

Untersuchung zur Beeinflussung von Sauerstoffangebot, Sauerstoffextraktion und Splanchnikusdurchblutung unter verschiedenen perioperativen Infusionsregimen und intraoperativer Dopexamingabe

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus - Liebig - Universität Giessen

vorgelegt von Thomas Franz Klein  
aus Trier

Giessen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie

Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin

Leiter: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann

Universitätsklinikum Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann

Gutachter: Prof. Dr. R. Matthias

Tag der Disputation: 30.11.2001

<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Fragestellungen.....</b>	<b>8</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Patientenkollektive.....</b>	<b>9</b>
2.1.1 Einschlußkriterien.....	9
2.1.2 Ausschlußkriterien.....	9
2.1.3 Gruppen.....	10
<b>2.2 Studiendesign.....</b>	<b>10</b>
2.2.1 Operatives Vorgehen.....	11
2.2.2 Versuchsablauf.....	12
2.2.3 Meßzeitpunkte.....	14
2.2.4 Meßparameter.....	15
2.2.5 Hämodynamik.....	16
2.2.6 Probengewinnung.....	18
2.2.7 Probenaufarbeitung.....	19
<b>2.3 Geräte, Reagenzien und Medikamente.....</b>	<b>20</b>
2.3.1 Geräte.....	20
2.3.2 Reagenzien.....	21
2.3.3 Medikamente.....	22
2.3.3.1 Dopexaminhydrochlorid.....	23
2.3.3.2 Gelatinelösung.....	24
2.3.3.3 Indocyaningrün (ICG).....	25
<b>2.4 Laboruntersuchungen.....</b>	<b>26</b>
2.4.1 Bestimmung der Leberdurchblutung mit der Indocyaningrün-Clearance.....	26
2.4.1.1 Pathophysiologie der Leberdurchblutung.....	26
2.4.1.2 Indocyaningrün-Bestimmung.....	27
2.4.2 Elektrolyte, ph-Wert, Blutgase.....	31
2.4.3 Glucose, Laktat.....	31
2.4.4 Mittleres Erythrozytenvolumen, Hämatokrit.....	32
2.4.5 Hämoglobin, arterieller Sauerstoffgehalt, gemischtvenöser Sauerstoffgehalt.....	33
2.4.6 Osmolalität.....	34
2.4.7 Angiotensin II.....	34
2.4.8 Vasopressin.....	34
2.4.9 Kortisol.....	35
2.4.10 Kreatinin.....	35
2.4.11 Katecholamine im Urin.....	36
2.4.11.1 Probenverdünnung.....	36
2.4.11.2 Probenextraktion mit Kationenaustauschersäule.....	36
2.4.11.3 Elution.....	36
2.4.11.4 HPLC Analytik.....	36
2.4.11.5 Quantitative Auswertung mit Internem Standard.....	36
<b>2.5 Statistische Verfahren.....</b>	<b>37</b>

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Biometrische Daten</b>	<b>38</b>
<b>3.2</b>	<b>Hämodynamikparameter</b>	<b>39</b>
3.2.1	Herzfrequenz	44
3.2.2	Herzzeitvolumen	46
3.2.3	Herzindex	48
3.2.4	Mittlerer arterieller Druck	50
3.2.5	Mittlerer pulmonalarterieller Druck	52
3.2.6	Pulmonalkapillärer Verschlußdruck	54
3.2.7	Zentraler Venendruck	56
3.2.8	Pulmonaler Gefäßwiderstand	58
3.2.9	Systemischer Gefäßwiderstand	58
<b>3.3</b>	<b>Oxygenierungsparameter</b>	<b>60</b>
3.3.1	Arterieller Sauerstoffangebot	62
3.3.2	Sauerstoffverbrauch	64
3.3.3	Sauerstoffausschöpfungsrate	66
<b>3.4</b>	<b>Hepatischer Blutfluß</b>	<b>67</b>
<b>3.5</b>	<b>Katecholamine, Kortisol, Angiotensin</b>	<b>69</b>
<b>3.6</b>	<b>Urinausscheidung</b>	<b>70</b>
<b>3.7</b>	<b>Laktat</b>	<b>71</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>73</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion der Methodik</b>	<b>73</b>
4.1.1	Hämodynamische Meßmethoden	73
4.1.1.1	Herzzeitvolumen Bestimmung	73
4.1.1.2	Pulmonalarterielle Drücke und pulmonalkapilläre Verschlußdrücke	74
4.1.2	Hepatischer Blutfluß	75
<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>76</b>
4.2.1	Nächtliche Infusionstherapie und Hämodynamik	76
4.2.2	Infusionstherapie und Oxygenierungsparameter	78
4.2.3	Infusionstherapie und hepatischer Blutfluß	79
4.2.4	Infusionstherapie und Laktat	80
4.2.5	Dopexamintherapie und Hämodynamik	81
4.2.6	Dopexamintherapie und Oxygenierungsparameter	84
4.2.7	Dopexamintherapie und hepatischer Blutfluß	86
4.2.8	Laktat	88
4.2.9	Dopexamin und renale Effekte	89
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>90</b>
<b>6</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>92</b>

**7 DANKSAGUNG.....105**

**8 LEBENSLAUF.....106**

### 1 Einleitung

In zunehmender Zahl werden aortokoronare Bypassoperationen durchgeführt und stellen heutzutage einen Routineeingriff mit niedriger Komplikationsrate dar. Treten jedoch Komplikationen auf, sind diese zumeist äußerst schwerwiegend<sup>1 2 3</sup>. Patienten, die elektiv in Vollnarkose operiert werden, sind in der Regel präoperativ mehr als acht Stunden nüchtern. Unter Berücksichtigung eines Flüssigkeitsbedarfs von 30 - 40 ml/kg/Tag errechnet sich bei einem 70 kg schweren Patienten ein präoperatives Volumendefizit von bis zu 1100 ml. Diese präoperative Flüssigkeitskarenz kann zu einer Hypovolämie führen, durch die verschiedene endokrine Kompensationsmechanismen aktiviert werden. Als Folge einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems, Vasopressin- und Sympathikus-Systems kommt es zu einer reaktiven Vasokonstriktion mit einer Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens zu Gunsten der Vitalorgane Gehirn, Herz und Lunge. Hypovolämien mit arteriellen Hypotensionen können so ausgelöst werden<sup>4</sup>, die eine mögliche Minderperfusion im Splanchnikusgebiet bewirken. Die Folgen sind eine herabgesetzte Sauerstoffextraktion zusammen mit einem Anstieg der Serumlaktatwerte<sup>5 6</sup>. Lange Operationszeit sowie die Dauer der extrakorporalen Zirkulation stellen zusätzliche Risiken dar<sup>7</sup>. In einer retrospektiven Studie über postoperative Komplikationen nach koronarchirurgischen Operationen zeigte Leitmann<sup>8</sup>, daß gastrointestinale Blutungen am häufigsten beobachtet wurden, gefolgt von Darmischämien, akuter Cholecystitis, Pankreatitis, perforierten Ulcera und Leberfunktionsstörungen. Ähnliche Komplikationen wurden von Heikkinen<sup>1</sup> und Nomoto<sup>9</sup> berichtet. Die renalen Funktionen werden ebenfalls durch Perfusionsstörungen während operativer Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation betroffen. Die Ausprägung der Nierenschädigung reichte von einem mäßigen transienten Anstieg der Retentionswerte bis hin zum akuten Nierenversagen<sup>10 11</sup>. Ein Großteil der Patienten mit postoperativen Komplikationen zeigte bereits intraoperativ ein vermindertes Herzzeitvolumen<sup>12</sup>, wodurch eine Minderperfusion der Splanchnikusorgane mit einer konsekutiven regionalen Hypoxie bedingt sein könnte<sup>13</sup>. Routsis<sup>14</sup> und Mitarbeiter beobachteten in einer Studie an herzchirurgischen Patienten den Zusammenhang zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffausschöpfung. Shoemaker<sup>15</sup> et al. wiesen eine Korrelation zwischen einem hohen Sauerstoffdefizit und postoperativem Organversagen nach. Als Parameter für die Durchblutung des Splanchnikusgebietes und damit für die Versorgung der Organe dieser Region eignet sich die Leberdurchblutung<sup>16</sup>. Diese beträgt im Regelfall ca. 1500 ml/min,

wobei 70 % auf den portalen Anteil aus dem Splanchnikusgebiet entfallen und 30 % über das Hochdruckgebiet der Arteria hepatica zugeführt werden; dies entspricht ungefähr 30 % des Herzzeitvolumens<sup>17</sup>. Eine charakteristische Besonderheit der Leberdurchblutung ist die Autoregulation über die Arteria hepatica, die einen annähernd konstanten Blutfluß über einen arteriellen Druckbereich von 60-180 mmHg gewährleistet<sup>18 19</sup>.

Verschiedene Studien im Hinblick auf die Hämodynamik bei Narkoseeinleitung haben gezeigt, daß der mittlere arterielle Blutdruck bei der Gabe von Benzodiazepinderivaten<sup>20 21 22</sup> und Opioiden<sup>24 25 26</sup> absinkt.

Eine Möglichkeit, dem präoperativen Volumendefizit zu begegnen, besteht darin, den Patienten vor der Narkoseeinleitung Flüssigkeit zu substituieren. Als Infusionen stehen neben kristalloiden Lösungen auch kolloidale Plasmaersatzmittel, wie z.B. Gelatinepräparate zur Verfügung. Ziel einer präoperativen Flüssigkeitssubstitution ist eine verbesserte Makro- und Mikrozirkulation während der Narkoseeinleitung. Um eine intraoperative Steigerung der Makro- und Mikrozirkulation, vor allem auch der Splanchnikusdurchblutung zu bewirken, haben einige Untersucher das  $\beta_2$ -Mimetikum Dopexamin eingesetzt.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, inwieweit eine Optimierung des Volumenstatus sowie eine intraoperative Dopexamingabe bei kardiovaskularchirurgischen Eingriffen zu einer Verbesserung der Hämodynamik, der Splanchnikusperfusion und der Oxygenierungsparameter führen.

### 1.1 Fragestellungen

Mit der vorliegenden Studie sollen die folgenden Fragen näher untersucht werden:

1. Beeinflußt eine nächtliche Infusionstherapie die Hämodynamik bei der Narkoseeinleitung?
2. Welche Änderungen von Sauerstoffangebot, Sauerstoffverbrauch und der Sauerstoffausschöpfung ergeben sich bei einer Optimierung des Volumenstatus vor der Narkoseeinleitung?
3. Ändert sich die Leberdurchblutung mit einer präoperativen nächtlichen Infusionstherapie?
4. Beeinflußt Dopexaminhydrochlorid intraoperativ die Hämodynamik?
5. Verändern sich durch die intraoperative Dopexamingabe das Sauerstoffangebot, der Sauerstoffverbrauch und die Sauerstoffausschöpfung?
6. Zeigen sich Veränderungen der Leberdurchblutung bei einer Therapie mit Dopexaminhydrochlorid?
7. Ändert sich der Laktatgehalt im Blut durch präoperative Infusionstherapie oder durch intraoperative Gabe von Dopexamin?
8. Welchen Einfluß hat Dopexamin auf die perioperative Nierenfunktion?

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patientenkollektive**

#### **2.1.1 Einschlußkriterien**

Alle 48 in der vorliegenden Studie rekrutierten Patienten hatten sich elektiv einer aortokoronaren Bypassoperation mit Arteria mammaria-Bypass an der Justus-Liebig-Universität Giessen unterziehen müssen.

Es wurden insgesamt 48 Patienten im Alter von 45 bis 75 Jahren in die Studie eingeschlossen, die nach einem Aufklärungsgespräch in vier Gruppen zu jeweils 12 Personen eingeteilt wurden. Das Studienprotokoll wurde vorab von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Giessen gebilligt. Die Einwilligung der Patienten wurde nach Aufklärung schriftlich in allen Fällen eingeholt.

#### **2.1.2 Ausschlußkriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem erlittenen Herzinfarkt während der letzten drei Monate, einer Hauptstammstenose größer 50 %, einer signifikanten Aortenstenose (Gradient über der Aortenklappe grösser 45 mmHg), einer Ejektionsfraktion kleiner 50 % oder einem präoperativen Hämoglobinwert kleiner 11,5 g/dl. Patienten mit Ruheangina oder Patienten zur Bypassoperation mit gleichzeitigem Klappenersatz wurden ebenfalls nicht rekrutiert.

### 2.1.3 Gruppen

Die 48 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert. Die Patienten der ersten Gruppe wurden weder mit einer nächtlichen Infusion noch mit Dopexamin behandelt. Die Patienten der zweiten Gruppe bekamen keine nächtliche Infusion, erhielten jedoch Dopexamin. Den Patienten der dritten Gruppe wurde eine nächtliche Infusion verabreicht, jedoch kein Dopexamin infundiert. Die Patienten der vierten Gruppe wurden mit nächtlicher Infusion und Dopexamin therapiert (Tab.2.1).

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Nächtliche Infusion	-	-	+	+
Dopexamin	-	+	-	+

**Tab.2.1** Einteilung der Patienten in Gruppen

### 2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, offen randomisierte Studie.

### 2.2.1 Operatives Vorgehen

Nach erfolgreichem Hautschnitt, anschließendem Eröffnen des Sternums und Aufspannen des Brustkorbes, wurde die linke Arteria mammaria präpariert. Zeitgleich wurde mit der Freipräparation und Absetzung der Vena saphena magna begonnen. Nach dem Eröffnen des Herzbeutels wurden die Aorta ascendens und der rechte Vorhof kanüliert und die Herz-Lungen-Maschine (HLM) gestartet. Anschließend wurde Kammerflimmern induziert und die Aorta abgeklemmt. Kristalloide Kardioplegielösung (Brettschneider-Lösung) wurde über die Aortenwurzel in die Koronararterien infundiert, wodurch eine Asystolie ausgelöst wurde. Der kardiopulmonale Bypass wurde in milder Hypothermie (rektale Temperatur  $>34^{\circ}$  Celsius) mit einem nichtpulsatilen Fluß von  $2,4 \text{ l/min/m}^2$  und einem Membranoxygenator (Sorin 41; Sorin, Torino, Italien) durchgeführt. Die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine erfolgte mit 2000 ml Ringerlösung und 250 ml 5% Humanalbumin mit Elektrolytzusatz.

Nach Fertigstellung der letzten peripheren Bypassanastomose wurde die Aortenklemme geöffnet. Bei Kammerflimmern wurde intrathorakal mit 30 Joule defibrilliert. Die zentralen Anastomosen wurden bei tangential ausgeklemmter Aorta genäht. Die Wiedererwärmung der Patienten erfolgte durch den Wärmeaustauscher der HLM, während die letzte distale Anastomose angefertigt wurde. Die Patienten wurden nach Erreichen einer Körperkerntemperatur von  $37^{\circ}$  Grad Celsius langsam von der HLM entwöhnt, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Katecholaminen oder Vasodilantien. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen wurden die venöse und arterielle Kanüle entfernt. Nach sorgfältiger Blutstillung wurde der Brustkorb verschlossen. Die Patienten wurden nach Operationsende intubiert und beatmet auf die kardiochirurgische Intensivstation verlegt.

### 2.2.2 Versuchsablauf

Am Vorabend der Bypassoperation wurden alle Patienten aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligung randomisiert.

Bei den Patienten der Gruppe drei und vier wurde ein einlumiger zentraler Venenkatheter (Cavafix<sup>®</sup>, Fa. Braun, Melsungen) in Lokalanästhesie über die Vena basilica eingeführt und die nächtliche Infusionstherapie mit 1,5 ml/kg/h Ringer-Lösung ab 22:00 Uhr gestartet. Zeitgleich begann die Asservierung des Patientensammelurins. Alle Patienten wurden mit 2 mg Flunitrazepam per os zur Nacht sediert. Am Morgen des Operationstages wurden die Patienten 90 Minuten vor Anaesthesiebeginn mit 2 mg Flunitrazepam per os prämediziert und bei den entsprechenden Patienten der periphere Venenkatheter mit einem Venter verschlossen. Nach Eintreffen im Operationsraum wurden ein fünf-Kanal-Monitor-EKG und ein Pulsoxymeter angelegt. Die Sauerstoffinsufflation erfolgte über eine Nasenonde mit 5 l/min. Eine Venenverweilkanüle (Viggo<sup>®</sup> 2.0 mm, Fa. Braun, Melsungen) diente als peripherer Zugang in eine Unterarmvene.

Die systemarteriellen Drücke wurden über eine Verweilkanüle (Viggo<sup>®</sup> 1,2 mm, Fa. Braun, Melsungen) in der Arteria radialis gemessen. Zur Überwachung und Messung von Herzzeitvolumen, pulmonalarteriellem Druck, pulmonalkapillärem Verschlussdruck und zentralem Venendruck wurde ein Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz<sup>®</sup>-VIP-Katheter, 7,5F, Fa. Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) in Seldinger-Technik über die rechte Vena jugularis interna gelegt. Der Katheter wurde anhand des Drucksignals durch den rechten Vorhof und Herzkammer bis in die Pulmonalarterie eingeschwenkt und die korrekte Position durch kontinuierliches Monitoring der pulmonalarteriellen Druckkurve überprüft.

Alle Punktionen wurden unter lokaler Infiltration mit Xylonest 1 % durchgeführt. Die Patienten wurden in Rückenlage Oberkörper 20° erhöht mit überstrecktem Kopf gelagert. Anschließend wurde die erste Meßreihe (Zeitpunkt  $t_0$ ) durchgeführt. Daraufhin wurde allen Patienten Gelatinelösung (Haemaccel<sup>®</sup>35) über die Venenverweilnadel des rechten Unterarms infundiert.

Die Volumentherapie wurde nach Erreichen einer der folgenden Zielgrößen beendet:

- Verdopplung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP)
- PCWP  $14 \pm 2$  mmHg
- zentraler Venendruck (ZVD)  $10 \pm 2$  mmHg

Im Anschluß erfolgte die zweite Messung (Zeitpunkt  $t_1$ ).

Die Narkose wurde mit Sufentanil (0,2-0,3 µg/kg), Midazolam (0,05-0,1 mg/kg) und Pancuroniumbromid (0,1 mg/kg) eingeleitet. Die Patienten wurden 5 Minuten vor Intubation mit einer Maske mit reinem Sauerstoff normoventiliert, anschließend laryngoskopiert und nach einer Oberflächenanaesthesie der Kehlkopfschleimhaut mit Xylocain 1% orotracheal intubiert.

Die Patienten wurden mit einem Atemzugvolumen von ca. 8 ml/kg bei einer Atemfrequenz von 11 /min, einem inspiratorischen Sauerstoffgehalt von 35 % und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 4 cm H<sub>2</sub>O beatmet. Das endexpiratorisch gemessene CO<sub>2</sub> betrug jeweils 4,5 bis 4,8 Vol%.

Der kardiale Füllungsdruck wurde bei laufender Beatmung und einem PEEP von 4 cmH<sub>2</sub>O gemessen. Um eine genaue Bilanzierung zu ermöglichen wurden die Patienten nach Narkoseeinleitung mit einem Blasenkatheter versorgt.

Der Flüssigkeitsbedarf wurde mit 3 ml/kg/h Ringer-Lösung berechnet, wobei 1,5 ml/kg/h auf den Erhaltungsbedarf und 1,5 ml/kg/h auf den Ausgleich der Perspiratio insensibilis entfielen. Zur Konstanthaltung von ZVD und PCWP wurde Haemaccel<sup>®</sup>35 verabreicht.

Die Dopexamininfusion begann bei den entsprechenden Patienten 15 Minuten nach der Intubation, mindestens jedoch 10 Minuten vor der Sternotomie. Die Dosierung von Dopexamin betrug vor und nach der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) 1 µg/kg/min, während der EKZ wurde 0,5 µg/kg/min Dopexamin infundiert.

### 2.2.3 Meßzeitpunkte

Zu folgenden Zeitpunkten wurden die Messungen durchgeführt (Tab. 2.4).

t0	5 Minuten nach Legen von Pulmonalarterienkatheter, arterieller Kanüle und Venenverweilkanüle
t1	Nach Infusion von Gelatinelösung (Haemaccel <sup>®</sup> 35)
t2	10 Minuten nach Intubation
t3	5 Minuten nach Präparationsbeginn der Arteria mammaria
t4	Nach Öffnen der Aortenklemme an der Herz-Lungen-Maschine
t5	Operationsende

**Tab. 2.4** Meßzeitpunkte

### 2.2.4 Meßparameter

Die Zeitpunkte und Meßgrößen sind in der Tabelle 2.5 zusammengefaßt.

Parameter	Meßzeitpunkte	Meßgrößen
Hämodynamik :	$t_0 - t_3, t_5$	Herzfrequenz, Herzzeitvolumen Herzindex, mittlerer arterieller Druck, mittlerer pulmonalarterieller Druck pulmonalkapillärer Verschußdruck zentraler Venendruck pulmonaler Gefäßwiderstand systemischer Gefäßwiderstand
Blut:	$t_0, t_3, t_4:$	Angiotensin II, ADH, Kortisol Kreatinin, Indocyaningrün-Clearance (ICG)
	$t_0-t_5 :$	arterielle und gemischtvenöse Blutgase, Haemoglobin, Glucose, Elektrolyte, Laktat, Osmolalität
präoperativer Sammelurin :		Katecholamine, Natrium, Kalium, Osmolalität, Volumen
Urin:	$t_2-t_5:$	Natrium, Kalium, Kreatinin, Osmolalität, Volumen

**Tab.2.5** Meßzeitpunkte und Parameter

**2.2.5 Hämodynamik**

Die folgenden hämodynamischen Variablen wurden mittels Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz®-VIP-Katheter, Größe 7,5F; Fa. Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) gemessen: Herzzeitvolumen (HZV), pulmonalarterieller Mitteldruck (PAMP), pulmonalkapillärer Verschlußdruck (PCWP) und zentraler Venendruck (ZVD). Die Berechnung von systemischem Gefäßwiderstand (SVR), pulmonalem Gefäßwiderstand (PVR) und Herzindex (CI) erfolgte computergestützt (Monitorsystem Sirecust 1281 mit Einschubteil SIREM, Siemens, Erlangen) (Tab. 2.2).

Gemessene Werte:	- Herzzeitvolumen (HZV)	[l/min]
	- pulmonalarterieller Mitteldruck (PAMP)	[mmHg]
	- pulmonalkapillärer Verschlußdruck (PCWP)	[mmHg]
	- zentraler Venendruck (ZVD)	[mmHg]
Berechnete Werte:	- systemischer Gefäßwiderstand (SVR)	
	$SVR = MAP - ZVD \times 80 / HZV$	[dyn · sec/cm <sup>5</sup> ]
	- pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)	
	$PVR = (MPAP - PCWP) \times 80 / HZV$	[dyn · sec/cm <sup>5</sup> ]
	- Herzindex (CI) = HZV/ KOF*	[l/min/m <sup>2</sup> ]
	- $KOF^* = 71,84 \cdot KG^{0,425} \cdot H^{0,725} m^2$	[m <sup>2</sup> ]
	*KOF (Körper-Oberflächen Quotient)	

**Tab.2.2** Gemessene und berechnete Werte mit dem Pulmonalarterienkatheter

Das Herzzeitvolumen wurde mit der Thermodilutionsmethode<sup>27</sup> bestimmt (Tab. 2.3).

Bei der Messung wird ein Kälteindikator mit definiertem Volumen und Temperatur über die proximale Öffnung des Pulmonalarterienkatheters in die obere Hohlvene vor dem rechten Atrium injiziert. Von dort fließt die eingespritzte Flüssigkeit durch den rechten Ventrikel zur Pulmonalarterie, wo der Temperaturabfall von einem Thermistor am Katheterende registriert wird. Der Bluttemperaturabfall über die Zeit kann graphisch als Zeit-Temperatur-Kurve dargestellt werden. Das Integral der Zeit-Temperatur-Kurve stellt sich umgekehrt proportional zur Strömungsrate dar, welche dem HZV entspricht.

Herzzeitvolumenbestimmung nach der Thermodilutionsmethode		
HZV	=	$\frac{V_1 (T_b - T_1) K_1 \cdot K_2}{T_b(t)dt}$
HZV	=	Herzzeitvolumen [l/min]
V <sub>1</sub>	=	Injektionsvolumen [ml]
T <sub>b</sub>	=	Bluttemperatur [°C]
T <sub>1</sub>	=	Temperatur des Injektates [°C]
K <sub>1</sub>	=	Dichtefaktor
K <sub>2</sub>	=	Berechnungskonstante
T <sub>b</sub> (t)dt	=	Änderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit

**Tab. 2.3** Thermodilutionsverfahren

Das HZV zum Zeitpunkt t<sub>4</sub> wurde von der Herz-Lungen-Maschine mit nichtpulsatilem Fluß übernommen, bei der ein Standardperfusionswert von 2,4 l/m<sup>2</sup> Körperoberfläche angestrebt wurde. Die rektal gemessene Temperatur betrug während der extrakorporalen Zirkulation bei allen Patienten 34 ± 0,2° Celsius.

### 2.2.6 Probengewinnung

Es wurde arterielles Blut aus der arteriellen Kanüle zu den oben angegebenen Meßzeitpunkten für die betreffenden Parameter entnommen. Für die Analyse von Kreatinin, Angiotensin II und ADH wurden zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_4$  jeweils ein 10 ml K-EDTA-Blutröhrchen abgenommen.

Zu den Zeitpunkten  $t_0$ - $t_5$  wurden zeitgleich jeweils 2 ml Blut in heparinisierten Spritzen sowohl aus dem Pulmonalarterienkatheter als auch aus der arteriellen Kanüle zur Bestimmung von Blutgasen, Elektrolyten, Laktat, mittlerem Erythrozytenvolumen, Haemoglobingehalt, Osmolalität und Glucose abgenommen. Die gemischtvenösen Blutgasproben zum Zeitpunkt  $t_4$  wurden aus dem venösen Schlauch der Herz-Lungen-Maschine bestimmt.

Zur Bestimmung der Leberdurchblutung mit der Indocyaningrün-Clearance-Methode (ICG-Clearance) wurde zur Erstellung einer Eichkurve zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_4$  20 ml K-EDTA Blut benötigt, welches im weiteren als „Leerplasma“ bezeichnet wird. Die ICG-Lösung wurde kurz vor der Injektion, nach Anweisung des Herstellers gelöst. Ein Bolus von 0.3 mg/kg ICG wurde innerhalb von 10 Sekunden über den Pulmonalarterienkatheter in die obere Hohlvene injiziert. Nach 1, 3, 5, 7, 9 und 11 Minuten wurden jeweils 3 ml K-EDTA Blut aus der arteriellen Kanüle entnommen. Spektralphotometrisch wurde der ICG-Gehalt in den Proben bestimmt.

Alle gewonnenen Proben wurden auf Eis gekühlt und innerhalb der folgenden Stunde weiterverarbeitet.

Der Sammelurin entstammte dem Zeitraum vom Vorabend der Operation (22 Uhr) bis zum Morgen des Operationstages (5.30 Uhr). Neben der Volumenbestimmung wurden 10 ml Urin für die Messung von Natrium, Kalium, Osmolalität, Adrenalin und Noradrenalin entnommen. Aus dem Blasenkatheterset wurden zu den Meßzeitpunkten  $t_2$ - $t_5$  jeweils 10 ml Urin benötigt, um Natrium, Kalium, Osmolalität und Kreatinin zu bestimmen.

Das Gesamturinvolumen wurde ebenfalls zu den oben genannten Meßzeitpunkten erfaßt.

### 2.2.7 Probenaufarbeitung

Die abgenommenen K-EDTA-Blutproben wurden zur Plasmagewinnung 10 min bei 4° Celsius und 3500 g zentrifugiert.

### 2.3 Geräte, Reagenzien und Medikamente

Die nachfolgenden Geräte und Medikamente wurden bei dieser Untersuchung eingesetzt.

