

Aus dem Institut für Medizinische Physik und Biophysik
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prospektiver, klinisch-experimenteller Vergleich verschiedener
minimal-invasiver Extrakorporalsysteme in der Herzchirurgie:
Differenzierte Evaluation von Zellschaden, Inflammation und
Koagulopathie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Kai Wilke
aus Wriezen

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. rer. nat. M. Pohl

2. Prof. Dr. med. J. M. Albes

3. Priv.-Doz. Dr. med. Th. Dschietzig

Datum der Promotion: 18.09.2009

Gewidmet

meiner viel zu früh verstorbenen Mutter!

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Die Herz-Lungen-Maschine - Revolution in der herzchirurgischen Entwicklung.....	1
1.1.1 Die Geburtsstunde der extrakorporalen Zirkulation (EKZ)	1
1.1.2 Die Anfänge der Herzchirurgie unter Einsatz der EKZ	2
1.1.3 Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in Deutschland.....	3
1.2 Grundprinzip der EKZ und ihre Vorteile	4
1.3 Der Einfluss der EKZ auf Stoffwechselwirkungen.....	6
1.3.1 Die Hämolyse	6
1.3.2 Die Entzündung.....	7
1.3.3 Die Gerinnung	9
1.4 Allgemeine klinische Probleme	11
1.5 Organbezogene klinische Komplikationen	12
1.5.1 Einfluss der EKZ auf die Niere	12
1.5.2 Einfluss der EKZ auf die Lunge.....	12
1.5.3 Einfluss der EKZ auf das Gehirn	13
1.5.4 Schädigungen des Herzgewebes während EKZ.....	14
1.6 Umgehungsmöglichkeiten des schädigenden Einflusses der EKZ	15
1.6.1 Minimierte extrakorporale Zirkulation.....	15
1.6.2 Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass (OPCAB).....	17
2 Zielstellung.....	19
3 Material und Methoden	21
3.1 Patienten	21
3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	21
3.3 Studiendesign	21
3.4 Operation und Anästhesie	22
3.4.1 Operation mit EKZ.....	22
3.4.2 Anästhesie	23
3.5 Aufbau der verschiedenen Extrakorporalsysteme.....	24
3.5.1 Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Bauteile.....	24
3.5.1.1 Venöse Schlauchsysteme / venöses Reservoir	25

3.5.1.2 Venöse Luftfalle	26
3.5.1.3 Pumpe	27
3.5.1.4 Oxygenator	28
3.5.1.5 Arterieller Filter	29
3.5.1.6 Arterielle Schlauchsysteme	29
3.5.1.7 Beschichtungen	29
3.5.1.8 Cell-Saver-Mechanismus	30
3.5.1.9 Priminglösung	31
3.6 Das Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass (OPCAB)-Verfahren	32
3.7 Allgemeine demographische, operative und postoperative Daten	33
3.7.1 Demographische Daten und Herzkatheter	33
3.7.2 Operative Daten und postoperativer Verlauf	33
3.8 Blutentnahme und biochemische Parametererhebung	34
3.9 Hämatologische Parameter / Hämodilution / Hämolysen	35
3.9.1 Hämoglobin (Hb)	35
3.9.2 Hämatokrit (Hk)	35
3.9.3 Freies Hämoglobin (f Hb)	35
3.10 Entzündungsparameter	36
3.10.1 Leukozyten	36
3.10.2 Neutrophile Granulozyten (neutr. Gr.)	37
3.10.3 C-reaktives Protein (CRP)	37
3.10.4 Interleukin-6 (IL-6)	37
3.11 Gerinnungsparameter	38
3.11.1 Thrombozyten	38
3.11.2 Antithrombin III (AT III)	39
3.11.3 D-Dimere	39
3.12 Schädigung des Herzgewebes während des Eingriffes	40
3.12.1 Kreatinkinase (CK)	40
3.12.2 kardiales Troponin T (cTnT)	40
3.13 Einfluss auf die Niere: Kreatinin	41
3.14 Statistische Analysen	42
4 Ergebnisse	44
4.1 Allgemeine demographische, operative und postoperative Ergebnisse	44
4.2 Biochemische Parametererhebungen	46

4.2.1 Hämatologische Parameter / Hämodilution / Hämolysen	46
4.2.1.1 Hämoglobin	46
4.2.1.2 Hämatokrit	47
4.2.1.3 Freies Hämoglobin	48
4.2.2 Entzündungsparameter	50
4.2.2.1 Leukozyten	50
4.2.2.2 Neutrophile Granulozyten	51
4.2.2.3 C-reaktives Protein	53
4.2.2.4 Interleukin-6	54
4.2.3 Gerinnungsparameter	56
4.2.3.1 Thrombozyten	56
4.2.3.2 Antithrombin III	57
4.2.3.3 D-Dimere	58
4.2.4 Schädigung des Herzgewebes während EKZ	60
4.2.4.1 Kreatinkinase	60
4.2.4.2 kardiales Troponin T	62
4.2.5 Einfluss der EKZ auf die Niere: Kreatinin	63
5 Diskussion	64
5.1 Hämatologische Parameter / Hämodilution / Hämolysen	64
5.1.1 Hämodilution (Hb, Hk)	64
5.1.2 Hämolysen (freies Hb)	66
5.2 Entzündungsparameter	69
5.3 Gerinnungsparameter	77
5.4 Organmanifestationen	83
5.4.1 Schädigung des Herzgewebes während EKZ	83
5.4.2 Einfluss der EKZ auf die Niere	84
5.5 Allgemeine operative und postoperative Ergebnisse	85
5.6 Einschränkungen der Arbeit und Schlussfolgerungen	88
6 Zusammenfassung	90
7 Literaturverzeichnis	93
8 Curriculum vitae	100
9 Danksagung	101
Erklärung	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Standard-HLM	24
Abbildung 2: System MECC mit Blasenfalle (Kreis)	27
Abbildung 3: System ECC.O mit automatischer Luftfalle (Kreis)	27
Abbildung 4: Cell-Saver-System mit Zubehör	31
Abbildung 5: Stabilisierungssysteme nach dem Druck-, Saug- oder Plattformprinzip	32
Abbildung 6: Positionierungssystem an der Herzspitze	32
Abbildung 7: Ablauf der Interleukin-6-Bestimmung	38
Abbildung 8: Darstellung der Hämoglobinveränderungen im Verlauf (mmol/l)	47
Abbildung 9: Darstellung der Hämatokritveränderungen im Verlauf	48
Abbildung 10: Darstellung des freien Hämoglobins im Verlauf (mg/l)	50
Abbildung 11: Darstellung der Anzahl der Leukozyten im Verlauf (Gpt/l)	51
Abbildung 12: Darstellung der neutrophilen Granulozyten im Verlauf (% d. Leukozyten)....	52
Abbildung 13: Darstellung des C-reaktiven Proteins im Verlauf (mg/l)	54
Abbildung 14: Darstellung des Interleukin-6 im Verlauf (pg/ml)	55
Abbildung 15: Darstellung der Anzahl der Thrombozyten im Verlauf (Gpt/l)	57
Abbildung 16: Darstellung des Antithrombin III im Verlauf (% d. Norm)	58
Abbildung 17: Darstellung der D-Dimere im Verlauf (µg/l)	60
Abbildung 18: Darstellung der Kreatinkinase im Verlauf (µkat/l)	61
Abbildung 19: Darstellung des kardialen Troponin T im Verlauf (µg/l)	62
Abbildung 20: Darstellung des Kreatinins im Verlauf (µmol/l)	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Firmen des jeweiligen EKZ-Systems.....	24
Tabelle 2: venöse Schlauchsysteme: Länge (cm), Innendurchmesser (Zoll, cm).....	25
Tabelle 3: automatische Luftfalle versus Blasenfalle	27
Tabelle 4: Zentrifugalpumpen.....	28
Tabelle 5: Oxygenatoren mit Oberflächengröße (m ²).....	28
Tabelle 6: arterielle Filter mit Porengröße der Filtermembran (µm).....	29
Tabelle 7: arterielle Schlauchsysteme: Länge (cm), Innendurchmesser (Zoll).....	29
Tabelle 8: Beschichtungen der verschiedenen Systeme.....	30
Tabelle 9: Zusammensetzung der Priminglösung mit Volumina (ml).....	31
Tabelle 10: Untersuchungszeitpunkte	34
Tabelle 11: Erhebung der biochemischen Parameter.....	34
Tabelle 12: Darstellung der demographischen Ergebnisse	45
Tabelle 13: Darstellung der Hb-Werte (mmol/l).....	46
Tabelle 14: Darstellung der Hk-Werte	48
Tabelle 15: Darstellung des freien Hb (mg/l).....	49
Tabelle 16: Darstellung der Anzahl der Leukozyten (Gpt/l).....	51
Tabelle 17: Darstellung der neutr. Gr. (% d. Leukozyten).....	52
Tabelle 18: Darstellung des CRP (mg/l)	53
Tabelle 19: Darstellung des IL-6 (pg/ml).....	55
Tabelle 20: Darstellung der Anzahl der Thrombozyten (Gpt/l).....	56
Tabelle 21: Darstellung des AT III (% d. Norm)	58
Tabelle 22: Darstellung der D-Dimere (µg/l).....	59
Tabelle 23: Darstellung der CK (µkat/l)	61
Tabelle 24: Darstellung des kardialen Troponin T (µg/l)	62
Tabelle 25: Darstellung des Kreatinins (µmol/l).....	63

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACT	activated clotting time
ADP	Adenosindiphosphat
AK	Antikörper
AMI	akuter Myokardinfarkt
AP	alkalische Phosphatase
APS	Angina pectoris-Symptomatik
AT III	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
C.A.T.S.	continous autotransfusion system
c _{fHb}	Konzentration an freigesetztem Hämoglobin
CK	Creatinkinase
CK-MB	herzspezifische Creatinkinase vom Typ Muscle and Brain
CLOS	cardiac low output-syndrome
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPB	cardioplumonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein
DIC	dissiminierte intravasale Gerinnung (coagulation)
E	Extinktion
ECC.O	minimiertes System ECC.O
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	extrakorporale Zirkulation
fHb	freigesetztes Hämoglobin
G6P-DH	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzeitvolumen

IABP	intraaortale Ballonpumpe
IL-1, 6, 8	Interleukin-1, 6, 8
ITS	Intensivstation
LDH	Laktatdehydrogenase
MECC	minimiertes System MECC
Medos	minimiertes System Medos
MI	Myokardinfarkt
Mini RX	minimiertes System Mini RX
NADP ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NADPH	Wasserstoff-beladenes NADP ⁺
neutr. Gr.	neutrophile Granulozyten
NV	Nierenversagen
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
OPCAB	Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass
Pat.	Patienten
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PMEA	Poly-2-methoxyethylacrylat
POMI	perioperativer Myokardinfarkt
RR	Riva Rocci
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
Standard-HLM	Standard-Herz-Lungen-Maschine
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
Tab.	Tabelle
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TnT	Troponin T
ZFP	Zentrifugalpumpe
ZVD	zentral-venöser Druck
ZVK	zentral-venöser Katheter

1 Einleitung

1.1 Die Herz-Lungen-Maschine - Revolution in der herzchirurgischen Entwicklung

Die moderne Herzchirurgie ist prinzipiell nur durch die Nutzung extrakorporaler Unterstützungssysteme, welche die Funktion von Herz und Lunge übernehmen, möglich.

Die rasende Entwicklung in diesem Fachgebiet wurde stets von der Modernisierung der Herz-Lungen-Maschinen (HLM) begleitet, so dass diese Technik integrierter Bestandteil bei Operationen am Herzen ist. Für die Entwicklung ist es zunehmend wichtig, bestehende Techniken zu modernisieren und für den Organismus schonender zu gestalten.

1.1.1 Die Geburtsstunde der extrakorporalen Zirkulation (EKZ)

Im Jahre 1812 stellte der französische Physiologe César Julien-Jean Le Gallois erste Überlegungen, hinsichtlich der Perfusion mit künstlich hergestelltem Blut, an. Jedoch setzte er diese nicht in die Praxis um, so dass es bis 1849 andauerte, bis Karl Eduard Loebell erstmalig die isolierte Perfusion einer Schweineniere mittels künstlicher Durchströmung untersuchte. Diese Arbeiten setzte Ernst Bidder 1862 fort und konstruierte erstmalig dazu einen einfachen Durchströmungsapparat, der aber noch keine Pumpe zur Bewegung des Blutes beinhaltete (1).

Die Idee der künstlichen Oxygenierung entstand Mitte des 19. Jahrhunderts. Eduard Brown-Séquard infundierte Toten arterielles Blut und erkannte, dass die bereits kürzlich eingetretene Totenstarre z.T. reversibel war. Den ersten Versuch, die Oxygenierung künstlich zu erlangen, schafften Ludwig und Schmidt 1868. Sie entnahmen Versuchstieren Blut und arterialisierten es durch Schütteln an der Luft. Die erste apparative Umwandlung venösen Blutes in arterielles geht 1882 auf Waldemar von Schröder zurück. Er ließ Raumlufte durch eine Röhre, von einem Wassergebläse getrieben, einströmen. Eine zweite Röhre kommunizierte mit einem Reservoir, von wo aus das Blut zurück ins Organ geleitet wurde. Diese Entdeckung gilt als die Geburtsstunde der Bubbleoxygenatoren (1).

1.1.2 Die Anfänge der Herzchirurgie unter Einsatz der EKZ

Mit der ersten Herznaht am 9. September 1896 durch Ludwig Rehn (Frankfurt), nahm die Herzchirurgie ihren Anfang. Erstmals visionierte Zeller 1908 einen Menschen durch künstliche Perfusion notfallmäßig bzw. während einer kardiovaskulären Operation am Leben erhalten zu können (1).

1934 konstruierten Lindbergh und Alexis Carrel einen Apparat, mit dem es möglich war, durch einen ständig pulsierenden Kreislauf, ein Organ zu perfundieren und damit mit Sauerstoff zu versorgen. Mit diesem Konzept konservierten sie am 5. April 1935 erstmalig ein Organ in vitro und realisierten damit das Konzept von Le Gallois (1).

Nachdem es gelungen war mit Hilfe des Bubbleoxygenators den direkten Kontakt des Blutes mit der Luft zu verhindern, musste das Problem der Schaumbildung gelöst werden, da diese zu massiven Embolisationen führte. Erst 1950 wurde zufällig durch Leland Charles Clark jr., Frank Gollan sowie Vishwa B. Gupta entdeckt, dass Silikon den Schaum auflöst, womit die Methode zur Entschäumung durch Methylpolysiloxan entwickelt wurde (1).

Klinische Anwendung fand die EKZ am Menschen erstmals am 9. August 1951. Ein partieller Bypass konnte die Perfusion für 20 Minuten aufrecht erhalten. Dabei wurde beobachtet, dass der zuvor stark abgefallene Blutdruck des Patienten wiederhergestellt werden konnte und eine vorab entstandene Zyanose sich rückläufig verhielt (1).

Der erste totale Bypass wurde unter der Leitung von Clarence Dennis am 5. April 1951 durchgeführt, den die Patientin jedoch nicht überlebte (1).

Am 3. Juli 1952 führte Forest Dewey Dodrill den ersten erfolgreichen partiellen Linksherzbypass, zur Behandlung einer insuffizienten Mitralklappe, durch. Ebenfalls erfolgreich nutzte er am 21. Oktober 1952 den ersten Rechtsherzbypass zur Therapie einer Pulmonalstenose (1).

Es war der 6. Mai 1953, der Geschichte in der Herzchirurgie schrieb. An diesem Tag gelang John Heysham Gibbon jr. der erste erfolgreiche Eingriff am offenen Herzen unter Zuhilfenahme eines totalen kardiopulmonalen Bypasses. Sein System bestand aus einem Gitteroxygenator, verbunden mit Rollerpumpen. Dieses übernahm für 26 Minuten die Funktion von Herz und Lunge, bei einer gesamten Bypasszeit von 45 Minuten (1).

Zu diesem Zeitpunkt war jedoch noch nicht klar, ob der totale Bypass sogar ein höheres Risiko darstellt, als die Operation an sich, da es anderen Gruppen gelang, ähnliche Operationen ohne Einsatz der EKZ durchzuführen. Lewis und Swan waren es beispielsweise, die mit Hilfe der

Oberflächenhypothermie ohne EKZ auskamen. Jedoch war schnell klar, dass komplexe Vitien mit dieser Methode nicht korrigiert werden konnten, da das Zeitfenster viel zu gering war (1).

Eine weitere Innovation stellte die Entwicklung der Membranoxygenatoren dar. Im März 1943 beobachtete Willem Johan Kolff, während des Einsatzes künstlicher Dialysatoren, dass Sauerstoff sehr zügig durch eine Zellulose-Membran resorbiert wird. Am 5. Juni 1955 stellte er darauf den ersten Membranoxygenator vor, bei dem er jedoch anstelle der Zellulose Polyethylenmembranen benutzte (1).

1.1.3 Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in Deutschland

Auch in Deutschland bemühte man sich um den Fortschritt in der Herzchirurgie unter Mithilfe der HLM. Verschiedene Arbeitsgruppen experimentierten auf der Grundlage der Maschine von Gibbon.

Die erste erfolgreiche Operation unter Einsatz der HLM wurde am 19. Februar 1958 an der Universitätsklinik Marburg / Lahn durchgeführt. Während einer 22-minütigen Bypasszeit konnte dabei ein Vorhofseptumdefekt verschlossen werden (1).

Nachdem Bücherl und Lindner 1957 (Berlin) mit verschiedenen Oxygenatoren experimentierten, erfolgte die erste erfolgreiche Operation mit kardiopulmonalem Bypass in Berlin am 18. Oktober 1958 (1).

1.2 Grundprinzip der EKZ und ihre Vorteile

Sinn und Zweck einer HLM besteht darin, die Funktionen von Herz und Lunge während eines operativen Eingriffes vorübergehend zu überbrücken.

Vom Prinzip her verlässt das sauerstoffarme Blut über den venösen Schenkel des Systems den Körperkreislauf und gelangt zur künstlichen Lunge, dem Oxygenator. Dieser hat im Laufe der Zeit verschiedene Entwicklungen durchlaufen. Vom Film- und Blasenoxxygenator entwickelte sich der heute überwiegend angewandte Membranoxygenator. Bei diesem erfolgt über ein System von vielen dünnen Membranen der Gasaustausch, d.h. die Abgabe des Kohlendioxids und die Aufnahme des Sauerstoffs (2). Der Membranoxygenator besitzt dafür gaspermeable Membranen zwischen Blut- und Gasstrom. Das Gas diffundiert durch den herrschenden transmembranösen Diffusionsdruck über die Membran. Der Diffusionsdruck bezeichnet dabei die Differenz der Partialdrücke eines bestimmten Gases (O_2 , CO_2) zwischen beiden Seiten der Membran. Durch die bestehende Differenz diffundiert das Gas von der Seite mit höherem Partialdruck zur Seite mit dem niedrigeren (3).

Über eine Blutpumpe gelangt das jetzt arterialisierte, sauerstoffreiche Blut über den arteriellen Schenkel in den Kreislauf zurück. Dafür gibt es verschiedene Pumpsysteme (2): die Rollerpumpe, die bei der Standard-HLM benutzt wird und die Zentrifugalpumpe (ZFP), welche vorzugsweise in minimierten Systemen integriert ist.

Bevor das Blut wieder in den Organismus gelangt, fließt es durch einen arteriellen Blutfilter, so dass keine Partikel in den Körper gelangen.

Ein weiteres wichtiges Prinzip stellt die sog. Hypothermie dar, durch die der Sauerstoffverbrauch des Organismus gesenkt und so besonders hypoxie-gefährdete Organe, wie das Gehirn, geschützt werden können (2). Dazu ist im Oxygenator ein Wärmetauscher integriert. Durch Umspülung des Blutes mit entsprechend temperiertem Wasser, erfolgt eine individuelle Temperaturregulation des Organismus (3).

Ebenfalls von Bedeutung ist die Absaugvorrichtung. Sie ermöglicht einen blutfreien („trockenen“) Operationssitus, ist jedoch zwischen den verschiedenen Systemen unterschiedlich konzipiert (2).

Von grundlegender Bedeutung ist die Kardioplegie. Sie legt das Herz für die Zeit der technisch aufwendigen Operationsschritte still. Viele verschiedene Lösungsvarianten sind dafür geeignet und dementsprechend unterschiedlich werden sie auch in den einzelnen Herzzentren verwendet. Im Herzzentrum Brandenburg wird u.a. die häufig genutzte Calafiore-Kardioplegie, eine intermittierende warme Blutkardioplegie mit hohem Kalium- und Magnesiumgehalt, verwendet. Studien haben dabei belegt, dass diese Vorgehensweise im Vergleich zur kalten

Kardioplegie von besonderem Vorteil ist, u.a. durch geringere hospitale Mortalitätsraten (4, 5). Diese Lösung wird nach Anbringen der verschiedenen Kanülen direkt in die Aortenwurzel oder bei Klappenoperationen direkt in die Koronarostien injiziert. Dadurch verteilt sich die kardioplegische Lösung rasch im gesamten Herzmuskel und legt diesen durch Veränderung des Membranpotentials schlagartig unter Erhalt der Energiespeicher still. Zudem kann durch die Kühlung der Kardioplegielösung ein zusätzlicher Schutz des Herzmuskels aufgebaut werden.

Bei Betrachtung des Grundprinzips der EKZ liegen die Vorteile klar auf der Hand: die kardioplegische Stilllegung des Herzens und die Möglichkeit, am relativ blutleeren Situs operieren zu können, führen zu höherer Präzision und machen Eingriffe am offenen Herzen erst möglich. Die Entwicklung des Membranoxygenators hat dazu beigetragen, dass die menschliche Lunge bestmöglich imitiert werden kann und demzufolge ein komplikationsarmes Verweilen an der EKZ möglich ist.

Es gibt jedoch auch Nachteile im Umgang mit der EKZ, welche der Grund intensiver Forschung und Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind.

1.3 Der Einfluss der EKZ auf Stoffwechselwirkungen

1.3.1 Die Hämolyse

Verschiedene Komponenten unter EKZ können zu Hämolyse führen. Wichtig ist der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche sowie mit der Luft. Hierdurch werden die Blutzellen einer erhöhten Schubspannung ausgesetzt, was Hämolyse auslöst (6). Schubspannung ist definiert als Scherkraft dividiert durch den Flächeninhalt der Fläche, auf den die Scherkraft wirkt. Die Scherkraft ist dabei jene auf die Fläche wirkende Kraft, deren Richtungsvektor parallel zu dieser Fläche liegt (7).

Zusätzlich bedeutsam bei der Entstehung erhöhter Schubspannung ist das Vorhandensein eines Kardiotomiesaugers, der diese triggert (8).

Experimentelle Arbeiten beschäftigten sich daher mit der Schubspannung und deren Einfluss auf die Hämolyse und konnten zeigen, dass die Schubspannung flussabhängig ist. Einen wichtigen Faktor stellen die Erythrozyten dar, die durch ihr großes Volumen sowie scherbedingter Deformitäten einen großen Einfluss auf die Flusseigenschaften des Blutes haben. Die Zeit stellt einen weiteren wichtigen Faktor dar, da Zellen, die über längere Zeit einer Schubspannung ausgesetzt sind, höhere Hämolyseraten aufweisen (9).

Ein Zusammenhang der Hämolyse besteht zur Beschaffenheit der Oberfläche, der das Blut mit seinen Komponenten ausgesetzt ist. Zunehmende Rauheit der Oberflächen erzeugt Schubspannung, welche in erhöhter Hämolyserate gipfelt (10).

Wichtig für die Sauerstoffversorgung des Gewebes ist die Verformbarkeit der Erythrozyten, da dadurch gewährleistet ist, dass sie auch sehr kleine Kapillaren passieren können. Diese Verformbarkeit wird unter Hämodilution empfindlich reduziert, so dass die Erythrozyten dadurch für mechanischen Stress, mit resultierender Hämolyse, empfänglicher werden. Demzufolge wird die Mikrozirkulation beeinflusst, die Sauerstoffversorgung vermindert und es kommt zur Ischämie des Gewebes. Die reduzierte Verformbarkeit resultiert in einem Anstieg der Viskosität, was den Gefäßwiderstand erhöht und zu einem Abfall des Bluttransportes zu den verschiedenen Organen und Geweben führt (11). Erklärungen für die reduzierte Verformbarkeit liegen in Veränderungen von Ionentransportsystemen in der Membran der Erythrozyten, in der Anhäufung von Natrium und Calcium im Inneren der Zellen sowie in Veränderungen der Membranproteine der Zellen, insbesondere der Phospholipide in der Membran der Erythrozyten (11).

Zusammenfassend führt erhöhte Schubspannung unter Anwendung der EKZ auf zweierlei Wegen zur Zerstörung der roten Blutzellen: zum einen durch Schädigungen an Ionenpumpen und zum anderen durch direkte Perforation der Membranen (12).

Aufgrund solcher experimenteller Erfahrungen untersuchte man diese wichtigen Zusammenhänge in klinischen Studien. Ziel war es, zum einen die Oberflächenbeschaffenheit mittels Beschichtungen und zum anderen verschiedene Pumptypen hinsichtlich mechanischer Schädigung zu beeinflussen.

Der Begriff der Beschichtung ist allgemein gültig für verschiedene Substanzen, mit denen die Oberfläche des EKZ-Systems versehen wird, mit dem Ziel, diese Systeme biokompatibler zu machen und allgemeine Stoffwechselreaktionen, wie sie in dieser Arbeit beschrieben werden, zu reduzieren.

Das freigesetzte Hb als Zeichen der Schädigung roter Blutzellen gilt als Marker der Hämolyse. Der Anstieg des freien Hb ist abhängig vom Pumpentyp, da es bei Rollerpumpen im Vergleich zu Zentrifugalpumpen zu signifikant erhöhten Werten kommt. Ebenfalls bedeutsam ist eine beschichtete Oberfläche, die im Vergleich zu einer unbeschichteten einen positiven Einfluss hat. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass eine mechanische Zerstörung der Erythrozyten unter EKZ im Vordergrund steht (13).

Aufgrund des zunehmenden Fortschrittes in Bezug auf beschichtete Oberflächen und Minimierung der Systeme wurde deutlich, dass unter Anwendung der konventionellen EKZ die höchste Schädigung der Erythrozyten mit drastisch erhöhten Werten für freigesetztes Hb erfolgt, was zusätzlich im Abfall der Erythrozytenanzahl erkennbar war. Eine Kombination aus Beschichtung und Meiden der Rezirkulation zerstörter Blutbestandteile ergab dabei die besten Ergebnisse hinsichtlich geringerer Hämolyseraten (14).

Die Hämolyse ist insgesamt jedoch Teil eines komplexen Geschehens, das neben Störungen der Gerinnung und Inflammation zu postoperativem Nachbluten und konsekutiv zu Einzel- bis Multiorganversagen führen kann (15).

1.3.2 Die Entzündung

Die Anwendung der EKZ bei herzchirurgischen Eingriffen gilt allgemein als einer der Hauptgründe für die postoperative systemische Entzündungsreaktion (SIRS), letztendlich verbunden mit postoperativen Komplikationen einschließlich Multiorganversagen (16). Diese inflammatorische Antwort des Organismus führt zu einer zunehmenden Permeabilität der

Kapillaren mit Ansammlung interstitieller Flüssigkeit und folglich zu Organdysfunktionen (17).

Einfluss auf die Entzündungsreaktion hat die Fremdoberfläche der EKZ. Ein Beleg dafür sind beschichtete Systeme, die zu geringerer Aktivierung von Granulozyten führen (13).

Das Herz gilt bei koronarchirurgischen Eingriffen als eine Hauptressource proinflammatorischer Mediatoren. Die Freisetzung dieser Botenstoffe ist dabei von der Ischämiezeit abhängig (18). Proinflammatorische Zytokine, welche bevorzugt freigesetzt werden und zu Komplikationen nach einer EKZ führen, sind: Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) sowie Interleukin-6 und -8 (IL-6, -8) (18, 19, 20, 21). Die Freisetzung dieser Mediatoren ist mit erhöhter postoperativer Morbidität verbunden, besonders bei Hochrisikopatienten (22).

Von besonderem Interesse ist das IL-6, welches das Schlüsselzytokin im Entzündungsprozess unter EKZ darstellt. Es korreliert mit ischämischen myokardialen Episoden, welche man im direkten Anschluss an Spitzenwerte von IL-6 detektieren konnte. Generell können proinflammatorische Zytokine zu postoperativer myokardialer Ischämie mit segmentalen Wandbewegungsstörungen führen (20).

Die Höhe der IL-6-Konzentration korreliert mit der EKZ-Zeit (23). Hinsichtlich der Klemmzeit (Cross-Clamp) der Aorta während des Eingriffes gibt es kontroverse Darstellungen. Einige Autoren schreiben einer langen Cross-Clamp-Zeit signifikant erhöhte Antworten proinflammatorischer Mediatoren zu, vielleicht als Konsequenz der längeren Berührung des Blutes mit der Fremdoberfläche und der erhöhten Schubspannung (20). Andere hingegen verdeutlichen, dass die gesamte Bypasszeit im Vordergrund steht und nicht nur die isolierte Klemmzeit (23).

IL-6 spielt ebenfalls eine Rolle in dem durch neutrophile Granulozyten vermittelten myokardialen Ischämie-Reperfusionsschaden, was zu postoperativen Komplikationen führen kann (s. u.) (24).

Verschiedene Zellen synthetisieren IL-6: Monozyten / Makrophagen, T-Lymphozyten, Fibroblasten und Endothelzellen, stimuliert durch TNF- α und IL-1, die ebenfalls während der EKZ systemisch freigesetzt werden (23). IL-6 ist beteiligt an der Bildung der Akute Phase-Proteine sowie an der Entwicklung von Fieber und septischem Schock. Seine Freisetzung kann über postoperative myokardiale Ischämie bis hin zur hämodynamischen Instabilität führen (18).

Es konnte belegt werden, dass IL-6 bevorzugt von Myozyten des Herzens gebildet wird, welche unter hypoxischem Einfluss stehen, was nach der Reperfusion am Ende der EKZ im ischämischen Gewebe der Fall ist. Der dadurch erhöhte Spiegel an IL-6 führt zu verstärkter

Einwanderung von neutrophilen Granulozyten ins ischämische Herzgewebe. Aufgrund des erhöhten IL-6-Spiegels bleibt diese Schädigung länger erhalten. Diese Zusammenhänge zeigen, dass IL-6 die durch neutrophile Granulozyten vermittelte Schädigung nach Reperfusion verstärkt (24).

Insgesamt kann man sagen, dass erhöhte Werte an IL-6 mit erhöhter Morbidität einhergehen (23).

Neben dem SIRS gibt es eine weitere Korrelation zwischen ischämischer Herzschädigung während eines Eingriffes und dem Grad der Inflammation: mit zunehmendem Plasmaspiegel der Kreatinkinase-MB (CK-MB), als Marker für myokardialen Zellschaden, kommt es zum vermehrten Anstieg proinflammatorischer Zytokine (22).

Insgesamt ist daher verständlich, dass minimal invasive Verfahren bis hin zur Operation ohne EKZ (OPCAB) schonender sind, was an einer geringeren Zytokinausschüttung sowie geringeren myokardialen Schädigung zu sehen ist (22).

1.3.3 Die Gerinnung

Starke Auswirkungen auf das Gerinnungssystem hat die Fremdoberfläche sowie eventueller Blut-Luft-Kontakt. Die Fremdoberfläche und der Kontakt des Blutes mit der Luft bei offenen Systemen, wie es die Standard-HLM ist, führen zur Aktivierung des Komplementsystems, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Man spricht von materialabhängiger Blutaktivierung (6). Durch den kontinuierlichen Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche kommt es zur verstärkten Thrombozytenreaktion, mit anschließender Aktivierung des Fibrinolysesystems (6). Unter der Benutzung der konventionellen EKZ ergeben sich daher regelmäßig abfallende Thrombozytenzahlen (14).

