

Aus der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin

Tübingen

Abteilung Anaesthesiologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Unertl

**Perioperative Veränderungen der Sauerstoffsättigungskurve anhand des
p50-Wertes sowie Beeinflussung über die Hämoglobin-bezogene 2,3-
Diphosphoglycerat-Konzentration durch postoperative Gabe von
Kaliumphosphat bei herzchirurgischen Patienten**

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Simone Sehleier**

aus

Stuttgart

2002

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichtersteller:

Professor Dr. H. Guggenberger

2. Berichtersteller:

Professor Dr. G. Klein

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern

Abstract:

Das Thema dieser Studie behandelt die perioperativen Veränderungen der Sauerstoffsättigungskurve bei herzchirurgischen Patienten, dargestellt anhand des p50-Wertes. Darüberhinaus wird versucht, durch postoperative Gabe von anorganischem Phosphat in Form von Kaliumphosphat den 2,3-DPG-Metabolismus zu stimulieren und somit den p50-Wert anzuheben.

Im Mittelpunkt steht die „Phosphat-Gruppe“, deren Patienten postoperativ Kaliumphosphat erhalten haben. Die p50- und 2,3-DPG-Werte wurden mit den Werten einer vorangegangenen Doktorarbeit von K.Frenzl verglichen, diese Patienten erhielten kein Kaliumphosphat. Bei herzchirurgischen Patienten, die einen Klappenersatz oder eine ACVB-Operation mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs erhalten, kann es postoperativ zu hämodynamischen Komplikationen mit eventuellem Auftreten von hypoxischen Zuständen kommen. Eine Anhebung des p50-Wertes mit einer daraus resultierenden Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve, abnehmender Sauerstoffaffinität an das Hämoglobin und zunehmender Abgabe von Sauerstoff an die peripheren Gewebe wäre demnach erstrebenswert.

This work is about the changings of the oxygen dissociation curve, espacially the p50, of patients undergoing heart surgery, i.e. cardiac valve surgery or ACVB. We`re also trying to stimulate the DPG (Diphosphoglycerate)-metabolism by postoperative administration of anorganic phosphate in form of potassiumphosphate. The „phosphate-group“ got potassiumphosphate in the postoperative period. We compared the p50- and 2,3-DPG-concentration of our group with the results of a former group from a trial of K. Frenzl, patients in this group didn`t get potassiumphosphate. There can be postoperative complications with hypoxic situations in heart surgery (cardiac valve surgery or ACVB) with extracorporeal circulation. Increase of p50 and a shift of the oxygen dissociation curve to the right, decrease of oxygen affinity to hemoglobin and increased release of oxygen to the tissues can maybe improve the situation.

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	Seite 1-8
2. Material und Methodik	Seite 9-16
3. Ergebnisse	Seite 17-42
Gruppe Phosphat:	
standard. p50-Wert:	Diagramm I.1, Tabelle I.1
in vivo p50-Wert:	Diagramm I.2, Tabelle I.2
Hämoglobin-korr. 2,3-DPG-Konz.:	Diagramm I.3, Tabelle I.3
Hämoglobin, Körpertemperatur, Phosphat, Kalium, pH-Wert:	
Diagramme: A1, A2, B-E, Tabellen: A.1, A.2, B-E	
Vergleich der Phosphat-Gruppe mit der Kalium-Gruppe:	
standard. p50-Wert:	Diagramm II.1, Tabelle II.1
in vivo p50-Wert:	Diagramm II.2, Tabelle II.2
Hämoglobin-korr. 2,3-DPG-Konz.:	Diagramm II.3, Tabelle II.3
4. Diskussion	Seite 43-63
5. Zusammenfassung	Seite 64-66
6. Literaturverzeichnis	Seite 67-72
Lebenslauf	Seite 73

1. Einleitung:

Hämoglobin ist das wohl am besten und häufigsten untersuchte Makromolekül seit seiner Röntgenstrukturanalyse durch Perutz im Jahre 1936.

Auch in dieser Arbeit steht das Sauerstofftransportprotein der Erythrozyten im Mittelpunkt und sollte in seiner Eigenschaft genauer betrachtet werden.

Das Hämoglobinmolekül mit seiner dreidimensionalen Struktur setzt sich aus vier Polypeptidketten zusammen, je zwei α - und zwei β -Ketten.

Jede der Ketten besitzt eine Hämgruppe und eine Sauerstoffbindungsstelle (44,27,46).

Die Sauerstoffbindungseigenschaften des Hämoglobins werden durch Wechselwirkungen zwischen getrennten, nichtbenachbarten Molekülbereichen reguliert – dies bedeutet, dass Hämoglobin ein allosterisches Protein ist.

Auf dreierlei Weise läßt sich dies zeigen:

1. O₂ bindet kooperativ an Hämoglobin, das heißt, daß die Bindung von einem Molekül O₂ die Bindung von weiteren O₂-Molekülen an dasselbe Hämoglobinmolekül begünstigt.
2. Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins ist pH-abhängig. Ebenso beeinflusst auch CO₂ die Sauerstoffbindungscharakteristik von Hämoglobin. Diese Beziehungen zwischen der Bindung von O₂, Wasserstoff-Protonen und CO₂ sind als *Bohreffekt* bekannt (20,44)
3. Darüberhinaus beeinflussen organische Phosphate, wie z.B. 2,3-Diphosphoglycerat die Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff (2,3,20,44)

Neben diesen drei Faktoren wirkt auch noch die Temperatur auf die Sauerstoffbindung des Hämoglobins. Diese Beziehung läuft nach thermodynamischen Gesichtspunkten ab: mit steigender Temperatur nimmt die Sauerstoffaffinität ab, die Sauerstoffabgabe wird also erleichtert (20).

Als Sauerstoffaffinität des Blutes wird das Verhältnis zwischen O₂-Partialdruck und der Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff bezeichnet.

Ein Maß für die Affinität ist der O₂-Druck, der eine Sättigung des Hämoglobins von 50% herbeiführt, der p₅₀-Wert. Er beträgt bei pH 7,4 und 37°C bei gesunden Erwachsenen 26,6 mmHg (47,20,37).

Durch den allosterischen Effekt, die kooperative Bindung des Sauerstoffs, wird die Effektivität von Hämoglobin als Sauerstoffüberträger wesentlich gesteigert, 1,83mal mehr Sauerstoff kann transportiert werden, als es mit vier unabhängigen Bindungsstellen möglich wäre (44,51).

Bohr und Barcroft entdeckten Anfang des 20. Jahrhunderts, daß das Hämoglobin den Sauerstoff in einer sigmoidalen Funktion bindet. Der sigmoidale Verlauf der Kurve kommt durch die kooperative Bindungsfähigkeit des Hämoglobinmoleküls zustande; das heißt, die Sauerstoff-Hämoglobinbindungskinetik ändert sich mit der Aufnahme von Sauerstoffmolekülen. Adair postulierte eine Sauerstoffhämoglobinbindung in vier Stufen mit entsprechenden vier Gleichgewichtskonstanten (20).

Die sigmoide Gestalt der Sauerstoffdissoziationskurve spiegelt den allosterischen Effekt des Hämoglobins wider. Die Affinität für das erste Sauerstoffmolekül ist ziemlich gering, doch durch die Oxygenierung ändert sich die Quartärstruktur des Hämoglobins und die Affinität nimmt mit jedem gebundenen Sauerstoffmolekül zu. Desoxyhämoglobin ist ein gespanntes Molekül, das durch die acht Salzbindungen zwischen seinen vier Untereinheiten zusammengehalten wird. Für den Eintritt des ersten Sauerstoffmoleküls müssen mehr Salzbindungen gelöst werden als für die folgenden. Somit ist die Bindung des ersten Sauerstoffmoleküls aufwendiger als die der weiteren Sauerstoffmoleküle. Die Bindungsaffinität für das zweite und dritte Sauerstoffmolekül liegt zwischen der für das erste und das vierte. Diese stufenweise Zunahme der Sauerstoffaffinität ergibt die sigmoide

Sauerstoffdissoziationskurve. Vollständig gesättigt, bindet ein Gramm Hämoglobin 1,34 ml Sauerstoff (14,44,47,51).

Über den sigmoidalen Verlauf der Sauerstoffsättigungskurve lassen sich jedoch noch weitere Aussagen machen:

Bei einer Abnahme des arteriellen pO_2 im flachen Kurvenverlauf bei höheren Sauerstoffpartialdrücken ist immer noch eine ausreichende Sauerstoffsättigung des Blutes garantiert, als Beispiele lassen sich Lungendiffusionsstörungen im Alter oder ein Aufenthalt in extremer Höhe (ca. 3000 m) aufführen.

Der steile Verlauf der Sauerstoffbindungskurve ist günstig für die Abkopplung des O_2 im Gewebe, wo mittlere Werte von 40 mmHg herrschen. Hier braucht der pO_2 nur um wenige mmHg abzusinken im Vergleich zum flachen Teil der Kurve, um die Sauerstoffsättigung deutlich abfallen zu lassen. Somit kann eine beträchtliche zusätzliche Menge an O_2 vom Hämoglobin entkoppelt und dem Gewebe angeboten werden.

Der p_{50} befindet sich im steilen Verlauf der O_2 -Bindungskurve. Wird der pO_2 nur um wenige mmHg vermindert bzw. erhöht, so ändert sich die SO_2 (Sauerstoffsättigung) gleich um mehrere Prozent. Wenn ein Organ zu erhöhter Leistung und damit erhöhtem Sauerstoffverbrauch veranlaßt wird, und der pO_2 im Gewebe dadurch von seinem mittleren Wert von 40 mmHg nur um wenige mmHg mehr absinkt, kann eine beträchtliche Menge an O_2 vom Hämoglobin abgegeben werden (44).

Die Veränderung der Sauerstoffaffinität übt Einfluß auf die Sauerstoffsättigungskurve aus. Eine Erhöhung führt zu einer Linksverschiebung, wobei der p_{50} -Wert abnimmt. Umgekehrt verschiebt sich die Kurve bei reduzierter Affinität nach rechts, und der p_{50} -Wert steigt an (47).

Wie schon in Punkt zwei erwähnt, beeinflußt der Bohreffekt die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Zunehmende Anreicherung von CO_2 in den Erythrozyten und pH-Reduzierung erniedrigt die Affinität, die Sauerstoffabgabe wird erleichtert (20,44).

Ein anderer wichtiger Faktor ist die Konzentration organischer Phosphatverbindungen, besonders die des 2,3-Diphosphoglycerat.

Die höchsten Konzentrationen an 2,3-Diphosphoglycerat im gesamten Organismus finden sich in Erythrozyten. 2,3-Diphosphoglycerat macht auch zwei Drittel der Phosphatverbindungen innerhalb der Erythrozyten aus.

Hämoglobin A ist in der Lage im deoxygeniertem Zustand 2,3-Diphosphoglycerat in einem molaren Verhältnis von 1:1 zu binden. Diese Reaktion führt zu einer reduzierten Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und einer verbesserten Sauerstoffabgabe an das Gewebe, was von Reinhold Benesch und Ruth Benesch im Jahre 1967 bewiesen wurde (3).

In Abwesenheit von 2,3-Diphosphoglycerat beträgt der p50-Wert von Hämoglobin 1 Torr und entspricht damit dem des Myoglobins; in seiner Anwesenheit jedoch steigt der p50-Wert auf über 26 Torr. Das bedeutet, 2,3-Diphosphoglycerat vermindert die Sauerstoffaffinität um mehr als den Faktor 26, was entscheidend dafür ist, daß Hämoglobin in den Gewebskapillaren Sauerstoff abgeben kann (44).

Veränderungen von 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentrationen spielen eine wichtige Rolle in chronisch hypoxischen Zuständen. In Fällen, die mit Hypoxie einhergehen können, wie zum Beispiel Höhengaufenthalte, hypoxische Zustände aufgrund pulmonaler oder kardialer Erkrankungen, Blutverluste und Anämie (47,2,27), läßt sich ein steigender 2,3-Diphosphoglycerat-Gehalt in den Erythrozyten feststellen, mit der Folge, daß die Sauerstoffaffinität abnimmt, und die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erleichtert ist.

Ein klinisches Beispiel für die Veränderung der Sauerstoffsättigungskurve und der 2,3-DPG-Konzentration ist der invasive Eingriff bei herzchirurgischen Patienten. Die extrakorporale Zirkulation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine, das heißt der zeitlich befristete Ersatz der Funktionen von Herz und Lunge, ist dabei unumgänglich.

Die heutzutage verwendeten Oxygenatoren sind Membranoxygenatoren, die eine gaspermeable Membran zwischen Gasstrom und Blutstrom besitzen. Das Konzentrationsgefälle führt zu einer Diffusion des Gases von der Seite der

Membran mit hohem Partialdruck zur Seite mit niedrigem Partialdruck, dies kommt der physiologischen Oxygenierung am nächsten (26).

Verschiedene induzierte unphysiologische Faktoren beeinflussen hierbei die Kreislauffunktion, den Gasaustausch, Blut-Gas-Werte, den Säure-Base-Haushalt, Sauerstoffaffinität und -abgabe an das Gewebe, um nur einige Größen zu nennen.

Ein wichtiger Faktor ist die induzierte Hypothermie, die einerseits den Sauerstoffbedarf des Organismus reduziert (nach der RGT-Regel sinkt der Energieumsatz pro 10°C Temperatursenkung um den Faktor zwei) und damit eine zusätzliche Absicherung der extrakorporalen Zirkulation bewirkt. Die Minderung des zerebralen Sauerstoffbedarfs führt zu einer Verbesserung der Ischämietoleranz des Gehirns. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit eines längeren Kreislaufstillstandes ohne Risiko neurologischer Folgeschäden (21).

Mit der heutzutage verwendeten Perfusionshypothermie wird somit bei herzchirurgischen Routineeingriffen im Erwachsenenalter eine mäßige Abkühlung in den Temperaturbereich zwischen 30 und 27 °C vorgenommen, um eine zusätzliche Sicherheitsspanne für den Fall technischer Komplikationen zu gewinnen. Darüberhinaus besteht eine Korrelation zwischen dem Absinken der Körpertemperatur und der Abnahme des Sauerstoffverbrauchs des Gesamtorganismus. Im Vergleich zu normothermen Bedingungen nimmt der Sauerstoffverbrauch bei genannten hypothermen Bedingungen um ca. 15% ab. Im Gegensatz dazu nimmt der Sauerstoffverbrauch um das 1,93-fache pro 10°C Anstieg der Körpertemperatur zu (21).

Andererseits bewirkt eine schnelle Abkühlung der zentralen Organe vor dem Temperaturabfall der Körperschale, daß die aus der noch warmen Körperperipherie anfallenden Stoffwechselendprodukte zu Beginn der Perfusionshypothermie eine Laktatazidose verursachen, da sie im schon stärker abgekühlten Körperzentrum nicht mehr ausreichend metabolisiert werden können. Durch nachträglichen Ausgleich der Temperaturgradienten wird der protektive Effekt der Perfusionshypothermie geschmälert. Der Schutzeffekt der hypothermen Perfusion wird demnach wesentlich von deren Homogenität mitbestimmt (42,19).

Ein weiterer Aspekt ist die Hämodilution, das heißt „Verdünnung“ des Patientenblutes.

Bei Abnahme der Hämoglobinkonzentration sinkt die Sauerstoffbindungskapazität des Blutes. Demnach könnte die Hämodilution wegen ihres ungünstigen Effektes auf den Sauerstofftransport zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der ohnehin erschwerten Sauerstoffgewebsversorgung in Hypothermie führen (1).

Durch den verminderten Sauerstoffbedarf des Organismus aufgrund der gedrosselten Stoffwechsellage und durch die Oxygenierung an der Herz-Lungen-Maschine wird allerdings die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz so verringert, daß der venöse Sauerstoffpartialdruck nicht in einen kritischen Bereich abfällt und somit der kombinierte negative Effekt von Hämodilution und Linksverschiebung aufgefangen wird (42).

Die metabolische Azidose, bedingt durch eine Gewebsischämie mit darauffolgendem Laktatanstieg, ist Ausdruck einer Minderperfusion und nimmt während der extrakorporalen Zirkulation zu. Entgleisungen des Säure-Base-Haushaltes können durch Bikarbonatgabe ausgeglichen werden (19).

Ein weiterer Faktor, der den Sauerstofftransport des Hämoglobins und damit die Sauerstoffversorgung des Organismus verschlechtern könnte, ist die während des Anschlusses an die Herz-Lungen-Maschine auftretende Hämolyse. Durch diese subtotale Schädigung der korpuskulären Elemente sinkt der Hämoglobinwert im Serum und somit die Sauerstoffbindungskapazität (19,49). Der Gebrauch von Membranoxygenatoren führt im allgemeinen zu einer geringeren Traumatisierung des Blutes als Blasenoxxygenatoren. Im klinischen Einsatz bei Bypass-Zeiten unter zwei Stunden ist es jedoch schwierig, Unterschiede der Bluttraumatisierung bei verschiedenen Oxygenierungssystemen nachzuweisen. Neben Oxygenatoren haben auch Kardiotomiesauger einen großen Anteil an der Bluttraumatisierung (26).

Unsere Ziel war es, unter diesen vorherrschenden Bedingungen bei herzchirurgischen Patienten die perioperative Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve darzustellen und durch postoperative Gabe von anorganischem Phosphat in Form von Kaliumphosphat den 2,3-Diphosphoglycerat-Metabolismus zu stimulieren. Durch Anhebung des 2,3-Diphosphoglycerat-Gehaltes würden wir eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve erreichen. Eine Rechtsverschiebung würde eine Abnahme der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und demnach eine erleichterte Sauerstoffabgabe an das Gewebe bedeuten. Für den postoperativen Zustand der Patienten wäre dies von Vorteil.

Bei den invasiven Eingriffen handelt es sich zum einen um Aorto-Coronare-Venen-Bypässe und zum anderen um Herzklappenoperationen, vor allem die operative Behandlung von Aortenklappenstenosen.

Veränderungen der Sauerstoffbindungskurve werden in dieser Arbeit anhand von Abweichungen des p50-Wertes des Hämoglobins in vivo und im standardisierten Fall (pH 7,4, pCO₂ 40 mmHg, 37 °C Körpertemperatur) beschrieben. Die Hämoglobin-korrigierte 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration wird bestimmt, um einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des p50-Wertes und der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration aufzudecken.

Zudem wurden Faktoren, die die Sauerstoffsättigungskurve beeinflussen (Hämoglobin-Wert, Körpertemperatur, pH-Wert) und die Konzentration von anorganischem Phosphat und Kalium bestimmt.

Durch den Vergleich dieser Patientengruppe mit einer ähnlich großen Gruppe aus einem historischen Kollektiv, die kein Phosphat erhielt, versuchen wir die Auswirkungen von anorganischem Phosphat auf 2,3-DPG und die Sauerstoffsättigungskurve zu untersuchen.

Da die Gabe von Kaliumphosphat eine physiologische Elektrolytsubstitution darstellt, wurde auf einen Antrag bei der Ethikkommission verzichtet. Wie im Abschnitt „Resultate“ zu sehen ist, lagen zu keiner Zeit die Phosphatkonzentrationen über dem Normbereich, ganz im Gegenteil befanden sich die Werte prä-, intra-, als auch postoperativ unterhalb der Norm.

Anorganisches Phosphat spielt eine wichtige Rolle für die Synthese organischen Phosphates, speziell des 2,3-Diphosphoglycerates. Durch die Erhöhung extrazellulären Phosphates wird nicht nur die Glykolyserate und ihre End- bzw. Zwischenprodukte ATP und 2,3-DPG in vivo und in vitro stimuliert. Der Mangel an anorganischem Phosphat im Blutplasma kann auch zu einer Minderung der Energiereserven in den Erythrozyten führen, und somit das Überleben der Zellen bedrohen. Zudem resultiert aus einer Hypophosphatämie und einer nach sich ziehenden Abnahme intrazellulären organischen Phosphats ein Anstieg der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins, demnach eine Verschlechterung der Sauerstoffabgabe an die Gewebe (27,28,22,35).

Gerade der p_{50} -Wert der Sauerstoffsättigungskurve war hierbei von Interesse, an dem sich die Veränderungen der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins am besten darstellen lassen. Ob sich durch Phosphatgabe eine Erhöhung der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration und eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve erreichen läßt, ergibt der Vergleich der beiden Patientengruppen.

2. Material und Methoden

Patienten:

26 Patienten, davon 7 Frauen und 19 Männer zwischen 43 und 84 Jahren, die sich einer herzchirurgischen Operation, unterstützt durch kardiopulmonalen Bypass, unterziehen.

Alle Patienten wurden über den Sinn und Zweck der Blutentnahmen aufgeklärt, insbesondere über den Datenschutz, und haben der Blutentnahme und Verwertung ihrer Blutproben zugestimmt.

