI K, ITO H, KISHIMOTO T, GALLE PR, ROSE-JOHN S und NEURATH MF: Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med* **6**, 583-588 (2000).

BAIGRIE RJ, LAMONT PM, KWIATKOWSKI D, DALLMAN MJ und MORRIS PJ: Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* **79**, 757-760 (1992).

BAKER RD, BAKER SS und LAROSA K: Polarized Caco-2 cells. Effect of reactive oxygen metabolites on enterocyte barrier function. *Dig Dis Sci* **40**, 510-518 (1995).

BANAN A, FIELDS JZ, FARHADI A, TALMAGE DA, ZHANG L und KESHAVARZIAN A: Activation of delta-isoform of protein kinase C is required for oxidant-induced disruption of both the microtubule cytoskeleton and permeability barrier of intestinal epithelia. *J Pharmacol Exp Ther* **303**, 17-28 (2002).

BANAN A, FIELDS JZ, ZHANG Y und KESHAVARZIAN A: iNOS upregulation mediates oxidant-induced disruption of F-actin and barrier of intestinal monolayers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **280**, G1234-1246 (2001).

BANAN A, ZHANG L, FIELDS JZ, FARHADI A, TALMAGE DA und KESHAVARZIAN A: PKC-zeta prevents oxidant-induced iNOS upregulation and protects the microtubules and gut barrier integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **283**, G909-922 (2002).

BATHE OF, CHOW AW und PHANG PT: Splanchnic origin of cytokines in a porcine model of mesenteric ischemia-reperfusion. *Surgery* **123**, 79-88 (1998).

BEAUNE G, BIENVENU F, PONDARRE C, MONNERET G, BIENVENU J und SOUILLET G: Serum procalcitonin rise is only slight in two cases of disseminated aspergillosis. *Infection* **26**, 168-169 (1998).

BECKER KL, MONAGHAN KG und SILVA OL: Immunocytochemical localization of calcitonin in Kulchitsky cells of human lung. *Arch Pathol Lab Med* **104**, 196-198 (1980).

BECKER KL, O'NEIL WJ, SNIDER RH, JR., NYLEN ES, MOORE CF, JENG J, SILVA OL, LEWIS MS und JORDAN MH: Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* **236**, 136-138, 172-133; discussion 138-143 (1993).

BECKER KL, SNIDER RH, MOORE CF, MONOGHAN KG und SILVA OL: Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta Endocrinol (Copenh)* **92**, 746-751 (1979).

BEDNARZ S: Wirkungen und Behandlungsmöglichkeiten des Katecholamins Dopexaminhydrochlorid (Dopacard) bei kardiochirurgisch versorgten Patienten. *Inauguraldissertation (2003 Lub 103)*. Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universität zu Lübeck, Lübeck. (2003).

BENJAMIN E, POLOKOFF E, OROPELLO JM, LEIBOWITZ AB und IBERTI TJ: Sodium bicarbonate administration affects the diagnostic accuracy of gastrointestinal tonometry in acute mesenteric ischemia. *Crit Care Med* **20**, 1181-1183 (1992).

BENNETT-GUERRERO E, PANAH MH, BODIAN CA, METHIKALAM BJ, ALFARONE JR, DEPERIO M und MYTHEN MG: Automated detection of gastric luminal partial pressure of carbon dioxide during cardiovascular surgery using the Tonocap. *Anesthesiology* **92**, 38-45 (2000).

BERGOFSKY EH: Determination Of Tissue O2 Tensions By Hollow Visceral Tonometers: Effect Of Breathing Enriched O2 Mixtures. *J Clin Invest* **43**, 193-200 (1964).

BIFFL WL und MOORE EE: Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure. *Br J Anaesth* **77**, 59-70 (1996).

BODA D und MURANYI L: Gastrotonometry; an aid to the control of ventilation during artificial respiration. *Lancet* **1**, 181-182 (1959).

BONE RC, BALK RA, CERRA FB, DELLINGER RP, FEIN AM, KNAUS WA, SCHEIN RM und SIBBALD WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* **101**, 1644-1655 (1992).

BORDER JR, HASSETT J, LADUCA J, SEIBEL R, STEINBERG S, MILLS B, LOSI P und BORDER D: The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU. *Ann Surg* **206**, 427-448 (1987).

BOTTIGER BW: Continuous cardiac output monitoring--further applications of the thermodilution principle. *Intensive Care Med* **25**, 131-133 (1999).

BOYD O, GROUNDS RM und BENNETT ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *Jama* **270**, 2699-2707 (1993).

CAMPBELL IL, HOBBS MV, DOCKTER J, OLDSTONE MB und ALLISON J: Islet inflammation and hyperplasia induced by the pancreatic islet-specific overexpression of interleukin-6 in transgenic mice. *Am J Pathol* **145**, 157-166 (1994).

CARRICO CJ, MEAKINS JL, MARSHALL JC, FRY D und MAIER RV: Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* **121**, 196-208 (1986).

CASEY LC, BALK RA und BONE RC: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* **119**, 771-778 (1993).

CERRA FB: Metabolic manifestations of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* **5**, 119-131 (1989).

CHAPMAN MV, MYTHEN MG, WEBB AR und VINCENT JL: Report from the meeting: Gastrointestinal Tonometry: State of the Art. 22nd-23rd May 1998, London, UK. *Intensive Care Med* **26**, 613-622 (2000).

CHIESA C, PANERO A, ROSSI N, STEGAGNO M, DE GIUSTI M, OSBORN JF und PACIFICO L: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* **26**, 664-672 (1998).

CHIU CJ, MCARDLE AH, BROWN R, SCOTT HJ und GURD FN: Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* **101**, 478-483 (1970).

CONNORS AF, JR., SPEROFF T, DAWSON NV, THOMAS C, HARRELL FE, JR., WAGNER D, DESBIENS N, GOLDMAN L, WU AW, CALIFF RM, FULKERSON WJ, JR., VIDAILLET H, BROSTE S, BELLAMY P, LYNN J und KNAUS WA: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *Jama* **276**, 889-897 (1996).

CREAMER JE, EDWARDS JD und NIGHTINGALE P: Hemodynamic and oxygen transport variables in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction, and response to treatment. *Am J Cardiol* **65**, 1297-1300 (1990).

CROUGHWELL ND, NEWMAN MF, LOWRY E, DAVIS RD, JR., LANDOLFO KP, WHITE WD, KIRCHNER JL und MYTHEN MG: Effect of temperature during cardiopulmonary bypass on gastric mucosal perfusion. *Br J Anaesth* **78**, 34-38 (1997).

CUZZOCREA S, DE SARRO G, COSTANTINO G, CILIBERTO G, MAZZON E, DE SARRO A und CAPUTI AP: IL-6 knock-out mice exhibit resistance to splanchnic artery occlusion shock. *J Leukoc Biol* **66**, 471-480 (1999).

DALEN JE und BONE RC: Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *Jama* **276**, 916-918 (1996).

DAMAS P, LEDOUX D, NYS M, VRINDTS Y, DE GROOTE D, FRANCHIMONT P und LAMY M: Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* **215**, 356-362 (1992).

DANDONA P, NIX D, WILSON MF, ALJADA A, LOVE J, ASSICOT M und BOHUON C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **79**, 1605-1608 (1994).

DAVIS TM, ASSICOT M, BOHUON C, ST JOHN A, LI GQ und ANH TK: Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **88**, 670-671 (1994).

DAWSON AM, TRENCHARD D und GUZ A: Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man. *Nature* **206**, 943-944 (1965).

DEITCH EA: The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* **125**, 403-404 (1990).

DEITCH EA: Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* **216**, 117-134 (1992).

DESAI VS, WEIL MH, TANG W, YANG G und BISERA J: Gastric intramural PCO2 during peritonitis and shock. *Chest* **104**, 1254-1258 (1993).

DI SANTO E, ALONZI T, POLI V, FATTORI E, TONIATTI C, SIRONI M, RICCIARDI-CASTAGNOLI P und GHEZZI P: Differential effects of IL-6 on systemic and central production of TNF: a study with IL-6-deficient mice. *Cytokine* **9**, 300-306 (1997).

DROST AC, BURLESON DG, CIOFFI WG, JR., MASON AD, JR. und PRUITT BA, JR.: Plasma cytokines after thermal injury and their relationship to infection. *Ann Surg* **218**, 74-78 (1993).

DUBIN A, MURIAS G, ESTENSSORO E, CANALES H, BADIE J, POZO M, SOTTILE JP, BARAN M, PALIZAS F und LAPORTE M: Intramucosal-arterial PCO2 gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care* **6**, 514-520 (2002).

EDWARDS JD: Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* **19**, 658-663 (1991).

EDWARDS JD: Continuous thermodilution cardiac output: a significant step forward in hemodynamic monitoring. *Crit Care Med* **25**, 381-382 (1997).

ERTEL W, FAIST E, NESTLE C, HUELTNER L, STORCK M und SCHILDBERG FW: Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *J Surg Res* **48**, 622-628 (1990).

