

Einfluss dreier verschiedener Techniken der extrakorporalen Zirkulation
auf Parameter der Hämodynamik, Inflammation, Blutgerinnung und
Hämolyse bei aortokoronaren Bypass-Operationen:
Die konventionelle Herz-Lungen-Maschine im Vergleich mit zwei
miniaturisierten Bypass-Systemen

Sebastian Markus Metzelder

Einfluss dreier verschiedener Techniken der extrakorporalen Zirkulation
auf Parameter der Hämodynamik, Inflammation, Blutgerinnung und
Hämolyse bei aortokoronaren Bypass-Operationen:
Die konventionelle Herz-Lungen-Maschine im Vergleich mit zwei
miniaturisierten Bypass-Systemen

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Sebastian Markus Metzelder

aus Haltern am See

Berichter: Herr Privatdozent
Dr.med. Steffen Rex

Herr Universitätsprofessor
Dr.med. Rolf Rossaint

Tag der mündlichen Prüfung: 18.Mai.2009

**Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek
online verfügbar.**

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	4
1. Funktion einer HLM	4
b.) Oxygenator.....	8
c.) Venöses Reservoir.....	9
d.) Venöse Kanülierung	9
e.) Arterielle Kanülierung	9
3. Probleme der HLM	10
a.) SIRS	10
c.) Hämodilution	17
d.) Hämolyse	18
e.) Myokardiale Dysfunktion	19
f.) Hypothermie	20
4. Lösungsansätze	23
5. Studienziel.....	24
II. Patienten und Methoden	26
1. Patienten.....	26
2. Anästhesie	27
3. Extrakorporale Zirkulation.....	27
4. Chirurgische Technik	29
5. Hämodynamisches Management	29
6. Hämodynamisches Monitoring	30
7. Laborparameter	32
8. Statistik.....	34
III. Ergebnisse	35
1. Präoperative Kenngrößen.....	35
2. Ergebnisse der perioperativen Messungen.....	37
a.) chirurgisch-operative Kenngrößen.....	37
b.) Hämodynamik.....	38
c.) Blutbild	44
d.) Zytokine	48
e.) Hämolyse	51
f.) Gerinnung.....	54
3. Postoperative intensivmedizinische Kenngrößen	61
IV. Diskussion.....	63
1. Inflammation	63
2. Gerinnungsstörungen	66
3. Hämolyse	67

4. Hämodilution	68
5. Limitationen	68
6. Schlussfolgerung	69
V. Zusammenfassung	71
VI. Literaturverzeichnis	74
VII. Eigene Publikationen	85
VIII. Abkürzungsverzeichnis	86
IX. Danksagung	88
X. Erklärung zur Datenaufbewahrung	90
XI. Lebenslauf	91

I. Einleitung

Die Anfänge der extrakorporalen Zirkulation reichen bis in die dreißiger Jahre des vorigen Jahrhunderts zurück. Der amerikanische Herzchirurg John Heysham Gibbon (1903-1973) beschrieb 1937 die erste experimentelle extrakorporale Zirkulation (EKZ). Es dauerte allerdings noch weitere 16 Jahre, bis ihm am 6. Mai 1953 der Durchbruch gelang. Er operierte eine 18-jährige Frau mit Vorhofseptumdefekt, wobei die Patientin 45 Minuten lang an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen war⁶². In den folgenden Jahren und Jahrzehnten wurden die Bypass-Systeme durch Verbesserung bzw. Neuentwicklung der einzelnen Komponenten immer sicherer und leistungsfähiger, so dass bis heute allein in Deutschland jährlich fast 100.000 Herzoperationen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt werden.

1. Funktion einer HLM

Trotz zahlreicher neuer Operationsmethoden sind auch heute noch viele kardiochirurgische Eingriffe ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) undenkbar. Bei Operationen am offenen Herzen und zur Schaffung optimaler Operationsbedingungen durch die Induktion eines vorübergehenden Herzstillstandes wird durch die HLM temporär die Aufgabe von Herz und Lungen übernommen.

Damit kommt der HLM die Sicherstellung folgender Aufgaben zu:

- a) Respiration: Oxygenierung des arteriellen Blutes und CO₂-Elimination aus dem venösen Blut
- b) Zirkulation: Aufrechterhaltung des gewünschten Blutflusses und Perfusionsdrucks unter Minimierung von Hämolyse und Traumatisierung anderer korpuskulärer Blutbestandteile
- c) Temperatur-Regulation: ggf. intraoperative Hypothermie zur Organprotektion

2. Aufbau einer HLM

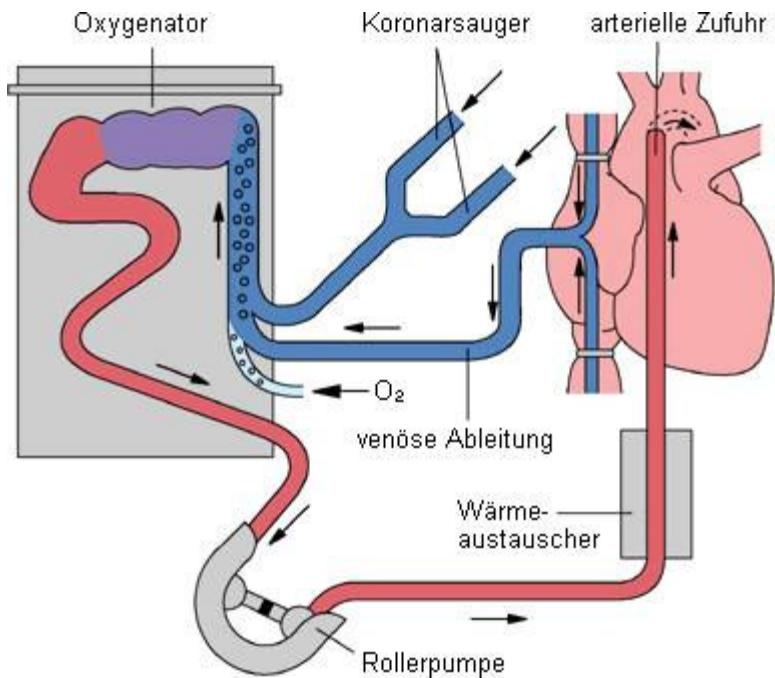


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines extrakorporalen Kreislaufs¹⁷³

Alle konventionellen HLM weisen prinzipiell die gleichen essentiellen Bestandteile auf. Es handelt sich um geschlossene Kreissysteme, die aus einem Pumpensystem, einem Oxygenator, einem Vent-System (sog. Entlüftungs- bzw. Entlastungssauger), einem Kardiotomie-Sauger und einem venösen Reservoir bestehen.

Das venöse, sauerstoffentsättigte Blut verlässt den Patienten über eine Kanüle im rechten Vorhof (bzw. über zwei Kanülen in den beiden Venae cavae) und wird im Reservoir gesammelt. Nach der Aufsättigung des Blutes mit Sauerstoff im Oxygenator wird dieses mittels einer Pumpe nach Passieren eines Wärmetauschers, eines Filters und einer Blasenfalle (zur Verhinderung von Luftembolien) über eine Kanüle zumeist in der Aorta ascendens in das arterielle System des Patienten reinfundiert.

a.) Pumpen

Man unterscheidet bei den konventionellen Systemen der EKZ unterschiedliche Arten von Pumpen. Die gebräuchlichsten sind Roller-Pumpen und Zentrifugal-Pumpen, wobei erstgenannte in Deutschland am häufigsten verwendet werden.

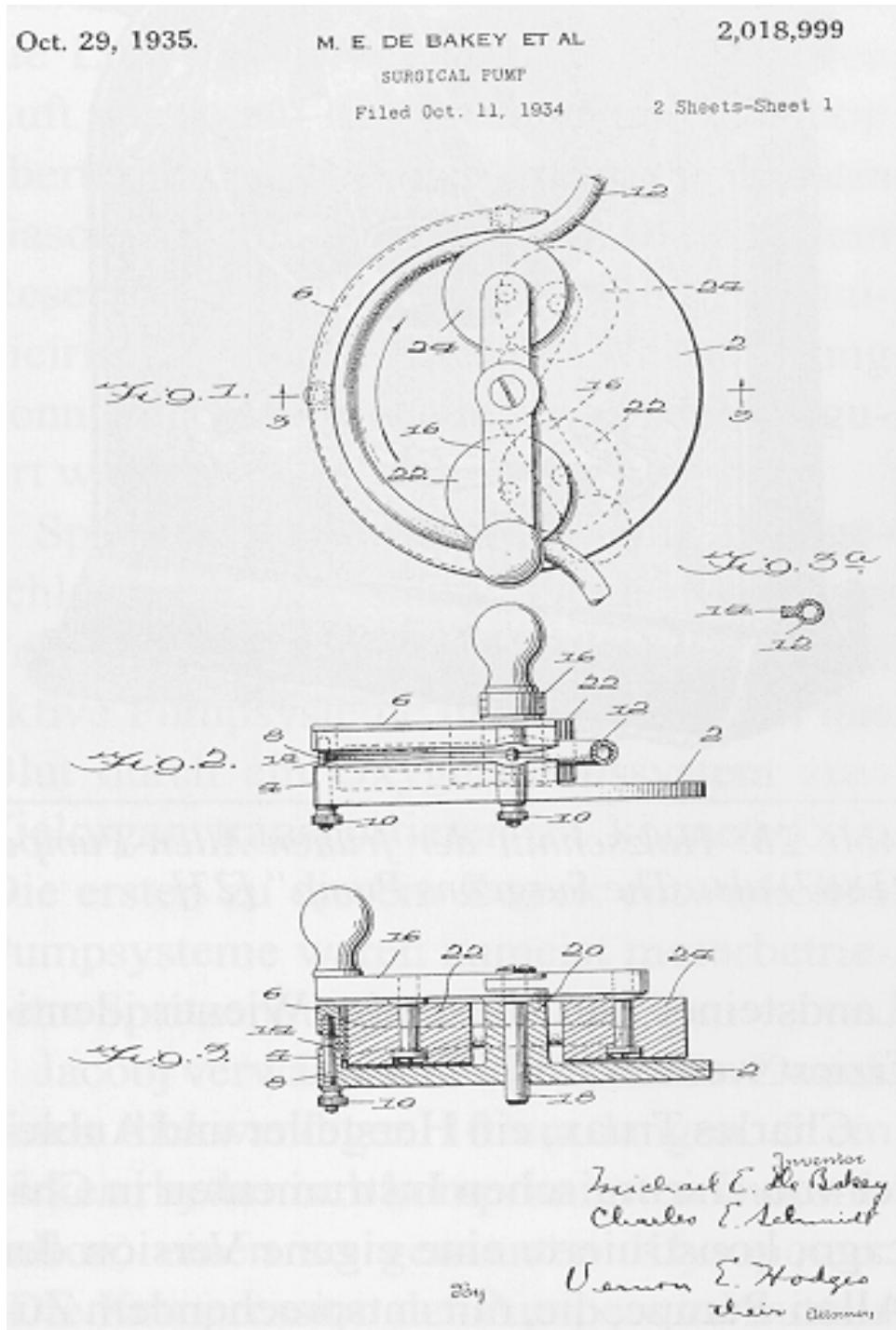


Abbildung 2: Patentschrift der bekanntesten Modifikation einer Rollerpumpe durch Michael E. DeBakey (1935)⁴⁰

Bei der **Rollerpumpe** wird der Blutfluss durch die Kompression blutgefüllter Schläuche erreicht. Dabei sind zwei Rollen einander gegenüber angebracht, so dass ein kontinuierlicher Kontakt zum Schlauchsystem und damit ein kontinuierlicher Blutfluss entstehen. Der Blutfluss verhält sich dabei linear zu den Pumpenumdrehungen pro Minute und ist abhängig vom Innendurchmesser des Schlauchsystems. Auch das Schlauchmaterial, dessen Elastizität und die Material-Temperatur beeinflussen die Flussrate. Da die Pumpe unvermeidlich zu einer temporären Okklusion des Schlauchlumens führt, ergeben sich daraus auch die Probleme und Nachteile dieses Systems. Die Okklusion des Schlauchs kann unter Umständen zu einer Hämolyse führen. Wird die Kompression zu niedrig eingestellt, wird zwar die Hämolyse verringert, dafür ist dann aber der Vorwärtsstrom u.U. nicht ausreichend. Bei zu hoher Kompression resultieren ebenfalls ein nicht ausreichender Blutfluss und eine hohe Hämolyserate. Bei totaler Okklusion werden derart hohe Drücke erzeugt, dass Schläuche bzw. Schlauchverbindungen platzen können. Darüber hinaus kann die Maschine bei Verlegung des Einflussschlauchs derart hohe negative Drücke erzeugen, dass Stickstoff aus dem Blut ausgast, was zu Luftembolien führen kann.

Bei **Zentrifugalpumpen** hingegen wird der Blutfluss durch Rotation z.B. eines Impellers (Impeller= ummantelter Rotor, siehe Abbildung 2) mit Drehzahlen bis zu 10.000 U/min gewährleistet. Der Blutfluss hängt aber nicht ausschließlich von der Rotationsgeschwindigkeit des Impellers ab, sondern vielmehr vom Wechselspiel aus Rotation (Drehzahl 100-10.000 U/min; Fluss 0-8 l/min), Länge, Durchmesser und Widerstand des Schlauchsystems sowie dem Vasotonus des Patienten.

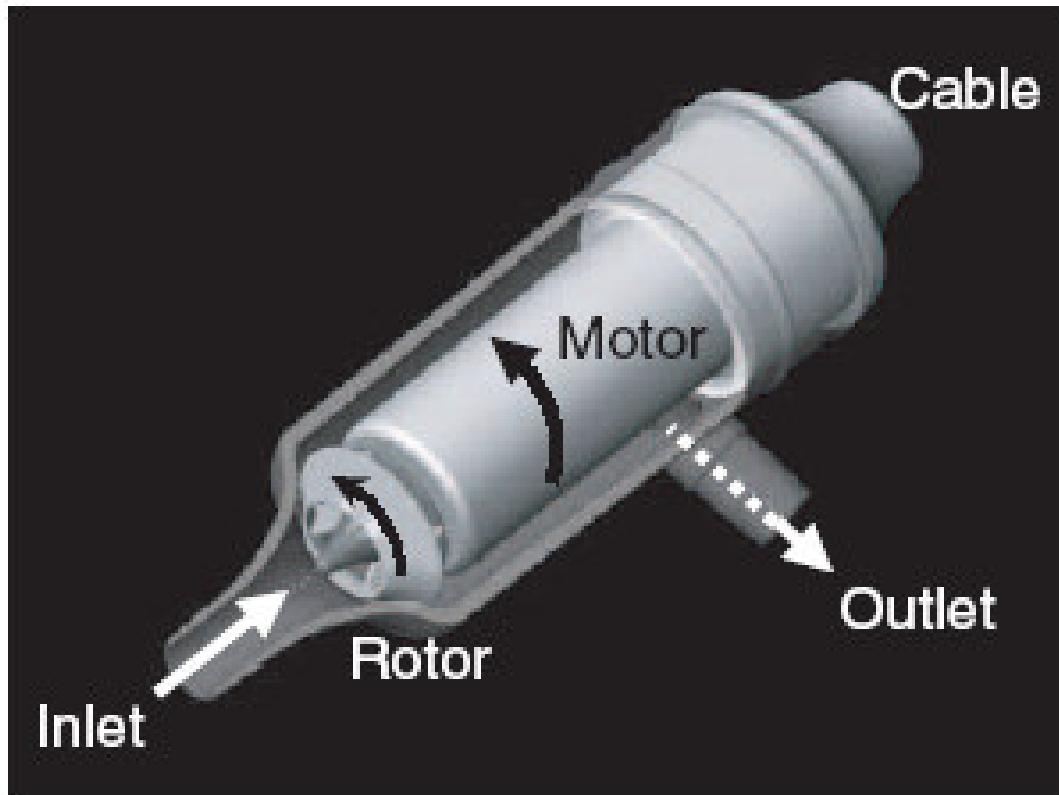


Abbildung 3: Delta Stream Mikrodiagonalpumpe⁴²

b.) Oxygenator

Mit Hilfe des Oxygenators ist es möglich, den pulmonal-kapillären Gasaustausch zu ersetzen und damit zumindest temporär die O₂-Aufnahme und CO₂-Elimination zu gewährleisten. Für eine optimale Funktion müssen die Bauweise und die Funktion des Oxygenators so geartet sein, dass a) der Gastransport optimiert (v.a. durch eine Verringerung der Diffusionsdistanz), b) zelluläre Blutbestandteile wenig traumatisiert und c) das Priming-Volumen so gering wie möglich gehalten werden, um Dilutionseffekte zu minimieren. Die heute gebräuchlichsten Oxygenatoren sind sog. Membranoxygenatoren, die eine Gesamtoberfläche von bis zu 4,5 m² aufweisen. Die gebräuchlichsten Typen besitzen sog. Hohlfaser-Membranen aus Polypropylen oder Silikon.

c.) Venöses Reservoir

Bei den venösen Reservoirs unterscheidet man starre Hart-Schalen-Reservoirs von „Soft-bag“-Reservoirs. Vor allem erstere dienen zusätzlich zum Auffangen und Filtern von Sauger- und Vent-Blut. Außerdem ist der Füllungsstand des Reservoirs deutlich besser zu bestimmen als bei einem Soft-bag-System. Demgegenüber fehlt bei letzteren der Atmosphären-Kontakt, so dass weitgehend ausgeschlossen werden kann, dass größere Mengen Luft in den extrakorporalen Kreislauf gelangen können.

d.) Venöse Kanülierung

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten der venösen Kanülierung. So genannte „Two-Stage“-Kanülen drainieren gleichzeitig die untere Hohlvene und das rechte Atrium. Alternativ werden die obere und die untere Hohlvene separat kanüliert. Des Weiteren unterscheidet man einen „totalen“ von einem „partiellen“ Bypass. Bei einem totalen Bypass wird das gesamte venöse Blut aus den Venae cavae und dem Sinus coronarius in den Oxygenator geleitet. Beim partiellen Bypass hingegen besteht noch ein Restfluss durch den kleinen Kreislauf in das linke Herz mit den Nebeneffekten wie Herzerwärmung und verminderter venöser Rückstrom zur HLM.

Die treibende Kraft des venösen Rückstroms an der HLM ist das hydrostatische Gefälle zwischen rechtem Atrium und venösem Reservoir.

e.) Arterielle Kanülierung

Arterielles Blut wird zum Patienten über eine arterielle Kanüle zurückgeführt, die sich normalerweise in der Aorta ascendens befindet. In seltenen Fällen wird auch die Arteria femoralis kanüliert. Die arteriellen Kanülen sind so konstruiert, dass ein ausreichender Blutfluss gewährleistet und der Druckabfall über der Kanüle möglichst gering gehalten wird.

3. Probleme der HLM

Obwohl in vielen Fällen unverzichtbar, ist der Einsatz einer HLM z.T. mit zahlreichen Nebenwirkungen assoziiert, die im Folgenden hinsichtlich Pathophysiologie und klinischer Bedeutung näher erläutert werden sollen:

- a.) SIRS (engl. Systemic inflammatory response syndrome)
- b.) Gerinnungsstörungen
- c.) Hämodilution
- d.) Hämolyse
- e.) Myokardiale Dysfunktion (als Folge der Kardioplegie)
- f.) Hypothermie

a.) SIRS

Bei herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der EKZ kann eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS= systemic inflammatory response syndrome) provoziert werden^{35;48}.

Ein SIRS ist durch das Vorliegen von zwei der unten genannten vier Kriterien definiert:

Temperatur <36°C oder >38°C

Herzfrequenz >90/min

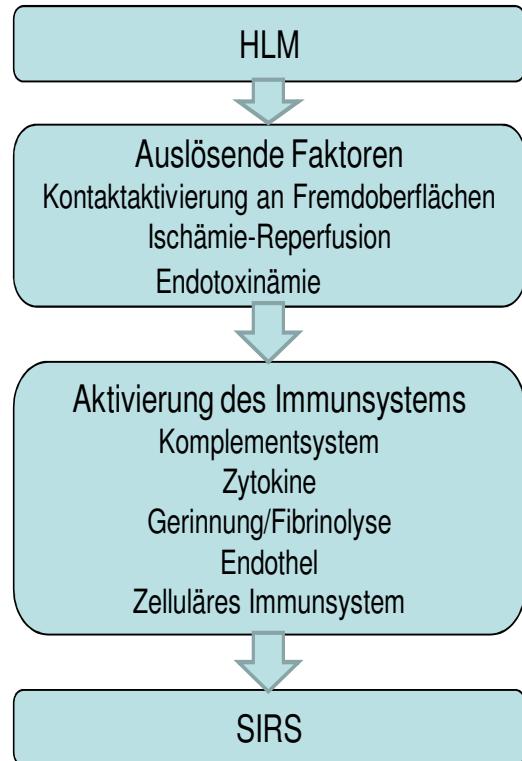
Atemfrequenz >20/min oder arterieller Sauerstoffpartialdruck $p_aCO_2 < 32\text{ mmHg}$

Leukozyten >12.000/mm³ oder <4.000/mm³¹⁸

Beim SIRS handelt es sich um eine unspezifische humorale und zelluläre Immunantwort auf verschiedenartige Stimuli, wie z.B. eine Infektion, schwere Traumen oder große Operationen. Das SIRS kann einen unkomplizierten Verlauf nehmen, aber auch zu Funktionsstörungen einzelner Organe führen, wie z.B. zu einer akuten ventrikulären Dysfunktion, einem akuten Nierenversagen (ANV), einem akuten Lungenversagen (ALI = Acute Lung Injury oder ARDS= Acute Respiratory Distress Syndrome) oder zu neurologischen Ausfallserscheinungen (Enzephalopathie, Polyneuropathie). Im schlimmsten Fall kann ein SIRS in ein Multiorganversagen münden (MODS= multiple organ dysfunction syndrome; deutsch: MOV = Multiorganversagen).

In einer Studie von Kollef et al. wurde die Inzidenz eines Multiorganversagens nach EKZ mit 11% angegeben, wobei die Letalität bei 41% lag¹⁰⁴. Diese Zahlen verdeutlichen die enorme Bedeutung des Problems. Es ist bisher immer noch nicht eindeutig geklärt, welche Faktoren die Inzidenz, die Schwere und letztendlich auch das klinische Outcome dieser Immun-Reaktion beeinflussen. Zum einen scheint das sehr komplexe Wechselspiel zwischen pro- und anti-inflammatoryischen Mediatoren die Klinik und den Verlauf des SIRS zu beeinflussen¹²⁶. Zum anderen existiert die Vorstellung eines sog. „multiple-hit“- Szenarios, demzufolge die sich normalerweise selbst limitierende inflammatorische Reaktion erst durch das Zusammenwirken mit anderen Ereignissen (wie Infektionen oder länger andauernder Organ-Minderperfusion) zu einem unkontrollierbaren Prozess und konsekutiver Organzerstörung führt^{39;156}. Die systemische Entzündungsreaktion kann intraoperativ durch unterschiedliche Faktoren verursacht werden. Als unspezifische Ursachen gelten die intraoperative Hypothermie, das chirurgische Trauma, Blutverluste, aber auch die Re-Transfusion von Wundblut. Zusätzlich sind speziell für die Herzchirurgie mindestens drei auslösende Faktoren beschrieben, die zu einem SIRS führen können¹⁰⁶.

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Ereignisse, durch die ein SIRS speziell in der Herzchirurgie auftreten kann.



Wie in **Abb. 4** angedeutet, spielen sich die Reaktionen des Immunsystems auf mehreren Ebenen ab.

1. Komplement-System

Eine zentrale Rolle spielt die Aktivierung des Komplement-Systems. Der Grad der Komplement-Aktivierung bzw. die Konzentration bestimmter Komplement-Faktoren scheint mit der postoperativen Morbidität zu korrelieren^{23;99}. Auch konnte in einigen experimentellen Studien gezeigt werden, dass durch die selektive Blockade von einzelnen Komponenten der Komplement-Kaskade Schäden am Herzen, an der Lunge,

am Mesenterium und an Gefäßen verringert werden können^{29;169}. Auch die Aktivierung von Thrombozyten und Leukozyten konnte so reduziert werden^{71;151}.