Bei den herzchirurgischen Eingriffen handelt es um folgende Operationen:

ACVB (= arteriocoronar-venöser Bypass)

einfach : 1

(+ A. mammaria auf RIVA = Ramus interventricularis anterior)

zweifach: 2

zweifach + LIMA (= linke Art. mammaria interna): 4

dreifach: 2

dreifach + LIMA: 4

vierfach: 3

vierfach + LIMA: 1

fünffach: 2

ACVB einfach + Aortenklappenersatz: 1

Aortenklappenersatz: 4

LIMA auf RIVA+Aortenklappenersatz: 1

paravalvuläres Leck: 1

n = 26

Bezeichnung als „Phosphat-Gruppe“:

Gabe von zweimal je 60 mval Kalium-Phosphat in den ersten postoperativen 24 Stunden.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, handelt es sich bei Kaliumphosphat um eine physiologische Elektrolytlösung, die im Alltag einer intensivmedizinischen Abteilung gebräuchlich ist. Der Bedarf von 120 mval Kaliumphosphat innerhalb der ersten postoperativen 24 Stunden ist bei herzchirurgischen Patienten nicht ungewöhnlich. Wie im Abschnitt „Resultate“ zu sehen ist, liegen die Phosphatkonzentrationen zu keinem Zeitpunkt über dem Normbereich, im Gegenteil, sie lagen prä-, intra- als auch postoperativ unterhalb der Norm.

Bezeichnung als „Kalium-Gruppe“:

Das historische Kollektiv aus der Arbeit von K. Frenzl umfaßt 29 Patienten, die ebenfalls einer herzchirurgischen Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen wurden. Da uns nur die Rohdaten und nicht die Patientendaten zur Verfügung standen (standardisierte und in vivo p50-Werte sowie Hb korrigierter 2,3-DPG-Wert), ist eine differenzierte Aussage über die Geschlechtsverteilung und Art des herzchirurgischen Eingriffs nicht möglich gewesen.

Diese Patienten erhielten postoperativ kein Kaliumphosphat. Die im Verlauf einer Meßreihe ermittelten p50-Werte und 2,3-DPG-Werte dieser Gruppe wurden mit denen der Phosphat-Gruppe verglichen (siehe Abschnitt: Resultate). Es wurden dieselben Meßvorrichtungen, -zeitpunkte und -techniken verwendet wie bei der Phosphat-Gruppe.

Untersuchungsmaterial:

Bei jedem Patienten wurden zu sechs definierten Zeitpunkten heparinisierte Blutproben abgenommen.

- t1 direkt vor der Narkoseeinleitung
- t2 15 min nach Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine
- t3 nach Übernahme des operierten Patienten auf die Intensivstation
- t4 24 Stunden nach Abnahme t3
- t5 48 Stunden nach Abnahme t3
- t6 72 Stunden nach Abnahme t3

Untersuchungsablauf:

Teil A: Ermittlung der Sauerstoffsättigungskurve

Mit Hilfe eines Tonometers der Firma Instrumentation Laboratory werden 10 ml heparinisiertes Blut, das zuvor dem Patienten entnommen und für den Transport auf Eis gelegt wurde, zwanzig Minuten lang aufgesättigt.

Hierbei benutzt man ein Sauerstoff-Kohlendioxid-Stickstoff-Gasgemisch (25% O₂, 5,6% CO₂, Rest N₂) und führt dieses zwanzig Minuten bei einem Flow von 400 ml/min der Blutprobe zu.

Nach der zwanzigminütigen Aufsättigung erfolgt der Entsättigungsprozeß mittels eines Stickstoff-Kohlendioxid-Gemisches (5,6% CO₂, Rest N₂).

Zunächst wird die Probe zwei Minuten lang mit Hilfe dieses Gasgemisches entsättigt. Danach entnimmt man dem Tonometer ca. 0,5-0,6 ml Blut und analysiert dieses mit Hilfe eines Blut-Gas-Analyse-Gerätes (Radiometer Art.505).

Auf diese Weise erhält man den ersten Punkt der Sauerstoffsättigungskurve, und im Abstand von jeweils einer Minute werden die nächsten sechs Blutproben entnommen, während der Entsättigungsprozeß weiterläuft.

Zwischen der siebten und achten, sowie der achten und neunten Blut-Gas-Analyse liegen jeweils zwei Minuten. Mit der Verdopplung der Entsättigungszeit zwischen diesen Punkten der Kurve wird eine Verdichtung derselben auf diesem Teilstück der Sauerstoffsättigungskurve verhindert und die graphische Darstellung verbessert.

In einer Tabelle werden die Blut-Gas-Ergebnisse, Oximetrieergebnisse und der Säure-Basen-Status festgehalten.

Folgende Werte erhält man über diese automatisierte Methode:

Blutgasergebnis: pH, pO₂, pCO₂

Oximetrie-Ergebnis: Hct (Hämatokrit), tHb (Hämoglobin), sO₂
(Sauerstoffsättigung)

Säure-Basen-Status: akt. HCO₃, stand. HCO₃, akt. Base-excess,
stand. Base-excess.

Der standardisierte pO₂ und pO₂ in vivo wird mit folgenden Formeln errechnet:

$$1.: \quad \text{Stand. pO}_2 = 10 \times (\log(\text{gem.pO}_2) + (-0,48 \times (7,4 - \text{pH})) + (0,0013 \times \text{BE akt.}))$$

$$2.: \quad \text{pO}_2 \text{ in vivo} = 10 \times (\log(\text{gem.pO}_2) + (0,024 \times (\text{KT} - 37)));$$

KT=Körpertemperatur

Pro Tabelle erhält man zwei unterschiedliche Sauerstoffsättigungskurven, und zwar für den stand. pO₂ und den pO₂ in vivo.

Werden die standardisierten bzw. in vivo pO₂-Meßwerte einer Blutprobe miteinander verbunden, ergeben die Teilgeraden die Sauerstoffsättigungskurve.

Aus den jeweiligen Diagrammen werden die Parameter stand. p₅₀ und in vivo p₅₀ ermittelt.

Teil B: Bestimmung des 2,3-Diphosphoglycerats

Im Versuchsteil A wird zu den Zeitpunkten t₁-t₆ ebenso eine Blutprobe zur DPG-Bestimmung abgenommen.

Mit einer Eppendorf-Pipette wird von diesen Proben 1 ml heparinisieretes Blut in ein Röhrchen mit 3 ml achtprozentiger Trichloressigsäure gegeben.

Es kommt zur Deproteinisierung, und durch zehnmütiges Zentrifugieren bei 3000 rpm, 0 °C, erhält man einen klaren Überstand.

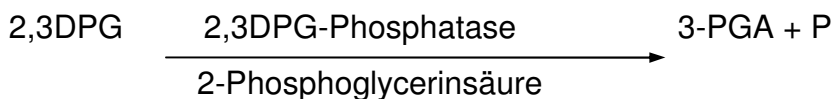
Dieser wird zur DPG-Bestimmung abpipettiert.

DPG-Bestimmung:

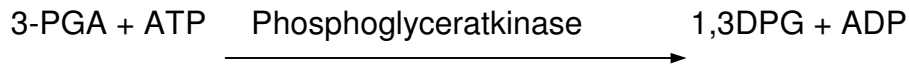
Methode: Quantitative, enzymatische Messung in deproteinisiertem Blut
(Versuchsordnung der Firma Sigma-Chemie)

Prinzip:

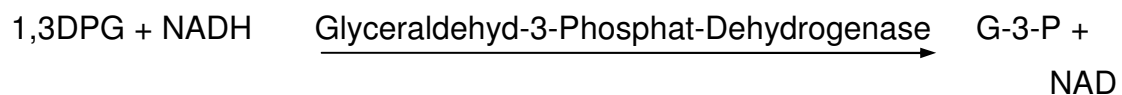
1. Teilschritt:



Der Phosphatrest, der energiereich am C₂-Atom des 2,3-DPG gebunden ist, wird mit Hilfe der 2,3-Phosphatase abgespalten, wobei 3-Phosphoglycerat entsteht. 2-Phosphoglycerinsäure katalysiert diese Reaktion.

2. Teilschritt:

Die Phosphoglyceratkinase überträgt einen Phosphatrest von ATP auf 3-PGA. Es entsteht 1,3-DPG, das am C1-Atom eine energiereiche Säureanhydridbindung und am C3-Atom eine energiereiche Phosphorsäureesterbindung enthält.

3. Teilschritt:

1,3-DPG oxidiert NADH zu NAD in Gegenwart von Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase und wird gleichzeitig zu Glyceraldehyd-3-Phosphat (G-3-P) reduziert.

Die Konzentration von 2,3-DPG ist proportional zur oxidierten NADH-Menge.

4. Teilschritt:

Bestimmungsansatz:

Bestimmt werden die Extinktionswerte E_1 und E_2 mit einem Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 340 nm und 37 °C Temperatur. Aus der Extinktionsabnahme wird die Konzentration von 2,3-DPG berechnet.

Vorgehensweise:

Aus einem vorbereiteten NADH-Fläschen werden 2,5 ml Probenüberstand abpipettiert. Dazu kommen 0,1 ml ATP-Lösung.

Nach gutem Durchmischen werden jeweils 0,02 ml der GAPD/PGK-Enzymmischung und 0,02 ml der Phosphoglyceratmutase hinzugegeben.

Nach wiederholtem Mischen wird der Ansatz 5min lang stehengelassen.

Dann erfolgt die erste Extinktion E1 bei 340 nm.

Daraufhin werden 0,1 ml Phosphoglykolsäure dazupipettiert und erneut 30min gewartet, um die Reaktion abzuschließen.

Gegen Wasser wird dann bei 340 nm die Endextinktion E2 bestimmt.

Die Endextinktion E2 ist über 15 min konstant.

Jede Probe wird doppelt bestimmt.

Berechnung des 2,3-DPG-Wertes:

2,3-DPG in umol/ml:

$$3.: \quad E = E1 - E2$$

$$\text{Korrigiertes E} = E - 0,030$$

wobei 0,030 der Volumenkorrekturfaktor ist, der sich aus der Zugabe von Phosphoglykolsäure ergibt. Er wird empirisch ermittelt.

Der 2,3-DPG-Wert (umol/ml) im Blut wird dann folgendermaßen ermittelt:

$$4.: \quad \text{Blut 2,3-DPG (umol/ml)} = \text{korr. E} \times 7,7$$

Der Faktor 7,7 setzt sich zusammen aus:

$$5.: \quad 7,7 = \frac{2,99}{6,22 \times 0,0625}$$

2,99=Volumen (ml) der Reaktionsmischung

6,22=Extinktionskoeffizient von NADH bei 340 nm

0,0625=Volumen (ml) der Probe in Reaktionsmischung

Hämoglobin-korrigiertes 2,3-DPG (umol/g):

6.:

$$\frac{\text{Blut 2,3-DPG (umol/ml)} \times 100}{\text{Hämoglobin (g/l)}}$$

Normbereich von Hb-korrigiertem 2,3-DPG:

Männer: 5,3 +/- 0,3 umol/g

Frauen: 4,8 +/- 0,3 umol/g

Zur statistischen Auswertung werden die Mittelwerte der standardisierten und in vivo p50-Werte sowie der Hb-korrigierten 2,3-DPG-Konzentrationen der verschiedenen Gruppen rechnerisch ermittelt. Ebenso werden die Mittelwerte der Konzentrationen von anorganischem Phosphat, Kalium, Hämoglobin und die Körpertemperatur zu allen Meßzeitpunkten in der Phosphat-Gruppe bestimmt. Ein Vergleich der standardisierten und in vivo p50-Werte sowie des Hb-korrigierten 2,3-DPG-Wertes der Phosphat- und Kalium-Gruppe findet mit dem Oneway Anova-Test statt, Untersuchung auf eine bestehende Signifikanz mit dem Whole Model Test (t-Test, Effect-Test). Ein Vergleich der Phosphat-Kalium- und Hämoglobin-Konzentrationen ist nicht möglich, da diese in der Kalium-Gruppe nicht regelmäßig bestimmt worden sind.

Die statistische Beratung erfolgt durch Prof. Dietz, Leiter des Instituts für Medizinische Biometrie in Tübingen.

3. Ergebnisse:

I. Phosphat-Gruppe: Darstellung der p50-Werte und 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentrationen entlang einer Zeitachse — Feststellung der Unterschiede im Verlauf der sechs Meßpunkte

Es werden die Veränderungen der zu den sechs Zeitpunkten ermittelten Werte von p50 (standardisiert und in vivo) und der 2,3-DPG-Konzentration (Hb-korrigiert) betrachtet.

Für die Werte des stand. und in vivo p50 sowie des Hb-korrigierten 2,3-DPG werden zu den verschiedenen Zeitpunkten die Mittelwerte berechnet und auf die y-Achse aufgetragen.

Die 26 Patienten, die im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen, erhalten postoperativ innerhalb der ersten 24 Stunden (zwischen t3 und t4) eine Gabe von zweimal je 60mval Kaliumphosphat (näheres siehe Teil 2, Material und Methodik). Die Beeinflussung der Sauerstoffsättigungskurve und damit des p50-Wertes würde sich erst ab dem Meßzeitpunkt t4 abzeichnen, da Kaliumphosphat erst nach dem Zeitpunkt t3 gegeben wird.

I.1. Standardisierte p50-Werte

siehe Tabelle I.1., Diagramm I.1.

Es werden Standardbedingungen (pH=7,4; pCO₂=40 mmHg, Körpertemperatur 37°C) auf die tatsächlich gemessenen Blut-Gas-Werte projiziert und dadurch standardisierte p50-Werte ermittelt (siehe Teil 2, Material und Methodik).

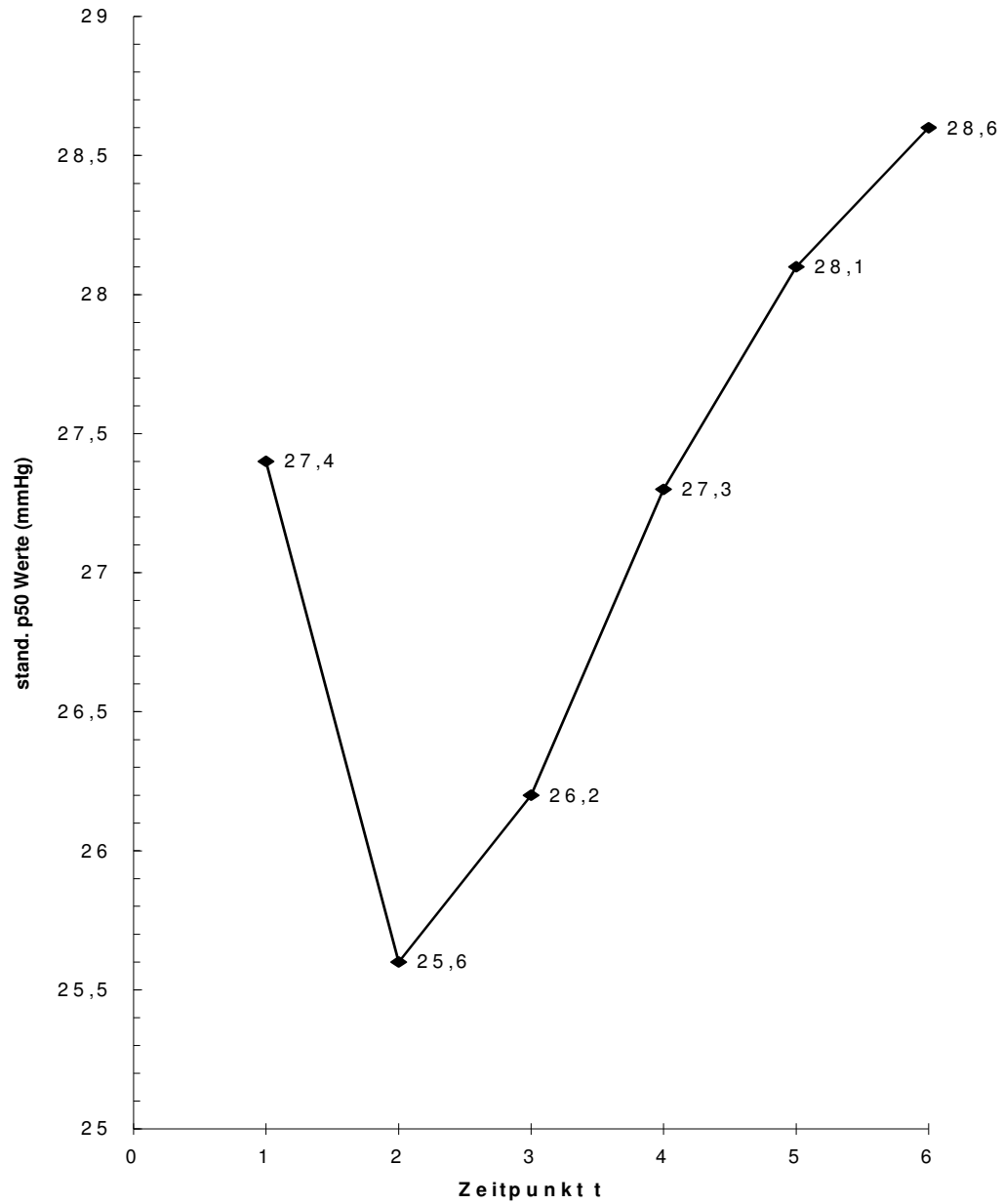
Vom p50-Wert zum Zeitpunkt t1 (p50=27,4 mmHg) zu t2 (p50=25,6 mmHg) erfolgt ein Abfall um $\Delta p50 = -1,8$ mmHg. Der p50-Wert erholt sich aber schon wieder ab dem Zeitpunkt t3 (p50=26,2 mmHg, $\Delta p50 = +0,6$ mmHg), um dann stetig über t4 (p50=27,3 mmHg, $\Delta p50 = +1,1$ mmHg) und t5 (p50=28,1 mmHg, $\Delta p50 = +0,8$ mmHg) anzuwachsen und schließlich zum Meßzeitpunkt t6 (p50=28,6 mmHg, $\Delta p50 = +0,5$ mmHg) den höchsten Wert einzunehmen.

Der größte Meßunterschied erstreckt sich zwischen t2 und t6 mit $\Delta p50 = +3,0$ mmHg.

Tab. I.1.

Zeitpunkt	t1	t2	t3	t4	t5	t6
t1-6						
stand. p50 (mmHg)	27,4	25,6	26,2	27,3	28,1	28,6
Standard-abweichung (mmHg)	1,32	1,57	1,37	1,36	1,32	1,14

I.1.

stand. p50-Werte; Gruppe Phosphat

x-Achse: Zeitpunkt t1-6; y-Achse: standardisierte p50-Werte

—◆— stand. p50 Werte (mmHg) Gruppe Phosphat

I.2. p50-Werte in vivo

siehe Abbildung I.2.

Die gemessenen Blut-Gas-Werte werden nun auf die tatsächlich ermittelte Körpertemperatur, pH-Wert und pCO₂ bezogen.

Vergleichbar mit Punkt I.1. sinkt der in vivo-p50-Wert auf seinen Tiefststand zum Zeitpunkt t₂ (17,0 mmHg), die Differenz ist allerdings noch größer als in Punkt I.1., $\Delta p50 = -8,4$ mmHg, t₁ (25,4 mmHg).