#### 2.3.1 Geräte

Mikro-Osmometer	Roebbling (Berlin)
Hämoglobinmessgerät (OSM3 Hemoximeter <sup>®</sup> )	Radiometer (Kopenhagen)
Blutgasanalysator (Stat Profile 5 Nova <sup>®</sup> )	Nova Biomedical (Roedermark)
Zellzähler (Celltrak 11 <sup>®</sup> )	Nova Biomedical (Roedermark)
Spektralphotometer (Lambda Bio UV VIS <sup>®</sup> )	Perkin-Elmer (Überlingen)
ELISA Reader	SLT (Overath)
Enzym-Immunoassay System ES 300	Boehringer (Mannheim)
Gamma-Zähler 1260 Wallac <sup>®</sup>	Turku ( Finnland) Vertreiber: Pharmacia LKB (Freiburg)
Hitachi 717 Automatic Analyser	Hitachi ( Tokio) Vertreiber: Boehringer (Mannheim)
Eppendorffzentrifuge	Heraeus Instruments (Hanau)
Zentrifuge (Universal/K2S <sup>®</sup> )	Hettich (Tuttlingen)
Monitor (Sirecust 1281)	Siemens (Erlangen)
Drucktransducer (Combitrans <sup>®</sup> )	Braun (Melsungen)
Beatmungsgerät (Servo Ventilator 900 C)	Siemens ( Erlangen)

K-EDTA-Blutentnahmeröhrchen  
(Monovette<sup>®</sup>)  
Halb-Mikroküvetten  
Pulmonalarterienkatheter  
(Baxter VIP-Katheter, 7,5F)  
einlumiger zentraler Venenkatheter  
(Cavafix<sup>®</sup> 375; 1,2mm)

KABE-Labortechnik  
( Numbrecht- Elsenroth)  
Intermedica (Klein-Winterheim)  
Baxter Healthcare Corporation  
(Irvine, USA)  
F. Braun ( Melsungen)

### **2.3.2 Reagenzien**

Vasopressin-RIA Testkit:

Firma Nichols  
(Bad Nauheim)

- Anti-Vasopressin
- <sup>125</sup>I Vasopressin
- Anti-Ratten Präzipitat
- Vasopressin Standard
- Vasopressin Kontrolle
- Assay Puffer (pH 7,4)

Angiotensin II-RIA Testkit:

DPC Biermann  
(Bad Nauheim)

- Tris Puffer
- Angiotensin II-Standards
- Antiserum  
(Kaninchen-anti-Angiotensin II AK)
- <sup>125</sup>I Angiotensin II
- 2. Antikörper  
(anti-Kaninchen-Antikörper)
- Angiotensin II Kontrollen in Puffermatrix
- Extraktionssäulen  
(Phenylsilylsilica „reversed phase“)

## Material und Methodik

---

HPLC-ANALYSE:

Chromsystem Instrtruments &

Katecholamine Urin:

Chemicals (München)

- Interner Standard
- Verdünnungspuffer
- Kationenaustauschersäulen
- HPLC Wasser
- Elutionspuffer

Cortisol Enzymun Test:

Boehringer (Mannheim)

- Anti-Kortisol-Antikörper
- Inkubationspuffer  
(Phosphatpuffer 40 mmol/l; ph 6,0;  
Rinderserumalbumin 0,30%)
- Cortisol-POD-Konjugate
- Standards
- Substratpuffer  
(Phosphat/Citrat 100 mmol/l; ph 4,4; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3,2 mmol/l)
- Chromogen (ABTS<sup>®</sup> 1,9 mmol/l)

### 2.3.3 Medikamente

Dopexaminhydrochlorid

Speywood,

(Dopacard<sup>®</sup>)

Pharmaceuticals (Maidenhead,

England)

Indocyaningrün

Pulsion Medical System

(ICG- Pulsion<sup>®</sup>)

(München)

Gelatinelösung

Behringwerke

(Haemaccel 35<sup>®</sup>)

(Marburg)

Ringer-Lösung

Firma Baxter

(Unterschleissheim)

### **2.3.3.1 Dopexaminhydrochlorid**

Dopexaminhydrochlorid ist ein neueres, synthetisch hergestelltes Katecholamin mit einer zu Dopamin modifizierten Struktur<sup>28</sup>. Dopexamin verbindet vasodilatierende Eigenschaften mit einer positiv inotropen Wirkung. Es eignet sich daher zur vorübergehenden Behandlung von Patienten mit niedrigem Herzzeitvolumen. Das hämodynamische Profil von Dopexamin ist unmittelbar mit seinem spezifischen pharmakologischen Aktivitätsspektrum verbunden<sup>29 30</sup>. Dopexamin bewirkt neben einer leichten Stimulation von  $\beta_1$ - und  $DA_2$ -Rezeptoren eine starke Aktivierung adrenerge  $\beta_2$ - und  $DA_1$ -Rezeptoren<sup>31</sup>. Der Anstieg des Herzzeitvolumens ist bedingt durch die Nachlastreduktion und eine leichte positiv inotrope Wirkung vermutlich über  $\beta_2$ -Rezeptoren<sup>32 33</sup>. Zusätzlich hemmt Dopexamin die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin (Uptake1-inhibition)<sup>34 35</sup>. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz aufgrund chronischer Myokardschäden oder im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe reduziert Dopexamin den systemvaskulären Widerstand und bewirkt dosisabhängig eine Zunahme des Schlagvolumens<sup>36 37 38 39 40 41</sup> und der Herzfrequenz mit nur minimaler Veränderung des systemischen Blutdruckes<sup>42 43</sup>. Dopexamin reduziert durch die Stimulation der  $DA_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren<sup>29</sup> nahezu selektiv den renalen<sup>44</sup> und hepato- splanchnischen<sup>45</sup> Gefäßwiderstand und führt in diesen Regionen zu einer deutlichen Durchblutungssteigerung<sup>45 46 47 48</sup>. Durch die fehlende  $\alpha$ -Rezeptoren Aktivierung kommt es zu keiner Vasokonstriktion<sup>30</sup>. Nach intravenöser Applikation von Dopexamin beträgt die Halbwertszeit sowohl bei gesunden Probanden<sup>49</sup> als auch bei kardiovaskulären Risikopatienten<sup>50</sup> 6-7 Minuten. Die Wirkung setzt sofort ein und nimmt nach Beendigung der Infusion rasch ab. Dosisänderungen können daher in Abständen von 10-15 Minuten vorgenommen werden. Die Anfangsdosis bei Dopexamin beträgt 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und kann in Schritten von 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  bis auf 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  gesteigert werden. Die Metabolite von Dopexamin werden hauptsächlich über die Nieren und in geringem Maß über die Galle ausgeschieden. Die Verträglichkeit von intravenösen Dopexamininfusionen ist im Allgemeinen gut. Zu den wenigen am häufigsten beklagten Nebenwirkungen zählen Tachykardien, Übelkeit und Erbrechen<sup>39 51 52</sup>. Die unerwünschten Nebenwirkungen sind durch Verringerung der Dosis reversibel.

### 2.3.3.2 Gelatinelösung

Um einen präoperativen Volumenmangel auszugleichen finden sowohl kristalloide als auch kolloide Infusionslösungen Anwendung<sup>53</sup>. Bei dieser Studie wurde als kolloide Infusionslösung ein Gelatinepräparat (Haemaccel<sup>®</sup>35) verwendet. Gelatine ist ein Polypeptid, das durch Abbau tierischen Kollagens gewonnen wird. Die gebräuchlichen Lösungen liegen bei einem mittleren Molekulargewicht von 30-35000 Dalton in Konzentrationen von 3-5,5 % vor. Gelatinelösungen eignen sich zum kurz- bis mittelfristigen isoonkotischen Volumenersatz. Der initiale Volumeneffekt liegt je nach Präparat bei 80 bis 100 %<sup>54 55</sup> und ist für die Zeitdauer von drei Stunden zu erwarten<sup>56</sup>. Gelatinelösungen finden Verwendung bei ausgedehnter Sympathikolyse, während Spinal- und Periduralanaesthesien<sup>57</sup>, zur intra- und postoperativen Volumensubstitution<sup>58 59 60 61</sup> und dienen als Ersatz mittelgradiger intraoperativer Blutverluste. Gelatinepräparate werden durch körpereigene Proteasen abgebaut und durch die Niere innerhalb 48 Stunden ausgeschieden. Unter Infusion von Gelatineprodukten können gelegentlich flüchtige urtikarielle Hautreaktionen, Hypotension, Tachykardien, Bradykardien, Übelkeit, Dyspnoe und Schüttelfrost auftreten. In seltenen Fällen wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock beobachtet.

### 2.3.3.3 Indocyaningrün (ICG)

Bei der anionischen Substanz Indocyaningrün (ICG) handelt es sich um einen Tricarbocyanin-Farbstoff, der zur Bestimmung des HZV mittels Indikator-Verdünnungstechnik<sup>62 63</sup> oder zur Bestimmung der ICG-Clearance der Leber<sup>64 65 66</sup> eingesetzt wird und schon seit Ende der 60er Jahre Verwendung findet<sup>16 104</sup>. Durch die Bestimmung der Eliminationsgeschwindigkeit von ICG aus dem Blut, der Aufnahme von ICG in die Leber und der Ausscheidung von ICG über die Galle<sup>62</sup> können Partialfunktionen der Leber quantitativ erfaßt werden<sup>67 68 69 70</sup>. ICG verteilt sich nach intravenöser Gabe durch Bindung an Plasmaproteine ausschließlich im Intravasalraum<sup>71</sup>. Hier bindet ICG zu 80 % an Globuline, bei denen es sich vermutlich um  $\alpha_1$ -Lipoproteine handelt<sup>72</sup>. Der thermostabile Farbstoff<sup>73 82</sup> wird ausschließlich in der Leber abgebaut<sup>74 75</sup> und erscheint in unkonjugierter Form in der Galle<sup>81</sup>. Ein enterohepatischer Kreislauf wurde ebenso wie eine renale Ausscheidung experimentell ausgeschlossen<sup>76 71</sup>. ICG hat eine sehr kurze Halbwertszeit und ist nach 45 Minuten im Blut nicht mehr nachweisbar<sup>77</sup>. Der Farbstoff ist im physiologischen pH-Bereich stabil<sup>78</sup>.

ICG zeigt ein spezifisches Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 795-805 nm<sup>79 72</sup>, bei der Haemoglobin und Bilirubin einen sehr geringen Einfluß auf die Absorption haben<sup>81</sup>.

### 2.4 Laboruntersuchungen

#### 2.4.1 Bestimmung der Leberdurchblutung mit der Indocyaningrün-Clearance

##### 2.4.1.1 Pathophysiologie der Leberdurchblutung

Die Perfusion der Leber wird zum einen durch die A. hepatica und zum anderen durch die V. portae gewährleistet.

Die Durchblutung der Leber beträgt ca. 1500 ml/min (60 ml/min x 100 g Gewebe); dies entspricht ca. 25-30 % des Herzzeitvolumens<sup>17 80</sup>. Die Blutzufuhr erfolgt zu etwa 25-35 % über das Hochdruckgebiet der A. hepatica mit einem systolischen Druck von ca. 90 mmHg und zu etwa 65-75 % über das Niederdrucksystem der V. portae mit einem Druck von etwa 10 mmHg, welcher in den Lebervenen auf etwa 5 mmHg absinkt. Der Abfluß des gesamten Leberblutes erfolgt über die Lebervenen. Eine charakteristische Besonderheit der Leberdurchblutung ist die Autoregulation über die Arteria hepatica, die einen annähernd konstanten Blutfluß über einen systemarteriellen Druckbereich von 60-180 mmHg gewährleistet<sup>18</sup> und damit eine Abnahme des Blutflusses in der V. portae in gewissem Ausmaß kompensieren kann. Demgegenüber führen Änderungen des Blutflusses in der A. hepatica nicht automatisch zu Änderungen der Durchblutung im Pfortadergebiet. Die Leber selbst hat nur einen geringen regulierenden Einfluß auf den Blutfluß der V. portae.

Eine Abnahme der Leberdurchblutung kann folgende Ursachen haben:

- Operationstraumen, mechanische Obstruktion bei Baucheingriffen
- Medikamente und Anaesthetika
- Überdruckbeatmung sowie PEEP und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- Hypokapnie
- $\alpha$ -adrenerge Stimulation
- Hypoxie
- Leberzirrhose
- Hypovolämie

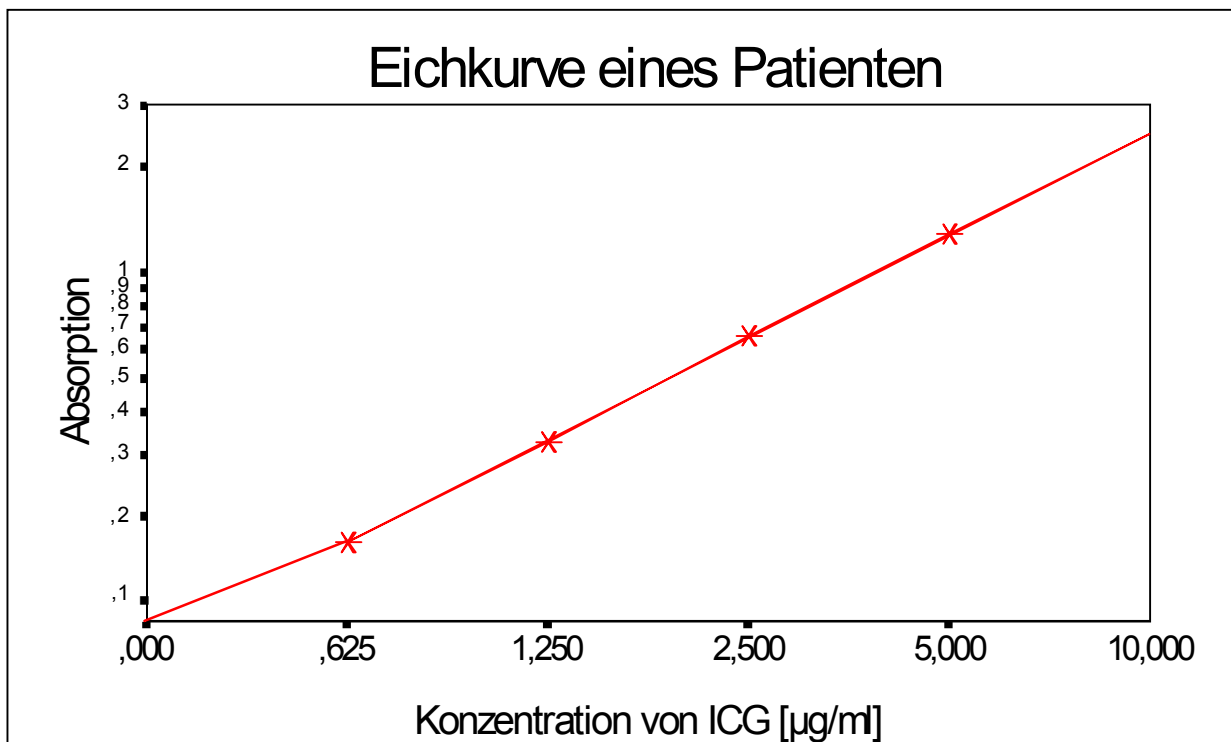
### 2.4.1.2 Indocyaningrün-Bestimmung

Aus dem "Leerplasma" der Patienten wurde eine Verdünnungsreihe mit 5 unterschiedlichen Konzentrationen erstellt (Tab. 2.6).

ICG-Konzentrationen			
1. Reagenzglas: 0,990ml Plasma	+ 10 $\mu$ l	ICG = <b>10 <math>\mu</math>g</b>	<b>ICG</b>
2. Reagenzglas: 0,995 ml Plasma	+ 5 $\mu$ l	ICG = <b>5<math>\mu</math>g</b>	<b>ICG</b>
3. Reagenzglas: 0,9975 ml Plasma	+ 2,5 $\mu$ l	ICG = <b>2,5<math>\mu</math>g</b>	<b>ICG</b>
4. Reagenzglas: 0,99875 ml Plasma	+ 1,25 $\mu$ l	ICG = <b>1,25<math>\mu</math>g</b>	<b>ICG</b>
5. Reagenzglas: 0,99375 ml Plasma	+ 0,625 $\mu$ l	ICG = <b>0,625<math>\mu</math>g</b>	<b>ICG</b>

**Tab. 2.6** ICG Konzentrationen der Verdünnungsreihe

Die verschiedenen Gemischkonzentrationen wurden in Halbmikroküvetten überführt und im Spektralphotometer positioniert. Die Extinktion der erstellten ICG-Plasmaverdünnungen wurden bei einer Wellenlänge von 800 nm gegen das Leerplasma des Patienten gemessen. Es ergab sich eine Eichkurve, wobei die Absorption gegen die Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$  aufgetragen wurde (Abb. 2.1). Die Konzentrationen der Verdünnungsreihe wurden so gewählt, daß die erwarteten ICG-Konzentrationen der Patienten in diesem Bereich lagen.



**Abb.2.1** Eichkurve eines Patienten.

Die Patientenproben wurden nach 1, 3, 5, 7, 9 und 11 Minuten nach dem ICG Bolus abgenommen und ebenfalls 10 min bei 3500 g zentrifugiert. Das so erhaltene Plasma wurde in Halbmikroküvetten überführt, im Spektralphotometer positioniert und die Extinktion bestimmt. Als Ergebnis erhielt man die Extinktionsdifferenz zur Eichkurve, die der ICG-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$  (ICG-Konzentrations-Zeitwert) für die verschiedenen Messzeiten entspricht (Abb. 2.8).

Die spektralphotometrisch bestimmte ICG-Messung stützt sich auf Eichkurven, die in dem Meßbereich linear waren und durch den Nullpunkt gingen. Die Nachweisgrenze für ICG lag bei  $0,05 \mu\text{g/ml}$  Plasma.

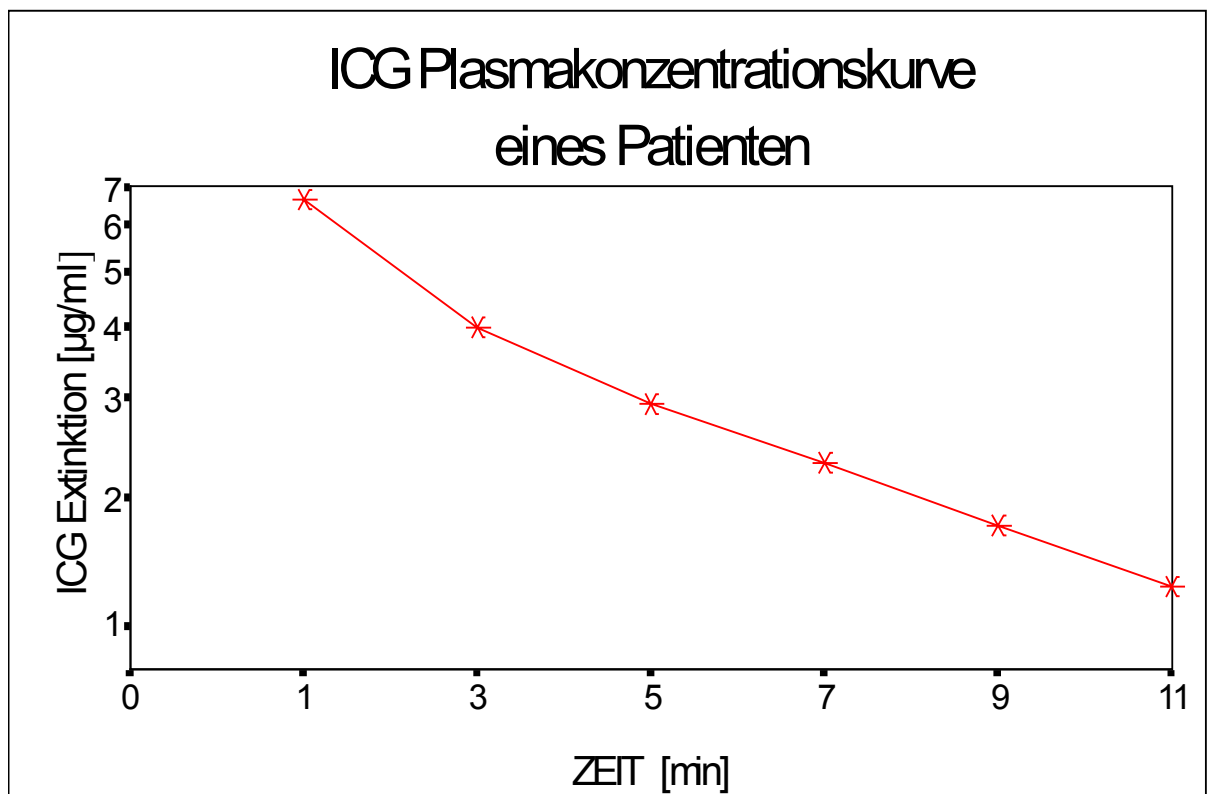


Abb. 2.2 Plasmakonzentrationskurve eines Patienten

## Material und Methodik

---

### Pharmakokinetische Berechnungen

Die spektralphotometrisch bestimmten ICG-Plasmakonzentrations-(c)-Zeitwerte(t) wurden an eine Monoexponentialfunktion der Form

$$c = CI \times e^{-\beta t}$$

mit einem Computerprogramm (Topfit, Gödecke AG, Freiburg; Schering AG, Berlin; Thomae GmbH; Biberach a.d. Riß) angepaßt.

Das Verteilungsvolumen (Vc) des Farbstoffes errechnete sich aus:

$$Vc = D/CI$$

wobei die ICG Dosis (D) bei jeder Applikation 0,3 mg/kg betrug.

Die Eliminationshalbwertzeit ( $t_{1/2}$ ) wurde aus der Eliminationskonstanten  $\beta$  ermittelt:

$$t_{1/2} = 0,693/\beta^{81\ 82}$$

Die ICG-Clearance ( $Cl_{tot}$ ) als Indikator des hepatischen Blutflusses wurde über das Integral unter der Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) mit der Trapezregel bestimmt<sup>83</sup>:

$$Cl_{tot} = D/AUC$$

Der hepatische Blutfluß errechnet sich aus der ICG-Clearance nach der Formel:

$$HBF = \frac{Cl_{tot} \cdot 100}{(100 - HKT)}$$

wobei der Hämatokrit (HKT) in Prozent jeweils bei der Probenentnahme aktuell bestimmt wurde.

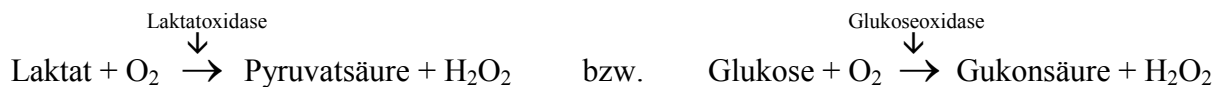
Für die Meßzeitpunkte  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_4$  wurde jeweils eine neue Eichkurve erstellt.

### 2.4.2 Elektrolyte, pH-Wert, Blutgase

Die Elektrolyte wurden mit dem Blutgasanalysator STAT Profil 5 (Nova Biomedical, Roedermark) bestimmt. Das Meßprinzip beruht auf der Potentiometrie. Hierbei sind die Elektroden ionenselektiv, so daß eine Potentialdifferenz zu einer Referenzelektrode entsteht, die innerhalb eines geschlossenen Elektrodenmesskreises nachgewiesen werden kann.

### 2.4.3 Glucose, Laktat

Der Glucose- bzw. Laktatnachweis erfolgte ebenfalls mit dem Blutgasanalysator STAT Profil 5 und basierte auf der Messung von  $H_2O_2$ , das bei einer enzymatischen Reaktion zwischen Glukose bzw. Laktat und Sauerstoff bei dem Vorhandensein von Glukose- bzw. Laktat-Oxidase entsteht.



Bei einer anliegenden Spannung von 0,7 Volt wird das  $H_2O_2$  an einer Platin-Anode wie folgt oxidiert:



Der Elektronenfluß wurde mit einer Elektrode gemessen und ist direkt proportional zur Laktat- bzw. Glukosekonzentration.

### 2.4.4 Mittleres Erythrozytenvolumen, Hämatokrit

Die Erythrozytenanzahl und das mittlere Erythrozytenvolumen wurden mit dem Celltrak 11 der Firma Nova gemessen. Hierbei handelte es sich um einen elektrischen Blutzellzähler, bei dem die Konduktivitätsmethode Anwendung fand.

Der Hämatokrit wurde nach der Formel bestimmt.

$$\text{Hkt \%} = \frac{\text{RBC} \cdot \text{MCV}}{10}$$

RBC = Anzahl roter Blutkörperchen

MCV = Mittleres Zell Volumen

### 2.4.5 Hämoglobin, arterieller Sauerstoffgehalt, gemischtvenöser Sauerstoffgehalt

Die gesamte Hämoglobinkonzentration (Hb) als Summe aus reduziertem Hämoglobin, Carboxyhämoglobin, Methämoglobin und Carboxyhämoglobin wurde mit dem OSM<sub>3</sub> Hexiometer (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Die Analyse basiert auf Messungen der Lichtdurchlässigkeit durch die Probe im Verhältnis zu Wasser bei sechs verschiedenen Wellenlängen (535, 560, 577, 622, 636 und 670 nm).

Der Sauerstoffgehalt als Konzentration des Gesamtsauerstoffes wurde aus dem Gehalt des hämoglobingebundenen Sauerstoffes berechnet.

Berechnete Werte:

$$\begin{aligned}
 \text{CaO}_2 &= (0,0139 \cdot \text{Hb} \cdot \text{SaO}_2) + 0,0031 \cdot \text{PaO}_2 && [\text{ml/dl}] \\
 \text{CvO}_2 &= (0,0139 \cdot \text{Hb} \cdot \text{SvO}_2) + 0,0031 \cdot \text{PvO}_2 && [\text{ml/dl}] \\
 \text{DO}_2 &= \text{CI} \cdot 10 \cdot \text{CaO}_2 && [\text{ml/min/m}^2] \\
 \text{VO}_2 &= \text{CI} \cdot 10 \cdot (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) && [\text{ml/min/m}^2] \\
 \text{O}_2\text{EL} &= [(\text{SVO}_2 - \text{SvO}_2) / \text{SaO}_2] \cdot 100 && [\%]
 \end{aligned}$$

Abkürzungen:

$$\begin{aligned}
 \text{CaO}_2 &= \text{Sauerstoffangebot} && [\text{ml/dl}] \\
 \text{CvO}_2 &= \text{gemischtvenöser Sauerstoffgehalt} && [\text{ml/dl}] \\
 \text{DO}_2 &= \text{arterielles Sauerstoffangebot} && [\text{ml/min}] \\
 \text{VO}_2 &= \text{Sauerstoffverbrauch} && [\text{ml/min}] \\
 \text{CI} &= \text{Herzindex} && [\text{l/min/m}^2] \\
 \text{Hb} &= \text{Hämoglobin} && [\text{g/dl}] \\
 \text{SaO}_2 &= \text{arterielle Sauerstoffsättigung} && [\%] \\
 \text{SvO}_2 &= \text{venöse Sauerstoffsättigung} && [\%] \\
 \text{O}_2\text{EL} &= \text{Sauerstoffausschöpfung} && [\%]
 \end{aligned}$$

### 2.4.6 Osmolalität

Die Osmolalität wurde mit einem Mikro-Osmometer (Roebing, Berlin) bestimmt. Es handelt sich hierbei um eine Gefrierpunktserniedrigung im Vergleich zu destilliertem Wasser. Hieraus ergibt sich ein direktes Maß für die osmotische Konzentration im Serum.

### 2.4.7 Angiotensin II

Angiotensin II wurde mit einem Radioimmunoassay (DPC Biermann, Bad Nauheim) bestimmt. Der Test diente zum Nachweis von immunreaktivem Angiotensin II mittels eines Doppelantikörper-Radioimmunoassays basierend auf einer Modifikation der Methode nach Emanuel et al.<sup>84</sup>

Die EDTA-Plasmaproben wurden zuvor einer „Reversed-Phase“-Säulenextraktion unterworfen. Standards und Kontrollen wurden in einem ersten Schritt mit einem Angiotensin II-Antikörper vorinkubiert.

Angiotensin II aus den Proben konkurrierte mit <sup>125</sup>I-Angiotensin II um die Bindungsstellen des Antikörpers. Die Trennung zwischen freien und an den Antikörper gebundenen Komponenten erfolgte durch Präzipitation mit einem 2. Antikörper und nachfolgender Zentrifugation.

Der Überstand wurde abgesaugt und alle Röhrchen eine Minute lang im <sup>125</sup>I-Kanal eines Gamma Zählers (Turku, Finnland) gemessen.

### 2.4.8 Vasopressin

Die Bestimmung von Vasopressin bzw. antidiuretischem Hormon (ADH) wurde mit dem „Nichols Institute Diagnostics Vasopressin Assay“ (Nichols Institut Diagnostics, Bad Nauheim) durchgeführt.

