

**Phosphorylcholinbeschichtetes minimiertes System  
zur Aufrechterhaltung der extrakorporalen Zirkulation im Vergleich zu  
einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b> .....	S. 5-25
1.1 Einführung.....	S. 5 - 7
1.2 Historische Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine.....	S. 8-16
1.2.1 John Heysham Gibbon's kardiopulmonaler Bypass.....	S. 8-9
1.2.2 Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation .....	S. 9-10
1.2.3 Künstliche Oxygenierung .....	S. 11-12
1.2.4 Extrakorporale Zirkulation und Herzchirurgie .....	S. 12-13
1.2.5 Klinische Anwendung der extrakorporalen Zirkulation .....	S. 13-15
1.2.6 Entdeckung des Heparin.....	S. 16
1.3 Moderne Herz-Lungen-Maschinen.....	S. 17-18
1.4 IDEAL.....	S. 19-24
1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit.....	S. 25
<b>2. Komponenten und Kontroversen</b> .....	S. 26-29
2.1 Oberflächenbeschichtung.....	S. 26
2.2 Offene vs. geschlossene HLM-Systeme.....	S. 27
2.3 Pumpen.....	S. 28
2.4 Arterielle Filter.....	S. 28
2.5 Priming.....	S. 29
<b>3. Material und Methodik</b> .....	S. 30-43
3.1 Patienten.....	S. 30
3.2 Patientendaten.....	S. 31
3.3 Präoperative Daten.....	S. 31
3.4 Intraoperative Daten.....	S. 32
3.5 Postoperative Daten.....	S. 32
3.6 Extrakorporale Systeme im Vergleich.....	S. 32-33
3.7 Erläuterungen zu den Laborwerten.....	S. 34-41
3.8 Auswertung.....	S. 41-43

<b>4. Ergebnisse</b> .....	S. 44-62
4.1 Durchführung.....	S. 44
4.2 Laborwerte.....	S. 45-60
4.3 Operative und klinische Parameter.....	S. 61-62
<b>5. Diskussion</b> .....	S. 63-76
5.1 Mechanisches Trauma.....	S. 63-65
5.2 Inflammation.....	S. 65-68
5.3 Koagulation.....	S. 68-70
5.4 Fibrinolyse.....	S. 70-72
5.5 Myokardiale Schädigung.....	S. 72-74
5.6 Klinische Parameter.....	S. 74-75
5.7 Methodenkritik.....	S. 76
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	S. 77-78
<b>7. Literatur</b> .....	S. 79-93

## Abkürzungsverzeichnis

ACT:	activated clotting time
ECLA:	extracorporeal lung assist
ECMO:	extracorporeal membrane oxigenation
EKZ:	Extrakorporale Zirkulation
EZ:	Endothelzelle
HLM:	Herz-Lungen-Maschine
HK:	highmolecular-weight-kallikrein
HWZ:	Halbwertzeit
IE:	Internationale Einheiten
IL-6:	Interleukin 6
ITS:	Intensivtherapiestation
MAK:	Membranangriffskomplex
MD:	Median
MDA:	Malondialdehyd
MWT:	Mittelwert
NG:	Neutrophiler Granulozyt
OPCAB:	off-pump coronary artery bypass
PAPc:	Plasmin-Antiplasmin-Komplex
PCH:	Phophorylcholin
PDGF:	plasma-derived-growth-factor
PK:	Präkallikrein
PPS:	Postperfusionssyndrom
p-TF:	plasma tissue factor
sCR1:	Soluble complement receptor
SD:	Standardabweichung
SEM:	standard error of the mean
SIRS:	systemic inflammatory response syndrome
TAT:	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TGF- $\beta$ :	Transforming growth factor- $\beta$
t-PA:	tissue plasminogen activator
u-PA:	Urokinase-like plasminogen activator

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) im Rahmen kardiochirurgischer Operationen bedeutet den Eingriff in ein hochkomplexes biologisches System, das sich über Millionen von Jahren entwickelte und sehr empfindlich auf Störfaktoren reagiert. Umso überraschender erscheint es vor diesem Hintergrund, dass die überwiegende Anzahl der Patienten diesen Eingriff gut toleriert. Das Gros der Patienten, die sich meistens zur Myokardrevaskularisierung oder zum Herzklappenersatz chirurgisch behandeln lassen, übersteht den Eingriff ohne nennenswerte Komplikationen, da seit dem erstmaligen erfolgreichen Einsatz der HLM vor circa einem halben Jahrhundert die Herzoperation unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation zu einem Routineverfahren entwickelt wurde. Nur wenige Operierte entwickeln fatale Verläufe des Postperfusionssyndroms (PPS), das in unterschiedlicher Deutlichkeit bei jedem Patienten auftritt, allerdings in seiner vollen Ausprägung in ein Multiorganversagen mit hoher Letalität münden kann. Das PPS bezeichnet eine systemische Abwehrreaktion des Körpers, das durch eine Inflammationsreaktion, verstärkte Koagulation und Fibrinolyse, Lungen- und Nierendysfunktion und neurokognitive Störungen charakterisiert ist (1). Klinisch manifestieren sich diese Komplikationen vorzugsweise in Fieber, Apoplex und akutem Myokardinfarkt infolge Thromboembolien, verstärkter Blutungsneigung, pulmonaler Ödemneigung mit Ventilationsstörungen, dialysepflichtigem akuten Nierenversagen, Leberversagen und postoperativer Durchgangssymptomatik. Ursächlich hierfür ist vor allem der intensive Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche des Schlauchsystems und den übrigen Komponenten der HLM, die als extrakorporales Ersatzsystem die Pumpfunktion des Herzen und die Oxygenierungsfunktion der Lungen übernimmt.

Zentraler Trigger in der Entwicklung des PPS ist der Kontakt zwischen körpereigenem Blut und künstlichen Oberflächen des HLM-Systems. Zunächst adhären im Blut zirkulierende Proteine (u.a. Albumin, Immunglobuline und Fibrinogen) an der Fremdoberfläche (2). Durch diese unphysiologische Auskleidung kommt es zu veränderten Oberflächeneigenschaften mit erhöhter Thrombogenität. Thrombozyten können nun an diese Schicht adhären, Agglomerate an der Fremdoberfläche und auch untereinander bilden und ihre Granula mit chemokiner Aktivität entleeren. Zudem führt die Berührung mit den negativen Oberflächen der HLM-Komponenten neben der thrombozytären Komponente zur Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystem, sowie des Komplement- und Kallikrein-Kinin-Systems.

Dieser als Kontaktphasenaktivierung bezeichnete Prozess beinhaltet die Interaktion mehrerer Kaskadensysteme, die auf den Patienten einwirken und multiple Organschäden verursachen können.

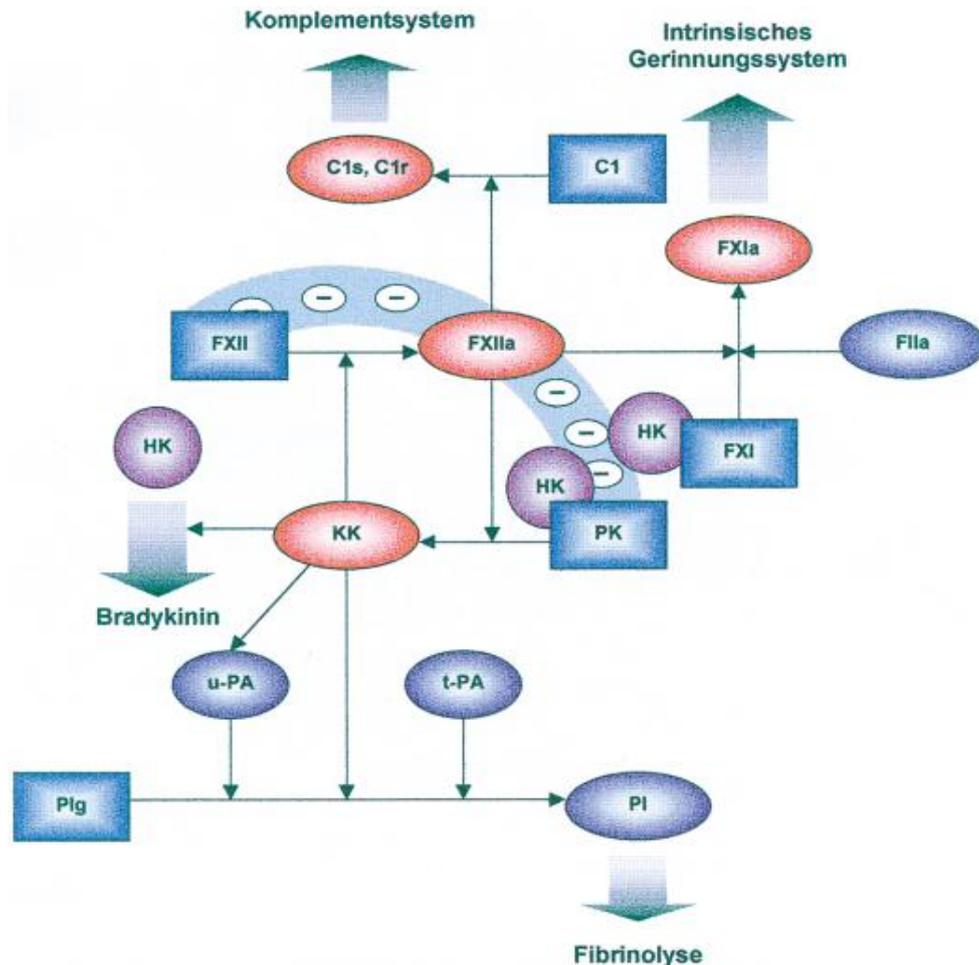


Abb. 1 Das Kontaktphasensystem (3)

Das Kontaktphasensystem besteht aus Faktor XII (FXII), Präkallikrein (PK), dem hochmolekularen Kininogen (HK) und Faktor XI (FXI). Nach Kontakt mit einer negativ geladenen Oberfläche kommt es zur reziproken Aktivierung von FXII und Präkallikrein mit Bildung von Kallikrein (KK) und FXIIa. Diese aktivieren das Komplement-, Gerinnungs-, und Fibrinolyse-System.

«F»: Gerinnungsfaktor; «a»: aktivierter Gerinnungsfaktor; C: Komplement-Komponente; Plg: Plasminogen; PI: Plasmin; u-PA: «Urokinaselike»-Plasminogen-Aktivator; t-PA: Gewebe-Plasminogen-Aktivator.

Hauptakteure des Kontaktphasensystems sind vier Plasmaproteine; Die Gerinnungsfaktoren FXII, FXI, Präkallikrein und hochmolekulares Kininogen (HK). Aktiviert durch negativ geladene Oberflächen, wie Bestandteilen der HLM, bewirkt aktivierter Faktor XII (FXIIa) die proteolytische Spaltung von Kallikrein aus Präkallikrein. Kallikrein und FXIIa bewirken nun in einer sich gegenseitig unterhaltenden Aktivierungsschleife die Involvierung anderer plasmatischer Kaskadensysteme. Die Verbindung zum Komplementsystem entsteht durch die Aktivierung des Komplementfaktors C1 durch FXIIa, an dessen Ende die Bildung eines

Membranangriffskomplexes (MAK) steht. Sowohl der MAK als auch Bestandteile der Komplementkaskade wie die Anaphylotoxine C3a, C4a und C5a vermitteln verschiedene Entzündungsreaktionen, wie z.B. Förderung des Kapillarlecks, Chemotaxis für Mastzellen und neutrophile Granulozyten sowie Aktivierung von Thrombozyten. Der Link zum Gerinnungssystem entsteht durch die Aktivierung von FXI durch FXIIa oder HK, was die intrinsische Kaskade in Gang setzt. Schließlich wird durch direkte Wirkung durch Kallikrein oder indirekt durch Urokinaselike-Plasminogen-Aktivator (u-PA) Plasminogen zu Plasmin gespalten und die Fibrinolyse in Gang gesetzt. Ebenfalls unter Wirkung von Kallikrein wird aus HK Bradykinin freigesetzt, was u.a. ein sehr potenter Vasodilatator ist und die Gefäßpermeabilität erhöht. Insgesamt sind hier die gleichen Mechanismen aktiv, die auch eine Sepsis in Gang bringen und unterhalten. Einige Autoren beschreiben sogar alternative pathophysiologische Pfade, die speziell unter der Einwirkung der extrakorporalen Zirkulation entstehen (4, 5), was zur Amplifikation der bisher bekannten Mechanismen führen kann.

Als Schlüsselprozess in der Entwicklung des PPS wird heute die Schädigung des Gefäßendothels infolge Aktivierung Neutrophiler Granulozyten (NG) und Monozyten/Thrombozyten gesehen, wobei zirkulierende Endothelzellen, hieraus freigesetzter von-Willebrand-Faktor und Thrombomodulin als zuverlässige Marker fungieren (6, 7).

Neben Bestrebungen, das chirurgische Trauma durch minimalinvasive Operationstechniken zu reduzieren, liegt heute das Hauptaugenmerk in der Entwicklung von extrakorporalen Kreisläufen, die biokompatibel sind, einen möglichst kurzen Kontakt mit der fremden Oberfläche durch Verzicht auf unnötige Komponenten erfordern und somit zu einer geringeren Ausprägung der o.g. adversen Reaktionen führen.

Da Heparin durch mehrere Mechanismen in das Gerinnungssystem eingreift und sehr effektiv eine Gerinnungshemmung induziert und unterhält, liegt es nahe, dass die ersten HLM Anfang der 1990er Jahre eine Heparinbeschichtung aufwiesen. Allerdings erbrachten Dutzende Studien zu diesem Thema unterschiedliche Ergebnisse, auch im Einsatz in minimierten HLM-Systemen konnte das Polysaccharid nicht eindeutig überzeugen. Zwar wurden mehrmals signifikant bessere paraklinische Parameter gemessen ( 8, 9,10,11,12), in Bezug auf das postoperative Outcome jedoch konnte kein Vorteil gegenüber konventionellen HLM beobachtet werden, vor allem, wenn die systemische Heparinabgabe reduziert wurde (13,14,15).

In dieser Arbeit verglichen wir eine konventionelle mit einer minimierten, phosphorylcholinbeschichteten HLM zur Aufrechterhaltung der extrakorporalen Zirkulation bei chirurgischer Koronarrevaskularisation und erfassten den Einfluss beider Systeme in Bezug auf das Postperfusionssyndrom.

## 1.2 Historische Entwicklung der HLM

### 1.2.1 John Heysham Gibbon's kardiopulmonaler Bypass

Als John Heysham Gibbon jr. im Jahr 1953 erstmals einen erfolgreichen Eingriff am offenen Herzen mit Hilfe des totalen kardiopulmonalen Bypasses durchführte, war die Technik der selektiven Koronarangiographie noch nicht entwickelt worden. So war es auch keine koronarchirurgische Bypassoperation, heutzutage die häufigste Indikation für den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation, die er durchführte, sondern der Verschluss eines Vorhofseptumdefekts bei der 18-jährigen Cecelia Bavolek. Die Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses hat ihren Ursprung in der Kinderherzchirurgie, da die ersten herzchirurgischen Operationen sich auf kongenitale Fehlbildungen des kardiopulmonalen Systems konzentrierten. Gibbons HLM, bestehend aus einem Gitteroxygenator in Verbindung mit Rollerpumpen, übernahm 26 Minuten lang die Funktion von Herz und Lungen der Patientin. Die Maschine arbeitete problemlos während einer gesamten Bypasszeit von 45 Minuten (16).



Abb. 4

Dr. Gibbon mit seiner ehemaligen Patientin Cecelia Bavolek, vorne eine Komponente ("Lunge") seiner Herz-Lungen-Maschine, 1963.

Die Korrektur von kongenitalen Herzfehlern war jedoch nicht die eigentliche Motivation, die Gibbons dazu bewog, etwa 20 Jahre lang an der Entwicklung der HLM zu arbeiten, bis er sie erstmals erfolgreich klinisch einsetzen konnte. Ausgelöst durch den Tod einer Patientin im Jahr 1930, die nach einer Gallenblasenentfernung an einer Lungenembolie verstarb, begann Gibbon in den 30er Jahren Apparaturen zu konstruieren, die zunächst nur dafür gedacht waren, die Herz- und Lungenfunktion für die kurze Zeit der Entfernung eines Embolus aus der Lungenstrombahn zu ersetzen. Im Jahr 1937 berichtete Gibbon erstmals von seinem experimentellen kardiopulmonalen Bypass bei Katzen. Dale und Schuster hatten bereits 1928 am National Institute for Medical Research in Hempstead / England an der Entwicklung einer Perfusionspumpe gearbeitet, die einen kompletten Bypass unterhalten sollte (17). Zwar schlug der Versuch fehl, die Idee wurde jedoch von Gibbon aufgegriffen und weiterentwickelt. Dank der engen Beziehungen der Thomas Jefferson University / Pennsylvania zu International Business Machines (IBM) fand Gibbon ab 1949 finanzielle und technische Unterstützung durch Tom Watson, damals Aufsichtsratsvorsitzender von IBM. Seitdem wurden die Maschinen von Ingenieuren dieses Unternehmens entworfen und konstruiert. Gibbon konnte seinen Erfolg jedoch nicht wiederholen. So blieb der Eingriff bei Cecelia Bavolek der einzige erfolgreiche kardiopulmonale Bypass durch ihn. Ein Verschluss eines aus heutiger Sicht einfachen Vorhofseptumdefekts, wie er Gibbon mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gelang, konnte jedoch von Lewis (1949) und Swan (1952) durch Oberflächenhypothermie bei 24-29° Celsius auch ohne extrakorporale Zirkulation durchgeführt werden (18,19). Die Korrektur komplexerer Vitien war innerhalb der kurzen tolerierbaren Kreislaufstillstandszeit nicht möglich.

### **1.2.2 Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation**

Eigentlich ist es nicht zutreffend von extrakorporaler "Zirkulation" zu sprechen, wenn der historische Ursprung beleuchtet wird. Treffender wäre der Begriff extrakorporale Durchströmung, da in den ersten Versuchen auf diesem Gebiet das Blut eine Apparatur durchströmte oder isolierte Organe eines Tieres durchströmt wurden. Von Zirkulation, d.h. Re-Infusion in den Organismus konnte zunächst nicht die Rede sein. Um eine extrakorporale Zirkulation erfolgreich durchführen zu können bedarf es 1. der Oxygenierung von venösem Blut außerhalb des Körpers und 2. der Unterhaltung einer Zirkulation, um das arterialisierte Blut dem Organismus wieder zuzuführen. Hierzu gab es Überlegungen und Versuche, teils

unabhängig voneinander, teils aufeinander aufbauend, die letztendlich in die Verwirklichung einer Herz- und Lungen-Machine mündeten.

Es war der französische Physiologe César Julien-Jean Le Gallois, der Anfang des 19. Jahrhunderts konkrete Überlegungen zur künstlichen "Arterialisierung" von Blut anstellte und diese 1812 in seiner Arbeit "Expériences sur le principe de la vie" niedergelegte. Der Franzose unternahm jedoch selbst keine Versuche, diese Idee der künstlichen Durchblutung praktisch umzusetzen. Mit der praktischen Anwendung von zunächst isolierten Organperfusionen begann Karl Eduard Loebell mit der künstlichen Durchströmung von Nieren, die er Schweinen entnahm. Ernst Bidder setzte 1862 Loebells Experimente zur Durchströmung der Niere fort und konstruierte dazu einen einfachen Durchströmungsapparat. Diese Apparatur beinhaltete noch keine Pumpe zur Bewegung des Blutes. Durch eine Quecksilbersäule wurde Druck auf ein mit arteriellem Blut gefülltes Glasgefäß erzeugt. Mit der Höhe der Quecksilbersäule konnte der Perfusionsdruck in der Nierenarterie variiert werden (20). Nachdem James Phillips Kay aus Edinburgh schon 1828 durch seine Experimente mit Injektionen von Blut nachweisen konnte, dass arterielles Blut die muskuläre Kontraktibilität effizienter wiederherstellt als venöses, berichtete auch Eduard Brown-Séquard 1858 von arteriellen Blutinjektionen zur Wiederherstellung von Gewebe- oder Organfunktionen. Er konnte sowohl beim Tier als auch bei gehenkten Kriminellen die Leichenstarre an den Extremitäten durch Injektionen von arteriellem Blut wieder rückgängig machen und die Irritabilität wiederherstellen. Am isolierten Kopf eines Hundes konnte er nach der Einlage von Kanülen in die Carotisstämmen durch Injektion von arteriellem Blut wieder willkürliche Bewegungen der Gesichtsmuskulatur induzieren. Alexander Schmidt, unter der Leitung von Prof. Ludwig in Leipzig tätig, berichtete 1867 von künstlicher Durchströmung von Organen. Es wurde sauerstoffreiches Blut aus der Halsschlagader von Hunden gewonnen. Das aufgefangene Blut wurde ungerinnbar gemacht, durch Leinen filtriert und in Flaschen gefüllt, von denen aus der Strom in die Niere geleitet wurde. Das Prinzip der künstlichen Durchblutung war dem von Loebell und Bidder sehr ähnlich.

### 1.2.3 Künstliche Oxygenierung

Erste Versuche, venöses Blut künstlich in arterielles zu verwandeln, wurden in Form von direktem Kontakt des Blutes mit Raumluft durchgeführt. Ludwig und Schmidt hatten 1868 für Durchleitungsversuche zuvor ungerinnbar gemachtem Blut von Versuchstieren durch Schütteln mit atmosphärischer Luft "arterialisiert" – das Prinzip der Bubbleoxygenierung. Die erste Apparatur zur künstlichen Arterialisierung jedoch beschrieb 1882 Waldemar von Schröder. Auch in seiner Vorrichtung wurde das Blut in direkten Kontakt mit Raumluft gebracht. In einem Gefäß waren zwei Röhren eingesetzt. In die eine konnte ein regulierbarer, von einem Wassergebläse gelieferter Luftstrom eingetrieben werden. Die andere Röhre stand durch einen Schlauch in Kommunikation mit dem Reservoir, aus dem das Blut in das zu perfundierende Organ geleitet wurde. Diese Erfindung gilt als die Geburtsstunde der Bubbleoxygenatoren. Im darauf folgenden Jahr bediente sich Abeles eines von v. Schröder entwickelten Apparates. Er benutzte jedoch zur Arterialisierung des Blutes erstmals reinen Sauerstoff statt wie v. Schröder Raumluft. Max von Frey und Max Gruber entwickelten 1884 erstmals einen geschlossenen extrakorporalen Kreislauf zur Perfusion isolierter Organe und damit den ersten Vorgänger unserer heutigen Herz-Lungen-Maschinen. Sie hatten außerdem den ersten Filmoxygenator konstruiert, indem sie das Blut in dünnen Schichten an den Wänden eines abgeschlossenen Luftraumes ausbreiteten, aus dem es Sauerstoff aufnehmen und Kohlendioxid abgeben konnte." (Abb. 7), (21).

Carl Jacobi konstruierte im Jahre 1890 in Straßburg einen neuen Durchströmungsapparat, den er "Hämatisator" nannte. Der Gasaustausch wurde, ähnlich der Methode v. Schröders, durch Bubbleoxygenation erreicht. Fünf Jahre später veränderte Jacobi dann seinen Hämatisator dahingehend, dass der direkte Blut-Luft-Kontakt vermieden wurde und stattdessen die Arterialisierung, wie im Organismus, sich durch die Lungenatmung vollzieht, indem das Blut nicht nur durch das betreffende Organ, sondern gleichzeitig auch durch die isolierte, künstlich geatmete Lunge des Tieres geleitet wurde. Jacobi nannte diese Apparatur den "doppelten Hämatisator", da jetzt zwei Organe gleichzeitig perfundiert wurden; die Lunge zum Gasaustausch und das zu untersuchende Organ. Den Vorteil des modifizierten Apparates beschrieb er dahingehend, dass "die Arterialisierung des Blutes in einer der natürlichen entsprechenden Weise erreicht wird, so dass eine Schädigung des Blutes sowie eine Beeinflussung der dem Blute zugesetzten Substanzen durch die direkte Berührung mit Luft so gut wie ausgeschlossen sind" (22).

Nach der grundsätzlichen Einführung der drei Oxygenationsprinzipien wie Bubble- und Filmoxygenation sowie der Oxygenation durch eine exzidierte Lunge bereits im 19. Jahrhundert, war die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation in der ersten Hälfte des 20. Jhs. durch unterschiedlichste Versuche geprägt, um diese Methoden zur Perfusion isolierter Organe für physiologische und pharmakologische Untersuchungen zu perfektionieren.

Willem Johan Kolff beobachtete im Jahr 1943 während des klinischen Einsatzes seiner künstlichen Dialysatoren, dass Sauerstoff sehr schnell durch eine Zellulose-Membran resorbiert wurde (23). Diese Beobachtung gilt als Grundlage für die spätere Entwicklung der Membranoxygenatoren. Kolff präsentierte auf dem 1. Kongress der American Society for Artificial Internal Organs am 5. Juni 1955 den ersten Membranoxygenator (24). Anstelle der Zellulose in den Hämodialysatoren verwandte er nun eine Polyäthylenmembran. Auf dem gleichen Kongress stellte auch George Clowes jr. seine Experimente über die Oxygenierung des Blutes durch Membranen vor. Als Herausforderung erwies sich die Entwicklung von Membranoxygenatoren, die eine Trennung zwischen der Blut- und der Gasphase gewährleisten und die Denaturierung von Protein, sowie die Formation von Fibrinemboli zu verringerten. Im darauf folgenden Jahr berichtete Kolff von der klinischen Anwendung der Membranoxygenation während des Septumverschlusses bei sieben pädiatrischen Patienten (25). Die ersten kommerziell gefertigten Membranoxygenatoren waren in den 60er Jahren verfügbar. Heutzutage werden zur extrakorporalen Zirkulation fast ausschließlich Membranoxygenatoren eingesetzt.

#### **1.2.4 Extrakorporale Zirkulation und Herzchirurgie**

Im New Yorker Rockefeller Institute of Medical Research konstruierten Alexis Carrel und Charles Lindbergh gemeinsam eine Apparatur, mit der sie 1935 erstmals ein Organ in vitro konservieren konnten. In Veröffentlichungen desselben Jahres beschrieben sie ihr Modell, das "zum ersten Mal es einem Organ erlaubte, außerhalb des Körpers weiterzuleben, und somit das Konzept von Le Gallois realisiert wurde" (26). In seinem Artikel über die Zukunft der Herzchirurgie stellte Laurence O'Shaughnessy 1939 nach dem Hinweis auf die Folgen einer längeren zerebralen Ischämie aufgrund eines aus der Zirkulation ausgeschalteten Herzens eine Möglichkeit vor, isoliert das Gehirn zu perfundieren (27). Die isolierte Perfusion des Gehirns als Grundlage für herzchirurgische Eingriffe wurde auch von Clarence Crafoord und seinen Mitarbeitern in Stockholm tierexperimentell untersucht. Zu diesem Zweck hatten sie 1946 den ersten Scheibenoxxygenator entwickelt, bei dem das Blut auf den Oberflächen der Scheiben verteilt und in einer Sauerstoffatmosphäre oxygeniert wurde. Dieser Oxxygenatortyp wurde

später durch Kay und Cross modifiziert und zum klinischen Einsatz gebracht. Um im Gegensatz dazu den gesamten Körper zu perfundieren, konstruierte Jongbloed in Utrecht einen Spiraloxygenator mit einer Kapazität, die für die damalige Zeit außerordentlicher war. An der Innenwand von sechs jeweils zehn Meter langen, in archimedischen Spiralen angeordneten Kunststoffschläuchen, die langsam um eine zentrale Achse rotierten, wurde der Gasaustausch durch einen dünnen Blutfilm realisiert.

Mitte des letzten Jahrhunderts verließ man endlich die experimentelle Phase und begann erste reproduzierbare Erfolge beim Einsatz extrakorporaler Zirkulationssysteme zu feiern.

### **1.2.5 Klinische Anwendung der extrakorporalen Zirkulation**

Im August 1951 führten Dogliotti und Constantini in Turin erstmals einen partiellen Bypass am Menschen durch. Bei der operativen Entfernung eines großen Mediastinaltumors wurde mit einer Herz-Lungen-Maschine die Perfusion für 20 Minuten aufrechterhalten (28).

