

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Anästhesiologie

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. P. Tassani - Prell)

Das kapilläre Leck bei Neugeborenen nach herzchirurgischen Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine

Sophie Nathalie Gumpinger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeney

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. P. Tassani - Prell

2. Priv.- Doz. Dr. R. Th. Haseneder

Die Dissertation wurde am 27.11.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

Für meine Eltern
und Frank

Inhaltsverzeichnis

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung	6
1.1 Geschichte der Kinderherzchirurgie	6
1.2 TGA und Arterial Switch	7
1.3 Herz-Lungen-Maschine	8
1.4 Kapilläres Leck	11
1.5 Fragestellung.....	12
2 Material und Methodik.....	15
2.1 Patientenkollektiv und Einschlußkriterien	15
2.2 Studienprotokoll.....	15
2.3 Anästhesieverfahren, herzchirurgischer Eingriff und intensivmedizinische Therapie	17
2.3.1 Präoperative Intensivtherapie.....	17
2.3.2 Narkoseführung.....	17
2.3.3 Herzchirurgischer Eingriff und extrakorporale Zirkulation.....	18
2.3.4 Monitoring	24
2.3.5 Postoperative Intensivtherapie	25
2.4 Radiologischer Ödem Index	25
2.5 Kapilläres Leck und Blutvolumen	26
2.5.1 Meßzeitpunkte.....	26
2.5.2 Meßverfahren.....	27
2.5.2.1 Vorbereitung der Evans Blue-Lösung	27
2.5.2.2 Probenentnahme	27
2.5.2.3 Analyse der Proben	28
2.5.3 Berechnungen.....	28
2.5.3.1 Korrektur der Plasmaextinktion	28
2.5.3.2 Verschwinderate von Albumin	29

2.5.3.3	Blutvolumen	30
2.6	Statistische Methoden	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Patientenkollektiv.....	33
3.2	Herzchirurgischer Eingriff	34
3.3	Postoperativer Verlauf	35
3.4	Kreislaufparameter	35
3.5	Pulmonale Parameter	36
3.6	Laborparameter	37
3.7	Inotrope Unterstützung	38
3.8	Kolloidosmotischer Druck	38
3.9	Radiologischer Ödem Index	39
3.10	Flüssigkeitsbilanz	40
3.11	Blutvolumen.....	41
3.12	Bestimmung des kapillären Lecks	42
3.12.1	Korrektur der Plasmaextinktion	42
3.12.2	Messung der Verschwinderate	43
4	Diskussion.....	44
4.1	Klinischer Verlauf.....	44
4.2	Das Kapilläre Leck.....	44
4.2.1	Verschwinderate von Albumin	45
4.2.2	Evans Blue - Messung des kapillären Lecks	47
4.2.3	Literatur bei Neugeborenen und Erwachsenen.....	50
4.3	Kolloidosmotischer Druck	52
4.4	Ödeme.....	54
4.5	Blutvolumen.....	55
5	Zusammenfassung	56

6 Literaturverzeichnis.....	58
7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	69
8 Anhang	70
8.1 Publikation.....	70
8.2 Danksagung	70

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

A

ACT Activated clotting time

AoX Aortenabklemmzeit

ASD Atriumseptumdefekt

AU Arbitrary Units

B

BE Base Excess (Basenüberschuss)

BV Blutvolumen

C

CPAP Continuous Positive Airway Pressure

E

EK Erythrozytenkonzentrat

EKG Elektrokardiogramm

EKZ Extrakorporale Zirkulation

F

FER Verschwinderate von Evans Blue, Fractional Escaperate

FFP Fresh-Frozen-Plasma

FiO₂ inspiratorische O₂-Konzentration

G

gtt. guttae, Tropfen

GP Gesamtprotein

H

Hb Hämoglobin

HCO₃⁻ Standardbikarbonat

HF Herzfrequenz

Hk Hämatokrit

HLM Herz-Lungen-Maschine

K

KG Körpergewicht

KIE Kallikrein-Inhibitor-Einheit

KOD Kolloidosmotischer Druck

KOF Körperoberfläche

I

IU International Units

M

MAD Mittlerer arterieller Druck

MUF Modifizierte Ultrafiltration

MW Mittleres Molekulargewicht

N

n Anzahl der Patienten

NO Stickstoffmonoxid

P

paO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck

paCO₂ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck

pvO₂ gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck

PEEP positiver endexpiratorischer Druck

PV Plasmavolumen

R

RÖI Radiologischer Ödemindex

S

S_aO₂ arterielle O₂-Sättigung

S_vO₂ venöse O₂-Sättigung

T

TGA Transposition der großen Arterien

T_{rektal} tiefste rektal gemessene Temperatur während EKZ in °C

T_{ösoph} tiefste ösophageal gemessene Temperatur während EKZ in °C

TER Transcapillary escape rate (Verschwinderate)

V

vs. versus

VSD Ventrikelseptumdefekt

Z

ZVD Zentraler Venendruck

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Kinderherzchirurgie

Nachdem die Herzpathologin Maude Abbott im Jahre 1936 die verschiedenen angeborenen Herzfehler anhand der Sammlung des McGill Medical Museums klassifizierte (Taussig 1965; Wooley 2008), wurde der erste erfolgreiche kinderherzchirurgische Eingriff im Oktober 1938 von Robert E. Gross und John P. Hubbard (Gross 1984; Escobar 2007) bei einem siebenjährigen Mädchen zur Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus durchgeführt. Alfred Blalock und Helen B. Taussig operierten erstmals im Jahre 1944 ein Kind mit Fallot Tetralogie (Blalock 1984; Escobar 2007), indem sie die sogenannte Blalock-Taussig-Anastomose anlegten. Die erste Resektion einer Aortenisthmusstenose erfolgte ebenfalls 1944 (Crafoord 1958).

Die Vorteile einer Hypothermie auf den Kreislauf und den damit verminderten Sauerstoffbedarf der Gewebe in Bezug auf herzchirurgische Operationen erkannte erstmals W.G. Bigelow im Jahre 1950 bei Tierversuchen an Hunden (Bigelow 1950). In weiterführenden Versuchen thorakotomierte Bigelow Hunde und induzierte einen Kreislaufstillstand mit anschließendem Einsatz eines Schrittmachers und Erwärmung (Bigelow 1950) bei jedoch hoher Mortalität der Versuchstiere. Es schlossen sich in den folgenden Jahren weitere Forschungen zur Organprotektion mittels Senkung der Körpertemperatur, Oberflächenhypothermie und direkter Hypothermie, induziert durch kardioplegische Lösung, an (Lewis 1958; Sealy 1958; Drew 1959). Seit den 70er Jahren wird die Hypothermie bei kinderherzchirurgischen Eingriffen zur gezielten Myokard- und Organprotektion eingesetzt (Barratt-Boyes 1971; Mori 1972; Barnard 1973).

1.2 TGA und Arterial Switch

In Deutschland kommen pro Jahr zwischen 4000 und 6000 Neugeborene mit einem angeborenem Herzfehler zur Welt. Die Transposition der großen Gefäße (TGA) kommt unter den kongenitalen Herz- und Gefäßmißbildungen in 10% der Fälle vor, und stellt, wie auch die Fallot-Tetralogie, ein angeborenes zyanotisches Herzvitium dar. Das Krankheitsbild beschreibt eine Fehlanlage von Aorta und Pulmonalarterie: die Aorta entspringt aus dem rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus der linken Herzkammer. Als Folge kommt es zu einer Parallelschaltung und völligen Trennung von großem (Körperkreislauf) und kleinem (Lungenkreislauf) Kreislauf im Gegensatz zu den physiologisch in Reihe geschalteten Kreisläufen. Häufig bestehen zusätzliche kardiale Anomalien, wie Defekte auf Vorhof- (ASD) oder Ventrikelenebene (VSD) und Pulmonalstenosen.

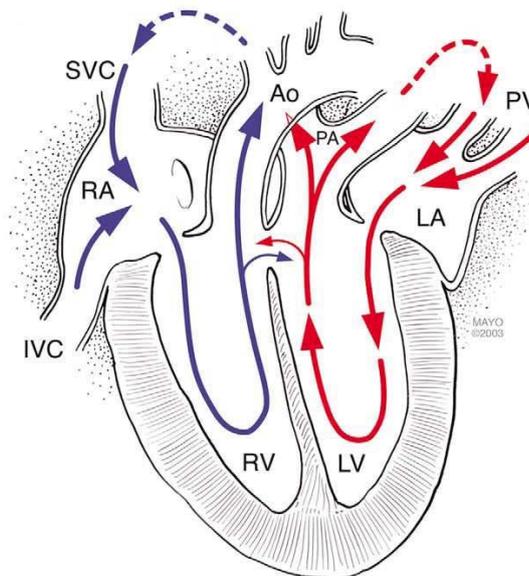


Abbildung 1: TGA, pathologischer Blutfluß mit Shunt über einen VSD (Burkhart 2004)

Die TGA wird generell in drei Kategorien unterteilt: TGA ohne VSD, TGA mit VSD, TGA mit VSD und linksventrikulärer Ausflußtraktobstruktion (Jaggers 2000). Die Symptomatik zeigt sich in einer zentralen Zyanose mit vermehrter Lungendurchblutung und ist je nach Vorhandensein weiterer kardialer Mißbildungen mehr oder weniger schwer ausgeprägt.

Die Ursprünge der chirurgischen Interventionen dieser kongenitalen Malformation reichen bis zum Jahre 1950 zurück. Damals wurde als Palliativoperation ein künstlicher Atriumseptumdefekt geschaffen (Freedom 2000). Als weiterer Palliativeingriff wurde in den 60er Jahren die Ballonatrioseptostomie nach Rashkind durchgeführt (Rashkind 1968; Rashkind 1969). Damit wurde eine intraatriale Durchmischung des Blutes von großem und kleinem Kreislauf gewährleistet und somit erstmals ein Überleben der Patienten mit TGA und intaktem Ventrikelseptum ermöglicht. In den späten 50er und den frühen 60er Jahren wurden als Korrekturverfahren auf Vorhofebene von Senning und Mustard eine chirurgische Vorhofumkehr (atrialer Switch) eingeführt (Senning 1959; Mustard 1964).

Heute wird die anatomische Korrektur der Transposition der großen Arterien (TGA) mit Hilfe der arteriellen Switch Operation nach Jatene (Jatene 1975) vorgenommen. Bei dieser 1975 das erste Mal erfolgreich durchgeführten Operation erfolgt ein Austausch der Aorta und A. pulmonalis (arterieller Switch) in ihre anatomisch korrekte Position und eine Reimplantation der Koronargefäße in die neue Aortenwand. Durch palliative Maßnahmen wie Ballonatrioseptostomie nach Rashkind und präoperative Therapie mit Prostaglandinen zur Offenhaltung des Ductus arteriosus wird die Sauerstoffversorgung durch eine Durchmischung von arteriellem und venösem Blut bis zur herzchirurgischen Operation sichergestellt. Ohne chirurgische Korrektur dieser kardialen Anomalie bei gleichzeitig intaktem Ventrikelseptum sind die Patienten nicht überlebensfähig.

1.3 Herz-Lungen-Maschine

Für zahlreiche Eingriffe in der Herzchirurgie ist heute die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine notwendig. Sie übernimmt für die Dauer der Operation die Funktion von Herz und Lunge und ermöglicht dem Operateur den Eingriff am stillgelegten Herzen. Weitere Bezeichnungen für die Herz-Lungen-Maschine sind extrakorporale Zirkulation und kardiopulmonaler Bypass.

Bereits in den 30er Jahren begann John H. Gibbon mit der Entwicklung einer Maschine, die die Funktion von Herz und Lunge übernehmen sollte. Am 06.

Mai 1953 setzte John H. Gibbon erstmals während eines herzchirurgischen Eingriffs bei einer 18jährigen Patientin eine Herz-Lungen-Maschine zum Verschluss eines großen Vorhofseptumdefekts ein (Gibbon 1954). 1955 führten Kirklin et al. in acht Fällen herzchirurgische Operationen unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine durch (Kirklin 1955). Der erste Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufs während einer herzchirurgischen Operation in Deutschland wurde 1958 von Rudolf Zenker an der Universitätsklinik Marburg etabliert (Zenker 1958). Allerdings waren diese Vorläufermodelle noch mit vielen Problemen behaftet und erst die Verbesserungen in den folgenden Jahren führten dazu, daß Herz-Lungen-Maschinen bei kleinen Kindern angewendet werden konnten. Durch die ständige Weiterentwicklung der Technik, beispielsweise durch die Verwendung von speziellen Kunststoffen, Membranoxygenatoren (Nilsson 1990), der modifizierten Ultrafiltration (Tassani 1999), heparinbeschichteten Oberflächen (Gu 1993), verschiedenen Perfusionstechniken (Swain 1991), Regulation des Säure-Basenhaushalts (Baraka 2004; Piccioni 2004; Nauphal 2007) und durch pharmakologische Therapieansätze (Hall 1997), ist die Herz-Lungen-Maschine zu einem unverzichtbaren Bestandteil herzchirurgischer Operationen geworden.

Das Funktionsprinzip der extrakorporalen Zirkulation sieht folgendermaßen aus: nach Abklemmen der Aorta und Induktion eines schlaffen Herzstillstandes mittels Applikation einer kaliumreichen kardioplegischen Lösung über die Aortenwurzel in die Koronararterien überbrückt die Herz-Lungen-Maschine die Funktion von Herz und Lunge während der herzchirurgischen Operation (Abbildung 2). Die Pumpfunktion des Herzens übernimmt eine mechanische Pumpe (Rollen-, Zentrifugal-, oder Diagonalspumpe), die Aufgabe der Lunge und somit die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff und die Elimination von Kohlendioxid der Oxygenator (Membranoxygenator). Ein in den Oxygenator integrierter Wärmeaustauscher erlaubt in Verbindung mit einem Hypo- /Hyperthermiegerät die Regelung der Körpertemperatur. Der Anschluß an den kardiopulmonalen Bypass erfolgt meist venös über die beiden Hohlvenen (V. cava superior/inferior) und wird arteriell über die Aorta ascendens wieder zum Körper zurückgeleitet. Vor Etablierung des extrakorporalen Kreislaufs wird die Herz-Lungen-Maschine

mit der Füll-Lösung (Priming-Volumen) vorgefüllt. Die Vorfüllung enthält bei Kindern meist eine Mischung aus kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten: Mannitol (zur Steigerung der Osmodiurese), Bikarbonat (zur Pufferung), Heparin (zur Antikoagulation) und Erythrozytenkonzentrate. Die somit erreichte Hämodilution verbessert die Fließeigenschaften des Blutes, indem die Viskosität gesenkt und gleichzeitig die Perfusion gesteigert wird. Das Ziel der Hypothermie ist eine Reduktion der Stoffwechsellätigkeit und Erhöhung der Ischämietoleranz der Organe.

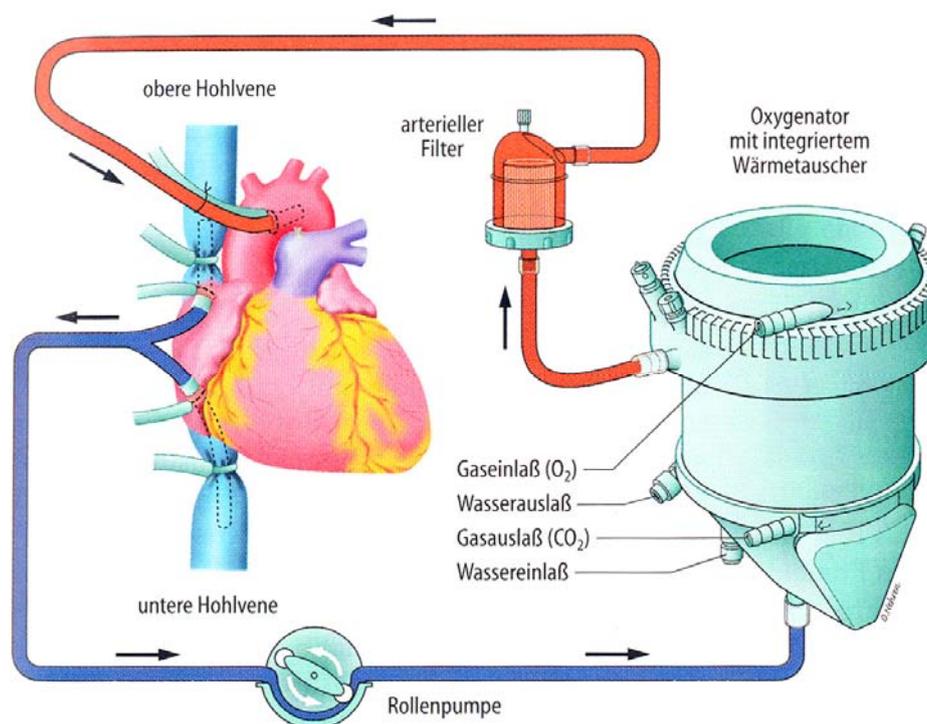


Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Herz-Lungen-Maschine (Lange 2001)

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bleibt trotz großer Verbesserungen ein nicht-physiologischer Eingriff in die natürlichen Kreislaufverhältnisse und bringt zahlreiche Komplikationen mit sich (Kirklin 1987; Kirklin 1991). Unterschiedliche Einflüsse, ausgelöst durch Hypothermie, wechselnde Perfusionsverhältnisse, Hämodilution, beeinträchtigtem Säure-Basenhaushalt, Embolusbildung und das Hervorrufen einer generalisierten Entzündungsreaktion, stellen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine Herausforderung für den menschlichen Organismus dar. Besondere

Probleme zeigen sich bei Kindern, im Speziellen bei Kleinkindern und Neugeborenen aufgrund eines kleineren Kreislaufvolumens, eines unreiferen Organsystems bei Geburt, eines gesteigerten Metabolismus, veränderter Pharmakokinetik bezüglich Heparin und einer erhöhten kapillären Membranpermeabilität (Jones 2006). Die Korrektur komplexer Herzfehler, wie die Arterial Switch Operation, erfordert zur Schaffung eines Operationsfeldes mit optimalem chirurgischen Zugang und Sichtverhältnissen den Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses unter moderater Hypothermie, Hämodilution und Induktion eines schlaffen Herzstillstandes (Jones 2006).