Ferner zeigt die Anwendung der EKZ erhöhte Werte des Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT), als Zeichen intravasaler Thrombinbildung, sowie ansteigende Werte der Prothrombinfragmente F1 und F2, als Zeichen der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin. Darüber hinaus werden mit dem Plasmin-Antiplasmin-Komplex ansteigende Fibrinolyseparameter unter EKZ vermerkt (14).

Ein Beleg für die materialabhängige Blutaktivierung sind beschichtete Oberflächen, z.B. mit Heparin, welche die Thrombozytenaktivierung, als Zeichen der Gerinnungsaktivierung, senkten (13).

Der Einsatz von Rollerpumpen, im Vergleich zu Zentrifugalpumpen, führt auch zu erhöhter Thrombozytenaktivierung, was zusätzlich auf eine mechanisch induzierte Gerinnungs-

aktivierung schließen lässt (13). In diesem Zusammenhang ist die Freisetzung des Tissue-Faktors (Gewebsthromboplastin) durch mechanisch induzierte Schäden, wie chirurgische Traumen sowie die Reinfusion des Tissue-Faktors und aktivierter Gerinnungsfaktoren durch fehlende Separation beschädigter Blutbestandteile von Bedeutung (8). Die besten Resultate zeigten diesbezüglich beschichtete Systeme, die das abgesaugte Blut entweder nicht reinfundierten oder mit einem Cell-Saver von den aktivierenden Substanzen befreien (14). Solche Schädigungen können u.a. durch den Kardiotomiesauger sowie durch andere mechanische Veränderungen der korpuskulären Blutbestandteile entstehen. Aufgrund dessen kommt es zur Aktivierung der Thrombozyten und der Gerinnungsfaktoren sowie sekundär zur Aktivierung der Fibrinolyse (8).

Da die Fremdoberfläche als eine Hauptursache der Aktivierung der Gerinnung gilt, wurde versucht, durch Beschichtung einzelner Bestandteile, wie z.B. Schläuche, Reservoir oder Oxygenator, die Aktivierung zu dämpfen. Hierbei lieferte Phosphorylcholin, als physiologischer Bestandteil von Zellmembranen, gute Ergebnisse. Es imitiert die biologische Endotheloberfläche und reduziert dadurch über eine Art Mimikry die Kontaktaktivierung (25, 26, 27).

Klinisch von Bedeutung sind die beschriebenen Veränderungen der Hämostase, indem sie eine signifikante Rolle hinsichtlich postoperativer Morbidität und Mortalität spielen, da die sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen wie Thrombembolien, Entzündung, Hämorrhagien, Transfusionsbedarf sowie Organschäden, bis hin zum Tod führen können (8).

1.4 Allgemeine klinische Probleme

Aus den oben beschriebenen Eingriffen der EKZ in die verschiedenen Stationen des Stoffwechsels, ergibt sich die klinische Relevanz von unterschiedlichen Komplikationen.

Eine wichtige Komplikation ist die Embolie, die durch die Inkompatibilität zwischen der Fremdoberfläche der EKZ und dem Blut hervorgerufen wird. Über deren thrombogene Eigenschaften kommt es zu Clottingphänomenen, die zu Embolien führen können. Obwohl die Patienten zu Beginn der Operation heparinisiert werden, ist dieses Problem nicht verschwunden (12).

Die Thrombozytopenie ist ein weiteres Problem, da es unter EKZ regelmäßig zum Verbrauch von Thrombozyten kommt (12).

Eine weitere klinische Komplikation stellt die Acidose dar. Durch die Veränderung der Blutströmungsdynamik kommt es zur Schädigung der Erythrozyten, was zum Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH) führt und den pH-Wert abfallen lässt (12).

Ebenfalls durch die Zerstörung der Erythrozyten bedingt, kann sich über frei werdendes Hb eine Anämie entwickeln (12).

Das Immunsystem ist eine weitere Schaltstelle klinischer Komplikationen. Durch den Fremdoberflächenkontakt des Blutes kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und u.a. durch die Anreicherung des Komplementfaktors C5a zur Down-Regulation der Rezeptoren auf den neutrophilen Granulozyten, mit der Folge einer Infektneigung (12).

Der Eingriff in die Hämodynamik ist ebenfalls relevant. Während Rollerpumpen einen leicht pulsatilen Fluss erzeugen, ist der der Zentrifugalpumpen nicht-pulsatil. Dennoch ist dieser mechanisch bewirkte Druck bei beiden immer annähernd gleich bleibend, trotz leichter Schwankungen bei Rollerpumpen, so dass keine bzw. nur diskrete Unterschiede zwischen Systole und Diastole bestehen und es zum Wegfall der Autoregulation kommt. Da die unterschiedlichen Organsysteme einen verschieden großen Anteil am Herzzeitvolumen (HZV) haben, kommt es zu Perfusionsproblemen. Um diese zu umgehen, versucht man unter Zuhilfenahme der Hämodilution die Durchblutung zu verbessern. Jedoch kommt es durch die Dilution zu einer geringeren Sauerstoffkapazität und zu einem geringeren kolloidosmotischen Druck. Dadurch vergrößern sich die interstitiellen Geweberäume mit der Folge, dass die Diffusionstrecke für Sauerstoff steigt und sich klinische Zeichen der Hypoxie einstellen, was zu ischämischen Organschäden führen kann (12, 28). Neben dem Problem des Sauerstoffmangels, scheint eine erhöhte Hämodilution die Sepsisrate zu steigern, was durch minimierte Systeme positiv beeinflusst wird (28).

1.5 Organbezogene klinische Komplikationen

Der Einfluss der EKZ betrifft nicht nur einzelne Organe, sondern den gesamten Organismus. Von besonderer klinischer Relevanz sind Komplikationen, welche Niere, Lunge, Gehirn und Herz betreffen.

1.5.1 Einfluss der EKZ auf die Niere

Das akute Nierenversagen (NV) nach EKZ ist eine bekannte Komplikation (29). Conlon et al zeigten, dass die Entwicklung eines dialysepflichtigen akuten NV nach EKZ zu 20-fach erhöhter Mortalität gegenüber den Patienten, die kein akutes NV nach EKZ entwickelten, führt. Dabei offenbarten sie folgende allgemeine präoperative Risikofaktoren, die signifikant mit der Entwicklung eines akuten NV verbunden sind: hohes Alter, Diabetes mellitus, geringe Ejektionsfraktion (EF), hohes Körpergewicht, erhöhte Serumkreatininwerte sowie eine bekannte pAVK und frühere cerebrovaskuläre Ereignisse. Intraoperativ von Bedeutung bei der Entwicklung eines akuten NV scheint eine zunehmende Länge der Bypasszeit zu sein (30).

Die Durchblutung der Niere ist der Autoregulation unterworfen, d.h. sie bleibt bei einem mittleren Blutdruck zwischen 80 und 170 mm Hg weitgehend konstant (31). Innerhalb dieses Bereiches ist es ihr möglich, sich auf ein bestehendes Sauerstoffdefizit einzustellen. Wird diese Autoregulationsschwelle unterschritten, was unter Einfluss der EKZ passieren kann, wird die Niere sehr sauerstoffempfindlich, was zu tubulärer Hypoperfusion mit Abfall der GFR, Ischämie und im schlimmsten Fall zur Nekrose führen kann, mit dem Resultat eines NV. Besonders problematisch verhalten sich vorgeschädigte Nieren, da diese bedeutend sauerstoffempfindlicher sind und eher zum NV neigen (12).

Folgende bypassspezifischen Risikofaktoren gehen gehäuft mit einem akuten NV einher: lange EKZ-Dauer, geringer Perfusionsfluss sowie längere Perioden unter einem Perfusionsdruck von 60 mm Hg (29).

1.5.2 Einfluss der EKZ auf die Lunge

Nach einer Operation mit EKZ kommt es zur Minderung des Sauerstofftransportes durch die Lunge mit der Folge der maschinellen Nachbeatmung. Besonders nach Herzoperationen kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Endothelin, einem Vasokonstriktor, welcher physiologisch durch die Endothelzellen der Lunge abgebaut wird. Das Problem der Anwendung einer EKZ ist in einem überhöhten Spiegel des Endothelins begründet. Dadurch

kommt es zur vermehrten Vasokonstriktion und in Folge dessen zur pulmonalen Hypertension. Der deshalb verminderte Sauerstoffgehalt des Blutes steigert die Permeabilität der Mikrogefäße mit der Folge der Ödembildung. Dadurch steigt die Diffusionstrecke des O₂ an und es kommt zu einem abfallenden Ventilations-Perfusions-Verhältnis (12).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der pulmonalen Dysfunktion, der Fremdoberfläche des EKZ-Systems und der Inflammation. Ein Beleg dafür ist der positive Einfluss einer Heparinbeschichtung auf die Lungenfunktion, was zusätzlich mit verringerten Entzündungsparametern assoziiert ist und reduzierter Aktivierung pulmonaler Kapillarendothelzellen (32).

Es existieren allerdings auch kontroverse Darstellungen, die der EKZ keinen direkten Einfluss auf die pulmonale Dysfunktion zuschreiben, sondern eher anästhesiologischen und chirurgischen Techniken einen schädigenden Effekt einräumen, wie dem Eröffnen der Pleura, positiven Ventilationsdrücken, intraoperativer pulmonaler Manipulation sowie allgemein der systemischen Entzündungsreaktion durch das chirurgische Trauma (33).

Insgesamt besteht ein multifaktorielles Geschehen, bei dem die neutrophilen Granulozyten eine wichtige Rolle spielen (34).

Physikalische Interventionen, wie Filter und Heparinbeschichtung, scheinen die pulmonale Schädigung positiv beeinflussen zu können (34).

1.5.3 Einfluss der EKZ auf das Gehirn

Nach dem Einsatz der EKZ treten häufig neurologische und psychische Komplikationen auf. Das neurologische Outcome nach EKZ kann man grob in zwei Typen unterteilen: Typ I mit fataler cerebraler Schädigung, fokaler Schädigung, einschließlich Stupor sowie Koma und Typ II mit Verschlechterung des Intellekts, Gedächtnisdefiziten oder Auftreten eines vorher unbekanntes Anfallsleiden. Neben anderen Risikofaktoren scheint besonders der arterielle Hypertonus prädisponierend zu sein. Daraus entstehende Komplikationen sind erhöhte Hospitalisationszeiten, ein erhöhter Bedarf an medizinischen Ressourcen sowie gesteigerte Mortalität (35).

Anfangs wurde ein Zusammenhang mit der angewandten Technik unter EKZ vermutet, jedoch traten cerebrale Beeinträchtigungen auch nach anderen Operationen auf. Allerdings ist die Inzidenz des Auftretens nach herzchirurgischen Eingriffen höher, als nach nicht-kardiochirurgischen Interventionen (36).

Mit Hilfe einer SPECT-Analyse konnte nach EKZ ein Abfall der Anzahl neuronaler Zellpopulationen beobachtet werden, was die geschilderten Symptome erklären kann (37).

Die Ätiologie beschreiben Westaby et al als eine komplexe Interaktion aus cerebralen Mikroembolien, globaler cerebraler Hypoperfusion und Entzündung. Neben Mikroembolien sehen die Untersucher im Kardiotomiesauger eine problematische Schaltstelle, da über diesen zerstörtes Zellmaterial mit inflammatorischen Mediatoren reinfundiert wird. Allerdings konnte eine eindeutige Assoziation zwischen cerebraler Schädigung und Inflammation hier nicht belegt werden (38).

Andere Untersuchungen hingegen haben ergeben, dass die Entzündungsreaktion einen durchaus wichtigen Mechanismus in der Ätiologie cerebraler Schädigungen darstellt (36). Dabei sind TNF- α , IL-1, IL-8 und erneut IL-6 Schlüsselzytokine, die von Astrozyten und Gliazellen gebildet werden. Jedoch muss erwähnt werden, dass das Herz die Hauptquelle dieser Zytokine unter Einsatz der EKZ darstellt (36, 16, 18).

Ansätze zur Verbesserung des neurologischen / psychischen Outcomes sind: Verringerung von Mikroembolien durch strenge Entlüftung; Reduzierung der Entzündungsreaktion; hämodynamische Stabilität mit ausreichender Perfusion; Hypothermie zum Senken des Metabolismus und zur Steigerung der Hypoxietoleranz (36, 12).

1.5.4 Schädigungen des Herzgewebes während EKZ

Operationen mit EKZ führen zu erhöhten Herzparametern wie der CK-MB und der kardialen Troponine, als Indikatoren für eine Herzmuskelgewebeschädigung. Der Vergleich einer Operation mit EKZ und ohne (OPCAB) ergab signifikant erhöhte Werte beider Parameter in der Gruppe der EKZ, als Zeichen für einen vermehrten Untergang von Herzmuskelgewebe unter EKZ (39).

Ein weiterer Indikator für die Pumpleistung des Herzens ist die Menge an positiv inotropen Substanzen, die ein Patient peri- bzw. postoperativ benötigt. Patienten, die mit EKZ operiert wurden, benötigen hiervon mehr (40, 39).

1.6 Umgehungsmöglichkeiten des schädigenden Einflusses der EKZ

Aufgrund der in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Komplikationen und Beeinträchtigungen unter EKZ ist es das Ziel, schonende Techniken zu entwickeln.

Die zu lösenden Probleme der Standard-HLM sind: die große Fremdoberfläche, der Blut-Luft-Kontakt und die starke Hämodilution, mit allen ihren erwähnten Komplikationen.

Dazu entwickelten sich verschiedene Richtungen, von denen zwei bedeutende Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit sind: die minimierte extrakorporale Zirkulation und das sog. off-pump-coronary-artery-bypass-Verfahren (OPCAB), d.h. eine Operation am schlagenden Herzen ohne Verwendung einer EKZ.

1.6.1 Minimierte extrakorporale Zirkulation

Die Innovation der minimierten Methoden besteht in einer viel geringeren Fremdoberfläche, die folgendermaßen erreicht wird: kurze Schlauchverbindungen, ein fehlendes venöses Reservoir sowie die komprimierte Größe der Einzelteile. Dadurch kann der Kontakt des Blutes mit der nicht physiologischen Oberfläche minimiert werden. Um das Problem der Fremdoberfläche weiter zu reduzieren, ist es möglich, die Bestandteile der Systeme, die in direktem Blutkontakt stehen, mit verschiedenen Beschichtungen zu versehen, um die Biokompatibilität weiter zu erhöhen.

Als bedeutender Unterschied zur Standard-HLM, die als offenes System ein venöses Reservoir besitzt, fehlt den minimierten Anordnungen ein solches, was sie zum geschlossenen System macht. Ein in diesem Zusammenhang stehendes Problem stellt der Kardiotomiesauger der Standard-HLM dar, der in direktem Kontakt mit dem venösen Reservoir steht und für die Entstehung erhöhter Schubspannung sorgt (8). Eine derartige Anordnung fehlt bei den minimierten Systemen. Als Ausgleich kommt das Prinzip des Cell-Savers zum Einsatz, durch den abgesaugtes Blut, mit allen aktivierenden Substanzen, nicht direkt reinfundiert wird, sondern vorher gereinigt wird. Dadurch scheinen bessere Resultate durch geringere Gerinnungsaktivierung möglich zu sein (14).

Ein weiterer Vorteil der Komprimierung besteht in der geringeren Hämodilution, da weniger Primingvolumen, d.h. weniger Volumen zur Füllung des Systems zu Operationsbeginn, notwendig ist. Die geringere Hämodilution führt zu erhöhter Sauerstoffkapazität des Blutes und reduziert somit die Gefahr der Hypoxie, mit cerebralen Ausfallerscheinungen (28).

Eine weitere Verbesserung der minimierten Systeme ist die ZFP, durch die es zu geringeren Schäden der verschiedenen Blutbestandteile kommen soll.

Vorteile, die sich aus allen Veränderungen ergeben, sind: Reduktion der Hypoxie, sowohl des Gehirns, als auch anderer vital wichtiger Organe, mit weniger postoperativen Organdysfunktionen (Lunge, Niere, Herz) (40); weniger Emboliegesehen durch geringeren Blut-Luft-Kontakt (41); geringeres postoperatives Bluten mit reduziertem Transfusionsbedarf (40, 41); geringere inflammatorische Antworten (40).

Ebenfalls positiv wirkt sich das geschlossene minimierte System, gegenüber der offenen Standard-HLM, durch konstantere Blutdruckwerte aus, mit einer dadurch stabileren Perfusion der Organe (41). Die bessere Kreislaufstabilität zeigt auch der niedrigere Bedarf der Patienten an positiv inotropen Substanzen (40).

Die inflammatorische Antwort ist bei beschichteten minimierten Systemen geringer. Eine Heparinbeschichtung z.B. bindet inflammatorische Zytokine und reduziert somit die pathologische Immunantwort (42, 43). Eine weitere Herabsetzung der Entzündung scheint durch die geringere Hämodilution, durch den geringeren Luft-Blut-Kontakt sowie durch das Benutzen einer ZFP, welche geringere Traumen der Blutbestandteile verursacht, bedingt zu sein (40).

Die Anwendung minimierter Systeme führt, neben dem Erwähnten, zu einem besseren Verlauf folgender Parameter: weniger stark erhöhtes CRP; geringere Abfälle der Thrombozyten, Hb und Hk; geringere Anstiege von kardialen Troponinen; weniger neurologische Defizite sowie niedrigere Anstiege der Retentionswerte Kreatinin und Harnstoff (40).

Zusammenfassend haben minimierte Systeme somit ein besseres klinisches Outcome (40).

Es gibt jedoch auch kontroverse Aussagen, die den minimierten Systemen erhöhte intraoperative Blutverluste mit erhöhtem Transfusionsbedarf nachsagen (44). Ebenso existieren Untersuchungen, die keine Unterschiede zwischen Standard-HLM und minimiertem System beim Blutverlust und Bedarf an Transfusionen sehen (45). Gleiche Aussagen bestehen in Bezug auf die Inflammation, wo keine Unterschiede gezeigt werden konnten (46). Auch hier gibt es eine Arbeit, die selbst dem minimierten System, bei intraoperativ fehlendem Unterschied, einen erhöhten postoperativen IL-6-Wert nachweisen konnte (47).

Das zeigt, dass es trotz der überwiegend positiven Studienlage, auch uneinige bzw. gegenläufige Aussagen über die minimierten Systeme gibt, was Anlass zu weiteren Untersuchungen ist.

1.6.2 Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass (OPCAB)

Beim Operieren unter OPCAB-Bedingungen wird ohne Anwendung einer EKZ operiert, d.h. am schlagenden Herzen.

In der Literatur werden einige Studien bemängelt, in denen unerfahrene Chirurgen die Operation durchführten und keine einheitlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien festgelegt wurden (48).

Trotzdem kam es in den vergangenen Jahren zur Expansion dieser Technik bei Hochrisikopatienten mit guten klinischen und angiographischen Resultaten (49).

Als gesichert gelten unter OPCAB-Bedingungen geringere Level der CK-MB und somit ein herzschonendes Operieren (22, 50, 51). Auch die pathologisch erhöhte Immunantwort fällt geringer aus (22). Weiterhin von Vorteil scheint, dass weniger Blut verloren wird und daher weniger Transfusionen nötig sind. Postoperativ liegen höhere Hk-Werte vor, was sich aus der fehlenden Hämodilution erklären lässt. Dadurch entfallen die dilutionstypischen Komplikationen (51). Auch Probleme in Bezug auf die Koagulopathie fallen unter OPCAB-Bedingungen geringer aus (51).

Der Haupteinsatzort dieses Verfahrens sind Risikopatienten. Es reduziert bei diesen die Inzidenz des perioperativen Myokardinfarkts und die Mortalität im Vergleich zur EKZ. Der protektive Effekt könnte in der Technik begründet sein. Während es beim OPCAB lediglich zu regionaler Ischämie kommt, verursacht die EKZ, durch die Abklemmung der Aorta, eine globale Ischämie (49).

Laut Literatur profitieren besonders Risikopatienten mit folgenden Konstellationen vom OPCAB-Verfahren: geringe EF (52); hohes Alter (53, 54); viele Komorbiditäten (55, 56, 57).

Von besonderer Bedeutung ist die Anwendung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (MI). Innerhalb der ersten 48h ist dieses Verfahren mit reduzierter perioperativer Mortalität verbunden, im Vergleich zur EKZ (58).

Eine weitere Sondersituation ist die Anwendung bei einer atheromatösen, kalzifizierten Aorta. Hierbei ist die Mortalität und Schlaganfallsrate gegenüber der EKZ viel geringer und die Überlebensrate höher. Eine Erklärung dafür ist die reduzierte Aortenmanipulation durch fehlendes Abklemmen (59).

Nachteilig scheinen allerdings die Langzeitoffenheitsraten der Bypässe unter OPCAB zu sein, da sich die Grafts im Vergleich zur EKZ früher verschließen. Die Gründe dafür sind nicht klar. Die Operationstechnik scheint dabei bedeutsam zu sein, da diese unter OPCAB-Bedingungen vom Chirurgen mehr Können abverlangt, durch ein weniger stabiles Operationsfeld sowie geringere Sicht. Unterschiede bei den Antikoagulationsregimen scheinen möglich, werden jedoch von den Autoren als unwahrscheinlich eingestuft (60).

Zusammenfassend sollte die Auswahl des Verfahrens, ob OPCAB oder EKZ, individuell erfolgen, da beide ihre Vorteile in Abhängigkeit der jeweiligen Patientensituation haben (61).

2 Zielstellung

Die historische Entwicklung von der Idee bis zur Durchführung des ersten erfolgreichen cardiopulmonalen Bypasses (CPB) durch EKZ zeigte eine ständig fortlaufende Verbesserung. Der Wissenschaft war stets wichtig, bestehende Probleme durch neue Innovationen zu beseitigen und die Perfusionstechnik ständig zu verbessern, mit dem Ziel das bestmögliche klinische Outcome zu erreichen.

Die Hauptprobleme unter Anwendung der EKZ sind Auswirkungen auf den Stoffwechsel mit daraus resultierenden Organmanifestationen. Von besonderem Interesse sind dabei der Einfluss auf Hämolyse, Inflammation und Gerinnung / Fibrinolyse, da diese die verschiedenen Komplikationen hervorrufen, die mit erhöhter Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen verbunden sind.

Um die oben genannten postoperativen Komplikationen zu reduzieren, muss der schädliche Einfluss der EKZ auf Hämolyse, Entzündung und Gerinnung / Fibrinolyse minimiert werden. Zwei besondere Wege stellen dabei die minimierten / minimal-invasiven Systeme sowie das Operieren unter völligem Weglassen einer EKZ (OPCAB) dar.

In der Literatur schreibt die Mehrzahl der Autoren diesen Verfahren eine besonders vorteilhafte Wirkung auf die o.g. Stoffwechselwege zu.

Die verschiedenen Studien beschäftigten sich mehrheitlich mit dem Vergleich zwischen einem minimierten System und der Standard-HLM, wobei die unterschiedlichen Hersteller verschiedene Schwerpunkte im Hinblick auf die Innovationen der minimierten Systeme setzten, so dass kein komplexer Vergleich mit allen Verbesserungen möglich war (40, 41, 43, 44, 45, 46, 47).

In der vorliegenden Arbeit wird daher ein komplexer Vergleich einer Standard-HLM mit vier verschiedenen minimierten Systemen, mit deren jeweils herstellerepezifischen unterschiedlichen Innovationen angestellt. Ziel ist es, den Effekt der verschiedenen Einzelkomponenten näher zu beleuchten und zu evaluieren, ob eine einzelne technische Innovation besonders hervortritt oder ob es der Komplex von technischen Verbesserungen ist, welcher zu geringeren Komplikationen führt. Da die verschiedenen Firmen herstellerepezifische Schwerpunkte bei der technischen Verbesserung der kommerziell erhältlichen Systeme gesetzt haben, soll verglichen und hierbei geprüft werden, ob und

inwieweit diese zur Minimierung der genannten Stoffwechseleinflüsse führen. Weiter soll betrachtet werden, ob die minimierten Systeme tatsächlich den Erwartungen, hinsichtlich der geringeren Traumatisierung, entsprechen.

Als Referenz wurde zusätzlich ein OPCAB-Verfahren mit eingeschlossen, bei welchem der Einfluss einer EKZ völlig fehlt. Dadurch ist es möglich, den Einfluss der Standard-HLM wie auch der minimierten Systeme besser in der Gesamtwirkung des Organismus einzuordnen.

Um diese Ziele zu erreichen, soll der beschriebene schädigende Einfluss der EKZ auf Hämolyse, Inflammation und Gerinnung / Fibrinolyse, mit den daraus folgenden Komplikationen untersucht und mit den Erkenntnissen der Literatur verglichen werden.

In der Literatur gibt es bereits einige Studien, die beim Vergleich zwischen Standard-HLM und verschiedenen minimierten Systemen / OPCAB-Verfahren nicht immer zu einheitlichen Resultaten kamen (44, 45, 46, 47, 60).

Aufgrund der zum Teil kontroversen Studienlage ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit, diese in herstellerunabhängiger Weise zu klären.

Um den praxisnahen Bezug zu erlangen und weil die EKZ ein Verfahren des täglichen klinischen Alltages darstellt, wurden zur Evaluation klinisch alltäglich relevante, und nicht nur rein experimentelle, Parameter herangezogen.

Insgesamt hat die vorliegende Arbeit nicht zum Ziel, den Vorteil eines einzelnen Systems nachzuweisen. Vielmehr sollen die verschiedenen Einzelkomponenten der unterschiedlichen Systeme im Vergleich zur Standard-HLM näher beleuchtet werden, um daraus eventuell mögliche Rückschlüsse für die Entwicklung eines neuen Systems zu ziehen. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf folgenden Einzelkomponenten: geringere Fremdoberfläche durch komprimiert gehaltenen Aufbau der Systeme, Erhöhung der Biokompatibilität durch verschiedene Arten der Beschichtung, reduzierter Blut-Luft-Kontakt durch Fehlen eines venösen Reservoirs und eines Kardiotomiesaugers sowie die Möglichkeit der Reinigung des Blutes vor Reinfusion durch das Prinzip des Cell-Savers.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Die Studie zur vorliegenden Arbeit wurde durch die Ethikkommission des Landes Brandenburg genehmigt. Alle Patienten wurden über die Studie informiert und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Insgesamt wurden 111 Patienten einbezogen, die sich einer elektiven Revaskularisierung bei bestehender koronarer 3-Gefäßerkrankung am Herzzentrum Brandenburg in Bernau unterzogen.

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Alle einbezogenen Patienten zeigten ein niedriges Risikoprofil mit Sinusrhythmus und einer präoperativen linksventrikulären EF von mindestens 40%. Weiter wurden nur Patienten in die Studie integriert, deren Leber- und Nierenfunktion als normal einzustufen war, wobei ein Serumkreatininwert von $< 120 \mu\text{mol/l}$ und eine Thromboplastinzeit nach Quick von über 70% vorliegen mussten. Patienten mit peripherer Arteriosklerose, obstruktiver Lungenerkrankung, Tumorleiden, Anämie oder vorbestehender Gerinnungsstörung wurden ausgeschlossen. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt.

3.3 Studiendesign

Der Arbeit liegt eine prospektive, klinische Interventionsstudie zugrunde, in die im Laufe des Jahres 2005 111 Patienten involviert waren.

Es wurden folgende 6 Gruppen definiert (1 Standard-HLM, 4 minimierte Systeme, 1 OPCAB-Verfahren): Standard-HLM (20 Pat.), ECC.O (20 Pat.), Mini RX (20 Pat.), MECC (20 Pat.), Medos (20 Pat.) und OPCAB (11 Pat.).

Verfahren der Patientenzuteilung: durch Los wurde entschieden, ob der Patient mit dem jeweils zu dieser Zeit vorhandenen minimierten System oder der Standard-HLM operiert wird. Die Zuteilung zur OPCAB-Gruppe erfolgte nicht durch Losentscheid, da das Vorhandensein eines erfahrenen Chirurgen notwendig war.

Um den operateursspezifischen Unterschied zu minimieren, wurden alle Eingriffe der jeweiligen Gruppe, einschließlich des OPCAB-Kollektivs, durch jeweils den gleichen Chirurgen erbracht.

3.4 Operation und Anästhesie

3.4.1 Operation mit EKZ

Alle Patienten wurden über eine mediane Sternotomie operiert, mit anschließender Präparation des Gewebes bis zum Perikard. Daraufhin wurde die Arteria thoracica interna präpariert sowie je nach erforderlicher Bypasslänge die Vena saphena magna oder die Vena saphena parva freigelegt und dem Patienten entnommen. Ausgehend von der Lage der Stenosen wurde die linke oder rechte Arteria thoracica interna als Bypass verwendet, mit Bevorzugung der linken.

Anschließend erfolgten die Eröffnung des Perikards und damit die Freilegung des Herzens sowie das Ansetzen der entsprechenden EKZ. Die arterielle Kanülierung wurde in die Aorta ascendens platziert. Die venöse Kanülierung erfolgte über das rechte Atrium bzw. direkt in die beiden Hohlvenen (Vena cava sup., Vena cava inf.). Die arterielle sowie venöse Kanülierung und die Anlage der Ventkanüle erfolgten dabei unter strengster Entlüftung (s.u.). Entsprechend der verschiedenen Systeme wurde initial unterschiedlich viel Primingvolumen verabreicht. Bei allen Patienten wurde die Aorta ascendens über eine Cross-Clamp abgeklemmt. Ferner wurde allen Patienten über eine weitere in der Aorta ascendens platzierte Kanüle antegrad warme Kardioplegielösung zur Stilllegung des Herzens verabreicht (4, 5). Das Absaugen überschüssigen Blutvolumens aus dem Herzen erfolgte über eine kombinierte Kardioplegie-Vent-Kanüle in Verbindung mit dem venösen Schenkel der Maschine. Das am Ende der Operation noch im System befindliche Blutvolumen wurde postoperativ reinfundiert. Postoperative Blutverluste wurden über eine Mediastinal- und / oder Pleuradrainage (Pleur-Evac Sahara, Genzyme GmbH, Neu-Isenburg, Deutschland) aufgefangen und gemessen.

Nach Anschluss der Bypässe und Beendigung der EKZ sowie eventuell notwendiger Blutstillung wurde der Thorax wieder verschlossen.

Anschließend wurden die Patienten unter Nachbeatmung auf die Intensivstation verlegt, von wo aus sie bei komplikationslosem Verlauf auf eine intermediäre Station gelangten, um von dort aus auf die Normalstation zu kommen.

3.4.2 Anästhesie

Das Anästhesieprotokoll wurde für alle Patienten standardisiert. Zur intravenösen Anästhesie wurde Propofol (3 mg/kg/h) in Kombination mit Remifentanylat (0.5 bis 1.0 µg/kg/min) infundiert. Zur Relaxation der Skelettmuskulatur wurde Pancuronium (0.1 bis 0.15 mg/kg) verabreicht. Die Ventilation der Lungen erfolgte bis zur Normokapnie mit Luft und Sauerstoff. Über ein Standard-Monitoring wurden die wichtigsten Vitalparameter wie Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), zentral venöser Druck (ZVD) und die Sauerstoffsättigung überwacht. Alle Patienten erhielten in Vorbereitung auf die Operation einen peripheren Zugang, einen zentralvenösen Katheter (ZVK), einen Radialiskatheter zur arteriellen Blutdruckmessung sowie einen Blasenkatheter. Alle Gruppen bekamen eine Heparin-gabe von 400 IU/kg, um eine activated clotting time (ACT) von über 400 s zu erreichen. Die ACT wurde direkt nach der initialen Heparin-gabe sowie alle 20 min gemessen (automatic coagulation timer ACT II; Medtronic Hemotec Ionc, Englewood, NJ, USA). Zum Ende der Operation wurde Protamin verabreicht, um den Effekt des Heparins zu antagonisieren und den Level der ACT auf präoperative Werte zurück zu führen.