Den ersten totalen Bypass führte Clarence Dennis am 5. April 1951 bei der 6-jährigen Patricia Lee Anderson durch. Statt eines präoperativ diagnostizierten, isolierten Septumdefekts zeigte sich intraoperativ ein AV-Kanal, den zu jener Zeit noch niemand korrigieren konnte. Übermäßige Blutmengen ließen keine ausreichende chirurgische Sicht zu, so dass nach 40-minütiger totaler Bypasszeit die Patientin verstarb (29). Wenige Wochen später wurde mit Hilfe dieser HLM bei der zwei Jahre alten Sheryl L. Judge ein Vorhofseptumdefekt verschlossen. Dies hätte der weltweit erste erfolgreiche Fall werden können, wenn nicht durch ein sich leerendes Reservoir eine massive Luftembolie verursacht worden wäre. Die Patientin starb wenige Stunden später an den Folgen dieser Luftembolie.

Der erste erfolgreiche Linksherzbypass gelang Forest Dewey Dodrill. Im Juli 1952 operierte er den 41-jährigen Henry Opitek erfolgreich an einer insuffizienten Mitralklappe im Harper Hospital, Detroit / Michigan, während mit Hilfe einer Pumpe das arterielle Blut über 50 Minuten mit einem maximalen Fluss von 4,5 l/min durch einen linksseitigen Bypass gefördert wurde (30). Auch den ersten erfolgreichen Rechtsherzbypass führte Dodrill durch. Am 21. Oktober 1952 konnte er die kongenitale Pulmonalstenose des 16-jährigen Charles Moses beheben. Denis Graham Melrose meldete 1952 seine Herz-Lungen-Maschine in Großbritannien und in den USA zum Patent an (31). Es handelte sich dabei um eine Weiterentwicklung des von Björk und Crafoord eingeführten Prinzips der rotierenden Scheiben. Seine Maschine konnte ein Pumpenminutenvolumen von bis zu 2 Liter/min

bewältigen. Die Pumpfunktion wurde von Rollerpumpen übernommen. Melrose Maschine wurde am 9. Dezember 1953 erstmals erfolgreich klinisch eingesetzt. Eine 32-jährige Patientin wurde während der chirurgischen Dilatation der Aortenklappe mit einem Perfusionsfluss von bis zu 800 ml/min für 97 Minuten unterstützt (32).

James A. Helmsworth berichtete schon 1952 von einem 75 Minuten dauernden, erfolgreichen partiellen Bypass bei einem 45-jährigen Patienten mit einer ausgedehnten Lungenfibrose mit Cor pulmonale (33). Der extrakorporale Perfusionsfluss erreichte 1,2 l/min. Dieser Patient konnte das Krankenhaus wieder verlassen. Clarence Walton Lillehei und seine Mitarbeiter operierten am 26. März 1954 den ersten Patienten mittels Cross-Circulation. Hierbei wurde der Kreislauf des einjährigen Gregory Glidden wurde während des Verschlusses seines Ventrikelseptumdefekts fast 19 Minuten lang mit dem seines Vaters gekreuzt. Dabei wurde ein Perfusionsfluss von 40 ml/kg aufrechterhalten. Dieser erste Patient starb 11 Tage später am 6. April an einer Pneumonie. Von den insgesamt 45 Patienten, die bis zum 19. Juli 1955 auf diese Weise operiert worden waren, konnten 28 das Krankenhaus wieder verlassen. Von diesen waren 22 auch nach dreißig Jahren noch am Leben (34).

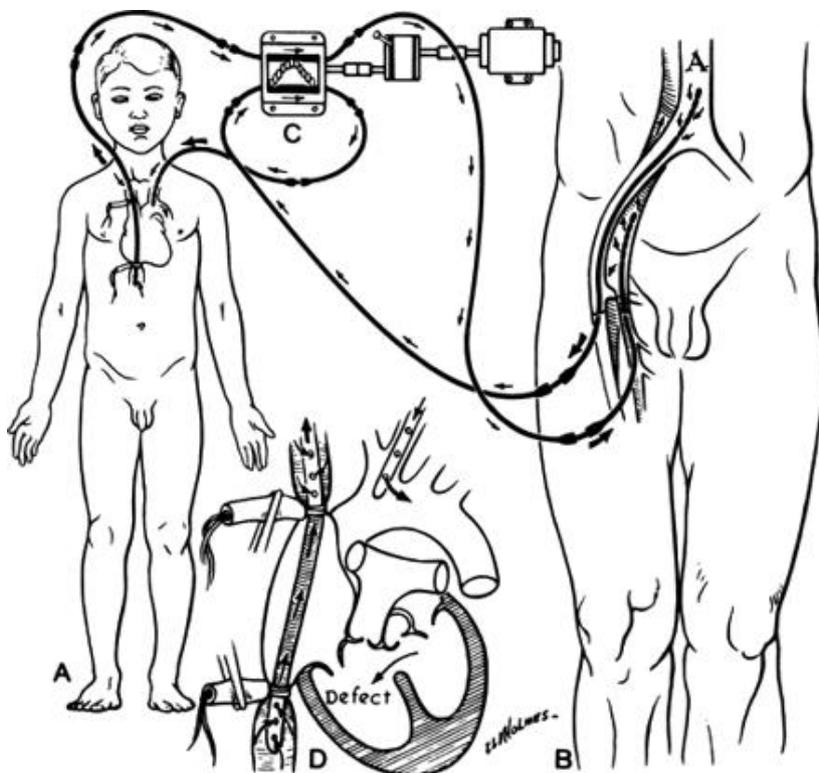


Abb.6: Cross-Circulation (35).

Die Entfernung eines Pseudomyxoms des linken Vorhofs wird meist als weltweit zweite erfolgreiche Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass beschrieben. Clarence Crafoord und Åke Senning operierten diesen Fall am 16. Juli 1954 in Stockholm unter elektrisch induziertem Kammerflimmern in Verbindung mit Perfusionshypothermie von 28 °C (36).

1955 operierte John W. Kirklin in der Mayo Clinic in Rochester acht Patienten, die mit Hilfe einer modifizierten Gibbon-Maschine unterstützt wurden (37). Von diesen Patienten überlebten immerhin vier. Lilleheis Arbeitsgruppe wechselte, trotz der relativ erfolgreichen Ergebnisse mit der Cross-Circulation, 1955 ebenfalls zu einem künstlichen Oxygenationssystem. Jenen einfachen und preisgünstigen Bubbleoxygenator hatte DeWall entwickelt, dieser erfuhr in den folgenden Jahren als Lillehei-DeWalls "Helix-Oxygenator" weltweite Verbreitung (38). Herzvitien wurden bei einigen Kleinkindern, bis später alle offenen herzchirurgischen Eingriffe mit Herz-Lungen-Maschinen durchgeführt wurden, von Lillehei und Mitarbeitern neben der Cross-Circulation - bei jeweils kurzer Bypasszeit - mit der Perfusion aus einem Reservoir korrigiert (39). 15 Patienten wurden mit einem biologischen Oxygenator in Form einer exzidierten Tierlunge perfundiert. Diese heterologe Lungenoxygenierung betraf typischerweise erwachsene Patienten, für die kein passender Spender für die Cross-Circulation gefunden werden konnte. Auch andere Arbeitsgruppen hatten derartige steril entnommene und gewaschene Hunde- und Affenlungen klinisch zum Gasaustausch angewandt (40,41). Durch die Empfindlichkeit dieser Organe kam es jedoch häufig zu Lungenödemen und anderen Komplikationen, so dass diese Form der extrakorporalen Zirkulation bald wieder aufgegeben wurde. Frederick S. Cross entwickelte gemeinsam mit Earle B. Kay in Cleveland im Jahre 1956 einen Scheibenoxygenator, der in den späten 50er Jahren als Kay-Cross-Apparat in mehreren Modifikationen weltweite Verbreitung fand (42). Dieser bestand, ähnlich dem bereits 1948 von Björk vorgestellten Oxygenator, aus vielen vertikalen Scheiben an einer horizontalen Achse, die in einer Sauerstoffatmosphäre rotierten.

Seit den zufälligen Entdeckungen während des klinischen Einsatzes seiner Dialysatoren und Entwicklungen Kolffs dominieren Membranoxigenatoren als Oxigenatoren der Wahl in der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation.

### 1.2.6 Entdeckung des Heparin

Ein wesentlicher Schritt in der Entwicklung der HLM war die zufällige Entdeckung des Heparins durch Jay McLean im Johns Hopkins Hospital in Baltimore im Jahre 1915. Sein Mentor, der amerikanische Physiologe William Henry Howell konnte 1918 diese gerinnungshemmende Substanz aus der Leber von Hunden isolieren und nannte sie Heparin (gr. Hepar = Leber). Dem kanadischen Physiologen Charles H. Best gelang es in seiner Forschungsarbeit (1933 bis 1936), große Mengen reines und für den Menschen sicheres Heparin aus der Rinderleber zu gewinnen. 1935 setzte der kanadische Chirurg Gordon Murray erstmals Heparin zur Thrombosevorbeugung nach Herz- und Gefäßoperationen ein (43). Heute wird Heparin zu labormedizinischen und therapeutischen Zwecken aus Rinderlungen und hauptsächlich Schweinedarm gewonnen.

Heparin ist ein im Blutplasma vorkommendes Polysaccharid, das unter anderem im Zellplasma von basophilen Granulozyten und in Gewebe-Mastzellen gebildet wird. Bestehend aus einer variablen Anzahl von Aminozuckern mit einem Molekulargewicht zwischen 4000 und 40000 (Häufigkeitsgipfel etwa 15000 Dalton), wird es aus dem Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert und muss deshalb intravenös oder subcutan appliziert werden. Die gerinnungshemmende Wirkung beruht auf der Bildung eines Heparin-Antithrombin-Komplexes. Bei niedriger Dosierung verstärkt hochmolekulares Heparin im Komplex mit Antithrombin dessen Wirkung um bis das 1000-fache. Bei hoher Dosierung werden die Faktoren IXa, Xa, XIa, XIIa zusätzlich inaktiviert. Neben der Aufhebung der Thrombinwirkung bewirkt es eine Hemmung der Plättchenaggregation und Freisetzung einer Lipoproteinlipase (Abbau von Chylomikronen, Beschleunigung des Histaminabbaus und Reduktion der Aldosteronbildung) (44).

In der Herzchirurgie wird Heparin bei Einsatz der HLM in einer Dosierung von circa 30.000 IE routinemäßig eingesetzt, wobei 5.000 IE der Priming-Lösung und 25.000 IE systemisch dem Patientenblut zugefügt werden. Ohne die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin wäre heute der herzchirurgische Routineeingriff mit Einsatz der EKZ nicht möglich.

### 1.3. Moderne Herz-Lungen-Maschinen

Heutzutage werden in Deutschland im Jahr rund 100.000 Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschinen durchgeführt. Das entspricht etwa 1.000 Eingriffen pro 1 Million Einwohner im Jahr. Mit über 70.000 Eingriffen sind Bypassoperationen die häufigsten Eingriffe, gefolgt von ca. 15.000 Herzklappenoperationen und ungefähr 5.000 Eingriffen zur Korrektur kongenitaler Herzfehler.

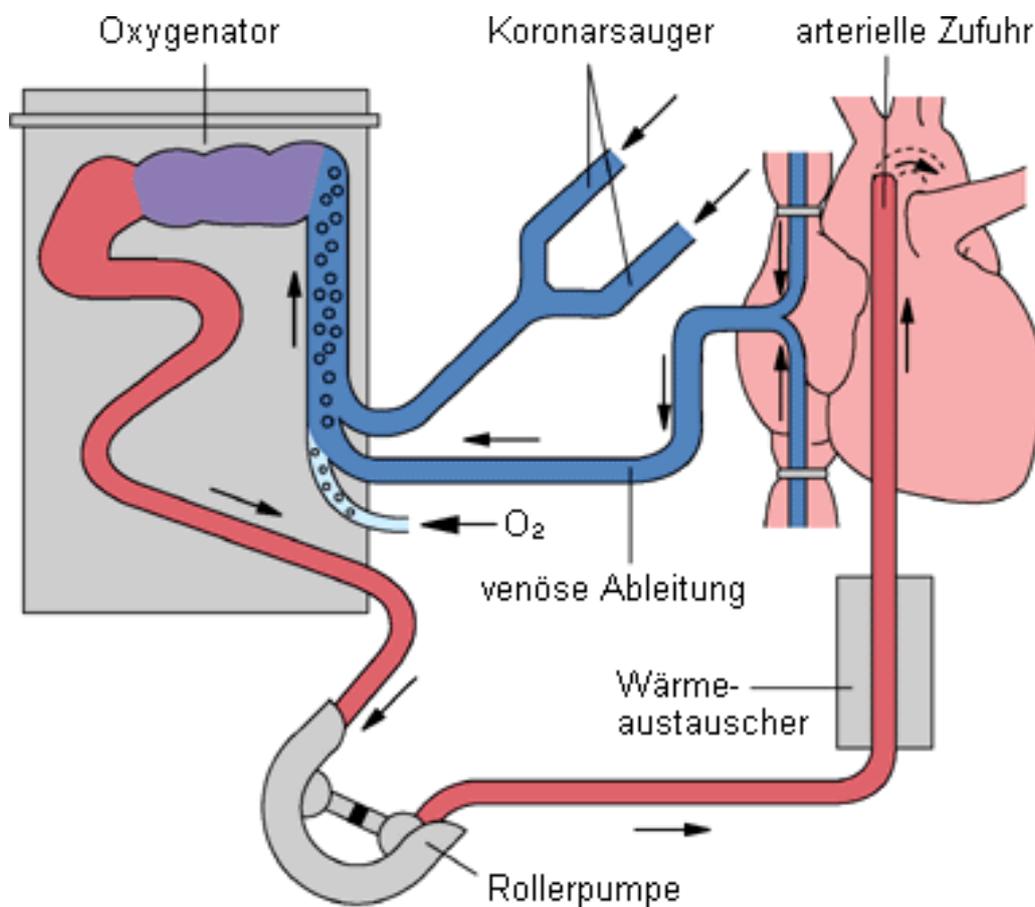


Abb. 8: Das Prinzip der konventionellen Herz-Lungen-Maschine (45)



Abb. 2 Konventionelle Herz-Lungen-Maschine (S3 der Fa. Stöckert)

Die konventionelle HLM besteht zum einen aus Regel- und Kontrolleinheiten und zum anderen aus einem Schlauchset mit Oxygenator und arteriellem Filter. Die HLM besteht aus mehreren Rollerpumpen, die Perfusionspumpen befördern das arterialisierte Blut und die kaliumhaltige Kardioplegie-Lösung in den Patienten. Die Saugerpumpen dienen der Rückführung von Blut aus dem OP-Situs (Maschinensauger), oder aus dem Herzen (Vent) in die HLM. An dem Patientenmonitor und der Kontrolleinheit werden die Patientendaten und der Operationsverlauf online überwacht und aufgezeichnet. Die Steuerung und Koordination der Pumpen und Regelparameter erfolgt manuell oder computergesteuert über ein Display.

Vor der Kanülierung der Aorta oder eines anderen großen arteriellen Gefäßes wird das Blut heparinisiert. Während der EKZ fließt das venöse Blut mittels Kanülen aus beiden Vv. cavae oder direkt aus dem rechten Vorhof passiv in das Hard-Shell-Reservoir der HLM. Nach Anreicherung mit Sauerstoff und Elimination des Kohlendioxids durch den Oxygenator wird das Blut über die Aorta, die A. femoralis oder A. axillaris wieder in den Körper zurückgepumpt. Ein zwischengeschalteter Wärmeaustauscher kann das Blut nach Bedarf abkühlen oder erwärmen. Das Blut kann durch Mikrothromben und anderen Partikel verunreinigt sein, so dass eine Säuberung durch einen Filter erforderlich ist. Eine Myokardprotektion des stillstehenden Herzens kann durch Hypothermie und einer kardioplegischen Lösungen gewährleistet werden. Nach Beendigung der EKZ wird das Heparin im Blut durch Protamin im Verhältnis 1:1 antagonisiert.

## 1.4. IDEAL

Dennis Chapman experimentierte Anfang der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts am Royal Free Hospital in London mit biokompatiblen Materialien und entdeckte die vorteilhaften Eigenschaften von Phosphorylcholin (PC). Heute werden in der Medizin PC-beschichtete Materialien außer für HLM-Sets für Koronar-Stents, Ureter-Stents, Kontaktlinsen, Tympanostomie-Röhrchen und andere Einsatzgebiete herstellt.

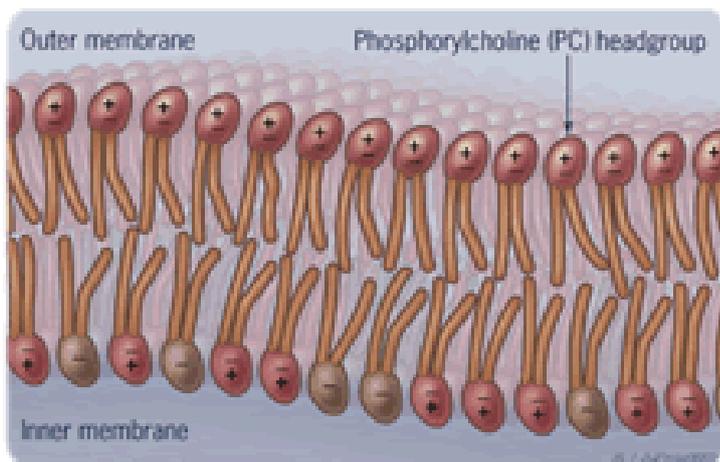


Abb. 3 (46)

PC als Bestandteil von Phosphatidylcholin in einer Membrandoppelschicht

Die kranialen, biionischen Anteile ordnen sich außen an, während die kaudalen Reste sich innen anordnen.

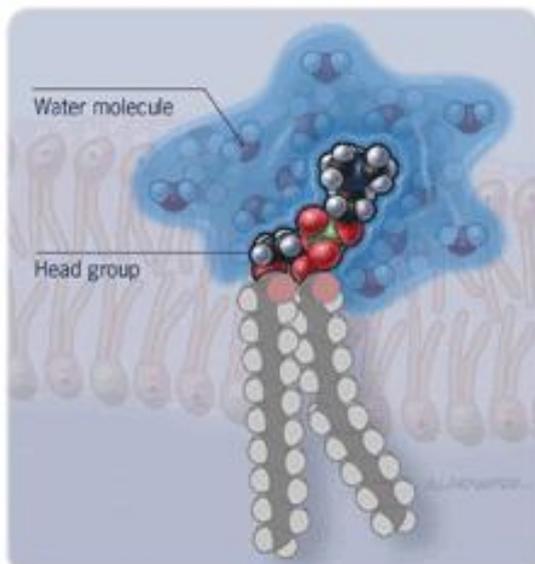


Abb. 4 (46)

PC als Bestandteil einer Lipiddoppelschicht

Der kraniale, biionischen Anteil ist in der Lage, Wasser zu binden

PC kommt als biionischer und damit elektrisch neutraler Zwitter als Bestandteil verschiedener Membranlipide, v.a. des Phosphatidylcholin in jeder tierischen und pflanzlichen Zelle vor. Phosphatidylcholin ist das Phospholipid, das in allen Zellmembranen und unter den im Blut zirkulierenden Lipoproteinen eine dominierende Stellung einnimmt. Zugleich bildet es den funktionellen Hauptbestandteil der natürlichen oberflächenaktiven Substanzen, sog. Surfactants. Als wichtiger Bestandteil der Zellmembran bestimmt PCH die Interaktion der Zelle mit seiner Umgebung. Die biionische Eigenschaft und die Fähigkeit, Wasser zu binden, lassen eine hohe Biokompatibilität des PC erwarten.

In der Regel wird jeder im Organismus platzierte Fremdkörper, wie Stents oder künstliche Herzklappen, als fremd erkannt und nicht integriert. Der Fremdkörper wird sofort mit einem Biofilm aus Proteinen, Lipiden und anderen Zellen benetzt. Dasselbe geschieht, wenn Blut mit körperfremdem Material, wie Schlauchsysteme von HLM's in Berührung kommt. Die Gerinnungskaskade wird sofort aktiviert, Thrombozyten und Plasmaproteine adhären an der Oberfläche des Fremdmaterials und starten die Kontaktphasenaktivierung.

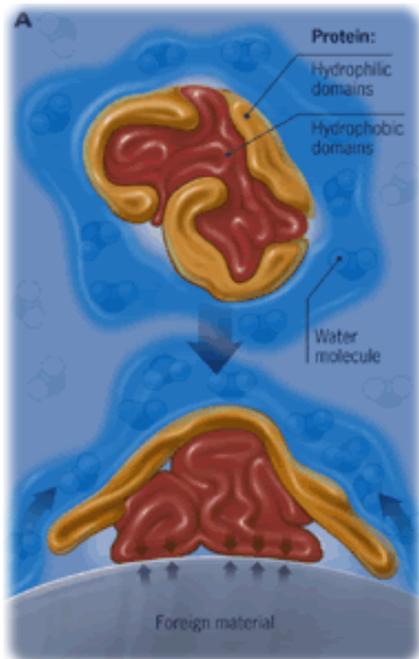


Abb. 5 (46)

Pathophysiologischer Prozess bei Fremdkörperkontakt; Adhäsion von Protein an einen unbeschichteten Fremdkörper und Induktion eines Biofilms aus Plasmaproteinen auf der Fremdkörperoberfläche

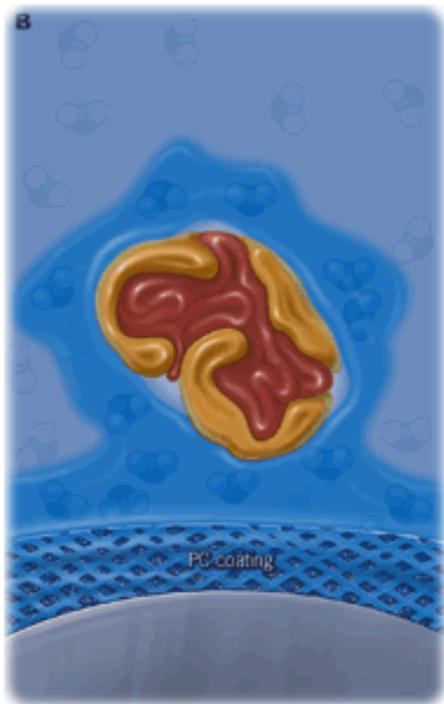


Abb. 6 (46)

Hypothese bei Anwendung von PC:  
Fremdkörperkontakt mit einer PC-beschichteten Oberfläche;  
Induktion eines Biofilms aus Wasser,  
Protein adhärirt nicht mit der Fremdkörperoberfläche

Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelte die Firma Sorin-Stöckert das minimierte System IDEAL, das komplett mit PC beschichtet ist. IDEAL ist ein integriertes System, bestehend aus einem Monolithen mit Zentrifugalpumpe, Oxigenator und Wärmetauscher, einer venösen Blasenfalle und einem arteriellen Filter. An der Schlauchlänge des Systems und dem Primingvolumen wurde deutlich eingespart. IDEAL ist ein geschlossenes System ohne jeglichen Blut-Luft-Kontakt.



Abb.7 Das IDEAL –System mit Zentrifugalpumpe, Oxigenator, Wärmeaustauscher, venöser Blasenfalle und arteriellem Filter

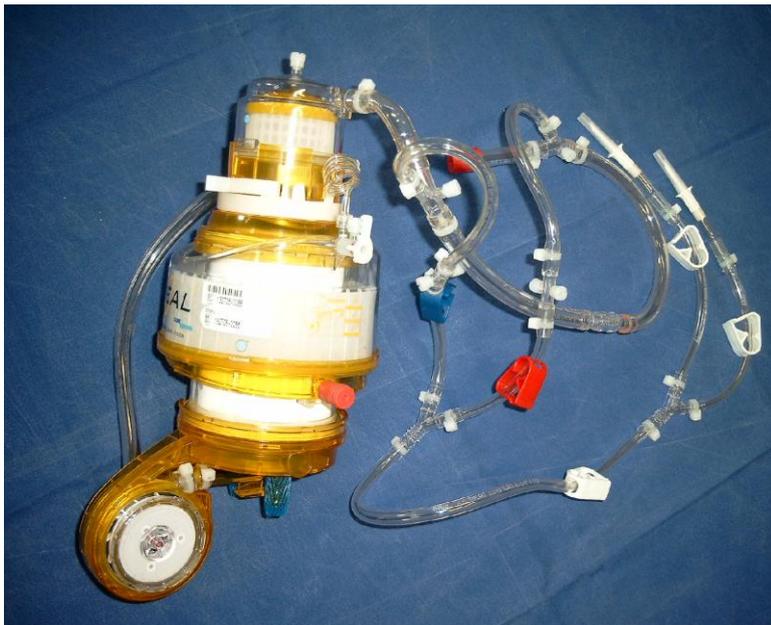


Abb. 8 Das IDEAL-System mit Schlauch-Set. Die Schlauchlänge ist etwa auf die Hälfte im Vergleich zur konventionellen HLM reduziert.



Abb. 9 Das IDEAL-System im klinischen Einsatz auf dem Modul einer herkömmlichen HLM. Der Einsatz gestaltete sich einfach und komplikationslos.

Wie bei der konventionellen extrakorporalen Zirkulation erfolgt die Entlastung des Herzens durch venöse Drainage aus dem rechten Vorhof, allerdings durch aktive Saugung. Nach Entlüftung der venösen Linie wird die venöse Kanüle luftdicht im rechten Vorhof fixiert. Da das System kein venöses Reservoir wie eine herkömmliche HLM beinhaltet und somit keine größeren Luftmengen eliminieren kann, wird während der Kanülierung und der extrakorporalen Zirkulation streng darauf geachtet, dass kein venöses Leck auftritt. Auch wird unbedingt vermieden, dass während der Präparation der rechten Koronararterie durch den Operateur keine Perforation des rechten Vorhofs auftritt, was auch zu einer Aspiration von Luft in das System führen würde. Das Eintreten größerer Luftmengen in die Pumpe könnte zu einem Entleeren der Pumpe und dem Sistieren der Perfusion führen. In diesem Fall müsste notfallmäßig auf die konventionelle HLM umgestellt werden. Das oxygenierte Blut wird durch eine arterielle Kanüle in die Aorta ascendens gepumpt. Wesentliche Unterschiede zwischen dem IDEAL-System und der herkömmlichen extrakorporalen Zirkulation bestehen im Fehlen eines Maschinensaugers und eines venösen Blutreservoirs. IDEAL ist somit ein geschlossenes System, wobei jeglicher Blut-Luft-Kontakt vermieden wird. Das zirkulierende Blutvolumen bleibt somit konstant. Die Reduktion von Fremdoberfläche und Anzahl der Konnektoren im System sowie der Verzicht auf Shuntlinien bedingt eine Verminderung des

Schlauchsystems und reduziert das Priming-Volumen etwa auf die Hälfte. Als Saugsystem für Blut aus dem OP-Situs wird ein Cell-Saver verwendet.

Die Perfusion erfolgt in Normothermie und überwiegend volumenkonstant. Dies erfordert besondere Aufmerksamkeit seitens der Kardiotechnik und der Anästhesie, da Volumen- und Druckschwankungen sich hier viel stärker bemerkbar machen als bei der konventionellen HLM und entsprechend korrigiert werden müssen. Die Förderleistung der Zentrifugalpumpe ist vor- und nachlastabhängig, d. h. bei einem Druckanstieg des Patienten muss mit einer Anhebung der Drehzahl zur Aufrechterhaltung der Förderleistung reagiert werden, um den Blutfluss konstant zu halten. Flussminderungen in der venösen Linie, die durch Knickstellen im Schlauchsystem oder durch zu kleine venöse Kanülen auftreten, können zu einem hohen Unterdruck führen und damit die Bildung von Mikrobubbles induzieren. Daher kommen venöse Kanülen mit einem Durchmesser von mindestens 28 French zum Einsatz, ein Unterdruck von -100 mmHg zum System darf nicht unterschritten werden.

