

Aus der Klinik & Poliklinik für
Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Universität Rostock

Direktorin: Prof. Dr. med. G. F. E. Nöldge-Schomburg

**Arterieller Laktatspiegel bei herzchirurgischen Patienten
mit kardiopulmonalem Bypass –
Analyse von Risikofaktoren für postoperativen Anstieg**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

von
Tom Günther
geb. am 6. 6. 1982 in Perleberg
Rostock 2013

Gutachter

Prof. Dr. med. Andreas Liebold

Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Ulm

Prof. Dr. med. Hans-Peter Tonner

Klinik für Anästhesie, Operative und Allgemeine Intensivmedizin,
Notfallmedizin, Klinikum Links der Weser gGmbH, Klinikverbund
Bremen

Prof. Dr. med. Dierk Vagts

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Notfallmedizin,
Schmerztherapie, Palliativmedizin, Krankenhaus Hetzelstift,
Neustadt/Weinstraße

Datum der Einreichung: 18.03.2013

Datum der Verteidigung: 16.10.2013

A Inhaltsverzeichnis

A	INHALTSVERZEICHNIS	II
B	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
C	TABELLENVERZEICHNIS	VI
D	FORMELVERZEICHNIS.....	VII
E	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
1.	EINLEITUNG.....	1
1.1.	GESCHICHTE DER EXTRAKORPORALEN ZIRKULATION	2
1.2.	ERGEBNISSE BISHERIGER FORSCHUNG.....	5
1.2.1.	<i>Physiologie eines erhöhten Laktatspiegels.....</i>	5
1.2.2.	<i>Laktat als Prädiktor für das Outcome.....</i>	7
1.2.3.	<i>Bekannte Einflussfaktoren auf den Laktatspiegel.....</i>	9
1.2.4.	<i>Intestinale Minderperfusion und Ischämie.....</i>	14
2.	METHODIK.....	17
2.1.	PATIENTENKOLLEKTIV.....	17
2.2.	NARKOSEFÜHRUNG.....	17
2.3.	CHIRURGISCHES VORGEHEN.....	18
2.4.	VORGEHEN AUF DER INTENSIVSTATION.....	19
2.5.	PARAMETER.....	19
2.5.1.	<i>Alter.....</i>	19
2.5.2.	<i>Geschlecht.....</i>	19
2.5.3.	<i>Body Mass Index.....</i>	20
2.5.4.	<i>Diabetes mellitus.....</i>	20
2.5.5.	<i>Vorhandensein von Arrhythmien.....</i>	20
2.5.6.	<i>Beatmungsdauer.....</i>	21
2.5.7.	<i>Maximaler PCO₂ intraoperativ und auf PIT.....</i>	21
2.5.8.	<i>Minimaler PO₂ intraoperativ und auf PIT.....</i>	21
2.5.9.	<i>Minimale SO₂ intraoperativ und auf PIT.....</i>	21
2.5.10.	<i>AaDO₂ bei PIT-Aufnahme.....</i>	22
2.5.11.	<i>Mittlerer arterieller Druck (MAP) vor OP Beginn.....</i>	23
2.5.12.	<i>Minimaler MAP während Bypass und auf PIT.....</i>	23
2.5.13.	<i>Minimaler und maximaler ZVD während Bypass und auf PIT.....</i>	23
2.5.14.	<i>Minimaler, maximaler und durchschnittlicher Flow der HLM während Bypass ..</i>	24
2.5.15.	<i>Flüssigkeitsbilanz intraoperativ und auf PIT.....</i>	24
2.5.16.	<i>pH-Wert intra- und postoperativ.....</i>	24
2.5.17.	<i>Glukosekonzentration im Plasma 1 Tag vor, während und nach OP.....</i>	25
2.5.18.	<i>Insulinapplikation während und nach OP.....</i>	25
2.5.19.	<i>Laktatspiegel prä-, intra- und postoperativ.....</i>	25
2.5.20.	<i>Temperatur während und nach OP.....</i>	25
2.5.21.	<i>Art der OP.....</i>	26
2.5.22.	<i>Gesamtperfusionsdauer, Aortenabklemmungszeit und Reperfusionzeit.....</i>	26
2.5.23.	<i>Katecholamine.....</i>	26
2.5.24.	<i>Nitrate.....</i>	27
2.6.	STATISTIK.....	27
2.6.1.	<i>Statistische Methoden.....</i>	27
2.6.2.	<i>Graphische Darstellung.....</i>	30
3.	ERGEBNISSE.....	32

3.1.	DEMOGRAPHISCHE DATEN	32
3.1.1.	Alter.....	32
3.1.2.	Geschlecht.....	33
3.1.3.	Body Mass Index	34
3.1.4.	Diabetes mellitus.....	35
3.1.5.	Vorhandensein von Arrhythmien.....	36
3.2.	GASAUSTAUSCH	37
3.2.1.	Beatmungsdauer.....	37
3.2.2.	Kohlendioxidpartialdruck	38
3.2.3.	Sauerstoffpartialdruck.....	40
3.2.4.	Sauerstoffsättigung.....	42
3.2.5.	alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz.....	44
3.3.	HÄMODYNAMISCHE PARAMETER.....	45
3.3.1.	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP).....	45
3.3.2.	Zentraler Venendruck (ZVD).....	50
3.3.3.	Arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine (HLM).....	54
3.3.4.	Flüssigkeitsbilanzen	57
3.4.	METABOLISCHE PARAMETER.....	59
3.4.1.	pH-Wert.....	59
3.4.2.	Glukose.....	61
3.4.3.	Insulinapplikation.....	64
3.4.4.	Laktatspiegel	66
3.5.	OPERATIONSPARAMETER.....	70
3.5.1.	Temperatur	70
3.5.2.	Art der OP	73
3.5.3.	Perfusionszeiten	74
3.6.	VASOAKTIVE MEDIKAMENTE	77
3.6.1.	Katecholamine.....	77
3.6.2.	Nitrate	80
3.6.3.	Übersicht zur Korrelation der Parameter	81
4.	DISKUSSION	82
4.1.1.	Diskussion der Methodik.....	82
4.1.2.	Alter.....	82
4.1.3.	Geschlecht	83
4.1.4.	Body Mass Index	85
4.1.5.	Diabetes mellitus.....	86
4.1.6.	Glukosekonzentration im Plasma ein Tag vor, während und nach OP.....	88
4.1.7.	Insulinapplikation während und nach OP.....	90
4.1.8.	Vorhandensein von Arrhythmien.....	92
4.1.9.	Beatmungsdauer.....	93
4.1.10.	Maximaler PCO ₂ intraoperativ und auf PIT	95
4.1.11.	pH-Wert intra- und postoperativ	96
4.1.12.	AaDO ₂ auf PIT, minimaler PO ₂ und minimale SO ₂ intraoperativ und auf PIT.....	98
4.1.13.	MAP vor OP, minimaler und maximaler MAP während Bypass und auf PIT.....	100
4.1.14.	Minimaler und maximaler ZVD während Bypass und auf PIT.....	102
4.1.15.	Minimaler, maximaler und durchschnittlicher Flow der HLM während Bypass	103
4.1.16.	Flüssigkeitsbilanz intraoperativ und auf PIT	104
4.1.17.	Laktatspiegel prä-, intra- und postoperativ.....	106
4.1.18.	Temperatur während und nach OP	107
4.1.19.	Art der OP	108
4.1.20.	Gesamtperfusionsdauer, Aortenabklemmungszeit und Reperfusionzeit.....	109
4.1.21.	Katecholamine.....	111
4.1.22.	Nitrate.....	113
5.	ZUSAMMENFASSUNG	115
6.	LITERATURVERZEICHNIS	116

B Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppeneinteilung	29
Abbildung 2: Aufbau Boxplot.....	30
Abbildung 3: Alter	32
Abbildung 4: Geschlecht.....	33
Abbildung 5: Body Mass Index	34
Abbildung 6: Diabetes mellitus.....	35
Abbildung 7: Vorhandensein von Arrhythmien.....	36
Abbildung 8: Beatmungsdauer.....	37
Abbildung 9: Maximaler PCO ₂ intraoperativ	38
Abbildung 10: Maximaler PCO ₂ auf Intensivstation	39
Abbildung 11: Minimaler PO ₂ intraoperativ	40
Abbildung 12: Minimaler PO ₂ auf Intensivstation.....	41
Abbildung 13: Minimale SO ₂ intraoperativ	42
Abbildung 14: Minimale SO ₂ auf Intensivstation	43
Abbildung 15: AaDO ₂	44
Abbildung 16: MAP vor OP Beginn.....	45
Abbildung 17: Höchster gemessener MAP während Bypass	46
Abbildung 18: Höchster gemessener MAP auf Intensivstation	47
Abbildung 19: Niedrigster gemessener MAP während Bypass.....	48
Abbildung 20: Niedrigster gemessener MAP auf Intensivstation	49
Abbildung 21: Höchster gemessener ZVD während Bypass.....	50
Abbildung 22: Höchster gemessener ZVD auf Intensivstation	51
Abbildung 23: Niedrigster gemessener ZVD während Bypass	52
Abbildung 24: Niedrigster gemessener ZVD auf der Intensivstation.....	53
Abbildung 25: Minimaler arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine.....	54
Abbildung 26: Maximaler arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine.....	55
Abbildung 27: Durchschnittlicher arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine.....	56
Abbildung 28: Flüssigkeitsbilanz intraoperativ	57
Abbildung 29: Flüssigkeitsbilanz auf Intensivstation	58
Abbildung 30: Niedrigster pH-Wert intraoperativ	59
Abbildung 31: Niedrigster pH-Wert auf Intensivstation.....	60
Abbildung 32: Blutzuckerspiegel 1 Tag vor Operation	61
Abbildung 33: Höchster gemessener BZ während der Operation	62
Abbildung 34: Höchster gemessener BZ auf Intensivstation.....	63
Abbildung 35: Insulinapplikation während der OP	64
Abbildung 36: Insulinapplikation 24 h nach OP.....	65
Abbildung 37: Höchster gemessener Laktatspiegel vor OP	66
Abbildung 38: Höchster gemessener Laktatspiegel während OP.....	67
Abbildung 39: Höchster gemessener Laktatspiegel auf Intensivstation	68
Abbildung 40: Niedrigste Temperatur während Bypass.....	70
Abbildung 41: Niedrigste Temperatur auf Intensivstation.....	71
Abbildung 42: Höchste Temperatur auf Intensivstation	72
Abbildung 43: Art der OP	73
Abbildung 44: Gesamtperfusionsdauer.....	74
Abbildung 45: Aortenabklemmungszeit	75
Abbildung 46: Reperfusionzeit.....	76

Abbildung 47: Noradrenalin	77
Abbildung 48: Dopamin.....	78
Abbildung 49: Dobutamin	79
Abbildung 50: Nitrate	80

C Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Korrelation Geschlecht	33
Tabelle 2: Korrelation Body Mass Index	34
Tabelle 3: Korrelation Vorhandensein von Arrhythmien	36
Tabelle 4: Korrelation AaDO ₂	44
Tabelle 5: Korrelation niedrigster pH-Wert intraoperativ	60
Tabelle 6: Korrelation höchster gemessener BZ während der Operation	62
Tabelle 7: Korrelation höchster gemessener BZ auf Intensivstation	63
Tabelle 8: Korrelation Insulinapplikation während der OP	65
Tabelle 9: Korrelation Insulinapplikation 24 h nach OP	66
Tabelle 10: Korrelation Höchster gemessener Laktatspiegel während OP.....	67
Tabelle 11: Korrelation Höchster gemessener Laktatspiegel auf Intensivstation.....	68
Tabelle 12: Korrelation Gesamtperfusionsdauer	74
Tabelle 13: Korrelation Aortenabklemmungszeit.....	75
Tabelle 14: Dobutamin.....	79

D Formelverzeichnis

Formel 1: Body Mass Index	20
Formel 2: Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz	22
Formel 3: Sauerstoffpartialdruck der Alveolarluft.....	22
Formel 4: Vereinfachte Formel AaDO ₂	22
Formel 5: Mittlerer arterieller Druck	23
Formel 6: Mittelwert	27
Formel 7: Standardabweichung	27

E Abkürzungsverzeichnis

A.	-	Arteria
AaDO ₂	-	alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ANOVA	-	analysis of variance
art.	-	arteriell
ATP	-	Adenosintriphosphat
BMI	-	Body Mass Index
BZ	-	Blutzuckerspiegel
bzw.	-	beziehungsweise
CO ₂	-	Kohlenstoffdioxid
CPB	-	kardiopulmonaler Bypass
etc.	-	et cetera
FiO ₂	-	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
HLM	-	Herz-Lungen-Maschine
IDDM	-	insulinabhängigem Diabetes mellitus
IE	-	internationale Einheit
intraCPB	-	während des kardiopulmonalen Bypasses
intraOP.	-	intraoperativ
ITS	-	Intensivstation
KG	-	Körpergewicht
K _m	-	Michaeliskonstante
LDH	-	Laktatdehydrogenase
MAP	-	mittlerer arterieller Blutdruck
max.	-	maximal
maxMAP	-	höchster gemessener mittlerer arterieller Druck
min.	-	minimal
minMAP	-	niedrigster gemessener mittlerer arterieller Druck
MOV	-	Multiorganversagen
NA	-	Noradrenalin
NAD ⁺	-	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (oxidierte Form)
NADH	-	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid

NIDDM	-	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
OP	-	Operation
$P_a\text{CO}_2$		arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
$P_a\text{O}_2$	-	arterieller Sauerstoffpartialdruck
P_{ba}	-	Luftdruck
PEEP	-	Positiver endexpiratorischer Druck
$P_{\text{H}_2\text{O}}$	-	Wasserdampfdruck
pHmin	-	niedrigster gemessener pH-Wert
PIT	-	perioperative Intensivtherapiestation
postOP.	-	postoperativ
präOP.	-	präoperativ
RQ	-	respiratorischer Quotient
SO_2	-	Sauerstoffsättigung
SPSS	-	Statistical Package for the Social Sciences
SvO_2	-	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
Temp.	-	Temperatur
usw.	-	und so weiter
V.	-	Vena
VO_2I	-	Sauerstoffverbrauchsindex
weibl.	-	weiblich
ZVD	-	zentraler Venendruck
ZVDmax	-	höchster gemessener zentraler Venendruck
ZVDmin	-	niedrigster gemessener zentraler Venendruck

1. Einleitung

Kardiochirurgische Operationen zählen mit ca. 100.000 pro Jahr zu den am häufigsten in Deutschland durchgeführten Eingriffen. Mit steigendem Durchschnittsalter der Bevölkerung erhöhte sich die Häufigkeit dieser Eingriffe in den letzten Jahren erheblich, so dass sie einen steigenden Stellenwert in der Klinik einnehmen (125). Mit ungefähr 3 % ist die Mortalität der kardiochirurgischen Eingriffe in Anbetracht ihres erhöhten perioperativen Risikos sehr niedrig (186). Allerdings verursacht die schwerer zu erfassende perioperative Morbidität eine nicht unerhebliche sozioökonomische Belastung. Besonders häufig treten hierbei kardiale, gastrointestinale, zerebrale/neurologische sowie pulmonale Komplikationen auf (15,42,49,71,143,191). Ein Zusammenhang zwischen dem Risiko dieser Komplikationen und dem Alter der Patienten konnte nachgewiesen werden (121-124). Vor dem Hintergrund der aktuellen demographischen Entwicklung, mit einem steigenden Anteil älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung, ist somit eine erhöhte finanzielle Belastung des Gesundheitssystems zu erwarten (51). In diesem Zusammenhang ist es umso wichtiger, die für eine erhöhte Morbidität und Mortalität verantwortlichen Faktoren zu identifizieren und die Therapie zu Gunsten eines besseren Outcome der Patienten zu optimieren. Als einer der wichtigsten prädiktiven Parameter hinsichtlich des postoperativen Verlaufes gilt der arterielle Serumlaktatspiegel. Erhöhte Werte gehen oft mit einem schlechten Outcome der Patienten einher (28,29,88,92,126,147,161,163,179). Als Ursache von erhöhten Laktatspiegeln konnten vor allem die intestinale Minderperfusion (82,96,166) und das systemische inflammatorische Response-Syndrom (32) identifiziert werden. Die Studienlage zu diesen Faktoren ist teilweise widersprüchlich. Ziel dieser Studie ist es, verschiedene prä- und intraoperative sowie

intensivmedizinische Parameter bei Herzoperationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zu analysieren und hinsichtlich eines intra- und postoperativen arteriellen Laktatspiegelausstieges miteinander zu vergleichen. Der Absolutwert des Laktatspiegels wird dabei nicht berücksichtigt. Im Mittelpunkt stehen soll hierbei die Identifizierung von Risikofaktoren für einen erhöhten Laktatspiegelausstieg.

1.1. Geschichte der extrakorporalen Zirkulation

Für einen Großteil der Herzoperationen ist es notwendig, den Herzschlag zum Stillstand zu bringen. Hierbei übernimmt die Herz-Lungen-Maschine die Pumpfunktion des Herzens. Die prinzipielle Idee der extrakorporalen Zirkulation wurde erstmals von Julien Jean César Legallois im Jahre 1812 schriftlich niedergelegt. Praktisch wurde diese Idee in den Ansätzen allerdings erst einige Jahre später durch James Phillips Kay 1828 und anschließend Eduard Brown-Sequard 1858 umgesetzt. Diese arbeiteten vorerst nur mit Injektionen von Blut. Erst Jahrzehnte später befassten sich deutsche Wissenschaftler mit der praktischen Umsetzung einer künstlichen Durchblutung. Anfangs waren lediglich isolierte tierische Organe, z. B. Herz, Leber, Niere, Milz, sowie Extremitäten Gegenstand der Durchströmungsversuche. Ziel der Versuche war es, ein System zu schaffen, mit Hilfe dessen man einen der physiologischen Blutzirkulation möglichst ähnlichen, steuerbaren und kontinuierlichen Blutfluss erzeugen könnte, der zusätzlich möglichst geringer Mengen des Perfusates bedürfte. Die frühesten Ansätze nutzten hierzu oft anstelle einer Pumpe lediglich den hydrostatischen Druck, welcher durch das Aufhängen der Blutbehälter in möglichst hoher Position optimiert wurde. Die Schwäche dieser Anordnung lag in dem regelmäßig erforderlichen Umfüllen von Blutbehältern bzw. der externen Oxygenation des Perfusates. Dieser Umstand konnte erst durch die Entwicklung von Geräten behoben werden, welche einen in sich geschlossenen Kreislauf mit eingebauter Pumpe darstellten. 1885

konstruierten Max von Frey und Max Gruber in Leipzig den ersten wirklichen Vorläufer der heute verwendeten Herz-Lungen-Maschinen. Ihr Apparat enthielt den ersten Filmoxygenator in Form eines rotierenden Glaszylinders. Es war bereits damals möglich, Temperatur und Blutdruck zu messen und zu beeinflussen. Ein konstanter Blutfluss wurde durch eine Spritzenpumpe in Verbindung mit Ventilen erreicht. Allerdings war die Herstellung und Bedienung dieses Apparates kostspielig und kompliziert, so dass Carl Jacobj 1890 ein modifiziertes System vorstellte, welches erstmals mit pulsatilem Perfusion arbeitete. Außerdem verließ Jacobj 1895 das System der künstlichen Oxygenation und nutzte eine tierische Lunge, um das Blut mit Sauerstoff anzureichern bzw. Kohlendioxid zu extrahieren. Des Weiteren verwendete er erstmals das kurz zuvor entdeckte Hirudin zur Antikoagulation seines Systems. Auch wenn die Grundvoraussetzungen für einen kardiopulmonalen Bypass zu diesem Zeitpunkt bereits geschaffen waren, beschränkte sich die Anwendung der damals vorhandenen Systeme doch auf die Perfusion isolierter Organe in tierexperimenteller Anwendung. Erst 1908 äußerte Oskar Zeller erstmals die Idee der möglichen Verwendung für herz- und gefäßchirurgische Operationen. Es folgten tierexperimentelle systemische Perfusionen durch Sergej S. Bruchonenko und John H. Gibbon in den zwanziger und dreißiger Jahren. Die erste erfolgreiche kardiopulmonale Perfusion gelang J. H. Gibbon 1935 am Versuchstier. Es überlebte eine Operation an einer künstlich obliterierten Pulmonalarterie, die künstliche Perfusion dauerte 39 Minuten. J. H. Gibbons Forschungen wurden später durch den zweiten Weltkrieg unterbrochen. Erst nach dem Krieg fuhr er mit der Unterstützung von mehreren IBM-Ingenieuren fort, eine funktionierende, für die Verwendung am Menschen konzipierte Herz-Lungen-Maschine zu konstruieren. Letztendlich gelang es ihm am 6. Mai 1953 erstmals, einen totalen kardiopulmonalen Bypass am Menschen durchzuführen. Die 18-jährige Patientin überlebte die Sanierung ihres Vorhofseptumdefektes. Bei zwei folgenden Einsätzen seiner Herz-Lungen-Maschine verstarben allerdings die Patienten, weswegen er anfänglich nicht publizieren wollte und in der Folge sein Augenmerk anderen Forschungsfeldern zuwandte. Der Grundstein

für die Entwicklung eines effektiven Herz-Lungen-Ersatzkreislaufes war jedoch gelegt. Die ersten erfolgreichen klinischen Einsätze wurden in den 50er Jahren publiziert, und obwohl die Maschinen damals aus heutiger Sicht noch primitiv und risikoreich waren, so öffneten sie doch die Tür zu einem Zeitalter, in dem Klappenersatz- und Herzfehler-Operationen möglich sein würden. Die damaligen technischen Möglichkeiten schränkten leider die Weiterentwicklung der Herz-Lungen-Maschinen stark ein, so dass Verbesserungen nur allmählich stattfanden. Limitierend waren vor allem die Möglichkeiten der Sterilisation. Hitzebeständige Materialien wurden per Dampfsterilisation, hitzeempfindliche Teile mittels Tränkung in Desinfektionsmitteln behandelt. Die Tatsache, dass Serumproteine an den Oberflächen der Instrumente haften und schwere inflammatorische Antworten provozieren können, war damals noch weitestgehend unbekannt. Auch waren Kunststoffe, wie sie heute verwendet werden, damals nicht verfügbar. Die Vorreiter konnten anfangs nur auf Viskose und Nylon und später auf industrielle Kunststoffe zurückgreifen, die wenig zuverlässiger waren. Außerdem war ein weit reichendes Monitoring, z. B. des Oxygenierungsgrades des Blutes, damals weitaus komplizierter zu realisieren, so dass man rückblickend den Mut und die Zuversicht der Pioniere auf diesem Gebiet umso höher wertschätzen muss. Die vergangenen 50 Jahre haben uns seit diesen primitiven Anfängen erlaubt, viele der Fragen dieser Ära zu beantworten und ein besseres Verständnis von Physiologie und Pathophysiologie des kardiopulmonalen Bypasses zu gewinnen. Es gibt heute Möglichkeiten der Sterilisation, die in den 50er Jahren unvorstellbar gewesen wären. Hitzeempfindliche Instrumente können mit einer Vielzahl von Methoden behandelt werden. Das Problem der Verschmutzung durch Fremdmaterial wurde des Weiteren dadurch gelöst, dass man teilweise Einweg-Material verwendete. Alle Bestandteile und Materialien der Herz-Lungen-Maschine sind heute speziell für deren Verwendungszweck geschaffen, während man früher oft Bauteile aus fremden Industrie- oder gar Landwirtschaftszweigen quasi zweckentfremdete. Minimalreaktive Oberflächen, welche die Traumatisierung des Blutes reduzieren, und viele

andere Verbesserungen haben, verglichen mit den 50er Jahren, das Risiko eines kardiopulmonalen Bypasses minimiert und das Überleben der Patienten dramatisch verbessert. Die Bemühungen der letzten 50 Jahre konnten folglich viele wichtige Antworten liefern, warfen aber mindestens genauso viele Fragen auf, die Gegenstand zukünftiger Forschungen sein sollten. (17,134)

1.2. Ergebnisse bisheriger Forschung

1.2.1. Physiologie eines erhöhten Laktatspiegels

Laktat ist ein Produkt der Glykolyse, welche im Zytosol jeder menschlichen Zelle stattfindet. Während der Glykolyse wird Glukose über viele Zwischenprodukte zu Pyruvat verstoffwechselt. Pyruvat kann entweder in den Mitochondrien unter Bildung von Acetyl-Coenzym-A oxidativ decarboxyliert werden oder unter Reoxidation des zuvor gebildeten, reduzierten Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (NADH) durch die Laktatdehydrogenase in Laktat umgewandelt werden. Die zuletzt genannte Reaktion läuft zu Gunsten von Laktat ab und resultiert normalerweise in einem Verhältnis Laktat/Pyruvat = 10:1 (96). Wenn im Zytosol mehr Pyruvat produziert wird als in den Mitochondrien verarbeitet werden kann, steigt die Synthese von Laktat. Dies ist der Fall, wenn die Funktion der Mitochondrien beispielsweise durch Sauerstoffmangel eingeschränkt ist. Es resultiert ein erhöhtes Verhältnis von Laktat/Pyruvat (72). Welcher der oben genannten zwei Stoffwechselwege eingeschlagen wird, hängt zum einen von der Konzentration des Pyruvats im Zytosol, zum anderen vom zellulären Redoxstatus NADH/NAD^+ ab. Die Verstoffwechslung von Glukose zu Laktat führt zu keiner Änderung in der Wasserstoffionen-Bilanz der Zelle und produziert pro Molekül Glukose zwei Moleküle Adenosintriphosphat (ATP). Bei jeder Hydrolyse eines Moleküls ATP wird ein Wasserstoffion, ein Phosphation sowie ein Molekül Adenosindiphosphat frei. Unter ausreichender

Sauerstoffversorgung wird ATP aus den oben genannten Metaboliten resynthetisiert und die intrazelluläre Laktatkonzentration steigt, ohne eine Azidose auszulösen. Im Gegensatz dazu überwiegt bei Sauerstoffmangel die Hydrolyse des ATP, so dass Wasserstoffionen in der Zelle akkumulieren und infolgedessen vermehrt Laktat im Austausch gegen je ein Hydroxidion aus der Zelle herausgeführt wird.

Laktat ist nicht einfach als Endprodukt der Glykolyse zu betrachten. Ein wesentlicher Teil der Glykolyse, auch unter aeroben Bedingungen, läuft über Laktat als Zwischenprodukt ab, wobei dem Laktat sowohl intra- als auch interzellulär eine wichtige metabolische Steuerungsfunktion zukommt, welche zum Beispiel die Glykolyse und besonders die Glukoneogenese betrifft (18). Der tägliche Laktatumsatz beträgt ungefähr 22 bis 33 mmol pro Kilogramm Körpergewicht.

Der Referenzbereich für den arteriellen Serumlaktatspiegel liegt beim gesunden Erwachsenen bei 0,6 – 2,2 mmol/l. Er ist abhängig vom Gleichgewicht zwischen Laktatproduktion und -verwertung. Produziert wird Laktat insbesondere durch Herz- und Skelettmuskulatur, Gehirn, Erythrozyten und den Gastrointestinaltrakt, während es durch Leber, Nieren, Herz und den Darm aufgenommen werden kann (10,36,176). Als Ursache eines erhöhten arteriellen Serumlaktatspiegels kommt folglich, insbesondere im Zusammenhang mit Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, eine Hypoxämie der oben genannten Gewebe mit resultierender erhöhter Laktatproduktion in Frage (96). Weiterhin können Verschiebungen des Säure-Base-Gleichgewichts einen erheblichen Einfluss auf den Laktatspiegel ausüben. So kommt es zum Beispiel bei respiratorischer Alkalose schnell zu einem Anstieg. Ursächlich hierfür ist eine erhöhte periphere Laktatproduktion, die durch einen pH-abhängig veränderten Transport von Laktat über die Zellmembran hervorgerufen wird (68). Desweiteren treten während Herzoperationen mit HLM gelegentlich Endotoxinämien auf (116), die ebenfalls Ursache eines erhöhten

Laktatspiegels sein können. Hierbei spielt besonders die erhöhte Produktion von Pyruvat eine Rolle (69).

Zentrales Organ im Laktatstoffwechsel ist die Leber, welche unter normalen Bedingungen mehr als die Hälfte des Laktats aus dem Blutkreislauf extrahiert (36,170). Ist die Funktion der Leber eingeschränkt, zum Beispiel durch verminderten Blutfluss zur Leber oder Hypoxämie, verringert sich auch die Laktatclearance. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Laktatclearance der Leber ab einem lebervenösen pO_2 von unter 24 mmHg (3,2 kPa) nicht mehr aufrecht erhalten werden konnte (173). In einer anderen Studie konnte am Hundemodell nachgewiesen werden, dass die Leber bei Sauerstoffmangel nicht nur weniger Laktat extrahiert sondern auch Laktat produzieren kann (156).

Veränderungen im Säure-Base-Gleichgewicht, in der peripheren und viszerale Gewebepfusion und auch der Leberfunktion sind während und nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit Herz-Lungen-Maschine nicht ungewöhnlich und erschweren die Interpretation eines peri- oder postoperativ aufgetretenen erhöhten Laktatspiegels (170). Interindividuelle Unterschiede in Ausmaß und Zeitpunkt des Laktatspiegelanstieges sind folglich oft zu beobachten.

1.2.2. Laktat als Prädiktor für das Outcome

Der arterielle Serumlaktatspiegel ist ein Parameter, der klinisch oft herangezogen wird, um frühzeitig Hinweise, insbesondere auf verminderte Gewebepfusion, zu erhalten. Speziell im Zusammenhang mit Operationen am offenen Herzen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine gilt der Laktatspiegel als wichtiger prognostischer Faktor.

Maillet et. al. konnten in einer Studie an 325 Patienten zeigen, dass ein früher Laktatspiegelanstieg (bei Aufnahme auf die Intensivstation) auf über 3 mmol/l nach kardiopulmonalem Bypass eine Mortalität von 3,6 % und ein später Laktatspiegelanstieg (im Verlauf des Aufenthaltes auf der

Intensivstation) eine Mortalität von 14,9 % nach sich zog, während das Patientenkollektiv ohne erhöhte Laktatspiegel mit 1,5 % eine deutlich geringere Mortalität aufwies (110). In einer weiteren Studie an 174 Patienten mit kardiopulmonalem Bypass stellte sich heraus, dass die Patienten, welche peri- und postoperativ einen Kreislaufstillstand erlitten (N=61), zu jeder Zeit einen höheren Laktatspiegel zeigten als die Patienten ohne Komplikationen. Die Blutproben wurden hierbei unmittelbar vor, während und nach kardiopulmonalem Bypass, sowie bei Aufnahme auf die Intensivstation entnommen. Das gleiche Bild zeigte sich für alle peri- und postoperativ verstorbenen Patienten (N=14). Eine optimale Sensitivität (82 %) sowie Spezifität (80 %) zeigte sich dabei für einen Laktatspiegelanstieg von mehr als 3 mmol/l (126). Ähnliche Ergebnisse erlangten Demers et al., deren Studie Patienten mit einem intraoperativen Laktatspiegel größer als 4,0 mmol/l als Risikopatienten für postoperative Morbidität und Mortalität identifizieren konnte. Eine große retrospektive Studie an 5121 kardiochirurgischen Patienten unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bestätigte eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Laktatkonzentrationen, die 2 mmol/l bei Beendigung des kardiopulmonalen Bypass überstiegen. Die betreffenden Patienten bedurften eines längeren Intensivstationsaufenthaltes sowie längerer maschineller Beatmung. Außerdem wiesen sie öfter Komplikationen auf. Dies waren insbesondere Nierenversagen, Infektionen, respiratorische und zirkulatorische Insuffizienz. Die Mortalität betrug bei ihnen 13,3 % während sie im gesamten Patientenkollektiv nur 2,2 % erreichte (167). Koyama et al. fanden des Weiteren heraus, dass ein kontinuierlich abfallender postoperativer Laktatspiegel mit einem besseren postoperativen Verlauf einhergeht (92). Auch an pädiatrischen Patienten gab es Untersuchungen hinsichtlich der Aussagekraft eines erhöhten Laktatspiegels. An 112 Patienten mit einem mittleren Alter von 12 Monaten, welche nach kardiopulmonalem Bypass auf die Intensivstation verlegt wurden, konnte nachgewiesen werden, dass ein Laktatspiegel von über 2,2 mmol/l 16 Stunden nach Operationsende einen letalen Ausgang (N=6) mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 72 %

voraussagte (161). Eine weitere Studie an einem ähnlichen Patientenkollektiv (N=42) zeigte, dass erhöhte Laktatspiegel bei Aufnahme auf die Intensivstation mit allen erfassten Parametern der postoperativen Morbidität korrelierten (z. B. Niereninsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Leberinsuffizienz und neurologische Schäden). Bezüglich der postoperativen Mortalität (N=7) hatte hierbei ein Serumlaktatspiegel größer als 4,2 mmol/l einen positiven prädiktiven Wert von 100 % und einen negativen prädiktiven Wert von 97 % (163). Cheung et al. untersuchten 85 pädiatrische kardiochirurgische Patienten auf die Aussagekraft eines erhöhten Laktatspiegels hinsichtlich des postoperativen Outcome. Sie fanden heraus, dass ein Laktatspiegel von mehr als 7 mmol/l bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 69 % für die postoperative Mortalität hatte. Für ein ungünstiges neurologisches Outcome zeigte bereits ein Laktatspiegel ab 4 mmol/l eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 35 %. Sie fassen zusammen, dass die fortlaufende Erfassung des Laktatspiegels das Überleben bzw. Nichtüberleben zuverlässig vorhersagen kann und eine frühe Unterscheidung der Überlebenden mit ungünstigem Outcome von Überlebenden mit gutem Outcome zulässt (28). Eine Studie an 1500 Patienten, die einen Herzstillstand erlitten hatten und notfallmedizinisch reanimiert worden waren, konnte zeigen, dass der nach 48 h gemessene Laktatspiegel ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität und ungünstiges neurologisches Outcome war. Die Spezifität eines über 2 mmol/l erhöhten Spiegels betrug hierbei für die Mortalität 86 % und für das schlechte neurologische Outcome 87 %. Die Sensitivität betrug für beide 31 % (88).

1.2.3. Bekannte Einflussfaktoren auf den Laktatspiegel

Die Studienlage hinsichtlich der Risikofaktoren für einen peri- und postoperativen Laktatspiegelanstieg ist mitunter widersprüchlich. Die meisten Arbeiten befassen sich mit Blutgasen und davon abgeleiteten Parametern sowie mit metabolischen Faktoren. Außerdem stehen perioperative

Parameter wie Hypothermie und Herz-Lungen-Maschinen-Parameter, aber auch medikamentöse Interventionen im Blickpunkt der Forschung.