1.4 Kapilläres Leck

Wenn das physiologische Gleichgewicht im Organismus zwischen intravasalem und interstitiellem Flüssigkeitsvolumen durch eine vorübergehende kapilläre Hyperpermeabilität für Makromoleküle gestört ist und es zu einer Verschiebung von intravasaler Flüssigkeit und Proteinen ins Interstitium kommt, spricht man von einem kapillären Leck. Das klinische Bild wird charakterisiert durch ein generalisiertes Ödem und Funktionsstörungen innerer Organe bis hin zum Multiorganversagen (Teelucksingh 1990; Kirklin 1991). Die gesteigerte Permeabilität der Kapillaren nach herzchirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine soll auf der Auslösung einer generalisierten Entzündungsreaktion beruhen (Elgebaly 1994; Foreman 1994; Cremer 1996; Zhang 2005). Der Entstehung dieser inflammatorischen Reaktion liegen anscheinend verschiedene Faktoren zugrunde (Wan 1997; Brix-Christensen 2001; Paparella 2002): eine große Rolle scheint der Kontakt des Patientenblutes mit den künstlichen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine zu spielen, was zu einer Veränderung der zellulären Blutbestandteile und der Proteine führen kann. Mechanische Schädigung (hervorgerufen durch Scherkräfte der Rollerpumpe), Hämodilution (El Habbal 1995), Hypothermie und das Ausmaß des chirurgischen Traumas werden ebenfalls für die Entstehung der Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation verantwortlich gemacht. Weiterhin tragen das Abklemmen der Aorta und die Induktion eines Herzstillstandes mit Hilfe kardioplegischer

Lösung zu einem Ischämie-Reperfusionstrauma bei, welches wiederum Entzündungsmediatoren aktiviert (Wan 1996). Aufgrund dieser Einflußfaktoren werden hierbei pathophysiologische Veränderungen der Mikrozirkulation, wie sie beispielsweise auch nach Schockzuständen beobachtet werden, Ischämie-Reperfusionstraumen (Boyle 1996), toxische Zustände oder Vergiftungen beschrieben, die schließlich in eine Gewebhypoxie münden. Der Sauerstoffmangel setzt verschiedene Signalkaskaden in Gang, das Komplementsystem wird aktiviert (Bjork 1985; Moat 1993; Charlesworth 2002), Entzündungsmediatoren werden freigesetzt und aktivieren wiederum neutrophile Granulozyten, Thrombozyten und das Kapillarendothel (Pober 1990; Steinberg 1993; Boyle 1997; Paparella 2002). Bei der Aktivierung des Komplementsystems sollen bei extrakorporaler Zirkulation auch Heparin-Protamin-Komplexe eine Rolle spielen (Kirklin 1986; Shastri 1997). Durch Adhäsionsmoleküle stimuliert, adsorbieren die Granulozyten an das Endothel, setzen Proteasen, Radikale und andere zytotoxische Substanzen frei und wandern so in die Gewebe (Steinberg 1993; Boyle 1997; Paparella 2002). Das Endothel wird hierbei geschädigt und führt zu einer erhöhten Permeabilität (Boyle 1997). So können größere Moleküle, wie beispielsweise Proteine, die Gefäßwand ungehindert passieren und führen zu einem unausgeglichene onkotischen und osmotischen Druckgradienten mit einer Flüssigkeitsverschiebung in den interstitiellen Raum (Faymonville 1991; Boyle 1997).

1.5 Fragestellung

Das kapilläre Leck nach herzchirurgischen Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine wird in der Literatur häufig im Zusammenhang mit einer Entzündungsreaktion beschrieben (Seghaye 1996; Stiller 2001; Holmes 2002; Zhang 2005).

Aus einem frühen Abfall der Plasmaproteinkonzentration nach extrakorporaler Zirkulation wurde ein Mangel an Plasmaproteinen vermutet (Seghaye 1996). In einer Studie bei Erwachsenen, die sich einer elektiven koronaren Bypass-Operation unterzogen, wurde der mikrovaskuläre Verlust von Proteinen

anhand der Verschwinderate von intravenös injiziertem Evans Blue-Farbstoff vor und nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bereits untersucht (Tassani 2002). Der Anstieg der Entzündungsmediatoren konnte die Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation bestätigen, mit der gemessenen Verschwinderate von Albumin konnte kein erhöhter Ausstrom von Proteinen nachgewiesen werden. Somit ergab diese Studie bei Erwachsenen keinen Hinweis auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren für Proteine.

Neugeborene und Kinder scheinen jedoch anfälliger für Endothelschäden im Zusammenhang mit kardiopulmonalem Bypass zu sein (Kirklin 1991). Über die Existenz eines kapillären Lecks bei Kindern in Verbindung mit der Herz-Lungen-Maschine wurde bereits berichtet (Elliott 1993; Finn 1993). Nach kinderherzchirurgischen Operationen konnten nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine überdurchschnittlich häufig schwere, generalisierte Ödeme beobachtet werden. Die Diagnose „kapilläres Leck“ wurde bei Neugeborenen nach Arterial Switch Operation in 54% gestellt (Seghaye 1996). In einer ähnlichen Untersuchung wurde in 34% ein kapilläres Leck diagnostiziert (Stiller 2001). Hierzu wurde stets das klinische Erscheinungsbild in Form von generalisierten, nicht-kardialen, postoperativen Ödemen zur Diagnosestellung verwendet. Der intravasale Proteinverlust wurde nicht bestimmt.

Die Diagnose „kapilläres Leck“ sollte jedoch nicht klinisch gestellt werden, sondern anhand von Messungen objektiviert werden. Denn ob ein kapilläres Leck nach herzchirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei Neugeborenen besteht und es infolgedessen zu einem Proteinausstrom in das interstitielle Gewebe kommt und zu generalisierter Ödembildung führt, ist bislang unklar.

In der vorliegenden Studie soll aus diesem Grunde das Auftreten eines kapillären Lecks nach extrakorporaler Zirkulation bei Neugeborenen untersucht werden, indem angenommen wird, daß es bei erhöhter Permeabilität der Kapillaren zu einem Anstieg der Evans Blue-Verschwinderate kommt, und somit ein erhöhter Austritt von Plasmaalbumin

nachgewiesen werden kann. Der Anstieg der Verschwinderate im Vergleich zu präoperativ gemessenen Werten kann dann als Hinweis auf eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren gesehen werden.

2 Material und Methodik

Die Methode der Bestimmung des kapillären Lecks in der vorliegenden Arbeit erfolgte wie in der Dissertation von Claudia Winkler (Winkler 2003) bereits beschrieben.

2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München wurden im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2004 elf Neugeborene mit angeborener Transposition der großen Arterien (TGA) auf das Vorhandensein eines kapillären Lecks untersucht. Das Patientenkollektiv setzte sich aus zwei Mädchen und neun Jungen zusammen, die sich alle einer elektiven arteriellen Switch Operation unterzogen. Die Eltern aller Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

Die Einschlusskriterien waren:

- Neugeborene mit TGA
- Alter: 2 - 4 Wochen
- Elektive arterielle Switch-OP
- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern

2.2 Studienprotokoll

Von jedem der eingeschlossenen Patienten wurden während des stationären Aufenthaltes ab dem ersten präoperativen Tag bis zum Tag der Entlassung folgende Daten dokumentiert:

Präoperativ wurden auf der Intensivstation die Herz-Kreislaufparameter, die Flüssigkeitsbilanz und die medikamentöse Therapie aufgezeichnet.

Intraoperativ wurden die Art und Menge der verabreichten Medikamente, die Volumentherapie und die Gabe von Blutbestandteilen erfaßt. Von den Daten

der Herz-Lungen-Maschine wurden Vorfüllung (Priming-Volumen), Zugaben (Volumen, Blutbestandteile, Heparin), die Menge der modifizierten Ultrafiltration (MUF) und die tiefste gemessene rektale und ösophageale Temperatur der Patienten protokolliert. Weiterhin wurden die Gesamtdauer der Operation und der Herz-Lungen-Maschine, die Aortenabklemmzeit und die Dauer des Kreislaufstillstandes festgehalten. Beim Entwöhnen (Weaning) der Patienten von der Herz-Lungen-Maschine wurden die dabei verabreichten Herz-Kreislauf wirksamen Medikamente (Inotropika, Vasodilatoren, NO) und der Einsatz eines Schrittmachers erfaßt. An Laborparametern wurden präoperativ, während und bis 24 h nach Ende der Herz-Lungen-Maschine Hb, HK, Leukozyten, Thrombozyten und Gesamtprotein dokumentiert.

Auf der Intensivstation wurden postoperativ die Therapie mit kreislaufwirksamen Medikamenten (Inotropika, Vasodilatoren), Volumensubstitution, Therapie mit Blutbestandteilen (Eigenblutbestandteile, Erythrozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma, Thrombozytenkonzentrate, Humanalbumin), Flüssigkeitsbilanz (Diurese, Einfuhr, Ausfuhr), eventuelle Komplikationen (Herzrhythmusstörungen, Einsatz eines Herzschrittmachers, Ischämie im EKG), sämtliche Herz-Kreislaufparameter (Herzrhythmus, Herzfrequenz, Blutdruck, ZVD, Temperatur), Blutbild und Säure-Basen Parameter bis zur Entlassung des Patienten aufgezeichnet.

Die Messungen zur Erfassung eines kapillären Lecks fanden pro Patient insgesamt zweimal zu festgelegten Zeitpunkten statt. Die erste Messung wurde präoperativ nach der Anästhesie Einleitung im Einleitungsraum, die zweite auf der Intensivstation 4 Stunden nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs durchgeführt. Hierfür erhielten die Patienten jeweils eine Injektion mit dem Farbstoff Evans Blue mit darauf folgenden Probenentnahmen zur Bestimmung des kolloidosmotischen Drucks, der Verschwinderate des Albumins und des Blutvolumens. Gleichzeitig zu den Messungen wurden die Kreislaufparameter sowie arterielle und venöse Blutgasparameter dokumentiert.

Einen Tag vor der Operation und 3 bis 4 Stunden postoperativ wurde der radiologische Ödem Index bestimmt.

2.3 Anästhesieverfahren, herzchirurgischer Eingriff und intensivmedizinische Therapie

2.3.1 Präoperative Intensivtherapie

Im Vorfeld des herzchirurgischen Eingriffs unterzogen sich die Patienten mit intaktem Ventrikelseptum im Rahmen der ersten Herzkatheter-Untersuchung einer Ballonatrioseptostomie nach Rashkind (Rashkind 1968), um einen künstlichen Vorhofseptumdefekt (ASD) zu schaffen. Um den physiologischen Verschluss des Ductus arteriosus zu verhindern, erhielten alle Patienten Prostaglandin E₂ als Dauertropfinfusion. Beide Maßnahmen führen zu einer verbesserten Durchmischung des venösen und arteriellen Blutes und damit zu einer ausreichenden Sauerstoffversorgung und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen bis zur chirurgischen Korrektur.

Als Prämedikation wurde den Patienten 30 Minuten vor Einleitung der Anästhesie jeweils 1 gtt./kg Körpergewicht (KG) Diazepam (Valiquid®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) verabreicht.

2.3.2 Narkoseführung

Die Anästhesie erfolgte mittels einer intravenösen Gabe von Sufentanil, Midazolam und Pancuronium. Die Narkose wurde eingeleitet mit 1 µg/kg KG Sufentanil (Janssen-Cilag GmbH, Neuss), 100 µg/kg KG Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) und 0,1 mg/kg Pancuronium (Organon GmbH, Oberschleißheim). Im Anschluß an die Einleitung der Anästhesie erhielten die Patienten 8 ml/kg KG Dextran 10 g%, MW 40000 (Longasteril®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mittels Bolusgaben bis maximal 6 µg/kg KG Sufentanil und 0,3 mg/kg KG Midazolam.

Als antibiotische Prophylaxe wurde Cefuroxim (Zinacef®, Hoechst, Bad Soden) mit 50 mg/kg KG im Anschluß an die Narkose Einleitung und ein zweites Mal mit gleicher Dosis kurz vor Beginn des Herz-Lungen-Maschinen Einsatzes verabreicht.

Vor Etablierung des kardiopulmonalen Bypasses wurde eine systemische Antikoagulation mit 3 mg/kg KG Heparin (Liquemin®, Hoffmann-La Roche AG,

Grenzach-Wyhlen) durchgeführt. Die Aufhebung der Blutgerinnung wurde im Operationssaal mit Hilfe der ACT Gerinnungszeit (= Activated clotting time, Celite Aktivator) überprüft, welche während des kardiopulmonalen Bypasses auf einen minimalen Zielwert von 400 Sekunden eingestellt und alle 30 Minuten kontrolliert wurden. Bei einem Ergebnis der ACT Gerinnungszeit unter 400 Sekunden war eine erneute Heparin-Gabe von 1 mg/kg KG erforderlich.

Die Wiederherstellung der Blutgerinnung nach Beendigung der modifizierten Ultrafiltration (MUF) erfolgte mit Protaminsulfat im Verhältnis 1:1,5.

Zur inotropen Stimulation und Unterstützung der Nierenfunktion erhielten die Patienten während des gesamten Operationsverlaufs über einen Perfusor Dopamin (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) mit 3 - 7 µg/kg/min. Als weiterer positiv inotroper Stimulator fungierte zusätzlich während der Entwöhnungsphase Dobutamin (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) mit 5-10 µg/kg/min. Abhängig vom hämodynamischen Zustand des Patienten wurden noch, falls notwendig, Katecholamine (Adrenalin/Noradrenalin) appliziert.

Um postoperativ das Blutungsrisiko zu verringern und die Gabe von Blutprodukten zu reduzieren, erhielten die Patienten Aprotinin (Trasylo®[®], Bayer Vital GmbH, Leverkusen) nach folgendem Schema: zum Ausschluß einer anaphylaktoiden Reaktion wurde im Vorfeld eine Testdosis von 1 ml mit 10.000 Kallikrein-Inhibitor-Einheiten (KIE) appliziert und anschließend 5 Minuten abgewartet. Nach Kanülierung der Aorta erhielten die Patienten einen Bolus mit einer Dosis von 30.000 KIE/kg KG. Zusätzlich wurde ein vom Körpergewicht unabhängiger Bolus mit 500.000 KIE in das Vorfüllvolumen der Herz-Lungen-Maschine gefüllt (Mössinger 2003).

2.3.3 Herzchirurgischer Eingriff und extrakorporale Zirkulation

Die anatomische Korrektur der Transposition der großen Arterien (TGA) wurde mit Hilfe der arteriellen Switch Operation nach Jatene (Jatene 1975) durchgeführt.

Der Eingriff erfolgte mit Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine in Hypothermie und Hämodilution.

Der Zugang zum Herzen erfolgte über eine mediane Sternotomie. Beim Eröffnen des Perikards wurde ein Stück Perikard zur späteren Bildung des Patches reseziert und in Glutaraldehyd-Lösung für 10 Minuten fixiert. Anschließend folgte die Präparation der Aorta, der Pulmonalarterien und des Ductus arteriosus. Es folgte die Kanülierung der Aorta ascendens und der beiden Hohlvenen. Der Kardiotomiesauger wurde im rechten Vorhof im Foramen Ovale positioniert. Er diente zur Erhaltung eines blutleeren Operationsfeldes und zur Absaugung der kardioplegischen Lösung aus dem Koronarsinus. Im weiteren Verlauf wurde die Herz-Lungen-Maschine mit vier kleinen Rollerpumpen (CAPS, Stöckert, München) etabliert. Es wurde ein offenes System mit folgender Ausstattung verwendet: Oxygenator mit mikroporöser Hohlfasermembran und integriertem Wärmetauscher (D901; Dideco, Mirandola, Italien), Reservoir (D901, Dideco), unbeschichtete Schlauchsets aus PVC und Silikon (Rehau AG, Rehau) in den Größen 3/16`` French für den arteriellen und 1/4`` French für den venösen Schenkel, arterieller Filter (D734, Micro 40, Dideco), Polysulfonmembranfilter (Rapido BLS 627, Sorin-Biomedics, Mirandola, Italien) als Hämofilter mit der Möglichkeit zur modifizierten Ultrafiltration (MUF), externe Hypo-/Hyperthermieeinheit (3T, Stöckert) und ein Blutgas-Online-Analyse Gerät (CDI 500, Terumo, Tokio, Japan).

Vor Inbetriebnahme der extrakorporalen Zirkulation wurde das gesamte System mit 500 ml NaCl gespült und gefiltert (R3802, Pre Bypass Plus with vent, Pall, Dreieich). Die anschließende Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine setzte sich aus 150 ml Erythrozytenkonzentrat (EK), 150 ml Fresh-Frozen-Plasma (FFP), 100 ml Ringer Laktat (Baxter, Irvine, CA, USA), 1000 IU Heparin (Liquemin®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen), 2,5 ml/kg KG Bikarbonat 4,2 % (DeltaSelect GmbH, Pfullingen), 3 ml/kg KG Mannitol 20 % (Thomaemannit®, DeltaSelect GmbH, Pfullingen), 50 mg/kg KG Cefuroxim (Zinazef®, Hoechst, Bad Soden) und 500.000 KIE Aprotinin (Trasylol®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) zusammen.