Die Besonderheiten des Systems lassen sich unter folgenden Punkten zusammenfassen:

- Phosphorylcholinbeschichtung
- kein Blut-Luft-Kontakt
- reduzierte Fremdoberfläche
- kürzerer extrakorporaler Weg
- reduziertes Primingvolumen

## 1.5. Ziel der vorliegenden Arbeit

Der Kontakt zwischen körpereigenem Blut mit seinen Zellbestandteilen und der künstlichen Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine führt zu einer Reihe von Organschäden, was zusammenfassend als Postperfusionssyndrom bezeichnet wird. Hieraus können sich Komplikationen in Form von Gerinnungsstörungen, pulmonalen und renalen Dysfunktionen, Störungen der Leberfunktion, sowie neurologische Störungen entwickeln. Diese Komplikationen nehmen mit zunehmendem Alter der Patienten, die naturgemäß mehr Begleiterkrankungen mit sich bringen, zu und erfordern die Suche nach neuen chirurgischen und technischen Therapiemöglichkeiten. Verschiedene Hersteller bieten heute eine Reihe minimierter, biokompatibler Systeme für diverse Einsatzbereiche in der Herzchirurgie an.

Im Herzzentrum Brandenburg / Bernau (HZBB) verglichen wir in einer prospektiven Studie im Rahmen der koronarchirurgischen Bypassversorgung das minimierte System IDEAL (Sorin-Stöckert) mit einer konventionellen HLM (Jostra). Von besonderem Interesse war die Frage, ob eine Reduktion der extrakorporalen Fremdoberfläche durch ein minimiertes, phosphorylcholinbeschichtetes System (PHYSIO) zu einem signifikanten Unterschied in ausgewählten laborchemischen und klinischen Parametern führt.

IDEAL ist ein integriertes System, bestehend aus einem Monolithen mit Zentrifugalpumpe, Oxigenator und Wärmeaustauscher, einer venösen Blasenfalle und einem arteriellen Filter. Die Schlauchlänge und das Primingvolumen wurden im Vergleich zur herkömmlichen HLM etwa auf die Hälfte reduziert. IDEAL ist ein geschlossenes System ohne Blut-Luft-Kontakt.

Ziel der Studie war die Erfassung der

- mechanischen Schädigung der Blutzellen,
- Aktivierung der inflammatorischen Antwort,
- Koagulatorischen Aktivität,
- Fibrinolytischen Aktivität,
- Myokardiale Schädigung und
- Einflusses dieser Veränderungen auf den postoperativen klinischen Verlauf des Patienten.

Die meisten der o.g. Ansätze bzw. Komponenten des IDEAL-Systems, ausgenommen die Phosphorylcholin-Beschichtung, sind seit vielen Jahren im klinischen Alltag in Betrieb (z.B. Zentrifugalpumpe in ECMO, minimierte heparinbeschichtete Systeme in MECC). In dieser Zusammensetzung allerdings versprochen wir uns einen deutlichen Vorteil gegenüber den bisherigen Systemen. Auf die einzelnen Komponenten soll hier genauer eingegangen werden.

## **2. Komponenten und Kontroversen**

### **2.1 Oberflächenbeschichtung**

Bei Anwendung der konventionellen HLM wird Heparin in einer Menge von 5000 Internationale Einheiten (IE) der Priming-Lösung beigemischt und meistens 25000 IE in den Patienten appliziert. Hiermit soll eine Gerinnung des Patientenblutes bei Kontakt mit dem Schlauchsystem verhindert werden. Mit einer ACT (activated clotting time) von 400 Sekunden und höher wird eine effektive Antikoagulation erreicht. Allerdings muss, nicht nur bei nichtäquivalenter Antagonisierung durch Protamin, mit vermehrten postoperativen Blutverlusten gerechnet werden. Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse versuchte man in der Vergangenheit, die HLM-Komponenten mit Heparin zu beschichten, um neben einer reduzierten Kontaktphasenaktivierung die systemische Gabe zu reduzieren und postoperative Blutverluste zu minimieren.

Erste Versuche in dieser Richtung wurden durch ionische Bindung von Heparin an quartäre Ammoniumverbindungen von Fremdoberflächen durchgeführt. Nachteilig hierbei war, dass ionisch gebundenes Heparin bei Blutkontakt innerhalb von Stunden ausgewaschen wurde (47). Erst die kovalente Bindung von Heparin an Schlauchsystemen und Oxigenatoren (Duraflo, Baxter; Carmeda BioActive Surface, Medtronic; Bioline, Jostra) ermöglichte einen sicheren Einsatz im klinischen Gebrauch ohne Auswascheffekt.

Tatsächlich konnten mehrer Studien zeigen, dass hieraus ein blutsparender Effekt resultiert (48, 49). Untersuchungen sowohl im Labor, als auch im klinischen Einsatz konnten bei Vorbeschichtung mit Heparin eine verminderte Komplementaktivierung (50) und eine verminderte Freisetzung intrazellulärer Mediatoren aus Granulozyten und Thrombozyten belegen (12, 51). Allerdings liegen auch Veröffentlichungen vor, die sowohl die Heparinbeschichtung, als auch das Management der systemischen Gabe unterschiedlich bewerten. Grundsätzlich kann eine systemische Teilheparinisierung zwar zu einer verminderten Fibrinolyse führen (50), muss aber auch durch eine erhöhte Thrombogenität erkauft werden (15, 52, 53). Wird also bei einem vorbeschichteten System dem Patienten die volle systemische Dosis appliziert, erhöht sich zwar die Sicherheit in Bezug auf thrombembolische Komplikationen, Blutprodukte können jedoch nicht eingespart werden. Klinische Endpunkte wie Intensiv- und Klinikaufenthaltsdauer, neurologische Defizite und nephrologische Komplikationen unterscheiden sich nicht nennenswert.

## 2.2 Offene vs. geschlossene HLM-Systeme

Konventionelle HLM-Sets verfügen über ein venöses Reservoir (Hard-Shell-Reservoir) mit einem Volumen von mehreren Liter. Sie dienen als Volumendepot und werden gespeist aus dem venösen Rückstrom des Patienten und dem Kardiotomiesauger (Maschinensauger). Da es sich hier um ein offenes System handelt, können über den Kardiotomiesauger kleine Partikel und Luftblasen in das Reservoir gelangen, die vor Wiedereintritt in den Patienten in einem arteriellen Filter entfernt werden müssen. Nachteilig am offenen System ist der Blut-Luft-Kontakt. Unbestritten ist, dass das offene System mit Reinfusion von Maschinensaugerblut direkt in das System mit Hilfe einer Rollerpumpe zu einer erhöhten Blutzellschädigung, Koagulation, Fibrinolyse und Inflammation führt (54, 55). In geschlossenen Systemen mit Verzicht auf das venöse Reservoir ist der Blut-Luft-Kontakt nicht vorhanden und führt daher zu einer geringeren Aktivierung der inflammatorischen Reaktionskaskade (50), es werden weniger Blutprodukte konsumiert (56), die Myokardschädigung ist weniger stark ausgeprägt und es können Katecholamine eingespart werden, was über eine verkürzte Beatmungszeit zu einem kürzeren Krankenhausaufenthalt führen kann (57).

Nach größeren Blutverlusten ist die Reinfusion von mehreren Hundert Milliliter Blut aus dem Cell-Saver, der in geschlossenen Systemen zum Einsatz kommt, dringend notwendig, da durch den Verzicht des Hard-Shell-Volumenpuffers geringe Volumenschwankungen je nach Patientenkonstitution schlecht toleriert werden. Dies erfordert besondere Aufmerksamkeit seitens der Kardiotechnik und der Anästhesie.

Während in offenen HLM-Systemen die venöse Drainage passiv durch den Höhenunterschied des Patienten, genauer des rechten Vorhofs, und des venösen Reservoirs der HLM erfolgt, ist bei geschlossenen Systemen aufgrund des geringeren Durchmessers der venösen Linie eine aktive Saugung aus dem Patienten erforderlich. Hier besteht bei zu hohem Unterdruck weiteres Gefahrenpotential in Form von Luftaspiration und Spontanbildung von Luftbläschen. Die Erfahrung im klinischen Alltag zeigt, dass dieser Aspekt zu vernachlässigen ist, wenn die venöse Linie sicher und knickfrei sitzt und das Patientenvolumen ausreichend ist. In vitro- und in vivo-Untersuchungen haben gezeigt, dass die aktive Saugung im Vergleich zur passiven Saugung selbst bei einem hundertprozentigen Fluss nicht zu erhöhtem Blutzelltrauma führt (58, 59).

### **2.3 Pumpen**

Heutzutage werden in der Herzchirurgie zwei Pumpenarten eingesetzt; die Rollerpumpe und die Zentrifugalpumpe. Während die Rollerpumpe in der konventionellen HLM zum Einsatz kommt, werden Zentrifugalpumpen überwiegend in der ECMO und aus platzsparenden Gründen in integrierten minimierten Systemen eingesetzt. Durch Auspressen des Blutes im Schlauchsystem wird bei der Rollerpumpe eine gerichtete Vorwärtsbewegung erreicht. Hierbei können die korpuskularen Blutbestandteile eine mechanische Schädigung durch Scherkräfte in der Vorwärtsbewegung erfahren (60). Bei der Zentrifugalpumpe scheinen diese Scherkräfte weniger ausgeprägt zu sein, da hier der Blutfluss durch einen rotierenden glatten Kegel oder einem Flügelrad in einem Pumpengehäuse erreicht wird. Kaum wahrnehmbar generiert die Rollerpumpe einen pulsatilen Fluss, die Zentrifugalpumpe dagegen unterhält einen kontinuierlichen linearen Fluss. Bisherige Studien widersprechen sich teilweise im Bezug auf die Blutzellschädigung und das Ausmaß der Entzündungsaktivierung (61, 62, 63, 64). Eindeutiger lassen sich Unterschiede in Bezug auf pulsatilem und nichtpulsatilem Fluss ausmachen. Während ein pulsatiler Fluss zu einer besseren Endorganperfusion führt (65, 66), erlaubt der nichtpulsatile Fluss einen längeren störungsfreien Einsatz. Daher kann die Zentrifugalpumpe auch bei längerer EKZ eingesetzt werden (ECMO, ECLA usw.). Im täglichen klinischen Gebrauch werden sowohl die Zentrifugalpumpe als auch die Rollerpumpe gleichwertig eingesetzt.

### **2.4 Arterielle Filter**

Die Anwendung der EKZ bedingt die Entstehung und Zirkulation von mikroskopischen Gasansammlungen, Mikrothromben und anderen Mikropartikeln sowie deren Embolisation in das arterielle und pulmonale Stromgebiet. Begünstigt wird dies infolge Manipulationen am Herzen und an der Aorta ascendens. Mikrofilter können diese Mikropartikel abfangen, bevor sie über die arterielle Linie in den Patienten gelangen. Heute werden üblicherweise arterielle Blutfilter mit einer Porengröße von 40 µm eingesetzt. Diese Porengröße wird gewählt, um einerseits kleinstmögliche Partikel zu erfassen ohne dabei zelluläre Blutbestandteile zu filtrieren. Andererseits soll dabei der Druckgradient über dem Filter den Blutfluss so wenig wie möglich beeinträchtigen.

Eine eindeutige Empfehlung für oder wider den Einsatz arterieller Filter kann aus der Literatur nicht entnommen werden. Theoretisch müsste sich der Einsatz eines Filters vor

allem durch eine geringere Inzidenz postoperativer neurologischer Defizite bemerkbar machen. Es liegen jedoch keine Studien vor, die dies eindeutig belegen. Bergdahl et al. berichten sogar über eine höhere postoperative Thrombozytenzahl und einen niedrigeren postoperativen Drainageblutverlust bei Abwesenheit eines arteriellen Blutfilters (67).

## **2.5 Priming**

Unter Priming versteht man das Befüllen oder Entlüften des extrakorporalen Kreislaufsystems mit isotonischer Flüssigkeit mit einem Füllvolumen von 1500 – 2000 ml. Heutzutage wird ein Mischperfusat ohne Blutzusatz verwendet, welches uneinheitlich zusammengesetzt ist. Werden rein kristalloide Lösungen verwendet, besteht die Gefahr einer Flüssigkeits-Verschiebung nach extravasal, was zu erheblichen Organfunktionsstörungen führen kann. Der Zusatz kolloidaler Lösungen wie Gelatine oder Hydroxy-Ethylstärke mit kurzer Verweildauer im Kreislauf kann den kolloidosmotischen Druck in physiologische Bereiche anheben. Allerdings können sich diese Einflüsse negativ auf die plasmatische Gerinnung und die Thrombozytenfunktion auswirken (68, 69). Humanalbumin verfügt zwar nicht über diese Nebenwirkungen, nachteilig hier jedoch ist der hohe Kostenfaktor. Zudem kann Albumin bei bereits gestörtem Kapillarleck ins Interstitium gelangen und Plasma nach sich ziehen, was den gewünschten Effekt ins Gegenteil kehrt.

Die Nachteile eines erhöhten Primings sind nachvollziehbar. Wird ein Patient mit gestörtem Kapillarleck, wie unter dem Einsatz der extrakorporalen Zirkulation, innerhalb weniger Stunden einer zusätzlichen Volumenbelastung von bis zu zwei Liter ausgesetzt, wird dies im ersten postoperativen Röntgenbild sichtbar. Die Hämodilution führt neben Verlust des physiologischen onkotischen Drucks mit o.g. Ergebnis zur Beeinträchtigung der Koagulation und Fibrinolyse (70, 71).

Bei Verwendung kleiner Priming-Volumina in geschlossenen Systemen führt eine Beeinträchtigung des venösen Rückflusses durch Verlust in Körperhöhlen oder mechanische Behinderung durch Luxation des Herzens zur Verminderung des Pumpenflusses und muss sofort durch zügigen Volumenersatz oder medikamentöse Vasokonstriktion ausgeglichen werden und erfordert daher eine höhere Aufmerksamkeit aller Beteiligten.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1 Patienten**

Im März und April 2004 wurden in einer prospektiven Studie die peri- und postoperativen Daten von 25 Koronar-Patienten erfasst und ausgewertet. 10 Patienten wurden unter Einsatz des IDEAL-System (Sorin-Stöckert) und 15 Patienten unter Einsatz einer herkömmlichen Herz-Lungen-Maschinen (Jostra) operativ revaskularisiert. Alle Patienten wurden ausführlich mit dem Ziel und den Methoden der Studie vertraut gemacht und eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme wurde eingeholt. Die Patienten wurden nach Sichtung der Krankenakten in Hinblick auf Ein- und Ausschlusskriterien nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt und bei Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Die Zuordnung der Patienten auf die beiden Gruppen erfolgte zufällig und unabhängig vom Alter und Geschlecht. Patienten mit den folgenden Nebenerkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Chronische Niereninsuffizienz (CNI)
- Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)
- Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit (COPD)
- Tumor
- Anämie
- Gerinnungsstörungen
- Akuter Myokardinfarkt (AMI)

### 3.2. Patientendaten

	MWT	+/- SD	MD	25%	75%
1. Alter in Jahren	n.s. (P = 0.109)				
IDEAL	69,4	4,99	69,0	67.0	73.0
HLM konv	65,8	5,30	66,0	64.2	69.7
2. Größe in cm	n.s. (P = 0.0959)				
IDEAL	177,2	6,38	176,0	172.2	183.2
HLM konv	171,2	8,96	175,0	162.5	178.0
3. Gewicht in kg	n.s. (P = 0.594)				
IDEAL	85,6	16,55	81,0	73.7	98.5
HLM konv	82,2	14,36	82,0	74.2	91.5
4. BMI in KG/m <sup>2</sup>	n.s. (P = 0.672)				
IDEAL	27,20	4,27	28,00	23.75	30.60
HLM konv	27,84	3,11	27,40	25.85	29.95
5. KOF in m <sup>2</sup>	n.s. (P = 0.392)				
IDEAL	2,02	0,21	1,98	1.88	2.19
HLM konv	1,94	0,21	1,96	1.81	2.11

### 3.3 Präoperative Daten

- Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, KOF  
die Auswahl der Patienten erfolgte unabhängig von diesen Parametern
- Koronare 3-Gefäßerkrankung  
alle Patienten wiesen eine Koronare Dreifäßerkrankung auf
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  
Vor dem linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LVEDVI) und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) der wichtigste objektiv messbare Wert für die Funktion des linken Ventrikels. Normwert: 60-70%

### 3.4 Intraoperative Daten

- Bypasszeit in Minuten (extrakorporale Zirkulationszeit)
- Klemmzeit in Minuten (kardioplegischer Herzstillstand)
- Anzahl Bypass-Grafts
- Bilanz in ml (Differenz zwischen infundiertem und entzogenem Volumen)
- Transfundierte Erythrozytenkonzentrate intraoperativ
- Volumen-Verlust intraoperativ (Verlust OP)
- Cardiac low output syndrome (CLOS)

Cardiac output (CO) = Herzfrequenz (HF) x Schlagvolumen (SV), Normwert: ca. 5 l/min.

Cardiac index (CI) =  $\frac{\text{Cardiac output (CO)}}{\text{Körperoberfläche (KOF)}}$ , Normwert: 2,5 - 4,0 l/min/m<sup>2</sup>

Bei einem CI-Wert unter 2,0 l/min/ m<sup>2</sup> spricht man von einem CLOS. Das CLOS geht einher mit einer Unterversorgung des Körpergewebes mit Blut und ist assoziiert mit dem gehäuften Auftreten von Herzversagen und postoperativen Komplikationen (72).

### 3.5 Postoperative Daten

- Transfundierte Erythrozytenkonzentrate gesamt
- Volumen-Verlust gesamt (über Drainagen)
- Postoperativer Myokardinfarkt (POMI)
- Nachbeatmungszeit in Stunden
- ITS-Aufenthalt in Tagen

### 3.6 Extrakorporale Systeme im Vergleich

Das IDEAL-System enthält folgende Elemente;

- einen Oxygenator und Wärmeaustauscher mit mikroporöser Hohlfasermembran aus Polypropylen mit einem maximalen Durchfluss von 8 l/min

(Membranoberfläche 2,0 m<sup>2</sup>, Oberfläche des Wärmeaustauschers 0,14 m<sup>2</sup>)

- eine venöse Blasenfalle mit einem Polyester-Filternetz (Porengröße 120µm, Oberfläche 50 cm<sup>2</sup>)
- einen arteriellen Filter mit einem Polyester-Filternetz (Porengröße 40µm, Oberfläche 0,04 m<sup>2</sup>)
- eine Zentrifugalpumpe mit Flügelrad (Stöckert Centrifugal Pump System - SCP)

Die Priming-Lösung beträgt 950 ml und setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen;

- Thomajeonin 700 ml
- Osmofundin 150 ml
- Aprotinin 100 ml (1 Million IE)
- Heparin 5000 IE

Die konventionelle HLM enthält folgende Elemente:

- einen Oxigenator (Jostra Quadrox) mit mikroporöser Hohlfasermembran aus Polypropylen und einen Wärmeaustauscher aus Polyurethan mit einem maximalen Durchfluss von 7 l/min
- ein venöses Reservoir mit einer Kapazität von 4200 ml (Jostra VHK 2000)
- einen arteriellen Filter (Jostra Quart) mit einem Polyester-Filternetz (Porengröße 40µm)
- eine Rollerpumpe

Die Priming-Lösung beträgt 1850 ml und setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen;

- Thomajeonin 1000 ml
- Hydroxyethylstärke (HAES-6%) 500 ml
- Osmofundin 15% 250 ml
- Aprotinin 100 ml (1 Million IE)
- Heparin 5000 IE

In beiden Gruppen kam Warmblut-Kardioplegie nach Calafiore zum Einsatz.

### 3.7 Erläuterungen zu den Laborwerten

Die unten aufgeführten Laborparameter wurde zu folgenden Zeiten abgenommen;

1. Blutabnahme (BA 1): präoperativ
2. Blutabnahme (BA 2): Sternotomie (unmittelbar nach Sternotomie)
3. Blutabnahme (BA 3): Cross-Clamping (20 Minuten nach Cross-Clamping der Aorta)
4. Blutabnahme (BA 4): Reperfusionphase (10 Minuten nach Beginn Reperfusion)
5. Blutabnahme (BA 5): OP-Ende (unmittelbar vor Sternum-Verdrahtung)
6. Blutabnahme (BA 6): 1. postoperativer Tag (24 h nach OP-Ende)

- CK-MB

Normwert: < 0,41 µmol/l

Die CK-MB ist ein Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herzmuskulatur. Der CK-MB-Wert steigt nach einem Herzinfarkt nach ca. vier Stunden an und erreicht sein Maximum nach 12 bis 18 Stunden (44).

Ein geringer Anstieg von CK-MB ist nach kardiochirurgischer Intervention nicht ungewöhnlich und erklärt sich u.a. durch die Manipulation am Myokard. Wird der Anstieg nicht von einer Troponin-Erhöhung begleitet, kann eine myokardiale Schädigung ausgeschlossen werden.

- Troponin

Normwert < 0,05 ng/ml

Troponin T und I sind intrazelluläre myokardiale Proteine, die hochsignifikant für kardiale Ereignisse sind und daher als wichtigste laborchemische Parameter für das Akute Koronarsyndrom (ACS) dienen. Sie lassen sich wenige Stunden nach einem Ereignis nachweisen. Ihre Konzentration korreliert mit dem Ausmaß der Herzmuskelschädigung.

Nach einer koronarchirurgischen Operation kann das Troponin T ebenfalls geringfügig erhöht sein und frühzeitig Hinweise für eine myokardiale Schädigung geben (73), viel verlässlicher als CK-MB (74). Die herzspezifischen Enzyme CK-MB und Troponin T schlossen wir in die Studie ein, um eine perioperative myokardiale Schädigung zu dokumentieren.

- Kreatinin

Normwert < 111 µmol/l

Kreatinin ist die Ausscheidungsform von Kreatin und wird über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden. Da es als Stoffwechselprodukt fast vollständig filtriert wird, wird es zur Überprüfung der Nierenfunktion verwendet. Der Kreatininspiegel im Blutserum ist abhängig von der Muskelmasse, vom Lebensalter, vom Geschlecht und von der Nierenfunktion. (44).

- Harnstoff

Normwert: 2,5-7,1 mmol/l

Harnstoff ist das Hauptendprodukt des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels und wird zu 90 Prozent über die Nieren ausgeschieden. Da Harnstoff in den Nieren aus dem Blut filtriert wird, ist er ein Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion (44).

Nach herzchirurgischen Eingriffen entwickeln die Patienten regelmäßig ein akutes Nierenversagen mit An-, Olig-, oder Polyurie und deutlich erhöhten Retentionswerten. Es handelt sich hier nicht nur um Patienten mit einer bereits präoperativ bekannten Chronischen Niereninsuffizienz. Auch Patienten mit zuvor scheinbar normaler Nierenfunktion entwickeln ein Nierenversagen, da bei diesen präoperativ eine Insuffizienz im Stadium der kompensierten Retention und kreatininblinden Bereich vorlag, die nun manifest wird.

Wir wählten die Retentionwerte Kreatinin und Harnstoff, um postoperativ eine Nierenfunktionsstörung und deren Ausmaß zu evaluieren.

- Hämoglobin

Normwert: 8,7-10,9 mmol/l

Hämoglobin ist der Blutfarbstoff der Erythrozyten und ein Eiweißmolekül mit einem Molekulargewicht von 64500 Dalton. Es besteht zu 94% aus Globin (Eiweiß) und zu 6% aus der Eisen(II)-haltigen Hämgruppe (Sauerstoffbindungsstelle). Jedes Hämoglobin-Molekül besitzt 4 Häm-Anteile, deren 4 Eisenatome je 1 Molekül Sauerstoff reversibel binden können.

Ein perioperativer Abfall von Hämoglobin kann Hinweise für eine Blutzellschädigung und eine Gerinnungsstörung geben (75, 76).

- Hämatokrit

Normwerte: 36 bis 48 %

Der Hämatokrit gibt den prozentualen Volumenanteil der zellulären Blutbestandteile im Blut an. Da die Erythrozyten den wesentlichen Anteil am Hämatokrit stellen, deutet ein Abfall des Hämatokrits auf einen Mangel an rote Blutkörperchen (44). Ein perioperativer Hämoglobin- und Hämatokritabfall kann schon durch den Zusatz der Priminglösung bei Einsatz der HLM beobachtet werden. Ein perioperativer Abfall von Hämatokrit kann Hinweise für eine Blutzellschädigung und eine Gerinnungsstörung geben (75, 76).

- Leukozyten

Normwert: 4,4-11,3 Gpt/l

Hauptaufgabe der Leukozyten ist die Abwehr von Krankheitserregern. Sie spielen eine wesentliche Rolle bei Entzündungen, Infektionen, allergischen Reaktion und Autoimmunkrankheiten. Leukozyten werden unterteilt in neutrophile, eosinophile, basophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten (44).

Die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten an das Gefäßendothel und ihre Migration in die extrazelluläre Matrix unter der extrakorporalen Zirkulation ist ein wesentlicher Prozess bei der Ausbildung eines Kapillarlecks und Förderung der Ödembildung (77). Die Bestimmung der Leukozytenfraktion kann uns wichtige Hinweise v.a auf die Entzündungsaktivierung nach extrakorporaler Zirkulation geben.

- Thrombozyten

Normwert: 150-400 Gpt/l

Thrombozyten sind von Megakaryozyten des Knochenmarks abstammende, kernlose korpuskuläre Blutelemente. Die Überlebenszeit beträgt 8–12 Tage. Sie sind Zellen mit wesentlicher Funktion bei der Blutgerinnung und der Fähigkeit zur Aggregation.

Thrombozyten bestehen v.a. aus Proteinen:

a) Strukturproteine des Zytoskeletts (z.B. Actin = Thrombosthenin, Profilin, Talin, Myosin), die die Fähigkeit zum Formwandel bewirken,

b) Granulaspeicherproteine (PDGF, TGF- $\beta$ , Thrombospondin, v.-Willebrand-Faktor, Fibrinogen, Faktor V, Thrombozytenfaktor IV,  $\beta$ -Thromboglobulin),

c) Glykoproteine (GP) und Granulamembranproteine (GMP) der Thrombozyten-Membran. GP-Komplexe (z.B. GPIb-V-IX u. GPIIb-IIIa) sind für die Thrombozyten-Adhäsion und Thrombozytenaggregation wichtig. Ferner enthalten Thrombozyten Lipide, v.a. Phospholipide, aus denen bei der Aggregation Arachidonsäure freigesetzt wird (78).

Unter Einwirkung der EKZ adhären Thrombozyten an die Fremdoberfläche, starten die zelluläre Gerinnung, setzen Chemokine frei und führen durch Interaktion mit neutrophilen Granulozyten zu einer Amplifikation der Entzündungsantwort (77).

Eine Veränderung der Thrombozytenkonzentration gibt uns Aufschluss nicht nur über die Blutzellschädigung, sondern auch über die Entzündungsaktivierung und den Gerinnungsstatus.

- Quick

Normwert: 70-120%

Beim Quick-Test erfolgt die Messung der Gerinnungszeit von Citratplasma nach Zugabe von Thromboplastin (tissue factor), Phospholipiden und Calcium. Der Quicktest repräsentiert den in-vitro induzierbaren exogenen Weg. Die Abläufe in- vivo kann der Quicktest nicht vollständig wiedergeben. Der Norm-Bereich für den Quick-Wert beträgt 80-130 %. Werte unter 80% können Hinweise auf ein gestörtes Gerinnungssystem, insbesondere der Faktoren des exogenen Weges VII, X, V, II und I geben. Leberfunktionsstörungen gehen mit einem erniedrigten Quick-Wert einher.

Der Quick-Test ist je nach Reagenz störbar durch Hirudin, einen Hämatokrit über 60% und Heparin (78).

Unter der EKZ sinkt der Quick-Wert in nicht messbare Bereiche, da durch Heparin eine vollständige Unterdrückung der Gerinnung angestrebt wird.

- Antithrombin

Normwert: 70-125%

Antithrombin ist ein  $\alpha_2$ - Globulin. Es ist ein Proteaseninhibitor, der in der Leber sowie in Gefäßendothelzellen gebildet wird. Die HWZ beträgt 2–3 Tage.

Antithrombin inhibiert praktisch alle Gerinnungsfaktoren, vor allem aber Thrombin und die Faktoren Xa und IXa. Außerdem bindet Antithrombin an Glykosaminoglykane (Heparin) des Endothels, woraus eine Freisetzung von Prostazyklin resultiert.

Dies ist eine antiinflammatorische Charakteristik von Antithrombin, die beim Verlauf von SIRS und Sepsis offenbar eine Rolle spielt. Nach Inhibition der aktivierten Gerinnungsfaktoren werden diese Komplexe von der Leber aufgenommen und dadurch eliminiert. Die Antithrombin-Wirkung wird durch Heparin um den Faktor 1000 gesteigert. Heparine besitzen eine besondere Pentasaccharid-Sequenz, an die das Antithrombin bindet. Alle Heparine, Hepariniodide (Danaparoid) und Pentasaccharid wirken vorwiegend oder ausschließlich über Antithrombin. Heparin ist bei Fehlen von Antithrombin unwirksam (78).