Der Test erfaßt quantitativ Vasopressin im Plasma nach einer Extraktion. Das ADH wurde zunächst durch eine Ethanolextraktion von dem bindenden Protein separiert. Nach anschließender Trocknung und Aufnahme durch einen Puffer wurde das extrahierte Plasma-

ADH mit einem spezifischen, um die Antikörperbindungsstellen konkurrierenden Radioimmunoassay gemessen.

Während zwei Inkubationsperioden konkurrierte radioaktiv markiertes ADH mit den Proben, Standards und Kontrollen um eine begrenzte Anzahl von spezifischen Antikörper-Bindungsstellen. Am Ende der Inkubationszeit wurde gebundenes ADH von ungebundenem mittels Anti-Kaninchen-behafteter Cellulose als feste Phase getrennt. Nach einer letzten Inkubation und anschließender Zentrifugation wurde ungebundenes ADH dekantiert und das antikörpergebundene radioaktive ADH zwei Minuten im Gamma Zähler (Turku, Finnland) gemessen.

Fand man in den Proben eine Zunahme der ADH-Konzentration, so verringerte sich die Menge von antikörpergebundenem radiomarkiertem Tracer, die mit counts/min gemessen wurde.

### **2.4.9 Kortisol**

Kortisol im Plasma wurde mit dem „Enzymun-Test“ (Boehringer, Mannheim) durchgeführt. Hierbei handelte es sich um einen enzymimmunologischen Test (ELISA). Die Proben wurden mit der Inkubationslösung in Kunststoffröhrchen, die mit Cortisol-Antikörper behaftet waren gegeben. Es bildete sich Cortisol-POD-Konjugat, das an der Innenseite der Röhrchen fixiert war. Überschüssige Probe und Inkubationslösung wurden in einem Waschschrift entfernt. Durch Zugabe von Substrat-Chromogen-Lösung als Indikator wurde die Farbentwicklung mit dem Gerät ES 300 (Boehringer, Mannheim) gemessen.

### **2.4.10 Kreatinin**

Die Kreatininkonzentrationen im Plasma und im Urin wurden photometrisch mit dem Hitachi 717 Automatic Analyser (Hitachi, Tokio, Japan) nach der „Jaffè-Methode“ unter Berücksichtigung des Probenleerwertes bestimmt. Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrat einen farbigen Komplex. Mittels kinetischen Messungen wurde die Farbentwicklung photometrisch bei einer Wellenlänge von 505-570 nm bestimmt.

### 2.4.11 Katecholamine im Urin

Adrenalin und Noradrenalin wurden aus dem Sammelurin bestimmt. Das Verfahren beruht auf einer Reversed-Phase **High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)** mit elektronischer Detektion.

#### 2.4.11.1 Probenverdünnung

Von dem Sammelurin des Patienten wurden 3 ml mit 100 µl Internem Standard aufgestockt und mit 6 ml Verdünnungspuffer versetzt.

#### 2.4.11.2 Probenextraktion mit Kationenaustauschersäule

Die Kationenaustauschersäulen wurden kurz aufgeschüttelt und der Säulendeckel entfernt. Anschließend wurde der Trichterdeckel befestigt und die Verschlusspitze abgeschnitten, so daß der enthaltenen Äquilibrationpuffer abtropfen konnte.

Die Gesamtmenge der Urinverdünnung wurde auf die Austauschersäule aufgetragen und der Durchlauf verworfen. Es folgte ein Waschschrift mit Wasser (HPLC-Qualität).

#### 2.4.11.3 Elution

Die Probenvorbereitungssäulen wurden auf Einmalreagenzgläser aufgesetzt, 6 ml Elutionspuffer aufgegeben und das Eluat gesammelt.

#### 2.4.11.4 HPLC Analytik

20 µl des Eluates wurden in das HPLC System injiziert.

#### 2.4.11.5 Quantitative Auswertung mit Internem Standard

Mit Hilfe eines Internen Standards wurde der Verlust, der bei der Probenvorbereitung auftrat, kompensiert. Dazu wurde die Urinprobe mit 100 µl des Internen Standards aufgestockt. Dem Integrator wurde der entsprechende Peak aus dem Kalibrierungsverlauf als Interner Standard in der Komponententabelle zugeordnet. Die Berechnung erfolgte über die bekannte Konzentration des Internen Standards.

### 2.5 Statistische Verfahren

Die Auswertung der Daten sowie die Anwendung der geeigneten statistischen Verfahren erfolgte durch das Büro für Statistik (Giessen).

Um eine grössere Aussagekraft zu erreichen, wurden die vier gebildeten Gruppen in zwei Untersuchungsgruppen zusammengefaßt. Vom Zeitpunkt  $t_0$  bis  $t_2$  wurden zwei Gruppen mit jeweils 24 Patienten auf Unterschiede im Bezug auf eine nächtliche Infusion hin untersucht. Zum Zeitpunkt  $t_2$  (nach Narkoseeinleitung) wurden keine Gruppenunterschiede im Bezug auf alle untersuchten Parameter beobachtet. Ab dem Zeitpunkt  $t_3$  bis  $t_5$  wurden wiederum nur zwei Untersuchungsgruppen mit jeweils 24 Patienten gebildet, die auf Unterschiede im Bezug auf Dopexamin hin untersucht wurden.

Für alle errechneten oder gemessenen Parameter wurde zunächst eine deskriptive Auswertung durchgeführt. Anschließend wurden die Daten auf Normalverteilung und Varianzgleichheit überprüft. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mittels einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung. Mittelwertvergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mit einem T-Test für unabhängige Stichproben vorgenommen. Ein  $p < 0,05$  galt als statistisch signifikant.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Biometrische Daten

Die biometrischen Daten der 48 Patienten sind in der Tabelle 3.1 zusammengefasst.

<b>Parameter</b>	<b>MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Bereich</b>
Alter (Jahre)	62,69 $\pm$ 7,65	45 - 75
Gewicht (kg)	78,46 $\pm$ 10,14	54 - 103
Größe (cm)	170,98 $\pm$ 7,49	148 - 185
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1,90 $\pm$ 0,14	1,47 - 2,22

**Tab.3.1** Biometrische Daten

MW: Mittelwert

SD : Standardabweichung

### 3.2 Hämodynamikparameter

Die gemessenen und berechneten Hämodynamikparameter der zwei Untersuchungsgruppen Zeitpunkt  $t_0$  sind in Tab. 3.2 dargestellt.

	<b>mit nächtl. Infusion</b> (n=24)		<b>ohne nächtl. Infusion</b> (n=24)	
<b>Herzzeitvolumen (l/min)</b>	5,15	± 1,31	4,47	± 1,04
<b>Herzindex (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	2,67	± 0,58	2,37	± 0,50
<b>Herzfrequenz (s/min)</b>	62,29	± 9,70	61,88	± 13,52
<b>mittlerer arterieller Druck (mmHg)</b>	101,96	± 15,97	93,71	± 12,93
<b>mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)</b>	19,58	± 6,80 #	16,13	± 3,35 #
<b>pulmonalkapillärer Verschußdruck (mmHg)</b>	10,29	± 2,96	10,25	± 2,52
<b>zentraler Venendruck (mmHg)</b>	6,29	± 2,10	6,71	± 2,03
<b>pulmonaler Gefäßwiderstand (dyn · s / cm<sup>5</sup>)</b>	147,63	± 94,93	110,79	± 54,23
<b>peripherer Gefäßwiderstand (dyn · s / cm<sup>5</sup>)</b>	1577,67	± 539,39	1635,63	± 445,56

**Tab. 3.2** Hämodynamikparameter Zeitpunkt  $t_0$

Alle Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

## Ergebnisse

Die gemessenen und berechneten Hämodynamikparameter der zwei Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt  $t_1$  sind in Tab. 3.3 dargestellt.

	<b>mit nächtl. Infusion</b> (n=24)		<b>ohne nächtl. Infusion</b> (n=24)	
<b>Herzzeitvolumen</b> <b>(l/min)</b>	5,94	± 1,37 *	5,32	± 1,22 *
<b>Herzindex</b> <b>(l/min/m<sup>2</sup>)</b>	3,06	± 0,57 *	2,77	± 0,61 *
<b>Herzfrequenz</b> <b>(s/min)</b>	62,29	± 8,72	61,88	± 12,16
<b>mittlerer arterieller Druck</b> <b>(mmHg)</b>	104,75	± 19,29	98,13	± 13,16 *
<b>mittlerer pulmonalarterieller</b> <b>Druck (mmHg)</b>	23,13	± 5,59 *#	19,75	± 4,11 *#
<b>pulmonalkapillärer</b> <b>Verschußdruck (mmHg)</b>	13,67	± 2,14 *	13,63	± 1,58 *
<b>zentraler Venendruck</b> <b>(mmHg)</b>	8,29	± 2,03 *	8,50	± 1,77 *
<b>pulmonaler Gefäßwiderstand</b> <b>(dyn · s / cm<sup>5</sup>)</b>	134,92	± 67,14	105,54	± 64,30
<b>peripherer Gefäßwiderstand</b> <b>(dyn · s / cm<sup>5</sup>)</b>	1420,04	± 485,48	1558,08	± 639,83

**Tab. 3.3** Hämodynamikparameter Zeitpunkt  $t_1$

Alle Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Die gemessenen und berechneten Hämodynamikparameter der zwei Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt  $t_2$  sind in Tab. 3.4 dargestellt.

	<b>mit nächtl. Infusion (n=24)</b>		<b>ohne nächtl. Infusion (n=24)</b>	
<b>Herzzeitvolumen (l/min)</b>	4,46	$\pm 0,3794^*$	4,19	$\pm 0,95^*$
<b>Herzindex (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	2,35	$\pm 0,45^*$	2,24	$\pm 0,55^*$
<b>Herzfrequenz (s/min)</b>	55,54	$\pm 6,67^*$	54,88	$\pm 9,08^*$
<b>mittlerer arterieller Druck (mmHg)</b>	82,38	$\pm 11,98^*$	84,38	$\pm 16,01^*$
<b>mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)</b>	19,29	$\pm 3,58^*$	17,42	$\pm 2,86^*$
<b>pulmonalkapillärer Verschlußdruck (mmHg)</b>	11,38	$\pm 2,3^*$	10,79	$\pm 2,32^*$
<b>zentraler Venendruck (mmHg)</b>	8,50	$\pm 1,96$	8,33	$\pm 1,97$
<b>pulmonaler Gefäßwiderstand (dyn · s / cm<sup>5</sup>)</b>	147,67	$\pm 57,60$	135,54	$\pm 81,25$
<b>peripherer Gefäßwiderstand (dyn · s / cm<sup>5</sup>)</b>	1383,42	$\pm 332,20$	1544,04	$\pm 742,17$

**Tab. 3.4** Hämodynamikparameter Zeitpunkt  $t_2$

Alle Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

## Ergebnisse

Die gemessenen und berechneten Hämodynamikparameter der zwei Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt  $t_3$  sind in Tab. 3.5 dargestellt.

	<b>mit Dopexamin</b> (n=24)		<b>ohne Dopexamin</b> (n=24)	
<b>Herzzeitvolumen</b> (l/min)	7,08	± 2,02 #	4,26	± 1,14 #
<b>Herzindex</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	3,50	± 0,95 #	2,28	± 0,64 #
<b>Herzfrequenz</b> (s/min)	70,00	± 12,85	64,21	± 17,76
<b>mittlerer arterieller Druck</b> (mmHg)	94,83	± 12,21	89,42	± 11,42
<b>mittlerer pulmonalarterieller Druck</b> (mmHg)	21,58	± 4,11	17,75	± 3,26
<b>pulmonalkapillärer Verschlussdruck</b> (mmHg)	11,54	± 2,80	9,88	± 2,40
<b>zentraler Venendruck</b> (mmHg)	8,29	± 2,18	7,96	± 2,35
<b>pulmonaler Gefäßwiderstand</b> (dyn · s / cm <sup>5</sup> )	123,00	± 55,16	164,08	± 81,98
<b>peripherer Gefäßwiderstand</b> (dyn · s / cm <sup>5</sup> )	1067,04	± 397,85 #	1623,83	± 493,86 #

**Tab. 3.5** Hämodynamikparameter Zeitpunkt  $t_3$

Alle Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

\* : p < 0,05 signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# : p < 0,05 signifikanter Gruppenunterschied

Die gemessenen und berechneten Hämodynamikparameter der zwei Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt  $t_4$  sind in Tab. 3.6 dargestellt.

	<b>mit Dopexamin</b> (n=24)		<b>ohne Dopexamin</b> (n=24)	
<b>Herzzeitvolumen</b> (l/min)	4,62	± 0,56 *	4,56	± 0,34 *
<b>Herzindex</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	2,40	± 0,20 *	2,42	± 0,08*
<b>Herzfrequenz</b> (s/min)	101,61	± 16,43	79,79	± 18,41*#
<b>mittlerer arterieller Druck</b> (mmHg)	64,54	± 14,71	65,54	± 15,77*

**Tab. 3.6** Hämodynamikparameter Zeitpunkt  $t_4$

Alle Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

\* : p < 0,05 signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# : p < 0,05 signifikanter Gruppenunterschied

Die gemessenen und berechneten Hämodynamikparameter der zwei Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt  $t_5$  sind in Tab. 3.7 dargestellt.

	<b>mit Dopexamin (n=24)</b>		<b>ohne Dopexamin (n=24)</b>	
<b>Herzzeitvolumen (l/min)</b>	6,23	$\pm 1,60$ *#	4,86	$\pm 1,25$ *#
<b>Herzindex (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	3,32	$\pm 0,77$ *#	2,60	$\pm 0,70$ *#
<b>Herzfrequenz (s/min)</b>	95,11	$\pm 11,36$ * #	84,71	$\pm 15,54$ * #
<b>mittlerer arterieller Druck (mmHg)</b>	87,46	$\pm 11,47$ *	80,29	$\pm 13,08$ *
<b>mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)</b>	20,46	$\pm 3,79$ #	18,46	$\pm 3,26$ #
<b>pulmonalkapillärer Verschlußdruck (mmHg)</b>	11,75	$\pm 1,94$	10,75	$\pm 2,45$
<b>zentraler Venendruck (mmHg)</b>	9,29	$\pm 2,22$ *	9,72	$\pm 2,26$ *
<b>pulmonaler Gefäßwiderstand (dyn · s / cm<sup>5</sup>)</b>	116,92	$\pm 54,30$	131,78	$\pm 52,67$
<b>peripherer Gefäßwiderstand (dyn · s / cm<sup>5</sup>)</b>	1073,25	$\pm 333,70$ #	1246,50	$\pm 385,36$ #*

**Tab. 3.7** Hämodynamikparameter Zeitpunkt  $t_5$

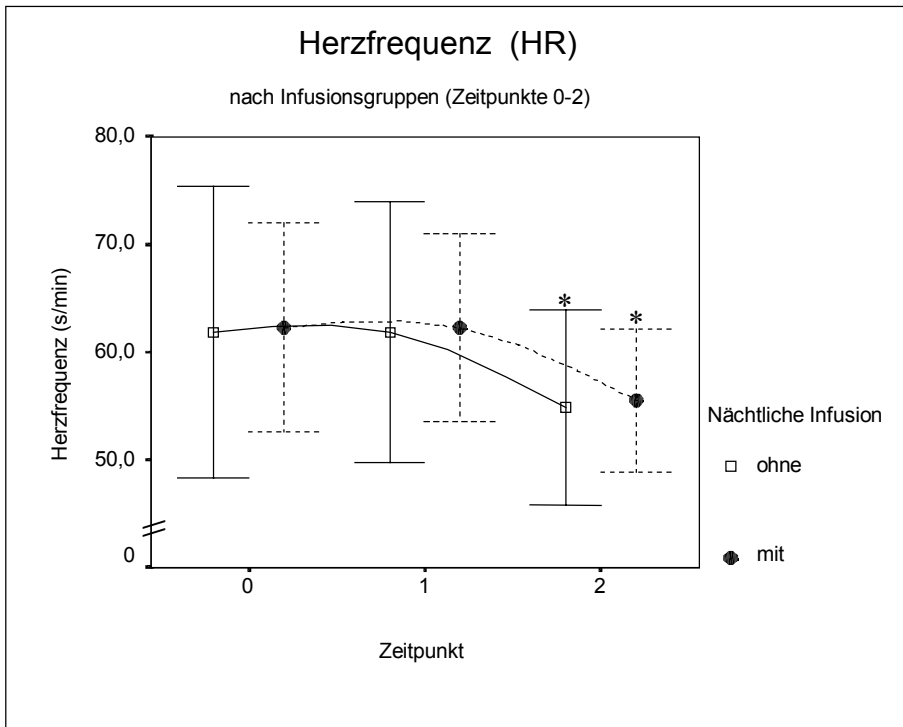
Alle Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

## 3.2.1 Herzfrequenz

Es bestand kein Unterschied zwischen der Infusionsgruppe und der Gruppe ohne Infusion zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$ . Eine signifikante Abnahme ( $p < 0,05$ ) der Herzfrequenz zeigte sich innerhalb der jeweiligen Gruppen nach der Narkoseeinleitung ( $t_2$ ) ( Abb. 3.1).



**Abb. 3.1** Herzfrequenz  $t_0 - t_2$

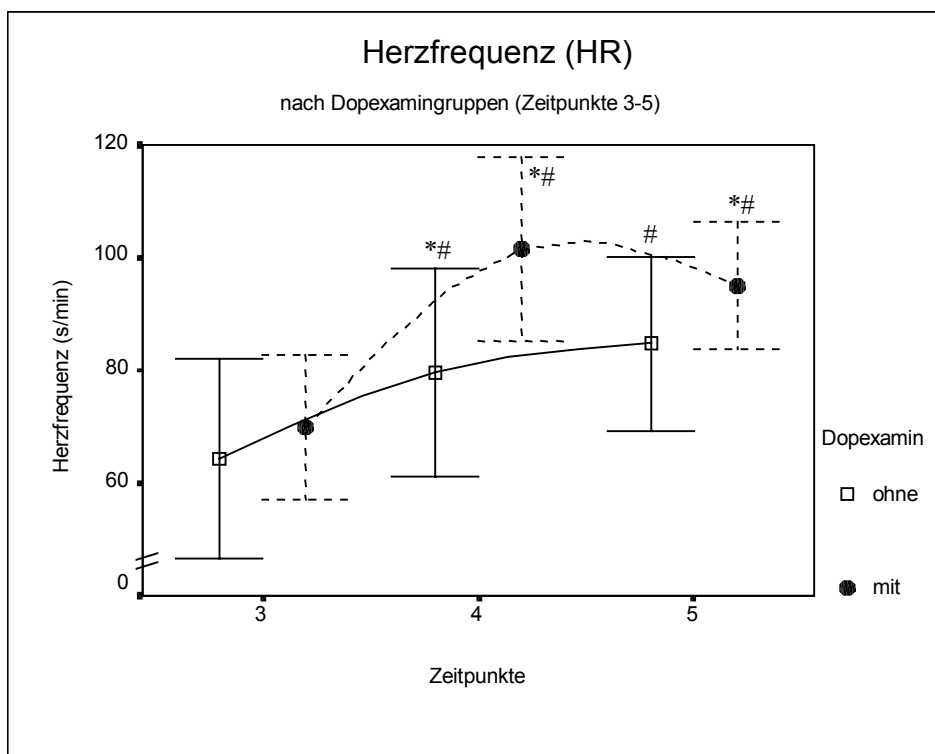
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

Im weiteren Verlauf von  $t_3$  nach  $t_4$  stieg die Herzfrequenz in beiden Gruppen deutlich an ( $p < 0,05$ ). In der Dopexamingruppe fiel die Herzfrequenz von  $t_4$  nach  $t_5$  wieder signifikant ab ( $p < 0,05$ ). Zu den Zeitpunkten  $t_4$  und  $t_5$  lag die Herzfrequenz der Gruppe mit Dopexamin jeweils signifikant ( $p < 0,05$ ) über der Gruppe ohne Dopexamin (Abb. 3.2).



**Abb.3.2** Herzfrequenz  $t_3 - t_5$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

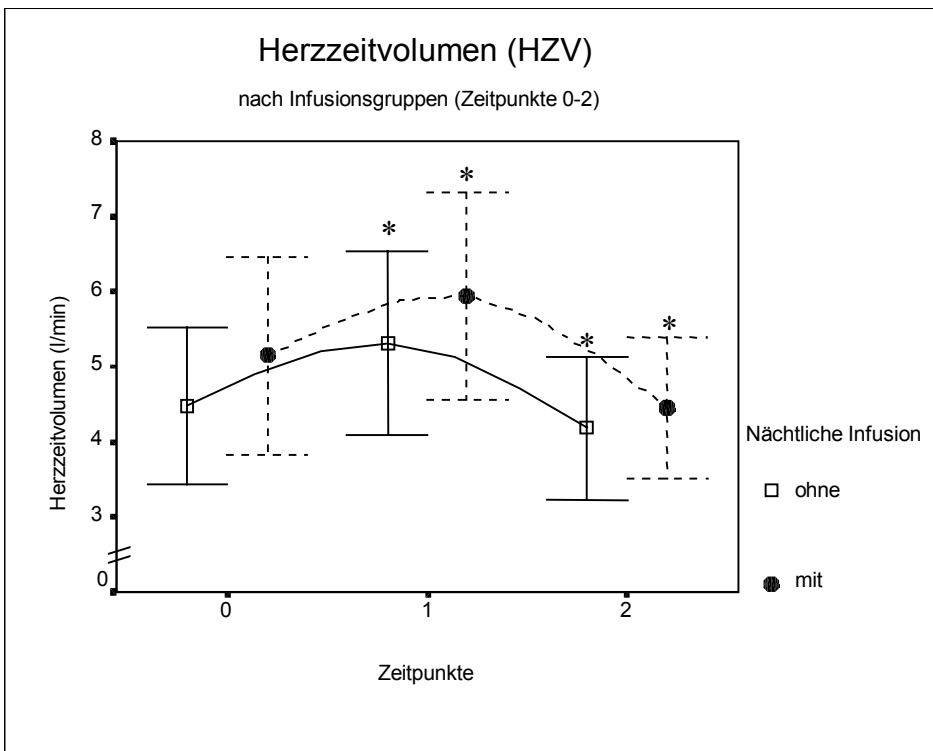
\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

## 3.2.2 Herzzeitvolumen

Im Bezug auf das Herzzeitvolumen unterschieden sich die Gruppen zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  nicht. Innerhalb der jeweiligen Gruppe stieg das Herzzeitvolumen nach Volumensubstitution von  $t_0$  nach  $t_1$  an ( $p < 0,05$ ) und fiel nach der Narkoseeinleitung (Zeitpunkt  $t_2$ ) sichtbar ( $p < 0,05$ ) wieder ab (Abb. 3.3).



**Abb.3.3** Herzzeitvolumen  $t_0 - t_2$

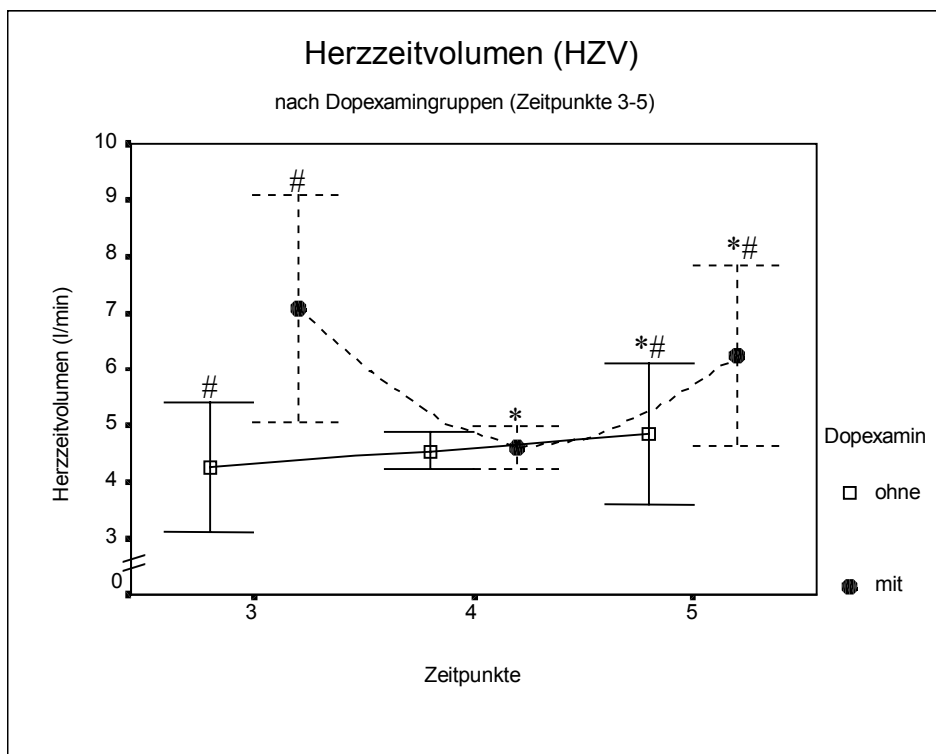
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

Im weiteren Verlauf lagen die gemessenen Werte der Dopexamingruppe zum Zeitpunkt  $t_3$  signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als die der Gruppe ohne Dopexamin. Zum Zeitpunkt  $t_4$  unterschieden sich die Gruppen nicht, weil die Perfusion von der Herz-Lungen-Maschine mit  $2,4 \text{ l/min/m}^2$  vorgegeben wurde. Bei OP-Ende ( $t_5$ ) lag die Dopexamingruppe wieder signifikant ( $p < 0,05$ ) über der Gruppe ohne Dopexamin. Während die Gruppe ohne Dopexamin ein annähernd konstantes Herzzeitvolumen über die Zeitpunkte  $t_3$ - $t_5$  aufwies, unterschied sich der Verlauf der Dopexamingruppe von  $t_3$ - $t_5$  signifikant ( $p < 0,05$ ). Das Herzzeitvolumen fiel von  $t_3$  nach  $t_4$  auf Grund der vorgegebenen Perfusion durch die Herz-Lungen-Maschine. Im weiteren Verlauf stiegen die Werte wieder von  $t_4$  nach  $t_5$  signifikant ( $p < 0,05$ ) an (Abb. 3.4).



**Abb.3.4** Herzzeitvolumen  $t_3 - t_5$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

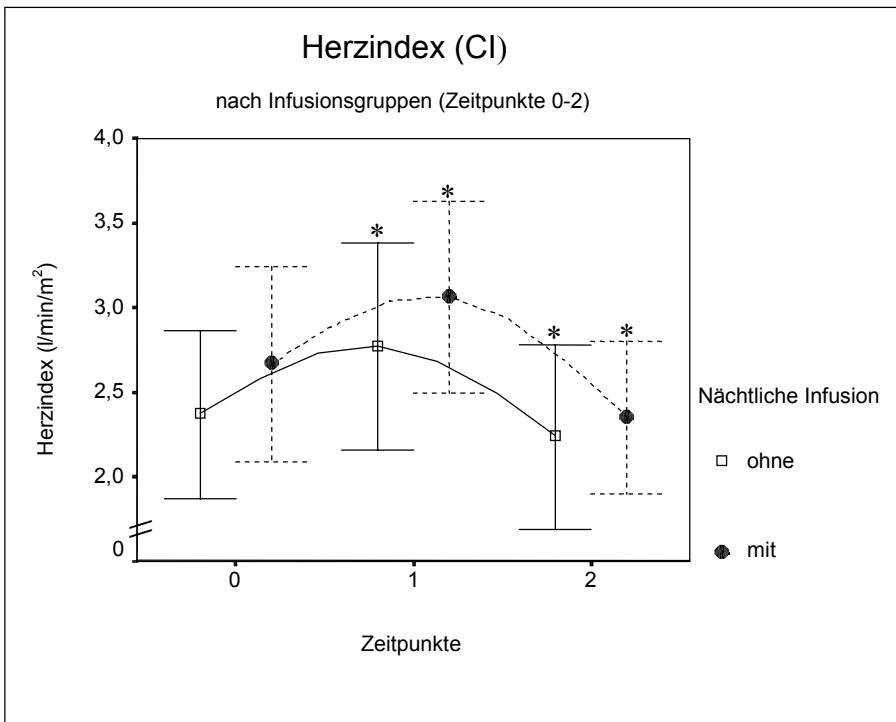
\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

## 3.2.3 Herzindex

Zum Zeitpunkten  $t_0$ - $t_2$  gleichen sich die Gruppen im Bezug auf den Herzindex. Innerhalb der jeweiligen Gruppe stieg der Herzindex von  $t_0$  nach  $t_1$  signifikant an ( $p < 0,05$ ) und fiel nach Narkoseeinleitung wieder deutlich ( $p < 0,05$ ) ab (Abb. 3.5).