FATTORI E, CAPPELLETTI M, COSTA P, SELLITTO C, CANTONI L, CARELLI M, FAGGIONI R, FANTUZZI G, GHEZZI P und POLI V: Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *J Exp Med* **180**, 1243-1250 (1994).

FENTON MJ und GOLENBOCK DT: LPS-binding proteins and receptors. *J Leukoc Biol* **64**, 25-32 (1998).

FIDDIAN-GREEN RG: Studies in splanchnic ischemia and multiple organ failure. In *Splanchnic ischemia and multiple organ failure*. ed. MARSTON A, BULKLEY GB & FIDDIAN-GREEN RG, pp. 349-363. Mosby, St. Louis (1989).

FIDDIAN-GREEN RG und BAKER S: Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* **15**, 153-156 (1987).

FIDDIAN-GREEN RG, MCGOUGH E, PITTENGER G und ROTHMAN E: Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology* **85**, 613-620 (1983).

FIDDIAN-GREEN RG, PITTENGER G und WHITEHOUSE WM, JR.: Back-diffusion of CO2 and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. *J Surg Res* **33**, 39-48 (1982).

FINK MP: Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. *Crit Care Med* **19**, 627-641 (1991).

FINK MP: Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock: potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **5**, 167-174 (2002).

FINK MP, ANTONSSON JB, WANG HL und ROTHSCHILD HR: Increased intestinal permeability in endotoxic pigs. Mesenteric hypoperfusion as an etiologic factor. *Arch Surg* **126**, 211-218 (1991).

GATTINONI L, BRAZZI L, PELOSI P, LATINI R, TOGNONI G, PESENTI A und FUMAGALLI R: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* **333**, 1025-1032 (1995).

GENDREL D, ASSICOT M, RAYMOND J, MOULIN F, FRANCOUAL C, BADOUAL J und BOHUON C: Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* **128**, 570-573 (1996).

GERARD Y, HOBER D, PETITJEAN S, ASSICOT M, BOHUON C, MOUTON Y und WATTRE P: High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection* **23**, 310-311 (1995).

GERSMEYER EF und YASARGIL CY: *Schock und hypotone Kreislaufstörungen*. Thieme, Stuttgart (1978).

GONZALEZ PK, DOCTROW SR, MALFROY B und FINK MP: Role of oxidant stress and iron delocalization in acidosis-induced intestinal epithelial hyperpermeability. *Shock* **8**, 108-114 (1997).

GORIS RJ, TE BOEKHORST TP, NUYTINCK JK und GIMBRERE JS: Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* **120**, 1109-1115 (1985).

GRANGER DN, RICHARDSON PD, KVIETYS PR und MORTILLARO NA: Intestinal blood flow. *Gastroenterology* **78**, 837-863 (1980).

GROENEVELD AB und KOLKMAN JJ: Splanchnic tonometry: a review of physiology, methodology, and clinical applications. *J Crit Care* **9**, 198-210 (1994).

GRUM CM: Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. *Crit Care Med* **21**, S44-49 (1993).

GUTIERREZ G: Should we increase oxygen delivery in septic patients? *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **33 Suppl 2**, S50-51 (1998).

HALJAMAE H: Lactate metabolism. *Intensive Care World* **4**, 118-121 (1987).

HALL RI, SMITH MS und ROCKER G: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* **85**, 766-782 (1997).

HAMILTON-DAVIES C, MYTHEN MG, SALMON JB, JACOBSON D, SHUKLA A und WEBB AR: Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* **23**, 276-281 (1997).

HAMILTON MA und MYTHEN MG: Gastric tonometry: where do we stand? *Curr Opin Crit Care* **7**, 122-127 (2001).

HARBARTH S, HOLECKOVA K, FROIDEVAUX C, PITTET D, RICOU B, GRAU GE, VADAS L und PUGIN J: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 396-402 (2001).

HAUPT MT: Impaired oxygen extraction in sepsis: is supranormal oxygen delivery helpful? *Crit Care Med* **25**, 904-905 (1997).

HAYES MA, TIMMINS AC, YAU EH, PALAZZO M, HINDS CJ und WATSON D: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* **330**, 1717-1722 (1994).

HEARD SO, HELSMOORTEL CM, KENT JC, SHAHNARIAN A und FINK MP: Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH. *Crit Care Med* **19**, 271-274 (1991).

HEINZE HP: Vergleich von kontinuierlich gemessenen Parametern der Gewebsoxygenierung mit der Magenmukosa-Gas-Tonometrie im kardioanästhesiologischen Kontext.

Inauguraldissertation (2000 Lub 104). Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universität zu Lübeck, Lübeck. (1998).

HELFGOTT DC, TATTER SB, SANTHANAM U, CLARICK RH, BHARDWAJ N, MAY LT und SEHGAL PB: Multiple forms of IFN-beta 2/IL-6 in serum and body fluids during acute bacterial infection. *J Immunol* **142**, 948-953 (1989).

HEMPELMANN G und BOLDT J: [Mixed venous oxygen saturation]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **28**, 267-268 (1993).

HEUMANN D und ROGER T: Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta* **323**, 59-72 (2002).

HIERHOLZER C, KALFF JC, OMERT L, TSUKADA K, LOEFFERT JE, WATKINS SC, BILLIAR TR und TWEARDY DJ: Interleukin-6 production in hemorrhagic shock is accompanied by neutrophil recruitment and lung injury. *Am J Physiol* **275**, L611-621 (1998).

HILBERT DM, CANCRO MP, SCHERLE PA, NORDAN RP, VAN SNICK J, GERHARD W und RUDIKOFF S: T cell derived IL-6 is differentially required for antigen-specific antibody secretion by primary and secondary B cells. *J Immunol* **143**, 4019-4024 (1989).

HILL GE, WHITTEN CW und LANDERS DF: The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **11**, 367-375 (1997).

HORTON JW und WALKER PB: Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol* **74**, 1515-1520 (1993).

IBERTI TJ, FISCHER EP, LEIBOWITZ AB, PANACEK EA, SILVERSTEIN JH und ALBERTSON TE: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *Jama* **264**, 2928-2932 (1990).

IVANOV R, ALLEN J und CALVIN JE: The incidence of major morbidity in critically ill patients managed with pulmonary artery catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med* **28**, 615-619 (2000).

JAMIESON WR, TURNBULL KW, LARRIEU AJ, DODDS WA, ALLISON JC und TYERS GF: Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in cardiac surgery. *Can J Surg* **25**, 538-543 (1982).

JIRIK FR, PODOR TJ, HIRANO T, KISHIMOTO T, LOSKUTOFF DJ, CARSON DA und LOTZ M: Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* **142**, 144-147 (1989).

JUNGER A, ENGEL J, BENSON M, HARTMANN B, ROHRIG R und HEMPELMANN G: [Risk predictors, scoring systems and prognostic models in anesthesia and intensive care. Part II. Intensive Care]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **37**, 591-599 (2002).

KANDEL G und ABERMAN A: Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Intern Med* **143**, 1400-1402 (1983).

KAWAMURA T, WAKUSAWA R, OKADA K und INADA S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* **40**, 1016-1021 (1993).

KNAUS WA und WAGNER DP: Multiple systems organ failure: epidemiology and prognosis. *Crit Care Clin* **5**, 221-232 (1989).

KNICHWITZ G: [Intramucosal pCO2 measurement: pro]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **30 Suppl 1**, S10-13 (1995).

KNICHWITZ G: [Continuous intramuscular pCO2 measurement: development of a a new method]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **33 Suppl 2**, S78-84 (1998).

KNICHWITZ G und BRUSSEL T: [Intramucosal pCO2 measurement as gastrointestinal monitoring]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **32**, 479-487 (1997).

KNICHWITZ G, KRUSE C und VAN AKEN H: [Intestinal malperfusion in critical care patients]. *Anaesthesist* **54**, 41-48 (2005).

KOCH T, GEIGER S und RAGALLER MJ: Monitoring of organ dysfunction in sepsis/systemic inflammatory response syndrome: novel strategies. *J Am Soc Nephrol* **12 Suppl 17**, S53-59 (2001).

KÜCHLIN C: Vergleich zweier Gruppen mit hohen versus niedrigen arterio-intestinalen Kohlendioxid-Partialdrücken in Hinblick auf den Verlauf vasoaktiver Peptide. *Inauguraldissertation (2002 Lub 87)*. Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universität zu Lübeck, Lübeck. (2001).

KUHN C, MULLER-WERDAN U, SCHMITT DV, LANGE H, PILZ G, KREUZER E, MOHR FW, ZERKOWSKI HR und WERDAN K: Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988-1990: the ESSICS-study pilot project. *Eur J Cardiothorac Surg* **17**, 30-37 (2000).

KYFF JV, VAUGHN S, YANG SC, RAHEJA R und PURI VK: Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in patients with acute myocardial infarction. *Chest* **95**, 607-611 (1989).

LAFFEY JG, BOYLAN JF und CHENG DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* **97**, 215-252 (2002).