Die Bestimmung des Quick-Wertes und des Antithrombin erlaubt Rückschlüsse v.a. auf den Gerinnungsstatus und die Blutzellschädigung.

- D-Dimere

Normwert: 64-247 µg/l

Wird quervernetztes Fibrin durch Plasmin gespalten, entstehen spezifische Fibrinspaltprodukte, die D-Dimere. Somit zeigen D-Dimere eine Fibrinolyse und eine zuvor abgelaufene Gerinnung an. Finden sich erhöhte Werte, kann eine venöse Thrombembolie, aber auch jeder andere Prozess, der mit einem vermehrten Fibrinumsatz einhergeht (z.B. akute Infektion, chron. Erkrankungen, postoperative Phase) ursächlich sein (44).

Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation führt zu einer erhöhten Thrombingeneration und folglich zu einer verstärkten Fibrinolyse, was sich postoperativ in Blutungskomplikationen widerspiegelt. Aprotinin und andere Antifibrinolytika können einer überschießenden Fibrinolyse entgegenwirken (79).

Die Bestimmung der D-Dimere dient in dieser Studie zur Einschätzung der Fibrinolyse-Aktivität.

- Prothrombinfragment (F1+2)

Normwert: 0,4-1,1 nmol/l

Das Prothrombinfragment wird bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin mittels Faktor Xa, Faktor Va, Phospholipide und Ca<sup>2+</sup> abgespalten und gilt neben dem Thrombin-Antithrombin-Komplex als indirektes Maß für die Thrombinbildung. Mit dem Prothrombinfragment F1+2 können sowohl Hyper- als auch

Hypokoagulopathien erfasst werden, wie beispielsweise tiefe Beinvenenthrombose oder disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) (80).

Eine der Ursachen für neurologischen Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen unter Einsatz der EKZ ist eine verstärkte Bildung von Thrombin (54, 61), was zu zerebralen Mikroembolien führen kann.

Prothrombinfragment dient in dieser Studie als Indikator für die Thrombinbildung.

- Plasmin-Antiplasmin-Komplex (PAPc)

Normwert: 120-700 µg/l

PAPc ist ein Aktivierungsmarker der Fibrinolyse. Es dient dem Nachweis einer intravasalen Plasminbildung und somit zur Sicherung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) sowie zur Erfassung einer latenten Aktivierung der Gerinnung und der Fibrinolyse. Eine leichte bis mäßige Erhöhungen des Wertes deutet im Allgemeinen auf eine unspezifische Aktivierung der Fibrinolyse hin, stärker erhöhte auf eine manifeste DIC oder Hyperfibrinolyse. Große Wundflächen, oder exzessiver Kontakt mit Fremdoberflächen, wie sie bei einer Bypass-Operation mit Hilfe der EKZ vorliegen, können zu einer deutlichen Erhöhung von Aktivierungsparametern führen (81). PAPc dient uns hier als Fibrinolyseparameter.

- Thrombin/Antithrombin- Komplex (TAT)

Normwert: 1,0-4,1 µg/l

Die Umwandlung von Prothrombin zu aktivem Thrombin stellt ein zentrales Ereignis im Ablauf der Gerinnungskaskade dar. Thrombin wirkt auf verschiedene physiologische Substrate wie Fibrinogen, Protein C und Plättchen ein und wird durch Antithrombin gehemmt, wobei ein inaktiver Proteinkinase/Inhibitor-Komplex gebildet wird, der quantitativ erfasst werden kann. Bei der Komplexierung von Thrombin mit Antithrombin entsteht TAT, das zusammen mit Prothrombinfragment als Maß für die Gerinnungsaktivierung gilt. Thrombin kommt im Blut überwiegend in einem Komplex mit Antithrombin gebunden vor. Die Bestimmung des Thrombin/ Antithrombin-Komplexes spiegelt daher das Ausmaß thrombinspezifischer, intravasaler Gerinnungsprozesse wieder. Ursache einer erhöhten TAT-Konzentration im Plasma können Verbrauchskoagulopathien, Polytrauma, pAVK, Schock, Herzinfarkt und

frische Wundflächen sein. Auch bei malignen Erkrankungen wurden in Abhängigkeit vom Tumorstadium erhöhte TAT-Spiegel festgestellt (82).

Der Konzentrationsabfall von Antithrombin unter der EKZ deutet auf einen Verbrauch durch Komplexbildung mit Thrombin hin (61), was uns in dieser Studie Rückschlüsse auf die gesteigerte Bildung von Thrombin und damit eine Aktivierung der Koagulation erlaubt.

- Interleukin 6

Das Interleukin 6 (IL-6) gehört zu den Zytokinen. Hierbei handelt es sich um Polypeptide, die als Signalmoleküle verschiedenste Aufgaben wahrnehmen. Sie werden im Entzündungszustand v.a. von Makrophagen und Lymphozyten gebildet. Ihre Funktion liegt in der Koordinierung von Abwehrmaßnahmen, ist aber von Molekül zu Molekül verschieden. Das IL-6 entfaltet als Mediatorsubstanz des Immunsystems zahlreiche Aktivitäten. Erhöhte IL-6-Konzentrationen im Blut finden sich bei Sepsis, Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Lymphomen u.a. Konzentration im Plasma:

IL-6 < 10 pg/ml - Normwert, sicherer Ausschluss einer Entzündung

IL-6 > 30 pg/ml - Höhe der Konzentration korreliert mit Ausmaß der Entzündung

IL-6 > 100 pg/ml - deutliche Entzündung

IL-6 > 1000pg/ml – bei Verlauf über 3 Tage meist fatale Prognose (83)

Bei herzchirurgischen Operationen unter Zuhilfenahme der EKZ antwortet der Organismus mit einer Inflammationsreaktion, was sich u.a. durch erhöhte Expression von IL-6 zeigt. In unserer Studie diente die IL-6 als Marker für die Ausprägung einer systemischen Entzündungsreaktion.

- freies Hämoglobin

Normwerte: <220 mg/l

Freies Hämoglobin entsteht bei stark gesteigertem Abbau von roten Blutkörperchen (Hämolyse) und Überschreiten der Transportkapazität für Haptoglobin. Plasma enthält weniger als 50 mg Hämoglobin/l. Ab einer Konzentration von 1000 mg/l ist die Transportkapazität des Haptoglobins erschöpft. Es tritt freies Hb auf und wird nierengängig (Hämaturie) (44).

Die Bestimmung des freien Hämoglobins zeigt sehr zuverlässig eine gesteigerte Blutzellschädigung und Hämolyse während der extrakorporalen Zirkulation auf. Hierbei ist weniger die Intensität entscheidend. Wichtiger ist die Dauer der Exposition, während der die Erythrozyten den mechanischen Scherkräften ausgesetzt sind (84).

### 3.8 Auswertung

Die Daten der Untersuchung wurden in ein Excel-Tabellenblatt (Microsoft ® Excel 2002) eingetragen, das als Datenbasis für alle nachfolgenden statistischen Auswertungen diente.

Zum paarweisen Vergleich von Datensätzen dient im Allgemeinen der Studentsche- t-Test. Dabei wird angenommen, dass die erhobenen Daten zur gleichen Grundgesamtheit gehören, d.h., dass sich entsprechend der sog. Nullhypothese die Werte der IDEA®L- und der HLM-Gruppe nicht grundsätzlich, sondern nur zufällig unterscheiden (nicht signifikant: n.s). Mittels des t-Tests errechnet man dann die Wahrscheinlichkeit P dafür, dass diese Nullhypothese nicht zurückgewiesen werden muss. Dabei geht man davon aus, dass bei Wahrscheinlichkeiten P kleiner als 5% ( $\alpha=0,05$ , sog. Irrtumswahrscheinlichkeit, alfa-Wert) die beiden Stichproben nicht mehr der gleichen Grundgesamtheit zugerechnet werden können, sich also signifikant von einander unterscheiden (signifikanter Unterschied: s.U).

Für die Anwendung des t-Tests müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, die gesondert überprüft werden müssen. So müssen die zu vergleichenden Stichproben normal verteilt sein und gleiche Varianz besitzen. Die Durchführung dieser Tests ist mit Mitteln des Excel-Tabellenblatts nicht möglich, so dass die formale Anwendung der Excel-Funktion „t-Test“ zu Fehleinschätzungen führen kann.

Sind mehr als zwei Stichproben miteinander zu vergleichen, wird im Allgemeinen eine Varianzanalyse durchgeführt.

Es gibt eine Reihe von Softwarepaketen, die eine Prüfung der Voraussetzungen für die Anwendbarkeit eines statistischen Tests vornehmen und bei ihrer Zurückweisung alternative Testmethoden anbieten. Hierzu gehören Programmpakete wie z.B. „SPSS“ oder SigmaPlot/ SigmaStat.

In dieser Arbeit wurde „SigmaStat for Windows“ Vers3.5 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  verwendet.

Im Einzelnen kamen folgende Tests zur Anwendung:

- 1) t-Test, alternativ Mann-Whitney Rang-Summen Test, wenn die Voraussetzungen für die Anwendbarkeit des t-Tests nicht gegeben waren,
- 2) Two Way Analysis of Variance mit den Faktoren A: Methode der extrakorporalen Zirkulation (IDEAL, HLM) und B: Blutabnahmezeitpunkt (BA1 bis BA6).

Zur Charakterisierung der Datensätze wurde eine „descriptive Statistik“ angefertigt, bei der die Kennzahlen Mittelwert MWT, Standardabweichung SD, mittlerer Fehler des Mittelwertes SEM (standard error of the mean), Median MD, Perzentile (25%, 75%) beziehungsweise (5%, 95%) berechnet.

Die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der klinischen Parameter aller Patienten erfolgt in vertikalen Kastendiagrammen (Boxplots) in Abhängigkeit von den Zeitpunkten der Blutabnahme. Die Kästen werden begrenzt durch die 25%- und 75%-Perzentile, eine horizontale Linie in den Kästen stellt den Median dar. Die vertikalen Linien stellen den Abstand zwischen dem 5% - und dem 95% - Perzentil dar. In diesem Bereich liegen somit  $95\% - 5\% = 90\%$  der Messwerte. Messwerte, die außerhalb dieses Bereiches liegen, werden durch einzelne Punkte dargestellt und als „Ausreißerwerte“ bezeichnet. Auf die Darstellung der arithmetischen Mittelwerte und der Standardabweichungen in den Boxplots wurde verzichtet, da die Daten mehrheitlich nicht normalverteilt und von Ausreißerwerten geprägt waren. In einem solchen Fall reagieren jedoch Mittelwert und Standardabweichung sehr sensibel auf die Ausreißer und vermitteln kein korrektes Bild von der Häufigkeitsverteilung der Daten.

Ergänzend zu den robusten Parametern in den Diagrammen werden im Text der Arbeit die Zahlenwerte als Mittelwert plus/minus Standardabweichung zitiert. Sofern der mittlere Fehler des Mittelwertes zitiert werden soll, erhält die betreffende Zahlenangabe die Kennzeichnung SEM, also z.B.:  $\pm 5,1_{SEM}$ .

Die Auswertung der Parameter erfolgte durch das Labor Bernau und durch das Partner-Labor Limbach, Heidelberg. Es wurden folgende Untersuchungsmethoden herangezogen;

<b>Parameter</b>	<b>Analysetechnik</b>	<b>Analysegerät</b>	<b>Hersteller</b>
CK-MB	UV-Test	P-Modular	Roche Mannheim
Troponin T	ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssay (ECLIA)	E-Modular	Roche Mannheim
Kreatinin, Harnstoff	kinet. Farbtest	P-Modular	Roche Mannheim
Hämoglobin	Spektrophotometrie, mod.Hämoglobin-CyanidMethode	CellDyn3700	Abbott Wiesbaden
Hämatokrit	elektronisch/optisch	ADVIA	Bayer Technicon
Leukozyten	Optische Messung	CellDyn3700	Abbott Wiesbaden
Thrombozyten	Widerstandsmessung	CellDyn3700	Abbott Wiesbaden
Thromboplastinzeit (Quick- Wert)	Koagulometrie	BCS	DadeBehring Schwalbach
Antithrombin	Chromogene Meth.	BCS	DadeBehring Schwalbach
D- Dimere	(immunenz. mit Fluoreszenz.) ELFA	mini-Vidas	Bio-Merieux Nürtingen
Prothrombinfragment F 1+2	Enzym-Immunoassay	Enzygnost F 1+2 micro	Behringwerke Marburg
Plasmin-Antiplasmin-Komplex	ELISA	Behring Chromotimer	Behringwerke Marburg
Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT)	ELISA	Behring Chromotimer	Behringwerke Marburg
Interleukin- 6	Chemilumineszenz	Access	BeckmanCoulter Krefeld
freies Hämoglobin	3-Wellenlänge-Methode	Genesys 5	Spectronic Leeds, England

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Durchführung der Studie**

Die Anwendung des IDEAL-Systems im klinischen Einsatz gestaltete sich einfach und komplikationslos. Es musste unbedingt darauf geachtet werden, dass v.a. bei der venösen Kanülierung und während der gesamten extrakorporalen Zirkulation es zu keinem Lufteintritt in das System kommt, da es keine Möglichkeit gibt, größere Luftmengen wegen fehlendem venösem Reservoir zu entfernen. Ein Eintritt von wenigen Milliliter Luft würde beim Einsatz dieses Systems unweigerlich zum Sistieren der extrakorporalen Zirkulation mit der möglichen Konsequenz einer notfallmäßigen Umstellung auf eine konventionelle HLM bedeuten. Dieser Fall trat in unserer Studie nicht ein.

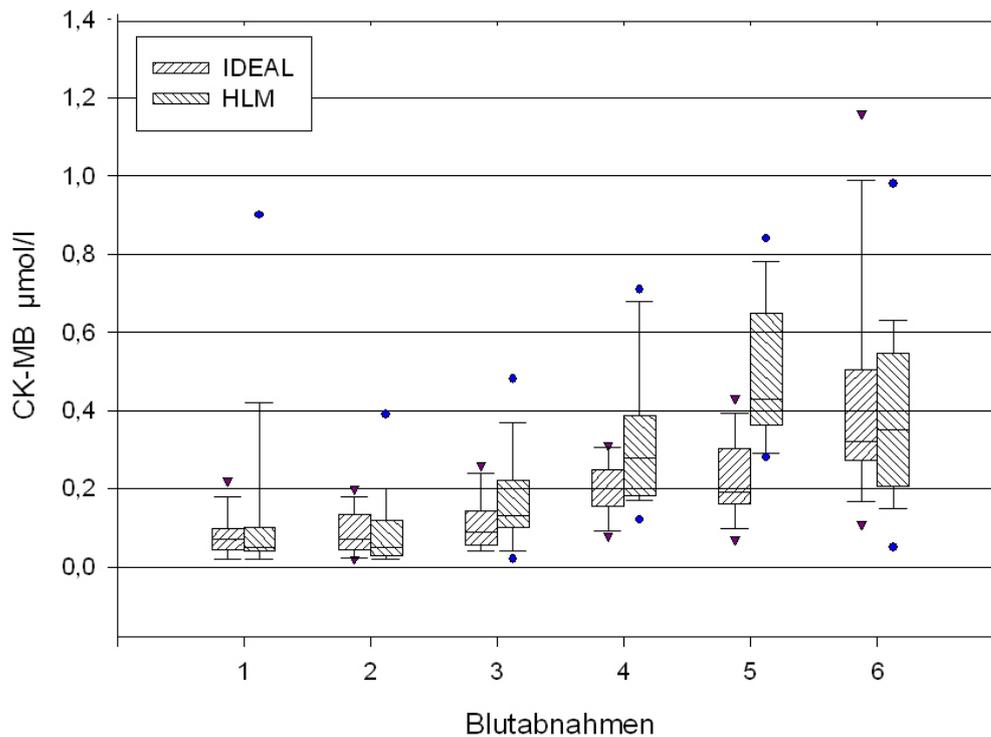
In beiden Gruppen konnten die Patienten wie geplant operativ versorgt werden. In beiden Gruppen wurde präoperativ koronarangiographisch eine Koronare Dreifäßerkrankung mit der Indikation einer kompletten Revaskularisation diagnostiziert.

In beiden Gruppen entwickelte je ein Patient einen perioperativen Myokardinfarkt mit EKG-Veränderungen und Enzymkinetik. Alle Patienten überlebten die Operation, nahmen einen unkomplizierten Verlauf und konnten in die Häuslichkeit entlassen werden.

## 4.2 Laborwerte

### 4.2.1 Creatinkinase MB

Normwert: < 0,41  $\mu\text{mol/l}$



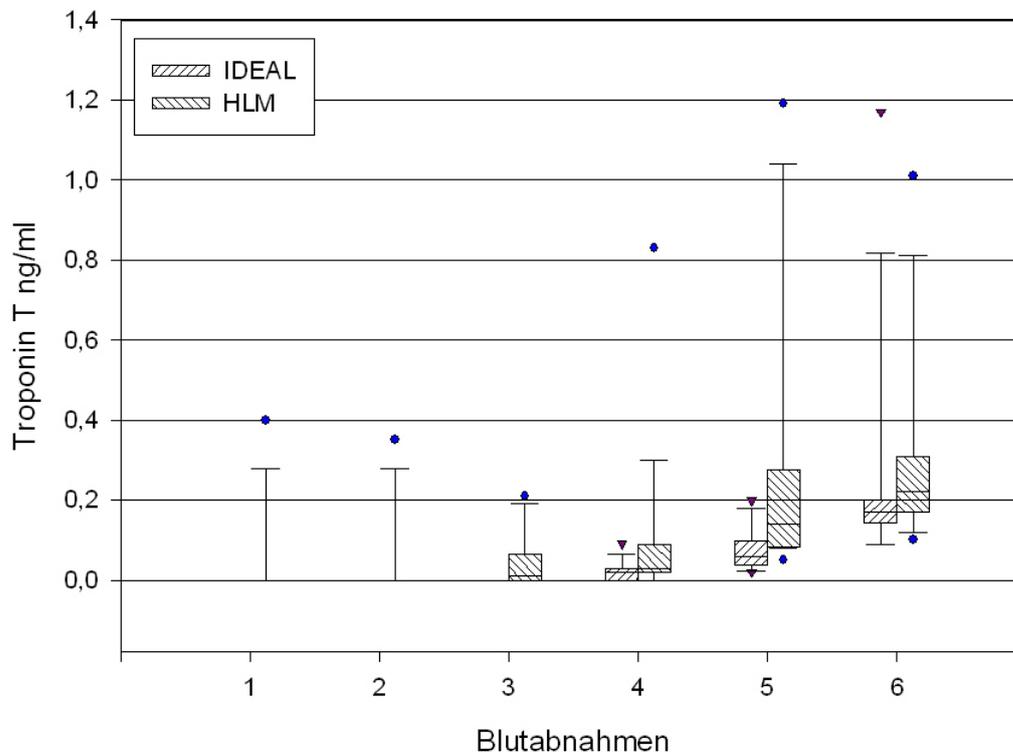
Im Mittel über alle Patienten und Blutabnahmezeitpunkte wurde ein Creatinkinase-MB-Wert von  $0,24 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$  gefunden. Deutlich erkennbar ist ein kontinuierlicher Anstieg von  $0,101 \pm 0,029_{\text{SEM}} \mu\text{mol/l}$  präoperativ (BA1, BA2) auf  $0,420 \pm 0,041_{\text{SEM}} \mu\text{mol/l}$  postoperativ (BA6). Dieser Anstieg ist statistisch signifikant ( $P < 0,001$ ). In den extraoperativen Zeiten (BA1, BA2, BA6) unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander ( $P = 0,891$ ).

Die intraoperativen Mittelwerte der IDEAL-Gruppe mit  $0,179 \pm 0,099 \mu\text{mol/l}$  unterschieden sich dagegen signifikant von denen der HLM-Gruppe mit  $0,329 \pm 0,207 \mu\text{mol/l}$  ( $P < 0,001$ ).

Die Normgrenze von  $0,41 \mu\text{mol/l}$  wurde in der IDEAL-Gruppe insgesamt in 5 von 54 Fällen (9%), bei der HLM-Gruppe in 21 von 90 Fällen (23%) überschritten.

## 4.2.2 Troponin T

Normwert < 0,05 ng/ml



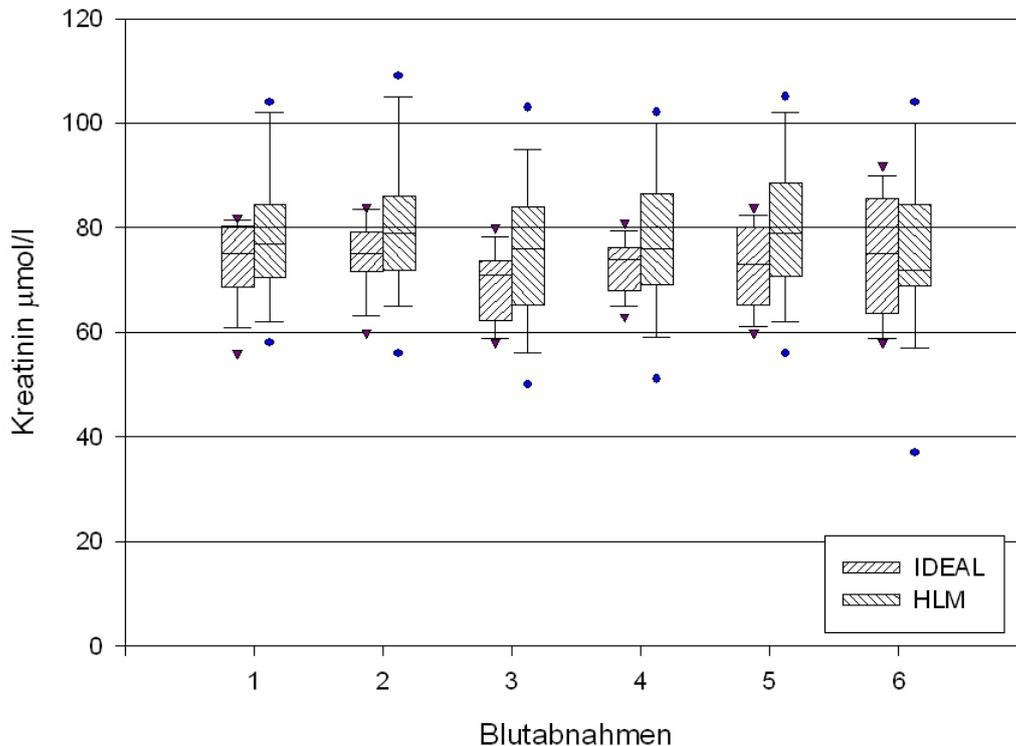
In gleicher Weise wie das herzspezifische Enzym CK-MB stieg auch das Troponin T kontinuierlich von präoperativ  $0,027 \pm 0,093$  ng/ml (BA1, BA2) auf  $0,290 \pm 0,285$  ng/ml postoperativ (BA6) signifikant an ( $P < 0,001$ ). Diese Mittelwerte findet man jedoch, wie in allen Boxplots nicht grafisch dokumentiert, da in ihnen als Lageparameter nur der Zentralwert und die Quartile verwendet werden. In den extraoperativen Zeiten gab es keine Unterschiede zwischen den Methoden ( $P = 0,464$ ).

Im Gegensatz dazu unterschieden sich die intraoperativen Werte der IDEAL-Methode mit durchschnittlich  $0,179 \pm 0,099$  ng/ml von denen der HLM-Methode mit  $0,329 \pm 0,207$  ng/ml signifikant ( $P = 0,0066$ ).

Der kritische Wert von 0,05 ng/ml wurde in 16 von 54 Fällen (30%) bei der IDEAL-Methode überschritten, insbesondere in den späten Phasen der Blutabnahme (BA4 bis BA6), während bei der HLM-Methode der kritische Wert in 42 von 90 Fällen (47%) überschritten wurde.

### 4.2.3 Kreatinin

Normwert < 111  $\mu\text{mol/l}$

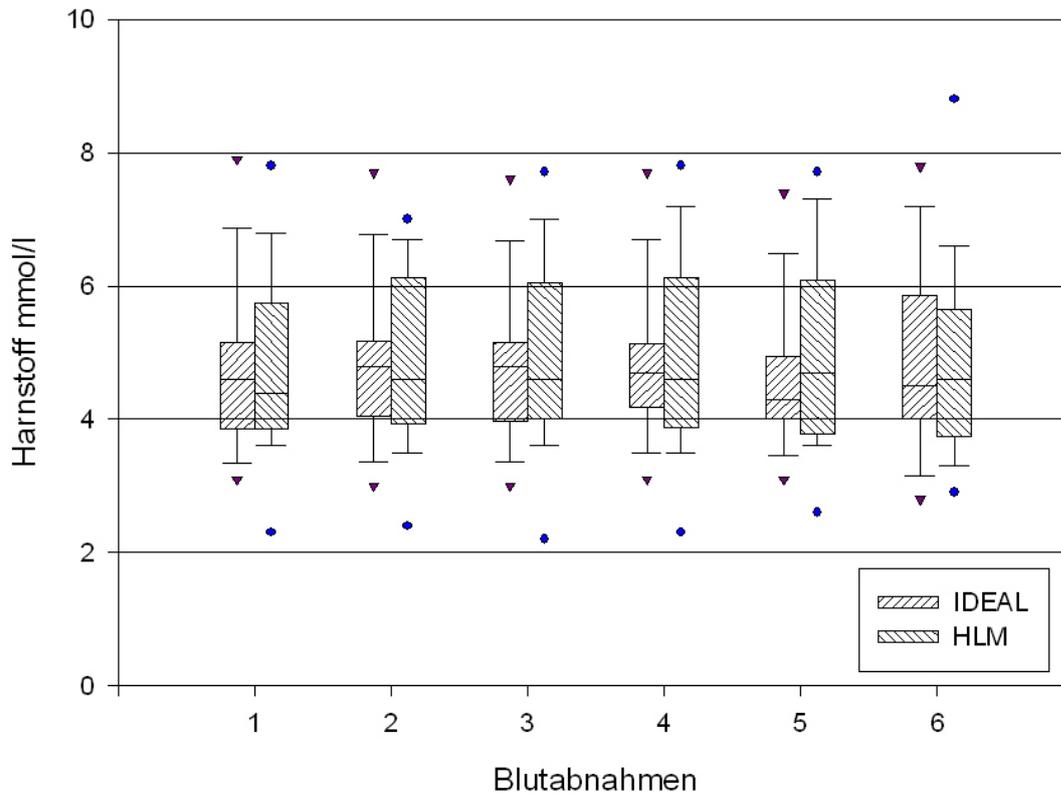


Das Verhalten des Kreatinin ist gekennzeichnet durch Gleichförmigkeit und Unabhängigkeit gegenüber dem operativen Verlauf. Der statistische Test liefert keine Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den Blutabnahmezeitpunkten ( $P = 0,771$ ). Im Mittel wurde ein Wert von  $76,0 \pm 12,6 \mu\text{mol/l}$  gefunden, wobei 90% der Messwerte zwischen 57 bis 102  $\mu\text{mol/l}$ , also im Bereich des Normalwertes lagen.

Der Verlauf der Messwerte in Bild 4.2.3. zeigt, dass die Kreatininwerte der HLM-Gruppe insgesamt höher als die der IDEAL-Gruppe waren. Das zeigen auch die Mittelwerte mit  $72,7 \pm 1,72 \mu\text{mol/l}_{\text{SEM}}$  für die IDEAL-Gruppe und  $78,0 \pm 1,33_{\text{SEM}} \mu\text{mol/l}$  für die HLM-Gruppe. Der statistische Test belegt, dass der Unterschied signifikant ist ( $P=0,0162$ ).