2. Zytokine

Proinflammatorische Zytokine stellen ebenfalls einen wichtigen Faktor bei Stimulation und Unterhaltung des inflammatorischen Prozesses dar. Während die Plasmaspiegel von Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α) und Interleukin-β (IL-β) bereits sehr früh (oft innerhalb weniger Minuten) nach kardiochirurgischen Eingriffen mit EKZ ansteigen, ist dies bei IL-6 und IL-8 in der Regel erst später der Fall (innerhalb von Stunden)^{95;125}. Auch wenn keine direkte Ursache-Wirkungs-Beziehung gezeigt werden konnte, ist ein überproportional hoher Anstieg proinflammatorischer Zytokine mit einem ungünstigen Outcome des Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen assoziiert¹⁵⁷. Patienten, die postoperativ ein SIRS entwickeln, zeigen postoperativ signifikant höhere Zytokin-Konzentrationen (IL-8 und IL-18¹⁵⁷, IL-6⁷⁵) als solche, die einen blauen, unproblematischen Verlauf präsentieren¹⁵⁷. Während der Immunantwort auf die EKZ wird die proinflammatorische Komponente des Zytokinnetzwerks durch eine antiinflammatorische Antwort gegenreguliert, die aus antiinflammatorischen Zytokinen, löslichen Zytokin-Rezeptoren und aus Zytokin-Rezeptor-Antagonisten besteht. Das zentrale antiinflammatorische Zytokin ist IL-10. IL-10 ist ein potenter Inhibitor der Produktion von TNF-α, IL-1 β, IL-6 und IL-8⁹¹. Zudem verhindert es die Leukozyten-Adhäsion an aktivierte Endothelzellen¹⁰⁵. Tierexperimentell konnte für IL-10 eine Verringerung von Ischämie- und Reperfusions-Schäden festgestellt werden¹⁸⁹, vornehmlich durch eine reduzierte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten¹²⁶. Aber auch klinische Studien konnten zeigen, dass IL-10 die systemische Entzündungsantwort und die Ischämie/Reperfusions-Schäden verringert und somit möglicherweise einen kardioprotektiven Effekt hat^{63;149;185}.

3. Endothel

Nach aktueller Auffassung ist das Endothel keine passive Barriere, sondern nimmt aktiv an diversen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen teil. Endothelzellen kontrollieren den Gefäßtonus und die -permeabilität, regulieren lokal die Gerinnung und Fibrinolyse und gewährleisten die Translokation von zellulären Bestandteilen des Immunsystems in Entzündungsareale. Die Entzündungsantwort nach extrakorporaler Zirkulation ist durch eine generalisierte Endothelaktivierung, einhergehend mit einer endothelialen Dysfunktion charakterisiert⁸. Proinflammatorische Mediatoren wie TNF-

a und IL-1 β binden an spezifische Rezeptoren der Endothel-Oberfläche und induzieren eine Signal-Transduktions-Kaskade, an deren Ende die Ausschüttung von Adhäsions-Molekülen und Zytokinen steht. Adhäsionsmoleküle vermitteln die Interaktion zwischen Endothel-Zelle und zellulären Bestandteilen des Immunsystems (vorrangig neutrophilen Granulozyten), was letztendlich zu einer Endothel-Schädigung mit der Ausbildung von Kapillar-Lecks und Ödem-Bildung führt ⁴⁹. Eine Schädigung des Gefäß-Endothels führt außerdem zu einer Störung der Mikrozirkulation, da die Regulation des Gefäßtonus durch die Dysbalance diverser vasokonstriktorischer und vasodilatierender Mediatoren wie NO, Thromboxan A2, Prostacyclin und Endothelin beeinträchtigt ist ⁷⁹. Mehrere Studien haben gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine und Endotoxin die Vasoregulation beeinflussen und zu einem sog. „endothelial stunning“ führen, was die Myokardperfusion beeinträchtigt und zu kardiovaskulären Ereignissen führen kann ^{11;80}.

4. Zelluläres Immunsystem

Auch das zelluläre Immunsystem spielt bei der Ausbildung einer inflammatorischen Antwort nach EKZ eine wichtige Rolle. Dabei ist v.a. die Leukozyten-Endothel-Interaktion und -Adhäsion von großer Bedeutung. Durch spezielle Integrine, die auf Leukozyten exprimiert werden (CD11a/CD18 bzw. CD11b/CD18), kommt es zu einer Bindung an Moleküle der extrazellulären Matrix wie Fibrinogen ⁴⁹, wodurch die Neutrophilen zur Degranulation von zytotoxischen Proteasen, wie Elastase und Myeloperoxidase und Sauerstoffradikalen angeregt werden ¹⁷⁰, was in einer Schädigung des Gefäßendothels und des umliegenden Gewebes resultiert. Die Bedeutung ist in mehreren experimentellen Studien belegt worden. Eine Unterdrückung der CD11/CD18-Expression ¹⁸⁸ bzw. -Funktion ¹²⁴ konnte die myokardiale Funktion nach Kardiochirurgie verbessern, und die Blockade der Leukozyten-Adhäsion reduzierte die Inzidenz von Lungenschäden nach EKZ ⁵⁸. Auch Strategien zur Leukozyten-Depletion können Organschäden reduzieren und zu einer Verbesserung des Outcomes beitragen ¹⁵⁴.

b.) Gerinnungsstörungen

Ein weiteres Problem, das ursächlich mit dem Einsatz der EKZ in Verbindung gebracht werden kann, ist die Störung der Blutgerinnung. Dies gilt sowohl für die koagulatorische als auch die fibrinolytische Kaskade. Auch die korpuskulären Bestandteile in Form der Thrombozyten sind in ihrer Funktion beeinträchtigt.

Das Gerinnungssystem wird traditionell in einen intrinsischen und einen extrinsischen Aktivierungsweg unterteilt. Faktor XII als Ausgangspunkt des intrinsischen Systems induziert bei Adsorption an negativ geladene Oberflächen (Glas, Silikon, Kollagen, Dextran-Sulfat, Zellfragmente, bakterielle Endotoxine) diese Kaskade⁶⁰. Dieser als „Kontaktphasenaktivierung“ bezeichnete Vorgang ist eine sehr komplexe Interaktion zwischen Gerinnungsfaktoren (Faktor XII und XI) und dem Kallikrein-Kinin-System¹⁰. Der extrinsische Weg, der zur Aktivierung den „tissue factor“ benötigt, scheint aber auch beteiligt zu sein, vermutlich als Folge der inflammatorischen Stimuli bzw. des oxidativen und des Scherstresses¹⁹.

Das System aus Koagulation und Antikoagulation befindet sich in einem sehr empfindlichen Gleichgewicht. Die Gerinnungskaskade besteht aus zirkulierenden, inaktiven Vorstufen, die nacheinander durch enzymatische Spaltung in aktive Serin-Proteasen überführt werden, die dann den nächstfolgenden Faktor hydrolysierten. Thrombin als Endprodukt spaltet Fibrinogen ins unlösliche Fibrin. Dieser Prozess ist normalerweise durch antikoagulatorisch wirksame Modulatoren kontrolliert und begrenzt, wie Plasminogen, Thrombomodulin, Protein C und S, sowie Serin-Proteasen-Inhibitoren wie das AT III⁵¹.

Im Falle einer Herzoperation mit EKZ ist eine solitäre Betrachtung der Gerinnung insofern nicht möglich, da es sich um eine komplexe Interaktion zwischen Koagulation, Inflammation und Endothelfunktionen handelt. Proinflammatorische Zytokine führen zu einer Gerinnungsaktivierung, indem sie über eine Endothelaktivierung die Expression von „tissue factor“, Leukozytenadhäsionsmolekülen und „platelet activating factor“ (PAF) induzieren^{33;52}. Über Adhäsions-Moleküle kommt es zur Interaktion von Endothelzellen und neutrophilen Granulozyten, was zu einer Aktivierung und Degranulation der Leukozyten führt. Das durch diese Schädigung freigesetzte subendotheliale Gewebethromboplastin, verstärkt durch IL-1β und TNF-α, aktiviert den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade^{33;52}. Zusätzlich wird Protein C als Inhibitor der Hämostase vermutlich durch TNF-α antagonisiert, so dass der bereits bestehende prokoagulatorische Zustand noch verstärkt wird³³. Kombiniert mit einer Herunterregulierung der Thrombomodulin-Expression und der fibrinolytischen

Kaskade, resultiert ein prokoagulatorischer Zustand, der in einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC= disseminated intravascular coagulation) mit Beeinträchtigung der Mikrozirkulation und MODS münden kann¹²⁷. Die zusätzliche Aktivierung der Fibrinolyse während der EKZ scheint zur für diese Patienten typischen postoperativen Koagulopathie beizutragen³⁰. Durch Heparin und Protamin wird intraoperativ auch iatrogen in dieses System eingegriffen. Dabei beschränkt sich deren Wirkung nicht nur auf die Gerinnungs-Kaskade, es wird ihnen vielmehr auch eine immunmodulatorische Funktion zugeschrieben^{26;172}.

Wie oben bereits erwähnt, erfahren auch Thrombozyten durch Einfluss der EKZ vielfältige Veränderungen. Durch physikalische Einflüsse wie Scherstress, Hypothermie und Fremdoberflächen kommt es zum einen zu einer veränderten Thrombozyten-Funktion (Abnahme der Aggregationsfähigkeit), zum anderen zu einer Reduktion der Konzentration an zirkulierenden Plättchen¹⁴. Auch die Retraktionsfähigkeit der Thrombozyten ist nach EKZ reduziert^{37;69}. Die Thrombozyten-Aktivierung, die sich in der veränderten Expression an Oberflächen-Molekülen ausdrückt^{82;178}, lässt sich ursächlich nicht nur auf Kontakt mit Fremdoberflächen zurückführen, sondern ist auch Medikamenten-bedingt (Heparin⁶⁷, Protamin¹²) bzw. Folge des Anstiegs endogener chemischer Mediatoren (Komplementfaktoren^{150 27}, Zytokine¹¹⁷) sowie Katecholaminen (Adrenalin¹⁰⁸).

Dadurch kommt es perioperativ vornehmlich zu hämorrhagischen Ereignissen, die ihre Ursache zum einen in der Reduktion der Thrombozyten-Konzentration durch Hämodilution während der EKZ haben, andererseits durch eine eingeschränkte Thrombozyten-Funktion bedingt sind^{45;191}.

Schließlich führt die Adhäsion von Thrombozyten an Endothelzellen zu einer Sekretion von Chemokinen und weiteren Adhäsionsmolekülen, was zu einer Rekrutierung von Neutrophilen Granulozyten und Monozyten führt. Dabei sind diverse Oberflächenmoleküle an der Adhäsion und Transmigration der Entzündungszellen beteiligt (Mac-1 (CD11b/CD18)^{43;161}, P-Selectin²⁴, GPIIb/IIIa¹⁸⁴).

Auch durch die oftmals eingesetzte perioperative Hypothermie kommt es zu Gerinnungsstörungen. Dies liegt zum einen an einer reduzierten Thrombozyten-Funktion durch Veränderung von Oberflächen-Proteinen¹²⁹. Zum anderen konnten erniedrigte Thromboxan-Konzentrationen bei hypothermen Patienten festgestellt werden, die bei Erwärmung wieder anstiegen¹⁷⁶. Auch die üblichen Gerinnungstests (aPTT: aktivierte partielle Thromboplastian-Zeit; TPZ: Thromboplastin-Zeit) verhalten sich invers zur Temperatur¹⁴⁸.

c.) Hämodilution

Während eines kardiochirurgischen Eingriffs sinkt der Hämatokrit (Hk) der Patienten regelhaft ab. Dies ist zum einen auf die perioperative Volumensubstitution zurückzuführen. Die bedeutendere Ursache ist aber die Hämodilution während der extrakorporalen Zirkulation, die in erster Linie Folge des sogenannten Primings der Herz-Lungen-Maschine ist. Mit Hilfe des Priming-Volumens werden deren Komponenten (s.o.) entlüftet.

Die Induktion einer Hämodilutions-Anämie hat den Vorteil, durch die verringerte Blut-Viskosität auch in Hypothermie einen adäquaten Blutfluss aufrecht erhalten zu können, ohne den Perfusionsdruck zu steigern^{72,93}. Auf der anderen Seite ist die Hämodilution aber auch mit Gefahren verbunden. Ungeklärt ist bis heute die Frage, bis zu welcher Untergrenze die Hämodilution noch als sicher betrachtet werden kann. In der Literatur werden Hk-Werte von 20%⁹⁷ bis hin zu Werten von 14% bei Niedrig-Risiko-Patienten bzw. 17% bei Hoch-Risiko-Patienten empfohlen⁵³. In letzterer Studie wurden Werte unterhalb der genannten Hks als unabhängiger Risikofaktor für die Letalität nach ACVB-Operationen beschrieben. Eine weitere große Studie⁴¹ bestätigte die Daten von Fang et al.⁵³. Hierbei traten bei Patienten mit niedrigem Hk signifikant häufiger frustrane Entwöhnnungen von der EKZ auf, so dass die intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) häufiger eingesetzt werden mußte. Auch andere Organe sind durch eine unkritische Hämodilution gefährdet. So wurden bei einer Hämodilution bis auf einen Hk von <19% eine erhöhte Inzidenz an akutem Nierenversagen gezeigt⁷³. Des weiteren konnte in einer tierexperimentellen Studie gezeigt werden, dass Hämodilution während des Bypasses (Hb 6 g/dl vs. 11 g/dl) zu signifikant mehr neurologischen Funktionsstörungen bis hin zum ischämischen Insult, gemessen am Volumen infarzierten Hirngewebes, führen⁸³. Dem gegenüber konnten de Foe et al. zwar auch eine erhöhte Inzidenz an cerebralen Insulten auf Grund von Hämodilution (Hk <19%) zeigen⁴¹, was allerdings keine statistische Signifikanz erreichte.

Daher sind nach heutigem Kenntnisstand nur Empfehlungen auszusprechen. Bei einem Hk < 23% lässt sich ein Trend in Richtung einer erhöhten Letalität erkennen, während Patienten mit einem Hk < 19% eine um das doppelte erhöhte Letalitätsrate aufweisen als Patienten mit einem Hk ≥ 25%⁴¹.

d.) Hämolyse

Während einer Herzoperation kann es durch unterschiedliche Mechanismen zu einer Hämolyse kommen. Dabei sind zum einen mechanische, zum anderen aber auch humorale Ursachen von Bedeutung. Das Pumpensystem einer Herz-Lungen-Maschine hat erheblichen Anteil an der Schädigung der Erythrozyten, wobei die Hämolyserate vom Pumpentyp abhängig ist. In experimentellen Studien wurde eindeutig nachgewiesen, dass Rollerpumpen die korpuskulären Blutbestandteile erheblich mehr als Zentrifugalpumpen traumatisieren, abhängig vor allem von der Rollergröße und vom Okklusionsgrad^{103;138}. In klinischen Studien ist die Datenlage allerdings nicht so eindeutig, da widersprüchliche Ergebnisse vorliegen^{89;118}. In vitro-Studien haben jedoch auch gezeigt, dass der größte Anteil der Hämolyse nicht auf die Blotpumpe, sondern v.a. auf die Kardiotomie-Blutansaugung zurückzuführen ist. Die Ursachen sind vermutlich sowohl großer Scherstress als auch erheblicher Blut-Luft-Kontakt^{9;87}. Das Ausmaß des Scherstresses auf die Erythrozyten ist sowohl von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation wie auch vom Perfusionsdruck abhängig. Durch Blut-Luft-Kontakt kommt es zu einer Aktivierung von Thrombozyten und Leukozyten, wodurch es über eine Freisetzung von vasoaktiven Substanzen und Zytokinen sekundär zu einer Schädigung der Erythrozyten kommt³⁸.

Durch eine Hämolyse werden alle intraerythrozytären Bestandteile freigesetzt, so dass es zu einer Erhöhung der LDH-, Laktat- und Kalium-Konzentrationen im Serum kommt. Im Gegensatz zu diesen unspezifischen Markern, die bei verschiedensten pathologischen Prozessen erhöht sein können, beweist der Nachweis an freiem Hämoglobin im Patientenserum eindeutig das Vorhandensein einer Hämolyse. Das entstandene Hämoglobin wird zunächst an Serumproteine, vor allem an Haptoglobin, gebunden. Wenn diese Serumproteine mit Hämoglobin gesättigt sind, wird freies Hb in der Niere filtriert und kann dann mit einer bestimmten Kapazität im proximalen Tubulus wieder resorbiert und in Eisen, Globin und Porphyrin abgebaut werden. Wird allerdings die Resorptions-Kapazität überschritten, kommt es zur Hämoglobinurie. Bei einem Urin-pH <7 kann das Hb-Molekül mit dem im distalen Tubulus vorkommenden Tamm-Horsfall-Protein ausfallen. Die hierbei entstehenden Präzipitate können Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen verursachen. In diversen Studien wurde eine Korrelation zwischen vermehrt freigesetztem Hb und schlechter postoperativer Nierenfunktion nachgewiesen^{131;174;190}.

e.) Myokardiale Dysfunktion

Ernste kardiovaskuläre Komplikationen ereignen sich in ca. 10% aller Bypass-Operationen¹²⁰. Eine Multicenter-Studie hat 1997 ermittelt, dass bis zu 25% der Patienten nach ACVB-Operationen Kriterien für einen perioperativen Myokardinfarkt erfüllten (Nachweis von Q-Zacken im EKG, Erhöhung der CK-MB-Fraktion auf 10%, Nachweis ischämischer Myokardareale in der Autopsie)⁸⁸.

Systolische Kontraktilitätsstörungen spielen nach Herzoperationen eine entscheidende Rolle. Die wichtigste Ursache für die systolische Dysfunktion ist das sogenannte Stunning, das von Braunwald und Kloner als verlängerte, postischämische Dysfunktion *vitalen* Herzmuskelgewebes beschrieben worden ist. Im Gegensatz zur Ischämie ist aber beim Stunning die Myokardperfusion noch aufrechterhalten, so dass das Stunning einen temporären und prinzipiell reversiblen Charakter hat.²¹ Diverse Studien haben zeigen können, dass es bei jeglicher Art myokardialer Ischämie, sei es nach PTCA^{25;187}, bei instabiler Angina pectoris^{90;136}, bei Stress-induzierter Ischämie^{100;153}, nach Myokardinfarkt^{50;168} und auch nach aorto-koronaren Bypass-Operationen^{16;68;102} zu diesem Phänomen kommt. Während der Ischämie treten je nach Ausmaß der Ischämie regionale (z.B. bei Verschluss einer Koronararterie) oder globale (z.B. Ischämie während der EKZ) Kontraktilitätsstörungen auf, die sich nach Reperfusion erst nach Stunden bis Tagen normalisieren^{17;77}. Die Dauer der Erholung hängt von diversen Parametern ab, u.a. von der Länge der Ischämie-Zeit, der Schwere des ischämischen Insults und der arteriellen Reperfusion¹⁰¹.

Darüber hinaus kommt es nach koronarchirurgischen Eingriffen regelhaft zu diastolischen Relaxations- und Compliancestörungen^{32;160}. Die Dauer dieses Phänomens und damit auch die klinische Bedeutung ist bisher nicht eindeutig geklärt. Sowohl die intraoperative Ischämie als auch die postischämie Reperfusion werden mit diesem Phänomen in Verbindung gebracht^{3;162}. Wie bereits oben erwähnt, haben auch proinflammatorische Zytokine über unterschiedliche Mechanismen^{107;121} Einfluss auf die globale Hämodynamik und die Ventrikelfunktion⁶⁴. Weiterhin kommt es durch den kardioplegischen Arrest intraoperativ zum myokardialen Lymphstau, da die myokardiale Lymphe normalerweise durch das Schlagen des Herzens „ausgepreßt“ wird. Der Lymphstau führt zu einer Ödembildung und bewirkt letztendlich auch eine diastolische Compliancestörung¹²⁸. Die Bildung von freien Radikalen während der EKZ^{15;54}, aber auch Temperatur-Veränderungen, Art der Kardioplegie, Veränderung

der linksventrikulären Geometrie nach Perikarderöffnung und Medikamente können zu einer Veränderung der ventrikulären Compliance führen^{86;113}. Auch durch den Sternumverschluss am Ende der Operation nimmt die linksventrikuläre Compliance ab^{46;160}.

Durch diese verschiedenen pathophysiologischen Phänomene kann es klinisch in der perioperativen Phase zu signifikanten Problemen kommen^{16;102}. Gray et al.⁶⁸ haben bereits 1979 eine Abnahme des Herzindexes (HI), der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und des Schlagvolumenindexes (SVI) 1-5 Stunden nach ACVB-OPs beschrieben, mit einer vollständigen Erholung 48 Stunden postoperativ. In diversen anderen Studien^{147;152} konnte gezeigt werden, dass teils bis zu 96% der in die Studien eingeschlossenen Patienten postoperativ eine deutlich reduzierte systolische Ventrikelfunktion aufwiesen (EF 58% präoperativ zu 37% postoperativ)²². Die Schwere des „stunnings“ und die Dauer der Myokarderholung (4 Stunden versus > 24 Stunden) ist dabei abhängig von der präoperativen Ventrikelfunktion (LVEF > 55% vs. LVEF < 45%)¹¹⁹. Auch die Aortenklemmzeit hat wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung der ventrikulären Dysfunktion⁶. Daneben wird die Kontraktilität aber auch durch die perioperative Hypothermie reduziert.^{111;123}.

In der Mehrzahl der Fälle wird myokardiales Stunning gut toleriert und bedarf keiner speziellen Therapie. In einigen Fällen, vor allem bei Patienten mit hochgradig reduzierter LV-Funktion, langer Aortenklemmzeit, Re-ACVB-OP oder zusätzlichen Klappeneingriffen, kann es aber zu schweren hämodynamischen Instabilitäten und einer stark eingeschränkten myokardialen Funktion kommen¹⁶. In einer Studie von Weisel¹⁸⁶ lag die Inzidenz eines Low-Cardiac-Output-Syndroms nach ACVB-OP bei 9,2% mit einer Letalität bei diesen Patienten von 16%.

f.) Hypothermie

Die Anwendung der Hypothermie in der Medizin beruht auf einem nicht-linearen Zusammenhang zwischen der Temperatur und der Stoffwechselaktivität. Mit sinkender Temperatur sinkt auch die Stoffwechselaktivität, so dass bei einer Temperatur von 15 °C der Sauerstoffverbrauch nur noch 10% des Verbrauchs bei Normothermie ausmacht¹⁰⁹. Man unterscheidet zwischen leichter, mäßiger, tiefer und ausgeprägter Hypothermie, wobei nur die Definition der Temperaturbereiche für die mäßige Hypothermie einheitlich sind [28-32°C]^{109;144}. Die Anwendung der systemischen Hypothermie in der

Herzchirurgie wird mit der pathophysiologischen Situation während der EKZ begründet. Ein vorgegebenes nicht-pulsatiles HZV und ein durch Hämodilution reduzierter Hb-Gehalt führen zu einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität, die kaum variabel ist, da die physiologischen, bedarfsorientierten Steuerungsmechanismen des HZV außer Kraft gesetzt sind¹⁵⁹. Daher wird in Normothermie neben der potenziellen Minderperfusion auch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf postuliert. Die durch Hypothermie gesenkte Stoffwechselaktivität soll das Missverhältnis senken und vor Ischämie- Schäden schützen. Bis heute steht der Beweis der globalen Organprotektion durch diese Maßnahme aus⁷⁰. Ebenfalls unbewiesen ist die Vorstellung, durch Hypothermie einen gewissen Sicherheitspuffer im Sauerstoffangebot zu haben, um mögliche Reduzierungen des Pumpenflusses z.B. bei technischen Problemen oder Manipulationen am Herzen kompensieren zu können¹³⁷. Viele der erwarteten Vorteile der Hypothermie wurden allerdings offenbar überbewertet und scheinen nicht zwingend erforderlich zu sein⁷⁰. Es gibt keine Unterschiede in der zentralvenösen und lebervenösen Sättigung während der Reperfusion und auch die Inflammationsreaktion unterscheidet sich nicht, unabhängig davon, ob die Patienten in Normo- oder in Hypothermie operiert worden sind¹¹². Die Lungenfunktion ist postoperativ gleichermaßen bei Normothermie wie bei Hypothermie eingeschränkt¹⁴⁵, wohingegen für eine Normothermie kürzere Nachbeatmungsphasen, ein kürzerer Intensivaufenthalt und eine Kostenreduktion beschrieben sind, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass in Normothermie ein besserer Gerinnungsstatus, weniger Wundinfektionen und Bluttransfusionen und eine schnellere Extubation erreicht werden können¹³⁷. Es muss auch bedacht werden, dass sich eine systemische Hypothermie auf die einzelnen Organe und deren Funktion unterschiedlich auswirken können. Besonderer Bedeutung kommt in der Kardiochirurgie die Protektion von Herz und Gehirn zu, die im Fokus diverser Untersuchungen steht. Da das Herz während des Aortenclampings nicht mehr mit Sauerstoff versorgt wird, wurde bereits in den Anfängen der Herzchirurgie nicht nur die systemische Hypothermie, sondern auch die topische Kühlung mit Eiswasser zur Myokardprotektion eingesetzt. Mit der Entwicklung kardioplegischer Lösungen, die intrakoronar infundiert werden, erreicht man einen weiteren myokardialen Schutz, um ausreichend lange OP- und Ischämie-Zeiten zu ermöglichen. Dabei macht der kardioplegische Herzstillstand ca. 90 % der Protektion aus⁶¹. Somit hat die Hypothermie nur einen geringen Anteil an der Kardioprotektion. In klinischen Untersuchungen hat auch die lokale Kühlung keine zusätzlichen Vorteile gezeigt⁶¹. Vielmehr kann es zu kältebedingten Komplikationen

wie z.B. Phrenikusparesen kommen²⁰. Nur bei Risikopatienten oder bei langen Ischämiezeiten könnte eine zusätzliche Kühlung Vorteile bringen^{143;155}. Auf Grund aktueller Arbeiten wird daher zunehmend in Normothermie oder in milder systemischer Hypothermie operiert^{155;159}. Ob sich ein bestimmtes Konzept zur Myokardprotektion auf Dauer durchsetzen wird (als „evidence based“) oder ob eine differenzierte Indikationsstellung für die einzelnen Protektionstechniken erarbeitet wird, bleibt allerdings abzuwarten.