LANDOW L, PHILLIPS DA, HEARD SO, PREVOST D, VANDERSALM TJ und FINK MP: Gastric tonometry and venous oximetry in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* **19**, 1226-1233 (1991).

LE GALL JR, LEMESHOW S und SAULNIER F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* **270**, 2957-2963 (1993).

LEBUFFE G, DECOENE C, POL A, PRAT A und VALLET B: Regional capnometry with air-automated tonometry detects circulatory failure earlier than conventional hemodynamics after cardiac surgery. *Anesth Analg* **89**, 1084-1090 (1999).

LEIBOWITZ AB: Who benefits from pulmonary artery catheterization? *Crit Care Med* **31**, 2805-2806 (2003).

LEIST TP, FREI K, KAM-HANSEN S, ZINKERNAGEL RM und FONTANA A: Tumor necrosis factor alpha in cerebrospinal fluid during bacterial, but not viral, meningitis. Evaluation in murine model infections and in patients. *J Exp Med* **167**, 1743-1748 (1988).

LEMESHOW S und LE GALL JR: Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *Jama* **272**, 1049-1055 (1994).

LEVY B, GAWALKIEWICZ P, VALLET B, BRIANCON S, NACE L und BOLLAERT PE: Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* **31**, 474-480 (2003).

LEWANDOWSKI K und LEWANDOWSKI M: [Scoring systems in the intensive care unit]. *Anaesthesist* **52**, 965-987; quiz 988-969 (2003).

LIVINGSTON DH, MOSENTHAL AC und DEITCH EA: Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. *New Horiz* **3**, 257-266 (1995).

MANGANO DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* **72**, 153-184 (1990).

MARINO PL: *Das ICU-Buch: Praktische Intensivmedizin*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1994).

MARTIN TR, RUBENFELD GD, RUZINSKI JT, GOODMAN RB, STEINBERG KP, LETURCQ DJ, MORIARTY AM, RAGHU G, BAUGHMAN RP und HUDSON LD: Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **155**, 937-944 (1997).

MARTINEZ-PELLUS AE, MERINO P, BRU M, CANOVAS J, SELLER G, SAPINA J, FUENTES T und MORO J: Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* **23**, 1251-1257 (1997).

MAYNARD ND: Gastric tonometry in the critically ill patient: a two year experience. In *Intensive Care Britain*, pp. 1-4. Greycoat Publishing, London (1993).

MCBRIDE WT, ARMSTRONG MA, CROCKARD AD, MCMURRAY TJ und REA JM: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* **75**, 724-733 (1995).

MCGEE DW, BEAGLEY KW, AICHER WK und MCGHEE JR: Transforming growth factor-beta enhances interleukin-6 secretion by intestinal epithelial cells. *Immunology* **77**, 7-12 (1992).

MCIVER MA, REDFIELD AC und BENEDICT EB: Gaseous exchange between the blood and the lumen of the stomach and intestines. *Am J Physiol* **76**, 92-111 (1926).

MEDURI GU, HEADLEY S, KOHLER G, STENTZ F, TOLLEY E, UMBERGER R und LEEPER K: Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* **107**, 1062-1073 (1995).

MEISNER M: *Procalcitonin (PCT) - A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects.* Thieme, Stuttgart, New York (2000).

MEISNER M, TSCHAIKOWSKY K, HUTZLER A, SCHICK C und SCHUTTLER J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* **24**, 680-684 (1998).

MENG ZH, DYER K, BILLIAR TR und TWEARDY DJ: Essential role for IL-6 in postresuscitation inflammation in hemorrhagic shock. *Am J Physiol Cell Physiol* **280**, C343-351 (2001).

MEYER TA, WANG J, TIAO GM, OGLE CK, FISCHER JE und HASSELGREN PO: Sepsis and endotoxemia stimulate intestinal interleukin-6 production. *Surgery* **118**, 336-342 (1995).

MOHAMED-ALI V, GOODRICK S, RAWESH A, KATZ DR, MILES JM, YUDKIN JS, KLEIN S und COPPACK SW: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 4196-4200 (1997).

MOLLHOFF T, LOICK HM, VAN AKEN H, SCHMIDT C, ROLF N, TJAN TD, ASFOUR B und BERENDES E: Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* **90**, 72-80 (1999).

MONNET X, RICHARD C und TEBOUL JL: The pulmonary artery catheter in critically ill patients. Does it change outcome? *Minerva Anestesiol* **70**, 219-224 (2004).

MULLER B, BECKER KL, SCHACHINGER H, RICKENBACHER PR, HUBER PR, ZIMMERLI W und RITZ R: Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* **28**, 977-983 (2000).

MULLER B, WHITE JC, NYLEN ES, SNIDER RH, BECKER KL und HABENER JF: Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 396-404 (2001).

MYC A, BUCK J, GONIN J, REYNOLDS B, HAMMERLING U und EMANUEL D: The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* **4**, 113-116 (1997).

MYTHEN MG und WEBB AR: Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* **20**, 99-104 (1994).

MYTHEN MG und WEBB AR: The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med* **20**, 203-209 (1994).

MYTHEN MG und WEBB AR: Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* **130**, 423-429 (1995).

NELSON S, BAGBY GJ, BAINTON BG, WILSON LA, THOMPSON JJ und SUMMER WR: Compartmentalization of intraalveolar and systemic lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. *J Infect Dis* **159**, 189-194 (1989).

NOLDGE-SCHOMBURG G, ARMBRUSTER K, GEIGER K und ZANDER R: [The normal value of intramucosal CO2 partial pressure (piCO2)]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **30 Suppl 1**, S18-19 (1995).

NOLDGE-SCHOMBURG GF, PRIEBE HJ, ARMBRUSTER K, PANNEN B, HABERSTROH J und GEIGER K: Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. *Intensive Care Med* **22**, 795-804 (1996).

NYLEN ES, AL ARIFI A, BECKER KL, SNIDER RH, JR. und ALZEER A: Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* **25**, 1362-1365 (1997).

NYLEN ES, O'NEILL W, JORDAN MH, SNIDER RH, MOORE CF, LEWIS M, SILVA OL und BECKER KL: Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* **24**, 439-443 (1992).

NYLEN ES, SNIDER RH, JR., THOMPSON KA, ROHATGI P und BECKER KL: Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* **312**, 12-18 (1996).

NYLEN ES, WHANG KT, SNIDER RH, JR., STEINWALD PM, WHITE JC und BECKER KL: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* **26**, 1001-1006 (1998).

O'NEILL WJ, JORDAN MH, LEWIS MS, SNIDER RH, JR., MOORE CF und BECKER KL: Serum calcitonin may be a marker for inhalation injury in burns. *J Burn Care Rehabil* **13**, 605-616 (1992).

OHRI SK, BOWLES CW, MATHIE RT, LAWRENCE DR, KEOGH BE und TAYLOR KM: Effect of cardiopulmonary bypass perfusion protocols on gut tissue oxygenation and blood flow. *Ann Thorac Surg* **64**, 163-170 (1997).

PAPANICOLAOU DA, WILDER RL, MANOLAGAS SC und CHROUSOS GP: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* **128**, 127-137 (1998).

PARK PO, HAGLUND U, BULKLEY GB und FALT K: The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* **107**, 574-580 (1990).

PASTORES SM, KATZ DP und KVETAN V: Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Gastroenterol* **91**, 1697-1710 (1996).

PERRET C und ENRICO JF: Lactate in acute circulatory failure. In *Lactate in Acute Conditions*. ed. BOSSART H & PERRET C, pp. 69-82. Karger, New York (1979).

PESTEL G, UHLIG T, GOTSCHL A, SCHMUCKER P und ROTHHAMMER A: [Gastric mucosa tonometry in routine monitoring in the surgical intensive care unit]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **33 Suppl 2**, S94-98 (1998).

PILZ G, KAAB S, KREUZER E und WERDAN K: Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. *Infection* **22**, 8-17 (1994).

POLONEN P, RUOKONEN E, HIPPELAINEN M, POYHONEN M und TAKALA J: A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* **90**, 1052-1059 (2000).

PREAS HL, 2ND, NYLEN ES, SNIDER RH, BECKER KL, WHITE JC, AGOSTI JM und SUFFREDINI AF: Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* **184**, 373-376 (2001).

RACKOW EC, ASTIZ ME und WEIL MH: Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock. The relationship of oxygen consumption to oxygen delivery. *Jama* **259**, 1989-1993 (1988).

RAMADORI G, MEYER ZUM BUSCHENFELDE KH, TOBIAS PS, MATHISON JC und ULEVITCH RJ: Biosynthesis of lipopolysaccharide-binding protein in rabbit hepatocytes. *Pathobiology* **58**, 89-94 (1990).

RAO RK, BAKER RD, BAKER SS, GUPTA A und HOLYCROSS M: Oxidant-induced disruption of intestinal epithelial barrier function: role of protein tyrosine phosphorylation. *Am J Physiol* **273**, G812-823 (1997).