#### 4.2.4 Harnstoff

Normwert: 2,5-7,1 mmol/l

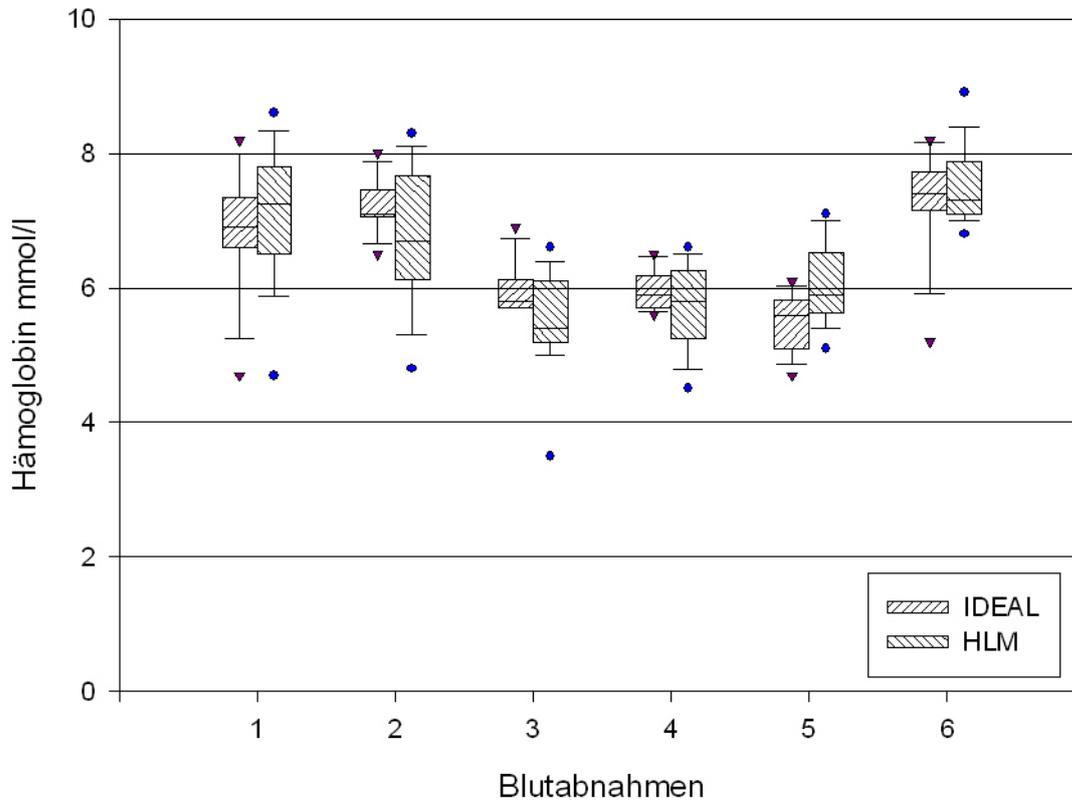


Die Harnstoffwerte lagen mit  $4,78 \pm 1,26$  mmol/l bei der IDEAL-Gruppe und  $4,87 \pm 1,41$  mmol/l bei der HLM-Gruppe im Normalbereich und zeigten weder eine perioperative Abhängigkeit ( $P = 0,9996$ ) noch eine Abhängigkeit von der Methode der extrakorporalen Zirkulation ( $P = 0,7018$ ).

Der Mittelwert über alle Patienten und Blutabnahmezeitpunkte betrug  $4,83 \pm 0,11$  mmol/l, wobei 90% aller Messwerte im Bereich von 3,0 bis 7,7 mmol/l lagen.

## 4.2.5 Hämoglobin

Normwert: 8,7-10,9 mmol/l

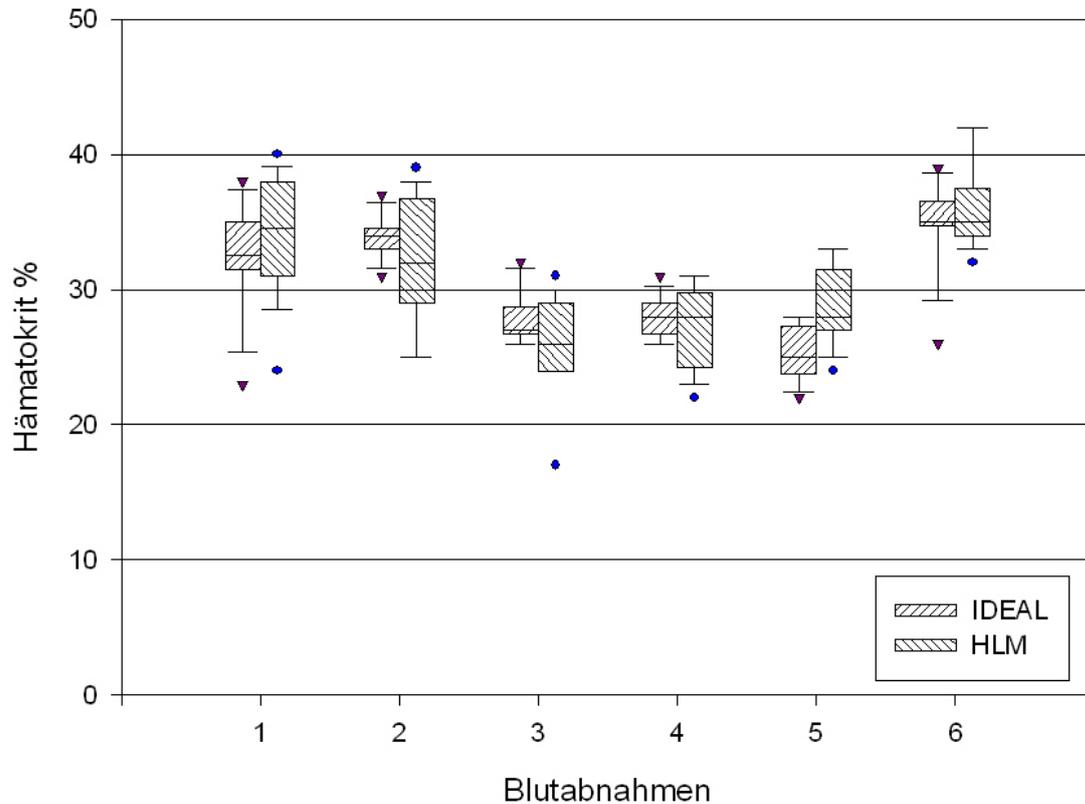


Die Darstellung der Messwerte in Bild 4.2.5 zeigt eine deutlich erkennbare Absenkung des Hämoglobins während der Operation und einen Anstieg 24 Stunden nach der OP. Der Mittelwert im Zeitraum BA3 bis BA5 war mit  $5,78 \pm 0,61$  mmol/l signifikant kleiner als der prä-/postoperative Mittelwert mit  $7,13 \pm 0,90$  mmol/l (BA1, BA2, BA6) ( $P < 0,001$ ).

Dagegen gab es keinen Unterschied zwischen den Methoden ( $P = 0,964$ ).

#### 4.2.6 Hämatokrit

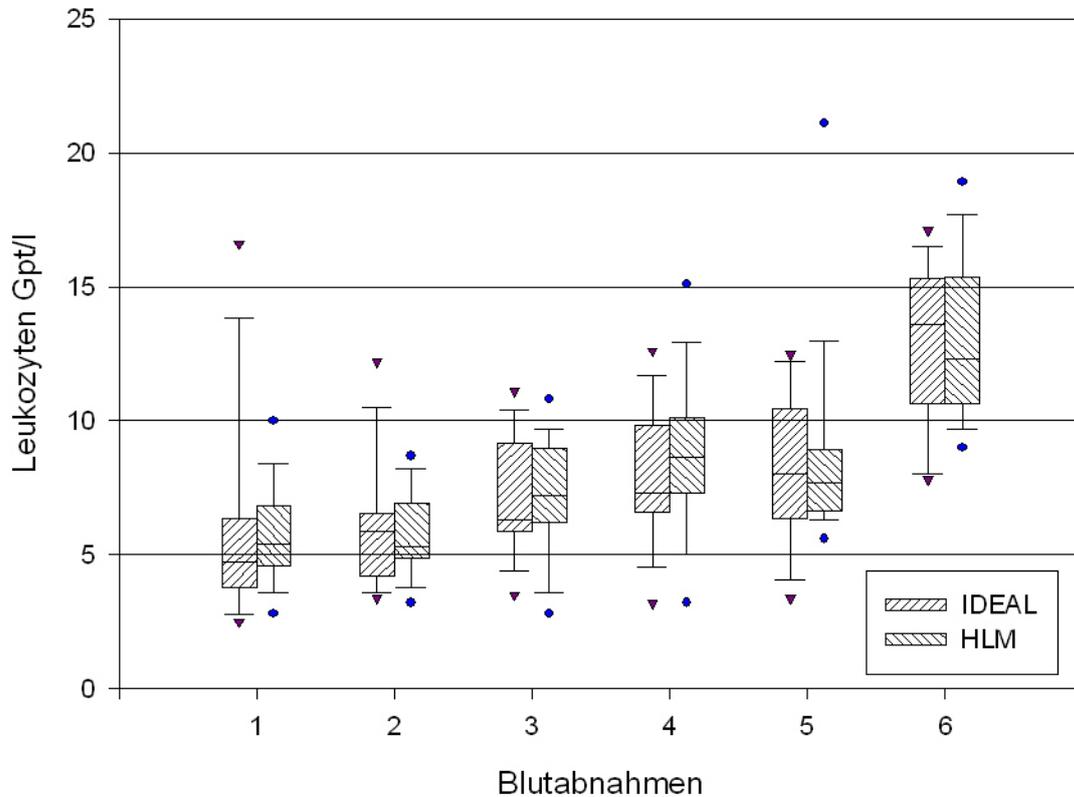
Normwerte: 36 bis 48 %



Analog zum Hämoglobin verlief der Hämatokrit. Intraoperativ wurde ein Mittelwert von  $27,2 \pm 2,87$  % gefunden, der im Vergleich zum prä-/postoperativen Mittelwert von  $34,0 \pm 4,00$  % deutlich kleiner war. Dieser Unterschied ist signifikant ( $P < 0,0001$ ). Es gab keinen statistisch gesicherten Unterschied zwischen den Methoden ( $P = 0,631$ ).

#### 4.2.7 Leukozyten

Normwert: 4,4-11,3 Gpt/l



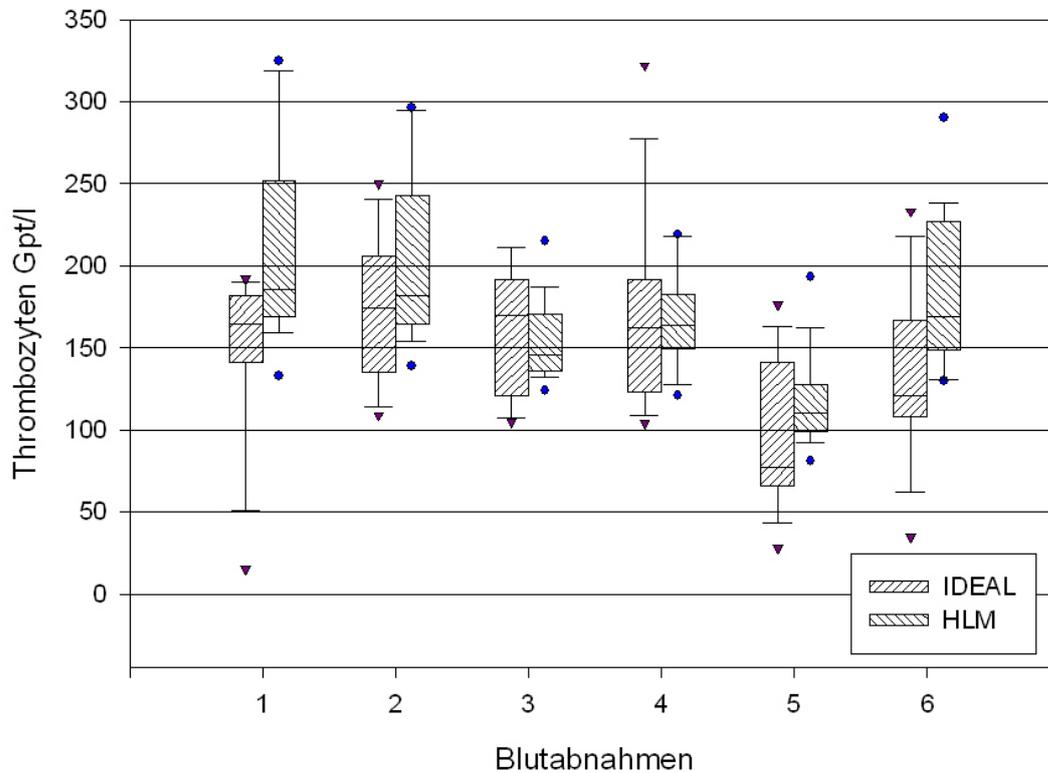
Die Leukozytenzahl stieg im perioperativen Verlauf stetig von  $5,88 \pm 2,49$  Gpt/l (BA1, BA2) auf  $8,59 \pm 3,55$  Gpt/l (BA5) und erreichte 24 Stunden nach OP-Ende (BA6) den höchsten Wert mit  $12,98 \pm 3,16$  Gpt/l im Mittel über alle Patienten. Dieser Anstieg ist signifikant ( $P < 0,0001$ ).

Die obere Grenze des Normalwertes von 11,3 Gpt/l wurde damit postoperativ überschritten, wobei in den Einzelmessungen die Obergrenze in 26 % aller Messungen bei der IDEAL-Methode und in 17 % aller Messungen bei der HLM-Methode überschritten wurde.

Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Methoden ( $P = 0,645$ ).

## 4.2.8 Thrombozyten

Normwert: 150-400 Gpt/l

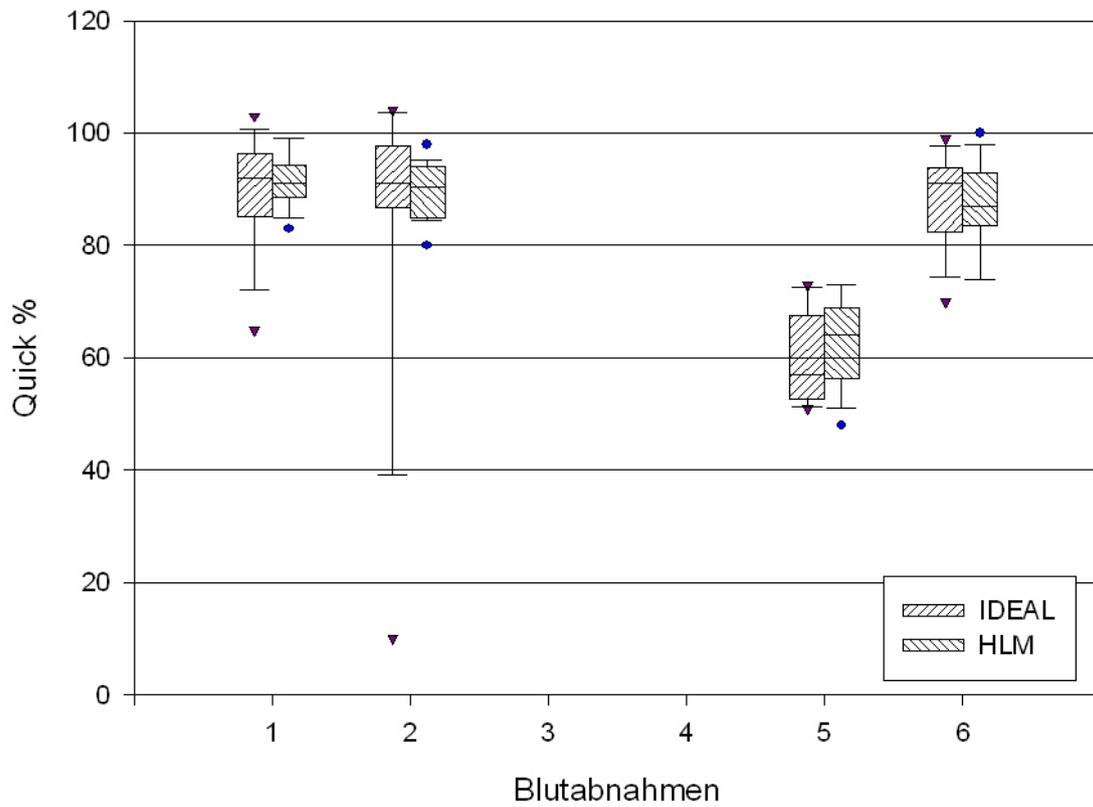


Die Patienten der IDEAL-Gruppe hatten durchschnittlich  $147 \pm 57$  Gpt/l, die der HLM-Gruppe  $174 \pm 53$  Gpt/l Thrombozyten. Diese Werte unterschieden sich signifikant ( $P = 0,0017$ ).

Intraoperativ zeichnete sich der Zeitpunkt BA5 von den anderen durch ein deutlich ausgeprägtes Absinken der Thrombozytenzahl,  $98,7 \pm 48,3$  Gpt/l bei der IDEAL-Gruppe, beziehungsweise  $118,5 \pm 28,5$  Gpt/l bei der HLM-Gruppe aus. Der Effekt des Absinkens in BA5 ist signifikant ( $P < 0,0001$ ), der Unterschied zwischen beiden den Mittelwerten ist es jedoch nicht und ist durch Zufallseinflüsse verursacht worden ( $P = 0,217$ ).

#### 4.2.9 Quick

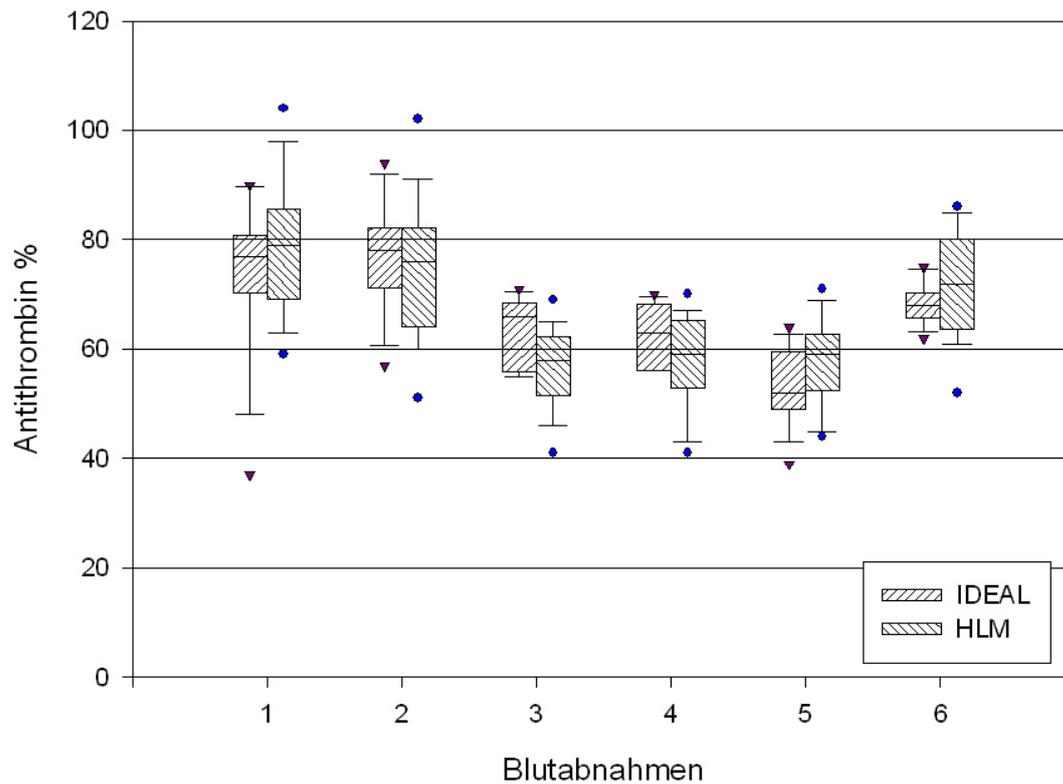
Normwert: 70-120%



Prä- und postoperativ (BA1, BA2, BA6) lag der Quickwert mit  $89 \pm 12$  % im Normbereich, während der extrakorporalen Zirkulation (BA3, BA4) unterhalb der Nachweisgrenze und war zu OP-Ende (BA5) gegenüber den prä-/postoperativen Zeiten mit  $61 \pm 8,2$  % stark reduziert. Die Abhängigkeit des Quickwertes vom Blutabnahmezeitpunkt ist signifikant ( $P = <0,001$ ) und evident. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ( $P = 0.332$ ).

#### 4.2.10 Antithrombin

Normwert: 70-125%

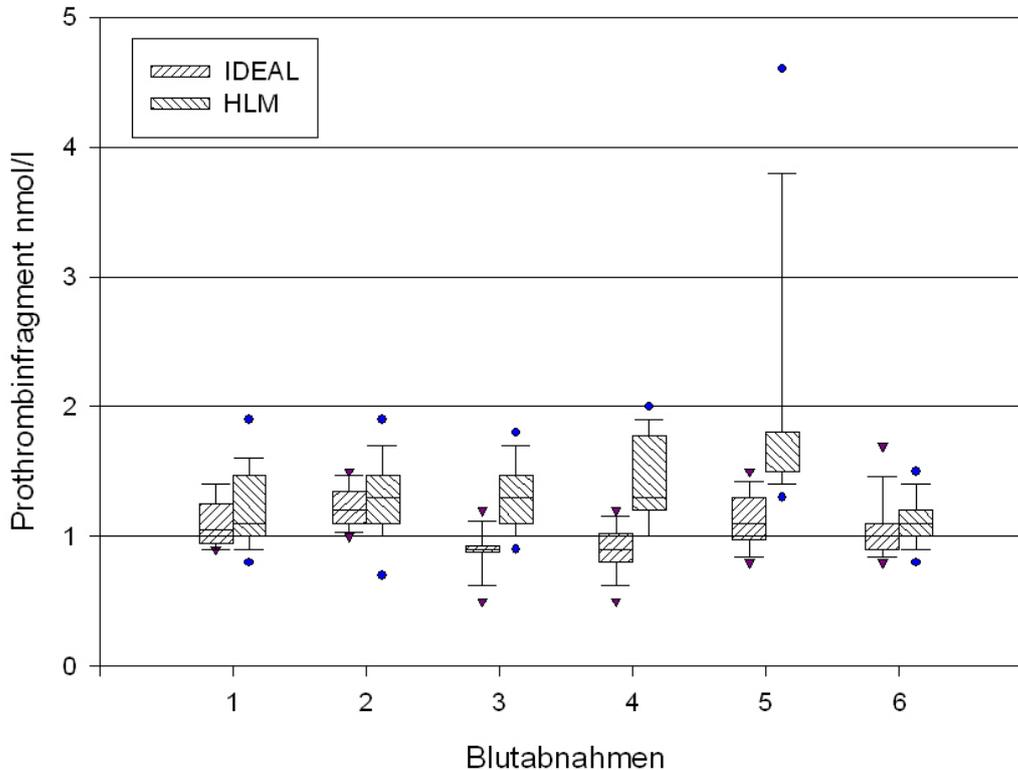


Das Antithrombin lag prä- und postoperativ auf einem niedrigen Niveau von  $74,4 \pm 11,9$  %, das dem Normalwert entspricht. Intraoperativ fiel es geringfügig auf  $58,4 \pm 8,0$  % ab. Der intraoperative Antithrombinabfall ist statistisch signifikant ( $P < 0,001$ ).

Ein Einfluss der Methode der extrakorporalen Zirkulation auf das Antithrombin kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden ( $P=0,995$ ).

#### 4.2.11 Prothrombinfragment

Normwert: 0,4-1,1 nmol/l

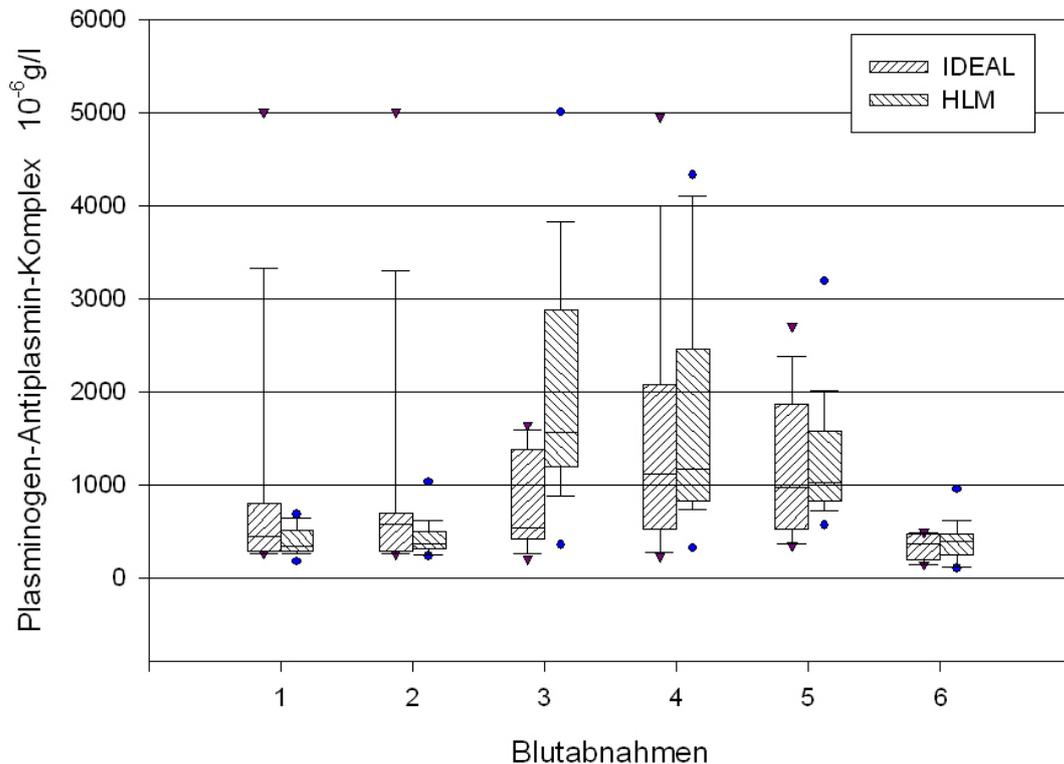


Die nachgewiesene Menge Prothrombinfragment lag im Mittel über alle Patienten und Blutabnahmezeitpunkte bei  $1,27 \pm 0,49$  nmol/l, dabei erstreckte sich der 90%-Bereich der Messwerte von 0,80 bis 1,95 nmol/l. Im Detail bestehen Abhängigkeiten sowohl von der Methode der extrakorporalen Zirkulation ( $P < 0,001$ ), als auch vom Zeitpunkt der Blutabnahme ( $P = 0,0003$ ).

Im Bild ist deutlich zu erkennen, dass die intraoperativen Werte der IDEAL-Gruppe mit  $0,97 \pm 0,23$  nmol/l etwas kleiner als die entsprechenden Werte der HLM-Gruppe mit  $1,58 \pm 0,67$  nmol/l sind. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $P < 0,001$ ). Dagegen besteht zwischen den prä-/postoperativen Werten beider Gruppen kein gesicherter Unterschied ( $P = 0,140$ ). Im BA5 ist der Mittelwert der HLM-Gruppe zusätzlich erhöht durch das Auftreten von Spitzenwerten von 3,8 und 4,6 nmol/l bei 2 Patienten, die vermutlich nicht durch Zufallseinflüsse erklärt werden können ( $P < 0,02$ ).