Durch Hypothermie wird auch die metabolische Aktivität des Gehirns und damit die Sauerstoffausschöpfung im Vergleich zur Normothermie reduziert⁹², und zwar um ca. 6-7%/ $^{\circ}\text{C}$ ¹⁸³. Man nimmt an, dass zusätzlich zu den metabolischen Mechanismen aber auch andere neuroprotektive Mechanismen beteiligt sind^{143;155}. Hypothermie reduziert u.a. die Exkretion exzitatorischer Neurotransmitter und den Ca^{2+} -Einstrom, schützt die Blut-Hirn-Schranke, beschleunigt die Erholung der Proteinbiosynthese und verringert die NO-Synthetase-Aktivität^{70;137}. Demgegenüber konnten Untersuchungen zeigen, dass Hypothermie auf die neurokognitiven Funktionen keinen protektiven Effekt hat^{70;137}.

Zusammenfassend scheint anhand der aktuellen Datenlage gesichert, dass Hypothermie nur einen neuroprotektiven Effekt hat, wohingegen sie zur Myokardprotektion keinen wesentlichen Beitrag leistet¹⁵⁹.

4. Lösungsansätze

Um die oben geschilderten Probleme zu vermeiden und Komplikationen zu reduzieren, wird seit Jahrzehnten intensiv an Lösungsstrategien gearbeitet. Hierbei muss man zwischen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Ansätzen unterscheiden, wobei sich die vorliegende Arbeit ausschließlich mit letzteren befasst hat.

Tabelle 1: Probleme, die durch die EKZ verursacht werden und mögliche Lösungsansätze

Problem	Lösungsansatz
Aktivierung des Immunsystems	Verringerung der Fremdoberfläche Verringerung des Blut-Luft-Kontakts Normothermie
Gerinnungsstörung	Verringerung der Fremdoberfläche Verringerung des Blut-Luft-Kontakts Normothermie
Hämolyse	Neuartiges Pumpendesign (Mikrodiagonalpumpe)
Hämodilution	Verringerung des Priming-Volumens
Ventrikuläre Dysfunktion	Normothermie Verzicht auf kardioplegischen Arrest

Mögliche Strategien beinhalten hierbei die Reduktion der Fremdoberfläche, die Verminderung des Priming-Volumens, den Einsatz von Mikrodiagonal- statt Rollerpumpen, den Erhalt der Normothermie und den Verzicht auf einen kardioplegischen Arrest.

Diese Lösungsansätze hat man u.a. mittels miniaturisierter Herz-Lungen-Maschinen (wie z.B. der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Delta Stream®- [Medos, Deutschland] und CORx®- [Cardiovention, Santa Clara, USA]) Systeme zu verwirklichen versucht.

5. Studienziel

Wie in der Einleitung ausführlich geschildert, ist der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation bei herzchirurgischen Operationen mit zahlreichen klinisch relevanten Nebenwirkungen wie die systemische Aktivierung des Immunsystems, Störungen des Gerinnungssystems, Hämolyse, Hämodilution und Beeinträchtigung der globalen Hämodynamik vergesellschaftet. Diese sind v.a. auf eine generalisierte Entzündungsreaktion durch den Kontakt mit extrakorporalen Fremdoberflächen, die intraoperative Hypothermie, die mechanische Beeinträchtigung des Blutes durch die verwendeten Blutpumpen und Verdünnungseffekte durch das extrakorporale Volumen der verwendeten EKZ-Systeme zurückzuführen. Daraus ergab sich die **Hypothese**, dass eine Miniaturisierung der EKZ durch die Reduktion der Fremdoberfläche und/oder des extrakorporalen Volumens wie auch der Verzicht auf eine Hypothermie diese Nebenwirkungen abschwächen bzw. vermeiden könnte.

In der hier vorliegenden prospektiv randomisierten Pilot-Studie wurden daher jeweils 15 Patienten drei unterschiedlichen Untersuchungsgruppen zugeordnet. In der Kontrollgruppe wurden 15 Patienten mit einer konventionellen HLM im kardioplegischen Arrest und in milder Hypothermie operiert, zwei Gruppen mit jeweils 15 Patienten unterzogen sich der Operation am schlagenden Herzen in Normothermie mit Unterstützung durch ein miniaturisiertes Bypass-System. Ziel dieser Pilotstudie war es, den Einfluss unterschiedlicher Bypass-Systeme (konventionelle HLM vs. Mini-HLM) und unterschiedlicher Operationstechniken (kardioplegischer Arrest in milder Hypothermie vs. Operation am schlagenden Herzen in Normothermie) auf die unten definierten primären und sekundären Zielvariablen zu untersuchen und mögliche Unterschiede festzustellen, um letztlich eine Aussage über mögliche Vorteile der neuen Bypass-Systeme gegenüber der konventionellen Herz-Lungen-Maschine treffen zu können.

Als primäres Studienziel wurden die Auswirkungen der unterschiedlichen Verfahren auf die intraoperative Hämodynamik untersucht. Diese ist nach Operationen unter Einsatz der EKZ häufig signifikant beeinträchtigt, u.a. als Resultat von Volumenverschiebungen, abnehmender kardialer Vorlast und damit auch des Herzzeitvolumens⁸¹. Diese Phänomene sind klinisch von herausragender Relevanz, da sie zu einer Beeinträchtigung des globalen Sauerstoffangebots und der Mikrozirkulation beitragen und im schlimmsten Falle die Entwicklung eines (Multi-)Organversagens trigger können¹⁶³. Daneben sind sie einer der wichtigsten Gründe, warum

herzchirurgische Patienten nahezu obligat postoperativ auf einer Intensivstation betreut werden müssen. Daher wurden der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBI) und der Herzzeitvolumenindex (HI) als primäre Zielvariablen definiert. Sekundäre Zielvariablen waren weitere hämodynamische Parameter, der Katecholaminbedarf, Gerinnungs- und Hämolyseparameter, Marker des myokardialen Zellschadens sowie die Konzentration zirkulierender pro- und antiinflammatorischer Zytokine. Dabei wurde IL-6 als Schlüsselmediator der proinflammatorischen und IL-10 als Schlüsselmediator der antiinflammatorischen Reaktion definiert. Der Anstieg proinflammatorischer Zytokine korreliert signifikant mit einem schlechteren Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen^{75;106}. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sowohl IL-6 als auch IL-10 zentrale Rollen in der Kontrolle der perioperativen Hämodynamik und dem myokardialen Zellschaden nach EKZ spielen^{76;189}.

II. Patienten und Methoden

1. Patienten

Nach Prüfung und Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurden 45 Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung die Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation gestellt worden war, in die Studie eingeschlossen. Die Entscheidung über den Einschluss in die Studie wurde vom Operateur getroffen. Per Losverfahren wurden die Patienten den einzelnen Studiengruppen zugeordnet.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Volljährigkeit	Minderjährigkeit
Elektiver oder dringlicher kardiochirurgischer Eingriff	Nofallmäßiger kardiochirurgischer Eingriff
Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie	Nicht einwilligungsfähige Patienten bzw fehlende schriftliche Einwilligung
	Mögliche oder bestehende Schwangerschaft
	Akuter Myokardinfarkt oder akute myokardiale Dekompensation
	Intrakardiale Shunts
	Signifikante Erkrankungen der Herzklappen
	Stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit Ejektions-Fraktion (EF) <30 %
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

2. Anästhesie

Am Vorabend der Operation erhielten die Patienten zur Prämedikation 10 mg Oxazepam per os, sowie am OP-Morgen 15-30 µg/kg Flunitrazepam per os ca. eine Stunde vor Beginn der Narkoseeinleitung. Nach Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff wurde die Narkose mittels Etomidate (Etomidat-Lipuro 2%ig, B. BRAUN Melsungen Ag) (0,1-0,2 mg/kg) und Sufentanilhydrogencitrat (Sufenta, JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss) (0,5-2 µg/kg) eingeleitet. Eine Muskelrelaxation wurde zur Schaffung optimaler Intubationsbedingungen mittels Rocuronium (Esmeron 1%ig, ORGANON, Eragny sur Epte, France) (1 mg/kg) durchgeführt. Die Narkose wurde mit Isofluran (0,5 MAC) und kontinuierlicher Infusion von Sufentanil (2 µg/kg/h) aufrechterhalten. Während der Extrakorporalen Zirkulation dienten die Sufentanil-Infusion und zusätzliche Boli von Midazolam (0.05-0.1 mg/kg) zur Narkoseführung.

3. Extrakorporale Zirkulation

Die Patienten wurden randomisiert drei Untersuchungsgruppen zugeteilt (Tabelle 3):

15 Patienten wurden mit der konventionellen HLM (HL-20, Jostra, Hirrlingen, Deutschland) mit einem Priming-Volumen von 1900 ml operiert (Gruppe 1). Die Operation wurde in milder Hypothermie (28-32°C) durchgeführt. Direkt nach dem Abklemmen der Aorta mit einer Aortenklemme wurde durch antegrade Infusion von 2000 ml kristalloider kardioplegischer Bretschneider-Lösung (Custodiol®, Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein, Deutschland) in die Aortenwurzel ein Herzstillstand induziert.

Zwei Gruppen mit je 15 Patienten unterzogen sich der Operation am schlagenden Herzen („beating heart surgery“) mit Unterstützung einer miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine („Simplified Bypass System“; SBS):

15 Patienten wurden randomisiert dem Delta Stream®-System (Medos AG, Stolberg, Deutschland) zugeordnet. Dieses System weist eine Fremdoberfläche auf, die mit dem einer konventionellen HLM zu vergleichen ist, aber ein geringeres Priming-Volumen aufweist (Gruppe 2).

Bei den verbleibenden 15 Patienten wurde das CorX®-System (CardioVention, Santa Clara, CA, USA), ein System mit deutlich verringrigerter Fremdoberfläche und reduziertem extrakorporalem Volumen, eingesetzt (Gruppe 3).

Beide SBS wurden mit 600 ml kristalloider Priming-Flüssigkeit gefüllt (NaCl-Lösung, Delta Pharma, Pfullingen, Deutschland).

Tabelle 3: Charakteristika der Bypass-Systeme

	Konventionelle HLM	Simplified Bypass System (SBS)	
	HL-20 (Josta, Deutschland)	Delta Stream® (Medos, Deutschland)	CORx® (Cardiovention, Santa Clara, USA)
Gruppe	1	2	3
Anzahl der Studienpatienten n	15	15	15
Operationsart	Kardioplegischer Arrest	Beating Heart	Beating Heart
Temperatur	Milde Hypothermie	Normothermie	Normothermie
Priming-Volumen [ml]	1900 [Ringer-Lactat: 1000 HAES 10%: 500 Mannitol 15%:250 NaHCO ₃ 8,4%: 100 Aprotinin: 100]	600 [NaCl 0,9%]	600 [NaCl 0,9%]
Kardioplegie-Lösung	2000 ml Bretschneider	Keine	Keine
Oxygenator	Hohlfasermembran mit integriertem Wärmetauscher (Medos Hilite® 7000, Deutschland)	Hohlfasermembran mit integriertem Wärmetauscher (Medos Hilite® 7000, Deutschland)	Hohlfasermembran (CORx® IOS, USA)
Reservoir	Hartschalen-Reservoir (Medos Hilite® MV 420, Deutschland)	Kein	Kein
Filter	Arteriell, 40 µm Porengröße (Medos Thermicon® Deutschland,)	Kein	Kein
Pumpentyp	Rollerpumpe	Mikrodiagonalpumpe	Zentrifugalpumpe
Blutfluss [l/min]	0-6,5	0-10	0-6,5
Umdrehungen/Minute	0-250	1000-10000	0-5500
Fremdoberfläche [m²]	≈ 2,7	≈ 2,4	≈ 1,2

Es wurden keine Heparin-beschichteten Oberflächen verwendet. Für die extrakorporale Zirkulation wurde der rechte Vorhof mit einer venösen Kanüle und die Aorta ascendens mit einer arteriellen Kanüle (Hilite®D, Medos AG, Stolberg, Deutschland) kanüliert. Die EKZ wurde mit einem nicht-pulsatilen Fluß von 2,2 l min/m² durchgeführt. Vor der Narkoseeinleitung wurden jedem der Studienpatienten 500 mg Methylprednisolon injiziert. Zusätzlich erhielt jeder Patient insgesamt 3.000.000 KIE Aprotinin, jeweils 1.000.000 KIU vor, während (entweder als Bestandteil des Priming-Volumens bei der konventionellen HLM oder als i.v.-Gabe bei den SBS) und nach der EKZ. Vor der EKZ wurde durch Gabe von 300 U kg⁻¹ Heparin eine ACT (activated clotting time; bedside-test zur Überprüfung der Blutgerinnung) von >400s angestrebt, um eine vollständige Ungerinnbarkeit des Bluts während der EKZ zu gewährleisten. Nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine wurde Heparin mit Protamin im Verhältnis 1:1 antagonisiert.

4. Chirurgische Technik

Bei allen Patienten wurde eine mediale Sternotomie durchgeführt. Bei der konventionellen HLM wurden sowohl die distalen als auch die proximalen Anastomosen während des kardioplegischen Herzstillstandes angelegt. Im Gegensatz dazu wurden in den SBS-Gruppen die distalen Anastomosen mit Hilfe eines mechanischen Stabilisators (Axius®, Guidant, Diegem, Belgien) und die proximalen Anastomosen bei tangentialer partieller Abklemmung der Aorta ascendens angelegt. Wundblut wurde entweder durch den Kardiotomie-Sauger (konventionelle HLM) abgesaugt und im Reservoir der HLM gesammelt, oder (SBS-Gruppen) mit Hilfe eines Cell-Savers (CATS, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) gesammelt, aufbereitet und sofort retransfundiert. Blut, das sich nach Ende der EKZ noch in den HLMs befand, wurde ebenfalls noch intraoperativ retransfundiert.

5. Hämodynamisches Management

Das intraoperative hämodynamische Management war an unserem abteilungsinternen klinischen Standard orientiert. Der Basis-Flüssigkeitsbedarf wurde mit Infusion von 1 ml/kg/h kristalloider Lösung gedeckt. Hämodynamische Stabilität wurde definiert als ein Herzzeitvolumenindex (HI; cardiac index: CI) > 2,5 l/min/m² und ein arterieller Mitteldruck (MAD) von > 70 mmHg. Im Falle einer Hypovolämie (definiert als ITBI = Intrathorakaler Blutvolumen Index < 850 ml/m²) wurden kolloidale Lösungen

infundiert (Hydroxyethylstärke HES 130/0.4, Voluven®, Fresenius Kabi, Bad Homburg v.d.H., Deutschland). Erythrozytenkonzentrate (EK) wurden bei einem Hämoglobin-Gehalt (Hb) von weniger als 7,0 g/dl transfundiert. Während der EKZ wurde der arterielle Blutdruck vornehmlich durch kristalloiden Flüssigkeitsersatz aufrechterhalten. Nach der EKZ wurde bei Abfall des HI unter 2,5 l/min/m² eine kontinuierliche Infusion von Adrenalin gestartet. Sofern eine hämodynamische Stabilität durch alleinige Flüssigkeitssubstitution nicht gewährleistet werden konnte und der systemische vaskuläre Widerstand unter 1500 dyn s/cm⁵/m² gefallen war, wurde Noradrenalin titrierend appliziert.

6. Hämodynamisches Monitoring

Vor der Narkoseeinleitung wurde ein Thermodilutionskatheter (PV2015L20A Pulsicath 5F Thermodilutionskatheter 20 cm, PULSION Medical Systems, München, Deutschland) in der Femoralarterie platziert. Nach der Einleitung wurde die rechte Vena jugularis interna punktiert und ein zentralvenöser Katheter (AG-15854-E; Arrow International; Reading, PA, USA) vorgeschoben.

Folgende hämodynamische Parameter wurden kontinuierlich aufgezeichnet (S/5, Datex-Ohmeda, Duisburg, Deutschland):

- invasive Blutdruckmessung: MAD [mmHg]
- zentralvenöser Druck: ZVD [mmHg]
- Herzfrequenz: HF [1/min]

Zu festgelegten Zeitpunkten (s.u.) wurden mittels transpulmonaler Thermodilution (PiCCOplus V 5.2.2, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) intermittierend bestimmt:

Herzzeitvolumen:

$$HZV = [(T_b - T_i) * V_i * K] / [\int \Delta T_b * dt] \quad [l/min]$$

Berechnung nach Stewart-Hamilton, mit:

T_b: Bluttemperatur

T_i: Temperatur der injizierten Lösung (Injektat)

V_i: Injektatvolumen

$\int \Delta T_b * dt$:	Fläche unter der Thermodilutionskurve
K:	Korrekturkonstante
Schlagvolumen:	$SV = HZV/HF$

Systemischer vaskulärer Widerstand:

$$SVR = [(MAP - ZVD)/HZV] * 80 \quad [\text{dyn*s/cm}^5]$$

Intrathorakales Blutvolumen:

$$ITBV = 1,25 * GEDV$$

ITBV: intrathorakales Blutvolumen

GEDV: globales enddiastolisches Volumen

$$(GEDV = HZV * (MTt_{TDa} - DSt_{TDa}))$$

MTt TDa: mittlere Durchgangszeit des Kältebolus vom Ort der Injektion bis zum Ort der Messung

DSt TDa: exponentielle Abfallzeit der transpulmonalen Thermodilutionskurve

Extravasales Lungenwasser:

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

ITTV: intrathorakales Thermovolumen

Diese Werte wurden zur besseren Vergleichbarkeit auf die Körperoberfläche

(**KOF** = $\sqrt{(\text{Größe [cm]} \times \text{Gewicht [kg]}) / 3600}$) indiziert:

- Herzindex: HI
- Schlagvolumenindex: SVI
- Systemischer vaskulärer Widerstandsindex: SVRI
- Intrathorakaler Blutvolumenindex: ITBI
- Extravasaler Lungenwasserindex: ELWI

Die Thermodilutionsmessungen wurden durch dreimalige Injektion von je 20 ml eisgekühlter physiologischer 0,9%iger NaCl-Lösung über einen Schenkel des zentralvenösen Zugangs in den rechten Vorhof durchgeführt.

7. Laborparameter

Die Blutproben wurden in endotoxin-freie Vakuum-Entnahme-Röhrchen entnommen (Monovettes, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland). Aus dem Blutserum wurde Haptoglobin als Hämolyseparameter bestimmt. Aus Citrat-Blut wurden zum einen Gerinnungsparameter (TPZ, aPTT, TZ, AT III, Fibrinogen, D-Dimere), zum anderen freies Hämoglobin (freies Hb) und zuletzt immunologische Parameter (Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10 und Interferon (IFN)- γ) bestimmt. Aus EDTA-Blut wurden die Thrombozyten- und Leukozyten-Konzentrationen bestimmt. Die Blutgasanalyse (unter Verwendung heparinisierten Blutes) diente zur Bestimmung von $S_{cv}O_2$ ($S_{cv}O_2$ = zentralvenöse Sättigung), Lactat und Hämatokrit. Die Bestimmung der Gerinnungs- und Hämolyse-Parameter, der Marker des myokardialen Zellschadens sowie die Analyse des Blutbilds wurden durch das Zentrallabor des UK Aachen durchgeführt. Die Blutgasanalysen wurden zeitnah im OP durchgeführt (ABL 700, Radiometer Kopenhagen, Brønshøj, Dänemark). Im Gegensatz dazu musste zur Bestimmung der immunologischen Faktoren das Citrat-Blut zunächst weiterverarbeitet werden. Durch 10-minütige Zentrifugation bei 2000G und 4°C wurde das Plasma von den Blutzellen getrennt und bei -80°C bis zur Analyse, die im Schnitt eine Woche nach Entnahme, Zentrifugation und Konservierung stattfand, eingefroren. Mittels ELISA-Tests (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) wurden die Plasmaspiegel von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10 und Interferon (IFN)- γ bestimmt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der in der vorliegenden Arbeit bestimmten Laborparameter. Zusätzlich sind bei einigen Parametern die laborspezifischen Normbereiche angegeben.

<u>Gerinnungsparameter</u>	
Thromboplastinzeit (QUICK-Wert)	TPZ (70-130 %)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	aPTT (28-38 s)
Thrombinzeit	TZ (14-21 s)
D-Dimere	D-Dimere (<500 µg/l)
Fibrinogen	Fibrinogen (2,0-4,5 g/l)
Antithrombin III	AT III (75-125 %)
<u>Hämolyseparameter</u>	
Haptoglobin	Haptoglobin (0,3-2,0 g/l)
Freies Hämoglobin	Freies Hb (19-50 mg/l)
<u>Immunologische Parameter</u>	
Tumor-Nekrose-Faktor α	TNF-α
Interleukin 1-β	IL-1β
Interleukin 6	IL-6
Interleukin 10	IL-10
Interferon γ	IFN-γ
<u>Blutgasanalyse</u>	
Zentralvenöse Sauerstoff-Sättigung	S_{cv}O₂
Hämatokrit	Hkt (0,40-0,54 l/l)
Lactat	Lac
<u>Blutbild</u>	
Thrombozyten-Konzentration	Thrombos (150-350 G/l)
Leukozyten-Konzentration	Leukos (4,3-10,0 G/l)

Sowohl die Blutentnahmen als auch die hämodynamischen Messungen wurden zu klar definierten Zeitpunkten durchgeführt:

Tabelle 5: Messprotokoll für perioperative hämodynamische Messungen und Bestimmung der Laborparameter.

<u>Zeitpunkte</u>		<u>Hämodynamik</u>	<u>Labor</u>
OP-Morgen	T 0		L
Narkoseeinleitung	T I	H	L
Schnitt	T II		L
Sternotomie	T III	H	
EKZ-Anfang	T IV	H	L
EKZ	T V		L
EKZ-Ende	T VI	H	L
Sternumverschluss	T VII	H	
OP-Ende	T VIII	H	L
6h postop	T IX		L
12h postop	T X		L
1.d postop	T XI		L
3.d postop	T XII		L
5.d postop	T XIII		L

8. Statistik

Die Daten in den Tabellen und Graphiken sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) bzw. als Median (Minimum-Maximum) angegeben. Die Ergebnisse wurden mit einer kommerziell verfügbaren Software statistisch analysiert (Statistica[®] for Windows version 6.0, Statsoft, Tulsa, OK, USA). Unterschiede innerhalb und zwischen den Untersuchungsgruppen wurden mittels des Fischer's Exact Test und der Varianzanalyse (Two-Way-ANOVA mit Messwiederholungen, einfaktorielle ANOVA) getestet^{110 115 116 114}. Im Falle von signifikanten Unterschieden wurde als Post-Hoc-Test der TUKEY-HSD-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei $p<0,05$.