3.5 Aufbau der verschiedenen Extrakorporalsysteme

	Standard-HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos
Firma	Cobe / Sorin	Sorin	Terumo	Maquet	Medos

Tabelle 1: Firmen des jeweiligen EKZ-Systems

Wie in der Einleitung beschrieben, bestehen die verschiedenen Systeme aus grundlegenden Bestandteilen, die allen gemeinsam sind. Sie unterscheiden sich im Detail, wie Oberflächengröße, Länge, Beschichtung etc. von einander, was Gegenstand der folgenden Abschnitte ist.

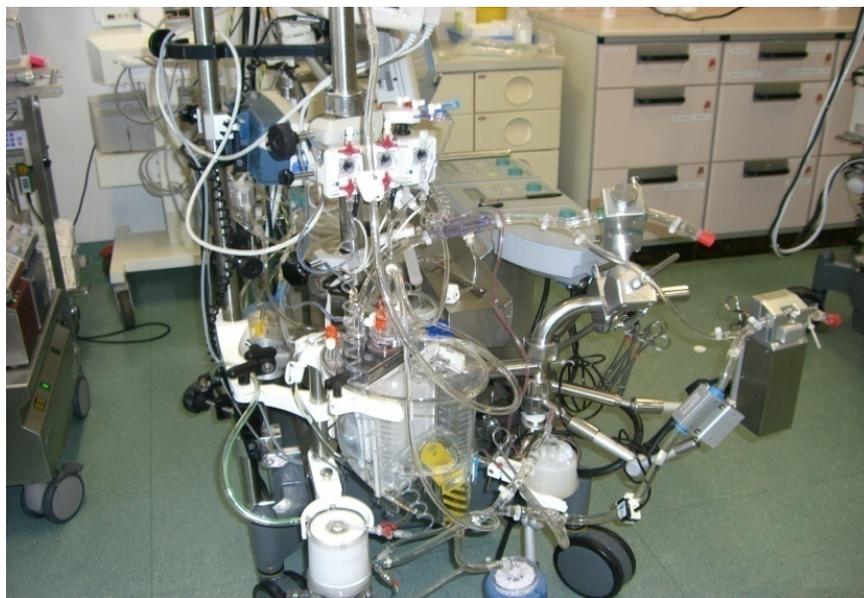


Abbildung 1: Standard-HLM

3.5.1 Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Bauteile

Neben der geringeren Größe handelt es sich bei den minimierten Anordnungen um geschlossene Kreisläufe, im Gegensatz zum offenen System der Standard-HLM, die ein venöses Reservoir besitzt.

Die minimierten Systeme bestehen aus zwei grundlegenden funktionellen Komponenten. Die erste beinhaltet die Funktionen des Oxygenators, des arteriellen Filters und eine eventuelle Luftelimination, die in Verbindung mit der Zentrifugalpumpe bestehen. Die zweite grundlegende Komponente besteht aus einem kleineren Schlauchsystem mit geringerer Oberfläche. Eine Besonderheit stellt dabei das System von ECC.O dar. Durch das

Zusammenlegen der drei Funktionen von Oxygenator, arteriellem Filter und Blasenfalle zu einer Einheit ist es möglich, die Anzahl der Steckverbindungen von sechs (Verbindungen zur Luftelimination, Pumpe und Oxygenator) auf lediglich zwei zu reduzieren. Die anderen minimierten Systeme sind nicht ganz so komprimiert, jedoch konzentrierter in Aufbau und Größe als die Standard-HLM.

3.5.1.1 Venöse Schlauchsysteme / venöses Reservoir

Die venösen Systeme unterscheiden sich zwischen der Standard-HLM und den minimierten Systemen im Innendurchmesser, in der Länge der Schlauchsysteme sowie in der Kanülierung. Die Unterschiede bewirken, dass es zu verschiedenen großen Gesamtoberflächen kommt, was hinsichtlich Inflammation, Koagulopathie etc. von großer Bedeutung ist. Generell ist zu sagen, dass die Standard-HLM ein längeres System mit größerem Durchmesser besitzt (Tab. 2). Ein grundlegender Unterschied der Standard-HLM gegenüber den minimierten Systemen stellt das venöse Reservoir (Volumen: 4000 ml) dar, welches nur dort existiert.

	Standard-HLM	alle minimierten Systeme
Länge	125 cm	110 cm
Innendurchmesser	1/2 Zoll (= 1.27 cm)	3/8 Zoll (= 0.952 cm)

Tabelle 2: venöse Schlauchsysteme: Länge (cm), Innendurchmesser (Zoll, cm)

Zur venösen Drainage des Blutes wurde bei den minimierten Systemen eine 3-Stufenkanüle (29/29/29 Fr., Medtronic) und bei der Standard-HLM eine 2-Stufenkanüle (40/32 Fr., Maquet) verwendet. Die angegebenen Größen sind der Durchmesser an den betreffenden Stellen. Bei der 2-Stufenkanüle ist die Basis etwas breiter, bei schmaler Spitze. Die 3-Stufenkanüle ist insgesamt dünner, mit jeweils gleicher Lumengröße der drei Öffnungen. Während bei der 2-Stufenkanüle eine Öffnung in der Vena cava inferior und die andere im rechten Vorhof liegt, befindet sich bei der 3-Stufenkanüle zusätzlich zu denen eine weitere im rechten Vorhof.

Die Festlegung bei der Standard-HLM eine 2-Stufenkanüle und bei den minimierten Systemen eine 3-Stufenkanüle zu verwenden, wurde hausintern getroffen und ist vom Hersteller nicht unbedingt gefordert. Die 2-Stufenkanüle ist im offenen System (Standard-HLM) für die passive Drainage des venösen Blutes per Schwerkraft ins Reservoir verantwortlich. Der größere Durchmesser lässt ein besseres Abfließen des Blutes zu. Da die geschlossenen minimierten Systeme kein Reservoir besitzen, erfolgt die venöse Drainage

vollständig durch Sog der ZFP. Erfahrungen der Kardioteknik der Klinik haben ergeben, dass sich durch diesen Sog bei ungünstigen Volumenverhältnissen die 2-Stufenkanüle an die Gefäßinnenwand ansaugt und dadurch der Rückfluss zum Erliegen kommt, mit insgesamt eingeschränkter Perfusion. Die kleinere 3-Stufenkanüle "schwimmt" eher in der Vene und tendiert durch die drei, auf längerer Strecke verteilten Öffnungen, nicht so schnell zum Ansaugen.

3.5.1.2 Venöse Luftfalle

Nachdem das Blut den Körper über das venöse Schlauchsystem verlassen hat, ist es auf dem Weg zur Pumpe. Auf unterschiedliche Weise werden eventuelle Luftblasen beseitigt.

Das Blut fließt bei der Standard-HLM zunächst in ein Reservoir, welches einen zusätzlichen Filter beinhaltet, über den Partikel aus dem Kreislauf gehalten werden, was allerdings eine zusätzliche Fremdoberfläche darstellt. Das Reservoir hat zwei wichtige Funktionen: zum einen wirkt es als Entschäumer und zum anderen als Luftfalle. Da im Reservoir stets ein Flüssigkeitspegel vorherrscht, steigen anfallende Luftblasen nach oben und werden somit dem Kreislauf ferngehalten.

Die minimierten Systeme von Mini RX, MECC und Medos besitzen eine Blasenfalle im venösen Schenkel des Kreislaufs. Sie ist vom Hersteller nicht vorgesehen, wurde aber wegen zuvor negativer Erfahrungen der hausinternen Kardioteknik integriert. Diese arbeitet wie ein kleines Reservoir, an dessen Grund Blut strömt und anfallende Luft nach oben entweichen lässt.

Eine solche zusätzliche Blasenfalle fehlt bei der Standard-HLM.

Das System von ECC.O besitzt eine automatische venöse Luftfalle, die sich an der Spitze des Systems befindet. Während eines normalen Gebrauchs erscheint nur Blut an der Spitze des Moduls. Dringen Luftblasen ein, werden diese über Ultraschall von einem Bubblesensor erkannt, wodurch automatisch eine Pumpe aktiviert wird, die die Luft absaugt. Dieses System erfasst elektronisch alle ins venöse System gelangten Luftblasen.

	Standard-HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos
automatische Luftfalle	nein, jedoch hat das Reservoir eine luft-eliminierende Funktion	ja	nein, aber Blasenfalle im venösen Schenkel	nein, aber Blasenfalle im venösen Schenkel	nein, aber Blasenfalle im venösen Schenkel

Tabelle 3: automatische Luftfalle versus Blasenfalle



Abbildung 2: System MECC mit Blasenfalle (Kreis)

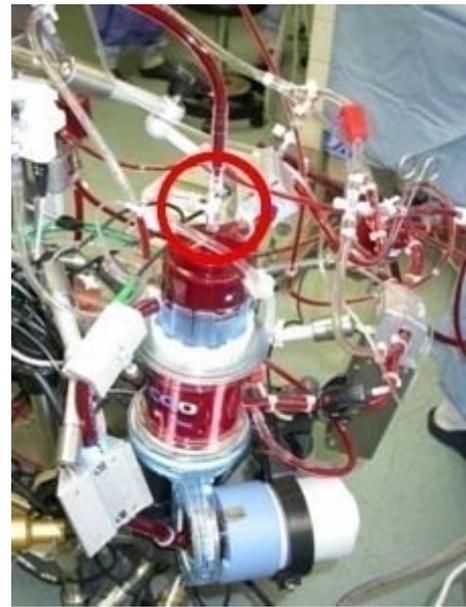


Abbildung 3: System ECC.O mit automatischer Luftfalle (Kreis)

3.5.1.3 Pumpe

Laut Studiendesign wurde bei allen Systemen eine Zentrifugalpumpe (ZFP) verwendet, um den pumpenspezifischen Unterschied zur Rollerpumpe, die sonst bei der Standard-HLM eingesetzt wird, auszuschalten. Jedoch unterschieden sich diese in Bezug auf den Hersteller und die Art der ZFP. Bei Radialpumpen tritt das Blut senkrecht (radial) zur Pumpenwelle aus dem Laufrad aus. Im Gegensatz zu Axialpumpen werden durch diese Strömungsumlenkung im Laufrad höhere Zentrifugalkräfte realisiert, die zu höheren Förderdrücken, bei allerdings kleineren Volumenströmen, führen. Die Diagonalspumpe stellt eine Zwischenform aus Radial- und Axialpumpe dar, bei der das Blut schräg zur Pumpenwelle (diagonal) aus dem Laufrad tritt. Durch diese Konstruktion sind höhere Drehzahlen möglich, welche aber auch zu stärker ausgeprägter Hämolyse führen kann.

Die ZFP an sich ist eine magnetisch betriebene Pumpe. Der Vorteil besteht darin, dass es möglich ist, geringere Schlauchinnendurchmesser zu verwenden, da durch die ZFP ein Sog aufgebaut wird. Dieser sollte allerdings -80 mm Hg nicht unterschreiten, da es sonst zu massiver Hämolyse kommt.

Der Blutfluss unterscheidet sich zwischen den Systemen wie folgt: bei der Standard-HLM fließt das Blut vom Patienten über ein hydrostatisches Gefälle in ein Reservoir und von dort erst, angetrieben durch die ZFP, weiter. Um das Gefälle hoch zu halten, muss das Reservoir sehr tief unterhalb des Patientenniveaus angebracht sein. Bei den minimierten Systemen erfolgt der Blutfluss generell durch den aufgebauten Sog der ZFP. Durch ein relativ hohes und patientennahe Anbringen dieser Systeme kann das Schlauchsystem kurz gehalten werden.

	Standard-HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos
ZFP	Revolution	Revolution	Sarns (Terumo)	Rotaflow	DP 2
Art	Radialpumpe	Radialpumpe	Radialpumpe	Radialpumpe	Diagonalpumpe

Tabelle 4: Zentrifugalpumpen

3.5.1.4 Oxygenator

Nachdem das Blut die ZFP verlassen hat, gelangt es zum Oxygenator, der eine wichtige Einflussgröße darstellt. Er ist neben den Schlauchsystemen der weitere wichtige Einflussfaktor, der die Größe der Gesamtoberfläche mitbestimmt.

Der Oxygenator besteht aus Polypropylen, das zu vielen Mikroporen zusammengesetzt ist. Neben der Sauerstoffanreicherung besitzt er eine lufteliminierende Funktion, indem anfallende Luft über die Membranen hinaus gedrückt wird.

	Standard-HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos
Oxygenator	Cobe Apex	ECC.O	Capiox RX 25	Quadrox D	Hilite 7000
Oberfläche	2,17 m ²	1,24 m ²	2,5 m ²	2,4 m ²	2,35 m ²

Tabelle 5: Oxygenatoren mit Oberflächengröße (m²)

3.5.1.5 Arterieller Filter

Der arterielle Filter stellt die letzte Schaltstelle dar, bevor das Blut wieder in den Körper gelangt. Auch dem arteriellen Filter kommt eine luftbeseitigende Funktion zu, indem sie sich im oberen Bereich ansammelt.

	Standard-HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos
Art. Filter	D 734	D 733	AL 125 X	Quart	AL 8
Größe	40 µm	40 µm	40 µm	40 µm	40 µm

Tabelle 6: arterielle Filter mit Porengröße der Filtermembran (µm)

3.5.1.6 Arterielle Schlauchsysteme

Ähnlich der venösen Anordnung unterscheiden sich die arteriellen Schlauchsysteme in der Schlauchlänge, während der Innendurchmesser jedoch bei allen gleich ist.

	Standard-HLM	alle minimierten Systeme
Länge	135 cm	110 cm
Innendurchmesser	3/8 Zoll	3/8 Zoll

Tabelle 7: arterielle Schlauchsysteme: Länge (cm), Innendurchmesser (Zoll)

3.5.1.7 Beschichtungen

Tab. 8 gibt einen Überblick über das Vorhandensein bzw. die Art der Beschichtung. Während bei den minimierten Systemen alle Komponenten vollständig beschichtet sind („tip to tip“), weist die Standard-HLM lediglich eine Beschichtung des arteriellen Filters und des Oxygenators auf.

Standard-HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos
Phisio- Beschichtung® (Phosphorylcholin) ↓ <i>nur Oxygenator und art. Filter</i>	Phosphorylcholine® ↓ <i>gesamtes System</i>	X- Coating® (PMEA) ↓ <i>gesamtes System</i>	Bioline® (Heparin) ↓ <i>gesamtes System</i>	Rheoparin® (Heparin) ↓ <i>gesamtes System</i>

Tabelle 8: Beschichtungen der verschiedenen Systeme

3.5.1.8 Cell-Saver-Mechanismus

Sofern ein Cell-Saver-System im Einsatz war, war dies nur bei den minimierten Systemen der Fall und zwar bei einer Menge von mehr als 600 ml Blut.

Zum Procedere: bei der Standard-HLM wurde anfallendes Blut über einen Kardiotomiesauger direkt vom OP-Situs ins Reservoir und von dort in den Kreislauf der HLM und zurück in den Organismus geleitet, d.h. ohne vorherige Waschung.

Die minimierten Systeme arbeiteten mit einer separaten Anordnung. Anfallendes Blut wurde mit einem Heparinsauger (zur Gerinnungshemmung) in einem, vom System unabhängigen, Auffangbeutel gesammelt. Befanden sich am Ende der OP mehr als 600 ml Blut im Beutel, wurde dieser an den Cell-Saver angeschlossen und das Blut über ein Fresenius C.A.T.S. (continuous autotransfusion system, Firma: Fresenius) mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und dem Patienten postoperativ reinfundiert.

Ablauf: Das gesammelte, gerinnungsinactive Blut wird in die Kammer bzw. Glocke des Cell-Savers gesaugt und dort durch Zentrifugalkraft unter Zuführung der Waschlösung gewaschen. Der Aufarbeitungsvorgang ist dadurch gekennzeichnet, dass möglichst vollständig alle plasmatischen und nicht erythrozytären zellulären Bestandteile des Sammelblutes abgetrennt werden. Das beinhaltet damit auch die Produkte der Gerinnungsaktivierung, der Fibrinolyse und des Zelniedergangs sowie das zugeführte Antikoagulan. Im optimalen Fall verbleibt ein hochwertiges Erythrozytenkonzentrat mit möglichst wenigen Restanteilen an Leukozyten, Thrombozyten, Fetttropfchen und plasmatischen Anteilen.

Wurden jedoch postoperativ weniger als 600 ml aufgefangen, wurde das Blut verworfen.

Zusammenfassend erfolgte bei den minimierten Systemen also keine direkte Reinfusion von abgesaugtem Blut. Es erfolgte entweder eine Waschung oder das Blut wurde verworfen.



Abbildung 4: Cell-Saver-System mit Zubehör

3.5.1.9 Priminglösung

Die Menge an Priminglösung setzt sich aus Heparin und Trasylool (Aprotinin), die jeweils konstant sind, sowie Jonosteril, abhängig vom verwendeten System, zusammen (Tab. 9). Jonosteril ist eine Vollelektrolytlösung, die aus Calciumdiacetat, Kaliumacetat, Magnesiumdiacetat-4-Wasser, Natriumacetat-3-Wasser und Natriumchlorid besteht.

	Standard-HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos
Heparin (ml)	1	1	1	1	1
Trasylool (ml)	100	100	100	100	100
Jonosteril (ml)	1750	750	930	1050	1130
Gesamtpriming (ml)	1851	851	1031	1151	1231

Tabelle 9: Zusammensetzung der Priminglösung mit Volumina (ml)

3.6 Das Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass (OPCAB)-Verfahren

Das Operieren unter OPCAB-Bedingungen bedeutet, ohne Extrakorporalsystem zu arbeiten. Dabei erfolgt der Zugang ähnlich dem Operieren mit EKZ mittels medianer Sternotomie und Eröffnung des Perikards. Das Heparinmanagement glich dem unter EKZ-Bedingungen. Durch das Anbringen von kommerziellen Stabilisationssystemen (Abb. 5), ist es möglich, alle zu versorgenden Bereiche zu erreichen und die Anastomosenregion zu fixieren, während das Herz weiter schlagen kann. Ohne diese ist ein Arbeiten am schlagenden Herz undenkbar.

Um die Herzseiten- oder Hinterwand zu erreichen, muss das Herz rotiert und / oder luxiert werden, was als E nukleation bezeichnet wird. Dazu wurden tiefe Perikardnähte und Schlingen, die das Perikard anhoben und die Herzachse kippten, benutzt. Ebenfalls ist es möglich, durch eine Saugereinrichtung an der Herzspitze das Herz in eine vertikale Position zu bringen (Abb. 6). Nachdem die Anastomosenstelle stabilisiert war, wurde die Bypassanastomose genäht. Alle Manipulationen der Herzachse unterlagen ständigem Monitoring, da das Luxieren des Herzens zur Depression des Kreislaufes führen kann. Um diesem Problem bereits prophylaktisch zu begegnen, erfolgte Volumengabe und, wenn möglich, eine reduzierte Katecholamingabe, um eine Tachykardie zu vermeiden.



Abbildung 5: Stabilisierungssysteme nach dem Druck-, Saug- oder Plattformprinzip

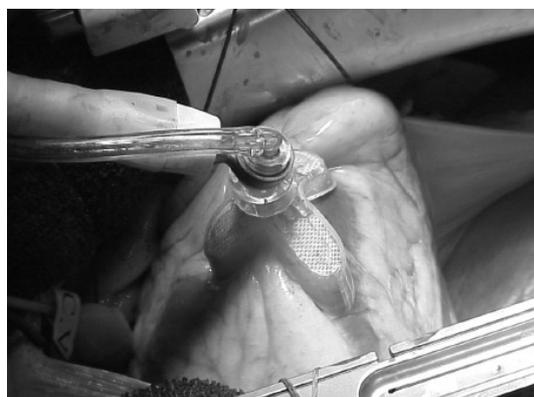


Abbildung 6: Positionierungssystem an der Herzspitze

3.7 Allgemeine demographische, operative und postoperative Daten

3.7.1 Demographische Daten und Herzkatheter

Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht sowie der damit verbundene Body-Mass-Index (BMI) wurden dem Anamnesegespräch und der Voruntersuchung entnommen.

Über die Herzkatheteruntersuchung wurden präoperativ der Grad der koronaren Herzkrankheit sowie die linksventrikuläre EF, als Maß für die Pumpleistung des Herzens, bestimmt.

3.7.2 Operative Daten und postoperativer Verlauf

Folgende Daten wurden festgehalten: Gesamtblutverlust (ml), Substitution von Erythrozytenkonzentraten (Anzahl), Nachbeatmungszeit (h), Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS; Tage) und die Gesamtliegedauer (Tage). Das Auftreten eines perioperativen Myokardinfarkts (POMI) oder einer postoperativen Tachyarrhythmia absoluta (TAA) wurden registriert, wobei für die TAA wenigstens eine postoperative EKG-Dokumentation ein Vorhofflimmern ergeben musste. Das Vorliegen eines postoperativen Nierenversagens (NV) wurde angenommen bei Oligurie bis Anurie mit der Notwendigkeit wenigstens einmaliger Dialysepflicht. Neurologische oder psychische Komplikationen wurden durch klinische Einschätzungen ermittelt, wobei hinsichtlich der psychischen Auffälligkeiten die Notwendigkeit einer medikamentösen (Haloperidol)- oder Fixierungsmaßnahme bestand. Eine Pumpschwäche des Herzens, in Form eines cardiac low output-Syndroms (CLOS) wurde angenommen bei starker Verringerung des Herzzeitvolumens mit einem cardiac index $< 2 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ und der Notwendigkeit einer positiv inotropen Medikation und / oder Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP). Der cardiac index ist dabei definiert als ein auf die Körperoberfläche bezogenes Herzminutenvolumen.

Aus den Daten der Kardiotechniker wurden die Bilanz unter Einfluss der EKZ (ml), als Ausdruck für die Ein- und Ausfuhr während des Eingriffes, sowie die gesamte Bypasszeit (min) und Cross (X)-Clamp-Zeit (=Zeit der Abklemmung) der Aorta (min) festgehalten.

3.8 Blutentnahme und biochemische Parametererhebung

Tab. 10 zeigt die Zeitpunkte, an denen über den ZVK Blutproben entnommen wurden.

In der OPCAB-Gruppe entfallen, operationstechnisch bedingt, die Zeitpunkte III und IV.

Tab. 11 gibt einen Überblick über die erhobenen Laborparameter, geordnet nach Kategorien.

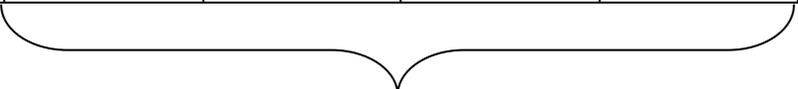
Zeitpunkte					
I	II	III	IV	V	VI
präoperativ	nach Sternotomie	20 min. nach Cross- Clamping (während der X-Clamp)	10 min. nach Entfernung der Cross-Clamp (während der Reperfusion)	nach Abgang von der EKZ (vor sternalem Verschluss des Thorax)	24h postoperativ
					
intraoperativ					

Tabelle 10: Untersuchungszeitpunkte

Hämatologische Parameter/ Hämodilution/ Hämolyse	Inflammation	Gerinnung	Herz	Niere
-Hb -Hk -freies Hb	-Leukozyten -neutrophile Granulozyten -C-reaktives Protein -Interleukin-6	-Thrombozyten -Antithrombin III -D-Dimere	-Kreatinkinase -kardiales Troponin T	-Kreatinin

Tabelle 11: Erhebung der biochemischen Parameter

3.9 Hämatologische Parameter / Hämodilution / Hämolyse

3.9.1 Hämoglobin (Hb)

Das Hämoglobin ist ein Parameter für Anämien, Blutverluste und Hämodilution.

Methode: Spektrophotometrie nach modifizierter Hämoglobin-Cyanidmethode

Die Blutprobe wird 1:301 verdünnt und mit einem Lysereagenz gemischt, wodurch die Erythrozyten hämolysiert werden. Das dadurch freigesetzte Hb enthält Eisen-(II)-Ionen, die durch Kaliumferricyanid zu Eisen-(III)-Ionen oxydiert werden (Hämoglobin) und Cyanid, wodurch ein stabiles Chromogen (Cyanhämoglobin) entsteht. Anschließend erfolgt die photometrische Messung, wobei die Hämoglobinkonzentration der Absorption der Probe bei 540nm direkt proportional ist und entsprechend der Einheiten umgerechnet wird. An jeder Probe werden fünf separate Messungen durchgeführt, von denen der höchste und der niedrigste Wert unberücksichtigt bleiben, während aus den drei verbliebenen der Mittelwert gebildet wird.

Referenzwert: 7.6 - 10.9 mmol/l (Gerät: CellDyn3700, Firma Abbott, Wiesbaden)

3.9.2 Hämatokrit (Hk)

Der Hk korreliert gut mit dem Hb und wird daher als Alternative zur Hb-Bestimmung mit erhoben. Er zeigt Anämien sowie Störungen des Wasserhaushaltes an.

Methode: errechneter (abgeleiteter) Wert

Referenzwert: 0.35 - 0.48 (Gerät: CellDyn3700, Firma Abbott, Wiesbaden)

3.9.3 Freies Hämoglobin (f Hb)

Das freie Hämoglobin zeigt als Parameter der Hämolyse die Zerstörung der Erythrozyten an.

Methode: Direktphotometrie (3-Wellenlängen-Methode nach Harboe) (62)

Die Proben werden nacheinander bei drei verschiedenen Wellenlängen gemessen und die Extinktionen nach folgender Formel in Bezug zur Konzentration an freigesetztem Hb gestellt:

$$c_{\text{Hb frei}} [\text{mg/l}] = 10 \times [168 \times E_{415\text{nm}} - 84 \times E_{380\text{nm}} - 84 \times E_{450\text{nm}}]$$

Da während der Gerinnung der Vollblutprobe im Blutentnahmeröhrchen bereits eine leichte Hämolyse eintreten kann, ist der Referenzbereich für Serum, welches benutzt wurde, etwas höher als für Plasma, das nach der Blutentnahme nicht nachgerinnt.

Referenzwert: < 220 mg/l (Gerät: Spektralphotometer Spectronic Genesys, Firma Thermo, Dreieich / Frankfurt)

3.10 Entzündungsparameter

3.10.1 Leukozyten

Die Leukozytose zeigt ein reaktives Geschehen an. Die diagnostische Bedeutung liegt im Erkennen von Entzündungsprozessen und Infektionen. Häufige Ursachen sind, neben Infektionen, physikalischer oder emotionaler Stress, Schockzustände, Komata, Traumata, akute Blutungen, akute Hämolysen.

Methode: optische Messung mit Flowzytometrie

Die Anzahl der Leukozyten mit automatischem Zellzähler sowie die Differenzierung der verschiedenen Subpopulationen erfolgt im optischen Kanal: nach 1:51 Verdünnung wird die Zellsuspension in eine spezielle Durchflussküvette mit schmaler Öffnung an der Spitze gepumpt. Die Zellsuspension wird dann in einen Strom schnellfließender, zellfreier Flüssigkeit (Sheath- bzw. Hüllflüssigkeit) abgegeben. Da sich die Fließgeschwindigkeiten beider Flüssigkeiten unterscheiden, findet keine Vermischung statt, was als Laminarströmung bezeichnet wird. Die spezielle Konstruktion der Durchflussküvette und die Fließgeschwindigkeit der Sheath-Flüssigkeit bewirken, dass die Zellen in einer Reihe hintereinander strömen (=hydrodynamische Fokussierung) und in den optischen Kanal eintreten. Als Lichtquelle dient ein vertikal polarisierter Helium-Neon-Laser. Die Zellen streuen das einfallende Licht in verschiedene Winkel, welche gemessen werden und Informationen über Zellgröße, innere Struktur, Granularität und Oberflächenmorphologie geben. Die Kombination der Streulichtmessungen lässt eine genaue Unterscheidung der Zellpopulationen zu, während die Messung aller Impulse zur Ermittlung der Gesamtanzahl an Leukozyten dient.

Referenzwert: 4.4 - 11.3 Gpt/l (Gerät: CellDYN3700, Firma Abbott, Wiesbaden)

3.10.2 Neutrophile Granulozyten (neutr. Gr.)

Die neutrophilen Granulozyten als Subgruppe der Leukozyten zeigen, ähnlich der Gesamtzahl der Leukozyten, Infektionen und Entzündungsprozesse an, die einer differenzierteren Bewertung einer Leukozytose dienen.

Methode: Flowzytometrie im optischen Kanal (siehe Leukozytenbestimmung)

Referenzwert: 43 - 72 % der Leukozyten (Gerät: CellDyn3700, Firma Abbott, Wiesbaden)

3.10.3 C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP gehört in die Gruppe der Akute Phase Proteine. Die Bestimmung kann als Suchtest und Verlaufskontrolle indiziert sein. Neben bakteriellen Infektionen ist es bei vielen unspezifischen Entzündungen erhöht, u.a. bei der Transplantatabstoßung im Sinne von Gewebsnekrosen sowie nach größeren chirurgischen Eingriffen, schweren Traumata oder chronisch entzündlichen Erkrankungen. Der Vorteil gegenüber den oben erwähnten Markern liegt im steileren und rascheren Anstieg. Komplextiertes CRP aktiviert das Komplementsystem und initiiert die Opsonierung sowie die Phagozytose eingedrungener Zellen. Die Hauptfunktion liegt allerdings in der Bindung und Detoxikation von endogenen toxischen Substanzen aus Gewebeschädigungen.

Methode: Immunturbidimetrischer Test (Immunassay mit Trübungsmessung)

Nach Zugabe von Tris-Puffer zur Probe werden anschließend Latexpartikel, die mit monoklonalen Anti-CRP-Mausantikörpern beschichtet sind, zugefügt. Die an den Latex-Mikropartikeln gebundenen Anti-CRP-Antikörper reagieren mit dem Probenantigen unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes, welcher nach der Agglutination turbidimetrisch gemessen wird.

Referenzwert: < 5.0 mg/l (Gerät: P-Modular, Firma RocheDiagnostics, Mannheim)

3.10.4 Interleukin-6 (IL-6)

IL-6, von verschiedenen Zellen gebildet (T-Zellen, Monozyten, Fibroblasten), ist an der Induktion zur Bildung der Akute Phase Proteine beteiligt sowie an der Entwicklung von Fieber und septischem Schock. IL-6 ist über seine Beteiligung an der Bildung der Akute Phase Proteine der Initiator des CRP, jedoch mit noch schnellerem Anstieg. Es steigt proportional zum Schweregrad der Entzündung an, lässt jedoch keinen Rückschluss auf die Ursache der Entzündung zu. Schwere Traumata und Sepsis erzielen hier die höchsten Werte.

Methode: Chemilumineszenz mit paramagnetischen Partikeln (Abb. 7)

Access IL-6-Assay, ein simultaner immunoenzymatischer Assay (Sandwich-Assay), wurde benutzt: zur Probe werden paramagnetische Partikel, welche mit monoklonalem Anti-Human-IL-6 einer Maus beschichtet sind, Blockierungsreagenz und Alkalische-Phosphatase-Konjugat (AP) gegeben und per Waschschrift nach Inkubation die ungebundenen Stoffe entfernt. Nach Zugabe des Substrates (Lumi-Phos 530) wird das erzeugte Licht mittels Luminometers gemessen. Die erzeugte Lichtmenge ist direkt proportional zur IL-6-Konzentration der Probe, so dass die Konzentration anhand einer Kalibrierungskurve bestimmt werden kann.