RAO RK, LI L, BAKER RD, BAKER SS und GUPTA A: Glutathione oxidation and PTPase inhibition by hydrogen peroxide in Caco-2 cell monolayer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **279**, G332-340 (2000).

REDL H, SCHLAG G, TOGEL E, ASSICOT M und BOHUON C: Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: relationship to cytokines and neopterin. *Crit Care Med* **28**, 3659-3663 (2000).

REINHART K: [Swan song on the Swan-Ganz catheter?]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **32**, 207-209 (1997).

REINHART K und BLOOS F: The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* **11**, 259-263 (2005).

RICHARD C: Tissue hypoxia. How to detect, how to correct, how to prevent? *Intensive Care Med* **22**, 1250-1257 (1996).

RICHARD C, WARSZAWSKI J, ANGUEL N, DEYE N, COMBES A, BARNOUD D, BOULAIN T, LEFORT Y, FARTOUKH M, BAUD F, BOYER A, BROCHARD L und TEBOUL JL: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* **290**, 2713-2720 (2003).

RIDDINGTON D, VENKATESH B, CLUTTON-BROCK T und BION J: Measuring carbon dioxide tension in saline and alternative solutions: quantification of bias and precision in two blood gas analyzers. *Crit Care Med* **22**, 96-100 (1994).

RIDDINGTON DW, VENKATESH B, BOIVIN CM, BONSER RS, ELLIOTT TS, MARSHALL T, MOUNTFORD PJ und BION JF: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Jama* **275**, 1007-1012 (1996).

RIJNEVELD AW, VAN DEN DOBBELSTEEN GP, FLORQUIN S, STANDIFORD TJ, SPEELMAN P, VAN ALPHEN L und VAN DER POLL T: Roles of interleukin-6 and macrophage inflammatory protein-2 in pneumolysin-induced lung inflammation in mice. *J Infect Dis* **185**, 123-126 (2002).

RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B, PETERSON E und TOMLANOVICH M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **345**, 1368-1377 (2001).

ROBIN ED: Of men and mitochondria: coping with hypoxic dysoxia. The 1980 J. Burns Amberson Lecture. *Am Rev Respir Dis* **122**, 517-531 (1980).

ROUMEN RM, HENDRIKS T, VAN DER VEN-JONGEKRIJG J, NIEUWENHUIJZEN GA, SAUERWEIN RW, VAN DER MEER JW und GORIS RJ: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* **218**, 769-776 (1993).

RUBINI A, DEL MONTE D, CATENA V, ATTAR I, CESARO M, SORANZO D, RATTAZZI G und ALATI GL: Cardiac output measurement by the thermodilution method: an in vitro test of accuracy of three commercially available automatic cardiac output computers. *Intensive Care Med* **21**, 154-158 (1995).

SABLOTZKI A, MANN V, SIMM A und CZESLICK E: [Changes in the cytokine network through escalating SIRS after heart surgery.]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **36**, 552-559 (2001).

SCHAFFARTZIK W: [Intramucosal pCO2 measurement: contra]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **30 Suppl 1**, S14-17 (1995).

SCHLICHTIG R und BOWLES SA: Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO2 in intestine during low flow. *J Appl Physiol* **76**, 2443-2451 (1994).

SCHLICHTIG R, COWDEN WL und CHAITMAN BR: Tolerance of unusually low mixed venous oxygen saturation. Adaptations in the chronic low cardiac output syndrome. *Am J Med* **80**, 813-818 (1986).

SCHLICHTIG R, MEHTA N und GAYOWSKI TJ: Tissue-arterial PCO2 difference is a better marker of ischemia than intramural pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. *J Crit Care* **11**, 51-56 (1996).

SCHULZ K, ABEL HH und WERNING P: [Comparison between continuous and intermittent thermodilution measurement of cardiac output during coronary artery bypass operation]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **32**, 226-233 (1997).

SHAH KB, RAO TL, LAUGHLIN S und EL-ETR AA: A review of pulmonary artery catheterization in 6,245 patients. *Anesthesiology* **61**, 271-275 (1984).

SHENAQ SA, CASAR G, CHELLY JE, OTT H und CRAWFORD ES: Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation during aortic surgery. *Chest* **92**, 796-799 (1987).

SHEPHERD AP: Intestinal O2 consumption and 86Rb extraction during arterial hypoxia. *Am J Physiol* **234**, E248-251 (1978).

SHIBUTANI K, KOMATSU T, KUBAL K, SANCHALA V, KUMAR V und BIZZARRI DV: Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* **11**, 640-643 (1983).

SHOEMAKER WC, APPEL PL, KRAM HB, WAXMAN K und LEE TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* **94**, 1176-1186 (1988).

SINGER M, DE SANTIS V, VITALE D und JEFFCOATE W: Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* **364**, 545-548 (2004).

SOUTHORN PA und POWIS G: Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* **63**, 381-389 (1988).

SPITZER JA: Interleukins in sepsis. In *Handbook of mediators in septic shock*. ed. NEUGEBAUER E, pp. 279-289. CRC Press, Boca Raton (Florida) (1993).

STEINBERG SM: Bacterial translocation: what it is and what it is not. *Am J Surg* **186**, 301-305 (2003).

SWANK GM und DEITCH EA: Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* **20**, 411-417 (1996).

TAKAHASHI T, KUNIMOTO F, ICHIKAWA H, ISHIKAWA S, SATO Y, HASEGAWA Y und MORISHITA Y: Gastric intramucosal pH and hepatic venous oximetry after cardiopulmonary bypass in valve replacement patients. *Cardiovasc Surg* **4**, 308-310 (1996).

TAKALA J: Assessment of splanchnic tissue perfusion. *Clin Intensive Care* **6**, 80-82 (1995).

TANG W, WEIL MH, SUN S, NOC M, GAZMURI RJ und BISERA J: Gastric intramural PCO2 as monitor of perfusion failure during hemorrhagic and anaphylactic shock. *J Appl Physiol* **76**, 572-577 (1994).

TAYLOR KM: SIRS--the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* **61**, 1607-1608 (1996).

TAYLOR RW, JR., CALVIN JE und MATUSCHAK GM: Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: the first step. *Crit Care Med* **25**, 2064-2065 (1997).

TUCHSCHMIDT J, FRIED J, SWINNEY R und SHARMA OP: Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* **17**, 719-723 (1989).

UUSARO A, RUOKONEN E und TAKALA J: Splanchnic oxygen transport after cardiac surgery: evidence for inadequate tissue perfusion after stabilization of hemodynamics. *Intensive Care Med* **22**, 26-33 (1996).

VEDRINNE C, BASTIEN O, DE VARAX R, BLANC P, DURAND PG, DU GRES B, BOUVIER H, SAROUL C und LEHOT JJ: Predictive factors for usefulness of fiberoptic pulmonary artery catheter for continuous oxygen saturation in mixed venous blood monitoring in cardiac surgery. *Anesth Analg* **85**, 2-10 (1997).

WAN S, LECLERC JL und VINCENT JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* **112**, 676-692 (1997).

WANG Q, FANG CH und HASSELGREN PO: Intestinal permeability is reduced and IL-10 levels are increased in septic IL-6 knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **281**, R1013-1023 (2001).

WANNER GA, KEEL M, STECKHOLZER U, BEIER W, STOCKER R und ERTEL W: Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* **28**, 950-957 (2000).

WHANG KT, STEINWALD PM, WHITE JC, NYLEN ES, SNIDER RH, SIMON GL, GOLDBERG RL und BECKER KL: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 3296-3301 (1998).

WIESEMES R und PETERS J: [The role of mixed venous oxygen saturation in perioperative monitoring and therapy. A critical stock taking]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **28**, 269-278 (1993).

YANG R, HAN X, UCHIYAMA T, WATKINS SK, YAGUCHI A, DELUDE RL und FINK MP: IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **285**, G621-629 (2003).

ZANDER R und MERTZLUFFT F: The liver: the forgotten organ in acid-base balance? *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **30 Suppl 1**, S2-9 (1995).

ZHANG H und VINCENT JL: Arteriovenous differences in PCO2 and pH are good indicators of critical hypoperfusion. *Am Rev Respir Dis* **148**, 867-871 (1993).