III. Ergebnisse

1. Präoperative Kenngrößen

Die demographischen und biometrischen Daten waren in allen drei Untersuchungsgruppen vergleichbar (s. Tabelle 6). Auch in Bezug auf kardiale Risikofaktoren (s. Tabelle 7) und die präoperative kardiale Dauermedikation (s. Tabelle 8) gab es keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 6: Biometrie und Demographie

	Gruppe 1: HLM Anzahl n=15	Gruppe 2: DS n=15	Gruppe 3: CorX n=15
Geschlecht (m/w)	15/0	13/2	14/1
Alter (J) ^{\$}	64 ± 8	62 ± 8	64 ± 11
Größe (cm) ^{\$}	175 ± 7	172 ± 6	174 ± 7
Gewicht (kg) ^{\$}	90 ± 13	80 ± 9	89 ± 14
KOF (m²) ^{\$}	2,09 ± 0,19	1,95 ± 0,14	2,07 ± 0,18

^{\$} Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

Tabelle 7: Verteilung der kardialen Risikofaktoren

	Gruppe 1: HLM	Gruppe 2: DS	Gruppe 3: CorX
Diabetes mellitus	4/15	2/15	5/15
Hyperlipoproteinämie	8/15	12/15	11/15
Hyperurikämie	1/15	2/15	2/15
Adipositas	10/15	5/15	11/15
Nikotin	4/15	8/15	11/15
Arterieller Hypertonus	14/15	13/15	11/15

Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit präoperativer kardialer Dauermedikation

	Gruppe 1: HLM	Gruppe 2: DS	Gruppe 3: CorX
Beta-Blocker	12/15	13/15	12/15
Diuretika	6/15	2/15	3/15
ACE-Hemmer	7/15	8/15	8/15
Nitrat	6/15	6/15	9/15
andere Substanzen	3/15	2/15	6/15

2. Ergebnisse der perioperativen Messungen

a.) chirurgisch-operative Kenngrößen

Alle drei Untersuchungsgruppen waren in Bezug auf die Anzahl der betroffenen Koronargefäße, der Anzahl der aortokoronaren Bypässe, der OP- und der Bypass-Zeit miteinander vergleichbar. Die Unterschiede in den Ischämie-Zeiten und den Temperaturen während der EKZ ergeben sich automatisch aus dem Studiendesign (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Chirurgisch-operative Kenngrößen

OP-Daten	Gruppe 1: HLM	Gruppe 2: DS	Gruppe 3: CorX
Anzahl der betroffenen Gefäße^a	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (1-3)
Anzahl der Bypässe^a	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (1-5)
OP-Dauer (min)^{\$}	211 ± 27	222 ± 22	222 ± 56
EKZ-Zeit (min)^{\$}	100 ± 27	109 ± 18	107 ± 43
Ischämie-Zeit (min)^{\$}	55 ± 16	0	0
Temperatur während der EKZ (°C)^{\$}	31,6 ± 1,0	36,8 ± 0,5 [#]	35,9 ± 0,8 ^{#,^}

^a Die Daten sind als Median (Minimalwert-Maximalwert) angeben.

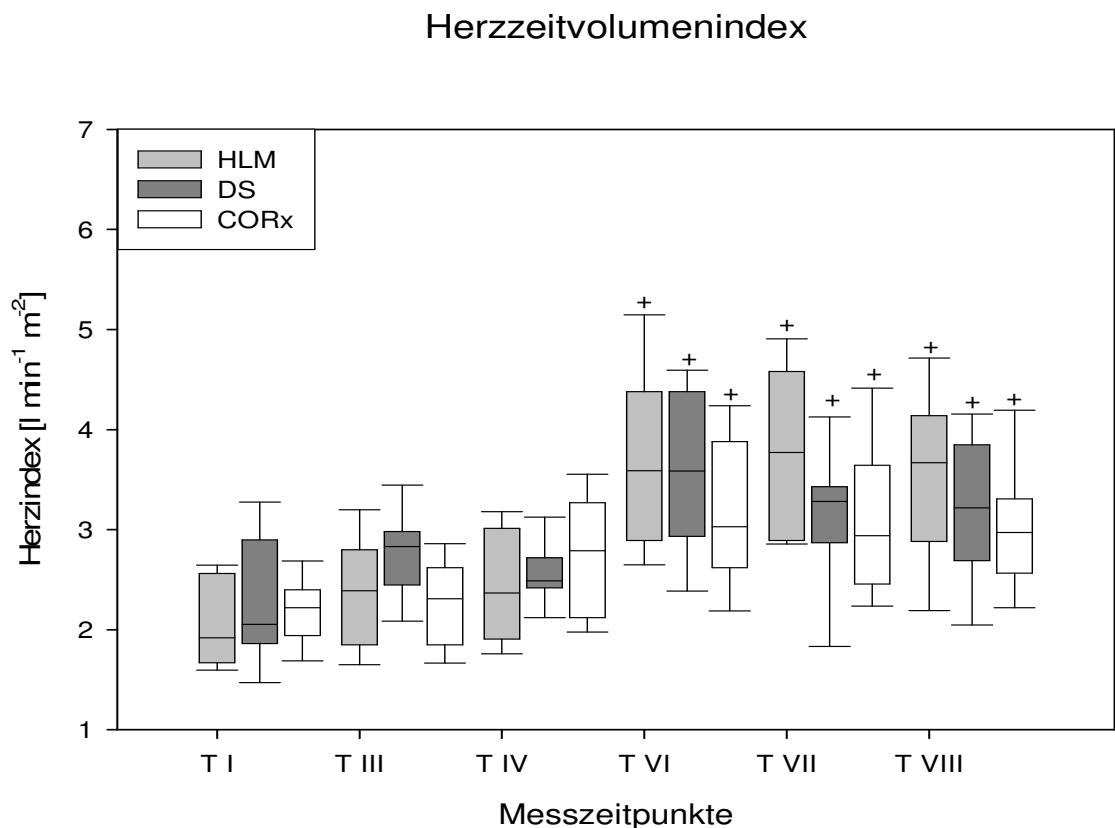
^{\$} Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

= P < 0.01 vs. Gruppe 1; ^ = P < 0.05 vs. Gruppe 2

b.) Hämodynamik

Während der gesamten perioperativen Phase (inklusive EKZ-Zeit) gab es in Bezug auf hämodynamische Parameter in den drei Prüfgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. In allen Gruppen konnte nach der EKZ ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz (s. Tabelle 10) und des Herz-Index (s. Abbildung 5) beobachtet werden, was mit einem signifikanten Abfall des SVRI (s. Tabelle 10) vergesellschaftet war. Das intrathorakale Blutvolumen (s. Abbildung 6) unterschied sich in den drei Untersuchungsgruppen zu allen Zeitpunkten nicht. Gleiches galt für den arteriellen Mitteldruck (MAD) (s. Tabelle 10), den zentralvenösen Druck (ZVD) (s. Tabelle 10) und den Schlagvolumen-Index (SVI) (s. Tabelle 10), die während der kompletten Messperiode unverändert blieben. Auch die zentralvenöse Sauerstoff-Sättigung ScvO₂ (s. Tabelle 10) war während des gesamten Studienverlaufs in allen drei Gruppen gleich. Die Laktat-Spiegel (s. Tabelle 10) waren in allen Gruppen nach der EKZ signifikant erhöht, den niedrigsten Wert fand man aber bei DeltaStream-Patienten vor. Auch die Anzahl der Patienten, die nach der EKZ kontinuierlich Noradrenalin erhalten haben (s. Tabelle 11), war in allen Gruppen gleich. Allerdings musste bei den SBS-Gruppen das Noradrenalin signifikant höher dosiert werden, um den systemisch vaskulären Widerstand (SVRI) so anzuheben, dass die vorher definierten Werte für hämodynamische Stabilität am Ende des operativen Eingriffs erreicht werden konnten. Im Gegensatz dazu war die Adrenalindosis zur Steigerung des kardialen Outputs in allen Gruppen zum OP-Ende vergleichbar (s. Tabelle 11). Allerdings erhielten im Vergleich zur konventionellen HLM in den SBS-Gruppen signifikant weniger Patienten Adrenalin.

Abbildung 5: Intraoperativer Verlauf des Herzzeitvolumenindexes.



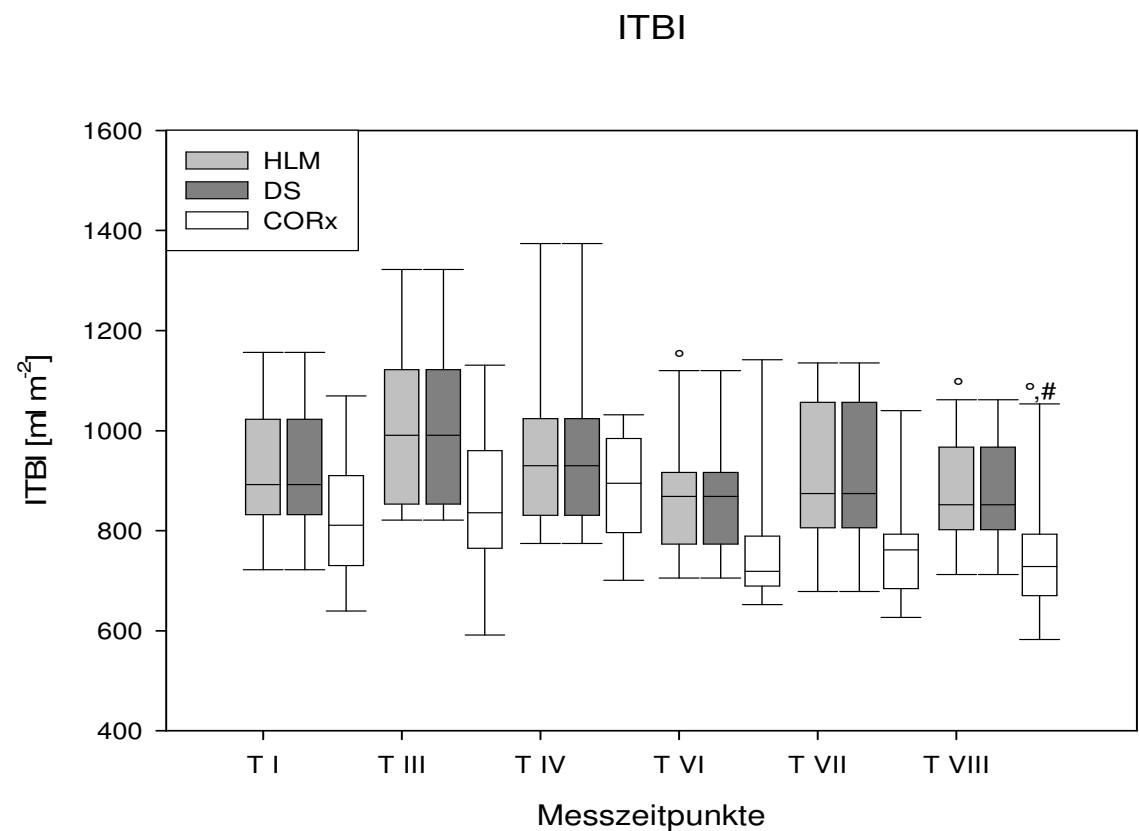
TI = nach Narkoseeinleitung, TIII= nach Sternotomie, TIV= vor EKZ, TVI=nach EKZ,

TVII= nach Sternumverschluss, TVIII= OP-Ende

+ = P < 0,05 vs. T I

Alle Blox-Plots zeigen die Werte zwischen der 25%- und der 75%-Perzentile, die Linie innerhalb der Box Plots entspricht dem Median. Die Fehlerbalken geben die 5%- und die 95%-Perzentile an.

Abbildung 6: Intraoperativer Verlauf des Intrathorakalen Blutvolumenindexes.



TI = Narkoseeinleitung, TIII= Sternotomie, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVII= Sternumverschluss, TVIII= OP-Ende

° = $P < 0,05$ vs. T III

= $P < 0,05$ vs. HLM

Tabelle 10: Hämodynamische Parameter

		Gruppe 1: HLM	Gruppe 2: DS	Gruppe 3: CORx
HF (min⁻¹)	TIII	50 ± 9	55 ± 13	62 ± 15
	TVI	86 ± 7 ^{oo}	85 ± 12 ^{oo}	88 ± 12 ^{oo}
	TVIII	85 ± 7 ^{oo}	81 ± 8 ^{oo}	89 ± 8 ^{oo}
MAD (mmHg)	TIII	78 ± 15	79 ± 26	75 ± 9
	TVI	80 ± 10	78 ± 11	73 ± 8
	TVIII	76 ± 7	78 ± 11	71 ± 7
ZVD (mmHg)	TIII	12 ± 2	11 ± 3	12 ± 2
	TVI	10 ± 2	10 ± 2	10 ± 2
	TVIII	12 ± 2	11 ± 3	12 ± 3
SVI (ml·m⁻²)	TIII	43 ± 10	42 ± 12	37 ± 11
	TVI	44 ± 12	43 ± 12	37 ± 10
	TVIII	42 ± 10	42 ± 9	35 ± 8
SVRI (dyn·sec·cm⁻⁵·m⁻²)	TIII	2463 ± 528	2404 ± 660	2365 ± 486
	TVI	1607 ± 437 ^{oo}	1639 ± 583 ^{oo}	1626 ± 320 ^{oo}
	TVIII	1537 ± 448 ^{oo}	1662 ± 416 ^{oo}	1559 ± 311 ^{oo}
SvO₂ (%)	TIII	80 ± 7	82 ± 5	81 ± 4
	TVI	83 ± 7	81 ± 6	76 ± 9
	TVIII	78 ± 7	80 ± 6	81 ± 8
Lactat (mmol·l⁻¹)	TIII	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3
	TVI	2,0 ± 0,8 ^{oo}	1,1 ± 0,4 ^{o,##}	1,4 ± 0,8 ^{oo}
	TVIII	2,3 ± 0,7 ^{oo}	1,3 ± 0,4 ^{oo,##}	1,8 ± 1,1 ^{oo}

TIII= nach Sternotomie, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende

HF= Herzfrequenz, MAD= mittlerer arterieller Druck, ZVD= zentralvenöser Druck,

SVI= Schlagvolumenindex, SVRI= Systemisch vaskulärer Widerstandsindex, SvO₂= zentral-venöse Sauerstoffsättigung

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

° (oo) = P < 0,05 (0,01) vs. TIII; # (##) = P < 0,05 (0,01) vs. Gruppe 1

Tabelle 11: Intraoperative Katecholamintherapie

		Gruppe 1: HLM	Gruppe 2: DS	Gruppe 3: CORx
Anzahl der Patienten mit Noradrenalin-Medikation	TIII	0/15	0/15	0/15
	TVI	8/15	10/15	10/15
	TVIII	12/15	12/15	12/15
Noradrenalin-Dosis ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)^{\$}	TIII	-	-	-
	TVI	$0,04 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,02$
	TVIII	$0,03 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,03$ ##	$0,06 \pm 0,02$ ##
Anzahl der Patienten mit Adrenalin-Medikation	TIII	0/15	0/15	0/15
	TVI	14/15	7/15 ##	7/15 ##
	TVIII	14/15	6/15 ##	8/15 #
Adrenalin-Dosis ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)^{\$}	TIII	-	-	-
	TVI	$0,02 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$
	TVIII	$0,02 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$

TIII= nach Sternotomie, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende

NA= Noradrenalin; ADR= Adrenalin

\$ Die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

(##) = $P < 0,05$ (0,01) vs. Gruppe 1

Die Patienten der HLM-Gruppe erhielten eine signifikant größere Menge an kristalloider Flüssigkeit während der EKZ als Patienten der Gruppen 2 und 3 (s. Tabelle 12). Dieser Unterschied blieb während der gesamten Studiendauer signifikant in Bezug auf die totale Zufuhr an Kristalloiden, wohingegen die Gesamtmenge an infundierter kolloidaler Flüssigkeit in den Studiengruppen gleich war. Auch die Diurese war über die Studiendauer hinweg vergleichbar (s. Tabelle 12). Nur ein Patient aus der CORx-Gruppe benötigte intraoperativ eine Transfusion von 2 Erythrozyten-Konzentraten.

Tabelle 12: Intraoperative Flüssigkeitsbilanz

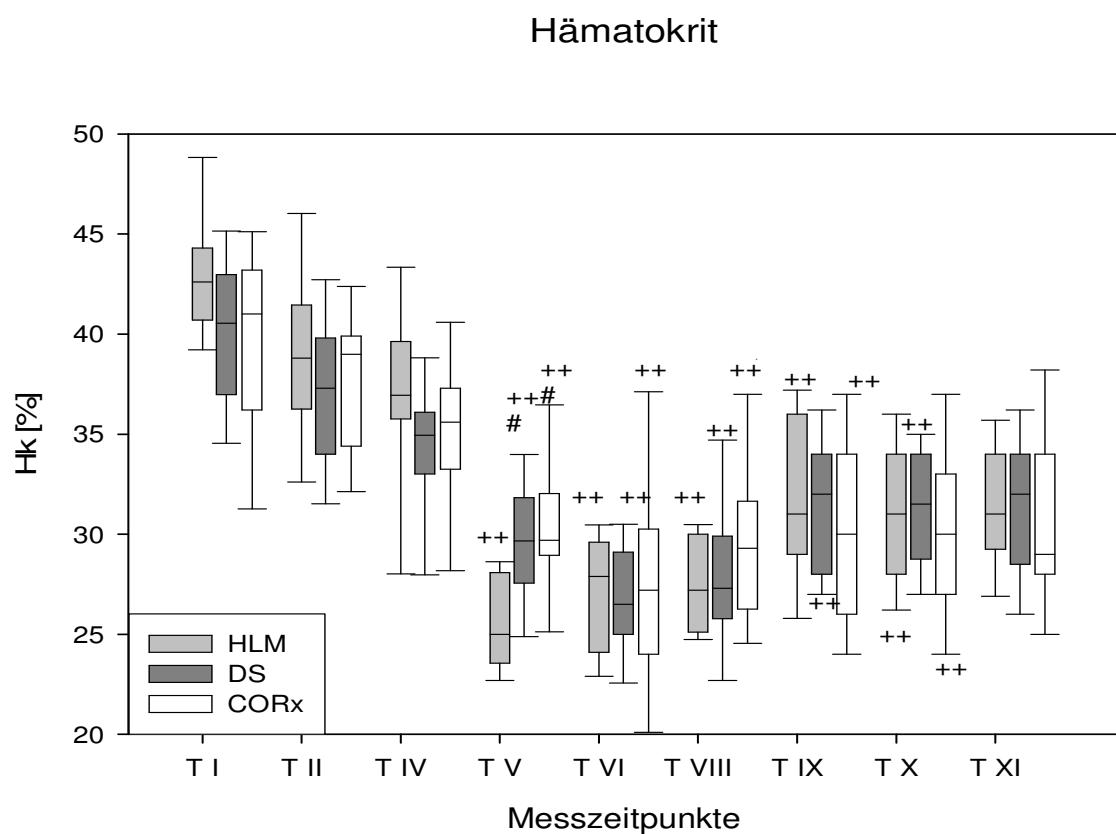
		Gruppe 1: HLM	Gruppe 2: DS	Gruppe 3: CORx
Kristalloide $(\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1})$	vor EKZ	11 ± 4	13 ± 3	11 ± 3
	EKZ	36 ± 8	19 ± 8 [#]	24 ± 11 [#]
	nach EKZ	4 ± 2	5 ± 4	5 ± 3
$\Sigma (\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1})$		51 ± 11	37 ± 12 [#]	40 ± 13 [#]
Kolloide $(\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1})$	vor EKZ	4 ± 2	6 ± 3	3 ± 3
	EKZ	8 ± 3	7 ± 5	4 ± 5
	nach EKZ	2 ± 2	4 ± 3	5 ± 4
$\Sigma (\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1})$		14 ± 4	15 ± 7	11 ± 7
Urin $(\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1})$	vor EKZ	2 ± 1	2 ± 2	2 ± 1
	EKZ	3 ± 2	4 ± 3	3 ± 2
	nach EKZ	4 ± 2	3 ± 2	2 ± 1
$\Sigma (\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1})$		9 ± 4	8 ± 5	6 ± 4

= P < 0,05 vs. Gruppe 1

c.) Blutbild

Nach Initiierung der EKZ und am Operations-Ende war in allen Untersuchungsgruppen ein signifikanter Abfall des Hb-Gehalts und des Hämatokrits zu beobachten. Aufgrund des größten Priming-Volumens bei der HLM-Gruppe und der damit verbundenen Hämodilution war der Abfall in der HLM-Gruppe am größten (s. Abbildungen 7 und 8).

Abbildung 7: Intraoperativer Verlauf des Hämatokrits

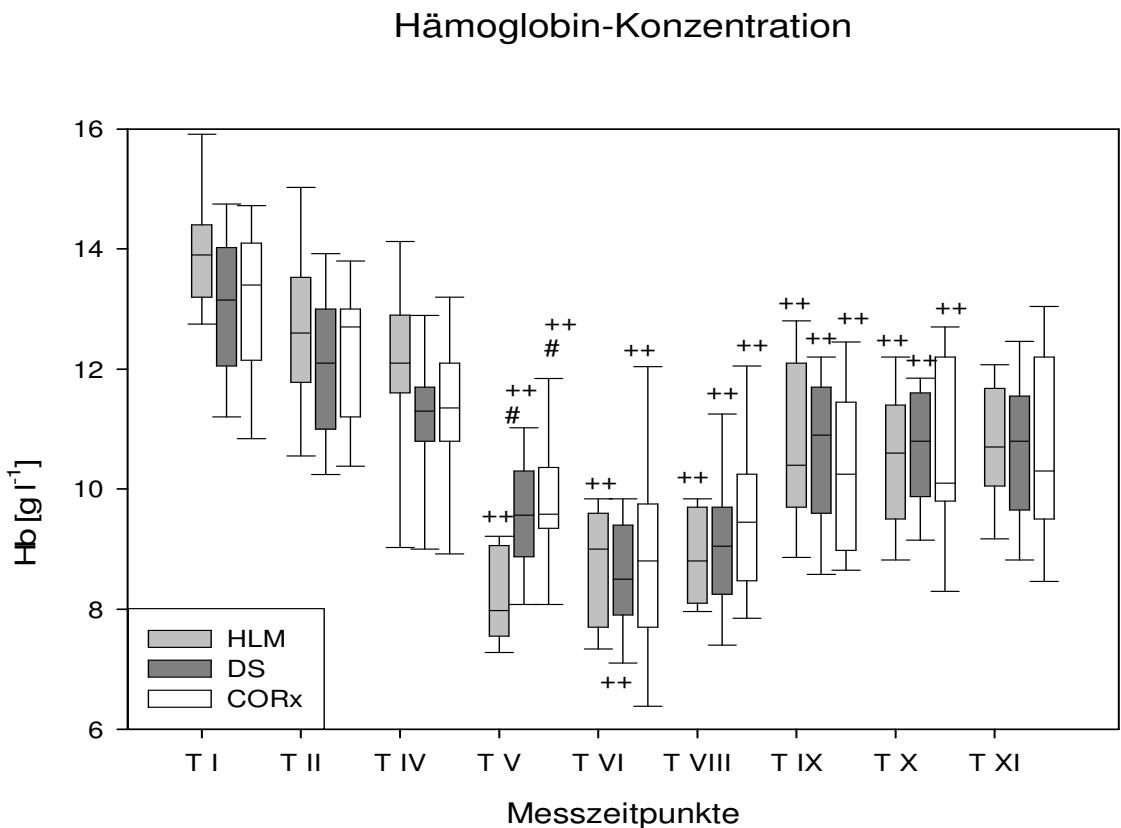


TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TV= EKZ, TVI= nach EKZ,

TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop

++ = P < 0,01 vs. T I; # = P < 0,05 vs. HLM

Abbildung 8: Perioperativer Verlauf der Hämoglobin-Konzentration



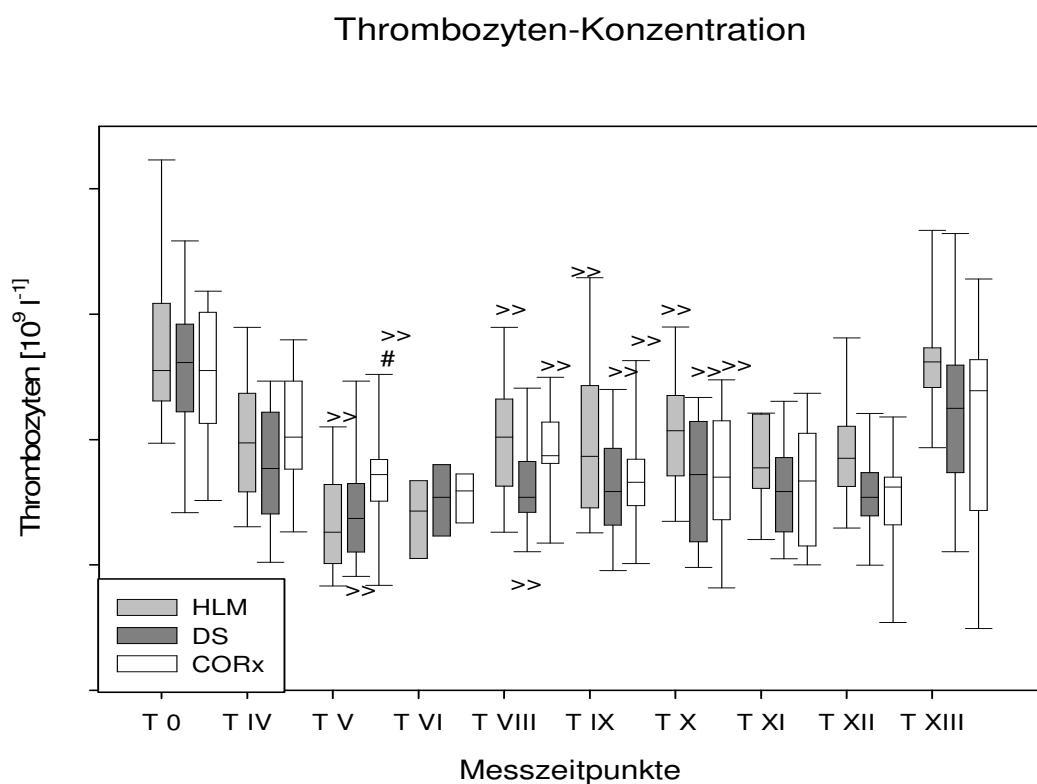
TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TV= EKZ, TVI= nach EKZ,

TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop

++ = $P < 0,01$ vs. T I; # = $P < 0,05$ vs. HLM

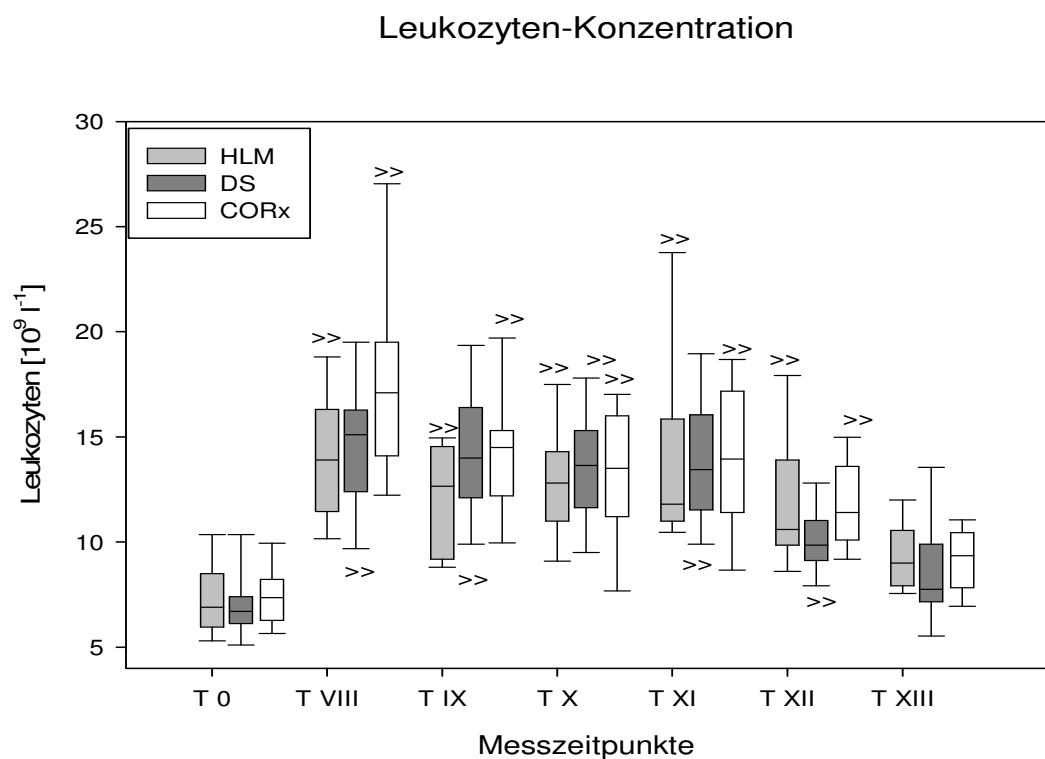
Verglichen mit den präoperativen Werten waren ein signifikanter Abfall der Thrombozyten und ein ebenfalls signifikanter Anstieg der Leukozyten perioperativ zu sehen, wobei sich allerdings kein Unterschied zwischen den Gruppen 1, 2 und 3 feststellen ließ (s. Abbildungen 9 und 10). Am 5. postoperativen Tag wurden in beiden Fällen wieder Ausgangswerte erreicht.

Abbildung 9: Perioperativer Verlauf der Thrombozyten-Konzentration



T0= OP-Morgen, TIV= vor EKZ, TV= EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop
>= P < 0,01 vs. T 0; # = P < 0,05 vs. HLM

Abbildung 10: Perioperativer Verlauf der Leukozyten-Konzentration



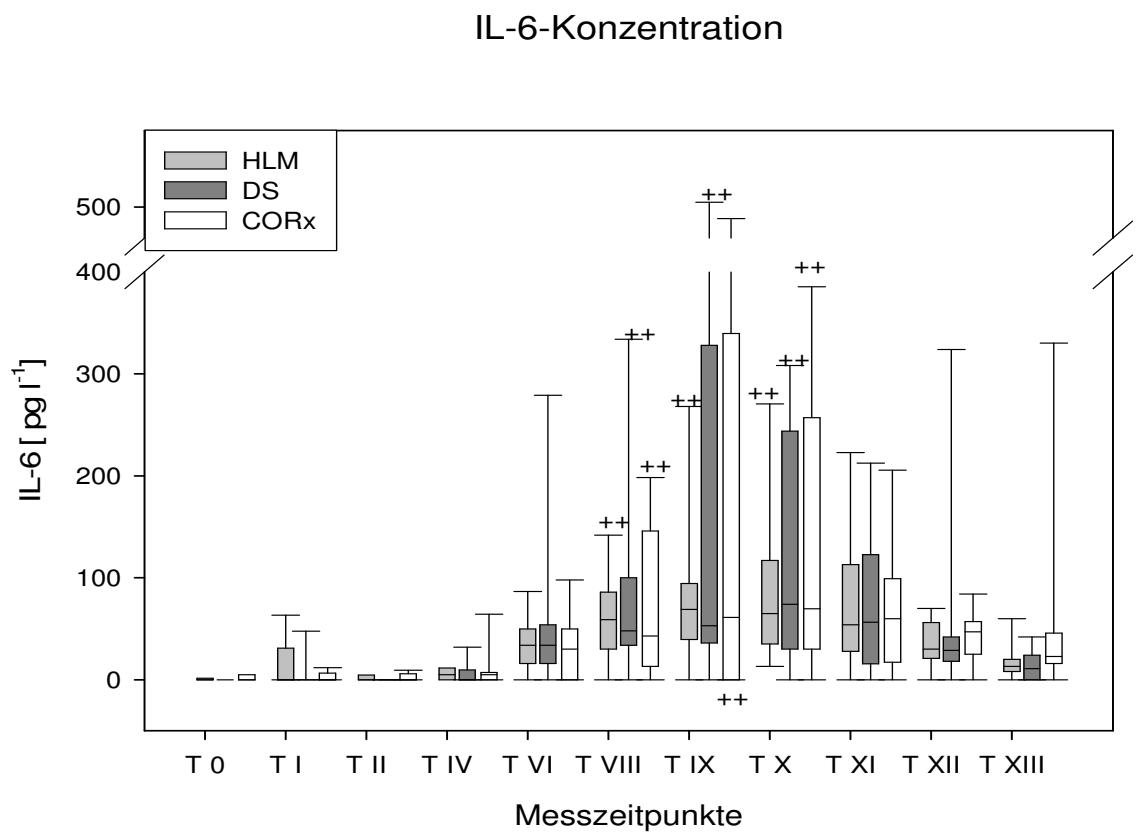
T0= OP-Morgen, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop,
TXII= 2d postop, TXIII= 3d postop

> = $P < 0,01$ vs. T 0

d.) Zytokine

Bei den untersuchten inflammatorischen und antiinflammatorischen Parametern gab es sehr unterschiedliche Ergebnisse. In keiner Gruppe war zu den gewählten Zeitpunkten ein Anstieg von TNF α zu beobachten. Nur bei je zwei Patienten aus jeder Gruppe konnten sehr niedrige Plasmaspiegel an IL-1 β und IFN- γ nachgewiesen werden. 6 Stunden nach OP-Ende (T VI) waren signifikant erhöhte Werte an IL-6 ausschließlich bei SBS-Patienten zu verzeichnen. IL-10 war nur bei HLM-Patienten erhöht. Diese Werte waren direkt nach Ende der EKZ (T IV) und bei OP-Ende (T V) signifikant erhöht im Vergleich zu den SBS-Gruppen (s. Abbildungen 11 und 12).

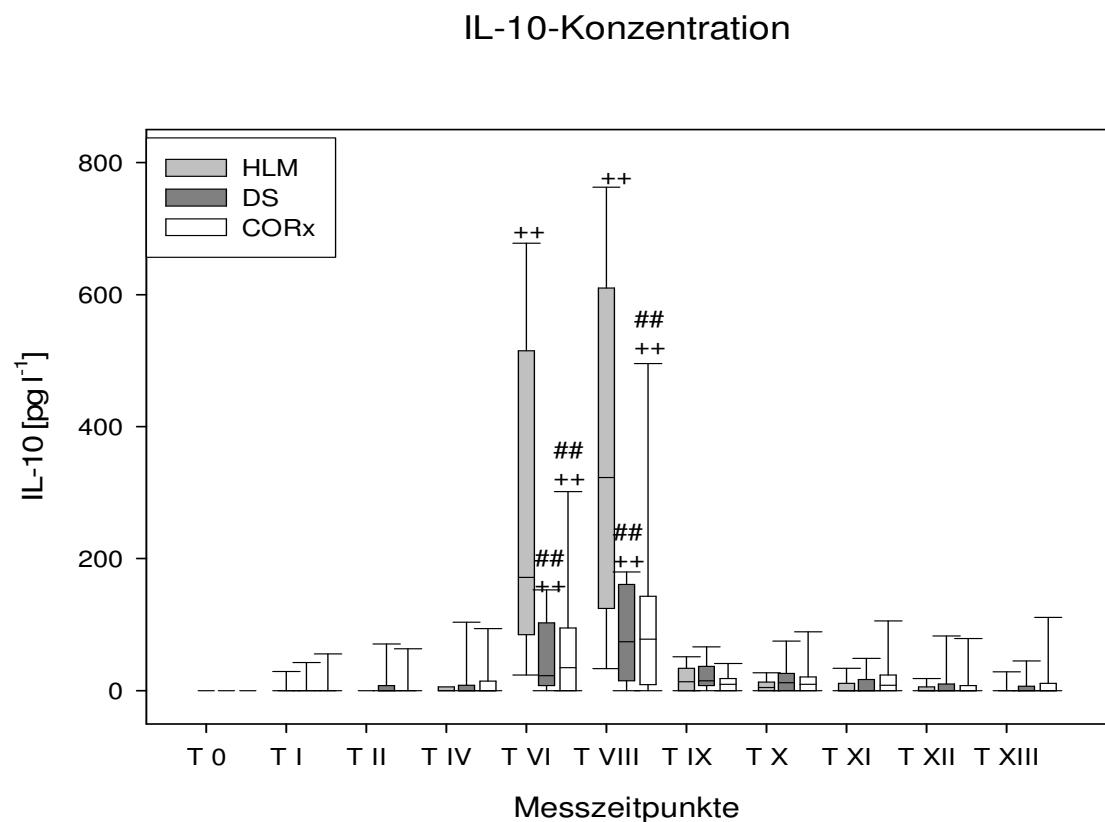
Abbildung 11: Perioperativer Verlauf der IL-6-Konzentration



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

++ = $P < 0,01$ vs. T I

Abbildung 12: Perioperativer Verlauf der IL-10-Konzentration



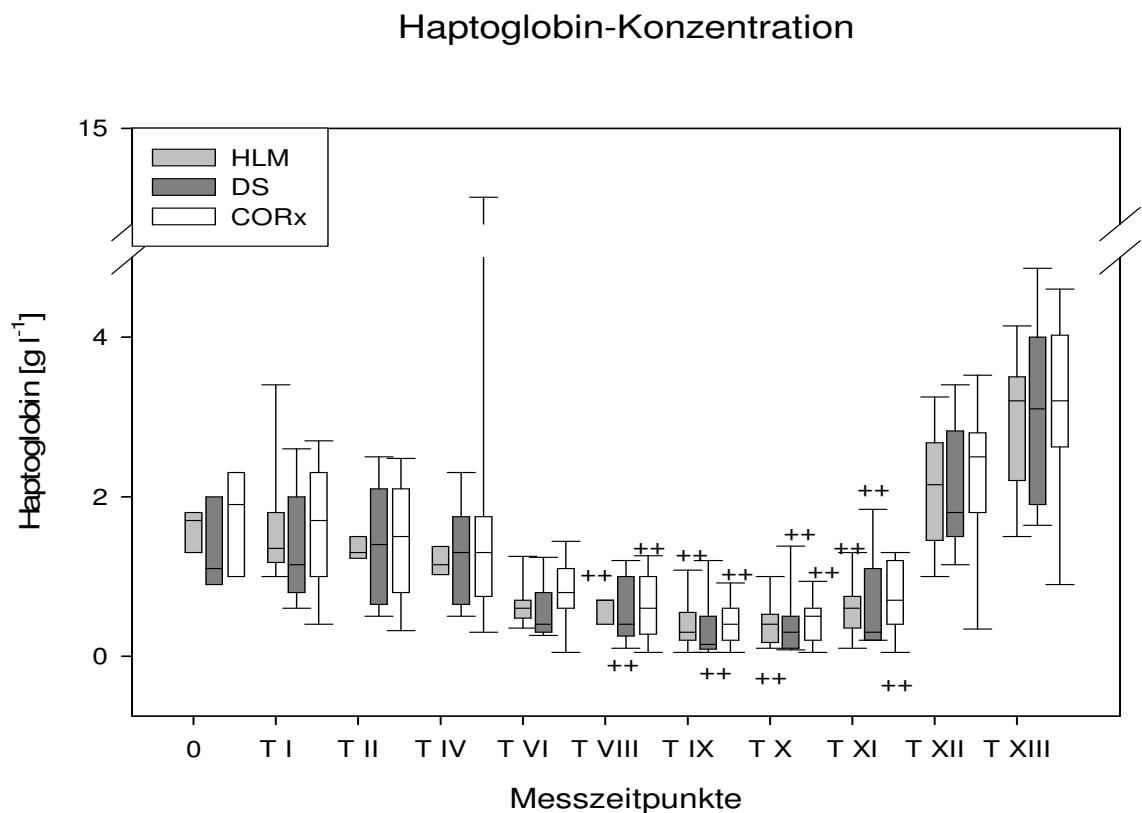
T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

++ = P < 0,01 vs. T I; ## = P < 0,01 vs. HLM ;

e.) Hämolyse

Während Haptoglobin als ein Marker der intravaskulären Hämolyse nur innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen Auffälligkeiten aufwies, konnte man an Hand der Konzentration des „freien Hbs“ signifikante Unterschiede zwischen den drei Untersuchungsgruppen feststellen. Während HLM- und CORx-Patienten nach der EKZ signifikant erhöhte Spiegel an freiem Hb hatten (maximale Konzentration: HLM: $144,0 \pm 28,1$ mg/l bzw. CORx: $127,3 \pm 66,3$ mg/l), veränderten sich die Werte bei DS-Patienten nur minimal ($68,1 \pm 33,9$ mg/l) (s. Abbildungen 18 und 19).

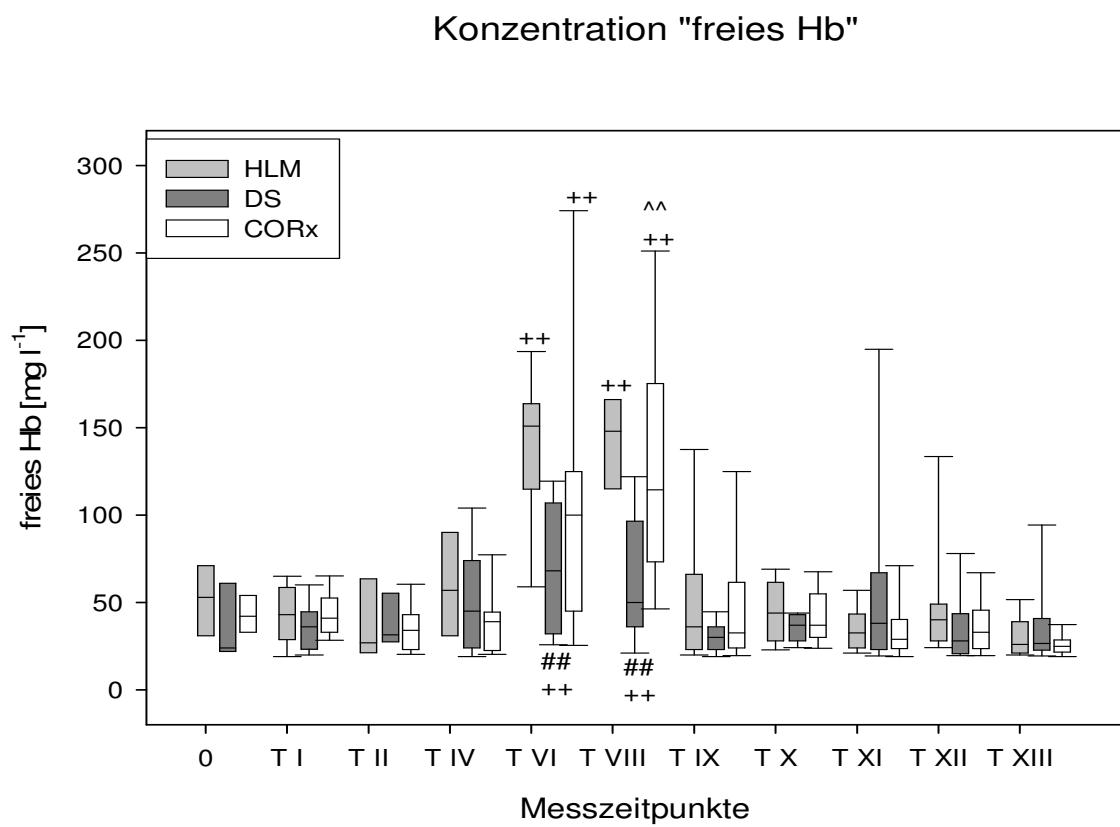
Abbildung 18: Perioperativer Verlauf der Haptoglobin-Konzentration



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

++ = $P < 0,01$ vs. T I

Abbildung 19: Perioperativer Verlauf der Konzentration an „Freiem Hb“:



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

++ = $P < 0,01$ vs. T I; ## = $P < 0,01$ vs. HLM; ^ = $P < 0,01$ vs. DS

f.) Gerinnung

Bei Betrachtung der Gerinnungsparameter und hier vor allem der D-Dimere als Marker der Gerinnungsaktivierung fällt auf, dass bei den SBS-Gruppen die Werte insbesondere intraoperativ (TII-TVIII) in beiden Fällen noch im Referenzbereich ($< 500 \mu\text{g/l}$), die Werte der konventionellen HLM dagegen schon im pathologischen Bereich liegen. Diese Unterschiede erreichten aber keine statistische Signifikanz (s. Abbildung 20).

Der perioperative Verlauf der AT III-Fraktion ist in den drei Untersuchungsgruppen vergleichbar. Man erkennt intraoperativ ab Beginn der EKZ einen signifikanten Abfall in allen Gruppen. Bis zum 5. postoperativen Tag werden annähernd die präoperativen Ausgangswerte erreicht (s. Abbildung 21).

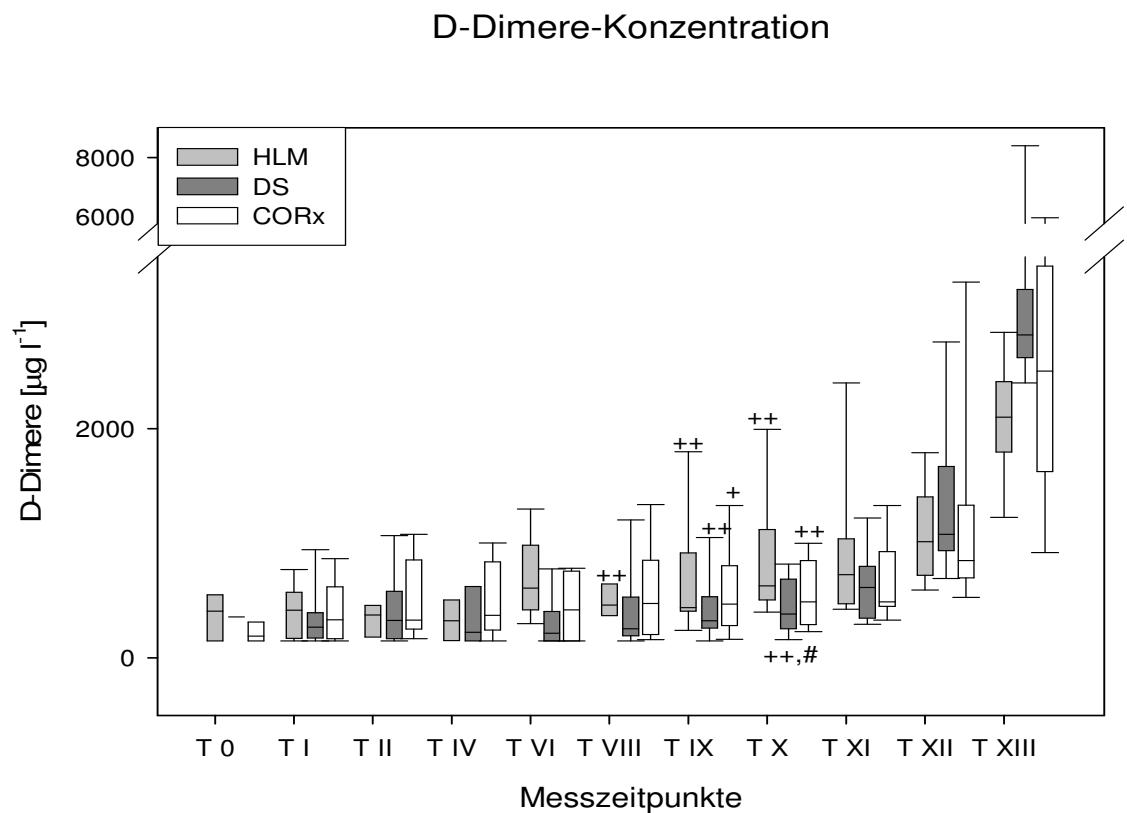
Ein ähnlicher Verlauf ist beim Quick-Wert zu sehen. Nach signifikantem Abfall während der EKZ kommt es bis zum Ende des Beobachtungszeitraums zur Normalisierung des Quick-Wertes (s. Abbildung 23).

Die aPTT hingegen steigt mit Beginn der EKZ in allen drei Gruppen signifikant an, bereits 6 Stunden postoperativ gab es aber keinen Unterschied mehr zu den Werten vor der HLM. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Patienten aller drei Studiengruppen vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses mit Heparin therapeutisch antikoaguliert worden sind, dessen Wirkung nach Abgang von der HLM mittels Protamin antagonisiert worden ist (s. Abbildung 22).

Die Thrombinzeit hat sich während des gesamten Studienzeitraums in keiner der Gruppen verändert (s. Abbildung 24).

Auch die Fibrinogen-Konzentration war in allen drei Untersuchungsgruppen vergleichbar. Intraoperativ kam es in den drei Gruppen gleichermaßen zu einem signifikanten Konzentrationsabfall (s. Abbildung 25).