#### 4.2.12 Plasmin-Antiplasmin-Komplex (PAPc)

Normalwert: 120-700 µg/l



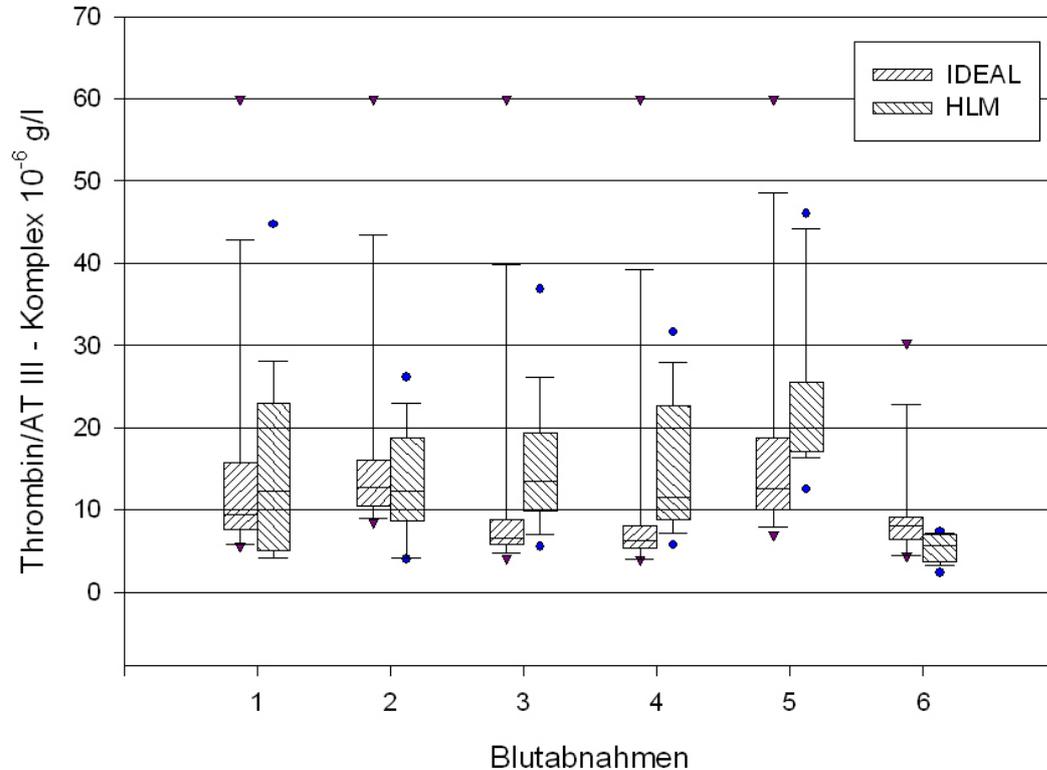
Das Erscheinungsbild des PAP-Komplexes ist geprägt durch eine deutlich sichtbare Erhöhung der Messwerte während der Operation, große Variabilität und Ausreißer-Werte von über 4000 µg/l. Prä-/postoperativ war der Durchschnittswert des PAP-Komplexes für alle Patienten und Methoden  $540 \pm 92_{SEM}$  µg/l, dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Methoden ( $P = 0,285$ ).

Im Gegensatz dazu unterschieden sich die intraoperativen Werte des PAP-Komplexes für die IDEAL-Gruppe mit  $1201 \pm 201_{SEM}$  µg/l und für die HLM-Gruppe  $1665 \pm 169_{SEM}$  µg/l signifikant voneinander ( $P = 0,0320$ ).

Während der intraoperative Anstieg des Parameters in der HLM-Gruppe deutlich ausfällt und signifikant ist ( $P < 0,0001$ ), trifft dies für die IDEAL-Gruppe nicht zu ( $P = 0,098$ ).

### 4.2.13 Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT)

Normwert: 1,0-4,1  $\mu\text{g/l}$



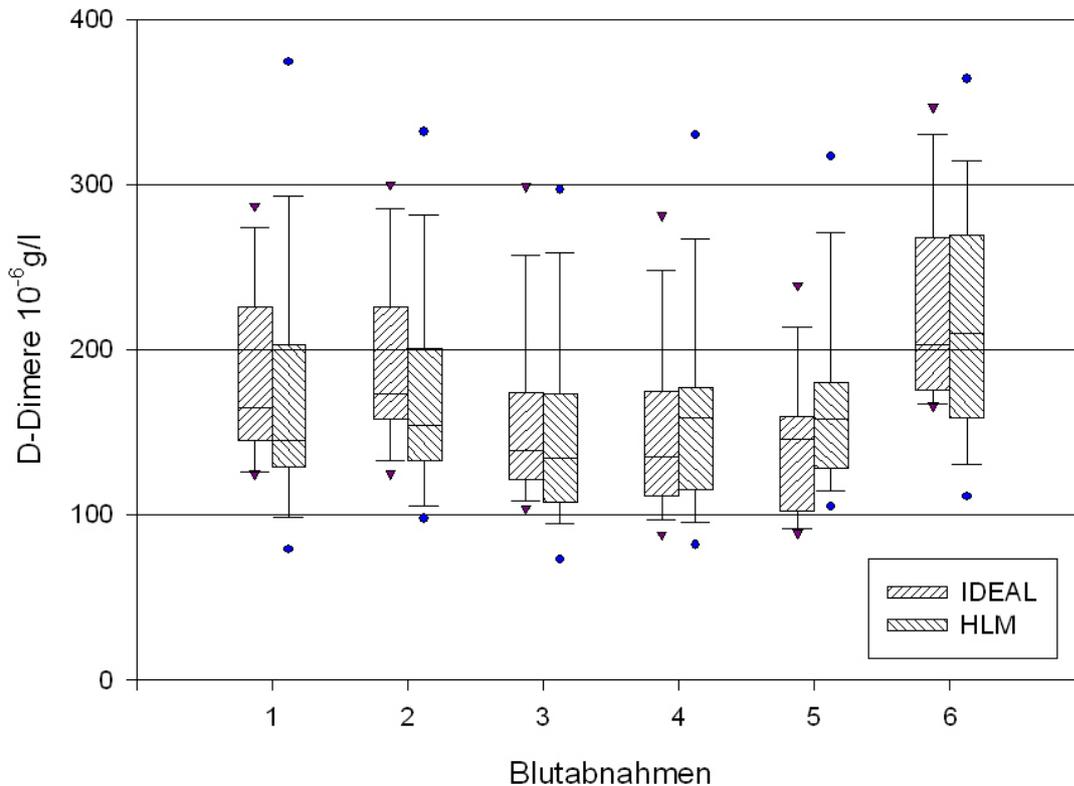
Im Mittel betragen die Werte des Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT)  $14,7 \pm 12,2 \mu\text{g/l}$ , wobei 90% aller Messwerte im Bereich 4,1 bis 43  $\mu\text{g/l}$  lagen. Auffällig sind 5 Messwerte von 60  $\mu\text{g/l}$ , die bei einem Patienten der IDEAL-Gruppe gefunden wurden und vermutlich fehlerhaft sind. Der Unterschied zwischen diesen Werten und denen der übrigen Patienten ist signifikant ( $P < 0,001$ ).

Die obere Grenze des Normalwertes von 4,1  $\mu\text{g/l}$  wurde meistens überschritten. Es gab insgesamt nur 7 Messwerte von 143 (4,9%), die im Normbereich lagen und als physiologisch einzuschätzen waren. Der TAT-Komplex war somit insgesamt signifikant überhöht.

Ein Einfluss der Methode auf den Parameter war nicht nachweisbar ( $P = 0,920$ ), ebenso wenig ergaben sich für die verschiedenen Kontrollzeitpunkte Unterschiede. Lediglich der Abfall des TAT-Komplexes auf postoperativ  $7,1 \pm 5,3$  (BA6) ist statistisch signifikant ( $P = 0,0104$ ).

#### 4.2.14 D-Dimere

Normwert: 64-247 µg/l



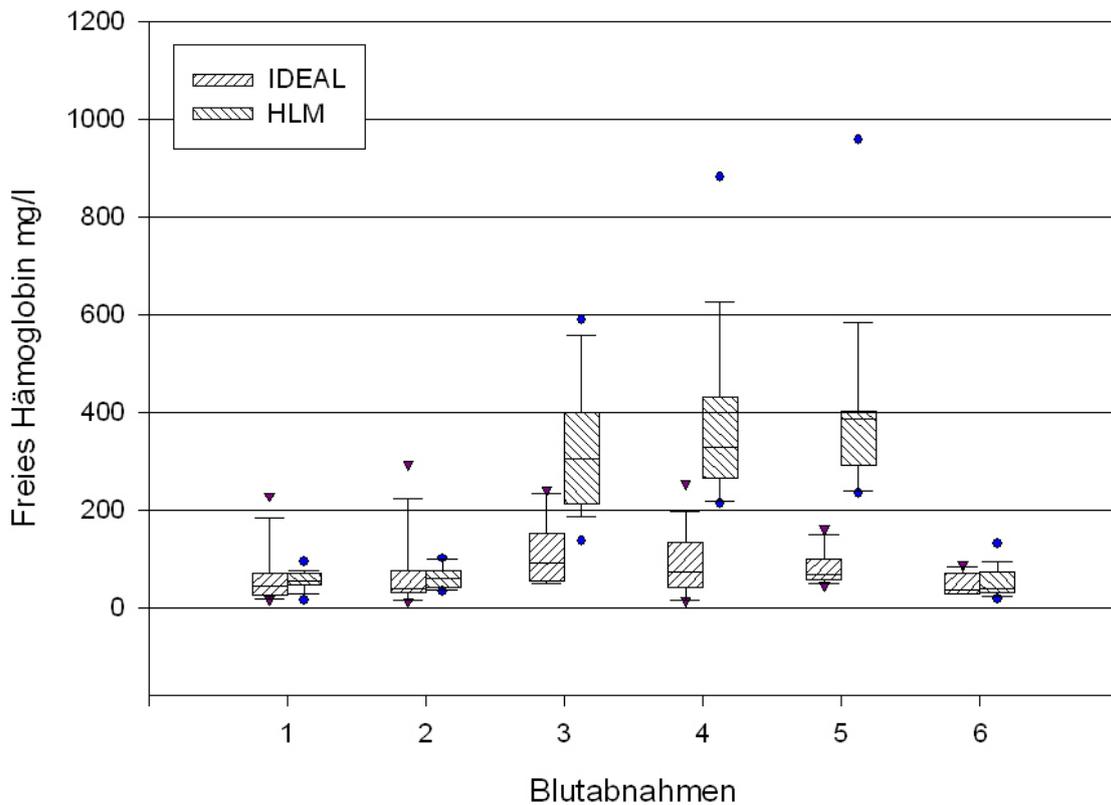
D-Dimere waren mit einem Mittelwert von  $176 \pm 67,8$  µg/l nachweisbar, wobei insgesamt 27 von 138 Messwerten (19,6%) über die obere Grenze des Normalwertes von 247 hinausgingen. Im perioperativen Verlauf traten keine größeren Schwankungen auf.

Ein geringfügiger Rückgang auf intraoperativ  $158 \pm 59,9$  µg/l ist zu beobachten, der jedoch statistisch nicht belegt werden kann ( $P = 0,062$ ). Nur beim Blutabnahmezeitpunkt BA6 war mit  $221 \pm 69$  µg/l ein signifikant größerer Wert zu beobachten ( $P = 0,0063$ ).

Zwischen den Gruppen gab es keinen Unterschied ( $P = 0,9708$ ).

#### 4.2.15 Freies Hämoglobin

Normwerte: <220 mg/l



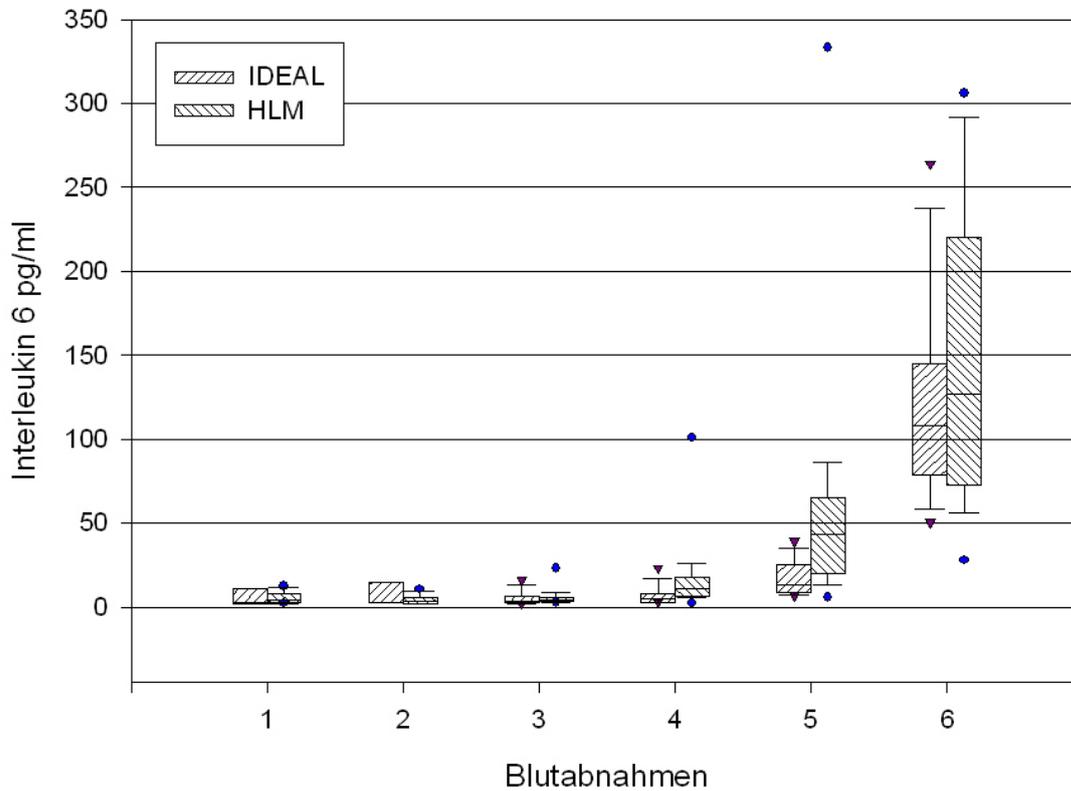
Freies Hämoglobin wurde extraoperativ mit durchschnittlich  $59 \pm 5,3_{SEM}$  mg/l ermittelt und lag damit unabhängig von der Methode im Normbereich.

Intraoperativ stieg das freie Hämoglobin in der HLM-Gruppe um das mehr als 6-fache auf  $371 \pm 24,8_{SEM}$  mg/l an ( $P < 0,001$ ), während es in der IDEAL-Gruppe mit  $98 \pm 12,4_{SEM}$  mg/l nur leicht, aber dennoch signifikant ( $P = 0,0022$ ) gegenüber den extraoperativen Zeitpunkten erhöht war.

Das freie Hämoglobin zeigte damit die größten methodisch bedingten Unterschiede von allen untersuchten Laborwerten.

#### 4.2.16 Interleukin 6

Normwert: < 9,7 pg/ml



Das Interleukin 6 war in den ersten Kontrollpunkten BA1 bis BA4 mit  $5,6 \pm 5,0$  pg/ml im Rahmen des Normalwertes, stieg ab Operationsende (BA5) kontinuierlich an und erreichte postoperativ (BA6) mit  $141 \pm 84$  pg/ml den höchsten Wert. Die Methode der extrakorporalen Zirkulation hatte keinen Einfluss auf diesen Parameter ( $P = 0,1986$ ).

### 4.3 Operative und klinische Parameter

	MWT	+/- SD	MD	25%	75%
1. Klemmzeit in Minuten - s.U. (P < 0.0001)					
IDEAL	22,30	3,13	23	21	24
HLM konv	42,13	11,21	38	34	50
2. Bypass-Zeit (Dauer EKZ) in Minuten - s.U. (P < 0.0001)					
IDEAL	51,2	8,4	52	47	58
HLM konv	86,0	21,9	82	70	103
3. Anzahl Bypass-Grafts - n.s. (P = 0.289)					
IDEAL	2,9	0,3	3	3	3
HLM konv	3,1	0,8	3	3	4
4. Bilanz in ml - s.U. (P = 0.00813)					
IDEAL	740	284	657	496	950
HLM konv	1370	509	1425	978	1817
5. Transfundierte Erythrozytenkonzentrate intraoperativ - n.s (P= 0.0711)					
IDEAL	0,286	0,76	0	0	0
HLM konv	1,733	1,79	2	0	2.75
6. Transfundierte Erythrozytenkonzentrate gesamt - n.s. (P = 0.699)					
IDEAL	2,250	0,71	2	2	2
HLM konv	2,556	1,94	2	1.50	4.00
7. Verlust intraoperativ in ml - n.s. (P = 0.802)					
IDEAL	447,1	168,0	500,0	347.5	550.0
HLM konv	410,0	352,2	350,0	212.5	420.0
8. Verlust Gesamt in ml - n.s. (P = 0.617)					
IDEAL	864,1	342,5	950,0	850.0	1025.0
HLM konv	751,1	459,0	560,0	487.5	887.5
9. Beatmungsdauer postoperativ in h - n.s. (P = 0.905)					
IDEAL	6,86	3,44	5,00	4,25	9,75
HLM konv	6,23	1,69	6,00	5,00	7,00
10. Aufenthalt Intensivstation in Tagen - n.s. (P = 0.622)					
IDEAL	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00
HLM konv	1,28	0,73	1,00	1,00	1,00

Signifikante Unterschiede bestehen bei den Parametern Klemmzeit und Dauer EKZ. Diese Unterschiede sind aber möglicherweise nicht allein in der Methode begründet, sondern ergeben sich auch aus der Durchführung der Eingriffe durch unterschiedliche Operateure. Während die IDEAL-Gruppe von einem Chirurgen operativ versorgt wurde, kamen in der Vergleichsgruppe fünf verschiedene Operateure zum Einsatz.

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich ebenfalls in der Volumenbilanz. Die Bilanz in der konventionellen HLM-Gruppe ist fast doppelt höher als die in der IDEAL-Gruppe. Zwar wurden in der IDEAL-Gruppe intraoperativ weniger Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Insgesamt gibt es jedoch keinen Unterschied zwischen den Gruppen, die Volumenverluste intraoperativ und insgesamt unterscheiden sich nicht.

Ähnlich verhält es sich mit der Beatmungsdauer und dem Aufenthalt auf der Intensivstation, auch hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

## 5. Diskussion

### 5.1 Mechanisches Trauma

Der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Blutzellschädigung ist die Menge des frei zirkulierenden Hämoglobins. Physiologischerweise zirkuliert eine bestimmte Menge an freiem Hämoglobin im Blut ( $< 50\text{mg/l}$  im Plasma und  $< 220\text{mg/l}$  im Serum), was darauf zurückzuführen ist, dass ständig defekte und ausgemusterte Erythrozyten zugrunde gehen und Hämoglobin freisetzen. Als Ursache für die Traumatisierung der Erythrozyten in der extrakorporalen Zirkulation spielen Scherkräfte die überragende Rolle. In rheoskopischen Untersuchungen konnte das Verhalten der Erythrozyten unter Einwirkung von Scherkräften beobachtet werden (85). Zunächst verformen sich die Zellen zu längsovalen Ellipsoiden, die sich mit ihrer Längsachse parallel zur Strömungsrichtung ausrichten. Gleichzeitig befindet sich jede Zelle in einer Eigenbewegung. Die Zellmembran und die äußeren Zytoplasmaanteile rotieren um den Zellmittelpunkt (Panzerkettenbewegung). Wirken höhere Scherkräfte ein, verwandelt sich der Ellipsoid durch zentrale Einschnürung in ein hantelförmiges Gebilde, bis es im Bereich der Taille zu einer Zerreißung der Zellmembran kommt. Bei diesem Prozess wird das Zytoplasma der Zellen freigesetzt. Es kommt zu einem Anstieg der freien Hämoglobinkonzentration. Das Ausmaß der Erythrozytenschädigung ist abhängig von der Fließgeschwindigkeit des Blutes und der einwirkenden Schubspannung (86). Interessant ist, dass bei sehr kurzen Expositionszeiten auch bei hohen Schubspannungen keine Hämolyse nachweisbar ist (84), es jedoch bei längerer Exposition schon bei niedrigeren Werten zur ausgeprägten Zellzerstörung kommen kann. Neben dieser vollständigen Erythrozytenzerstörung bewirken Scherkräfte Veränderungen der Zelle, die als „subletal“ beschrieben werden und erst nach einer gewissen Latenzzeit zur Freisetzung von Hämoglobin führen. Bereits 1960 beschrieben Kreel et al. bei Patienten, die im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffes einer extrakorporalen Zirkulation ausgesetzt waren, eine Anämie mit einem Maximum zwischen dem siebten und zehnten postoperativen Tag (87). Er vermutete, dass die vorzeitige Erythrozytenzerstörung unter anderem auf ein mechanisches Trauma während der Operation zurückzuführen sei. Dahingehende Untersuchungen bestätigten, dass Erythrozyten bei der Passage eines extrakorporalen Kreislaufes geschädigt werden können, ohne dass dies zu einer Freisetzung von Hämoglobin führen muss. Diese Schädigungen spielen sich im Wesentlichen im Bereich der Zellmembran ab.

Johnson und Gannon konnten 1990 eine lineare Beziehung zwischen der Höhe der auf Erythrozyten einwirkenden Scherkräfte und der Permeabilität der Zellmembran für Natrium- und Kaliumionen nachweisen (88).

Ekeström et al. wiesen eine Korrelation zwischen der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der Verminderung der Deformabilität nach (89).

Kameneva et al. wiesen in vitro nach, dass Hypothermie, Hämodilution und mechanischer Stress, insbesondere bei gleichzeitiger Einwirkung, zu einer reduzierten Deformabilität und somit Stabilität und Manövrierfähigkeit der Erythrozyten in den Kapillararterien führen, was eine Einschränkung der Mikrozirkulation und Gewebshypoxie zur Folge hat (90).

Kawahito et al. setzten in vitro Erythrozyten und Thrombozyten den Scherkräften der EKZ aus. Sie stellten fest, dass Thrombozyten empfindlicher als rote Blutkörperchen auf den Fremdoberflächenkontakt und dem mechanischen Stress reagierten, was sie anhand der Freisetzung von thrombozytärem  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ -TG) und Plättchenfaktor 4 (PF-4) ableiteten (91). Allerdings macht sich dies nicht anhand der gemessenen Anzahl von Thrombozyten bemerkbar, da die Blutplättchen eine heterogene Ansammlung von intakten, degranulierten und defekten Zellen darstellen. Das Fehlen einer Thrombozytopenie ist somit kein verlässlicher Indikator für postoperative Blutungskomplikationen. Die Empfindlichkeit der Blutplättchen liegt in ihrer Funktion begründet. Thrombozyten sind für Blutstillung unentbehrlich und sind daher leichter zu aktivieren als andere Blutzellen.

In unserer Studie zeigt das freie Hämoglobin die größten signifikanten Unterschiede von allen untersuchten Laborwerten. Intraoperativ stieg das freie Hämoglobin in der HLM-Gruppe um das mehr als 6-fache auf  $371 \pm 24,8_{SEM}$  mg/l an ( $P < 0,001$ ), während es in der IDEAL-Gruppe mit  $98 \pm 12,4_{SEM}$  mg/l nur leicht, aber dennoch signifikant ( $P = 0,0022$ ) gegenüber den extraoperativen Zeitpunkten erhöht war. Intraoperativ wurden zwar in der IDEAL-Gruppe signifikant weniger Erythrozytenkonzentrate benötigt (0,286 vs. 1,733 EK,  $P = 0,0711$ ), betrachtet man jedoch den Gesamtverbrauch, unterscheiden sich die Werte beider Gruppen nicht signifikant (2,250 vs. 2,556,  $P = 0,699$ ). Eine mögliche Ursache für den bemerkenswerten verzögerten Transfusionsbedarf in der IDEAL-Gruppe ist die kürzere Operationszeit, was sich anhand der kürzeren Bypasszeiten ableiten lässt.

Der Verlauf der Thrombozytenzahlen zeigt in beiden Gruppen ein signifikantes Absinken unter der extrakorporalen Zirkulation im Vergleich zum Ausgangswert, allerdings ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. Betrachtet man die Werte 24 Stunden postoperativ, unterscheiden sie sich für beide Gruppen nicht signifikant von den

Ausgangswerten. Dies zeigt, dass der temporäre Thrombozytenabfall in beiden Gruppen hauptsächlich durch die Hämodilution infolge des zusätzlichen Primingvolumens bedingt ist. Nishinaka et al. konnten in einer Studie, die die Zentrifugalpumpe mit der Rollerpumpe im Einsatz bei Koronarrevaskularisation verglich, zeigen, dass das freie Hämoglobin in der Gruppe mit Rollerpumpe signifikant stärker ansteigt, als in der Zentrifugalpumpen-Gruppe. Einen signifikanten Unterschied in der Thrombozytenzahl sahen sie ebenfalls nicht, wohl aber eine erhöhte Aktivierung anhand des erhöhten  $\beta$ -Thromboglobulin (92).

Vaislic et al. berichten, bei Anwendung der heparinbeschichteten MECC mit Zentrifugalpumpe, über eine reduzierte Hämolyse und weniger Blutverlust (93).

Albes et al. konnten 2003 beim Einsatz eines phosphorylcholinbeschichteten Systems keine reduzierte Blutzellschädigung erkennen (55).

Zwei Jahre später berichtete die Gruppe um Wippermann über eine signifikant geringere Blutzellschädigung bei Verwendung des geschlossenen CORx®-Systems (CardioVention) (54).

Bezüglich der Blutzellschädigung, gemessen am freien Hämoglobin und Transfusionsbedarf zeigt die Studienlage tendenziell einen Vorteil minimierter Systeme im Vergleich zur konventionellen HLM, wobei weniger die Beschichtung mit biokompatiblen Materialien, als der reduzierte extrakorporale Weg und das reduzierte Primingvolumen bedeutsam erscheinen (54). Ähnlich verhält es sich mit der Thrombozytenfraktion. Zwar wird eine stärkere Thrombozytenaktivierung beobachtet, diese ist jedoch nicht mit einer Thrombozytopenie einhergehend. Die Thrombozytenaktivierung als Parameter für Blutzellschädigung heranzuziehen ist weniger sinnvoll, da Blutplättchen leicht zu aktivieren sind und ihre Konzentration und Morphologie nur ungenau mit klinischen Parametern korrelieren. Die Werte für Hämatokrit und Hämoglobin liegen intaroperativ in beiden Gruppen signifikant unter den prä- und postoperativen Werten und sind durch die Hämodilution während der EKZ verursacht. Im Vergleich der beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Mit unseren Erkenntnissen zur Blutzellschädigung können wir also bisherige Arbeiten bestätigen.

## **5.2 Inflammation**

Es ist hinreichend bekannt, dass die Anwendung der EKZ zu einer komplexen systemischen Entzündungsreaktion führt, die im ungünstigsten Fall zu einem Multi-Organ-Versagen mit hoher Letalität führen kann. Zwar kann das Operationstrauma per se einen gewissen Anteil an

der Entzündungsreaktion verantworten, mehrere Studien zeigten jedoch, dass der Anteil der HLM deutlich höher ist. Gu et al. konnten nachweisen, dass die Koronarrevaskularisation ohne HLM via lateraler Thorakotomie weniger Komplementaktivierung nach sich zieht als der Zugang über Sternotomie (94). Grundsätzlich gilt, dass mit zunehmender Dauer der EKZ der Anteil des chirurgischen Traumas geringer wird (95).

Die Anwendung der EKZ induziert die Aktivierung des Kontaktphasensystems. Dieser Prozess beinhaltet die Interaktion mehrerer Kaskadensysteme, die auf den Patienten einwirken und multiple Organschäden verursachen können. Das Komplementsystem, das intrinsische Gerinnungssystem und das Fibrinolyse-System werden gespeist aus einer sich gegenseitig unterhaltenden Aktivierungsschleife aus Kallikrein und FXIIa, die sich durch Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen der HLM aufschaukelt. Die Verbindung zum Komplementsystem, das einen großen Anteil an der Inflammationsreaktion hat, erfolgt über die Umwandlung von Komplementfaktor C1 in C1s und C1r durch Vermittlung von FXIIa, was den klassischen Aktivierungsweg in Gang setzt. Sowohl die Anaphylatoxine C3a, C4a, C5a, als auch der Membranangriffskomplex C5b-C9 können eine Verstärkung der Entzündungsreaktion bewirken, indem sie u.a. als Chemokine fungieren und die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten fördern (3). Unter EKZ sind v.a. Chemokine für die Aktivierung von NG und Monozyten bzw. Thrombozyten verantwortlich (96). Die Interaktion von NG und Monozyten bzw. Thrombozyten führen zur Amplifikation der Mechanismen der lokalen Entzündungsantwort mit letztendlich Endothelaktivierung und Endothelzellschädigung (77), was nach Schmidt et al. als Schlüsselprozess in der Entwicklung der Ganzkörperentzündung unter EKZ angesehen werden kann (97). Im Blut zirkulierende Endothelzellen, sowie aus Ihnen freigesetzter vWF und TM dienen zuverlässig als Marker (6). Die Adhäsion von NG an EZ wird ermöglicht durch die Expression von NG-Oberflächenrezeptoren L-Selektin,  $\beta$ 2-Integrine (CD 11b,c) und anderen Adhäsionsmolekülen (98). Die Adhäsion von NG an das Endothel bewirkt die Freisetzung von zytotoxischen Proteasen und toxischen Sauerstoffradikalen, was letztendlich zu Zerstörung der Zellintegrität in den Endorganen führt. In der Lunge kann die Sequestration von NG ins Interstitium zur Ausbildung des Kapillarlecks und zur Entwicklung von Lungenfunktionsstörungen bis hin zum ARDS führen (99,100). Die Lipidperoxidation als Ausdruck des oxidativen Stress, gemessen am Malondialdehydspiegel (MDA), kann zu Myokardschäden führen (101).