Ranucci et al. fanden eine positive Korrelation zwischen arteriellem Laktatspiegel während des kardiopulmonalen Bypass (CPB) und der Dauer des CPB, dem respiratorischen Quotienten (RQ) und der Kohlenstoffdioxidelimination. Eine negative Korrelation zeigte sich für die Körperoberfläche und die arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2). Als Prädiktoren für erhöhtes Laktat konnten bei dieser Studie eine Kohlenstoffdioxidproduktion $> 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ und ein RQ $> 0,9$ identifiziert werden (148). In weiteren Studien konnte die gleiche Arbeitsgruppe weitere mit einem Laktatspiegelanstieg assoziierte Faktoren aufzeigen: Das präoperative Serumkreatinin, das Sauerstoffangebot während CPB und die Glukose-Spitzenkonzentration im Serum (147). Ein Zusammenhang zwischen Laktatspiegel und der Dauer des CPB sowie einer Hyperglykämie konnte schon früher von Raper et al. demonstriert werden. Hier zeigte die Subgruppe mit Hyperlaktatämie ($> 5 \text{ mmol/l}$) eine durchschnittlich längere CPB-Dauer (116 min vs. 76 min) und ein häufigeres Auftreten von Hyperglykämie (94 % vs. 29 %). Für diese Gruppe zeigte sich des Weiteren eine durchschnittlich tiefere Hypothermie und ein höherer Bedarf an Vasopressoren (149). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine große retrospektive Studie an 5121 Patienten. Hier konnten das Alter, die CPB-Dauer, Vorhandensein eines Diabetes mellitus, vasoaktive Intervention, renale Insuffizienz, Komplexität der Operation, Notwendigkeit von Bluttransfusionen und Not-Operation als Prädiktoren für eine Hyperlaktatämie zum Ende des kardiopulmonalen Bypass identifiziert werden (167). Dies widerspricht einer älteren Studie, welche keine Korrelation von Alter, Elektivität der Operation und Lungenfunktion (Vitalkapazität und forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) mit dem Laktatspiegel feststellen konnte. Allerdings bestätigte sich auch hier, dass es einen Zusammenhang des Laktatspiegels mit der CPB-Dauer gibt. Des Weiteren zeigte sich negative Korrelation mit dem initialen pH, der gemischtvenösen

Sauerstoffsättigung (SvO_2), sowie dem Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (P_aO_2/FiO_2). Sauerstoffverbrauch (VO_2I) und Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) zeigten jeweils positive Korrelation zu dem arteriellen Laktatspiegel (171). Maillet et al. konnten in ihrer Studie an 325 Patienten die CPB-Dauer, die Anwendung von Vasopressoren und nicht-elektive Operation als unabhängige Risikofaktoren für einen intraoperativen Laktatspiegelanstieg über 3 mmol/l beobachten. Risikofaktoren für einen späten Laktatspiegelanstieg waren hierbei postoperative Hyperglykämie und die postoperative Anwendung von Adrenalin (110). In einer vergleichenden Studie von Totaro et al. konnte festgestellt werden, dass bei Patienten, die nach kardiopulmonalem Bypass auf der Intensivstation Adrenalin verabreicht bekamen, der Laktatspiegel deutlich höher war als bei denjenigen Patienten, welche mit Noradrenalin therapiert wurden. Dieser Effekt scheint mit einer beta-Adrenozeptor-assoziierten Erhöhung des Blutflusses, insbesondere der unteren Extremität und verminderter Sauerstoffextraktion verbunden zu sein. Es zeigte sich weiterhin, dass auch der Glukosespiegel im Blut in der Adrenalin-Gruppe höher war als in der Noradrenalin-Gruppe (181). Im Hundemodell konnte demonstriert werden, dass die Gabe von Adrenalin bei kardiopulmonaler Reanimation einen erhöhten myokardialen Laktatspiegel begünstigt (46). Luchette et al. stellten im Rattenmodell fest, dass auch im Skelettmuskel im Schock eine vermehrte Laktatproduktion stattfindet, sobald Adrenalin appliziert wird. Sie führten die erhöhte Laktatkonzentration auf eine durch das Adrenalin stimulierte, erhöhte Aktivität der N^+-K^+ -ATPase zurück (104,105,105). Erhöhte Laktatspiegel nach der Applikation von Adrenalin zeigten sich auch bei Salak et al., welche die Auswirkungen von Adrenalin auf die intestinale und speziell die mukosale Sauerstoffversorgung untersuchten. Sie kamen zu dem Schluss, dass Adrenalin in hohen Dosen den mikrovaskulären Blutfluss steigert, die Sauerstoffversorgung der Mukosa verbessert und der erhöhte Laktatspiegel somit nicht auf eine gastrointestinale Hypoxie zurückzuführen ist (154). In einer prospektiven

klinischen Studie an septischen Patienten wurde der Einfluss von Adrenalin auf den Laktatmetabolismus im Vergleich zu der Kombination aus Noradrenalin und Dobutamin untersucht. Es zeigte sich, dass, während der Laktatspiegel unter Anwendung von Noradrenalin und Dobutamin eher fiel, die Applikation von Adrenalin einen signifikanten Anstieg des Laktatspiegels nach sich zog. Beide Patientengruppen konnten durch die unterschiedlichen Katecholamine gleichermaßen gut hämodynamisch stabilisiert werden (100). Higgins et al. kamen zu dem Schluss, dass die Distribution von Laktat zwischen intra- und extrazellulärem Kompartiment wesentlich durch die Aktivierung von β -Adrenozeptoren in den Koronargefäßen beeinflusst wird (76). Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass kardioselektive β -Blocker, insbesondere Metoprolol einen starken Laktatspiegelanstieg verhindern konnten (144). Im Hundemodell konnte nach induzierter Ischämie die myokardiale Laktatproduktion durch Gabe eines α_2 -Agonisten (Dexmedetomidine) um 46 % gegenüber der Kontrollgruppe reduziert werden (189). Schwarz et al. untersuchten den Einfluss von Noradrenalin- und Phenylephrininfusionen auf die jejunale Gewebeoxygenierung. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass diese weder durch Noradrenalin noch Phenylephrin, selbst in hohen Dosen, verringert wurde (157). Koskenkari et al. fanden heraus, dass eine hochdosierte postoperative Insulintherapie mit niedrigeren Blutglukosespiegeln, niedrigeren Laktatspiegeln, besserer myokardialer Kontraktilität und geringerem Bedarf an inotropen Medikamenten assoziiert war. Als Hauptgrund für den geringeren Laktatspiegel geben sie den niedrigeren Glukosespiegel an (91). Lazar et al. erkannten in ihrer Studie ebenfalls, dass eine strenge Insulintherapie den Glukosespiegel senkt und so ein besseres Outcome sowie eine niedrigere Inzidenz postoperativer rekurrenter Ischämien ermöglichte (98). Dass Hyperglykämie mit erhöhten Laktatspiegeln einhergeht, konnten auch Chiolero et al. in ihrer Studie beobachten. Es zeigte sich ferner, dass der Anteil der nichtoxidativen Glukoseverwertung höher war. Die Autoren gehen davon aus, dass der erhöhte Anteil der nichtoxidativen Glukoseverwertung und die durch Hyperglykämie stimulierte, erhöhte Glukoseaufnahme in die

Gewebe einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Hyperlaktämie hatte (30). Im Kaninchenmodell konnten Feerick et al. nachweisen, dass die Tiere mit künstlich erhöhtem Blutglukosespiegel während CPB eine fast doppelt so hohe Laktatkonzentration im Hirngewebe aufwiesen wie die Kontrollgruppe (55).

Weitere Bedeutung für den Metabolismus von Laktat und Glukose scheint die Perfusionstemperatur während des CPB zu haben. In einer prospektiven Studie an 33 kardiochirurgischen Kindern unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine entwickelte die Patientengruppe mit einer Perfusionstemperatur von weniger als 27 °C sowohl höhere Glukose- als auch höhere Laktatspiegel als die Gruppe, bei der die Perfusionstemperatur mehr als 27 °C betrug. Diese Unterschiede in den Konzentrationen machten sich weniger intra- als vielmehr unmittelbar postoperativ verstärkt bemerkbar (14). In einer Studie von Tönz et al., welche die Auswirkungen unterschiedlicher Perfusions- und Kardioplegielösungstemperaturen beleuchtet, zeigte sich allerdings, dass die Temperatur keinen wesentlichen Einfluss auf die Aktivität der Laktatdehydrogenase (LDH) und ebenso wenig auf den Laktatspiegel selbst hatte (178). Auch Hickey et al. verglichen normotherme (36-37 °C) mit hypothermen (25-28 °C) Patienten unter CPB hinsichtlich des Serumlaktatspiegels. Außerdem unterteilten sie diese zwei Gruppen nochmals in eine High-Flow- (2,0-2,2 l/min/m²) und eine Low-Flow-Gruppe (1,2 l/min/m²). Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Laktatspiegel (75). Der globale Sauerstoffverbrauch blieb bei den unterschiedlichen Fluss-Einstellungen unverändert. Eine andere Studie zeigte wiederum, dass der Pumpfluss der Herz-Lungen-Maschine einen Einfluss auf den Laktatspiegel hatte. Bei den 31 kardiochirurgischen Patienten wurde der Pumpfluss alle fünf Minuten von anfänglich 2,2 l/min/m² auf zuletzt 1,6 l/min/m² reduziert. Bei 1,6 l/min/m² war der Laktatspiegel im Mittel um ein Drittel höher als bei der initialen Einstellung. Es fiel weiterhin auf, dass der globale Sauerstoffverbrauch bei niedrigem Flow signifikant niedriger war als bei

hohem Flow (177). Ähnliche Ergebnisse für die Perfusionsabhängigkeit eines erhöhten Laktatspiegels erhielten sowohl Alston et al. in ihrer prospektiven Studie an 49 Patienten als auch Canale et al., in deren Studie die Entwicklung einer Laktatazidose mit niedrigem Pumpfluss und -druck assoziiert war (44,45). Der Perfusionsdruck während des CPB stellte sich in einer weiteren Arbeit als wesentlicher Einflussfaktor auf die Entwicklung eines erhöhten Laktatspiegels heraus. Inoue et al. erkannten, dass ein niedrigerer Perfusionsdruck, insbesondere am Anfang des CPB, erhöhte Laktatwerte nach sich zieht. Gleiches gilt für die Gesamtdauer des Bypasses (80).

1.2.4. Intestinale Minderperfusion und Ischämie

Bei den meisten kardiochirurgischen Eingriffen übernimmt die Herz-Lungen-Maschine die Pumpfunktion des Herzens und ihr Oxygenator den Gasaustausch der Lungen. Neben der eigentlichen chirurgischen Intervention stellt dieses Verfahren einen weiteren potentiell pathogenen Faktor dar. Studien haben gezeigt, dass besonders eine durch die extrakorporale Zirkulation bedingte intestinale Minderperfusion und Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren die perioperative Morbidität und Mortalität erhöhen kann (132,184).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass es nach bzw. bei dem Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation besonders häufig zu intestinaler Minderperfusion bis hin zu Ischämie kommen kann (15,21,31,138). Eine solche Minderperfusion konnte als Risikofaktor für die Entwicklung eines Multiorganversagens (MOV) identifiziert werden (130,132). Das Auftreten einer intestinalen Ischämie nach Operationen am offenen Herzen unter kardiopulmonalem Bypass ist zwar selten, aber, wenn sie auftritt, oft fatal (65). Das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen verlängert die Liegedauer auf der Intensivstation in wesentlichem Maße (117). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Mortalität nach Herzoperationen insgesamt ca. 2,5 % betrug während sie bei Patienten mit perioperativ

aufgetretener intestinaler Ischämie 100 % erreichte (2). Eine größere Studie konnte zeigen, dass ca. 0,94 % der Patienten mit kardiopulmonalem Bypass gastrointestinale Komplikationen aufwiesen, wobei 14,1 % dieser Patienten an den Komplikationen verstarben. Intestinale Ischämie konnte hierbei als Komplikation mit der höchsten Mortalität (71,4 %) identifiziert werden (15). Es konnte eine Verbindung zwischen der Prävalenz postoperativer Hypotension mit niedrigem kardialen Output und dem Auftreten gastrointestinaler Komplikationen festgestellt werden (31). Als Risikofaktoren für das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden: chronische Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen, späte Extubation, niedrige Ejektionsfraktion, notfallmäßige Operation und intraoperativer Bedarf an Vasopressoren (15,21). Andersson et al. konnten neun wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen nach Herzoperationen feststellen. Bei einer Gesamtprävalenz gastrointestinaler Komplikationen von 0,8 % zeigten sich hohes Alter (>80 Jahre), Nikotinabusus, präoperativ notwendige inotrope Medikation, Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV (nach New York Heart Association), kardiopulmonale Bypassdauer von mehr als 150 Minuten, postoperatives Vorhofflimmern und Herzversagen und notwendige Reoperation bei Blutung oder vaskulären Komplikationen als unabhängige Prädiktoren (3). Sehr ähnliche Ergebnisse fanden Zacharias et al. (193). Eine weitere große Studie (N=11058) identifizierte verzögerte Extubation, postoperatives akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Sepsis, sternale Infektion und Klappenersatz als unabhängige Prädiktoren für gastrointestinale Komplikationen. Diese hatten eine Prävalenz von 1,2 %. Auch hier zeigte sich eine deutlich erhöhte Mortalität für Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen (22,5 % vs. 4 %) (40). Zusammenhänge zwischen intestinaler Minderperfusion und Serumlaktatspiegelanstiegen werden in der Literatur zahlreich beschrieben (170). So beschreiben Jakob et al. den systemischen Laktatspiegelanstieg als späte Folge von mesenterialer Hypoperfusion (82). Murray et al. fanden einen signifikant erhöhten Serumlaktatspiegel bereits fünf Minuten nach Ligatur der A. mesenterica

superior im Rattenmodell (129). Eine ähnliche Studie untersuchte den Schwellenwert für den Blutfluss in der Arteria mesenterica superior, unterhalb dessen es zu einer erhöhten luminalen Laktatkonzentration im Jejunum kam. Diese Schwelle lag im Schweinmodell nach gradueller Ligatur bei einem Blutfluss von $9,6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (175). Basoglu et al. zeigten einen positiven prädiktiven Wert eines erhöhten Laktatspiegels für eine intestinale Ischämie von 81 % (7).

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv

In die Studie aufgenommen wurden alle konsekutiven erwachsenen kardiochirurgischen Patienten, welche in dem Zeitraum von April 2005 bis März 2006 unter kardiopulmonalem Bypass in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Rostock operiert wurden. Bei den durchgeführten Operationen handelte es sich vornehmlich um aorto-koronare Bypässe und um Operationen zum Klappenersatz sowie kombinierte Eingriffe. Ausgeschlossen wurden Patienten, die während oder in unmittelbarer Folge der Operation auf der Intensivstation verstarben, sowie herztransplantierte Patienten. Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock unter der Registriernummer A 2012-0049 geprüft und genehmigt.

2.2. Narkoseführung

Die häusliche Dauermedikation der Patienten wurde bis zum Morgen der Operation weiter verabreicht. Rechtzeitig abgesetzt wurden Thrombozytenaggregationshemmer, Cumarine und Biguanide. Die Prämedikation erfolgte oral mit einem Benzodiazepinderivat und einem Histaminrezeptorblocker Typ 2 zur Reduktion der Magensäureproduktion. Zur Narkoseeinleitung wurde ein arterieller Katheter in die Arteria radialis der zumeist linken Hand gelegt, des Weiteren wurde ein dreilumiger zentralvenöser Katheter in die V. subclavia oder V. jugularis interna (meist rechts) eingeführt. Nach Anlage der oben genannten Katheter erfolgte die Einleitung der Anästhesie durch Injektion eines Opiates, Hypnotikums und Muskelrelaxans. Zur Präoxygenierung der Lungen wurde zuvor den noch spontan atmenden Patienten über einen Zeitraum von mindestens drei

Minuten reiner Sauerstoff über eine Gesichtsmaske zugeführt. Nach Injektion des Opioids und Hypnotikums wurde bei Aussetzen der Spontanatmung mit der kontrollierten Ventilation unter 100 % Sauerstoff über die Gesichtsmaske begonnen. Bei komplikationsloser Ventilation wurde das Muskelrelaxans injiziert und nach Wirkungseintritt mit der endotrachealen Intubation fortgefahren. Danach erfolgte eine kontrollierte Beatmung mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch. Die Patienten wurden idealer Weise mit einem Atemzugvolumen von 7 ml/kg bei 12 Atemzügen pro Minute beatmet. Eine Magensonde wurde, meist transnasal, eingeführt. Die Messung der Körpertemperatur erfolgte transösophageal.

2.3. Chirurgisches Vorgehen

Nach medianer Sternotomie, Präparation der für den Bypass verwendeten Gefäße und systemischer Heparinisierung folgte die Eröffnung des Perikards und die arterielle sowie venöse Kanülierung. Dem Abklemmen der Aorta folgte die extrakorporale Zirkulation und das Abkühlen des Patienten auf 32°C (ösophageal). Der Herzstillstand wurde durch anterograde Applikation kardiopleger Lösung herbeigeführt und durch retrograde Applikation aufrechterhalten. Der moderat hypotherme kardiopulmonale Bypass erfolgte mit nichtpulsatilem, linearem Flow. Hierbei wurde ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) >50 mmHg und ein Pumpenfluss >2,4 l/min/m² angestrebt. Das Priming der Herz-Lungen-Maschine erfolgte mit 500 ml Vollelektrolytlösung, 1.000 ml Gelafundin und 8.000 IE Heparin. Nach Komplettierung der Anastomosierung durch den Operateur wurde gegebenenfalls Protamin appliziert und dekanüliert. Es folgten die Drainageanlage und der schichtweise Wundverschluss. Im Anschluss wurden die Patienten intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt.

2.4. Vorgehen auf der Intensivstation

Auf der Intensivstation wurden die Patienten druckkontrolliert beatmet. Der untere Atemwegsdruck (PEEP) wurde zumeist initial auf 10 cmH₂O, der obere Atemwegsdruck bedarfsadaptiert nach dem arteriell gemessenen PCO₂ (Zielwert war ca. 5 kPa) eingestellt. Die Extubation erfolgte, wenn die Patienten eine Spontanatmungsfrequenz von >10/min, ein ausreichendes Atemzugvolumen und eine Rückkehr der pharyngealen bzw. laryngealen Schutzreflexe aufwiesen.

2.5. Parameter

Alle Parameter wurden retrospektiv den Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie sowie der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universitätsklinik Rostock entnommen. Die Fluss- und Druckparameter während des Bypasses wurden durch Analyse der Maschinensoftware erhoben. Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert als Übertrag in eine Datenbank ohne Nennung von Geburtsdaten, Namen, OP-Datum oder anderen, eine Rückverfolgung möglich machenden Daten.

2.5.1. Alter

Dieser Parameter bezieht sich auf das Alter der Patienten am Tage der Operation und wurde den Patientenakten entnommen. Das Alter wurde in Jahren angegeben.

2.5.2. Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten wurde ebenfalls den Patientenakten entnommen.

2.5.3. Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) wurde aus Körpermasse und Körpergröße nach folgender Formel errechnet und in der Einheit kg/m² angegeben. Körpergröße und Körpermasse wurden aus den anästhesiologischen Operationsprotokollen entnommen.

$$\text{BodyMassIndex} \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right] = \frac{\text{Körpergewicht} [\text{kg}]}{\text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]}$$

Formel 1: Body Mass Index

2.5.4. Diabetes mellitus

Informationen darüber, ob die Patienten Diabetiker waren und ob ihr Diabetes mellitus gegebenenfalls insulinpflichtig war, wurden den Aufnahmeprotokollen der chirurgischen Patientenakten entnommen. Außerdem wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1 litt nicht unter Diabetes mellitus, Gruppe 2 litt unter Diabetes mellitus und wurde mit oralen Antidiabetika bzw. diätetisch geführt. Gruppe 3 bestand aus insulinpflichtigen Diabetes mellitus-Patienten.

2.5.5. Vorhandensein von Arrhythmien

Die Patienten wurden hinsichtlich gegebenenfalls vorhandener schon präoperativ bestehender Arrhythmien in zwei Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 wurden Patienten eingeordnet, für die nie eine kardiale Arrhythmie beschrieben worden war. Im Gegensatz dazu litten die in Gruppe 2 eingeordneten Patienten unter Arrhythmien, wie zum Beispiel besonders häufig absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Angaben zum Vorhandensein von Arrhythmien wurden ebenfalls den chirurgischen Patientenakten entnommen.

2.5.6. Beatmungsdauer

Die Beatmungsdauer bezeichnet die Zeitspanne zwischen präoperativer Intubation während der Narkoseeinleitung bis zu der Extubation auf der Station für perioperative interdisziplinäre Intensivtherapie (PIT). Diese Dauer wurde den anästhesiologischen Entlassungs- bzw. Verlegungsbriefen entnommen und in Minuten angegeben.

2.5.7. Maximaler PCO_2 intraoperativ und auf PIT

Zur Evaluation des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes wurde aus dem liegenden arteriellen Katheter eine Blutprobe entnommen und unmittelbar nach Entnahme durch ein Blutgasanalysegerät ausgewertet. Sowohl auf der Intensivstation als auch intraoperativ handelte es sicher hierbei um das Radiometer ABL 700 (Radiometer, Kopenhagen). Es wurde jeweils der höchste gemessene arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck für die Auswertung berücksichtigt. Der maximale arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck wurde in Kilopascal (kPa) angegeben.

2.5.8. Minimaler PO_2 intraoperativ und auf PIT

Zur Ermittlung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes wurde analog zum PCO_2 verfahren. Der jeweils niedrigste arterielle Sauerstoffpartialdruck wurde in die Auswertung einbezogen. Der minimale arterielle Sauerstoffpartialdruck wurde in Kilopascal (kPa) angegeben.

2.5.9. Minimale SO_2 intraoperativ und auf PIT

Zur Ermittlung der arteriellen Sauerstoffsättigung wurde ebenfalls analog zum PCO_2 verfahren. Auch hier wurde die jeweils niedrigste arterielle Sauerstoffsättigung ausgewertet. Die minimale arterielle Sauerstoffsättigung wurde in Prozent (%) angegeben.

2.5.10. AaDO₂ bei PIT-Aufnahme

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂) bezeichnet die Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck der Alveolarluft (P_AO₂) und des arteriellen Blutes (P_aO₂) (siehe Formel 2).

$$AaDO_2 = P_A O_2 - P_a O_2$$

Formel 2: Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz

Der P_AO₂ errechnet sich aus der folgenden Formel:

$$P_A O_2 = (P_{ba} - P_{H_2O}) \times FiO_2 - \frac{P_a CO_2}{RQ}$$

Formel 3: Sauerstoffpartialdruck der Alveolarluft

Der respiratorische Quotient (RQ) floss unter Annahme einer Ernährung mit ausgeglichenen Eiweiß-Kohlenhydrat-Fett-Anteilen mit 0,8 in diese Gleichung ein. P_{ba} bezeichnet den Luftdruck, P_{H₂O} den Wasserdampfdruck. Da die Patienten zum Zeitpunkt der Übernahme auf die Intensivstation mit 100 % Sauerstoff beatmet wurden, betrug die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) für die oben genannte Gleichung 1,0.

Es ergab sich daher für die AaDO₂ die vereinfachte Formel:

$$AaDO_2 = (P_{ba} - P_{H_2O}) - \frac{P_a CO_2}{0,8} - P_a O_2$$

Formel 4: Vereinfachte Formel AaDO₂

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz wurde in Kilopascal (kPa) angegeben.

2.5.11. Mittlerer arterieller Druck (MAP) vor OP Beginn

Der mittlere arterielle Blutdruck vor Operationsbeginn wurde peripher per Blutdruckmanschette nach Riva-Rocchi bestimmt und in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) angegeben. Zur Berechnung des mittleren arteriellen Druckes kam daher folgende Formel zum Einsatz:

$$\text{MAP} = \text{BD}_{\text{diast}} + \frac{1}{3}(\text{BD}_{\text{syst}} - \text{BD}_{\text{diast}})$$

Formel 5: Mittlerer arterieller Druck

2.5.12. Minimaler MAP während Bypass und auf PIT

Zur Ermittlung des mittleren arteriellen Blutdruckes während und nach der Operation wurde den Patienten ein peripherer arterieller Katheter angelegt. Es wurde ein externer Drucksensor verwendet welcher über eine Koppelflüssigkeit mit dem Blutgefäß verbunden wurde. Der minimale arterielle Blutdruck wurde in Millimeter-Quecksilbersäule angegeben.

2.5.13. Minimaler und maximaler ZVD während Bypass und auf PIT

Der ZVD wurde mittels eines zentralen Venenkatheters kontinuierlich überwacht und im Narkoseprotokoll bzw. der Patientenkurve auf der Intensivstation protokolliert. Der minimale ZVD bezeichnet hierbei den niedrigsten während bzw. nach der Operation protokollierten ZVD und wurde in mmHg angegeben. Dementsprechend bezeichnet der maximale ZVD den höchsten jeweils gemessenen ZVD.

2.5.14. Minimaler, maximaler und durchschnittlicher Flow der HLM während Bypass

Während des kardiopulmonalen Bypasses werden von dem Computer der Herz-Lungen-Maschine verschiedene Fluss- und Druckparameter erfasst. Hierzu zählt auch der Fluss im arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine. Er wurde in Liter pro Minute (l/min) angegeben. Der minimale/maximale arterielle Flow entspricht hierbei dem niedrigsten/höchsten gemessenen Fluss während des kardiopulmonalen Bypasses. Der durchschnittliche arterielle Flow bezeichnet das arithmetische Mittel von 10 in regelmäßigen Abständen über die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses verteilten Messwerten.

2.5.15. Flüssigkeitsbilanz intraoperativ und auf PIT

Die intraoperative Flüssigkeitsbilanz wurde errechnet als Summe aller während der Operation aufgetretenen Flüssigkeitsverluste, z. B. des Blutverlustes und der Urinmenge, und der Flüssigkeitssubstitution, z. B. in Form von Bluttransfusionen, kolloidaler und kristalloider Lösungen. Gleiches gilt für die Flüssigkeitsbilanz auf der Intensivstation. Sie gibt die Summe aller Verluste und Substitutionen während des Intensivstationsaufenthaltes wieder. Beide Größen wurden in Milliliter (ml) angegeben. Positive Werte bezeichnen positive Bilanzen, das heißt, dass die Patienten mehr Flüssigkeit erhielten als sie verloren, und vice versa.

2.5.16. pH-Wert intra- und postoperativ

Zur Ermittlung des arteriellen pH-Wertes wurde similar zur Ermittlung des arteriellen Kohlenstoffdioxiddruckes verfahren. Der pH-Wert ist einheitslos.

2.5.17. Glukosekonzentration im Plasma 1 Tag vor, während und nach OP

Die Blutglukosekonzentration wurde einen Tag vor der Operation nach venöser Blutabnahme durch ein externes Labor ermittelt. Während und nach der Operation wurde der Glukosespiegel durch arterielle Blutentnahme und weiteres Verfahren wie bei der Ermittlung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ermittelt. Die Glukosekonzentration wurde jeweils in Millimol pro Liter (mmol/l) angegeben.

2.5.18. Insulinapplikation während und nach OP

Bei dem Glukosespiegel-adaptiert verabreichten Insulin handelte es sich um Altinsulin (Actrapid, 40 IE/ml, Hersteller: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt a.M.). Die Applikationsmenge wurde in Internationalen Einheiten (IE) angegeben. Die Insulinmenge nach der OP entspricht der Menge Insulin, welche innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation verabreicht wurde.

2.5.19. Laktatspiegel prä-, intra- und postoperativ

Zur Ermittlung des arteriellen Laktatspiegels wurde aus liegendem arteriellen Katheter eine Blutprobe entnommen und der Auswertung durch ein Blutgasanalysegerät zugeführt. Prä- und intraoperativ handelte es sich hierbei um das Radiometer ABL 700 (Radiometer, Kopenhagen). Auf der Intensivstation kam das gleiche Gerät zum Einsatz. Die ABL-700-Methode beruht hierbei auf einer ionenselektiven Elektrode mit Laktatoxidase als Enzym. Der arterielle Laktatspiegel wurde in Millimol pro Liter angegeben.

2.5.20. Temperatur während und nach OP

Die Körpertemperatur wurde in Grad Celsius (°C) angegeben. Sie wurde während der Operation durch eine im Ösophagus liegende Sonde und

während des Aufenthaltes auf der Intensivstation durch ein Infrarot-Ohrthermometer gemessen.

2.5.21. Art der OP

Die Art der Operation wurde dem Operationsbericht entnommen. Hierbei wurde kategorisiert festgehalten, ob ein aorto-koronarer Bypass oder Klappenersatz/-rekonstruktion vorgenommen wurde. Im Falle eines Bypasses wurde die Anzahl der ersetzten Gefäße ebenfalls kategorisiert, wobei Kategorie 1 einem 1-fachen Bypass entsprach, Kategorie 2 einem 2-fach Bypass und so weiter.

2.5.22. Gesamtperfusionsdauer, Aortenabklemmungszeit und Reperfusionzeit

Die Gesamtperfusionsdauer beschreibt die Gesamtdauer der extrakorporalen Zirkulation in Minuten, die Aortenabklemmungszeit den Zeitraum der Abklemmung der Aorta, ohne Herzaktion, in Minuten. Die Reperfusionzeit bezeichnet die Dauer der postischämischen Reperfusion des Myokards vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation und wurde ebenfalls in Minuten angegeben. Gesamtperfusionsdauer, Aortenabklemmungszeit und Reperfusionzeit wurden den chirurgischen Operationsberichten entnommen.

2.5.23. Katecholamine

Bei den intraoperativ verabreichten Katecholaminen handelte es sich um Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin. Die Patienten wurden hinsichtlich der Applikation der einzelnen Katecholamine in zwei Kategorien unterteilt, wobei Kategorie 1 das jeweilige Katecholamin verabreicht bekam, Kategorie 0 jedoch nicht.

2.5.24. Nitrate

Auch für die Applikation von Nitraten wurden die Patienten in zwei Kategorien eingeteilt. Kategorie 1 wurde ein Nitrat verabreicht, Kategorie 0 nicht.

2.6. Statistik

2.6.1. Statistische Methoden

Alle Parameter wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2003 systematisch erfasst. Ebenfalls mit Microsoft Excel wurden ggf. Differenzen, Quotienten und weitere Funktionen zur späteren Auswertung errechnet. Die erfassten Daten wurden zur Analyse in das Statistikprogramm „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS 14.0, SPSS Inc., 2005) importiert. Die erhobenen Parameter wurden zunächst unter Verwendung einer deskriptiven statistischen Analyse untersucht und jeweils Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Mittelwert und Standardabweichung wurden nach folgenden Formeln errechnet.

Mittelwert:

$$\bar{x}_{\text{arithm}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

Formel 6: Mittelwert

Standardabweichung:

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \sqrt{\frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i^2 \right) - \bar{x}^2}$$

Formel 7: Standardabweichung

Zur Bestimmung eines geeigneten statistischen Analyseverfahrens wurden alle Parameter einem Test auf Normalverteilung unterzogen. Dies geschah mit Hilfe eines Häufigkeitshistogramms, welches die Verteilungsform der Parameter einer Normalverteilungskurve vergleichend gegenüberstellt. Als normalverteilt wurden die Parameter angenommen, wenn ihre Verteilungskurve annähernd einer Normalverteilungskurve glich. Zusätzlich wurde zur Prüfung auf Normalverteilung der Kolmogorov-Smirnov-Test und Q-Q-Plots herangezogen. Hierbei wurden die Parameter als normalverteilt angenommen, welche beim Kolmogorov-Smirnov-Test eine Signifikanz von $p > 0,05$ aufwiesen bzw. sich im Q-Q-Diagramm eng, aber zufällig verteilt, um eine die Normalverteilung repräsentierende Gerade streuten. Als weitere Methode der Testung auf Normalverteilung wurden Kurtosis und Schiefe bestimmt, wobei eine Normalverteilung für eine Kurtosis $|g_2| < 7$ und eine Schiefe $|g_1| < 3$ angenommen wurde. Um Unterschiede zwischen den verschiedenen Parametern hinsichtlich der Ausprägung eines erhöhten Laktatspiegels zu evaluieren, wurde, je nach Verteilungsform, eine einfaktorische ANOVA für normalverteilte unabhängige Stichproben bzw. ein H-Test nach Kruskal und Wallis für nicht normalverteilte unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Nullhypothese lautete hierbei, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der jeweiligen Gruppen gäbe. Sie wurde für Signifikanzen $p \leq 0,05$ verworfen. Ergänzend zur ANOVA wurde eine Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus durchgeführt, da es bei Anwendung von Mehrfachvergleichen (mehr als zwei Gruppen) sonst zur so genannten Alpha-Inflation käme. Die Binnenvarianzen wurden, als Voraussetzung für die Durchführung einer ANOVA, mittels Levene-Test auf Homogenität überprüft. Als homogen wurden diese für Signifikanzniveaus von $p \leq 0,05$ angenommen. Um ggf. zu überprüfen, ob die Parameter mit einem Laktatspiegelanstieg korrelieren, wurde für intervallskalierte Größen der Korrelationskoeffizient von Bravais-Pearson und für ordinal- und nominalskalierte Größen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Als Signifikanzniveau zur Prüfung der Nullhypothese wurde hierbei $p \leq 0,05$ gewählt.

Für die oben genannten Auswertungsmethoden wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen möglichst gleich großer Stärke eingeteilt. Hierzu wurde die Differenz zwischen dem direkt vor der Operation gemessenen arteriellen Laktatspiegel und dem höchsten innerhalb der ersten drei Tage auf Intensivstation gemessenen Laktatspiegel errechnet. Um drei möglichst gleich große Gruppen bilden zu können, wurde nun mit Hilfe von SPSS untersucht, bei welchem Wert sich das 33. bzw. 67. Perzentil für den Laktatspiegelanstieg befand. Dieser Wert wurde zu Gunsten der besseren Darstellbarkeit zur nächstgelegenen vollen Zehnerpotenz hinter dem Komma auf- bzw. abgerundet. Es ergab sich hierbei für Gruppe 1 das Intervall $x \leq 0,8$ mmol/l Laktatspiegelanstieg, für Gruppe 2 das Intervall $0,8 \text{ mmol/l} < x \leq 1,4$ mmol/l und für Gruppe 3 das Intervall $1,4 \text{ mmol/l} < x$.