**Abb. 3.5** Herzindex  $t_0 - t_2$

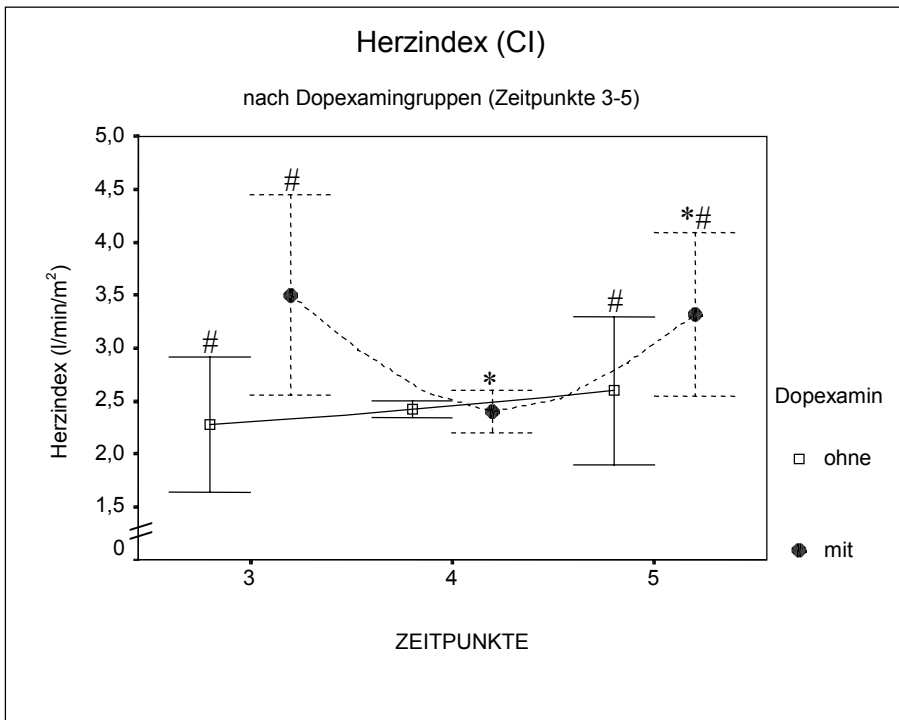
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

Im weiteren Narkoseverlauf unterschied sich die Dopexamingruppe zum Zeitpunkt  $t_3$  und  $t_5$  ( $p < 0,05$ ) von der Gruppe ohne Dopexamin. Zum Zeitpunkt  $t_4$  wurde die Perfusion von der Herz-Lungen-Maschine vorgegeben. Im zeitlichen Verlauf zeigten sich keine Unterschiede in der Gruppe ohne Dopexamin (Abb. 3.6).



**Abb.3.6** Herzindex  $t_3 - t_5$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

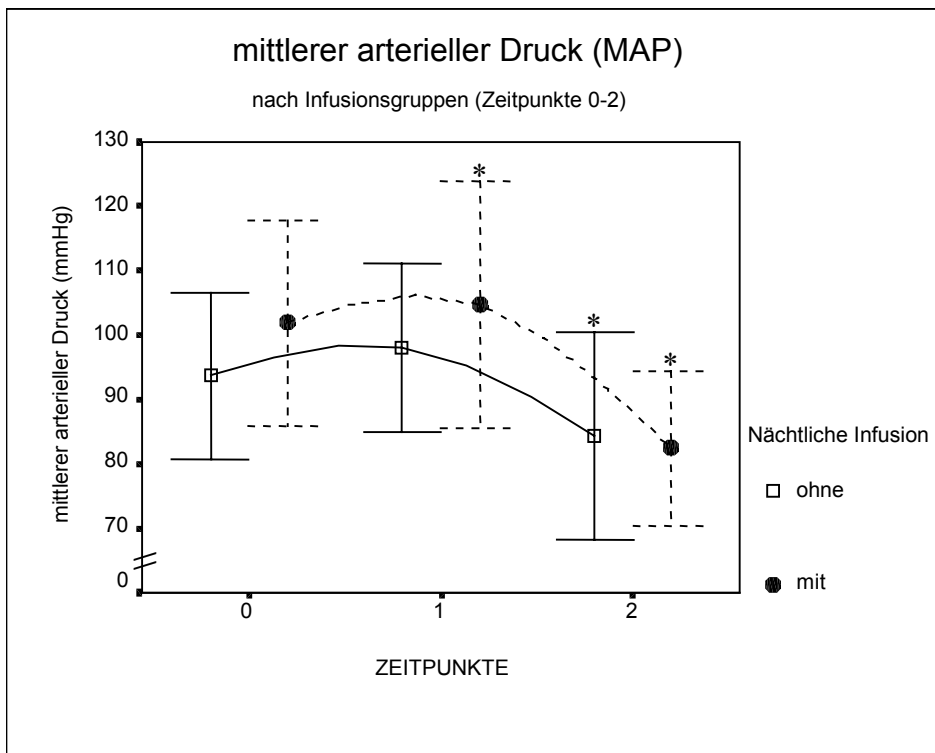
\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

## 3.2.4 Mittlerer arterieller Druck

Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf den mittleren arteriellen Druck zu den Zeitpunkten  $t_0$ - $t_2$  gefunden. Im zeitlichen Verlauf konnte ein Abfall ( $p < 0,05$ ) des mittleren arteriellen Druckes in der Infusionsgruppe von  $t_1$  nach  $t_2$  festgestellt werden. In der Gruppe ohne Infusion stieg der mittlere arterielle Druck von  $t_0$  nach  $t_1$  erst an ( $p < 0,05$ ) und sank nach Narkoseeinleitung (Zeitpunkt  $t_2$ ) wieder signifikant ( $p < 0,05$ ) ab (Abb. 3.7).



**Abb. 3.7** mittlerer arterieller Druck  $t_0 - t_2$

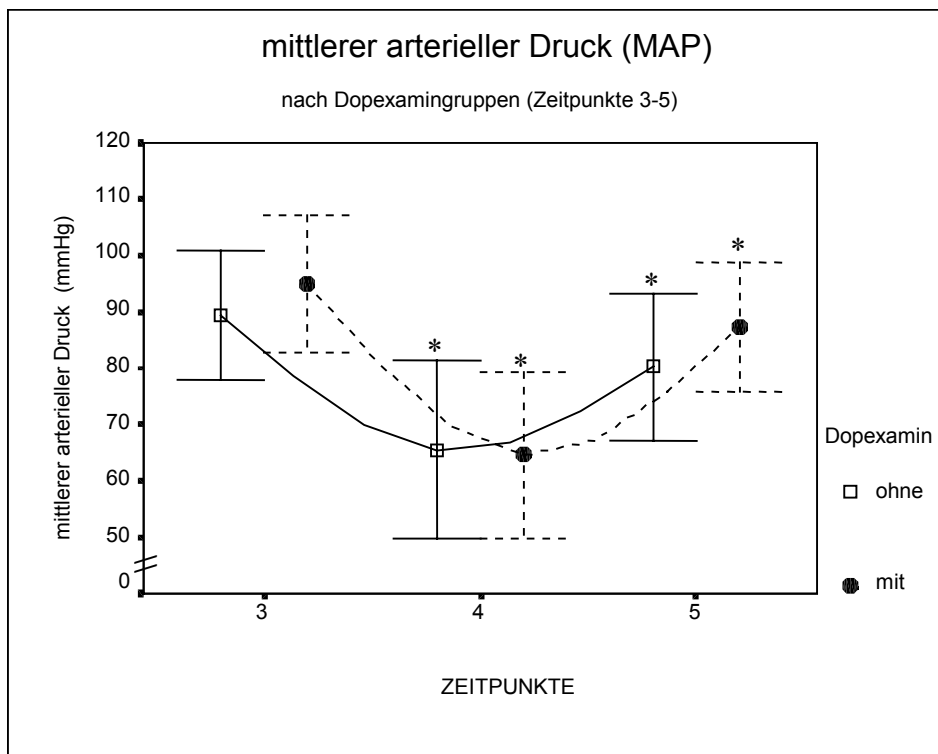
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

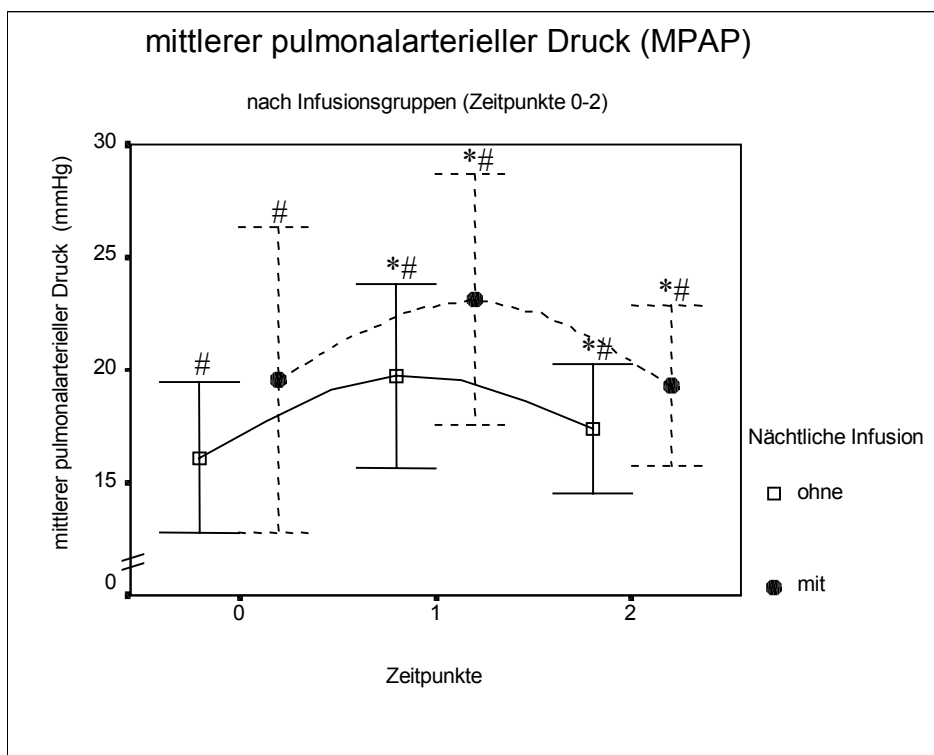
Im weiteren Narkoseverlauf zeigte sich keine Differenz zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Dopexamin. Es bestanden jedoch Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen im Verlauf von  $t_3$ - $t_5$ . So fiel der mittlere arterielle Druck von  $t_3$  nach  $t_4$  in beiden Gruppen erst typisch ab ( $p < 0,05$ ), um von  $t_4$  nach  $t_5$  wieder erkennbar ( $p < 0,05$ ) anzusteigen (Abb. 3.8).



**Abb. 3.8** mittlerer arterieller Druck  $t_3 - t_5$   
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung  
\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf  
# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied  
// : Unterbrechung der Skalenachse

### 3.2.5 Mittlerer pulmonalarterieller Druck

Die Werte für den MPAP in der Infusionsgruppe lagen zu allen drei Meßzeitpunkten ( $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$ ) signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in der Gruppe ohne Infusion. Innerhalb der einzelnen Gruppen kam es von  $t_0$  nach  $t_1$  zu einem Anstieg ( $p < 0,05$ ) und von  $t_1$  nach  $t_2$  zu einem Abfall ( $p < 0,05$ ) des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (Abb. 3.9).



**Abb. 3.9** mittlerer pulmonalarterieller Druck  $t_0 - t_2$

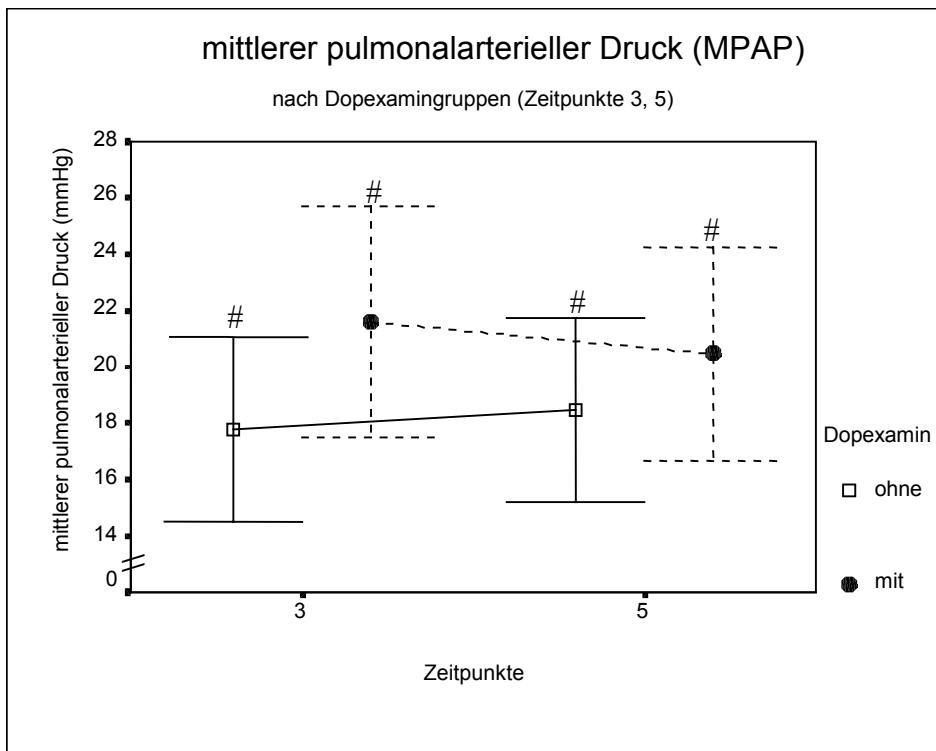
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

Im weiteren Untersuchungsverlauf lag der mittlere pulmonalarterielle Druck an den Zeitpunkten  $t_3$  und  $t_5$  der Dopexamingruppe ( $p < 0,05$ ) höher als in der Gruppe ohne Dopexamin. Während der extrakorporalen Zirkulation wurde der pulmonalarterielle Druck nicht gemessen (Abb. 3.10).



**Abb. 3.10** mittlere pulmonalarterieller Druck  $t_3 - t_5$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

### 3.2.6 Pulmonalkapillärer Verschlußdruck

Zwischen den Gruppen mit oder ohne Infusion gab es im Hinblick auf den pulmonalkapillären Verschlußdruck keine Unterschiede in den Zeitpunkten  $t_0$  bis  $t_2$ .

Innerhalb der einzelnen Gruppen stieg nach der Gabe von Gelatinelösung der pulmonalkapilläre Verschlußdruck von  $t_0$  nach  $t_1$  signifikant an ( $p < 0,05$ ) und fiel nach der Narkoseeinleitung ( $t_1$  nach  $t_2$ ) wieder ( $p < 0,05$ ) ab (Abb. 3.11).

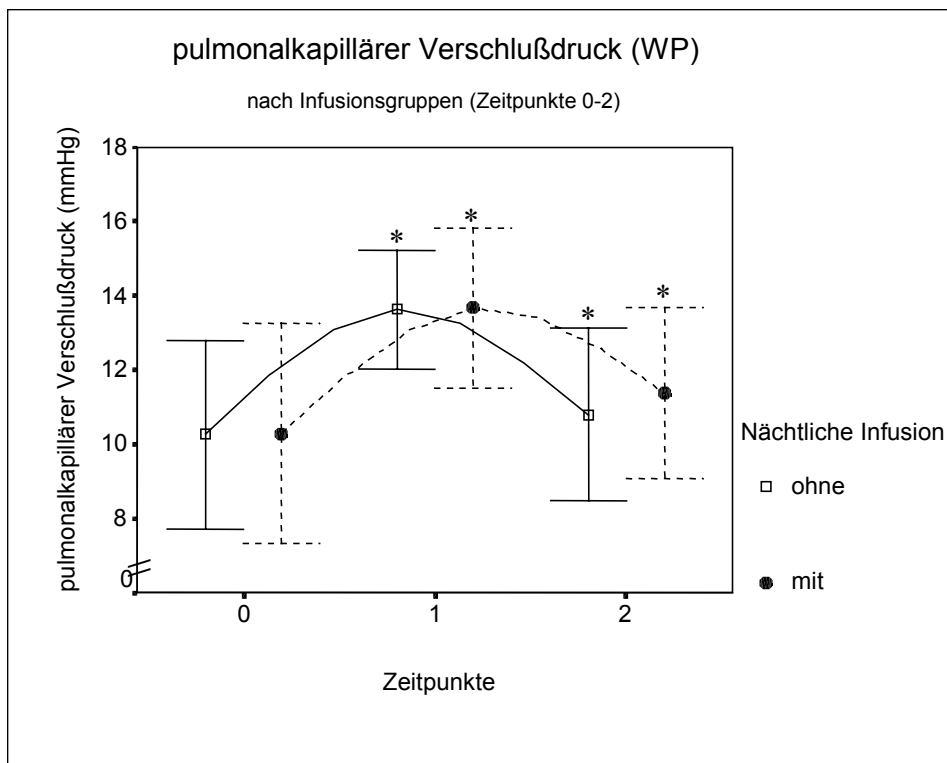


Abb. 3.11 pulmonalkapillärer Verschlußdruck  $t_0 - t_2$

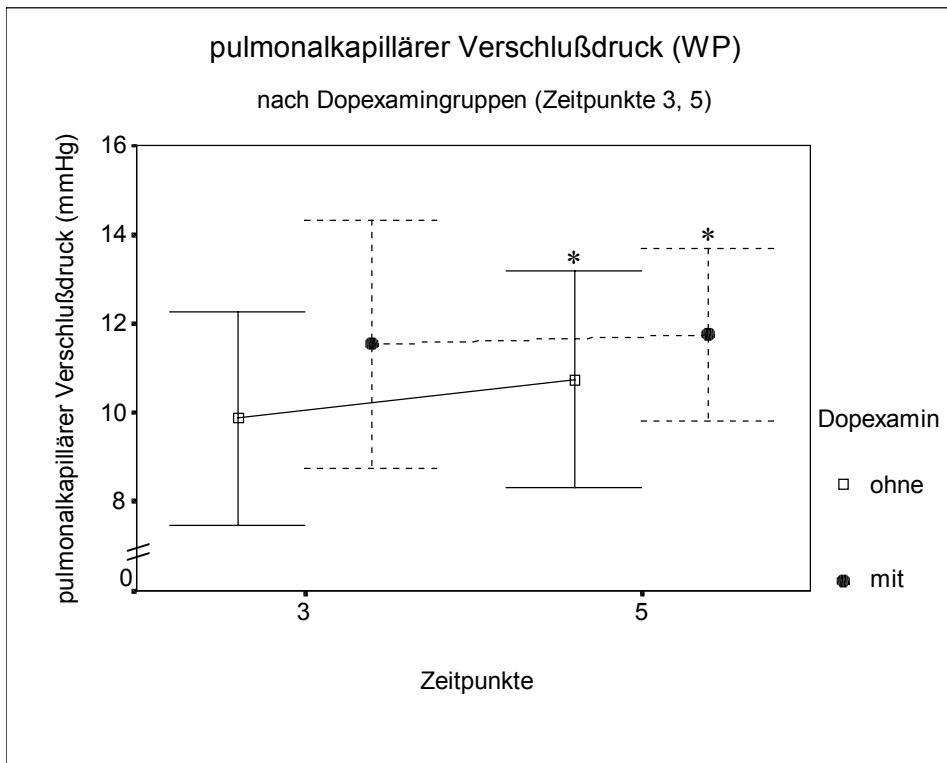
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

An den Meßzeitpunkten  $t_3$  bis  $t_5$  unterschieden sich die Gruppen mit bzw. ohne Dopexamin nicht. Es wurden jedoch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) innerhalb der einzelnen Gruppen beobachtet (Abb. 3.12). Zum Meßzeitpunkt  $t_4$  wurde der WP nicht erfasst (EKZ).



**Abb. 3.12** pulmonalkapillärer Verschlussdruck  $t_3 - t_5$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

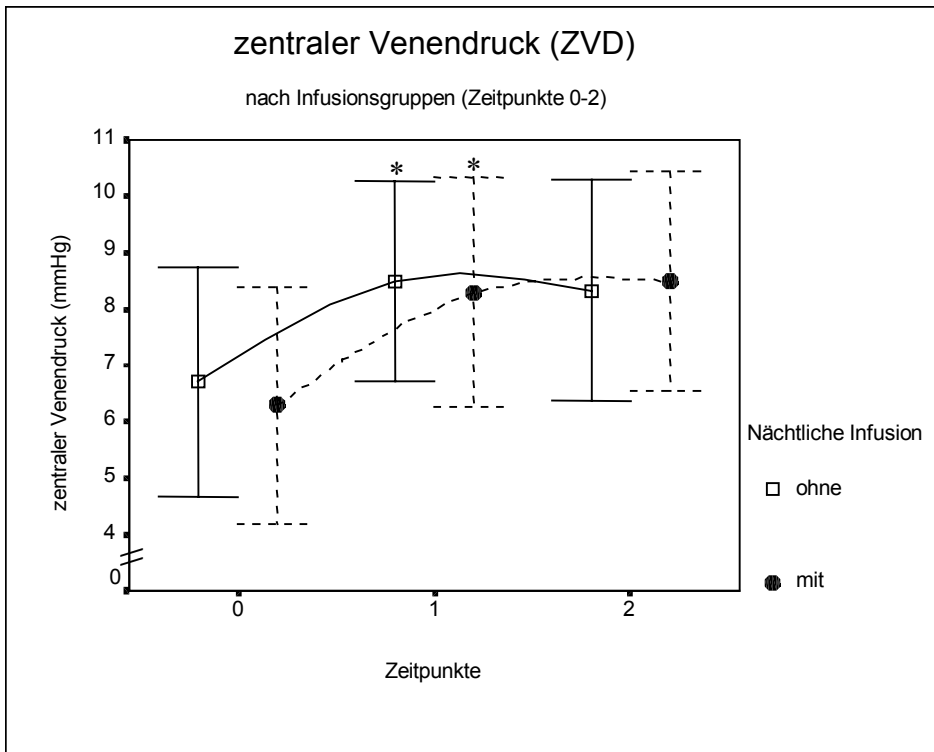
\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

## 3.2.7 Zentraler Venendruck

Der zentralvenöse Druck unterschied sich zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  nicht. Es konnte jedoch ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,05$ ) in beiden Gruppen nach der Infusion von Gelatinelösung ( $t_1$ ) beobachtet werden (Abb. 3.13).



**Abb. 3.13** zentraler Venendruck  $t_0 - t_2$

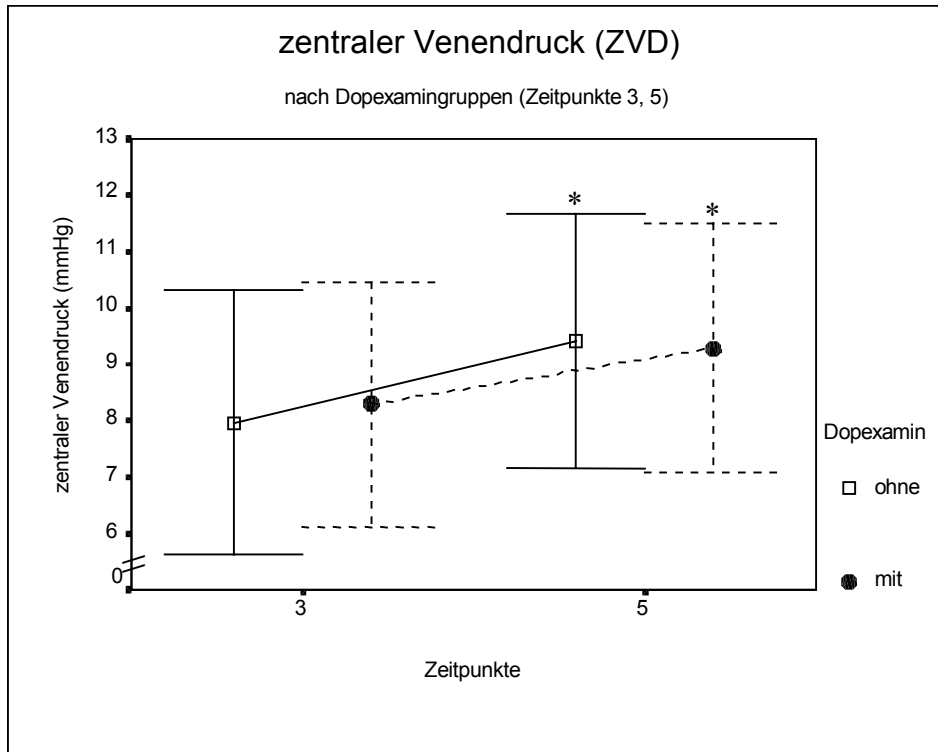
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

Im weiteren Verlauf unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander. Es wurde ein Anstieg ( $p < 0,05$ ) innerhalb der einzelnen Gruppen von  $t_3$  nach  $t_5$  nachgewiesen (Abb. 3.14). Der Meßzeitpunkt  $t_4$  entfiel wiederum (EKZ).



**Abb. 3.14** zentraler Venendruck  $t_3 - t_5$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

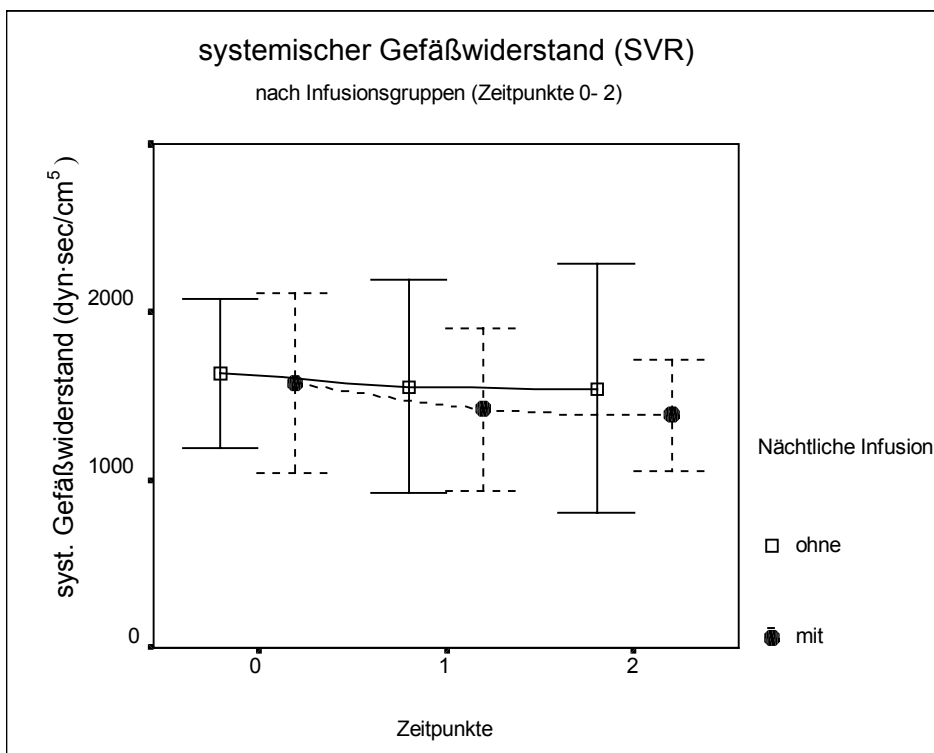
## 3.2.8 Pulmonaler Gefäßwiderstand

Der pulmonale Gefäßwiderstand unterschied sich zwischen der Infusionsgruppe und der Gruppe ohne Infusion zu den Zeitpunkten  $t_0$  bis  $t_2$  nicht. Es fand sich ebenfalls kein Unterschied innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Im weiteren Narkoseverlauf von  $t_3$  bis  $t_5$  änderte sich der pulmonale Gefäßwiderstand weder zwischen der Dopexamingruppe und der Gruppe ohne Dopexamin noch innerhalb der jeweiligen Gruppe.