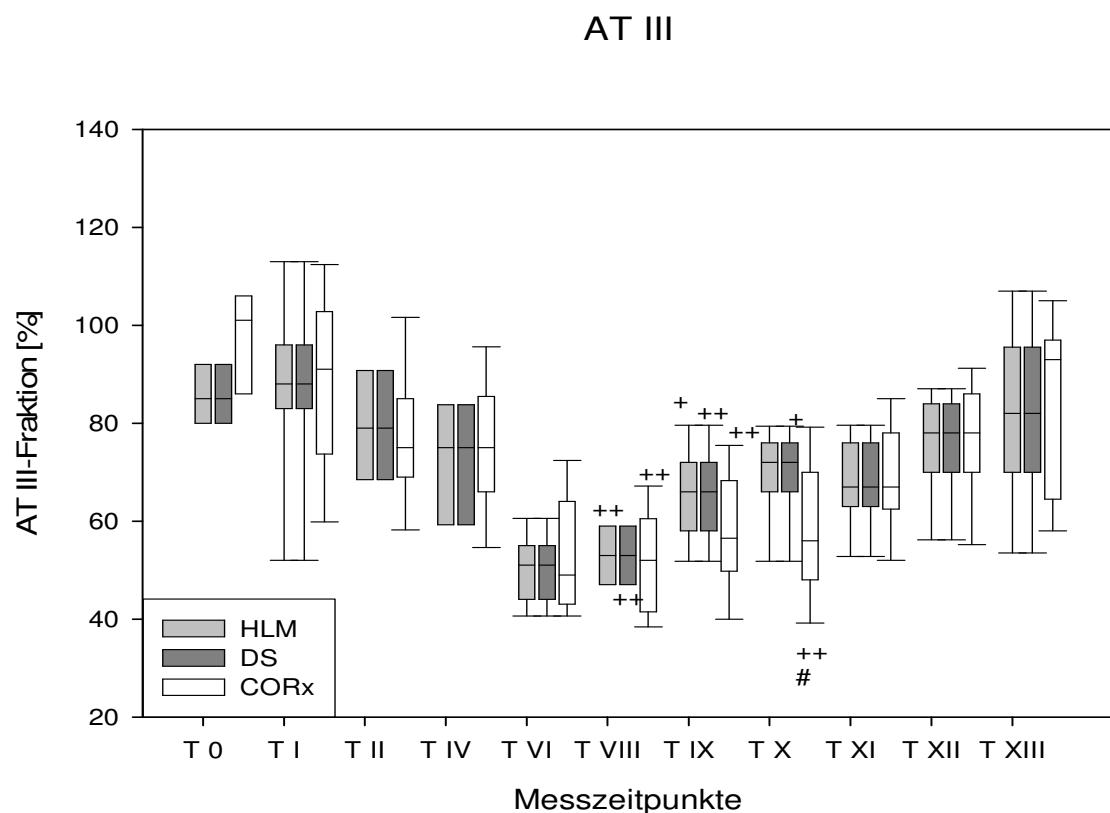
Abbildung 20: Perioperativer Verlauf der Konzentration an D-Dimeren



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= vor EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

+ (++) = P < 0,05 (0,01) vs. T I; # = P < 0,05 vs. HLM

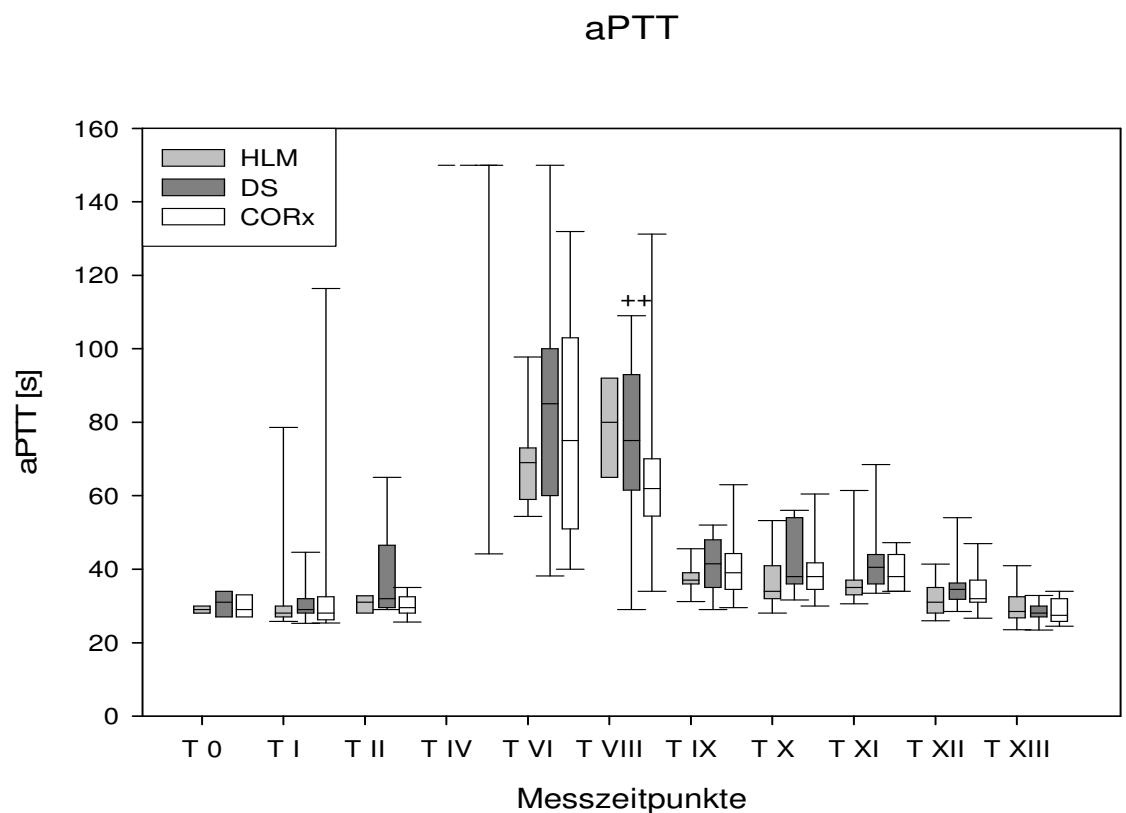
Abbildungen 21: Perioperativer Verlauf der AT III-Aktivität



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

+ (++) = $P < 0,05$ ($0,01$) vs. T I; # = $P < 0,05$ vs. HLM

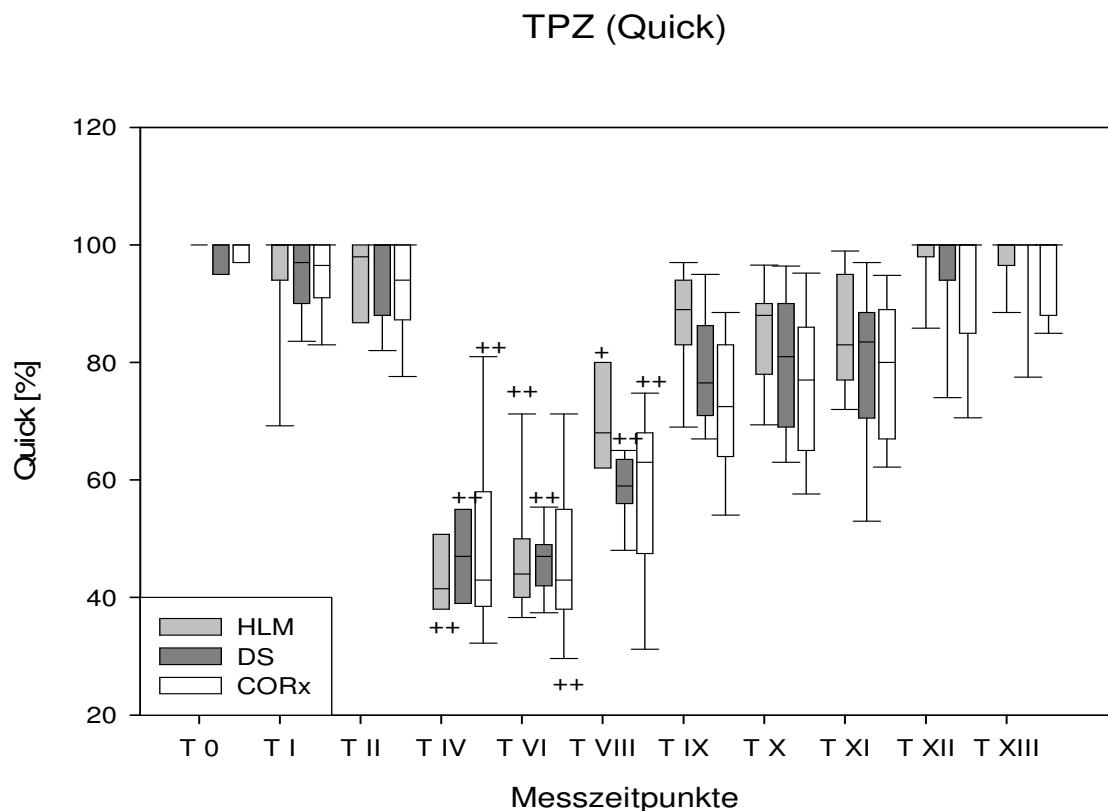
Abbildung 22: Perioperativer Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit:



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

+ = $P < 0,01$ vs. T I

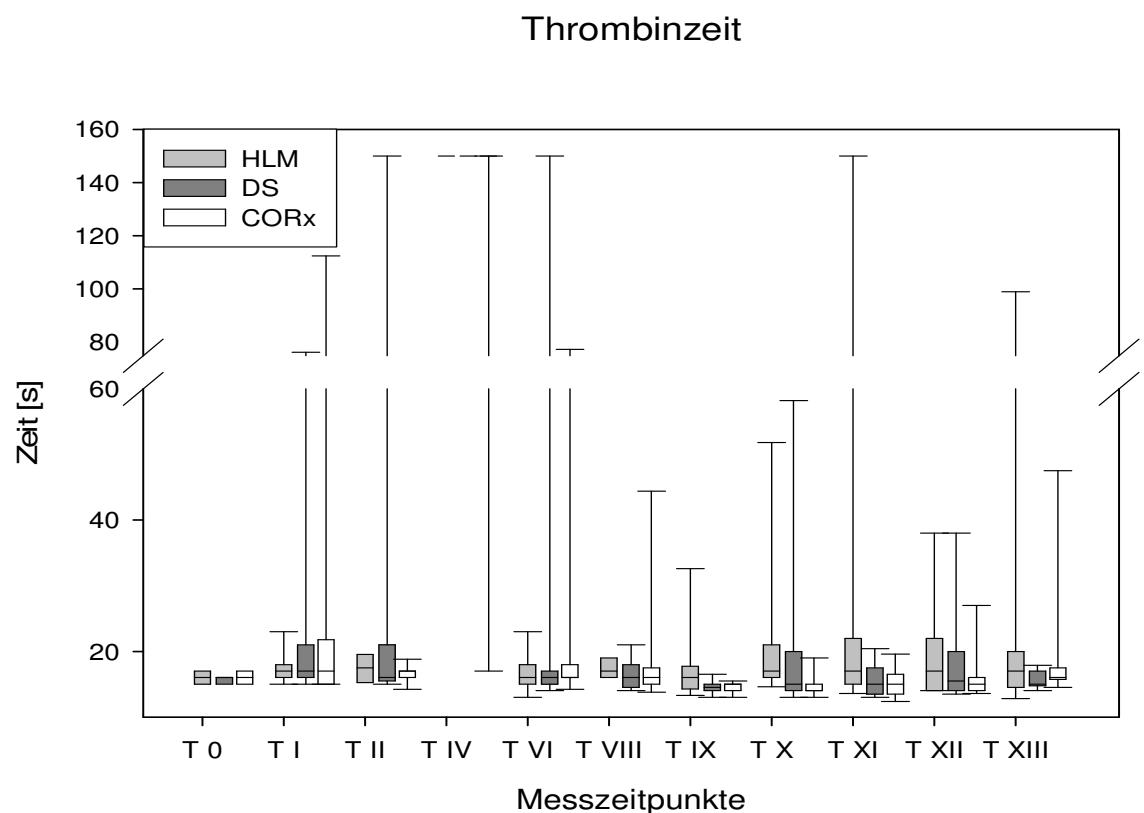
Abbildung 23: Perioperativer Verlauf der Thromboplastinzeit (Quick)



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

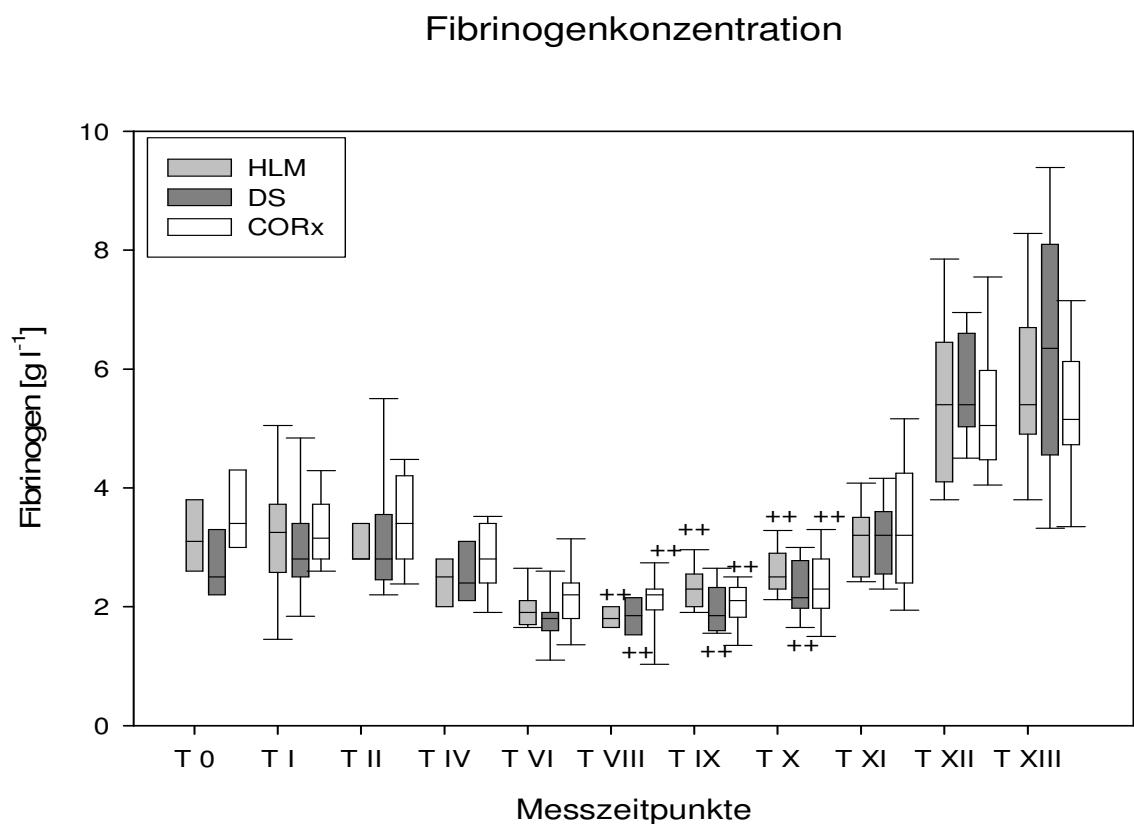
+ (++) = $P < 0,05$ ($0,01$) vs. T I

Abbildung 24: Perioperativer Verlauf der Thrombinzeit



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= nach EKZ, TVIII= OP-Ende, TIX= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

Abbildung 25: Perioperativer Verlauf der Fibrinogenkonzentration



T0= OP-Morgen, TI = Narkoseeinleitung, TII= Schnitt, TIV= vor EKZ, TVI= vor EKZ, TVIII= OP-Ende, TXI= 6h postop, TX= 12h postop, TXI= 1d postop, TXII= 3d postop, TXIII= 5d postop

+ = P < 0,01 vs. T I

3. Postoperative intensivmedizinische Kenngrößen

Die postoperativen Daten, die in Tabelle 13 dargestellt sind, unterscheiden sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant voneinander. Man kann in der HLM-Gruppe eine Tendenz zum erhöhten Transfusions-Bedarf an Erythrozten-Konzentraten (EK) und an Fresh Frozen Plasma (FFP) erkennen. Dies erreicht aber keine statistische Signifikanz. Die Beatmungsdauer und die Dauer des Intensiv-Aufenthalts unterschieden sich kaum in den drei Untersuchungsgruppen.

Ein Patient der DeltaStream-Gruppe verstarb am 5. postoperativen Tag in Folge ausgedehnter Dünndarm- und Colon-Infarkte. Ein Patient der CORx-Gruppe musste wegen Kammerflimmerns, das bei Verlegung auf die Intensiv-Station aufgetreten war, notfallmäßig re-thorakotomiert werden. Dieser Zwischenfall konnte am ehesten auf einen Vasospasmus der Arteria radialis zurückgeführt werden, die als sequentieller Bypass zum ersten und zweiten Ramus marginalis des Ramus circumflexus verwendet worden war. Dieser Bypass wurde in einer Re-Operation durch zwei einzelne Venenbypässe in kardioplegischem Arrest ersetzt. Nach einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensiv-Station von insgesamt 13 Tagen wurde der Patient in klinisch guter Verfassung entlassen. Die postoperativen Daten dieser beiden Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie nach Zusammenschau aller Befunde Komplikationen präsentierte, die mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht auf die Bypass-Systeme zurückzuführen waren, so dass statistische Analysen der kleinen Patienten-Kollektivs wesentlich verfälscht worden wären.

Tabelle 13: Postoperative intensivmedizinische Daten

	Gruppe 1: HLM	Gruppe 2: DS	Gruppe 3: CORx
Beatmungsdauer (Stunden)^a	11 (5-360)	9 (3-28)	10 (4-120)
OIM-Aufenthalt (Tage)^a	2 (1-36)	1,5 (1-21)	1 (1-14)
Drainageblutverlust (ml)^a	677 ± 352	778 ± 584	823 ± 659
EK	1 Patient: 11 EKs 1 Patient: 6 EKs 2 Patienten: 2 EKs 11 Patienten: keine EKs	1 Patient: 3 EKs 2 Patienten: 2 EKs 12 Patienten: keine EKs	3 Patienten: 2 EKs 12 Patienten: keine EKs
	4 (0-11) ^a	2,5 (0-3) ^a	1 (0-2) ^a
FFP	1x 3 FFPs 1x 6 FFPs	1x 2 FFPs	1x 3 FFPs
	3 (0-6) ^a	1 (0-2) ^a	1,5 (0-3) ^a

^a Die Daten sind als Median (Minimalwert-Maximalwert) angegeben.

\$ Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

IV. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte für die Operation am schlagenden Herzen und unter Verwendung der SBS für den intraoperativen Zeitraum kein wesentlicher hämodynamischer Vorteil gegenüber mit konventioneller EKZ durchgeführten Operationen festgestellt werden. Die Patienten, die am schlagenden Herzen unter Einsatz eines SBS operiert wurden, benötigten höhere Dosen an Noradrenalin, um vorher festgelegte hämodynamische Mindestwerte zu erreichen. Außerdem bewirkte der Einsatz der SBS und der Verzicht auf den kardioplegischen Arrest keine verminderte Ausschüttung vom proinflammatorischen Zytokin IL-6 als Antwort auf die EKZ. Dagegen wurde das anti-inflammatorische Zytokin IL-10 bei der Referenzgruppe (konventionelle HLM, milde Hypothermie und kardioplegischer Arrest) vermehrt sezerniert.

1. Inflammation

Durch herzchirurgische Eingriffe unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses kann eine systemische Entzündungsreaktion induziert werden^{35;48;98}. Oberflächen-abhängige (Blutkontakt mit Fremdoberflächen und Luft), aber auch Oberflächen-unabhängige (Hypothermie, Ischämie und Reperfusion, Endotoxinämie, Operationstrauma) Faktoren werden für eine komplexe Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht, bei der verschiedene zelluläre und humorale Komponenten des Immunsystems aktiviert werden¹⁸². Unterschiedlichste Versuche wurden unternommen, um diese Immunantwort zu verringern, sowohl durch pharmakologische Interventionen als auch durch Einsatz anderer chirurgischer oder apparativer Techniken^{31;34}. Ein Versuch, die durch die EKZ hervorgerufene Immunantwort zu verringern, ist die Verwendung von SBS mit reduzierter Fremdoberfläche und reduziertem Blut-Luft-Kontakt^{59;66}. Allerdings bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht diesen theoretischen Nutzen der SBS, da keine Reduktion der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine zu verzeichnen war. Es wurde vielmehr in allen drei Studiengruppen ein vergleichbarer Anstieg der Leukozyten und ein Abfall der Thrombozyten beobachtet, eine Konstellation, die typischerweise als inflammatorische Reaktion auf die extrakorporale Zirkulation gewertet werden kann. Darüber hinaus war die perioperative IL-6 Ausschüttung in beiden SBS-Gruppen nicht verringert, sondern zeigte vielmehr einen signifikanten Anstieg verglichen mit den Ausgangswerten (s. Abbildung 11). Unsere Beobachtung deckt sich dabei nicht mit den Ergebnissen von Fromes et al., der im

Vergleich zur konventionellen HLM bei Patienten, die an einer SBS operiert wurden, einen signifikant erniedrigten IL-6 Spiegel feststellen konnte. In dieser Studie wurde allerdings ein anderes SBS-System verwendet (Minimale extrakorporale Zirkulation (MECC®, Jostra, Germany)). Darauf hinaus wurde sowohl in der HLM- als auch der SBS-Gruppe eine Blutkardioplegie durchgeführt. Außerdem verwendeten Fromes et al. Heparin-beschichtete Schlauchsysteme und applizierten weder Methylprednisolon noch Aprotinin. Bei unseren Patienten hingegen führte weder eine Reduktion der Fremdoberfläche bzw. des extrakorporalen Priming-Volumens noch die Normothermie und Vermeidung eines kardioplegischen Arrests in den SBS-Gruppen zu einer Verringerung der IL-6-Sekretion. Möglicherweise verursacht die EKZ an sich die inflammatorische Reaktion, unabhängig von der Größe des Priming-Volumens und/oder der Fremdoberfläche. Alternativ könnte die inflammatorische Reaktion primär auf das chirurgische Trauma zurückzuführen zu sein^{85;139;180} ungeachtet der unterschiedlichen Bypass-Typen, der Temperatur oder des kardioplegischen Arrests. Obwohl in einigen Studien eine Verminderung der Inflammation bei Off-Pump-Operationen im Vergleich zu On-Pump-Eingriffen beobachtet worden sind^{4;36;44;122}, wird unsere Vermutung durch einige andere Studien gestützt, in denen die IL-6 Freisetzung vergleichbar war, unabhängig davon, ob sich die Patienten einem Off- oder On-Pump-Eingriff unterzogen^{44;57} oder ob dieser in Normo- bzw. Hypothermie durchgeführt wurde⁸⁴. Auch könnte der routinemäßige Einsatz von Methylprednisolon^{47;165;167} und Aprotinin^{78;141} in unserer Studie zu einer verminderten proinflammatorischen Immunantwort geführt und damit mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Bypass-Typen abgeschwächt haben.

Interessanterweise induzierte nur der Einsatz der konventionellen HLM und der kardioplegische Arrest zusammen mit einer moderaten Hypothermie einen signifikanten Anstieg des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10. Der zu Grunde liegende Mechanismus für diesen Anstieg ergibt sich nicht auf den ersten Blick. Auch Diegeler et al. konnten im Vergleich zu einer OPCAB-Gruppe einen signifikant höheren IL-10 Spiegel in einem Patientenkollektiv nachweisen, das unter kardioplegischem Arrest (allerdings mit Normothermie) mit einer konventionellen HLM operiert worden war⁴⁴. In einer anderen Studie war die perioperative IL-10 Freisetzung in Hypothermie prinzipiell erniedrigt, stieg nach längerer Dauer der Hypothermie aber an⁷⁴. Daher kann nicht endgültig gesagt werden, ob der IL-10-Anstieg durch die Hypothermie, den kardioplegischen Herzstillstand oder den Gebrauch der konventionellen HLM bedingt

war. Auch wenn die für den Anstieg des IL-10 ursächlichen Mechanismen nicht geklärt werden können, liegt nahe, dass der Anstieg des IL-10 in der HLM-Gruppe die systemische Hämodynamik beeinflusst haben könnte. So war die systemische Vasodilatation in der Kontroll-Gruppe am OP-Ende weniger ausgeprägt als in den SBS-Gruppen: Um adäquate hämodynamische Zielwerte zu erreichen, benötigten Patienten der SBS-Gruppen einen höheren Bedarf an Noradrenalin. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise auf die unterschiedliche Freisetzung von Zytokinen im perioperativen Verlauf zurückführen¹⁶⁷. IL-10 spielt nämlich eine protektive Rolle bei der Suppression der Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen¹⁸¹. So konnten Störungen im Verhältnis von pro- zu anti-inflammatorischen Zytokinen mit dem Überwiegen der pro-inflammatorischen Komponente mit einem Myokardschaden nach kardiopulmonalem Bypass in Verbindung gebracht werden^{63;177;189}.

Zytokine induzieren die Expression vasoaktiver Substanzen, wie Prostanoide, Leukotriene, NO, Bradykinin oder Thromboxan¹⁴², die vasopressorische und vasodilatatorische Eigenschaften besitzen. Dabei führt der Anstieg von pro-inflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1 β , IL-6) zu einer Vasodilatation^{65;130}. In unserer Studie war IL-6 bei den SBS im Vergleich zur HLM erhöht, was den erhöhten Vasopressoren-Bedarf in Form von Noradrenalin erklären könnte. Demgegenüber hat man in einer tierexperimentellen Studie zeigen können, dass IL-10 als anti-inflammatorisches Zytokin einen endotoxin-induzierten Abfall des Gefäßtonus verhindern kann¹⁶⁶. Dieses Ergebnis wird in unserer Studie bestätigt, derart, dass IL-10 in der HLM-Gruppe im Vergleich zu den SBS-Gruppen direkt nach der EKZ und gegen OP-Ende statistisch signifikant erhöht, der Bedarf an Noradrenalin zur hämodynamischen Stabilisierung aber signifikant niedriger war.