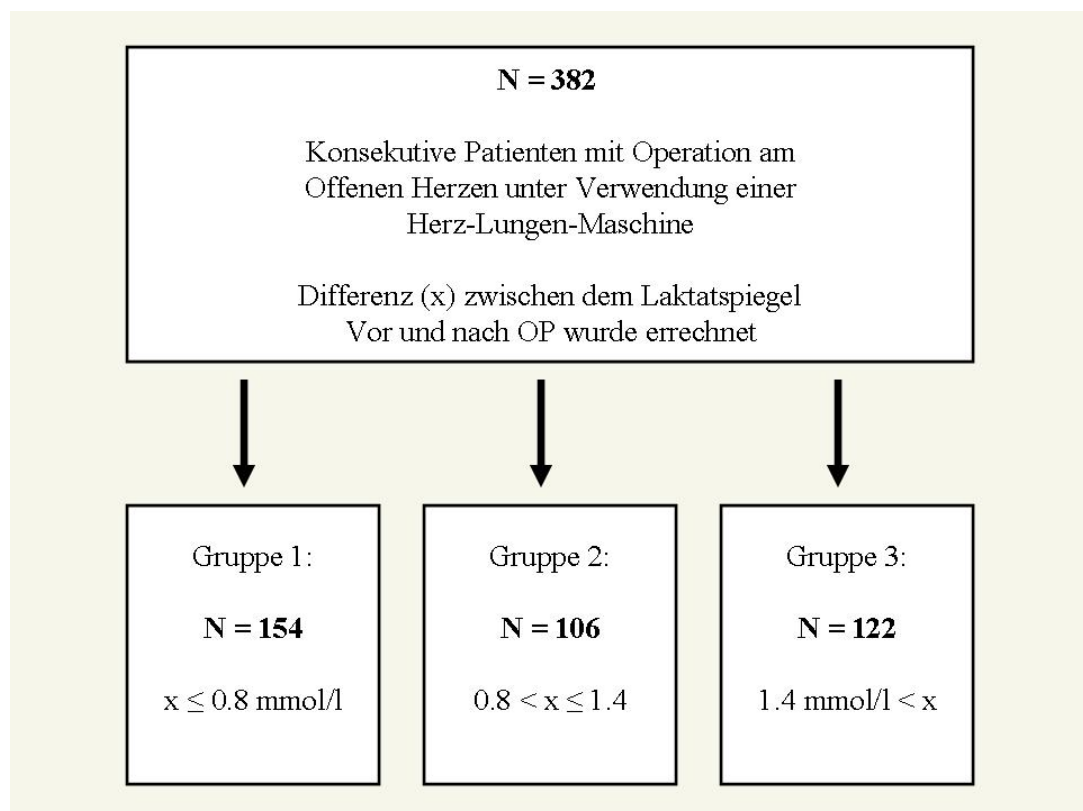


Abbildung 1: Gruppeneinteilung

2.6.2. Graphische Darstellung

Zur besseren Veranschaulichung einiger Sachverhalte wurden Boxplots als Darstellungsform gewählt. Die Boxplots repräsentieren folgende Maßzahlen:

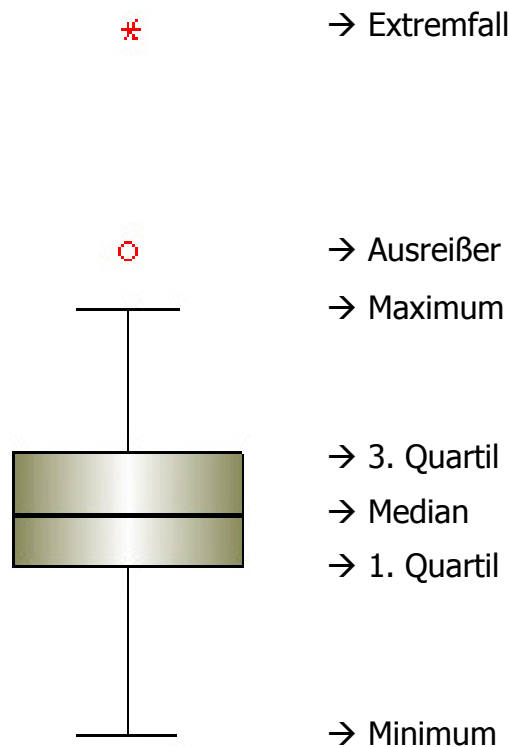


Abbildung 2: Aufbau Boxplot

Begriffserklärungen:

- *Extremfall*: Fall mit einem Wert, der mehr als drei Boxlängen von der oberen oder unteren Kante der Box entfernt ist. Die Boxlänge entspricht dem Interquartilbereich.
- *Ausreißer*: Fall mit einem Wert, der zwischen anderthalb und drei Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt ist.
- *Maximum*: Der größte nicht extreme Wert bzw. Ausreißer.
- *3. Quartil*: 75 % aller Werte sind kleiner als dieser Wert.
- *Median*: entspricht dem 50. Perzentil. Das heißt, 50 % aller Werte sind kleiner als dieser.

- 1. *Quartil*: 25 % aller Werte sind kleiner als dieser.
- *Minimum*: Der kleinste nicht extreme Wert bzw. Ausreißer.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 537 Patientenakten gescreent. Davon wurden 382 Datensätze in die Auswertung eingeschlossen.

3.1. Demographische Daten

3.1.1. Alter

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug 67,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,8 Jahren und war in den drei Gruppen normalverteilt. Das Alter von insgesamt 382 Patienten wurde in die Auswertung einbezogen. Die Varianzanalyse mit ANOVA zeigte keine Differenzen der Mittelwerte auf. Auch der Korrelationstest nach Pearson ergab keine signifikanten Zusammenhänge.

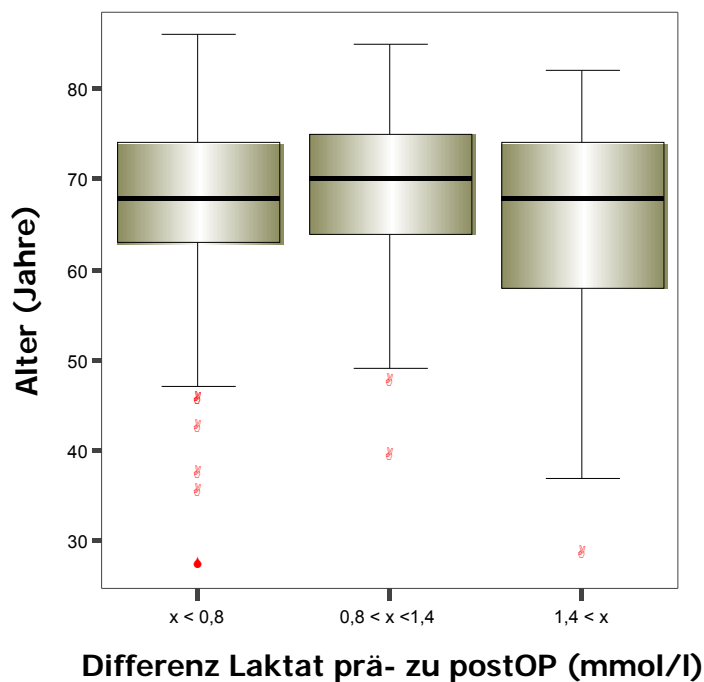


Abbildung 3: Alter

3.1.2. Geschlecht

256 Patienten waren männlichen und 126 Patienten weiblichen Geschlechts. Die Ausprägung des Merkmals Laktatspiegelanstieg von prä- zu postoperativ war für diese beiden Gruppen normalverteilt. ANOVA zeigte, dass es signifikante Differenzen zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen gab. Der Levene-Test bestätigte homogene Binnenvarianzen der zwei Gruppen. Der Rangkorrelationstest nach Spearman zeigte, dass es eine schwache aber signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Laktatspiegelanstieg gab.

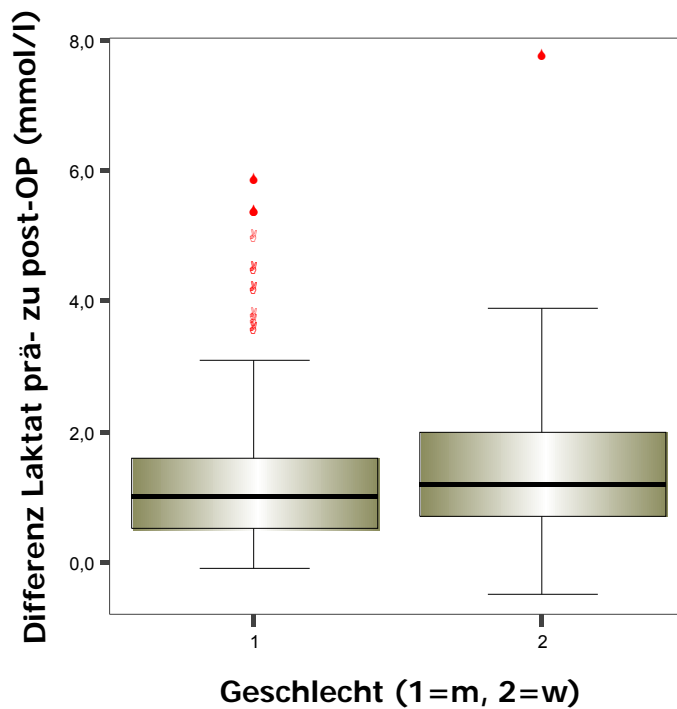


Abbildung 4: Geschlecht

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Korrelation nach Spearman	,129	,012
	382	

Tabelle 1: Korrelation Geschlecht

3.1.3. Body Mass Index

Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) des Patientenkollektivs betrug 28,2 kg/m² mit einer Standardabweichung von 4,7 kg/m². Er war für die drei Gruppen normalverteilt. Der BMI von insgesamt 378 Patienten wurde in die Auswertung miteinbezogen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen mit einer Signifikanz von 0,175 differierten. Auch der Rangkorrelationstest nach Spearman zeigte eine signifikante aber sehr schwache negative Korrelation zwischen den zwei Variablen auf.

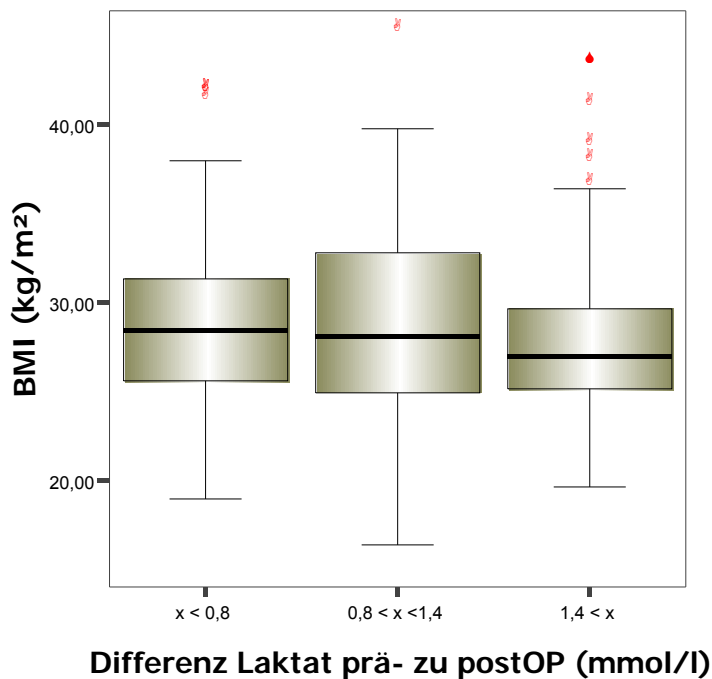


Abbildung 5: Body Mass Index

Symmetrische Maße

	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Korrelation nach Spearman	-,112	,030
	378	

Tabelle 2: Korrelation Body Mass Index

3.1.4. Diabetes mellitus

255 Patienten hatten keine Diabeteserkrankung. 46 Patienten litten unter oral oder diätetisch geführtem, 80 Patienten unter insulinpflichtigem Diabetes mellitus. Die Ausprägung des Merkmals Laktatspiegelanstieg von prä- zu postoperativ war für diese drei Gruppen normalverteilt. ANOVA zeigte Varianz der Mittelwerte der drei Gruppen mit einer Signifikanz von 0,095.

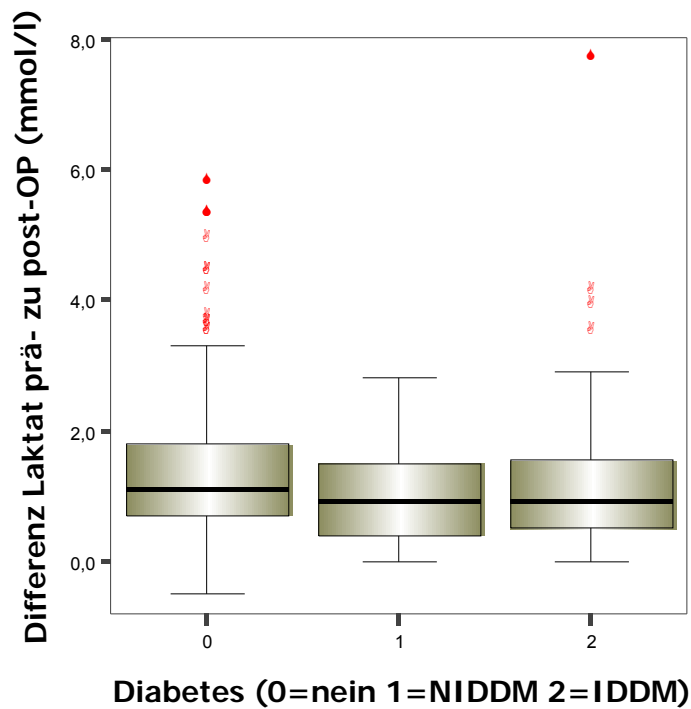


Abbildung 6: Diabetes mellitus

3.1.5. Vorhandensein von Arrhythmien

Es litten insgesamt 108 Patienten unter Arrhythmien (hier: Gruppe A). 274 Patienten litten nicht unter Arrhythmien (hier: Gruppe B). Die Ausprägung des Merkmals Laktatspiegelanstieg von prä- zu postoperativ war für diese zwei Gruppen normalverteilt. Der Levene-Test bestätigte homogene Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der zwei Gruppen signifikante ($p=0,005$) Unterschiede aufwiesen. Der Korrelationstest nach Pearson zeigte einen schwachen aber hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Arrhythmien und dem postoperativen Laktatspiegelanstieg.

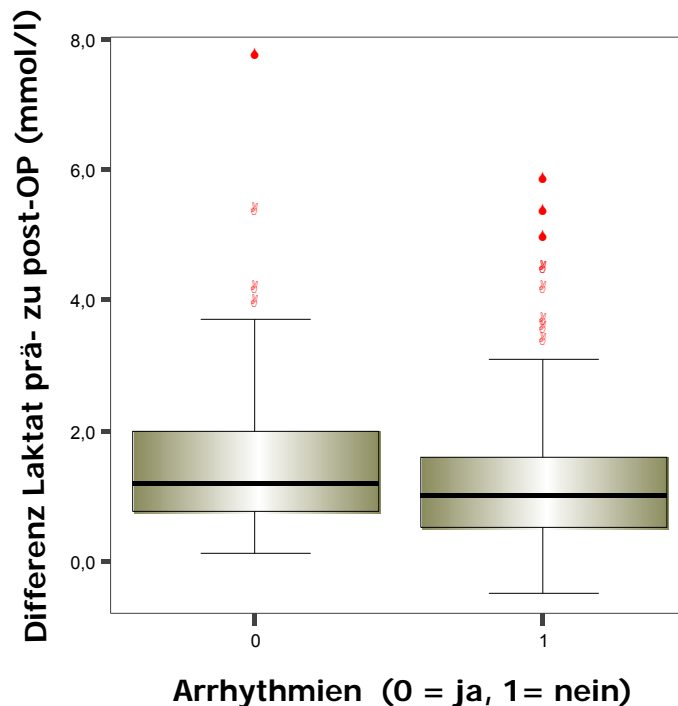


Abbildung 7: Vorhandensein von Arrhythmien

Symmetrische Maße		
	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Pearson-R	-,144 382	,005

Tabelle 3: Korrelation Vorhandensein von Arrhythmien

3.2. Gasaustausch

3.2.1. Beatmungsdauer

Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug für das gesamte Patientenkollektiv 488 Minuten mit einer Standardabweichung von 288 Minuten. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt. Die Beatmungsdauer von insgesamt 376 Patienten wurde in die Auswertung einbezogen. ANOVA konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen feststellen. Beim Vergleich der Laktatspiegelanstiege der Patienten mit weniger als 24 Stunden Beatmungsdauer ($N = 370$) mit denen der Patienten, die länger als 24 Stunden beatmet wurden ($N = 6$) zeigte sich ein im Mittel mehr als doppelt so hoher Anstieg für die lang beatmeten Patienten ($1,27 \pm 0,95$ mmol/l vs. $2,87 \pm 2,72$ mmol/l).

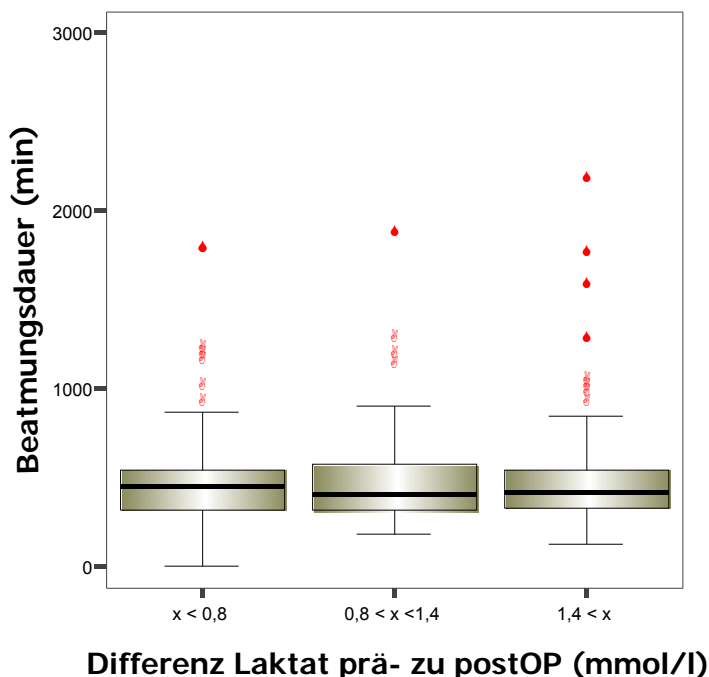


Abbildung 8: Beatmungsdauer

3.2.2. Kohlendioxidpartialdruck

3.2.2.1. Maximaler PCO_2 intraoperativ

Der durchschnittliche Kohlendioxidpartialdruck betrug intraoperativ beim Patientenkollektiv 5,61 kPa mit einer Standardabweichung von 0,67 kPa. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 377 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen.

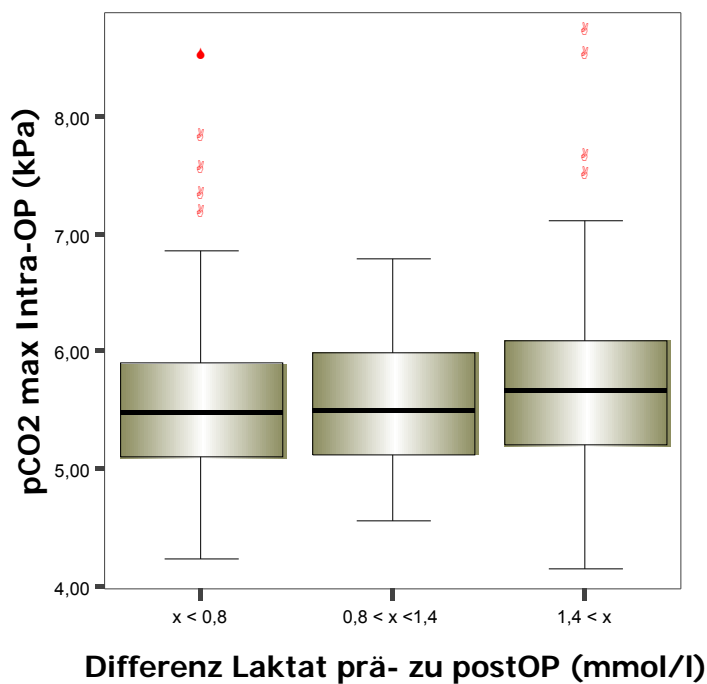


Abbildung 9: Maximaler PCO_2 intraoperativ

3.2.2.2. Maximaler PCO₂ auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug der höchste Kohlendioxidpartialdruck auf der Intensivstation beim Patientenkollektiv 6,54 kPa mit einer Standardabweichung von 0,89 kPa. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. Es konnte durch ANOVA kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich des maximalen auf Intensivstation erreichten PCO₂ gezeigt werden.

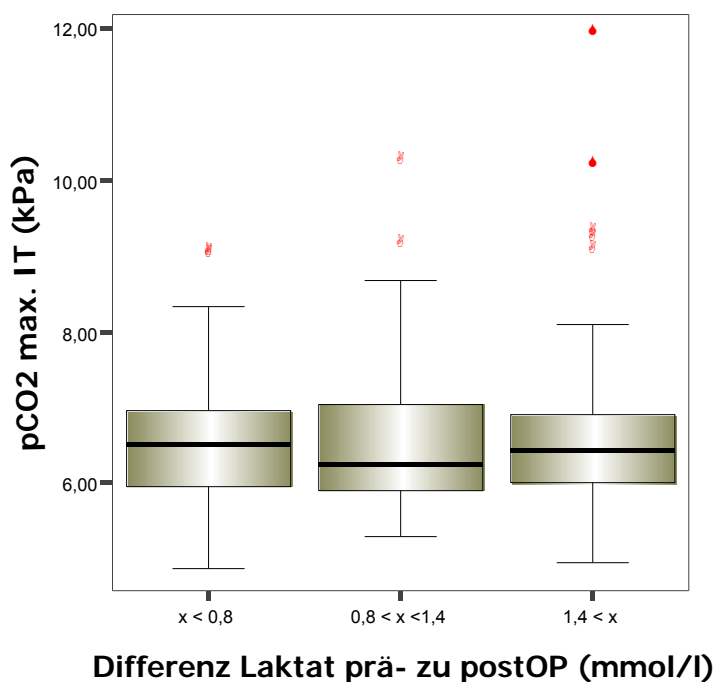


Abbildung 10: Maximaler PCO₂ auf Intensivstation

3.2.2.3. Zeitpunkt CO₂-Druckmaximum auf Intensivstation

Der höchste Kohlendioxidpartialdruck wurde auf der Intensivstation durchschnittlich nach 7,5 Stunden gemessen, die Standardabweichung betrug 8,5 Stunden. Der Zeitpunkt war für die drei Gruppen nicht normalverteilt, und der Kruskal-Wallis-Test zeigte keine signifikanten Differenzen zwischen den drei Gruppen.

3.2.3. Sauerstoffpartialdruck

3.2.3.1. Minimaler PO_2 intraoperativ

Durchschnittlich betrug der niedrigste Sauerstoffpartialdruck intraoperativ beim Patientenkollektiv 14,67 kPa mit einer Standardabweichung von 7,77 kPa. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 380 Patienten erfasst. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich des niedrigsten intraoperativ erreichten PCO_2 gezeigt werden.

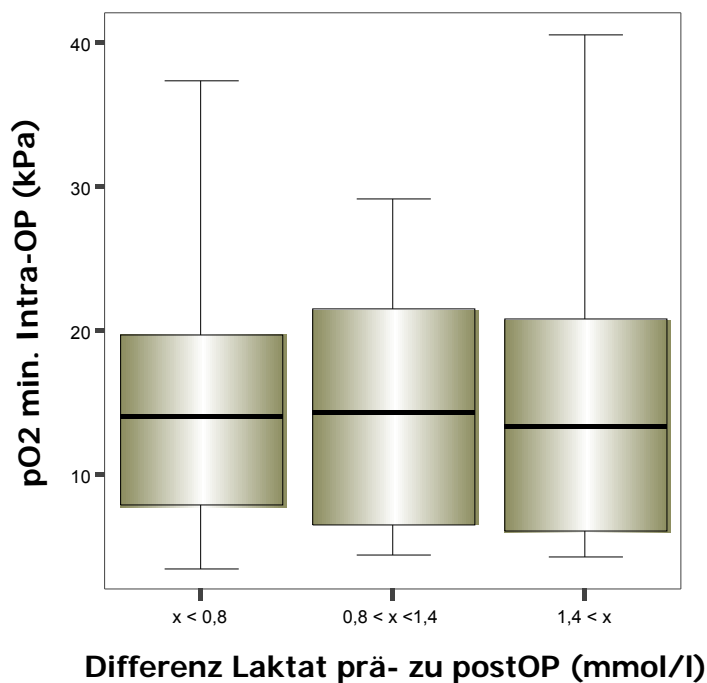


Abbildung 11: Minimaler PO_2 intraoperativ

3.2.3.2. Minimaler PO_2 auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug der niedrigste Sauerstoffpartialdruck auf der Intensivstation beim Patientenkollektiv 12,14 kPa mit einer Standardabweichung von 3,68 kPa. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich des niedrigsten auf Intensivstation erreichten PCO_2 gezeigt werden.

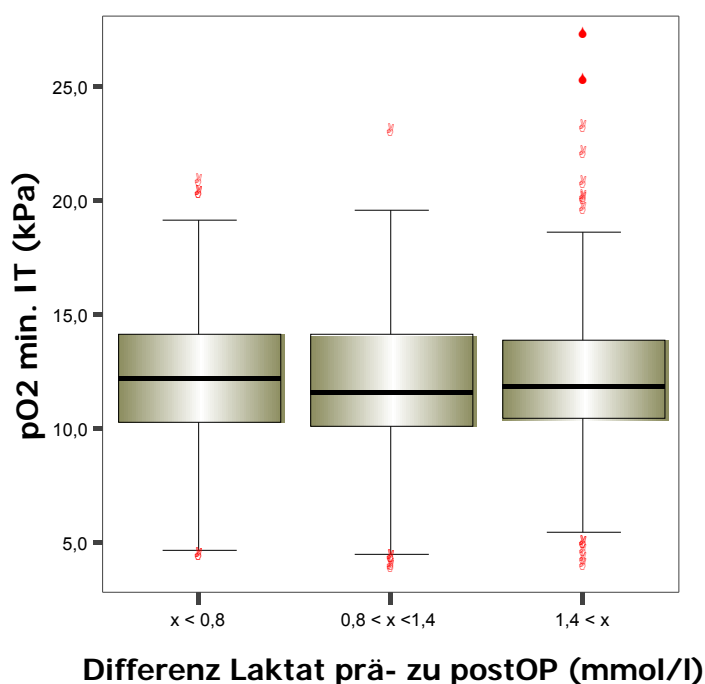


Abbildung 12: Minimaler PO_2 auf Intensivstation

3.2.3.3. Zeitpunkt PO_2 -Minimum auf der Intensivstation

Der niedrigste Sauerstoffpartialdruck wurde auf der Intensivstation durchschnittlich nach 15,7 Stunden gemessen, die Standardabweichung betrug 10,5 Stunden. Der Zeitpunkt war für die drei Gruppen normalverteilt. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte eine signifikante ($p=0,038$) Differenz zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen an. Eine Korrelation zwischen den Variablen konnte mit dem Test nach Pearson nicht gezeigt werden.

3.2.4. Sauerstoffsättigung

3.2.4.1. Minimale SO_2 intraoperativ

Durchschnittlich betrug die niedrigste Sauerstoffsättigung intraoperativ beim Patientenkollektiv 96,1% mit einer Standardabweichung von 6,1%. Sie war für die drei Gruppen nicht normalverteilt und wurde bei insgesamt 379 Patienten erfasst. Mit dem Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der niedrigsten auf Intensivstation erreichten Sauerstoffsättigung gezeigt werden.

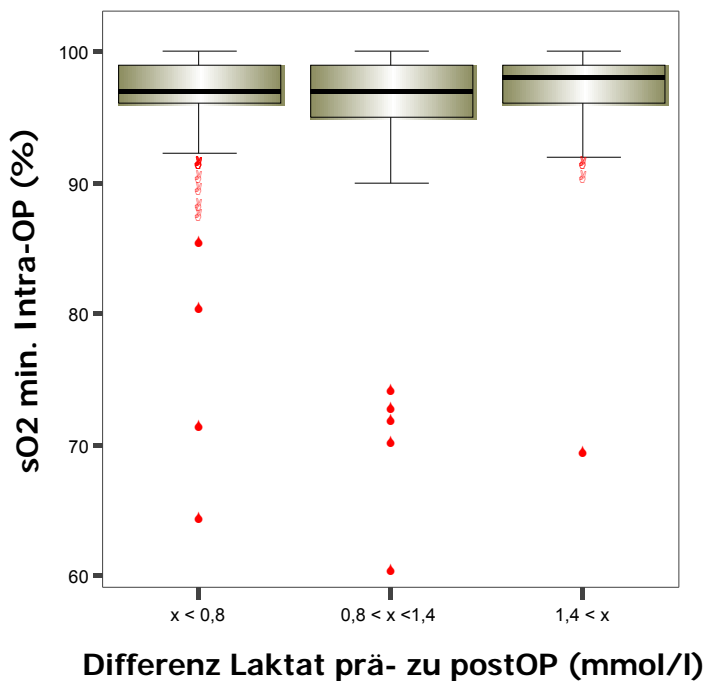


Abbildung 13: Minimale SO_2 intraoperativ

3.2.4.2. Minimale SO_2 auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug die niedrigste Sauerstoffsättigung auf Intensivstation beim Patientenkollektiv 93,1% mit einer Standardabweichung von 10,0 %. Sie war für die drei Gruppen nicht normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. Mit dem Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der niedrigsten auf Intensivstation erreichten Sauerstoffsättigung gezeigt werden.

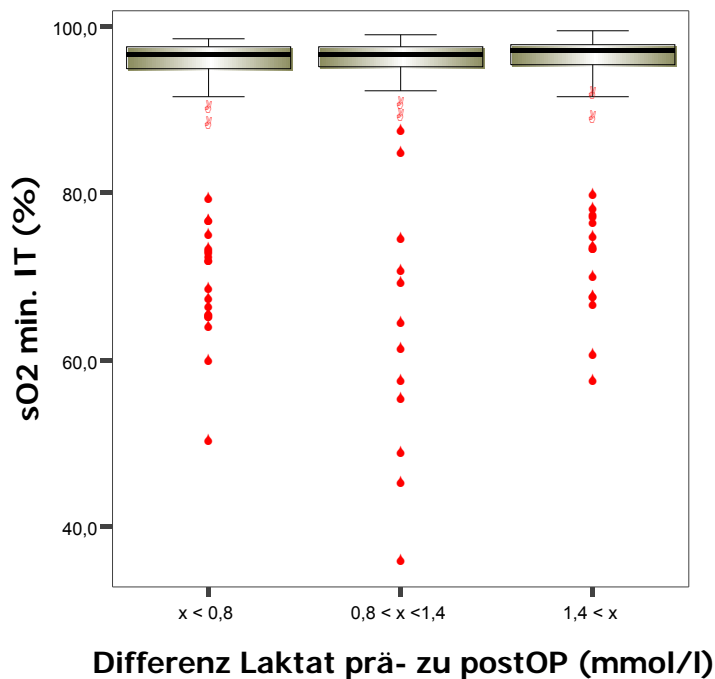


Abbildung 14: Minimale SO_2 auf Intensivstation

3.2.4.3. Zeitpunkt der niedrigsten SO_2 perioperativ

Die niedrigste Sauerstoffsättigung wurde auf der Intensivstation durchschnittlich nach 12,9 Stunden gemessen, die Standardabweichung betrug 10,4 Stunden. Der Zeitpunkt war für die 3 Gruppen annähernd normalverteilt. Durch den Kruskal-Wallis-Test konnten keine signifikanten zeitlichen Differenzen zwischen den drei Gruppen nachgewiesen werden.

3.2.5. alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz

Durchschnittlich betrug die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bei Aufnahme auf die Intensivstation beim Patientenkollektiv 36,31 kPa mit einer Standardabweichung von 14,47 kPa. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 341 Patienten erfasst. ANOVA zeigte einen signifikanten ($p=0,042$) Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen hinsichtlich der $AaDO_2$ bei Aufnahme auf die Intensivstation. Pearsons Korrelationstest zeigte eine sehr schwache aber signifikante negative Korrelation der Variablen.