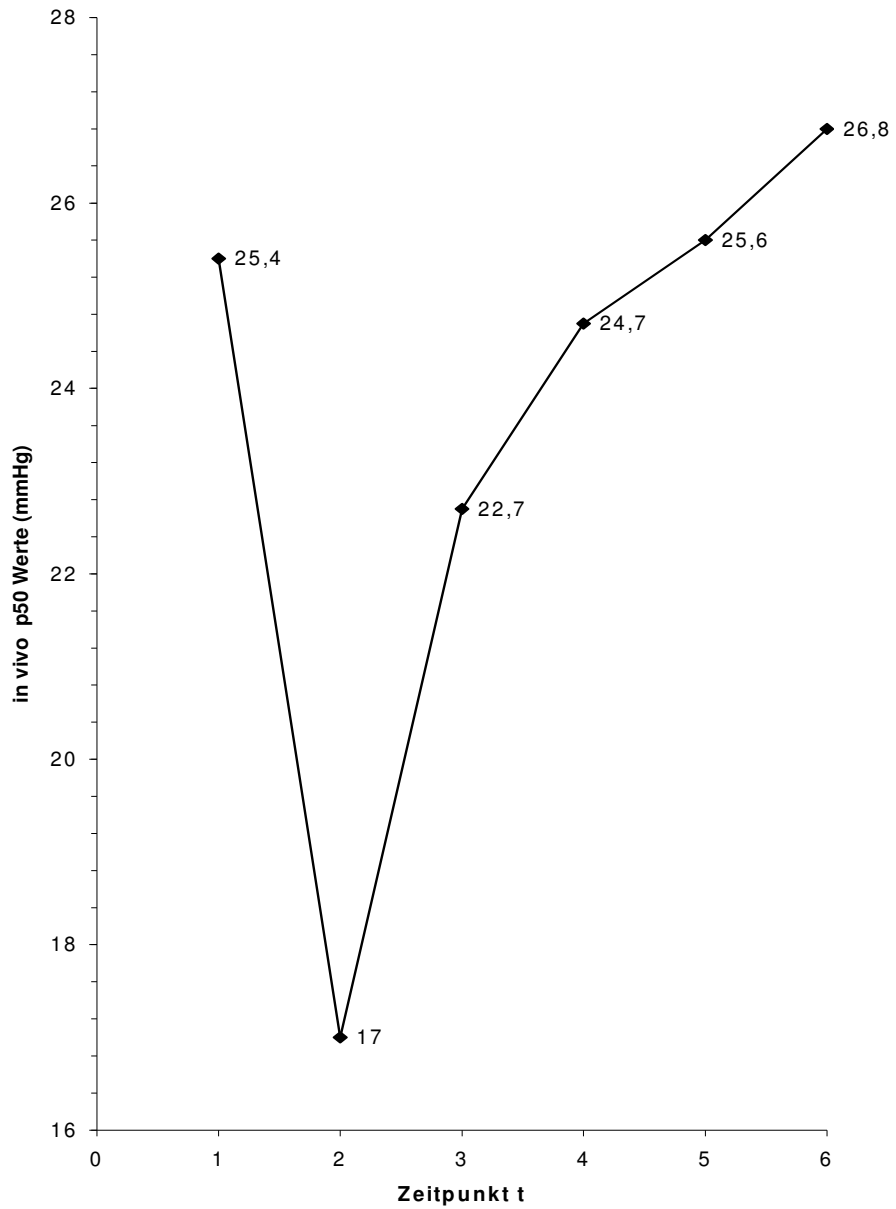
Diesem deutlichen Abfall folgt ein unaufhaltsamer Anstieg des p50-Wertes. Von t₂ nach t₃ (p50=22,7 mmHg) steigt der Wert sichtbar an ($\Delta p50 = +5,7$ mmHg), und nimmt von t₄ (p50=24,7 mmHg, $\Delta p50 = +2,0$ mmHg) über t₅ (p50=25,6 mmHg, $\Delta p50 = +0,9$ mmHg) bis zum Zeitpunkt t₆ auf p50=26,8 mmHg ($\Delta p50 = +1,2$ mmHg) zu. Der Wert zum Zeitpunkt t₆ ist somit höher als der Ausgangswert mit p50=25,3 mmHg.

Größte Differenz zwischen t₂ und t₆ mit $\Delta p50 = +9,8$ mmHg.

Tab. I.2.

Zeitpunkt t1-6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
in vivo p50 (mmHg)	25,4	17,0	22,7	24,7	25,6	26,8
Standard- abweichung (mmHg)	1,4	3,85	1,39	1,5	1,6	1,94

I.2.

in vivo p50-Werte; Gruppe Phosphat

x-Achse: Zeitpunkt t1-6; y-Achse: in vivo p50-Werte (mmHg)

—◆— in vivo p50 Werte (mmHg) Gruppe Phosphat

I.3. Hämoglobin-korrigierte 2,3-DPG-Konzentration

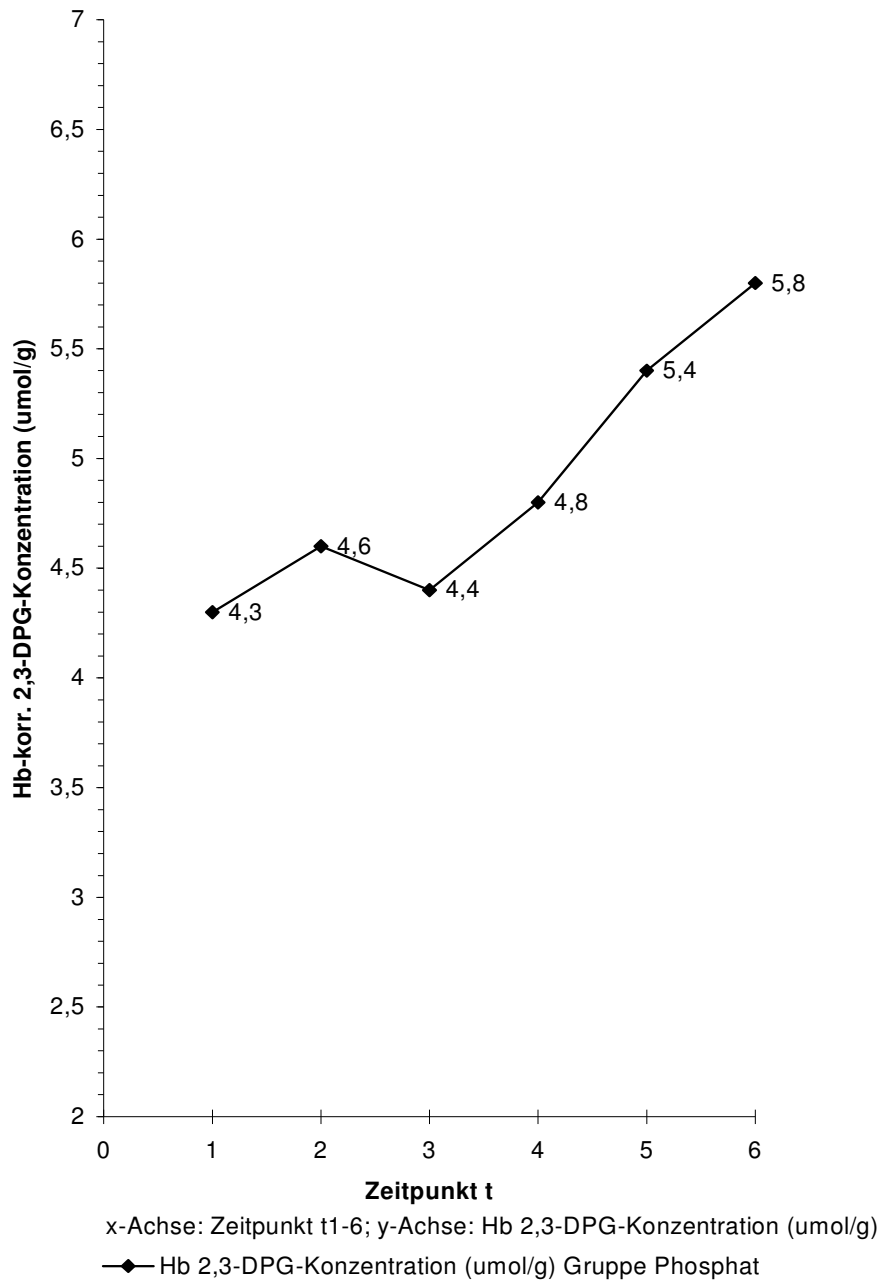
siehe Abbildung I.3.

Ein leichter Anstieg von t1 (2,3-DPG=4,3 umol/g) nach t2 (2,3-DPG=4,6 umol/g, Δ 2,3-DPG=0,3 umol/g) und ein leichter Abfall nach t3 (2,3-DPG=4,4 umol/g) läßt nicht darüber hinwegtäuschen, daß ab t4 (2,3-DPG=4,8 umol/g) ein Anstieg der Werte über t5 (2,3-DPG=5,4 umol/g) bis t6 (5,8 umol/g) erfolgt. Tiefstwert liegt bei t1, Höchstwert bei t6, (Δ 2,3-DPG=1,5 umol/g).

Tab. I.3.

Zeitpunkt t1-6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
2,3-DPG (Hb-korrigiert, umol/g)	4,3	4,6	4,4	4,8	5,4	5,8
Standardab- weichung (umol/g)	1,0	0,83	0,85	0,84	0,95	1,07

1.3. Hb-korr. 2,3-DPG-Konzentration (umol/g); Gruppe Phosphat



Veränderungen des Hämoglobin-Wertes der Phosphat-Gruppe entlang der Zeitachse t1-t6:

siehe Tabelle A.1, Diagramm A1 und A2.

Im allgemeinen liegt der Hämoglobin-Wert bei Frauen zwischen 12-16 g/dl, bei Männern zwischen 14-18 g/dl.

Es werden von den männlichen und den weiblichen Patienten zu jedem Zeitpunkt t1-t6 die Mittelwerte bestimmt.

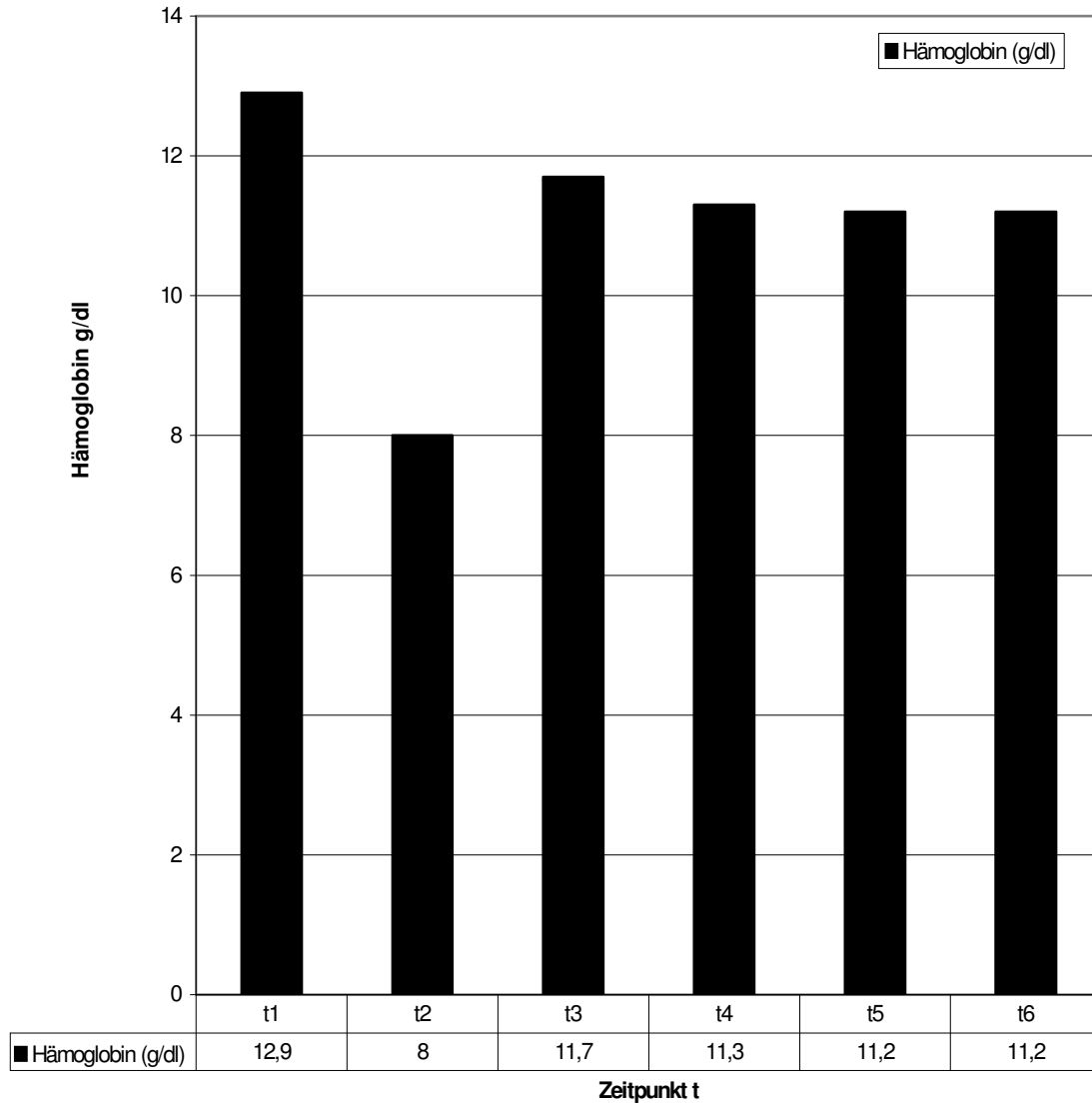
Zum Zeitpunkt t1, vor der Narkoseeinleitung, liegt der Hb-Wert der Männer mit 14,0 g/dl deutlich über dem der Frauen mit 12,9 g/dl, beide Werte liegen im obengenannten Normbereich. Zum Zeitpunkt t2, 15 min. nach Anschluß der Herz-Lungen-Maschine, sinkt sowohl in der männlichen als auch in der weiblichen Gruppe der Wert unter den Normbereich auf 8,0 g/dl bzw. 9,0 g/dl ab, um dann zu t3, nach Übernahme des operierten Patienten auf die Intensivstation, wieder auf 11,7 g/dl bzw. 11,1 g/dl anzusteigen. In der weiteren postoperativen Phase (24, 48 und 72 Stunden nach t3) ändert sich der Hb-Wert von t4 (Frauen: 11,3 g/dl, Männer: 11,2 g/dl) zu t5 (Frauen: 11,2 g/dl, Männer: 11,1 g/dl) und t6 (Frauen: 11,2 g/dl, Männer: 11,0 g/dl) nicht ausschlaggebend, die Werte liegen unter dem Normbereich. Die Hb-Werte der Frauen liegen von t4-t6 nur diskret über denen der Männer.

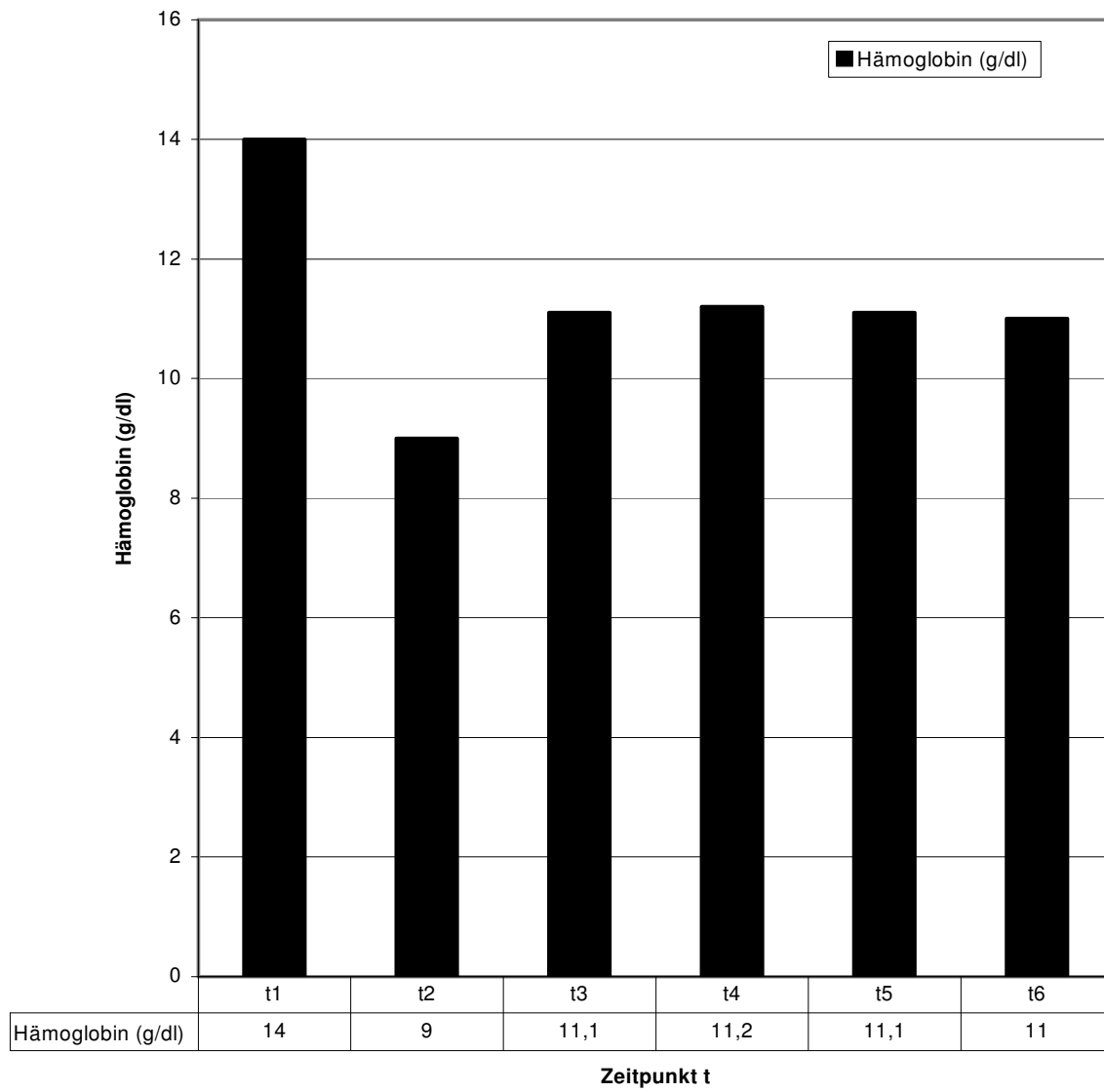
Tab. A.1

Zeitpunkt t1-6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
<u>Frauen:</u> Hämoglobin (g/dl)	12,9	8,0	11,7	11,3	11,2	11,2
<u>Männer:</u> Hämoglobin (g/dl)	14	9,0	11,1	11,2	11,1	11,0

Gruppe Phosphat: Hämoglobin (g/dl)/Frauen

A1



Gruppe Phosphat: Hämoglobin (g/dl)/Männer**A 2**

Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK) intra- sowie postoperativ in der Phosphat-Gruppe:

siehe Tabelle A.2

Die EK-Gabe ist intraoperativ am höchsten, die meisten Patienten erhalten zwischen ein oder zwei EK's. Die Höchstgabe von 5 EK's findet zweimal statt. Ein Patient erhält intraoperativ 1370 ml HLM-Blut, ein weiterer 1018 ml und ein dritter 600 ml und 1 EK. Bei HLM-Blut handelt es sich um Fremdblutkonserven, mit denen die Herz-Lungen-Maschine „befahren“, das heißt gefüllt wird, damit ein Anschluß an den Patienten möglich ist. Postoperativ am gleichen OP-Tag erhalten insgesamt nur noch zehn Patienten Blutkonserven, meist zwischen ein und drei EK's, wobei auch hier einmal fünf EK's gegeben werden.

Am ersten postoperativen Tag erhalten nur noch zwei Patienten jeweils eine Konserve.

Tab. A.2

EK-Anzahl :	0	1	2	3	4	5
intraoperativ	9	6	5	3	1	2
OP-Tag (postoperativ)	16	4	2	2	1	1
1.Tag postoperativ	24	2	0	0	0	0

EK=Erythrozytenkonzentrate; OP-Tag=Operations-Tag

Veränderungen der Körpertemperatur der Phosphat-Gruppe entlang der Zeitachse t1-t6:

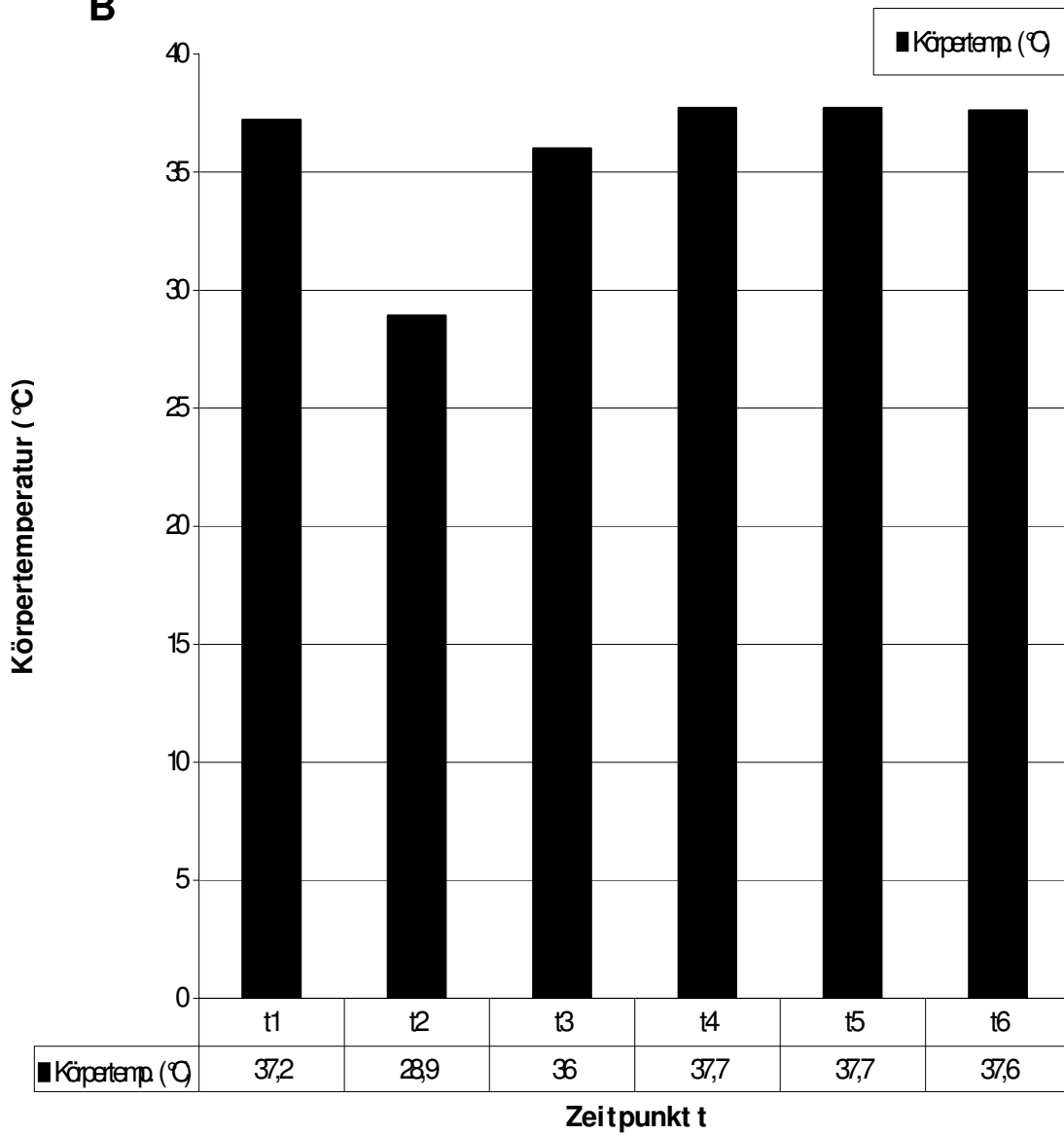
siehe Tabelle B, Diagramm B.