Der Soll-Fluß (Flow Rate) der extrakorporalen Zirkulation bezog sich auf die Körperoberfläche (KOF) des Patienten und errechnete sich initial über einen Fluß-Index von 2,4 l/min/m² KOF. Nach Etablierung des kardiopulmonalen

Bypasses wurde der arterielle Fluß bis zum Erreichen einer Zieltemperatur von rektal 24°C sukzessive auf einen Fluß-Index von 1,2 l/min/m² KOF gesenkt. In der Aufwärmphase wurde der Fluß ebenfalls schrittweise wieder auf einen Fluß-Index von 2,4 l/min/m² KOF angehoben. Ein Temperaturgradient zwischen rektal gemessener und der Temperatur des zirkulierenden Blutvolumens von maximal 10°C wurde eingehalten. Das Säure-Basen Management wurde nach alpha-stat Bedingungen zur Gewährleistung eines Kohlenstoffdioxidpartialdruckes (paCO₂) von 40 mmHg durchgeführt.

Als Zielwert für die Oxygenierung wurde ein Sauerstoffpartialdruck von 100 – 150 mmHg und eine venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) von mindestens 60 % eingestellt. Die Blutgas-Parameter wurden permanent mit der Online Blutgasanalyse der Herz-Lungen-Maschine und zusätzlich alle 30 Minuten mittels Blutgasanalysen in der Blutbank kontrolliert. Ebenfalls wurden Hämatokrit und Sauerstoffsättigung kontinuierlich mit der Kontrolleinheit der Herz-Lungen-Maschine überwacht.

Bereits vor Hypothermie Induktion durch die Herz-Lungen-Maschine wurde die natürliche Senkung der Körpertemperatur des Patienten vorbereitet: die im Operationssaal herrschende Raumtemperatur von 22°C führt zu einem langsamen Abkühlen der Patienten, der Einsatz von Wassermatten (Blanketrol II, Cincinnatti Sub Zero, Cincinnatti, Ohio, USA) verstärkt diesen Effekt.

Nach Kreislaufübernahme durch die Herz-Lungen-Maschine und beginnendem Kühlen des Patienten wurde die Aorta abgeklemmt. Zur Myokardprotektion wurde im Anschluß die auf 4°C temperierte kristalloide Kardioplegielösung (Custodiol®; Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein) mit 40 ml/kg KG mittels Schwerkraft über die Aortenwurzel in den Koronarkreislauf eingebracht und damit die Induktion eines schlaffen Herzstillstandes eingeleitet. Zur Aufrechterhaltung des Herzstillstandes wurde kardioplegische Lösung bei Bedarf nach 30 Minuten mit 20 – 30 ml/kg KG wiederholt infundiert.

Im weiteren chirurgischen Operationsverlauf wurde der Ductus arteriosus ligiert und damit die Aorta von den Pulmonalgefäßen getrennt. Die Aorta

wurde supralvalvulär mit einem ausreichenden distalen Sicherheitsabstand zu den Ursprüngen der Koronarien abgesetzt (Abbildung 3; A). Nach Mobilisierung der Koronargefäße folgte die knopfartige Exzision der linken und rechten Koronararterie aus der Aortenwand mit einer möglichst großen umgebenden Manschette um die beiden Ostien (B, C). Die A. pulmonalis wurde danach ebenfalls proximal zu ihrer Bifurkation durchtrennt (C). Im weiteren Ablauf des Eingriffs wurde ein vorhandener VSD mit einer Naht oder einem Goretex-Patch verschlossen. Die Implantation der Koronararterientrichter erfolgte an den vorher markierten Stellen in die Sinus der Arteria pulmonalis. Danach wurde die Wand der Pulmonalarterie inzidiert, türflügelartig erweitert und die Koronarostien erst links, dann rechts mit der sogenannten Neo-Aorta anastomosiert (D, E). Dabei mußte zur Vermeidung einer Knickbildung (Kinking) oder Rotation der Koronarien äußerst vorsichtig vorgegangen werden. Unter Anwendung des Lecompte Manövers (Lecompte 1981) mit Positionierung der distalen Pulmonalarterie anterior der Aorta wurde die proximale Neo-Aorta mit der distalen Aorta mittels End-zu-End Anastomose verbunden (Abbildung 4; F,G). Der durch die Resektion der Koronarostien entstandene Defekt wurde mit einem glutaraldehyd-fixierten autologen Perikard-Patch nach der Technik von Paillole et al. (Paillole 1988) rekonstruiert (H) und ebenfalls eine End-zu-End Anastomose zwischen der distalen Pulmonalarterie und dem distalen Perikard-Patch durchgeführt (I,J). Kurz vor dem Öffnen der Aortenklappe wurde das Foramen Ovale mit Hilfe einer Naht oder eines Kunststoff-Patches verschlossen.

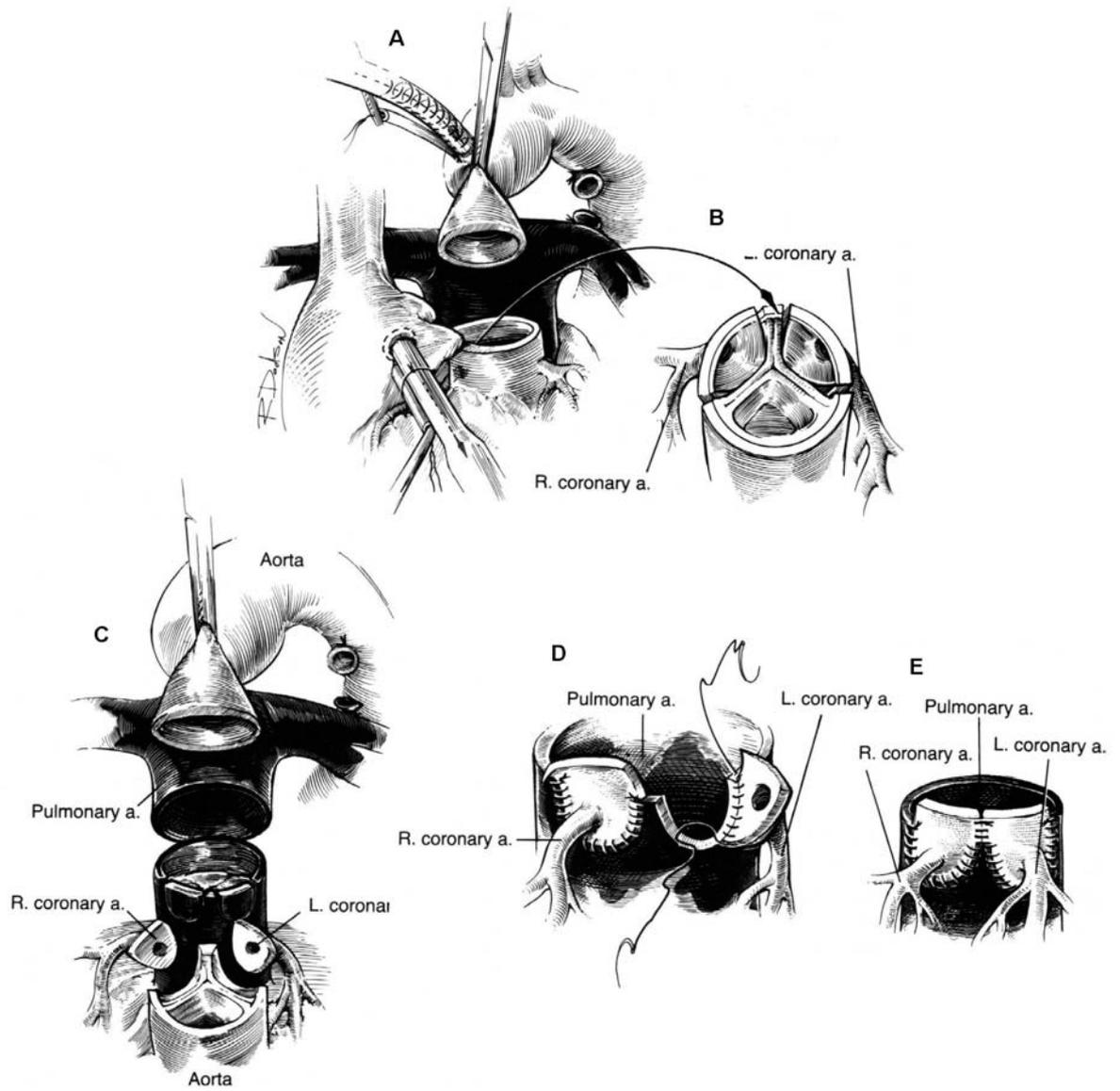


Abbildung 3: Arterial Switch Operation, Schritte A-E (Lecompte 1981)

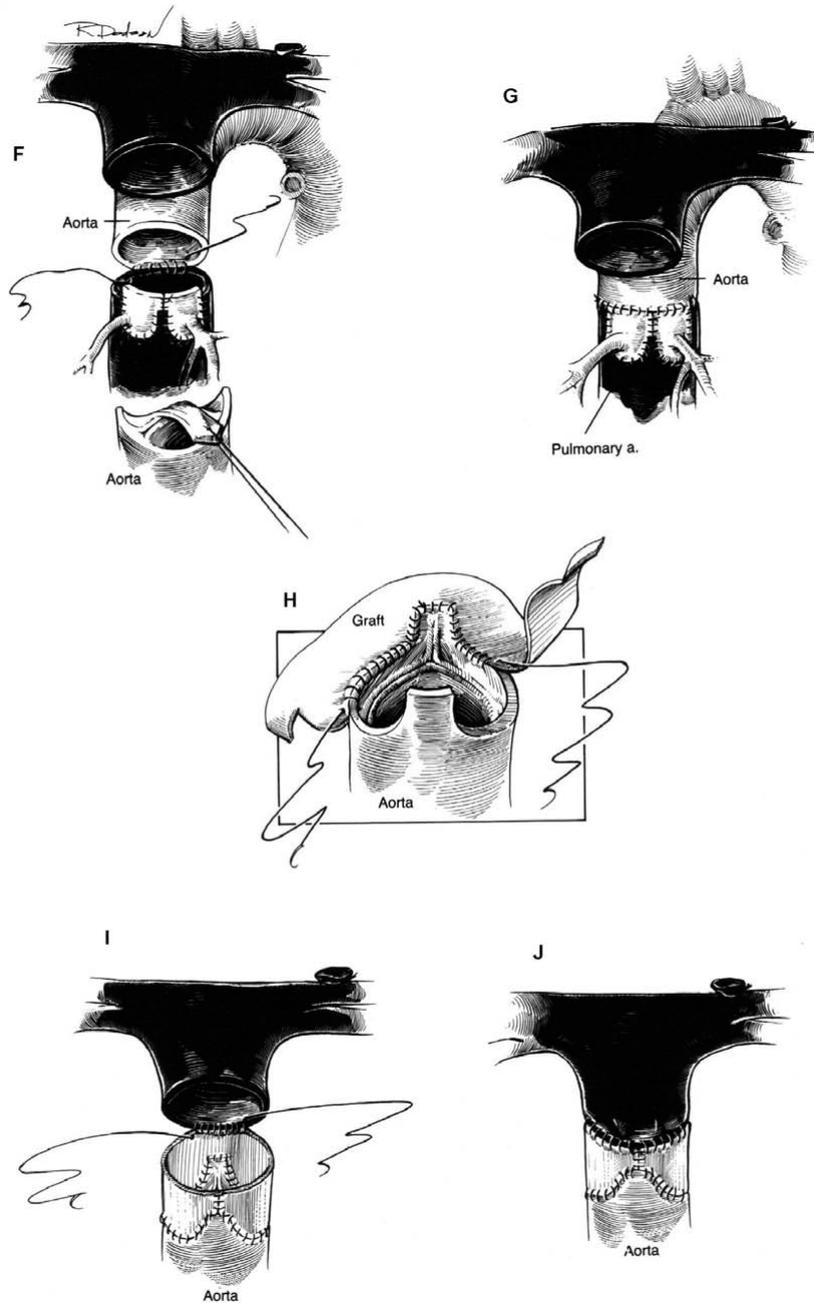


Abbildung 4: Arterial Switch Operation, Schritte F-J (Lecompte 1981)

Nach Entfernen der Aortenklemme wurden die Reperfundierung und das Wärmen des Patienten gestartet. Durch Drosseln der venösen Gefäße und der hieraus folgenden Steigerung der Vorlast wurde die Entwöhnungsphase (Weaning) vom kardiopulmonalen Bypass eingeleitet. Unmittelbar nach der

Entwöhnung und kompletter Kreislaufübernahme durch den Patienten wurden die Kanülen noch in den Gefäßen belassen und eine modifizierte Ultrafiltration (MUF) für 10 – 15 Minuten durchgeführt. Das dabei entstandene Hämofiltrat von 200 ml wurde dem Kreislauf über den venösen Schenkel wieder zugeführt und führte damit zu einer Anhebung des Hämatokrits (HK) und des kolloidosmotischen Drucks (KOD). Unmittelbar nach Durchführung der MUF und anschließender Protamingabe wurde mit der Blutstillung begonnen. Vor Verschluss des Thorax brachte der Chirurg zur Prophylaxe jeweils zwei Schrittmacherdrähte am Perikard des rechten Ventrikels an und legte eine Drainage.

Unter Verwendung eines Autotransfusionsgerätes (Cellsaver[®], Haemonetics, München) wurde den Patienten das in der Herz-Lungen-Maschine verbliebene Restblut nach Wiederaufbereitung als Erythrozyten-Eigenkonzentrat entweder noch im Operationssaal oder anschließend auf der Intensivstation retransfundiert.

2.3.4 Monitoring

Wie bei herzchirurgischen Eingriffen erforderlich, kamen standardisierte, erweiterte Überwachungsmaßnahmen zum Einsatz.

Dazu zählten zu Beginn der Narkoseeinleitung das EKG mit automatischer ST-Analyse der Ableitung II, die nicht invasive Blutdruckmessung und die Pulsoxymetrie. Nach Legen eines peripher-venösen Zugangs (22 Ga, Abbocath[®], Abboth, Wiesbaden) und Einleitung der Anästhesie erhielten die Patienten zur intraarteriellen Druckmessung und Gewinnung von Blutgasanalysen eine Kanüle (24 Ga, Jelco, Ethicon, Promezia, Italien) in die Arteria radialis. Anschließend wurde zur Erfassung des zentral-venösen Druckes ein doppelumiger zentraler Venenkatheter (4F, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldinger Technik in die Vena jugularis interna eingeführt.

Die Patienten wurden nach nasotrachealer Intubation mit 100 % Sauerstoff (Cato, Cicero EM, Dräger, Lübeck) beatmet. Mit einem Massenspektrometer (Marquette, Milwaukee, WI, USA) und mit arteriellen und venösen Blutgasanalysen (Ciba Corning, Medfield, MA, USA) wurde die Normoventilation überwacht. Die Blutgasanalysen enthielten folgende Werte:

pH-Wert, CO₂-Partialdruck (paCO₂), arterieller O₂-Partialdruck (paO₂), gemischtvenöser O₂-Partialdruck (pvO₂), Standardbikarbonat (HCO₃⁻), Basenüberschuss (BE), arterielle O₂-Sättigung (SaO₂) und die Elektrolytkonzentrationen von Natrium, Kalium und Calcium.

Zu den erfaßten hämodynamischen Variablen zu den jeweiligen Meßzeitpunkten gehörten zentralvenöser Druck (ZVD), Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Druck (MAD).

Die Urinausscheidung wurde mit Hilfe eines Blasenkatheters, die Körpertemperatur mit rektalen und ösophagealen Temperatursonden kontrolliert.

2.3.5 Postoperative Intensivtherapie

Die Patienten wurden nach Operationsende vollständig intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt. Eine Analgosedierung mit 0,1 mg/kg KG Morphin und 0,02 mg/kg KG Flunitrazepam und inotrope Unterstützung mit Dopamin und/ oder Dobutamin wurden bis zur Erlangung stabiler Kreislaufverhältnisse durchgeführt. Falls es der hämodynamische und hämostatische Status des Patienten verlangte, wurden Blutbestandteile verabreicht. Die Entwöhnung (Weaning) von der Beatmung wurde begonnen, sobald ein Sauerstoffpartialdruck (paO₂) > 70 mmHg bei einem Sauerstoffanteil in der Atemluft (FiO₂) von < 0,3 und einem positiven inspiratorischen Druck (CPAP) von < 20 cm H₂O erreicht war.

2.4 Radiologischer Ödem Index

Zur objektiven Beurteilung der Entstehung von Ödemen wurde der radiologische Index des Weichteilgewebes ermittelt (Tassani 2002). Hierfür wurde insgesamt zweimal mittels konventioneller Röntgendiagnostik eine dorsoventrale Thoraxübersichtsaufnahme des liegenden Patienten in anterior-posteriorer Strahlenrichtung (a.p.-Aufnahme) angefertigt. Die erste Aufnahme diente als Ausgangswert und entstand einen Tag vor der Operation. 3 bis 4 Stunden postoperativ wurde dann die Bildgebung wiederholt. Zur Erfassung des Radiologischen Ödemindexes wurden folgende Messungen durchgeführt:

- Messung der Dicke der 8. Rippe in der Medioklavikularlinie
- Messung des Rippen-Haut-Abstands

Mit den Meßergebnissen wurde der Radiologische Ödemindex (RÖI) bestimmt:

$$\text{RÖI} = \text{Dicke des Weichteilmantels} / \text{Rippendicke}$$

2.5 Kapilläres Leck und Blutvolumen

Um ein kapilläres Leck infolge einer gesteigerten Permeabilität von Kapillaren diagnostizieren zu können, wurde die Verschwinderate von Albumin bestimmt (Parving 1973; Ballmer-Weber 1995). Der intravenös applizierte Farbstoff Evans Blue (T-1824), der bevorzugt an Plasmaalbumin bindet, wurde als Indikator verwendet. Evans Blue kann ohne Bedenken bei Neugeborenen und Kindern eingesetzt werden (Linderkamp 1977).

Zur Feststellung des Volumenstatus wurde das Blutvolumen nach Berechnung des Plasmavolumens bestimmt.