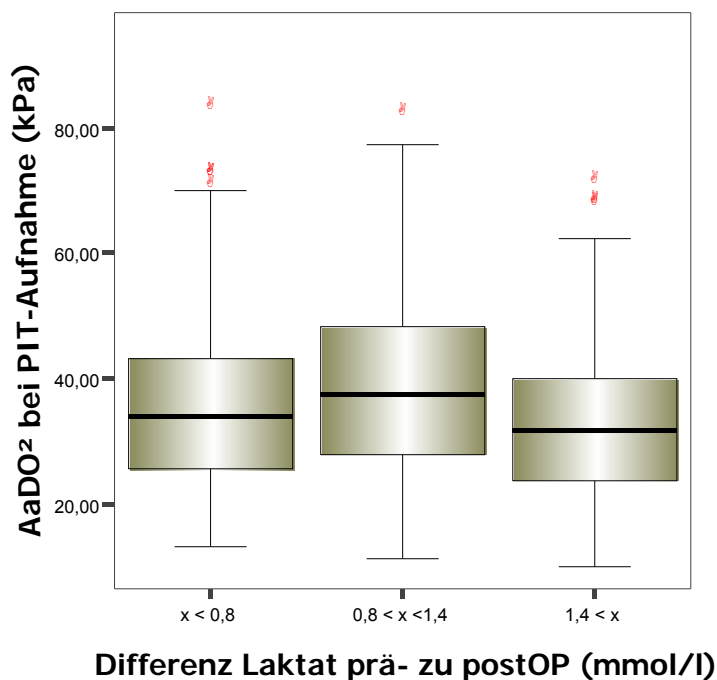


Abbildung 15: AaDO₂

Symmetrische Maße		
	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Pearson-R	-,107 341	,048

Tabelle 4: Korrelation AaDO₂

3.3. Hämodynamische Parameter

3.3.1. Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

3.3.1.1. Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) vor OP-Beginn

Durchschnittlich betrug der direkt vor Operationsbeginn gemessene mittlere arterielle Blutdruck beim Patientenkollektiv 96,7 mmHg mit einer Standardabweichung von 11,8 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

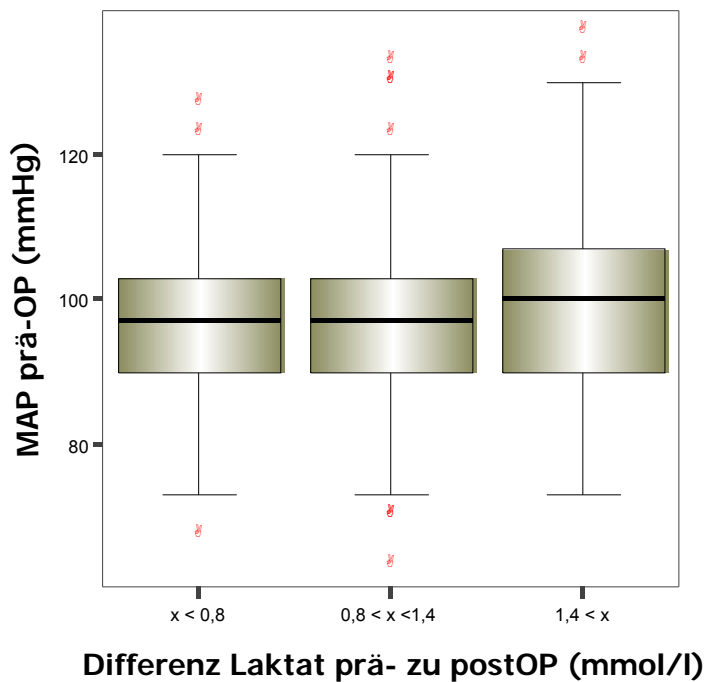


Abbildung 16: MAP vor OP Beginn

3.3.1.2. Höchster gemessener MAP während Bypass

Durchschnittlich betrug der höchste gemessene mittlere arterielle Druck während des Bypasses beim Patientenkollektiv 77,7 mmHg mit einer Standardabweichung von 13,0 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

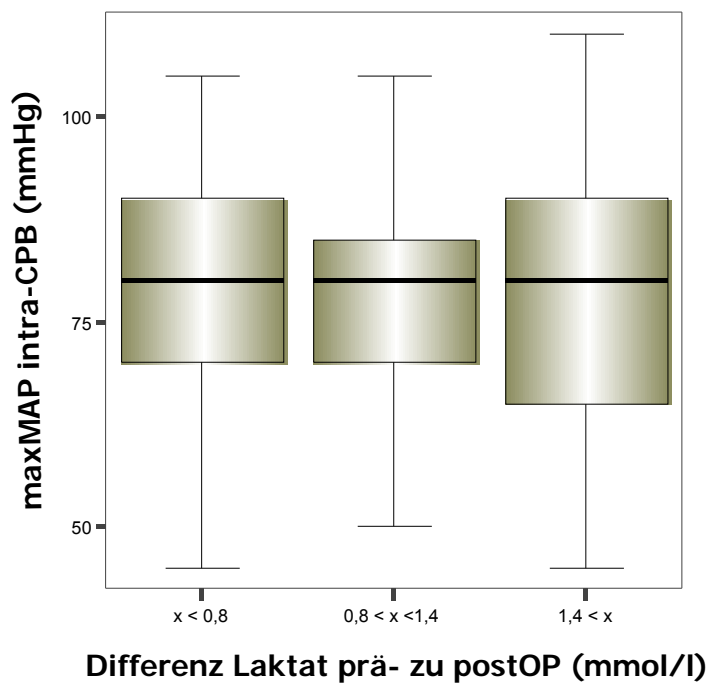


Abbildung 17: Höchster gemessener MAP während Bypass

3.3.1.3. Höchster gemessener MAP auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug der höchste gemessene mittlere arterielle Druck auf der Intensivstation beim Patientenkollektiv 93,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 9,8 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

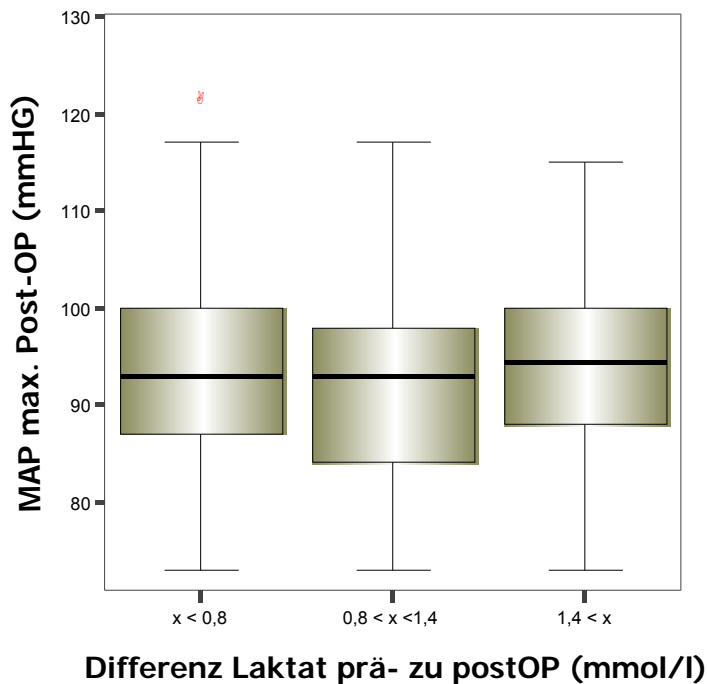


Abbildung 18: Höchster gemessener MAP auf Intensivstation

3.3.1.4. *Niedrigster gemessener MAP während Bypass*

Durchschnittlich betrug der niedrigste gemessene mittlere arterielle Druck während des Bypasses beim gesamten Patientenkollektiv 50,7 mmHg mit einer Standardabweichung von 10,2 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

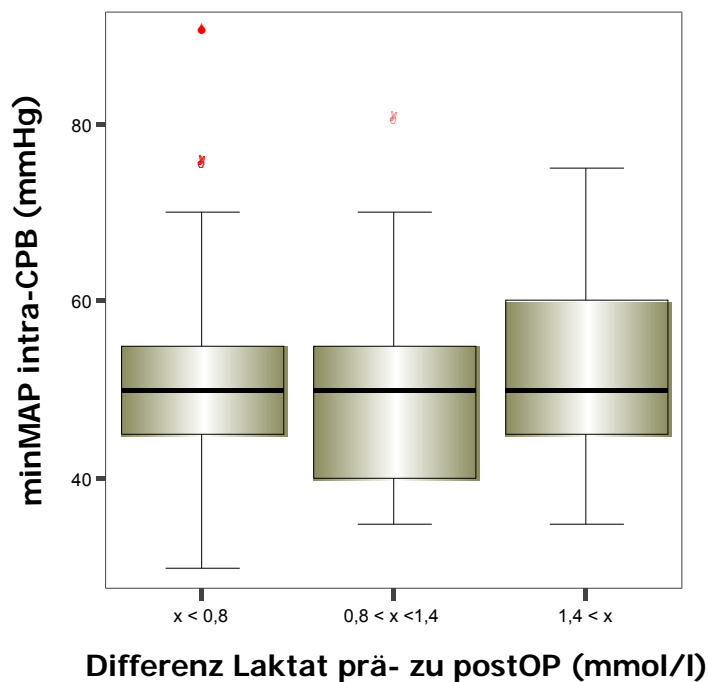


Abbildung 19: Niedrigster gemessener MAP während Bypass

3.3.1.5. *Niedrigster gemessener MAP auf Intensivstation*

Durchschnittlich betrug der niedrigste gemessene mittlere arterielle Druck auf der Intensivstation beim Patientenkollektiv 65,0 mmHg mit einer Standardabweichung von 7,9 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

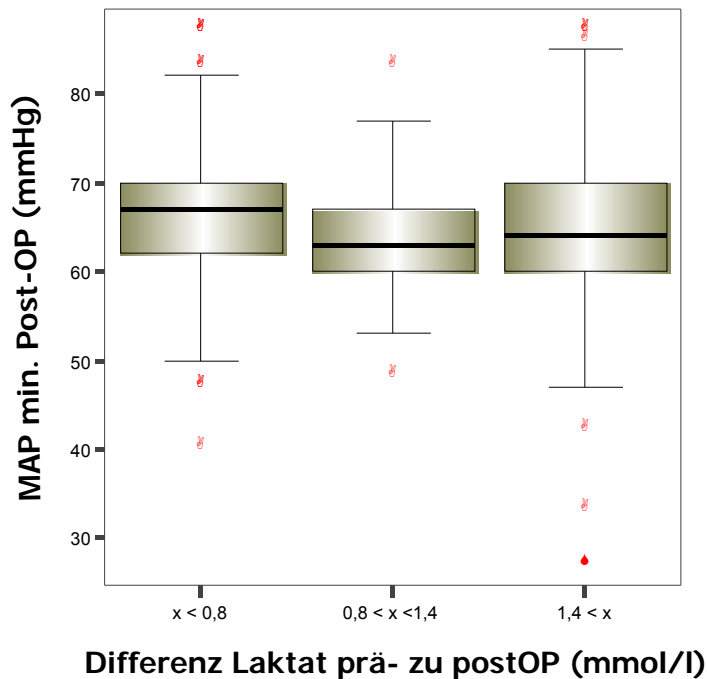


Abbildung 20: Niedrigster gemessener MAP auf Intensivstation

3.3.2. Zentraler Venendruck (ZVD)

3.3.2.1. Höchster gemessener ZVD während Bypass

Durchschnittlich betrug der höchste gemessene zentrale Venendruck während der Operation beim Patientenkollektiv 11,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 2,8 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 378 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

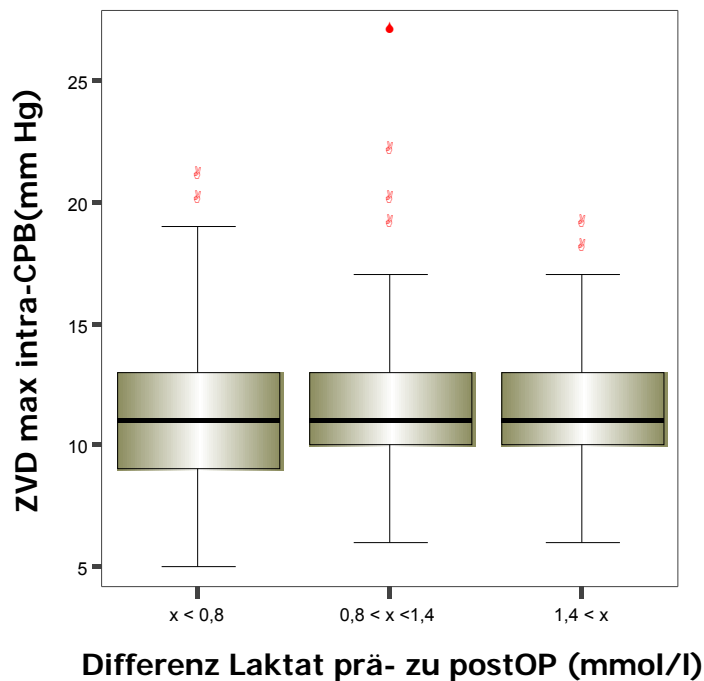


Abbildung 21: Höchster gemessener ZVD während Bypass

3.3.2.2. Höchster gemessener ZVD auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug der höchste gemessene zentrale Venendruck auf Intensivstation beim Patientenkollektiv 13,4 mmHg mit einer Standardabweichung von 3,6 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 380 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

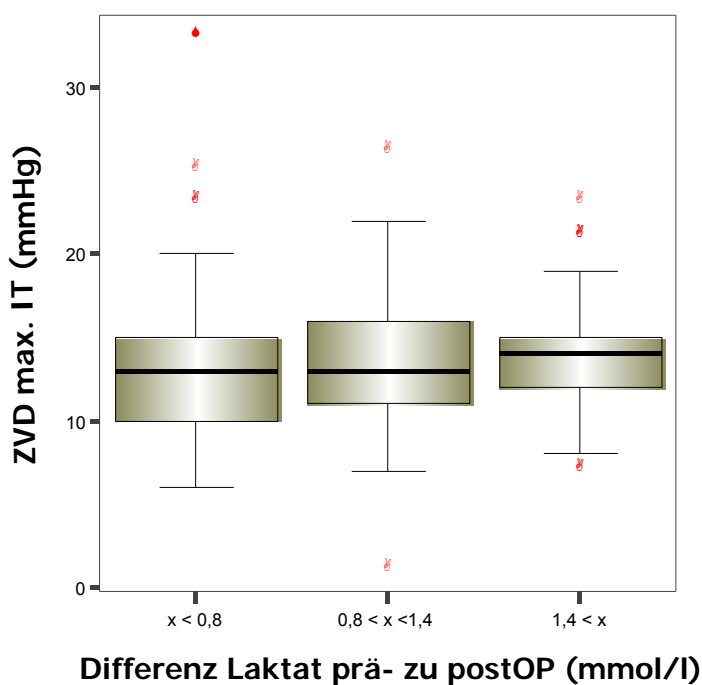


Abbildung 22: Höchster gemessener ZVD auf Intensivstation

3.3.2.3. *Niedrigster gemessener ZVD während Bypass*

Durchschnittlich betrug der niedrigste gemessene zentrale Venendruck während der Operation beim Patientenkollektiv 5,7 mmHg mit einer Standardabweichung von 2,6 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 378 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

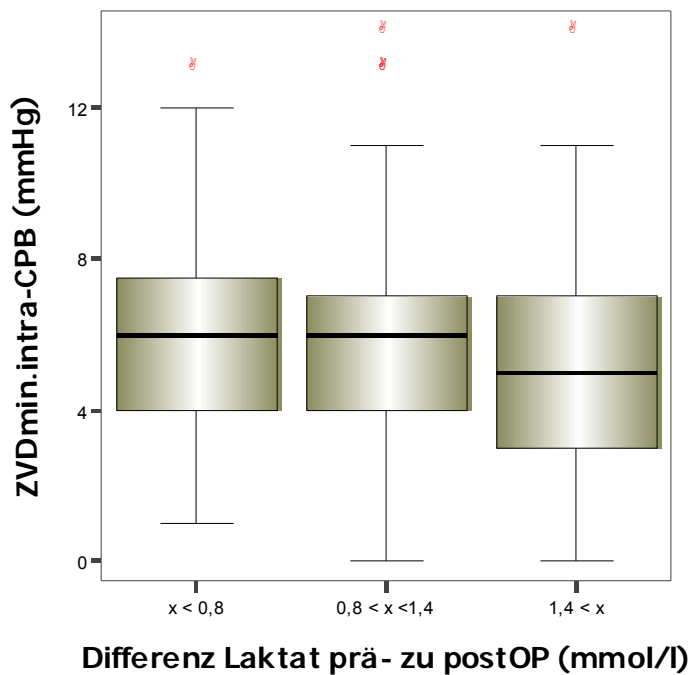


Abbildung 23: Niedrigster gemessener ZVD während Bypass

3.3.2.4. *Niedrigster gemessener ZVD auf der Intensivstation*

Durchschnittlich betrug der niedrigste gemessene zentrale Venendruck auf Intensivstation beim Patientenkollektiv 4,2 mmHg mit einer Standardabweichung von 2,4 mmHg. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 380 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

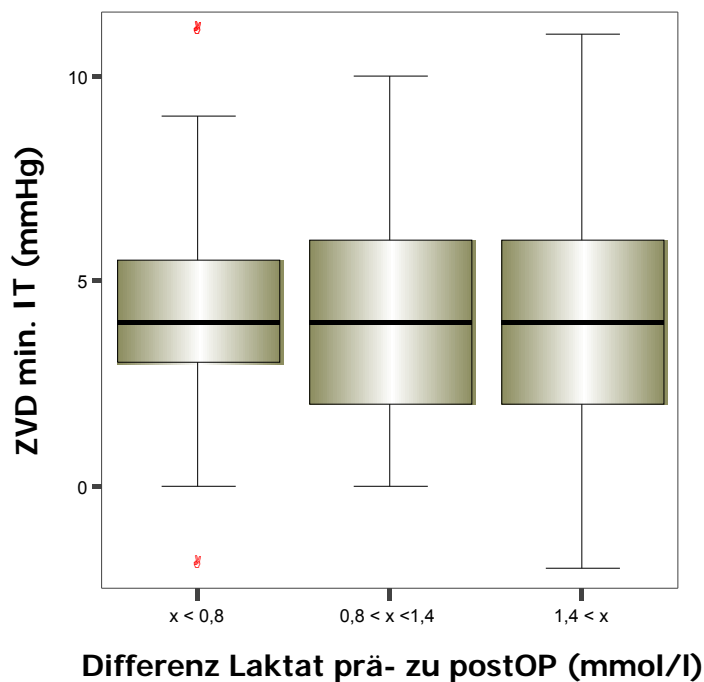


Abbildung 24: Niedrigster gemessener ZVD auf der Intensivstation

3.3.3. Arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

3.3.3.1. Minimaler arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine

Durchschnittlich betrug der niedrigste erreichte Flow der Herz-Lungen-Maschine beim Patientenkollektiv 4,3 l/min mit einer Standardabweichung von 0,7 l/min. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 74 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen. Bei der Analyse des körperoberflächenadaptierten minimalen Flows zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte. Auf Grund einer Softwareumstellung im System der Kardiotechniker während der Datenerfassung war es nicht möglich, mehr als 74 Datensätze der Druck- und Flow-Parameter zu erfassen. Da bei der Auswertung der 74 vorhandenen Patientendaten keine wesentlichen Tendenzen erkennbar waren, wurde auf die Eruiierung weiterer Datensätze verzichtet.

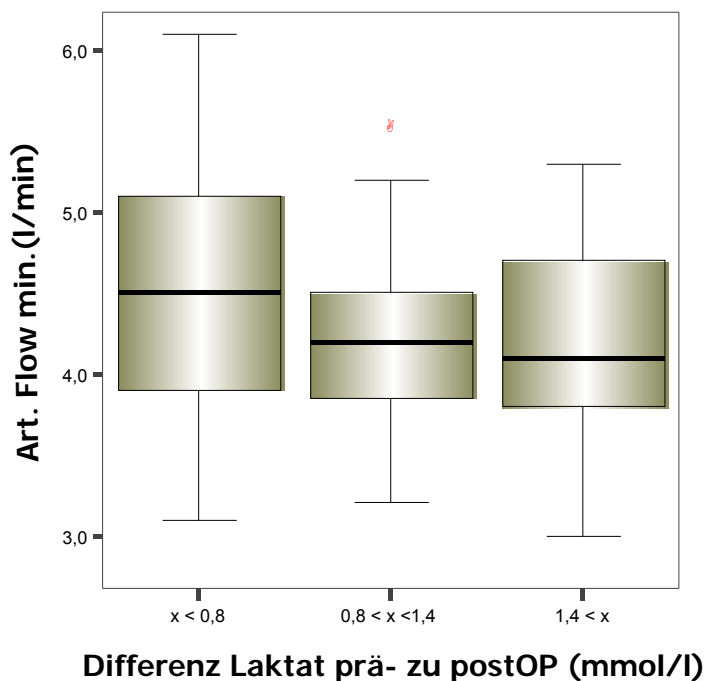


Abbildung 25: Minimaler arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine

3.3.3.2. Maximaler arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine

Durchschnittlich betrug der höchste erreichte Flow der Herz-Lungen-Maschine beim Patientenkollektiv 4,9 l/min mit einer Standardabweichung von 0,7 l/min. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 74 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen. Bei der Analyse des körperoberflächenadaptierten maximalen Flows zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte.

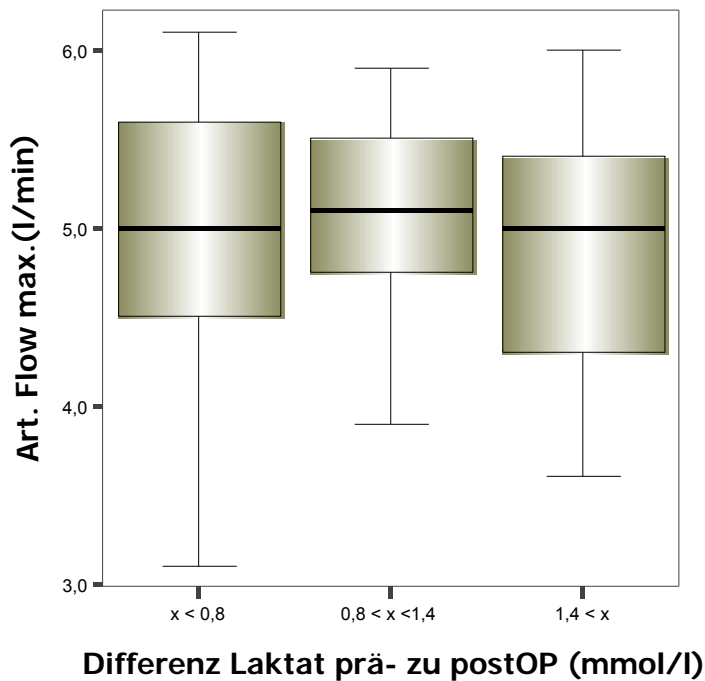


Abbildung 26: Maximaler arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine

3.3.3.3. Durchschnittlicher arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine

Durchschnittlich betrug der im Mittel erreichte Flow der Herz-Lungen-Maschine beim Patientenkollektiv 4,6 l/min mit einer Standardabweichung von 0,6 l/min. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 74 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen. Bei der Analyse des körperoberflächenadaptierten durchschnittlichen Flows zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte.

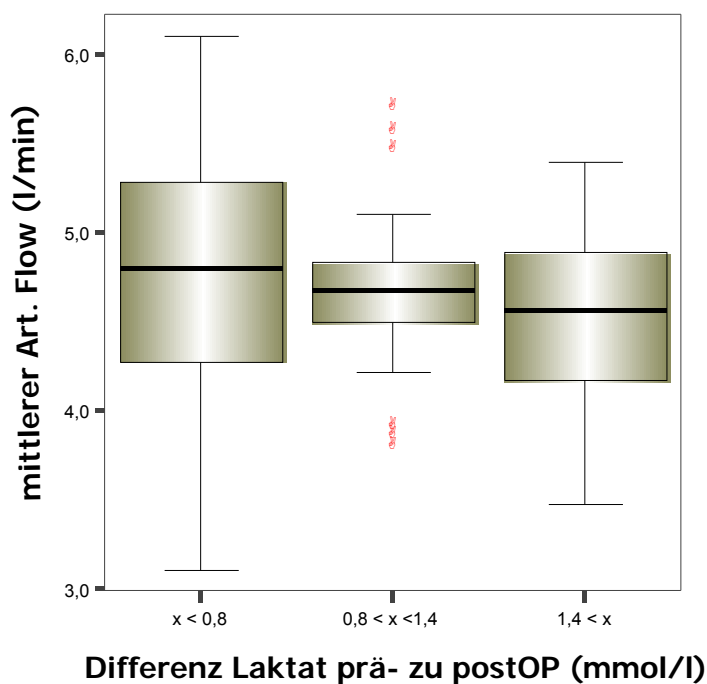


Abbildung 27: Durchschnittlicher arterieller Flow der Herz-Lungen-Maschine

3.3.4. Flüssigkeitsbilanzen

3.3.4.1. Flüssigkeitsbilanz intraoperativ

Durchschnittlich betrug die intraoperative Flüssigkeitsbilanz beim Patientenkollektiv +3.311 ml mit einer Standardabweichung von 959 ml. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 376 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

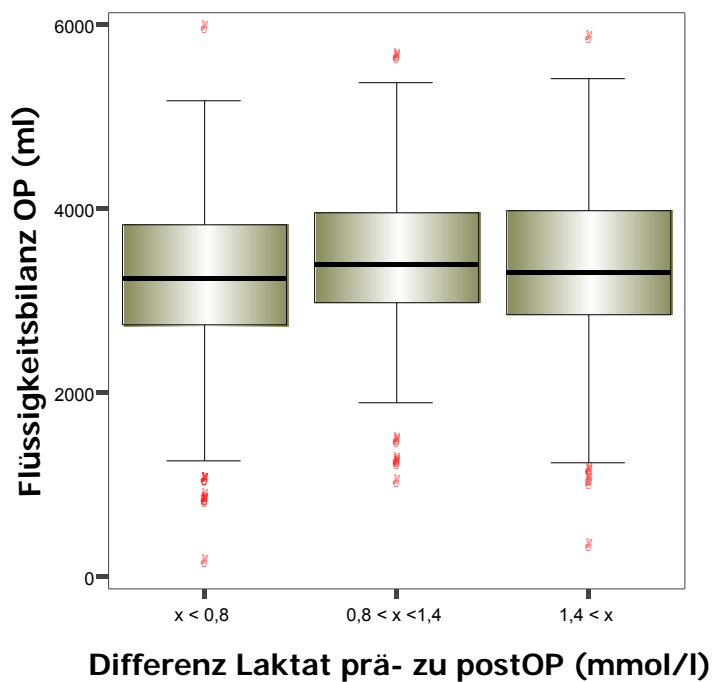


Abbildung 28: Flüssigkeitsbilanz intraoperativ

3.3.4.2. Flüssigkeitsbilanz auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug die Flüssigkeitsbilanz auf der Intensivstation beim Patientenkollektiv +869 ml mit einer Standardabweichung von 939 ml. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 371 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

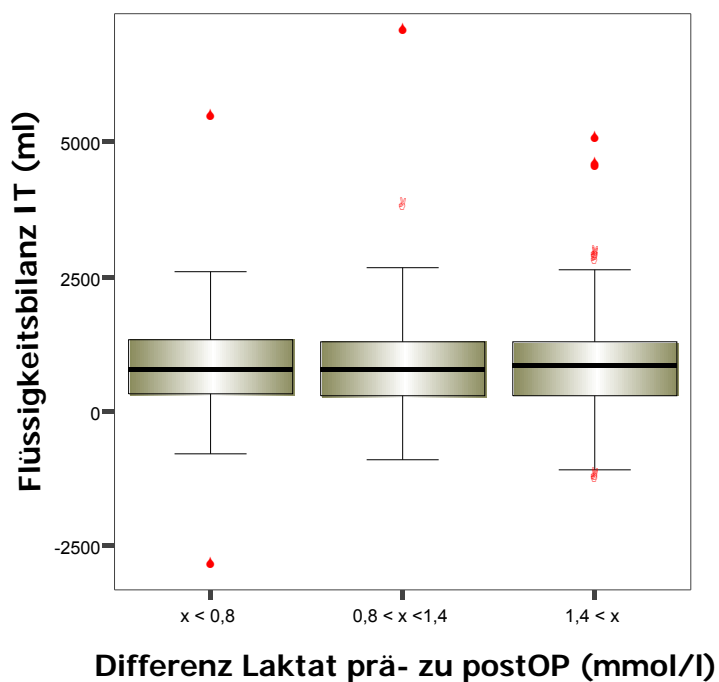


Abbildung 29: Flüssigkeitsbilanz auf PIT

3.4. Metabolische Parameter

3.4.1. pH-Wert

3.4.1.1. *Niedrigster pH-Wert intraoperativ*

Durchschnittlich betrug der niedrigste pH-Wert intraoperativ beim Patientenkollektiv 7,35 mit einer Standardabweichung von 0,05. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 380 Patienten erfasst. ANOVA zeigte eine signifikante ($p=0,01$) Differenz zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen. Pearsons Korrelationstest zeigte eine schwache aber signifikante Korrelation zwischen pH-Wert und Laktatspiegelanstieg.

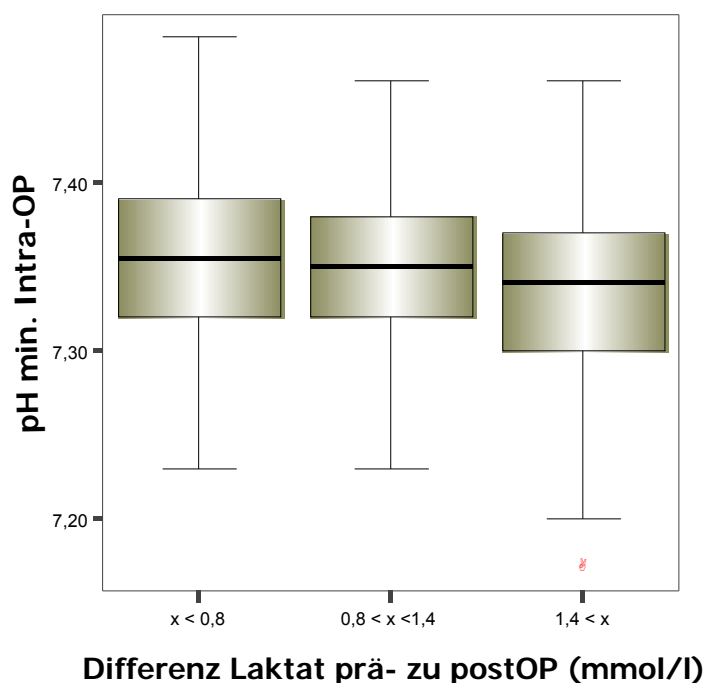


Abbildung 30: Niedrigster pH-Wert intraoperativ

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Pearson-R	-,169 380	,001

Tabelle 5: Korrelation niedrigster pH-Wert intraoperativ

3.4.1.2. *Niedrigster pH-Wert auf Intensivstation*

Durchschnittlich betrug der niedrigste gemessene pH-Wert auf der Intensivstation beim Patientenkollektiv 7,29 mit einer Standardabweichung von 0,05. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

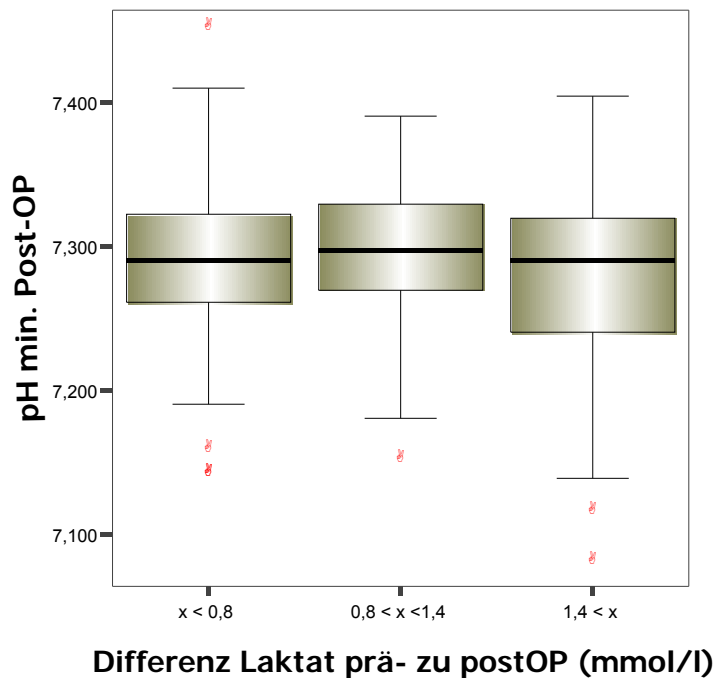


Abbildung 31: Niedrigster pH-Wert auf PIT

3.4.2. Glukose

3.4.2.1. Blutzuckerspiegel ein Tag vor Operation

Durchschnittlich betrug der einen Tag vor der Operation gemessene Blutzuckerspiegel beim Patientenkollektiv 7,1 mmol/l mit einer Standardabweichung von 3,0 mmol/l. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 211 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

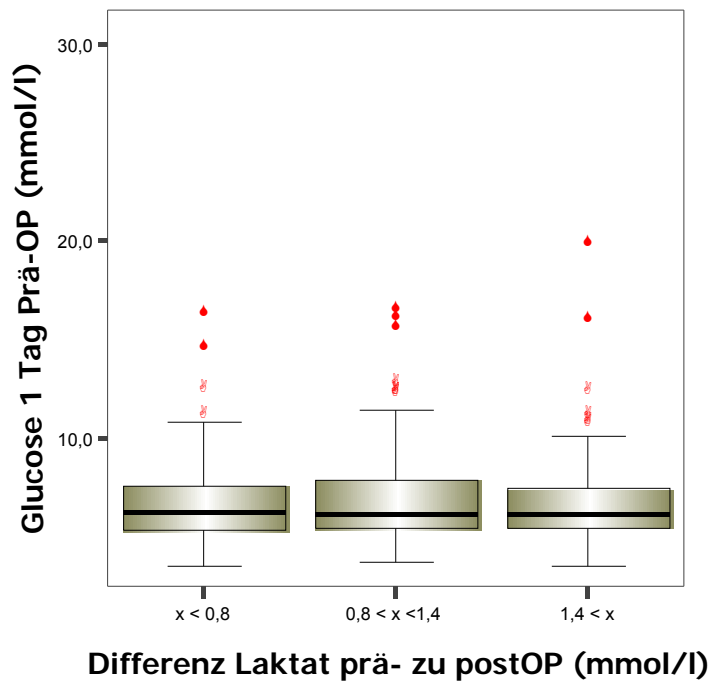


Abbildung 32: Blutzuckerspiegel ein Tag vor Operation

3.4.2.2. Höchster gemessener Blutzuckerspiegel während der Operation

Durchschnittlich betrug der höchste während der Operation gemessene Blutzuckerspiegel (BZ) beim Patientenkollektiv 9,9 mmol/l mit einer Standardabweichung von 2,1 mmol/l. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen signifikant ($p < 0,001$) differieren. Pearsons Korrelationstest zeigte eine mäßige Korrelation mit hoher Signifikanz.

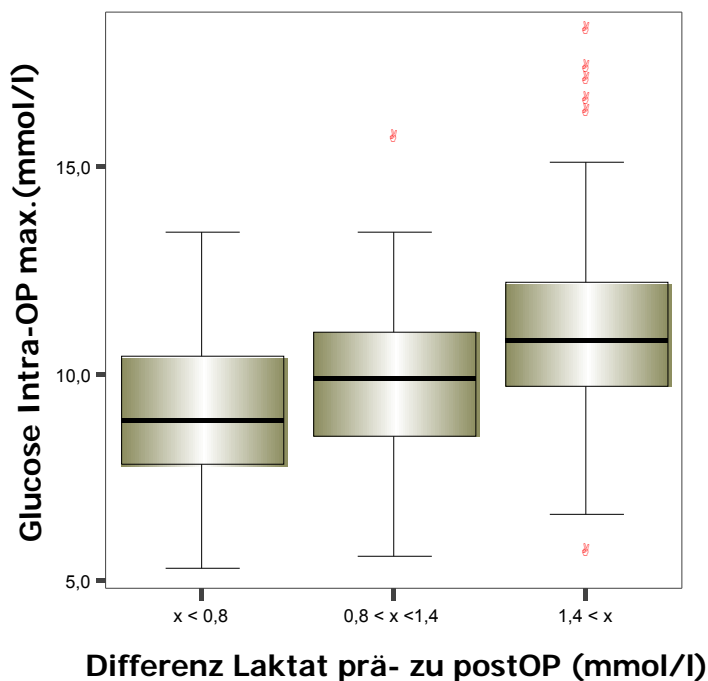


Abbildung 33: Höchster gemessener BZ während der Operation

Symmetrische Maße		
	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Pearson-R	,377	,000
	381	

Tabelle 6: Korrelation höchster gemessener BZ während der Operation

3.4.2.3. Höchster gemessener Blutzuckerspiegel auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug der höchste postoperativ auf der Intensivstation gemessene Blutzuckerspiegel beim Patientenkollektiv 10,2 mmol/l mit einer Standardabweichung von 1,7 mmol/l. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen signifikant ($p < 0,001$) differieren. Pearsons Korrelationstest zeigte eine mäßige Korrelation mit hoher Signifikanz.

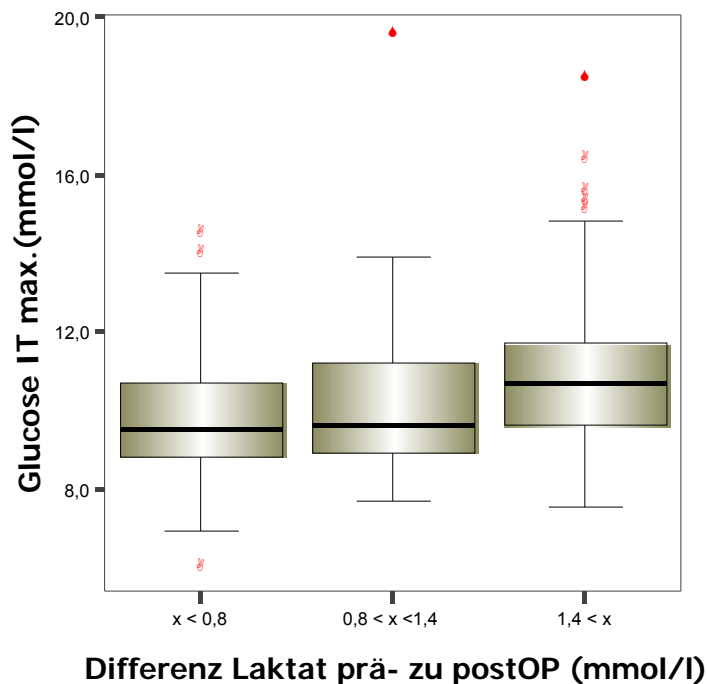


Abbildung 34: Höchster gemessener BZ auf Intensivstation

Symmetrische Maße		
	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Pearson-R	,352	,000
	382	

Tabelle 7: Korrelation höchster gemessener BZ auf Intensivstation

3.4.2.4. Zeitpunkt des maximalen Glukosespiegels auf Intensivstation

Durchschnittlich wurde der höchste postoperativ auf der Intensivstation gemessene Blutzuckerspiegel vom Patientenkollektiv nach 8,0 Stunden mit einer Standardabweichung von 9,3 Stunden erreicht. Dieser Zeitpunkt wurde für 382 Patienten erfasst und war für die drei Gruppen nicht normalverteilt. Im Kruskal-Wallis-Test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen gezeigt werden.