7 ANHANG

7.1 Tabelle 8.1: Überwachungszeitraum Gesamtkollektiv

7.2 Tabelle 8.2: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap0}$

7.3 Tabelle 8.3: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap1}$

7.4 Tabelle 8.4: Überwachungszeitraum Gruppe$_{risk\text{-}lo}$

7.5 Tabelle 8.5: Überwachungszeitraum Gruppe$_{risk\text{-}hi}$

7.6 Tabelle 8.6: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$

7.7 Tabelle 8.7: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$

7.8 Tabelle 8.8: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}lo}$

7.9 Tabelle 8.9: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap1,risk\text{-}hi}$

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,6	2,8	3,1	3,3	3,3	3,4	3,3	3,4	3,6	3,6	3,6	3,6
	SD		0,6	0,6	0,9	0,6	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,8	0,8	0,8
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		25,7	27,7	30,9	33,2	32,0	34,0	32,8	34,2	35,1	35,5	35,7	36,1
	SD		5,2	5,4	9,7	6,2	7,2	8,8	7,4	6,6	6,0	8,2	7,9	8,4
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		2304,4	2039,5	1800,0	1531,2	1578,7	1452,4	1478,1	1431,3	1359,7	1384,3	1418,8	1412,8
	SD		449,4	387,3	510,6	336,9	576,4	346,2	359,8	377,8	254,9	440,2	370,7	319,9
HF [/min]	MW		99,8	99,9	100,3	99,7	100,7	101,1	100,2	99,7	99,9	99,6	99,3	98,4	96,9
	SD		7,8	9,6	10,1	7,8	10,2	10,8	10,5	10,3	9,3	9,7	9,9	8,0	8,4
Temp [° C]	MW		36,0	36,3	36,8	37,4	37,8	38,0	38,1	38,0	38,0	38,0	37,9	37,9	37,8
	SD		0,7	0,8	1,0	0,9	0,9	0,8	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5
MAP [mmHg]	MW		82,5	82,6	77,6	74,4	72,3	74,0	71,5	70,3	71,9	72,4	72,1	72,0	73,8
	SD		15,7	13,1	9,6	8,7	7,8	9,7	8,8	9,3	9,1	7,8	7,9	7,5	8,9
ZVD [mmHg]	MW		12,5	11,1	11,3	11,5	12,0	11,7	10,5	10,4	11,5	11,2	10,6	10,7	11,0
	SD		5,5	5,6	5,4	4,3	5,0	5,0	3,8	4,4	4,4	4,3	3,5	4,0	4,9
PAPdia [mmHg]	MW		17,9	16,2	14,9	15,6	15,1	15,1	15,6	14,1	15,9	15,8	16,4	15,6	15,5
	SD		6,0	5,2	6,7	5,6	7,7	7,7	7,4	7,2	6,2	6,4	5,5	5,3	5,8
piCO₂ [mmHg]	MW			43,9	49,3	52,3	54,7	54,6	54,7	53,9	54,5	52,6	55,0	52,9	53,2
	SD			9,0	10,8	10,0	10,2	10,7	11,1	9,2	9,5	9,1	14,6	9,6	8,9
aiDCO₂ [mmHg]	MW			6,1	8,0	10,3	13,6	14,2	14,9	12,9	14,8	12,4	15,1	13,0	12,9
	SD			5,9	10,1	10,7	8,3	7,4	10,0	7,4	6,1	6,5	12,1	8,3	7,2
Laktat [mmol/l]	Median		0,9	0,9	0,9	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	1,1	1,0	1,0
	SF		0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3
BE [mmol/l]	MW		-2,8	-2,8	-2,7	-2,9	-2,6	-2,5	-2,3	-2,1	-2,0	-1,9	-1,7	-1,6	-1,5
	SD		2,3	2,5	2,5	2,5	2,5	2,9	3,1	2,5	2,5	2,9	3,0	3,0	2,8
SvO₂ [%]	MW			64,2	62,7	67,9	66,7	67,5	69,4	68,0	69,3	70,7	71,6	69,7	70,2
	SD			7,3	7,5	7,8	7,0	7,8	6,7	7,1	7,5	7,9	7,7	9,4	9,7

Tabelle 7.1: Überwachungszeitraum Gesamtkollektiv

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,5	2,9	3,2	3,2	3,0	3,5	3,2	3,4	3,5	3,3	3,4	3,3
	SD		0,7	0,6	1,1	0,7	0,8	1,1	0,9	0,8	0,8	1,3	1,2	1,1
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		25,6	29,6	32,4	34,6	31,1	36,5	34,7	36,1	35,0	33,6	34,3	35,2
	SD		6,5	7,3	13,7	9,0	10,1	13,5	11,0	9,4	8,1	13,1	11,6	13,3
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		2115,2	1850,9	1749,2	1662,2	1822,8	1503,8	1510,0	1414,5	1359,1	1562,2	1511,2	1400,6
	SD		313,2	342,6	583,4	391,4	661,1	486,0	531,1	536,9	384,4	639,4	510,0	449,2
HF [/min]	MW		101,1	100,5	97,1	96,6	96,9	96,6	98,0	96,9	97,1	95,8	96,9	94,3
	SD		8,9	9,8	5,9	6,8	6,2	5,4	7,7	6,4	6,4	5,4	7,3	8,2
Temp [° C]	MW		35,9	36,5	37,3	37,7	37,9	38,0	37,9	38,0	37,9	37,8	37,8	37,7
	SD		0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	0,7	0,8	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5
MAP [mmHg]	MW		82,5	77,6	74,4	72,3	74,0	71,5	70,3	71,9	72,4	72,1	72,0	73,8
	SD		15,7	13,1	9,6	8,7	7,8	9,7	8,8	9,3	9,1	7,8	7,9	7,5	8,9
ZVD [mmHg]	MW		12,7	11,0	12,1	11,0	12,2	11,4	9,7	8,6	9,4	9,3	9,3	9,0	9,7
	SD		4,9	3,4	4,9	3,0	6,0	5,6	3,7	3,7	3,6	3,9	3,0	3,2	5,0
PAPdia [mmHg]	MW		15,8	15,0	15,2	15,7	14,6	14,3	15,9	13,9	13,9	13,4	15,2	13,9	13,7
	SD		5,2	4,4	7,4	6,1	8,1	6,0	3,1	6,2	4,4	3,2	3,8	3,1	5,3
piCO$_2$ [mmHg]	MW			41,4	48,9	53,2	50,5	53,1	49,1	53,3	54,0	53,9	53,7	51,6	53,2
	SD			7,6	10,1	4,3	6,0	9,5	10,3	8,2	9,2	10,0	9,9	6,8	10,2
aiDCO$_2$ [mmHg]	MW			5,0	3,8	11,5	8,9	13,1	10,3	10,3	14,3	14,7	14,7	13,1	14,6
	SD			5,1	12,0	4,1	6,7	7,5	13,0	7,8	5,0	5,6	4,4	4,9	9,4
Laktat [mmol/l]	Median		0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	SF		0,5	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6	0,4	0,5	0,6
BE [mmol/l]	MW		-3,1	-2,8	-2,7	-2,5	-2,4	-2,2	-1,8	-2,1	-1,8	-1,8	-1,6	-1,7	-1,6
	SD		2,6	2,2	1,4	1,4	1,8	2,0	2,3	2,1	2,2	2,9	3,4	3,5	2,9
SvO$_2$ [%]	MW			62,3	59,7	66,3	64,0	65,4	65,9	66,4	68,8	69,1	69,1	67,3	68,9
	SD			6,0	7,8	9,2	7,8	9,3	6,2	6,2	7,9	9,9	9,5	11,7	13,8

Tabelle 7.2: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap0}$

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,6	2,7	3,1	3,4	3,5	3,4	3,3	3,4	3,6	3,8	3,7	3,8
	SD		0,7	0,6	0,9	0,6	0,7	0,6	0,5	0,4	0,5	0,3	0,5	0,6
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		25,8	26,5	30,0	32,3	32,6	32,4	31,6	33,1	35,1	36,6	36,4	36,7
	SD		4,7	3,8	7,2	4,1	5,3	4,5	4,5	4,5	4,8	3,6	5,2	4,2
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		2417,9	2152,7	1830,5	1452,5	1432,2	1421,5	1459,0	1441,3	1360,1	1277,5	1363,3	1420,1
	SD		493,9	383,2	492,6	292,8	497,4	256,3	240,8	278,3	161,8	249,1	274,7	241,3
HF [/min]	MW	98,2	100,2	100,0	102,7	105,5	106,0	104,5	101,8	103,4	102,6	103,5	100,1	99,9
	SD	6,2	10,2	10,8	8,9	11,6	13,1	13,3	12,7	11,1	12,0	12,3	8,7	7,9
Temp [° C]	MW	36,1	36,5	37,1	37,5	38,0	38,1	38,2	38,2	38,1	38,1	38,0	38,0	37,9
	SD	0,7	0,8	1,0	1,0	1,0	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4
MAP [mmHg]	MW	81,9	80,1	76,4	76,4	70,9	74,1	69,2	69,3	72,1	73,7	72,7	73,9	76,9
	SD	15,2	10,8	11,7	9,5	7,5	11,2	8,8	8,7	9,2	7,2	8,2	7,9	9,5
ZVD [mmHg]	MW	12,3	11,3	10,6	12,0	11,8	11,9	11,2	11,9	13,3	12,9	11,7	12,1	12,1
	SD	6,1	7,1	5,9	5,2	4,1	4,7	3,9	4,4	4,5	3,9	3,6	4,1	4,7
PAPdia [mmHg]	MW	19,8	17,3	14,7	15,6	15,6	15,8	15,3	14,3	17,8	17,9	17,4	17,1	17,2
	SD	6,3	5,8	6,4	5,6	7,8	9,2	10,1	8,2	7,3	8,0	6,7	6,5	5,9
piCO$_2$ [mmHg]	MW		45,2	49,5	51,8	56,9	55,4	57,6	54,2	54,8	51,9	55,7	53,6	53,1
	SD		9,6	11,4	12,0	11,4	11,4	10,6	10,0	9,8	8,8	16,8	10,9	8,5
aiDCO$_2$ [mmHg]	MW		6,6	10,2	9,6	16,1	14,8	17,4	14,3	15,1	11,1	15,3	13,0	11,9
	SD		6,4	8,5	13,0	8,2	7,5	7,4	7,1	6,7	6,7	14,8	9,8	5,9
Laktat [mmol/l]	Median	0,9	0,9	1,0	0,9	1,0	1,3	1,5	1,5	1,4	1,6	1,7	1,9	1,9
	SF	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,5	0,4	0,4
BE [mmol/l]	MW	-2,8	-2,8	-2,7	-2,9	-2,6	-2,5	-2,3	-2,1	-2,0	-1,9	-1,7	-1,6	-1,5
	SD	2,3	2,5	2,5	2,5	2,5	2,9	3,1	2,5	2,5	2,9	3,0	3,0	2,8
SvO$_2$ [%]	MW		65,6	64,9	69,0	68,7	69,1	72,1	69,1	69,7	71,9	73,5	71,5	71,2
	SD		8,1	6,6	6,8	5,9	6,4	6,1	7,9	7,5	6,2	5,8	7,3	5,5