2.5.1 Meßzeitpunkte

Zu zwei Zeitpunkten wurden Messungen zur Bestimmung der Verschwinderate durchgeführt:

- Präoperativ nach Einleitung der Anästhesie im Einleitungsraum
- Postoperativ 4 Stunden nach Ende der extrakorporalen Zirkulation auf der Intensivstation

Dabei fungierte die erste präoperative Messung als Ausgangswert (Baseline). Die zweite Messung wurde 4 Stunden nach Ende der Herz-Lungen-Maschine angesetzt, da sich in früheren Untersuchungen gezeigt hatte, daß dieser Zeitpunkt mit einem maximalen Anstieg von Entzündungsmediatoren (Levy 1993) und einer damit verbundenen mikrovaskulären Permeabilität für

Proteine korreliert (Eising 2000). Diese Messung konnte dann mit dem Ergebnis der ersten Messung verglichen werden.

2.5.2 Meßverfahren

2.5.2.1 Vorbereitung der Evans Blue-Lösung

Die Evans Blue-Lösung wurde jeweils für jeden Patienten kurz vor Meßbeginn mit dem Azofarbstoff Evans Blue (5 mg/ml Ophthalmic Laboratories, Brookvale, Australien) und isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) hergestellt. Dazu wurde das Evans Blue Fläschchen (5 ml) auf 25 ml NaCl 0,9% in eine Perfusorspritze aufgezogen und damit von 5 mg/ml auf 1 mg/ml verdünnt.

2.5.2.2 Probenentnahme

Pro Meßzeitpunkt fanden insgesamt 7 Probenabnahmen einschließlich einer Kontrollabnahme ohne Evans Blue-Farbstoff zur Bestimmung der Leerwertextinktion statt, gekennzeichnet mit den Probennummern 0 – 6. Alle Probenentnahmen erfolgten nach dem gleichen Verfahren.

Unmittelbar vor Applikation des Farbstoffs fand eine Abnahme als Leerwertextinktion ($E_{(-1)}$) von Evans Blue statt. Hierfür wurde 1,2 ml Blut aus dem arteriellen Zugang in der Arteria Radialis (24 Ga, Jelco, Ethicon, Pomezia, Italien) in heparinisierte Spritzen (Liquemin[®], Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) entnommen und als Probe 0 gekennzeichnet. Gleichzeitig zu dieser ersten Probenentnahme wurden die Herzfrequenz (HF), der zentrale Venendruck (ZVD), der mittlere arterielle Druck (MAD), die Sauerstoffsättigung (SaO_2) und die positiv-endexpiratorische Druckbeatmung (PEEP) festgehalten.

Die Evans Blue-Lösung (2 ml, 1 mg/ml) wurde über den zentralen Venenkatheter (ZVK) in die Vena jugularis interna injiziert und der Injektionszeitpunkt als Zeit $t = 0$ festgehalten. Zur Reinigung des ZVK von Farbstoffresten wurde dieser mit NaCl 0,9% gespült. Um eine gleichmäßige Verteilung des Farbstoffs im Blut zu erreichen, schloß sich eine Wartezeit von 8 Minuten an. Anschließend wurde mit der Abnahme von 6 Proben begonnen und ein zeitlicher Abstand zwischen den Entnahmen von genau 8 Minuten

(t = 8, 16, 24, 32, 40, und 48 Minuten) eingehalten. Es wurden jeweils 2 ml aus einer Kanüle in der Arteria Radialis (24 Ga, Jelco, Ethicon, Promezia, Italien) in heparinisierte Spritzen (Liquemin®, N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) abgenommen und mit den Probennummern 1 – 6 gekennzeichnet. Wie bei der ersten Kontrollabnahme (Probe 0) wurden jeweils HF, ZVD, MAD, SaO₂ und PEEP dokumentiert. Während der Probenentnahmen wurden Volumenänderungen, soweit es der hämodynamische Zustand des Patienten zuließ, nicht vorgenommen.

2.5.2.3 Analyse der Proben

Die Weiterverarbeitung der gewonnenen Proben und die Durchführung der Evans Blue-Messungen erfolgten in der Abteilung für experimentelle Chirurgie des Deutschen Herzzentrums unter der Leitung von Prof. Dr. med. Hubert Schad.

Die Blutproben wurden für 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert (Megafuge 2.OR, Heraeus Instruments) und das Plasma anschließend abpipettiert. Zur Vergrößerung des Probenvolumens erfolgte eine Verdünnung von 300 µl Plasma mit 600 µl NaCl 0,9%. Im Photometer (Spektrometer Lambda 40, Perkin Elmer, Neuried) wurden die verdünnten Plasma-Proben analysiert. Die infolge von Absorption und Streuung entstandene Strahlungsabschwächung (Extinktion) wurde bei 620 nm ($E_{620(t)}$) und 740 nm ($E_{740(t)}$) gemessen. Die Messung des kolloidosmotischen Drucks (KOD) wurde mit einem Osmometer (Osmomat 050, Gonotec, Berlin) durchgeführt.

2.5.3 Berechnungen

2.5.3.1 Korrektur der Plasmaextinktion

Die Gesamtextinktion des Plasmas setzt sich aus der Extinktion des Plasmas und aus der Extinktion des Evans Blue-Farbstoffes zusammen. Die Messungen zur Bestimmung der Extinktion wurden bei 620 nm und bei 740 nm durchgeführt. Das Absorptionsmaximum von Evans Blue im Plasma liegt bei 620 nm, bei 740 nm hingegen findet keine Absorption statt (Linderkamp 1977). Daraus folgt also, daß die bei 740 nm gemessene Extinktion ($E_{740(t)}$)

der Plasmaextinktion ($E_{740Pl(t)}$) entspricht. Zwischen der Plasmaextinktion bei 620 nm und 740 nm besteht eine lineare Korrelation:

$$E_{620Pl} = B \cdot E_{740Pl} + A \quad (1)$$

A bezeichnet den Achsenabschnitt und B die Steigung der Ausgleichsgeraden.

Die Extinktion von Evans Blue ($E_{(t)}$) wurde durch Subtrahieren der Plasmaextinktion von der Gesamtextinktion berechnet (Schad 1987):

$$E_{(t)} = E_{620(t)} - E_{620Pl(t)} = E_{620(t)} - (B \cdot E_{740(t)} + A) \quad (2)$$

Da sich die Extinktion des Plasmas bei verschiedenen Wellenlängen unterscheidet, kann eine Korrektur - Korrelation aufgestellt werden. Dazu wurden insgesamt 115 Plasmaproben analysiert, welche aus Routinelaboruntersuchungen anderer Neugeborener stammten:

$$E_{620Pl(t)} = 0,0175 + 1,5 \cdot E_{740Pl(t)} \quad (n = 115, r^2 = 0,990)$$

Daraus ergeben sich:

$$E_{620(t)} = 0,0175 + 1,5 \cdot E_{740(t)} \quad \text{und}$$

$$E_{(t)} = E_{620(t)} \cdot (0,0175 + 1,5 \cdot E_{740(t)})$$

Das Verfahren zur Ermittlung der Extinktion des Plasmas wurde bereits beschrieben (Schad 1987; Foldager 1991).

2.5.3.2 Verschwinderate von Albumin

Die Abnahme der Extinktion von Evans Blue lässt sich als monoexponentielle Funktion über die Zeit durch folgende Gleichung annähern (Schad 1987):

$$E'_{(t)} = E'_{(0)} e^{-k \cdot t} \quad (3)$$

$E'_{(t)}$ ist die korrigierte Extinktion von Evans Blue zu jedem beliebigen Zeitpunkt, t ist die Zeit nach Injektion von Evans Blue, $E'_{(0)}$ ist die theoretische Farbstoffextinktion zum Zeitpunkt $t = 0$ bei Injektion und k die Eliminationskonstante.

Durch Logarithmieren der Gleichung 3 ergibt sich:

$$\ln E'_{(t)} = \ln E'_{(0)} - k \cdot t \quad (4)$$

In dieser Gleichung können $\ln E'_{(0)}$ als Achsenabschnitt und $(-k)$ als Steigung aus den sechs Werten für $E'_{(t)}$ und t durch lineare Regression ermittelt werden.

$E'_{(0)}$ kann nun aus dem Achsenabschnitt $\ln E'_{(0)}$ wie folgt berechnet werden:

$$E'_{(0)} = e^{\ln E'_{(0)}} \quad (5)$$

Berechnet man mit Hilfe von Gleichung 3 die Abnahme von Evans Blue nach 60 Minuten und setzt sie ins Verhältnis zur Extinktion bei $t = 0$, dann erhält man die Verschwinderate (TER) [%/h].

$$TER = \frac{(E'_{(0)} \cdot e^{k \cdot 0 \text{ min}} - E'_{(0)} \cdot e^{k \cdot 60 \text{ min}})}{E'_{(0)} \cdot e^{k \cdot 0 \text{ min}}} \cdot 100\%$$

Durch Kürzen von $E'_{(0)}$ und $e^0 = 1$, ergibt sich:

$$TER = (1 - e^{k \cdot 60 \text{ min}}) \cdot 100\% \quad (6)$$

2.5.3.3 Blutvolumen

Zur Bestimmung des Blutvolumens (BV) nach dem Prinzip der Indikatorverdünnungsmethode mit Evans Blue wurde zunächst das Plasmavolumen ermittelt.

Durch Vermischung einer bekannten Menge Farbstoff mit einer unbekanntem Menge Plasmavolumen wurde eine Verdünnung der Evans Blue Farbstoffkonzentration im Plasma hergestellt. Aus dieser Verdünnung konnte das Plasmavolumen berechnet werden.

Innerhalb der ersten 8 - 10 Minuten nach Injektion des Evans Blue Farbstoffs kommt es zu einer gleichmäßigen Durchmischung des Farbstoffs im Plasma (Remmer 1950). Es mußte die theoretische Konzentration c_0 zum Zeitpunkt $t = 0$ der Injektion berechnet werden. Dies geschah durch Extrapolation aus der Verschwinderate.

Aus der Menge m an Farbstoff und der Konzentration c_0 zum Zeitpunkt der Injektion wurde das Plasmavolumen (PV) berechnet (Schad 1987; Foldager 1991):

$$PV = \frac{m}{c_0} \quad (7)$$

Hierbei mußte berücksichtigt werden, daß zu Beginn (s. 2.5.2.3) eine Verdünnung im Verhältnis 1:3 stattgefunden hat. Somit muß das Plasmavolumen mit dem Faktor 3 multipliziert werden:

$$PV = \left(\frac{m}{c_0 \cdot 3} \right) \quad (8)$$

Nach Ermittlung des Plasmavolumens (PV) konnte das Blutvolumen mit folgender Formel berechnet werden:

$$BV = \frac{PV}{(1 - HK)} \quad (9)$$

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Verarbeitung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS 12.0 for Windows (SPSS inc, Chicago, IL, USA). Bei allen vorliegenden Daten

wurde immer der Median und die 25. - 75. Perzentile angegeben, da sie bei der Größe des Kollektivs ($n = 11$) nicht normal verteilt sind. Um die Signifikanz der unterschiedlichen Meßergebnisse vor und nach dem operativen Eingriff zu prüfen, wurde der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben angewendet. Als signifikant wurden Werte $p < 0,05$ angesehen.

Die Berechnungen zur Korrektur der Evans Blue Messungen, der Verschwinderate von Albumin, des Plasmavolumens und des intravaskulären Proteins wurden mit Hilfe des Programms Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erstellt. Die oben angegebenen Formeln wurden in Excel Tabellen eingefügt und damit die Ergebnisse ermittelt. War die Korrelation der Werte zur Berechnung der Verschwinderate $\geq 0,7$, wurden die Ergebnisse weiter ausgewertet. Die Fehlerwahrscheinlichkeit für diese Korrelation entspricht bei sechs Messpunkten $< 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die Auswertung konnten alle elf untersuchten Patienten miteinbezogen werden. Die präoperativen Daten der Patienten, die sich aufgrund einer TGA einer Arteriellen Switch Operation unterzogen, können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Patientendaten (n = 11)

Patientendaten	
Geschlecht (m/w)	9/2
Alter (Tage)	11 (10-13)
Gewicht (kg)	3,22 (3,00-3,30)
Länge (cm)	51 (49-52)
KOF (m ²)	0,21 (0,20-0,21)

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt.

Bei vier Patienten lag eine TGA mit Ventrikel-Septum-Defekt (VSD) vor, bei sieben Patienten eine TGA ohne VSD. Weitere Erkrankungen wie Mißbildungen oder chromosomale Anomalien, konnten zum Zeitpunkt der Einweisung nicht festgestellt werden.

Präoperativ wies keines der Kinder kardiale Rhythmusstörungen auf. Eine künstliche Beatmung war bei keinem der Patienten bei Aufnahme erforderlich. Die präoperative Verabreichung von Medikamenten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Präoperative Gabe von Medikamenten (n = 11)

Medikation	Anzahl der Patienten
Inotropika	0
Diuretika	9
Antibiotika	2
Katecholamine	1
Sonstige (Barbiturate, Sedativa)	2

3.2 Herzchirurgischer Eingriff

Die bei den elf Patienten durchgeführte Arterial Switch Operation verlief in allen Fällen komplikationslos. Bei einem Patienten erfolgte ein Kreislaufstillstand für die Dauer von 4 Minuten.

Die restlichen Daten der Operation können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Daten herzchirurgischer Eingriff (n = 11)

OP-Dauer (min)	225	(215-245)
EKZ (min)	132	(123-144)
AoX (min)	66	(64-78)
T _{rektal} (°C)	24,3	(23,0-26,0)
T _{ösoph} (°C)	24,0	(22,2-25,7)

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt.

Die Vorfüllung (Priming-Volumen) der Herz-Lungen-Maschine erfolgte mit Erythrozytenkonzentraten, Fresh-Frozen-Plasma sowie kristalliner und kolloidaler Flüssigkeit. Das totale Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine enthielt in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patienten im Median 468,0 ml (430,0 ml – 593,4 ml). Bei sieben Patienten erfolgte im

Operationsverlauf eine zusätzliche Gabe von Erythrozytenkonzentraten und bei fünf von diesen Patienten erfolgte auch eine weitere Gabe von Fresh-Frozen-Plasma über die Herz-Lungen-Maschine. Die modifizierte Ultrafiltration (MUF) wurde im Median mit 150,0 ml (130,0 ml – 230,0 ml) durchgeführt. Die Entwöhnung der Patienten von der Herz-Lungen-Maschine verlief bei allen Patienten problemlos.

3.3 Postoperativer Verlauf

Auf der Intensivstation traten bei keinem der elf untersuchten Patienten Komplikationen auf.

Allen Patienten wurden im Zeitraum zwischen 4 und 48 Stunden postoperativ Erythrozytenkonzentrate und Fresh-Frozen-Plasma transfundiert. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten war bei keinem der Patienten erforderlich. Humanalbumin erhielten sechs Patienten innerhalb von 24 Stunden.

Kardial blieben alle Neugeborenen stabil und wiesen einen Sinusrhythmus auf. Keines entwickelte im postoperativen Verlauf Herzrhythmusstörungen oder zeigte Ischämiezeichen im EKG. Die Patienten konnten nach einer Aufenthaltsdauer von 8,5 – 11 Tagen auf der Intensivstation auf die Normalstation verlegt werden.

3.4 Kreislaufparameter

Tabelle 4: Verlauf der Kreislaufparameter (n = 11)

	präOP	4h postOP	24h postOP	48h postOP	72h postOP
HF(Schläge/min)	130 (114-146)	158 (138-165) *	150 (127-155)	130 (115-145)	130 (98-140)
MAD (mmHg)	43 (41-48)	54 (47-59)*	51 (46-54)	49 (45-51)	55 (49-60)*
ZVD (mmHg)	7,8 (5,8-11,4)	8,5 (7,0-9,5)	7 (6,5-8)	7 (7-8,5)	6 (6-7)

*Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt.
Signifikanz im Vergleich zu präOP: * = p < 0,01*

Die mediane Herzfrequenz (HF) zeigte 4 Stunden nach der Operation eine signifikante Steigerung ($p < 0,01$) im Vergleich zur präoperativen Messung (158/min vs. 130/min). Jedoch war bereits am ersten postoperativen Tag keine signifikante Veränderung der Herzfrequenz mehr nachweisbar ($p > 0,05$). Ähnlich verhielt sich der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) mit zunächst signifikantem Anstieg ($p < 0,01$) postoperativ um etwa 10 mmHg (54 vs. 43). Der mediane zentrale Venendruck (ZVD) hingegen wies prä- und postoperativ keinen signifikanten Unterschied auf (7,8 vs. 8,5).

3.5 Pulmonale Parameter

Während des operativen Eingriffs und noch einige Zeit postoperativ auf der Intensivstation wurden alle Patienten mit Hilfe von positiv-endexpiratorischem Druck (PEEP) beatmet.

Tabelle 5: Pulmonale Parameter (n=11)

	präOP	4 h postOP
paO ₂ (mmHg)	92 (87-94)	93 (93-97)
FiO ₂ (%)	21 (21-21)	80 (60-80)
PEEP (cmH ₂ O)	0	3,0 (3,0-3,0)

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt.

Die Patienten zeigten präoperativ trotz Herzfehler keine Zyanose. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck war präoperativ bei Raumluft normal. Ähnliche paO₂ - Werte wurden postoperativ bei 80% Sauerstoffbeatmung gemessen.