3.4.3. Insulinapplikation

3.4.3.1. Insulinapplikation während der OP

Durchschnittlich betrug die während der Operation verabreichte Insulindosis beim Patientenkollektiv 14,2 IE mit einer Standardabweichung von 10,6 IE. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen signifikant ($p=0,001$) differieren. Pearsons Korrelationstest zeigte eine geringe Korrelation mit hoher Signifikanz.

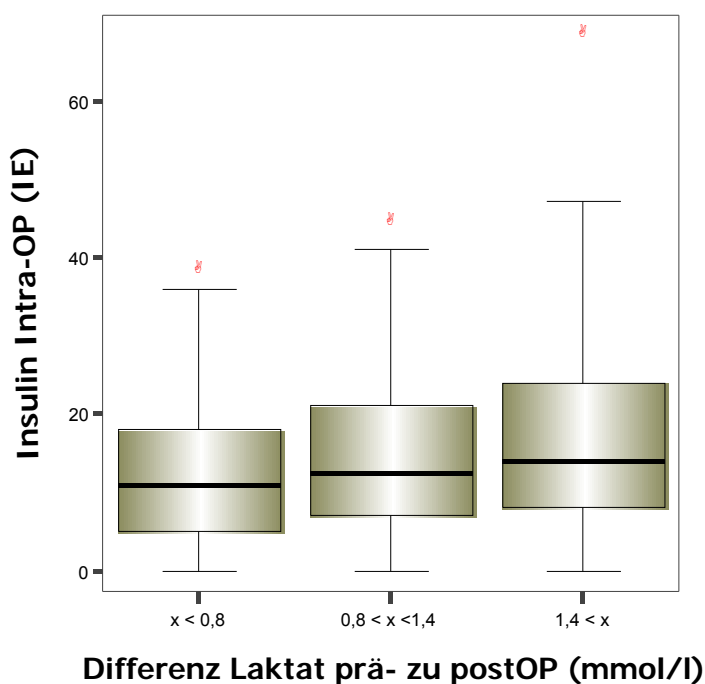


Abbildung 35: Insulinapplikation während der OP

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Pearson-R	,206	,000
	381	

Tabelle 8: Korrelation Insulinapplikation während der OP

3.4.3.2. *Insulinapplikation während der ersten 24 Stunden nach Operationsende*

Durchschnittlich betrug die während der ersten 24 Stunden nach Operationsende verabreichte Insulindosis beim Patientenkollektiv 30,2 IE mit einer Standardabweichung von 21,7 IE. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen signifikant ($p < 0,001$) differierten. Pearsons Korrelationstest zeigte eine geringe Korrelation mit hoher Signifikanz.

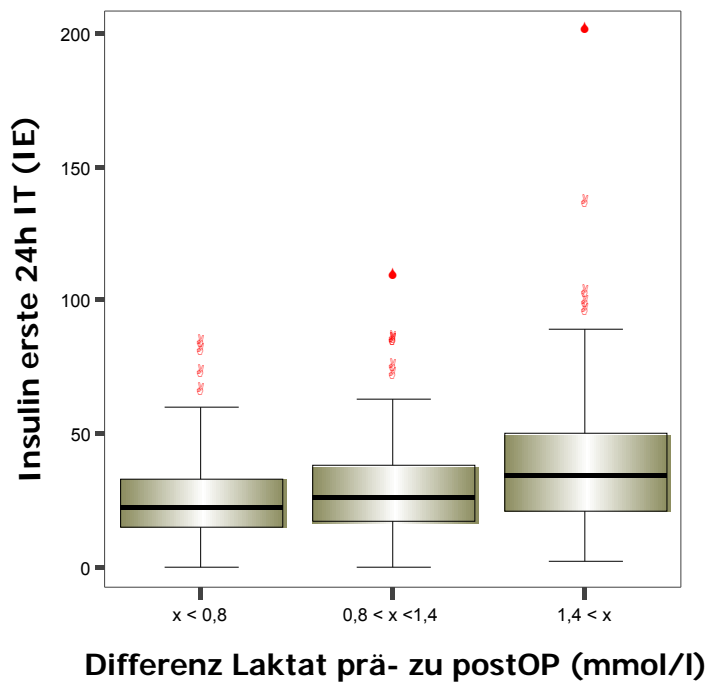


Abbildung 36: Insulinapplikation 24 h nach OP

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Pearson-R	,314	,000
	381	

Tabelle 9: Korrelation Insulinapplikation 24 h nach OP

3.4.4. Laktatspiegel

3.4.4.1. Höchster gemessener Laktatspiegel vor Operationsbeginn

Durchschnittlich betrug der unmittelbar präoperativ gemessene Laktatspiegel beim Patientenkollektiv 0,9 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,3 mmol/l. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. ANOVA zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der drei Gruppen.

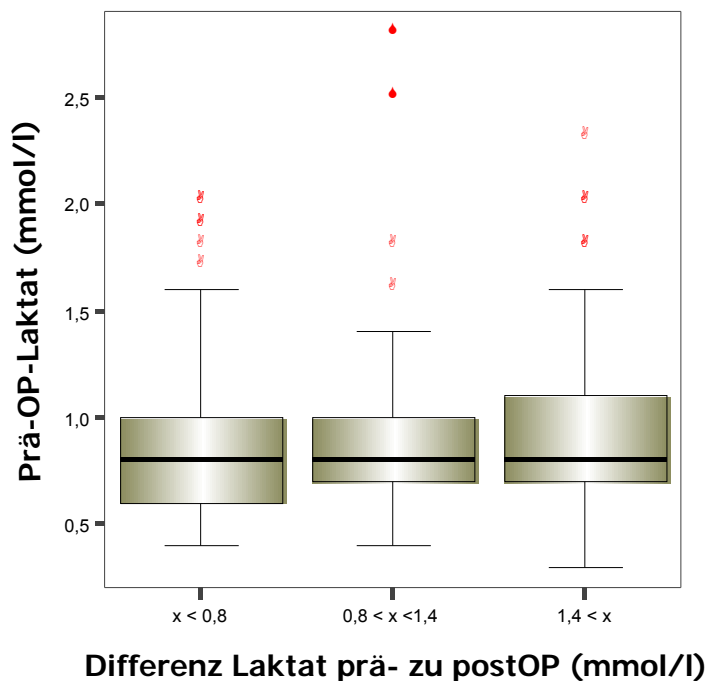


Abbildung 37: Höchster gemessener Laktatspiegel vor OP

3.4.4.2. Höchster gemessener Laktatspiegel während der Operation

Durchschnittlich betrug der höchste während der Operation gemessene Laktatspiegel beim Patientenkollektiv 1,9 mmol/l mit einer Standardabweichung von 1,0 mmol/l. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen signifikant ($p < 0,01$) differierten. Der Korrelationstest nach Pearson zeigte eine mäßige aber signifikante Korrelation zwischen den beiden Variablen.

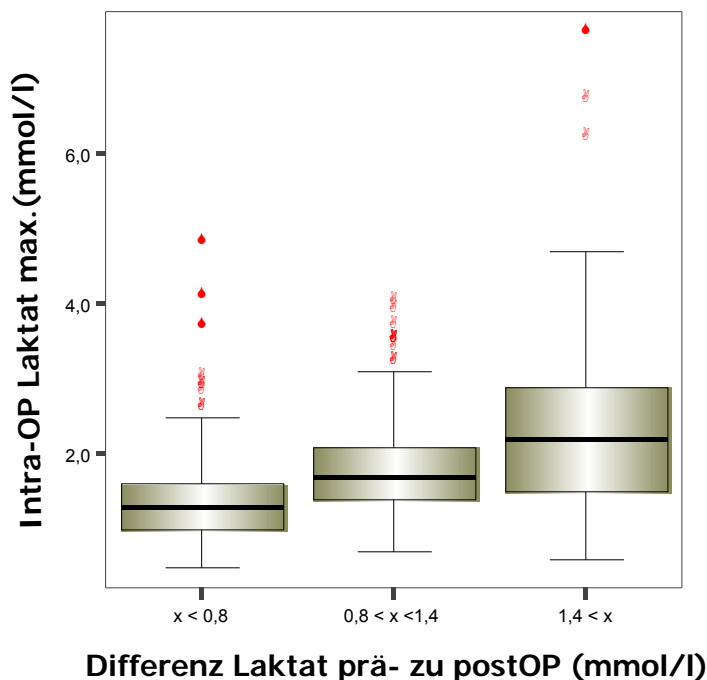


Abbildung 38: Höchster gemessener Laktatspiegel während OP

Symmetrische Maße

	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Pearson-R	,458	,000
	381	

Tabelle 10: Korrelation höchster gemessener Laktatspiegel während OP

3.4.4.3. Höchster gemessener Laktatspiegel auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug der höchste während der Operation gemessene Laktatspiegel beim Patientenkollektiv 2,2 mmol/l mit einer Standardabweichung von 1,1 mmol/l. Er war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen signifikant ($p < 0,01$) differierten. Der Korrelationstest nach Pearson zeigte eine sehr hohe und signifikante Korrelation zwischen den beiden Variablen.

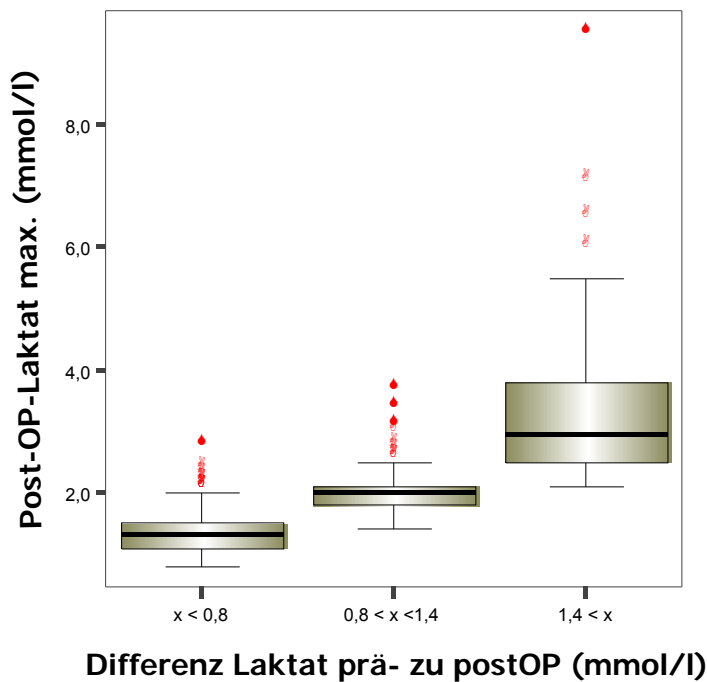


Abbildung 39: Höchster gemessener Laktatspiegel auf Intensivstation

Symmetrische Maße

	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Pearson-R	,948	,000
	382	

Tabelle 11: Korrelation Höchster gemessener Laktatspiegel auf Intensivstation

3.4.4.4. Zeitpunkt des maximalen Laktatspiegels auf Intensivstation

Durchschnittlich wurde der höchste postoperativ auf der Intensivstation gemessene Laktatspiegel vom Patientenkollektiv nach 8,0 Stunden mit einer Standardabweichung von 9,3 Stunden erreicht. Dieser Zeitpunkt wurde für 382 Patienten erfasst und war für die drei Gruppen nicht normalverteilt. Im Kruskal-Wallis-Test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen gezeigt werden ($p=0,201$).

3.5. Operationsparameter

3.5.1. Temperatur

3.5.1.1. *Niedrigste gemessene Körpertemperatur während Bypass*

Durchschnittlich betrug die niedrigste während des Bypass gemessene Körpertemperatur beim Patientenkollektiv 32,1°C mit einer Standardabweichung von 1,7°C. Sie war für die drei Gruppen nicht normalverteilt und wurde bei insgesamt 377 Patienten erfasst. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen gezeigt werden.

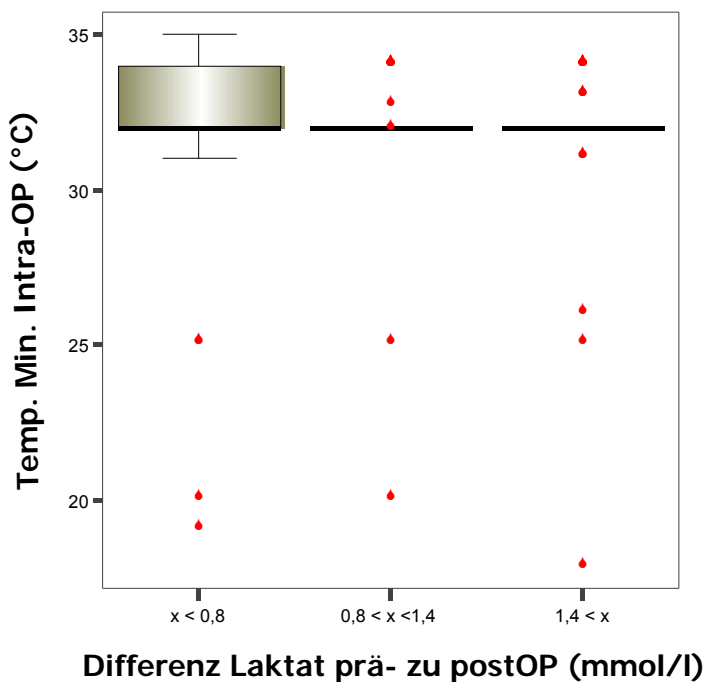


Abbildung 40: Niedrigste Temperatur während Bypass

3.5.1.2. *Niedrigste gemessene Körpertemperatur auf Intensivstation*

Durchschnittlich betrug die niedrigste auf der Intensivstation gemessene Körpertemperatur beim Patientenkollektiv 35,6°C mit einer Standardabweichung von 0,6°C. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen gezeigt werden.

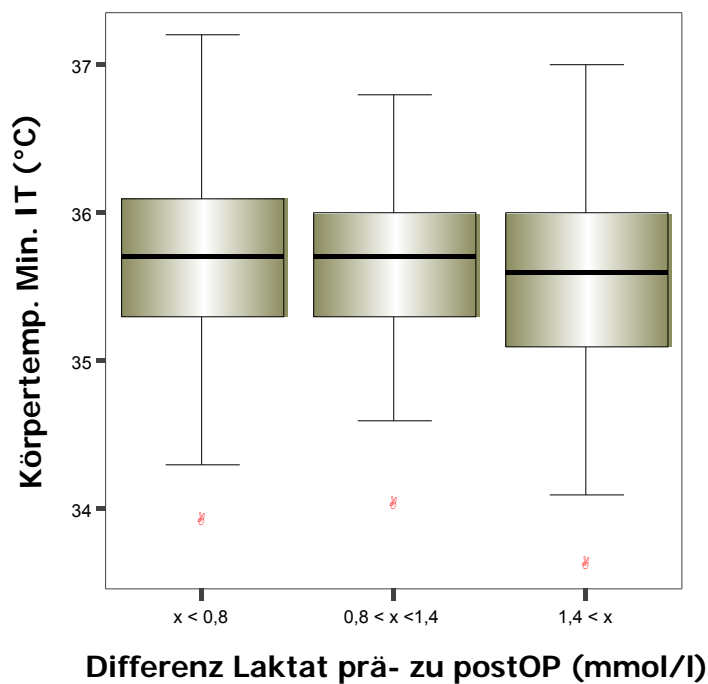


Abbildung 41: Niedrigste Temperatur auf PIT

3.5.1.3. Höchste gemessene Körpertemperatur auf Intensivstation

Durchschnittlich betrug die höchste auf der Intensivstation gemessene Körpertemperatur beim Patientenkollektiv 36,9°C mit einer Standardabweichung von 0,4°C. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 382 Patienten erfasst. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen gezeigt werden.

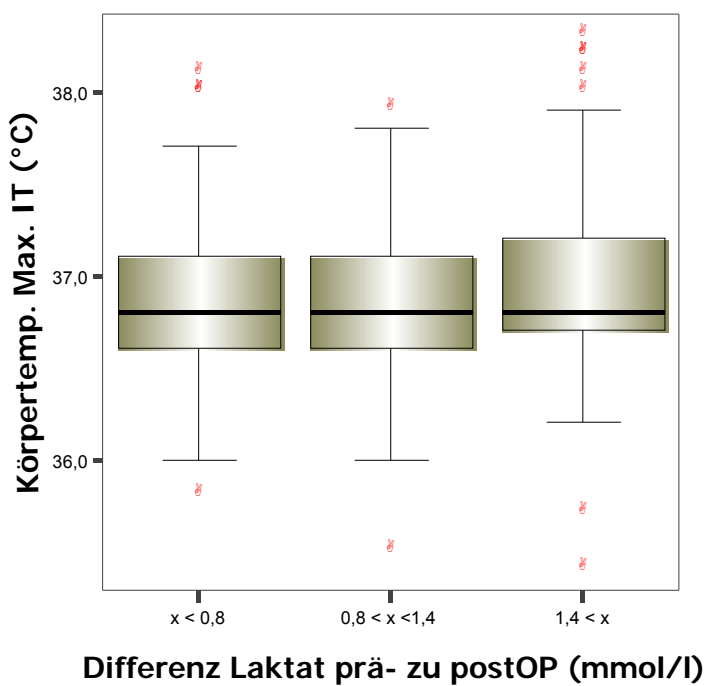


Abbildung 42: Höchste Temperatur auf Intensivstation

3.5.2. Art der OP

Durchschnittlich betrug die Anzahl der beim Patientenkollektiv mit einem Bypass versorgten Koronargefäße 3,4 mit einer Standardabweichung von 1,0. Für die einzelnen Gruppen, welche sich aus der Zahl der Bypässe ergaben, waren die Laktatspiegelanstiege normalverteilt. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der sieben Gruppen gezeigt werden.

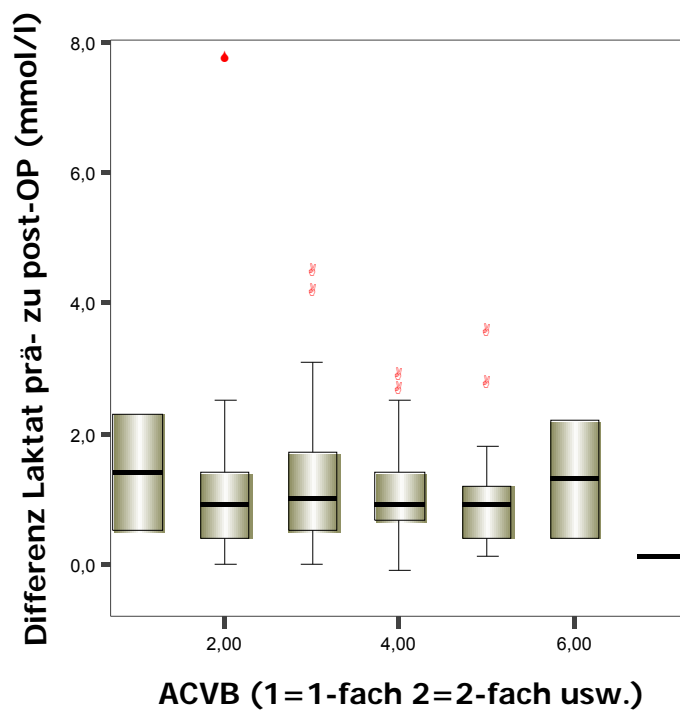


Abbildung 43: Art der OP

3.5.3. Perfusionszeiten

3.5.3.1. Gesamtperfusionsdauer

Durchschnittlich betrug die Gesamtperfusionsdauer beim Patientenkollektiv 113 Minuten mit einer Standardabweichung von 39 Minuten. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 380 Patienten erfasst. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen signifikant differierten ($p < 0,01$). Der Korrelationstest nach Pearson zeigte, dass die Variablen schwach aber signifikant korrelierten.

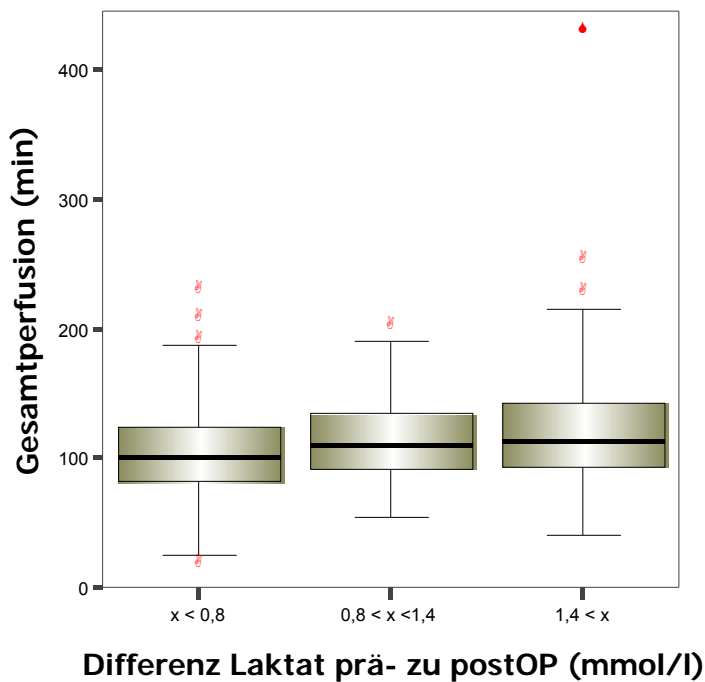


Abbildung 44: Gesamtperfusionsdauer

Symmetrische Maße		
	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Pearson-R	,247	,000
	380	

Tabelle 12: Korrelation Gesamtperfusionsdauer

3.5.3.2. Aortenabklemmungszeit

Durchschnittlich betrug die Aortenabklemmzeit beim Patientenkollektiv 69 Minuten mit einer Standardabweichung von 26 Minuten. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 381 Patienten erfasst. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der drei Gruppen signifikant differierten ($p < 0,01$). Der Korrelationstest nach Pearson zeigte, dass die Variablen schwach aber signifikant korrelierten.

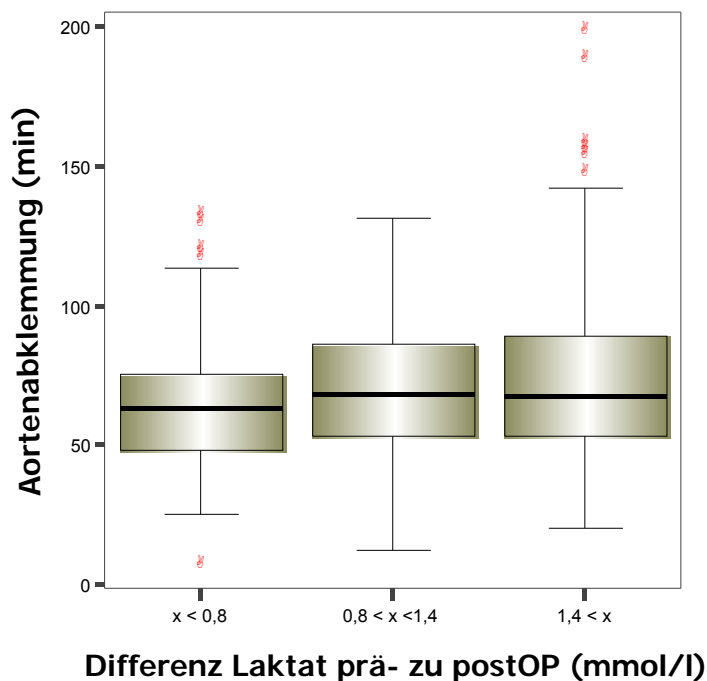


Abbildung 45: Aortenabklemmungszeit

Symmetrische Maße

		Wert	Näherung sweise Signifikanz
Pearson-R		,220	,000
Anzahl der gültigen Fälle		381	

Tabelle 13: Korrelation Aortenabklemmungszeit

3.5.3.3. Reperfusionzeit

Durchschnittlich betrug die Reperfusionzeit beim Patientenkollektiv 32 Minuten mit einer Standardabweichung von 18 Minuten. Sie war für die drei Gruppen normalverteilt und wurde bei insgesamt 375 Patienten erfasst. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen gezeigt werden.

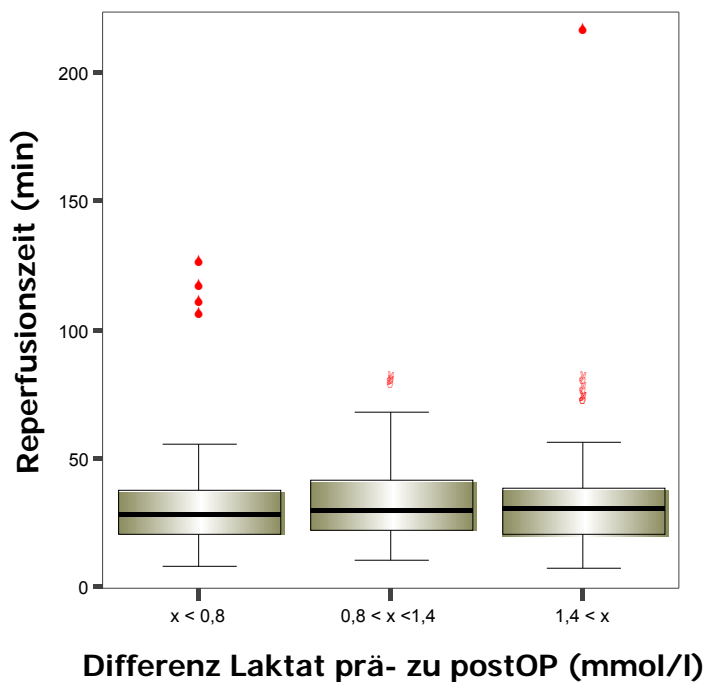


Abbildung 46: Reperfusionzeit

3.6. Vasoaktive Medikamente

3.6.1. Katecholamine

3.6.1.1. Noradrenalin

Gruppe 0, welche kein Noradrenalin (NA) verabreicht bekam, bestand aus 253 Patienten. Gruppe 1, welche Noradrenalin verabreicht bekam, bestand aus 129 Patienten. Es wurden also insgesamt 382 Patienten erfasst. Der Laktatspiegelanstieg war für die beiden Gruppen normalverteilt. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen gezeigt werden

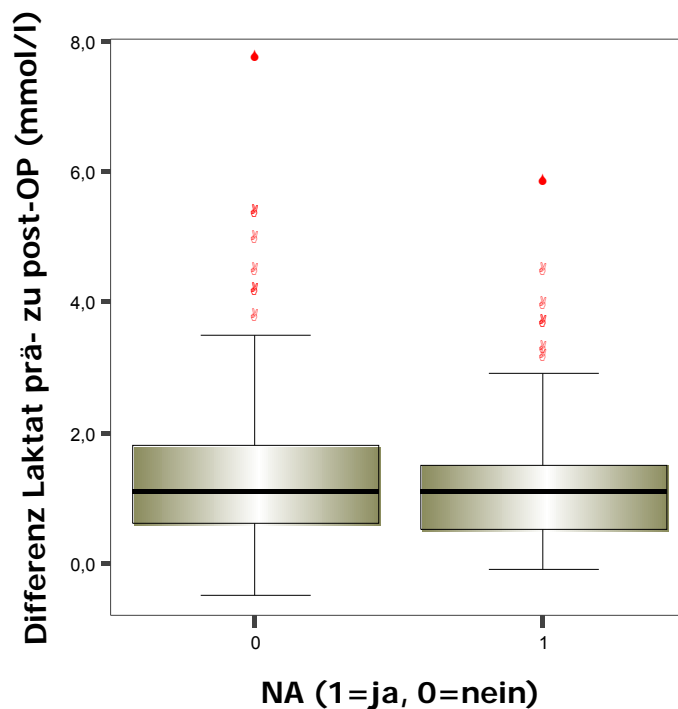


Abbildung 47: Noradrenalin

3.6.1.2. Dopamin

Gruppe 0, welche kein Dopamin verabreicht bekam, bestand aus 166 Patienten. Gruppe 1, welche Dopamin verabreicht bekam, bestand aus 216 Patienten. Es wurden also insgesamt 382 Patienten erfasst. Der Laktatspiegelanstieg war für die beiden Gruppen normalverteilt. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen gezeigt werden.

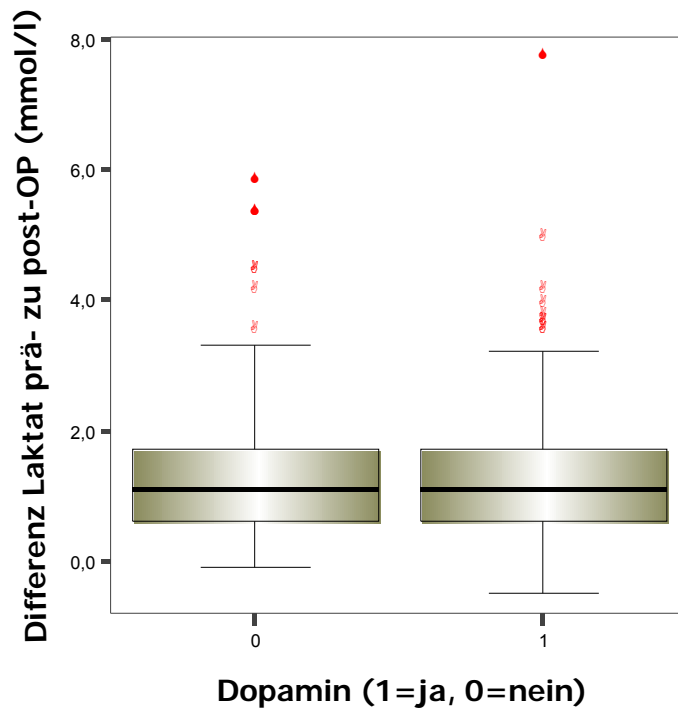


Abbildung 48: Dopamin

3.6.1.3. Dobutamin

Gruppe 0, welche kein Dobutamin verabreicht bekam, bestand aus 364 Patienten. Gruppe 1, welche Dobutamin verabreicht bekam, bestand aus 17 Patienten. Es wurden also insgesamt 381 Patienten erfasst. Der Laktatspiegelanstieg war für die beiden Gruppen normalverteilt. Der Levene-Test bestätigte die Homogenität der Binnenvarianzen. ANOVA zeigte, dass die Mittelwerte der beiden Gruppen signifikant differierten ($p < 0,01$). Der Korrelationstest nach Pearson zeigte, dass die Variablen schwach aber signifikant korrelierten.

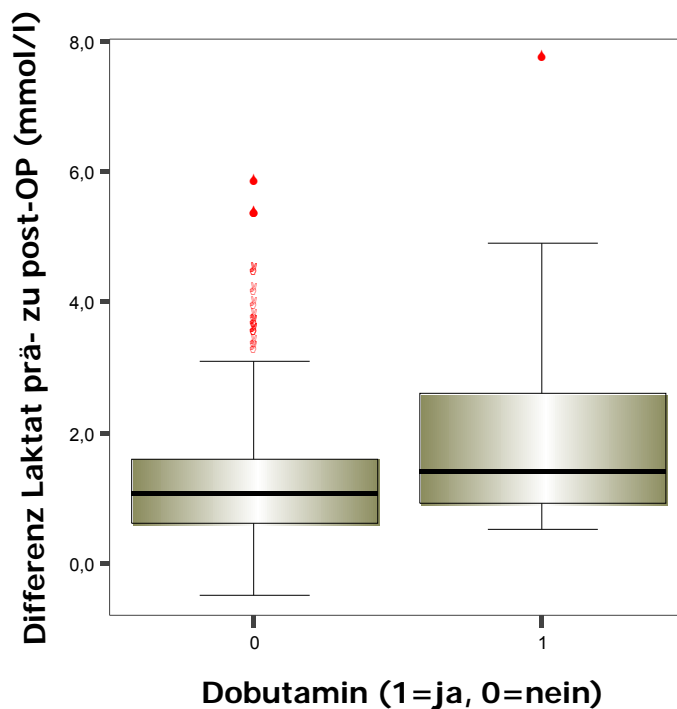


Abbildung 49: Dobutamin

Symmetrische Maße

	Wert	Näherung sweise Signifikanz
Korrelation nach Spearman	,118	,022
	381	

Tabelle 14: Dobutamin

3.6.2. Nitrate

Gruppe 0, welche kein Nitrat verabreicht bekam, bestand aus 341 Patienten. Gruppe 1, welche ein Nitrat verabreicht bekam, bestand aus 41 Patienten. Es wurden also insgesamt 382 Patienten erfasst. Der Laktatspiegelanstieg war für die beiden Gruppen normalverteilt. Durch ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der zwei Gruppen gezeigt werden.

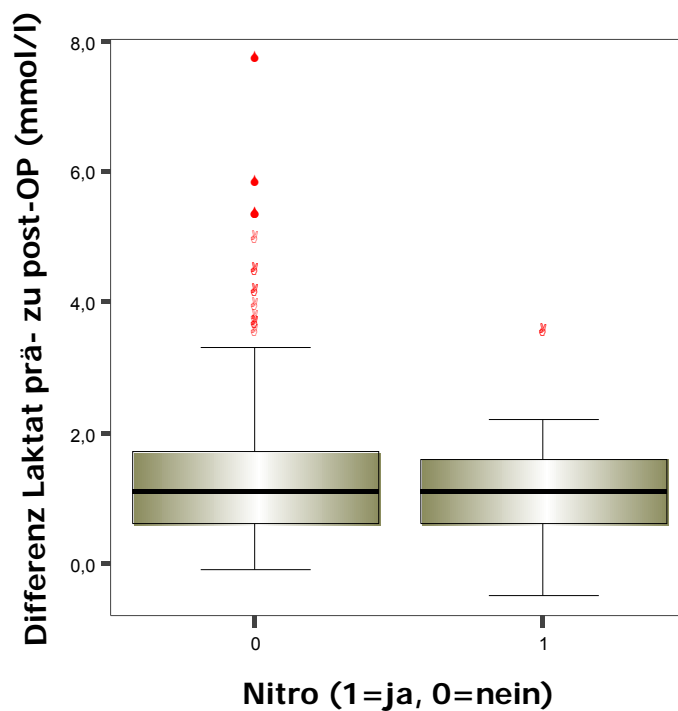


Abbildung 50: Nitrate

3.6.3. Übersicht zur Korrelation der Parameter

Tabelle 15 zeigt eine zusammenfassende Übersicht über die Korrelation der zuvor dargestellten Parameter.