Gessler et al. wiesen eine Korrelation zwischen der Plasma-Konzentration von IL-6, IL-8 und dem postoperativen Bedarf an Inotropika und Ventilationsdauer nach (96). Neben den

Interleukinen tritt TNF als wichtiger Vermittler der Entzündungsantwort auf, u.a. durch Stimulierung der NG-Aktivierung und deren Interaktion mit Monozyten.

Fontes et al. sehen einen Zusammenhang zwischen dem perioperativen Auftreten von Vorhofflimmern und der Hochregulation von CD11b-Integrin in Monozyten und NG (102).

Sicherlich können unzählige Marker zur Evaluierung der Inflammation herangezogen werden. Als Entzündungsparameter wählten wir in dieser Studie das IL-6. Dieses Zytokin reguliert die Immunantwort und ist ein indirekter Parameter für die Infiltration des Interstitium durch NG, da seine Konzentration mit dem Grad der Infiltration durch den Leukozyten ansteigt (103).

In unserer Studie unterscheiden sich die Werte beider Gruppen für IL-6 bis Cross-Clamping der Aorta nur gering voneinander. Nach Klemmen der Aorta und Beginn der extrakorporalen Zirkulation bis zur Reperfusion liegen die Mittelwerte für die HLM-Gruppe zwar über denen der IDEAL-Gruppe und über ihren Ausgangsniveau, aufgrund der hohen Streubreite jedoch nicht signifikant. 24 Stunden nach Operation liegen die Mittelwerte für die HLM-Gruppe zwar deutlich über denen der Vergleichsgruppe, jedoch ebenfalls nicht signifikant. Das minimierte System führt also zumindest temporär zu einer geringeren Entzündungsreaktion als die konventionelle HLM.

Unsere Ergebnisse lassen sich auch hier überwiegend mit heparinbeschichteten Systemen vergleichen, da die überwiegende Anzahl der Erfahrungen mit ihnen gesammelt wurde. Steinberg et al. berichten über eine reduzierte Freisetzung von IL-1, IL-6, IL-8 und TNF $\alpha$  bei Einsatz eines heparinbeschichteten Systems im Vergleich zum unbeschichteten System (12). Der Einsatz des heparinbeschichteten Duraflo II-Systems (Baxter) führt zu einer geringeren Aktivierung des Komplementsystems (104). Das heparinbeschichtete und mit einer Zentrifugalpumpe ausgestattete Bioline-System (Jostra) führte im Vergleich zu einer normalen HLM zu einer reduzierten Leukozyten- und Komplementaktivierung, sowie proinflammatorischer Zytokine, wie IL-6.

Tanaka et al. konnten nach Vergleich eines minimierten, geschlossenen und heparinbeschichteten Systems mit herkömmlicher HLM keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Inflammation erkennen, (105), Lindholm et al. schon (50). Der Einsatz von Leukozytenfilter in extrakorporale Systeme brachte keine eindeutigen Vorteile und konnte sich daher nicht durchsetzen (106, 107, 108).

Lazar et al. kombinierten im Tierversuch den Einsatz eines heparinbeschichteten Systems mit der Gabe des Komplementinhibitors sCR1 (soluble complement receptor type 1) und konnten im Vergleich zu beschichteten und unbeschichteten Systemen ohne sCR1 eine verminderte

Myokardschädigung herleiten (11). Von bahnbrechenden Erfolgen aus dieser Richtung wurde nicht mehr berichtet.

In einer Pilotstudie ist es aufgrund logistischer und finanzieller Aspekte unmöglich, sämtliche Parameter der Inflammationsantwort zu bestimmen und auszuwerten. Die Beschränkung auf wenige Parameter ist sinnvoll. Unsere Auswertungen in dieser Studie können keine neuen Ergebnisse liefern, jedoch bisherige Hypothesen und Erkenntnisse stützen.

### **5.3 Koagulation**

Beim Einsatz der HLM kommt es durch den intensiven Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der HLM zur Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten. Hier wird über die zelluläre Hämostase die humorale Hämostase in Gang gesetzt. Gleichzeitig wird über die Kontaktphasenaktivierung über aktivierten Faktor XII die intrinsische Gerinnungskaskade gestartet. Zeitlich verzögert wird durch die Freisetzung von "plasma tissue factor" (p-TF) durch Monozyten die extrinsische Kaskade involviert (81, 109). Sowohl das extrinsische, als auch das intrinsische System münden in die Umsetzung von Prothrombin zu Thrombin. Endstrecke beider Gerinnungssysteme ist der Prothrombinaktivator-Komplex (Xa, Va, Calcium-Ionen und Phospholipide), wobei Faktor Xa Prothrombin in Thrombin und das Prothrombinfragment F1+F2 spaltet. Das Schlüsselenzym des plasmatischen Gerinnungssystems ist das Thrombin. Antithrombin ist der wichtigste Inhibitor der plasmatischen Gerinnung. Es inaktiviert vor allem Thrombin und Faktor Xa durch irreversible Komplexbildung (110). Sowohl das Prothrombinfragment als auch der Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) sind spezielle Aktivierungsparameter der plasmatischen Gerinnung und lassen sich im Plasma messen.

Das Gerinnungs- und das Immunsystems sind miteinander eng verzahnt. Dies lässt sich unter der EKZ mitunter daran nachvollziehen, dass die Inhalte der Granula aktivierter Thrombozyten chemotaktisch wirken und die Interaktion von Thrombozyten und NG zur Amplifikation der Entzündungsantwort führt, was die Expression von Thrombomodulin, einem hochspezifischen Rezeptor für Thrombin (111), in der EZ fördert. Schließlich können, wie bereits erwähnt, Monozyten durch Freisetzung von p-TF die extrinsische Gerinnungskaskade aktivieren. Anhand eines Patienten mit Faktor XII-Mangel konnten Burman et al. belegen, dass die Thrombingeneration unter EKZ auch ohne das Kontaktphasensystem, d.h. ohne Faktor XIIIa und intrinsischer Gerinnungskaskade erfolgen kann (79). Die exzessive Entstehung von Thrombin bei herzchirurgischen Operationen unter

Einsatz der extrakorporalen Zirkulation ist vermutlich für den größten Teil thromboembolischer Komplikationen verantwortlich zu machen. Zum einen können Mikrothromben in die Peripherie embolisieren und Störungen der Mikrozirkulation verursachen, zum anderen können Fibrinfragmente, die nach Auflösung von Gerinnseln entstehen, dieselben Schäden nach sich ziehen. Teufelsberger et al. vermuten eine überschießende Thrombingeneration als Ursache für eine genauso überschießende Fibrinolyse (112), d.h. eine adäquate Antikoagulation kann sowohl thromboembolische, als auch hämorrhagische Komplikationen beherrschen. Widersprüchlich dazu kann die Erkenntnis mehrerer Gruppen gewertet werden, dass eine reduzierte systemische Heparinisierung in Verbindung mit heparinbeschichteten Systemen zwar zu einer erhöhten Thrombogenität führt, jedoch keinen Einfluss auf die Fibrinolyse hat (14, 49, 52). Andere Autoren können die reduzierte systemische Heparinisierung vertreten und sprechen von einem Einsparpotential von bis zu 50% (113), gerechtfertigt durch weniger Blutverluste. Diese Studien stammen allerdings aus den euphorischen Anfangszeiten der heparinbeschichteten Systeme und wurden in ihren Ergebnissen bald relativiert.

In unserer Studie wurde das PCH-beschichtete System mit der systemischen Vollheparinisierung kombiniert. Als Parameter der Koagulation zogen wir Prothrombinfragment und TAT heran. Bezüglich des Prothrombinfragment konnten wir feststellen, dass allein die Methode der extrakorporalen Zirkulation zu einer signifikanten Erhöhung der Werte führt. Im Vergleich zwischen den Gruppen sahen wir einen signifikanten Unterschied zu Ungunsten der HLM-Gruppe. Die Messwerte für den TAT-Komplex sind nicht so eindeutig. TAT-Komplex zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, auch nicht in Bezug auf den Ausgangswert. Diese Beobachtung überrascht, da die Menge des Prothrombinfragments mit der gebildeten Thrombinmenge und diese mit dem TAT-Komplex korrelieren muss. Es sei denn, dass zu wenig Antithrombin zur Verfügung steht. Tatsächlich weisen beide Gruppen präoperativ niedrignormale Werte an Antithrombin auf (durchschnittlich  $74,4 \pm 11,9\%$ ). Aus unseren Beobachtungen können wir also ableiten, dass der Einsatz des IDEAL-Systems zu einer signifikant niedrigeren Thrombinbildung führt. Dieser Unterschied sollte sich klinisch in einer geringeren thromboembolischen Komplikationsrate widerspiegeln. Wir sahen intraoperativ einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die myokardiale Schädigung zugunsten des minimierten Systems, gemessen an CK-MB und Troponin T, jedoch nicht mehr postoperativ. Wir sahen keinen Funktionsverlust der Nieren oder Lungenfunktionsstörungen. Neurokognitive Störungen wurden nicht beobachtet, spezielle paraklinische Parameter hierzu schlossen wir in

diese Studie nicht ein. Babin-Ebell et al. konnten im Vergleich zwischen einer Zentrifugal- und Rollerpumpe eine reduzierte Thrombinformation zugunsten der Zentrifugalpumpe feststellen, einen signifikanten Unterschied zwischen TAT-Komplex und der Anzahl dopplersonographisch transcraniell gemessener Emboli aber nicht. Sie sahen keine Korrelation zwischen der Thrombinformation, TAT und Prothrombinfragment. Die Gruppe um Wippermann maß eine verminderte Gerinnungsaktivierung in einem minimierten System, verglichen mit einer konventionellen HLM. Eisses et al. konnten im Vergleich zwischen einem beschichteten und unbeschichteten Oxigenator keinen signifikanten Unterschied in den gemessenen Werten für TAT und Prothrombinfragment erkennen, wohl aber weniger Drainageverluste im beschichteten Gasaustauscher (114).

Die Auswertung unserer und bisheriger Studien liefert nicht eindeutige, teils kontroverse Ergebnisse. Tendenziell ist allerdings zu erkennen, dass minimierte Systeme zumindest temporär zu einer geringeren Thrombingenerierung führen, die gemessenen Unterschiede jedoch schlecht mit klinischen Parametern korrelieren.

#### **5.4 Fibrinolyse**

Das fibrinolytische System steht unter physiologischen Bedingungen mit dem Gerinnungssystem im Gleichgewicht. Beide Systeme sind über verschiedene Feedback-Mechanismen miteinander verknüpft. Vernetztes Fibrin wird durch Plasmin enzymatisch in seine Spaltprodukte aufgelöst. Die wichtigsten Fibrinolyse-Parameter sind der Plasmin-Antiplasmin-Komplex (PAPc), D-Dimere und Fibrinspaltprodukte (FSP). Unter extrakorporaler Zirkulation kommt es zu einer verstärkten Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität. Nach Kontaktphasenaktivierung durch den Fremdoberflächenkontakt bewirkt aktivierter Faktor XII die proteolytische Spaltung von Kallikrein aus Präkallikrein. Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tissue plasminogen activator, t-PA) wird unter der EKZ infolge Endothelschädigung vermehrt aus den Endothelzellen freigesetzt und kann hierfür als Marker verwendet werden (115). Beide Faktoren setzen die Fibrinolyse in Gang. t-PA bewirkt die proteolytische Spaltung von Plasmin aus Plasminogen, Kallikrein kann dies direkt oder indirekt durch Aktivierung von Urokinase bewirken (3). Plasmin spaltet das vernetzte Fibrin zu Fibrinmonomeren, die ihrerseits die Fibrinorganisation hemmen. Ebenso können Fibrinmonomere und t-PA aus retransfundiertem Situs-Blut eine Thrombozytendysfunktion mit verstärkter Blutungsneigung verursachen (116). t-PA wird bei Beginn der EKZ sofort

freigesetzt, zeitlich verzögert wird eine erhöhte Aktivität von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) gemessen (117).

Gando et al. beschreiben einen Plasmin-unabhängigen alternativen Weg der Fibrinolyse unter EKZ durch Elastase aus polymorphkernigen NG (elastase-XDP) (5). Elastase aus NG wird durch Vermittlung von IL-6 und TNF freigesetzt.

Cvachovec et al. vermuten gar in einer überschießenden Fibrinolyse einen Prädiktor für die Entwicklung einer SIRS (118).

Als Fibrinolyse-Parameter zogen wir in dieser Studie D-Dimere und PAPc heran. Ein intraoperativer Rückgang der D-Dimere war zu beobachten, jedoch nicht signifikant. ( $P = 0,062$ ). Lediglich 24h postoperativ konnten signifikant höhere Werte in beiden Gruppen gemessen werden ( $P = 0,0063$ ). Zwischen den Gruppen gab es keinen Unterschied ( $P = 0,9708$ ). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die intraoperativen Werte des PAP-Komplexes für die IDEAL-Gruppe mit  $1201 \pm 201_{SEM} \mu\text{g/l}$  und für die HLM-Gruppe  $1665 \pm 169_{SEM} \mu\text{g/l}$  signifikant voneinander ( $P = 0,0820$ ). Während der intraoperative Anstieg des Parameters in der HLM-Gruppe deutlich ausfällt und signifikant ist ( $P < 0,0001$ ), trifft dies für die IDEAL-Gruppe nicht zu ( $P = 0,098$ ). Prä- und postoperativ konnte kein signifikanter Unterschied für die Methoden gemessen werden. Die Analyse zeigt, daß die EKZ zu einer verstärkten fibrinolytischen Aktivität führt, die in der IDEAL-Gruppe signifikant geringer ausgeprägt ist. Der signifikant hohe Anstieg des PAP-Wertes zumindest in der HLM-Gruppe 20 Minuten nach Cross-Clamping der Aorta belegt eindeutig, dass der Fremdoberflächenkontakt hierfür verantwortlich ist. Ebenfalls eindeutig zeigt sich hier der Vorteil des minimierten Systems. Überraschenderweise fallen die Veränderungen in D-Dimere moderat aus. Erklärt werden kann das durch die vollständige intraoperative Antikoagulation durch Heparin und das zeitlich verzögerte Auftreten von Fibrinspaltprodukten. Der intraoperative Abfall kann durch Hämodilution bedingt sein. In Bezug auf postoperative Drainageverluste unterscheidet sich die HLM-Gruppe nicht signifikant von der IDEAL-Gruppe. Wippermann et al. verglichen eine konventionelle HLM mit dem minimierten, geschlossenen und mit Zentrifugalpumpe ausgestatteten CorX-System und die OPCAB-Methode in Bezug auf u.a. Fibrinolyse (54). Bemerkenswert war, dass das minimierte System eine geringere fibrinolytische Aktivität nach sich zog, als die Operation ohne HLM und hochsignifikant weniger als die normale HLM. Überraschenderweise zeigte sich postoperativ ein völlig anderes Bild; die Methode beider EKZ-Systeme unterschieden sich signifikant voneinander, allerdings zugunsten des konventionellen Systems. Die Parameter für OPCAB blieben nahezu unverändert.

Die Gruppe um Abdel-Rahman sahen beim Einsatz des gleichen Systems zwar laborchemische Vorteile in D-Dimere und PAP, wie auch in unserer Studie wurde postoperativ nicht weniger Blutverlust beobachtet.

Die Gruppe um Vanek kam bei Einsatz eines rheoparinbeschichteten Systems sogar ohne Re-Transfusion von Situs-Blut zu ähnlichen Ergebnissen. Zwar wurden im beschichteten System weniger fibrinolytische Aktivität gemessen, diese korrelierte jedoch nur schlecht mit anschließendem Blutverlust. Auch der Einsatz eines heparinbeschichteten Systems zeigte keine Korrelation zwischen gemessenen laborchemischen Parametern und tatsächlichem Blutverlust.

Bis Ende 2007 stand mit Aprotinin ein natürliches Antifibrinolytikum zur Verfügung, das sowohl auf die Koagulation, als auch auf die Fibrinolyse regulierend einwirkte. Durch Inhibierung des Kallikrein-vermittelten intrinsischen Pfades und der TF-Freisetzung durch Monozyten (extrinsischer Weg) wird der Thrombinbildung entgegengesteuert (119). Auf der anderen Seite wird die proteolytische Aktivität von Plasmin und dadurch die Generierung von Fibrinospaltprodukten gehemmt was die Fibrinolyse Schleife unterbricht und nach Greilich et al. eine verminderte Expression von Zytokinen nach sich zieht (53). Im Januar 2006 wurden die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie veröffentlicht, nach denen Aprotinin mit einer erhöhten Rate postoperativen Nierenversagens einhergeht (120). Weitere Studien wiesen 2008 eine erhöhte Mortalität nach Koronararterien-Bypass-Operation nach (121,122). Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse der kanadischen BART-Studie (123) war schließlich das Schicksal des Medikamentes besiegelt. Tranexamsäure und Epsilon-Aminocaprinsäure sind ebenfalls natürliche Antifibrinolytika, konnten bisher jedoch nicht denselben Stellenwert beanspruchen.

## **5.5 Myokardiale Schädigung**

Nach herzchirurgischen Eingriffen mit und ohne Einsatz der EKZ wird ein passagerer Anstieg des herzspezifischen Isoenzym der Kreatinkinase (CK-MB) sowie der herzspezifischen Troponine (Tn T, Tn I), in begrenztem Umfang regelmäßig beobachtet. Troponine sind spezifische und hochsensitive Marker für ischämisch bedingte myokardiale Zellschädigung (124, 125). CK-MB zeigt hier bei hoher Sensitivität eine geringere Spezifität.

Koh et al. konnten 1998 zeigen, dass bereits eine Minute nach Ende des Cross-Clamp der Aorta mit Beginn der Reperfusion ein Anstieg des CK-MB und Troponin T im Sinus coronarius zu verzeichnen war. Dabei lag der Peak für beide Enzyme bei 45 Minuten nach Beginn der Reperfusion. Zudem konnte man einen Zusammenhang zwischen Dauer der EKZ und der Intensität des Anstiegs nachweisen. Dieser Anstieg wird eher als Ausdruck einer Freisetzung aus zytoplasmatischen Pools bei reversibel geschädigten Zellmembranen denn als definitive Schädigung von Muskelsarkomeren angesehen (134).

Eine Gruppe um Vazquez-Jimenez untersuchte im Jahr 2000 in Tierversuchen an Schweinen den Zusammenhang zwischen Troponin T-Freisetzung und definitivem Myozytenuntergang nach EKZ. Hier zeigte sich ebenfalls, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Menge der irreversibel geschädigten Myozyten und der Freisetzung von Troponin T gibt. Vielmehr wurde hierfür die temporär erhöhte Membranpermeabilität der Herzmuskelzellen verantwortlich gemacht.

Fontes et al. assoziierten das Auftreten von Vorhofflimmern unter EKZ mit einer erhöhten Inflammationsreaktion im Myokard. Einen Zusammenhang zwischen der vermehrten Freisetzung von Ischämie markern und der Inzidenz von Vorhofflimmern sah man nicht. Belboul et al. berichten allerdings von einer hohen Korrelation von CK-MB und der dem MDA-Spiegel im Serum, was auf Myokardschäden durch oxidativen Stress infolge Aktivierung von NG hindeutet (126). Unterstützt wird diese Hypothese von der Gruppe um Sbrana, die eine erhöhte Konzentration von Monozyten und NG im Koronarblut nach Reperfusion nachwies (77).

In unserer Arbeit sind aufgrund je einem intraoperativen Myokardinfarkt in beiden Gruppen die Parameter der myokardialen Ischämie nur begrenzt verwertbar. Sowohl Troponin T als auch CK-MB liegen postoperativ signifikant über den präoperativen Ausgangswerten. Der Einfluss der Methode der EKZ kann somit nicht mehr bewertet werden. Wohl aber der Vergleich der beiden Systeme, da beide Myokardinfarkte eine ähnliche Enzymkinetik nach sich zogen. Die prä- und postoperativen Werte beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die intraoperativen CK-MB-Mittelwerte der IDEAL-Gruppe mit  $0,179 \pm 0,099 \mu\text{mol/l}$  unterschieden sich dagegen signifikant von denen der HLM-Gruppe mit  $0,329 \pm 0,207 \mu\text{mol/l}$  ( $P < 0,001$ ). Weniger eindeutig, jedoch ebenfalls signifikant unterschieden sich die intraoperativen Troponin T-Werte der IDEAL-Methode mit durchschnittlich  $0,179 \pm 0,099 \text{ ng/ml}$  von denen der HLM-Methode mit  $0,329 \pm 0,207 \text{ ng/ml}$  ( $P = 0,0066$ ). Unsere Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen zahlreicher Studien, die minimierte Systeme mit mehr oder weniger ähnlicher Zusammensetzung der

Komponenten (meist Heparinbeschichtung und Zentrifugalpumpe) mit konventionellen HLM verglichen (6, 56, 57, 126, 127, 128). Kritisch betrachtet werden muss die Tatsache, dass in unserer Studie die Klemmzeiten in der IDEAL-Gruppe mit durchschnittlich 22 Minuten deutlich unter denen der HLM-Gruppe und den üblichen Zeiten in anderen Zeiten liegen. Diese Verzerrung liegt wahrscheinlich auch in anderen Studien vor, da erfahrungsgemäß die Eingriffe v.a. der HLM-Gruppe allein aus logistischen Gründen nicht von einem einzigen Operateur durchgeführt werden. Andere Einflüsse, wie z.B. die postoperative Versorgung auf der ITS sind noch schwieriger zu bewerten.

Mit Sicherheit kann behauptet werden, dass mit zunehmender Dauer der extrakorporalen Zirkulation es u.a. zu einer vermehrten Myokardschädigung kommt. Diese anhand der Ischämie marker festzumachen ist schwierig, da insbesondere bei mäßig erhöhten Troponin-Werten zwischen einer Schädigung durch den Eingriff per se und tatsächlichem Zelluntergang infolge Ischämie kaum differenziert werden kann. Als Ischämie marker wird mittlerweile in erster Linie das myokardiale Troponin I herangezogen, da es sensitiver und v.a. früher eine myokardiale Zellschädigung anzeigt und den Verlauf besser dokumentieren lässt (129). Schuldtragend für den Myozytenschaden muss unter Berücksichtigung der o.g. Mechanismen v.a. die Interaktion der koagulatorischen und inflammatorischen Komponente identifiziert werden. IDEAL zeigte in beiden Komponenten zumindest temporär laborchemisch bessere Ergebnisse als die konventionelle HLM.

## **5.6 Klinische Parameter**

Der Einsatz des IDEAL-Systems führte im Vergleich zur konventionellen HLM in den laborchemisch gemessenen Parametern teilweise zu signifikanten Vorteilen zugunsten des minimierten Systems in Bezug auf die Inflammationsreaktion, Koagulation, Fibrinolyse und Myokardschädigung. Wir sahen jedoch keine signifikanten Unterschiede, was das postoperative Outcome betrifft. Intraoperativ wurden in der IDEAL-Gruppe zwar signifikant weniger Erythrozytenkonzentrate transfundiert, dieser Vorteil war allerdings postoperativ nicht mehr gegeben. Die Volumenverluste intra- und postoperativ differieren nur wenig voneinander. Die signifikanten Unterschiede im Bilanz-Volumen sind allein durch das höhere Priming-Volumen in der HLM-Gruppe verursacht. Beatmungs- und ITS-Aufenthaltsdauer weichen ebenfalls nicht signifikant voneinander ab.

Klinische Endpunkte nach herzchirurgischen Operationen mit hoher Aussagekraft zu definieren und evaluieren ist schwierig, da zu viele unkontrollierbare Faktoren das Outcome beeinflussen. Intraoperativ wird der Patient in der Regel von drei Chirurgen, zwei OP-Schwestern, einem Anästhesisten, einem Anästhesiepfleger und einem Kardiotechniker betreut. Postoperativ erfolgt die Versorgung durch eine andere Abteilung und ebenfalls durch mehrere Ärzte und Intensivkräfte. Aus diesem Grund beschränkt sich die überwiegende Mehrzahl der o.g. Studien mit der Evaluierung der am objektivsten messbaren klinischen Parameter; dem postoperativen Blutverlust und der Notwendigkeit zur Gabe von Blutprodukten.

Van Boven et al. beobachteten in einer Studie, in der sie ein heparinbeschichtetes geschlossenes System mit Zentrifugalpumpe mit einer konventionellen HLM verglichen, einen signifikant reduzierten Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentrat (130).

Martens et al. kamen bei der Anwendung eines heparinbeschichteten minimierten Systems mit Leukozytenfilter zum gleichen Ergebnis (131). Eine Gruppe um Castiglioni beobachtete ebenso einen reduzierten Transfusionsbedarf unter Anwendung eines geschlossenen minimierten Systems zum Aortenklappenersatz (132).

Beholz et al. testeten an der Charite das minimierte System PRECiSe und transfundierten weniger Erythrozyten. Keine Korrelation zwischen laborchemischen Veränderungen und perioperativem Blutverlust sah eine Gruppe um Gelb (133).

Unsere Ergebnisse unterscheiden sich von den o.g. Erkenntnissen. In unserer Studie unterscheiden sich von allen klinischen Parametern allein die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten signifikant zugunsten der IDEAL-Gruppe voneinander.

Dieser Vorteil ist jedoch lediglich durch die kürzere Bypass-Zeit, d.h. Operationszeit begründet. Betrachtet man den Transfusionsbedarf insgesamt, egalisiert sich dieser Vorteil.

Während die durchschnittliche Bypass-Zeit in der konventionellen HLM-Gruppe 86 Minuten beträgt, liegt sie in der Vergleichsgruppe lediglich bei 51,2 Minuten (s. Methodenkritik).

Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Aus ökonomischer Sicht wäre eine Einsparung an Blutprodukten und ein schnellerer Durchlauf auf der Intensivstation durch verkürzte Beatmungs- und Aufenthaltsdauer wünschenswert. Trotz signifikant kürzeren Klemm-, Bypass-Zeiten konnten wir somit auch keinen ökonomischen Vorteil für das IDEAL-System beobachten.

## **5.7 Methodenkritik**

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu erhalten wurden die Patienten nach bestimmten optimierten Kriterien ausgewählt, die im klinischen Alltag nur von einem kleineren Teil der Patienten erfüllt werden, was die Übertragung der Ergebnisse auf das Gesamtkollektiv der herzchirurgischen Patienten einschränkt. Wie bereits erwähnt wurden die Eingriffe in der IDEAL-Gruppe von einem erfahrenen Operateur durchgeführt, während in der Vergleichsgruppe verschiedene Operateure zum Einsatz kamen. Dies zeigt sich in deutlich unterschiedlichen Klemm- und Bypass-Zeiten. Auch lässt sich eine Klemmzeit von durchschnittlich 22 Minuten und eine Bypass-Zeit von 51 Minuten in der IDEAL-Gruppe nicht auf die meisten herzchirurgischen Operationen übertragen. Die durchschnittliche "Maschinenzeit" in der konventionellen HLM- Gruppe entspricht eher den aus der Herzchirurgie bekannten Zeiten. Aus technischen Gründen waren einige Parameter nicht mehr verfügbar, so dass in der Datentabelle einige Felder nicht in die statistische Berechnung einfließen.

## 6. Zusammenfassung

Seit den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts wird die Herz-Lungen-Maschine (HLM) in der Herzchirurgie eingesetzt. Sie ermöglicht ein übersichtliches und ruhiges Operationsfeld, ohne dass die Versorgung des Körpers mit Blut während der Operation unterbrochen ist. In Kauf genommen werden muss allerdings, dass die extrakorporale Zirkulation (EKZ) eine Reihe unerwünschter Komplikationen mit sich bringt, die zusammengefasst als Postperfusionssyndrom (post-pump-syndrom) beschrieben werden. Diese können sich klinisch in unterschiedlicher Weise manifestieren. Eine der Ursachen ist der Kontakt zwischen körpereigenem Blut und der künstlichen Oberfläche verschiedener Komponenten der HLM. Daher war und ist man bestrebt, minimierte Systeme zu entwickeln, die eine deutliche Reduzierung der Fremdoberfläche und eine Vorbeschichtung mit biokompatiblen Materialien aufweisen, um einen kürzeren und weniger intensiven Fremdoberflächenkontakt zu ermöglichen.