Es werden von allen Patienten der Phosphat-Gruppe die Mittelwerte zu jedem Zeitpunkt t1-t6 bestimmt.

Zum Zeitpunkt t1, vor der Narkoseeinleitung, liegt die Körpertemperatur bei 37,2°C, intraoperativ 15 min nach Anschluß an die Herz-Lungenmaschine sinkt die Temperatur auf 28,9°C ab. Bis zum Zeitpunkt t3, nach Übernahme der Patienten auf die Intensivstation, steigt die Körpertemperatur wieder auf 36,0°C an, steigt weiter zum Zeitpunkt t4, 24 Stunden nach t3, auf 37,7°C und bleibt fast konstant über t5 (37,7°C) und t6 (37,6°C).

Tab. B

Zeitpunkt t1-6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Körpertemperatur (°C)	37,2	28,9	36,0	37,7	37,7	37,6

Gruppe Phosphat; Körpertemperatur(°C)**B**

Veränderungen der anorganischen Phosphat-Konzentration der Phosphat-Gruppe entlang der Zeitachse t1-t6:

siehe Tabelle C, Diagramm C.

Es werden von allen Patienten der Phosphat-Gruppe die Mittelwerte der anorganischen Phosphat-Konzentrationen zu jedem Zeitpunkt t1-t6 bestimmt.

Die zweimalige Gabe von je 60mval Kaliumphosphat intravenös erfolgt zwischen dem Zeitpunkt t3 und t4, also innerhalb der ersten postoperativen 24 Stunden, nachdem der Patient auf die Intensivstation übernommen wird.

Der Normbereich von anorganischem Phosphat liegt bei 2,5-4,8 mg/dl.

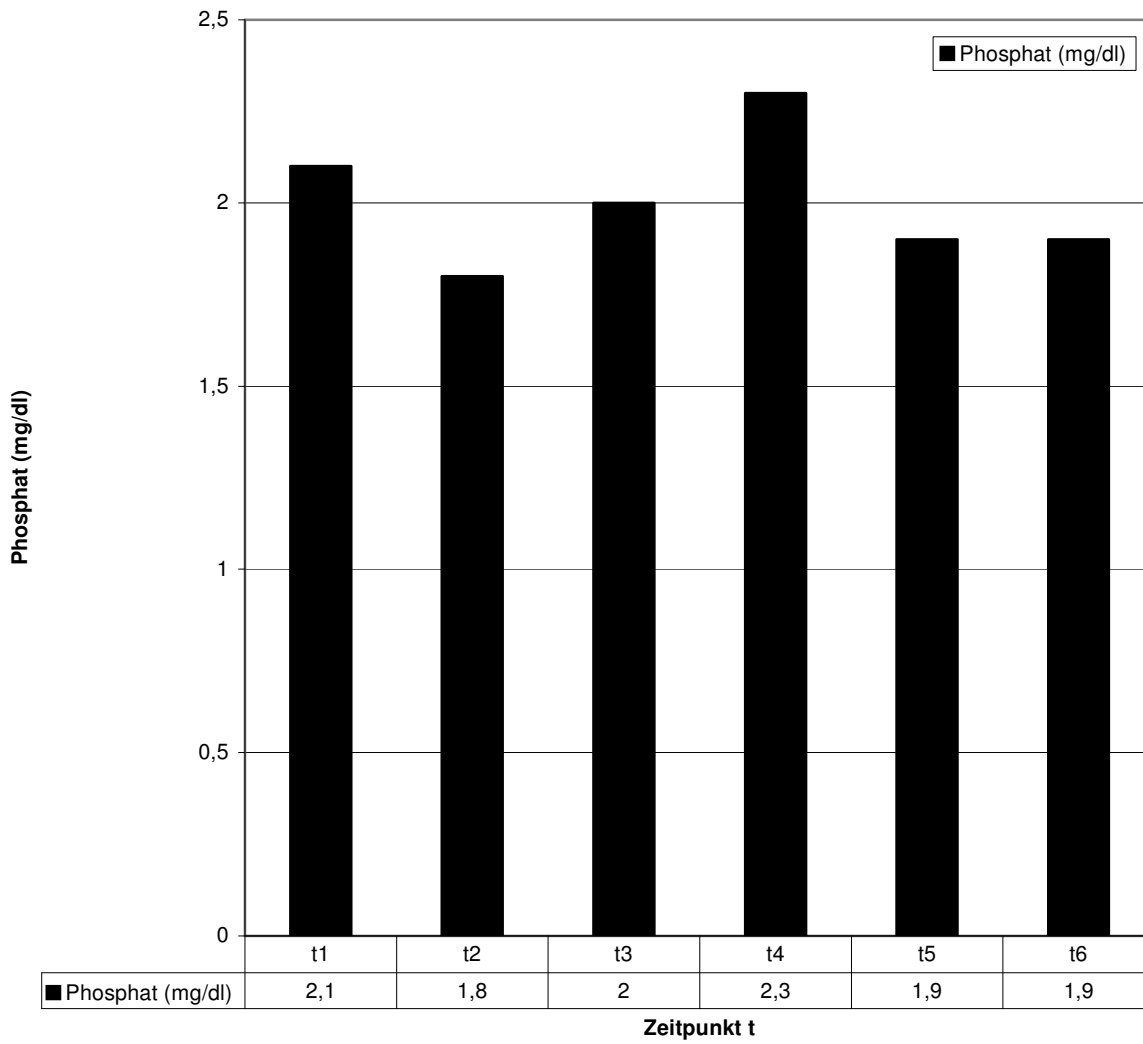
Schon zum Zeitpunkt t1 liegt der Wert mit 2,1 mg/dl unter dem Normbereich, er sinkt zu t2 intraoperativ nach Anschluß an die Herz-Lungenmaschine auf 1,8 mg/dl, erholt sich direkt nach der Operation ein wenig auf 2,0 mg/dl. Zum Zeitpunkt t4, 24 Stunden nach t3, das heißt nach der Gabe von Kaliumphosphat, steigt der Wert auf 2,3 mg/dl an, fällt zu t5 und t6 (48 und 72 Stunden nach t3) auf 1,9 mg/dl ab. Insgesamt liegen alle Phosphat-Werte entlang der Zeitachse t1-t6 unterhalb des Normbereichs, wobei der höchste Wert zum Zeitpunkt t4, dem ersten Meßwert nach der Kaliumphosphatgabe, zu finden ist.

Tab. C

Zeitpunkt t1-t6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Phosphat (mg/dl)	2,1	1,8	2,0	2,3	1,9	1,9

C

Gruppe Phosphat: Phosphat (mg/dl)



Veränderungen der Kalium-Konzentrationen der Phosphat-Gruppe entlang der Zeitachse t1-t6:

siehe Tabelle D, Diagramm D.

Hier werden ebenso die Mittelwerte der Kalium-Konzentrationen aller Patienten der Phosphat-Gruppe zu allen Zeitpunkten t1 bis t6 bestimmt.

Der Normbereich von Kalium liegt bei 3,5-5,0 mval/l.

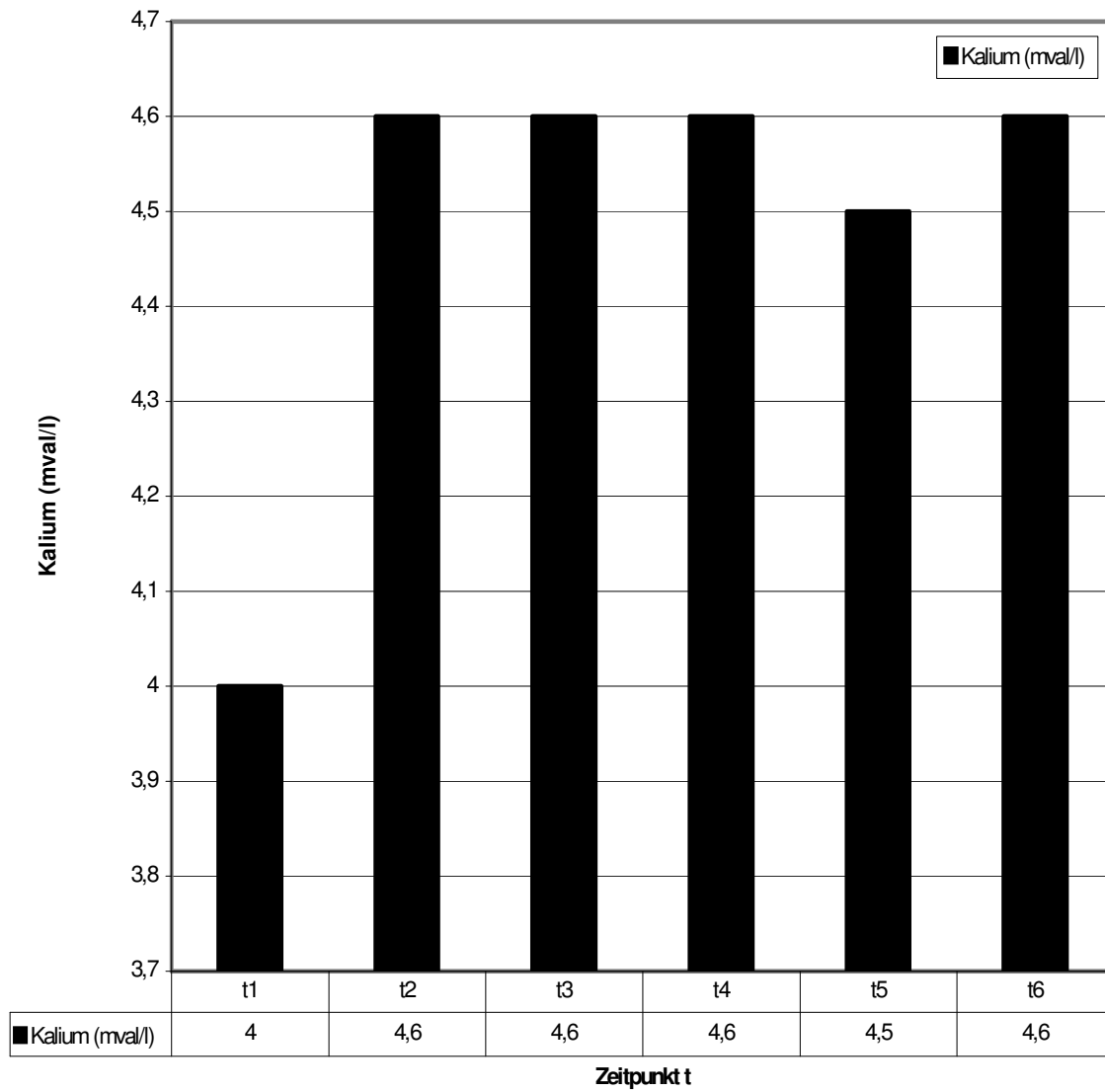
Zum Zeitpunkt t1 liegt der Wert bei 4,0 mval/l, steigt zu t2 intraoperativ auf 4,6 mval an und bleibt bis t4 konstant auf dieser Höhe. Zu t5 sinkt er diskret ab auf 4,5 mval/l, zu t6 liegt er wieder bei 4,6 mval/l.

Tab. D

Zeitpunkt t1-t6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Kalium (mval/l)	4,0	4,6	4,6	4,6	4,5	4,6

D

Gruppe Phosphat: Kalium (mval/l)



Veränderungen des pH-Wertes der Phosphat-Gruppe entlang der Zeitachse t1-t6:

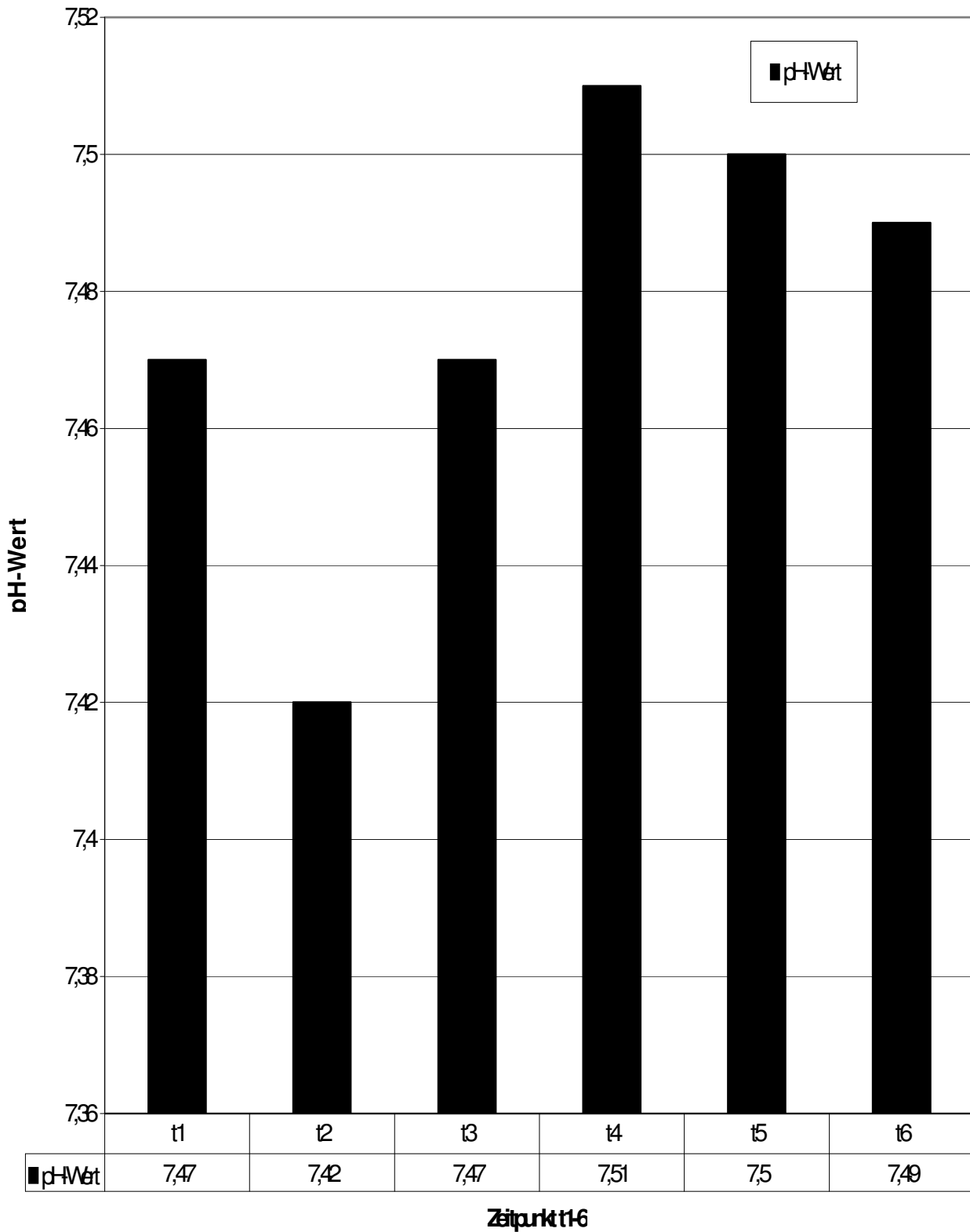
siehe Tabelle E, Diagramm E.

pH-Normalwerte: 7,36-7,44

Betrachtet man die Entwicklung des pH-Wertes entlang der Zeitachse, so sind keine großen Schwankungen auszumachen, die Werte bewegen sich zwischen 7,42 (t2) und 7,51 (t4).

Tab.E

Zeitpunkt	t1	t2	t3	t4	t5	t6
pH-Wert	7,47	7,42	7,47	7,51	7,50	7,49

E**Gruppe Phosphat: pH- Wert**

II. Vergleich der Phosphat-Gruppe mit der Kalium-Gruppe

- Ermittlung signifikanter Unterschiede bezüglich der p50-Werte und der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentrationen im Verlauf der sechs Meßpunkte t1-t6

Der wohl interessanteste Punkt ist die Gegenüberstellung der Resultate der beiden großen Patientengruppen.

Genauer gesagt wird der standardisierte und der in vivo-p50-Wert, sowie die Hb-korrigierte 2,3-DPG-Konzentration der Phosphat-Gruppe und der Kalium-Gruppe miteinander verglichen.

Die Daten der Kalium-Gruppe entstammen der vorangegangenen Dissertation von K. Frenzl. Es herrschen in dieser Arbeit dieselben Bedingungen wie in der Phosphat-Gruppe vor, außer daß hier postoperativ keine Kaliumphosphat-Gabe erfolgt. Das bedeutet, daß zu denselben Zeitpunkten die Blutabnahmen und Messungen erfolgten (siehe Teil 2, Material und Methodik) und die Patienten nach dem Eingriff Kalium nicht in Verbindung mit anorganischem Phosphat erhielten.

Die zu bestimmenden und auszuwertenden Parameter sind ebenfalls die standardisierten und in vivo-p50-Werte, sowie die Hb-korrigierte 2,3-DPG-Konzentration.

Jedem Patienten der Phosphat-Gruppe wird nach der Operation, also nach dem Zeitpunkt t3, eine Kaliumphosphat-Menge von zweimal 60mval intravenös zugeführt.

Ob die Kaliumphosphat-Verbindung die 2,3-DPG-Konzentrationen und die p50-Werte beeinflussen und damit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorliegt, wird nun in diesem Punkt aufgedeckt.

Auch hier werden die Mittelwerte der p50-Werte und der 2,3-DPG-Konzentrationen beider Gruppen ermittelt und in ein Diagramm aufgetragen.

In allen drei Schaubildern stellt die x-Achse die Zeitachse dar (t1-t6), die y-Achse dient der Wiedergabe der p50-Werte und der 2,3-DPG-Konzentrationen.

II.1. Vergleich der standardisierten p50-Werte der Phosphat-Gruppe mit denen der Kalium-Gruppe

siehe Tabelle und Diagramm II.1.

Mit Hilfe des t-Tests kann festgestellt werden, ob zu den einzelnen Zeitpunkten eine Signifikanz zwischen den stand. p50-Werten der beiden Patientengruppen besteht.

Zum Zeitpunkt t1 beträgt $\text{Prob}>(t)$ 0,1405, man kann nicht von einer Signifikanz sprechen, da $\text{Prob}>(t)$ kleiner als 0,05, das heißt kleiner als 5% betragen muß, damit man noch eine Signifikanz zuschreiben kann.

Die Ausgangsdifferenz der beiden Gruppen beträgt zum Zeitpunkt t1

$\Delta t_1 = 0,5$ mmHg. Die standardisierten p50-Werte der Phosphat-Gruppe liegen zu allen Zeitpunkten, außer zum Zeitpunkt t2, über denen der Kalium-Gruppe.