<i>Korrelation mit Laktatspiegelanstieg</i>	<i>Keine Korrelation mit Laktatspiegelanstieg</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Weibl. Geschlecht ^a - BMI ^b - Vorhandensein von Arrhythmien ^a - AaDO₂ bei PIT-Aufnahme ^b - Intraop. pH-Wert ^b - Intraop. Glukosespiegel ^a - Postop. Glukosespiegel ^a - Intraop. Insulingabe ^a - Postop. Insulingabe ^a - Gesamtperfusionsdauer ^a - Aortenabklemmungsdauer ^a - Dobutamingabe ^a 	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Diabetes mellitus - Beatmungsdauer - Max. PCO₂ intraop. und auf PIT - Min. PO₂ intraop. und auf PIT - Min. SO₂ intraop. und auf PIT - Mittlerer art. Druck (MAP) präop. - Min. MAP intraop. und auf PIT - Min./max. ZVD intraop. und auf PIT - Min./max. Flow der HLM - Bilanz intraop. und auf PIT - Postop. pH-Wert - Präop. Glukosespiegel - Körpertemperatur - Art der Operation - Noradrenalingabe - Dopamingabe - Nitratgabe

a – positive Korrelation b – negative Korrelation

Tabelle 15: Zusammenfassung Korrelation

4. Diskussion

4.1.1. Diskussion der Methodik

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden durch retrospektive Analyse der Patientenakten bzw. Dokumentationssoftware erhoben. Ein großes Problem bei dieser Art von Studien stellt eine unvollständige Dokumentation in den Patientenunterlagen dar. Erschwerend hinzu kommt, dass durch systemimmanent wechselndes Personal manche Parameter unterschiedlich häufig oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst wurden. Durch eine Umstellung der Software der Herz-Lungen-Maschine war es für einen Teil der Patienten nicht möglich, die Druck- und Flussparameter vollständig zu erfassen, was die Auswertung erschwerte. Der Anteil unvollständiger Akten war aber insgesamt gering, so dass von einer vernachlässigbaren Verfälschung der Ergebnisse ausgegangen werden kann. Auf Grund der genannten Limitationen der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich mit prospektiven, randomisierten Studien nur eingeschränkt möglich. Die relativ hohe Fallzahl (N = 382) ermöglicht dennoch eine Differenzierung der erfassten Parameter hinsichtlich des Laktatspiegelanstieges.

4.1.2. Alter

Das Alter der Patienten ist ein Faktor, dessen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen bereits mehrfach untersucht wurde. Herzchirurgische Eingriffe sind bei älteren Menschen mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und Morbidität verbunden (2,57,120,124,125). Engoren et al. fanden heraus, dass achtzigjährige Patienten nicht nur eine deutlich höhere Mortalität als siebzigjährige aufwiesen, sondern auch bei gleicher Liegedauer auf der Intensivstation 35% höhere Liegekosten verursachten (52). Es findet sich jedoch in der Literatur

kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Alter und dem Laktatspiegelanstieg im Speziellen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keine signifikante direkte Korrelation zwischen Alter und Laktatspiegelanstieg. Die Gruppe mit dem höchsten Laktatspiegelanstieg hatte im Mittel ein niedrigeres Alter als die zwei Gruppen mit höherem Laktatspiegelanstieg. Bedenkt man die Korrelation des Laktatspiegels mit dem Outcome und die des Outcome mit dem Alter, erscheint dieses Ergebnis unerwartet. Als Ursache für diese Diskrepanz wäre denkbar, dass viele Studien einen längeren Beobachtungszeitraum zu Grunde legten. Der Laktatspiegel wurde während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, nicht während gegebenenfalls folgender Stationsaufenthalte, welche in andere Studien teilweise mit einfließen, erfasst. Des Weiteren handelt es sich bei oben genanntem Ergebnis nur um Mittelwerte. Die Varianzanalyse zeigte jedoch keine signifikante Differenz der Mittelwerte. Denkbar wäre ein signifikantes Ergebnis für ein größeres oder nach Vorerkrankungen selektiertes Patientenkollektiv.

4.1.3. Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten scheint einen Einfluss auf das Outcome nach kardiochirurgischen Operationen zu haben, insbesondere auf die Mortalität. In einer großen amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass Frauen koronare Bypassoperationen mit einem höheren Alter und mit mehr Vorerkrankungen antreten als Männer. Demzufolge zeigte sich hier eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität. Die Autoren führten diesen Umstand unter anderem auch auf die geringere Körpergröße der Frauen zurück, welche einen erhöhten operativen Schwierigkeitsgrad bedingte. Es zeigte sich, dass Frauen im Durchschnitt einen längeren postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation sowie peripheren Station benötigten (58). Koch et al. erzielten ähnliche Ergebnisse und konnten zeigen, dass postoperativer Myokardinfarkt, prolongierte mechanische Ventilation und Bedarf an inotroper Medikation bei Frauen öfter auftraten als bei Männern.

Sie konnten jedoch auch demonstrieren, dass Frauen und Männer bezüglich des präoperativen körperlichen Status schwer zu vergleichen waren und dass bei vergleichbarem präoperativem Status die Unterschiede hinsichtlich der Mortalität nicht mehr gegeben und hinsichtlich der Morbidität nur noch gering waren (89). Eine weitere Studie unterstreicht die These, dass Frauen möglicherweise wegen ihrer geringeren Körpergröße und dem daraus folgenden erhöhten operativen Schwierigkeitsgrades vermehrt Komplikationen zeigen. So konnten Florath et al. feststellen, dass geringe Körpergröße mit erhöhter Mortalität bei Aortenklappenersatz einherging. Dies traf insbesondere für Patienten zu, die älter als 70 Jahre waren und kleiner als 1,57 m (57). Explizite Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Laktatspiegelanstieg finden sich in der Literatur nur vereinzelt. Albes et al. untersuchten 1712 Patienten auf Kofaktoren für intestinale Ischämie nach kardiopulmonaler Bypass-Operation. Alle Patienten (N=4) bei denen diese auftrat waren weiblich und zeigten einen deutlichen postoperativen Laktatspiegelanstieg. Diese vier Patientinnen verstarben. Die Autoren empfehlen daher ein aggressives diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit massiven Laktatspiegelanstiegen (2). Die Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass Frauen eher zu erhöhten Laktatspiegelanstiegen neigen. Im Mittel wiesen sie einen um 0,2 mmol/l höheren Anstieg als die Männer auf (Frauen: 1,4 mmol/l \pm 1,0 mmol/l, Männer: 1,2 mmol/l \pm 1,0 mmol/l). Diese Korrelation ist zwar nur schwach aber statistisch signifikant. Es fiel außerdem auf, dass auch im Patientenkollektiv das Durchschnittsalter der Frauen höher war als das der Männer (Frauen: 69,9 \pm 9,4 Jahre, Männer: 65,6 \pm 9,8 Jahre) und sich deutlich weniger Frauen als Männer operieren ließen (Frauen: N=126, Männer: N=256). In dieser Hinsicht ähneln die Ergebnisse denen von Fox et al. und Dong et al. (48,58). In Anbetracht dieser Ergebnisse wäre es denkbar, dass insbesondere Frauen bei Vorhandensein weiterer Risikofaktoren von einem engmaschigen Screening des Laktatspiegels profitieren. Unklar bleibt, wieso insgesamt weniger Frauen operiert werden und deren Durchschnittsalter bei Antritt der Operation höher ist.

4.1.4. Body Mass Index

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Laktatspiegelanstieges und dem BMI. Das Tertil mit dem höchsten Anstieg wies im Durchschnitt den niedrigsten BMI auf ($27,8 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ für die Patientengruppe mit großem Anstieg versus $28,7 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ für die Patientengruppe mit niedrigem Anstieg). Dieser Zusammenhang war schwach ausgeprägt aber statistisch signifikant. Ein Hinweis auf einen derartigen Zusammenhang findet sich in der Literatur nicht. Es gibt allerdings Studien, welche einen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Ausprägung von Komplikationen bzw. der Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen herstellen. So konnten Maurer et al. zeigen, dass bei geriatrischen Patienten das Patiententertil mit dem niedrigsten BMI ($<23 \text{ kg/m}^2$) die höchste Wahrscheinlichkeit für Schlaganfall, respiratorische Insuffizienz und kardiovaskuläre Komplikationen, aber auch Komplikationen allgemein aufwies (114). Ähnliche Ergebnisse erbrachten Studien durch Engelmann et al. und Magovern et al. (50,109), welche zusätzlich Alter und weibliches Geschlecht als Risikofaktoren identifizieren konnten. Die Autoren empfehlen die Miteinbeziehung des BMI in Modelle zur Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Patienten. Auch Jin et al. fanden bei leicht übergewichtigen Patienten nach aortokoronarer Bypass-Operation eine geringere Mortalität als bei untergewichtigen Patienten (85). Eine metabolische Studie an fettleibigen Patienten konnte zeigen, dass bei adipösen Patienten ein höherer basaler Laktatspiegel vorherrscht als bei Patienten mit niedrigem BMI. Im Gegensatz dazu zeigte ein erhöhter BMI, trotz erhöhter Blutzuckerwerte, eine negative Korrelation zu dem akuten Laktatspiegelanstieg nach oraler Glukosebelastung. Die Autoren führen diese Umstände auf eine erhöhte basale Laktatproduktion in den vergrößerten Adipozyten und die insgesamt vergrößerte Fettmasse bei Fettleibigen zurück. Den geringeren akuten Laktatspiegelanstieg nach oraler Glukosebelastung führen sie auf die Insulinresistenz bei Adipösen zurück (27,102,103). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für den Zusammenhang zwischen Laktatspiegelanstieg und BMI

ein ähnliches Bild wie bei Lovejoy et al. und deren adipösen Patienten unter Glukosebelastung. Es zeigte sich, dass adipöse Patienten auf diese Glukosebelastung mit relativ niedrigeren Laktatspiegelanstiegen reagierten als die Patienten mit niedrigem BMI. Denkbar wäre also, dass auch in unserem Patientenkollektiv die Patienten mit niedrigem BMI auf Grund der fehlenden Insulinresistenz die angebotene Glukose schneller zu Laktat verstoffwechselten als die adipösen. Angesichts dieser Zusammenhänge wäre bei Patienten mit niedrigem BMI (z. B. kleiner als 20 kg/m^2) ebenfalls eine regelmäßige intra- und postoperative Blutgasanalyse gerechtfertigt, da ein Laktatspiegelanstieg wahrscheinlicher ist. Als weitere pathogenetisch zu Grunde liegende Einflüsse ziehen Engelmann et al. bei Patienten mit niedrigem BMI den kleineren Situs, stärkere Hämodilution während der Operation und geringere nutritive Reserve in Form von Fett in Betracht (50). Genauere Untersuchungen hierzu bieten sich als Gegenstand zukünftiger Studien an.

4.1.5. Diabetes mellitus

Es gibt bisher wenige Studien, die das Verhalten des Laktatspiegels bei kardiopulmonalem Bypass in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung untersuchen. Zu nennen ist hier eine Studie von Svenmarker et al., welche die Diabeteserkrankung als Prädiktor für eine Hyperlaktatämie ($> 2 \text{ mmol/l}$) zum Ende der Operation identifizierte (167). In einer weiteren Studie, die den Zusammenhang von Laktatspiegel und Diabetes mellitus im Allgemeinen analysiert, zeigte sich unter anderem, dass nichtinsulinpflichtige Diabetiker nach Infusion von Laktat dieses schneller zu Glukose verstoffwechseln als Nichtdiabetiker (37). Eine weitere Studie zeigte, dass nach künstlich erzeugter Hyperinsulinämie der Laktatspiegel im Muskelgewebe und Serum von Gesunden höher ist als bei Diabetikern (165). Die Auswertung der in der vorliegenden Studie erfassten Daten zeigte keine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankung an Diabetes mellitus und dem Laktatspiegelanstieg. Es zeigte sich allerdings, dass sich die Mittelwerte der Laktatspiegelanstiege

der drei Gruppen (kein Diabetes, nicht-insulinpflichtiger Diabetes und insulinpflichtiger Diabetes) tendenziell unterschieden. Hierbei fiel auf, dass die nicht-insulinpflichtigen Diabetiker mit $1,0 \pm 0,7$ mmol/l den niedrigsten und die Patienten ohne Diabetes mit $1,4 \pm 1,0$ mmol/l den höchsten Anstieg aufwiesen. Der Laktatspiegel der insulinpflichtigen Diabetiker stieg im Schnitt um $1,2 \pm 1,2$ mmol/l an. Wie schon oben beschrieben, könnte dieser Unterschied wiederum auf die erhöhte Insulinresistenz und somit geringere Laktatproduktion bei Diabetikern hinweisen (27,103,142). Somit widerspricht unser Ergebnis dem von Svenmarker et al., wobei die Autoren nicht den Anstieg des Laktatspiegels sondern dessen Absolutwert zu Grunde legten. Dieses Ergebnis ist daher nur eingeschränkt mit dem vorliegenden vergleichbar. In Anbetracht der bekannten Korrelation zwischen BMI und der Prävalenz des Diabetes mellitus (174) wäre das Ergebnis jedoch gut nachvollziehbar, da, wie oben beschrieben, die erfassten Patienten mit niedrigem BMI größere Laktatspiegelanstiege hatten als die Patienten mit hohem BMI. Eventuell könnte man die Differenz im Laktatspiegelanstieg hinsichtlich der Diabeteserkrankung schärfer abbilden, wenn man einerseits den Subtyp des Diabetes mit in die Auswertung einbezöge und andererseits eine strenge Vorselektion der Patienten hinsichtlich der Komorbidität vornähme, um ein homogeneres Patientenkollektiv zu erhalten. Bei Herzoperationen können insbesondere die ischämischen und inflammatorischen Komplikationen Laktatspiegelanstiege zur Folge haben. Auffällig ist daher außerdem, dass trotz vorbeschriebener erhöhter perioperativer Morbidität und Mortalität dieser Art bei Diabetikern (20,93,119) ein höherer Laktatspiegelanstieg bei Diabetikern des erfassten Patientenkollektivs ausblieb. Dies könnte daran liegen, dass die grobe Einteilung der Patienten in Tertile die Fälle mit Komplikationen und sehr hohen Laktatspiegelanstiegen maskiert. Allerdings zeigte auch die probeweise separate Untersuchung der Patientengruppe mit hohem Laktatspiegelanstieg (> 4 mmol/l) keinen erkennbaren Zusammenhang mit der Diabeteserkrankung, so dass kein erhöhtes Risiko der Diabetiker für

einen Laktatspiegelanstieg nachgewiesen werden konnte. Im Vergleich mit den Nichtdiabetikern zeigten sie im Mittel weniger ausgeprägte Anstiege.

4.1.6. Glukosekonzentration im Plasma ein Tag vor, während und nach OP

Ein weiterer untersuchter Faktor ist die Glukosekonzentration einen Tag vor, während und nach der Operation. Es zeigte sich zwischen den drei Gruppen kein Unterschied hinsichtlich des präoperativen Glukosespiegels. Allerdings fanden sich signifikante positive Korrelationen sowohl mit dem maximalen intraoperativen Glukosespiegel ($r=0,38$, $p<0,001$) als auch mit dem maximalen postoperativen Glukosespiegel ($r=0,35$, $p<0,001$), wobei ein hoher Laktatspiegelanstieg jeweils mit einem hohen Glukosespiegel assoziiert war. Die Reliabilität des einen Tag vor Operation erfassten Glukosespiegels ist zweifelhaft. Zum einen weist er viele Ausreißer und Extremfälle auf und zum anderen kann man für ihn im täglichen Stationsalltag keine methodische, personelle und zeitliche Homogenität gewährleisten. Wollte man diesen potenziellen Faktor also genauer darstellen, müsste man, am ehesten im Rahmen einer prospektiven Studie, strenge Algorithmen zu Messungsdurchführung und -zeitpunkt zu Grunde legen. Hinsichtlich der Abhängigkeit des Laktatspiegels vom Glukosespiegel intra- und postoperativ kamen mehrere Studien zu ähnlichen Ergebnissen. So identifizierten Maillet et al. postoperative Hyperglykämien (>11 mmol/l) als Risikofaktor für eine Hyperlaktatämie (>3 mmol/l) nach herzchirurgischen Eingriffen (110). Raper et al. konnten nach kardiochirurgischem Eingriff eine größere relative Häufigkeit von Hyperglykämien bei Patienten mit Laktatazidose als bei Patienten ohne Laktatazidose feststellen (15/16 vs. 28/96, $p<0,01$) (149). Chioloro et al. untersuchten kardiochirurgische Patienten mit postoperativem kardiogenen Schock und fanden heraus, dass die Hyperlaktatämie hauptsächlich auf einer erhöhten Produktion von Laktat und nicht auf verminderter Utilisation beruhte. Die erhöhte Produktion wiederum führten die Autoren auf die durch Glukose stimulierte Glykolyse und zelluläre

Aufnahme von Glukose zurück (30). Ursächlich denkbar wäre hierfür auch, dass der hohe Katecholaminbedarf einiger Patienten eine gesteigerte Glykogenolyse und dadurch höhere Glukosespiegel und die vermehrte Produktion von Laktat begünstigen. Da bei diesen Patienten auch die Laktatutilisation gefährdet ist, wäre denkbar, dass sich diese beiden Effekte summieren und so zu einem deutlich erhöhten Laktatspiegelanstieg führen. Eine gesteigerte Produktion von Laktat in Verbindung mit erhöhten Glukosespiegeln konnte von Revelly et al. bei katecholaminpflichtigen herzchirurgischen Patienten im kardiogenen Schock beobachtet werden. Die Autoren stellten allerdings ebenfalls eine uneingeschränkte, sogar gesteigerte Umwandlung von Laktat zu Glukose fest (151). Es finden sich auch viele Studien, die belegen, dass Hyperglykämie während kardiopulmonalem Bypass die zerebrale Laktatproduktion beschleunigt. Als Ursache hierfür geben die Autoren ebenfalls eine beschleunigte Glykolyse an (35,55). Bedenkt man den Zusammenhang zwischen dem Glukosespiegel und dem Laktatspiegelanstieg, so fällt auf, dass in unserem Patientenkollektiv die Diabetiker ebenso große oder tendenziell geringere Anstiege als die Nichtdiabetiker aufwiesen, wobei kein Zusammenhang zwischen dem Diabetesstatus und dem höchsten intraoperativ gemessenen Glukosespiegel bestand (gesund $10,0 \pm 2,0$ mmol/l, NIDDM $9,3 \pm 1,7$ mmol/l und IDDM $10,0 \pm 2,3$ mmol/l). Der Glukosespiegel scheint also unabhängig vom Diabetesstatus einen Einfluss auf den Laktatspiegelanstieg zu haben. Im Tiermodell (Schaf) konnte ein direkter linearer Zusammenhang zwischen dem arteriellen Glukosespiegel und der Laktatproduktion gezeigt werden (150). Erhöhten Glukosespiegeln sollte daher bei kardiochirurgischen Operationen besondere Beachtung zukommen. Insbesondere bei Patienten mit niedrigem BMI begünstigen diese eine Laktatazidose. Im Umkehrschluss sollte man beachten, dass auftretende Laktatspiegelerhöhungen nicht zwingend Ausdruck eines ischämischen Geschehens sein müssen, sondern bei erhöhten Glukosespiegeln auch Ausdruck einer metabolischen Dysbalance sein können, und diese Überlegung im Therapiekonzept bedenken.

4.1.7. Insulinapplikation während und nach OP

In engem Zusammenhang mit dem gemessenen Glukosespiegel steht die applizierte Menge von Insulin während und nach der Operation. Cammu et al. konnten zeigen, dass bei vor der Narkoseeinleitung gemessenen Glukosespiegeln von mehr als 110 mg/dl (6,1 mmol/l) der perioperative Insulinbedarf gesteigert und das intraoperative Insulinmanagement erschwert war (24). Auch im erfassten Patientenkollektiv zeigte sich, dass die applizierte intra- und postoperative Insulinmenge positiv mit dem präoperativen Glukosespiegel korrelierte ($r=0,29$, $p<0,01$). Allerdings wurde der Blutzuckerspiegel einen Tag vor Operation erfasst, nicht direkt vor der Einleitung. Des Weiteren zeigte sich eine positive Korrelation der Insulinmenge mit der Höhe des Laktatspiegelanstieges ($r=0,206$, $p<0,005$ für intraoperativ appliziertes Insulin, $r=0,314$, $p<0,005$ für postoperativ appliziertes Insulin). Prando et al. zeigten, dass erhöhte Glukosespiegel per se keine erhöhte Laktatproduktion verursachen, sondern hierfür das Beisein von Insulin notwendig ist (142). Ursache für den erhöhten Insulinbedarf während und nach kardiochirurgischen Eingriffen ist einerseits die durch das chirurgische Trauma hervorgerufene inadäquate Insulinsekretion (95), andererseits eine ebenfalls durch den Operationsstress induzierte Insulinresistenz (168). Das perioperative Insulinmanagement ist ein kontrovers diskutiertes Thema. Einige Autoren favorisieren eine Strategie mit aggressivem Insulinmanagement und streng normoglykämien Blutzuckerspiegeln zu Gunsten eines besseren Outcome (25,60,60,84,98). Andere Studien zeigten jedoch, dass die strenge Insulintherapie gegenüber der konventionellen Therapie, welche nur bei auftretender Hyperglykämie Insulin substituiert, auch Nachteile hat und oft mit schlechterem Outcome sowie vermehrten postoperativen Hypoglykämien einher geht (26,62). Unabhängig von der Art des angewandten Insulin-Protokolls besteht allerdings Konsens darüber, dass eine inadäquat niedrige Insulinapplikation und damit einhergehende Hyperglykämien das perioperative Risiko für ein schlechtes Outcome erhöht (47,63,115,140). Der Blutzuckerspiegel sollte

deswegen in möglichst kurzen Abständen kontrolliert und die Insulindosis gegebenenfalls angepasst werden. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich zwar, dass eine erhöhte Insulindosis mit einem erhöhten Laktat Spiegel einherging, allerdings ist die hohe Insulindosis hierbei wahrscheinlich eher als Funktion eines hohen Glukosespiegels zu werten, dessen Korrelation mit einem erhöhten Laktat Spiegel demonstriert werden konnten. Eine Studie von Koskenkari et al. legt dar, dass die postoperative Laktatclearance höher und der absolute postoperative Laktat Spiegel niedriger war bei kardiochirurgischen Patienten, welche eine hoch dosierte Insulintherapie ($1 \text{ IE} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ + Dauerinfusion von Glukose) erhielten, als bei Patienten mit konventioneller Insulindosierung. Die Autoren führen dies auf verbesserte Myokardkontraktilität und -metabolismus zurück (91). Im erfassten Patientenkollektiv zeigte sich ein eher gegensätzliches Bild. Die Patienten mit großem Laktat Spiegelanstieg hatten zuvor im Mittel die höchste Insulindosis erhalten. Allerdings ist hierbei ein Vergleich nur eingeschränkt möglich, da die Autoren eine andersartige Strategie zur Insulintherapie nutzten. Denkbar wäre allerdings, dass im Patientenkollektiv besonders die Patienten mit deutlich erhöhten Glukosespiegeln relativ zu wenig Insulin (wenn auch absolut hohe Dosen) verabreicht bekamen und daraus ein postoperativ erhöhter Laktat Spiegel resultierte. In diesem Zusammenhang wäre es eventuell interessant, das Blutzuckerprofil während und nach der Operation nach entsprechender Anpassung der Insulindosis genauer hinsichtlich einer Laktat Spiegelerhöhung während der einzelnen Messpunkte zu untersuchen. Hierbei würde sich auch zeigen, ob eine höher dosierte Insulintherapie per se, vorausgesetzt, es besteht darunter Normoglykämie, den Laktat Spiegel erhöht bzw. das Outcome verbessert. In der Literatur finden sich Hinweise auf ein verbessertes Outcome und niedrigere Laktat Spiegel bei Insulindauerinfusion (60,91). In Zusammenschau der Ergebnisse und der vorhandenen Literatur zeigt sich, dass die Applikation großer Insulinmengen bei erhöhten Glukosespiegeln mit einem größeren Laktat Spiegelanstieg einhergeht. Erhöhte Laktat Spiegel selbst sind, solange sie keine Laktatazidose bedingen und lediglich Ausdruck eines veränderten

Kohlenhydratmetabolismus durch Insulin sind, nicht pathogen und sollten daher die Insulinapplikation nicht einschränken. Für den myokardialen Stoffwechsel und das postoperative Outcome scheint eine intensivierete Insulintherapie von Vorteil zu sein.

4.1.8. Vorhandensein von Arrhythmien

Kardiochirurgische Patienten weisen häufig kardiale Arrhythmien auf. Im erfassten Kollektiv litten insgesamt 108 von 382 Patienten unter absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Studien konnten präoperativ bestehendes Vorhofflimmern als unabhängigen Prädiktor für ungünstiges Outcome bei kardiochirurgischen Operationen identifizieren. Patienten mit Vorhofflimmern sind hämodynamisch durch eine schlechtere Pumpfunktion des Herzens eingeschränkt, was postoperative Komplikationen begünstigt und in prolongiertem Bedarf an Intensivpflege resultiert. Das perioperative Risiko für einen Schlaganfall verdoppelt sich bei Vorhandensein von Vorhofflimmern (1). Nierenversagen, längere Beatmungsdauer, und hohe Mortalität treten signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne Vorhofflimmern (6). In der Literatur findet sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Vorhofflimmern, oder Arrhythmien allgemein, mit dem perioperativen Laktatspiegel. Die vorliegenden Daten zeigten eine schwache aber hochsignifikante Korrelation zwischen der Höhe des Laktatspiegelaanstieges und dem Vorhandensein von Vorhofflimmern. Die Patienten mit Vorhofflimmern zeigten hierbei im Mittel einen etwas höheren Laktatspiegelaanstieg ($1,5 \pm 1,2$ mmol/l vs. $1,2 \pm 0,9$ mmol/l). Vermutlich erklärt sich dieser Unterschied durch die oben beschriebene höhere perioperative Morbidität der Patienten mit Vorhofflimmern. Die durch Vorhofflimmern begünstigten Komplikationen kämen als Ursache für einen erhöhten Laktatspiegel in Betracht. Interessant wäre es in diesem Zusammenhang, die Pathogenese und den zeitlichen Verlauf des erhöhten Laktatspiegels bei Vorhofflimmern zu untersuchen. Hierfür bietet sich insbesondere die unmittelbar postoperative Phase auf der Intensivstation an.

Durch eine für die durch Vorhofflimmern gegebenenfalls verursachten Komplikationen und hämodynamische Differenzen bereinigte statistische Analyse ließe sich auch herausfinden, ob ein Vorhofflimmern per se einen perioperativen Laktatspiegelanstieg begünstigt.

4.1.9. Beatmungsdauer

Die Beatmungsdauer betrug bei dem Patientenkollektiv im Mittel 488 Minuten (± 288 Minuten). Bei der statistischen Auswertung der Daten konnte für die Beatmungsdauer kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen festgestellt werden. Die Höhe des Laktatspiegelanstieges korrelierte nicht mit der Beatmungsdauer. In einer Studie durch Bendjedlid et al. konnte gezeigt werden, dass die Lunge bei beatmeten Patienten, welche unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine am Herzen operiert wurden, Laktat produziert (0.136 ± 0.210 mmol/min/m²) (12). Allerdings untersucht diese Studie nicht den Zusammenhang zwischen der Höhe des Laktatspiegels und der Beatmungsdauer, sondern stellt nur den Laktatausstoß durch die Lunge fest. Des Weiteren ist die Laktatproduktion der Lunge hierbei vergleichsweise gering. Interessanterweise war die Laktatproduktion der Lunge hierbei unabhängig von der Gesamtperfusionsdauer der Herz-Lungen-Maschine. Als möglichen kausalen Zusammenhang nennen die Autoren die mechanische, operationsbedingte Verletzung und die Gewebhypoxie der Lunge. Die Autoren vermuten des Weiteren, dass nach Beendigung des kardiopulmalen Bypasses selbst geringgradige pulmonale Dysfunktion (Hypoxämie) mit einer erhöhten pulmonalen Laktatproduktion einhergeht. Rady et al. konnten zeigen, dass pulmonale Dysfunktion nach kardiochirurgischen Operationen mit einer verlängerten initialen und totalen mechanischen Ventilationsdauer einhergeht (145). In diesem Zusammenhang wäre also zu vermuten gewesen, dass prolongierte mechanische Ventilation ebenfalls mit einem erhöhten Laktatspiegelanstieg einhergeht. Es wäre denkbar, dass der absolut gesehen geringe Laktatausstoß der Lunge durch den retrospektiven Charakter der

vorliegenden Studie bei inhomogener Patientenklientel statistisch nicht erfasst werden konnte. In der Literatur findet sich hierzu keine streng standardisierte Studie am Tiermodell. Eine pädiatrische Studie untersuchte unter anderem den Zusammenhang einer späten Hyperlaktatämie mit der Beatmungsdauer bei Herzoperationen. Die Autoren fanden hinsichtlich der Beatmungsdauer ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne späte Hyperlaktatämie (81). Während der unmittelbar perioperativen Phase scheint laut der Autoren die Dauer der maschinellen Beatmung keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Hyperlaktatämie zu haben. Die perioperative Morbidität und Mortalität steigt allerdings mit deutlich erhöhten Beatmungszeiten (33,34,141). Auch die Inzidenz gastrointestinaler Komplikationen, einschließlich mesenterialer Ischämie erhöht sich durch prolongierte Ventilation (192). So konnten Shinde et al. zeigen, dass die herzchirurgischen Patienten mit deutlich erhöhtem Laktatspiegelanstieg (> 4 mmol/l) diejenigen waren, welche am längsten maschinell beatmet wurden (162). Dies steht in offensichtlichem Widerspruch zu der oben genannten Studie. Auch im erhobenen Patientenkollektiv zeigte sich, dass die Patienten, welche länger als 24 Stunden beatmet wurden, einen deutlich höheren Laktatspiegelanstieg aufwiesen als die weniger als 24 Stunden beatmeten Patienten ($1,27 \pm 0,95$ mmol/l vs. $2,87 \pm 2,72$ mmol/l). Fraglich ist hierbei aber, ob der Laktatspiegelanstieg kausal mit der längeren Beatmung zusammenhängt oder ob hierfür die zu Grunde liegende Ursache der verspäteten Extubation verantwortlich ist. Diese Frage ließe sich eventuell durch Eruiierung und Vergleich der Ursachen für die späte Extubation hinsichtlich eines erhöhten Laktatspiegelanstieges klären. Unabhängig von den ursächlichen Komplikationen ließe sich der Einfluss der Beatmungsdauer wohl nur tierexperimentell untersuchen. Von besonderer Relevanz wäre in diesem Zusammenhang insbesondere, ob es einen bestimmten Zeitpunkt gibt, ab dem maschinelle Ventilation per se zu signifikant höheren Laktatspiegeln bzw. verschlechtertem Outcome führt. Zusammenfassend zeigte sich für die erfassten Patienten, abgesehen von

den mehr als 24 Stunden beatmeten, kein signifikanter Zusammenhang zwischen Beatmungsdauer und der Höhe des Laktatspiegelanstieges.

4.1.10. Maximaler PCO_2 intraoperativ und auf PIT

Bei spontan atmenden Patienten kann ein erhöhter Kohlenstoffdioxidpartialdruck verschiedene Ursachen haben: Erkrankungen der Atemwege, des Lungenparenchyms, der Lungengefäße, des Nervensystems sowie der Atemmuskulatur. Bei beatmeten Patienten gibt der PCO_2 Aufschluss über die Angemessenheit der Ventilation. Bei Hypoventilation steigt der PCO_2 , bei Hyperventilation fällt er. Es konnte schon früh im Hundemodell gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen dem arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck und dem Laktatspiegel besteht (64,172). Bei respiratorischer Alkalose werden die Puffersysteme des Blutes aktiviert und es kommt zu einem Abfall von Bikarbonat sowie einem Anstieg der fixen Säuren, insbesondere Laktat. So konnte eine Studie von Finsterer et al. demonstrieren, dass der Laktatspiegel während intraabdominaler Operationen bei Patienten unter Hypokapnie (N = 20, $\text{PCO}_2 = 2,8$ kPa) auf 186 % des Laktatspiegels der Kontrollgruppe (Eukapnie) anstieg und unter Hyperkapnie (N = 17, $\text{PCO}_2 = 9,5$ kPa) auf 75 % des Laktatspiegels der Kontrollgruppe abfiel (56). Cain fand am Hundemodell heraus, dass der direkte lineare Zusammenhang zwischen Sauerstoffdefizit und Laktatspiegelanstieg indirekt mit dem arteriellen PCO_2 korrelierte (23). Der Laktatspiegelanstieg bei Hypoxie war also umso größer, je niedriger der PCO_2 war. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie von van Hulst et al. am Gehirn von Schweinen. Hier konnte eine signifikant erhöhte Hirngewebekonzentration von Laktat (2,38 mmol/l vs. 0,95 mmol/l in Kontrollgruppe) bei Hypokapnie ($\text{PCO}_2 = 2,8$ kPa) demonstriert werden während Hyperkapnie ($\text{PCO}_2 = 14,0$ kPa) keinen signifikanten Einfluss hatte (182). Neben diesem metabolischen hat Hypokapnie einen zerebral (146) und koronar (99) sowie intestinal (66) vasokonstriktorisches Effekt und

steigert hier den Sauerstoffverbrauch. Der Blutfluss und somit das Sauerstoffangebot ist gleichzeitig reduziert. Zusätzlich verschiebt sich die Sauerstoffbindungskurve nach links, wodurch der Sauerstofftransport in das Gewebe erschwert wird (Bohr-Effekt).

Im Patientenkollektiv zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Laktatspiegelanstieges und dem maximalen intraoperativ gemessenen PCO_2 . Ursächlich kommt hierfür in Betracht, dass während der Operation die expiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration kontinuierlich überwacht wurde und es so, vorausgesetzt es lag keine Störung des pulmonalen Gasaustausches oder erhöhte Totraumventilation vor, zu keiner schwerwiegenden Veränderung des arteriellen PCO_2 kommen konnte. In einer Studie von Sykes et al. zeigte sich beispielsweise, dass moderate Hyperventilation ($\text{PCO}_2 = 3,4 \text{ kPa}$) keinen signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Laktat und Pyruvat hat (169). Denkbar wäre also, dass intraoperativ, unter ständiger Überwachung der Beatmungsparameter und regelmäßigem Monitoring der Blutgase, der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck zu seltenen Werten erreicht, die einen signifikanten Einfluss auf den Laktatspiegel hätten.