Tabelle 7.3: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap1}$

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,6	3,2	3,6	3,7	3,8	4,0	3,7	3,6	3,8	4,2	4,2	4,4
	SD		0,7	0,7	1,2	0,7	0,7	0,8	0,5	0,5	0,7	0,5	0,7	0,6
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		26,1	31,7	36,5	35,5	36,3	38,3	37,0	35,5	36,8	40,7	41,3	44,1
	SD		6,1	6,1	13,0	7,2	6,4	11,1	8,3	5,8	6,0	7,2	5,2	5,6
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		2268,8	1848,5	1529,6	1294,7	1276,1	1160,4	1199,2	1216,8	1199,8	1080,3	1134,7	1150,2
	SD		509,9	355,5	495,0	214,3	291,9	200,7	207,8	203,1	250,3	323,5	241,9	328,7
HF [/min]	MW		97,0	98,9	99,6	98,5	102,1	102,9	101,2	99,7	100,5	100,2	100,2	97,1	94,9
	SD		6,3	10,2	10,8	9,5	12,1	13,1	12,7	12,8	11,6	12,5	12,6	7,8	8,5
Temp [° C]	MW		35,8	36,2	36,9	37,6	38,1	38,2	38,2	38,1	38,1	38,0	37,9	37,9	37,8
	SD		0,7	0,8	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,7	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4
MAP [mmHg]	MW		85,5	83,8	78,3	76,1	72,7	74,6	72,8	71,9	72,6	74,1	72,9	73,3	75,6
	SD		14,9	14,8	11,8	9,4	9,1	9,2	9,3	9,6	9,7	7,7	8,2	8,2	9,1
ZVD [mmHg]	MW		12,3	11,3	10,6	12,0	11,8	11,9	11,2	11,9	13,3	12,9	11,7	12,1	12,1
	SD		6,1	7,1	5,9	5,2	4,1	4,7	3,9	4,4	4,5	3,9	3,6	4,1	4,7
PAPdia [mmHg]	MW		18,1	16,7	14,8	16,0	15,5	15,1	13,3	12,0	16,3	17,0	17,0	16,4	17,6
	SD		5,3	4,9	6,7	5,5	9,6	7,4	8,1	8,3	6,6	7,3	6,7	6,2	5,9
piCO$_2$ [mmHg]	MW			42,3	47,3	51,9	59,9	58,4	60,5	57,1	55,5	53,5	57,8	54,9	54,5
	SD			8,0	10,9	11,0	9,3	9,8	11,0	8,6	8,8	7,6	20,4	12,1	7,4
aiDCO$_2$ [mmHg]	MW			4,8	6,2	6,1	16,9	15,5	18,5	16,4	14,4	11,8	16,8	14,1	12,5
	SD			7,4	12,2	11,9	8,5	6,9	10,1	7,5	5,3	6,0	18,2	10,3	5,8
Laktat [mmol/l]	Median		0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9
	SF		0,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	0,4	0,4	0,5
BE [mmol/l]	MW		-1,7	-1,8	-1,8	-2,1	-1,7	-1,4	-1,4	-1,5	-1,4	-1,7	-1,7	-1,7	-1,6
	SD		1,7	1,8	1,8	1,8	1,9	2,0	1,9	1,8	2,0	3,1	3,4	3,4	3,1
SvO$_2$ [%]	MW			66,6	65,9	70,1	69,8	71,3	72,3	70,4	71,6	74,0	75,0	72,5	72,4
	SD			8,6	7,5	9,8	6,5	8,6	5,8	8,4	9,9	8,9	8,5	10,1	8,6

Tabelle 7.4: Überwachungszeitraum Gruppe$_{risk\text{-}lo}$

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,6	2,6	2,8	3,1	2,9	3,1	3,0	3,3	3,4	3,2	3,2	3,1
	SD		0,6	0,4	0,7	0,5	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	0,7	0,6	0,6
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		25,5	25,3	27,6	31,8	29,5	31,4	30,2	33,5	34,0	32,4	32,3	31,4
	SD		5,0	3,2	5,6	5,4	6,6	6,3	5,8	7,2	6,1	7,4	7,4	5,7
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		2325,8	2154,1	1962,3	1673,0	1760,2	1627,6	1645,5	1559,9	1455,6	1566,7	1589,2	1570,3
	SD		436,9	375,4	469,5	322,5	639,3	294,0	329,8	407,3	215,0	407,7	332,3	192,3
HF [/min]	MW	102,7	100,9	101,0	100,9	99,2	99,1	99,2	99,7	99,2	99,0	98,4	99,7	98,9
	SD	8,3	9,1	9,7	5,5	7,9	7,7	7,8	7,2	6,5	5,6	6,2	8,3	8,1
Temp [° C]	MW	36,1	36,3	36,7	37,3	37,6	37,8	37,9	38,0	38,0	37,9	37,9	37,8	37,8
	SD	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	0,9	0,8	0,8	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5
MAP [mmHg]	MW	79,3	81,3	76,8	72,7	71,9	73,4	70,1	68,5	71,2	70,7	71,2	70,6	71,9
	SD	16,2	11,4	6,9	7,6	6,3	10,5	8,3	8,9	8,6	7,6	7,6	6,6	8,4
ZVD [mmHg]	MW	13,2	11,5	11,7	11,8	11,6	10,7	9,7	8,8	11,1	10,1	10,4	10,4	11,3
	SD	5,7	6,5	5,5	4,6	5,6	5,5	3,8	4,3	4,2	4,6	3,1	4,3	5,5
PAPdia [mmHg]	MW	17,8	15,9	15,0	15,4	14,8	15,1	16,9	15,3	15,8	15,1	16,0	15,1	14,3
	SD	6,6	5,6	7,0	5,9	6,8	8,2	7,0	6,5	6,3	6,1	4,9	4,9	5,6
piCO$_2$ [mmHg]	MW		45,1	50,8	52,6	50,8	51,8	50,4	51,5	53,9	51,9	52,9	51,4	52,2
	SD		9,8	10,8	9,5	9,4	10,7	9,4	9,3	10,2	10,2	8,6	7,4	10,0
aiDCO$_2$ [mmHg]	MW		7,0	9,3	13,3	11,2	13,3	12,3	10,3	15,2	12,8	13,8	12,2	13,1
	SD		4,7	8,5	8,9	7,6	7,9	9,4	6,5	6,7	7,0	4,5	6,8	8,3
Laktat [mmol/l]	Median	1,4	1,5	1,2	1,4	1,8	2,0	1,9	1,7	1,3	1,5	1,6	1,7	1,3
	SF	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4
BE [mmol/l]	MW	-3,8	-3,7	-3,6	-3,7	-3,5	-3,5	-3,1	-2,8	-2,5	-2,0	-1,6	-1,4	-1,3
	SD	2,4	2,7	2,7	2,8	2,7	3,4	3,8	3,0	2,9	2,8	2,6	2,5	2,7
SvO$_2$ [%]	MW		62,4	60,3	66,2	64,3	64,7	67,3	66,1	67,6	68,3	69,1	67,6	68,6
	SD		5,9	6,7	5,7	6,7	6,0	6,8	5,7	4,8	6,3	6,3	8,7	10,6