Zu t2 befindet sich der p50-Wert der Phosphat-Gruppe unter dem der Kalium-Gruppe, $\Delta t_2 = -0,4$ mmHg. Zu diesem Zeitpunkt liegt mit $\text{Prob}>(t) = 0,3338$ auch keine Signifikanz vor. Zum Zeitpunkt t3 sind die Werte der Phosphat-Gruppe und der Kalium-Gruppe gleich groß mit $t_3 = 26,2$ mmHg.

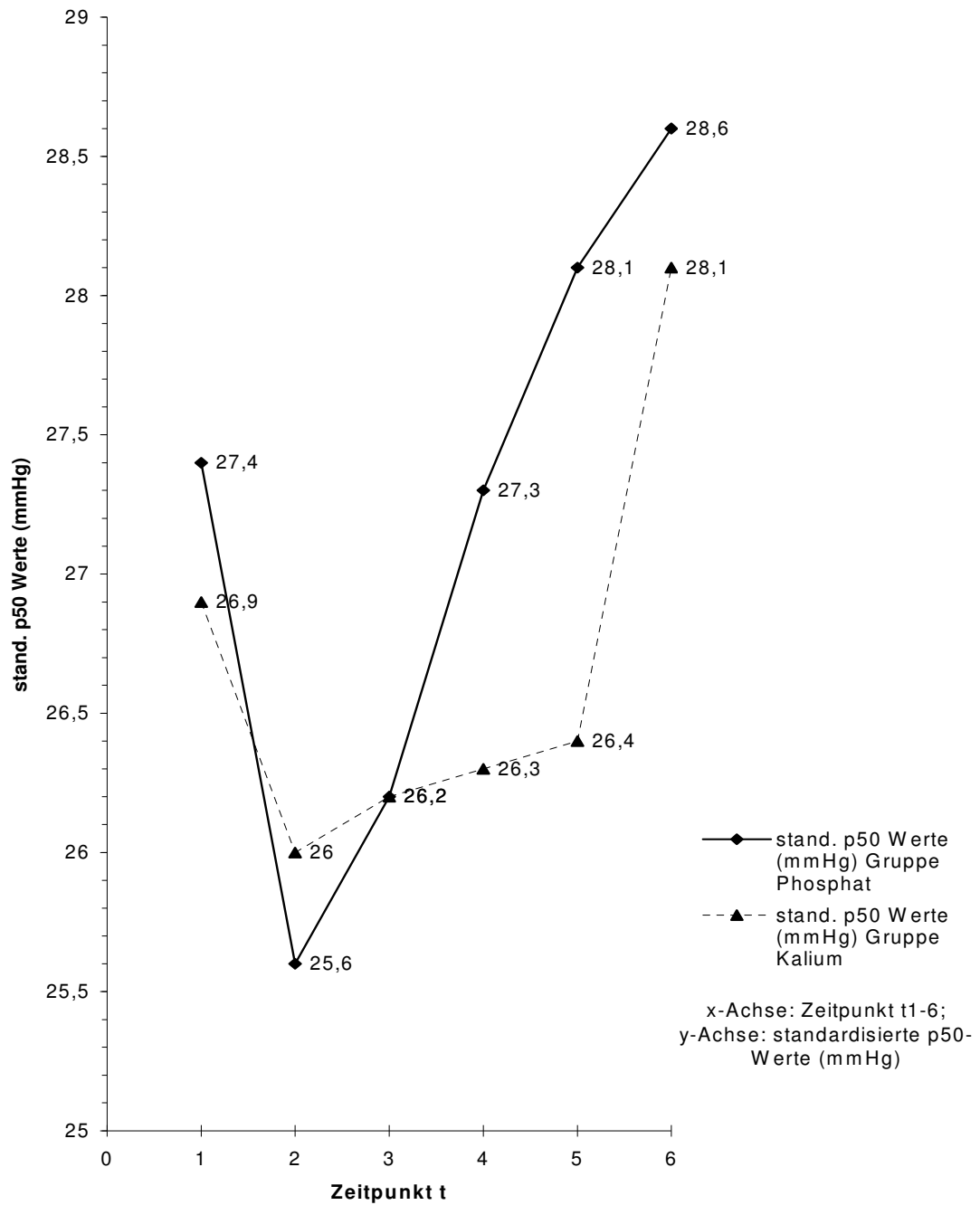
Eine Differenz ist zum Zeitpunkt t4 ($\Delta t_4 = +1,0$ mmHg) wieder auszumachen, zum Zeitpunkt t5 wird sie immer größer ($\Delta t_5 = +1,7$ mmHg). Zu diesen Zeitpunkten ist eine deutliche Signifikanz mit $\text{Prob}>(t) = 0,0103$ bei t4 und $\text{Prob}>(t) = 0,0005$ bei t5 nachzuweisen.

Zum Schluß nimmt der Meßunterschied zum Zeitpunkt t6 wieder ab ($\Delta t_6 = 0,5$ mmHg), wobei $\text{Prob}>(t) = 0,2176$ ist.

Tab. II.1

Zeitpunkt t1-6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
<u>Phosphat-Gruppe:</u> stand. p50-Werte (mmHg)	27,4	25,6	26,2	27,3	28,1	28,6
<u>Kalium-Gruppe:</u> stand. p50-Werte (mmHg)	26,9	26,0	26,2	26,3	26,4	28,1

II.1. Vergleich stand. p50-Werte Gruppe Phosphat und Gruppe Kalium



II.2. Vergleich der in vivo p50-Werte der Phosphat-Gruppe mit denen der Kalium-Gruppe

siehe Tabelle und Diagramm II.2.

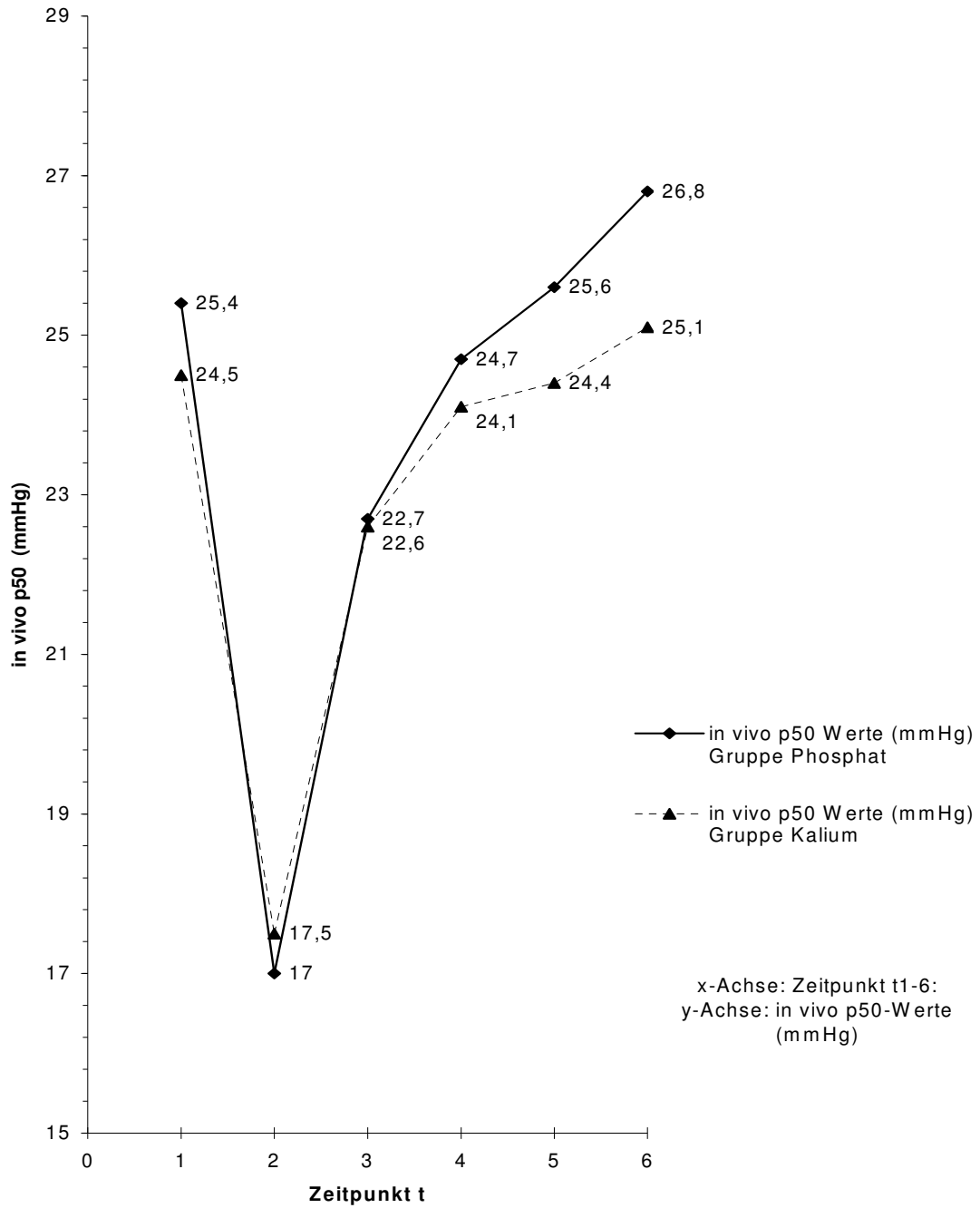
Um eine Signifikanz zwischen den in vivo p50-Werten der beiden Patientengruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten festzustellen, wird auch in diesem Fall mit dem t-Test gearbeitet.

Der in vivo p50-Wert der Phosphat-Gruppe zum Zeitpunkt t1 befindet sich $\Delta t_1 = +0,9$ mmHg über dem der Kalium-Gruppe. Zum Zeitpunkt t2 nimmt die Differenz allerdings ab und der p50-Wert zu t2 der Kalium-Gruppe liegt dieses einzige mal über dem der Phosphat-Gruppe ($\Delta t_2 = -0,5$ mmHg). Zum Zeitpunkt t1 ist eine Signifikanz nachzuweisen, $\text{Prob}>(t) = 0,0200$, zum Zeitpunkt t2 liegt mit $\text{Prob}>(t) = 0,5522$ keine mehr vor. Die Phosphat-Gruppe übertrifft die Kalium-Gruppe mit $\Delta = +0,1$ mmHg zum Zeitpunkt t3 (keine Signifikanz, $\text{Prob}>(t) = 0,8862$), und die Differenz steigt zunehmend von t4 ($\Delta t_4 = +0,6$ mmHg) über t5 ($\Delta t_5 = +1,2$ mmHg) bis t6 an, wo sich der in vivo p50-Wert der Phosphat-Gruppe am sichtbarsten von dem der Kalium-Gruppe abhebt mit $\Delta t_6 = +1,7$ mmHg. Zum Zeitpunkt t4 beträgt $\text{Prob}>(t) = 0,1253$, und erst ab dem Zeitpunkt t5 liegt mit $\text{Prob}>(t) = 0,0080$ eine Signifikanz vor, die zu t6 mit $\text{Prob}>(t) = 0,0031$ weiter zunimmt.

Tab. II.2

Zeitpunkt t1-6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
<u>Phosphat-Gruppe:</u> in vivo p50-Werte (mmHg)	25,4	17,0	22,7	24,7	25,6	26,8
<u>Kalium-Gruppe:</u> in vivo p50-Werte (mmHg)	24,5	17,5	22,6	24,1	24,4	25,1

II.2. Vergleich in vivo p50-Werte Gruppe Phosphat und Gruppe Kalium



II.3. Vergleich der Hämoglobin-korrigierten 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentrationen der Phosphat-Gruppe mit denen der Kalium-Gruppe

siehe Tabelle und Diagramm II.3.

Bestimmung der Signifikanzen mit dem t-Test.

Anfangs zum Zeitpunkt t1 mißt die Differenz zwischen der Phosphat- und der Kaliumgruppe $\Delta 2,3\text{-DPG}=1,0$ umol/g, $\text{Prob}>(t)=0,0002$, und verändert sich vom Zeitpunkt t2 über t3 (t2: $\Delta 2,3\text{DPG}=0,9$ umol/g, t3: $\Delta 2,3\text{DPG}=1,0$ umol/g) kaum, $\text{Prob}>(t)=0,0004$ zum Zeitpunkt t2.

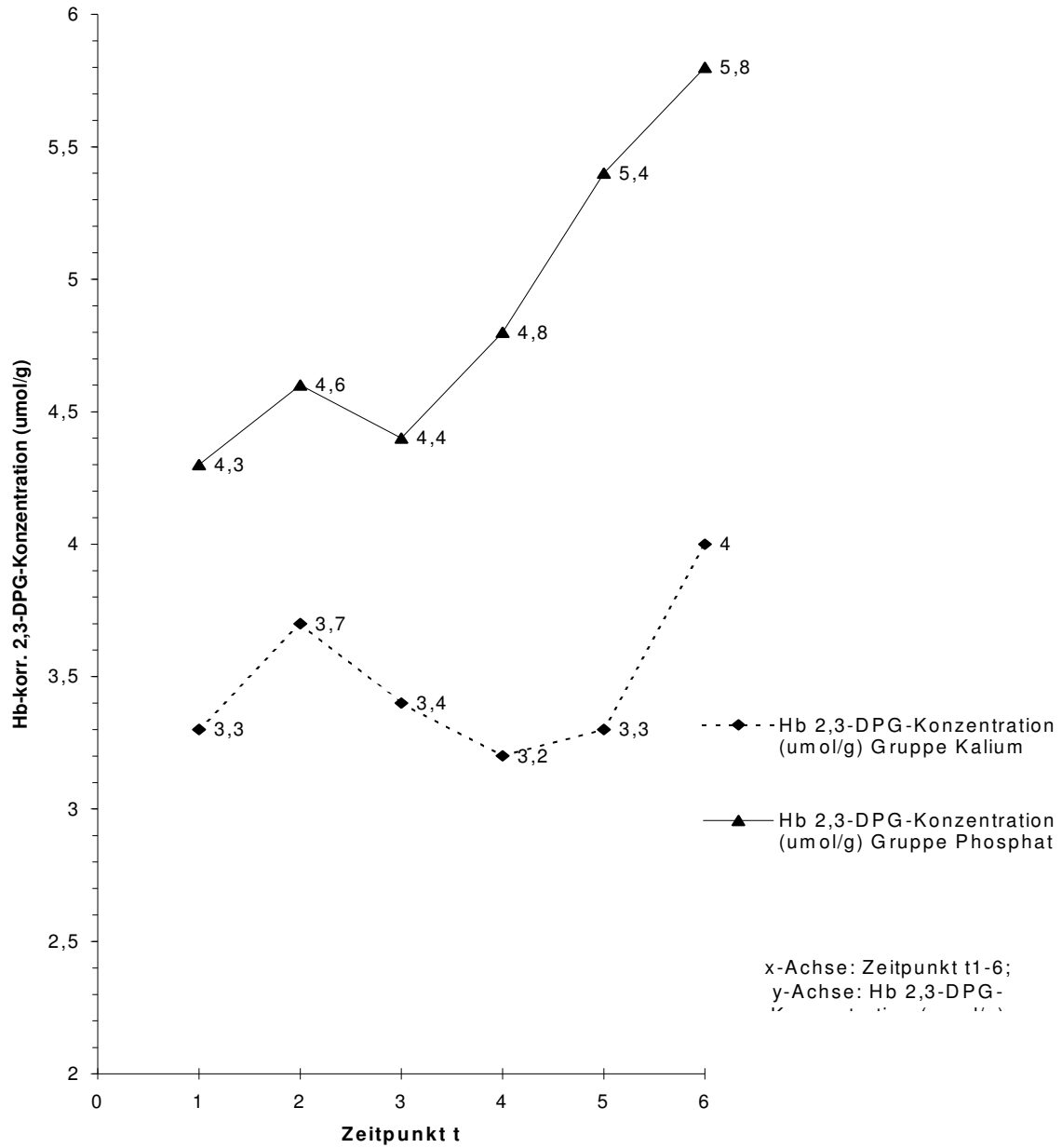
Ab dem Zeitpunkt t4 steigt der Meßunterschied der beiden Patientengruppen auf $\Delta 2,3\text{-DPG}=1,6$ umol/g an, mit $\text{Prob}>(t)<0,0001$ nimmt auch die Signifikanz zu. Der Anstieg des Meßunterschiedes ist zum Zeitpunkt t5 mit $\Delta 2,3\text{-DPG}=2,1$ umol/g, $\text{Prob}>(t)<0,0001$ am größten, zum Zeitpunkt t6 mit $\Delta 2,3\text{-DPG}=1,8$ umol/g ist ein leichte Annäherung wieder zu vermerken, $\text{Prob}>(t)<0,0001$.

Betrachtet man das Diagramm, so erkennt man, daß zu allen sechs Meßzeitpunkten die Hb-korrigierten 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentrationen der Phosphat-Gruppe über den Konzentrationen der Kalium-Gruppe liegen. Die Meßwerte zu den Zeitpunkten t1-t3 weisen eine deutliche Signifikanz auf, die stetig von t4 über t5 bis t6 zunimmt. Ab t4 kommt bei der Phosphat-Gruppe die Wirkung der Kaliumphosphatgabe auf den 2,3-DPG-Metabolismus mit ins Spiel. Ob dies der Grund für diese Veränderungen der 2,3-DPG-Konzentrationen sein kann, wird im Diskussionsteil besprochen.

Tab. II.3

Zeitpunkt t1-6	t1	t2	t3	t4	t5	t6
<u>Phosphat-Gruppe:</u> Hb korr. 2,3-DPG (umol/g)	4,3	4,6	4,4	4,8	5,4	5,8
<u>Kalium-Gruppe:</u> Hb korr. 2,3-DPG (umol/g)	3,3	3,7	3,4	3,2	3,3	4,0

II.3. Vergleich Hb-korr. 2,3-DPG-Konz. (umol/g) Gruppe Phosphat und Gruppe Kalium



4. Diskussion:

Betrachtung des Sauerstofftransportes, der -versorgung und des -bedarfs bei Patienten mit KHK (koronare Herzkrankheit), bzw. eingeschränkter Herzleistung und Veränderungen unter kardiopulmonalem Bypass:

Die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus ist in erster Linie vom Herzzeitvolumen und dem koronaren Blutfluß abhängig (5). Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und einer daraus resultierenden Linksherzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion kann eine mangelnde Sauerstoffversorgung auftreten, ähnlich wie bei anämischen Patienten, Patienten mit chronischer Hypoxie, aufgrund von obstruktiven Lungenerkrankungen, angeborenen zyanotischen Herzerkrankungen oder Höhengraufenthalt (5,31).

Um sich nun diesen Verhältnissen anzupassen, versucht der Organismus unter anderem durch eine erhöhte 2,3-DPG-Konzentration die Sauerstoff-affinität des Hämoglobins herabzusetzen. Dieser adaptive gegensteuernde Mechanismus unterstützt die Aufrechterhaltung einer adäquaten Sauerstoffversorgung (5).

Wenn dieser Mechanismus ausfiele, wäre, wie es in einer Versuchsreihe mit herzinsuffizienten Patienten beschrieben wird, ein Anstieg des Herzschlagvolumens um 31% und des koronaren Blutflusses um 57% notwendig, um dieselben metabolischen Anforderungen wie im Normalfall zu erfüllen (5).

Eine äußerst unökonomische Alternative, wenn man die Grunderkrankung der Patienten berücksichtigt.

Schon in diesem Beispiel zeigt sich der positive Einfluß einer Zunahme der 2,3-DPG-Konzentration im Blut auf die Sauerstoffversorgung der Gewebe.

Interessant ist auch die Beobachtung, daß zwischen arteriellem, gemischt-venösem Blut und dem Blut des Koronar-Sinus bei Patienten mit koronarer

Herzerkrankung größere Unterschiede bezüglich des Wasserstoffionen-Gehalts und der CO₂-Konzentration vorliegen, als dies normalerweise der Fall ist. Dies hat auch größere Unterschiede in der Syntheserate und dem Metabolismus des 2,3-DPG zur Folge, da die Synthese des 2,3-DPG im Verhältnis zur bestehenden Glykolyserate in azidotischem Blut abfällt und unter alkalotischen Bedingungen ansteigt (5,33,36,39).

Weiterhin wurde beobachtet, daß niedrige Konzentrationen des 2,3-DPG im venösen Blut die Sauerstoffaufnahme in den Lungen verbessern und höhere Konzentrationen im arteriellen Blut die Sauerstoffabgabe an die Gewebe erleichtern kann (5).

Eine Abnahme des Herzzeitvolumens bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist verbunden mit erhöhten 2,3-DPG-Konzentrationen in den Erythrozyten und herabgesetzter Sauerstoffaffinität des Hämoglobin, ein Kompensationsmechanismus des Organismus, der schon 1969 von Metcalfe et al (34) festgestellt worden ist.