## 3.2.9 Systemischer Gefäßwiderstand

Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen noch im Verlauf der einzelnen Gruppe zu den Zeitpunkten  $t_0$ - $t_2$  (Abb. 3.15).



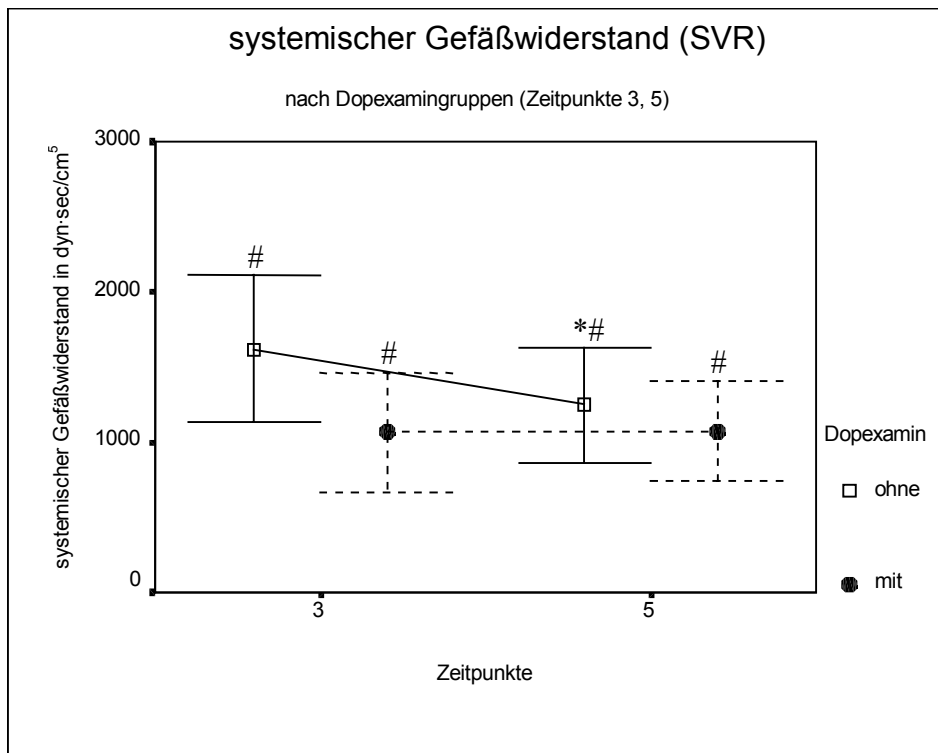
**Abb. 3.15** systemischer Gefäßwiderstand  $t_0 - t_2$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Es zeigte sich allerdings ein unterschiedlicher Verlauf des systemischen Gefäßwiderstandes zwischen der Dopexamingruppe und der Gruppe ohne Dopexamin zu den Zeitpunkten  $t_3$  und  $t_5$ . In der Gruppe ohne Dopexamin konnte zusätzlich ein signifikanter Abfall ( $p < 0,05$ ) des systemischen Gefäßwiderstandes von  $t_3$  nach  $t_5$  nachgewiesen werden (Abb. 3.16).



**Abb.3.16** Systemischer Gefäßwiderstand  $t_3$  -  $t_5$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

### 3.3 Oxygenierungsparameter

Die Oxygenierungsparameter Zeitpunkt  $t_0$  sind in Tab. 3.8 dargestellt.

	mit nächtl. Infusion (n=24)	ohne nächtl. Infusion (n=24)
<b>art. Sauerstoffangebot (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	474,85 ± 109,15	421,11 ± 102,41
<b>Sauerstoffverbrauch (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	102,41 ± 22,65 #	86,02 ± 33,47 #
<b>Sauerstoffausschöpfung (%)</b>	21,81 ± 6,17	21,26 ± 5,50

**Tab. 3.8** Oxygenierungsparameter  $t_0$

Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Die Oxygenierungsparameter Zeitpunkt  $t_1$  sind in Tab. 3.9 dargestellt.

	mit nächtl. Infusion (n=24)	ohne nächtl. Infusion (n=24)
<b>art. Sauerstoffangebot (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	517,46 ± 101,32*	464,63 ± 120,88*
<b>Sauerstoffverbrauch (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	111,82 ± 33,09*#	97,57 ± 18,91*#
<b>Sauerstoffausschöpfung (%)</b>	21,91 ± 5,71	21,36 ± 4,73

**Tab. 3.9** Oxygenierungsparameter  $t_1$

Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Die Oxygenierungsparameter Zeitpunkt  $t_2$  sind in Tab. 3.10 dargestellt.

	mit nächtl. Infusion (n=24)	ohne nächtl. Infusion (n=24)
<b>art. Sauerstoffangebot (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	380,04 ± 75,75 *	359,32 ± 94,96*
<b>Sauerstoffverbrauch (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	63,09 ± 23,35*	61,02 ± 17,29*
<b>Sauerstoffausschöpfung (%)</b>	18,64 ± 8,84	16,92 ± 5,76

**Tab. 3.10** Oxygenierungsparameter  $t_2$

Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Die Oxygenierungsparameter Zeitpunkt  $t_3$  sind in Tab. 3.11 dargestellt.

	<b>mit Dopexamin (n=24)</b>	<b>ohne Dopexamin (n=24)</b>
<b>art. Sauerstoffangebot (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	575,09 ± 169,84#	358,09 ± 107,95#
<b>Sauerstoffverbrauch (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	97,82 ± 39,49	84,61 ± 23,39
<b>Sauerstoffausschöpfung (%)</b>	16,77 ± 3,74 #	25,86 ± 10,17#

**Tab. 3.11** Oxygenierungsparameter  $t_3$

Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Die Oxygenierungsparameter Zeitpunkt  $t_4$  sind in Tab. 3.12 dargestellt.

	<b>mit Dopexamin (n=24)</b>	<b>ohne Dopexamin (n=24)</b>
<b>art. Sauerstoffangebot (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	296,42 ± 36,30*	286,56 ± 40,15*
<b>Sauerstoffverbrauch (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	78,63 ± 35,16	85,07 ± 31,78
<b>Sauerstoffausschöpfung (%)</b>	27,64 ± 7,55 *	30,41 ± 11,84

**Tab. 3.12** Oxygenierungsparameter  $t_4$

Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Die Oxygenierungsparameter Zeitpunkt  $t_5$  sind in Tab. 3.13 dargestellt.

	<b>mit Dopexamin (n=24)</b>	<b>ohne Dopexamin (n=24)</b>
<b>art. Sauerstoffangebot (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	468,24 ± 154,91*#	348,70 ± 118,76*#
<b>Sauerstoffverbrauch (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	96,54 ± 35,18	90,36 ± 25,42
<b>Sauerstoffausschöpfung (%)</b>	22,44 ± 6,34	28,87 ± 9,37

**Tab. 3.13** Oxygenierungsparameter  $t_5$

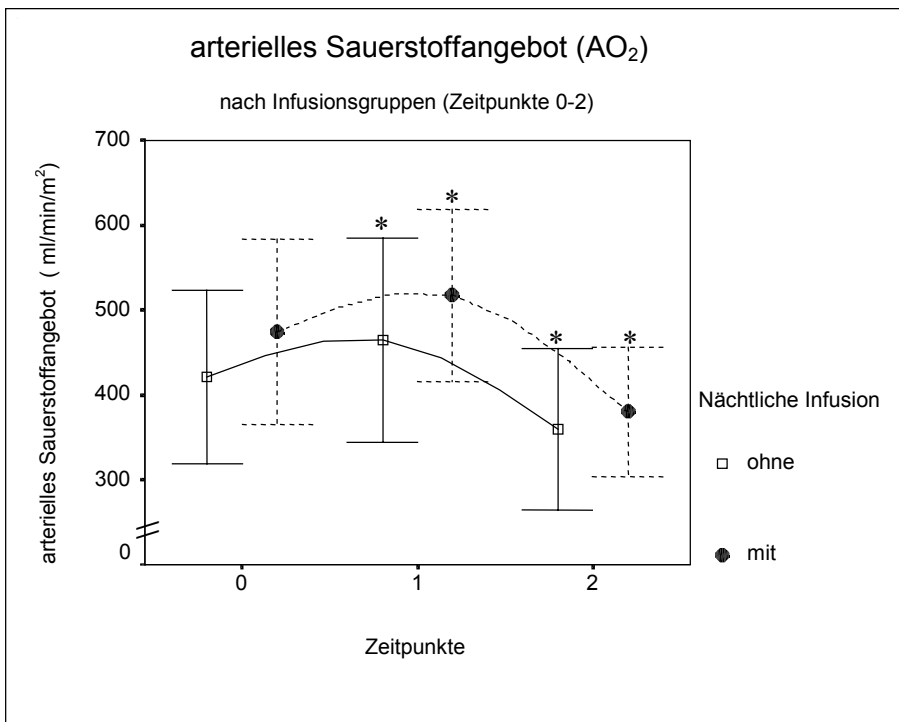
Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

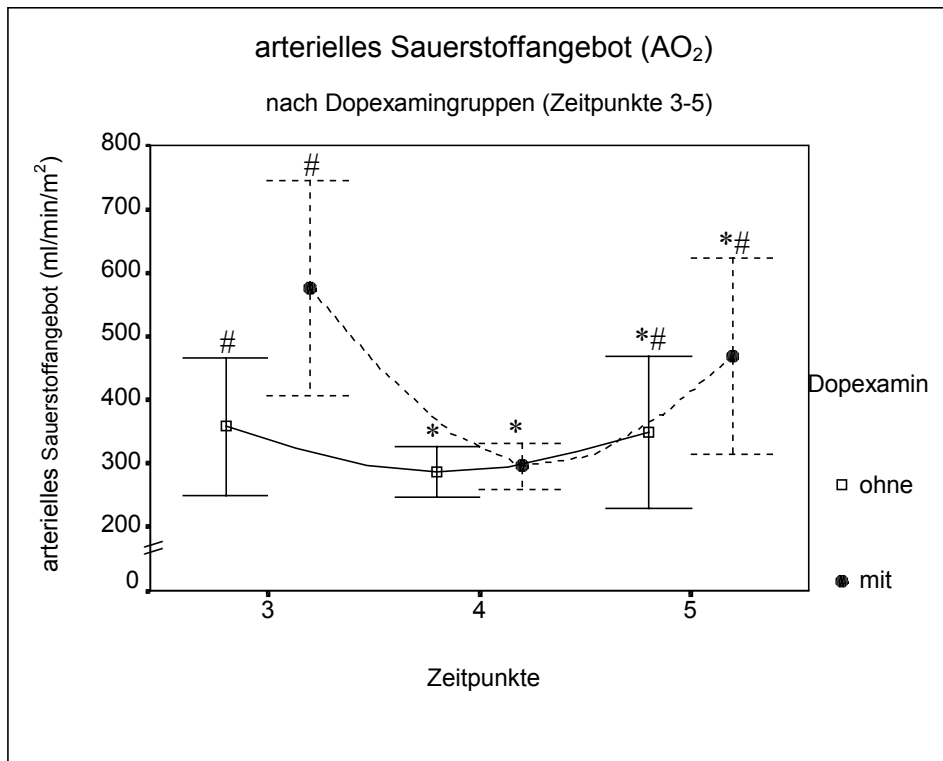
### 3.3.1 Arteriellies Sauerstoffangebot

Das arterielle Sauerstoffangebot zeigte zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  eine Tendenz zu höheren Werten. Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden jeweils signifikante ( $p < 0,05$ ) Anstiege des Sauerstoffangebotes von  $t_0$  nach  $t_1$  beobachten. In der weiteren Entwicklung von  $t_1$  nach  $t_2$  fiel in beiden Gruppen das Sauerstoffangebot signifikant ( $p < 0,05$ ) ab (Abb. 3.17).



**Abb. 3.17** arterielles Sauerstoffangebot  $t_0 - t_2$   
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung  
\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf  
# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied  
// : Unterbrechung der Skalenachse

Durch die Gabe von Dopexamin stieg zu den Zeitpunkten  $t_3$  und  $t_5$  das Sauerstoffangebot im Vergleich zur Gruppe ohne Dopexamin an. Während der EKZ fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich durch einen anfänglich signifikanten ( $p < 0,05$ ) Abfall von  $t_3$  nach  $t_4$  und einen folgenden Anstieg ( $p < 0,05$ ) des Sauerstoffangebotes von  $t_4$  nach  $t_5$  (Abb. 3.18).



**Abb.3.18** arterielles Sauerstoffangebot  $t_3 - t_5$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

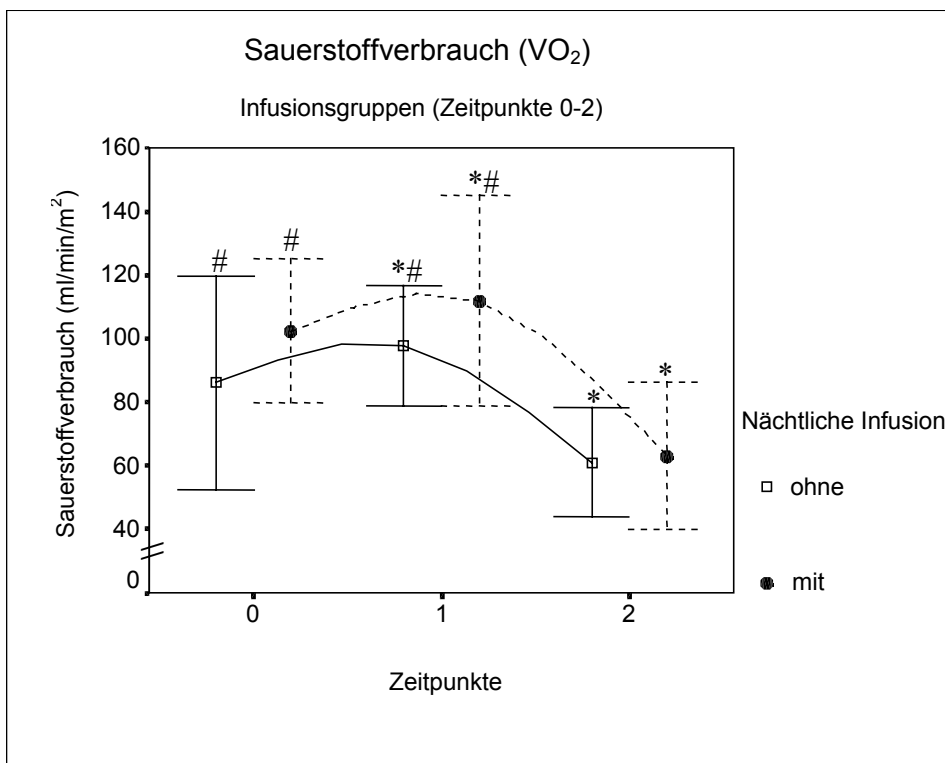
\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

### 3.3.2 Sauerstoffverbrauch

Der Sauerstoffverbrauch der Infusionsgruppe gegenüber der Gruppe ohne Infusion unterschied sich zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  signifikant ( $p < 0,05$ ). Zum Meßzeitpunkt  $t_2$  wurde kein Unterschied ermittelt. Innerhalb der Gruppen stieg jeweils von  $t_0$  nach  $t_1$  der Sauerstoffverbrauch an und sank von  $t_1$  nach  $t_2$  wieder signifikant ab ( $p < 0,05$ ) ab (Abb. 3.19).



**Abb. 3.19** Sauerstoffverbrauch  $t_0 - t_2$

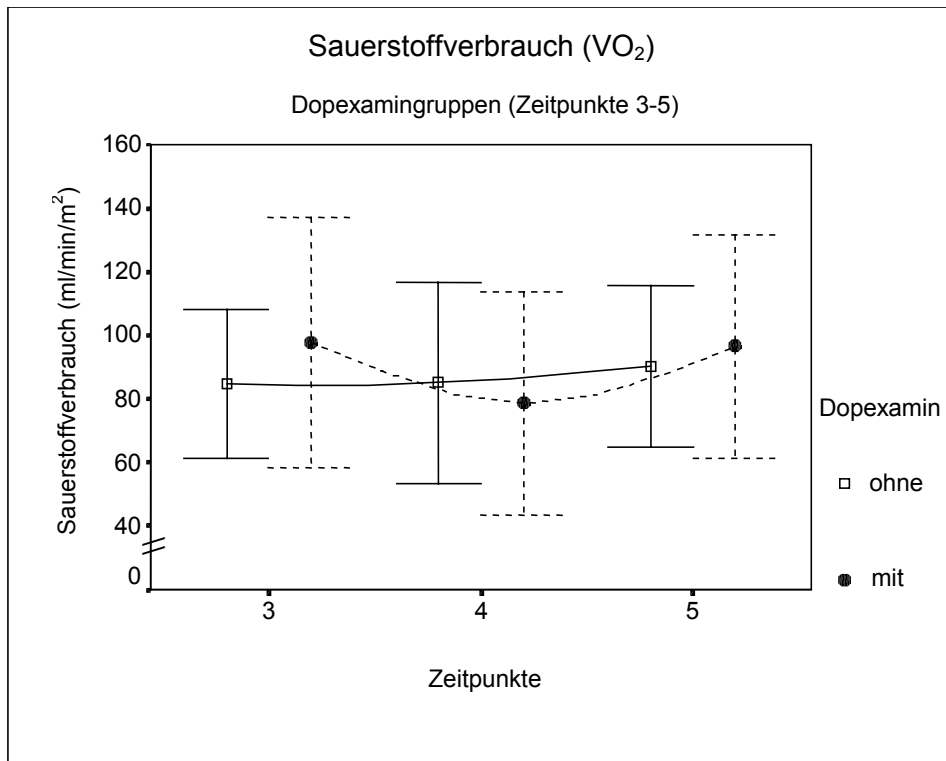
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

Im weiteren Untersuchungsverlauf bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen oder innerhalb der Gruppen im zeitlichen Verlauf (Abb. 3.20).



**Abb. 3.20** Sauerstoffverbrauch t<sub>3</sub> - t<sub>5</sub>

Mittelwert ± Standardabweichung

\* : p < 0,05 signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# : p < 0,05 signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

### 3.3.3 Sauerstoffausschöpfungsrate

Die Sauerstoffausschöpfungsrate gibt prozentual an, wieviel vom arteriell angebotenen Sauerstoff verbraucht wird. Es zeigten sich keine Unterschiede in der präoperativen Phase ( $t_0$ - $t_2$ ) sowohl innerhalb der Gruppen als auch zwischen den einzelnen Gruppen.

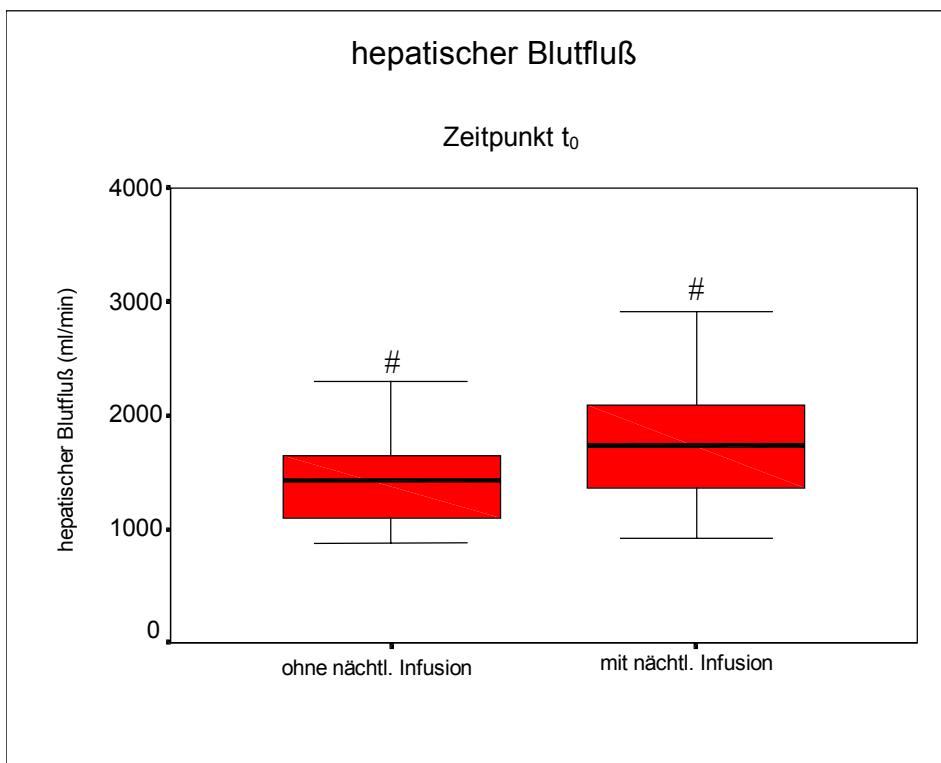
Im weiteren Untersuchungsverlauf lag die Sauerstoffausschöpfungsrate in der Gruppe ohne Dopexamin zum Zeitpunkt  $t_3$  signifikant ( $p = 0,026$ ) höher als in der Gruppe mit Dopexamin. Nach der extrakorporalen Zirkulation ( $t_5$ ) bestand ein Trend zu einer höheren Sauerstoffausschöpfung in der Gruppe ohne Dopexamin. Innerhalb der Dopexamingruppe stieg von Operationsbeginn ( $t_3$ ) bis zur Messung an der Herz-Lungen-Maschine ( $t_4$ ) die Sauerstoffausschöpfung signifikant ( $p < 0,05$ ) an und fiel anschließend wieder leicht ab.

### 3.4 Hepatischer Blutfluß

Bei der Bestimmung des hepatischen Blutflusses lag die Durchblutung in der Gruppe mit Infusion zum Zeitpunkt  $t_0$  mit 1782 ml/min signifikant höher als in der Gruppe ohne Infusion mit 1391 ml/min ( $p < 0,05$ ) (Tab. 3.14, Abb. 3.21).

$t_0$	keine Infusion (n=24)	nächtl. Infusion (n=24)
HBf (ml/min)	1391 ± 333 #	1782 ± 573 #

**Tab. 3.14** hepatischer Blutfluß  $t_0$   
 Alle Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung  
 # :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied



**Tab. 3.14** hepatischer Blutfluß  $t_0$   
 Alle Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung  
 # :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

## Ergebnisse

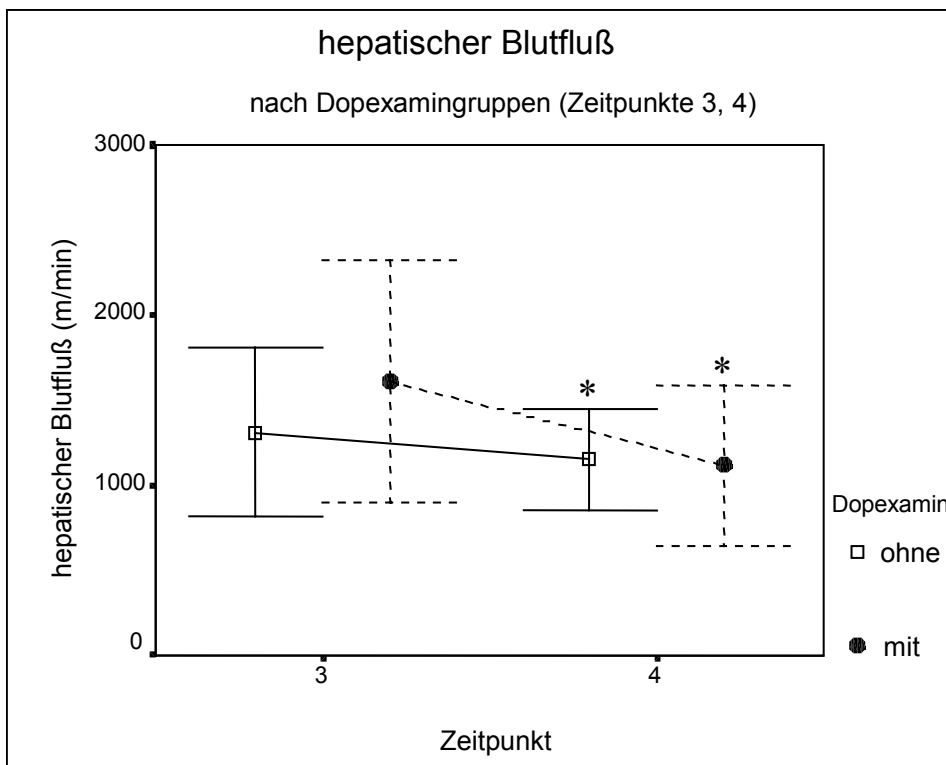
Zu den Zeitpunkten  $t_3$  und  $t_4$  unterschieden sich die Werte der Leberperfusion nicht signifikant. Es bestand jedoch ein Trend zu einer höheren Leberdurchblutung in der Gruppe mit Dopexamin. Innerhalb beider Gruppen zeigte sich ein signifikanter Perfusionsabfall ( $p < 0,05$ ) während der EKZ ( $t_4$ ) (Tab. 3.15, Abb. 3.22).

	kein Dopexamin (n=24)	Dopexamin (n=24)
<b>HBF <math>t_3</math> (ml/min)</b>	1310 ± 496	1610 ± 713
<b>HBF <math>t_4</math> (ml/min)</b>	1149 ± 297 *	1116 ± 471*

**Tab. 3.15** hepatischer Blutfluß  $t_3$  und  $t_4$

Alle Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf



**Abb. 3.22** hepatischer Blutfluß  $t_3 - t_4$

Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

### 3.5 Katecholamine, Kortisol, Angiotensin

Die gemessenen laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt  $t_0$  sind in Tab. 3.16 dargestellt.

			nächtliche Infusion (n=24)	keine nächtliche Infusion (n=24)
<b>Angiotensin</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(<math>\mu\text{g}/\text{dl}</math>)</b>	9,0458 $\pm$ 13,40	8,6875 $\pm$ 7,33
<b>ADH</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(pg/ml)</b>	5,648 $\pm$ 2,045	4,946 $\pm$ 2,130
<b>Kreatinin</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(mg/dl)</b>	0,899 $\pm$ 0,221	0,992 $\pm$ 0,403
<b>Adrenalin</b>	<b>(Urin)</b>	<b>(<math>\mu\text{g}/\text{l}</math>)</b>	2,256 $\pm$ 3,936	2,343 $\pm$ 2,943
<b>Noradrenalin</b>	<b>(Urin)</b>	<b>(<math>\mu\text{g}/\text{l}</math>)</b>	14,34 $\pm$ 11,69	15,76 $\pm$ 11,87

**Tab. 3.16** Katecholamine, Kreatinin und ADH zum Zeitpunkt  $t_0$

Alle Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Zum Untersuchungszeitpunkt  $t_0$  zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede im Hinblick auf Angiotensin, ADH, Kreatinin im Blut und Adrenalin und Noradrenalin im Sammelurin.