Referenzwert: < 10 pg/ml (Gerät: Access, Firma BeckmanCoulter, Krefeld)

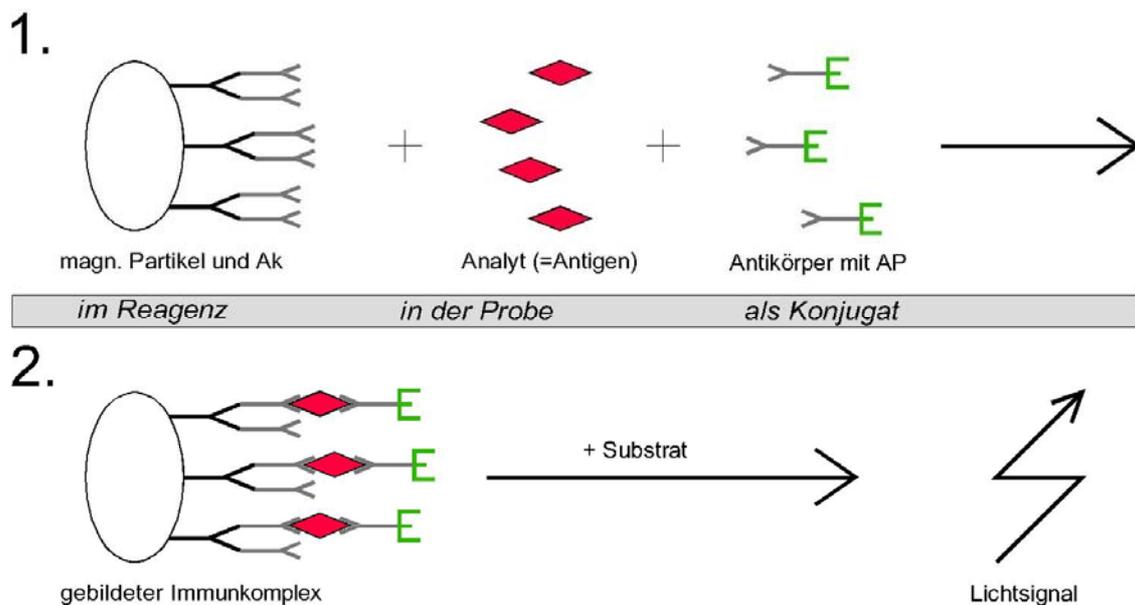


Abbildung 7: Ablauf der Interleukin-6-Bestimmung

3.11 Gerinnungsparameter

3.11.1 Thrombozyten

Die Thrombozyten dienen der Beurteilung der primären Hämostase. Mit der Bestimmung der Thrombozytenzahl kann beurteilt werden, ob es eventuell durch Fremdoberflächen zur Aktivierung des Gerinnungssystems oder zur Zerstörung der Thrombozyten gekommen ist.

Methode: Widerstandsmessung

An einer Messöffnung sind gegenüberliegend zwei Elektroden in die zu untersuchende Flüssigkeit getaucht, zwischen denen elektrischer Strom fließt. Bei jedem Durchtritt eines

Partikels durch diese Öffnung kommt es zur Veränderung des elektrischen Widerstandes zwischen beiden Elektroden. Diese Veränderung löst einen messbaren elektrischen Impuls aus, deren Anzahl der Zahl der Partikel entspricht. Die Größe der Amplitude des Impulses ist proportional zum Partikelvolumen und kann durch den Vergleich mit kalibrierten Größenkanälen der Zellart (Thrombozyten) zugeordnet werden.

Referenzwert: 150 - 400 Gpt/l (Gerät: CellDyn 3700, Firma Abbott, Wiesbaden)

3.11.2 Antithrombin III (AT III)

Als Marker thromboembolischer Erkrankungen liefert die Bestimmung von AT III Angaben über die Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie (AT III-Mangel nach größeren Operationen infolge von Verbrauch), Leberparenchymschäden, nephrotisches Syndrom, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) bei Sepsis sowie Aussagen über eine Heparintherapie.

Methode: chromogener Test

Zur AT III enthaltenen Plasmaprobe wird Thrombin und Heparin im Überschuss gegeben und inkubiert. Das gegebene Heparin beschleunigt die Bildung der Thrombin-AT III-Komplexe, so dass das vorgelegte Thrombin inaktiviert wird. Danach kann über den Restgehalt des Thrombins, per kinetischen Test mit Extinktionszunahme bei 405nm, die Konzentration des AT III berechnet werden. Die Extinktion nimmt linear mit dem in der Patientenprobe vorliegenden AT III ab.

Referenzwert: 75 - 125 % der Norm (Gerät: BCS, Firma DadeBehring, Schwalbach)

3.11.3 D-Dimere

Die D-Dimere stellen Spaltprodukte des Fibrins dar und deuten auf eine reaktive Fibrinolyse hin. Indiziert ist die Bestimmung bei Verdacht auf Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose oder disseminierter intravasaler Gerinnung. Jede sekundäre Fibrinolyse, wie im Rahmen von Operationen, Traumata, cerebralem Insult oder Entzündungen, führt zu erhöhten D-Dimeren. Sie stellen einen Parameter dar, der sowohl eine stattgehabte Gerinnungsaktivierung als auch eine fibrinolytische Aktivität bestätigt.

Methode: Turbidimetrie

Polysterolpartikel, an denen ein monoklonaler AK kovalent gegen die Vernetzungsregion quervernetzter Fibrinspaltprodukte (D-Dimer) gebunden ist, agglutinieren, sobald sie mit

einer D-Dimere enthaltenen Probe gemischt werden. Die Agglutinationsreaktion wird anschließend über eine Trübungszunahme turbidimetrisch detektiert.

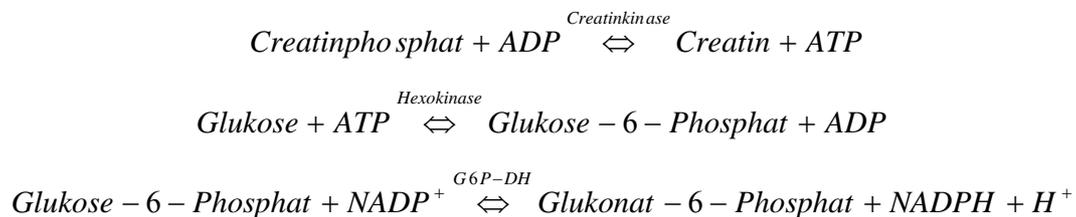
Referenzwert: Gesunde: 64 - 247 µg/l (Gerät: BCS, Firma DadeBehring, Schwalbach)

3.12 Schädigung des Herzgewebes während des Eingriffes

3.12.1 Kreatinkinase (CK)

Die CK dient der ersten allgemeinen, unspezifischen Abschätzung einer kardialen Schädigung sowie der Verlaufskontrolle, da sie u.a. aus zerstörten Herzmuskelzellen freigesetzt wird.

Methode: UV-Test nach enzymatischer Reaktion



Auf äquimolare Mengen bezogen, erfolgt die Bildung von NADPH und ATP mit der gleichen Geschwindigkeit. Diese Geschwindigkeit ist direkt proportional zur CK-Aktivität. Die Menge des entstandenen NADPH kann somit photometrisch (UV-Test) bestimmt werden und ins Verhältnis zur enthaltenen CK gesetzt werden.

Referenzwert: 0.43 - 5.14 µkat/l (Gerät: P-Modular, Firma RocheDiagnostics, Mannheim)

3.12.2 kardiales Troponin T (cTnT)

Troponin T (TnT) ist eine Komponente des kontraktiven Apparates der quergestreiften Muskulatur. Obgleich die Funktion von TnT in allen quergestreiften Muskeln gleich ist, unterscheidet sich das TnT, welches ausschließlich in der Herzmuskulatur vorkommt (Molekulargewicht: 39,7kD), deutlich vom TnT der Skelettmuskulatur. Aufgrund dieser hohen Gewebespezifität ist cTnT ein herzspezifischer und sehr sensibler Marker für eine myokardiale Schädigung. Neben dem akuten MI (AMI) und der Angina pectoris-Symptomatik (APS) können auch invasive Therapien, wie in der Herzchirurgie, über Zellschädigungen des Myokards zu erhöhten cTnT-Konzentrationen im Blut führen. Erhöhte Konzentrationen an cTnT weisen daher auf eine Myokardschädigung hin, was jedoch nicht gleichbedeutend mit einer ischämischen Schädigung sein muss.

Methode: Elektro Chemi Lumineszenz Immuno Assay (ECLIA)

Das Probenantigen, ein biotinylierter monoklonaler cTnT-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler Antikörper bilden einen Sandwichkomplex, der nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden wird. Dieses Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Nach Entfernung ungebundener Substanzen erfolgt die Elektro Chemi Lumineszenz (ECL)-Reaktion, bei der als Konjugat ein Derivat, welches auf Ruthenium basiert, entsteht. Durch Anlegen elektrischer Spannung wird die ECL induziert und mit einem Photomultiplier gemessen, wobei sich die produzierte Lichtstärke direkt proportional zum Antigengehalt der Probe verhält. Anhand einer Kalibrationskurve können anschließend die Ergebnisse ermittelt werden.

Referenzwert: < 0.01 µg/l (Gerät: E-Modular, Firma RocheDiagnostics, Mannheim)

3.13 Einfluss auf die Niere: Kreatinin

Als Ausdruck für eine eventuell aufgetretene Nierenschädigung unterhalb der Operation wurde standardmäßig das Kreatinin bestimmt. Es wird vollständig glomerulär filtriert und nahezu nicht tubulär rückresorbiert oder sezerniert, was eine sehr gute Beurteilung der Filtrationsleistung und damit der Nierenfunktion ermöglicht.

Methode: kinetischer Farbstest

Kreatinin reagiert mit Pikrinsäure in stark alkalischem Milieu zu einer gelb-orangen Verbindung, dessen Farbintensität direkt proportional zur Kreatininkonzentration ist und photometrisch gemessen werden kann.

Referenzwert: 44 - 106 µmol/l (Gerät: P-Modular, Firma RocheDiagnostics, Mannheim)

3.14 Statistische Analysen

Alle Daten wurden mit dem Computerprogramm Microsoft Excel zusammengestellt und die Ergebnisse in Text und Tabellen als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Diagramme wurden ebenfalls mit dem Programm Microsoft Excel erstellt. Mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS für Windows (Version 9.0, SPSS Inc, Chicago, IL) wurde die statistische Auswertung durchgeführt.

In der Studie wurden sechs Systeme (Gruppen) bezüglich verschiedener Parameter verglichen. Die Messungen wurden an sechs Zeitpunkten (I bis VI) wiederholt. Der gesamte Stichprobenumfang beträgt $n=111$. Das Studiendesign ist nicht balanciert.

Bei der Auswahl des globalen Tests standen die 1-Wege (one way) ANOVA, nach Zeitpunkten stratifiziert, und die ANOVA mit Messwiederholung (repeated measures) zur Auswahl. Aus folgenden Gründen erfolgte die Auswertung mittels 1-Wege ANOVA:

1. Der Faktor „Zeit“ ist in der Studie ordinal skaliert. Das bedeutet, die Abstände zwischen den einzelnen Zeitpunkten können nicht als gleichwertig aufgefasst werden. Der ordinale Charakter der „Zeit“ wird durch die Verwendung von römischen Ziffern unterstrichen. In einer Messwiederholungsanalyse werden lineare, quadratische und höhere Effekte in der Zeit untersucht. Das passt nicht zur ordinalen Behandlung des Faktors „Zeit“. Darüber hinaus ist ein einfacher linearer Trend in der Zeit nicht zu erwarten und auch in den Diagrammen nicht zu erkennen. Man müsste also das volle Modell mit 36 Parametern (6 Gruppen und 6 Zeitpunkte) betrachten. Das ist aller Voraussicht nicht interpretierbar und erscheint auch der Fallzahl von $n=111$ nicht angemessen.
2. Die Kurven der einzelnen Gruppen überschneiden sich. Das ist ein Hinweis auf Interaktionen zwischen dem Faktor „Gruppen“ und der Zeit. Die Interpretation von Interaktionen ist in der Regel schwierig, wenn die Faktoren viele Ausprägungen haben und das Design nicht balanciert ist.
3. Die Erfahrung zeigt, dass in einer solchen Situation die Ergebnisse einer Messwiederholungsanalyse als unbefriedigend empfunden werden und regelmäßig noch eine nach Zeitpunkten stratifizierte Auswertung nachgezogen werden muss. Die statistische Validität eines solchen Vorgehens ist jedoch höchst fragwürdig und deshalb wurde die Entscheidung zugunsten der 1-Wege ANOVA getroffen.

Nach Kontrolle der quantitativen Daten auf Normalverteilung wurde daher zunächst als globaler Test eine einfaktorielle Varianzanalyse (1-Wege / one way ANOVA) mit dem Faktor „EKZ-Verfahren“ (Gruppe 1 - 6) durchgeführt. Diese untersuchte, ob es für den jeweiligen Laborparameter zwischen den verschiedenen Gruppen, zum jeweils untersuchten Zeitpunkt, generelle Unterschiede gab. Bei Vorhandensein signifikanter Unterschiede schloss sich als Post hoc Test der Tukey-Test (HSD: honestly significant difference) an. Dieser ermittelte zwischen welchen einzelnen Gruppen es zum entsprechenden Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede gab.

Um die ermittelten Werte einschätzen zu können, wurde ein p-Wert von < 0.05 (d.h. Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$) als statistisch signifikant angenommen und daraufhin die Nullhypothese verworfen¹.

¹ statistische Beratung durch Dr. rer. nat. K. Neumann (Institut für Biometrie und medizinische Informatik der Charité, Campus Mitte)

4 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt sind die erhaltenen Ergebnisse der verschiedenen Systeme dargestellt. Dabei ist darauf zu achten, dass operationstechnisch bedingt für das Kollektiv des OPCAB-Verfahrens keine Werte für die Zeitpunkte III und IV vorliegen können.

4.1 Allgemeine demographische, operative und postoperative Ergebnisse

Unter den insgesamt 111 untersuchten Patienten befanden sich 26 Frauen (23.4 %) und 85 Männer (76.6 %).

Tab. 12 zeigt einen Überblick über die demographischen Ergebnisse.

Alle Gruppen zeigten hinsichtlich BMI, EF, Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten (EKs), Gesamtblutverlust, ITS-Liegedauer, Gesamtaufenthalt und Dauer der Nachbeatmung untereinander keine signifikanten Unterschiede.

In Bezug auf das Alter zeigte die ANOVA einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0.03$). Der anschließende Post hoc Test nach Tukey ergab, dass lediglich das OPCAB-Kollektiv sich signifikant von den Patienten der Medos-Gruppe ($p=0.013$) unterschied.

In der OPCAB-Gruppe sind, bedingt durch die Operationstechnik, keine Bypass- und Klemmzeiten sowie keine Werte zur Flüssigkeitsbilanz existent. Hinsichtlich der Bypass- und Klemmzeit ergaben sich unter den Gruppen mit EKZ keine signifikanten Unterschiede. In der Gruppe der Standard-HLM wurden allerdings die höchsten Zeiten gemessen. Bei der Bilanz ergab die ANOVA einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0.003$). Der Post hoc Test zeigte, dass sich die Gruppe der Standard-HLM jeweils von denen von ECC.O ($p=0.003$) und Mini RX ($p=0.035$) signifikant unterschied.

Insgesamt waren die postoperativen Verläufe der involvierten Patienten komplikationsarm. Einen perioperativen Myokardinfarkt (POMI) erlitten 7 Patienten (6.3 %) (Standard-HLM: 3, Medos: 3, Mini RX: 1). An einem „cardiac low output-Syndrom“ litten postoperativ 2 Patienten (1.8 %) (Standard-HLM: 1, MECC: 1), die im Verlauf auch beide verstarben.

Zwei Reanimationen (1.8 %) infolge postoperativer Asystolie, waren bei beiden Patienten erfolgreich (Standard-HLM: 1, Medos: 1). Im Zuge erhöhter postoperativer Blutverluste wurden insgesamt 7 Rethorakotomien (6.3 %) notwendig, die erfolgreich verliefen (MECC: 3, ECC.O: 2, Standard-HLM: 1, Mini RX: 1).

Eine postoperative Tachyarrhythmia absoluta trat bei 47 Patienten (42.3 %) auf (Standard-HLM: 10, ECC.O: 9, MECC: 9, Mini RX: 8, Medos: 8, OPCAB: 3). An postoperativen

therapiebedürftigen neurologischen und psychischen Komplikationen litten 23 Patienten (20.7 %) (Medos: 9, Mini RX: 4, Standard-HLM: 3, ECC.O: 3, OPCAB: 2, MECC: 2) und an einem postoperativen Nierenversagen mit wenigstens einmaliger Dialysepflicht 4 Patienten (3.6 %) (Standard-HLM: 2, MECC: 1, Medos: 1).

	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
Alter (Jahre)	66.1 ± 7.8	66.0 ± 7.9	63.3 ± 9.6	65.6 ± 8.6	68.6 ¹ ± 6.5	57.8 ¹ ± 11.0
BMI (kg/m²)	27.9 ± 3.0	29.0 ± 6.0	28.0 ± 3.6	28.5 ± 3.5	27.6 ± 3.5	26.9 ± 3.0
EF (%)	62 ± 9.4	65 ± 8.7	64 ± 7.1	61 ± 11.4	61 ± 9.8	58 ± 11.0
Bypasszeit (min)	105 ± 44	82 ± 20	90 ± 27	86 ± 26	91 ± 30	/
Klemmzeit (min)	55 ± 19	43 ± 12	47 ± 15	46 ± 13	46 ± 16	/
Gesamtverlust (ml)	1434 ± 1085	1125 ± 1146	897 ± 527	1096 ± 868	903 ± 657	1015 ± 624
Eks (Stk.)	3.2 ± 4.1	4.0 ± 1.9	2.6 ± 1.6	3.2 ± 3.6	4.1 ± 2.9	1.5 ± 1.3
Bilanz (ml)	1701 ² ± 543	785 ² ± 713	976 ² ± 710	1158 ± 794	1425 ± 1035	/
Nachbeatmung (h)	7.2 ± 2.4	8.0 ± 4.3	13.1 ± 20.0	8.6 ± 4.1	8.9 ± 10.8	6.2 ± 2.8
ITS-Dauer (d)	1.9 ± 2.7	1.6 ± 1.4	1.3 ± 0.7	1.8 ± 2.5	1.8 ± 1.3	3.4 ± 6.6
Gesamtliege- dauer (d)	13.5 ± 6.2	13.6 ± 5.7	14.5 ± 4.2	14.2 ± 3.7	16.2 ± 8.7	15.5 ± 10.0

Tabelle 12: Darstellung der demographischen Ergebnisse

¹ Alter: signifikanter Unterschied zwischen Medos und OPCAB (p=0.013)

² Bilanz: signifikante Unterschiede von HLM zu ECC.O (p=0.003) und von HLM zu Mini RX (p=0.035)

4.2 Biochemische Parametererhebungen

4.2.1 Hämatologische Parameter / Hämodilution / Hämolyse

4.2.1.1 Hämoglobin

Alle Werte sind in Tab. 13 zusammengefasst und in Abb. 8 dargestellt.

Alle Untersuchungsgruppen zeigten präoperativ (Untersuchungszeitpunkt I) keine signifikanten Unterschiede zu einander, so dass von gleicher Ausgangslage ausgegangen werden kann.

Im weiteren Verlauf, insbesondere nach Anfahren der EKZ (Zeitpunkt III) und dem damit verbundenen Blutverdünnungseffekt, kam es zum Abfall der Hb-Werte. Der stärkste hierbei ereignete sich in der Gruppe der Standard-HLM (III), gefolgt vom Medos-Kollektiv (V). Zwischen der Reperfusion (IV) und dem sternalen Verschluss (V) blieben die Werte leicht schwankend konstant, um 24h postoperativ (VI) in allen Gruppen wieder anzusteigen.

Insgesamt wurde der größte Hb-Abfall von 2.6 mmol/l über die Operation hinweg in der Standard-HLM-Gruppe beobachtet, während in den anderen Gruppen die Abfälle geringer ausfielen (Abfall zwischen 1.4 und 1.7 mmol/l). 24h postoperativ regenerierte sich die ECC.O-Gruppe am besten, da sie durchschnittlich ihren präoperativen Wert wieder erreichte. Alle anderen blieben weitgehend untereinander konstant (zwischen 6.4 und 6.8 mmol/l).

Hinsichtlich der signifikanten Unterschiede kristallisierte die ANOVA zwischen den Gruppen den Untersuchungszeitpunkt V heraus ($p=0.004$). Der anschließend durchgeführte Post Hoc Test ermittelte dort ausschließlich signifikante Unterschiede zur Medos-Gruppe, welche hier den geringsten Wert aufwies. Zum einen gegenüber dem OPCAB-Kollektiv ($p=0.004$), mit dem zu diesem Zeitpunkt höchsten Wert, und zum anderen zur Gruppe von Mini RX ($p=0.045$).

Hb (mmol/l)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	7.6 ± 0.8	7.0 ± 0.9	7.6 ± 0.9	7.3 ± 0.9	6.9 ± 1.0	7.8 ± 0.8
II	7.1 ± 0.7	6.6 ± 0.8	6.9 ± 1.0	6.8 ± 0.9	6.8 ± 1.2	7.1 ± 0.5
III	5.0 ± 0.7	5.7 ± 0.8	6.1 ± 0.8	5.7 ± 1.0	5.7 ± 0.9	/
IV	5.5 ± 0.9	5.9 ± 0.6	6.1 ± 1.0	5.7 ± 1.1	5.6 ± 0.8	/
V	5.5 ± 0.9	5.6 ± 0.7	6.0 ± 1.1	5.5 ± 0.7	5.2 ± 0.7	6.4 ± 0.6
VI	6.6 ± 0.7	7.0 ± 1.1	6.5 ± 0.7	6.8 ± 0.6	6.4 ± 0.7	6.6 ± 0.6

Tabelle 13: Darstellung der Hb-Werte (mmol/l)

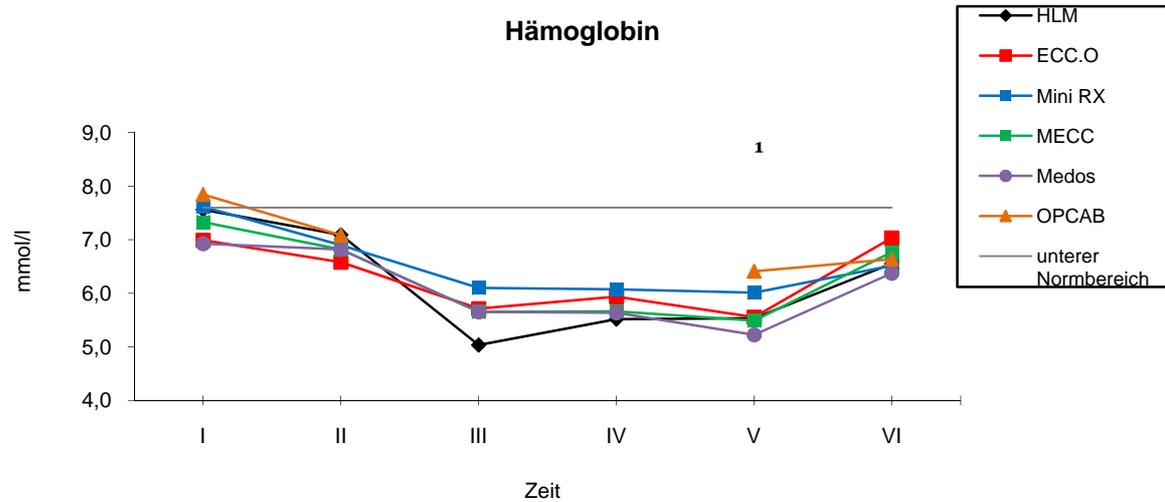


Abbildung 8: Darstellung der Hämoglobinveränderungen im Verlauf (mmol/l)

¹ signifikante Unterschiede von Medos zu OPCAB ($p=0.004$) und von Medos zu Mini RX ($p=0.045$)

4.2.1.2 Hämatokrit

Der Verlauf des Hk-Wertes verhielt sich ähnlich wie der des Hämoglobins. Nach anfänglichem Abfall der Werte, blieben sie zwischen Zeitpunkt III und V nahezu konstant, ehe es 24h postoperativ zum erneuten Anstieg kam (Tab. 14, Abb. 9).

Präoperativ gab es keine Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Im Verlauf der Messungen konnte wiederum der stärkste Abfall in der Gruppe der Standard-HLM gemessen werden (von 0.36 ± 0.03 auf 0.24 ± 0.03). Am konstantesten verhielten sich die Werte der Gruppen von ECC.O und OPCAB.

Zum Untersuchungszeitpunkt V (Abgang von der EKZ vor dem sternalen Verschluss) kristallisierte sich das Kollektiv der OPCAB-Gruppe mit dem höchsten Wert heraus.

24h postoperativ erreichten nur die unter ECC.O operierten Patienten annähernd ihren Ausgangswert, während alle anderen zwischen 0.02 und 0.06 vom präoperativen Ausgangswert abwichen.

Die ANOVA kristallisierte erneut den Zeitpunkt V ($p=0.002$) als signifikant zwischen den Gruppen heraus. Der anschließende Tukey-Test ermittelte Differenzen zwischen der Gruppe von OPCAB und denen von MECC ($p=0.01$) und Medos ($p=0.002$).

Trotz des stärksten Abfalls der Werte in der Gruppe der Standard-HLM, ergaben sich hierbei keine Signifikanzen.

Hk	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	0.36 ± 0.03	0.34 ± 0.04	0.36 ± 0.04	0.34 ± 0.04	0.33 ± 0.05	0.37 ± 0.04
II	0.34 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.05	0.34 ± 0.02
III	0.24 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.28 ± 0.04	0.26 ± 0.05	0.26 ± 0.04	/
IV	0.26 ± 0.04	0.29 ± 0.03	0.28 ± 0.05	0.26 ± 0.05	0.26 ± 0.04	/
V	0.26 ± 0.04	0.27 ± 0.03	0.28 ± 0.05	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.31 ± 0.03
VI	0.31 ± 0.04	0.34 ± 0.05	0.31 ± 0.03	0.32 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.03

Tabelle 14: Darstellung der Hk-Werte

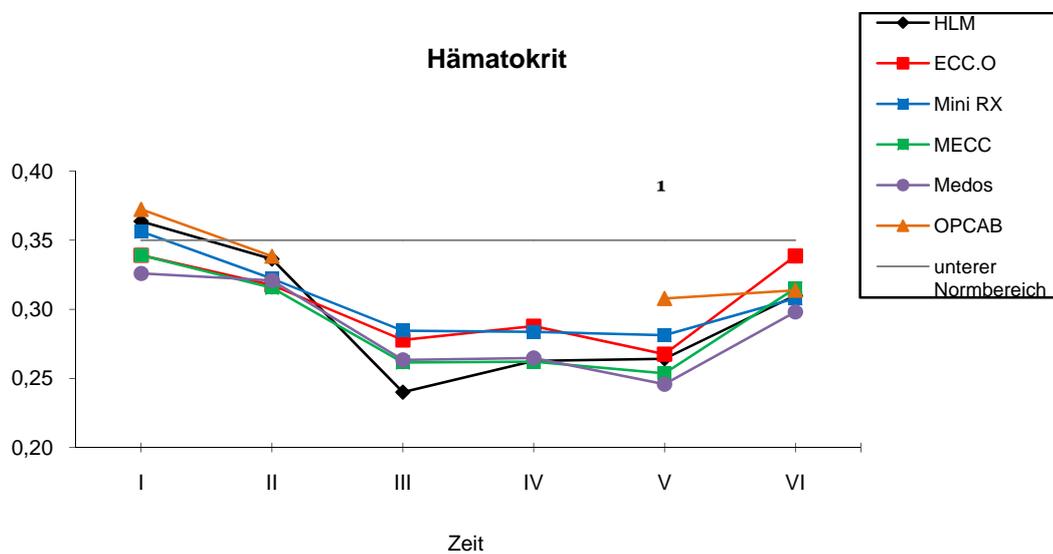


Abbildung 9: Darstellung der Hämatokritveränderungen im Verlauf

¹ signifikante Unterschiede von OPCAB zu MECC ($p=0.01$) und von OPCAB zu Medos ($p=0.002$)

4.2.1.3 Freies Hämoglobin

Tab. 15 und Abb. 10 zeigen den zeitlichen Verlauf des freigesetzten Hämoglobins.

Präoperativ waren keinerlei Unterschiede zwischen den Kollektiven ermittelbar.

Nachdem sich die Werte an den Zeitpunkten I und II in allen Gruppen noch annähernd gleichartig verhielten, zeigte die darauf folgende Phase (bis zum Untersuchungszeitpunkt V) deutliche Unterschiede. In diesem Bereich kam es zum starken Anstieg der Werte in der Gruppe der Standard-HLM von 124.1 ± 86.3 mg/l (II) auf 447.7 ± 202.1 mg/l (V). Die minimierten Systeme und die Gruppe von OPCAB verhielten sich einander sehr ähnlich. 24h postoperativ näherten sich die Werte aller Gruppen wieder einander an.

Die ANOVA ergab an den Zeitpunkten III, IV und V deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem p-Wert von jeweils < 0.001 . Der im Anschluss durchgeführte Post hoc Test ergab zu allen drei Zeitpunkten signifikante p-Werte von jeweils < 0.001 zwischen der Gruppe der Standard-HLM und allen anderen Untersuchungsgruppen, außer, operationstechnisch bedingt, nicht zum OPCAB-Kollektiv an den Zeitpunkten III und IV. Die minimierten Systeme, einschließlich der Gruppe von OPCAB, zeigten keine signifikanten Unterschiede untereinander.

24h postoperativ gab es untereinander keine signifikanten Unterschiede mehr.

f Hb (mg/l)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	96.5 ± 36.6	89.0 ± 36.5	101.8 ± 53.6	81.5 ± 35.3	86.1 ± 30.7	88.1 ± 33.3
II	124.1 ± 86.3	76.6 ± 30.5	86.2 ± 39.8	79.1 ± 27.0	115.9 ± 132.9	100.6 ± 54.3
III	203.9 ± 73.8	88.4 ± 44.7	55.8 ± 23.2	52.1 ± 20.3	55.3 ± 19.7	/
IV	354.6 ± 140.0	77.4 ± 31.4	79.6 ± 81.9	105.1 ± 223.5	108.3 ± 151.5	/
V	447.7 ± 202.1	91.8 ± 39.0	89.8 ± 63.3	88.5 ± 40.4	168.7 ± 281.8	96.6 ± 24.1
VI	104.7 ± 46.5	93.1 ± 36.1	98.1 ± 24.8	115.1 ± 91.5	90.8 ± 32.2	82.2 ± 17.3

Tabelle 15: Darstellung des freien Hb (mg/l)

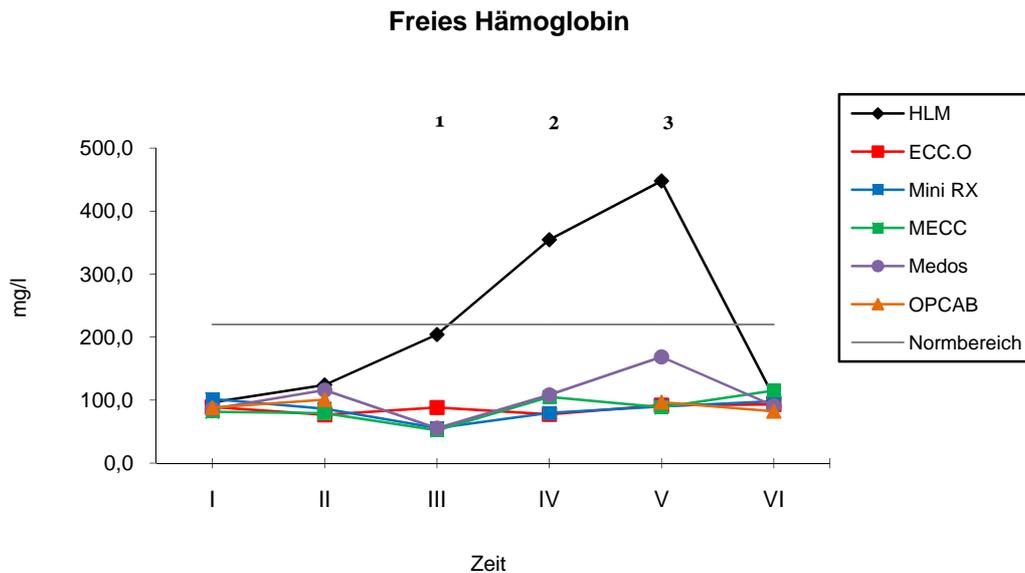


Abbildung 10: Darstellung des freien Hämoglobins im Verlauf (mg/l)

^{1 2 3} signifikante Unterschiede von HLM zu allen Vergleichsgruppen (jeweils $p < 0.001$)

4.2.2 Entzündungsparameter

4.2.2.1 Leukozyten

Präoperativ (I) bestanden keine Unterschiede. Tab. 16 und Abb. 11 zeigen die Entwicklung der Daten.