4.1.11. pH-Wert intra- und postoperativ

Der pH-Wert und der Laktatspiegel beeinflussen sich gegenseitig in vielerlei Hinsicht. Ein niedriger pH-Wert beschleunigt die Aufnahme von Laktat in die Hepatozyten (54,158-160) sowie die Muskulatur (54,152,185). Azidose stimuliert des Weiteren die Aufnahme und Verstoffwechslung von Laktat in der Niere (9). Alkalose hingegen stimuliert in Erythrozyten und der Muskulatur die Glykolyse und kann einen Übergang von hepatischer Laktataufnahme zu Laktatabgabe bewirken (13), sie bewirkt einen Anstieg des Laktatspiegels (68). Ein niedriger pH-Wert per se neigt also dazu, mit einem niedrigeren Laktatspiegel einherzugehen. Neben den metabolischen hängen insbesondere die kardiovaskulären Wirkungen vom Ausmaß der

Azidose ab. So verringert eine schwere Azidose die myokardiale Kontraktilität (183), unter anderem auf Grund einer reduzierten Katecholaminwirkung (78). Durch zusätzliche, Stickstoffmonoxid vermittelte Vasodilatation während der Azidose entsteht eine sekundäre Hypotension (73). Ein anaerober Stoffwechsel und somit ein höherer Laktatspiegel wird so bei schlechteren Perfusionsbedingungen begünstigt. Im erfassten Patientenkollektiv korrelierten die niedrigsten pH-Werte während des kardiopulmonalen Bypasses negativ mit dem Laktatspiegelanstieg. Die postoperativ erfassten niedrigsten pH-Werte zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Laktatspiegelanstieg. Ursächlich kommt für diese unterschiedliche Korrelation des intra- und postoperativen pH-Wertes in Betracht, dass mögliche Kompensationsmechanismen (Atmung, Puffersysteme des Blutes, Nierenfunktion) erst zeitlich versetzt in Kraft treten und das Säure-Basen-Gleichgewicht eventuell erst auf der Intensivstation dauerhaft therapeutisch wiederhergestellt werden kann. Ein weiterer Grund könnte sein, dass sich respiratorische und renale Dysfunktionen mit Einfluss auf den pH-Wert erst postoperativ manifestieren. Es kann mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden, ob in der erfassten Patientenklientel der pH-Wert primär den Laktatspiegel beeinflusste oder ob der pH-Wert eine Funktion des Laktatspiegels im Rahmen einer Laktatazidose war, da nur die Maximalwerte dieser Parameter ohne standardisierten zeitlichen Abstand erfasst wurden. Eine Aussage darüber, ob die Geschwindigkeit der Renormalisierung beziehungsweise des Anstieges des Laktatspiegels mit dem pH-Wert korrelierte ist mit den vorliegenden Daten ebenfalls nicht möglich. Über diese Fragen könnte eine prospektive Studie, am ehesten im Tiermodell, mit unterschiedlichen Strategien zum Säure-Basen-Management Aufschluss geben. Interessant wären in diesem Zusammenhang auch die Auswirkungen auf das Outcome.

4.1.12. AaDO₂ auf PIT, minimaler PO₂ und minimale SO₂ intraoperativ und auf PIT

Arterielle Sauerstoffsättigung und –partialdruck sind wichtige Parameter der Sauerstoffversorgung. In der Literatur finden sich viele Quellen, die deren Auswirkungen auf den Laktatspiegel untersuchen. So untersuchten Arief et al. die Wirkungen von künstlicher Hypoxie auf die Laktatkinetik, indem sie anästhesierte Hunde mit einem Atemgasgemisch ventilierten, das nur 8 % Sauerstoff enthielt (92% Stickstoff). Der arterielle Sauerstoffpartialdruck der Tiere lag über eine Dauer von 90 Minuten bei 3,5-3,9 kPa. Die Autoren konnten die Laktatazidose unter Hypoxie auf eine Kombination von erhöhter Produktion im extrahepatischen, splanchnischen Gewebe und im Skelettmuskel sowie reduzierte hepatische Verwertung zurückführen (5). Eine ähnliche Studie am Hundemodell von Cain et al. hatte schon früher zeigen können, dass künstlich hypoxische Tiere erst bei arteriellen Sauerstoffpartialdrücken von weniger als 3,3 kPa einen wesentlichen Anstieg des Laktatspiegels zeigten (22). Eine weitere vergleichbare, spätere Untersuchung durch Hobler et al., ebenfalls am Hundemodell, zeigte eine Laktatakkumulation schon ab Sauerstoffpartialdrücken unter 4,8 kPa (77). Zinker et al. beobachteten in ihrer Studie am wachen nüchternen Hund einen Anstieg der Laktatspiegel bei Sauerstoffpartialdrücken unter ca. 6 kPa bei allerdings gesteigerter Aufnahme von Laktat durch die Skelettmuskulatur (77). Tashkin et al. untersuchten ebenfalls am Hundemodell, wie sich die Reduktion der Sauerstoffzufuhr zur Leber durch entweder mechanische Flusslimitierung oder Reduktion des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (durch geringe inspiratorische Sauerstoffkonzentration) auf die Laktataufnahme der Leber auswirkte. Eine Reduktion des Sauerstoffpartialdruckes rief hierbei bei gleicher angebotener Sauerstoffmenge eine stärkere Einschränkung der hepatischen Laktatmetabolisierung hervor als der reduzierte Blutfluss (173). In einer Studie an kritisch kardial oder pulmonal erkrankten Patienten durch Kasnitz et al. fiel auf, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck nicht mit dem

Laktatspiegelanstieg korrelierte. Die Autoren begründeten dies damit, dass dieser bei allen Patienten nie kleiner als 5,4 kPa war (86). Der minimale arterielle Sauerstoffpartialdruck intra- und postoperativ hatte bei den erfassten Patienten keinen Einfluss auf den Laktatspiegelanstieg. Die Mittelwerte differierten jedoch hinsichtlich des Zeitpunktes des minimalen Sauerstoffpartialdruckes auf der Intensivstation (je später, desto höher der Laktatspiegelanstieg). Hinsichtlich der Sättigung zeigte sich auch kein Unterschied zwischen hohen und niedrigen Werten intra- und postoperativ. Auch der Zeitpunkt war hier nicht entscheidend. Inwiefern der Zeitpunkt des minimalen Sauerstoffpartialdruckes den Laktatspiegelanstieg beeinflusst, ist unklar. Denkbar wäre, dass während der Operation und des Anschlusses an die Herz-Lungen-Maschine seltener oder nie so niedrige Sauerstoffpartialdrücke erreicht werden wie beim spontan atmenden Patienten auf der Intensivstation und dass die Patienten bei Übernahme auf die Intensivstation meistens noch mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen beatmet sind. Pulmonale Erkrankungen könnten ebenfalls zu diesem Unterschied beitragen. Im Mittel zeigte sich ein niedrigerer Sauerstoffpartialdruck auf der Intensivstation als intraoperativ. Die Tatsache, dass bei den untersuchten Patienten der Laktatspiegel keinen Zusammenhang mit dem minimalen Sauerstoffpartialdruck aber scheinbar mit dessen Zeitpunkt zeigt, lässt andere, eventuell mit dem leicht erniedrigten Sauerstoffpartialdruck kausal einhergehende pathophysiologische Faktoren als Ursache vermuten. Eine genauere Eruiierung der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Situation des Patienten in weiteren Studien könnte hierüber vielleicht Aufschluss geben.

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bezeichnet die Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen und in den Arterien. Sie kann daher zur Abschätzung einer Einschränkung des transpulmonalen Gasaustausches herangezogen werden. Einschränkungen in der alveolo-kapillären Diffusion führen hierbei zu einer erhöhten alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz und, bei gleicher inspiratorischer

Sauerstoffkonzentration, im Vergleich zu Patienten ohne Diffusionsstörung, zu niedrigeren arteriellen Sauerstoffpartialdrücken. Wie oben beschrieben, können diese wiederum ursächlich für erhöhte Laktatspiegel sein. Bei den Patienten zeigte sich eine schwache aber noch signifikante negative Korrelation der AaDO₂ mit dem Laktatspiegelanstieg. Paradoxerweise wiesen die Patienten mit größerem Laktatspiegelanstieg bei Aufnahme auf die Intensivstation und unter Beatmung mit 100 % Sauerstoff die niedrigsten Werte für die AaDO₂ auf. Da bei erhöhter AaDO₂ und zu Grunde liegender Diffusionsstörung eher mit schlechterer Oxygenierung der Gewebe zu rechnen wäre, bleibt die kausale Grundlage dieser Korrelation unklar und könnte Gegenstand von standardisierten prospektiven Studien an einem homogenen Patientenkollektiv oder am Tiermodell sein. Denkbar wäre auch ein systematischer Fehler bei der Datenerhebung.

4.1.13. MAP vor OP, minimaler und maximaler MAP während Bypass und auf PIT

Der ideale mittlere arterielle Druck (MAP) während und nach kardiopulmonalem Bypass ist ein Thema, welches in der Vergangenheit teilweise kontrovers diskutiert wurde. Einige Studien postulieren zum Beispiel einen MAP von 20-30 mmHg als untere Grenze für die zerebrale Autoregulation des Blutflusses (127). Andere wiederum stellten wesentlich höhere Untergrenzen für die Autoregulation des Blutflusses fest. Bei Olsen et al. lag diese zum Beispiel bei 88 mmHg (139). Viele Studien kommen aber zu dem Schluss, dass ein MAP über 70 mmHg, insbesondere bei Hochrisikopatienten, das Risiko von Hypoperfusion reduzieren kann. Hypotension während des kardiopulmonalen Bypasses ist typischerweise definiert als ein MAP < 50 mmHg und gilt in vielen Studien als ein Prädiktor für erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität. Eine Empfehlung hinsichtlich eines optimalen MAP während und nach kardiopulmonalem Bypass ist aber zur Zeit mangels suffizienter Evidenz nicht möglich (128). An

der isolierten Rattenleber konnten Iles et al. eine reduzierte Laktataufnahme erst bei Abfall der Blutflussrate bis auf 25 % des Normwertes feststellen, wobei der Anteil des Laktats, welches über die Glukoneogenese verstoffwechselt wird, bei Unterschreiten dieses Wertes abnahm (79). Auch die Laktataufnahme der Niere erwies sich in einer Studie von Levy et al. als abhängig vom renalen Blutfluss. Die Autoren konnten dies durch schrittweise Ligatur der Nierenarterie von anästhesierten Hunden nachweisen durch die sich die Aufnahme von Laktat reduzierte (101). In einer retrospektiven Studie durch Inoue et al. zeigte sich, dass insbesondere das Auftreten von Hypotension unmittelbar nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses mit Hyperlaktatämie (> 5 mmol/l) einher geht (80). Auch Maillet et al. konnten bei Patienten mit früher oder später Hyperlaktatämie eine größere Häufigkeit sowohl intraoperativer (< 50 mmHg) als auch postoperativer (< 70 mmHg) Hypotension beobachten (110). Chiolero et al. führen die beobachtete Hyperlaktatämie unter Schock nach kardiochirurgischer Operation auf erhöhte Produktion zurück. Wesentliche quantitative Veränderungen in der Verwertung von Laktat konnten sie nicht beobachten (30). Bei der Auswertung der erhobenen Daten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den beobachteten Blutdruckwerten und dem Laktatspiegelanstieg. Dies gilt sowohl für den Blutdruck unmittelbar vor Einleitung der Narkose, als auch für den maximalen und minimalen Blutdruck während kardiopulmonalem Bypass bzw. auf der Intensivstation. Für das Ausbleiben eines herstellbaren Zusammenhanges gibt es viele verschiedene Möglichkeiten. Zum Beispiel muss der niedrigste dokumentierte MAP-Wert nicht dem tatsächlich stattgehabten niedrigsten Druck entsprechen (Dokumentationsintervalle von fünf Minuten, Dokumentationsverhalten unterschiedlicher Anästhesisten). Des Weiteren muss von einem interindividuell unterschiedlichen Bedarf an Perfusionsdrücken ausgegangen werden. Dieser ist unter anderem abhängig von der Körperoberfläche, der Tiefe der Hypothermie, dem Säure-Base-Status, dem Gesamtsauerstoffverbrauch, dem Grad der neuromuskulären Blockade, der Anästhesietiefe, dem Sauerstoffgehalt des Blutes, und von der spezifischen Ischämietoleranz einzelner Organe (128). Zuletzt muss bedacht

werden, dass nur die Maximalwerte, nicht aber die Dauer der hyper- bzw. hypotonen Phasen von uns erfasst wurde.

4.1.14. Minimaler und maximaler ZVD während Bypass und auf PIT

Die Auswertbarkeit des ZVD als Parameter zur Abschätzung des Volumenstatus und anderer zirkulatorischer Veränderungen wird in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert. Verschiedene tierexperimentelle Studien konnten einen Zusammenhang zwischen gradueller künstlicher Hypovolämie und ZVD sowie auch dem Laktatspiegel feststellen (108,135). Durch Damman et al. konnten an kardiovaskulär schwer vorerkrankten Patienten gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Höhe des ZVD und der Nierenfunktion sowie der Mortalität besteht, wobei ein höherer ZVD (> 6 mmHg) mit schlechteren Werten hierfür einher ging (41). Magder bezeichnet den ZVD als klinisch wertvollen Parameter zur Abschätzung der kardialen Vorlast, des Volumenstatus und der Ursache von Veränderungen im Herzzeitvolumen sowie im Blutdruck (107). Janssens hingegen stellt dar, dass der ZVD, insbesondere bei beatmeten Patienten, nicht den Volumenstatus reflektiert und bei Trikuspidalinsuffizienz oder ungenauer Kalibrierung nicht dem realen Wert entspricht (83). Auch Marik weist auf den schwachen Zusammenhang zwischen ZVD und Blutvolumen hin und rät davon ab, den ZVD heranzuziehen, um klinische Entscheidungen bezüglich der Flüssigkeitstherapie zu treffen (111). Studien, die sich explizit mit einem eventuellen Zusammenhang zwischen ZVD und Laktatspiegel während oder nach kardiopulmonalem Bypass beschäftigen, existieren derzeit nicht. Bei der Analyse der Daten zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Minimal- bzw. Maximalwerten des ZVD während kardiopulmonalem Bypass oder auf der Intensivstation.

4.1.15. Minimaler, maximaler und durchschnittlicher Flow der HLM während Bypass

Der Zielwert für den arteriellen Flow der Herz-Lungen-Maschine beträgt am Universitätsklinikum Rostock $2,4 \text{ l/min/m}^2$ (nichtpulsatiler, linearer Flow). Dies entspricht dem am häufigsten für den kardiopulmonalen Bypass angewandten Flow (128) und ungefähr dem Herzindex eines anästhesierten normothermen Patienten mit normalem Hämatokrit (38). Der Flow wird intraoperativ dem situativen Bedarf des Patienten angepasst (z.B. bei niedrigem Hämoglobinwert). Einige Autoren reduzierten den Fluss während Hypothermie bis auf $1,0 \text{ l/min/m}^2$ ohne negative Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss (70). Obwohl eine Reduktion des Pumpflusses gewisse Vorteile bietet, gibt es auch Studien, die negative Effekte von niedrigem Pumpfluss aufzeigen. So konnten Fox et al. am Affen zeigen, dass bei graduell reduziertem Pumpfluss (unter $1,5 \text{ l/min/m}^2$) auch der zerebrale Blutfluss fällt (59). Bastien et al. demonstrierten am Kaninchen, dass während des kardiopulmonalen Bypasses insbesondere ein ausreichender Flow für die splanchnische Perfusion ausschlaggebend ist (8). O`Dwyer et al. wiesen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass eine Erhöhung des Pumpflusses eine größere Steigerung des splanchnischen Blutflusses nach sich zieht als eine Erhöhung des Blutdruckes (137). Bezüglich des Laktatspiegels konnten Hickey et al. in einer Studie am Menschen demonstrieren, dass eine Reduktion des Pumpflusses bis auf $1,2 \text{ l/min/m}^2$ bei Hypothermie (25°C) keine wesentlich veränderte Gewebepfusion und keinen erhöhten Laktatspiegel verursacht (75). Allerdings fiel in einer prospektiven Studie von Ranucci et al. auf, dass eine signifikante negative Korrelation zwischen dem niedrigsten gemessenen Pumpfluss und dem höchsten gemessenen Laktatspiegel bestand (147). Bei den untersuchten Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen dem minimalen, maximalen sowie dem durchschnittlichen arteriellen Flow der Herz-Lungen-Maschine mit dem Laktatspiegelanstieg festgestellt werden. Grund hierfür könnten die geringen intra- und interindividuellen Schwankungen des Flow sein. Der Flow

erreichte nicht ausreichend niedrige Werte um eine Minderperfusion und folgenden Laktatspiegelanstieg zu verursachen. Dass sich die Organperfusion innerhalb bestimmter Spannen des Flow nicht wesentlich verändert, konnte in oben genannten Studien unter anderem demonstriert werden.

4.1.16. Flüssigkeitsbilanz intraoperativ und auf PIT

Während und nach kardiochirurgischen Operationen stellen Hypovolämie und eingeschränkte ventrikuläre Kontraktilität oft ein großes Problem dar. Während Hypovolämie kompensiert der Organismus Perfusionsdefizite teilweise durch Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten vitaler Organe, was zu einer Unterversorgung anderer Organsysteme und eventuell zu Multiorganversagen führen kann. Deswegen kommt der adäquaten Volumenersatztherapie bei der Behandlung kardiochirurgischer Patienten ein hoher Stellenwert zu (87). Der Substitutionsbedarf kann durch verschiedene Methoden des hämodynamischen Monitorings (zum Beispiel transösophageale Echokardiographie, Messung der transpulmonalen Thermodilution) abgeschätzt werden und zeigt teilweise große interindividuelle Unterschiede. Deswegen und auf Grund der Tatsache, dass Flüssigkeitssubstitution und Bilanz oft voneinander abweichen, kann anhand der beobachteten Flüssigkeitsbilanz keine absolute Aussage darüber getroffen werden, ob höhere oder niedrigere Volumensubstitutionen von Vorteil sind, sondern nur darüber, ob die jeweils beobachtete Bilanz mit einem erhöhten Laktatspiegel assoziiert war oder nicht. Der Laktatspiegel selbst wird oft als Indikator für eine notwendige Volumensubstitution herangezogen. So konnten Wenkui et al. nachweisen, dass unter abdominalchirurgischen Patienten diejenigen weniger postoperative Komplikationen ausprägten, welche eine regelmäßige, schematisierte Kontrolle der Laktatspiegel und in der Folge an diesen Spiegel angepasste Flüssigkeitsmengen erhielten. Die Kontrollgruppe, welche nur an Hand klinischer Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz etc.) mit Flüssigkeit substituiert wurde, zeigte häufiger Komplikationen (187). In einer Studie von

Toraman et al. an 776 Bypass-Patienten zeigte sich, dass die Patienten mit hohem intraoperativem Laktatspiegel (>2 mmol/l) eine höhere Flüssigkeitsbilanz aufwiesen (205 ± 729 ml) als die Patienten mit niedrigem Laktatspiegel (44 ± 512 ml) (179). In einer ähnlichen Studie an 1280 Bypass-Patienten konnten die gleichen Autoren zeigen, dass eine positive Flüssigkeitsbilanz von mehr als 500 ml signifikant mit erhöhtem Transfusionsbedarf, Rückverlegung von der Normal- auf die Intensivstation sowie verlängertem Klinikaufenthalt assoziiert war (180). Bellomo et al. kommen zu dem Schluss, dass bei kardiochirurgischen Patienten eine zu hoch positive Bilanz mit Komplikationen einher geht und deren Vermeidung oder Reduktion die Morbidität verringert und das Outcome verbessert (11). Raper et al. untersuchten 112 Bypass-Patienten, von denen 16 eine Laktatazidose entwickelten. Diese 16 Patienten wiesen bei annähernd gleichem Infusionsvolumen am ersten postoperativen Tag eine deutlich höhere positive Bilanz auf ($3,7 \pm 1,5$ ml vs. $2,3 \pm 1,5$ ml) (149). In der Literatur finden sich also viele Hinweise, dass eine zu positive Bilanzierung mit erhöhten Laktatspiegeln im Speziellen und mit Komplikationen sowie verlängertem Klinikaufenthalt im Allgemeinen einhergeht. Bei den untersuchten Patienten konnte weder für die intraoperative noch für die postoperative Flüssigkeitsbilanz ein Zusammenhang zum beobachteten Laktatspiegelanstieg hergestellt werden. In Anbetracht der oben erwähnten Studienlage könnte dies bedeuten, dass kritisch positive Bilanzen nicht mit einer Häufigkeit auftraten, die sich statistisch signifikant hätte auswirken können. Denkbar wäre auch, dass die nicht erfasste Inhomogenität des Patientenkollektivs hinsichtlich der Art der applizierten Flüssigkeiten Auswirkungen auf die Auswertbarkeit der erfassten Bilanzen hat, denn hinsichtlich der Eignung und der Komplikationsmöglichkeiten unterschiedlicher Infusionslösungen existieren weiterhin unterschiedliche Meinungen (16). Bedeutsamer als die Bilanz, welche erst postoperativ errechnet wird, ist es, während der Operation bzw. auf der Intensivstation eine der jeweiligen Situation des Patienten entsprechende, adäquate Flüssigkeitssubstitution vorzunehmen. Die Wichtigkeit der angepassten

Volumensubstitution konnte in mehreren Untersuchungen erwiesen werden. So profitierten die Patienten in vergleichenden Studien maßgeblich von intraoperativ durchgeführter transösophagealer Echokardiographie (61,131) und transpulmonaler Thermodilution zur Abschätzung des Volumenbedarfes (67).

4.1.17. Laktatspiegel prä-, intra- und postoperativ

Naylor et al. untersuchten den Metabolismus von Laktat am Schaf. Hierzu führten die Autoren Infusionen von Laktatlösungen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit durch. Es zeigte sich, dass sowohl splanchnische als auch extrasplanchnische Gewebe unter Laktatbelastung von einer Laktatproduktion zu einer Laktatverwertung konvertierten und die Laktatmetabolisierung der Leber anstieg. Dieser Effekt folgte für die Leber einer Michaelis-Menten-Kinetik mit einer maximalen Laktatmetabolisierung von $5,72 \text{ mmol/l} \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{h}^{-1}$ ($K_m = 3,06 \text{ mmol/l}$). Eine Sättigung dieser Kinetik blieb in den peripheren Geweben bis zu einem arteriellen Laktatspiegel von 20 mmol/l aus, wobei die peripheren Gewebe ab einer arteriellen Laktatkonzentration von 9 mmol/l mehr Laktat extrahierten als die Leber (133). Dass die Elimination von Laktat einer Kinetik zweiter Ordnung folgt, die früh eine Sättigung erreicht, konnten zuvor schon Woll et al. an gesunden Testpersonen demonstrieren, denen die Autoren Laktatlösungen infundierten (190). Levy et al. konnten durch Infusion von Laktatlösung im Hundemodell zeigen, dass die renale Aufnahme von Laktat signifikant mit der arteriellen Laktatkonzentration korrelierte (101). Wenn die Metabolisierung von Laktat im Organismus einer Kinetik zweiter Ordnung folgt, erreicht deren konzentrationsabhängige Steigerung ein Maximum, nach dem die Metabolisierung nur noch relativ schwach steigt. Dies bedeutet, dass der Organismus einen erhöhten Laktatspiegel nur bis zu einem bestimmten Wert problemlos kompensiert und darüber hinausgehende Werte zu einem weiteren Anstieg des Laktatspiegels führen. Zu erwarten wäre also, dass im erfassten Patientenkollektiv diejenigen Patienten den höchsten

Laktatspiegelanstieg zeigen, welche die höchsten Absolutwerte für Laktat aufweisen. Diese Überlegung trifft jedoch nur auf Hyperlaktatämien zu, welche durch erhöhte Produktion und nicht durch verminderte Extraktion verursacht sind. Bei der Auswertung der Daten zeigte sich, dass der Laktatspiegelanstieg nicht mit dem präoperativ gemessenen Laktatspiegel korrelierte. Eine Korrelation war aber für den maximalen intraoperativ gemessenen und noch deutlicher für den maximalen postoperativ erfassten Laktatspiegel nachweisbar. Die Aussagekraft der Korrelation mit dem postoperativen Wert ist jedoch gering einzuschätzen, da dieser eine der Grundlagen zur Berechnung des Laktatspiegelanstieges selbst bildete. Die Korrelation mit dem höchsten intraoperativen Wert wäre allerdings durch die oben genannte These erklärbar. Zumindest scheinen Patienten, die bereits intraoperativ einen hohen Laktatspiegel zeigten, diesen häufig auch noch auf der Intensivstation aufzuweisen. In einer Studie von Jakob et al. stellte sich heraus, dass durch Hypoperfusion der splanchnischen Gewebe verursachte Hyperlaktatämien initial durch die erhöhte Aufnahme von Laktat durch die Leber zeitlich verzögert auftreten können (82). Einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des maximalen postoperativen bzw. intraoperativen Spiegels mit dem Laktatspiegelanstieg konnte im untersuchten Patientenkollektiv allerdings nicht nachgewiesen werden.

4.1.18. Temperatur während und nach OP

Obwohl Hypothermie den Sauerstoffverbrauch reduziert, kann das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch beeinträchtigt sein durch erhöhte Blutviskosität, reduzierte Mikrozirkulation und eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve (128). In einer Studie von Hickey et al. zeigte sich, dass die Reduktion der Körpertemperatur auf 25 °C bei Bypassoperationen den Sauerstoffverbrauch um 50 % reduzierte aber keinen Einfluss auf den Laktatspiegel hatte (75). Raper et al. beobachteten eine mit $24,9 \pm 2,0$ °C tiefere Hypothermie in der Gruppe von Patienten, welche nach kardiochirurgischem Eingriff eine Laktatazidose entwickelten, als

in der Gruppe ohne eingetretene Laktatazidose ($26,6 \pm 2,6$ °C) (149). Kritisch scheint insbesondere die Phase der Wiedererwärmung zu sein. Landow et al. beobachteten einen Laktatspiegelanstieg und pH-Wert-Abfall nach Wiedererwärmung aus Hypothermie (25-28 °C). Die Autoren führen dies auf ein Mismatch zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch in der Phase der Wiedererwärmung zurück (97). Auch in einer Studie von Munoz et al. war der arterielle Laktatspiegel in der Wiedererwärmungsphase bzw. unmittelbar nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses am höchsten (126). In einer experimentellen Studie am Schwein zeigten Heltne et al. einen erhöhten Flüssigkeitsbedarf und eine vermehrte Extravasation von Flüssigkeit in der hypothermen (28 °C) Gruppe, verglichen mit der normothermen (74). Diese Veränderungen können auch in der intestinalen Mucosa auftreten und so die splanchnische Perfusion und Sauerstoffaufnahme limitieren (126). Bei den beobachteten Patienten zeigte sich weder zwischen der niedrigsten intraoperativen, noch zwischen der höchsten bzw. niedrigsten postoperativen Temperatur ein Zusammenhang mit dem Laktatspiegelanstieg. Der fehlende Zusammenhang erklärt sich zumindest für die intraoperativen Temperaturen durch die geringen interindividuellen Unterschiede der Hypothermietiefe. Bedenkt man, dass gerade die Phase der Wiedererwärmung essenziell für das Eintreten bzw. Ausbleiben eines erhöhten Laktatspiegels sind, erklärt sich der nicht gegebene Zusammenhang mit den postoperativen Temperatur-Extrema eventuell durch deren geringere Relevanz.

4.1.19. Art der OP

In der Literatur finden sich nur wenige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Art der Operation und dem Laktatspiegelanstieg. In einer Studie von Maillet et al. über Risikofaktoren für eine Hyperlaktatämie (> 3 mmol/l) nach kardiochirurgischen Eingriffen zeigte sich, dass die Art der Operation signifikanten Einfluss auf den Laktatspiegel nach der Operation hatte. Die Patienten mit Eingriff zum Klappenersatz hatten in 72 % der Fälle

keinen Laktatspiegelanstieg, während bei koronararteriellen Bypass-Operationen nur 64 % und bei kombinierten koronararteriellen und Klappen ersetzenden Eingriffen 50 % der Patienten keinen Laktatspiegelanstieg aufwiesen (110). In einer Studie von Engelman et al. unterschieden sich die Patienten, welche isolierte Bypass-Operationen erhielten, hinsichtlich der Mortalität nicht von den Patienten mit isolierter Herzklappen-Operation (50). Das kardiale Troponin I ist quantitativ assoziiert mit der Komplexität des chirurgischen Eingriffes am Herzen. Dieser Zusammenhang ist einerseits in der längeren Bypasszeit und andererseits in der größeren operativen myokardialen Schädigung begründet (39). Auch bei den untersuchten Patienten benötigten die Operationen für mehrfache Bypässe im Mittel längere Gesamtperfusionszeiten als solche mit einfachem Bypass. Eine Korrelation zwischen der Komplexität der Operation und dem Laktatspiegelanstieg konnte jedoch nicht beobachtet werden. Da bereits ein Zusammenhang der Gesamtperfusionszeit mit dem Laktatspiegel festgestellt werden konnte, widerspricht dieses Ergebnis den Erwartungen. Gründe für diese Diskrepanz könnten in unterschiedlichen Operateuren, Anästhesisten und Kardiotechnikern sowie interindividuell unterschiedlichen Grundvoraussetzungen der Patienten (Vorerkrankungen etc.) bestehen.

4.1.20. Gesamtperfusionsdauer, Aortenabklemmungszeit und Reperfusionzeit

Die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses ist ein entscheidender Einflussfaktor auf die postoperative Morbidität und Mortalität. Salis et al. konnten eine verlängerte Dauer als unabhängigen Prädiktor hierfür identifizieren (155). Des Weiteren existieren Arbeiten, welche einen Zusammenhang zwischen dem intra- bzw. postoperativen Laktatspiegelanstieg und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses herstellen. Raper et al. konnten zeigen, dass die Patientengruppe, welche 24 Stunden nach kardiopulmonalem Bypass einen Laktatspiegel von mindestens 5 mmol/l entwickelte, zuvor einer längeren Bypassdauer (116 ± 31 min)

unterzogen wurde als die Patientengruppe mit Anstiegen unter 5 mmol/l (76 ± 31 min). Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Maillet et al., in der die CPB-Dauer ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für einen erhöhten Laktatspiegel (>3 mmol/l) unmittelbar postoperativ identifiziert werden konnte. Es fiel außerdem auf, dass ein erhöhter Laktatspiegel Prädiktor für höhere postoperative Morbidität und Mortalität war und dass ein bei Aufnahme auf die Intensivstation vorhandener erhöhter Laktatspiegel wiederum ein besserer Prädiktor hierfür war als ein später aufgetretener (110). Ein Vergleich der mittleren Laktatspiegel hinsichtlich der CPB-Dauer zeigte signifikant höhere Laktatspiegel für Patienten mit mehr als einer Stunde CPB (162). Unabhängig vom operativen Trauma scheint der kardiopulmonale Bypass selbst Laktatspiegelanstiege zu begünstigen. Eine vergleichende Studie von Koh et al. wies nach, dass bei Bypass-Operationen am schlagenden Herzen schon eine Minute nach Reperfusion eine myokardiale Laktatextraktion stattfand, während das Herz bei Patienten mit CPB noch 20 Minuten nach Reperfusion Laktat produzierte. Als Maß für die Produktion bzw. Extraktion galt hierbei die Laktatspiegel-Differenz zwischen Sinus coronarius und Arteria radialis. Die Autoren schlussfolgerten, dass der myokardiale oxidative Metabolismus sich nach Operationen am schlagenden Herzen schneller regeneriert als nach Operationen unter kardiopulmonalem Bypass (90). Die Dauer des CPB floss hierbei nicht in die Untersuchung mit ein.

Besondere Bedeutung in der Pathogenese der Hyperlaktatämie spielen sowohl Leber als auch Darm. In einer Studie von Kumle et al. waren die Perfusion des Gastrointestinaltraktes und hepatozelluläre Integrität wiederum abhängig von der CPB-Dauer. Sie waren bei CPB-Dauer von mehr als 80 Minuten eingeschränkt. Als Marker hierfür galt die arterio-mukosale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz sowie der Monoethylglycinexylidid-Test und die Messung der Alpha-Glutathione S-Transferase (94). Die Lunge ist laut einer Studie von Bendjelid et al. unter kardiopulmonalem Bypass ebenfalls Laktatproduzent. Allerdings korrelierte die Produktion von Laktat

nicht mit der CBP-Dauer (12). Im vorliegenden Datensatz zeigte sich eine signifikante Korrelation des Laktatspiegelanstieges mit der Perfusionsdauer, wobei die Höhe des Laktatspiegelanstieges stärker mit der Gesamtperfusionsdauer als mit der Aortenabklemmungsdauer korrelierte. Zwischen der Reperfusionzeit und dem Laktatspiegelanstieg konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

4.1.21. Katecholamine

Es existieren viele Studien zum Einfluss von Katecholaminen auf die Hämodynamik und Organperfusion nach kardiochirurgischen Operationen. Eine Reihe von Studien schließt in ihre Betrachtungen auch den Laktatspiegel mit ein. Der Einfluss der unterschiedlichen Katecholamine wird hierbei teilweise kontrovers diskutiert. Ein Anstieg der Serumkatecholaminspiegel verursacht laut Mizock et al. bei kritisch kranken Patienten eine moderate Hyperlaktatämie, welche mit dem stimulativen Effekt der Katecholamine auf Glykolyse und Glukoneogenese sowie den vasokonstriktorisches Effekt auf den Gastrointestinaltrakt und die hieraus resultierende Minderperfusion begründet wird (118). Shinde et al. fanden bei kardiochirurgischen Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der notwendigen Dauer der Infusion von Dopamin bzw. Adrenalin und dem Laktatspiegelanstieg (162). Maillet et al. konnten ebenfalls bei kardiochirurgischen Patienten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen frühem und spätem Laktatspiegelanstieg und der Gabe von Vasopressoren (Dobutamin, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin) besteht (110). In all diesen Studien zeigte sich also ein Anstieg des Laktatspiegels bei notwendiger Applikation von Katecholaminen. Nygren et al. untersuchten den Effekt der Gabe von Noradrenalin nach kardiochirurgischer Operation. Die Dosen wurden so gewählt, dass der mittlere arterielle Druck im Vergleich zum Vorwert um 30 % stieg. Die Autoren konnten hierbei im Gegensatz zu obigen Studien weder eine Einschränkung der Darmperfusion noch eine intestinale Laktatproduktion beobachten (136). Der vasodilatatorische Schock ist nach kardiopulmonalem

Bypass im Rahmen einer systemischen inflammatorischen Antwort eine häufige Komplikation (4). Es existieren einige Arbeiten, die die Wirkung von Katecholaminen auf den Laktatspiegel bei septischem Schock untersuchen. Bei Patienten im septischen Schock konnten Martin et al. den erhöhten Laktatspiegel durch sechsstündige Applikation von Noradrenalin signifikant besser verringern als durch Applikation von Dopamin (112). In einer Studie von Zhou et al. (ebenfalls bei septischen Patienten) senkte Noradrenalin den Laktatspiegel tendenziell effektiver als Dopamin oder Adrenalin. Dieser Unterschied war statistisch signifikant für die Kombination von Noradrenalin mit Dobutamin (194). Ruokonen et al. fanden hingegen heraus, dass bei Patienten im septischen Schock die Gabe von Noradrenalin und Dopamin trotz Steigerung des systemischen Blutflusses und der Sauerstoffaufnahme keinen Einfluss auf den Laktatspiegel hatte (153). De Backer et al. verwendeten in einer ähnlichen Studie Noradrenalin, Adrenalin oder Dopamin zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Druckes von 65 mmHg und verglichen die hämodynamischen Auswirkungen. Zwischen Noradrenalin und Dopamin fand sich kein Unterschied hinsichtlich des Laktatspiegels, während dieser bei Gabe von Adrenalin höher war als bei Gabe von Dopamin und von Noradrenalin. Dieser Unterschied war größer bei schwerem als bei moderatem Schock. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Adrenalin bei schwerem septischem Schock negativen Einfluss auf die Darmdurchblutung hat (43). Auch Totaro et al. beobachteten bei Patienten nach kardiopulmonalem Bypass höhere Laktatspiegel, wenn diese Adrenalin verabreicht bekamen. Die Patienten, welche Noradrenalin erhielten, entwickelten keine Laktatazidose (181). Levy et al. kamen in einer ähnlichen Studie an septischen Patienten ebenfalls zu dem Schluss, dass Adrenalin den Laktatspiegel steigen lässt, während die Kombination von Noradrenalin mit Dobutamin einen gegenteiligen Effekt hatte. Verschiedene Studien am Tiermodell zeigten eine hohe Korrelation zwischen der AdrenalinKonzentration und dem arteriellen Laktatspiegel (19). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Gabe von Adrenalin, Noradrenalin sowie Dopamin und dem Laktatspiegelanstieg. Als

Ursache für die fehlende Korrelation kommt eventuell in Betracht, dass nur erfasst wurde, ob oben genannte Katecholamine gegeben wurden, nicht in welcher Dosierung und wie lange. Allerdings korrelierte die Gabe von Dobutamin schwach aber signifikant mit der Höhe des Laktatspiegelanstieges. Unklar ist hierbei, warum die Patienten, welche Dobutamin erhielten, einen höheren Laktatspiegelanstieg zeigten. Interessant wäre hierbei, ob Dobutamin zeitverzögert oder in für eine ausreichende Perfusion insuffizienten Dosen verabreicht wurde. Dies könnte man in Kombination mit der Messung des Herzzeitvolumens untersuchen. Dabei könnte man ebenfalls ermitteln, ob die Gabe von Dobutamin per se oder das dafür ausschlaggebende Perfusionsdefizit für einen Laktatspiegelanstieg ausschlaggebend ist.