Die gemessenen laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt  $t_3$  und  $t_4$  sind in Tab. 3.17 dargestellt.

			mit Dopexamin (n=24)	ohne Dopexamin (n=24)
<b>Angiotensin</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(<math>\mu\text{g}/\text{dl}</math>)</b>	<b>t3</b> 12,32 $\pm$ 10,98	12,17 $\pm$ 8,75
<b>Angiotensin</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(<math>\mu\text{g}/\text{dl}</math>)</b>	<b>t4</b> 25,67 $\pm$ 31,59	16,79 $\pm$ 12,51
<b>Kreatinin</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(mg/dl)</b>	<b>t3</b> 0,948 $\pm$ 2,471	0,952 $\pm$ 0,174
<b>Kreatinin</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(mg/dl)</b>	<b>t4</b> 0,854 $\pm$ 0,271	0,871 $\pm$ 0,192
<b>ADH</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(pg/ml)</b>	<b>t3</b> 25,70 $\pm$ 6,62	25,43 $\pm$ 6,62
<b>ADH</b>	<b>(Blut)</b>	<b>(pg/ml)</b>	<b>t4</b> 28,99 $\pm$ 28,72	36,62 $\pm$ 30,09

**Tab 3.17** Angiotensin, Kreatinin und ADH zum Zeitpunkt  $t_3$  und  $t_4$

Alle Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

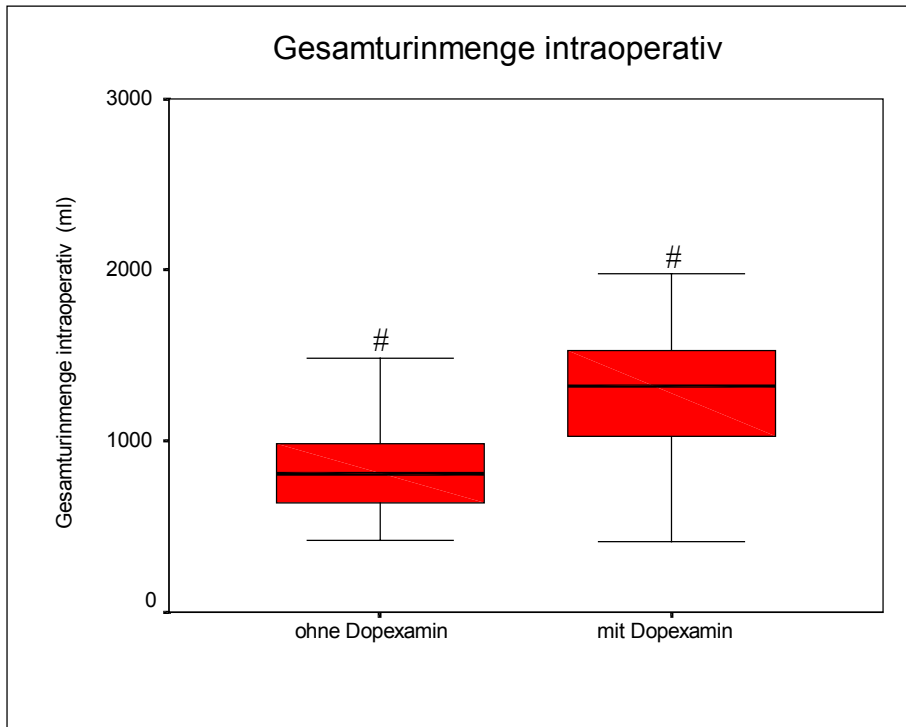
\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten  $t_3$  und  $t_4$  fanden sich keine Unterschiede bezüglich Angiotensin, Kreatinin und ADH.

### 3.6 Urinausscheidung

Die intraoperative Urinausscheidung war mit  $1329 \pm 452$  ml versus  $868 \pm 336$  ml in der Dopexamingruppe signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in der Kontrollgruppe (Abb. 3.23).



**Abb. 3.23** Urinausscheidung intraoperativ  
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung  
# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

### 3.7 Laktat

Die gemessenen Laktatwerte der zwei Untersuchungsgruppen Zeitpunkte  $t_0$ – $t_3$  sind in Tab. 3.18 und Abb. 3.24 dargestellt

	<b>Infusion (n=24)</b>	<b>ohne Infusion (n=24)</b>
<b>t0</b>	0,94 ± 0,43	1,03 ± 0,35
<b>t1</b>	0,92 ± 0,37	1,04 ± 0,33
<b>t2</b>	0,78 ± 0,28*	0,88 ± 0,35*

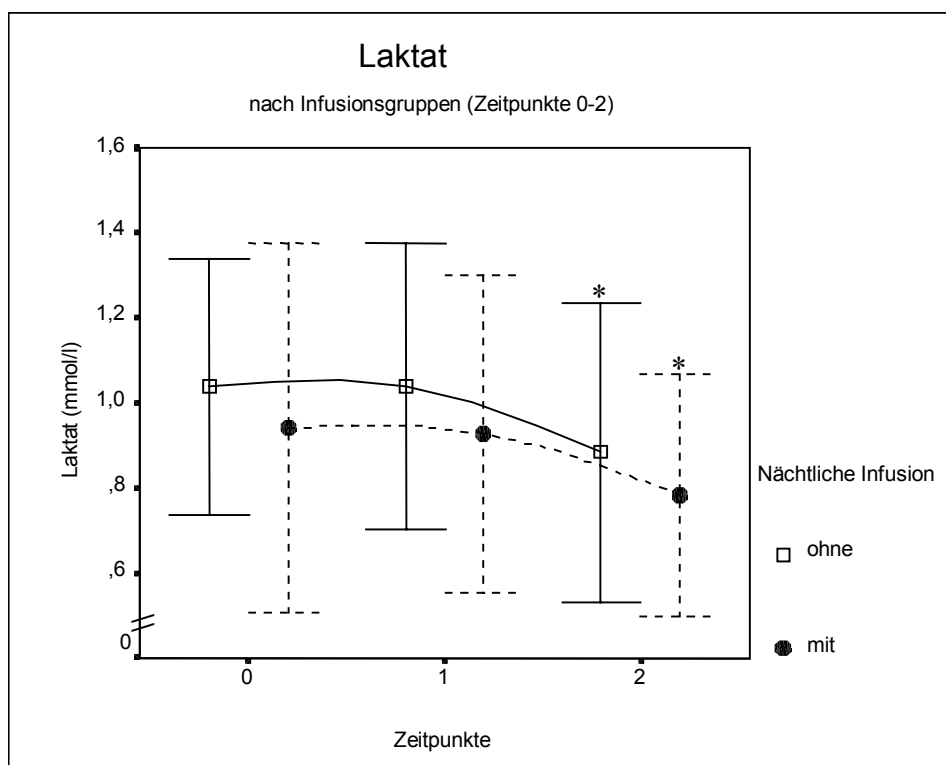
**Tab. 3.18** Laktatwerte  $t_0$  -  $t_2$

Alle Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Die Laktatwerte in der Infusionsgruppe unterschieden sich zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  nicht voneinander. Auffällig war ein signifikanter ( $p < 0,05$ ) Laktatabfall in beiden Gruppen von  $t_1$  nach  $t_2$ .



**Abb. 3.24** Laktatwerte  $t_0$  -  $t_2$

Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

// : Unterbrechung der Skalenachse

## Ergebnisse

Die gemessenen Laktatwerte der zwei Untersuchungsgruppen Zeitpunkte  $t_3$ - $t_5$  sind in Tab.3.19 und Abb.3.25 dargestellt.

	ohne Dopexamin (n=24)	Dopexamin (n=24)
<b>t<sub>3</sub></b>	1,23 ± 0,43 #	0,98 ± 0,40 #
<b>t<sub>4</sub></b>	1,62 ± 0,66 #*	1,17 ± 0,44 #*
<b>t<sub>5</sub></b>	1,43 ± 0,65 #	1,23 ± 0,59 #

**Tab. 3.19** Laktatwerte  $t_3$  -  $t_5$

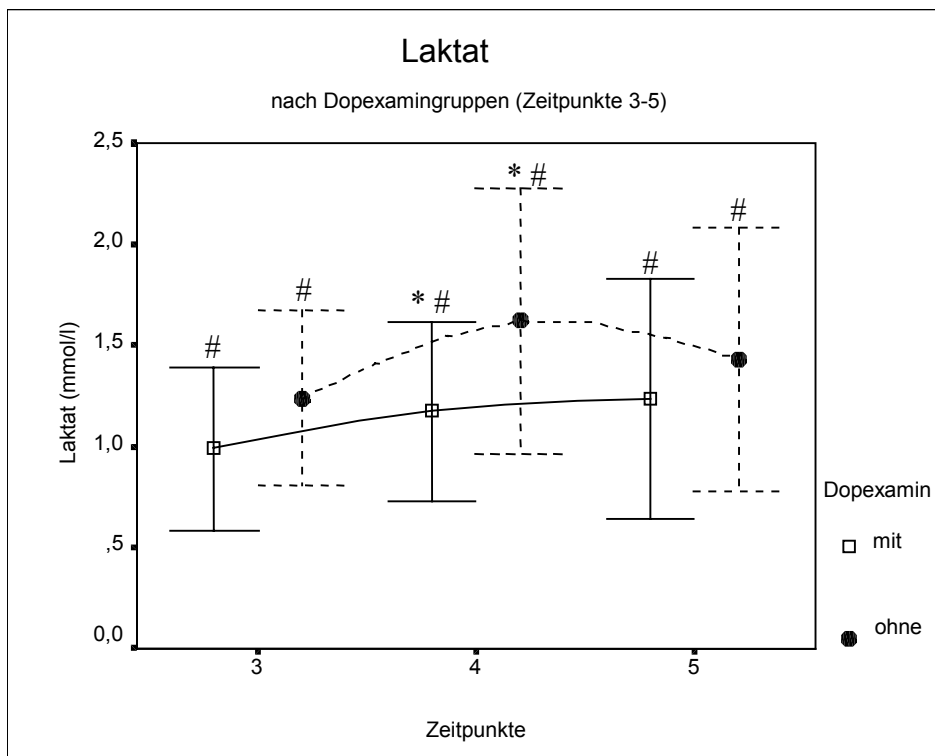
Alle Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

Zum Zeitpunkt  $t_3$ ,  $t_4$  und  $t_5$  waren die Laktatwerte der Dopexamingruppe signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als die der Gruppe ohne Dopexamin.

Innerhalb der jeweiligen Gruppe wurde ein signifikanter Laktatanstieg von  $t_3$  nach  $t_4$  beobachtet ( $p < 0,05$ ).



**Abb. 3.25** Laktatwerte  $t_3$  -  $t_5$

Mittelwert ± Standardabweichung

\* :  $p < 0,05$  signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf

# :  $p < 0,05$  signifikanter Gruppenunterschied

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

#### 4.1.1 Hämodynamische Meßmethoden

##### 4.1.1.1 Herzzeitvolumen Bestimmung

Nach Einführung des Pulmonalkatheter durch Swan und Ganz im Jahre 1970 und der Weiterentwicklung der erstmals 1954 von Fegler beschriebenen Thermodilutionstechnik<sup>85</sup> wurde dieses Verfahren lange Zeit als „Goldstandard“ bei der Überwachung herzchirurgischer Patienten<sup>86 87 88</sup> bezeichnet.

Das Thermodilutionsverfahren als Methode der HZV-Messung bietet eine Reihe von Vorteilen<sup>89</sup>:

1. Kurzfristig wiederholbare Bestimmungen durch schnelles Verschwinden der Kälte und somit verminderter Rezirkulation
2. Sicherer Indikator
3. Rasche Vermischung von Indikator und Blut
4. Einfache Handhabung

Die Messung des Herzzeitvolumens durch Thermodilution ist bei sachgerechter Anwendung ein praktikables Verfahren mit ausreichender Verlässlichkeit und geringem Komplikationsrisiko. Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse ist neben einer angemessenen Indikatormenge die Bestimmung der Temperatur. Die Bluttemperatur wird heute direkt über einen Thermistor an der Spitze des Katheters bestimmt. Ebenso wird die Temperatur des Injektates mit einer Sonde am Injektionsort erfaßt. Die Indikatormenge von 10 ml mit einer Temperatur von 0°C wird dabei als ausreichend erachtet<sup>86 91</sup>. Der meßtechnische Fehler wird allgemein mit weniger als 10 % angegeben<sup>90 91</sup>.

Der Einfluß der jeweiligen Phase des Atemzyklus auf die HZV- Bestimmung wurde vielfach untersucht. Die Reproduzierbarkeit der HZV-Messung wird verbessert, wenn die Bestimmungen zu definierten Zeitpunkten des Atemzyklus, gewöhnlich endexpiratorisch, vorgenommen werden<sup>92 93 94</sup> und das Herzzeitvolumen als Mittelwert aus mindestens zwei bis drei Einzelmessungen bestimmt wird<sup>88 100</sup>. Die Abweichungen der

Herzzeitvolumenbestimmung innerhalb eines Atemzyklus können bis zu 25 % betragen<sup>95 94 96 97</sup>.

In der vorliegenden Studie wurde das Herzzeitvolumen als Mittelwert von drei Einzelmessungen berechnet. Der Injektionszeitpunkt wurde endexpiratorisch gewählt. Die optische Registrierung der Dilutionskurve am Herzzeitvolumen-Computer ermöglichte es, Meßfehler durch Fehllagen zu vermeiden<sup>98 94</sup>. Thermodilutionskurven mit niedriger Amplitude entstehen beispielsweise bei inadäquater Temperaturdifferenz ( $<10^{\circ}\text{C}$ ), zu kleinem Injektatvolumen sowie bei einer nach distal oder proximal dislozierten Thermistorlage<sup>99</sup>. Irreguläre Kurven werden darüber hinaus bei Kontakt zwischen Gefäßwand und Thermistor sowie raschen Änderungen von Herzfrequenz, Atmung oder Blutdruck beobachtet.

### 4.1.1.2 Pulmonalarterielle Drücke und pulmonalkapilläre Verschußdrücke

Im Folgenden sollen einige wichtige Gesichtspunkte bei der korrekten Messung der Pulmonaldrücke und speziell des pulmonalkapillären Verschußdruckes (PCWP) erläutert werden. Sie beziehen sich vor allem auf die Gleichsetzung von PCWP mit dem linken Vorhofdruck ("left atrial pressure" = LAP) und dem eigentlich gewünschten linksventrikulären enddiastolischen Druck ("left ventricular enddiastolic pressure" = LVEDP). Die meisten Pulmonalarterienkatheter gelangen beim Einschwenken in den rechten Mittel- oder Unterlappen. Bei der kontrollierten Beatmung ist der Meßzeitpunkt von untergeordneter Bedeutung, da der Pleuradruk im Atemzyklus nur geringen Schwankungen unterworfen ist und somit kaum Änderungen des Wedge-Druckes hervorruft<sup>100</sup>. Um Meßfehler bei der Bestimmung des PCWP zu vermeiden, sollte der pulmonalvenöse Druck größer als der alveoläre Druck sein<sup>101</sup>. Ein zu hoher positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) von mehr als 10 cmH<sub>2</sub>O, oder eine Hypovolämie können zu Ungenauigkeiten führen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher standardisiert ein PEEP von 5 cmH<sub>2</sub>O angewendet und auf einen ausgeglichenen Volumenstatus geachtet.

Bei einer Mitralinsuffizienz können hohe v-Wellen auftreten, die nicht mit der Pulmonalarteriendruckkurve verwechselt werden dürfen. Der PCWP kann höher als der LAP bzw. der LVEDP liegen; dies ist der Fall bei erhöhten Atemwegsdrücken (PEEP), bei Mitralstenosen oder bei sehr selten vorkommenden Vorhoftumoren.

Ein gemessener PCWP, welcher niedriger als der LAP bzw. der LVEDP ist, kann durch einen hohen LVEDP (>25 mmHg), einen steifen linken Ventrikel oder durch vorzeitigen Schluß der Mitralklappe bei Aorteninsuffizienz entstehen.

### 4.1.2. Hepatischer Blutfluß

Zur Bestimmung der Leberdurchblutung werden beim Menschen sowohl invasive direkte Verfahren wie z.B. die elektromagnetische Flußmessung, als auch nichtinvasive Methoden wie z.B. die Clearancetechniken mit Indikatorsubstanzen nach dem Fickschen Prinzip eingesetzt<sup>102</sup>.

Bei den nichtinvasiven Techniken werden Substanzen appliziert, deren Verteilungsraum das Plasma darstellt und die ausschließlich von der Leber metabolisiert werden<sup>103 104</sup>. Aus der Plasmaelemination dieser Substanz kann indirekt auf die Perfusion geschlossen werden. In der vorliegenden Studie wurde die Indocyaningrün-Clearance-Technik gewählt, weil es sich um ein langjährig etabliertes Verfahren handelt, verlässliche Ergebnisse liefert und für den Patienten durch die nichtinvasive Technik keine grössere Belastung darstellt. Der Vorteil bei der Verwendung von ICG ist die kurze Halbwertszeit der Substanz. Bereits nach 45 Minuten ist der Farbstoff im Blut nicht mehr nachweisbar<sup>105</sup>, so daß eine erneute ICG Gabe zur Leberperfuionsbestimmung durchgeführt werden kann. Der Farbstoff ist im physiologischen pH-Bereich stabil<sup>106</sup>. ICG zeigt ein spezifisches Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 795-805 nm<sup>107 72</sup>, bei der Haemoglobin und Bilirubin einen sehr geringen Einfluß auf die Absorption haben<sup>81</sup>. ICG läßt sich somit photometrisch gut bestimmen.

### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.2.1 Nächtliche Infusionstherapie und Hämodynamik

Bei der Auswertung der Hämodynamikparameter fanden sich im Vergleich zwischen der Infusionsgruppe und der Gruppe ohne Infusion nur geringe Unterschiede.

Bei den Patienten mit nächtlicher Infusion zeigte sich beim Herzindex über die Meßzeitpunkte  $t_0$  bis  $t_2$  ein Trend zu höheren Werten im Vergleich zu den Patienten ohne nächtliche Infusion. Innerhalb der Zeitspanne von  $t_0$  bis  $t_1$  wurden insgesamt  $770 \text{ ml} \pm 160 \text{ ml}$  Haemaccel in der Gruppe ohne nächtliche Infusion gegenüber  $764 \text{ ml} \pm 172 \text{ ml}$  in der Infusionsgruppe infundiert. Ein statistischer Gruppenunterschied wurde nicht beobachtet. Wie erwartet stiegen Herzzeitvolumen und Herzindex mit der zusätzlichen Gelatineinfusion in beiden Gruppen signifikant an. Die Arbeitsgruppe von Boldt<sup>108</sup> wies in einer Volumentherapiestudie an kardiochirurgischen Patienten nach, daß bei Infusion von HES 6 % bis zu einer Verdopplung des Wedgedruckes das Herzzeitvolumen ebenfalls signifikant über 30 % ansteigen kann. In einer weiteren Anwendungsbeobachtung verglichen Mazhar<sup>109</sup> und Mitarbeiter die hämodynamischen Effekte von Gelatinelösung gegenüber physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) und stellten fest, daß der Herzindex durch die Infusion von Gelatinelösung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant anstieg. Gleichartige Ergebnisse mit einer Steigerung des Herzindexes fanden zum einen die Forschergruppe von Borgo<sup>110</sup> nach präoperativer Hämodilution mit Gelatinelösung und zum anderen die Gruppe von Sinclair<sup>111</sup> nach intraoperativer Gabe von Kolloiden bei unfallchirurgischen Patienten. Biboulet<sup>112</sup> und Mitarbeiter untersuchten in einer Studie an wachen Patienten die hämodynamischen Effekte nach einer Hämodilution. Sie fanden neben einem Anstieg des Herzindexes ein gesteigertes Schlagvolumen und eine Zunahme der Ejektionsfraktion.

Der mittlere arterielle Druck war in der Gruppe mit nächtlicher Infusion über den gesamten Verlauf tendenziell höher als in der Gruppe ohne Infusionstherapie. Durch die Gabe von Gelatinelösung stieg bei den noch wachen Patienten in beiden Gruppen der mittlere arterielle Druck an und fiel nach der Narkoseeinleitung ( $t_2$ ) deutlich ab.

Einen signifikanten Unterschied zwischen nächtlicher Infusionsgruppe und der Gruppe ohne Infusion zum Zeitpunkt  $t_0$  wies der pulmonalarterielle Mitteldruck auf, der in der Infusionsgruppe höher war. Auch im weiteren Verlauf war der pulmonalarterielle Mitteldruck bei den Patienten mit nächtlicher Infusion signifikant höher, als in der Gruppe ohne Infusion.

In einer Studie verglich Lamke<sup>113</sup> die Plasmavolumenänderung durch verschiedene Infusionslösungen und beobachtete, daß nach der Gabe von 1000 ml Ringerlösung das Plasmavolumen lediglich um 180 ml zunahm. So ist es nicht überraschend, daß sich die Untersuchungsgruppen in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt  $t_0$  im Hinblick auf hämodynamische Parameter nur geringfügig unterschieden.

Der zentrale Venendruck stieg in beiden Gruppen nach der Infusion von Gelatinelösung als Zeichen einer intravasalen Volumenzunahme an. Die Narkoseeinleitung zeigte keinen Einfluß auf den zentralen Venendruck.

Weiterhin fanden sich Steigerungen der pulmonalarteriellen Verschlußdrücke in beiden Gruppen durch die Gabe von Gelatinelösung von  $t_0$  nach  $t_1$ ; nach Narkoseeinleitung ( $t_2$ ) fielen die Werte wieder ab.

Die unterschiedlichen Infusionsregime und der Einfluß der Narkoseeinleitung zeigten keine Auswirkungen auf den pulmonalen und den systemischen Gefäßwiderstand.

Durch die Narkoseeinleitung ( $t_2$ ) kommt es zu einer Reduktion des Sympathikotonus, der in der vorliegenden Untersuchung zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes, des Herzzeitvolumens, des Herzindex und der Herzfrequenz führte. In einer Studie von Schultze-Sasse<sup>20</sup> an herzchirurgischen Patienten konnte nach der Narkoseeinleitung mit Midazolam, Fentanyl und Pancuronium ein Abfall von Herzzeitvolumen, arteriellem Mitteldruck und pulmonalarteriellen Druck gezeigt werden. Ähnliche Ergebnisse fand die Arbeitsgruppe von Massaut<sup>23</sup> in einer Studie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit. In einer weiteren Studie von Tarnow<sup>24</sup> und Mitarbeitern bei 22 Patienten mit koronarer Herzkrankheit konnten diese Ergebnisse verifiziert werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden diese Ergebnisse bestätigt. Der Einfluß einer nächtlichen Infusion auf die Hämodynamik ist anscheinend weitaus geringer als der Einfluß der Narkoseeinleitung.

Nach der Narkoseeinleitung ( $t_2$ ) lassen die gemessenen hämodynamischen Parameter in beiden Gruppen keine Unterschiede mehr erkennen.

### 4.2.2 Infusionstherapie und Oxygenierungsparameter

In den letzten Jahren wurde verstärkt der Zusammenhang zwischen Gewebshypoxie und Multiorganversagen untersucht. Es zeigte sich in verschiedenen Studien, daß ein vermindertes intraoperatives Sauerstoffangebot zu postoperativen Komplikationen führen kann<sup>15 114 115</sup>. In der vorliegenden Studie war das präoperative ( $t_0$ - $t_2$ ) arterielle Sauerstoffangebot der Infusionsgruppe tendenziell höher als in der Gruppe ohne nächtliche Infusionstherapie. Durch die kurzfristige Gabe von Gelatinelösung zur präoperativen Volumenexpansion stieg das arterielle Sauerstoffangebot in beiden Gruppen signifikant an. Durch die isovoläme Hämodilution kommt es zu einem höheren zirkulierenden Blutvolumen mit einer gesteigerten Vorlast des Herzens. Hierdurch kommt es zu einer erhöhten Ventrikelfüllung mit Steigerung des Schlagvolumens und konsekutiver Steigerung des Herzzeitvolumens. In einer Studie berichteten Adams<sup>53</sup> und Mitarbeiter, daß bei Hämodilution durch Absinken des Hämatokrits auf Werte von 30-35 % die Gewebsoxygenierung steigen kann. Als Begründung führte die Arbeitsgruppe eine Erhöhung des Herzzeitvolumens und eine Verbesserung der Mikrozirkulation an.

Bei der Narkoseeinleitung nahm das Sauerstoffangebot in der vorliegenden Studie signifikant in beiden Gruppen wieder ab. Eine Kopplung von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch bewirkte mit 18–21 % eine unveränderte Sauerstoffextraktion während der präoperativen Meßzeitpunkte ( $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$ ). In einer Studie an 36 herzchirurgischen Patienten beobachteten auch Routsis<sup>14</sup> und Mitarbeiter eine Korrelation von Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot, bei der die Sauerstoffausschöpfung ebenfalls konstant blieb.

In unserer Studie scheinen sowohl eine nächtliche Infusionstherapie, als auch eine unmittelbar präoperative Flüssigkeitsgabe mit einer Zunahme des systemischen Sauerstoffangebotes einherzugehen, die zu einer Verbesserung der Organoxygenierung beitragen kann.

### 4.2.3 Infusionstherapie und hepatischer Blutfluß

Bei den Untersuchungen zum Multiorganversagen ist das Splanchnikusgebiet in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gelangt. Landow<sup>13</sup> und Mitarbeiter berichteten 1994 über Gewebehypoxien des Gastrointestinaltraktes, welche durch eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet ausgelöst wurden. Eine unzureichende Durchblutung des Darmes kann zu einer Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch in der Darmmukosa kommen. Gewebeschäden und Schrankenstörungen mit Einwanderung von Bakterien und deren Toxinen, sowie die Ausschüttung von biologischen Entzündungsmediatoren können die Folge hiervon sein.

In der vorliegenden Studie wurde mit Hilfe der ICG-Clearance die Leberdurchblutung<sup>103</sup> bestimmt, um so indirekt auf die Splanchnikusperfusion rückschließen zu können. Die Leberdurchblutung zum Zeitpunkt  $t_0$  lag in der Infusionsgruppe 27 % höher als in der Kontrollgruppe. In einer Zusammenfassung über die Determinanten der Splanchnikusdurchblutung berichtet Takala über die Veränderungen in der Leberdurchblutung<sup>80</sup>. So vermindert sich die Leberdurchblutung bei Hypovolämie durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit der Folge einer Widerstandserhöhung im hepatischen Stromgebiet<sup>116 117</sup>. Angiotensin II stellt zudem ein starkes Vasokonstringent dar, das bei Hypovolämie vermehrt im Organismus entsteht und zu einer Verminderung der Durchblutung im Splanchnikusgebiet führen kann<sup>118</sup>. Umgekehrt steigert eine Volumenzufuhr die Leberperfusion sowohl durch eine Verminderung des hepatischen Gefäßwiderstandes als auch durch die Steigerung des Herzzeitvolumens<sup>119</sup>. Die erhöhte Leberperfusion in unserer Studie scheint durch eine Abnahme des hepatischen Gefäßwiderstandes verursacht zu sein, da sich der Herzindex in beiden Gruppen nicht unterschied.

### 4.2.4 Infusionstherapie und Laktat

In der vorliegenden Studie zeigten die Laktatwerte in der Infusionsgruppe im Vergleich zur Gruppe ohne nächtliche Infusion (Zeitpunkt  $t_0-t_2$ ) einen Trend zu niedrigeren Werten. Auffällig war ein signifikanter Abfall der Laktatkonzentrationen in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten vor ( $t_1$ ) und nach ( $t_2$ ) Narkoseeinleitung, dies könnte den verminderten Sauerstoffverbrauch bei narkotisierten Patienten widerspiegeln.

Sauerstoffmangel im Gewebe beeinträchtigt die oxidative Phosphorylierung und führt so zur Anhäufung von Pyruvat und damit auch von Laktat. Wichtigste Ursache des Sauerstoffmangels ist eine ungenügende Durchblutung der Gewebe; sie führt konsekutiv zu einer Steigerung der anaeroben Glykolyse mit Anhäufung von Laktat. Laktatkonzentrationen von mehr als 5 mmol/l gelten als Indikator einer Laktatazidose. Bei Patienten nimmt mit zunehmender Laktatkonzentration im Serum auch die Mortalität zu<sup>120</sup>. Bei Serumkonzentrationen von mehr als 5 mmol/l beträgt die Mortalität derzeit ca. 75 %, bei Werten grösser als 10 mmol/l über 95 %<sup>121</sup>.

Die tendenziell niedrigeren Laktatwerte der Infusionsgruppe könnten durch die nächtlich infundierte Kristalloidmenge von  $1008 \pm 140$  ml bedingt sein, durch die möglicherweise einer ungenügenden Perfusion der Gewebe mit Mikrozirkulationsstörungen und daraus folgendem Sauerstoffmangel vorgebeugt werden könnte.

#### 4.2.5 Dopexamintherapie und Hämodynamik

Das Wirkprofil von Dopexamin mit seiner überwiegenden Aktivierung der adrenergen  $\beta_2$ - und  $DA_1$ -Rezeptoren kann die hämodynamischen Ergebnisse der vorliegenden Studie erklären.

Dopexamin steigerte in einer Dosierung von 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  signifikant die Herzfrequenz nach dem Öffnen der Aortenklemme an der Herz-Lungen-Maschine ( $t_4$ ). Am Operationsende ( $t_5$ ) wurde bei einer Dosierung von 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dopexamin ebenfalls ein signifikanter Herzfrequenzanstieg nachgewiesen.