Wie verhält sich nun aber die Sauerstoffversorgung, der -transport , -bedarf und weitere hämodynamische Parameter (arterio-venöse O₂-Diff., O₂-Verbrauch, CI = kardialer Index) bei herzchirurgischen Eingriffen unter zu Hilfenahme des extrakorporalen Kreislaufs und der Hypothermie?

Das Myokard ist eines der Organe des menschlichen Organismus, das am empfindlichsten auf eine Sauerstoffunterversorgung, das heißt einen hypoxämischen Zustand, reagiert. Solche Verhältnisse können bei herzchirurgischen Operationen perioperativ vorliegen.

Myokardiales Gewebe besitzt eine hohe Sauerstoffausschöpfung, die Koronarzirkulation ist in der Lage sich um ein Vielfaches zu steigern, nur in poststenotischen Gebieten ist diese Reaktion nicht mehr möglich. Mit sinkendem arteriellen Sauerstoffgehalt und maximaler Sauerstoffausschöpfung des Organismus nimmt die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz zu, der Sauerstoffbedarf des Myokards kann nicht gedeckt werden (31,32). Dies kann

bei herzchirurgische Patienten in der postoperativen Phase zu Komplikationen führen.

Während des kardiopulmonalen Bypasses wird eine starke Abnahme der Sauerstoffaufnahme, bzw. des -verbrauchs (VO_2) und der CO_2 -Produktion (VCO_2) beschrieben. Der kardiale Index ($CI=L/min/m^2$) wird jedoch durch den kardiopulmonalen Bypass aufrechterhalten (11).

In der Post-Bypass-Periode kommt es wiederum zum Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und der CO_2 -Produktion. Obwohl die Mechanismen für diese Zunahme noch nicht genau geklärt sind, nimmt man an, daß der Grund dafür in einem postoperativ gesteigerten Gesamtmetabolismus, Veränderungen bezüglich der Löslichkeit von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut und in den Geweben, sowie in dem Ausgleich einer „Sauerstoffschuld“, die während des kardiopulmonalen Bypass` zustande kam, liegen kann. Darüberhinaus führt nach dem kardiopulmonalen Bypass die Wiedereinführung des Laktats in den Körperkreislauf und dessen Abbau zu einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs und der CO_2 -Eliminierung (11).

Eine weitere Erklärung für den ansteigenden Sauerstoffverbrauch und den vermehrten Anfall von CO_2 könnte der Anstieg der Katecholamine, speziell von Epinephrin, und die Aufwärmphase nach der Operation sein (11).

Beeinflussung der 2,3-Diphosphoglycerat -Konzentration:

Wenn mit zunehmender 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration die Sauerstoffaffinität des Hämoglobin abnimmt, das heißt, vermehrt Sauerstoff an das Gewebe abgegeben werden kann, verschiebt sich die Sauerstoffsättigungskurve nach rechts und der p_{50} -Wert steigt an (17,6).

Die Frage stellt sich nun, auf welche verschiedene Art und Weise dies erreicht werden kann. In der Literatur findet man eine Vielzahl von Antworten:

2,3-DPG und der pH-Wert:

Die pH-Abhängigkeit der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration in den Erythrozyten wurde lange Zeit vor seiner allosterischen Wirkung auf die Sauerstoffbindung des Hämoglobins von Rapoport und Guest 1939 festgestellt (33).

Benesch und Benesch untermauerten diese Aussage mit der Erkenntnis, daß mit zunehmender Wasserstoff-Ionen-Konzentration die Bindungsfähigkeit des 2,3-Diphosphoglycerats an deoxygeniertem Hämoglobin zunimmt. Die Beziehung zwischen der 2,3-DPG-Konzentration und dem p_{50} -Wert ist demnach vom pH-Wert abhängig (2).

Nach der Arbeit von Meldon und Abboud bewirkt ein Anstieg des 2,3-DPG-Gehaltes der Erythrozyten gleichermaßen eine Zunahme des pH-Wertes im Blutplasma und eine Abnahme des pH-Wertes in den Erythrozyten. Das Abfallen des Erythrozyten-pH hat eine erleichterte Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe zur Folge, Veränderungen der 2,3-DPG-Konzentration in den Erythrozyten werden durch die pH-abhängige Glykolyse der Erythrozyten gemäßigt und wieder auf Normalwerte gebracht (33).

2,3-DPG und die 2,3-DPG-Synthase bzw. -Phosphatase:

In einer Arbeit von Kin Tak Yu et al (25) haben in vitro Versuche mit menschlichen Erythrozyten zu folgenden Erkenntnissen geführt:

Durch Manipulation des Multienzymkomplexes 2,3-DPG-Synthase bzw. -Phosphatase und damit des 2,3-Diphosphoglycerat-Metabolismus in den Erythrozyten eröffnet sich eine weitere Möglichkeit, die intrazelluläre Konzentration dieses Diphosphonats zu erhöhen. 2,3-DPG-Phosphatase als Inhibitor dieses Metabolismus wird durch 2-Phosphoglycerat physiologischerweise aktiviert.

3-Phosphoglycerat, auch ein Zwischenprodukt der Glykolyse, stellt seinerseits einen Aktivator der 2,3-DPG-Synthase dar.

Ähnlich reagierende Substanzen, oder Verbindungen wie die Aminosäure L-Alanin, die in der Lage sind, die zelluläre 3-Phosphoglycerat-Konzentration zu steigern, könnten den 2,3-Diphosphoglycerat-Gehalt in menschlichen

Erythrozyten erhöhen. Der Mechanismus würde in einer simultanen Aktivierung der Synthase und Inhibition der Phosphatase bestehen. Der daraus resultierende Anstieg der zellulären 2,3-DPG-Konzentration verursacht wiederum eine Verschiebung der Sauerstoffsättigungskurve nach rechts, das heißt eine Erhöhung des p50-Wertes (25,50).

2,3-DPG und DMSO (Dimethylsulphoxid):

Eine direkte Erhöhung der 2,3-DPG-Konzentration über Inkorporation des Diphosphonats hielt man lange Zeit für ausgeschlossen, da die Erythrozytenmembran nicht für 2,3-DPG alleine durchgängig ist (3).

Das Gegenteil ließ sich 1984 von Tanaka und Asakura beweisen (45). Indem 2,3-DPG in Kombination mit Dimethylsulphoxid mit Erythrozyten inkubiert wird, nimmt die Osmolarität durch den Eintritt von DMSO in die Zellen zu. Dieser osmotische Stress ermöglicht 2,3-Diphosphoglycerat in die Erythrozyten einzudringen, ohne daß die Membran Schaden nimmt. Nachdem DMSO die Zellen verlassen hat, besteht kein osmotisches Ungleichgewicht mehr, und die Erythrozyten nehmen ihre ursprüngliche Form wieder an (45). Leider liegen auch hier noch keine in vivo Therapieansätze vor.

2,3-DPG und pharmakologische Stimulation:

Akerblom (1972) und Duhm (1974) bewiesen eine pharmakologische Stimulierung des 2,3-Diphosphoglycerats in vitro mit Hilfe von Inosin, Pyruvat und anorganischem Phosphat, allerdings ist die Übertragung dieser Versuche in vivo nicht möglich gewesen (16).

Diese Feststellung wurde ebenfalls schon 1971 von Lian gemacht, wobei ein sogenannter „Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer“ benutzt wurde, der bei einem pH von 7,8 5 mM Inosin, 5 mM Pyruvat und 10 mM Glukose enthält. Bei sechsständiger Inkubation der Erythrozyten kam es zu einem drei- bis vierfachen Anstieg der intrazellulären 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration (29).

2,3-DPG und anorganisches Phosphat in Verbindung mit Fruktose, Glukose und Methylenblau:

Die Arbeit von Farber, Rubin und Manfredi 1984 (17) behandelt die Zunahme des 2,3-Diphosphoglycerat-Gehaltes in den Erythrozyten in vitro durch Zugabe von Fruktose, Phosphat und Methylenblau. Hier zeigte sich, daß die Verbindung von Fruktose und anorganischem Phosphat eine deutliche Erhöhung des 2,3-Diphosphoglycerat-Gehaltes in vitro erzielt. In diesem Fall könnte man sich eine Anwendung auf den menschlichen Organismus in der entsprechenden Dosierung überlegen (17).

Methylenblau in Verbindung mit Glukose und Phosphat ergab auch einen sichtbaren Anstieg der Diphosphoglycerat-Konzentration, wobei Methylenblau den Metabolismus über den Pentosephosphatweg durch Umwandlung von NADH zu NADP aktiviert. Zudem wird vermehrt NADH zu NAD umgesetzt, das für die Metabolisierung des Glyceraldehyd-3-Phosphats benötigt wird (17).

Zugesetztes Phosphat stimuliert die Glykolyserate möglicherweise über Aktivierung von Schlüsselenzymen, und Fruktose dient als Bypass zur Glukose-6-Phosphat-Produktion, dies würde wiederum die Aktivität der Hexokinase inhibieren (17).

Diese Wirkungsmechanismen müßten auf jeden Fall genauer überprüft werden. Interessant ist die Tatsache, daß Methylenblau bisher nur zur Aufrechterhaltung der Diphosphoglycerat-Konzentration in Erythrozytenkonzentraten diente.

Erwähnenswert ist ebenso, daß die Diphosphoglycerat-Anstiege deutlich höher bei Zugabe von Fruktose/Phosphat als von Glukose/Phosphat waren (17).

2,3-DPG und anorganisches Phosphat:

In welcher Beziehung steht nun anorganisches Phosphat zu 2,3-DPG?

Obwohl es die 2,3-Phosphoglyceratphosphatase aktiviert, führt die Zugabe von anorganischem Phosphat zu Erythrozyten, die mit Glukose inkubiert werden, zu einer Zunahme der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration.

Dieser stimulierende Effekt des Phosphates beruht möglicherweise auf eine Anhebung der 2,3-Diphosphoglycerat-Syntheserate:

Anorganisches Phosphat stimuliert die Phosphofruktokinase und Glycerinaldehyddehydrogenase und so wird die 1,3-Diphosphoglycerat-Konzentration erhöht (8,9).

Bei Patienten mit akuter Ketoacidose bewirkt die Behandlung mit anorganischem Phosphat in Form von Kaliumphosphat ebenfalls eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Gewebe. Allerdings wird in der Arbeit von Clerbaux 1992 aufgezeigt, daß anorganisches Phosphat die Sauerstoffsättigungskurve unabhängig von 2,3-Diphosphoglycerat nach rechts verschiebt. Kaliumphosphat erhöht zwar die p₅₀-Werte, die 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration bleibt jedoch unverändert. Allerdings wird im späteren Verlauf des Experiments eine Korrelation zwischen Diphosphoglycerat und Phosphat festgestellt (9).

Demnach beeinflußt anorganisches Phosphat die Sauerstoffsättigungskurve auf zweierlei Weise:

Zum einen verändert anorganisches Phosphat direkt die Sauerstoffsättigungskurve auf einem Weg, der nicht durch 2,3-Diphosphoglycerat vermittelt wird und von Clerbaux nicht aufgedeckt werden konnte, zum anderen indirekt über Steigerung der 2,3-Diphosphoglycerat-Resynthese.

Die direkte Beeinflussung der Sauerstoffsättigungskurve verläuft schneller als der Diphosphoglycerat-vermittelte Mechanismus (9).

Die Zugabe von anorganischem Phosphat führt nicht in allen Fällen selbstverständlich zu einer Erhöhung der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration. Eine große Rolle spielt das Medium, in dem sich die Erythrozyten befinden.

Bei Versuchen in vivo, wie im oberen Abschnitt beschrieben, reagiert der Metabolismus der Erythrozyten auf die extrazellulär erhöhte Phosphat-Konzentration mit einem verspätet eintretenden intrazellulären 2,3-Diphosphoglycerat-Anstieg (9). Die Verzögerung wird hypoxischem Stress zugeschrieben. Zudem läuft diese Reaktion zu derselben Zeit ab, in der der pH-Wert wieder normalisiert wird (40).

In vitro verhält sich der Erythrozyten-Metabolismus jedoch anders:

Die Zusammensetzung des Mediums ist von großer Bedeutung für die Glykolyse-Rate und den intrazellulären Diphosphoglycerat- bzw. Adenosintriphosphat-Gehalt. Führt man anorganisches Phosphat Erythrozyten in vitro bei einem pH-Wert von 7,4 zu, bleibt nach einer achtstündigen Inkubationszeit der Anstieg der intrazellulären Diphosphoglycerat- und Adenosintriphosphat-Konzentration aus. Auch bei einem pH von 7,1 kann die extrazellulär erhöhte Phosphat-Konzentration den Abfall des intrazellulären Diphosphoglycerats nicht abfangen (40).

Die Ursache hierfür könnte in einem Mangel an Pyruvat in der künstlichen Zellsuspension liegen. Dieses Zwischenprodukt der Glykolyse stimuliert die Glykolyse-Rate und somit die Diphosphoglycerat-Synthese in hohem Maße, sowohl in vivo als auch in vitro. Auch verschiedene Hormone beeinflussen den Erythrozyten-DPG-Gehalt in vivo (40).

In einer Arbeit von Lichtman et al wurde phosphatarmen Erythrozyten, die sich in hypophosphatämischem Blutplasma befanden, Phosphat zugeführt. Das Ergebnis war eine deutliche intrazelluläre Zunahme der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration innerhalb von fünf Stunden (30). Durch Zunahme der Diphosphoglycerat-Konzentration wird eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve erreicht (30).

Letztendlich zeigt sich, daß anorganisches Phosphat eine wichtige Rolle für die Synthese organischen Phosphates, speziell des 2,3-Diphosphoglycerates, spielt. Durch die Erhöhung extrazellulären Phosphates wird nicht nur die Glykolyserate und ihre End- bzw. Zwischenprodukte ATP und 2,3-DPG in vivo und in vitro stimuliert. Durch eine Hypophosphatämie werden die Energiereserven in den Erythrozyten gemindert, das Überleben der Zellen wäre somit bedroht.

Zudem resultiert aus einer Hypophosphatämie und einer nach sich ziehenden Abnahme intrazellulären organischen Phosphats eine Anstieg der

Sauerstoffaffinität des Hämoglobins, demnach eine Verschlechterung der Sauerstoffabgabe an die Gewebe (9,28,30,40).

Die Gabe anorganischen Phosphates in hypoxischen und metabolischen Stress-Zuständen besitzt somit eine wichtige klinische Relevanz. Blutverluste, anämische Erkrankungen, akute Ketoazidose bei Diabetikern sowie pulmonale und kardiale Leiden stellen solche Ausnahmesituationen dar. Eine frühzeitig angesetzte adjuvante Therapie mit anorganischem Phosphat könnte die Sauerstoffversorgung des Organismus unterstützen.

1. Beurteilung des Hämoglobins, pH-Wertes, der Körpertemperatur sowie der Phosphat- und Kalium-Konzentration der Phosphat-Gruppe entlang der Zeitachse t1-t6:

Der Abfall des Hämoglobins der Phosphat-Gruppe zum Zeitpunkt t2 ist mit der Hämodilution in Verbindung zu bringen, die während der Phase des extrakorporalen Kreislaufs stattfindet. Durch eine „Verdünnung“ des Patientenblutes sinkt der Hämatokrit-Wert und damit die Hämoglobinkonzentration. Dies stellt man nicht nur beim Hämoglobin aller 26 Patienten fest, sondern auch bei der geschlechtlichen Differenzierung. Betrachtet man die standardisierten und in vivo p50-Werte der Phosphat-Gruppe zu diesem Zeitpunkt, so befinden sich die Werte auch hier auf einem Tiefpunkt (p50 stand.: 25,6 mmHg und in vivo p50: 17 mmHg), eine direkte Beziehung zwischen p50-Werte und Hämoglobinkonzentration könnte bestehen. Speziell intraoperativ erhalten viele Patienten Erythrozytenkonzentrate, bei elf Patienten zwischen ein und zwei Konserven, die höchste Anzahl an Erythrozytenkonzentraten lag bei zwei Patienten mit fünf Konserven vor. Da der zweite Meßzeitpunkt (t2) 15 Minuten nach Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine stattfindet und die Transfusionen im Laufe der Operation gegeben wurden, kann man die Anzahl der intraoperativ gegebenen

Blutkonserven nicht mit dem zum Zeitpunkt t2 gemessenen Hämoglobin-Wert in Verbindung setzen.

Nach t2 steigen die standardisierten und in vivo p50-Werte der Phosphatgruppe kontinuierlich an, ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration findet auch nach t2 statt (t3 = 11,2 g/dl), hier können die intraoperativ gegebenen Blutkonserven ihren Anteil haben, über t4 bis t6 bleibt die Konzentration ziemlich konstant. Postoperativ am Operationstag nimmt die Anzahl an Patienten ab, die Blutkonserven benötigen, insgesamt sind dies zehn Patienten. Am ersten postoperativen Tag benötigen lediglich nur noch zwei Patienten jeweils eine Konserve. Andere Größen wie z.B. Körpertemperatur, pH-Wert und 2,3-Diphosphoglycerat könnten hier auch einen Einfluß auf die Sauerstoffaffinität des Blutes und somit der p50-Werte nehmen.

Die Körpertemperatur sinkt im Rahmen des extrakorporalen Kreislaufs intraoperativ durch die Perfusionshypothermie auf im Mittel 28,9 °C (Zeitpunkt t2) ab, was natürlich vollkommen beabsichtigt ist, um den Sauerstoffverbrauch und die Stoffwechselfvorgänge zu drosseln (21). Direkt nach der Operation steigt die Körpertemperatur wieder auf 36 °C an, und während der nächsten drei operativen Tage (t4-t6) liegen subfebrile Temperaturen vor (37,6-37,7 °C). Mit steigender Temperatur nimmt die Sauerstoffaffinität des Blutes ab und die Sauerstoffabgabe wird erleichtert (20). Diese Erhöhung der Körpertemperatur nimmt auch in diesem Fall Einfluß auf die p50-Werte und verursacht eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve bzw. Zunahme der p50-Werte. Die standardisierten und in vivo p50-Werte steigen auch ab t3 bzw. t4 kontinuierlich an.

Betrachtet man den pH-Wert von t1-t6, so befinden sich die Werte zu t1 und t2 im Normbereich, postoperativ steigt der pH und befindet sich mit Werten zwischen 7,49 und 7,51 im alkalotischen Bereich. Eine genaue Differenzierung zwischen einer respiratorischen oder metabolischen Alkalose ist nicht möglich. Wie schon zuvor in der Einleitung erwähnt, ist die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins auch pH-abhängig, eine pH-Reduzierung erniedrigt sie, die Sauerstoffabgabe wird erleichtert (44,20). Somit müßte eigentlich unter alkalotischen Bedingungen die Sauerstoffaffinität zunehmen und die

Sauerstoffsättigungskurve nach links verschieben, das heißt die p50-Werte müßten abnehmen, ab dem Zeitpunkt t3 bzw. t4 steigen jedoch die p50-Werte kontinuierlich an. Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, daß außer dem pH-Wert auch andere Faktoren wie die im oberen Abschnitt beschriebene Körpertemperatur und 2,3-DPG den p50-Wert beeinflussen (2,3,20).

2,3-DPG und der pH-Wert können sich jedoch auch gegenseitig beeinflussen: mit zunehmender 2,3-DPG-Konzentration nimmt die Bindungsfähigkeit des 2,3-DPG an deoxygeniertem Hämoglobin zu. Ein Anstieg der 2,3-DPG-Konzentration der Erythrozyten führt seinerseits zu einer Zunahme des pH's im Blutplasma (33). Die erhöhten pH-Werte ab dem Zeitpunkt t4 könnten darauf zurückzuführen sein, da ab dem Zeitpunkt t4 in der Phosphat-Gruppe die 2,3-DPG-Werte kontinuierlich zunehmen. Allzuviel Gewicht sollte man jedoch nicht diesen leicht erhöhten pH-Werten beimessen, sie sind wieder ein Faktor von mehreren, die eine Rolle spielen.

Die Kaliumwerte der Phosphatgruppe liegen zu allen Zeitpunkten im Normbereich, speziell zu t2 ist kein Abfall zu verzeichnen, dies hängt mit der engmaschigen Kontrolle der Elektrolytwerte während der Kardioplegie zusammen. Zum Zeitpunkt t3, also direkt nach der Operation, und t4, 24 Stunden nach t3, liegt der Kaliumwert mit 4,6 mval/l auch im Normbereich, eine notwendige Substitution in Form von zweimal 60 mval Kaliumphosphat findet zwischen diesen beiden Zeitpunkten statt.

Betrachtet man die Phosphatwerte der Phosphatgruppe, so liegen alle unter dem Normbereich.

Der niedrigste Wert findet sich intraoperativ, der höchste zum Zeitpunkt t4, also nach Gabe von Kaliumphosphat. Zum Zeitpunkt t5 und t6 sinkt er wieder auf 1,9 mg/dl ab.