2. Gerinnungsstörungen

Regelhaft kommt es bei herzchirurgischen Eingriffen mit Einsatz einer EKZ zu Störungen des Gerinnungssystems. Ca. 20% der Patienten bluten signifikant nach herzchirurgischen Eingriffen, in 5% der Fälle muss eine operative Revision erfolgen^{133;140}. Dies ist zum einen iatrogen-medikamentös bedingt (z.B. durch eine Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern)^{1;26;172} zum anderen kommt es im Falle einer Herzoperation mit EKZ durch eine komplexe Interaktion zwischen Koagulation, Inflammation und Endothelfunktionen zu Störungen der Hämostase. Proinflammatorische Zytokine führen über eine Endothelaktivierung und die Expression von „tissue factor“, Leukozytenadhäsionsmolekülen und „platelet activating factor“ (PAF) zu einer Gerinnungsaktivierung^{33;52}. Thrombozytentendysfunktion und verringerte Thrombozytenkonzentrationen durch Scherstress, Hypothermie^{14;175}, Fremdoberflächen^{28;179} und den Einfluss von Medikamenten^{96;134} führen ebenfalls zu Gerinnungsstörungen. Inwieweit verschiedene Pumpensysteme die Hämostase unterschiedlich beeinflussen, ist nach der aktuellen Datenlage bisher nicht eindeutig geklärt, da es sowohl Studien gibt, die einen Vorteil der Zentrifugal- gegenüber der Rollerpumpe sehen^{132;135}, wohingegen andere Studien dieser Aussage klar widersprechen^{5;7}. Auch in unserer Studie konnte kein eindeutiger Vorteil der Zentrifugal- bzw. Mikrodiagonalpumpe gegenüber der Rollerpumpe gezeigt werden. Die Konzentration der D-Dimere war in der HLM-Gruppe gegenüber den SBS-Gruppen erhöht, gegenüber der DS-Gruppe erreichte dies sogar statistische Signifikanz. Dies lässt gegenüber den SBS-Gruppen eine erhöhte Gerinnungsaktivierung durch die Rollerpumpe vermuten. Allerdings wurde die HLM-Gruppe auch in Hypothermie und mit Kardioplegie operiert, was die Blutgerinnung unabhängig vom Pumpentyp ebenfalls beeinflußt haben dürfte^{137;158}. Die (nicht-signifikant) erhöhte Konzentration an D-Dimeren in der CORx-Gruppe gegenüber der DS-Gruppe hingegen legt allerdings auf Grund der identischen Untersuchungsbedingungen in diesen Gruppen die Vermutung nahe, dass das unterschiedliche Pumpendesign (Mikrodiagonalpumpe vs. Zentrifugalpumpe) ursächlich dafür verantwortlich ist. Dieses Ergebnis kann nach aktueller Studienlage aber weder bestätigt noch widerlegt werden. Da wir aber nur bei diesem einen Gerinnungsparameter einen Unterschied beobachten konnten, der sich (u.a. auch auf Grund des kleinen Patientenkollektivs) klinisch nicht bemerkbar gemacht hat (kein Unterschied im Drainagenblutverlust, kein signifikanter Unterschied im Transfusionsbedarf; s. Tabelle 13), sollte man dies nicht als wesentlichen Vorteil

gegenüber der konventionellen HLM betrachten. Somit scheinen trotz unseres Studienergebnisses nicht der Pumpentyp, sondern die extrakorporale Zirkulation per se^{28;191} sowie externe Faktoren wie Hypothermie¹⁷⁶ und auch Heparin⁹⁶ ursächlich für Blutungskomplikationen verantwortlich zu sein, vornehmlich durch Thrombozytenaktivierung, Thrombozytendysfunktion und intraoperativem Thrombozytenabfall, der in allen drei Untersuchungsgruppen identisch gewesen ist.

3. Hämolyse

Bei Operationen unter Einsatz einer EKZ kann es zu einer bedeutenden Hämolyse kommen. Hierbei spielen sowohl mechanische als auch humorale Ursachen eine Rolle. Dabei hat das Pumpensystem abhängig vom Pumpentyp einen erheblichen Anteil an der Erythrozyten-Schädigung. In experimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Rollerpumpen die korpuskulären Bestandteile des Bluts erheblich mehr traumatisieren als Zentrifugalgumpen^{103;138}. Dies konnte bisher in klinischen Studien nicht eindeutig bestätigt werden, da widersprüchliche Ergebnisse vorliegen^{89;118}. Andere Studien haben zeigen können, dass die Hämolyse hauptsächlich durch den Kardiotomie-Sauger und weniger durch das Pumpensystem verursacht wird. Ursächlich hierfür vermutet man Scherstress und Blut-Luft-Kontakt^{9;87}. Auch in unserer Studie waren die Ergebnisse widersprüchlich. Die Haptoglobin-Konzentration sank in allen drei Untersuchungsgruppen signifikant ab, die Konzentration an „freiem Hb“ stieg aber nur in der HLM- und der CorX-Gruppe signifikant an. Der Unterschied in der Hämolyserate zwischen der HLM und den SBS liegt zum einen an der Verwendung des Kardiotomie-Saugers in der HLM-Gruppe^{9;87}. Zum anderen konnte eine Studie zeigen, dass der Einsatz des Cell-Savers in den SBS-Gruppen das während der EKZ-Zeit entstehende „freie Hb“ effektiv eliminiert und somit nach Retransfusion des aufbereiteten Bluts keine erhöhten Konzentrationen mehr vorhanden sind¹⁶⁴. Da aber sowohl in der DS- als auch in der CORx-Gruppe ein Cell-Saver verwendet wurde, kann dies nicht die Erklärung für die unterschiedliche Hämolyserate zwischen den verschiedenen Gruppen sein. Göbel et al. konnten aber zeigen, dass die Hämolyse des DS-Pumpensystems sehr niedrig ist⁶⁶. Somit liegt der Schluss nahe, dass offensichtlich das Pumpendesign (Mikrodiagonalgumpe vs. Zentrifugalgumpe) Einfluss auf die Hämolyse hat. Eine weitere Ursache könnte auch die Verwendung unterschiedlicher Oxygenatoren gewesen sein (Jostra/Medos: Medos Hilite® 7000, Deutschland; Cardiovention: CORx® IOS, USA)^{13;94}.

4. Hämodilution

Bei operativen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine kommt es primär durch das Primimg-Volumen der EKZ zwangsläufig zur Hämodilution und damit zu einem Abfall des Hb-Gehalts und des Hämatokrits. Durch das geringere Primimg-Volumen war die Hämodilution bei den Mini-EKZ nicht so ausgeprägt wie bei der konventionellen HLM. Hierauf ist auch wahrscheinlich zurückzuführen, dass der Transfusionsbedarf in Gruppe 1 am größten war. Dieses Ergebnis wies allerdings keine statistische Signifikanz auf. Andere Ursachen für den erhöhten Transfusionsbedarf sind unwahrscheinlich, da sich zum einen die Gerinnungsfunktion laborchemisch in allen drei Gruppen nicht wesentlich voneinander unterschied, zum anderen der Gesamt-Drainageblutverlust in der HLM-Gruppe tendenziell am geringsten gewesen ist. Während der gesamten Studiendauer war der Hämatokrit-Wert in allen drei Gruppen durchweg >25% und der Hämoglobin-Gehalt >8 g/dl. Letzterer musste intraoperativ nur bei einem Patienten der CorX-Gruppe durch die Transfusion von 2 EKs auf dieses Niveau angehoben werden.

5. Limitationen

Unsere Studie weist eine Reihe wichtiger Limitationen auf. Sie kann damit nur als Pilot-Studie betrachtet werden, mit Hilfe derer weitere Hypothese generiert werden und eine Fallzahlabschätzung für Folgestudien durchgeführt werden können. Die HLM-Gruppe unterschied sich von den SBS-Gruppen nicht nur in Bezug auf den kardiopulmonalen Bypass, sondern auch in Bezug auf das Temperaturmanagement und den Umgang mit dem aus dem OP-Situs abgesaugten Blut.

Entsprechend der klinischen Routine in unserer Abteilung erhielten *alle* Patienten Kortikosteroide und Aprotinin. Es ist bekannt, dass beide Medikamente eine Modulation der Entzündungsantwort durch Hemmung der Produktion der pro-inflammatorischen Zytokine und Steigerung der Freisetzung von IL-10 verursachen^{78;165;167}. Die Tatsache, dass weder TNF- α , noch IL-1 β oder IFN- γ bei unseren Patienten nachgewiesen werden konnten, stimmt mit den Ergebnissen aus anderen Studien überein, die zeigen konnten, dass die Applikation von Kortikosteroiden und Aprotinin zu niedrigen bzw. nicht detektierbaren Serum-Spiegeln dieser Zytokine führt^{44;47;84;167}. Darüber hinaus wurde im Gegensatz zur HLM-Gruppe bei den SBS-Gruppen ein Cell-Saver eingesetzt, um bei fehlendem Kardiotomiesauger eine Retransfusion von Wundblut zu ermöglichen und damit Fremdblut zu sparen. Dieses im Cell-Saver

aufbereitete Blut wird einer Fremdoberfläche und Luft ausgesetzt, was theoretisch zu einer weiteren Immunaktivierung führen kann. Es gibt allerdings Hinweise, dass der Einsatz eines Cell-Savers die Entzündungsantwort abzuschwächen vermag, zumindest aber keine zusätzliche inflammatorische Aktivierung verursacht verglichen mit dem Blut, dass bei der konventionellen HLM mit dem Kardiotomie-Sauger gesammelt und dem extrakorporalen Kreislauf wieder zugeführt wird¹⁷¹.

Daneben erhielten die Patienten der HLM-Gruppe intraoperativ signifikant mehr kristalloide Flüssigkeit als die SBS-Patienten, was zum einen auf das größere Priming-Volumen, zum anderen aber auch auf die applizierte Kardioplegie zurückzuführen ist. Dies führte während der EKZ nicht nur zu einem verringerten Hämatokrit, sondern vermutlich auch zu einer Verdünnung der Zytokine und der Zahlen an Leukozyten und Thrombozyten. Allerdings war der Grad der Hämodilution am Ende der Operation in allen Gruppen vergleichbar, so dass aller Wahrscheinlichkeit nach die unterschiedliche Flüssigkeitsbilanz nicht der Grund für die unterschiedlichen Zytokin-Spiegel sein kann. Zudem beschränkte sich in unserer Studie die Betrachtung der Hämodynamik ausschließlich auf die intraoperative Phase, so dass mögliche postoperative hämodynamische Veränderungen nicht erfasst worden sind.

Des Weiteren haben wir ein zu kleines Patientenkollektiv betrachtet, um statistisch valide Aussagen über relevante Outcome-Variablen wie Letalität, Morbidität und Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation treffen zu können.

6. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie lassen den Schluss zu, dass der Einsatz einer miniaturisierten EKZ trotz Verringerung der Fremdoberfläche und des extrakorporalen Volumens keine Verbesserung der postoperativen globalen Hämodynamik bewirken konnte. Auch die inflammatorischen Antwort wurde durch die miniaturisierte EKZ nicht reduziert. Somit ist eher nicht zu erwarten, dass diese Systeme bei herzchirurgischen Operationen die konventionellen Herz-Lungen-Maschinen generell ersetzen werden können. Allerdings könnte bei Bypass-Operationen am schlagenden Herzen die Unterstützung durch eine Mini-HLM besonders bei Patienten mit deutlich reduzierter Ventrikelfunktion eine Möglichkeit bieten, das Herz intraoperativ vollständig zu entlasten und z.B. in den Phasen einer für die Anastomosierung distaler Koronarien erforderlichen Herzluxation die intraoperative Hämodynamik zu stabilisieren^{55,56;146}. Weitere Verwendungsmöglichkeiten sind aufgrund der

Miniaturisierung der Systeme ebenfalls denkbar und teilweise bereits umgesetzt worden, z.B. zur extrakorporalen Membranoxygenation beim kardiogenen Schock oder dem akuten Lungenversagen ² oder zur selektiven Organperfusion wie z.B. bei Operationen an der Aorta descendens

V. Zusammenfassung

Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation bei herzchirurgischen Operationen kann mit zahlreichen klinisch relevanten Nebenwirkungen wie die systemische Aktivierung des Immunsystems, Störungen des Gerinnungssystems, Hämolyse, Hämodilution und Beeinträchtigung der globalen Hämodynamik vergesellschaftet sein. Diese sind v.a. auf eine generalisierte Entzündungsreaktion durch den Kontakt mit extrakorporalen Fremdoberflächen, die intraoperative Hypothermie, die mechanische Beeinträchtigung des Blutes durch die verwendeten Blutpumpen und Verdünnungseffekte durch das extrakorporale Volumen der verwendeten EKZ-Systeme zurückzuführen. Daraus ergab sich die **Hypothese**, dass eine Miniaturisierung der EKZ durch die Reduktion der Fremdoberfläche und/oder des extrakorporalen Volumens wie auch der Verzicht auf eine Hypothermie diese Nebenwirkungen abschwächen bzw. vermeiden könnte.

In dieser prospektiven, randomisierten Studie haben wir daher untersucht, ob der Einsatz miniaturisierter Bypass-Systeme in Normothermie bei herzchirurgischen Patienten, die sich einer operativen Myokardrevaskularisation unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation unterziehen, einen klinischen Vorteil gegenüber dem konventionellen Verfahren in milder Hypothermie bieten können. Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwieweit drei unterschiedliche Systeme der extrakorporalen Zirkulation hämodynamische und immunologische Parameter sowie die Hämolyse und die Blutgerinnung kardiochirurgischer Patienten bei aortokoronaren Bypassoperationen beeinflussen.

Es wurden jeweils 15 Patienten drei unterschiedlichen Untersuchungsgruppen zugeordnet. In der Kontrollgruppe wurden 15 Patienten mit der konventionellen HLM im kardioplegischen Arrest in milder Hypothermie operiert, zwei Gruppen mit jeweils 15 Patienten unterzogen sich der Operation am schlagenden Herzen in Normothermie mit Unterstützung eines miniaturisierten Bypass-Systems. Perioperativ wurden detaillierte hämodynamische Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution durchgeführt sowie Inflammations-, Hämolyse- und Gerinnungsparameter bestimmt und statistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigen, dass weder die alleinige Reduzierung des extrakorporalen Volumens bei der DeltaStream®-Pumpe, noch die zusätzliche Verkleinerung der

Fremdoberfläche bei der CorX®-Pumpe einen signifikanten Effekt auf die globale Hämodynamik nach Beendigung der EKZ haben.

Zudem konnte durch den Einsatz der miniaturisierten Bypass-Systeme keine Verringerung der proinflammatorischen Immunantwort nach der EKZ erreicht werden. Die Konzentration an IL-6 als zentralem proinflammtorischem Zytokin war bei diesen Systemen gegenüber der konventionellen HLM sogar signifikant erhöht. Vielmehr bewirkte die herkömmliche Methode (konventionelle HLM und kardioplegischer Arrest unter Hypothermie) eine erhöhte Freisetzung des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10, was möglicherweise den in dieser Gruppe erniedrigten Bedarf an vasoaktiven Substanzen nach der EKZ erklären könnte.

Auch in Bezug auf die Hämolyse gab es in den drei Untersuchungsgruppen Unterschiede. Während der Verlauf der Haptoglobin-Konzentration in allen drei Gruppen vergleichbar war, kam es in der HLM-Gruppe intraoperativ zu einem deutlichen Anstieg des freien Hämoglobins, der aber nur gegenüber der DeltaStream-Gruppe signifikant gewesen ist.

Einen Unterschied in der Gerinnungsaktivierung konnte nur bei einem der gemessenen Parameter, der Konzentration an D-Dimern, gesehen werden. Diese waren in der HLM-Gruppe gegenüber den Mini-HLMs erhöht, gegenüber der DeltaStream-Pumpe erreichte dieser Wert sogar statistische Signifikanz. Bei allen anderen Gerinnungsparametern konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Klinisch machte sich dieses Ergebnis ebenfalls nicht bemerkbar, da der Drainageblutverlust und der perioperative Transfusionsbedarf in allen drei Untersuchungsgruppen vergleichbar gewesen sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in unserer Pilot-Untersuchung miniaturisierte Bypass-Systeme trotz Verringerung der Fremdoberfläche und des extrakorporalen Volumens keine Verbesserung der globalen Hämodynamik bewirken konnten. Auch konnte keine Reduktion der inflammatorischen Antwort durch die miniaturisierten EKZ erreicht werden. Daher ist eher nicht zu erwarten, dass diese Systeme bei herzchirurgischen Operationen die konventionellen Herz-Lungen-Maschinen generell ersetzen werden können.

Vor einer abschließenden Bewertung sollten allerdings noch Folgeuntersuchungen durchgeführt werden: Es bleibt zu prüfen, ob die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Unterschiede der inflammatorischen Antwort auf die verschiedenen Bypass-Systeme u.U. Auswirkungen auf klinisch harte Outcome-Parameter wie die postoperative Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten zeitigen können.

Bis dahin wird sich das Einsatzgebiet für die miniaturisierten Bypass-Systeme wahrscheinlich auf wenige ausgewählte Indikationen beschränken, z.B. zur intraoperativen Entlastung des Herzens bei Operationen am schlagenden Herzen^{55;56;146}, zur extrakorporalen Membranoxygenation beim kardiogenen Schock oder dem akuten Lungenversagen² oder zur selektiven Organperfusion wie z.B. bei Operationen an der Aorta descendens.

VI. Literaturverzeichnis

1. Adams MJ, Cardigan RA, Marchant WA, Grocott MP, Mythen MG, Mutch M, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ: Tissue factor pathway inhibitor antigen and activity in 96 patients receiving heparin for cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 59-63
2. Agati S, Ciccarello G, Ocello S, Salvo D, Marcelletti C, Undar A, Mignosa C: Pulsatile ECMO and VAD: a dual use of a new device in pediatric cardiac patients. *ASAIO J* 2006; 52: 501-4
3. Apstein CS, Lorell BH: The physiological basis of left ventricular diastolic dysfunction. *J Card Surg* 1988; 3: 475-85
4. 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: 1198-204
5. Ashraf SS, Tian Y, Cowan D, Shaikh R, Parsloe M, Martin P, Watterson KG: Proinflammatory cytokine release during pediatric cardiopulmonary bypass: influence of centrifugal and roller pumps. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 718-22
6. Ballantyne CM, Verani MS, Short HD, Hyatt C, Noon GP: Delayed recovery of severely "stunned" myocardium with the support of a left ventricular assist device after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 710-2
7. Baufreton C, Intrator L, Jansen PG, te VH, Le Besnerais P, Vonk A, Farcket JP, Wildevuur CR, Loisance DY: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 972-7
8. Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I: Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 532-4
9. Bernstein EF, Indeglia RA, Shea MA, Varco RL: Sublethal damage to the red blood cell from pumping. *Circulation* 1967; 35: I226-I233
10. Berrettini, M. Lämmle B. Griffin J. H. Initiation of coagulation and relationships between intrinsic and extrinsic coagulation pathways. 473-495. 1987. Thrombosis XIth Congress Haemostasis Leuven University Press, Leuven. 1987.
11. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P: Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res* 1996; 32: 822-9
12. BJORAKER DG and KETCHAM TR. In vivo platelet response to clinical protamine sulphate infusion . *Anesthesiology* 57, A-7. 1982.
13. Blackshear PL, Jr., Dorman FD, Steinbach JH, Maybach EJ, Singh A, Collingham RE: Shear, wall interaction and hemolysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966; 12: 113-20
14. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G: Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 130-5
15. Bolli R: Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium"). *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 239-49
16. Bolli R: Myocardial 'stunning' in man. *Circulation* 1992; 86: 1671-91
17. Bolli R, Zhu WX, Thornby JI, O'Neill PG, Roberts R: Time course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 254: H102-H114

18. Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-72
19. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 277-84
20. Braathen B, Vengen OA, Tonnesen T: Myocardial cooling with ice-slush provides no cardioprotective effects in aortic valve replacement. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40: 368-73
21. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9
22. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, Follansbee WP, Capozzi J, Armitage JM, Hardesty RL: Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1261-9
23. Bruins P, te VH, Eerenberg-Belmer AJ, Yazdanbakhsh AP, de Beaumont EM, Eijsman L, Trouwborst A, Hack CE: Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway: studies in patients undergoing cardiac surgery and in vitro. *Thromb Haemost* 2000; 84: 237-43
24. Buttrum SM, Hatton R, Nash GB: Selectin-mediated rolling of neutrophils on immobilized platelets. *Blood* 1993; 82: 1165-74
25. Carlson EB, Hinohara T, Morris KG: Recovery of systolic and diastolic left ventricular function after a 60-second coronary arterial occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60: 460-6
26. Carr JA, Silverman N: The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 659-66
27. Cavarocchi NC, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Schnell WA, Jr., Pluth JR: Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985; 98: 525-31
28. Celli G, Vittadello O, Gallucci V, Girolami A: The release of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 during extracorporeal circulation for open heart surgery. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 165-9
29. Chai PJ, Nassar R, Oakeley AE, Craig DM, Quick G, Jr., Jaggers J, Sanders SP, Ungerleider RM, Anderson PA: Soluble complement receptor-1 protects heart, lung, and cardiac myofilament function from cardiopulmonary bypass damage. *Circulation* 2000; 101: 541-6
30. Chandler WL, Fitch JC, Wall MH, Verrier ED, Cochran RP, Soltow LO, Spiess D: Individual variations in the fibrinolytic response during and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1293-7
31. Chassot PG, van der LP, Zaugg M, Mueller XM, Spahn DR: Off-pump coronary artery bypass surgery: physiology and anaesthetic management. *Br J Anaesth* 2004; 92: 400-13
32. Chitwood WR, Jr., Hill RC, Sink JD, Wechsler AS: Diastolic ventricular properties in patients during coronary revascularization. Intermittent ischemic arrest versus cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 595-605
33. Cicala C, Cirino G: Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci* 1998; 62: 1817-24
34. Couture P, Denault A, Limoges P, Sheridan P, Babin D, Cartier R: Mechanisms of hemodynamic changes during off-pump coronary artery bypass surgery. *Can J Anaesth* 2002; 49: 835-49

35. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-20
36. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, Wolner E, Grimm M: Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 737-42
37. Daniel JL: Platelet contractile proteins, Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Edited by Coleman RW HJMSE. Philadelphia, JB Lippincott, 2008, pp 569-73
38. Daniel S: Review on the multifactorial aspects of bioincompatibility in CPB. *Perfusion* 1996; 11: 246-55
39. Davies MG, Hagen PO: Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-35
40. DeBakey ME: A simple continuus-flow blood transfusion instrument. *New Orleans Medical and Surgical Journal* 1934; 87: 386-9
41. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT: Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 769-76
42. Dembinski R, Kopp R, Henzler D, Hochhausen N, Oslander N, Max M, Rossaint R, Kuhlen R: Extracorporeal gas exchange with the DeltaStream rotary blood pump in experimental lung injury. *Artif Organs* 2003; 27: 530-6
43. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA: Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. *Blood* 1996; 88: 146-57
44. Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, Gummert J, Autschbach R, Mohr FW: Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000; 102: III95-100
45. Edmunds LH, Jr., Ellison N, Colman RW, Niewiarowski S, Rao AK, Addonizio VP, Jr., Stephenson LW, Edie RN: Platelet function during cardiac operation: comparison of membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 805-12
46. Ekery DL, Davidoff R, Orlandi QG, Apstein CS, Hesselvik JF, Shemin RJ, Shapira OM: Imaging and diagnostic testing: diastolic dysfunction after coronary artery bypass grafting: a frequent finding of clinical significance not influenced by intravenous calcium. *Am Heart J* 2003; 145: 896-902
47. El Azab SR, Rosseel PM, De Lange JJ, Groeneveld AB, van Strik R, van Wijk EM, Scheffer GJ: Dexamethasone decreases the pro- to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88: 496-501
48. Elgebaly SA, Houser SL, el Kerm AF, Doyle K, Gillies C, Dalecki K: Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 391-6
49. Elliott MJ, Finn AH: Interaction between neutrophils and endothelium. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1503-8
50. Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA: Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1047-55