Alle Untersuchungsgruppen zeigten im Verlauf einen quantitativen Anstieg der Leukozytenzahlen, mit einem Maximum 24h postoperativ.

Der quantitativ höchste Anstieg der Leukozyten erfolgte in der Mini RX-Gruppe gefolgt von der MECC-Gruppe. Die Ergebnisse der unter Standard-HLM operierten Patienten zeigten bei dieser Untersuchung lediglich einen kleinen Anstieg, während diejenigen, die ohne Einsatz der EKZ (OPCAB) operiert wurden, den geringsten Anstieg aufwiesen.

Die ANOVA ergab zwischen den Gruppen eine Signifikanz am Untersuchungszeitpunkt IV ($p=0.016$). Der anschließende Post hoc Test kristallisierte dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Standard-HLM und Medos ($p=0.041$) heraus, da die Medos-Gruppe zu diesem Zeitpunkt die geringste Anzahl an Leukozyten aufwies und das Kollektiv der Standard-HLM die höchste. 24h postoperativ gab es keine signifikanten Unterschiede mehr.

Leukozyten (Gpt/l)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	6.0 ± 3.0	5.3 ± 1.7	6.1 ± 1.3	5.8 ± 1.8	5.8 ± 1.7	5.4 ± 2.1
II	6.1 ± 3.0	5.3 ± 2.2	6.3 ± 1.2	5.5 ± 1.5	5.8 ± 1.3	5.2 ± 1.8
III	6.5 ± 4.0	6.5 ± 2.1	6.7 ± 1.9	6.6 ± 2.2	5.0 ± 1.7	/
IV	9.6 ± 3.6	8.8 ± 4.6	8.1 ± 2.3	6.4 ± 1.7	6.3 ± 2.3	/
V	8.2 ± 4.1	8.0 ± 4.1	9.0 ± 2.9	6.8 ± 2.5	7.5 ± 2.8	5.9 ± 2.2
VI	11.0 ± 3.7	11.2 ± 3.6	12.9 ± 2.7	12.4 ± 3.0	10.8 ± 3.6	10.4 ± 2.0

Tabelle 16: Darstellung der Anzahl der Leukozyten (Gpt/l)

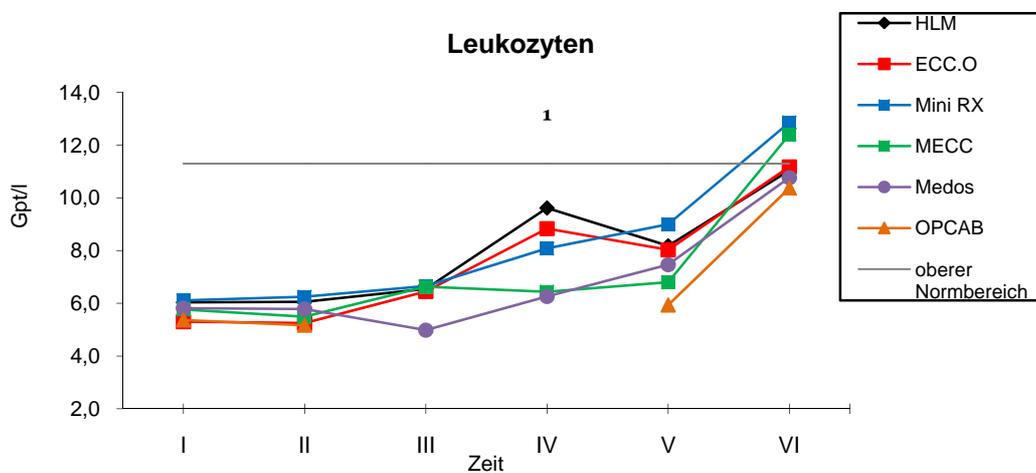


Abbildung 11: Darstellung der Anzahl der Leukozyten im Verlauf (Gpt/l)

¹ signifikanter Unterschied von HLM zu Medos (p=0.041)

4.2.2.2 Neutrophile Granulozyten

Der Verlauf der neutrophilen Granulozyten zeigte bei allen Gruppen einen quantitativen Anstieg, was in Tab. 17 und Abb.12 dargestellt ist. Es bestanden keine präoperativen Unterschiede.

Nach ähnlichem Verlauf der Werte bis einschließlich Zeitpunkt III, wies die Zeitspanne zwischen Punkt IV und V größere Unterschiede auf. Zu beiden Zeitpunkten zeigte die Gruppe der Standard-HLM den Höchstwert auf, mit großer Differenz zu den Gruppen von Mini RX und MECC (IV) sowie zum Kollektiv von MECC und OPCAB (V). Die beiden letzteren wiesen zu diesen Zeitpunkten die geringsten Werte auf. Die Werte 24h postoperativ glichen sich wieder unter den Gruppen einander an.

Auch bei der ANOVA zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt IV ($p=0.008$) und V ($p=0.004$), d.h. während der Spanne zwischen Reperfusion und sternalem Verschluss. Der anschließend durchgeführte Tukey-Test ermittelte signifikante Werte, jeweils zur Gruppe der mit Standard-HLM operierten Patienten. Zum Zeitpunkt IV zu den Gruppen von Mini RX ($p=0.025$) und MECC ($p=0.008$) sowie zum Zeitpunkt V zu denen von MECC ($p=0.047$) und OPCAB ($p=0.001$). 24h gab es postoperativ keine Unterschiede zwischen den Verfahren mehr.

Neutr. Gr. (% d. Leuko- zyten)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	56.9 ± 8.0	58.4 ± 11.2	57.6 ± 8.7	58.3 ± 8.7	62.0 ± 8.5	55.3 ± 8.7
II	54.8 ± 7.1	58.0 ± 12.3	55.6 ± 8.1	59.2 ± 11.2	53.6 ± 8.1	50.5 ± 8.1
III	64.5 ± 22.9	67.5 ± 7.7	62.9 ± 10.2	63.0 ± 9.2	63.8 ± 10.8	/
IV	76.3 ± 7.0	71.1 ± 7.1	65.8 ± 10.3	64.2 ± 6.7	68.3 ± 11.4	/
V	78.9 ± 6.6	71.0 ± 8.8	72.3 ± 8.6	69.6 ± 7.7	72.6 ± 10.1	63.1 ± 8.6
VI	81.0 ± 5.2	82.0 ± 3.9	81.8 ± 5.1	81.1 ± 5.0	80.9 ± 4.4	79.9 ± 5.3

Tabelle 17: Darstellung der neutr. Gr. (% d. Leukozyten)

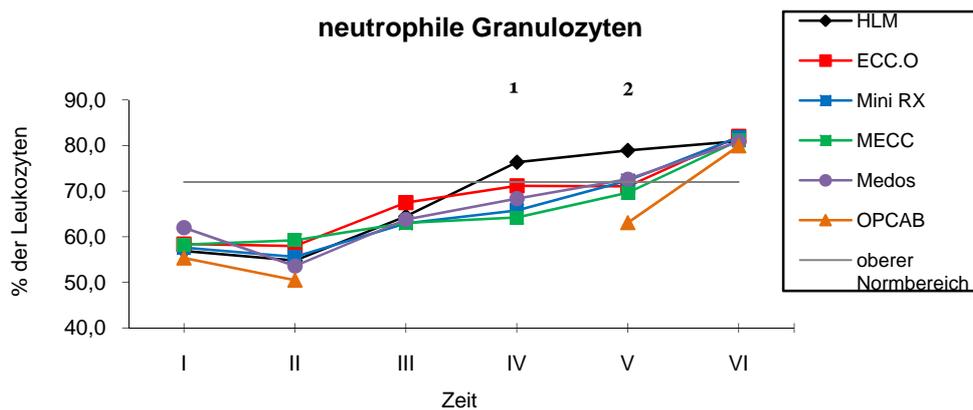


Abbildung 12: Darstellung der neutrophilen Granulozyten im Verlauf (% d. Leukozyten)

¹ signifikante Unterschiede von HLM zu Mini RX ($p=0.025$) und von HLM zu MECC ($p=0.008$)

² signifikante Unterschiede von HLM zu MECC ($p=0.047$) und von HLM zu OPCAB ($p=0.001$)

4.2.2.3 C-reaktives Protein

Die Werte des C-reaktiven Proteins zeigten bis zum sternalen Verschluss (V) einen plateauhaften Verlauf um ihren Ausgangswert. 24h postoperativ (VI) stiegen die Werte allerdings in allen Gruppen z.T. um das 20-fache, wobei quantitativ in der MECC-Gruppe der höchste und unter OPCAB-Bedingungen der geringste Anstieg zu vermerken war (Tab. 18, Abb. 13).

Über den gesamten Zeitverlauf konnten keine signifikanten Unterschiede erhoben werden.

CRP (mg/l)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	6.9 ± 9.0	6.5 ± 6.2	8.8 ± 6.9	10.1 ± 7.3	15.3 ± 21.0	8.1 ± 10.9
II	11.2 ± 12.2	11.6 ± 14.6	8.6 ± 6.9	9.6 ± 10.3	9.7 ± 6.3	4.2 ± 3.9
III	8.2 ± 10.2	10.3 ± 14.5	6.6 ± 4.4	11.2 ± 12.1	13.1 ± 20.8	/
IV	8.1 ± 10.8	14.2 ± 15.0	8.2 ± 5.6	6.8 ± 5.2	12.1 ± 19.0	/
V	6.9 ± 7.9	10.1 ± 13.1	6.1 ± 4.7	8.4 ± 10.1	13.4 ± 21.4	6.8 ± 11.9
VI	161.9 ± 50.7	149.9 ± 51.3	156.4 ± 41.2	167.1 ± 40.1	162.6 ± 56.3	144.3 ± 31.7

Tabelle 18: Darstellung des CRP (mg/l)

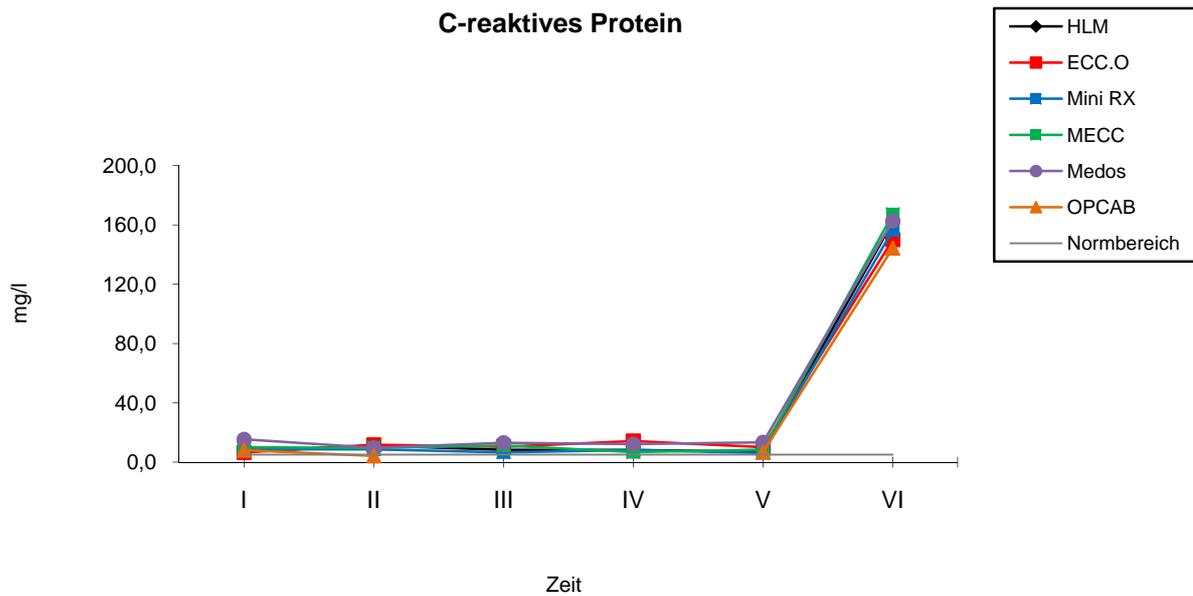


Abbildung 13: Darstellung des C-reaktiven Proteins im Verlauf (mg/l)

4.2.2.4 Interleukin-6

Tab. 19 und Abb. 14 fassen die Daten und den Verlauf des IL-6 zusammen.

Präoperativ existierten keine Unterschiede. Die Betrachtung der IL-6-Werte zeigte bei allen Gruppen bis zum Untersuchungszeitpunkt III lediglich einen minimalen Anstieg. Ab Zeitpunkt IV kam es bei allen zu einer stärkeren Steigerung, was über den Zeitpunkt V hinweg zum Zeitpunkt VI zu einem kräftigen Anstieg der Werte führte. Die Gruppe von Mini RX zeigte hier die Höchstfreisetzung, die geringste hingegen war in der Standard-HLM-Gruppe zu beobachten.

Die ANOVA ermittelte signifikante Werte am Untersuchungszeitpunkt V ($p=0.005$). Der anschließende Tukey-Test ergab an diesem Punkt nur signifikante Unterschiede der Gruppe der Standard-HLM gegenüber den Patientenkollektiven von ECC.O ($p=0.004$), MECC ($p=0.045$) und OPCAB ($p=0.048$). 24h postoperativ existierten keine Signifikanzen mehr.

IL-6 (pg/ml)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	4.0 ± 5.9	5.2 ± 4.4	7.5 ± 18.7	4.4 ± 4.3	13.4 ± 33.2	4.7 ± 6.6
II	4.1 ± 4.9	5.4 ± 4.1	5.3 ± 9.8	6.9 ± 12.6	4.0 ± 3.2	4.7 ± 6.5
III	6.1 ± 3.8	6.8 ± 4.6	12.1 ± 22.2	11.7 ± 10.6	9.8 ± 13.3	/
IV	25.5 ± 20.0	12.8 ± 7.0	45.8 ± 137.9	13.8 ± 6.4	17.7 ± 14.7	/
V	92.6 ± 63.6	29.7 ± 16.5	43.9 ± 57.0	40.3 ± 25.8	58.3 ± 77.7	35.6 ± 27.8
VI	155.0 ± 88.5	199.8 ± 145.1	210.3 ± 130.6	172.0 ± 63.9	182.2 ± 142.3	180.2 ± 110.9

Tabelle 19: Darstellung des IL-6 (pg/ml)

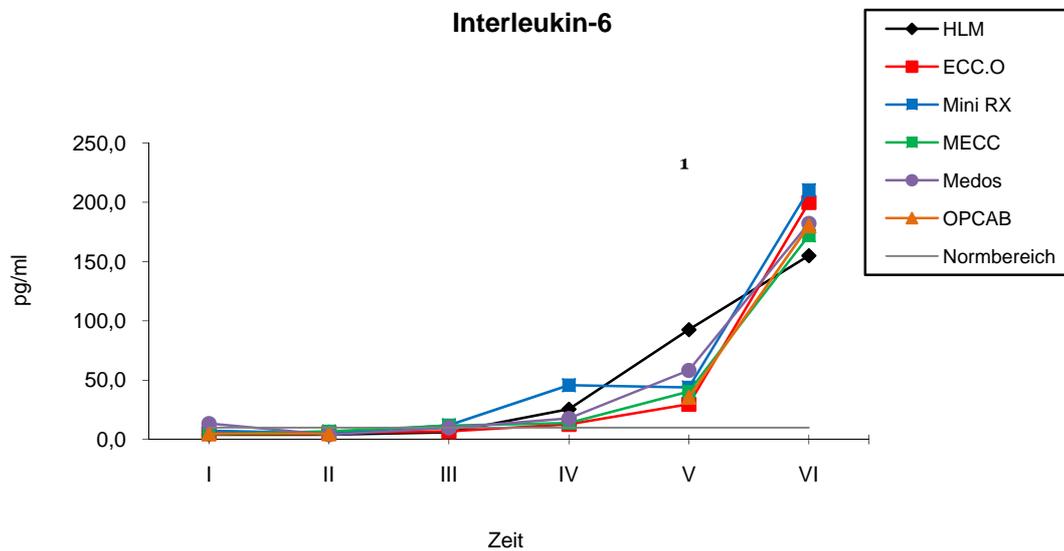


Abbildung 14: Darstellung des Interleukin-6 im Verlauf (pg/ml)

¹ signifikante Unterschiede von HLM zu ECC.O ($p=0.004$), von HLM zu MECC ($p=0.045$) und von HLM zu OPCAB ($p=0.048$)

4.2.3 Gerinnungsparameter

4.2.3.1 Thrombozyten

Die Anzahl der Thrombozyten zeigte über den Verlauf der Operation hinweg einen schwankenden Verlauf aller 6 Gruppen (Tab. 20, Abb. 15). Es kam bei allen bis zum Zeitpunkt III zu einem Abfall der Werte, während es am Zeitpunkt IV bei allen, außer der MECC-Gruppe, zu einem zwischenzeitlichen Anstieg der Thrombozytenzahl kam. Zum Zeitpunkt V fielen jedoch die Werte erneut ab, währenddessen die postoperativen Zahlen bei allen Gruppen einen Anstieg zeigten, ohne allerdings den Ausgangswert zu erreichen.

Der größte Abfall der Werte zum Zeitpunkt V war in der unter MECC operierten Gruppe zu erkennen, der geringste in der ECC.O- Gruppe. Letzt genannte hat postoperativ immerhin die zweithöchsten Thrombozytenzahlen. In der Medos-Gruppe hingegen waren die geringsten Zahlen zu beobachten. 24h postoperativ zeigte die Mini RX-Gruppe die höchste Anzahl an Thrombozyten.

Zu keinem Untersuchungszeitpunkt gab es signifikante Unterschiede.

Thrombozyten (Gpt/l)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	234.2 ± 96.1	198.2 ± 62.4	224.7 ± 62.1	200.8 ± 47.1	186.4 ± 70.9	195.3 ± 57.6
II	221.5 ± 92.7	192.1 ± 65.6	217.4 ± 63.3	186.6 ± 49.2	180.9 ± 55.7	195.0 ± 66.6
III	167.8 ± 85.2	164.4 ± 52.8	184.4 ± 54.1	176.8 ± 49.8	155.8 ± 45.8	/
IV	169.7 ± 58.7	196.0 ± 53.6	211.9 ± 67.7	163.8 ± 41.1	173.8 ± 52.8	/
V	117.3 ± 53.1	130.7 ± 49.2	126.3 ± 34.2	110.4 ± 33.3	112.7 ± 39.1	126.4 ± 40.9
VI	158.1 ± 54.3	171.5 ± 48.4	174.9 ± 51.5	168.3 ± 45.9	148.6 ± 53.5	164.0 ± 55.7

Tabelle 20: Darstellung der Anzahl der Thrombozyten (Gpt/l)

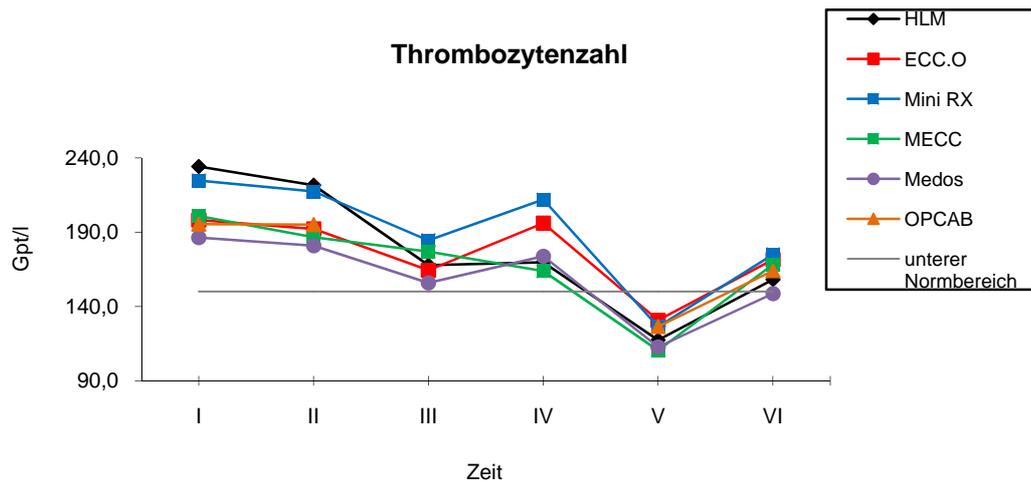


Abbildung 15: Darstellung der Anzahl der Thrombozyten im Verlauf (Gpt/l)

4.2.3.2 Antithrombin III

Tab. 21 und Abb. 16 zeigen den Verlauf der Werte. Es bestanden keine präoperativen Unterschiede. Die Daten aller Gruppen fielen bis hin zum Zeitpunkt V ab, mit einem Zwischenhoch am Zeitpunkt IV. 24h postoperativ stiegen alle erneut an. Es erreichte jedoch keine Gruppe ihre präoperativen Ausgangswerte.

Den geringsten Wert im Verlauf der Messungen zeigte die Gruppe von MECC zum Zeitpunkt V, gefolgt vom Medos-Kollektiv. 24h postoperativ zeigte die ECC.O-Gruppe den höchsten Wert an AT III, gefolgt von der Standard-HLM-Gruppe.

Die ANOVA ergab signifikante Unterschiede zu den Untersuchungszeitpunkten IV ($p=0.003$), V ($p=0.001$) und VI ($p=0.001$). Der anschließende Post hoc Test ergab hauptsächlich Unterschiede in Verbindung mit den Gruppen von MECC und Medos: das Kollektiv von MECC unterschied sich am Punkt IV signifikant von den Gruppen von E.CCO ($p=0.015$) und Mini RX ($p=0.047$) sowie zum Zeitpunkt V von den Gruppen von ECC.O ($p=0.012$) und OPCAB ($p=0.02$). Die Gruppe von Medos unterschied sich 24h postoperativ signifikant von den Gruppen von ECC.O ($p=0.002$) und der Standard-HLM ($p=0.008$).

AT III (% d. Norm)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	91.1 ± 13.9	85.5 ± 13.4	84.8 ± 10.8	80.1 ± 11.6	78.1 ± 13.2	83.4 ± 10.4
II	86.2 ± 12.6	78.1 ± 12.1	75.9 ± 14.1	69.8 ± 12.4	74.4 ± 14.5	75.8 ± 7.7
III	56.7 ± 8.5	66.4 ± 10.7	62.4 ± 12.5	56.9 ± 10.5	57.5 ± 10.8	/
IV	59.6 ± 8.1	71.2 ± 9.3	69.1 ± 12.0	57.9 ± 12.4	60.9 ± 10.7	/
V	58.9 ± 11.1	61.6 ± 8.6	58.9 ± 12.0	49.1 ± 7.2	50.9 ± 13.0	63.3 ± 12.9
VI	74.4 ± 8.5	76.1 ± 8.1	66.5 ± 10.3	66.9 ± 8.7	62.8 ± 12.3	68.3 ± 7.4

Tabelle 21: Darstellung des AT III (% d. Norm)

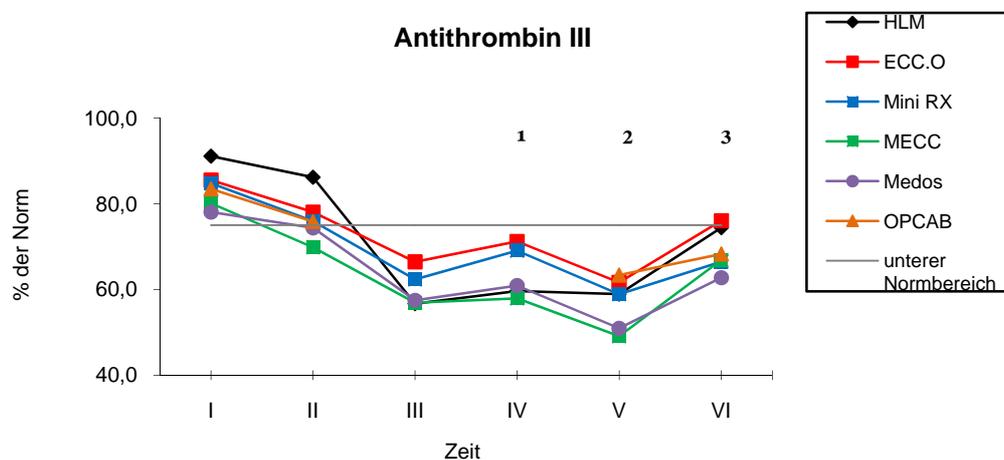


Abbildung 16: Darstellung des Antithrombin III im Verlauf (% d. Norm)

¹ signifikante Unterschiede von MECC zu ECC.O (p=0.015) und von MECC zu Mini RX (p=0.047)

² signifikante Unterschiede von MECC zu ECC.O (p=0.012) und von MECC zu OPCAB (p=0.02)

³ signifikante Unterschiede von Medos zu ECC.O (p=0.002) und von Medos zu HLM (p=0.008)

4.2.3.3 D-Dimere

Die Verlaufsbetrachtung der D-Dimere zeigt, bei fehlenden präoperativen Unterschieden, dass die zum Zeitpunkt I gemessenen Werte zunächst unterschiedlich stark abfielen, um mit leicht systemspezifischen Unterschieden, bis zum 24h postoperativen Messpunkt (VI) wieder anzusteigen (Tab. 22, Abb. 17).

24h postoperativ wurde die höchste Freisetzung an D-Dimeren in der OPCAB-Gruppe gemessen, während die niedrigste Freisetzung in der Mini RX-Gruppe zu beobachten war.

In der Gruppe der Standard-HLM kam es zur höchsten Freisetzung bereits zum Untersuchungszeitpunkt V (sternaler Verschluss des Thorax).

Die Werte 24h postoperativ in den Gruppen der Standard-HLM, von ECC.O, OPCAB und Medos waren höher, als die präoperativen Daten, währenddessen es sich bei den Gruppen von Mini RX und MECC anders herum verhielt.

Die ANOVA zeigte zwischen den Gruppen einen signifikanten Wert zum Untersuchungszeitpunkt V ($p=0.036$). Der darauf durchgeführte Tukey-Test ermittelte zu diesem Punkt zwei signifikante Unterschiede der Gruppe der Standard-HLM, zum einen gegenüber der Gruppe von Mini RX ($p=0.04$) und zum anderen gegenüber der von MECC ($p=0.023$). Ansonsten ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede.

D-Dimere ($\mu\text{g/l}$)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	158.0 ± 55.0	191.0 ± 60.9	180.4 ± 80.0	191.6 ± 198.4	201.7 ± 149.2	176.9 ± 64.5
II	132.0 ± 57.0	190.6 ± 66.5	177.0 ± 72.1	182.5 ± 155.3	157.3 ± 70.0	180.7 ± 92.4
III	124.7 ± 76.7	193.1 ± 78.6	133.8 ± 56.3	146.2 ± 94.4	153.9 ± 77.5	/
IV	203.6 ± 75.9	154.1 ± 72.7	131.1 ± 73.3	120.0 ± 75.9	171.4 ± 121.0	/
V	245.2 ± 114.9	161.6 ± 69.8	141.4 ± 48.7	138.7 ± 105.9	169.2 ± 113.5	184.4 ± 68.4
VI	189.6 ± 77.5	210.0 ± 74.1	167.7 ± 61.0	181.5 ± 118.9	207.3 ± 90.6	255.9 ± 101.1

Tabelle 22: Darstellung der D-Dimere ($\mu\text{g/l}$)

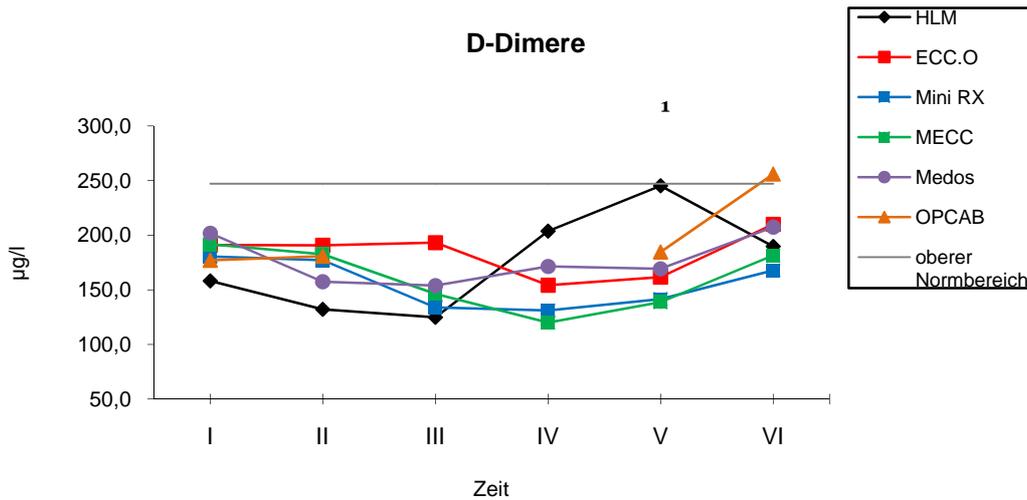


Abbildung 17: Darstellung der D-Dimere im Verlauf (µg/l)

¹ signifikante Unterschiede von HLM zu Mini RX (p=0.04) und von HLM zu MECC (p=0.023)

4.2.4 Schädigung des Herzgewebes während EKZ

4.2.4.1 Kreatinkinase

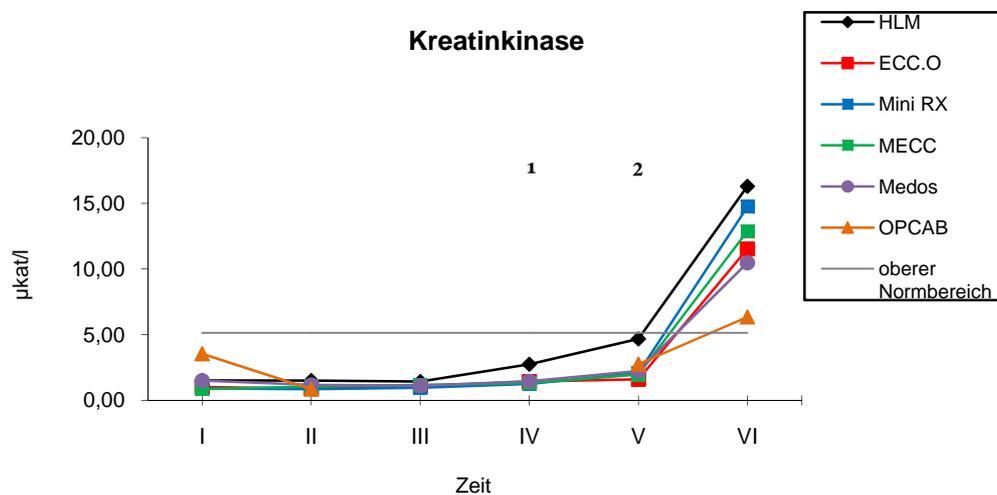
In allen 6 Gruppen kam es zu einem quantitativen Anstieg über die Zeitpunkte I bis VI (Tab. 23, Abb. 18). Präoperativ (I) gab es keine signifikanten Unterschiede, womit eine gleiche Ausgangslage bestand.

Die größte Freisetzung des Enzyms wurde in der Standard-HLM-Gruppe registriert, während die geringste Freisetzung in der OPCAB-Gruppe (VI) zu beobachten war.