Einen direkten zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Anstieg des anorganischen Phosphats und dem Anstieg der Hämoglobin-korrigierten 2,3 DPG-Konzentration der Phosphatgruppe herzustellen, ist sicherlich schwierig. Wie zuvor beschrieben, steigt die 2,3-DPG-Konzentration der Phosphatgruppe ab t4 kontinuierlich an, der Höchstwert findet sich zum Zeitpunkt t6 (5,8 umol/g), und die anorganische Phosphatkonzentration ist zum Zeitpunkt t4 am

höchsten. Somit könnte man von einem verspätet eintreffenden 2,3-DPG-Anstieg sprechen, in einer Arbeit von Clerbeaux ist dies auch bei in vivo-Versuchen beobachtet worden (9), allerdings wurde die Verzögerung hypoxischem Stres zugeordnet. Eine Tatsache ist jedoch, daß anorganisches Phosphat Einfluß auf 2,3-DPG nimmt, indem es dessen Synthese steigert (9). Außerdem verändert anorganisches Phosphat direkt die Lage der Sauerstoffsättigungskurve auf einem Weg, der noch unbekannt ist, es erfolgt eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve (9). Der Anstieg der standardisierten und in vivo p50-Werte der Phosphat-Gruppe ab t4, also nach der Kaliumphosphat-Gabe, könnte also auch dadurch erklärt werden.

Insgesamt ist zu sagen, daß die Beeinflussung der 2,3-DPG-Konzentration und p50-Werte so komplex ist, daß man mit den obengenannten Faktoren eine mögliche Einflußnahme aufdecken kann, eine vollständige Klärung und eindeutige Zuordnung der Wirkungsmechanismen jedoch nicht möglich ist.

2. Vergleich der Phosphat-Gruppe mit der Kalium-Gruppe

Die Phosphat-Gruppe setzt sich aus sechsundzwanzig herzchirurgischen Patienten zusammen, die alle nach der Operation zwischen Zeitpunkt t3 und t4 eine zweimalige Gabe von je 60mval Kaliumphosphat erhielten. Herzchirurgische Patienten befinden sich postoperativ häufig in einer hypokaliämischen Phase.

Die Hauptursache für diese postoperative Hypokaliämie liegt sehr wahrscheinlich in der intrinsischen Freisetzung von Katecholaminen während der Operation. Aufgrund der bestehenden Streßsituation werden vom Organismus vermehrt Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet, die wiederum über β -adrenerge Mechanismen die Kaliumabnahme im Serum bewirken (15). Versuche mit Propranolol, einem β -Blocker, ergaben, dass der Kaliumabfall während des kardiopulmonalen Bypass` durch dessen Gabe gehemmt wurde, demnach spielen β -adrenerge Mechanismen eine bedeutende Rolle für die

Entstehung dieser Hypokaliämie (15). Die Hypokaliämie kann jedoch auch als eine vermehrte postoperative Kaliumausscheidung nach Hämodilution und einer verbundenen Aldosteronausschüttung unter Stress erklärt werden (24).

Die positiven Eigenschaften von anorganischem Phosphat auf den 2,3-DPG-Metabolismus und die damit verbundene Zunahme der Sauerstoffabgabe an die Gewebe sind in vorangehenden Abschnitten erläutert worden.

Ob nun diese Feststellung auch für die Thematik dieser Arbeit zutrifft, soll in diesem Punkt diskutiert werden.

Vergleich der standardisierten und in vivo p50-Werte der Phosphat- und Kalium-Gruppe:

Sowohl bei der Kalium-Gruppe als auch bei der Phosphat-Gruppe ist ein deutlicher Abfall der standardisierten und in vivo p50-Werte von t1 nach t2 auszumachen. Bei beiden Gruppen herrschen bis zum Zeitpunkt t3 dieselben Bedingungen vor, die Meßwerte der Phosphat-Gruppe sind noch nicht durch die Gabe von Kaliumphosphat beeinflusst. Zum Zeitpunkt t1 befinden sich die Patienten in der präoperativen Phase, genauer gesagt in der Narkoseeinleitung, sie werden also noch nicht dem kardiopulmonalen Bypass ausgesetzt. Bei der nächsten Messung t2 befinden sich die Patienten in der operativen Phase, unterliegen dem kardiopulmonalen Bypass und somit hypothermen Bedingungen. Intraoperativ erfolgt ein Abfall der p50-Werte.

Die sichtbare Linksverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve und der damit verbundene Abfall vor allem der in vivo p50-Werte bedeutet eine Zunahme der Sauerstoffaffinität des Hämoglobin mit erschwerter Sauerstoffabgabe an die Gewebe. Ursache dieser Veränderung sind unter anderem die parallel zum kardiopulmonalen Bypass bestehenden hypothermen Bedingungen. Dieses Verfahren reduziert die Stoffwechselforgänge im Organismus und somit auch den Sauerstoffverbrauch während der Operation, verschiebt die

Sauerstoffsättigungskurve jedoch nach links, wodurch die Verfügbarkeit des Sauerstoffs abnimmt (1,37,42).

Die Hypothermie stellt keine Gefahr für die Sauerstoffversorgung im Organismus dar. Durch den Kühlvorgang kommt es zu einer Abnahme des Sauerstoffverbrauchs im Gesamtorganismus um ca. 50% pro 10°C Abfall der Körpertemperatur. Der Grad der Linksverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve unter hypothermen Verhältnissen liegt bei 7,4% pro 1°C (1).

Die zunehmende Sauerstofflöslichkeit unter Abkühlung ist mit einem gleichzeitigen Anstieg der Sauerstoffaffinität des Hämoglobin in demselben Maße verbunden. Daher wird der Sauerstoffdiffusionsgradient keinen großen Veränderungen unterliegen und die Sauerstoffversorgung nicht gestört sein (1).

Während des Aufwärmprozesses verschiebt sich die Kurve wieder nach rechts (10).

Zum Zeitpunkt t3 steigen sowohl der standardisierte als auch der in vivo p50-Wert bei beiden Patientengruppen an. Die Patienten werden zu diesem Meßzeitpunkt nach der Operation auf die anästhesiologische Intensivstation verlegt, es herrschen meist noch keine normothermen Bedingungen vor, in unserer Patientengruppe liegt die durchschnittliche Körpertemperatur zum Zeitpunkt t3 bei 36,0 °C. Herz- und Lungenfunktion werden nicht mehr durch den kardiopulmonalen Bypass ersetzt.

Dies ist wohl die kritischste Phase für den Patienten nach dem Eingriff, eine Übergangsphase, in der die normale Körpertemperatur noch nicht erreicht ist und die kardiopulmonale Funktion durch die Operation und den Wegfall des kardiopulmonalen Bypass` noch beeinträchtigt sein kann.

Bei einer nicht optimalen postoperativen kardiopulmonalen Situation besteht die Gefahr eines pO₂-Abfalls, und bei nach links verschobener

Sauerstoffsättigungskurve kann der p50-Wert in pathologische Bereiche abrutschen, was zu einer mangelhaften Oxygenierung der Gewebe führen kann.

Da dieser kritische Zustand, bedingt durch Komplikationen hämodynamischer Art, mehrere Tage postoperativ anhalten kann, wäre eine Maßnahme, die die Sauerstoffversorgung unterstützt demnach wünschenswert. Durch die postoperative Gabe von Kaliumphosphat wird versucht, die 2,3-DPG-Synthese zu stimulieren. 2,3-DPG senkt die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins, es erleichtert die Sauerstoffabgabe von oxygeniertem Hämoglobin an das Gewebe (8). Eine Abnahme wirkt sich demnach auf den arteriellen pO₂ bzw. p50-Wert aus.

Die p50-Werte der Phosphat-Gruppe liegen von t₁-t₂ immer etwas über denen der Kalium-Gruppe. Natürlich können bei zunächst gleichen Rahmenbedingungen die Patienten der Phosphat-Gruppe zufällig bessere p50-Ausgangswerte besitzen. Auffällig ist auch der ähnliche Kurvenverlauf der beiden Gruppen von t₁-t₃.

Ab t₄, dem ersten Messzeitpunkt nach der Kaliumphosphat-Gabe, differieren die p50-Werte zunehmend, bei beiden Gruppen ist ein deutlicher Anstieg der p50-Werte auszumachen, die Werte der Phosphat-Gruppe liegen jedoch immer über denen der Kalium-Gruppe, die Signifikanzen nehmen über t₄ bis t₆ zu.

Zum Zeitpunkt t₄ liegt vor allem der standardisierte p50-Wert der Phosphat-Gruppe über dem der Kalium-Gruppe, es besteht mit $\text{Prob}>(t)=0,0103$ eine deutliche Signifikanz. Die Differenz der in vivo p50-Werte fällt nicht so extrem aus, mit $\text{Prob}>(t)=0,1253$ liegt noch keine Signifikanz vor, wobei der Wert der Phosphat-Gruppe über dem der Kalium-Gruppe liegt. Schon zum Zeitpunkt t₄ kann man von einem positiven Effekt des anorganischen Phosphats auf die Sauerstoffsättigungskurve sprechen.

Eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve ist zu vermerken, wobei vor allem die standardisierten, aber auch die in vivo p50-Werte der Phosphatgruppe einen Zuwachs erfahren.

Dieser Unterschied nimmt zum Zeitpunkt t5 weiter zu, ebenso die Signifikanz $\text{Prob}>(t)=0,0005$ bei den standardisierten p50-Werten und $\text{Prob}>(t)=0,008$ bei den in vivo p50-Werten. Die p50-Werte der Phosphat-Gruppe steigen in stärkerem Maße an als die der Kalium-Gruppe. Die Operation liegt zu diesem Zeitpunkt circa 48h zurück. Evident ist hier auch wieder, daß sich die p50-Werte der Patienten der Phosphatgruppe schneller erholen als bei der Kaliumgruppe.

Gerade bei Patienten mit nicht zufriedenstellender kardiopulmonaler Funktion könnte dadurch die Sauerstoffversorgung des Organismus unterstützt werden.

Zum Zeitpunkt t6 nähern sich die standardisierten p50-Werte der Kaliumgruppe denen der Phosphatgruppe an. Die Differenz zwischen den in vivo p50-Werten der beiden Patientengruppen nimmt allerdings nochmals zu. ($\text{Prob}>(t)=0,0031$).

Insgesamt ist nach der Kaliumphosphatgabe, die zwischen t3 und t4 erfolgt ist, ein zunehmender Anstieg vor allem der standardisierten p50-Werte der Phosphatgruppe auszumachen. Auch die in vivo p50-Werte dieser Gruppe steigen stärker als die der Kaliumgruppe an, wenn auch in geringerem Maße als die standardisierten p50-Werte.

Dies ist ein Vorteil für die Sauerstoffversorgung der Patienten der Phosphatgruppe. Insbesondere ab dem Meßzeitpunkt t3 besteht die Gefahr einer Hypoxie:

Es ist möglich, daß die Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht vollständig gewährleistet ist, da nach dem Eingriff die Herzleistung, bedingt durch z.B. den Übergang von kardiopulmonalem Bypass zur Eigenfunktion des Herz-Kreislauf-Systems, mechanische Irritationen der Erregungsleitung, Herzrhythmusstörungen, beeinträchtigt sein kann. Ebenso kann es nach der Extubation zu einem passageren Abfall der Sauerstoffsättigung kommen.

Darüberhinaus beeinträchtigt postoperativ das Postaggressionssyndrom den Gesamtzustand speziell der Intensivpatienten. Am 2.-4. postoperativen Tag kann ein Anstieg bestimmter Hormone, wie Katecholamine, Glukagon, ACTH, Glukokortikoide, STH, ADH, Aldosteron, ect. einen Hypermetabolismus und

Hyperkatabolismus verursachen (13). Die Folge ist, daß der periphere Sauerstoffverbrauch ansteigt und die arterio-venöse Differenz zunimmt (13).

Durch die krankheitsbedingte Katabolie und die Immobilisierung werden neben den Proteinen der Skelettmuskulatur, der Zwerchfellmuskulatur und der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes auch die Proteine der Herzmuskulatur, die oft als unantastbar gelten, nicht verschont. Die ausgeprägt anhaltende Proteinolyse kann zu einer Abnahme der myokardialen Wandmasse führen, mit der Folge, daß beide Ventrikel gleichzeitig dilatieren (4). Hierdurch nimmt die Auswurfleistung und auch die Compliance der Ventrikel ab. Im weiteren Verlauf steigt der linke Vorhofdruck bei Flüssigkeitsbelastung an, während die Ansprechbarkeit des Myokards auf positiv-inotrope Substanzen zunimmt (4,5). All diese Faktoren können die postoperative Sauerstoffversorgung des Patienten negativ beeinflussen. Durch ein unzureichendes Sauerstoffangebot im Blut und ungenügende Sauerstoffextraktion kann sich die kardiopulmonale Situation des Patienten verschlechtern.

Die postoperative Gabe von Kaliumphosphat könnte, wie diese Arbeit zeigt, eine unterstützende Maßnahme für eine adäquate Sauerstoffversorgung des Organismus nach solch einem invasiven herzchirurgischen Eingriff sein.

Vergleich der Hb-korrigierten 2,3-DPG-Werte der Phosphat-Gruppe mit den Werten der Kalium-Gruppe:

Zu allen Meßzeitpunkten liegen die 2,3-DPG-Konzentrationen der Phosphat-Gruppe über denen der Kalium-Gruppe. Eine gewisse Konformität der Kurvenverläufe der beiden Gruppen insbesondere zu den Zeitpunkten t1-t3 ist nicht zu übersehen. Wie lassen sich nun die höheren 2,3-DPG-Konzentrationen der Phosphatgruppe zum Zeitpunkt t1-t3 erklären?

Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß die Auswahl der Patienten nicht der Randomisierung unterliegt. Das bedeutet, man kann nicht bei den Patienten der beiden Gruppen von ein und derselben Ausgangssituation ausgehen.

Demnach müßten die höheren 2,3-DPG-Konzentrationen der Phosphat-Patienten zum Zeitpunkt t1-t3, also vor der Kaliumphosphatgabe, auf unterschiedliche Ausgangsverhältnisse zurückzuführen sein. Als Ursache könnte eine metabolische oder respiratorische Azidose in Frage kommen, da der 2,3-DPG-Gehalt dem Einfluß des pH-Wertes unterliegt (9,23). Der arterielle und venöse Sauerstoffpartialdruck und damit die Sauerstoffsättigung beeinflussen ebenso die 2,3-DPG-Konzentration der Patienten.

Eine weitere Ursache für diesen Unterschied könnte der zeitliche Abstand der 2,3-DPG-Bestimmungen zu der Probengewinnung sein. In unserem Fall befindet sich dieser zeitliche Abstand sicherlich im Rahmen, es wurde nach der Versuchsanleitung vorgegangen. Eine Fehlerdiskussion ist hier also auszuschließen.

Die Haltbarkeit der Reagenzien wäre ein weiterer Punkt in dieser Überlegung. Das Verfallsdatum der benötigten Reagenzien wurde allerdings auf keinen Fall überschritten, auch die Reagenziengemische wurden innerhalb des vorgeschriebenen zeitlichen Rahmens verwendet.

Betrachtet man den 2,3-DPG-Wert, so liegt sowohl bei der Phosphat-Gruppe als auch Kalium-Gruppe ein leichter Anstieg von Zeitpunkt t1 zu t2 vor. Zum Zeitpunkt t3 erfährt der 2,3-DPG-Wert einen leichten Abfall bei beiden Gruppen, sodaß die Ausgangswerte fast wieder erreicht werden.

Nach dem Zeitpunkt t3 ist die Wirkung des anorganischen Phosphats auf den 2,3-DPG-Metabolismus der Phosphat-Gruppe zu berücksichtigen.

Deutlich ist zu erkennen, daß die Differenzen zwischen den 2,3-DPG-Konzentrationen der beiden Gruppen ab dem Zeitpunkt t3 zunehmen. Die ansteigenden Signifikanzen belegen dies:

Deutliche Signifikanzen liegen beim Vergleich der beiden Gruppen von t1 bis t3 vor. Diese Signifikanzen steigen ab t4 und liegen bis t6 bei $\text{Prob}(t) < 0,0001$. Die größte Differenz bezüglich des Hb-korrigierten 2,3-DPG-Wertes befindet sich zum Zeitpunkt t5 (Δ 2,3-DPG=2,1 $\mu\text{mol/g}$).

Demnach läßt sich bei der 2,3-DPG-Konzentration der Phosphat-Gruppe ab dem Zeitpunkt t4 ein klar erkennbarer Anstieg feststellen.

Die Gabe von zweimal je 60mval Kaliumphosphat erfolgte zwischen t3 und t4, also innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden. Schon zu t4 macht sich also der positive Effekt des anorganischen Phosphats auf die 2,3-DPG-Synthese bemerkbar. Seinen Höhepunkt findet er zum Zeitpunkt t5 (48 Stunden nach t3).

Der Anstieg der 2,3-DPG-Konzentrationen der Phosphat-Gruppe müßte die p50-Werte beeinflussen.

Leider läßt sich von Seiten der Statistik zwischen den 2,3-DPG-Werten und den p50-Werten beider Gruppen keine direkte Korrelation nachweisen. Vergleicht man jedoch die Kurvenverläufe dieser Werte entlang der Zeitachse t1-t6, so beginnen alle Werte, sowohl die Hb-korrigierte 2,3-DPG-Konzentration als auch p50-Werte (stand. und in vivo) nach dem Zeitpunkt t4 zu steigen. Ein Zusammenhang scheint somit ersichtlich.

Zieht man eine Studie von Young et al (48) zum Vergleich heran, so ist hier nach herzchirurgischen Eingriffen unter Beteiligung des kardiopulmonalen Bypass am ersten postoperativen Tag ein Abfall des 2,3-DPG in den Erythrozyten und eine Zunahme der Sauerstoffaffinität zu verzeichnen. Am dritten postoperativen Tag fällt die Konzentration des anorganischen Phosphats im Serum auf den niedrigsten Wert ab, sie steigt allerdings am fünften postoperativen Tag wieder an, wobei der Wert deutlich unter den präoperativ gemessenen Konzentrationen liegt. Die 2,3-DPG-Konzentration hat sich am dritten postoperativen Tag beinahe wieder auf die präoperativen Ausgangswerte erholt, am fünften postoperativen Tag übertrifft die 2,3-DPG-Konzentration die präoperativen Werte (48).

Daraus ist ersichtlich, daß der 2,3-DPG-Abfall in den Erythrozyten dem des anorganischen Phosphats im Serum vorausgeht.

Die Veränderungen der p50-Werte korrelierten mit den Veränderungen des 2,3-DPG-Gehaltes der Erythrozyten während des fünftägigen Beobachtungszeitraumes dieser Studie (48). Die Hämoglobinkonzentration im Blut zeigte in dieser Zeit keine nennenswerten Variationen auf.

Die postoperativen Veränderungen der 2,3-DPG-Konzentration unserer Studie zeigen im Vergleich einen ähnlichen Verlauf. Am ersten Tag der postoperativen Phase ist die 2,3-DPG-Konzentration der Phosphat-Gruppe abgefallen, bis zum dritten postoperativen Tag haben sich aber auch in unserem Fall die Werte auf präoperative Ausgangswerte erholt, sie liegen sogar darüber.

Die postoperative Gabe von Kaliumphosphat in unserer Studiengruppe verbessert insgesamt im Vergleich zur Gruppe ohne Gabe von Kalium - phosphat die postoperativen 2,3-DPG-Werte. Auch die standardisierten und in vivo p50-Werte der Phosphatgruppe liegen postoperativ immer über denen der Kalium-Gruppe.

Anorganisches Phosphat ist ein wichtiger Baustein für die 2,3-DPG-Resynthese, demnach wäre es vorteilhaft, dem Abfall der Konzentration des anorganischen Phosphats schon vorzeitig entgegenzuwirken. Wie auf Seite 14/15 der Diskussion beschrieben, liegen die Phosphat-Konzentrationen schon von Anfang an unter dem Normbereich. Hier könnte schon im Vorfeld prä- oder intraoperativ entgegengewirkt werden. Die Abnahme könnte durch Erythrozytenkonzentrate mit hohem Phosphatgehalt aufgefangen werden (12). Dadurch wäre ebenso die Resynthese des 2,3-DPG gesichert.

Wenn der positive Effekt der ansteigenden 2,3-DPG-Konzentration, hervorgerufen durch die postoperative Gabe von Kaliumphosphat, nicht eindeutig die Zunahme der p50-Werte beeinflußt, so müßte die Erhöhung der

2,3-DPG-Konzentration in den Erythrozyten zeitlich früher angesetzt werden. Folgendes Beispiel wäre eine Möglichkeit:

Die Anreicherung der Kardioplegie-Lösung mit 2,3-DPG, bedingt durch eine vorherige Behandlung mit Phosphoenolpyruvat, führt zu einer Zunahme des 2,3-DPG-Gehaltes in den Erythrozyten von Kaninchen um 36%. Ähnliche Versuche wurden mit Hunden durchgeführt. Dies hat eine Steigerung des p50-Wertes um +4mmHg und somit eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve zur Folge, ein Resultat, das nur vorteilhaft für die Sauerstoffversorgung des Myokards und der peripheren Gewebe wäre (7).