Tabelle 7.5: Überwachungszeitraum Gruppe$_{risk\text{-}hi}$

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,8	3,6	4,3	4,0	3,9	4,5	4,1	3,8	4,4	4,8	4,7	4,6
	SD		0,1	0,4	1,3	0,4	0,1	1,3	0,2	0,1	0,4	0,4	0,8	0,7
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		31,1	37,6	47,0	43,8	42,4	49,2	46,3	42,6	43,4	49,3	47,1	50,9
	SD		1,6	6,5	15,2	5,7	2,2	15,2	0,6	1,3	3,1	1,0	2,2	1,3
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		1945,3	1581,2	1235,0	1230,2	1311,6	1001,3	1101,1	1149,4	980,6	877,9	1030,1	910,6
	SD		98,3	300,9	310,5	3,2	68,5	158,9	193,7	280,0	351,7	442,9	474,8	533,5
HF [/min]	MW	97,7	98,3	98,9	93,3	96,1	96,5	95,1	95,3	95,1	96,5	94,5	94,9	91,0
	SD	7,3	11,6	9,2	4,9	6,6	7,3	5,7	8,2	6,5	7,9	5,9	6,2	8,2
Temp [° C]	MW	35,8	36,0	36,7	37,5	37,9	38,0	38,0	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,8
	SD	0,9	1,0	1,1	0,8	0,6	0,5	0,5	0,7	0,5	0,5	0,5	0,4	0,3
MAP [mmHg]	MW	88,9	90,7	81,4	75,8	77,2	76,6	76,4	74,9	73,8	73,3	72,4	72,1	74,1
	SD	12,2	14,5	7,3	7,8	7,4	7,8	8,9	10,9	11,0	8,8	8,1	8,1	8,2
ZVD [mmHg]	MW	12,7	9,9	11,3	9,9	13,3	12,7	10,7	10,7	9,9	10,7	9,9	9,9	9,9
	SD	6,2	3,5	4,5	2,2	5,8	5,2	3,4	3,3	3,5	2,6	2,9	2,5	3,2
PAPdia [mmHg]	MW	19,0	15,7	19,7	20,3	20,3	18,3	17,7	11,0	14,3	14,7	15,7	14,7	17,0
	SD	7,0	4,0	7,2	5,1	9,7	5,5	3,2	9,0	4,0	3,5	3,1	0,6	4,0
piCO$_2$ [mmHg]	MW		36,7	42,3	50,5	52,0	50,7	51,3	52,0	48,3	49,0	48,3	48,0	48,0
	SD		2,1	5,9	4,8	6,6	9,5	12,0	7,9	3,1	4,6	2,9	2,6	1,0
aiDCO$_2$ [mmHg]	MW		3,3	-2,7	9,5	12,3	10,7	14,3	15,0	11,0	11,0	11,3	10,7	10,2
	SD		5,1	14,6	1,8	4,7	6,7	13,2	9,8	4,4	5,6	3,8	2,5	1,3
Laktat [mmol/l]	Median	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	0,8	0,7
	SF	0,1	1,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	1,0	0,7	0,8	1,1
BE [mmol/l]	MW	-1,8	-2,1	-2,2	-2,2	-2,1	-2,1	-1,9	-2,1	-2,1	-2,6	-2,5	-2,8	-2,6
	SD	1,4	1,2	1,2	1,5	1,6	1,7	1,7	1,6	1,8	3,1	3,8	3,9	3,1
SvO$_2$ [%]	MW		67,3	65,3	72,0	71,3	69,3	69,0	71,0	74,0	76,3	76,0	74,8	75,7
	SD		4,6	6,4	14,9	3,8	13,9	5,3	5,2	9,5	12,1	11,4	12,3	11,7

Tabelle 7.6: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}lo}$

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,4	2,6	2,6	2,8	2,5	3,0	2,8	3,2	3,0	2,5	2,8	2,7
	SD		0,8	0,4	0,5	0,4	0,5	0,7	0,7	1,0	0,5	0,6	0,6	0,5
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		22,8	25,6	25,1	30,0	25,4	30,2	28,9	32,8	30,8	25,8	28,0	27,3
	SD		6,3	3,1	4,6	6,4	6,4	8,1	8,2	10,1	6,0	6,4	7,7	6,6
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		2200,1	1985,7	2006,4	1878,2	2078,4	1755,1	1714,4	1547,1	1548,4	1904,3	1751,8	1645,7
	SD		362,5	304,6	520,2	262,0	682,3	364,3	538,8	619,7	248,6	384,4	356,1	36,5
HF [/min]	MW	104,5	100,9	102,1	100,9	97,1	97,3	98,0	100,7	98,7	97,6	97,1	98,8	97,5
	SD	9,4	6,5	10,6	4,1	7,4	5,3	4,8	6,4	6,1	4,8	4,7	8,2	7,1
Temp [° C]	MW	36,0	36,0	36,4	37,2	37,6	37,7	37,9	38,0	38,0	37,8	37,7	37,7	37,5
	SD	0,6	0,6	0,6	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	0,7	0,5	0,4	0,4	0,5
MAP [mmHg]	MW	76,6	78,8	75,7	69,1	69,7	71,1	70,6	67,1	69,4	68,9	70,4	68,0	67,2
	SD	18,9	13,4	6,5	5,8	6,9	8,6	7,1	7,2	6,6	7,4	7,6	4,7	3,9
ZVD [mmHg]	MW	12,7	11,8	12,7	11,9	11,3	10,3	8,9	6,9	9,1	8,1	8,9	8,3	9,6
	SD	4,1	3,2	5,3	3,4	6,4	6,0	4,0	3,3	3,8	4,5	3,2	3,7	6,2
PAPdia [mmHg]	MW	14,2	14,7	13,0	13,3	11,7	12,3	15,0	15,3	13,7	12,8	15,0	13,5	12,0
	SD	3,8	5,0	7,1	5,4	6,2	5,6	3,0	4,7	4,9	3,1	4,3	3,9	5,4
piCO$_2$ [mmHg]	MW		43,8	52,2	54,5	49,8	54,3	48,0	54,0	56,8	56,3	56,3	53,3	55,8
	SD		8,3	10,5	3,8	6,2	10,1	10,3	9,0	10,2	11,4	11,3	7,7	11,9
aiDCO$_2$ [mmHg]	MW		5,8	7,0	12,5	7,3	14,4	8,3	8,0	16,0	16,6	16,3	14,3	16,8
	SD		5,4	10,5	4,7	7,3	8,2	13,6	6,3	4,8	5,1	4,0	5,5	11,1
Laktat [mmol/l]	Median	1,6	1,4	1,4	1,3	1,2	1,3	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0
	SF	1,0	0,7	0,7	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4
BE [mmol/l]	MW	-4,6	-3,6	-3,3	-2,9	-2,7	-2,3	-1,8	-2,1	-1,5	-1,0	-0,6	-0,5	-0,5
	SD	2,9	2,8	1,5	1,4	1,9	2,5	3,0	2,7	2,6	2,6	2,6	2,7	2,5
SvO$_2$ [%]	MW		59,8	56,8	63,5	60,3	63,5	64,3	64,2	66,3	65,5	65,7	63,6	65,5
	SD		5,1	7,3	4,1	6,6	6,8	6,4	5,6	6,2	7,1	7,1	10,3	14,4

Tabelle 7.7: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap0,\ risk\text{-}hi}$

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,4	3,0	3,2	3,5	3,8	3,7	3,6	3,6	3,5	3,9	3,9	4,2
	SD		0,9	0,8	1,1	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,6	0,3	0,5	0,5
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		23,6	28,8	31,2	31,3	33,2	32,9	32,4	31,9	33,4	36,4	38,4	40,6
	SD		6,0	3,6	9,6	2,8	5,5	3,3	5,5	2,1	3,5	3,6	3,0	2,2
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		2430,5	1982,2	1677,0	1327,0	1258,4	1239,9	1248,2	1250,6	1309,5	1181,4	1186,9	1270,1
	SD		570,5	330,2	537,9	269,0	373,1	182,7	223,3	195,0	122,8	260,8	107,0	166,5
HF [/min]	MW	96,2	99,6	100,3	104,3	108,8	110,1	108,0	104,7	106,4	104,3	106,4	99,6	99,2
	SD	5,4	9,0	12,8	10,3	13,6	14,7	15,1	15,5	13,4	15,6	15,2	9,0	6,8
Temp [° C]	MW	35,9	36,5	37,3	37,8	38,4	38,5	38,5	38,5	38,4	38,2	38,0	37,9	37,8
	SD	0,3	0,5	0,5	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,5
MAP [mmHg]	MW	81,8	76,2	74,9	76,5	67,8	72,4	68,8	68,7	71,3	74,9	73,6	74,7	77,2
	SD	17,5	11,5	15,0	11,4	8,5	10,6	8,3	7,0	8,5	6,7	8,8	8,7	10,4
ZVD [mmHg]	MW	11,0	11,3	10,6	12,3	11,8	12,8	11,9	13,1	13,5	13,8	11,4	11,7	11,2
	SD	4,8	5,3	6,3	5,0	3,1	4,1	4,2	4,3	5,2	4,0	4,7	4,4	4,9
PAPdia [mmHg]	MW	17,5	17,5	11,1	12,8	11,9	12,8	10,0	12,8	17,8	18,8	18,0	17,8	18,0
	SD	4,7	5,9	3,6	3,3	9,1	8,5	9,6	9,0	8,3	9,5	9,0	8,4	7,6
$piCO_2$ [mmHg]	MW		44,4	49,1	52,4	62,9	61,3	63,9	59,0	58,1	55,3	61,4	57,5	56,9
	SD		8,4	12,1	12,8	8,6	8,7	9,1	8,5	8,8	8,1	23,2	13,4	7,3
$aiDCO_2$ [mmHg]	MW		5,3	9,5	4,9	18,6	17,4	20,1	16,9	15,7	12,1	18,9	15,4	13,4
	SD		8,3	10,4	14,0	9,2	6,4	9,2	7,1	5,3	6,5	21,2	12,0	6,6
Laktat [mmol/l]	Median	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	1,0	0,9	1,0	1,2	1,4	1,5	1,5	1,4
	SF	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3
BE [mmol/l]	MW	-1,7	-1,6	-1,3	-2,0	-1,2	-0,8	-1,0	-0,7	-0,7	-0,8	-0,8	-0,6	-0,5
	SD	2,1	2,3	2,4	2,2	2,2	2,2	2,2	1,9	2,0	2,9	2,8	2,5	3,0
SvO_2 [%]	MW		66,3	66,2	69,2	69,0	72,3	74,0	70,2	70,3	72,8	74,5	71,3	70,7
	SD		10,5	8,6	7,9	7,8	6,1	5,7	10,0	10,7	8,0	7,9	9,8	7,3