3.6 Laborparameter

Tabelle 6: Blutbild, Gesamtprotein und Serumosmolarität (n = 11)

	präOP	10' EKZ	EKZ Ende	EKZ +1h	EKZ +4h	EKZ +24h
Hb (g/dl)	10,4 (9,4-11,1)	7,2 (6,7-8,0)*	9,0 (8,2-10,6)	11,7 (9,4-14,5)	15,1 (13,6-7,0)*	16,3 (15,9-16,6)*
Hk (%)	31 (27-33)	21 (20-24)*	26 (23-32)	38 (27-41)	42 (39-47)*	46 (38-47)*
Leuko (10 ⁶ /µl)	7,1 (6,3-9,5)	2,7 (1,8-3,9)*	3,2 (1,9-4,8)*	7,3 (5,1-7,7)	6,7 (5,9-9,7)	9,8 (7,2-10,8)*
Thrombo (10 ⁶ /µl)	373 (299-459)	139 (85-161)*	107 (79-122)*	93 (75-126)*	106 (78-117)*	111 (91-130)*
GP (g/dl)	5,6 (4,0-6,1)	3,4 (2,8-4,2) *	3,7 (2,7-4,8) *	4,6 (3,6-4,8)*	5,0 (4,2-5,4)	5,2 (4,8-5,9)
Serum- osmolarität (mosmol/kg)	276 (273-287)	299 (292-304)*	300 (294-307)*	306 (290-309)*	297 (292-299)	303 (294-305)

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt.
Signifikanz im Vergleich zu präOP: * = p < 0,05

10 Minuten nach Etablierung des extrakorporalen Kreislaufs zeigte sich bei allen bestimmten Laborparametern ein signifikanter Abfall im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Werten. 4 Stunden postoperativ konnte jedoch schon ein signifikanter Anstieg von Hämoglobin und Hämatokrit im Vergleich zu den präoperativen Werten beobachtet werden. Ein signifikanter Anstieg der Leukozyten war erst 24 Stunden nach dem operativen Eingriff erkennbar. Die Thrombozyten zeigten noch 3 Tage postoperativ einen signifikant niedrigeren Wert, das Minimum der Thrombozyten Konzentration wurde 1 Stunde nach Ende der Herz-Lungen-Maschine gemessen und stieg danach sukzessive wieder an. Der Gesamtproteingehalt im Plasma zeigte sich bis 1 Stunde nach Herz-Lungen-Maschine deutlich verringert, wohingegen die Serumosmolarität im Vergleich zum präoperativen Wert anstieg.

3.7 Inotrope Unterstützung

Tabelle 7: Postoperative Unterstützung mit kreislaufwirksamen Medikamenten

	4 h postOP	24 h postOP	48 h postOP	72h postOP
Dopamin (µg/kg/min)	3,0 (3,0-4,0) (n=11)	3,0 (3,0-3,0) (n=11)	3,0 (3,0-3,0) (n=11)	3,0 (3,0-3,0) (n=11)
Dobutamin (µg/kg/min)	6,0 (5,0-7,0) (n=11)	5,0 (3,0-6,0) (n=11)	5,0 (3,5-5,0) (n=9)	5,0 (3,0-5,0) (n=8)
Adrenalin (µg/kg/min)	--- (n=0)	--- (n=0)	--- (n=0)	--- (n=0)
Isosorbiddinitrat (mg/h)	1,0 (1,0-1,0) (n=1)	1,0 (0,8-1,1) (n=6)	1,1 (1,0-2,1) (n=5)	1,1 (1,0-1,1) (n=5)
Milrinone (µg/kg/min)	--- (n=0)	--- (n=0)	--- (n=0)	--- (n=0)

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt, bezogen auf n;

Präoperativ war bei keinem Patienten die Gabe von Inotropika erforderlich. Zur Unterstützung der Nierenfunktion erhielten alle Patienten in der Entwöhnungsphase der Herz-Lungen-Maschine Dopamin und Dobutrex.

3.8 Kolloidosmotischer Druck

Tabelle 8: Kolloidosmotischer Druck im Plasma (KOD) (n=9)

	präOP	4 h postOP
KOD (mmHg)	19,5 (16,0-22,6)	15,3 (13,2-16,7)*

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt. Signifikanz im Vergleich zu präOP: * = $p < 0,01$

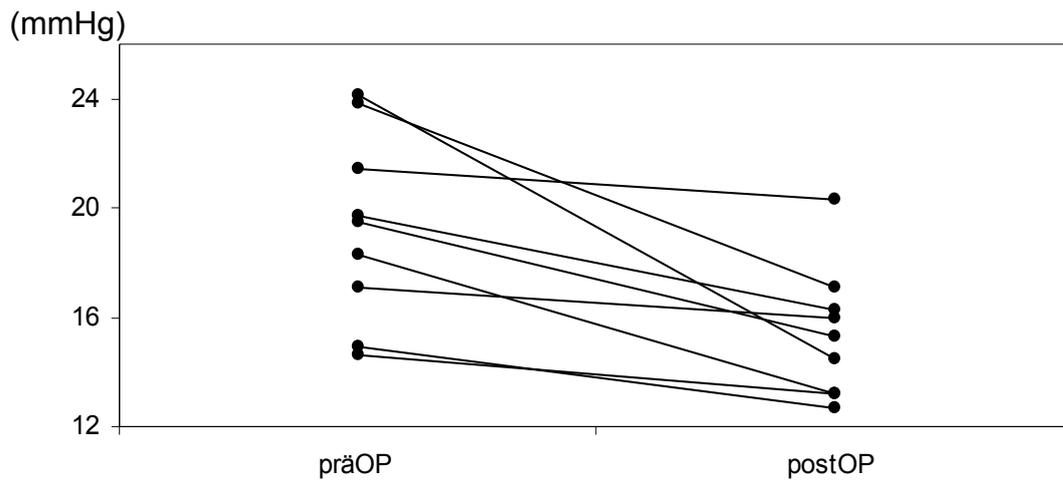


Abbildung 5: Kolloidosmotischer Druck im Plasma

Der intravasale kolloidosmotische Druck war präoperativ gemessen deutlich höher ($p < 0,01$) als 4 Stunden nach Ende des operativen Eingriffs.

3.9 Radiologischer Ödem Index

Tabelle 9: Radiologischer Ödemindex ($n=8$)

	präOP	4h postOP
RÖI (AU)	2,0 (1,8-2,37)	3,03 (2,01-4,06)*

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt. Signifikanz im Vergleich zu präOP: * = $p < 0,05$

Der radiologische Ödemindex (RÖI) konnte bei insgesamt acht Neugeborenen prä- und postoperativ ermittelt werden. Der postoperative Index (Arbitrary Units, AU) war signifikant höher ($p < 0,05$) als der präoperativ festgestellte Wert.

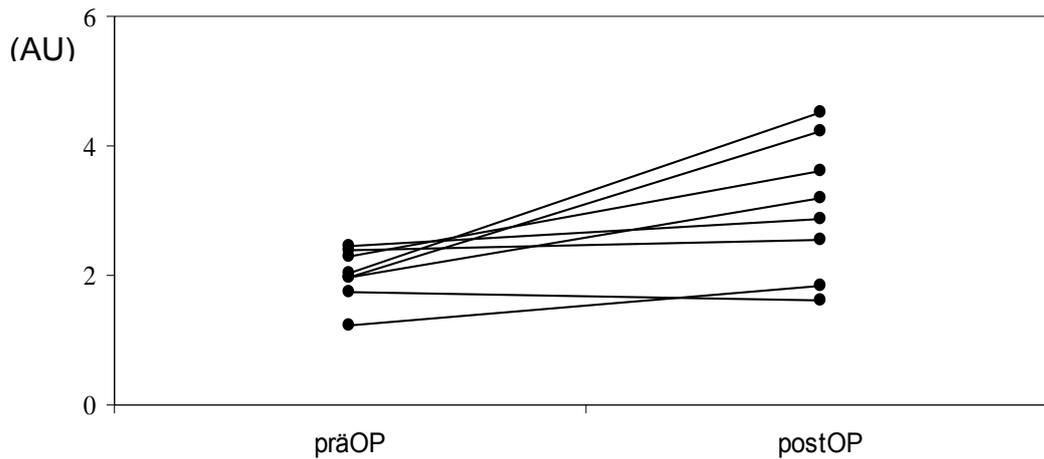


Abbildung 6: Radiologische Ödemindexwerte vor (präOP) und nach (postOP) Arterial Switch Operation

3.10 Flüssigkeitsbilanz

Tabelle 10: Diurese, Einfuhr, Ausfuhr, Bilanz (n = 11)

	präOP	EKZ + 4h	EKZ + 24h	EKZ + 48h	EKZ + 72h
Diurese (ml/kg/h)	4,4 (2,9-5,3)	5,5 (2,9-12,1)	4,3 (2,8-5,8)	6,7 (5,0-7,9)	7,9 (4,9-7,4)*
Einfuhr (ml)	240 (190-305)	300 (216-342)	524 (477-654)*	255 (251-342)	310 (287-352)*
Ausfuhr (ml)	255 (185-315)	238 (218-325)	540 (417-654)*	484 (375-591)*	525 (420-603)*
Bilanz (ml/kg/h)	0,5 (-0,4-1,2)	1,4 (0,0-3,2)	-0,05 (-0,9-2,2)	-2,4 (-3,4-0,8)	-2,4 (-3,2-1,8)*

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt.
Signifikanz im Vergleich zu präOP: * = $p < 0,05$

Die Diurese wies erst am 3. postoperativen Tag einen signifikanten Anstieg zur präoperativ ermittelten Diurese auf. Bei Bestimmung der Einfuhr wurden Infusionen und Transfusionen, bei der Ausfuhr die Menge des Urins sowie Flüssigkeitsverlust durch Drainagen berücksichtigt. Ab dem 2. postoperativen Tag zeigte sich eine negative Flüssigkeitsbilanz mit signifikant negativer Bilanz

am 3. Tag nach dem chirurgischen Eingriff im Vergleich zur präoperativ positiven Bilanz.

3.11 Blutvolumen

Tabelle 11: Blutvolumen

Nummer (n)	präOP(ml/kg KG)	postOP(ml/kg KG)
1	117	120
2	103	120
3	131	124
4	165	130
5	-	-
6	149	122
7	147	107
8	146	141
9	92	117
10	166	132
11	-	-
Median	146 (110-157)	122 (119-132)

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt.

Bei der Bestimmung des Blutvolumens zeigte sich hinsichtlich der prä- und postoperativen Ergebnisse kein signifikanter Unterschied.

3.12 Bestimmung des kapillären Lecks

3.12.1 Korrektur der Plasmaextinktion

Um das zur Probengewinnung entnommene Blutvolumen so gering wie möglich zu halten, konnte keine individuelle Korrektur der einzelnen Plasmaextinktionen erfolgen. Aus diesem Grunde wurde eine gemittelte Korrekturkorrelation aus insgesamt 115 Plasmaproben analysiert.

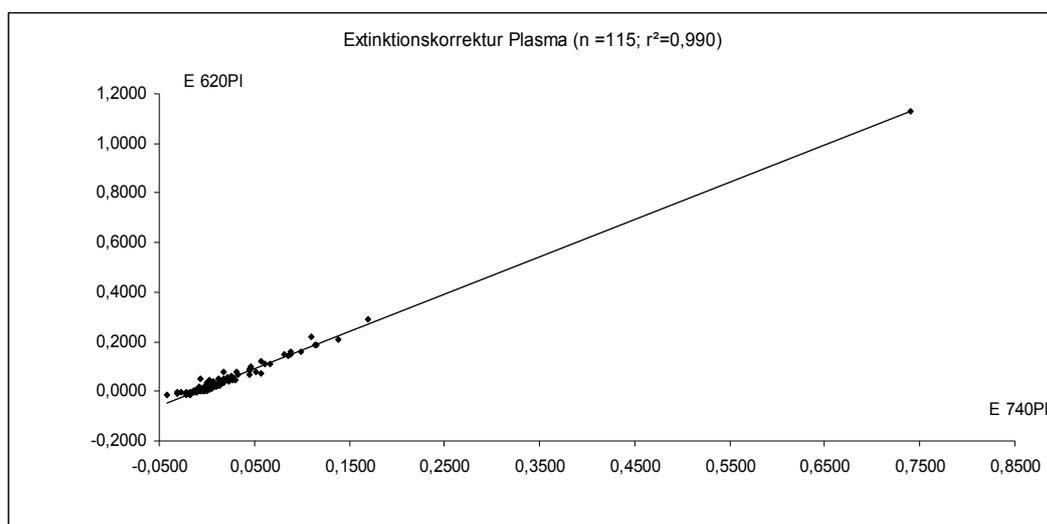


Abbildung 7: Extinktionskorrektur

3.12.2 Messung der Verschwinderate

Tabelle 12: Verschwinderate von Albumin zu den beiden Meßzeitpunkten (%/h)

Nummer (n)	präOP	postOP
1	24,3	15,3
2	25,3	18,1
3	16,5	23,8
4	18,2	21,0
5	29,3	21,4
6	34,7	41,4
7	27,8	23,7
8	40,4	30,7
9	21,7	23,1
10	10,7	19,3
11	35,0	25,9
Median	25,3 (18,2-34,7)	23,1 (19,3-25,9)

Die statistischen Daten wurden mittels Median (25.-75.Perzentile) ermittelt.

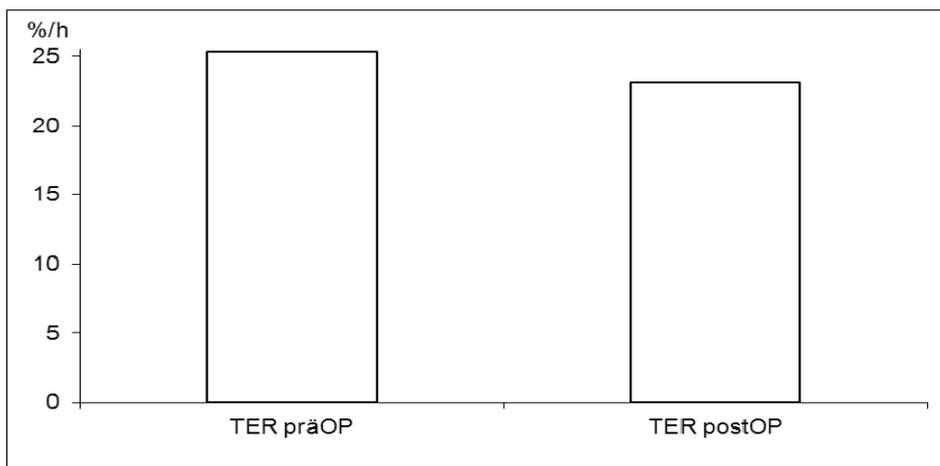


Abb. 8: Verschwinderate von Albumin

Die Verschwinderate von Albumin ergab keinen signifikanten Unterschied in beiden Messungen.

4 Diskussion

4.1 Klinischer Verlauf

Der deutliche Anstieg der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes 4 Stunden postoperativ wird regelmäßig nach herzchirurgischen Operationen beobachtet. Grund ist die regelhaft erforderliche Therapie mit Katecholaminen. Zusätzlich erhielten die Patienten präoperativ Prostaglandin E2 was ebenfalls zu einem Anstieg der Kreislaufparameter beiträgt.

Die Lungenfunktion war bei den Patienten postoperativ eingeschränkt. Normale paO_2 -Werte wurden nur durch die erhöhte inspiratorische Sauerstoffkonzentration im Rahmen der künstlichen Beatmung erzielt.

Der Abfall des Hämoglobins, des Hämatokrits, der Leukozyten und Thrombozyten kurz nach Etablierung der extrakorporalen Zirkulation kann regelmäßig beobachtet werden und ist maßgeblich durch die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine und die damit verbundene Hämodilution (Moore 1988) und den Kontakt mit nicht-endothelialen Oberflächen im Rahmen der Installation des extrakorporalen Kreislaufs verursacht. Der postoperativ erniedrigte Gesamtproteingehalt des Plasmas korreliert mit dem erniedrigten KOD und ist ebenfalls auf die Verdünnung zurückzuführen. Das im Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine enthaltene Mannitol erklärt den postoperativen Anstieg der Serumosmolarität.

Die postoperative negative Flüssigkeitsbilanz auf der Intensivstation wird angestrebt, um überschüssige Flüssigkeit zu eliminieren. Bei jeder herzchirurgischen Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine wird sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern kristalline Flüssigkeit im Körper gespeichert. Ein „Ausschwemmen“ ist regelhaft erforderlich.

4.2 Das kapilläre Leck

Die Messung der Verschwinderate von mit Farbstoff markiertem Albumin wurde in der vorliegenden Studie als Maß für die Entstehung eines kapillären Lecks verwendet. Ein Anstieg der Verschwinderate 4 Stunden nach Einsatz

der Herz-Lungen-Maschine als Zeichen einer gesteigerten Permeabilität der Kapillaren für Plasmaproteine konnte entgegen der Annahme nicht bestätigt werden. Die postoperativ erhobenen Werte der Verschwinderate zeigten keine signifikante Veränderung zu den präoperativ gemessenen Werten. Im Vergleich zu den Meßergebnissen der Verschwinderate, die bei Erwachsenen beschrieben wurde, zeigte sich allerdings ein deutlicher Unterschied: die präoperativ gemessene Verschwinderate war in der hier vorliegenden Studie mit 25,3 %/h signifikant höher (Parving 1972; Hansen 1994; Kleger 1996; Tassani 2002). Diese Ergebnisse bestätigen Messungen, die in ähnlichen Untersuchungen ebenfalls bei Neugeborenen durchgeführt wurden (Ingomar 1973; Parving 1973; Linderkamp 1977).

4.2.1 Verschwinderate von Albumin

Unter der Verschwinderate von Albumin versteht man den Nettotransport von Plasmaproteinen J_s durch das Kapillarendothel. Dieser wird von drei Faktoren bestimmt: Diffusion, Filtration und Transzytose (Renkin 1989; Aukland 1993; Rippe 1994).

Die Diffusion wird mit Hilfe des Fick'schen Gesetzes $P \cdot S \cdot \Delta C$ berechnet. P steht für die Gefäßpermeabilität, S für die zur Diffusion verfügbare Oberfläche und ΔC bezeichnet den transvaskulären Konzentrationsunterschied des diffundierenden Moleküls (Karpman 1975; Vandam 1998).

Durch den Ausdruck $J_v \cdot (1 - \sigma) \cdot C_{pl}$ wird die Filtration wiedergegeben (Perl 1975). J_v bezeichnet den transvaskulären Flüssigkeitsstrom, σ den Reflexionskoeffizienten für Proteine und C_{pl} die Plasmaproteinkonzentration.