Der Herzindex in der Dopexamingruppe nach Operationsbeginn ( $t_3$ ) unterschied sich mit 3,5  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  gegenüber 2,3  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  signifikant von der Kontrollgruppe. Auch am Ende der Operation ( $t_5$ ) war der Herzindex in der Dopexamingruppe mit 21 % deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Der systemische Gefäßwiderstand war in der Dopexamingruppe zu den Zeitpunkten  $t_3$  mit 34 % und  $t_5$  mit 18 % niedriger als in der Kontrollgruppe. Während der periphere Gefäßwiderstand durch Dopexamin deutlich gesenkt wurde, zeigte der pulmonale Gefäßwiderstand keine Veränderung durch die Dopexamintherapie. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck blieb ebenfalls während des Operationsverlaufes unverändert. Dopexamin hat in unserer Studie anscheinend keinen Einfluß auf die Gefäßregulation der pulmonalen Strombahn. Durch eine Steigerung des Herzindexes durch die Dopexamintherapie müßte durch die von Bergofsky<sup>122</sup> beschriebene Abhängigkeit von Gefäßwiderstand und Herzindex der pulmonalarterielle Mitteldruck ansteigen. In der vorliegenden Untersuchung wurden diese Überlegungen bestätigt, denn der mittlere pulmonalarterielle Druck stieg abhängig vom Herzzeitvolumen an.

Müller<sup>123</sup> et al. beschrieben in einer Studie an Patienten, die sich einer Lungenoperation unterziehen mußten, den Einfluß von Dopexamin auf die pulmonale Hämodynamik. Auch diese Arbeitsgruppe konnte einen Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes bei unverändertem pulmonalen Gefäßwiderstand nachweisen. Die in unserer Studie beschriebenen Auswirkungen von Dopexamin auf den Herzindex, die Herzfrequenz und den systemischen Gefäßwiderstand decken sich mit den Ergebnissen in der Literatur. Dopexamin bewirkt mit seiner führenden adrenergen  $\beta_2$ - und  $DA_1$ -Rezeptorwirkung<sup>30</sup> eine milde positive Inotropie, eine Vasodilatation und eine Nachlastsenkung am Herzen. Brown<sup>33</sup> und Mitarbeiter untersuchten 1985 an narkotisierten Hunden die Wirkungen von Dopexamin auf die Hämodynamik in Dosierungen von 1,3–13  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Die Untersuchung zeigte, daß Dopexamin den Herzindex und die Herzfrequenz nachhaltig steigert und den peripheren

vaskulären Widerstand vermindert. Ähnliche Ergebnisse fand die Forschungsgruppe von Bass<sup>124</sup>, die 1987 die Wirkung von Dopexamin ebenfalls an narkotisierten Hunden untersuchte. Im Jahr 1988 veröffentlichten Foulds<sup>43</sup> und Mitarbeiter eine Übersicht über die hämodynamischen Effekte von Dopexamin. Sie untersuchten an gesunden Probanden unterschiedliche Dosierungen von Dopexamin (0,5-8 µg/kg/min) und fanden einen signifikanten dosisabhängigen Anstieg von Herzindex und Herzfrequenz. Bei weiteren Untersuchungen an 74 herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Klassifizierung (New York Health Association) Gruppe III fand Foulds, daß Dopexamin den Herzindex um 64 % und die Herzfrequenz um 12 % steigerte, während sich der systemische Gefäßwiderstand um 42 % verminderte. Weitere Studien mit Dopexamin wurden von Lang<sup>125</sup> an 8 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie durchgeführt. Dopexamin wurde in verschiedener Dosierung (1,2 und 4 µg/kg/min) verabreicht. Die Herzfrequenz und der Herzindex stiegen konzentrationsabhängig signifikant an. In weiteren Untersuchungen wurden diese Ergebnisse von Jackson<sup>126</sup> und McDonagh<sup>127</sup> bestätigt. Leier<sup>128</sup> und Mitarbeiter untersuchten ebenfalls Dopexamin an Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion. Sie beobachteten, daß selbst bei niedriger Dopexamindosierung die typischen hämodynamischen Veränderungen eintraten. Der Herzindex nahm in dieser Studie ab einer Dosis von 0,25 µg/kg/min signifikant zu, während die Herzfrequenz erst ab einer Dosierung von 0,5 µg/kg/min ein signifikantes Niveau erreichte. Der systemische Gefäßwiderstand fiel bei einer Dopexaminkonzentration von 0,5 µg/kg/min signifikant ab. Bei weiterer Steigerung der Dopexamininfusion bis 8 µg/kg/min änderten sich die hämodynamischen Ergebnisse nur noch marginal gegenüber den Ergebnissen bei einer Dosierung von 1 µg/kg/min.

Van der Starre<sup>32</sup> verwendete Dopexamin 1988 bei 20 Patienten nach einer aortokoronaren Bypassoperation. Nach Ankunft auf der Intensivstation wurde den Patienten Dopexamin in steigender Dosierung von 1,0-10 µg/kg/min verabreicht, wobei die einzelne Dosierung für jeweils 20 Minuten infundiert wurde, ehe die nächst höhere Dosis appliziert wurde. Die Forschergruppe fand ab einer Dosierung von 1 µg/kg/min einen signifikanten Anstieg von Herzindex und Herzfrequenz und einen Abfall des peripheren Widerstandes. Bei höheren Dosierungen wurden diese Effekte lediglich leicht verstärkt, jedoch traten vermehrt Nebenwirkungen wie Hypertonie und ausgeprägte Tachykardien auf. Ähnliche Ergebnisse beobachteten Bach<sup>129</sup> et al., die die Splanchnikusperfusion unter Dopexamin bei kardiochirurgischen Eingriffen untersuchten. Diese Arbeitsgruppe beschrieb nach einer einstündigen Dopexamingabe von 1 µg/kg/min unter „steady-state“ Bedingungen eine

Steigerung von Herzfrequenz und Herzindex bei gleichzeitiger Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes.

Die Forschergruppe von Friede<sup>41</sup> fokussierte in einer Arbeit die Langzeit- und dosisabhängigen Effekte von Dopexamin und untersuchte 20 kardiochirurgische Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion nach Bypass- oder Klappenchirurgie. Dopexamin wurde in steigender Dosierung von 1, 2, 4 und 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  infundiert. Anschließend wurde die Dosis, bei der ein optimaler hämodynamischer Effekt erreicht wurde, über 36 Stunden appliziert. Der Herzindex und die Herzfrequenz wurden bei gleichzeitiger Reduktion des systemvaskulären Gefäßwiderstandes dosisabhängig gesteigert. Die Verbesserung der Hämodynamik wurde auch nach 36 Stunden bei einer mittleren Dopexamindosierung von 2,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  nachgewiesen.

Sämtliche angeführten Studien zeigen, daß selbst niedrige Dosierungen von Dopexamin signifikante kurz- und auch teilweise längerfristige Veränderungen der Hämodynamik bewirken können. Dopexamin vereint Vasodilatator-, Dopamin- sowie leichte positiv inotrope Eigenschaften und eignet sich zur Steigerung des Herzminutenvolumens, sowie einer verbesserten Durchblutung in Niere, Leber und Darm, wovon herzinsuffiziente Patienten profitieren können.

### 4.2.6 Dopexamintherapie und Oxygenierungsparameter

Die vorliegende Studie konnte zeigen, daß eine Dopexamininfusion das Sauerstoffangebot steigern kann. Nach Operationsbeginn ( $t_3$ ) lag das arterielle Sauerstoffangebot um 60 % und am Operationsende ( $t_5$ ) um 34 % höher als in der Kontrollgruppe. Der Sauerstoffverbrauch unterschied sich in beiden Gruppen zu den gemessenen Zeitpunkten nicht. Während der extrakorporalen Zirkulation ( $t_4$ ) wurden keine Gruppenunterschiede bezüglich Sauerstoffangebot, Sauerstoffausschöpfung und Sauerstoffverbrauch beobachtet. Das vergrößerte Sauerstoffangebot unter Dopexamin zu den Zeitpunkten  $t_3$  und  $t_5$  kann durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen an diesen Zeitpunkten begründet werden. Dies könnte ebenfalls erklären, warum Dopexamin keinen Einfluß auf die Oxygenierungsparameter während der extrakorporalen Zirkulation ( $t_4$ ) besitzt, weil hier die Perfusion maschinell mit  $2,4 \text{ l/min/m}^2$  vorgegeben wurde.

Berendes<sup>130</sup> und Mitarbeiter untersuchten die Dopexaminwirkungen an 44 kardiochirurgischen Patienten. Sie fanden ein signifikant gesteigertes Sauerstoffangebot bei einer Dopexamin dosierung von  $1 \mu\text{g/kg/min}$ . In dieser Studie nahm dopexaminabhängig auch der Sauerstoffverbrauch zu, blieb aber prozentual betrachtet zum Sauerstoffangebot gleich. Die Arbeitsgruppe von Bach<sup>129</sup> fand im Gegensatz hierzu in einer Studie an 34 koronarchirurgischen Patienten, daß Dopexamin in einer Dosierung von  $1 \mu\text{g/kg/min}$  durch eine Zunahme des Herzzeitvolumens das Sauerstoffangebot steigert, jedoch nicht den Sauerstoffverbrauch erhöht. In einer Studie untersuchten Müller<sup>123</sup> und Mitarbeiter Dopexamineffekte an Patienten, die sich einer Lungenteilresektion unterziehen mußten, und fanden bei einer Dopexamin dosierung von  $2 \mu\text{g/kg/min}$  neben einer Steigerung von Herzindex, Herzfrequenz und einer Abnahme des peripheren Widerstandes eine Steigerung des arteriellen Sauerstoffangebotes bei gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch.

Routsi<sup>14</sup> belegte in einer Studie an kardiochirurgischen Patienten den Zusammenhang zwischen Herzindex, Sauerstoffangebot und Sauerstoffausschöpfung. Bei ihren Untersuchungen nahm das Sauerstoffangebot bei fallendem Herzindex ab, die Sauerstoffausschöpfung hingegen stieg deutlich an. Routsi folgert daraus, daß eine Abhängigkeit zwischen Sauerstoffangebot und Herzindex besteht.

Boyd<sup>131</sup> und Mitarbeiter stellten in einer Studie an 8 chirurgischen Patienten ebenfalls unter Dopexamingabe eine isolierte Steigerung des Sauerstoffangebotes fest. Ein höherer Sauerstoffverbrauch oder eine gesteigerte Sauerstoffausschöpfung wurden nicht beobachtet. In

einer weiteren Studie an 108 chirurgischen Hochrisikopatienten konnte Boyd<sup>114</sup> durch Dopexamingabe (0,5–8 µg/kg/min) das Sauerstoffangebot prä- und postoperativ auf über 600 ml/min/m<sup>2</sup> dosisabhängig steigern, ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen, und verminderte mit dieser Therapie das Letalitätsrisiko um 75 % und das Komplikationsrisiko um 50 %. Er begründete die niedrigere Letalität in seiner Studie mit der „Luxusversorgung“ der Gewebe mit Sauerstoff. Ein gesteigertes Sauerstoffangebot könnte eine verbesserte Versorgung von Geweben mit einem hohen Sauerstoffbedarf, wie es zum Beispiel die Darmmukosa ist, bewirken. Gewebshypoxien mit einem vermehrten Anfall von Laktat können so verhindert werden. Müller<sup>47</sup> und Mitarbeiter konnten ähnliche Ergebnisse in einer Dopexaminstudie an allgemeinchirurgischen Patienten verifizieren. Auch in dieser Untersuchung kam es zu einem selektiven Anstieg des Sauerstoffangebotes ohne eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches. Gleichzeitig stieg der Gewebesauerstoffpartialdruck auf der Serosaseite von Dick- und Dünndarm an. Auch Smithies<sup>132</sup> therapierte Hochrisikopatienten mit steigenden Dopexamindosierungen mit ähnlichen Ergebnissen. Weitere Studien bestätigen die vorliegenden Ergebnisse<sup>133 134 135 136</sup>.

Dopexamin scheint daher im Gegensatz zu anderen Katecholaminen in der Lage zu sein, selektiv das Sauerstoffangebot zu erhöhen, ohne den Sauerstoffverbrauch zu beeinflussen. Die hierdurch erreichte Luxusversorgung des Organismus mit Sauerstoff könnte eine Verminderung von Gewebshypoxien während Trauma und Operationen bewirken.

### 4.2.7 Dopexamintherapie und hepatischer Blutfluß.

Die mittels ICG-Clearance erfaßte Leberdurchblutung wurde in der vorliegenden Studie durch Dopexamin nicht gesteigert. Die Leberdurchblutung zum Zeitpunkt  $t_3$  lag in der Dopexamingruppe tendenziell höher als in der Gruppe ohne Dopexamin ( $1610 \pm 713$  ml/min versus  $1310 \pm 496$  ml/min), erreichte aber auf Grund einer großen Standardabweichung kein Signifikanzniveau. Zum Zeitpunkt der extrakorporalen Zirkulation ( $t_4$ ) war die hepatische Perfusion in beiden Gruppen nahezu identisch ( $1163 \pm 471$  ml/min in der Dopexamingruppe versus  $1149 \pm 296$  ml/min). Auffällig war in beiden Gruppen ein Abfall der hepatischen Durchblutung während der extrakorporalen Zirkulation ( $t_4$ ). Das hämodynamische Profil von Dopexamin mit seiner Beta<sub>2</sub>- und DA<sub>1</sub>-Rezeptorwirkung würde eigentlich eine gesteigerte Leberperfusion erwarten lassen. Leier<sup>128</sup> und Mitarbeiter beobachteten in einer Studie an herzinsuffizienten Patienten, daß durch eine mittlere Dopexamindosis von  $0,9 \mu\text{g/kg/min}$  die hepatosplanchnische Durchblutung in Einzelfällen bis zu 40 % ansteigen kann, bedingt durch eine Steigerung des Herzzeitvolumens und der Abnahme des peripheren Widerstandes. Usardo<sup>137</sup> und Mitarbeiter konnten ebenfalls eine Steigerung der Splanchnikusdurchblutung um 22 % durch eine Dopexamingabe nachweisen. Auch Autschbach<sup>138</sup> und Mitarbeiter beobachteten bei 14 Patienten, die sich elektiv einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen haben, einen Anstieg der Leberperfusion zwischen einer Messung vor und einer Messung an der Herz-Lungen-Maschine. Die Arbeitsgruppe von Hampton<sup>139</sup> stellte in einer Studie an 10 kardiochirurgischen Patienten ohne Dopexamintherapie fest, daß sich die Leberperfusion an der Herz-Lungen-Maschine um 19 % zum Ausgangswert nach Operationsbeginn verminderte. Gleiche Ergebnisse wurden von Gardeback<sup>140</sup> und Mitarbeiter beschrieben, die sich auch mit den Resultaten der vorliegenden Studie decken. Bei vergleichbaren Meßzeitpunkten wurde in dieser Studie ein signifikanter Perfusionsabfall im Splanchnikusgebiet während der extrakorporalen Zirkulation in beiden Untersuchungsgruppen beobachtet. Bach<sup>129</sup> und Mitarbeiter stellten in einer Studie an 34 Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen fest, daß unter einer Dopexamindosierung von  $1 \mu\text{g/kg/min}$  die Splanchnikusdurchblutung vor und 30 min nach der extrakorporalen Zirkulation signifikant gesteigert wurde. Der Anstieg des HZV unter Dopexamin vor der extrakorporalen Zirkulation bewirkte in dieser Studie eine annähernd proportionale Steigerung des Blutflusses im Hepatosplanchnikusgebiet, während die Durchblutungssteigerung nach der EKZ unabhängig vom HZV erfolgte. Dopexamin schien in der Studie von Bach nach EKZ die

Leberdurchblutung selektiv zu erhöhen. Die Arbeitsgruppe von Sharpe<sup>141</sup> therapierte ebenfalls herzchirurgische Patienten in der Phase nach der extrakorporalen Zirkulation mit 1 µg/kg/min Dopexamin und beobachtete gleichfalls eine signifikante Steigerung der Leberdurchblutung. Ähnliche Ergebnisse konnte die Arbeitsgruppe von Thoren nachweisen<sup>142</sup>.

Biro<sup>143</sup> und Mitarbeiter untersuchten an narkotisierten Hunden die regionalen Blutflußänderungen durch Dopexamin in jeweils drei verschiedenen Dosierungen. Sie stellten fest, daß unter Dopexamingabe von 1,2 µg/kg/min neben einer Durchblutungssteigerung in Magen, Jejunum und Ileum auch die Leberdurchblutung signifikant zum Ausgangswert anstieg. Er führt diesen Effekt auf die  $\beta_2$ -adrenerge und DA<sub>1</sub>-dopaminerge Wirkung von Dopexamin zurück. Stamler<sup>144</sup> und Mitarbeiter beobachteten an 14 Schweinen, die jeweils 2 Stunden einer extrakorporalen Zirkulation ausgesetzt waren, die Mucosadurchblutung im Ileum und die Perfusion der Arteria mesenterica superior. Dopexamin wurde in einer Dosierung von 2 µg/kg/min infundiert und zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikante Steigerung des Blutflusses in der Ileummukosa oder in der Arteria mesenterica superior. Bastien<sup>145</sup> et al. untersuchten 1999 in einer Studie an 12 Hasen den Einfluß von Dopexamin auf den regionalen Blutfluß im Splanchnikusgebiet und beobachteten eine deutliche Verminderung des Blutflusses durch die extrakorporale Zirkulation. Eine anschließend gestartete Dopexamininfusion von 2–4 µg/kg/min während der Herz-Lungen-Maschine steigerte signifikant die Gewebedurchblutung in Jejunum und Ileum. Die Arbeitsgruppe von Müller<sup>47</sup> beobachtete bei Patienten, die sich einem abdominalchirurgischen Eingriff unterziehen mußten, daß Dopexamin in einer Dosierung von 1,0 µg/kg/min den Gewebesauerstoffpartialdruck der Darmmukosa nachhaltig steigern kann.

In der vorliegenden Studie wurde lediglich ein Trend zu einer höheren Leberdurchblutung in der Dopexamingruppe festgestellt, was an der gewählten Dopexamindosierung liegen könnte.

### 4.2.8 Laktat

In der vorliegenden Untersuchung lagen die Laktatwerte nach Beginn der Dopexamintherapie zu allen Zeitpunkten ( $t_3$ – $t_5$ ) niedriger als in der Kontrollgruppe. Eine Studie von Stephen<sup>133</sup> und Mitarbeitern untersuchte die regionale Perfusion im Splanchnikusgebiet bei septischen Hunden, die mit Dopexamin therapiert wurden. Sie zeigte, daß unter einer Dopexamingabe deutlich weniger Laktat produziert wurde. Als Begründung hierfür wird eine verbesserte Durchblutung des Splanchnikusgebietes, insbesondere der Darmmukosa, angeführt. In einer weiteren Studie untersuchten Smithies<sup>132</sup> und Mitarbeiter ebenfalls die Wirkung von Dopexamin auf die Durchblutung des Splanchnikusgebietes. Sie fanden heraus, daß unter Dopexamintherapie der pH-Wert der Darmmukosa bedingt durch eine verbesserte regionale Durchblutung anstieg. Die Perfusion des Hepatosplanchnicusgebietes wurde ebenfalls durch Dopexamingabe signifikant gesteigert, was zu einer Verminderung der Laktatwerte führte. In der vorliegenden Studie stiegen während der extrakorporalen Zirkulation die Laktatwerte in beiden Gruppen deutlich an, was auf eine Mikrozirkulationsstörung hindeuten könnte.

Landow<sup>13</sup> und Mitarbeiter untersuchten ebenso wie die Arbeitsgruppe von Hampton<sup>139</sup> die Laktatproduktion während und nach der extrakorporalen Perfusion und führten den beobachteten Laktatanstieg auf ein Sauerstoffdefizit zurück, welches vermutlich durch eine verminderte Splanchnikusperfusion während der EKZ ausgelöst wurde. Rapert<sup>146</sup> und Mitarbeiter beobachteten an 12 von 112 kardiochirurgischen Patienten eine unspezifische Laktatazidose mit Werten größer als 5 mmol/l nach verlängertem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Alle Patienten wiesen einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch und eine vermehrte Sauerstoffextraktionsrate auf. Die Autoren führten die höheren Laktatwerte auf ein Sauerstoffdefizit zurück, das durch einen prolongierten Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ausgelöst wurde. Ariza<sup>147</sup> et al. untersuchten Laktatwerte an 10 herzchirurgischen Patienten mit ähnlichen Ergebnissen. Die Laktatwerte korrelierten in dieser Studie umgekehrt proportional zum Herzindex. Takala<sup>148</sup> und Mitarbeiter beobachteten an kardiochirurgischen Patienten eine gesteigerte Laktatbildung nach kardiochirurgischen Operationen, die durch eine verminderte Gewebedurchblutung ausgelöst wurde. Siegel<sup>149</sup> et al. untersuchten die Auswirkung der Laktatwerte bei herzchirurgischen Kindern auf das postoperative „outcome“ der Patienten. Sie fanden eine positive Korrelation zwischen steigenden Laktatwerten und einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Multiorganversagens.

#### **4.2.9 Dopexamin und renale Effekte**

Dopexamin führt durch die Stimulierung von  $\beta_2$ -, DA<sub>1</sub>- und DA<sub>2</sub>-Rezeptoren zu einer Verminderung des renalen<sup>44</sup> Gefäßwiderstandes und zu einer Steigerung des Blutflusses in diesen Gebieten. Eine Zunahme der renalen Durchblutung bewirkt hierbei einen Anstieg der Urinausscheidung<sup>150 36</sup>. In der vorliegenden Studie war bei vergleichbarer Infusionstherapie in beiden Untersuchungsgruppen die Urinausscheidung unter Dopexamintherapie um 65 % höher als in der Kontrollgruppe (1329 ± 452 ml versus 868 ± 336 ml). Napoleone<sup>151</sup> und Mitarbeiter untersuchten die Rezeptorbindungsstellen von Dopexamin in der Niere. Sie vermuteten, daß Dopexamin sich an  $\beta_2$ -, DA<sub>1</sub>- und DA<sub>2</sub>-Rezeptoren in verschiedenen Arealen der Niere bindet und dort zu einer Durchblutungssteigerung führt. Auch die Arbeitsgruppe von Magrini<sup>44 45</sup> beobachtete in einer Studie unabhängig vom Herzindex die selektive Steigerung der Nierendurchblutung.

Dopexamin führt sowohl indirekt über eine Zunahme des Herzindexes und eine Abnahme des peripheren Widerstandes als auch direkt durch Bindung an DA<sub>1</sub>-Rezeptoren in der Niere zu einer Durchblutungssteigerung, wodurch es zu einer Zunahme der Urinproduktion kommt.

### 5 Zusammenfassung

Während aortokoronarer Bypassoperationen kann es durch prä- bzw. perioperative Flüssigkeitsdefizite und durch Veränderungen in der autonomen Gefäßregulation zu lokalen Hypoperfusionen kommen. Besonders Minderperfusionen im Splanchnikusgebiet können zu postoperativen Komplikationen führen. Zusätzlich stellt die extrakorporale Zirkulation mit nichtpulsatilem Fluß einen weiteren Risikofaktor im Hinblick auf postoperative Komplikationen dar.

Um möglichen Flüssigkeitsdefiziten mit Phasen der Hypoperfusion mit verminderter Makro- und Mikrozirkulation vorzubeugen, wurde in der vorliegenden Studie der Einfluß einer präoperativen Infusionstherapie sowie einer intraoperativen Dopexamingabe auf die Hämodynamik, die Oxygenierungsparameter und die Splanchnikusdurchblutung untersucht.

Es wurden 48 Patienten in die Studie aufgenommen, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mußten. Es wurden zu 6 Zeitpunkten Hämodynamik- und Oxygenierungsparameter und zu 3 Meßzeitpunkten die Leberdurchblutung bestimmt. Meßzeitpunkte waren nach Instrumentierung der Patienten ( $t_0$ ), nach Infundierung von Gelatinelösung ( $t_1$ ), 10 min nach Intubation ( $t_2$ ), 5 min nach Präparationsbeginn der A. mammaria ( $t_3$ ), nach Öffnen der Aortenklemme an der Herz-Lungen-Maschine ( $t_4$ ) und am Operationsende ( $t_5$ ).

Die Hämodynamikparameter wurden mehr durch die Narkoseeinleitung und weniger durch eine präoperative Volumengabe beeinflusst. Eine nächtliche Infusionstherapie bewirkte einen Trend zu einem höheren Sauerstoffangebot. Die Leberdurchblutung konnte durch eine nächtliche Infusion signifikant gesteigert werden.

Eine intraoperative Therapie mit Dopexamin steigerte den Herzindex durch Erhöhung der Herzfrequenz und Abnahme des peripheren Widerstandes. Die Leberdurchblutung konnte in Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen gesteigert werden. Die Oxygenierung wurde durch die Gabe von Dopexamin ebenfalls herzeitvolumenabhängig erhöht, während die Sauerstoffausschöpfung unbeeinflusst blieb.

Dopexamin scheint eine bedeutende Rolle bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz zu spielen, deren Sauerstoffversorgung gestört ist und die von einem vergrößerten Herzminutenvolumen sowie einer verbesserten Durchblutung in Niere, Leber und Darm profitieren sollen.

Der in der vorliegenden Studie unternommene Versuch, den Einfluß einer präoperativen Infusionstherapie und einer intraoperativen Dopexamintherapie bei herzchirurgischen Eingriffen zu untersuchen, läßt folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Das unterschiedliche Infusionsregime hat keinen relevanten Einfluß auf die Hämodynamik.
2. Die Oxygenierungsparameter zeigten keine Unterschiede im Vergleich der Gruppen mit oder ohne nächtliche Infusionstherapie.
3. Die Leberdurchblutung konnte durch eine nächtliche Infusion gesteigert werden.
4. Dopexamin steigerte intraoperativ das HZV durch Steigerung der Herzfrequenz und eine Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes.
5. Dopexamin bewirkte eine herzeitvolumenabhängige Steigerung der Leberdurchblutung.
6. Dopexamin führte zu einer Zunahme des Sauerstoffangebotes, während sich die Sauerstoffausschöpfung und der Sauerstoffverbrauch nicht veränderten.
7. Dopexamin reduzierte intraoperativ die Laktatproduktion durch eine Verbesserung der Mikrozirkulation.
8. Dopexamin steigerte über eine Zunahme der Nierendurchblutung die Urinausscheidung.