Die ANOVA ergab zwischen den Gruppen signifikante Werte zu den Untersuchungszeitpunkten IV (p=0.001) und V (p=0.001). Nach genauerer Betrachtung mit dem Tukey-Test ergaben sich zu diesen beiden Zeitpunkten lediglich signifikante Unterschiede gegenüber der Gruppe der Standard-HLM: zum Zeitpunkt IV zu den Gruppen von ECC.O (p=0.008), Mini RX (p=0.001), MECC (p=0.003) und Medos (p=0.006) sowie auch am Zeitpunkt V zu den Kollektiven von ECC.O (p=0.001), Mini RX (p=0.008), MECC (p=0.003) und Medos (p=0.01). Nur die OPCAB-Gruppe unterschied sich zum Zeitpunkt V nicht signifikant von der Gruppe der Standard-HLM sowie, operationstechnisch bedingt, ebenfalls nicht zum Zeitpunkt IV.

Insgesamt zeigten sich bei der Freisetzung der CK nur signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen zur Standard-HLM und keine unter den Gruppen der minimierten Systeme und des OPCAB-Verfahrens. 24h postoperativ gab es keine Signifikanzen mehr.

CK ($\mu\text{kat/l}$)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	1.52 ± 2.52	1.02 ± 0.73	0.91 ± 0.51	0.85 ± 0.34	1.50 ± 1.50	3.54 ± 8.17
II	1.51 ± 2.32	0.88 ± 0.59	0.85 ± 0.48	1.06 ± 0.44	1.18 ± 1.47	0.86 ± 0.35
III	1.43 ± 1.25	1.08 ± 0.64	0.95 ± 0.31	1.17 ± 0.44	1.12 ± 0.65	/
IV	2.74 ± 1.82	1.44 ± 0.73	1.25 ± 0.49	1.31 ± 0.36	1.46 ± 0.96	/
V	4.67 ± 2.63	1.60 ± 0.66	2.09 ± 0.96	1.97 ± 0.73	2.23 ± 1.61	2.75 ± 5.22
VI	16.30 ± 12.80	11.53 ± 8.12	14.73 ± 18.50	12.88 ± 12.17	10.48 ± 7.72	6.34 ± 2.69

Tabelle 23: Darstellung der CK ($\mu\text{kat/l}$)Abbildung 18: Darstellung der Kreatinkinase im Verlauf ($\mu\text{kat/l}$)

¹ signifikante Unterschiede von HLM zu ECC.O ($p=0.008$), von HLM zu Mini RX ($p=0.001$), von HLM zu MECC ($p=0.003$) und von HLM zu Medos ($p=0.006$)

² signifikante Unterschiede von HLM zu ECC.O ($p=0.001$), von HLM zu Mini RX ($p=0.008$), von HLM zu MECC ($p=0.003$) und von HLM zu Medos ($p=0.01$)

4.2.4.2 kardiales Troponin T

Die Darstellung der cTnT-Freisetzung zeigt Tab. 24 sowie Abb. 19.

Die Ausgangswerte für die Gruppen von Medos und OPCAB waren höher, als diejenigen der anderen Gruppen, ohne sich jedoch untereinander signifikant zu unterscheiden.

Der weitere Verlauf zeigte einen leicht schwankenden Anstieg der Werte aller Gruppen. Bis auf die OPCAB- und Medos-Gruppe zeigten 24h postoperativ (VI) alle Gruppen ihren Spitzenwert.

Über den gesamten Verlauf waren keine signifikanten Unterschiede existent.

cTnT ($\mu\text{g/l}$)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.03	0.02 ± 0.04	0.49 ± 1.46	0.44 ± 1.31
II	0.01 ± 0.01	0.06 ± 0.21	$<0.01 \pm 0.01$	0.10 ± 0.33	0.09 ± 0.29	$<0.01 \pm 0.01$
III	0.01 ± 0.01	0.06 ± 0.17	0.02 ± 0.03	0.09 ± 0.22	0.14 ± 0.47	/
IV	0.03 ± 0.03	0.07 ± 0.18	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.04	0.09 ± 0.25	/
V	0.13 ± 0.06	0.16 ± 0.21	0.18 ± 0.12	0.22 ± 0.29	0.32 ± 0.56	0.51 ± 1.37
VI	0.41 ± 0.61	0.24 ± 0.26	0.27 ± 0.14	0.30 ± 0.30	0.45 ± 0.43	0.18 ± 0.31

Tabelle 24: Darstellung des kardialen Troponin T ($\mu\text{g/l}$)

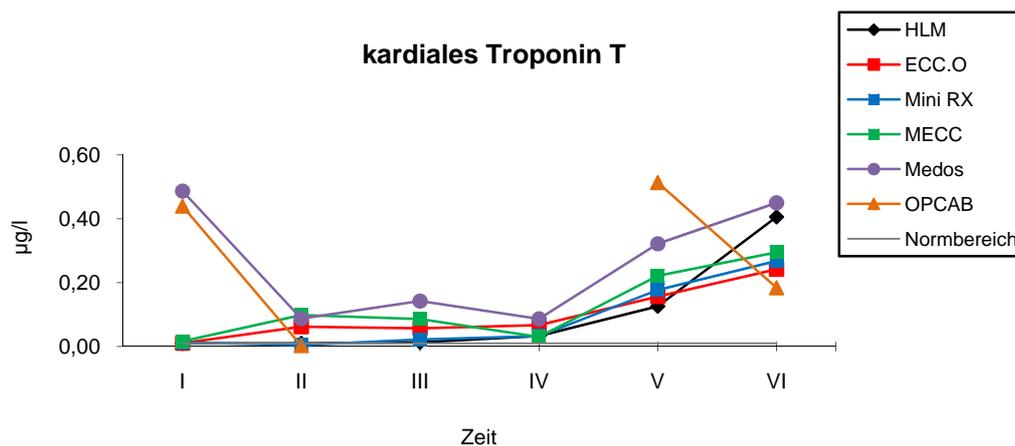


Abbildung 19: Darstellung des kardialen Troponin T im Verlauf ($\mu\text{g/l}$)

4.2.5 Einfluss der EKZ auf die Niere: Kreatinin

Die Daten schwankten im Verlauf annähernd zwischen 60 und 90 $\mu\text{mol/l}$ (Tab. 25, Abb. 20).

Alle Systeme wiesen 24h postoperativ geringere Kreatininwerte auf, als präoperativ, außer in der Medos-Gruppe, wo es zu einem leichten Anstieg der Werte kam.

Nachdem die ANOVA den Untersuchungszeitpunkt VI als schwach signifikant zwischen den Gruppen heraus stellte ($p=0.03$), zeigte der anschließende Tukey-Test bei genauerer Betrachtung keine signifikanten Unterschiede.

Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	HLM	ECC.O	Mini RX	MECC	Medos	OPCAB
I	70.8 \pm 13.8	77.5 \pm 13.9	80.2 \pm 16.6	80.8 \pm 24.7	84.3 \pm 22.8	78.0 \pm 8.7
II	70.9 \pm 12.4	75.4 \pm 13.2	78.1 \pm 22.2	77.1 \pm 20.5	82.5 \pm 15.8	79.2 \pm 7.7
III	65.7 \pm 14.4	75.3 \pm 13.5	79.0 \pm 17.4	77.9 \pm 20.1	82.5 \pm 20.3	/
IV	69.1 \pm 13.3	76.2 \pm 18.2	87.5 \pm 18.7	80.2 \pm 21.4	85.7 \pm 19.3	/
V	70.3 \pm 14.8	76.6 \pm 14.3	79.3 \pm 19.4	78.7 \pm 20.1	79.8 \pm 19.1	79.8 \pm 3.3
VI	63.4 \pm 15.3	63.2 \pm 15.6	78.3 \pm 30.0	64.3 \pm 23.0	86.1 \pm 35.8	63.5 \pm 9.4

Tabelle 25: Darstellung des Kreatinins ($\mu\text{mol/l}$)

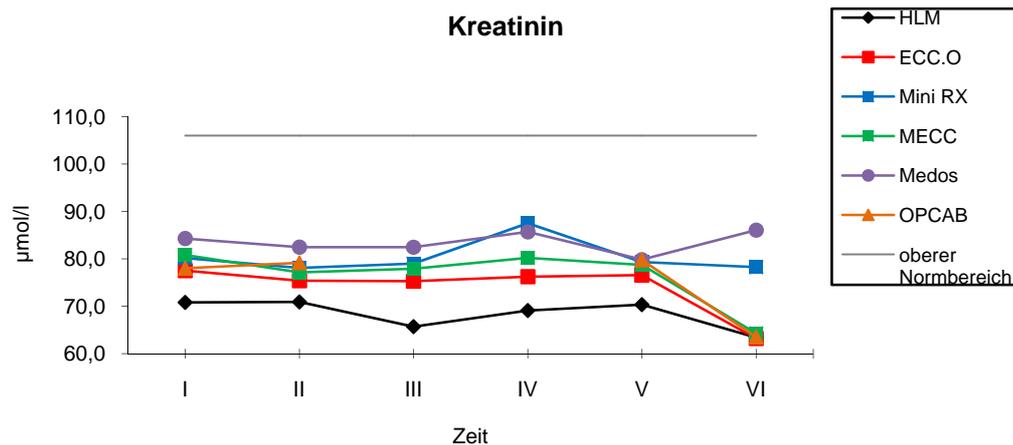


Abbildung 20: Darstellung des Kreatinins im Verlauf ($\mu\text{mol/l}$)

5 Diskussion

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, greifen Extrakorporalsysteme über verschiedenste Stellen in den Organismus ein, mit weitreichendem Einfluss auf Morbidität und Mortalität für den Patienten. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich einer Standard-HLM mit minimierten Systemen / OPCAB-Verfahren, mit dem Ziel der bestmöglichen Reduzierung des schädlichen Einflusses einer EKZ auf den Organismus.

5.1 Hämatologische Parameter / Hämodilution / Hämolyse

5.1.1 Hämodilution (Hb, Hk)

Hb und Hk als Ausdruck der Hämodilution während EKZ werden in der Literatur nicht immer einstimmig interpretiert.

Abdel-Rahman et al zeigten beim Vergleich von Standard-HLM und minimiertem System eine signifikant höhere Hämodilution unter Einsatz der Standard-HLM. Durch die geringere Hämodilution unter Einsatz des minimierten Systems, aufgrund des reduzierten Aufbaus mit geringerem Primingvolumen, konnten hier deutlich höhere Hk-Werte nachgewiesen werden. Diese unterschieden sich nicht nur nach Beginn der EKZ, sondern selbst am Ende (44).

Beghi et al beschrieben unter Einsatz eines minimierten Systems zudem stabilere Hb-Level, was in einem geringeren Bedarf der Patienten an Erythrozytenkonzentraten mündete (63). Eine weitere Arbeit zeigte ähnliche Resultate mit signifikant geringeren Abfällen von Hk und Hb unter Einsatz des minimierten Systems und einem signifikant erhöhten Bedarf an Transfusionen in der Standard-HLM-Gruppe. Die postoperativen Blutverluste waren hierbei unter Einsatz der Standard-HLM höher, jedoch ohne Signifikanz (40).

Allerdings gibt es ebenso kontroverse Stellungnahmen, mit Schwerpunkt Blutverlust und Transfusionsbedarf. In der oben bereits erwähnten Arbeit von Abdel-Rahman et al kam es im Vergleich zur Standard-HLM in der Gruppe des minimierten Systems zu signifikant erhöhten intraoperativen Blutverlusten. Das Resultat war ein erhöhter Bedarf an Erythrozytenkonzentraten unter minimierten Bedingungen, während der Hk jedoch stabiler war (44). Eine weitere Arbeit zeigte weder beim Blutverlust, noch beim Bedarf an Bluttransfusionen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Systemen (45).

Die vorliegende Arbeit zeigte bei den Hb- und Hk-Werten eindeutige Resultate. Es gab zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen signifikanten Unterschied gegenüber dem Kollektiv der Standard-HLM.

Eine geringe Abweichung unter den Vergleichsgruppen war zum Untersuchungszeitpunkt V zu verzeichnen (Thoraxverschluss), bei dem überhaupt nur signifikante Unterschiede existierten. Besonders das OPCAB-Verfahren zeigte sich zu diesem Zeitpunkt etwas überlegen. Es wies dort jeweils die stabilsten Hb- und Hk-Werte auf, u.a. mit signifikanten Unterschieden zur Gruppe von Medos, welche im negativen Sinne zum Zeitpunkt V hervor trat. Trotzdem sind die minimierten Systeme im Schnitt als gleichwertig zu beurteilen. Alle genannten Unterschiede waren 24h postoperativ nicht mehr existent, was jedoch nicht ausschließlich systembedingt sein muss, da es zum Zeitpunkt V zum Abgang von der EKZ kam.

Trotz des erhöhten Primingvolumens unter Einsatz der Standard-HLM, kam es zu keiner signifikant erhöhten Hämodilution in dieser Gruppe. Dieses Argument konnte somit nicht bestätigt werden. Die Anwendung einer Standard-HLM stellt damit, bezüglich Hb- und Hk-Wert, keinen signifikanten Nachteil dar.

Dass die Gruppe, die unter OPCAB-Bedingungen operiert wurde, die stabilsten Werte ergab, ist am operationstechnisch bedingten Fehlen des Primings erklärbar. Dadurch fällt jegliche Dilution des Blutes weg, womit es sogar eher möglich ist, geringe Blutverluste besser zu kompensieren, als es allen anderen Gruppen möglich wäre, die unter Einsatz der EKZ arbeiten. Der scheinbare Vorteil des OPCAB-Verfahrens sollte aber auch nicht ausschließlich auf das Nicht-Vorhandensein einer EKZ zurück geführt werden, sondern auch auf die besondere Umsicht des Operateurs, extrem blutsparend operieren zu müssen.

Die Argumente des erhöhten Blutverlustes und der damit erhöhten Transfusionsbedürftigkeit unter Anwendung der Standard-HLM konnten nicht bestätigt werden. Es gab diesbezüglich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings konnte unter Standard-HLM-Bedingungen der höchste Verlust gemessen werden, was schon einen Vorteil der minimierten Systeme darstellt.

Insgesamt sollten die Werte des Hb und Hk allerdings nicht überbewertet werden, da Erythrozytenkonzentrate bei eingeschränktem Hb und Hk üblicherweise an laufender HLM gegeben werden, um mit ausgeglichenen und stabilen Werten vom System zu gehen und die Hämodilution bestmöglich zu kompensieren.

5.1.2 Hämolyse (freies Hb)

Das freigesetzte Hb, als Zeichen der Hämolyse, gibt Hinweise bezüglich des Zellschadens, der unter Einsatz der EKZ entstanden ist.

Die Pilotstudie zu dieser Arbeit von Just et al zeigte einen steilen Anstieg des freien Hb unter Einsatz der Standard-HLM, der bis zu 5-fach höher war, als die Werte des minimierten Systems. Deren Werte stiegen nur moderat an, ohne nur ansatzweise die Dimension der Gruppe der Standard-HLM zu erreichen. Dementsprechend gab es stark signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten nach der Cross-Clamp, Reperfusion und dem Abgang von der EKZ. 24h postoperativ glichen sich die Werte wieder an (45).

Eine weitere Studie von Wippermann et al belegte einen doppelt so hohen Anstieg des freien Hb unter Einsatz der Standard-HLM im Vergleich zum minimierten System, allerdings eine 5-fache Erhöhung im Vergleich zum OPCAB-Verfahren (47). Auch andere Arbeiten belegten das Resultat des Anstiegs des freien Hb unter Standard-HLM-Bedingungen (14, 63).

Grundlegende Erklärung für die Hämolyse ist der kontinuierliche Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche und der Luft. Über erhöhte Schergeschwindigkeiten entstehen dabei vermehrt Schubspannungen (6). Weiter von Bedeutung scheint vermehrte Hämodilution zu sein, wodurch die Zellen in ihrer Verformbarkeit reduziert werden, was zu erhöhter Hämolyse führt (11). Ebenfalls könnte für die erhöhte Schubspannung sowie Luftaspiration der Kardiotomiesauger unter Anwendung der Standard-HLM verantwortlich sein, dessen Gebrauch als ein Hauptgrund für den Zellschaden gesehen wird (64). Ebenso von Bedeutung stellt sich zur Fremdoberfläche die Reinfusion von zerstörtem Zellmaterial dar, da eine Beschichtung und Zellseparation zu deutlich geringerem Zellschaden führte (14).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben eindeutige Resultate. Ähnlich der Pilotstudie von Just et al, kristallisierten sich die Untersuchungszeitpunkte III, IV und V heraus, mit signifikanten Unterschieden zur Gruppe der Standard-HLM. Diese Gruppe unterschied sich von allen Vergleichsgruppen (minimierte Systeme und OPCAB-Verfahren) an den genannten Punkten signifikant. Dieses Ergebnis unterstreicht die Resultate der oben genannten Studien und belegt, dass es unter Einsatz der Standard-HLM zu massivem erythrozytärem Zellschaden kommt.

Erstaunlich ist allerdings, dass sich dieses Ergebnis nicht in deutlich erniedrigten Hb- und Hk-Werten darstellte. Allerdings muss dabei bedacht werden, dass während laufender HLM Eks

zur Stabilisierung von Hb und Hk verabreicht wurden, was die Interpretation erschwert. Ein weiterer Grund für die nicht deutlich erniedrigten Hb- und Hk-Werte liegt in der laborchemischen Bestimmungsmethode: die Messung des Hb, und abgeleitet auch der Hk, basiert auf einer Trübungsänderung. Mit dem Photometer wird zunächst ein Reagenzienleerwert bestimmt und nach „Zwangshämolyse“ der Erythrozyten, die Trübungsänderung gemessen. Das bedeutet, dass natürlich auch das freie Hb, welches während der EKZ freigesetzt wurde, messtechnisch im Gesamt-Hb mit enthalten ist, was die stabilen Hb-Werte, und davon abgeleitet auch Hk-Werte, mit erklärt. Ebenfalls muss dargelegt werden, dass die signifikanten Ergebnisse bereits 24h postoperativ alle nicht mehr existent waren, was für die hohe Regenerationsfähigkeit des menschlichen Organismus spricht und ebenfalls durch die intraoperative Gabe von Eks mit bedingt sein kann.

Unter den Vergleichsgruppen zeigte das Operieren unter OPCAB-Bedingungen einen stabilen Verlauf des freien Hb, jedoch über die verschiedenen Zeitpunkte hinweg nicht die geringsten Werte, außer 24h postoperativ. Die Gruppen von Mini RX und ECC.O zeigten unter den minimierten Systemen den günstigsten Verlauf, während die Kollektive von Medos und MECC weniger gut abschnitten.

Bei der Interpretation dieser Resultate scheint die Größe der Fremdoberfläche von Bedeutung zu sein, da diese in der Gruppe der Standard-HLM am größten ist, was hauptsächlich an der Größe der Oberfläche des Schlauchsystems liegt. Jedoch kann diese nicht als alleiniger Grund gelten, da das System von ECC.O, als minimierte Methode mit der geringsten Oberfläche, nicht das beste minimal-invasive System allein darstellte, sondern das System von Mini RX eine deutlich größere Oberfläche bei annähernd gleichen Werten aufweist. Auch die Art der Pumpe kann nicht allein der Grund der Veränderungen sein, da alle Systeme zur Verringerung einer Zerstörung der Zellen statt mit einer Rollerpumpe, mit einer Zentrifugalpumpe arbeiteten. Allerdings arbeiteten alle mit einer Radialpumpe, außer dem System von Medos, das mit einer Diagonalspumpe lief. Bei der Radialpumpe tritt das Blut senkrecht (radial) zur Pumpenwelle aus dem Laufrad aus. Durch diese Strömungsumlenkung im Laufrad werden, im Gegensatz zu Axialpumpen, höhere Zentrifugalkräfte realisiert, die zu höheren Förderdrücken, bei allerdings kleineren Volumenströmen, führen. Bei der Diagonalspumpe, einer Zwischenform aus Radial- und Axialpumpe, tritt das Blut schräg zur Pumpenwelle (diagonal) aus dem Laufrad. Durch diese Konstruktion sind höhere Drehzahlen möglich, welche aber auch zu stärker ausgeprägter Hämolyse führen kann, was die Werte der Medos-

Gruppe zum Zeitpunkt V (168.7 ± 281.8 mg/l) zeigten. Da aber neben dem System von Medos auch das Kollektiv von MECC (IV, VI) insgesamt weniger gut abschnitt, kann die Art der ZFP auch nur ein Teilaspekt sein.

Die Art der Beschichtung scheint neben der Größe der Fremdoberfläche und der Art der ZFP eine besondere Stellung einzunehmen. Während beim System der Standard-HLM lediglich der Oxygenator und der arterielle Filter beschichtet waren, waren die über den Verlauf weniger vorteilhaften Systeme von MECC und Medos mit einer Heparinbeschichtung aller Bestandteile versehen. Diese konnte scheinbar nicht den besonders positiven Effekt darlegen. Trotz dessen kann das nicht der alleinige Grund sein, da das System von Medos noch schlechter abschnitt, als das Kollektiv von MECC. Da beide annähernd gleich große Oberflächen besitzen, scheint vielleicht die Art der ZFP doch vordergründiger zu sein. Bei der Betrachtung der Resultate der Gruppen von MECC und Medos sollte abschließend bedacht werden, dass diese, trotz des weniger guten Abschneidens unter den Vergleichsgruppen, besser sind, als die der Gruppe der Standard-HLM.

Das System von Mini RX, mit einer X-Coating®-Beschichtung versehen, zeigte, trotz relativ großer Oberfläche unter den Vergleichsgruppen, die stabilsten Werte, neben den Kollektiven von ECC.O und OPCAB, wodurch dieser Beschichtung ein besonders positiver Effekt eingeräumt werden kann.

Auch der erwähnte Blut-Luft-Kontakt ist ein möglicher Grund für die stark erhöhten Werte des freien Hb beim Kollektiv der Standard-HLM, da dieses System als einziges ein venöses Reservoir besitzt, wodurch erhöhte Schubspannungen entstehen können (6).

Der Einfluss der Hämodilution ist schwierig zu interpretieren, da die Hk- und Hb-Werte keine großen Unterschiede ergaben, vielleicht durch gute Kompensation des Organismus und / oder einer verfälschten Aussage durch intraoperative Ek-Gabe. Dennoch hat die Standard-HLM, durch den vergrößerten Aufbau, ein deutlich erhöhtes Primingvolumen und damit rein technisch eine erhöhte Hämodilution. Diese kann über eine reduzierte Verformbarkeit der Zellen zu erhöhter Hämolyse geführt haben (11).

Zusätzlich zum protektiven Effekt einer Beschichtung könnte sich die fehlende Reinfusion zerstörter Blutbestandteile ausgeübt haben, worauf in der Literatur bereits hingewiesen wurde, da die Kombination aus beidem den geringsten Zellschaden aufwies (14). Da ein Cell-Saver-Mechanismus, wenn überhaupt auch nur bei geringen Blutverlusten, bei den minimierten Systemen im Einsatz war, kann diese Innovation zwar einen additiven Benefit darstellen, jedoch nicht allein für den Vorteil eines einzelnen Systems verantwortlich sein, da es bei allen minimierten Systemen im Einsatz war.

Der intraoperative Vorteil der Vergleichsgruppen liegt klar auf der Hand. In wie weit die langfristige Morbidität verbessert wird, müssen allerdings Studien mit Langzeitverlauf ergeben.

Hinsichtlich der Zielstellungen konnte der schädigende Effekt einer Standard-EKZ belegt werden, ebenso der besondere Vorteil der Vergleichsgruppen bei der Hämolyse. Die kontroversen Darstellungen bezüglich Blutverlust und Transfusionsbedürftigkeit konnten dahingehend geklärt werden, dass es keine statistischen Unterschiede gab, obwohl die Standard-HLM schon den quantitativ höchsten Verlust zeigte. Bei Betrachtung der technischen Innovationen scheint eine Beschichtung von besonderem Vorteil zu sein. Hierbei zeigte sich die X-Coating®-Beschichtung besonders vorteilhaft, da das System von Mini RX, trotz der größten Fremdoberfläche unter den Vergleichsgruppen, den stabilsten Verlauf zeigte. Trotzdem ist die Größe der Fremdoberfläche von Bedeutung, da das System von ECC.O, mit der geringsten Fremdoberfläche, neben dem System von Mini RX ebenfalls gute Resultate lieferte, so dass diese beiden Innovationen gleichwertig zu beurteilen sind. Ein System, welches diese beiden Komponenten kombiniert beinhaltet, könnte deutlich geringere Hämolyseraten aufweisen.

Trotz dieser tendenziellen Vorteile der beiden Systeme sollte bedacht werden, dass keine der Vergleichsgruppen den Referenzwert überschritten hat, im Gegenteil zum Kollektiv der Standard-HLM, so dass alle in der Literatur anerkannten Verbesserungen (s.o.) ebenfalls von Bedeutung sind, wenn auch die beiden o.g. vordergründig sind.

5.2 Entzündungsparameter

Unter Einfluss der EKZ kann es zu einer systemischen Entzündungsreaktion kommen, was zu postoperativen Komplikationen (betreffend Lunge, Leber, Niere, Gehirn, Gerinnung), bis hin zum Multiorganversagen (MODS) führen kann (46). Die Inzidenz von Infektionen ist bei Patienten, die unter EKZ operiert wurden, signifikant höher, als bei Eingriffen ohne EKZ (65).

Bereits Kirklin et al (1983) konnten nachweisen, dass es unter EKZ zur Aktivierung des Komplementsystems kommt, was massivste Anstiege von C3a und C5a zeigten. Sie konnten ebenfalls belegen, dass die Aktivierung des Komplementsystems durch den Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der EKZ zu erklären ist. Durch die Erhöhung dieser Anaphylatoxine kommt es zu Organdysfunktionen, was sich in einer den gesamten

Organismus betreffenden inflammatorischen Reaktion niederschlägt (17). Dass die Fremdoberfläche einen Hauptanteil am inflammatorischen Geschehen beiträgt, belegt weiter der positive Effekt einer Beschichtung, z.B. mit Heparin, was zu reduzierter Inflammation führt (32).

Ein wichtiger inflammatorischer Marker unter EKZ ist das IL-6, was erhöhte Werte unter Einsatz einer HLM belegen (43).

Von besonderer Bedeutung ist die Phase der Reperfusion des zuvor ischämischen Gewebes. Die entstandene Hypoxie führt zu verstärktem Anstieg des proinflammatorischen Zytokins IL-6, was zu verstärkter Migration neutrophiler Granulozyten ins ischämisch / hypoxisch geschädigte Herzgewebe führt. Es wird vermutet, dass das IL-6 von hypoxischen Myozyten stammt, weshalb dieses Zytokin eine Schlüsselrolle im Entzündungsprozess während und nach der EKZ einnimmt (24).

Untersuchungen zwischen HLM und OPCAB-Verfahren konnten einen Zusammenhang zwischen der Freisetzung des Zytokins und dem Grad der Schädigung des Myokards, gemessen an der Freisetzung der CK-MB, feststellen. So zeigt ein frühzeitiger Anstieg des IL-6 eine globale myokardiale Schädigung an (22).

Es ist bekannt, dass Zytokine Mechanismen verursachen, die zu schädigenden Prozessen nach dem Bypass führen und eine reduzierte Freisetzung dieser proinflammatorischen Mediatoren zu einer geringeren postoperativen Entzündungsreaktion führen kann. Das ist dahin gehend wichtig, da die inflammatorische Reaktion für postoperative Morbidität und Mortalität verantwortlich ist (43).

Eine weitere Arbeit, die eine Standard-HLM mit einem off-pump-Verfahren verglich, zeigte weiter signifikant höhere Werte an Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Monozyten unter Anwendung der HLM (65). Die Leukozyten stellen dabei mitunter den Schlüssel-Zelltyp, da es durch ihre Rekrutierung, Aktivierung und ihre zytotoxischen Effekte zum Zellschaden kommt (43).

Neutrophile Granulozyten antworten dabei auf lösliche inflammatorische Mediatoren nicht nur mit Phagozytose der fremden Pathogene und beschädigten Gewebepartikel, sondern setzen auch toxische Substanzen und Mediatoren frei, die mehr Leukozyten rekrutieren (43).

Auch das klinisch häufig mit einbezogene CRP zeigte in einer weiteren Studie, dass es postoperativ unter Anwendung einer Standard-HLM, im Vergleich zu einem minimierten System, zu signifikant erhöhten Werten kam (40).

Zusammenfassend kann es unter Einsatz eines minimierten Systems, im Vergleich zur Standard-HLM, zu einem reduzierten SIRS kommen, was Fromes et al bereits nachweisen konnten (43).

Jedoch gibt es hinsichtlich der Inflammation auch kontroverse Darstellungen in der Literatur. Bical et al konnten keine Unterschiede zwischen HLM und minimiertem System hinsichtlich Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, IL-6 und CRP erkennen (46).

Eine weitere Arbeitsgruppe beschrieb ähnliche Resultate, indem sie zwar erhöhte Werte von Leukozyten, CRP und IL-6 unter Anwendung der Standard-HLM beschreiben, allerdings ohne signifikante Unterschiede im Vergleich zum untersuchten minimierten System (63).

Eine Arbeit von Wippermann et al, bei der u.a. der typische Inflammationsmarker IL-6 untersucht wurde, ergab, dass sich prä- und intraoperativ keine Unterschiede herausstellten. Postoperativ war sogar ein signifikant stärkerer Anstieg des IL-6 unter Anwendung des minimierten Systems zu verzeichnen (47).

Die Studienlage zu isolierten Untersuchungen zwischen minimierten Systemen ist sehr rar. Durch ihren geschlossenen und komprimierten Aufbau unterscheiden sie sich zwar grundlegend von der Standard-HLM, trotz dessen bleibt die Problematik der Inflammation bestehen. Es kann und darf lediglich von einer Reduzierung die Rede sein.

So stellten Bical et al fest, dass die minimierten Systeme ein Versuch sind, das SIRS zu reduzieren, und zwar durch Senkung des Blut-Luft-Kontaktes und geringerer Hämodilution, jedoch sei es nur ein Versuch, den es durch weitere Forschung zu verbessern gilt (46).

Daher war es und ist es noch immer Hauptziel, das Konzept der EKZ so zu verändern, dass Morbidität und Mortalität weitest gehend gesenkt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den schädlichen Einfluss der EKZ quantitativ zu bewerten. Weiter sollte geprüft werden, ob die Anwendung eines minimierten Systems oder gar das völlige Weglassen einer EKZ (OPCAB), im Vergleich zur Anwendung einer herkömmlichen Standard-HLM, zu geringeren inflammatorischen Antworten führt. Das Hauptaugenmerk sollte dabei auf die einzelnen technischen Innovationen gerichtet sein.

Ein weiteres Ziel war es, die zum Teil kontroversen Darstellungen in der Literatur zu bewerten.

Die Resultate dieser Arbeit zeigen zwei relevante Aspekte, die sich mit der Mehrheit der Ergebnisse der Literatur decken.

Zum einen gab es nur signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen, d.h. der minimierten Systeme und des OPCAB-Verfahrens, gegenüber der Standard-HLM. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt existierten signifikante Unterschiede innerhalb dieser Vergleichsgruppen. Die Anwendung der Standard-HLM führt also zu höheren inflammatorischen Antworten, als die der minimierten Systeme bzw. das Operieren ohne Einsatz einer EKZ (OPCAB).

Zum anderen kristallisierten sich die Untersuchungszeitpunkte IV und V bei der Darstellung der erhaltenen Signifikanzen heraus. Das bedeutet, dass die Spanne zwischen der Reperfusion und dem Abgang von der EKZ einen sensiblen Zeitabschnitt darstellt, was sich mit Erkenntnissen vorheriger Arbeiten deckt.

Bei der Betrachtung der Leukozyten zeigt die vorliegende Arbeit, dass diese nicht die beschriebene Schlüsselposition einnehmen. Es gab lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Standard-HLM und dem Kollektiv von Medos. Diese Signifikanz ist allerdings sehr schwach. Jedoch ergab sich dieser Unterschied zum Zeitpunkt der Reperfusion, welche einen besonderen Stellenwert besitzt.