Die Transzytose, (vesikulärer Transport durch die Endothelzelle) wird durch die Beziehung $Q_v \cdot \alpha \cdot \Delta C$ beschrieben. Q_v ist das Volumen der Vesikel, α der Verteilungskoeffizient der Proteinmoleküle zwischen Plasma und Vesikel und ΔC wiederum der transvaskuläre Konzentrationsunterschied. Noch unklar bleibt die Transzytose als Transportweg für Albumin (Michel 1992).

Diese drei Anteile der Verschwinderate können wiederum in folgender Gleichung (Renkin 1992; Aukland 1993) dargestellt werden:

$$J_s = P \cdot S \cdot \Delta C + J_v \cdot (1 - \delta) \cdot C_{pl} + Q_v \cdot \alpha \cdot \Delta C$$

Diffusion
Filtration
Transzytose

Die Verschwinderate von Evans Blue kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden und zu veränderten Meßergebnissen führen:

Die Transposition der großen Arterien zählt zu den sogenannten zyanotischen kongenitalen Herzvitiern, die eine periphere Hypoxämie verursachen können. Vermutlich kann durch den Sauerstoffmangel eine gesteigerte Permeabilität der Kapillaren ausgelöst werden und somit die Verschwinderate von markiertem Albumin beeinflusst werden. Die Datenlage dazu ist nicht eindeutig: es wurde einerseits im Zusammenhang mit Hypoxämie über einen Anstieg der Verschwinderate von markiertem Albumin (Hansen 1994) berichtet, andererseits auch gezeigt, daß sie keinen Einfluß auf die Verschwinderate hat (Parving 1972; Kleger 1996). In der vorliegenden Studie muß Hypoxämie als Einflußfaktor auf die Kapillarpermeabilität und damit die Verschwinderate nicht berücksichtigt werden, da der mediane arterielle Sauerstoffpartialdruck präoperativ > 90 mmHg lag.

Als palliative Maßnahme, um den Verschuß des Ductus arteriosus zu verhindern, wurde allen Patienten präoperativ eine Infusion mit Prostaglandinen (Minprostin E₂) verabreicht.

Untersuchungen in Tierversuchen ergaben nach lokaler, intradermaler und intravenöser Applikation von Minprostin E₂ eine Veränderung der mikrovaskulären Permeabilität (Pinter 1978; Gulati 1983; Mills 1993). Ob ein Einfluß nach der Verabreichung von Prostaglandin-Infusionen auf die Verschwinderate von Albumin besteht, kann aufgrund fehlender Daten zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

Daß Anästhetika Auswirkungen auf den intravasalen Proteingehalt und das Plasmavolumen, gekennzeichnet durch einen Abfall der Verschwinderate von markierten Proteinen, haben, konnte für Halothan und Phenobarbital aufgrund ihrer hämodynamischen Auswirkungen ermittelt werden (Schad 1977). Ein Einfluß auf die Verschwinderate von Albumin unter Gabe von Sufentanil und

Midazolam wurde bislang in Studien nicht untersucht und bleibt daher unklar. Der geringe hämodynamische Effekt (Murphy 1998) dieser beiden Anästhetika läßt jedoch vermuten, daß sie eher eine untergeordnete Rolle für eine Veränderung der Verschwinderate spielen. Die Auswirkungen durch die zwangsläufig durch die Anästhesie herbeigeführte Immobilisation mit gesenkter Verschwinderate (Schad 1977; Reed 1985) im Gegensatz zu gesteigerter Extinktion bei körperlicher Aktivität (Kirschner 1976) wurden bereits untersucht.

Eine Veränderung der intravasalen Flüssigkeitsverhältnisse, beispielsweise hervorgerufen durch einen Anstieg des Blut- oder Plasmavolumens, könnte zu einer Erweiterung der Poren des Endothels und als Folge der damit erhöhten Permeabilität zu gesteigertem Proteinverlust und erhöhter Verschwinderate führen (Wassermann 1955; Shirley 1957). Das Blutvolumen wies jedoch in dieser Arbeit keine signifikanten Änderungen auf.

Erhöhte Drücke im venösen Gefäßsystem verbunden mit gesteigerter kapillärer Filtration scheinen ebenfalls für die Verschwinderate von Albumin eine Rolle zu spielen (Hesse 1976). Die Aufzeichnungen des zentralvenösen Drucks in unserer Untersuchung ergaben jedoch keine wesentlichen Änderungen prä- und postoperativ.

4.2.2 Evans Blue – Messung des kapillären Lecks

Evans Blue ist eine synonyme Bezeichnung für den Farbstoff T-1824 benannt nach H.M. Evans (Gibson 1937). Chemisch gesehen stellt er ein organisches Salz mit einem Molekulargewicht von 960,8 g/mol dar (Freedman 1969).

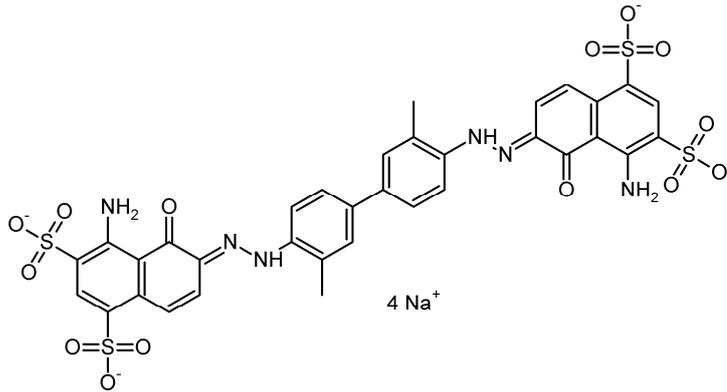


Abbildung 9: Strukturformel von Evans Blue (Gibson 1937)

Zur Bestimmung des Plasmavolumens wurde Evans Blue erstmals durch Gibson und Gregerson eingesetzt (Gregersen 1935; Gibson 1937). Auch heute noch wird Evans Blue hierfür eingesetzt (Linderkamp 1977; Schad 1987; Roithmaier 1995), besonders bei Kindern und Frauen im gebärfähigen Alter wird der Vorteil genutzt, daß keine radioaktiven Isotope verwendet werden und kein Hinweis für eine mutagene Wirkung vorliegt (Chung 1983; Nakane 1988).

Das Maximum der Extinktion von Evans Blue im Plasma liegt bei 620nm (Gibson 1937) und das Minimum bei 740nm (Nielsen 1962; Linderkamp 1977) wie Abbildung 10, Kurve 5 zeigt.

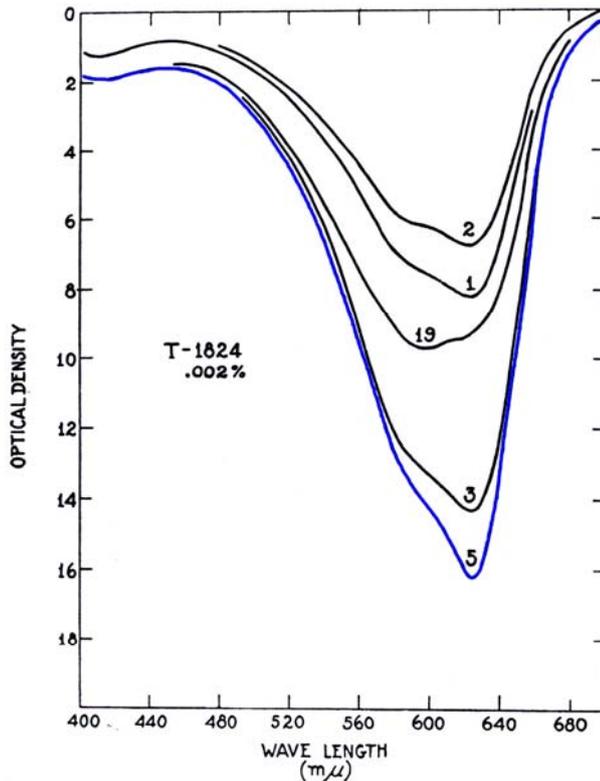


Fig. 8. Spectral absorption curves of different batches of T-1824 (0.002 per cent in plasma solution). 1, Meister, Lucius and Brüning (old dye). 2, Sandoz (old dye). 3, Meister, Lucius and Brüning (new dye, 1934). 19, Industrielle Gesellschaft (1934). 5, Hartwell-Fieser (1934).

The batch of T-1824 prepared in 1935 for one of us (M.I.G.) by Doctor Hartman of the Eastman Kodak Company, is identical with the Hartwell-Fieser dye, but a recent batch obtained from the Eastman Kodak Company is not as pure. Its absorption curve is approximately the same as that of no. 3 in the above figure.

Abbildung 10: Absorptionsspektrum von Evans Blue (Gregersen 1937)

Der Farbstoff Evans Blue besitzt eine hohe Affinität zu Albumin und bindet im Plasma nach 1,2 msec (Freedman 1969) selektiv, jedoch nicht spezifisch an Albumin (Lindner 1982). Auch mit α - und β -Globulinen verbindet sich ein geringer Teil des Farbstoffs, mit γ -Globulinen wird keine Bindung eingegangen (Schwartzkopff 1960; Emmett 1985). Die Bindungskapazität für ein Albumin-Molekül beträgt zwischen 8 und 14 Farbstoffmolekülen (Allen 1950; Schwartzkopff 1960; Freedman 1969). Liegt eine zu hohe Farbstoffkonzentration vor, wird der Farbstoff in höherem Ausmaß von anderen Plasmaproteinen gebunden oder verbleibt als sogenannter freier Farbstoff im Plasma. Ein Teil des Farbstoffes kann auch bei nicht überschrittener Albuminbindungskapazität in Form freier Farbe vorliegen und wird in der Literatur mit einem großen Schwankungsbereich zwischen 1 ‰

und 4,8% angegeben (Allen 1950; Schwartzkopff 1960; Freedman 1969; Lindner 1982).

Die Elimination des Evans Blue Farbstoffs erfolgt sehr langsam und im Wesentlichen über die Leber und Galle und zu einem kleineren Anteil über den Darm. Eine Speicherung in den Lymphknoten wird ebenfalls beschrieben (Miller 1947; Stoelinga 1967). Falls die Farbstoffkonzentration über einen längeren Zeitraum beurteilt werden soll, könnte eine Beeinflussung der Verschwinderate stattfinden (Miller 1947). In der vorliegenden Untersuchung erfolgten die Messungen jedoch innerhalb eines Zeitfensters von 60 Minuten, somit kann davon ausgegangen werden, daß keine Beeinträchtigung der Verschwinderate verursacht wurde.

4.2.3 Literatur bei Neugeborenen und Erwachsenen

Im Tierexperiment führten Eising et al. (Eising 2000) nach dem gleichen Verfahren eine Untersuchung durch und kamen zu dem Ergebnis, daß die Verschwinderate von Albumin nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine keine Änderung aufwies und somit kein kapilläres Leck bestätigt werden konnte. Allerdings verzeichneten sie einen deutlichen Abfall des kolloidosmotischen Drucks und des intravaskulären Proteingehalts. Mithilfe von mit radioaktivem Jod markiertem Albumin führten Beattie et al. (Beattie 1974) Messungen zur Verschwinderate von Albumin während der extrakorporalen Zirkulation durch und konnten kein kapilläres Leck nachweisen. Tassani et al. (Tassani 2002) wendeten die gleiche Methode wie in der vorliegenden Studie zur Verifizierung eines kapillären Lecks nach Herz-Lungen-Maschine bei Erwachsenen an. Die Verschwinderate von Albumin stieg im Vergleich postoperativ zu präoperativ nicht signifikant an und damit konnte die Entstehung eines kapillären Lecks bei Erwachsenen nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine nicht nachgewiesen werden.

Plotz et al. (Plotz 1993) kamen nach Untersuchungen bei Neugeborenen die sich einer herzchirurgischen Operation unter Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses unterzogen, zu der Annahme, daß ein kapilläres Leck infolge einer Entzündungsreaktion, ausgelöst durch die Herz-Lungen-Maschine, tatsächlich

existiert. Eine direkte Messung der Verschwinderate wurde allerdings nicht angewendet. Eine weitere Studie bei Neugeborenen während extrakorporaler Zirkulation führten Seghaye et al. (Seghaye 1996) durch. Auch hier fand keine direkte Messung der Verschwinderate statt. Die Diagnose „kapilläres Leck“ wurde anhand von klinischen Parametern gestellt. Im Verlauf des herzchirurgischen Eingriffs wurde die Proteinkonzentration aufgezeichnet und zeigte bereits 10 Minuten nach Etablierung der extrakorporalen Zirkulation einen signifikanten Abfall der Proteinkonzentration bei den Patienten, die postoperativ ein kapilläres Leck entwickelten im Vergleich zu denen, die postoperativ keine klinischen Anzeichen zeigten. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß der Proteinabfall während der Herz-Lungen-Maschine hauptsächlich mit der Hämodilution zusammenhängt und die Flüssigkeitszufuhr bei den Neugeborenen mit klinisch diagnostiziertem kapillärem Leck höher war, als bei denen ohne Symptome. Zhang et al. (Zhang 2004) bezogen eine weitere Komponente zur Entstehung eines kapillären Lecks nach Herz-Lungen-Maschine bei pädiatrischen Patienten mit ein. In einer groß angelegten Studie mit insgesamt 156 Kindern wurde der Einfluß eines Komplementdefekts, speziell des C4-Gens, im Zusammenhang mit einem kapillären Leck untersucht. Zunächst erfolgte präoperativ eine Einteilung des Patientenkollektivs nach den beiden Isotypen des C4-Gens in C4a und C4b und in deren 5 mögliche Phänotypen. Meßparameter vor und eine Stunde nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine waren Plasmaproteingehalt, kolloidosmotischer Druck und die Bestimmung der Verschwinderate von mit Hilfe von Evans Blue markiertem Albumin. Bei sieben Kindern wurde ein Mangel an Komplementfaktor C4a festgestellt. Die Verschwinderate wies postoperativ einen signifikanten Anstieg nur bei diesen sieben Kindern auf, bei allen anderen war sie unauffällig. Dies ließ die Schlußfolgerung zu, daß ein kapilläres Leck nach extrakorporaler Zirkulation nur bei Kindern mit einem C4a-Mangel vorkommt. In einer nachfolgenden randomisierten, doppelblinden Studie untersuchten Zhang et al. (Zhang 2005) 116 Kinder in verschiedenen Altersklassen mit bekanntem C4a-Mangel, die sich alle einem herzchirurgischen Eingriff mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine unterzogen. Die Einteilung des Kollektivs erfolgte in zwei gleich große

Gruppen. 58 Patienten erhielten vor dem Eingriff eine Substitution von mit Komplementfaktor C4a angereichertem Plasma, der anderen Hälfte wurde Plasma ohne die Substitution verabreicht. Meßzeitpunkte der Verschwinderate zur Bestimmung eines kapillären Lecks waren präoperativ und 4 Stunden nach Ende der Herz-Lungen-Maschine. Ein postoperatives kapilläres Leck konnte in der Gruppe mit Komplementfaktor angereichertem Plasma bei nur 5% der Patienten festgestellt werden, im Gegensatz zu 97% in der Vergleichsgruppe ohne C4a Plasma. Es konnte also gezeigt werden, daß die Gabe von C4a Plasma bei Patienten mit bekanntem Mangel an Komplementfaktor C4a eine wirkungsvolle Methode darstellt, um das Risiko eines postoperativen kapillären Lecks zu minimieren. Allerdings weist die Untersuchung einige Schwachstellen hinsichtlich der allgemeinen Aussagekraft auf: in dem untersuchten Kollektiv befanden sich nur insgesamt vier Neugeborene. Eine Übertragung der Ergebnisse der Studie kann für Neugeborene nicht erfolgen. Es handelt sich um ein zu kleines Kollektiv, welches mit älteren Kindern nicht gleichgesetzt werden kann, da bei Neugeborenen die Permeabilität gesteigert sein soll (Mills 1991; Wojciak-Stothard 2006). Weitere Einschränkungen erfährt die Untersuchung durch die uneinheitliche Dauer der extrakorporalen Zirkulation, den Verzicht auf Ultrafiltration und die fehlende Information bezüglich Folgekomplikationen und Langzeitgesundheitsstatus.

4.3 Kolloidosmotischer Druck

Die Messungen des kolloidosmotischen Drucks zeigten einen signifikanten Abfall während der zweiten postoperativen Messung.

Der kolloidosmotische Druck entsteht größten Teils durch Proteine.

Zur Beschreibung des transvaskulären Flüssigkeitsaustausches wird die sogenannte Starling-Gleichung eingesetzt (Renkin 1992):

$$J_V = L_P \cdot S \cdot (\Delta P - \sigma \Delta \Pi)$$

Für den Flüssigkeitsaustausch J_v im Kapillarbett sind maßgeblich kolloidosmotische und hydrostatische Drücke in den Gefäßen und dem Interstitium verantwortlich. Der Flüssigkeitsaustausch wird bestimmt durch den effektiven Filtrationsdruck (P_{eff}), welcher sich aus der Differenz der hydrostatischen (ΔP) und der kolloidosmotischen Drücke ($\Delta \pi$) zwischen Gefäßinnenraum und interstitiellem Raum ergibt. Da Kapillaren aber keine reine semipermeable Membran darstellen, muß eine Korrektur für den kolloidosmotischen Druck mit dem osmotischen Reflexionskoeffizienten (σ) erfolgen. Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Bei $\sigma = 1$ bedeutet dies, daß Proteine die Membran frei passieren können. Für Plasmaproteine liegt σ bei 0,75 – 0,95, was bedeutet, daß nur 75 - 95% des eigentlich möglichen kolloidosmotischen Drucks erreicht werden (Renkin 1992). L_p bezeichnet die hydraulische Leitfähigkeit und S die Oberfläche der Kapillarwand.