4.1.22. Nitrate

In der Literatur werden unterschiedliche Effekte von Nitraten auf die myokardiale Perfusion und auf den Laktatspiegel beschrieben. Insbesondere der Einfluss auf den Laktatspiegel scheint dosisabhängig zu sein. In einer Studie von Wildsmith et al. senkte Nitroprussidinfusion in niedriger Dosis am gesunden Menschen (in hypotensiver Narkose zur Mittelohroperation) den Laktatspiegel, wahrscheinlich auf Grund der Vasodilatation und verbesserten Perfusion. Bei höheren Dosen (größer als 1,6 mg/kg KG) verursachte Nitroprussidinfusion allerdings Laktatspiegelanstiege, insbesondere bei Nonrespondern. Dies führen die Autoren vornehmlich auf den bei höheren Dosen auftretenden toxischen Effekt zurück (188). Eine ähnliche Studie am Hundemodell zeigte ebenfalls einen Laktatspiegelanstieg bei Nitroprussidverabreichung von mehr als 1,5 mg/kg KG. Die Autoren beschreiben die Überwachung des Säure-Basen-Status als ausreichendes Monitoring bei der Gabe von Kurzinfusionen von Nitroprussid (164). Im koronar-ischämischen Hundemodell konnte gezeigt werden, dass das Herz zum einen vom gesteigerten myokardialen Sauerstoffangebot und zum anderen vom gesenkten Sauerstoffbedarf unter Nitroprussidinfusion

(5-10 µg/min) profitierte, was sich unter anderem in einer niedrigeren myokardialen Laktatproduktion gegenüber der Kontrollgruppe ausdrückte (106). In einer Studie von Massoudy et al. zeigte sich, dass bei kardiochirurgischen Patienten, die Nitroprussid erhalten hatten, das Myokard 30 bis 40 Minuten früher als in der Kontrollgruppe vom Laktatproduzenten zum Laktatkonsumenten umschlug (113). Eine Studie an acht Patienten mit kardiopulmonalem Bypass zeigte, dass unter Verwendung von Nitroprussid keine wesentliche Veränderung des Sauerstoffverbrauches des Körpers oder des Laktatspiegels auftrat (53). Auch bei den untersuchten Patienten zeigte sich keine Korrelation zwischen der Verabreichung von Nitraten und dem Laktatspiegelanstieg. Als denkbare Ursache für die nicht nachweisbare Korrelation kommt in Betracht, dass lediglich untersucht wurde, ob Nitrate gegeben wurden, nicht in welcher Dosis. Bei der durch mehrere Studien vorgeschriebenen Dosisabhängigkeit ist eine Verzerrung durch mögliche Unterschiede in der Dosierung denkbar.

5. Zusammenfassung

Der arterielle Laktatspiegel ist weiterhin ein Parameter, der insbesondere während und nach Operationen am offenen Herzen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine herangezogen wird, um einen frühzeitigen Hinweis auf eine verminderte Gewebepfusion zu erhalten. In diesem Zusammenhang gilt ein erhöhter Laktatspiegel außerdem als ungünstiger prognostischer Faktor hinsichtlich der Morbidität und Mortalität.

Verschiedene prä- und intraoperative sowie intensivmedizinische Parameter von 382 Patienten, die sich zur elektiven Herzoperation unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine vorstellten, wurden retrospektiv erfasst und hinsichtlich eines Zusammenhanges mit der Höhe des Laktatspiegelanstieges untersucht.

Bei der statistischen Auswertung wurde, je nach Verteilungsform, eine einfaktorielle ANOVA oder ein H-Test nach Kruskal und Wallis durchgeführt. Zum Nachweis von Korrelationen wurde, je nach Skalierung der Größe, der Korrelationskoeffizient von Bravais-Pearson oder der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Positive Korrelation mit einem hohen Laktatspiegelanstieg zeigte sich für weibliches Geschlecht, Vorhandensein von kardialen Arrhythmien, intra- und postoperative Blutzuckerwerte, applizierte Insulinmenge intra- und postoperativ, Gesamtperfusions- und Aortenabklemmungsdauer sowie stattgefundene Applikation von Dobutamin. Negative Korrelation zeigte sich für den Body Mass Index, die postoperative alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz und den intraoperativen pH-Wert.

Sollten mehrere dieser korrelierenden Faktoren bei einem Patienten vorliegen, so wäre es sinnvoll, Blutgasanalysen häufiger durchzuführen, um beginnende Hyperlaktatämien frühzeitig zu erkennen und eine kausale Therapie ohne Verzögerung einleiten zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Ad N, Barnett SD, Haan CK, O'Brien SM, Milford-Beland S, Speir AM. Does preoperative atrial fibrillation increase the risk for mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 137: 901-906, 2009.
2. Albes JM, Schistek R, Baier R, Unger F. Intestinal ischemia associated with cardio-pulmonary-bypass surgery: a life threatening complication. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 32: 527-533, 1991.
3. Andersson B, Nilsson J, Brandt J, Høglund P, Andersson R. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg* 92: 326-333, 2005.
4. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR, Jr., Rose EA, Landry DW, Oz MC. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116: 973-980, 1998.
5. Arieff AI, Graf H. Pathophysiology of type A hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 253: E271-E276, 1987.
6. Banach M, Mariscalco G, Ugurlucan M, Mikhailidis DP, Barylski M, Rysz J. The significance of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: preoperative atrial fibrillation--still underestimated opponent. *Europace* 10: 1266-1270, 2008.
7. Basoglu M, BALIK A, Akcay F, ATAMANALP SS, Kiziltunc A. Serum D(-)-Lactate and Nitric Oxide (NO) Levels in Acute Intestinal Ischemia. *Turkish Journal of Medical Sciences* 29[1999], 37-40. 1999.
Ref Type: Journal (Full)
8. Bastien O, Piriou V, Aouifi A, Flamens C, Evans R, Lehot JJ. Relative importance of flow versus pressure in splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology* 92: 457-464, 2000.
9. Bellomo R. Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care* 6: 322-326, 2002.
10. Bellomo R, Kellum JA, Pinsky MR. Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia. *Chest* 110: 198-204, 1996.

11. Bellomo R, Raman J, Ronco C. Intensive care unit management of the critically ill patient with fluid overload after open heart surgery. *Cardiology* 96: 169-176, 2001.
12. Bendjelid K, Treggiari MM, Romand JA. Transpulmonary lactate gradient after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 30: 817-821, 2004.
13. Berry MN. The liver and lactic acidosis. *Proc R Soc Med* 60: 1260-1262, 1967.
14. Bialkowski J, Rubi J, Valino JM, Sanchez PA, Dominguez F, Alonso A. [Glucose metabolism in children undergoing extracorporeal circulation: its correlation with weight and the degree of hypothermia]. *Rev Esp Cardiol* 50: 782-789, 1997.
15. Bolcal C, Iyem H, Sargin M, Mataraci I, Sahin MA, Temizkan V, Yildirim V, Demirkilic U, Tatar H. Gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: sixteen years of experience. *Can J Gastroenterol* 19: 613-617, 2005.
16. Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Rohm K, Mengistu A. The influence of a balanced volume replacement concept on inflammation, endothelial activation, and kidney integrity in elderly cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 35: 462-470, 2009.
17. Böttcher W, Alexi-Meskishvili VV, Hetzer R. Geschichtliche Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation - Isolierte Organperfusion im 19. Jahrhundert. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 14: 93-99, 2000.
18. Brooks GA. Lactate shuttle -- between but not within cells? *J Physiol* 541: 333-334, 2002.
19. Brooks GA. Current concepts in lactate exchange. *Med Sci Sports Exerc* 23: 895-906, 1991.
20. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, Barten MJ, Mohr FW. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 51: 11-16, 2003.
21. Byhahn C, Strouhal U, Martens S, Mierdl S, Kessler P, Westphal K. Incidence of gastrointestinal complications in cardiopulmonary bypass patients. *World J Surg* 25: 1140-1144, 2001.
22. Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Am J Physiol* 209: 604-610, 1965.

23. Cain SM. Effect of PCO₂ on the relation of lactate and excess lactate to O₂ deficit. *Am J Physiol* 214: 1322-1327, 1968.
24. Cammu G, Lecomte P, Casselman F, Demeyer I, Coddens J, Morias K, Deloof T, Nobels F, Van CP, Foubert L. Preinduction glycemia and body mass index are important predictors of perioperative insulin management in patients undergoing cardiac surgery. *J Clin Anesth* 19: 37-43, 2007.
25. Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 99: 319-324, table, 2004.
26. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg* 89: 1091-1095, 1999.
27. Chen YD, Varasteh BB, Reaven GM. Plasma lactate concentration in obesity and type 2 diabetes. *Diabete Metab* 19: 348-354, 1993.
28. Cheung PY, Chui N, Joffe AR, Rebeyka IM, Robertson CM. Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after intracardiac surgery: a cohort follow-up to 18 months. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130: 837-843, 2005.
29. Cheung PY, Etches PC, Weardon M, Reynolds A, Finer NN, Robertson CM. Use of plasma lactate to predict early mortality and adverse outcome after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: a prospective cohort in early childhood. *Crit Care Med* 30: 2135-2139, 2002.
30. Chioleri RL, Revely JP, Leverve X, Gersbach P, Cayeux MC, Berger MM, Tappy L. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit Care Med* 28: 3784-3791, 2000.
31. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V. Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 899-906, 1994.
32. Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE. [Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome.]. *Rev Bras Anestesiol* 57: 630-638, 2007.
33. Cislighi F, Condemi AM, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 3,269 CABG patients. *Minerva Anestesiol* 73: 615-621, 2007.

34. Cislaghi F, Condemi AM, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 5123 cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 26: 396-403, 2009.
35. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27: 553-591, 2004.
36. Cohen RD, Simpson R. Lactate metabolism. *Anesthesiology* 43: 661-673, 1975.
37. Consoli A, Nurjhan N, Reilly JJ, Jr., Bier DM, Gerich JE. Mechanism of increased gluconeogenesis in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Role of alterations in systemic, hepatic, and muscle lactate and alanine metabolism. *J Clin Invest* 86: 2038-2045, 1990.
38. Cook DJ, Proper JA, Orszulak TA, Daly RC, Oliver WC, Jr. Effect of pump flow rate on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11: 415-419, 1997.
39. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, West D, Cuthbertson BH. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 114: 1468-1475, 2006.
40. D'Ancona G, Baillet R, Poirier B, Dagenais F, de Ibarra JI, Bauset R, Mathieu P, Doyle D. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 30: 280-285, 2003.
41. Damman K, van D, V, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 53: 582-588, 2009.
42. De Hert SG, Adriaensen HF. Perioperative myocardial ischaemia and infarction in connection with cardiac and non-cardiac surgery. *Acta Chir Belg* 89: 66-72, 1989.
43. De BD, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31: 1659-1667, 2003.
44. Del CS, Fiacadori E, Medici D, Antonucci C, Beghi C, Vitali P, Belli L, Vezzani A, Campodonico R, Guariglia A. Effects of low flux-low pressure cardiopulmonary bypass on intracellular acid-base and water metabolism. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 20: 167-170, 1986.

45. Del CS, Vezzani A, Belli L, Coffrini E, Guariglia A, Ronda N, Vitali P, Beghi C, Fesani F, Borghetti A, . A comparative clinical study on the effects of cardiopulmonary bypass with different flows and pressures on skeletal muscle cell metabolism in patients undergoing coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 327-334, 1990.
46. Ditchey RV, Lindenfeld J. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation* 78: 382-389, 1988.
47. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130: 1144-1149, 2005.
48. Dong W, Ben-Shlomo Y, Colhoun H, Chaturvedi N. Gender differences in accessing cardiac surgery across England: a cross-sectional analysis of the health survey for England. *Soc Sci Med* 47: 1773-1780, 1998.
49. Dubost A, De GG, Zambartas C, Milon H, Delahaye JP. [Myocardial infarction after coronary bypass surgery. Associated factors and prognosis]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 83: 947-952, 1990.
50. Engelman DT, Adams DH, Byrne JG, Aranki SF, Collins JJ, Jr., Couper GS, Allred EN, Cohn LH, Rizzo RJ. Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118: 866-873, 1999.
51. Engoren M, rslanian-Engoren C, Steckel D, Neihardt J, Fenn-Buderer N. Cost, outcome, and functional status in octogenarians and septuagenarians after cardiac surgery. *Chest* 122: 1309-1315, 2002.
52. Engoren M, rslanian-Engoren C, Steckel D, Neihardt J, Fenn-Buderer N. Cost, outcome, and functional status in octogenarians and septuagenarians after cardiac surgery. *Chest* 122: 1309-1315, 2002.
53. Evans PJ, Ruygrok P, Seelye ER, Harris EA. Does sodium nitroprusside improve tissue oxygenation during cardiopulmonary bypass? *Br J Anaesth* 49: 799-803, 1977.
54. Fafournoux P, Demigne C, Remesy C. Carrier-mediated uptake of lactate in rat hepatocytes. Effects of pH and possible mechanisms for L-lactate transport. *J Biol Chem* 260: 292-299, 1985.
55. Feerick AE, Johnston WE, Jenkins LW, Lin CY, Mackay JH, Prough DS. Hyperglycemia during hypothermic canine cardiopulmonary bypass increases cerebral lactate. *Anesthesiology* 82: 512-520, 1995.

56. Finsterer U, Luhr HG, Wirth AE. Effects of acute hypercapnia and hypocapnia on plasma and red cell potassium, blood lactate and base excess in man during anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 22: 353-366, 1978.
57. Florath I, Rosendahl UP, Mortasawi A, Bauer SF, Dalladaku F, Ennker IC, Ennker JC. Current determinants of operative mortality in 1400 patients requiring aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 76: 75-83, 2003.
58. Fox AA, Nussmeier NA. Does gender influence the likelihood or types of complications following cardiac surgery? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 8: 283-295, 2004.
59. Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, Bishop SP, Bergdahl LA, Bradley EL. Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87: 658-664, 1984.
60. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 1007-1021, 2003.
61. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97: 820-826, 2002.
62. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA, McMahan MM. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146: 233-243, 2007.
63. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahan MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 80: 862-866, 2005.
64. Garcia AC, Lai YI, Attebery BA, Brown EB, Jr. Lactate and pyruvate accumulation during hypocapnia. *Respir Physiol* 12: 371-380, 1971.
65. Geissler HJ, Fischer UM, Grunert S, Kuhn-Regnier F, Hoelscher A, Schwinger RH, Mehlhorn U, Hekmat K. Incidence and outcome of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5: 239-242, 2006.

66. Gilmour DG, Hothersall AP, Aitkenhead AR, Ledingham IM. The effect of changes in arterial PCO₂ on colonic blood flow in the dog. *Scott Med J* 22: 187-192, 1977.
67. Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 33: 96-103, 2007.
68. Goldstein PJ, Simmons DH, Tashkin DP. Effect of acid-base alterations on hepatic lactate utilization. *J Physiol* 223: 261-278, 1972.
69. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 224: 97-102, 1996.
70. Govier AV, Reves JG, McKay RD, Karp RB, Zorn GL, Morawetz RB, Smith LR, Adams M, Freeman AM. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 38: 592-600, 1984.
71. Grocott HP, Clark JA, Homi HM, Sharma A. "Other" neurologic complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 8: 213-226, 2004.
72. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 22: 6-16, 1996.
73. Hattori K, Tsuchida S, Tsukahara H, Mayumi M, Tanaka T, Zhang L, Taniguchi T, Muramatsu I. Augmentation of NO-mediated vasodilation in metabolic acidosis. *Life Sci* 71: 1439-1447, 2002.
74. Heltne JK, Koller ME, Lund T, Farstad M, Rynning SE, Bert JL, Husby P. Studies on fluid extravasation related to induced hypothermia during cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 720-728, 2001.
75. Hickey RF, Hoar PF. Whole-body oxygen consumption during low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 903-906, 1983.
76. Higgins TJ, Bailey PJ, Allsopp D. The effects of endogenous catecholamine and pure alpha- and beta-adrenoceptor stimulation on myocardial glycogenolysis, lactate production and distribution. *Biochem Pharmacol* 27: 2901-2905, 1978.
77. Hobler KE, Carey LC. Effect of acute progressive hypoxemia on cardiac output and plasma excess lactate. *Ann Surg* 177: 199-202, 1973.

78. Huang YG, Wong KC, Yip WH, McJames SW, Pace NL. Cardiovascular responses to graded doses of three catecholamines during lactic and hydrochloric acidosis in dogs. *Br J Anaesth* 74: 583-590, 1995.
79. Iles RA, Baron PG, Cohen RD. The effect of reduction of perfusion rate on lactate and oxygen uptake, glucose output and energy supply in the isolated perfused liver of starved rats. *Biochem J* 184: 635-642, 1979.
80. Inoue S, Kuro M, Furuya H. What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol* 18: 576-584, 2001.
81. Jackman L, Shetty N, Davies P, Morris KP. Late-onset hyperlactataemia following paediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med* 35: 537-545, 2009.
82. Jakob SM, Merasto-Minkkinen M, Tenhunen JJ, Heino A, Alhava E, Takala J. Prevention of systemic hyperlactatemia during splanchnic ischemia. *Shock* 14: 123-127, 2000.
83. Janssens U, Graf J. [Volume status and central venous pressure]. *Anaesthesist* 58: 513-519, 2009.
84. Jessen ME. Glucose control during cardiac surgery: How sweet it is. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 985-987, 2003.
85. Jin R, Grunkemeier GL, Furnary AP, Handy JR, Jr. Is obesity a risk factor for mortality in coronary artery bypass surgery? *Circulation* 111: 3359-3365, 2005.
86. Kasnitz P, Druger GL, Yorra F, Simmons DH. Mixed venous oxygen tension and hyperlactatemia. Survival in severe cardiopulmonary disease. *JAMA* 236: 570-574, 1976.
87. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 51: 347-358, 2007.
88. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Havel C, Laggner AN. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)* 83: 274-279, 2004.
89. Koch CG, Khandwala F, Nussmeier N, Blackstone EH. Gender and outcomes after coronary artery bypass grafting: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 2032-2043, 2003.

90. Koh TW, Carr-White GS, DeSouza AC, Ferdinand FD, Hooper J, Kemp M, Gibson DG, Pepper JR. Intraoperative cardiac troponin T release and lactate metabolism during coronary artery surgery: comparison of beating heart with conventional coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart* 81: 495-500, 1999.
91. Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Kiviluoma KT, Raatikainen MJ, Ohtonen PP, Ia-Kokko TI. Metabolic and hemodynamic effects of high-dose insulin treatment in aortic valve and coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 80: 511-517, 2005.
92. Koyama K, Okuyama S, Fukuyama T, Okamoto Y, Kawasaki J, Miyao H. [Blood lactate levels during fast-track cardiac anesthesia]. *Masui* 52: 1191-1194, 2003.
93. Kumbhani DJ, Healey NA, Thatté HS, Nawas S, Crittenden MD, Birjiniuk V, Treanor PR, Khuri SF. Patients with diabetes mellitus undergoing cardiac surgery are at greater risk for developing intraoperative myocardial acidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 1566-1572, 2007.
94. Kumle B, Boldt J, Suttner SW, Piper SN, Lehmann A, Blome M. Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function. *Ann Thorac Surg* 75: 1558-1564, 2003.
95. Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C, Arnulf JJ, Isetta C, Dor V. Alterations of insulin and glucose metabolism during cardiopulmonary bypass under normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89: 97-106, 1985.
96. Landow L. Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 21: 84-91, 1993.
97. Landow L, Phillips DA, Heard SO, Prevost D, Vandersalm TJ, Fink MP. Gastric tonometry and venous oximetry in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 19: 1226-1233, 1991.
98. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 109: 1497-1502, 2004.
99. Ledingham IM, McBride TI, Parratt JR, Vance JP. The effect of hypercapnia on myocardial blood flow and metabolism. *J Physiol* 210: 87-105, 1970.
100. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A. Comparison of norepinephrine and dobutamine to

epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23: 282-287, 1997.

101. Levy MN. Uptake of lactate and pyruvate by intact kidney of the dog. *Am J Physiol* 202: 302-308, 1962.
102. Lovejoy J, Mellen B, DiGirolamo M. Lactate generation following glucose ingestion: relation to obesity, carbohydrate tolerance and insulin sensitivity. *Int J Obes* 14: 843-855, 1990.
103. Lovejoy J, Newby FD, Gebhart SS, DiGirolamo M. Insulin resistance in obesity is associated with elevated basal lactate levels and diminished lactate appearance following intravenous glucose and insulin. *Metabolism* 41: 22-27, 1992.
104. Luchette FA, James JH, Fischer JE. Does epinephrine explain hyperlactatemia in cardiogenic shock? *Crit Care Med* 29: 1848-1853, 2001.
105. Luchette FA, Jenkins WA, Friend LA, Su C, Fischer JE, James JH. Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J Trauma* 52: 415-419, 2002.
106. Luz PL, Forrester JS, Wyatt HL, Tyberg JV, Chagrasulis R, Parmley WW, Swan HJ. Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium. *Circulation* 52: 400-407, 1975.
107. Magder S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 34: 2224-2227, 2006.
108. Magdesian KG, Fielding CL, Rhodes DM, Ruby RE. Changes in central venous pressure and blood lactate concentration in response to acute blood loss in horses. *J Am Vet Med Assoc* 229: 1458-1462, 2006.
109. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, Sr. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 28: 1147-1153, 1996.
110. Maillet JM, Le BP, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest* 123: 1361-1366, 2003.
111. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134: 172-178, 2008.

112. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103: 1826-1831, 1993.
113. Massoudy P, Hartl H, Zahler S, Braun S, Barankay A, Becker BF, Meisner H. [Plasma lactate concentration in post-ischemic reperfusion of human hearts under treatment with sodium nitroprusside]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: 243-245, 1999.
114. Maurer MS, Luchsinger JA, Wellner R, Kukuy E, Edwards NM. The effect of body mass index on complications from cardiac surgery in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 50: 988-994, 2002.
115. McCowen KC, Malhotra A, Bistrain BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 17: 107-124, 2001.
116. McNicol L, Andersen LW, Liu G, Doolan L, Baek L. Markers of splanchnic perfusion and intestinal translocation of endotoxins during cardiopulmonary bypass: effects of dopamine and milrinone. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13: 292-298, 1999.
117. McSweeney ME, Garwood S, Levin J, Marino MR, Wang SX, Kardatzke D, Mangano DT, Wolman RL. Adverse gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: can outcome be predicted from preoperative risk factors? *Anesth Analg* 98: 1610-1617, table, 2004.
118. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 20: 80-93, 1992.
119. Morricone L, Ranucci M, Denti S, Cazzaniga A, Isgro G, Enrini R, Caviezel F. Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetol* 36: 77-84, 1999.
122. Mortasawi A, Arnrich B, Rosendahl U, Albert A, mo-Walter EM, Walter J, Ennker J. [Is age an independent predictor of mortality in cardiac surgery as postulated in EuroScore?]. *Z Gerontol Geriatr* 36: 63-70, 2003.
123. Mortasawi A, Arnrich B, Walter J, Florath I, Rosendahl U, Albert A, Ennker J. [Impact of age on postoperative events and mortality in cardiac surgery]. *Herz* 28: 429-436, 2003.
124. Mortasawi A, Arnrich B, Walter J, Frerichs I, Rosendahl U, Ennker J. Impact of age on the results of coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 12: 324-329, 2004.
125. Mortasawi A, Gehle S, Schroder T, Ennker IC, Rosendahl U, Dalladaku F, Bauer S, Albert A, Ennker J. [Aortic valve replacement in 80- and

over 80-year-old patients. Short-term and long-term results]. *Z Gerontol Geriatr* 33: 438-446, 2000.

126. Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119: 155-162, 2000.
127. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth Analg* 66: 825-832, 1987.
128. Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg* 108: 1394-1417, 2009.
129. Murray MJ, Barbose JJ, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as a predictor of acute intestinal ischemia in a rat model. *J Surg Res* 54: 507-509, 1993.
130. Mythen MG, Purdy G, Mackie IJ, McNally T, Webb AR, Machin SJ. Postoperative multiple organ dysfunction syndrome associated with gut mucosal hypoperfusion, increased neutrophil degranulation and C1-esterase inhibitor depletion. *Br J Anaesth* 71: 858-863, 1993.
131. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 130: 423-429, 1995.
132. Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med* 20: 203-209, 1994.
133. Naylor JM, Kronfeld DS, Freeman DE, Richardson D. Hepatic and extrahepatic lactate metabolism in sheep: effects of lactate loading and pH. *Am J Physiol* 247: E747-E755, 1984.
134. Nolan SP, Zacour R, Dammann JF. Reflections on the evolution of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 64: 1540-1543, 1997.
135. Nolen-Walston RD, Norton JL, Navas de SC, Underwood C, Boston R, Slack J, Dallap BL. The effects of hypohydration on central venous pressure and splenic volume in adult horses. *J Vet Intern Med* 25: 570-574, 2011.
136. Nygren A, Thoren A, Ricksten SE. Effects of norepinephrine alone and norepinephrine plus dopamine on human intestinal mucosal perfusion. *Intensive Care Med* 29: 1322-1328, 2003.

137. O'Dwyer C, Woodson LC, Conroy BP, Lin CY, Deyo DJ, Uchida T, Johnston WE. Regional perfusion abnormalities with phenylephrine during normothermic bypass. *Ann Thorac Surg* 63: 728-735, 1997.
138. Ohri SK, Somasundaram S, Koak Y, Macpherson A, Keogh BE, Taylor KM, Menzies IS, Bjarnason I. The effect of intestinal hypoperfusion on intestinal absorption and permeability during cardiopulmonary bypass. *Gastroenterology* 106: 318-323, 1994.
139. Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS, Paulson OB. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth* 75: 51-54, 1995.
140. Ouattara A, Lecomte P, Le MY, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 103: 687-694, 2005.
141. Pappalardo F, Franco A, Landoni G, Cardano P, Zangrillo A, Alfieri O. Long-term outcome and quality of life of patients requiring prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 548-552, 2004.
142. Prando R, Cheli V, Buzzo P, Melga P, Ansaldi E, Accoto S. Blood lactate behavior after glucose load in diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat* 25: 247-256, 1988.
143. Prasongsukarn K, Borger MA. Reducing cerebral emboli during cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 9: 153-158, 2005.
144. Pringle TH, Riddell JG, Shanks RG. A comparison of the cardioselectivity of five beta-adrenoceptor blocking drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 10: 228-237, 1987.
145. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome. *Crit Care Med* 25: 1831-1839, 1997.
146. Raichle ME, Plum F. Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 3: 566-575, 1972.
147. Ranucci M, De TB, Isgro G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care* 10: R167-R172, 2006.
148. Ranucci M, Isgro G, Romitti F, Mele S, Biagioli B, Giomarelli P. Anaerobic metabolism during cardiopulmonary bypass: predictive

- value of carbon dioxide derived parameters. *Ann Thorac Surg* 81: 2189-2195, 2006.
149. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 25: 46-51, 1997.
 150. Reilly PE, Chandrasena LG. Glucose lactate interrelations in sheep. *Am J Physiol* 235: E487-E492, 1978.
 151. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chiolerio RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 33: 2235-2240, 2005.
 152. Roth DA, Brooks GA. Lactate and pyruvate transport is dominated by a pH gradient-sensitive carrier in rat skeletal muscle sarcolemmal vesicles. *Arch Biochem Biophys* 279: 386-394, 1990.
 153. Ruokonen E, Takala J, Kari A. Regional blood flow and oxygen transport in patients with the low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Crit Care Med* 21: 1304-1311, 1993.
 154. Salak N, Pajk W, Knotzer H, Hofstotter H, Schwarz B, Mayr A, Labeck B, Kafka R, Ulmer H, Mutz N, Hasibeder W. Effects of epinephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension in pigs. *Crit Care Med* 29: 367-373, 2001.
 155. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, Sisillo E. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22: 814-822, 2008.
 156. Samsel RW, Cherqui D, Pietrabissa A, Sanders WM, Roncella M, Emond JC, Schumacker PT. Hepatic oxygen and lactate extraction during stagnant hypoxia. *J Appl Physiol* 70: 186-193, 1991.
 157. Schwarz B, Hofstotter H, Salak N, Pajk W, Knotzer H, Mayr A, Labeck B, Kafka R, Ulmer H, Hasibeder W. Effects of norepinephrine and phenylephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Intensive Care Med* 27: 593-601, 2001.
 158. Sestoft L, Marshall MO. Regulation of lactate uptake and lactate production in liver from 48-h-starved rats: effects of pH, flow and glucose concentration. *Clin Sci (Lond)* 74: 403-406, 1988.
 159. Sestoft L, Marshall MO. Lactate balance in perfused rat liver: effects of glucose concentration, flow and low pH on glucose to lactate flux. *Scand J Clin Lab Invest* 50: 781-785, 1990.

160. Sestoft L, Marshall MO. Hepatic lactate uptake is enhanced by low pH at low lactate concentrations in perfused rat liver. *Clin Sci (Lond)* 70: 19-22, 1986.
161. Shime N, Kageyama K, Ashida H, Ueda M, Kitamura Y, Tanaka Y. [Perioperative assessment of blood lactate levels in pediatric heart surgery]. *Masui* 50: 752-757, 2001.
162. Shinde SB, Golam KK, Kumar P, Patil ND. Blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for valvular heart surgery. *Ann Card Anaesth* 8: 39-44, 2005.
163. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser GJ. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. *Intensive Care Med* 22: 1418-1423, 1996.
164. Simpson PJ, Adams L, Vesey CJ, Cole P. Some physiological and metabolic effects of sodium nitroprusside and cyanide in the dog. *Br J Anaesth* 51: 81-87, 1979.
165. Sjostrand M, Holmang A, Strindberg L, Lonnroth P. Estimations of muscle interstitial insulin, glucose, and lactate in type 2 diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E1097-E1103, 2000.
166. Solligard E, Wahba A, Skogvoll E, Stenseth R, Gronbech JE, Aadahl P. Rectal lactate levels in endoluminal microdialysate during routine coronary surgery. *Anaesthesia* 62: 250-258, 2007.
167. Svenmarker S, Haggmark S, Ostman M. What is a normal lactate level during cardiopulmonary bypass? *Scand Cardiovasc J* 40: 305-311, 2006.
168. Svensson S, Ekroth R, Milocco I, Nilsson F, Ponten J, William-Olsson G. Glucose and lactate balances in heart and leg after coronary surgery: influence of insulin infusion. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 23: 145-150, 1989.
169. Sykes MK, Cooke PM. The effect of hyperventilation on "excess lactate" production during anaesthesia. *Br J Anaesth* 37: 372-379, 1965.
170. Takala J, Uusaro A, Parviainen I, Ruokonen E. Lactate metabolism and regional lactate exchange after cardiac surgery. *New Horiz* 4: 483-492, 1996.
171. Takami Y, Ina H. Significance of the initial arterial lactate level and transpulmonary arteriovenous lactate difference after open-heart surgery. *Surg Today* 32: 207-212, 2002.

172. Takano N. Effect of CO₂ on O₂ transport, O₂ uptake and blood lactate in hypoxia of anesthetized dog. *Respir Physiol* 10: 38-50, 1970.
173. Tashkin DP, Goldstein PJ, Simmons DH. Hepatic lactate uptake during decreased liver perfusion and hyposmia. *Am J Physiol* 223: 968-974, 1972.
174. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, Wannamethee SG, Lawlor DA. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr* 91: 547-556, 2010.
175. Tenhunen JJ, Jakob SM, Takala JA. Gut luminal lactate release during gradual intestinal ischemia. *Intensive Care Med* 27: 1916-1922, 2001.
176. Toffaletti JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 28: 253-268, 1991.
177. Tominaga R, Kurisu K, Fukumura F, Nakashima A, Hisahara M, Siraishi K, Kawachi Y, Yasui H, Tokunaga K. Effects of pump flow rate on oxygen use during moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 39: 126-131, 1993.
178. Tonz M, Mihaljevic T, Pasic M, von Segesser LK, Turina M. The warm versus cold perfusion controversy: a clinical comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 7: 623-627, 1993.
179. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, Alhan C. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum* 7: E155-E159, 2004.
180. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Turek O, Aksoy N, Karabulut H, Demirhisar O, Alhan C. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Perfusion* 19: 85-91, 2004.
181. Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 25: 1693-1699, 1997.
182. van Hulst RA, Lameris TW, Haitzma JJ, Klein J, Lachmann B. Brain glucose and lactate levels during ventilator-induced hypo- and hypercapnia. *Clin Physiol Funct Imaging* 24: 243-248, 2004.
183. Walley KR, Lewis TH, Wood LD. Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. *Circ Res* 67: 628-635, 1990.

184. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112: 676-692, 1997.
185. Watt PW, MacLennan PA, Hundal HS, Kuret CM, Rennie MJ. L(+)-lactate transport in perfused rat skeletal muscle: kinetic characteristics and sensitivity to pH and transport inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 944: 213-222, 1988.
186. Welsby IJ, nett-Guerrero E, Atwell D, White WD, Newman MF, Smith PK, Mythen MG. The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 94: 1072-1078, 2002.
187. Wenkui Y, Ning L, Jianfeng G, Weiqin L, Shaoqiu T, Zhihui T, Tao G, Juanjuan Z, Fengchan X, Hui S, Weiming Z, Jie-Shou L. Restricted peri-operative fluid administration adjusted by serum lactate level improved outcome after major elective surgery for gastrointestinal malignancy. *Surgery* 147: 542-552, 2010.
188. Wildsmith JA, Drummond GB, MacRae WR. Metabolic effects of induced hypotension with trimetaphan and sodium nitroprusside. *Br J Anaesth* 51: 875-879, 1979.
189. Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, de LS, Durieux ME. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. *Anesth Analg* 96: 657-664, table, 2003.
190. Woll PJ, Record CO. Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur J Clin Invest* 9: 397-404, 1979.
191. Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care* 13: 384-393, 2004.
192. Yilmaz AT, Arslan M, Demirkilic U, Ozal E, Kuralay E, Bingol H, Oz BS, Tatar H, Ozturk OY. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 10: 763-767, 1996.
193. Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, Riordan CJ, Durham SJ, Engoren M, Fenn-Buderer N, Habib RH. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 27: 93-99, 2000.
194. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 23: 654-658, 2002.