### 6 Literatur

1. **Heikkinen LO, Ala-Kulju KV:** Abdominal Complications following cardiopulmonary bypass in open heart surgery  
*Scand J Thorac Cardiovasc Surg* **1987**; 21: 1–7
2. **Miyamoto A, Tanoi H, Sezai Y:** Multiple organ failure after open heart surgery  
*Rinsho Kyobu Geka* **1984**; 4: 296–300
3. **Gauß A, Drück A, Hemmer W, Georgieff M:** Abdominelle Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen  
*Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **1994**; 29: 23–29
4. **Kreimeier U:** Pathophysiology of fluid imbalance  
*Crit Care* **2000**; 4: S3 – S7
5. **Landow L:** Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients  
*Crit Care Med* **1993**; 21: S84 - S91
6. **Matheson PJ, Wilson MA, Garrison RN:** Regulation of intestinal blood flow  
*J Surg Res* **2000**; 93: 182-96
7. **Ohri SK, Desai JB, Gaer JAR, Toussak JB, Hashemi M, Smith PLC, Taylor KM:** Intraabdominal Complications after cardiopulmonary bypass  
*Ann Thorac Surg* **1991**; 52: 826–831
8. **Leitmann M, Paull DE, Barie PS, Ismo OW, Shires GT:** Intra-abdominal Complications of cardiopulmonary bypass operations  
*Surg Gynecol Obst* **1987**; 165: 251-254
9. **Nomoto S, Shimahara Y, Kumada K, Ogino H, Okamoto Y, Ban T:** Arterial ketone body ratio during and after cardiopulmonary bypass  
*J Thorac Cardiovasc Surg* **1992**; 103: 1164-1176
10. **Frost L, Pedersen RS, Lund O, Hansen OK, Hansen HE:** Prognosis and risk factors in acute, dialysis-requiring renal failure after open-heart surgery  
*Scand J Thorac Cardiovasc* **1991**; 25: 161-66
11. **Koning H, Koning A, Leusink J:** Serious acute renal failure following open heart surgery  
*Thorac Cardiovasc Sur* **1989**; 33: 283-287
12. **Jarvinen A:** Low-output syndrome as a complication of open-heart surgery in 85 patients  
*Ann Clin Res* **1975**; 7: 379-393

13. **Landow L, Andersen LW:** Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure  
*Acta Anaesthesiol Scand* **1994**; 38: 626-639
14. **Routsi C, Vincent JL, Bakker J, De Backer D, Lejeune P, d'Hollander A, Le Clerc JL, Kahn RJ:** Relation between oxygen consumption and oxygen delivery in patients after cardiac surgery  
*Anesth Analg* **1993**; 77: 1104-1110
15. **Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB:** Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure  
*Crit Care Med* **1988**; 16: 1117-20
16. **Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM:** Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green  
*J clinic Invest* **1961**; 41: 1169-1179
17. **Neumayr A:** Normale und pathologische Leberdurchblutung - Mechanismen und klinische Relevanz  
*Leber Magen Darm* **1977**; 7: 227-235
18. **Thiel H:** Hämodynamische Untersuchungen zur Leberdurchblutung unter besonderer Berücksichtigung der Arteria hepatica  
*Fortschr Med* **1977**; 95: 1741-1744
19. **Richardson PD, Withrington PG:** Physiological regulation on the hepatic circulation  
*Annu Rev Physiol* **1982**; 44: 57-69
20. **Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J:** Haemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients  
*Br J Anaesth* **1982**; 54: 1053-1058
21. **Al-Khudhairi D, Whitwam JG, Chakrabarti MK, Askitopoulou H, Grundy EM, Powrie S:** Haemodynamic effects of midazolam and thiopentone during induction of anaesthesia for coronary artery surgery  
*Br J Anaesth* **1982**; 54: 831-835
22. **Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, Martyn JAJ, Teplick RS, Davison JK, Sunder N:** Cardiovascular effects of midazolam and thiopentone for induction of anaesthesia in ill surgical patients  
*Can Anaesth Soc J* **1983**; 30: 19-23
23. **Massaut J, d'Hollander A, Barvais L, Dubois-Primo J:** Haemodynamic effects of midazolam in the anaesthetized patient with coronary artery disease  
*Acta Anaesthesiol Scand* **1983**; 27: 299-302
24. **Tarnow J, Heß W, Schmidt D, Eberlein HJ:** Narkoseeinleitung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Flunitrazepam, Diazepam, Ketamin, Fentanyl  
*Anaesthesist* **1979**; 28: 9-19

25. **Murkin JM, Moldenhauer CC, Hug CC:** High-dose fentanyl for rapid induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease  
*Can Anaesth Soc J* **1985**; 32: 320–24
26. **Skarvan K, Schwinn W:** Hämodynamische Interaktionen zwischen Midazolam und Alfentanil bei Koronarkranken  
*Anaesthesist* **1986**; 35: 17–23
27. **Fegler, G.:** Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by thermodilution method  
*J EXP Physiol* **1954**; 53: 153
28. **Mac Connachie AM:** Dopexamine (dopacard, Speywood)  
*Intensive Crit Care Nurs* **1996**; 12: 246-247
29. **Brown RA, Dixon J, Farmer JB, Humphries RG, Ince F, O'Connor SE, Simpson WT, Smith GW:** Dopexamine: a novel agonist at peripheral dopamine receptors and beta<sub>2</sub>-adrenoceptors  
*Br J Pharmac* **1985**; 85: 599-608
30. **Smith GW, O'Conner SE:** An introduction of the pharmacologic properties of Dopacard (Dopexamine hydrochloride)  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 9c-17c
31. **Perrin G, Papazian L, Martin C:** Dopexamine: a new dopaminergic agonist  
*Ann Fr Anesth Reanim* **1993**; 12: 308-320
32. **Van der Starre PJA, Rousseel PMJ:** Dopexamine hydrochloride after coronary artery bypass grafting  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 78c-82c
33. **Brown RA, Farmer JB, Hall JC, Humphries RG, O'Connor SE, Smith GW:** The effects of dopexamine on the cardiovascular system of the dog  
*Br J Pharmac* **1985**; 85: 609–619
34. **Mitchell PD, Smith GW, Wells E, West PA:** Inhibition of uptake 1 by dopexamine hydrochloride in vitro  
*Br J Pharmacol* **1987**; 92: 265-270
35. **Smith GW, Naya I:** Inhibition of uptake 1 in the dog by dopexamine hydrochloride  
*Br J Pharmacol* **1987**; 92: 777
36. **Baumann G, Felix SB, Filcek SAL:** Usefulness of dopexamine hydrochloride versus dobutamine in chronic congestive heart failure and effects on hemodynamics and urine output.  
*Am J Cardiol* **1990**; 65: 748-754

37. **Stephan H, Sonntag H, Henning H, Yoshimine K:** Cardiovascular and renal haemodynamic effects of Dopexamine: Comparison with Dopamine  
*Br J Anaesth* **1990**; 65: 380-387
38. **De Marco T, Kwasman M, Lau D, Chatterjee K:** Dopexamine hydrochloride in chronic congestive heart failure with improved cardiac performance without increased metabolic cost  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 57c-61c
39. **Colardyn FA, Vandenberghe JF:** Use of dopexamine hydrochloride in intensive care patients with low-output left ventricular heart failure.  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 68c-72c
40. **Hunter DN, Gray H, Mudaliar Y, Morgan C, Evans TW:** The effects of dopexamine hydrochloride on cardiopulmonary hemodynamics following cardiopulmonary bypass surgery  
*Intern J Cardiol* **1989**; 23: 365-371
41. **Friedel N, Wenzel R, Matheis G, Hetzer R:** The use of dopexamine after cardiac surgery: Acute and longterm effects in patients with impaired cardiac function  
*Thorac Cardiovasc Surg* **1992**; 40: 378-381
42. **Dawson JR, Thompson DS, Signy M, Juul SM, Turnbull P, Jenkins BS, Webb-Peploe MM:** Acute haemodynamic and metabolic effects of dopexamine, a new dopaminergic receptor agonist, in patients with chronic heart failure  
*Br Heart Journal* **1985**; 54 : 313-320
43. **Foulds RA:** Clinical development of dopexamine hydrochloride (dopacard) and an overview of its hemodynamic effects  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 41c-45c
44. **Magrini F, Foulds R, Roberts N, Macchi G, Mondadori C, Zanchetti A:** Renal hemodynamic effects of dopexamine hydrochloride  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 53c-56c
45. **Magrini F, Foulds RA, Roberts N, Macchi G, Mondadori C, Zanchetti A:** Human renovascular effects of dopexamine hydrochloride: A novel agonist of peripheral dopamine and beta<sub>2</sub>- adreno-receptors  
*Europ J Clin Pharmacol* **1987**; 32: 1-4
46. **Maynard DN, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC:** Increasing splanchnic blood flow in the critically ill  
*Chest* **1995**; 108: 1648-54
47. **Müller M, Boldt J, Schindler E, Sticher J, Kelm C, Roth S, Hempelmann G:** Effects of low-dose dopexamine on splanchnic oxygenation during major abdominal surgery  
*Crit Care Med* **1999**; 27: 2389-93

48. **Piper SN, Boldt J, Schmidt CC, Brosch C, Maleck WH, Berchtold C:** Influence of dopexamine on hemodynamics, intramucosal pH, and regulators of the macrocirculation and microcirculation in patients undergoing abdominal aortic surgery  
*J Cardiothorac Vasc Anesth* **2000**; 14: 281-287
49. **Neale MG, Baker P, Brown K, et. al.:** Pharmacokinetics and metabolism of dopexamine in man  
*Acta Pharmacol toxicol* **1986**; 59: 69ff
50. **Hakim M, Foulds RA, Latimer RD, English TA:** Dopexamine hydrochloride, a beta<sub>2</sub> adrenergic and dopaminergic agonist; haemodynamic effects following cardiac surgery  
*Eur Heart J* **1988**; 9: 853-858
51. **Friedel RA, Wenzel NR, Matheis G, Kuppe H, Bittner H, Filcek S, Hetzer R:** Haemodynamic effects of different doses of dopexamine hydrochloride in low cardiac output states following cardiac surgery  
*Eur Heart J* **1992**; 13: 1271-1276
52. **Rommelsheim K, Stoeckel H et al:** Dopacard (Dopexamindihydrochlorid)  
*Jahrbuch der Anästhesiologie und Intensivmedizin* **1994** Biermann Verlag FRG
53. **Adams HA, Hempelmann G:** Therapie mit Volumenersatzmitteln  
*Anästh Intensivmed* **1991**; 32: 277-283
54. **Giebel O:** Verweildauer, Verteilung und Ausscheidung von Plasmaersatzpräparaten.  
*Horatz K (Hrsg.) Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Thieme; Stuttgart* **1968**
55. **Scherer R, Lawin P:** Der Einsatz von Volumenersatzmitteln im Schock  
*Arzt u Krankenhaus* **1987**; 68: 3ff
56. **Lutz H:** Plasmaersatzmittel  
*Plasmaersatzmittel, Thieme, Stuttgart* **1986**
57. **Vercauteren MP, Hoffmann V, Coppejans HC, van Steenberge AL, Adriaensen HA:** Hydroxyethylstarch compared with modified gelatine as volume preload before spinal anaesthesia for caesarean section  
*Br J Anaesth* **1996**; 76: 731-33
58. **Wahba A, Sendtner E, Strotzer M, Wild K, Birnbaum DE:** Fluid therapy with Ringer's solution versus Haemaccel following coronary artery bypass surgery  
*Acta Anaesthesiol Scand* **1996**; 40: 1227-1233
59. **Wahba A, Sendtner E, Birnbaum DE:** Fluid resuscitation with haemaccel vs. human albumin following coronary artery bypass grafting  
*Thorac Cardiovasc Surg* **1996**; 44: 178-182

60. **Lamke LO, Liljedahl SO:** Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders  
*Resuscitation* **1976**; 5: 93–102
61. **Mazhar R, Samenescio A, Royston D, Rees A:** Cardiopulmonary effects of 7,2% saline solution compared with gelatine infusion in the early postoperative period after coronary bypass grafting  
*J Thorac Cardiovasc Surg* **1998**; 115: 178–89
62. **Fox IJ, Wood EH:** A tricarbo-cyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation  
*Fed Proc* **1957**; 16: 39ff
63. **Fox IJ, Wood EH:** Application of dilution curves recorded from the right side of the heart or venous circulation with the aid of a new indicator dye  
*Proc Staff Meet Mayo Clin* **1957**; 32: 478ff
64. **Leeyy CM, Smith F, Longueville J, Paumgartner G, Howard MM:** Indocyanine Green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry  
*JAMA* **1967**; 200: 236-240
65. **Paumgartner G, Longueville J, Leevy CM:** Bestimmung der Indocyaningrün-clearance mittels dichromatischer Ohrdensitometrie zur Beurteilung der Leberfunktion  
*Wien Z Inn Med* **1967**; 48: 227-235
66. **Seifert A, Balzer H, Ehrke D, Kirchner D:** Automatisierung der Chromodiagnostik der Leber durch Ohrdensitometrie  
*Dtsch Z Verdau-u-Stoffwechselk* **1970**; 30: 151-153
67. **Bonasch H, Cernelius CE:** Indocyanine green clearance- A liver function test for the dog  
*Am J Veterin Res* **1964**; 25: 254-256
68. **McGilliard AD, Thorp JW, Thorp SL:** Variation in portal blood flow measured by dye-dilution in young calves  
*J Dairy Sci* **1971**; 54: 247-251
69. **Ketterer SG, Wiegand BD, Rapaport E:** Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green and its use in estimation of hepatic blood flow in dogs  
*Am J Physiol* **1960**; 199: 481-484
70. **Seifert, A., Janecki J.:** Automatische Chromodiagnostik der Leber  
*Z Ges Inn Med.* **1966**; 21: 665-666
71. **Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI:** Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog  
*Proc Soc exp Bio (N.Y.)* **1958**; 99: 11ff

72. **Baker K J:** Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma L<sub>1</sub> Lipoproteins  
*Proc Soc Exp Biol Med* **1966**; 122: 957-963
73. **Vanakoski J, Idänpään-Heikkilä J, Seppälä T:** Exposure to high environmental temperature in the sauna does not change plasma indocyanine green (ICG) clearance in healthy subjects  
*Pharmac toxicol* **1996**; 78: 94-98
74. **Ketterer SG, Wiegand BD:** The excretion of indocyanine green and its use in the estimation of hepatic blood flow  
*Clin Res* **1959**; 7: 71ff
75. **Rapaport E, Ketterer SG, Wiegand BD:** Hepatic clearance of indocyanine green  
*Clin Res* **1959**; 7: 289ff
76. **Leevy DM, Bender J, Silverberg MH, Nyalor J:** Physiology of dye extraction by the liver: Comparative studies of sulfobromophthalein and indocyanine green  
*Ann N Y Acad Sci* **1963**; 111: 161ff
77. **Grundmann U, Ziehmer M, Raahimi H, Altmayer P, Larsen R, Büch HP:** Einfluß der volatilen Anästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran auf die Leberdurchblutung beim Menschen  
*Anästhesiol Intensiv Schmerzth* **1992**; 27: 406-413
78. **Björnsson OG, Murphy R, Chadwick VS:** Physicochemical studies of indocyanine green (ICG): absorbance/ concentration relationship, pH tolerance and assay precision in various solvents  
*Experientia* **1982**; 38: 1441-1443
79. **Gathje J, Steuer RR, Nicholes KR:** Stability studies on indocyanine green dye  
*J Appl Physiol* **1970**; 29: 181-185
80. **Takala J:** Determinants of splanchnic blood flow  
*Br J Anaesth* **1996**; 77: 50-58
81. **Paumgartner G:** The handling of ICG by the liver  
*Schweizer med Wochenschr* **1975**; 105: 1-30
82. **Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S:** The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function  
*Clin Sci* **1961**; 21: 43-57
83. **Wagner JG:** Fundamentals of clinical pharmacokinetics  
*Drug intelligence Publications. inc.*, **1979**, Illinois
84. **Emanuel RL, Chain SP, Williams GH:** Double antibody radioimmunoassay of rennin activity and angiotensin II in human peripheral plasma  
*J Lab Clin Med* **1973**; 81: 632-640

85. **Harrison JK, Lieberman EB, Bashore TM:** Diagnostic and interventional cardiac catheterization. In: Cardiac anaesthesia: Principles and clinical practise. Estafanous FG, Barash PG, Reves JG (Hersg)  
*1. Aufl. J.B.Lippincott, Philadelphia 1994;* 129–158
86. **Ganz W, Swan JH:** Measurement of blood flow by thermodilution.  
*Am J Cardiol 1972;* 29:241-246
87. **Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D:** Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter  
*New Engl J Med 1970;* 283: 447-451
88. **Rieke H, Weyland A, Hoeft A Weyland W, Sonntag H, Breme S:** Continuous measurement of cardiac output based on the Fick principle in cardiac anesthesia  
*Anaesthesist 1990;* 39: 13-21
89. **Weisel RD, Berger RL, Hechtman HB:** Current concepts measurement of cardiac output by thermodilution  
*N Engl J Med 1975;* 292: 682-684
90. **Hoges M, Downs JB, Mitchell LA:** Thermodilution and Fick cardiac index determinations following cardiac surgery  
*Crit Car Med 1975;* 3: 182-184
91. **Swan JH, Ganz W:** Complications with flow-directed balloon tipped catheters.  
*Ann Int Med 1979;* 91: 494
92. **Jansen JR, Schreuder JJ, Bogaard JM, van Rooyen W, Versprille A:** Thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation  
*J Appl Physiol 1982;* 51: 584–591
93. **Stevens JH, Raffin TA, Mihm FG, Rosenthal MH, Stetz CW:** Thermodilution cardiac output measurement. Effects of the respiratory cycle on its reproducibility  
*JAMA 1985;* 253: 2240–2242
94. **Okamoto K, Komatsu T, Kumar V, Sanchala V, Kubal K, Bhalodia R, Shibutani K:** Effects of intermittent positive-pressure ventilation on cardiac output measurements by thermodilution  
*Crit Care Med 1986;* 14: 977–980
95. **Jansen JR, Versprille A:** Improvement of cardiac output estimation by the thermodilution method during mechanical ventilation  
*Intens Care Med 1986;* 12: 71-79
96. **Synder JV, Powner DJ:** Effects of mechanical ventilation on the measurement of cardiac output by thermodilution  
*Crit Care Med 1982;* 10: 677–682
97. **Versprille A:** Reability of cardiac output estimation by thermodilution  
*Intensiv Care Med 1989;* 15: 144

98. **Kohanna FH, Cunningham JN:** Monitoring of cardiac output by thermodilution after open-heart surgery  
*J Thorac Cardiovas Surg* **1977**; 73: 451-457
99. **Levett JM, Repologie RL:** Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review of the literature  
*J Sug Res* **1979**; 27: 392-404
100. **Cengiz M, Crapo RO, Gardner RM:** The effect of ventilation on the accuracy of pulmonary artery and wedge pressure measurements.  
*Crit Care Med* **1983**; 11: 502-507
101. **O'Quin R, Marini JJ:** Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology measurement and interpretation  
*Am Rev Respiri Dis* **1983**; 128: 319-326
102. **Ohnhaus E:** Methods of the assessment of the effect of drugs on liver blood flow in man  
*Br J Clin Pharmac* **1979**; 7: 223-229
103. **Uusar A, Ruokonen E, Takala J:** Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green  
*Cardiovasc Res* **1995**; 30: 106-112
104. **Clements D, West R, Elias E:** Comparison of bolus and infusion methods for estimating hepatic blood flow in patients with liver disease using indocyanine green  
*Hepatol* **1987**; 5: 282-287
105. **Grundmann U, Ziehmer M, Raahimi H, Altmayer P, Larsen R, Büch HP:** Einfluß der volatilen Anästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran auf die Leberdurchblutung beim Menschen  
*Anästhesiol Intensiv Schmerzth* **1992**; 27: 406-413
106. **Björnsson OG, Murphy R, Chadwick VS:** Physicochemical studies of indocyanine green (ICG): absorbance/ concentration relationship, pH tolerance and assay precision in various solvents  
*Experientia* **1982**; 38: 1441-1443
107. **Gathje J, Steuer RR, Nicholes KR:** Stability studies on indocyanine green dye  
*J Appl Physiol* **1970**; 29: 181-185
108. **Boldt J, Kling D, Herold C, Dapper F, Hempelmann G:** Volume therapy with hypertonic saline hydroxyethyl starch solution in cardiac surgery  
*Anaesthesia* **1990**; 45: 928-34

109. **Mazhar R, Samenes CI A, Royston D, Rees A:** Cardiopulmonary effects of 7,2% saline solution compared with gelatine infusion in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting  
*J Thorac Cardiovasc Surg* **1998**; 115: 178–189
110. **Borgo J, Breton C, Savidan-Hess A, Schooneman F, Gille JP, Laxenaire MC:** Hemodynamic effects of normovolemic hemodilution  
*Ann Anesthesiol F* **1979**; 20: 765–74
111. **Sinclair S, James S, Singer M:** Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial.  
*BMJ* **1997**; 315: 909–12
112. **Biboulet P, Capdevila X, Benetreau D, Aubas P, D'Athis F, Du Cailar J:** Haemodynamic effects of moderate normovolaemic haemodilution in conscious and anaesthetized patients.  
*Br J Anaesth* **1996**; 76: 81–84
113. **Lamke LO, Liljedahl SO:** Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders  
*Resuscitation* **1976**; 5: 93-102
114. **Boyd O, Grounds RM, Bennett ED:** A randomized clinical trial of the effects of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high- risk surgical patients  
*JAMA* **1993**; 270: 2699–2707
115. **Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB:** Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis and death in high-risk surgical patients  
*Chest* **1992**; 102; 208–15
116. **Bruns FJ, Fraley DS, Haigh J, Marquez JM, Martin DJ, Matuschka GM, Snyder JV, Pinsky MR:** Control of organ blood flow, in: oxygen transport in the critically ill  
Chicago: *Year book medical publishers Inc* **1987**; 87–124
117. **Richardson PDI, Withrington PG:** Liver blood flow. Intrinsic and nervous control of liver blood flow.  
*Gastroenterology* **1981**; 81: 159–173
118. **Reilly PM, Bulkley GB:** Vasoaktive mediators and splanchnic perfusion  
*Crit Care Med* **1993**; 21: 55–68
119. **Greenway CV, Oshiro G:** Comparison of the effects of hepatic nerve stimulation on arterial flow, distribution of arterial and portal flows and the blood content in the livers of anaesthetized cats and dogs  
*Physiol* **1972**; 227: 487–501

120. **Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC:** Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis  
*Lancet* **1998**; 352: 921-922
121. **Mizock BA:** Lactic acidosis  
*Dis Mon* **1989**; 35: 233-300
122. **Bergofsky EH:** Humoral control of the pulmonary circulation  
*Annu Rev Physiol* **1980**; 42: 221–233
123. **Müller M, Sticher J, Schindler E, Padberg W, Jämich G, Hempelmann G:** Effects of dopexamine and volume loading on hemodynamics and oxygenation parameters in patients undergoing pulmonary resection  
*Acta Anaesthesiol Scand* **2000**; 44: 858–863
124. **Bass AS, Kohli JD, Lubbers N, Goldberg LI:** Mechanisms mediating the positive inotropic and chronotropic changes induced by Dopexamin in the anaesthetized dog  
*Pharmacol Exp Therap* **1986**; 34: 941-944
125. **Lang RM, Borow KM, Neumann A, Carroll JD, Weinert L, Murphy MB, Ghali J, Rajfer SI:** Role of the Beta<sub>2</sub> Adrenoceptor in mediating positive inotropic activity in the failing heart and its relation to the hemodynamic actions of dopexamine hydrochloride  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 46c-52c
126. **Jackson NC, Taylor SH, Fraiss MA:** Hemodynamic comparison of dopexamine hydrochloride and dopamine in ischaemic left ventricular dysfunction  
*Am J Cardiol* **1988**; 62; 73c-77c
127. **Hurley J, McDonagh P, Cahill M, Withe M, Luke D, McGovern E, Phelan D:** The haemodynamic effect of prophylactic perioperative dopexamine in coronary artery bypass patients  
*Eur Heart J* **1995**; 16: 1705–1709
128. **Leier CV:** Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 86E-93E
129. **Bach F, Silomon M, Grundmann U, Stürner J, Graeter T, Larsen R:** Splanchnikusperfusion unter Dopexamin bei kardiochirurgischen Eingriffen  
*Anaesthesist* **1999**; 438: 713–717
130. **Berendes E, Mollhoff T, van Aken H, Schmidt C, Erren M, Deng MC, Weyand M, Loick HM:** Effects of dopexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting  
*Anesth Analg* **1997**; 84: 950–57
131. **Boyd O, Grounds MR, Benett ED:** The use of dopexamine hydrochloride to increase oxygen delivery perioperatively  
*Anaesth Analg* **1993**; 76: 372–76

132. **Smithies M, Yee TH, Jackson L, Beale R, Bihari D:** Protecting the gut and the liver in the critically ill: Effects of dopexamine  
*Crit Care Med* **1994**; 22: 789–795
133. **Cain SM, Curtis SE:** Systemic and regional oxygen uptake and delivery and lactate flux in endotoxic dogs infused with dopexamine  
*Crit Care Med* **1991**; 19: 1552–1560
134. **Bhatt SB, Hutchinson RC, Tomlinson B, Oh TE, Mak M:**  
Effect of dobutamine on oxygen supply and uptake in healthy volunteers  
*Br J Anaesth* **1992**; 69: 298–303
135. **Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB:** Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: Dobutamine and dopamine effects  
*Crit Care Med* **1991**; 19: 672–688
136. **Boyd O, Lamb G, Mackay CJ, Grounds RM, Bennett ED:** A comparison on the efficacy of dopexamine and dobutamine for increasing oxygen delivery in high-risk surgical patients  
*Anaesth Intens Care* **1995**; 23: 478–484
137. **Uusaro A, Ruokonen E, Takala J:** Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery  
*Br J Anaesth* **1995**; 74: 149–154
138. **Autschbach R, Falk V, Lange H, Oellerich M, Walther T, Mohr FW, Dalichau H:** Assessment of metabolic liver function and hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass  
*Thorac Cardiovas Surgeon* **1996**; 44: 76–80
139. **Hampton WW, Townsend MC, Schirmer WJ, Haybron DM, Fry DE:**  
Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass  
*Arch Surg* **1989**; 124: 458–459
140. **Gardeback M, Settergren G, Brodin LA:** Hepatic blood flow and right ventricular function during cardiac surgery assessed by transoesophageal echocardiography  
*J Cardiothorac Vasc Anesth* **1996**; 10: 318–322
141. **Sharpe DA, Mitchel IM, Kay EA, McGoldrick JP, Munsch CM, Kay PH:**  
Enhancing liver blood flow after cardiopulmonary bypass: the effects of dopamine and dopexamine  
*Perfusion* **1999**; 14: 29–36
142. **Thoren A, Elam M, Rieksten SE:** Differential effects of dopamine, dopexamine, and dobutamine on jejunal mucosal perfusion early after cardiac surgery  
*Crit Care Med* **2000**; 28: 2338–2343

143. **Biro GP, Douglas JR, Keon WJ, Taichman GC:** Changes in regional blood flow distribution induced by infusions of dopexamine hydrochloride or dobutamine in anesthetized dogs  
*Am J Cardiol* **1988**; 62: 30c-36c
144. **Stamler A, Wang H, Weintraub RM, Hariawala MD, Fink PM, Johnson RG:** Low-dose dopexamine's effect on lung and gut function after cpb in a sheep model  
*J Surg Res* **1998**; 74: 164-172
145. **Bastien O, Piriou V, Aouifi A, Evans R, Lehot JJ:** Effects of dopexamine on blood flow in multiple splanchnic sites measured by laser doppler velocimetry in rabbits undergoing cardiopulmonary bypass  
*Br J Anaesth* **1999**; 82: 104-109
146. **Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ:** Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass  
*Crit Care Med* **1997**; 25: 46-51
147. **Ariza M, Gothard JW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW:** Blood lactate and mixed venous-arterial pO<sub>2</sub> gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery  
*Intensive Care Med* **1991**; 17: 320-340
148. **Takala J, Uusaro A, Parviainen I, Ruokonen E:** Lactate metabolism and regional lactate exchange after cardiac surgery  
*New Horiz* **1996**; 4: 483-492
149. **Siegel LB, Dalton JH, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser GJ:** Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery  
*Intensive Care Med* **1996**; 22: 1418-23
150. **Ware R, Ervine M:** Renal rescue. Experience with dopexamine  
*8th European Congress of Intensive Care Med*, Athens; Greece, **1995**; 381-385
151. **Napoleone N, Cavallotti C, Ricci R, Amenta F:** Dopexamine hydrochloride in the human kidney: Localisation, receptor binding and effect on 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate generation  
*Nephron* **1993**; 65: 385-391

### **7 Danksagung**

Zum Abschluß dieser Arbeit möchte ich Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann für die Überlassung des Themas danken. Die Arbeit wurde in der Abteilung für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Gießen unter der Betreuung von Dr. Müller und Dr. Osmer durchgeführt.

Für die Unterstützung bei der Durchführung der Laborarbeiten möchte ich Frau Weber und ihren Mitarbeiterinnen des Labors der Abteilung für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin danken.

### 8 Lebenslauf

Name: Klein  
Vorname: Thomas Franz  
Geburtsdatum: 24.05.1971  
Geburtsort: Trier  
Eltern: Louis Klein, Winzer- und Kellermeister  
Marita Klein, Hauswirtschaftsmeisterin  
leiten seit 1968 ihr eigenes Weingut in Traben - Trarbach (Mosel)

#### Schulbildung:

08.'77 - 07.'81 Grundschole Traben - Trarbach  
08.'81 - 06.'90 Gymnasium Traben - Trarbach  
28.05.'90 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

#### Zivildienst

08.'90 - 10.'91 Rettungssanitäter Deutsches Rotes Kreuz; Landkreis Bernkastel-Wittlich

#### Hochschulstudium

WS '91/92 - SS '92 Studium der Betriebswirtschaftslehre,  
Universität Trier  
WS '92/93 Externes Studium Humanmedizin (Eingeschrieben Chemie Diplom)  
Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen  
SS '93 Studium der Humanmedizin  
Justus-Liebig-Universität Giessen  
12.5.1999 Ärztliche Prüfung (Staatsexamen)  
01.06.'99 -  
30.11.2000 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anaesthesiologie  
und Operative Intensivmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen  
(Leiter Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)  
01.12.2000 -  
Assistenzarzt in der Abteilung für Anaesthesiologie  
und Operative Intensivmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen  
(Leiter Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)