Der Stoffaustausch zwischen intravasalem Raum und Gewebe findet in erster Linie in den Kapillaren, der sogenannten terminalen Strombahn statt. Die Mikrozirkulation hingegen beinhaltet zusätzlich die durchblutungsregulierenden Arteriolen und Venolen sowie das Lymphdrainagesystem. Die größte Rolle für den in der Mikrozirkulation stattfindenden Stoffaustausch spielt die Diffusion. Diese erfolgt für lipidlösliche Stoffe über die gesamte Endothelfläche der Kapillaren. Für wasserlösliche Stoffe ist der Austausch hingegen durch Poren und Interzellularspalten begrenzt, die als semipermeable Membran wirken. Kleine Moleküle können so ungehindert die Zellmembran passieren, für Moleküle ab einem Molekulargewicht von > 30.000 (z.B. Proteine) stellt sie jedoch eine Schranke zum Interstitium dar. Als sogenannte Makromoleküle, die nicht frei durch das Kapillarendothel diffundieren können, bauen Proteine somit einen osmotischen Druck zum interstitiellen Kompartiment auf. Der kolloidosmotische oder onkotische Druck (KOD) im Plasma wird im Wesentlichen durch die Plasmaproteinkonzentration (ca. 7g/dl) bestimmt, beträgt ca. 25 mmHg und wirkt dem hydrostatischen Druck im Plasma entgegen. Somit ergibt sich eine Druckdifferenz zwischen Auswärtsfiltration und Einwärtsfiltration (Reabsorption).

Im arteriellen Kapillargebiet ist der hydrostatische Druck (ΔP) höher als der kolloidosmotische Druck ($\Delta \pi$) des Plasmas, weshalb der effektive Filtrationsdruck sich vom intravasalen Raum nach außen in Richtung Gewebe bewegt. Im venösen Schenkel hingegen findet eine Reabsorption statt. Der Filtrationsdruck im arteriellen Kapillarbereich liegt etwas höher als der Resorptionsdruck im venösen Teil der Kapillarstrecke. Das bedeutet, daß ein Teil der filtrierten Flüssigkeit nicht mehr reabsorbiert wird, sondern von der Lymphe abtransportiert und ersetzt wird (Michel 1984; Levick 1992). Folglich kommt es bei Abnahme des kolloidosmotischen Druckes im Plasma zu einem gesteigerten effektiven Filtrationsdruck und einer verminderten Reabsorption. Sind die Kapazitäten der Lymphdrainage ausgeschöpft, kann es zur Ödembildung kommen.

Der bei unseren Messungen 4 Stunden postoperativ gefundene Abfall des KOD im Plasma mit Werten von 15,3 mmHg (13,2 - 16,7 mmHg) im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Werten mit 19,5 mmHg (16,0 - 22,6 mmHg) hat bei Kenntnis obiger physiologischer Vorgänge sicherlich eine relevante Auswirkung. Der verminderte plasmatische KOD nach dem Einsatz der HLM deckt sich auch mit den Ergebnissen in der von Tassani et al. durchgeführten Studie zum kapillären Leck bei Erwachsenen (Tassani 2002). Rein et al. kamen auf ähnliche Messwerte des KODs nach extrakorporaler Zirkulation (Rein 1988).

4.4 Ödeme

Um die Entstehung postoperativer Ödeme objektiv beurteilen zu können, wurde der Radiologische Ödemindex verwendet. Die postoperativ erhobenen Werte waren signifikant höher als die Ausgangswerte. Somit kann eine postoperative Ödembildung nachgewiesen werden.

Ursachen der Ödementstehung können sein: Erhöhung des kapillären Blutdrucks, gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarwand und Störungen des Lymphabflusses.

Die präoperative Gabe von Prostaglandinen bei Neugeborenen scheint eine Rolle für die Ödembildung zu spielen (Jureidini 1986; Kaufman 1996; Velaphi

2004; Beattie 2009) und könnte in der vorliegenden Studie zu den Einflußfaktoren zählen.

Der postoperative signifikante Abfall des kolloidosmotischen Drucks, hervorgerufen durch die erzeugte Hämodilution während der extrakorporalen Zirkulation, trägt zur Entstehung eines Ödems bei.

Wie in Tierversuchen gezeigt werden konnte, kann Hypothermie einen vermehrten Austritt intravasaler Flüssigkeit begünstigen (Farstad 2003).

Die Narkoseführung führt zu einer Immobilisation und infolgedessen zu einem verringerten lymphatischen Abtransport extravasaler Flüssigkeit und fördert somit die Ödembildung zusätzlich (Schad 1977).

4.5 Blutvolumen

Da keine Änderung des Blutvolumens prä- und postoperativ festgestellt werden konnte, muß davon ausgegangen werden, daß keine hämodynamisch wirksame Flüssigkeitsverschiebung vom intravasalen in den interstitiellen Raum stattgefunden hat und somit die Gesamtflüssigkeitsverhältnisse konstant geblieben sind. Infolgedessen können die Messungen zu den beiden Meßzeitpunkten gut verglichen werden.

5 Zusammenfassung

Die Entstehung eines kapillären Lecks nach herzchirurgischen Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine bei Neugeborenen konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Es wurde angenommen, daß eine gesteigerte Permeabilität der Kapillaren als Folge einer systemischen Entzündungsreaktion zu generalisierten Ödemen führt. Die postoperativ festgestellte Ödembildung stützte sich jedoch auf eine klinische Diagnose und wurde in der vorliegenden Studie durch die Bestimmung des radiologischen Ödemindex objektiviert. Die Durchlässigkeit der Kapillaren zur Verifizierung eines kapillären Lecks wurde anhand der Verschwinderate von Albumin gemessen.

Insgesamt elf Neugeborene im Alter von 10 – 13 Tagen mit Transposition der großen Gefäße und nachfolgender Arterial Switch Operation konnten nach schriftlicher Einverständniserklärung der Eltern in einer prospektiven klinischen Studie auf das Vorhandensein eines kapillären Lecks untersucht werden. Die Operation und der anschließende Aufenthalt auf der Intensivstation verliefen in allen Fällen komplikationslos. Als Operationsdauer wurden 222 Minuten (215 - 245 Minuten), als Dauer der extrakorporalen Zirkulation 132 Minuten (123 – 144 Minuten) und 66 Minuten (64 – 78 Minuten) als Aortenabklemmzeit festgehalten. Der herzchirurgische Eingriff erfolgte unter Hypothermie mit rektal minimal 24,3°C (23,0 - 26,0 °C) und ösophageal minimal 24,0 °C (22,2 - 25,7°C) gemessener Temperatur.

Als Maß für das kapilläre Leck wurde die Extinktion von Evans Blue bestimmt. Hierfür wurde den Neugeborenen zu jeweils zwei Meßzeitpunkten der Farbstoff Evans Blue als Marker für Albumin intravenös appliziert. Weitere Parameter, wie das Blutvolumen zur Überprüfung von Flüssigkeitsverschiebungen zwischen intravasalem und interstitiellem Raum, der kolloidosmotische Druck, der radiologische Ödemindex, präoperative medikamentöse Therapie, kreislaufwirksame medikamentöse Therapie, Flüssigkeitsbilanz, verschiedene Laborparameter, Kreislaufparameter wie ZVD, HF und MAD sowie pulmonale Parameter wie Sauerstoffpartialdruck, inspiratorische Sauerstoffkonzentration und PEEP, wurden aufgezeichnet. Die

präoperative Verschwinderate von Albumin mit 25,3 %/h (18,2 - 34,7 %/h) und postoperativ 23,1 %/h (19,3 - 25,9 %/h) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Der radiologische Ödemindex (RÖI) zur Feststellung eines postoperativen Ödems, der bei insgesamt acht Neugeborenen ermittelt werden konnte, zeigte hingegen einen signifikanten postoperativen Anstieg mit Werten vor dem Eingriff von 2,0 (1,8 - 2,37) im Vergleich zu 4 Stunden postoperativ mit 3,03 (2,01 - 4,06). Einen ebenfalls signifikanten Unterschied mit einem postoperativen Abfall wies der kolloidosmotische Druck mit präoperativ 19,5 mmHg (16,0 - 22,6 mmHg) zu postoperativ 15,3 mmHg (13,2-16,7 mmHg) auf.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie sind somit ein ansteigender postoperativer radiologischer Ödemindex bei gleichzeitigem Abfall des kolloidosmotischen Drucks und unveränderter Verschwinderate von Albumin. Die Hypothese eines kapillären Lecks infolge gesteigerter Permeabilität im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion während oder nach herzchirurgischen Operationen bei Neugeborenen kann also widerlegt werden. Eine postoperative generalisierte Ödembildung kann jedoch bestätigt werden, was im Zusammenhang mit dem Sinken des kolloidosmotischen Drucks nicht als Barrierestörung der Kapillaren aufgrund eines kapillären Lecks, sondern vielmehr als Folge der Hämodilution im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation interpretiert werden kann. Die daraus resultierenden Flüssigkeitsverschiebungen von intravasalem in interstitiellen Raum könnten zur Ödembildung beitragen. Als weiterer Einflußfaktor zur Ödembildung könnte die Hypothermie, wie bereits in Tierversuchen gezeigt wurde (Farstad 2003), sowie die präoperative Gabe von Prostaglandinen (Jureidini 1986; Kaufman 1996; Velaphi 2004; Beattie 2009) eine Rolle spielen. Der verminderte Lymphabtransport während der durch die Narkoseführung induzierten Immobilisation (Schad 1977) dürfte ebenfalls für die Bildung von Ödemen von Bedeutung sein.

6 Literaturverzeichnis

Allen T. H., Orahovats P. D.: "Combination of toluidine dye isomers with plasma albumin", *Am J Physiol* (1950); 161:473-482.

Aukland K., Reed R. K.: "Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume", *Physiol Rev* (1993); 73:1-78.

Ballmer-Weber B. K., Dummer R., Kung E., Burg G., Ballmer P. E.: "Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without decrease of the intravascular albumin pool", *Br J Cancer* (1995); 71:78-82.

Baraka A.: "Alpha-stat vs. pH-stat strategy during hypothermic cardiopulmonary bypass", *Middle East J Anesthesiol* (2004); 17:705-712.

Barnard M. S., Voss T. J., Barnard C. N.: "The treatment of congenital heart disease in infants. Surface cooling, deep hypothermia, limited cardiopulmonary bypass and circulatory arrest", *S Afr Med J* (1973); 47:469-471.

Barratt-Boyes B. G., Simpson M., Neutze J. M.: "Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia with surface cooling and limited cardiopulmonary bypass", *Circulation* (1971); 43:125-30.

Beattie H. W., Evans G., Garnett E. S., Regoeczi E., Webber C. E., Wong K. L.: "Albumin and water fluxes during cardiopulmonary bypass", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1974); 67:926-931.

Beattie L. M., Mcleod K. A.: "Prostaglandin E2 after septostomy for simple transposition", *Pediatr Cardiol* (2009); 30:447-451.

Bigelow W. G., Callaghan J. C., Hopps J. A.: "General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia", *Ann Surg* (1950); 132:531-539.

Bigelow W. G., Lindsay W. K., Greenwood W. F.: "Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures", *Ann Surg* (1950); 132:849-866.

Bjork J., Hugli T. E., Smedegard G.: "Microvascular effects of anaphylatoxins C3a and C5a", *J Immunol* (1985); 134:1115-1119.

Blalock A., Taussig H. B.: "Landmark article May 19, 1945: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig", *Jama* (1984); 251:2123-2138.

Boyle E. M., Jr., Pohlman T. H., Cornejo C. J., Verrier E. D.: "Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion", *Ann Thorac Surg* (1996); 62:1868-1875.

Boyle E. M., Jr., Pohlman T. H., Johnson M. C., Verrier E. D.: "Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response", *Ann Thorac Surg* (1997); 63:277-284.

Brix-Christensen V.: "The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children", *Acta Anaesthesiol Scand* (2001); 45:671-679.

Burkhart H. M., Dearani J. A., Williams W. G., Puga F. J., Mair D. D., Ashburn D. A., Webb G. D., Danielson G. K.: "Late results of palliative atrial switch for transposition, ventricular septal defect, and pulmonary vascular obstructive disease", *Ann Thorac Surg* (2004); 77:464-468; discussion 468-469.

Charlesworth E. N.: "Differential diagnosis of angioedema", *Allergy Asthma Proc* (2002); 23:337-339.

Chung K. T.: "The significance of azo-reduction in the mutagenesis and carcinogenesis of azo dyes", *Mutat Res* (1983); 114:269-281.

Crafoord C.: "[Operations on the open heart with the heart-lung machine (Stockholm model).]", *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* (1958); 289:257-266.

Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H. G.: "Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations", *Ann Thorac Surg* (1996); 61:1714-1720.

Drew C. E., Keen G., Benazon D. B.: "Profound hypothermia", *Lancet* (1959); 1:745-747.

Eising G. P., Schad H., Heimisch W., Gippner-Steppert C., Jochum M., Braun S. L., Mendler N., Meisner H., Lange R.: "Effect of cardiopulmonary bypass and hemofiltration on plasma cytokines and protein leakage in pigs", *Thorac Cardiovasc Surg* (2000); 48:86-92.

El Habbal M. H., Carter H., Smith L. J., Elliott M. J., Strobel S.: "Neutrophil activation in paediatric extracorporeal circuits: effect of circulation and temperature variation", *Cardiovasc Res* (1995); 29:102-107.

Elgebaly S. A., Houser S. L., El Kerm A. F., Doyle K., Gillies C., Dalecki K.: "Evidence of cardiac inflammation after open heart operations", *Ann Thorac Surg* (1994); 57:391-396.

Elliott M. J.: "Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations", *Ann Thorac Surg* (1993); 56:1518-1522.

Emmett M., Cerniglia C. E., Crowle A. J.: "Differential serum protein binding of benzidine- and benzidine-congener based dyes and their derivatives", *Arch Toxicol* (1985); 57:130-135.

Escobar S. T.: "[Historical data and some comments on closed techniques in cardiac surgery]", *An R Acad Nac Med (Madr)* (2007); 124:421-443; discussion 444-426.

Farstad M., Heltne J. K., Rynning S. E., Lund T., Mongstad A., Eliassen F., Husby P.: "Fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets--effects of hypothermia and different cooling protocols", *Acta Anaesthesiol Scand* (2003); 47:397-406.

Faymonville M. E., Pincemail J., Duchateau J., Paulus J. M., Adam A., Deby-Dupont G., Deby C., Albert A., Larbuisson R., Limet R., Et Al.: "Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1991); 102:309-317.

Finn A., Naik S., Klein N., Levinsky R. J., Strobel S., Elliott M.: "Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1993); 105:234-241.

Foldager N., Blomqvist C. G.: "Repeated plasma volume determination with the Evans Blue dye dilution technique: the method and a computer program", *Comput Biol Med* (1991); 21:35-41.

Foreman K. E., Vaporciyan A. A., Bonish B. K., Jones M. L., Johnson K. J., Glovsky M. M., Eddy S. M., Ward P. A.: "C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells", *J Clin Invest* (1994); 94:1147-1155.

Freedman F. B., Johnson J. A.: "Equilibrium and kinetic properties of the Evans blue-albumin system", *Am J Physiol* (1969); 216:675-681.

Freedom R. M., Lock J., Bricker J. T.: "Pediatric cardiology and cardiovascular surgery: 1950-2000", *Circulation* (2000); 102:IV58-68.

Gibbon J. H., Jr.: "Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery", *Minn Med* (1954); 37:171-185; *passim*.

Gibson J. G., Evans W. A.: "Clinical Studies of the Blood Volume. I. Clinical Application of a Method Employing the Azo Dye "Evans Blue" and the Spectrophotometer", *J Clin Invest* (1937); 16:301-316.

Gregersen M. I., Gibson J. G.: "Conditions affecting the absorption spectra of vital dyes in plasma", *Am J Physiol* (1937); 120:494-513.

Gregersen M. I., Gibson J. G., Stead E. A.: "Plasma volume determination with dyes; errors in colorimetry; use of the blue dye T-1824", *Am J Physiol* (1935); 133:54.

Gross R. E., Hubbard J. P.: "Landmark article Feb 25, 1939: Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. By Robert E. Gross and John P. Hubbard", *Jama* (1984); 251:1201-1202.

Gu Y. J., Van Oeveren W., Akkerman C., Boonstra P. W., Huyzen R. J., Wildevuur C. R.: "Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass", *Ann Thorac Surg* (1993); 55:917-922.

Gulati O. P., Malmsten C., Ponard G., Gulati N.: "The local edemogenic effects of leukotriene C4 and prostaglandin E2 in rats", *Prostaglandins Leukot Med* (1983); 10:11-17.

Hall R. I., Smith M. S., Rucker G.: "The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations", *Anesth Analg* (1997); 85:766-782.

Hansen J. M., Olsen N. V., Feldt-Rasmussen B., Kanstrup I. L., Dechaux M., Dubray C., Richalet J. P.: "Albuminuria and overall capillary permeability of albumin in acute altitude hypoxia", *J Appl Physiol* (1994); 76:1922-1927.

Hesse B., Parving H. H., Lund Jacobsen H., Noer I.: "Transcapillary escape rate of albumin and right atrial pressure in chronic congestive heart failure before and after treatment", *Circ Res* (1976); 39:358-362.

Holmes J. H. T., Connolly N. C., Paull D. L., Hill M. E., Guyton S. W., Ziegler S. F., Hall R. A.: "Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes", *Inflamm Res* (2002); 51:579-586.

Ingomar C. J., Klebe J. G., Baekgaard P.: "The transcapillary escape rate of T-1824 in healthy newborn infants. The influence of the placental transfusion", *Acta Paediatr Scand* (1973); 62:617-620.

Jaggers J. J., Cameron D. E., Herlong J. R., Ungerleider R. M.: "Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: transposition of the great arteries", *Ann Thorac Surg* (2000); 69:S205-235.

Jatene A. D., Fontes V. F., Paulista P. P., De Souza L. C., Neger F., Galantier M., Souza J. E.: "Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report", *Arq Bras Cardiol* (1975); 28:461-464.