51. Ereth MH: A contemporary view of coagulation, The Relationship between Coagulation, Inflammation, and the Endothelium: A Pyramid Towards Outcome. Edited by Speiss B MSoCABLWaW. 2000, pp 129-46
52. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S: Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254-9
53. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP: Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997; 96: II-9
54. Ferreira R, Llesuy S, Milei J, Scordo D, Hourquebie H, Molteni L, de Palma C, Boveris A: Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularization. *Am Heart J* 1988; 115: 307-12
55. Folliguet TA, Philippe F, Larrazet F, Dibie A, Czitrom D, Le Bret E, Bachet J, Laborde F: Beating heart revascularization with minimal extracorporeal circulation in patients with a poor ejection fraction. *Heart Surg Forum* 2002; 6: 19-23
56. Folliguet TA, Villa E, Vandeneyden F, Laborde F: Coronary artery bypass graft with minimal extracorporeal circulation. *Heart Surg Forum* 2003; 6: 297-301
57. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W: Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998; 113: 1290-5
58. Friedman M, Wang SY, Sellke FW, Cohn WE, Weintraub RM, Johnson RG: Neutrophil adhesion blockade with NPC 15669 decreases pulmonary injury after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 460-8
59. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM: Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 527-33
60. Fuhrer G, Gallimore MJ, Heller W, Hoffmeister HE: FXII. *Blut* 1990; 61: 258-66
61. Gaillard D, Bical O, Paumier D, Trivin F: A review of myocardial normothermia: its theoretical basis and the potential clinical benefits in cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2000; 8: 198-203
62. Gibbon JH, Jr.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine* 1954; 37: 171-87
63. Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B: Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 117-23
64. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J: Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338: 732-6
65. Glembot TM, Britt LD, Hill MA: Endotoxin interacts with tumor necrosis factor-alpha to induce vasodilation of isolated rat skeletal muscle arterioles. *Shock* 1996; 5: 251-7
66. Gobel C, Arvand A, Rau G, Reul H, Meyns B, Flameng W, Eilers R, Marseille O: A new rotary blood pump for versatile extracorporeal circulation: the DeltaStream. *Perfusion* 2002; 17: 373-82
67. Gouin I, Lecompte T, Morel MC, Lebrazi J, Modderman PW, Kaplan C, Samama MM: In vitro effect of plasmin on human platelet function in plasma. Inhibition of aggregation caused by fibrinogenolysis. *Circulation* 1992; 85: 935-41
68. Gray R, Maddahi J, Berman D, Raymond M, Waxman A, Ganz W, Matloff J, Swan HJ: Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 504-10

69. Greilich PE, Carr ME, Jr., Carr SL, Chang AS: Reductions in platelet force development by cardiopulmonary bypass are associated with hemorrhage. *Anesth Analg* 1995; 80: 459-65
70. Grocott HP: Perioperative temperature and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2006; 38: 77-80
71. Gupta-Bansal R, Parent JB, Brunden KR: Inhibition of complement alternative pathway function with anti-properdin monoclonal antibodies. *Mol Immunol* 2000; 37: 191-201
72. GUYTON AC, RICHARDSON TQ: Effect of hematocrit on venous return. *Circ Res* 1961; 9: 157-64
73. Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M: Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81 Suppl 1: 38-45
74. Harig F, Cesnjevar R, Mahmoud FO, von der EJ: Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 361-8
75. Hauser GJ, Ben Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM: Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med* 1998; 24: 481-6
76. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626-35
77. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF: Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978-85
78. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA: Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1658-62
79. Hill GE, Whitten CW: The role of the vascular endothelium in inflammatory syndromes, atherogenesis, and the propagation of disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 316-21
80. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, Donald AE, Palacios M, Griffin GE, Deanfield JE, MacAllister RJ, Vallance P: Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000; 102: 994-9
81. Hoeft A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H: Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 76-86
82. Holada K, Simak J, Kucera V, Roznova L, Eckschlager T: Platelet membrane receptors during short cardiopulmonary bypass--a flow cytometric study. *Perfusion* 1996; 11: 401-6
83. Homi HM, Yang H, Pearlstein RD, Grocott HP: Hemodilution during cardiopulmonary bypass increases cerebral infarct volume after middle cerebral artery occlusion in rats. *Anesth Analg* 2004; 99: 974-81, table
84. Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, Renaud JC, Valadi D, Noirhomme P, Goenen M: Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2001; 29: 1903-9
85. Howard R.: Effect of burn injury, mechanical trauma, and operation on immune defense. *Surgical Clinics of North America* 1980; 199-07

86. Hsu DT, Weng ZC, Nicolosi AC, Detwiler PW, Sciacca R, Spotnitz HM: Quantitative effects of myocardial edema on the left ventricular pressure-volume relation. Influence of cardioplegia osmolarity over two hours of ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 651-7
87. Indeglia RA, Shea MA, Forstrom R, Bernstein EF: Influence of mechanical factors on erythrocyte sublethal damage. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968; 14: 264-72
88. Jain U, Laflamme CJ, Aggarwal A, Ramsay JG, Comunale ME, Ghoshal S, Ngo L, Ziola K, Hollenberg M, Mangano DT: Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. A multicenter study. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1997; 86: 576-91
89. Jakob HG, Hafner G, Thelemann C, Sturer A, Prellwitz W, Oelert H: Routine extracorporeal circulation with a centrifugal or roller pump. *ASAIO Trans* 1991; 37: M487-M489
90. Jeroudi MO, Cheirif J, Habib G, Bolli R: Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J* 1994; 127: 1241-50
91. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, Safran D: High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996; 85: 965-76
92. Kadoi Y, Saito S, Takahashi K, Fujita N, Goto F: Jugular venous oxygen saturation during mild hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass in elderly patients. *Surg Today* 2004; 34: 399-404
93. Kaplan J: Cardiac anesthesia. New York, WB Saunders , 1993,
94. Kawahito S, Maeda T, Motomura T, Ishitoya H, Takano T, Nonaka K, Linneweber J, Ichikawa S, Kawamura M, Hanazaki K, Glueck J, Nose Y: Hemolytic characteristics of oxygenators during clinical extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2002; 48: 636-9
95. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993; 40: 1016-21
96. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Healey NA, MacGregor H, Doursounian M, Zolkewitz MA: Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008-14
97. Kirklin J: Cardiac surgery. New York, Churchill Livingstone, 1993,
98. Kirklin JK, Kirklin JW: Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. *Surgery of chest* 1990; 5th edition PHILADELPHIA WB Saunders: 1107-25
99. 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: 845-57
100. Kloner RA, Allen J, Cox TA, Zheng Y, Ruiz CE: Stunned left ventricular myocardium after exercise treadmill testing in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 329-34
101. Kloner RA, Ellis SG, Lange R, Braunwald E: Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 1983; 68: 18-15
102. Kloner RA, Przyklenk K, Kay GL: Clinical evidence for stunned myocardium after coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 1994; 9: 397-402

103. Koja K: Comparison of hematology between Bio-Pump and roller pump. *Jpn J Artif Organs* 1986; 15: 545-8
104. Kollef MH, Wragge T, Pasque C: Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995; 107: 1395-401
105. Krakauer T: IL-10 inhibits the adhesion of leukocytic cells to IL-1-activated human endothelial cells. *Immunol Lett* 1995; 45: 61-5
106. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52
107. Lamas S, Michel T, Brenner BM, Marsden PA: Nitric oxide synthesis in endothelial cells: evidence for a pathway inducible by TNF-alpha. *Am J Physiol* 1991; 261: C634-C641
108. Lanza F, Cazenave JP, Beretz A, Sutter-Bay A, Kretz JG, Kieny R: Potentiation by adrenaline of human platelet activation and the inhibition by the alpha-adrenergic antagonist nicergoline of platelet adhesion, secretion and aggregation. *Agents Actions* 1986; 18: 586-95
109. Larsen R: Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer, 2005,
110. Larson MG: Analysis of variance. *Circulation* 2008; 117: 115-21
111. Lewis ME, Al Khalidi AH, Townend JN, Coote J, Bonser RS: The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 102-8
112. Lindholm L, Bengtsson A, Hansdottir V, Lundqvist M, Rosengren L, Jeppsson A: Regional oxygenation and systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and blood flow variations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 182-7
113. Lorell BH, Palacios I, Daggett WM, Jacobs ML, Fowler BN, Newell JB: Right ventricular distension and left ventricular compliance. *Am J Physiol* 1981; 240: H87-H98
114. Ludbrook J: Repeated measurements and multiple comparisons in cardiovascular research. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 303-11
115. Ludbrook J: Multiple comparison procedures updated. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 1032-7
116. Ludbrook J: Comments on journal guidelines for reporting statistics. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 324-6
117. Lumadue JA, Lanzkron SM, Kennedy SD, Kuhl DT, Kickler TS: Cytokine induction of platelet activation. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 795-8
118. Lynch MF, Peterson D, Baker V: Centrifugal blood pumping for open heart surgery. *Minn Med* 1978; 61: 536-8
119. Mangano DT: Biventricular function after myocardial revascularization in humans: deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 1985; 62: 571-7
120. Mangano DT: Cardiovascular morbidity and CABG surgery--a perspective: epidemiology, costs, and potential therapeutic solutions. *J Card Surg* 1995; 10: 366-8
121. Mantovani A, Dejana E: Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Immunol Today* 1989; 10: 370-5
122. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M: Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 785-91

123. Mattheussen M, Mubagwa K, Van Aken H, Wusten R, Boutros A, Flameng W: Interaction of heart rate and hypothermia on global myocardial contraction of the isolated rabbit heart. *Anesth Analg* 1996; 82: 975-81
124. Mayers I, Hurst T, Johnson D, Cujec B, Ang LC, Thomson D, Fox JA, Blank GS, Saxena A, Richardson JS: Anti-CD18 antibodies improve cardiac function following cardiopulmonary bypass in dogs. *J Crit Care* 1996; 11: 189-96
125. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995; 75: 724-33
126. McBride WT, McBride SJ: The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998; 11: 15-22
127. McGilvray ID, Rotstein OD: Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. *World J Surg* 1998; 22: 179-86
128. Mehlhorn U, Geissler HJ, Laine GA, Allen SJ: Myocardial fluid balance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 1220-30
129. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR: Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost* 1994; 71: 633-40
130. Minghini A, Britt LD, Hill MA: Interleukin-1 and interleukin-6 mediated skeletal muscle arteriolar vasodilation: in vitro versus in vivo studies. *Shock* 1998; 9: 210-5
131. Moghissi K, McMillan IK: Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J* 1972; 2: 228-9
132. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS: Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 526-32
133. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M: Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1037-46
134. Muriithi EW, Belcher PR, Day SP, Menys VC, Wheatley DJ: Heparin-induced platelet dysfunction and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1827-32
135. Nishinaka T, Nishida H, Endo M, Miyagishima M, Ohtsuka G, Koyanagi H: Less blood damage in the impeller centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery. *Artif Organs* 1996; 20: 707-10
136. Nixon JV, Brown CN, Smitherman TC: Identification of transient and persistent segmental wall motion abnormalities in patients with unstable angina by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 65: 1497-503
137. Nussmeier NA: Management of temperature during and after cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 472-6
138. Oku T, Harasaki H, Smith W, Nose Y: Hemolysis. A comparative study of four nonpulsatile pumps. *ASAIO Trans* 1988; 34: 500-4
139. Park SK, Brody JI, Wallace HA, Blakemore WS: Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* 1971; 1: 53-5
140. Parr KG, Patel MA, Dekker R, Levin R, Glynn R, Avorn J, Morse DS: Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 176-81

141. Peters DC, Noble S: Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 1999; 57: 233-60
142. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ: Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 49-57
143. Poling J, Rees W, Mantovani V, Klaus S, Bahlmann L, Ziaukas V, Hubner N, Warnecke H: Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis during bypass surgery with cold blood- or Calafiore cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 597-603
144. Popp E, Sterz F, Bottiger BW: [Therapeutic hypothermia after cardiac arrest]. *Anaesthetist* 2005; 54: 96-106
145. Rasmussen BS SJRSeal: Oxygenation within the first 120h following coronary artery bypass grafting. Influence of systemic hypothermia (32°C) or normothermia (36°C) during the cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006; 50: 64-71
146. Reber D, Fritz M, Tossios P, Buchwald D, Lindstaedt M, Klak K, Marks P, Laczkovics A: Beating-heart coronary artery bypass grafting using a miniaturized extracorporeal circulation system. *Heart Surg Forum* 2008; 11: E276-E280
147. Reduto LA, Lawrie GM, Reid JW, Whissenand HH, Noon GP, Kanon D, DeBakey ME, Miller RR: Sequential postoperative assessment of left ventricular performance with gated cardiac blood pool imaging following aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1981; 101: 59-66
148. Reed RL, Johnson TD, Hudson JD, Fischer RP: The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies. *J Trauma* 1992; 33: 465-70
149. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL: Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 77-83
150. Rinder CS, Rinder HM, Smith BR, Fitch JC, Smith MJ, Tracey JB, Matis LA, Squinto SP, Rollins SA: Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. *J Clin Invest* 1995; 96: 1564-72
151. Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, Tracey JB, Fitch J, Li L, Rollins SA, Smith BR: Selective blockade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leukocyte activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 460-6
152. Roberts AJ, Spies SM, Meyers SN, Moran JM, Sanders JH, Jr., Lichtenthal PR, Michaelis LL: Early and long-term improvement in left ventricular performance following coronary bypass surgery. *Surgery* 1980; 88: 467-75
153. Robertson WS, Feigenbaum H, Armstrong WF, Dillon JC, O'Donnell J, McHenry PW: Exercise echocardiography: a clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1085-91
154. Roth M, Kraus B, Scheffold T, Reuthebuch O, Kloekorn WP, Bauer EP: The effect of leukocyte-depleted blood cardioplegia in patients with severe left ventricular dysfunction: a randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 642-50
155. Runge M, Hughes P, Peter GJ, Petersen RH, Steinbruchel DA: Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis after protection with cold blood- or cold crystalloid cardioplegia. A porcine model. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40: 186-93
156. Saadia R, Schein M: Multiple organ failure. How valid is the "two hit" model? *J Accid Emerg Med* 1999; 16: 163-6
157. Sablotzki A, Mann V, Simm A, Czeslick E: [Changes in the cytokine network through escalating SIRS after heart surgery.]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 552-9

158. Sarti A, Recanati D, Furlan S: Thermal regulation and intraoperative hypothermia. *Minerva Anestesiol* 2005; 71: 379-83
159. Schirmer U: [Hypothermia in cardiac surgery]. *Anaesthesia* 2007; 56: 930-5
160. Schmidlin D, Jenni R, Schmid ER: Transesophageal echocardiographic area and Doppler flow velocity measurements: comparison with hemodynamic changes in coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 143-9
161. Sheikh S, Nash GB: Continuous activation and deactivation of integrin CD11b/CD18 during de novo expression enables rolling neutrophils to immobilize on platelets. *Blood* 1996; 87: 5040-50
162. Slack JD, Zeok JV, Cole JS, Hanley HG, Cornish AL, McKean HE: Influence of potassium cardioplegia versus ischemic arrest on regional left ventricular diastolic compliance in humans. *Ann Thorac Surg* 1981; 31: 214-23
163. St Andre AC, DelRossi A: Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2005; 33: 2082-93
164. Svenmarker S, Engstrom KG: The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37: 158-64
165. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, LeClerc JL, Vincent JL: Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119: 76-80
166. Tan BB, Prewitt RL, Britt LD: Interleukin-10 prevents loss of tone of rat skeletal muscle arterioles exposed to endotoxin. *J Surg Res* 2001; 100: 110-5
167. Teoh KH, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H: Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92: II347-II353
168. Theroux P, Ross J, Jr., Franklin D, Kemper WS, Sasayama S: Coronary arterial reperfusion. III. Early and late effects on regional myocardial function and dimensions in conscious dogs. *Am J Cardiol* 1976; 38: 599-606
169. Tofukuji M, Stahl GL, Metais C, Tomita M, Agah A, Bianchi C, Fink MP, Sellke FW: Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 799-807
170. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Fehr J, Schmid ER, Turina MI: Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108: 1551-6
171. Tylman M, Bengtson JP, Bengtsson A: Activation of the complement system by different autologous transfusion devices: an in vitro study. *Transfusion* 2003; 43: 395-9
172. Tyrrell DJ, Horne AP, Holme KR, Preuss JM, Page CP: Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol* 1999; 46: 151-208
173. Urban&Fischer. Roche Lexikon Medizin. (5. Auflage). 2003. Urban& Fischer.
174. Utley JR, Leyland SA, Johnson HD, Morgan MS, Wilde CM, Bell MS, Sawaf MM, Harrison BS: Correlation of preoperative factors, severity of disease, type of oxygenator and perfusion times with mortality and morbidity of coronary bypass. *Perfusion* 1991; 6: 15-22
175. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987; 205: 175-81
176. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, Marquardt C, Ragno G, Feingold H, Gray AD, Axford T: Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 108-16

177. Vazquez-Jimenez JF, Qing M, Hermanns B, Klosterhalfen B, Woltje M, Chakupurakal R, Schumacher K, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC: Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass reduces myocardial cell damage and myocardial cell death related to cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1216-23
178. Wahba A, Black G, Koksch M, Rothe G, Preuner J, Schmitz G, Birnbaum DE: Cardiopulmonary bypass leads to a preferential loss of activated platelets. A flow cytometric assay of platelet surface antigens. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 768-73
179. Wahba A, Rothe G, Lodes H, Barlage S, Schmitz G, Birnbaum DE: Effects of extracorporeal circulation and heparin on the phenotype of platelet surface antigens following heart surgery. *Thromb Res* 2000; 97: 379-86
180. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP: Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 52-6
181. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269-76
182. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-92
183. Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, Scheithauer BW, Andrews AG: Temperature changes of > or = 1 degree C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1995; 83: 325-35
184. Weber C, Springer TA: Neutrophil accumulation on activated, surface-adherent platelets in flow is mediated by interaction of Mac-1 with fibrinogen bound to alphaIIbbeta3 and stimulated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2085-93
185. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Kaukinen S, Iisalo P, Laine S, Laippala P, Metsanoja R, Tarkka M: Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 161-6
186. Weisel RD: Myocardial stunning after coronary bypass surgery. *J Card Surg* 1993; 8: 242-4
187. Wijns W, Serruys PW, Slager CJ, Grimm J, Krayenbuehl HP, Hugenholtz PG, Hess OM: Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 455-63
188. Wilson I, Gillinov AM, Curtis WE, DiNatale J, Burch RM, Gardner TJ, Cameron DE: Inhibition of neutrophil adherence improves postischemic ventricular performance of the neonatal heart. *Circulation* 1993; 88: II372-II379
189. Yang Z, Zingarelli B, Szabo C: Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2000; 101: 1019-26
190. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL: Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J* 1972; 1: 415-8
191. Zilla P, Fasol R, Groscurth P, Klepetko W, Reichenspurner H, Wolner E: Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. Recovery occurs after initial stimulation, rather than continual activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 379-88

VII. Eigene Publikationen

Rex S, Brose S, Metzelder S, de Rossi L, Schroth S, Autschbach R, Rossaint R, Buhre

W: Normothermic beating heart surgery with assistance of miniaturized bypass systems:
the effects on intraoperative hemodynamics and inflammatory response. Anesth Analg
2006; 102: 352-62

Rex S, Brose S, Metzelder S, Huneke R, Schalte G, Autschbach R, Rossaint R, Buhre

W: Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. Br J Anaesth
2004; 93: 782-8

Rex S, Schalte G, Schroth S, de Waal EE, Metzelder S, Overbeck Y, Rossaint R, Buhre

W: Limitations of arterial pulse pressure variation and left ventricular stroke volume
variation in estimating cardiac pre-load during open heart surgery. Acta Anaesthesiol
Scand 2007; 51: 1258-67

VIII. Abkürzungsverzeichnis

ACT:	activated clotting time
ACVB:	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ALI:	acute lung injury
ANV:	akutes Nierenversagen
aPTT:	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS:	acute respiratory distress syndrome
AT III:	Antithrombin III
CD:	cluster of differentiation
CK:	Creatin-Kinase
CK-MB:	Creatin-Kinase; kardiales Isoenzym
ECMO:	extracorporeal membrane oxygenation
EF:	Ejektionsfraktion
EK:	Erythrozytenkonzentrat
EKG:	Elektrokardiogramm
EKZ:	Extrakorporale Zirkulation
ELWI:	Extravasaler Lungenwasserindex
EVLW:	Extravasales Lungenwasser
FFP:	fresh frozen plasma
GEDI:	globaler enddiastolischer Volumenindex
GEDV:	globales enddiastolisches Volumen
GPIIb/IIIa:	Glykoprotein IIb/IIIa
Hb:	Hämoglobin
HES:	Hydroxyethylstärke
HF:	Herzfrequenz
HI:	Herzindex
Hk:	Hämatokrit
HLM:	Herz-Lungen-Maschine
HZV:	Herz-Zeit-Volumen
IABP:	intraaortale Ballongegenpulsation
IFN:	Interferon
IL:	Interleukin
ITBI:	intrathorakaler Blutvolumenindex
ITBV:	intrathorakales Blutvolumen

ITTV:	intrathorakales Thermovolumen
KOF:	Körperoberfläche
LDH:	Laktatdehydrogenase
LVEF:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD:	mittlerer arterieller Druck
MODS:	multiple organ dysfunction syndrome
MOV:	Multiorganversagen
NO:	Stickstoffmonoxid
OPCAB:	off-pump coronary artery bypass
PAF:	platelet activating factor
PTCA:	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
SBS:	Simplified Bypass Systems
SIRS:	Systemic inflammatory response syndrome
SV:	Schlagvolumen
SVI:	Schlagvolumenindex
SVR:	systemic vascular resistance
SVR:	systemic vascular resistance
SVRI:	systemic vascular resistance index
SVRI:	systemic vascular resistance index
S _{zv} O ₂ :	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
TK:	Thrombozytenkonzentrat
TNF:	Tumor-Nekrose-Faktor
TPZ:	Thromboplastin-Zeit
TZ:	Thrombinzeit
ZVD:	zentraler Venendruck

IX. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, ohne die das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

- Herrn Univ. Prof. Dr. med. Rolf Rossaint und Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Buhre für die Vergabe dieses Themas.
- Herrn PD Dr. med. Steffen Rex für die bestmögliche Betreuung, die ständige Motivation und den intermittierenden Druck, ohne die diese Arbeit nie zum Abschluss gekommen wäre. Dank auch für die begeisternde Art, Anästhesie und Intensivmedizin zu vermitteln.
- Dem ärztlichen Personal und dem Pflegepersonal der operativen Intensivmedizin (OIM) und des Zentral-OPs des UK Aachen für die Ruhe, Geduld und Unterstützung während meiner Messungen auch am Wochenende und des Nachts.
- Meinen Eltern Frau Maria-Theresia und Herrn Dr. phil. Hans-Alwin Metzelder für die Ermöglichung des Medizinstudiums sowie die moralische und pekuniäre Unterstützung meiner Promotion.
- Meinen Geschwistern: Stephan für die Motivation, meine Promotion eher zum Abschluss zu bringen als er die seinige (Anmerkung der Redaktion: dieses Vorhaben ist kläglich gescheitert). Christoph für einzigartige Erfahrungen und Erlebnisse, die im richtigen Moment immer wieder die nötige Energie freigesetzt haben, diese Arbeit fertig zu stellen. Malte für die tolle WG-Erfahrung mit Feierabend-Radler und medizinischer Fortbildung bei Dr. Gregory House.
- Der Deutschen Bahn AG: Den Großteil der Arbeit habe ich auf Fahrten im Nah- und Fernverkehr verfasst.
- Familie Hanns und Roswitha Begaß für Kost und Logis während des Examens und der Promotion und Herrn Christian Begaß für die vielfältigen

Unternehmungen und Ablenkungen, die die Fertigstellung dieser Arbeit um einige Jahre verzögert haben.

- Familie Dr. med. Susanne, PD Dr. med. Steffen, Laurenz Benedikt, Konstantin Alexander, Tim Maximilian Rex für deren Freundschaft, Motivation, Drohungen, sprichwörtliche Tritte und tolle Momente.
- Dorothea Arndt, Tony Doumit, Sabine Kaufmann, Sabine Mesdag, Alexander Pohl, Patricia Suchan, Johanna Wiese und all denen, die namentlich nicht erwähnt werden können, die auf unterschiedliche Art und Weise am Gelingen dieser Arbeit mitgewirkt haben.

X. Erklärung zur Datenaufbewahrung

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten
bei mir, ***Sebastian Metzelder, Rödgener Straße 28, 52080 Aachen***
hinterlegt sind.

XI. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sebastian Markus Metzelder
Geburtsdatum: 11.12.1978
Geburtsort: Haltern am See
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Beruflicher Werdegang

Seit 01/08 **Assistenzarzt** in der Klinik für operative Intensivmedizin am Uniklinikum Aachen (kommissarischer Direktor Prof. Rossaint/ Direktor Prof. Marx)

7/07-12/07: **Assistenzarzt** in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin St. Johannes-Hospital in Dortmund (Chefarzt Prof. Sydow)

10/98-06/05: **Medizinstudium an der RWTH Aachen**
Approbation
5/05: 3. Staatsexamen Gesamtnote 2,0
4/04: 2. Staatsexamen
4/02: 1. Staatsexamen
3/01: Ärztliche Vorprüfung

7/99-4/00: **Wehrdienst** im BeobPzArtBl 121 in Tauberbischofsheim

8/89-6/98: **Städtisches Gymnasium Haltern**
Allgemeine Hochschulreife

Zusatzqualifikationen

Französisch und Englisch in Wort und Schrift