Bei weiterer Betrachtung der neutrophilen Granulozyten fällt auf, dass erneut die Spanne zwischen der Reperfusion und dem Abgang von der EKZ eine Rolle spielt. Wiederum steht hierbei die Gruppe der Standard-HLM im Vordergrund mit der Höchstfreisetzung zu diesen Untersuchungszeitpunkten. Während der Reperfusion (IV) überstiegen die Zahlen signifikant diejenigen von Mini RX und MECC, zum Sternumverschluss (V) diejenigen von MECC und OPCAB. Diese Tendenz ist auch gegenüber den anderen minimalisierten Verfahren zu beobachten, allerdings ohne statistische Relevanz. Somit kann man eine relativ gute Übereinstimmung mit beschriebenen Erkenntnissen aus der Literatur erkennen, dass in Hinblick auf die Inflammation ein Hauptaugenmerk auf der Reperfusion zuvor ischämischen Gewebes liegt. Ein erhöhter IL-6-Spiegel führt hierbei zum verstärkten Einwandern neutrophiler Granulozyten (24). Die OPCAB-Gruppe zeigte im Verlauf stets die geringsten Werte, ähnlich dem Verlauf der Leukozyten.

Bei Betrachtung der Ergebnisse des IL-6, dem Zytokin, dem eine Schlüsselrolle im Entzündungsprozess unter Einsatz der EKZ eingeräumt wird, stellt sich der Untersuchungszeitpunkt des Sternumverschlusses als markant heraus. Auch hier stellte das Kollektiv der Standard-HLM die Gruppe mit der Höchstfreisetzung, was sich in signifikanten

Unterschieden zu den Gruppen von MECC, OPCAB und ECC.O zeigte. Das System von ECC.O zeigte sich hierbei als bestes mit den geringsten Werten, gefolgt erneut vom OPCAB-Kollektiv.

Jedoch konnte der Aspekt der Reperfusion, als sensibler Phase im Inflammationsprozess, zum Teil erneut belegt werden. Der in dieser Arbeit als Punkt IV bezeichnete Wert stellt die Phase der Reperfusion zuvor ischämischen Gewebes dar. Man kann davon ausgehen, dass selbst der Zeitpunkt V, dem Abgang von der EKZ noch vor dem sternalen Verschluss, in diese relativ kurze Spanne mit einbezogen werden kann.

Diese Arbeit konnte belegen, dass es unter der Reperfusion zum simultanen Anstieg von IL-6 und Einwandern inflammatorischer Zellen kommt, was für die neutrophilen Granulozyten bereits bekannt ist: IL-6 wird in dieser Phase von zuvor hypoxischen Myozyten gebildet, was die verstärkte Migration der genannten Zellen zur Folge hat. Deshalb kann durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden, dem IL-6 eine Schlüsselrolle zuzuschreiben, wie es in der Literatur bereits beschrieben ist (24).

Die Vermutung, dass IL-6 von Kardiomyozyten stammt, zeigt eine Arbeit, die das Myokard als Hauptquelle proinflammatorischer Zytokine nach EKZ darstellt (21).

Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, da es im Zeitverlauf zum Anstieg der Werte der CK, als unspezifischen Marker für eine myokardiale Alteration, und des kardialen Troponin T, als spezifischen Indikator, kam. Diese Resultate legen nahe, dass das Myokard eine Hauptquelle für die Freisetzung von IL-6 sein könnte.

Das CRP ergab keine signifikanten Unterschiede. Damit konnte ein in der Literatur beschriebener, signifikanter Anstieg des CRP unter Einsatz der Standard-HLM mit unseren Methoden nicht gezeigt werden.

Zusammenfassend konnten die in der Literatur kontrovers betrachteten Aspekte der Inflammation nicht vollständig geklärt werden. Es konnten einige signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen gegenüber der Standard-HLM nachgewiesen werden, jedoch kam es unter Einsatz der Standard-HLM bei keinem Wert zur Höchstfreisetzung.

Man muss bei der Interpretation der klinischen Relevanz auch die Referenzbereiche der Werte beachten. Bei den Leukozyten blieben vier Kollektive über den Verlauf in diesem Bereich, außer den Gruppen von Mini RX und MECC 24h postoperativ.

Anders verhält es sich bei den neutrophilen Granulozyten. Im Mittel überschritten die Vergleichsgruppen den Höchstwert erst 24h postoperativ, während es beim Kollektiv der Standard-HLM bereits zum Zeitpunkt IV, während der Reperfusion, der Fall war.

Als Zeichen einer generellen akuten systemischen Inflammation durch eine Angina pectoris oder eine Herzkatheteruntersuchung, aber auch als Zeichen von chronisch entzündlichen Vorerkrankungen, können die bereits präoperativ über den Normwert erhöhten CRP-Werte interpretiert werden. Hierzu ist die Datenlage der vorliegenden Arbeit jedoch nicht ausreichend.

Beim IL-6 zeigt sich erneut die vulnerable Phase der Reperfusion, da der Normbereich von allen Gruppen im Mittel ab Zeitpunkt III / IV überschritten wurde.

Nach den vorliegenden Ergebnissen kommt der Phase der Reperfusion eine Schlüsselposition unter Anwendung der EKZ zu, wie das bereits in der Literatur, allerdings mit älteren Systemen, mehrfach beschrieben ist (21, 24).

Mit Ausnahme des CRP konnten zu jedem Entzündungsparameter, zum Untersuchungszeitpunkt IV (Phase der Reperfusion) und / oder V (Abgang von der EKZ) signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen zur Standard-HLM nachgewiesen werden. Das bestätigt die Vermutung, dass es während der Reperfusion zuvor ischämischen Gewebes zur höchsten Freisetzung proinflammatorischer Entzündungsmarker kommt, aufgrund der oben beschriebenen Mechanismen.

Da es während der Reperfusion zu Höchstwerten kommt, liegt die Vermutung nahe, dass es in den anschließenden Phasen ebenfalls zu erhöhten Entzündungswerten kommen kann, da die Zeitspannen der Blutentnahmen im Vergleich zur Halbwertszeit der Mediatoren relativ gering sind. Dies erklärt auch die erhaltenen signifikanten Unterschiede zum Zeitpunkt V.

Zur generellen Erklärung, dass es unter EKZ zu systemischer Inflammation kommt, muss der Aufbau der Herz-Lungen-Maschinen herangezogen werden. Ein Hauptgrund liegt in der großen Fremdoberfläche (17). Durch die EKZ ist das gesamte Blutvolumen einer nicht-biologischen Oberfläche ausgesetzt, was die Abwehrreaktionen des Organismus triggert und eine Vielzahl von Reaktionen im Körper auslöst (43).

Da die minimierten Systeme aus einem geschlossenen Kreislauf bestehen, der zudem viel kürzer, als der der Standard-HLM ist, gibt es zum ersten einen geringeren Blut-Luft-Kontakt und zum zweiten eine geringere Fremdoberfläche, die zu inflammatorischen Antworten führen kann.

Eine weitere Ursache für unterschiedliche Entzündungswerte ist in der Beschichtung zu suchen. Während die Standard-HLM, bis auf den Oxygenator und den arteriellen Filter, keine Beschichtung aufwies, waren die minimierten Systeme vollständig („tip to tip“) mit verschiedenen Beschichtungen versehen, was die Biokompatibilität verbessern und die Inflammation reduzieren sollte.

Ginge man nur von der geringsten Fremdoberfläche aus, müsste das System von ECC.O sich deutlich hervorheben, was jedoch nur zum Zeitpunkt V beim IL-6 der Fall war. Alle anderen haben diesbezüglich annähernd gleich große Oberflächen.

Betrachtet man weiter nur die Beschaffenheit der Oberfläche, also die Beschichtung, fällt auf, dass die verschiedenen minimierten Systeme bei den verschiedenen Parametern unterschiedlich hervortraten. Das schreibt jeder Beschichtung an sich einen positiven Einfluss zu. Allerdings konnte keine besondere Art der Beschichtung deutlich heraustreten.

Die Standard-HLM zeigte zum Teil auch gute Resultate über den Verlauf der einzelnen Parameter hinweg. Allerdings gab es nur signifikante Unterschiede gegenüber dieser und keine innerhalb der Vergleichsgruppen. Die Gründe dafür können vielfältig sein. Wahrscheinlich sind die einzelnen Labormethoden nicht fein genug, um kleinste Unterschiede zwischen den Vergleichsverfahren zu ermitteln (relativ kurze Zeitabstände, Kumulation der Substanzen, Einfluss des OP-Traumas an sich).

Ein weiterer Fortschritt könnte im Cell-Saver-Mechanismus liegen. Das abgesaugte Blut wird zunächst gereinigt bevor es reinfundiert wird. Dadurch gelangen weniger Leukozyten und Mediatoren, die durch zerstörte Zellen freigesetzt werden, in den Körper zurück, was eine geringere Inflammation zur Folge hat. Da dieser Mechanismus, wenn überhaupt auch nur (siehe Material und Methoden) bei den minimierten Systemen zum Einsatz kam, könnte das zusätzlich als Erklärung möglich sein, dass es nur Unterschiede zur Standard-HLM und keine unter den minimierten Systemen gab. Allerdings wurde dieser Aspekt in der vorliegenden Arbeit nicht direkt untersucht, so dass diese Erklärung nur spekulativ ist.

Die OPCAB-Gruppe zeigte im Verlauf durchschnittlich niedrige Entzündungswerte.

Das könnte u.a. am Verfahren an sich liegen, da es unter OPCAB-Bedingungen möglich ist Anastomose für Anastomose wieder in die Zirkulation übergehen zu lassen, wodurch sich die jeweilige Ischämiezeit verkürzt, im Gegensatz zur EKZ, wo die Herstellung der

Koronarperfusion erst nach Anschluss aller Anastomosen möglich ist. Nach erfolgter Reperfusion zuvor ischämischen Gewebes, während der es zusätzlich zur Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen kommt, ist die Inflammation verstärkt (66). Unter OPCAB-Bedingungen scheint es hingegen nur zu leichtem oxidativen Stress zu kommen, im Vergleich zur Operation mit HLM (67).

Während nicht alle kontroversen Aspekte geklärt werden konnten, kann man insgesamt sagen, dass sich kein minimiertes System eindeutig hervorhebt, im Gegenteil, es existiert eine Variabilität zwischen den Parametern. Keine Einzelkonstruktion führt zu einer hervorstechenden Optimierung, sondern es ist – im wechselnden Maße – die Summe der Einzelkomponenten, die die Performance des jeweiligen Systems beeinflusst. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass erst eine Kombination der verschiedenen Verbesserungen zum optimalen Ergebnis führen könnte. Dabei scheint die Größe der Fremdoberfläche nur zweitrangig zu sein bzw. durch eine geeignete Beschichtung zusätzlich positiv beeinflusst zu werden. Das belegen die Resultate der Kollektive von ECC.O und MECC. Während sich die ECC.O-Gruppe, mit der geringsten Fremdoberfläche, nur ein Mal von der Standard-HLM signifikant unterschied (IL-6), stich das Kollektiv von MECC mit einer Heparinbeschichtung, trotz relativ großer Fremdoberfläche, mehrfach positiv heraus (neutrophile Granulozyten an IV und V; IL 6 an V). Insgesamt würde die Kombination aus geringer Fremdoberfläche und Heparinbeschichtung eventuell die besten Resultate erbringen. Da es nur Unterschiede zur Standard-HLM und keine innerhalb der minimierten Verfahren gab, scheinen der geschlossene Aufbau und die Verwendung eines Cell-Savers zusätzlich protektiv möglich zu sein.

Mit durchschnittlich guten und stabilen Werten zeigte sich das OPCAB-Verfahren, was dieser Technik einen positiven Einfluss einräumt.

Festgehalten werden kann jedoch in Übereinstimmung mit der Literatur, dass die EKZ zu erhöhten Inflammationswerten führt. Jedoch konnte der Standard-HLM in dieser Arbeit nicht der grob schädigende Einfluss vorheriger Studien nachgewiesen werden, was diesen in der vorliegenden Arbeit zumindest fraglich erscheinen lässt. Es muss überlegt werden, ob zur präziseren Untersuchung der Inflammation unter EKZ zusätzliche Parameter mit einbezogen werden müssen bzw. sensitivere Methoden notwendig sind, um auch kleinste Unterschiede feststellen zu können.

5.3 Gerinnungsparameter

Ein weiteres unter EKZ beeinflusstes System ist das der Gerinnung und Fibrinolyse. Ähnlich wie bei der Hämolyse und der Inflammation, kommt dem Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche und / oder der Luft eine besondere Rolle zu. Schönberger et al erkannten beim Vergleich eines Verfahrens mit offenem venösem Reservoir, zu einem mit geschlossenem System, dass es zur erhöhten Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems kam. Grund war der kontinuierliche Kontakt des Blutes mit der erhöhten Fremdoberfläche sowie mit der Luft beim offenen System (6). Dieser Fakt wird als Kontaktaktivierung bezeichnet und erklärt sich über das intrinsische System der Gerinnung (68).

Diese Art der Gerinnungsaktivierung ließ Untersuchungen mit beschichteten EKZ-Systemen folgen. Die Idee war es, eine biokompatiblere Oberfläche zu schaffen, um dem Problem der Fremdoberfläche zu begegnen. Dabei konnte einer Beschichtung mit Heparin eine protektive Wirkung zugesprochen werden, was eine geringere Gerinnungsaktivierung belegte (13). Die gleiche Studie untersuchte, ob Roller- versus Zentrifugalpumpe, durch mechanische Einflüsse, die Aktivierung der Gerinnung beeinträchtigen. Dabei war in der Gruppe der Rollerpumpe ein höherer Grad an Gerinnungsaktivierung feststellbar. Jedoch war der Einfluss der Heparinbeschichtung als bedeutender zu werten. Diese Arbeit zeigte ebenfalls eine Verbindung der Thrombozytenaktivierung mit dem Komplementsystem: in der Gruppe mit Heparinbeschichtung kam es zu reduzierter Komplementaktivierung und damit verbunden zu einer verringerten Thrombozytenaktivierung. Jedoch neigten mechanisch aktivierte Plättchen (durch die Rollerpumpe bedingt) eher zu Attacken durch das Komplementsystem, so dass dort ein Zusammenhang zwischen Entzündungsreaktion und Gerinnung bestehen könnte. Insgesamt zeigte diese Arbeit, dass die Kombination aus Heparinbeschichtung und Zentrifugalpumpe die Blutkompatibilität verbessert (13).

Auch Phosphorylcholin eignet sich, die Biokompatibilität zu verbessern. Es reduziert, als Bestandteil biologischer Membranen, die Kontaktaktivierung, indem es eine physiologische Endotheloberfläche imitiert (26, 27). Klinisch führt dies zu reduziertem Blutverlust und weniger thromboembolischen Komplikationen (26).

Neben dem oben erwähnten intrinsischen Weg der Gerinnungsaktivierung, spielt auch der extrinsische Weg eine Rolle. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem Tissue Faktor, auch Gewebsthromboplastin oder Faktor 3 genannt. Die bei der Herzoperation erlittenen chirurgischen Traumen führen zur Freisetzung des Tissue Faktors. Dessen Reinfusion sowie

die bereits aktivierter Gerinnungsfaktoren bringen die Kaskade der Gerinnung und Fibrinolyse, mit deren Verbrauch, in Gang (8).

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit zwei wichtigen Problemen der Gerinnungsaktivierung. Sie untersuchte die Gewichtung zwischen Fremdoberflächenkontakt des Blutes und der Reinfusion von zuvor aspiriertem Blut, welches den freigesetzten Tissue Faktor enthält. Diese Arbeit bestätigte den ausgeprägten prokoagulatorischen Effekt eines unbeschichteten EKZ-Systems, bei dem es zur Reinfusion von aspiriertem Blut kam. Neben einer signifikant erhöhten Aktivierung der Thrombozyten, wurde ebenfalls ein höherer Grad an Hämolyse entdeckt. Beim Vergleich der Interventionsgruppen (beschichtetes System vs. beschichtetes System ohne Reinfusion aspirierten Blutes) wurde entdeckt, dass die Reinfusion des Tissue Faktors einen signifikant höheren prokoagulatorischen Effekt aufweist, als der Kontakt des Blutes mit einer Fremdoberfläche. Klinisch manifestiert sich dies ebenfalls in geringerer Hämolyse und geringerem Blutverlust mit folglich weniger Transfusionsbedarf. Allerdings senkt eine Beschichtung, im Vergleich ohne eine solche, auch den Grad an Gerinnungsaktivierung, hingegen von geringerem Ausmaß (69).

Die klinischen Probleme des Einflusses einer EKZ auf die Gerinnung ergeben sich aus den daraus folgenden Komplikationen wie Thrombembolien, Hämorrhagien, Inflammation, Transfusionsbedarf sowie eventuelle Organschäden, bis hin zum möglichen Tod (8).

Die Thrombozyten binden nur an Stellen des Endothels, die Läsionen aufweisen. Aufgrund dessen dient die Bestimmung der Anzahl neben der allgemeinen Begutachtung des Gerinnungssystems, auch der Beurteilung der Thrombogenität und somit auch der Biokompatibilität der Oberflächen während der EKZ (68).

Die vorliegende Arbeit konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen erheben, so dass sich aufgrund der Thrombozytenanzahl kein Vorteil eines minimierten Systems oder des OPCAB-Verfahrens gegenüber der Standard-HLM ergab. Dieses Resultat deckt sich mit der Literatur (47). Der Verlauf der Werte lässt jedoch einige Tendenzen zu. Während der geringste Abfall der Werte im Verlauf beim ECC.O-Kollektiv zu erkennen war, fielen die Werte am stärksten in den Gruppen von MECC und Medos ab. Als ein im Verlauf sehr stabiles System zeichnete sich das Kollektiv von Mini RX aus.

Ein Grund für den dezenten Vorteil des ECC.O-Systems könnte die mit Abstand geringste Fremdoberfläche sein. Da sich allerdings keine signifikanten Unterschiede ergaben, sollten diese Tendenzen nicht überbewertet werden.

Bei den Werten des AT III, einem physiologischen Inhibitor der plasmatischen Gerinnung, der bei einem Mangel zu Thrombembolien führen kann, zeigten die erhobenen signifikanten Unterschiede, dass die Gruppe der Standard-HLM hierbei keinen Nachteil gegenüber den Vergleichsgruppen aufweist. Insgesamt besaß das System von ECC.O den stabilsten Verlauf, mit den geringsten Abfällen, was sich bei klinischen Einsätzen auf Dauer protektiv, in Bezug auf Thrombembolien, auswirken könnte. Das belegen die signifikanten Unterschiede zu den Systemen von MECC (IV, V) und Medos (VI). Letzterer muss allerdings nicht mehr ausschließlich systembedingt sein. Das System von MECC schneidet bei der Betrachtung der AT III-Werte weniger gut ab, da es über den Verlauf stärker abfiel und sich im negativen Sinne signifikant von ECC.O, Mini RX und OPCAB unterschied. Ebenso schneidet das System von Medos im Verlauf mit geringeren Werten weniger gut ab. Auch das völlige Fehlen einer EKZ (OPCAB) brachte keinen besonderen Vorteil. Erneut mit sehr stabilem Verlauf zeichnete sich das System von Mini RX als zweitbestes System aus.

Eine Erklärung für den positiven Verlauf der ECC.O-Gruppe beim AT III könnte die Beschichtung mit Phosphorylcholin sein. Dieses ist wichtiger Bestandteil am asymmetrischen Aufbau biologischer Membranen. Während das innere, zytoplasmatische Phosphorylcholin negativ geladen und damit thrombogen ist, ist das außen gelegene zwitterionisch und damit nicht thrombogen (8, 26). Diesen äußeren Effekt nutzt man bei der Beschichtung des EKZ-Systems aus und könnte über eine reduzierte Kontaktaktivierung für das ECC.O-Resultat verantwortlich sein. Eine Theorie für den stärkeren Abfall des AT III der Systeme von MECC und Medos könnte in der Heparinbeschichtung dieser Systeme begründet sein. Auf der Fremdoberfläche der Systeme sind immobilisierte Polypeptide aufgesetzt, an die, über kovalente Bindungen und ionische Interaktionen, Heparin gebunden ist. Das Heparin bindet seinerseits AT III. Die dadurch ausgelöste Konformationsänderung des AT III verstärkt dessen Wirkung um den Faktor 1000 und reduziert, durch Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa, die Thrombogenität. Da laborchemisch das freie, ungebundene AT III gemessen wurde, könnte der stärkere Abfall der Werte in den mit Heparin beschichteten Gruppen zumindest zum Teil durch die Bindung des AT III an der Heparinbeschichtung mit bedingt sein. Ob allerdings diese Bindung des AT III an die Heparinbeschichtung mengenmäßig ins Gewicht fallen würde, ist fraglich. Des Weiteren besitzt das an der Fremdoberfläche gebundene Heparin eine andere Funktionalität, als z.B. i.v. verabreichtes Heparin aufweisen würde, so dass ein anderer Grund für die Unterschiede zwischen den genannten Gruppen vordergründig sein muss.

Besonders hervorstechend für die Unterschiede zwischen den Systemen von ECC.O, MECC und Medos ist die viel geringere Fremdoberfläche von ECC.O: über eine so reduzierte Kontaktaktivierung stellt sich ein geringerer AT III-Verbrauch ein. Die signifikanten Unterschiede der Standard-HLM und der ECC.O-Gruppe 24h postoperativ (beide zu diesem Zeitpunkt mit den höchsten AT III-Werten) gegenüber der Gruppe von Medos (mit dem geringsten postoperativen Wert) kann man nicht ausschließlich als systembedingt ansehen, da zum Zeitpunkt V die EKZ vom Patienten entfernt wurde.

Zusammenfassend besteht kein genereller Vorteil der Vergleichsgruppen gegenüber der Gruppe der Standard-HLM. Lediglich das ECC.O-System zeigte sich als das stabilste und in Bezug auf klinische Dauereinsätze vielleicht als das prognostisch günstigste Modell.

Die Auswertung der D-Dimere zeigte ein anderes Bild. War die Standard-HLM beim AT III noch ebenbürtig, so muss hier von einem nachteiligen Effekt dieses Systems die Rede sein. Dieser kommt jedoch erst im Verlauf der Operation zum tragen. Während der Reperfusion (IV) und nach Abgang von der EKZ (V) stellte sie die Gruppe mit den Höchstwerten, mit signifikanten Unterschieden zu den Kollektiven von Mini RX und MECC (V).

Während das Kollektiv von ECC.O beim AT III unter den Vergleichsgruppen das beste System darstellte und die Gruppe von MECC das schlechtere, zeigt die Betrachtung der D-Dimere ein etwas anderes Bild. Hier schnitt das System von MECC im Verlauf besser ab, als das von ECC.O. Das räumt der Heparinbeschichtung einen besseren Einfluss auf die Fibrinolyse ein, als der mit Phosphorylcholin, mit der das ECC.O-System vollständig und das der Standard-HLM teilweise versehen ist. Auch die viel geringere Fremdoberfläche des ECC.O-Systems übte hierbei lediglich einen mildernden Effekt aus, da ausgehend von einer reduzierten Kontaktaktivierung reaktiv eine verringerte Fibrinolyse hätte resultieren müssen.

Als erneut sehr stabiles System im Verlauf zeigte sich die Gruppe von Mini RX.

Man muss bei der Interpretation der Daten erneut auch die Referenzbereiche der verschiedenen Parameter mit beachten. Bei den Thrombozyten unterschritten alle Gruppen den Normbereich erst zum Zeitpunkt V, dem Abgang von der EKZ. 24h postoperativ sind hingegen alle wieder im Normbereich, außer dem Medos-Kollektiv. Das AT III zeigt etwas andere Resultate. Alle Gruppen unterschritten den Normwert ab Zeitpunkt II / III, außer der OPCAB-Gruppe erst ab V. Auch 24h postoperativ gelingt es keiner Gruppe wieder in den Referenzbereich zu gelangen, außer dem ECC.O-Kollektiv und fast der Gruppe der Standard-HLM, die nur knapp darunter verblieb. Bei der Betrachtung der D-Dimere fällt auf, dass,

außer dem OPCAB-Verfahren 24h postoperativ, alle anderen Gruppen im Verlauf im Normbereich waren, was deren Resultate etwas relativiert.

Die zusammenfassende Betrachtung der Gerinnung zeigt, dass der Gruppe der Standard-HLM kein nachteiliger Effekt nachgewiesen werden konnte. Allerdings konnte auch kein klarer Vorteil dargestellt werden.

Bei der Betrachtung aller untersuchten Gerinnungsparameter im Verlauf, zeigten sich verschiedene Systeme positiv: ECC.O (Thrombozyten, AT III), MECC (D-Dimere), Mini RX (generell stabile Verläufe). Allerdings zeigten sich die Systeme von MECC und Medos beim AT III und den Thrombozyten weniger vorteilhaft.

Zieht man bei der Beurteilung den Aufbau der Extrakorporalsysteme heran, fällt auf, dass das System von ECC.O die geringste Gesamtoberfläche hat, was sicherlich bei den positiven Resultaten des AT III und der Thrombozyten der ausschlaggebende Punkt war.

Die Größe der Oberfläche kann beim System von Mini RX, mit einem durchweg stabilen Verlauf bei allen untersuchten Gerinnungs- und Fibrinolyseparametern, jedoch nicht die ausschlaggebende Ursache sein, da sich diese im Vergleich zu den weiteren minimierten Systemen, außer von ECC.O, nicht groß unterscheidet. Es muss also einen anderen Grund geben. Dieser könnte in der Beschichtung liegen. Das System von Mini RX nutzt eine besondere X-Coating®-Beschichtung (PMEA, Poly-2-methoxyethylacrylat). Ein Vergleich dieser Beschichtung mit einem Heparin-beschichteten System ergab keine Unterschiede hinsichtlich Inflammation, Gerinnung und klinischem Outcome, so dass beide als gleich gut wirksam eingestuft werden können. Während Heparin über die Bindung an AT III seine Wirkung entfaltet, vermutet man, dass PMEa über eine verringerte Oberflächen-Protein-Adsorption zu verminderter Interaktion zwischen Fremdoberfläche und den verschiedenen Biokomponenten des Blutes führt und somit die Biokompatibilität verbessert. Weitere Resultate lassen darauf schließen, dass der Effekt von PMEa AT III unabhängig ist und somit vielleicht einen Vorteil bringen könnte (70).

Interessant wird die Frage nach der Beschichtung bei Betrachtung der Resultate der Kollektive von MECC und Medos. Beide sind vollständig mit einer Heparinbeschichtung versehen. Während beide Gruppen bei der Betrachtung des AT III weniger gut abschnitten, zeigte sich das System von MECC bei den D-Dimeren sogar besser, als das von ECC.O (s.o.). Diese Konstellation lässt eine eindeutige Wertung des Effektes einer Heparinbeschichtung

nicht zu, während jedoch das weniger gute Abschneiden der Standard-HLM-Gruppe bei den D-Dimeren einer generellen Beschichtung aller Systembestandteile einen Vorteil einräumt.

ECC.O hingegen arbeitet mit einer Phosphorylcholin-Beschichtung, die in verschiedenen Studien positive Effekte erzielte (26, 27). Zusätzlich zur geringen Größe der Fremdoberfläche scheint sich diese beim AT III positiv auszugewirkt zu haben.

Die Gruppe der Standard-HLM besitzt bekanntermaßen die größte Gesamtoberfläche und zusätzlich, durch das venöse Reservoir, den höchsten Blut-Luft-Kontakt. Trotzdem ergab die Auswertung nicht die erwarteten schlechten Resultate. Im Gegenteil, diese Gruppe verläuft zumeist im Mittelfeld der Vergleichsgruppen. Ein Erklärungsmodell könnte sein, dass die Beschichtung des Oxygenators und des arteriellen Filters mit Phosphorylcholin einen mildernden Effekt ausübte, zumal der Oxygenator, neben dem Schlauchsystem, immerhin den größten Anteil an der Gesamtoberfläche ausmacht. Nimmt man allerdings den Vergleich zu den minimierten Systemen, scheint dieser Fakt zumindest nicht allein verantwortlich zu sein. Einen größeren Effekt könnte das Fehlen einer Rollerpumpe ausüben, wodurch weniger Zellschaden und dadurch eine geringere Aktivierung von Gerinnung und Fibrinolyse entsteht. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss dieses Effektes allerdings durch die Verwendung einer ZFP bei allen Systemen ausgeschaltet.

Auch das Problem der Reinfusion gerinnungsaktivierender Stoffe, wie sie beim Aufbau der Systeme nur bei der Standard-HLM durch einen Kardiotomiesauger möglich wäre, konnte keinen besonderen Nachteil der Standard-HLM zeigen. Im Umkehrschluss konnte der Cell-Saver-Mechanismus, wie er, wenn überhaupt, nur bei den minimierten Systemen im Einsatz war, nicht den publizierten Vorteil erbringen.

Insgesamt könnte jedoch die Kombination eines beschichteten Systems mit geringer Fremdoberfläche in weiteren Untersuchungen positive Resultate erzielen. Das heißt konkret mit einem Oxygenator des ECC.O-Systems und einer X-Coating®-Beschichtung des Mini RX-Systems, mit stabilem Verlauf bei allen untersuchten Größen. Der Grund für den Oxygenator des ECC.O-Systems ist der, dass der Oxygenator bei gleich langen Schlauchsystemen unter den minimierten Systemen die ausschlaggebende Komponente darstellt und bei ECC.O die geringste Oberfläche aufweist.

Auch der Vergleich zur OPCAB-Gruppe brachte keine besonderen Erkenntnisse. Die Werte befanden sich zum großen Teil im Mittelfeld.

Obwohl die konservative Statistik nur wenige signifikante Unterschiede hervorbrachte, zeigt der Verlauf der verschiedenen Werte eine Tendenz an. Danach könnte die Anwendung der, in

der Literatur durchaus beschriebenen, schonender agierenden minimierten Systeme auf Dauer bei größeren Patientenzahlen einen positiven Effekt haben. Aufgrund der Komplexität der Fragestellung und der Vielzahl der Einflussfaktoren kann in der vorliegenden Arbeit hierzu keine abschließende Aussage getroffen werden.

5.4 Organmanifestationen

5.4.1 Schädigung des Herzgewebes während EKZ

Hinsichtlich einer direkten Schädigung des Herzgewebes unter EKZ ergaben Untersuchungen erhöhte Werte der CK-MB und der Troponine, als Anzeichen einer Myokardschädigung (39, 40). Insbesondere das OPCAB-Verfahren zeigte sich im Vergleich mit geringerem Untergang von Herzgewebe von Vorteil (39).

Die vorliegende Arbeit nutzte für diese Fragestellung, als einen eher unspezifischen Marker, die CK und, als einen herzspezifischen Marker, das kardiale Troponin T.

Bei der CK stellten sich die Untersuchungszeitpunkte IV und V mit signifikanten Werten etwas deutlicher dar. Zu diesen Punkten unterschieden sich die Gruppen aller minimierten Systeme vom Kollektiv der Standard-HLM signifikant. Allerdings war dies bei der OPCAB-Gruppe nicht der Fall.

Um den Ursprung der erhöhten CK-Werte näher zu beleuchten, wurde das cTnT bestimmt. Dieses ergab keinerlei signifikante Unterschiede, sowohl die Standard-HLM betreffend, als auch in Bezug auf die Vergleichsgruppen. Damit ist klar, dass der Einsatz einer Standard-HLM nicht zwangsläufig zu höherem Untergang vitalen Herzgewebes führt. Ebenso wenig lässt sich ein Vorteil eines minimierten Systems heraus kristallisieren, genauso wenig wie mit einer Operation unter OPCAB-Bedingungen. Vielmehr muss von einer systemischen Alteration des Organismus mit Schädigung weiterer Organe die Rede sein. Da die unspezifische CK ebenfalls bei Zerstörung von Skelettmuskulatur freigesetzt wird, scheint sich der Einsatz einer EKZ auch dort nieder zu schlagen. Das klare Resultat der fehlenden cTnT-Signifikanzen lässt erkennen, dass sich diesbezüglich kein Vorteil eines der Systeme heraus stellen konnte, besonders auch deswegen, da 24h postoperativ selbst die signifikanten Werte der CK wieder verschwunden waren. Allerdings ist die Zeitspanne der einzigen Signifikanzen beachtenswert, da es die Zeit der Reperfusion des zuvor ischämischen Gewebes betrifft (IV - V). Diese Spanne scheint daher nicht nur im Entzündungsgeschehen von

besonderer Bedeutung zu sein, sondern generell eine vulnerable Phase unter Einsatz der EKZ darzustellen.