Jones T. J., Elliott M. J.: "Paediatric CPB: bypass in a high risk group", *Perfusion* (2006); 21:229-233.

Jureidini S., Chase N. A., Alpert B. S., Vanderzalm T., Sheneflet R. E.: "Soft-tissue swelling in two neonates during prostaglandin E1 therapy", *Pediatr Cardiol* (1986); 7:157-160.

Karpman V. L.: "[The theoretical analysis of Fick's equation. On the centennial of the use of Fick's principle in physiology]", *Z Kardiol* (1975); 64:801-808.

Kaufman M. B., El-Chaar G. M.: "Bone and tissue changes following prostaglandin therapy in neonates", *Ann Pharmacother* (1996); 30:269-274, 277.

Kirklin J. K.: "Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass", *Ann Thorac Surg* (1991); 51:529-531.

Kirklin J. K., Blackstone E. H., Kirklin J. W.: "Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects", *Blood Purif* (1987); 5:168-178.

Kirklin J. K., Chenoweth D. E., Naftel D. C., Blackstone E. H., Kirklin J. W., Bitran D. D., Curd J. G., Reves J. G., Samuelson P. N.: "Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state", *Ann Thorac Surg* (1986); 41:193-199.

Kirklin J. W., Dushane J. W., Patrick R. T., Donald D. E., Hetzel P. S., Harshbarger H. G., Wood E. H.: "Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases", *Proc Staff Meet Mayo Clin* (1955); 30:201-206.

Kirschner H.: "Effect of physical training on the permeability of vascular bed to albumin labelled with T-1824", *Acta Physiol Pol* (1976); 27:39-46.

Kleger G. R., Bartsch P., Vock P., Heilig B., Roberts L. J., 2nd, Ballmer P. E.: "Evidence against an increase in capillary permeability in subjects exposed to high altitude", *J Appl Physiol* (1996); 81:1917-1923.

Lange R. Herzchirurgie. In: "Chirurgie", Siewert J.R. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 2001, 7. Auflage, 361

Lecompte Y., Zannini L., Hazan E., Jarreau M. M., Bex J. P., Tu T. V., Neveux J. Y.: "Anatomic correction of transposition of the great arteries", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1981); 82:629-631.

Levick J. R.: "Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors", *Exp Physiol* (1992); 76:825-857.

Levy J. H., Kelly A. B.: "Inflammation and cardiopulmonary bypass", *Can J Anaesth* (1993); 40:1009-1015.

Lewis F. J.: "Hypothermia for open heart surgery", *Am J Cardiol* (1958); 2:287-291.

Linderkamp O., Mader T., Butenandt O., Riegel K. P.: "Plasma volume estimation in severely ill infants and children using a simplified Evans blue method", *Eur J Pediatr* (1977); 125:135-141.

Lindner V., Heinle H.: "Binding properties of circulating Evans blue in rabbits as determined by disc electrophoresis", *Atherosclerosis* (1982); 43:417-422.

Michel C. C. Fluid movements through capillary walls. In "Handbook of Physiology". E. M. Renkin, American Physiological Society, Bethesda Maryland (1984), Section 2: The Cardiovascular System S. 375-409.

Michel C. C.: "The transport of albumin: a critique of the vesicular system in transendothelial transport", *Am Rev Respir Dis* (1992); 146:S32-36.

Miller A. T., Jr.: "Excretion of the blue dye, T-1824, in the bile", *Am J Physiol* (1947); 151:229-233.

Mills A. N., Haworth S. G.: "Greater permeability of the neonatal lung. Postnatal changes in surface charge and biochemistry of porcine pulmonary capillary endothelium", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1991); 101:909-916.

Mills P. C., Ng J. C., Seawright A. A., Auer D. E.: "Vascular leakage induced by histamine, bradykinin, serotonin and prostaglandin E2 in greyhounds", *Aust Vet J* (1993); 70:21-24.

Moat N. E., Shore D. F., Evans T. W.: "Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins", *Eur J Cardiothorac Surg* (1993); 7:563-573.

Moore F. D., Jr., Warner K. G., Assousa S., Valeri C. R., Khuri S. F.: "The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution", *Ann Surg* (1988); 208:95-103.

Mori A., Muraoka R., Yokota Y., Okamoto Y., Ando F., Fukumasu H., Oku H., Ikeda M., Shirotani H., Hikasa Y.: "Deep hypothermia combined with cardiopulmonary bypass for cardiac surgery in neonates and infants", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1972); 64:422-429.

Mössinger H., Dietrich W., Braun S. L., Jochum M., Meisner H., Richter J. A.: "High-dose aprotinin reduces activation of hemostasis, allogeneic blood requirement, and duration of postoperative ventilation in pediatric cardiac surgery", *Ann Thorac Surg* (2003); 75:430-437.

Murphy T., Landymore R. W., Hall R. I.: "Midazolam-sufentanil vs sufentanil-enflurane for induction of anaesthesia for CABG surgery", *Can J Anaesth* (1998); 45:1207-1210.

Mustard W. T., Keith J. D., Trusler G. A., Fowler R., Kidd L.: "The Surgical Management of Transposition of the Great Vessels", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1964); 48:953-958.

Nakane H., Balzarini J., De Clercq E., Ono K.: "Differential inhibition of various deoxyribonucleic acid polymerases by Evans blue and aurintricarboxylic acid", *Eur J Biochem* (1988); 177:91-96.

Nauphal M., El-Khatib M., Taha S., Haroun-Bizri S., Alameddine M., Baraka A.: "Effect of alpha-stat vs. pH-stat strategies on cerebral oximetry during moderate hypothermic cardiopulmonary bypass", *Eur J Anaesthesiol* (2007); 24:15-19.

Nielsen M. H., Nielsen N. C.: "Spectrophotometric determination of Evans blue dye in plasma with individual correction for blank density by a modified Gaebler's method", *Scand J Clin Lab Invest* (1962); 14:605-617.

Nilsson L., Tyden H., Johansson O., Nilsson U., Ronquist G., Venge P., Aberg T., Nystrom S. O.: "Bubble and membrane oxygenators--comparison of postoperative organ dysfunction with special reference to inflammatory activity", *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* (1990); 24:59-64.

Paillole C., Sidi D., Kachaner J., Planche C., Belot J. P., Villain E., Le Bidois J., Piechaud J. F., Pedroni E.: "Fate of pulmonary artery after anatomic correction of simple transposition of great arteries in newborn infants", *Circulation* (1988); 78:870-876.

Paparella D., Yau T. M., Young E.: "Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update", *Eur J Cardiothorac Surg* (2002); 21:232-244.

Parving H. H.: "The effect of hypoxia and carbon monoxide exposure on plasma volume and capillary permeability to albumin", *Scand J Clin Lab Invest* (1972); 30:49-56.

Parving H. H., Klebe J. G., Ingomar C. J.: "Simultaneous determination of plasma volume and transcapillary escape rate with ¹³¹I-labelled albumin and T-1824 in the newborn", *Acta Paediatr Scand* (1973); 62:248-252.

Parving H. P., Gyntelberg F.: "Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension", *Circ Res* (1973); 32:643-651.

Perl W.: "Convection and permeation and albumin between plasma and interstitium", *Microvasc Res* (1975); 10:83-94.

Piccioni M. A., Leirner A. A., Auler J. O., Jr.: "Comparison of pH-stat versus Alpha-stat during hypothermic cardiopulmonary bypass in the prevention and control of acidosis in cardiac surgery", *Artif Organs* (2004); 28:347-352.

Pinter E., Takats I., Trombitas K., Tigyi-Sebes A.: "Effect of prostaglandin E2 on the permeability of the iris vessels to horseradish peroxidase in the rabbit", *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* (1978); 207:221-228.

Plotz F. B., Van Oeveren W., Bartlett R. H., Wildevuur C. R.: "Blood activation during neonatal extracorporeal life support", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1993); 105:823-832.

Pober J. S., Cotran R. S.: "Cytokines and endothelial cell biology", *Physiol Rev* (1990); 70:427-451.

Rashkind W. J.: "Atrial septostomy in congenital heart disease", *Adv Pediatr* (1969); 16:211-232.

Rashkind W. J., Miller W. W.: "Transposition of the great arteries. Results of palliation by balloon atrioseptostomy in thirty-one infants", *Circulation* (1968); 38:453-462.

Reed R. K.: "Transcapillary extravasation rate of albumin in rat skeletal muscle. Effect of motor activity", *Acta Physiol Scand* (1985); 125:719-725.

Rein K. A., Stenseth R., Myhre H. O., Levang O. W., Kahn S.: "Time-related changes in the Starling forces following extracorporeal circulation", *Cardiovasc Drugs Ther* (1988); 2:561-568.

Remmer H.: "[On determining after the injection of Evans-blue (T1824) in humans.]", *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* (1950); 209:421-442.

Renkin E. M.: "Cellular and intercellular transport pathways in exchange vessels", *Am Rev Respir Dis* (1992); 146:S28-31.

Renkin E. M., Rew K., Wong M., O'loughlin D., Sibley L.: "Influence of saline infusion on blood-tissue albumin transport", *Am J Physiol* (1989); 257:H525-533.

Rippe B., Haraldsson B.: "Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory", *Physiol Rev* (1994); 74:163-219.

Roithmaier A., Arlettaz R., Bauer K., Bucher H. U., Krieger M., Duc G., Versmold H. T.: "Randomized controlled trial of Ringer solution versus serum for partial exchange transfusion in neonatal polycythaemia", *Eur J Pediatr* (1995); 154:53-56.

Schad H., Brechtelsbauer H.: "Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement", *Pflugers Arch* (1977); 371:25-31.

Schad H., Haider M., Brechtelsbauer H.: "[Determination of plasma volume with indocyanine green]", *Anaesthetist* (1987); 36:608-614.

Schwartzkopff W., Holzer K. H.: "[Determination of the binding capacity of albumin for Evans blue (T 1824) by free preparative electrophoresis according to Barrolier.]", *Clin Chim Acta* (1960); 5:845-849.

Sealy W. C., Brown I. W., Jr., Young W. G., Jr.: "A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery", *Ann Surg* (1958); 147:603-613.

Seghaye M. C., Grabitz R. G., Duchateau J., Busse S., Dabritz S., Koch D., Alzen G., Hornchen H., Messmer B. J., Von Bernuth G.: "Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1996); 112:687-697.

Senning A.: "Surgical correction of transposition of the great vessels", *Surgery* (1959); 45:966-980.

Shastri K. A., Logue G. L., Stern M. P., Rehman S., Raza S.: "Complement activation by heparin-protamine complexes during cardiopulmonary bypass: effect of C4A null allele", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1997); 114:482-488.

Shirley H. H., Wolfram C. G., Wassermann K., Mayerson H. S.: "Capillary permeability to macromolecules: stretched pore phenomenon", *Am J Physiol* (1957); 190:189-193.

Steinberg J. B., Kapelanski D. P., Olson J. D., Weiler J. M.: "Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1993); 106:1008-1016.

Stiller B., Sonntag J., Dahnert I., Alexi-Meskishvili V., Hetzer R., Fischer T., Lange P. E.: "Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor", *Intensive Care Med* (2001); 27:193-200.

Stoelinga G. B., Van Munster P. J.: "The behaviour of Evans blue (azo-dye T-1824) in the body after intravenous injection", *Acta Physiol Pharmacol Neerl* (1967); 14:391-409.

Swain J. A., McDonald T. J., Jr., Griffith P. K., Balaban R. S., Clark R. E., Ceckler T.: "Low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1991); 102:76-83; discussion 83-74.

Tassani P., Barankay A., Haas F., Paek S. U., Heilmaier M., Hess J., Lange R., Richter J. A.: "Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns", *J Thorac Cardiovasc Surg* (2002); 123:648-654.

Tassani P., Richter J. A., Eising G. P., Barankay A., Braun S. L., Haehnel C. H., Spaeth P., Schad H., Meisner H.: "Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting", *J Cardiothorac Vasc Anesth* (1999); 13:285-291.

Tassani P., Schad H., Winkler C., Bernhard A., Ettner U., Braun S. L., Eising G. P., Kochs E., Lange R., Richter J. A.: "Capillary leak syndrome after cardiopulmonary bypass in elective, uncomplicated coronary artery bypass grafting operations: does it exist?", *J Thorac Cardiovasc Surg* (2002); 123:735-741.

Taussig H. B.: "On the Evolution of Our Knowledge of Congenital Malformations of the Heart; the T. Duckett Jones Memorial Lecture", *Circulation* (1965); 31:768-777.

Teelucksingh S., Padfield P. L., Edwards C. R.: "Systemic capillary leak syndrome", *Q J Med* (1990); 75:515-524.

Vandam L. D., Fox J. A.: "Adolf Fick (1829-1901), physiologist: a heritage for anesthesiology and critical care medicine", *Anesthesiology* (1998); 88:514-518.

Velaphi S., Cilliers A., Beckh-Arnold E., Mokhachane M., Mphahlele R., Pettifor J.: "Cortical hyperostosis in an infant on prolonged prostaglandin infusion: case report and literature review", *J Perinatol* (2004); 24:263-265.

Wan S., Desmet J. M., Barvais L., Goldstein M., Vincent J. L., Leclerc J. L.: "Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass", *J Thorac Cardiovasc Surg* (1996); 112:806-811.

Wan S., Leclerc J. L., Vincent J. L.: "Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies", *Chest* (1997); 112:676-692.

Wassermann K., Loeb L., Mayerson H. S.: "Capillary permeability to macromolecules", *Circ Res* (1955); 3:594-603.

Winkler C. (2003), "Das kapilläre Leck nach elektiven koronarchirurgischen Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine", Dissertation, Technische Universität München.
<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss2003120503830>.
Stand: 13.05.2003

Wojciak-Stothard B., Haworth S. G.: "Perinatal changes in pulmonary vascular endothelial function", *Pharmacol Ther* (2006); 109:78-91.

Wooley C. F., Miller P. J.: "William Osler, Maude Abbott, Paul Dudley White, and Helen Taussig: the origins of congenital heart disease in North America", *Am Heart Hosp J* (2008); 6:51-56.

Zenker R., Heberer G., Gehl H., Borst H., Beer R., Yeh Y. H.: "[Maintenance of organ functions and of metabolism in extracorporeal circulation.]", *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* (1958); 289:294-302.

Zhang S., Wang S., Li Q., Yao S., Zeng B., Ziegelstein R. C., Hu Q.: "Capillary leak syndrome in children with C4A-deficiency undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a double-blind, randomised controlled study", *Lancet* (2005); 366:556-562.

Zhang S., Wang S., Yao S.: "Evidence for development of capillary leak syndrome associated with cardiopulmonary bypass in pediatric patients with the homozygous C4A null phenotype", *Anesthesiology* (2004); 100:1387-1393.

7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 1	TGA, pathologischer Blutfluß mit Shunt über einen VSD.....	7
Abb. 2	Schematischer Aufbau der Herz-Lungen-Maschine.....	10
Abb. 3	Arterial Switch Operation, Schritte A – E.....	22
Abb. 4	Arterial Switch Operation, Schritte F – J.....	23
Abb. 5	Kolloidosmotischer Druck im Plasma.....	39
Abb. 6	Radiologische Ödemindexwerte vor (präOP) und nach (postOP) Arterial Switch Operation.....	40
Abb. 7	Extinktionskorrektur.....	42
Abb. 8	Verschwinderate von Albumin.....	43
Abb. 9	Strukturformel von Evans Blue.....	48
Abb. 10	Absorptionsspektrum von Evans Blue.....	49
Tab. 1	Patientendaten.....	33
Tab. 2	Präoperative Gabe von Medikamenten.....	34
Tab. 3	Daten herzchirurgischer Eingriff.....	34
Tab. 4	Verlauf der Kreislaufparameter.....	35
Tab. 5	Pulmonale Parameter.....	36
Tab. 6	Blutbild, Gesamtprotein und Serumosmolarität.....	37
Tab. 7	Postoperative Unterstützung mit kreislaufwirksamen Medikamenten.....	38
Tab. 8	Kolloidosmotischer Druck im Plasma.....	38
Tab. 9	Radiologischer Ödemindex.....	39
Tab. 10	Diurese, Einfuhr, Ausfuhr, Bilanz.....	40
Tab. 11	Blutvolumen.....	41
Tab. 12	Verschwinderate von Albumin zu den beiden Meßzeitpunkten. ...	43

8 Anhang

8.1 Publikation

Tassani P., Schad H., Schreiber C., Zaccaria F., Haas F., Mössinger H., Altmeyer S., Köhler R., Seghaye MC, Lange R.,
Extravasation of albumin after cardiopulmonary bypass in newborns.
J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007 Apr;21(2):174-8

8.2 Danksagung

Bei allen, die mich unterstützt haben diese Dissertation fertig zu stellen, möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Peter Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München, gebührt größter Dank für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete persönliche Betreuung. Seine stets große Geduld und tatkräftige Unterstützung haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Schad und seinen Mitarbeitern für die sehr engagierte Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Methodik.

Herrn Prof. Dr. med. Holper gebührt ebenfalls großer Dank, insbesondere für die Unterstützung bei der methodischen Ausarbeitung des Operationsverfahrens.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München, bedanke ich mich für die Möglichkeit der Durchführung der Studie an seiner Klinik.

Für die Messungen des radiologischen Ödemindex möchte ich mich bei Dr. med. Stefan Martinoff bedanken.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Operationsabteilung und der Kinderintensivstation für die Unterstützung und Geduld bei der Durchführung der Messungen.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors des Herzzentrums für die Bestimmung der laborchemischen Befunde bedanken.

Frau Doris Kienmoser danke ich herzlich für die Hilfe bei der graphischen Ausarbeitung der Arbeit.

Zuletzt möchte ich meiner Mutter für die Unterstützung, die sie mir stets in allen meinen Lebensphasen uneingeschränkt entgegengebracht hat, in tiefer Verbundenheit danken.