Eine 2,3-DPG-angereicherte Kardioplegie-Lösung könnte darüberhinaus aufgrund ihrer Pufferkapazität eine bestehende Azidose zusätzlich reduzieren und durch die Azidose entstehende Schädigungen des Myokards mindern (7).

Eine ähnliche Wirkung auf menschliche Erythrozyten ist vorstellbar, müßte jedoch natürlich durch entsprechende Versuchsreihen verifiziert werden. Nach Dennis et al wird bei Patienten der 2,3-DPG-Gehalt in den Erythrozyten auf 150% des Normalgehalts erhöht, indem zwei bis vier Tage alte Erythrozytenkonzentrate für eine Stunde bei 37°C in einer Lösung bestehend aus Pyruvat-Inosin, Glukose, Phosphat und Adenin inkubiert werden (12). Mit diesen 2,3-DPG-angereicherten Erythrozytenkonzentraten wurde eine verbesserte Herzleistung nach Anwendung des kardiopulmonalen Bypass in Form von Zunahme der Herzarbeit als Antwort auf eine Volumenbelastung erreicht. Ein Anstieg des gemischt-venösen pO₂ ist ebenfalls zu verzeichnen (12).

Wie in vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurde, gibt es verschiedene Methoden, den 2,3-DPG-Gehalt zu beeinflussen. Ziel sollte es sein, die Sauerstoffversorgung der Gewebe bei herzchirurgischen Patienten vor allem postoperativ zu verbessern.

Die Möglichkeit, die in unserer Arbeit vorgestellt wurde, bedarf natürlich noch weiterführender Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven.

Zusammenfassung:

Die Verschiebung der Sauerstoffsättigungskurve ist für die adäquate Sauerstoffversorgung der Gewebe von großer Bedeutung.

Bei einem reduzierten O₂-Angebot und darauffolgender reduzierter Sauerstoffsättigung ist durch eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve trotzdem ein ausreichender O₂-Partialdruck zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Konzentrationsdifferenz zwischen Kapillarraum und Intrazellulärraum zu erzielen (41,43).

Herzchirurgische Eingriffe unter Anwendung des kardiopulmonalen Bypass können zu Beeinträchtigungen der Sauerstoffversorgung des Myokards und der peripheren Gewebe führen.

Vor allem eine postoperative Abnahme der p₅₀-Werte und eine Verschiebung der Sauerstoffsättigungskurve nach links, sowie ein postoperativer Abfall der 2,3-DPG-Konzentration durch intraoperativer Hypothermie (41,45), metabolischer Azidose in der Post-Bypass-Periode (12), Hämodilution und intraoperativer Hämolyse (10,12) könnten dazu führen.

Mit Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz oder abnehmendem Sauerstoffangebot und sinkendem systemischen O₂-Gehalt kann der O₂-Bedarf des Myokards nicht gedeckt werden (40). Die Herzleistung kann bei inadäquater Sauerstoffversorgung des Myokards abfallen.

In dieser Arbeit wurden die perioperativen Veränderungen der Sauerstoffsättigungskurve anhand der in vivo und standardisierten p₅₀-Werte, sowie die Veränderungen der Hb-korrigierten 2,3-DPG-Konzentration zu den Meßzeitpunkten t₁-6 untersucht.

Ein intraoperativer Abfall der in vivo p₅₀-Werte, das heißt von t₁ zu t₂, konnte festgestellt werden. Dieser massive Abfall wird über die Meßzeitpunkte t₃ bis t₆ langsam kompensiert und erst am dritten Post-Bypass-Tag ist der in vivo und

standardisierte p50-Wert soweit angestiegen, daß er sogar den Ausgangswert übertrifft.

Die wohl kritischste Phase dieser Behandlung ist die postoperative Periode (t3-t6), in der die kardiopulmonale Situation noch beeinträchtigt sein kann und ein pO₂-Abfall mit Verschiebung der Sauerstoffsättigungskurve nach links zu einer Unterversorgung der Gewebe mit Sauerstoff führen kann. Engpässe in der Sauerstoffversorgung mit abnehmenden p50-Werten, fallenden 2,3-DPG-Konzentrationen und einer Linksverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve könnten mit unterstützenden Maßnahmen, wie die postoperative Gabe von Kaliumphosphat, gemildert werden.

Der Vergleich der Phosphatgruppe mit der Kaliumgruppe zeigt, daß sich die Kurvenverläufe der p50-Werte und der 2,3-DPG-Werte zum Zeitpunkt t1-t3 sehr ähnlich sind, wenngleich die 2,3-DPG-Werte der Phosphatgruppe über denen der Kaliumgruppe liegen. Bei den standardisierten und in vivo-p50-Werten findet sich zu diesen Zeitpunkten nur eine leichte Differenz.

Ab t4 und t5 liegen die in vivo p50-Werte der Phosphat-Gruppe über denen der Kalium-Gruppe. Eine deutliche Signifikanz liegt zum Zeitpunkt t4 bzw. t5 bei den standardisierten und t5 bzw. t6 bei den in vivo p50-Werten vor. Am größten ist sie zum Zeitpunkt t5 der standardisierten und t6 der in vivo p50-Werte. Dies bedeutet, daß der positive Effekt des Kaliumphosphats auf die p50-Werte bzw. eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffsättigungskurve zum Zeitpunkt t5 bzw. t6, 48 bzw. 72 Stunden nach t3 (Gabe von Kaliumphosphat zwischen t3 und t4), am deutlichsten ist. Die höchste Signifikanz der Hb-korrigierten 2,3-DPG-Werte liegt auch zum Zeitpunkt t5 vor. Die Schlußfolgerung liegt also nahe, daß die Gabe von anorganischem Phosphat die Erhöhung der DPG-Werte bewirkt, wie dies auch in der Literatur beschrieben ist (7,8,27,38). Die ansteigenden DPG-Werte bewirken durch Erniedrigung der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins eine Verschiebung der Sauerstoffsättigungskurve nach rechts und somit einen Anstieg der p50-Werte (2,3,18,41).

Wie schon erwähnt, ist eine direkte, statistisch nachweisbare Korrelation zwischen den p50-Werten und den 2,3-DPG-Konzentrationen in dieser Arbeit nicht auszumachen, der Anstieg der p50-Werte sowie der 2,3-DPG-

Konzentration in der Phosphat-Gruppe ab dem Zeitpunkt t3 ist jedoch eindeutig. Alle Werte der Phosphatgruppe liegen dabei über denen der Kaliumgruppe.

Um die p50-Werte stärker zu beeinflussen, könnte man die Kaliumphosphatgabe zu einem früheren Zeitpunkt, z.B. intraoperativ, durchführen, oder die Kardioplegielösung mit 2,3-DPG anreichern (48,49). Die Zunahme der p50-Werte zieht eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Myokards und der peripheren Gewebe nach sich, eine wichtige unterstützende Maßnahme für die Patienten in der postoperativen Periode.

In weiterführenden Studien mit größeren Patientenzahlen müßte der genaue Zusammenhang zwischen 2,3-DPG, dem p50-Wert und die klinische Relevanz untersucht werden, damit letztendlich die betroffenen Patientengruppen, in diesem Fall herzchirurgische Patienten, davon profitieren.

Literaturverzeichnis:

1. Baraka, Anis S.; Baroody, M.A.; Haroun, S.T.; Sibai, A.A.; Nawfal, M.F.; Dabbous, A.S.; Taha, S.K.; El-Kathib, R.A. (1992)
Effect of α -Stat versus pH-Stat strategy on oxyhemoglobin dissociation and whole-body oxygen consumption during hypothermic cardiopulmonary bypass
Anesth Analg, 74: 32-7
2. Benesch, R. and Benesch, R.E., (1974)
The mechanism of interaction of red cell organic phosphates with hemoglobin.
Adv. Protein chem. 28: 211-237
3. Benesch R. and Benesch R.E., (1969)
Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by hemoglobin
Nature, Vol. 221. 618-621
4. H.Benzer, H.Burchardi, R.Larsen, P.M.Suter (1995)
Postaggressionsstoffwechsel, S.530-537
Intensivmedizin, 7.Auflage
5. Bersin, R.M.; Kwasman, M.; Lau, D.; Klinsky, C.; Tanaka, K.; Khorrami, P.; DeMarco, T.; Wolfe, C.; Chatterjee, K. (1993)
Importance of oxygen-haemoglobin binding to oxygen transport in congestive heart failure.
Br Heart J, 70:443-447
6. Cade, R.; Conte, M.; Zauner C.; Mars, D.; Peterson, J.; Lunne, D.; Hommen, N.;Packer, D. (1984)
Effects of phosphate loading on 2,3-diphosphoglycerate and maximal oxygen uptake.
Medicine and science in sports and exercise Vol.16, No.3, p.263-268
7. Card, R.T.; Prasad, K.; Bharadwaj, B.; Hnatuk, L.A.P.; MacFadyen, M.A.(1988)
High 2,3-DPG blood cardioplegia and myocardial preservation during cardiopulmonary bypass.
Angiology, the journal of vascular diseases, Volume 39, number 2, p.123-131.
8. Chiba, H. and Sasaki, R. (1978)
Functions of 2,3-DPG and ist metabolism
Curr Top Cell Regul 14: 75-116

9. Clerbaux, T.; Detry, B.; Reynaert, M.; Kreuzer, F.; Frans, A. (1992)
Reestimation of the effects of inorganic phosphates on the equilibrium between oxygen and hemoglobin
Intensive Care Med 18: 222-225
10. Coetzee, A.; Swanepoel, C. (1990)
The oxyhemoglobin dissociation curve before, during and after cardiac surgery
Scand J Lab Invest, 50, Suppl.203:149-153
11. Damask, M.C.; Weissman, C.; Askanazi, J.; Rosenbaum, S.H.; Elwyn, D.; Hyman, A.I. (1987)
Do oxygen consumption and carbon dioxide production affect cardiac output after cardiopulmonary bypass?
Arch Surg, Vol 122, 1026-1031
12. Dennis, R.C.; Vito, L.; Weisel, R.D.; Valeri, C.R.; Berger, R.L.; Hechtman, H.B.; (1975)
Improved myocardial performance following high 2,3-diphosphoglycerate red cell transfusions.
Surgery, Volume 77, No.6, pp.741-747
13. J.Doeffinger, F.Jesch (1991)
Intensivmedizinisches Notizbuch, Seite 3.1: Typische Stoffwechselsituationen bei Intensivpatienten:Postaggressionssyndrom.
Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden
14. Edelstein, S.J. (1975)
Cooperative interactions of hemoglobin
Annu. Rev. Biochem. 44: 209-293
15. Edward, P.; Todd, M.D.; PH.D. (1982)
Chapter 17: Potassium kinetics during cardiopulmonary bypass
in: Utley, J.R. and Ashleigh, E.A.: Pathophysiology and Techniques of Cardiopulmonary Bypass, Volume 1, p.183-190
Cardiothoracic Surgery Series
16. Farber, M.O. (1984)
Pharmacological manipulation of 2,3-DPG levels and oxygen affinity
The red cell: Sixth Ann Arbor Conference, pages 263-277
17. Farber M.O.; Rubin, L.R.; Manfredi, F. (1984)
In vitro elevation of red blood cell 2,3-diphosphoglycerate with fructose, phosphate, and methylene blue
American Journal of Hematology 17: 261-267

18. Girard, F.; Kister, J.; Bohn, B.; Poyart, C. (1987)
Functional properties of hemoglobin in human red cells. Oxygen equilibrium curves and DPG binding.
Respiration Physiology 68: 227-238
19. Güttler, J. und Schulte, H.D. (1991)
Grundlagen und Durchführung der extrakorporalen Zirkulation beim Erwachsenen-Das Düsseldorfer Verfahren (S.37-54)
in: Schulte, H.D. und Preuß, C.J.: Extrakorporale Zirkulation heute
Steinkopf Verlag, Darmstadt
20. Hess, W. (1987)
Übersichten: Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins-ihre Bedeutung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.
Anaesthesist, 36, Seite 455-467
21. Hickey, R.F.; Hoar, P.F.; (1983)
Whole-body oxygen consumption during low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg 86:903-906
22. Horina J.H.; Schwaberg, G.; Brussee, H.; Sauseng-Fellegger, G.; Holzer, H.; Krejs, G.J. (1993)
Increased red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in haemodialysis patients treated with erythropoetin
Nephrol Dial Transplant 8: 1219-1222
23. Iapichino, G.; M.D.; Radrizzani, D.; M.D.; Solca, M.; M.D.; Franzosi, M.G.; M.D.; Pallavicini, F.B.; M.D.; Spina, G.; M.D.; Scherini, A.; M.D. (1984)
Restoration of blood 2,3-diphosphoglycerate levels in multi-transfused patients: Effect of organic and inorganic phosphate
Int Surg 69: 113-116
24. Ionescu, M.I.; MD, FACS (1993)
Physiology and pathophysiology of extracorporeal circulation.
in: Techniques in extracorporeal circulation, second edition, p.8-31
Butterworths, London, Boston, Sydney, Wellington, Durban, Toronto
25. Kin Tak Yu; Pendley, C.; Herczeg, T.; Pendleton, R.G. (1989)
2,3-diphosphoglycerate phosphatase/synthase: A potential target for elevating the diphosphoglycerate level in human red blood cells
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 252: 192-200

- 26.** Lauterbach, G. (1991)
Oxygenatoren, S.233-247
in: Plechinger, H.: Handbuch der Kardiotechnik, 2.Auflage
Gustav Fischer Verlag
- 27.** Lehninger, Nelson, Cox (1987)
Kap.7: Die dreidimensionale Struktur von Proteinen, S.210-217
in: Biochemie
Verlag: Spektrum, Akad. Verl.
- 28.** Lenfant, C.; Torrance, J.F.; Woodson, R.D. (1970)
Role of organic phosphates in the adaptation of man to hypoxia.
Fed Proc, 29:1115-1117
- 29.** Lian, C.Y.; Roth, S.; Harkness, D.R. (1971)
The effect of alteration of intracellular 2,3-DPG concentration upon
oxygen binding of intact erythrocytes containing normal or mutant
hemoglobins.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 45:151-158
- 30.** Lichtman, M.A., M.D.; F.A.C.P.; Miller, D.R., M.D.; Cohen, J., M.D.;
Waterhouse, C., M.D.; F.A.C.F. (1971)
Reduced red cell glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and adenosine
triphosphate concentration, and increased hemoglobin-oxygen affinity
caused by hypophosphatemia.
Annals of Internal Medicine 74: 562-568
- 31.** Lichtman, M.A.; Cohen, J.; Young, J.A.; Whitbeck, A.A.; Murphy, M.
(1974)
The relationships between arterial oxygen flow rate, oxygen binding by
hemoglobin, and oxygen utilization after myocardial infarction.
Journal of clinical investigations, Volume 54: 501-513
- 32.** Mannix, E.T.; Palange, P.; Magnes, C.J.; Fineberg, N.S.; Farber, M.O.
(1991)
In vivo deleterious effects of the HbO₂ curve during hypoxemia
Academic Press, p.9-13
- 33.** Meldon J.H. and Abboud, O.K. (1983)
DPG-A link between blood acid-base status and respiratory function
Adv Exp Med Biol; 159: 519-24
- 34.** Metcalfe, J.; Dhindsa, D.S.; Edwards, M.J.; Mourdjinis, A. (1969)
Decreased affinity of blood for oxygen in patients with low-output heart-
failure.
Circ. Res., 25:47-51

35. Miller, W.W., Delivoria-Papadopoulos, M.; Miller, L.; Oski, F.A. (1970)
Oxygen releasing factor in hyperthyroidism
J. Am. Med. Assoc. 211:1824-26
36. Minakami, S.; Yoshikawa, H. (1966)
Studies on erythrocyte glycolysis. The effects of active cation transport,
pH and inorganic phosphate concentration on erythrocyte glycolysis
J. Biochem. (Tokyo) 59:145-50
37. Moores W.Y., M.D. (1982)
Chapter1: Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass
in: Utley, J.R.and Ashleigh, E.A.: Pathophysiology and Techniques of
Cardiopulmonary Bypass, Volume1, p.1-11
Cardiothoracic Surgery Series
38. Ostendorf, P.J. (1997)
Clemens, M.R., Kap.3: Hämoglobin, S.22-25
in: Hämatologie
Verlag: Urban, Schwarzenberg
39. Petty, C.; Bageant, T. (1974)
In vitro manipulation of 2,3-diphosphoglycerate levels in acid-citrate-
dextrose blood with steroids
Life Sci. 14: 1279-83
40. Ryall, R.G.; Ellis, R.H.; Wenzel, A.K. (1985)
Insensitivity of erythrocyte 2,3-biphosphoglycerate to changes in
extracellular phosphate concentration in vitro
Ann Clin Biochem 22: 291-296
41. Schmidt, H.; Doetsch, N. (1991)
Die Führung der Perfusionsphase, S.99-106
in: Plechinger, H.: Handbuch der Kardiotechnik, 2.Auflage
Gustav Fischer Verlag
42. Singer, D.und Hellige, G. (1991)
Vorbereitungen und Steuerung der extrakorporalen Zirkulation aus
physiologischer Sicht, S.1-54
in: Schulte, H.D.und Preuß, C.J.: Extrakorporale Zirkulation heute
Steinkopf Verlag, Darmstadt
43. Somoza, R. and Beutler, E. (1983)
Phosphoglycolate phosphatase and 2,3-diphosphoglycerate in red cells
of normal and anemic subjects
Blood, Vol.62, No.4, p.750-753

44. Stryer, Lubert (1994)
Kapitel 7: Sauerstofftransportierende Proteine: Myoglobin und Hämoglobin, S.149-179, S.384-385
in: Biochemie
Spektrum Akad. Verlag
45. Tanaka, Yoko; Asakura, Toshio (1984)
Rapid incorporation of 2,3-diphosphoglycerate into red blood cells
The Lancet, p.571
46. Voet, D.; Voet, J.G. (1994)
Kap.9: Hämoglobin: Proteinfunktion im Mikrokosmos (S.208-233)
in: Biochemie
Verlag: VCH, Weinheim
47. Wintrobe, M.M. (1992),
Clinical Hematology, Section 2: The Erythrocyte, Cap.4: The Mature Erythrocyte (S.75-104).
Verlag Lea und Febiger
48. Young, J.A.; Lichtman, M.A.; Cohen, J. (1973)
Reduced red cell 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate, hypophosphatemia, and increased hemoglobin-oxygen affinity after cardiac surgery.
Circulation, Volume XLVII, p.1313-1318
49. Zander, J. und Scheld, H.H. (1989)
Kap.49: Herzoperation und postoperative Intensivtherapie des Patienten
in: Lawin P.: Praxis der Intensivbehandlung, S.885-900
Thieme-Verlag
50. Zeldin, B.R. (1980)
The enzymology of 2,3-diphosphoglycerate
Adv Enzymol; 51: 211-53
51. Zubay, G. (1983)
Chapter 10: Regulatory proteins and enzymes, p.325-341
in: Biochemistry, 2nd edition
Verlag: Addison-Wesley

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sehleier, Simone
 Geb.datum: 08.12.1970
 Geb.ort: Stuttgart
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig

Werdegang:

08/81-05/90	St. Agnes Gymnasium, Stuttgart Abitur: 11.05.1990
10/90-03/91	Freiwilliges Soziales Jahr im Alten- und Pflegeheim „Haus auf der Waldau“, Stuttgart
04/91	Beginn des Medizinstudiums, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
18.03.1993	Ärztliche Vorprüfung
24.03.1994	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
27.03.1997	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Famulaturen: Innere Medizin, Intensivmedizin/Anästhesie, Pädiatrie
	Auslandsfamulatur: Chirurgie, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel
10/97-11/98 Stuttgart, Chirurgie	Praktisches Jahr am Robert-Bosch-Krankenhaus, in den Bereichen Innere Medizin, Radiologie,
03.11.1998	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01.12.1998-31.05.2000	ÄiP in der Radiologischen Klinik/Strahlenklinik Heidelberg, Leitung Prof. Dr. Dr. Wannemacher
01.06.2000-15.09.2000	Wissenschaftliche Mitarbeit in der Radiologischen Klinik/Strahlenklinik Heidelberg, Unterabteilung Rad. Diagnostik, PD Dr. Mende
ab 20.09.2000	Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Uniklinik Würzburg, Prof. Dr. Flentje