In einer prospektiven Studie wurden die Daten von 25 Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, untersucht und ausgewertet. 15 Patienten wurden mit einer konventionellen HLM und 10 Patienten mit einem minimierten, phosphorylcholin-beschichteten System (IDEAL) operiert. Dabei wurden Patienten ausgewählt, die im Bezug auf die linksventrikuläre Herzfunktion und dem Spektrum der Nebenerkrankungen ähnliche Voraussetzungen mitbrachten. Die Anwendung des luftleeren, geschlossenen minimierten Systems ließ sich im klinischen Einsatz trotz höherer Anforderungen an das OP-Team komplikationslos gestalten, eine intraoperative Umstellung auf eine konventionelle HLM war in keinem Fall erforderlich.

Das Ergebnis der Auswertung zeigte eine signifikant stärkere Hämolyse mit Anstieg des freien Hämoglobin und der inflammatorischen Zytokine, eine erhöhte Myokardzellschädigung, sowie eine erhöhte koagulatorische Aktivität, begleitet von verstärkter Fibrinolyse in der Gruppe der konventionellen HLM im Vergleich zur Gruppe mit minimiertem System. Diese Unterschiede waren temporär und nicht von einem klinischen Unterschied im Bezug auf die Häufigkeit postoperativer Komplikationen begleitet.

Insgesamt kann also festgestellt werden, dass eine Reduktion der extrakorporalen Komponenten und eine Beschichtung der HLM mit biokompatiblen Materialien wie Phosphorylcholin zu einer deutlichen Reduktion des mechanischen Traumas der Erythrozyten, der inflammatorischen Antwort, der Myozytenschädigung sowie der Beeinträchtigung der Gerinnung führt. Die Phosphorylcholin-Beschichtung scheint allerdings weniger bedeutsam für die laborchemisch erfassten signifikanten Unterschiede zu sein.

Vielmehr sind die erwähnten Vorteile Verdienste des minimierten Systems. Die Industrie hat dies auch aufgrund der Ergebnisse früherer ähnlicher Studien erkannt. Viele der heute angebotenen Systeme konzentrieren sich auf die Minimierung der HLM, auf eine Beschichtung mit biokompatiblen Materialien wird teilweise verzichtet.

In dieser Pilotstudie konnten aufgrund der kleinen Zahl der eingeschlossenen Patienten keine klinisch relevanten Auswirkungen beobachtet werden. Studien mit größeren Patientenzahlen müssen sich daher in Zukunft anschließen.

Stichworte: Herz-Lungen-Maschine, Postperfusionssyndrom (post-pump-syndrom),  
minimiertes Phosphorylcholin-beschichtetes System, koronare Bypass-Operation

## 7. Literatur

1. Wan, S., Leclerc, J.L., Vincent, J.L.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112 (1997) 676-692
2. Ratner (1993). The blood compatibility catastrophe. *J Biomed Mater Res* 27, 283-287
3. S. Zeerleder, Ch. Caliezi, M. Redondo, J. Devay, W. A. Wuillemin: Aktivierung des plasmatischen Kaskadensystems bei Sepsis. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1410-7
4. Holzheimer RG, Molloy RG, Görlach H, Wilkert S, Hehrlein F: IL-6 and TNF alpha release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. *Infection*. 1994 Jan-Feb;22(1):37-42
5. Gando S., Kameue T., Sawamura A., Hayakawa M., Hoshino H., Kubota N.; An alternative pathway for fibrinolysis is activated in patients who have undergone cardiopulmonary bypass surgery and major abdominal surgery. *Thromb Res*. 2007;120(1):87-93
6. Skrabal CA, Choi YH, Kaminski A, Steiner M, Kundt G, Steinhoff G, Liebold A.: Circulating endothelial cells demonstrate an attenuation of endothelial damage by minimizing the extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Aug;132(2):291-6.
7. Schmid FX, Floerchinger B, Vudattu NK, Eissner G, Haubitz M, Holler E, Andreesen R, Birnbaum DE.: Direct evidence of endothelial injury during cardiopulmonary bypass by demonstration of circulating endothelial cells. *Perfusion*. 2006 May;21(3):133-7
8. Borowiec J, Bagge L, Saldeen T, Thelin S.: Biocompatibility reflected by haemostasis variables during cardiopulmonary bypass using heparin-coated circuits. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Aug;45(4):163-7
9. Belboul A, Al-Khaja N, Gudmundsson M, Karlsson H, Uchino T, Liu B, El-Gatit A, Bjell A, Roberts D, William-Olsson G.: The influence of heparin-

- coated and uncoated extracorporeal circuits on blood rheology during cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol.* 1993;25(2):40-6
10. Belboul A, Löfgren C, Storm C, Jungbeck M.: Heparin-coated circuits reduce occult myocardial damage during CPB: a randomized, single blind clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 May;17(5):580-6
  11. Lazar HL, Bao Y, Gaudiani J, Rivers S, Marsh H.: Total complement inhibition: an effective strategy to limit ischemic injury during coronary revascularization on cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1999 Sep 28;100(13):1438-42
  12. Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, Galloway AC, et al.: Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *ANN Thorac Surg.* 1995 Sep;60(3):525-9
  13. Pradhan MJ, Fleming JS, Nkere UU, Arnold J, Wildlevuur CR, Taylor KM.: Clinical experience with heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits. *Perfusion.* 1991;6(3):235-42
  14. Kumano H, Suehiro S, Hattori K, Kinoshita H. et al. : Coagulofibrinolysis during heparin-coated cardiopulmonary bypass with reduced heparinisation. *Ann Thorac Surg* 1999 Oct;68(4):1252-6
  15. Kuitunen AH, Heikkilä LJ, Salmenperä MT.: Cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits and reduced systemic anticoagulation. *Ann Thorac Surg.* 1997 Feb;63(2):438-44
  16. *A Dream of the Heart: The Life of John H. Gibbon, Jr, Father of the Heart-Lung Machine.* *JAMA.* 1999;282:1295-1296.
  17. Michael S. Vinas: Chronology of Medical/Technological Advances [http://perflines.com/textbook/local/mvinas\\_chronol.htm](http://perflines.com/textbook/local/mvinas_chronol.htm)
  18. Lewis FJ, Taufic M: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: Experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953; 33:52.
  19. Swan H, Zeavin I, Blount SG Jr, Virtue RW: Surgery by direct vision in the

- open heart during hypothermia. JAMA 1953; 153:1081.
20. Bidder E: Beiträge zur Lehre von der Function der Niere. Inaugural-Dissertation Dorpat, 1862
  21. Von Frey M, Gruber M: Untersuchungen über den Stoffwechsel isolirter Organe. Ein Respirationsapparat für isolirte Organe. Archiv für Anatomie und Physiologie. Physiologische Abtheilung. Leipzig 1885; 9: 519-532
  22. Jacoby C: Apparat zur Durchblutung isolirter überlebender Organe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (Naunyn/Schmiedeberg) 1890; 26: 388-397
  23. Kolff WJ, Berk HTJ: The artificial kidney: a dialyser with a great area. Acta Medica Scandinavica 1944; 117: 121-134
  24. Kolff WJ, Balzer R: The artificial coil lung. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs 1955; 1: 39-42
  25. Kolff WJ, Effler DB: Disposable membrane oxygenator (heart-lung machine) and its use in experimental and clinical surgery while the heart is arrested with potassium citrate according to Melrose technic. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs 1956; 2: 13-17
  26. Carrel A, Lindbergh CA: The culture of whole organs. Science 1935; 81: 621-623
  27. O'Shaughnessy L: Future of cardiac surgery. Lancet 1939; 2: 969-971
  28. Dogliotti AM, Dei Poli G, Caldarola L: A cardiopulmonary machine for extracorporeal circulation of blood. Journal of the International College of Surgeons 1954; 22: 107-114
  29. Dennis C, Spring DS Jr, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV, Eder WP, Varco RL: Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application in one case. Annals of Surgery 1951; 134: 709-721
  30. Dodrill FD, Hill E, Gerisch R: Some physiologic aspects of the artificial heart

- problem. *Journ Thorac Surg* 1952; 24: 134-150
31. Melrose DG, Aird I: A mechanical heart-lung for use in man. *Brit Med Journ* 1953; 2: 57-62
  32. Aird I, Melrose DG, Cleland WP, Lynn RB: Assisted circulation by pump-oxygenator during operative dilatation of the aortic valve in man. *British Medical Journal* 1954; 1: 1284-1287
  33. Helmsworth JA, Clark LC Jr, Kaplan S, Sherman RT: An oxygenator-pump for use in total bypass of heart and lungs. Laboratory evaluation and clinical use. *Journ Thorac Surg* 1953; 26: 617-631
  34. Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, Warden HE, Patton C, Moller JH: The first open-heart repairs of ventricular septal defect, atrioventricular communis, and tetralogy of Fallot using extracorporeal circulation by cross-circulation: a 30-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 4-21
  35. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziegler NR, Varco RL: Results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1955; 101: 446
  36. Senning Å: Developments in cardiac surgery in Stockholm during the mid and late 1950s. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 825-832
  37. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 1955; 30: 201-206
  38. Lillehei CW, DeWall RA, Read RC, Warden HE, Varco RL: Direct vision intracardiac surgery in man using a simple, disposable artificial oxygenator. *Diseases of the Chest* 1956; 29: 1-8
  39. Warden HE: C. Walton Lillehei: pioneer cardiac surgeon. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 833-845

40. Campbell GS, Crisp NW, Brown EB Jr: Total cardiac bypass in humans utilizing a pump and heterologous lung oxygenator (dog lungs). *Surgery* 1956; 40: 364-371
41. Mustard WT: Clinical and experimental experience with homologous and heterologous lung perfusion. *Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs* 1955; 1: 94-95
42. Cross FS, Kay EB: Direct vision repair of intracardiac defects utilizing a rotating disc reservoir-oxygenator. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1957; 104: 711-716
43. Banting Research Foundation.  
<http://www.utoronto.ca/bantresf/HallofFame/Murray.html>
44. <http://www.laborlexikon.de>
45. Herz-Gefäßchir.-Zentrum, KH Wien-Lainz, Wolkersbergenstraße, 11130 Wien  
Herz-Lungen-Maschine,  
[http://www.herz.at/therapien/HLM/hlm\\_inhalt\\_frameset.php](http://www.herz.at/therapien/HLM/hlm_inhalt_frameset.php)
46. <http://www.biocompatibles.co.uk>
47. Hsu L.C.: Principles of heparin coating techniques. *Perfusion* 6 (1991) 209-219.
48. V. Segesser, L.K., Weiss, B.M., Garcia, E., von Felten, A., Turina, M.I.: Reduction and elimination of systemic heparinization during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 103 (1992) 790-799
49. Ovrum E, Holen E, Tangen G, Brosstad F, Abdelnoor M, Istad R: completely heparinised cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin: clinical and hemostatic effects. *Ann Thorac Surg.* 1995 Aug;60(2):365- 371
50. Lindholm M., Westerberg M., Bengtsson A., Ekroth R., Jensen E., Jeppsson A.: A closed perfusion system with heparin coating and centrifugal pump improves cardiopulmonary bypass biocompatibility in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2006 Feb; 81(2)790-1

51. Ovrum E., Brosstad F., Am Hølen E., Tangen G., Abdelnoor M.: Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1995 Nov;92(9):2579-84
52. Johnell M, Elgue G, Larsson R, Larsson A, Thelin S, Siegbahn A.: Coagulation, fibrinolysis and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. *J Thorac Surg*. 2002 Aug;124(2):321-32
53. Greilich E; Brouse C F; Whitten C W; Chi L; Dimaio J ; Jessen M E: Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin. *J. Thoracic Cardiovasc Surg*. 2003;126(5):1498-503.
54. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, Kaluza M, Vollandt R, Bruhin R, Wahlers T.: Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jul;28(1):127-32.
55. Albes JM, Stöhr IM, Kaluza M, Siegemund A, Schmidt D, Vollandt R, Wahlers T.: Physiological coagulation can be maintained in extracorporeal circulation by means of shed blood separation and coating. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Nov;126(5):1504-12.
56. Castiglioni A, Verzini A, Pappalardo F, Colangelo N, Torracca L, Zangrillo A, Alfieri O.: Minimally invasive closed circuit versus standard extracorporeal circulation for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2007 Feb;83(2):586-91.
57. Immer FF, Pirovino C, Gyax E, Englberger L, Tevaearai H, Carrel TP.: Minimal versus conventional cardiopulmonary bypass: assessment of intraoperative myocardial damage in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Nov;28(5):701-4.

58. Mueller XM, Tevaearai HT, Horisberger J, Augstburger M, Burki M, von Segesser LK.: Vacuum assisted venous drainage does not increase trauma to blood cells. *ASAIO J.* 2001 Nov-Dec;47(6):651-4
59. Mathews RK, Sistino JJ.: In-vitro evaluation of the hemolytic effects of augmented venous drainage. *J Extra Corpor Technol.* 2001 Feb;33(1):15-8
60. C. Pozrikidis, Numerical Simulation of the Flow-Induced Deformation of Red Blood Cells. *Annals of Biomedical Engineering* 31 (2003) 1194–1205
61. Babin-Ebell J, Misoph M, Müllges W, Neukam K, Elert O.: Reduced release of tissue factor by application of centrifugal pump during cardiopulmonary bypass. *Heart vessels* 1998;13(3):147-51
62. Nishinaka T, Nishida H, Endo M, Miyagishima M, Ohtsuka G, Koyanagi H.: Less blood damage in the impeller centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery. *Artif Organs.* 1996 Jun;20(6):707-10
63. Steinbrueckner BE, Steigerwald U, Keller F, Neukam K, Elert O, Babin-Ebell J : cebrifugal and roller pumps- are there differences in koagulation and fibrinolysis during and after cardiopulmonary bypass? *Heart vessels* 1995;10(1):46-53
64. Brandes H, Albes JM, Conzelmann A, Wehrmann M, Ziemer G.: Comparison of pulsatile and nonpulsatile perfusion of the lung in an extracorporeal large animal model. *Eur Surg Res.* 2002 Jul-Aug;34(4):321-9.
65. Onorati F, Esposito A, Comi MC, Impiombato B, Cristodoro L, Mastroroberto P, Renzulli A.: Intra-aortic balloon pump-induced pulsatile flow reduces coagulative and fibrinolytic response to cardiopulmonary bypass. *Artif Organs.* 2008 Jun;32(6):433-41
66. Onorati F, Presta P, Fuiano G, Mastroroberto P, Comi N, Pezzo F, Tozzo C, Renzulli A.: A randomized trial of pulsatile perfusion using an intra-aortic balloon pump versus nonpulsatile perfusion on short-term changes in kidney function during cardiopulmonary bypass during myocardial reperfusion. *Am J*

Kidney Dis. 2007 Aug;50(2):229-38

67. Bergdahl L, Bjork VO.: The effect of a nylon mesh blood filter in the arterial line during extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 14(3) (1980) 263-266
68. J Boldt, B Zickmann, BM Ballesteros, F Stertmann, G Hempelmann: Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 74 (1992) 219-225
69. Tigchelaar, I. RC Gallandat Huet, J Korsten, PW Boonstra, and W van Oeveren.: Hemostatic effects of three colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 11 (1997) 626-632
70. Ruttman T. G.: Haemodilution enhances coagulation. *British Journal of Anaesthesia*, 2002, Vol. 88, No. 4 470-472
71. Chan A. K. C, Leaker M, Burrows F. A, Williams W. G, Gruenwald C. E, Whyte L, Adams M, Brooker L. A, Adams H, Mitchell L, Andrew M. : Coagulation and fibrinolytic profile of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Thrombosis and haemostasis* 1997, vol. 77, n<sup>o</sup>2, pp. 270-277
72. Felker GM, Adams KF, Jr., Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghide M: The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003; 145: S18-25
73. Uchino T, William-Olsson G, Ishimaru S, Furukawa K.: Estimation of myocardial damage after cardiac surgery by myosin light chain I and troponin T. *Kyobu Geka.* 1994 Nov;47(12):965-9
74. Mair P, Mair J, Seibt I, Wieser C, Furtwaengler W, Waldenberger F, Puschendorf B, Balogh D.: Cardiac troponin T: a new marker of myocardial tissue damage in bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993 Dec;7(6):674-8
75. Yamaguchi H, Allers M, Roberts D.: The effect of urea on red cell

- deformability during cardiopulmonary bypass. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;18(2):119-22
76. Ekeström S, Koul BL, Sonnenfeld T.: Decreased red cell deformability following open-heart. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;17(1):41-4surgery.
77. Sbrana S, Buffa M, Bevilacqua S, Spiller D, Parri MS, Gianetti J, De Filippis R, Clerico A.: Granulocyte- and monocyte-platelet adhesion index in coronary and peripheral blood after extracorporeal circulation and reperfusion. Cytometry B Clin Cytom. 2007 May;72(3):215-22.
78. Steuernagel. Gerinnung mit der Maus, Quick-Test © 2003
79. Burman J F; Chung H I; Lane D A; Philippou H; Adami A; Lincoln J C: Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. Lancet 1994;344(8931):1192-3.
80. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Klinische Chemie / Zentrallaboratorien. <http://www.uke.uni-hamburg.de/institute/klinische-chemie/Aktivierungsmarker>
81. Grossmann R et al. : Changes in coagulation and fibrinolytic parameters caused by extracorporeal circulation. Heart vessels 1996;11(6)310-7
82. Hoek JA, A Sturk, JW ten Cate, RJ Lamping, F Berendsand JJ Borm .Division of Hemostasis and Thrombosis, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. Laboratory and clinical evaluation of an assay of thrombin-antithrombin III complexes in plasma. Clinical Chemistry 34 (1988) 2058-2062
83. Labor im Hause. Hospital Dienstleistung+Beratung GmbH-Laborverbund. Ladeburger Str. 17, 16321 Bernau
84. Peirce EC 2nd, Tamari Y, Goetter WE, Ballentine MB, Kent B. An attempt to assess occult red blood cell damage by a standard shear test. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 18(2) (1972) 342-7. PMID: 4679886
85. Fischer, T. M., Stöhr-Liesen, M. Schmid-Schönbein, H. Micromechanics of the

- red cell in viscometric flow. Basic aspects of blood trauma. Nijhoff Publisher, The Hague/Boston/London 1979
86. Heuser G, Opitz R. A Couette viscometer for short time shearing of blood. *Biorheology*. 17(1-2) (1980) 17-24. PMID: 7407346
87. Kreel, I., Zaroff, L.I., Canter, J.W., Krasna, I., Baronofsky, I.D., A syndrome following total body perfusion. *Surg. Gyn. Obstet.* 111 (1960) 317-321
88. Johnson R. M., Gannon S. A. Erythrocyte cation permeability induced by mechanical stress: a model for sickle cell cation loss. *Am J Physiol Cell Physiol* 259 (1990) C746-C751
89. Ekeström S, Koul BL, Sonnenfeld T. :Decrease red cell deformability following open-heart surgery. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 17 (1983) 41-44
90. Kameneva MV, Undar A, Antaki JF, Watach MJ, Calhoon JH, Borovetz HS.: Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass. *ASAIO J.* 1999 Jul-Aug;45(4):307-10
91. Kawahito K, Mohara J, Misawa Y, Fuse K.: Platelet damage caused by the centrifugal pump: in vitro evaluation by measuring the release of alpha-granule packing proteins. *Artif Organs.* 1997 Oct;21(10):1105-9
92. Nishinaka T, Nishida H, Endo M, Miyagishima M, Ohtsuka G, Koyanagi H.: Less blood damage in the impeller centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery. *Artif Organs.* 1996 Jun;20(6):707-10
93. Vaislic C, Bical O, Farge C, Gaillard D, Ponzio O, Ollivier Y, Abdelmoumen Y, Robine B, Souffrant G, Bouharaoua T.: Totally minimized extracorporeal circulation: an important benefit for coronary artery bypass grafting in Jehovah's witnesses. *Heart Surg Forum.* 2003;6(5):307-10
94. Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W.: Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest.*

1999 Oct;116(4):892-8

95. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, Wolner E, Grimm M.: Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Jun;17(6):737-42
96. Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C.: Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Sep;126(3):718-25
97. Schmid FX, Floerchinger B, Vudattu NK, Eissner G, Haubitz M, Holler E, Andreesen R, Birnbaum DE.: Direct evidence of endothelial injury during cardiopulmonary bypass by demonstration of circulating endothelial cells. *Perfusion.* 2006 May;21(3):133-7
98. Menasché P, Peynet J, Haeffner-Cavaillon N, Carreno MP, de Chaumaray T, Dillisse V, Faris B, Piwnica A, Bloch G, Tedgui A.: Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1995 Nov 1;92(9 Suppl):II334-40
99. Carney DE, Lutz CJ, Picone AL, Gatto LA, Ramamurthy NS, Golub LM, Simon SR, Searles B, Paskanik A, Snyder K, Finck C, Schiller HJ, Nieman GF.: Matrix metalloproteinase inhibitor prevents acute lung injury after cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1999 Jul 27;100(4):400-6
100. Williams HJ, Rebuck N, Elliott MJ, Finn A.: Changes in leucocyte counts and soluble intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin during cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion.* 1998 Sep;13(5):322-7
101. Wildhirt SM, Schulze C, Conrad N, Sreejayan N, Reichensperner H, von Ritter C, Reichart B.: Reduced myocardial cellular damage and lipid peroxidation in off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Eur J Med Res.* 2000 May 23;5(5):222-8
102. Fontes ML, Mathew JP, Rinder HM, Zeltermann D, Smith BR, Rinder

- CS; Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Atrial fibrillation after cardiac surgery/cardiopulmonary bypass is associated with monocyte activation. *Anesth Analg.* 2005 Jul;101(1):17-23
103. Jones, S.A. (2005): Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6. *J Immunol* 175:3463-8.
104. Te Velthuis H, Beaufreton C, Jansen PG, Thijs CM, Hack CE, Sturk A, Wildevuur CR, Loisanche DY.: Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *J Cardiovasc Surg.* 1997 Jul;114(1):117-22
105. Tanaka H, Oshiyama T, Narisawa T, Mori T, Masuda M, Kishi D, Kitou T, Miyazima S.: Clinical study of biocompatibility between open and closed heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits. *J Artif Organs*, 2003;6(4):245-52
106. Baksaas ST, Videm V, Mollnes TE, Tølløfsrud S, Hetland G, Pedersen T, Svennevig JL.: Leucocyte filtration during cardiopulmonary bypass hardly changed leucocyte counts and did not influence myeloperoxidase, complement, cytokines or platelets. *Perfusion.* 1998 Nov;13(6):429-36
107. Lazar HL, Zhang X, Hamasaki T, Treanor P, Rivers S, Bernard S, Shemin RJ.: Role of leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg.* 1995 Dec;60(6):1745-8
108. Martens S, Matheis G, Wimmer-Greinecker G, Feuerbach J, Jakob A, Mierdl S, Moritz A.: Heparin coating of the extracorporeal circuit combined with leukocyte filtration reduces coagulation activity, blood loss and blood product substitution. *Int J Artif Organs.* 2001 Jul;24(7):484-8.
109. Hattori T, Khan MM, Colman RW, Edmunds LH Jr.: Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Aug 16;46(4):707-13
110. Größle R, Geiger St. Perioperative Gerinnungsstörung I.

111. Böhler H, Böttiger BW, Haussmann R, Nawroth PP, Motsch J, Martin E.: Thrombomodulin as endothelial cell marker in heart surgery patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1995 Nov;30(7):417-9
112. Teufelsberger H, Proidl S, Havel M, Vukovich T.: Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass: evidence of thrombin mediated hyperfibrinolysis
113. Borowiec J, Thellin S, Bagge L, Hultman J, Hansson HE.: Decreased blood loss after cardiopulmonary bypass using heparin-coated circuits an 50% reduction of heparin dosis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;26(3):177-85
114. Eisses MJ, Geiduschek JM, Jonmarker C, Cohen GA, Chandler WL.: Effect of polymer coating of the oxygenator on hemostatic markers during cardiopulmonary bypass in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Feb;21(1):28-34
115. Rość D, Ogorzeja W, Kotschy M, Missima M, Jurkowski P.: Endothelial parameters in blood plasma of patients suffering from ischaemic heart disease and undergoing surgery with extracorp. circulation. *Pol Arch Med Wewn.* 2004 Nov;112(5):1297-302
116. de Haan J, Schönberger J, Haan J, van Oeveren W, Eijgelaar A.: Tissue-type plasminogen activator and fibrin monomers synergistically cause platelet dysfunction during retransfusion of shed blood after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Dec;106(6):1017-23
117. Chandler WL, Velan T.: secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 2003; 112(3):185-92
118. Cvachovec K, Horacek M, Vislocky I.: A retrospective survey of fibrinolysis as an indicator of poor outcome after cardiopulmonary bypass and a possible early sign of systemic inflammatory response syndrome. *Eur J Anesthesiol.* 2000 Mar; 17(3):173-6

119. Khan MM, Gikakis N, Miyamoto S, Rao AK, Cooper SL, Edmunds LH Jr, Colman RW.: Aprotinin inhibits thrombin formation and monocyte tissue factor in simulated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999 Aug;68(2) 473-8:
120. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354(4):353–65
121. Schneeweiss, Sebastian et al.: „Aprotinin during Coronary-Artery Bypass Grafting and Risk of Death.“ *N Engl J Med* 2008; 358: S. 771-783
122. Shaw, Andrew D: „The Effect of Aprotinin on Outcome after Coronary-Artery Bypass Grafting.“ *N Engl J Med* 2008; 358: S. 784-793
123. Dean A. Fergusson et al.: „A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery.“ *N Engl J Med* 2008; 358: S. 2319-2331
124. Mair P, Mair J, Seibt I, Wieser C, Furtwaengler W, Waldenberger F, Puschendorf B, Balogh D.: Cardiac troponin T: a new marker of myocardial tissue damage in bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993 Dec;7(6):674-8
125. Carrier et al. Department of Surgery, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 69 (2000) 435-440
126. Belboul A, Löfgren C, Storm C, Jungbeck M.: Heparin-coated circuits reduce occult myocardial damage during CPB: a randomized, single blind clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 May;17(5):580-6
127. Kofidis T, Baraki H, Singh H, Kamiya H, Winterhalter M, Didilis V, Emmert M, Woitek F, Haverich A, Klima U.: The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage. *Perfusion.* 2008 May;23(3):147-51

128. Just SS, Müller T, Hartrumpf M, Albes JM.: First experience with closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: cellular trauma, coagulatory, and inflammatory response. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Feb;6(1):124-5
129. Di Stefano S, Casquero E, Bustamante R, Gualis J, Carrascal Y, Bustamante J, Fulquet E, Florez S, Echevarria JR, Fiz L.: Plasma troponins as markers of myocardial damage during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Tohoku J Exp Med.* 2007 Sep;213(1):63-9
130. van Boven WJ, Gerritsen WB, Driessen AH, Morshuis WJ, Waanders FG, Haas FJ, van Dongen EP, Aarts LP.: Myocardial oxidative stress, and cell injury comparing three different techniques for coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Nov;34(5):969-75. Epub 2008 Sep 27.
131. Martens S, Matheis G, Wimmer-Greinecker G, Feuerbach J, Jakob A, Mierdl S, Moritz A.: Heparin coating of the extracorporeal circuit combined with leukocyte filtration reduces coagulation activity, blood loss and blood product substitution. *Int J Artif Organs.* 2001 Jul;24(7):484-8.
132. Castiglioni A, Verzini A, Colangelo N, Nascimbene S, Laino G, Alfieri O.: Comparison of minimally invasive closed circuit versus standard extracorporeal circulation for aortic valve replacement: a randomized study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Jul;9(1):37-41; discussion 41. Epub 2009 Apr 2.
133. Beholz S, Zheng L, Rusche M, Kessler M, Konertz W.: Low-prime system minimizes transfusions and hemodilution in coronary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006 Feb;14(1):10-3.
134. Koh TW, Hooper J, Kemp M, Ferdinand FD, Gibson DG, Pepper JR.: Intraoperative release of troponin T in coronary venous and arterial blood and its relation to recovery of left ventricular function and oxidative metabolism following coronary artery surgery. *Heart.* 1998 Oct;80(4):341-8.