Tabelle 7.8: Überwachungszeitraum $Gruppe_{gap1,\ risk\text{-}lo}$

		Aufnahme	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h
CI [l/min*m²]	MW		2,8	2,5	3,0	3,4	3,3	3,2	3,1	3,4	3,6	3,7	3,5	3,5
	SD		0,5	0,4	0,8	0,5	0,6	0,5	0,5	0,3	0,4	0,3	0,4	0,5
SVI [ml/Schlag/m²]	MW		27,2	25,0	29,2	33,0	32,2	32,2	31,1	33,9	36,2	36,8	35,2	34,1
	SD		3,4	3,5	5,9	4,9	5,7	5,5	4,1	5,6	5,6	3,9	6,2	2,9
SVRI [dyn*s/cm⁵/m²]	MW		2409,5	2266,4	1932,8	1536,2	1548,1	1542,6	1599,6	1568,5	1393,8	1341,6	1480,9	1520,1
	SD		493,6	400,2	481,5	299,8	567,0	232,9	123,4	260,9	186,2	242,0	295,8	241,2
HF [/min]	MW	100,4	100,9	99,6	101,0	101,8	101,4	100,6	98,5	99,9	100,8	100,1	100,8	100,8
	SD	6,6	12,1	8,8	7,3	8,2	9,9	10,7	8,3	7,3	6,5	7,7	8,8	9,3
Temp [° C]	MW	36,2	36,5	37,0	37,3	37,6	37,9	38,0	38,0	38,0	37,9	38,0	38,0	38,0
	SD	0,9	1,1	1,2	1,2	1,0	0,9	0,7	0,6	0,7	0,6	0,5	0,4	0,4
MAP [mmHg]	MW	82,1	83,9	78,0	76,2	74,1	75,7	69,7	69,9	72,9	72,6	71,9	73,1	76,6
	SD	13,7	9,0	7,5	7,9	5,1	12,2	9,8	10,6	10,3	7,9	8,0	7,4	9,3
ZVD [mmHg]	MW	13,7	11,2	10,7	11,7	11,8	11,1	10,4	10,8	13,0	12,1	12,0	12,6	13,0
	SD	7,3	8,8	5,8	5,7	5,1	5,3	3,6	4,4	3,9	3,8	2,1	4,0	4,5
PAPdia [mmHg]	MW	21,3	17,2	17,0	17,5	18,0	17,8	18,8	15,3	17,8	17,3	17,0	16,7	16,7
	SD	7,2	6,3	7,0	6,2	6,4	9,8	9,5	8,4	7,3	7,7	5,6	5,6	5,2
piCO$_2$ [mmHg]	MW		46,0	49,9	51,3	51,6	50,1	52,0	49,9	51,9	49,0	50,7	50,1	49,8
	SD		11,0	11,6	12,1	11,3	11,4	9,0	9,6	10,2	8,7	6,0	7,3	8,4
aiDCO$_2$ [mmHg]	MW		7,8	10,9	13,8	13,8	12,6	14,9	11,9	14,6	10,2	12,2	10,8	10,7
	SD		4,3	7,0	11,2	6,9	8,1	4,5	6,5	8,0	7,1	4,2	7,5	5,2
Laktat [mmol/l]	Median	1,4	1,5	1,2	1,6	1,9	2,2	2,0	1,8	1,7	1,7	1,7	2,1	2,2
	SF	0,3	0,5	0,6	0,7	0,9	1,1	1,2	1,2	1,3	1,1	1,0	0,8	0,7
BE [mmol/l]	MW	-3,2	-3,8	-4,0	-4,4	-4,3	-4,5	-4,2	-3,5	-3,4	-2,9	-2,6	-2,3	-2,0
	SD	1,9	2,9	3,6	3,6	3,2	3,9	4,2	3,2	2,9	2,8	2,3	2,2	2,7
SvO$_2$ [%]	MW		65,0	63,7	68,8	68,3	65,8	70,2	68,0	69,0	71,0	72,5	71,7	71,7
	SD		5,8	4,3	6,2	4,1	5,4	6,4	5,7	2,6	4,2	3,0	4,7	3,7

Tabelle 7.9: Überwachungszeitraum Gruppe$_{gap1,\ risk\text{-}hi}$

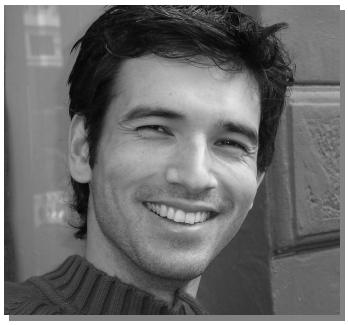
8 DANKSAGUNGEN

Ohne die Hilfe vieler Menschen wäre das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Daher möchte ich an dieser Stelle folgenden Personen danken:

- PD Dr. med. Dr. phil. **Thomas Uhlig** für die Überlassung des Themas und seine Hilfestellung.
- Prof. Dr. med. **Peter Schmucker** für die Überlassung des Arbeitsplatzes und der Gerätschaften sowie für seine freundliche Bereitschaft, sich bei Widrigkeiten für mich einzusetzen.
- Dem **ärztlichen und Pflegepersonal der Station 15i**, wo ich während der Phase der Datenerhebung viele Stunden verbracht, interessante Bekanntschaften gemacht und viel Wissenswertes inner- und außerhalb der Medizin gelernt habe.
- Meinen Mitdoktoranden Dr. med. **Stephan Bednarz**, **Dorothea von Hunnius**, **Aram Mai** und **Eric Vahsen** für den kollegialen Zusammenhalt.
- Prof. Dr. med. **Gert Richardt** für den letzten Anstoß.
- **Meinen Eltern** und **meinem Bruder Martin** für ihren Rückhalt.
- Nicht zuletzt gilt Dr. med. **Tobias Linden** mein besonderer Dank für die stets hilfreichen und immer wieder aufs Neue motivierenden Ratschläge und seine sagenhafte Hilfsbereitschaft, die man auch vom besten Freund nicht zwangsläufig erwarten kann.

Zu ganz besonderem Dank bin ich den Patientinnen und Patienten verpflichtet, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben.

9 LEBENSLAUF



PERSÖNLICHE DATEN

Name	Ken Thomas Gordian
Geburtsdatum	14. März 1975
Geburtsort	Hamburg
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Wolfgang Gordian (Außenhandelskaufmann i. R., ✝ 2007) Myoko Gordian (geborene Kurosu, Germanistin)
Geschwister	1 Bruder (Martin Gordian, Außenhandelskaufmann)

SCHULAUSBILDUNG

1982 - 1986	Grundschule Ahrensburger Weg, Hamburg
1986 - 1995	Walddörfer-Gymnasium, Hamburg Abschluss mit Allgemeiner Hochschulreife

ZIVILDIENST

1995 - 1996	Krankenpflegerische Hilfstätigkeit Evangelisches Amalie Sieveking-Krankenhaus, Hamburg

STUDIUM

1996 - 2004	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
1998	Ärztliche Vorprüfung
11/1998 - 07/1999	Zeitraum der Datenerhebung für die Dissertation
1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001	USMLE (United States Medical Licensure Examination) Step 1
2001 - 2002	ERASMUS-Stipendium Medizinische Fakultät, Universitat de Barcelona/Spanien
2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Erteilung der Approbation

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

seit 2005	Assistenzarzt, Klinik für Kardiologie Herzzentrum der Segeberger Kliniken, Bad Segeberg