Die Betrachtung der Referenzwerte zeigte erwartungsgemäß bereits präoperativ bei allen Gruppen cTnT-Erhöhungen, z.T. nur dezent, aber vorhanden. Das erscheint logisch, da die Patienten aufgrund koronarer 3-Gefäßherzerkrankungen operiert wurden. Der Anstieg im Verlauf kann auf die Manipulation, Ischämie und Reperfusion während der Operation am Herzen zurückgeführt werden.

Interessanterweise liegen bei der CK alle Gruppen mit ihren Werten bis zum Abgang von der EKZ (V) im Normbereich, um 24h postoperativ diesen alle zu überschreiten. Das legt eine generelle Alteration, im Sinne eines allgemeinen Operationstraumas, nahe.

Die Ergebnisse der Literatur konnten damit nicht statistisch bestätigt werden, auch nicht der Vorteil des OPCAB-Verfahrens. Tendenziell wurden allerdings unter OPCAB-Bedingungen postoperativ jeweils die geringsten Werte gemessen.

5.4.2 Einfluss der EKZ auf die Niere

Der Einfluss der EKZ auf die postoperative Nierenfunktion ist ein bekannter Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen. Dabei konnte belegt werden, dass neben allgemeinen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, reduzierte EF, hohes Alter und bereits präoperativ bestehende renale Probleme, Faktoren existieren, die auf den schädigenden Einfluss der EKZ hinweisen. Besondere Bedeutung erhalten dabei lange Bypassdauern, geringer Perfusionsfluss sowie längere Druckperioden unterhalb der Autoregulationsschwelle der Niere von 60 mmHg. Die Inzidenz inotroper Medikation beim akuten Nierenversagen ist signifikant erhöht ebenso wie die Mortalität (30, 29).

Das in der Studie untersuchte Kreatinin zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen. Bei Betrachtung des Verlaufes erkennt man sogar, dass die Gruppe der Standard-HLM die geringsten Werte aufweist, gefolgt vom ECC.O-System. Als weniger gutes System zeigte sich bei diesem Vergleich das minimierte System von Medos. Da alle Gruppen jedoch immer im Referenzbereich verweilten, scheinen alle Systeme relativ nierenschonend zu arbeiten.

Hinsichtlich des akuten Nierenversagens, mit wenigstens einmaliger Dialysepflicht, wurden insgesamt 4 Fälle beobachtet, von denen sich zwei in der Gruppe der Standard-HLM und

jeweils eines bei den Kollektiven von MECC und Medos ereigneten, so dass auch hierbei kein System besonders hervortrat.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich keine Vergleichsgruppe gegenüber der Standard-HLM heraushebt. Insbesondere wurde auch kein Unterschied zwischen den minimierten Systemen ermittelt. Gründe dafür liegen u.a. darin, dass die allgemeinen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder zu geringe EF zu den Ausschlusskriterien gehörten. Ebenso der Einfluss der Bypassdauer, als potentieller Faktor, entfällt, da es hierbei keine signifikanten Unterschiede gab, wenn gleich die Gruppe der Standard-HLM die längsten Zeiten hatte. Insgesamt wurden in die Studie weitgehend nierengesunde Patienten eingeschlossen. Weiterhin manifestiert sich ein mögliches Nierenversagen eher im mittleren postoperativen Verlauf, ist damit stark von der postoperativen Kreislauf- und Volumensituation beeinflusst und wurde daher im Rahmen dieser Arbeit nicht erfasst.

Um sich diesem Problem spezifischer zu nähern, müsste man genauere Untersuchungen durchführen, die sich schwerpunktmäßig mit den verschiedenen Perfusionsdrücken und -flüssen sowie weiteren Risikofaktoren beschäftigen, was nicht Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war.

5.5 Allgemeine operative und postoperative Ergebnisse

Bei der Bypass- und Klemmzeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wobei die Gruppe der Standard-HLM tendenziell die Höchstzeiten erforderte. Die minimierten Systeme zeigten sich untereinander gleichwertig.

Hinsichtlich der Bilanz weist die Standard-HLM die höchste Plusbilanz auf, während das System von ECC.O die niedrigste hatte, was einen signifikanten Vorteil gegenüber der Standard-HLM darstellte. Die Ursache liegt offenbar in einer geringeren Volumenbelastung und -retention unter ECC.O-Bedingungen.

Als grober Wert für die Evaluation der postoperativen Lungenfunktion wurde die Nachbeatmungszeit bestimmt.

In der Literatur besteht ein etablierter Zusammenhang zwischen pulmonaler Dysfunktion und EKZ-bedingtem Entzündungsgeschehen, wobei eine Heparinbeschichtung geringere Entzündungswerte erbrachte, mit gutem Einfluss auf die Lungenfunktion (32).

Das Kollektiv des OPCAB-Verfahrens wies die geringste Nachbeatmungszeit auf und das System von Mini RX die längste. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Literatur, da das völlige Unterlassen einer EKZ das Fehlen der Fremdoberfläche bedeutet und die damit assoziierte Entzündungsreaktion ausbleibt, was auch die erhobenen Entzündungsparameter im Verlauf zeigten. OPCAB-Patienten werden wegen der schnelleren Kreislaufferholung überdies oftmals im Fast-Track-Verfahren rascher extubiert.

Ein Zusammenhang der Inflammation mit der pulmonalen Funktion zeigt ansatzweise das System von Mini RX. Es offenbarte bei den Leukozytenzahlen einen weniger guten Verlauf sowie beim IL-6 den höchsten postoperativen Wert und ebenfalls bei der Nachbeatmungszeit den höchsten Wert, was sich mit der Literatur deckt (32).

Jedoch sind diese Befunde zurückhaltend zu interpretieren, da sich keine statistischen Unterschiede belegen ließen. Ein positiver Effekt einer Heparinbeschichtung zeigte sich auf die Nachbeatmungszeit nicht, da die Systeme mit dieser Beschichtung von MECC und Medos eher im Mittelfeld verliefen. Die Gruppe der Standard-HLM rangiert bei der Nachbeatmungszeit auf dem 2. Platz, womit hinsichtlich der Nachbeatmungszeit kein Vorteil der Vergleichsgruppen erkennbar ist, was die fehlenden Signifikanzen belegen.

Bei Betrachtung der ITS- und Gesamtliegedauer gab es keine signifikanten Unterschiede. Interessanterweise lag die OPCAB-Gruppe mit höheren Liegedauern weiter hinten, obwohl keine EKZ zum Einsatz kam, was eigentlich gegenteilig sein sollte. Man kann also der EKZ hierbei keinen nachteiligen Effekt nachsagen. Auch die minimierten Systeme zeigten keinen Vorteil gegenüber der Standard-HLM.

Zwei weitere wichtige postoperative Komplikationen stellen postoperative neurologische und psychische Komplikationen, u.a. in Form eines Durchgangssyndroms, und die Tachyarrhythmia absoluta dar.

Obwohl ein sog. Durchgangssyndrom auch bei anderen Operationen zu beobachten ist, fiel auf, dass die Inzidenz betroffener Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen höher ist, als die nach nicht-herzchirurgischen Operationen (36). Ein Grund für neurologische sowie psychische Erscheinungen kann eine verminderte cerebrale Perfusion unter der Operation sein (12). Ein Problem, welches auch beim akuten Nierenversagen von Bedeutung ist.

Die Ätiologie stellt sich insgesamt komplex dar und scheint neben dem Erwähnten auch mit Mikroembolien und Inflammation verbunden zu sein (38). Ausreichende Perfusion sowie

Operieren unter Hypothermie, um den Metabolismus zu senken und die Hypoxietoleranz zu steigern, scheinen sich positiv auszuwirken (36, 12). Ein besonderes Problem stellt das Eindringen von Mikroluftblasen ($< 45 \mu\text{m}$) über die arterielle Linie dar, da diese in der Regel den arteriellen Filter durchdringen. Diese sog. Microbubbles entstehen wahrscheinlich aus größeren Luftblasen, die über die venöse Linie ins System gelangt sind und durch die Passage der Maschinenbestandteile fragmentiert wurden. Durch spezielles Entlüften der venösen Linie während des Anfahrens der EKZ konnten Stock et al die Anzahl von Microbubbles auf arterieller Seite signifikant reduzieren, was in Hinblick auf neurologische / psychische Defizite von Vorteil sein könnte (71).

Die 23 beobachteten Fälle eines postoperativen Psychosyndroms verteilten sich relativ gleichmäßig (zwischen 2 - 4 je Gruppe). Lediglich die Medos-Gruppe tritt mit 9 Fällen etwas hervor. Ob dieses Resultat jedoch ausschließlich technisch bedingt ist, scheint unwahrscheinlich, da dieses System im Vergleich zu den anderen, zum einen keine sonderlich erhöhten Entzündungsparameter aufwies und zum anderen selbst unter OPCAB-Bedingungen dieses Problem auftrat, was den Einfluss der Inflammation, bedingt durch eine EKZ, relativiert. Um allerdings darüber genauere Aussagen zu machen, müssten andere Untersuchungsmethoden mit anderen Parametern (Microbubblemessung etc.) gewählt werden, was jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit war.

Die Tachyarrhythmia absoluta (TAA) ist eine häufige Komplikation nach herzchirurgischem Eingriff, was die vorliegende Arbeit zeigt. Insgesamt litten 47 Patienten (42,4 %) an einer TAA. Diese Fälle verteilten sich unter den Gruppen mit EKZ (minimierte Systeme und Standard-HLM) relativ gleichmäßig mit 8 - 10 Fällen. Auffällig ist hierbei, dass unter OPCAB-Bedingungen lediglich 3 Fälle mit TAA zu vermerken waren. Als allgemeiner Grund scheint die operative Manipulation am Herzen eine Rolle zu spielen, da es in allen Gruppen, wenn auch in verschiedener Zahl, zum Auftreten einer TAA postoperativ kam. Die geringere Anzahl im OPCAB-Kollektiv deutet jedoch daraufhin, dass der Einsatz einer EKZ zusätzlich beeinflussend wirkt. Jedoch sollte dieses Ergebnis, aufgrund der geringen Fallzahl in der OPCAB-Gruppe, zurückhaltend bewertet werden. Da es sich bei der TAA um eine Herzrhythmusstörung handelt, könnten vielleicht Elektrolytverschiebungen durch Einsatz der EKZ (Priming / Hämodilution) die Ursache sein. Welchen konkreten Einfluss die verschiedenen Einzelkomponenten der Systeme haben, bleibt allerdings offen und muss durch weitere Studien mit entsprechendem Aufbau näher beleuchtet werden.

5.6 Einschränkungen der Arbeit und Schlussfolgerungen

Ein Problem stellt die geringe Anzahl an Probanden pro Gruppe dar. Dadurch machen sich Ausreißer deutlicher bemerkbar, als es bei größeren Gruppen der Fall wäre, was die zum Teil etwas große Streubreite der Werte erklärt. Trotz der erhöhten Streuung können die erhaltenen Signifikanzen als wahr angesehen werden. Bei höherer Probandenzahl und folglich geringerer Streuung würde man eine höhere Trennschärfe erhalten, so dass die in dieser Arbeit erhaltenen Resultate deutlicher ausfallen würden. Jedoch war es bei der vorliegenden Studie wichtig mehrere Interventionsgruppen zu integrieren, wodurch die Gruppenstärke reduziert wurde.

Ein weiteres Problem ist die Art der durchgeführten Operationen mit jeweils einem Chirurgen pro Gruppe. Dadurch blieb zwar der Unterschied innerhalb einer Gruppe gering, aber beim Vergleich zwischen den Gruppen muss immer der operatorspezifische Faktor beachtet werden.

Die Vergleichbarkeit der Systeme mit der Gruppe des OPCAB-Verfahrens ist eingeschränkt. Dieses Kollektiv bestand lediglich aus 11 Patienten, die nicht per Los, wie die anderen Gruppen, zugeteilt worden sind. Weiter waren die Patienten dieser Gruppe signifikant jünger, wenn auch nur zur Medos-Gruppe, was die Beurteilung ebenfalls etwas einschränkt.

Die Auswahl der untersuchten Parameter muss kritisch überdacht werden, um auch kleinste Unterschiede detektieren zu können. Ziel war es, mit klinisch relevanten, gängigen und routinemäßig bestimmbar sowie vergleichbaren und nicht nur experimentellen Größen Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Selbst das als Schlüsselzytokin bekannte IL-6 ist zwar ein potenter Marker der akuten Phase-Reaktion, jedoch sehr unspezifisch.

Ein weiteres Problem stellt die fehlende Langzeitbetrachtung dar. Nur so lassen sich fundierte Aussagen über die Auswirkungen der verschiedenen Systeme machen. Zwar war die eigentliche Intervention mit dem Abgang von der EKZ beendet, trotzdem macht eine Beobachtung über 24h postoperativ hinweg Sinn, im Hinblick auf Morbidität und Mortalität, z.B. beim sich progredient entwickelnden Nierenversagen. Wahrscheinlich ändern sich viele Parameter noch langfristig im Verlauf von Tagen.

Der in früheren Studien nachgewiesene schädigende Effekt der Rollerpumpe wurde in dieser Arbeit primär ausgeschlossen, da alle Systeme mit Zentrifugalpumpen gearbeitet haben. Trotz dieser Tatsache konnten Nachteile der Standard-HLM belegt werden, wie es sich u.a. am freien Hb zeigte. Dies deutet an, dass auch über die Verwendung einer Rollerpumpe hinaus schädigende Einflüsse der herkömmlichen HLM, aufgrund ihrer Bauweise, bestehen. Trotz

der schonender agierenden ZFP sollte auch dort weiter intensiv geforscht werden, da auch die Beschaffenheit der Oberfläche der Pumpenbestandteile Einfluss auf die Gerinnung hat. Das zeigte eine Studie mit Impellerpumpen, mit niedrigerer Adsorption von Fibrinogen bei geringerer Rauheit (72).

In der Literatur gibt es jedoch auch Bedenken, was die Sicherheit der minimierten Systeme betrifft. Eine Arbeitsgruppe aus München brach eine Studie ab, da in zwei Fällen Luft in den geschlossenen Kreislauf des Systems gelangte. Beide Patienten überlebten den Zwischenfall (73).

Dieser Fall sowie Erfahrungen der Kardiotechnik der Klinik bestätigen die schwierige Handhabung der minimierten Systeme, mit dem Hauptproblem eindringender Luft. Diese kann nicht so gut, wie über das venöse Reservoir der Standard-HLM, eliminiert werden, trotz eingebauter Luft- und Blasenfallen. Daher ist die strengste Entlüftung auch des venösen Schenkels und des Vents erforderlich.

Aufgrund ihres komprimierten Aufbaus sind die minimierten Systeme schwieriger in der Handhabung (Platzierung nahe am OP-Tisch, kurze Schlauchsysteme) und störanfälliger, da z.B. ein unzureichender Volumenrückstrom vom Patienten zum Maschinenstillstand führt. Der Patient stellt hierbei das venöse Reservoir dar. Zusätzlich besteht beim Einsatz eine eingeschränkte Sicherheit bei plötzlichen Blutungen, da Kardiotomiesauger und Reservoir fehlen. Zusätzlich verbraucht das Cell-Saver-Verfahren viel Zeit.

Weiter muss heute zusätzlich zum klinischen Gebrauch stets die ökonomische Seite beachtet werden. Laut Klinikangaben betragen die Kosten für ein minimiertes System im Durchschnitt ca. 580 € plus Zubehör (Zusatzlinien, Cell-Saver-System etc.) und für die Standard-HLM ca. 500 € plus eventuelles Zusatzmaterial, was die Anwendung minimierter Systeme auf Dauer kostenintensiver macht.

Aufgrund dieser Tatsachen ist die Anwendung der Standard-HLM noch immer von großer Bedeutung und noch lange nicht obsolet. Jedoch sollten die Ergebnisse dieser Arbeit Anlass zu weitergehenden Untersuchungen sein, da die unterschiedlichen technischen Innovationen der minimierten Systeme zu Vorteilen für den Patienten geführt haben.

6 Zusammenfassung

Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) ist wichtiger Bestandteil der modernen Herzchirurgie. Gleichwohl führt sie zu erhöhter Inflammation und Hämolyse sowie zu Störungen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System.

Trotz der rasanten Entwicklung in diesem Bereich, ist die EKZ Gegenstand ständiger Forschung und Weiterentwicklung. Dabei erfordert die zunehmende Morbidität des Patientengutes eine permanente Anpassung der Systeme, um das klinische Outcome nicht zusätzlich durch systembedingte unerwünschte Wirkungen zu verschlechtern.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Richtungen der modernen Herzchirurgie mit dem Standard der herkömmlichen Herz-Lungen-Maschine (HLM) an vier intraoperativen sowie einem prä- und postoperativen (24h) Zeitpunkt verglichen. Hierbei wurden vier minimal-invasive Extrakorporalsysteme und ein off-pump-coronary-artery-bypass-System (OPCAB) (d.h. das völlige Fehlen einer EKZ) evaluiert. Diese Bewertung erfolgte anhand ausgewählter hämatologischer Kenngrößen sowie Parameter der Hämolyse, Inflammation und Gerinnung / Fibrinolyse.

Grundlegende Innovationen minimal-invasiver Systeme sind: reduzierte Fremdoberfläche; biokompatiblere Oberflächen durch Beschichtungen verschiedener Art; fehlender Blut-Luft-Kontakt sowie Vermeidung der Reinfusion von Zellen, zerstörter Zellbestandteile und Mediatoren.

Ziel war es den Effekt der verschiedenen Einzelkomponenten näher zu beleuchten und zu prüfen, ob es eine einzelne technische Innovation oder der Komplex von Verbesserungen ist, der zu geringeren Komplikationen führt.

Insgesamt konnte übereinstimmend mit der Literatur ein generell schädigender Einfluss einer EKZ bestätigt werden.

Im Hinblick auf die hämatologischen Veränderungen zeigten die Daten des Hb und Hk keinen bedeutenden Vorteil eines minimierten Systems gegenüber der Standard-HLM. Das OPCAB-Verfahren zeigte hierbei den stabilsten Verlauf.

Von besonderem Vorteil zeigten sich alle fünf Vergleichsgruppen gegenüber dem Kollektiv der Standard-HLM beim Hämolyseparameter des freien Hb. Die Standard-HLM wies hier z.T. 5-fach höhere Werte auf (Zeitpunkt V 447.7 ± 202.1 mg/l; $p < 0.001$).

Von den Neuerungen der minimierten Systeme stellten sich hierbei eine geringe Fremdoberfläche (minimiertes System ECC.O) und eine Beschichtung mit Poly-2-methoxyethylacrylat (PMEA; minimiertes System Mini RX) vorteilhaft heraus.

Bei Betrachtung der Inflammationsparameter konnte sich kein minimiertes System deutlich gegenüber der Standard-HLM durchsetzen, auch wenn diese quantitativ gesehen über den gesamten Verlauf erhöhte Werte aufwies. Die Gruppe des OPCAB-Verfahrens zeigte sich dabei über den Gesamtverlauf als sehr stabil.

Einzelne technische Verbesserungen bedingten für sich alleine keinen Vorteil bei den minimierten Systemen. Allerdings konnten für einzelne Komponenten wie geringe Fremdoberfläche (minimiertes System ECC.O) oder auch Heparinbeschichtung (minimiertes System MECC) Trends hinsichtlich einer Reduktion der inflammatorischen Antwort gesehen werden.

Auch in Bezug auf die Gerinnungswerte wiesen einzelne minimierte Systeme keinen besonderen Vorteil auf, präsentierten sich aber über den gesamten Verlauf generell besser als die Standard-HLM. Auch die OPCAB-Gruppe zeigte Gerinnungsalterationen.

Bei Betrachtung des Aufbaus der Systeme schienen erneut eine Beschichtung mit PMEA (minimiertes System Mini RX) sowie eine reduzierte Fremdoberfläche (minimiertes System ECC.O) positive Effekte generieren zu können.

Zusammenfassend zeigte sich, dass durch eine geringe Fremdoberfläche, wie sie durch den Oxygenator des ECC.O-Systems realisiert wurde, sowie eine biokompatible Beschichtung die positiven Effekte am deutlichsten zu Tage traten. Die Art der Beschichtung scheint dabei eher zweitrangig zu sein. Allerdings müssen auch die anderen Innovationen der minimierten Systeme, wie der geschlossene Aufbau per se und der Cell-Saver-Mechanismus in der Gesamtbetrachtung berücksichtigt werden, da die positiven Effekte der minimal-invasiven Systeme letztlich als Summe der Einzelfaktoren gewertet werden können.

Minimal-invasive Herz-Lungen-Maschinen sind hinsichtlich des korpuskulären Schadens, der in der intraoperativen Hämolyse sichtbar wird, gegenüber der Standard-HLM von Vorteil. Bezüglich einer proinflammatorischen Wirkung, einer Alteration der Gerinnungskaskaden und Aktivierung der Fibrinolyse zeigt die vorliegende Arbeit nur transiente Vorteile der minimierten Systeme und des OPCAB-Verfahrens gegenüber der Standard-HLM.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die jetzt noch von der Industrie als Innovation verkauften Komponenten in absehbarer Zeit Eingang in die Routine der extrakorporalen Unterstützung finden werden. Insbesondere im Lichte der zunehmenden Multimorbidität der zu behandelnden Patienten stellen die minimal-invasive extrakorporale Zirkulation und auch das Off-pump-Verfahren bereits jetzt eine sinnvolle Option dar. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten daher Anlass zur weiteren intensiven Forschung und Weiterentwicklung sein, im Sinne einer ständigen Evolution der extrakorporalen Zirkulation.

7 Literaturverzeichnis

1. Historische Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses von der Idee bis zur klinischen Anwendung. Berlin: Deutsches Herzzentrum, 2004. (Accessed April 3 2006, at <http://www.dgfk.de/indexzeitneu.htm>.)
2. Die Herz-Lungen-Maschine. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität, 2002. (Accessed July 31 2006, at http://www.Herzstiftung.de/pdf/zeitschriften/2_02HB_Lungenmaschine.pdf.)
3. Lauterbach G. Oxygenatoren. In: Lauterbach G, eds. Handbuch der Kardioteknik. 3th ed. Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm: Gustav Fischer Verlag, 1996: 187-205.
4. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, et al. Intermittent antegrade cardioplegia: warm blood vs cold crystalloid. A clinical study. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35 (6 Suppl 1): 179-184.
5. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(2): 398-402.
6. Schönberger J, Everts P, Hoffmann J. Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1549-1555.
7. Tangentialspannung, Scherkraft. Berlin: FIZ CHEMIE BERLIN, ChemgaPedia-Jump to Knowledge, 2008. (Accessed July 19 2008, at <http://www.chemgapedia.de/vsengine/fulltext/de/index.html?query=schubspannung>)
8. Pappalardo F, Della Valle P, Crescenzi G, et al. Phosphorycholine coating may limit thrombin formation during high-risk cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(3): 886-891.
9. Paul R, Apel J, Klaus S, Schügner F, Schwindke P, Reul H. Shear stress related blood damage in laminar couette flow. *Artif Organs* 2003; 27(6): 517-529.
10. Maruyama O, Numata Y, Nishida M, et al. Hemolysis caused by roughness under shear flow. *J Artif Organs* 2005; 8: 228-236.
11. Kameneva MV, Ündar 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; 45: 307-310.
12. Birnbaum DE. Pathophysiologie der extrakorporalen Zirkulation. In: Lauterbach G, eds. Handbuch der Kardioteknik. 3th ed. Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm: Gustav Fischer Verlag, 1996: 163-184.
13. Moen O, Fosse E, Dregelid E, et al. Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1134-1140.

14. Albes JM, Stöhr IM, Kaluza M, et al. Physiological coagulation can be maintained in extracorporeal circulation by means of shed blood separation and coating. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126 (5): 1504-1512.
15. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2): 232-244.
16. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112(3): 676-692.
17. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-857.
18. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269-276.
19. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CR. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-748.
20. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626-635.
21. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(3): 806-811.
22. Wei M, Kuukasjärvi P, Laurikka J, et al. Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 161-166.
23. Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and / or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg* 1998; 86: 28-33.
24. Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, Ohata T, Matsuda H. Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 511-517.

25. Yu J, Lamba NM, Courtney JM, et al. Polymeric biomaterials: influence of phosphorylcholine polar groups on protein adsorption and complement activation. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 499-504.
26. De Somer F, Francois K, van Oeveren W, et al. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 602-606.
27. Campbell EJ, O'Byrne V, Stratford PW, et al. Biocompatible surfaces using methacryloylphosphorylcholine laurylmethacrylate copolymer. *ASAIO J* 1994; 40: M853-M857.
28. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(6): 1438-1450.
29. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 2002; 17: 401-406.
30. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-1162.
31. Silbernagl S. Die Nierendurchblutung. In: Klinker R, Silbernagl S, eds. *Lehrbuch der Physiologie*. 4th ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2003: 293-297.
32. De Vroeghe, R, van Oeveren, W, van Klarenbosch, J, et al. The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004; 98: 1586-1594.
33. Montes FR, Maldonado JD, Paez S, Ariza F. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(6): 698-703.
34. Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2006; 21: 225-228.
35. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-1863.
36. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128: 3664-3670.
37. Rasmussen LS, Sperling B, Abildstrom, HH, Moller JT. Neuron loss after coronary artery bypass detected by SPECT estimation of benzodiazepine receptors. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1576-1580.

38. Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, van Oeveren W, Halligan PW. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 667-672.
39. Penttilä HJ, Lepojärvi MV, Kiviluoma KT, Kaukoranta PK, Hassinen IE, Peuhkurinen KJ. Myocardial preservation during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 565-571.
40. Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 2006; 151(1): 198.e1-198.e7.
41. Liebold A, Khosravi A, Westphal B, et al. Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(2): 268-276.
42. Fujita M, Ishihara M, Ono K, et al. Adsorption of inflammatory cytokines using a heparin-coated extracorporeal circuit. *Artif Organs* 2002; 26(12): 1020-1025.
43. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 527-533.
44. Abdel-Rahman U, Ozaslan F, Risteski PS, et al. Initial experience with a minimized extracorporeal bypass system: is there a clinical benefit?. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(1): 238-243.
45. 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* 2006; 5: 646-648.
46. Bical OM, Fromes Y, Gaillard D, et al. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 699-702.
47. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, et al. 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; 28: 127-132.
48. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, et al. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 111: 2858-2864.

49. Al-Ruzzeh S, Nakamura K, Athanasiou T, et al. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 50-55.
50. Gerola LR, Buffolo E, Jaskiw W, et al. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in low-risk patients with one or two vessel disease: perioperative results in a multicenter randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 569-573.
51. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(4): 797-808.
52. Shennib H, Endo M, Benhamed O, Morin JF. Surgical revascularization in patients with poor left ventricular function: on- or off-pump?. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 1344-1347.
53. Hoff SJ, Ball SK, Coltharp WH, Glassford DM Jr, Lea JW, Petracek MR. Coronary artery bypass in patients 80 years and over: is off-pump the operation of choice?. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1340-1343.
54. Hirose H, Amano A, Takahashi A. Off-pump coronary artery bypass grafting for elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2013-2019.
55. Bittner HB, Savitt MA. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases morbidity and mortality in a selected group of high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 115-118.
56. Chamberlain MH, Ascione R, Reeves BC, Angelini GD. Evaluation of the effectiveness of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: an observational study. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1866-1873.
57. Meharwal ZS, Mishra YK, Kohli V, Bapna R, Singh S, Trehan N. Off-pump multivessel coronary artery surgery in high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1353-1357.
58. Locker C, Mohr R, Paz Y, et al. Myocardial revascularization for acute myocardial infarction: benefits and drawbacks of avoiding cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 771-777.

59. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, et al. Propensity case-matched analysis of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with atheromatous aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(2): 406-413.
60. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350: 21-28.
61. Gaudino M, Glieca F, Alessandrini F, et al. High risk coronary artery bypass patient: incidence, surgical strategies, and results. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 574-579.
62. Harboe M. A method for determination of hemoglobin in plasma by near-ultraviolet spectrophotometry. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11(1): 66-70.
63. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, et al. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(4): 1396-1400.
64. Wright G. Hemolysis during cardiopulmonary bypass: update. *Perfusion* 2001; 16: 345-351.
65. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1198-1204.
66. Inal M, Alatas O, Kural T, Sevin B. Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994; 35(2): 147-150.
67. Gönenc A, Hacisevki A, Bakkaloglu B, et al. Oxidative stress is decreased in off-pump versus on-pump coronary artery surgery. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39(4): 377-382.
68. Horn F, Lindemeier G, Moc I, et al. Die Blutgerinnung. In: Horn F, Lindemeier G, Moc I, et al, eds. *Biochemie des Menschen*. 2th ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2003: 502-506.
69. De Somer F, van Belleghem Y, Caes F, et al. Tissue factor as the main activator of the coagulation system during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(5): 951-958.
70. Noguchi M, Eishi K, Tada S, et al. Biocompatibility of Poly2methoxyethylacrylate coating for cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9(1): 22-28.
71. Stock UA, Müller T, Bienek R, Krause H, Hartrumpf M, Albes J. Deairing of the venous drainage in standard extracorporeal circulation results in a profound reduction of arterial micro bubbles. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 39-41.

72. Linneweber J, Dohmen PM, Kertzsch U, Affeld K, Nosé Y, Konertz W. The effect of surface roughness on activation of the coagulation system and platelet adhesion in rotary blood pumps. *Artif Organs* 2007; 31(5): 345-351.
73. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 2326-2332.

8 Curriculum vitae

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Albes danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese Arbeit durchführen zu können. Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Just für die initiale Einarbeitung in die Grundlagen der extrakorporalen Zirkulation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. rer. nat. Pohl und Herrn Dr. med. Hartrumpf für die stets freundliche und geduldige Betreuung sowie für die wertvollen Ratschläge und Anregungen während der Bearbeitung des Themas und für die konstruktive Durchsicht meines Manuskriptes. Besonders von den Kenntnissen im Bereich der Statistik konnte ich von Herrn Dr. med. Hartrumpf profitieren. In diesem Zusammenhang gilt mein Dank ebenfalls Herrn Dr. rer. nat. Neumann für die geduldigen statistischen Beratungen.

Weiter möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung für Kardiotechnik, insbesondere bei Herrn Bienek, für die tatkräftige Unterstützung und stets prompten Ratschläge bedanken.

Ebenso gilt meine Dankbarkeit Frau Dipl. Chem. Rother vom Labor aus Bernau, die mir bei Fragen zu laborchemischen Methoden stets zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gebührt meiner Familie. An dieser Stelle möchte ich vor allem meinen Bruder Jens erwähnen, der mit Ausdauer sowie großem Einsatz bei der Durchsicht und Formatierung enormen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit hatte.

Allen voran gilt meine unendliche Dankbarkeit meiner viel zu früh verstorbenen Mutter, Viola Wilke, die mich immer unterstützt und bei Selbstzweifeln wieder in die richtige Bahn versetzt hat. Ohne Ihr Engagement und stets aufmunterndes Wesen, wäre es mir niemals möglich gewesen, meine Ziele zu verfolgen und diesen Weg einzuschlagen.

Erklärung

„Ich, Kai Wilke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**Prospektiver, klinisch-experimenteller Vergleich verschiedener minimal-invasiver
Extrakorporalsysteme in der Herzchirurgie: Differenzierte Evaluation von
Zellschaden, Inflammation und Koagulopathie**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift