

Einfluss eines miniaturisierten extrakorporalen  
Zirkulationssystems auf die systemische  
Entzündungsreaktion, das extravasale  
Lungenwasser und den postoperativen  
Verlauf bei Patienten mit koronarer  
Herzerkrankung

Daniel Theisen

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie,  
Deutsches Herzzentrum München der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Lange)

# Einfluss eines miniaturisierten extrakorporalen Zirkulationssystems auf die systemische Entzündungsreaktion, das extravasale Lungenwasser und den postoperativen Verlauf bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Daniel Theisen

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. G. P. Eising
2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 21.07.2005 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.11.2005 angenommen.

*Meinen Eltern*

# Inhaltsverzeichnis:

<b>1. 1. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Historischer Überblick</b>	<b>5</b>
1.1.1. Konzeptfindung und Produktentwicklung	5
1.1.2. Angewandte Technologie	6
<b>1.2. Pathophysiologische Aspekte</b>	<b>9</b>
1.2.1. SIRS	10
1.2.2. Kapillarlecksyndrom und Hämodilution	18
<b>1.3. Extravaskuläres Lungenwasser</b>	<b>21</b>
<b>1.4. Demographische Aspekte</b>	<b>23</b>
<b>1.5. Fragestellung</b>	<b>24</b>
<b>2. Materialien und Methodik</b>	<b>25</b>
<b>2.1. Studienaufbau</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Ausschlusskriterien</b>	<b>25</b>
<b>2.3. Erläuterungen</b>	<b>26</b>
<b>2.4. Anästhesie und hämodynamisches Monitoring</b>	<b>27</b>
<b>2.5. Operationstechnik</b>	<b>29</b>
<b>2.6. Extrakorporale Zirkulation (ECC)</b>	<b>30</b>
2.6.1. Standardausstattung (Kontrollgruppe)	30
2.6.2. Minimale extrakorporale Zirkulation (MECC®)	31
<b>2.7. Bestimmung der Lungenfunktion</b>	<b>36</b>
<b>2.8. COLD® System</b>	<b>37</b>
2.8.1. Methodik	37
2.8.2. Prinzip der Volumenberechnung	39
2.8.3. Thermodilution	39
2.8.4. Messung von Transitzeiten	41
<b>2.9. Laboranalysen</b>	<b>43</b>
<b>2.10. Klinischer Verlauf</b>	<b>47</b>
<b>2.11. Statistik</b>	<b>50</b>
2.11.1. Stichprobenumfang	50
2.11.2. Datenauswertung	50
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>52</b>

<b>3.1.</b>	<b>Demographische Daten und operative Parameter</b>	<b>52</b>
<b>3.2.</b>	<b>Postoperative Parameter</b>	<b>52</b>
<b>3.3.</b>	<b>Kolloidosmotischer Druck</b>	<b>53</b>
<b>3.4.</b>	<b>Intrathorakales Blutvolumen</b>	<b>54</b>
<b>3.5.</b>	<b>Extravasales Lungenwasser</b>	<b>54</b>
<b>3.6.</b>	<b>Hämodynamik</b>	<b>55</b>
<b>3.7.</b>	<b>Lungenfunktion</b>	<b>56</b>
<b>3.8.</b>	<b>Flüssigkeitsbilanz</b>	<b>57</b>
<b>3.9.</b>	<b>Zytokine</b>	<b>58</b>
3.9.1.	Interleukin IL-6	58
3.9.2.	Interleukin IL-1ra	58
<b>3.10.</b>	<b>Leukozyten</b>	<b>58</b>
<b>3.11.</b>	<b>Parameter der Myokardschädigung</b>	<b>59</b>
3.11.1.	Troponin T	59
3.11.2.	CK-MB	59
<b>3.12.</b>	<b>Hämoglobin</b>	<b>59</b>
<b>3.13.</b>	<b>Hämatokrit</b>	<b>60</b>
<b>3.14.</b>	<b>Thrombozyten</b>	<b>60</b>
<b>3.15.</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>61</b>
<b>3.16.</b>	<b>Gewichtsverlauf</b>	<b>61</b>
<b>3.17.</b>	<b>Durchführbarkeit der Studie</b>	<b>62</b>
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>64</b>
4.1.	Verbesserte Biokompatibilität-Grundgedanke der MECC	64
4.2.	Wertung der Studienergebnisse	66
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung und Fazit</b>	<b>72</b>

# 1. 1. Einleitung

## 1.1. Historischer Überblick

Seit der ersten Venenbypassoperation 1964 hat sich die koronare Bypassoperation innerhalb der letzten vier Dekaden zur Standardbehandlung der koronaren Herzkrankheit entwickelt. Dieser Eingriff wird standardmäßig am nicht schlagenden, blutleeren Herzen durchgeführt und bedarf demzufolge eines extrakorporalen Ersatzsystems, welches die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lungen in der betreffenden Operationsphase ersetzt. Zentraler Bestandteil der von den meisten Zentren angewandten Methode des kardiopulmonalen Bypasses und des kardioplegischen Herzstillstandes ist daher die Herzlungenmaschine (HLM).

Über vierhundert Jahre sind seit der ersten Beschreibung der Blutzirkulation des Menschen durch Harvey vergangen. Erst in den letzten vierzig Jahren wurde es dennoch möglich, kongenitale und erworbene Herzfehler unter Verwendung eines extrakorporalen Zirkulationssystems zu korrigieren.

### 1.1.1. Konzeptfindung und Produktentwicklung

Als erster zeigte Le Gallois 1812 die Möglichkeit einer extrakorporalen Zirkulation in Experimenten, in denen er enthaupteten Kaninchen Blut in die Karotiden injizierte [123].

1869 beschrieben Ludwig und Schmidt den ersten künstlichen Oxygenator, der defibriertes Blut durch Schütteln mit Gas in einem Ballon oxygenierte [15]. Den ersten Gasdispersionsoxygenator (Bubble Oxygenator) entwickelte von Schroeder 1882. Hier wurde Sauerstoff durch eine venöse Blutsäule geleitet, um das Blut zu oxygenieren. 1884 entwickelten Frey und Gruber den ersten Prototyp einer Herzlungen Maschine, die ungesättigtes venöses Blut oxygenierte, indem ein rotierender hohler Zylinder in ein venöses Reservoir getaucht wurde und der entstehende feine Blutfilm an der Innenseite des Zylinders einer sauerstoffreichen Atmosphäre ausgesetzt wurde [15]. Diese Art von Oxygenatoren bezeichnete man als Filmoxygenatoren. Diese vorbereitungsaufwendigen und grossen Austauschsysteme

wurden wegen ihrer Zuverlässigkeit und Effektivität geschätzt. Ein großes Problem stellte jedoch in dieser frühen Phase der Entwicklung von Blut-Gas-Austauschsystemen die Aktivierung der Blutgerinnung bei Kontakt des Blutes mit nichtendothelialen Oberflächen dar. Bisher hatte man sich den von Brown-Sequard beschriebenen "whipping" Effekt zu Nutze gemacht, nachdem das Blut bei schneller Bewegung, ähnlich dem Schaumigschlagen von Eiweiß, nicht gerann [34]. Die Notwendigkeit des Entzuges von prokoagulatorischen Faktoren, um unbehinderten extrakorporalen Blutfluss zu ermöglichen, wurde hierdurch weiter unterstrichen. 1916 entdeckte der Medizinstudent Jay Mc Lean Heparin und seine antikoagulatorische Wirkung, ohne die ein weiterer Fortschritt in der Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation aus heutiger Sicht undenkbar erscheint. Die gerinnungshemmende Substanz wurde zuerst aus der Leber von Hunden isoliert und ist darüberhinaus in Lungen-, Herz- und Muskelgewebe, sowie in Dünndarmmukosa, basophilen Granulozyten und Mastzellen zu finden. Die Blutgerinnung während der EKZ ließ sich mit dieser neuen Substanz endlich suffizient hemmen.

Debaquey entwickelte mit der ersten Rollerpumpe 1934 schließlich das Pumpsystem für die extrakorporale Zirkulation, welches bis heute allen Weiterentwicklungen als Modell dient [40].

## 1.1.2. Angewandte Technologie

Am 20. Mai 1953 wurde im Thomas Jefferson Hospital in Philadelphia schließlich zum ersten Mal erfolgreich eine Herzlungenmaschine in einer Operation beim Menschen angewendet. Gibbon gelang es unter Verwendung von Heparin, einer Rollerpumpe und eines rotierenden Filmoxygenators einen inkompletten Atriumseptumdefekt (ASD I) bei einem achtzehnjährigen Patienten zu verschließen [55]. Dieser Erfolg ließ sich jedoch in den vier folgenden Operationen, bei denen alle Patienten starben, nicht wiederholen, so dass Gibbon schließlich die Beschäftigung mit der extrakorporalen Zirkulation aufgab.

Mitte der fünfziger Jahre griffen Lillehei et al. das von Andreason und Watson 1952 entwickelte "azygous flow principle" auf, welches besagt, dass ein Teil des Herzminutenvolumens bei vollständig ausgeklemmter vena cava nur durch die noch offene vena azygos aufrechterhalten werden kann [1]. Sie kamen aufgrund dieser

Beobachtung zu der Überzeugung, dass eine irreversible Organschädigung während einer Ausklemmzeit von bis zu einer halben Stunde durch Aufrechterhaltung von lediglich 10-20% des Herzzeitvolumens vermieden werden könnte. So entstand die "placental circulation" Methode, bei der ein Spender über eine kurze Zeit die Blutzirkulation des Patienten im Sinne einer Cross-Zirkulation übernahm.

45 Patienten wurden operiert, 28 von ihnen überlebten und nach 30 Jahren waren immer noch 22 Patienten bei guter Gesundheit [96]. Alle Donoren überlebten die Operationen ohne Auftreten von Spätschäden. Trotz dieser guten Ergebnisse wurde das Verfahren jedoch wegen potentieller Risiken für den Donor aufgegeben [140].

1955 griff John W. Kirklin in der Mayo Klinik die Technik der extrakorporalen Zirkulation von Gibbon auf und operierte acht Patienten mittels eines Schirmoxygenators. Bei diesen großen Filmoxygenatoren, wurde der Blutfilm über eine Platte innerhalb einer mit Sauerstoff durchströmten Kammer geführt. Alle Teile bis auf das Schlauchsystem waren wiederverwendbar und mussten nach Gebrauch zerlegt, gereinigt und resterilisiert werden.

Die Technik der Herzlungenmaschine erreichte nun Europa und wurde zuerst 1954 von Crafoord in Stockholm, später durch Bücherl (1957) und Zenker (1958) auch in Deutschland angewendet. Die Mayo-Gibbon Herzlungenmaschine wurde am 21. Februar 1959 als erste ihrer Art in Europa an der Chirurgischen Klinik der damaligen Akademie der Stadt Düsseldorf von Derra und Löhr erfolgreich angewendet [135].

Bis die Herzlungenmaschine jedoch zum ersten Mal zur Anlage eines aortokoronaren Bypasses durch Favaloro 1967 genutzt wurde [47], stand die Technik bereits fast 15 Jahre im Dienst der Korrektur kongenitaler Herzvitien.

Filmoxygenatoren wurden ab Mitte der fünfziger Jahre wegen ineffizientem Gasaustausch durch Hämolyse und Strömungsbildung aus dem klinischen Gebrauch genommen [53]. Als Bestandteil der Mayo-Gibbon HLM wurden die vorbereitungsaufwendigen und großen Oxygenatoren jedoch noch bis in die siebziger Jahre eingesetzt.

1956 entwickelten sowohl Dewall and Lillehei als auch Rygg-Kyvsgaard Gasdispersionsoxygenatoren, die nur aus einer venösen Kammer mit Sauerstoffeinlass, einer mit einem entschäumenden Agens beschichteten Entschäumungskammer und einem arteriellem Reservoir bestanden. Diese Blut-Gas-

Austauschsysteme wurden schnell zur Standardausstattung, da sie sowohl im Aufbau wesentlich einfacher waren, als auch ein signifikant geringeres Primingvolumen benötigten als die bis dahin gebräuchlichen Filmoxygenatoren.

Mit ihnen konnte die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bis auf 95% angehoben werden bei einer durchschnittlichen Flussrate von 3l/min.

Bereits damals bestanden jedoch Bedenken, dass ein direkter Blut-Sauerstoffkontakt zur Schädigung der korpuskulären Bestandteile des Blutes führe und zwar besonders dann, wenn die kardiopulmonare Bypasszeit über eine Stunde dauere. Schon in den frühen fünfziger Jahren begannen Versuche, den Gasaustausch über eine gaspermeable, flüssigkeitsundurchlässige Membran ohne direkten Blut-Gaskontakt erfolgen zu lassen und so die alveoläre Kapillarmembran nachzuahmen. Clowes et al. berichteten zuerst über den Einsatz eines solchen Membranoxygenators mit einer Ethylcellulosemembran [33]. Ein Jahr später verwendeten sie Teflon als Membranmaterial, da dies eine höhere Biokompatibilität aufwies [140]. Das verwendete Priming Volumen war jedoch immens und aus der grossen Berührungsoberfläche des Blutes mit der riesigen Membran (25m<sup>2</sup>) resultierten Probleme mit der Gerinnung und Proteindenaturierung. Die Herausforderung bestand von nun an darin, ein Membranmaterial zu entwickeln, welches den Transfer des lebensnotwendigen Gasvolumens bei möglichst geringer Blutschädigung erreicht. Als ein solches Material wurde unter anderem Silikon identifiziert, das wegen seiner hohen Biokompatibilität und einer guten Diffusionsleitfähigkeit für Sauerstoff und Kohlendioxid zum Beispiel in der Bramson Lunge [16] und dem Lande-Edwards Oxygenator [86] Anwendung fand. Trotz ihrer theoretischen Überlegenheit konnten sich die Membran Oxygenatoren zunächst in der Klinik nicht gegen die Gasdispersionsoxygenatoren durchsetzen. Dies lag vor allem an den höheren Produktionskosten und der fehlenden klinischen Evidenz für ihre Überlegenheit [140]. Ein großer Fortschritt in der Konstruktion der Membranoxygenatoren wurde jedoch Ende der sechziger Jahre erzielt, als man das laminare Strömungsmuster in den Oxygenatoren identifizierte. Durch die Fließeigenschaften des Blutes bildet sich eine Plasmaschicht in den Randgebieten des Blutstroms (boundary layer). Hier ist die Fließgeschwindigkeit extrem niedrig, was eine hohe Gasdiffusion in diesen Abschnitten bei insgesamt geringem transferierten Gasvolumen bedeutet. Durch Einbringung von Hindernissen in die

Blutbahn konnte die Effektivität des Gasaustausches durch Übergang der laminaren in eine turbulente Strömung mit Reduktion des boundary layer gesteigert werden (secondary flow effect). Hierdurch wurde gleichsam eine zehnfache Verkleinerung der Membranoberfläche möglich [44]. Die Gesamtfläche, auf der der Gasaustausch stattfindet, konnte in den achtziger Jahren durch Einführung von Kunststoffkapillarmembranen in einem Hohlfasersystem, durch das das Blut gepumpt wurde und an dessen Aussenseite sich die Gasphase befand, reduziert werden. Ende der achtziger Jahre entwickelten verschiedene Hersteller ein Hohlfasersystem, in welchem Blut das nun gasgefüllte Kapillarsystem umströmte. Da diese Modifikation bewirkte, dass ein noch größerer Anteil der Membranoberfläche Blutkontakt hatte, konnte die gesamte Gasaustauschfläche um etwa fünfzig Prozent reduziert werden.

Moderne Oxygenatoren besitzen heute Membranen aus mikroporösem Polypropylen. Der Gasaustausch kann über eine Plattenmembran oder über eine Kunststoffkapillarmembran erfolgen, wobei die Blut- bzw. Gasphase intra- oder extrakapillär angelegt sein kann.

Anfang der siebziger Jahre entstand eine neue Generation von Pumpsystemen für die extrakorporale Zirkulation [121]. Diese Zentrifugalpumpen fördern das Blut durch die Bewegung eines Kreisels in einem konisch geformten Pumpenkopf. Im Unterschied zur Rollerpumpe, bei der ein in das Pumpgehäuse eingelegter Silikonschlauch durch zwei einander gegenüberliegende Rollen bei einer Umdrehung zweimal komprimiert wird und so das Blut im Schlauch in Drehrichtung befördert wird, kommt es bei der Zentrifugalpumpe zu keiner Kompression des Blutes. Auf diese Weise soll die Traumatisierung des Blutes durch das Pumpsystem vermindert werden. Heute werden bei ungefähr zwei von fünf Operationen mit der Herzlungenmaschine Zentrifugalpumpen verwendet, in Europa ist der Anteil noch geringer [140].

## 1.2. Pathophysiologische Aspekte

Schon 1973 wurden ultrastrukturelle Veränderungen in Organen von Patienten beschrieben, die unter Anwendung eines extrakorporalen Zirkulationssystems operiert wurden. Ratliff et al. untersuchten Lungenbiopsien von zweiunddreißig

Patienten jeweils vor und nach Anwendung einer Herzlungenmaschine [122]. Die gefundenen Veränderungen glichen jenen, die in menschlichen und tierischen Lungen bei hämorrhagischem Schock, Endotoxinämie und schweren Weichteilschäden beobachtet wurden [34;64;100]. Im Einzelnen waren dies Schwellungen von Endothelzellen, membranösen Pneumozyten (Typ I Zellen) und Mitochondrien in granulösen Pneumozyten (Typ II Zellen) sowie interstitielle Ödeme und perivaskuläre Hämorrhagien. Dabei schien das Ausmass der Schädigungen maßgeblich von der Länge der Bypasszeit und der Vorschädigung der Lunge abzuhängen.

In den frühen achtziger Jahren beschrieben mehrere Publikationen die Beteiligung von Komplementaktivierung und der pulmonalen Sequestration von Leukozyten an der mit dem Einsatz der Herzlungenmaschine assoziierten Morbidität [30;81]. Hierbei entstand die Hypothese, dass der menschliche Organismus mit einer "whole body inflammatory response" variabler Stärke auf die extrakorporale Zirkulation reagiere [10].

Zu dieser Zeit wurden einige wenige messbare Marker der humoralen und zellulären Abwehrreaktion mit postoperativen Organdysfunktionen korreliert [10;30;81].

Das bereits 1982 beschriebene "Postperfusionssyndrom" mit Leukozytose, erhöhter Kapillarpermeabilität, interstitieller Flüssigkeitsansammlung und multipler Organdysfunktion erscheint heute als das komplexe Zusammenspiel verschiedener humoraler und zellulärer Komponenten [103]. Als auslösende Faktoren wurden das schwere Operationstrauma, der Kontakt des Blutes mit dem extrakorporalen Kreislauf und ein "Neutrophilen induzierter Reperfusionsschaden" identifiziert [22;37;68;127].

Klinisch kann sich dieses Geschehen, das mittlerweile unter dem Begriff "systemische Entzündungsreaktion" oder SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) subsumiert wird vor allem als multiple Organfunktionsstörung manifestieren. Hier sind besonders das kardiovaskuläre System, die Lungen und die Nieren betroffen.

### 1.2.1. SIRS

Die systemische Entzündungsreaktion ist durch die Aktivierung des körpereigenen

Immunsystems mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren und gleichzeitigen Veränderungen der zellulären Immunität charakterisiert [17].

Der Kontakt des Blutes mit negativ geladenen Oberflächen triggert eine nicht-immunologische Fremdkörperreaktion, die zur Aktivierung der klassischen Kaskadensysteme einschließlich des Komplement-, des Kallikrein-Kinin-, sowie des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems führt [22;103;127]. Neben dem Kontakt mit der Oberfläche der extrakorporalen Zirkulation ist auch die Berührung mit negativ geladenen subendothelialen Strukturen wie Kollagenfasern während des Operationsgeschehens ein auslösender Faktor.

### 1.2.1.1. Zeitlicher Ablauf der Entzündungsreaktion

Eigentlich müsste man davon ausgehen, dass die beteiligten Kaskadensysteme parallel aktiviert werden und zeitgleich ablaufen, da der Fremdflächenkontakt des Blutes den gemeinsamen Triggerfaktor darstellt.

Es zeigen sich jedoch deutliche zeitliche Unterschiede im Ablauf der Reaktionen. Die Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems wird unmittelbar zu Beginn der extrakorporalen Zirkulation beobachtet [52;66].

Im Gegensatz dazu steigt die Konzentration von Komplementfaktor C3a konstant bis zum Ende der Bypasszeit [81] und auch die Thrombinbildung ist am größten gegen Ende der extrakorporalen Zirkulation, was teilweise auf einem nachlassenden Effekt des Hemmfaktors Antithrombin III beruhen könnte [103].

### 1.2.1.2. Kallikrein-Kinin-System

Der kontaktilabile Faktor XII (Hageman Faktor) ändert durch Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen seine Konformation und bildet einen Komplex mit hochmolekularem Kininogen (Fitzgeraldfaktor). Dieser Komplex kann an negativ geladene Oberflächen binden, was zu einer Aktivierung des Hagemann Faktors führt (Faktor XIIa). Faktor XIIa, ein proteolytisches Enzym, wandelt Präkallikrein in Kallikrein um, welches in einem Feedback Verstärkungsmechanismus die Konzentration von Faktor XIIa erhöht.

Kallikrein besitzt mehrere proinflammatorische Wirkungsansätze. Es ist in der Lage, neutrophile Granulozyten anzulocken [80], zu aggregieren [132] und sie zur Produktion von freien Radikalen oder proteolytischen Enzymen wie Elastase und

Cathepsin zu aktivieren [151;155]. Daneben induziert es als aktive Serinprotease die Bildung aktiver Kinine wie Bradykinin.

Aktive Kinine haben normalerweise eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit, da sie innerhalb von Sekunden durch Kininasen inaktiviert werden, deren Mehrzahl Carboxypeptidasen sind. Die Kininase II entspricht dem Angiotensin I Konversionsenzym (ACE), welchem bei der Inaktivierung im Pulmonalkreislauf eine besondere Rolle zukommt [5;79]. In Tierexperimenten verschwand Bradykinin zumeist nach einer einzigen Lungenpassage aus dem Blut [48] und nach Bradykinininfusionen beim Menschen ließ sich eine Clearance Rate von 95% extrapolieren [13]. Die Ausschaltung des Lungenkreislaufes während der extrakorporalen Zirkulation könnte demnach zu erhöhten arteriellen Konzentrationen von Bradykinin führen [127].

Bradykinin bewirkt eine Erweiterung der Blutgefäße und eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität, welche bei erhöhten Blutkonzentrationen eine Ödembildung im Gewebe begünstigen könnte [127].

Dieses Kallikrein/Bradykininsystem kann durch Verabreichung von Serin Proteaseinhibitoren wie Aprotinin inhibiert werden. Aprotinin ist vor allem für seine Fähigkeit bekannt, den postoperativen Blutverlust in seiner Funktion als Plasmininhibitor zu reduzieren [38;126]. Darüber hinaus inhibiert es jedoch die Fremdfächenaktivierung von Kallikrein, was zu einer Verringerung der Freisetzung von proteolytischen Enzymen und aktiven Kininen führt [151]. Des Weiteren schützt es die Glykoproteinrezeptoren der Thrombozytenmembran vor einer Schädigung durch erhöhte zirkulierende Plasminlevel und mechanische Traumatisierung während der extrakorporalen Zirkulation. Im Tiermodell des hypothermen Kreislaufstillstandes führte die Aprotinigungabe zu einer Verringerung der Gewebsödembildung in Herz, Lunge, Niere, Darm und Muskulatur [2].

Aprotinin wurde in dieser Studie gemäß dem Hammersmith Protokoll [126] verabreicht (siehe 2.4).

### 1.2.1.3. Komplementsystem

Das Komplementsystem ist ein aus zwanzig Glykoproteinen bestehendes Enzymsystem, welches ein wichtiges Entzündungsmediatorsystem darstellt.

Es kann auf einem klassischen Weg durch Antigen-Antikörperkomplexe und einem

alternativen Weg aktiviert werden, der für die Komplementaktivierung während der extrakorporalen Zirkulation die wesentliche Rolle zu spielen scheint [72;103;127].

Bei Kontakt des Blutes mit einer negativ geladenen Oberfläche bindet sich der Komplementfaktor C3 an diese Oberfläche und setzt den Faktor C3a frei, einen potenten Chemotaxisfaktor [152]. Das an der Oberfläche verbleibende C3 Fragment verbindet sich mit dem Plasmaeiweißkörper Properdin und dem inaktiven Faktor B, um den aktiven proteolytischen C3 Konvertasekomplex zu bilden. Dieser Komplex spaltet Faktor C5 in ein kleines Peptidbruchstück, den Faktor C5a und Faktor C5b, der sich an der Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes (C5-C9) beteiligt.

Aus der alternativen Kaskadenaktivierung resultieren also erhöhte Blutkonzentrationen der Faktoren C3a, C5a und des Membranangriffskomplexes. C3a und C5a können Vasokonstriktion und erhöhte Gefäßpermeabilität durch Kontraktion der glatten Muskulatur sowie eine Histaminfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten verursachen [30;89]. Des Weiteren stimulieren sie Monozyten, mRNA für die Produktion von Tumornekrosefaktor (TNF) und der Interleukine IL 6 und IL1 zu transkribieren. Die Translation dieser mRNA findet erst statt, wenn C3a oder C5a in hohen Konzentrationen vorliegen [59;112;141] oder wenn Endotoxin die Monozyten synergistisch stimuliert [27;59;111]. Diese Zytokine (siehe 1.2.1.4) spielen eine gewichtige Rolle als humorale Entzündungsmediatoren.

Polymorphkernige neutrophile Granulozyten besitzen spezifische Rezeptoren für C5a [31]; durch die Bindung des Komplementfaktors an diese Rezeptoren wird die Endotheladhärenz der Granulozyten stimuliert [29]. Außerdem wirkt C5a chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten [152], stimuliert sie zur Enzymfreisetzung und zur Produktion toxischer Sauerstoffradikale [73;103].

Diese Erkenntnisse lassen eine zentrale Rolle des Komplementsystems bei der Entstehung postoperativer Organschädigungen nach Operationen mit einer Herzlungenmaschine im Rahmen einer generalisierten Entzündungsreaktion vermuten. Schon 1983 wurde dies als Hypothese von Kirklin und Westaby formuliert [81] und findet bis heute Unterstützung in der Literatur [103].

In den frühen neunziger Jahren versuchte man zunächst, die Komplementaktivierung durch die Verwendung von Membran- anstatt von Bubble-Oxygenatoren zu reduzieren [148]. Besonders durch die zusätzliche Verwendung von heparinbeschichteten Perfusions- und Oxygenatorensystemen konnte eine Reduktion von

Entzündungsmediatoren und insbesondere eine reduzierte Komplementaktivierung [14;58;143] erreicht werden.

Es zeigte sich jedoch keine Verbesserung der Lungenfunktion unter diesen Umständen [105;114;145].

Die Inhibition von Produktion und Aktivierung des terminalen Membranangriffskomplexes (C5b-9) durch einen Proteaseinhibitor führte indessen zu einer signifikanten Reduktion des myokardialen Reperfusionsschadens [71].

Daher scheint Komplementaktivierung in der Herzchirurgie zwar einen schädigenden Einfluss auf die postoperative Myokardfunktion, aber nicht auf die in dieser Studie besonders untersuchte Lungenfunktion auszuüben [127]. Im Übrigen ist der Komplementfaktor C5a aufgrund seiner schnellen Bindung an neutrophile Granulozyten im Assay nur schwer zu bestimmen und erhöhte Konzentrationen als solche repräsentieren möglicherweise die Entzündungsreaktion nach der extrakorporalen Zirkulation nur unzureichend [30].

Bei dem in dieser Studie verwendeten miniaturisierten extrakorporalen System sind alle Einzelkomponenten mit einem kovalenten Heparinbelag beschichtet. Dies reduziert nach Jansen et al die Komplementaktivierung um 38% im Vergleich zur Kontrollgruppe [77].

In beiden untersuchten Gruppen werden zudem Membranoxygenatoren verwendet, für die im Vergleich zu den Bubble-Oxygenatoren eine verbesserte postoperative myokardiale Funktion nachgewiesen wurde [107].

#### 1.2.1.4. Zytokine

Bei den Zytokinen handelt es sich um eine andere große Gruppe von humoralen Entzündungsmediatoren. Es sind kleine Poly- oder Glykopeptide mit einem Molekulargewicht zwischen 5 und 70kDa, die von vielen unterschiedlichen Zellen primär als Antwort auf externe Stimuli produziert werden. Hauptproduzenten sind die Zellen der mononukleären Zellreihe, aber nahezu jede kernhaltige Zelle kann sie als Reaktion auf Gewebsschädigung produzieren. Zytokine üben entweder protektive oder zerstörerische Funktionen aus. Sie können unter physiologischen Bedingungen und bei kleinen Gewebsverletzungen in extrem niedrigen Konzentrationen (pico- oder femtomolar) in der Umgebung ihres Produktionsortes nachgewiesen werden

und scheinen für ein optimales Abwehr- und Reparatonsystem des Organismus essentiell zu sein [127]. Nach extensiven Stimuli wie bei großen Traumata, der Sepsis, während des Schockgeschehens oder auch bei herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation können jedoch signifikante Plasmakonzentrationen im peripheren Blut erreicht werden [17].

Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) sowie die Interleukine IL-6 und IL-1 sind durch ein weites Spektrum von Reizen stimulierbar, können auf eine große Anzahl von Effektoren einwirken und wurden hinsichtlich ihrer Rolle bei der systemischen Entzündungsreaktion des Körpers während der extrakorporalen Zirkulation bereits in vielen Studien untersucht.

Die Studienlage bezüglich TNF $\alpha$  ist nicht eindeutig. Es wird einerseits ein doppelgipfelter Anstieg des Zytokins mit peaks 2h und 18-24h nach der extrakorporalen Zirkulation beschrieben, der vor allem mit der Gegenwart von Endotoxin im Blutkreislauf als extensivem Stimulus erklärt wird [74;75;102].

Andere Studien fanden überhaupt kein TNF $\alpha$  im peripheren Blut [50;99], oder das Zytokin war präoperativ nachweisbar, signifikante Konzentrationsänderungen während oder nach der EKZ waren jedoch nicht nachweisbar [21].

Für die Verwendung heparinbeschichteter Zirkulationssysteme konnte eine reduzierte TNF $\alpha$  Produktion nachgewiesen werden [154].

Interleukin-6 wird von Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten, Keratinozyten, Endothelzellen und glatten Muskelzellen nach Stimulation mit TNF $\alpha$ , Endotoxin und besonders nach Stimulation mit IL-1 produziert [36;82;98].

Es hat eine ganze Reihe biologischer Effekte, die antivirale Aktivitäten und Verstärkung der Antikörperproduktion durch aktivierte B-Lymphozyten einschließen [103;153].

Sein signifikantester Effekt ist aber die Koordination einer generalisierten systemischen Entzündungsreaktion, die als "Akute-Phase-Reaktion" bezeichnet wird [36] und mit Fieber, Tachykardie, Leukozytose und veränderter Gefäßpermeabilität einhergeht [36;82;106].

Die IL-6 Konzentrationen steigen während der EKZ, erreichen Konzentrationsgipfel

wenige Stunden danach und sinken anschließend wieder ab [141].

Dieser charakteristische Verlauf der IL-6 Plasmakonzentration konnte sowohl mit Bubble- als auch mit Membranoxygenatoren [21] und ebenfalls bei Verwendung heparinbeschichteter Herzlungenmaschinensysteme [141] beobachtet werden.

IL-6 Plasmakonzentrationen korrelierten sowohl mit der Schwere des durch den chirurgischen Eingriff und den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation induzierten Gewebsschadens als auch mit postoperativen Dyskinesien des Myokards in der Echokardiographie und postoperativen Myokardischämien [36;67].

Interleukin-6 scheint also für die mit der systemischen Entzündungsreaktion auf die EKZ assoziierten Morbidität in hohem Maße mitverantwortlich zu sein [103].

IL-1 wird von Monozyten und Makrophagen produziert, die durch TNF  $\alpha$  und die Komplementfaktoren C3a und C5a stimuliert worden sind [42;59].

Neben der Produktion von Prostaglandin E<sub>2</sub> im Hypothalamus und der daraus resultierenden Entstehung von Fieber, einer Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen sowie der Stimulation der Antikörperproduktion, wird seine besondere Bedeutung in der Fähigkeit gesehen, die Produktion anderer Interleukine anzuregen. Es scheint insbesondere die Produktion von IL-6 zu stimulieren [36;82;98].

Eine transiente Erhöhung der IL-1 Produktion von mononukleären Zellen während des kardiopulmonalen Bypasses mit peak-Konzentrationen nach 24h konnte in vitro nachgewiesen werden [60]. Auf der anderen Seite konnten keine signifikant erhöhten IL-1 Konzentrationen im peripheren Blut während oder nach der EKZ gefunden werden [28;141].

In einer kürzlich erschienenen Studie wurde an 26 neugeborenen Schweinen die Produktion von Zytokinen auf Organebene anhand mRNA Expression mit dem Plasmaspiegel verglichen. Es wurde festgestellt, dass die Plasmakonzentrationen der Zytokine die Expression auf Organebene (Niere, Lunge und Herzmuskelgewebe) nicht widerspiegelte [17]. Dies wurde insbesondere für die Produktion von Interleukin-1 festgestellt.

Obwohl es sich einerseits bei den Zytokinen im Plasma nur um einen "Überschuss" der Zytokine auf Organebene handeln könnte und daher Plasmakonzentrationen nur "die Spitze des Eisberges" sein könnten [28], und andererseits erhöhte Levels von mRNA nicht zwangsläufig mit der Produktion zusätzlicher Proteine einhergehen

müssen [17], könnte Interleukin-1 aufgrund der Vielseitigkeit seiner Effekte, insbesondere seiner Fähigkeit, die Bildung von IL-6 zu induzieren, eine zentrale Rolle bei der systemischen Entzündungsreaktion spielen [103].

Der Zytokin Rezeptorantagonist IL-1ra ist ein endogenes von Monozyten produziertes Protein, welches den IL-1 Rezeptor ohne partiell agonistische Aktivität blockiert [26]. Bei systemischen Entzündungsreaktionen wie der Sepsis scheinen höhere Plasmakonzentrationen von IL-1ra einen hemmenden Einfluss auf die Entzündungsantwort des Organismus auszuüben [147]. Ein signifikanter Anstieg des Proteins im Plasma bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation zeigt sich etwa zwei Stunden nach Beginn der Reperfusion [101].

### 1.2.1.5. Zelluläre Entzündungsmediatoren

Die systemische Entzündungsreaktion während der EKZ ist für die Aktivierung von Endothelzellen und die Adhäsion von polymorphkernigen Leukozyten verantwortlich. "Aktivierung" in diesem Sinne wurde definiert als Akquisition von neuen Funktionen durch Zellen, die zur verstärkten Produktion bestimmter Proteine angereizt wurden [120]. Als Reaktion auf ihre Aktivierung erlangen Neutrophile die Fähigkeit zur Adhärenz an Endothelzellen durch Freisetzung gespeicherter und neu synthetisierter Rezeptorproteine. Anschließend wandern die Leukozyten durch das Endothel ins Interstitium und setzen Toxine frei, die Endothelzellen und umliegendes Gewebe zerstören. Die Extravasation der polymorphkernigen Leukozyten lässt sich in verschiedene Schritte unterteilen. Zunächst kommt es im Rahmen der primären Adhäsion zur Rollenbildung der weißen Blutkörperchen entlang des Endothels. In einem weiteren Schritt verfestigt sich die Bindung der Zellen und schließlich kommt es zur transendothelialen Migration.

Die Adhäsion wird durch Ausprägung spezifischer Adhäsionsmoleküle an der Oberfläche beider Zelltypen vermittelt. Drei Familien von Adhäsionsmolekülen konnten bisher identifiziert werden: Selektine (exprimiert auf Leukozyten und Endothelzellen), Integrine (exprimiert auf Leukozyten) und Immunglobuline (exprimiert auf Endothelzellen). Intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) aus der Immunglobulinfamilie und L-Selektin (CD62L) sind zwei Adhäsionsmoleküle, die für

die Adhärenz der Leukozyten am Gefäßendothel verantwortlich sind [65].

Die Verfestigung der Bindung zwischen Leukozyten und Endothelzellen sowie die transendotheliale Migration werden durch  $\beta_2$  Integrine vermittelt. Diese heterodimeren Glykoproteine besitzen alle eine gemeinsame  $\beta_2$  Kette (CD18) sowie eine von drei separaten  $\alpha$  Ketten (CD11a, CD11b, oder CD11c) [4].

CD11b/CD18 ist auch Rezeptor für die Komplementkomponente C3bi (CR3) [4]. Durch chemotaktische Stimulation erfolgt eine schnelle, vorübergehende Hochregulierung von CD11b/CD18, was die Voraussetzung für eine feste Endothelzellbindung und die nachfolgende Diapedese schafft [62].

Integrine binden an Oberflächenrezeptoren der Endothelzellen, genauer an das intrazelluläre Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1), welches den wichtigsten Liganden für CD11b/CD18 darstellt [41]. ICAM-1 Expression selber wird durch Zytokine stimuliert [8]. Bei der Diapedese müssen die Leukozyten die Basalmembran der Endothelzellen durchbrechen. Dies geschieht durch Freisetzung proteolytischer Enzyme aus ihren Granula [63]. Im extravaskulären Raum setzen die Granulozyten nun drei Gruppen von Produkten frei, die zu Gewebeerstörungen führen können: Proteasen aus ihren intrazellulären Granula, toxische Sauerstoffradikale und Arachidonsäuremetabolite [103]. Proteolytische Enzyme können durch Umwandlung von Proenzymen der humoralen Kaskadensysteme in aktive Proteinase und dadurch bedingte Freisetzung hochpotenter Peptidmediatoren (Fibrinolyseprodukte, Komplementfragmente C3a und C5a) den Entzündungsprozess protraahieren [78], wobei auch gesundes Gewebe zerstört werden kann [21].

Patienten, die sich einer Operation unter Verwendung einer Herzlungenmaschine unterziehen, zeigen auch Veränderungen der lymphozytären Zellreihe.

DePalma et al. haben über eine T-Zell Aktivierung mit hohem CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Quotienten bei EKZ Patienten berichtet [39].

## 1.2.2. Kapillarlecksyndrom und Hämodilution

Unter den potentiell schädigenden Effekten der extrakorporalen Zirkulation nimmt die interstitielle Flüssigkeitsansammlung in unterschiedlichen Geweben und Organen

eine Sonderstellung ein. In Bezug auf dieses Phänomen wurde erstmals in den achtziger Jahren über ein sogenanntes Kapillarlecksyndrom ("capillary leak syndrome") nach der EKZ berichtet [12]. Dieses capillary leak syndrome ist gekennzeichnet durch generalisierte interstitielle Ödembildung und Aszites, verursacht durch eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität für Plasmaproteine [146].

1992 fanden Nürnberger et al. erste Hinweise für die Beteiligung der systemischen Entzündungsreaktion an der Entstehung eines Kapillarlecksyndroms bei Sepsispatienten [109].

Das SIRS wird für Änderungen in Vasomotorik, lokalem Flüssigkeitsaustausch und die Entstehung von Lücken in der Endothelzellschicht verantwortlich gemacht, aus der eine beträchtliche Permeabilitäts-erhöhung für Wasser und Plasmaproteine resultieren könnte. Vor allem Komplementkomponenten [30;89] und Bradykinin [127] werden als Verursacher angesehen.

Die Existenz für ein durch die EKZ verursachtes capillary leak syndrome wurde wiederholt für pädiatrische Patienten postuliert [119;136].

Neben den Auswirkungen des SIRS auf die Kapillarpermeabilität wird die Verdünnung des Blutes durch kristalloide Flüssigkeiten als weitere Ursache der interstitiellen Ödembildung gesehen [35]. Um dieses nachvollziehen zu können, ist das generelle Verständnis des Flüssigkeitstransportes über die Kapillare ins Interstitium von entscheidender Bedeutung. Der Flüssigkeitsaustausch zwischen intravasalem und interstitiellen Raum erfolgt durch Filtration und Reabsorption über die Kapillarwand [19].

Nach Ernest H. Starling wird dieser Flüssigkeitsaustausch vom hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckgefälle zwischen Kapillar- und Interstitialraum bestimmt. Unter Einbeziehung des sogenannten Filtrationskoeffizienten  $K_f$ , dem Produkt aus hydraulischer Leitfähigkeit der Kapillarwand und Austauschfläche ergibt sich folgende Beziehung für das pro Zeiteinheit filtrierte Volumen  $V$  [19]:

$$V = K_f \times P_{eff} = K_f \times (\Delta P - \Delta \Pi)$$

$P_{eff}$  = effektiver Filtrationsdruck

$\Delta P$  = Differenz *hydrostatischer* Drücke

$\Delta \pi$  = Differenz *kolloidosmotischer* Drücke

*Abbildung 1.1: Starling-Gleichung*

Diese Gleichung ist jedoch nur für eine "ideale" semipermeable Membran gültig. Da die Gefäßwände jedoch für Proteine nicht völlig undurchlässig sind, ist der onkotische Druck der Proteine nur zu einem Teil über die Gefäßwand wirksam, was durch den sogenannten Reflexionskoeffizienten  $\sigma$  berücksichtigt wird [131]. Die Werte dieses Koeffizienten rangieren zwischen null für Stoffe, die frei durch die Poren diffundieren, bis eins für Stoffe, die vollständig an den Poren der Membran reflektiert werden [19].

$$V = Kf \times [(P_{mv} - P_{if}) - \sigma \times (\Pi_{pl} - \Pi_{if})]$$

$P_{mv}$  = mikrovaskulärer Blutdruck

$P_{if}$  = interstitieller hydrostatischer Druck

$\Pi_{pl}$  = kolloidosmotischer Druck im Plasma

$\Pi_{if}$  = interstitieller kolloidosmotischer Druck

Die hydrostatische Druckdifferenz entspricht als Differenz zwischen dem kapillaren Blutdruck und dem interstitiellen Gewebedruck dem transmuralen Druck.

Der kolloidosmotische Druck wird von den Ladungen und Konzentrationen der Ionen auf jeder Seite der Membran bestimmt, die diese nicht permeieren können. Da Kapillarmembranen neben Wasser für alle Plasmaionen mit Ausnahme der anionischen Proteine mit einem Molekulargewicht über 60k Da permeabel sind [124], ist die Plasmaproteinkonzentration (PPC) für den kolloidosmotischen Druck im Plasma der wesentliche Einflussfaktor. Der interstitielle osmotische Druck wird in erster Linie von den filtrierte Plasmaproteinen und in geringerem Ausmaß von den Proteoglykanen im Interstitium bestimmt [124].

Ein Absinken des kolloidosmotischen Drucks im Plasma bewirkt nach der Starling-Gleichung über eine Zunahme des effektiven Filtrationsdruckes ( $P_{eff}$ ) eine verstärkte Auswärtsfiltration ins Interstitium. Die treibende Kraft der Filtration ist der Blutdruck in den Austauschgefäßen, dem der kolloidosmotische Druck der Plasmaproteine

entgegenwirkt. Auf Grund autoregulatorischer Mechanismen wirken sich Änderungen des arteriellen Blutdruckes nur geringfügig auf den effektiven Zirkulationsdruck aus, wohingegen Druckänderungen im venösen System sich "nahezu quantitativ auf den Filtrationsdruck übertragen" [131]. Das gebildete Kapillarfiltrat wird normalerweise über das Lymphsystem dem Blut wieder zugeführt, auf ein erhöhtes interstitielles Flüssigkeitsvolumen infolge gesteigerter kapillärer Filtration kann das Lymphsystem mit einer Steigerung seiner Flussrate reagieren, so dass zunächst noch kein interstitielles Ödem entsteht. Zudem fällt mit dem Flüssigkeitsstrom ins Interstitium, der nicht auf einer erhöhten Kapillarpermeabilität für Plasmaproteine beruht, auch der onkotische Druck im Interstitium mit einer daraus resultierenden Abnahme des effektiven Filtrationsdruckes. Erst größere Veränderungen der hydrostatischen oder der onkotischen Druckdifferenz führen daher zum Lungenödem.

### 1.3. Extravaskuläres Lungenwasser

Die Abschätzung der interstitiellen Flüssigkeitsansammlung mit in der Klinikroutine angewendeten Methoden wie Auskultation oder Röntgenthoraxaufnahmen lassen ein Ödem erst im fortgeschrittenen Stadium erkennen. Die Kerley-Linien als frühe Hinweise auf eine perivaskuläre Flüssigkeitszunahme in der Thoraxaufnahme treten erst auf, wenn die Flüssigkeitsmenge 50-80% über dem Normalwert liegt [142]. Die Auskultation ist diesbezüglich als Methode noch weniger sensitiv.

Weitere Versuche, die Menge der interstitiellen Flüssigkeitsansammlung zu quantifizieren, stellen auf Blutgasen beruhende Parameter des pulmonalen Gasaustausches dar.

Unter der Voraussetzung, dass bestimmte Lungenareale durch Flüssigkeitsvermehrung zwar von der Belüftung ausgeschlossen, aber noch perfundiert werden, ist eine Koppelung der pulmonalen Shuntfraktion  $[Q_s/Q_t]$  an den Flüssigkeitsgehalt der Lunge prinzipiell möglich [142].  $Q_s/Q_t$  gibt an, wieviel Prozent des Herzzeitvolumens bei einer Lungenpassage nicht oxygeniert werden [150]. Es existiert jedoch einerseits kein linearer Zusammenhang zwischen Shuntfraktion und der Menge der interstitiellen Flüssigkeitsansammlung [129], andererseits ist der Messwert stark vom Herzzeitvolumen des Patienten abhängig [142].

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz  $[AaDO_2]$  sollte aufgrund der

vergrößerten Diffusionsstrecke für Sauerstoff mit zunehmendem Lungenödem ansteigen. Bis zu einer interstitiellen Flüssigkeitsmenge von etwa 9ml/kg KG spielt sich ein geringes Lungenödem aber vor allem in den sogenannten "freien interstitiellen Räumen" perivaskulär oder peribronchial ab, welche als Pufferzonen dienen, damit die alveolokapilläre Kontaktfläche nicht sofort gestört wird. Erst bei einer weiteren pathologischen Flüssigkeitszunahme werden die Alveolarsepten auseinandergedrängt [142]. Bei einem geringen Lungenödem spielt sich die Flüssigkeitszunahme also vor allem in Bereichen ab, die nicht direkt am Gasaustausch beteiligt sind, so dass ein geringgradiges Lungenödem ohne Auswirkung auf die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bleiben kann. Zudem besteht auch hier eine erhebliche Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen und der Position der Hämoglobin-Sauerstoffdissoziationskurve [142].

Der Sauerstoffdiffusionskoeffizient [Horowitz-Koeffizient] ist als globaler Lungenfunktionsparameter nicht nur vom Zustand der Lungen, sondern auch noch von Perfusion und Ventilation abhängig.

Byrick et al. fanden bereits 1977 einen hochsignifikanten Anstieg des extravasalen Lungenwassers am ersten und zweiten postoperativen Tag nach einer aorto-koronaren Bypassoperation, der den Gasaustausch nicht beeinträchtigte [23]. Die Gruppe bediente sich damals einer von Noble und Severinghaus 1972 beschriebenen Doppelindikatorenmethode zur Quantifizierung des extravaskulären Flüssigkeitsgehaltes der Lunge [108]. Als Indikatorsubstanz wurden 8 ml einer gekühlten 3 prozentigen Salzlösung als Bolus in die Pulmonalarterie injiziert. Die Methode basiert auf der schon 1954 von Chinard und Enns angewandten Gesetzmäßigkeit, nach der aus der Dilution von Indikatoren zwischen zwei Messpunkten das Volumen zwischen diesen Punkten bestimmt werden kann [32]. Die hypertone Salzlösung wurde als Markersubstanz zur Erfassung des intravasalen Volumens verwendet, der Thermobolus zur Erfassung des gesamten Lungenvolumens, da Kälte, oder präziser formuliert negative Wärme, sowohl durch Konvektion intravasal als auch durch Konduktion extravasal im Gewebe weitergeleitet wird. Aus der Differenz der beiden Volumina kann das extravaskuläre Volumen berechnet werden. Da sich das extravaskuläre Volumen vorwiegend aus Wasser zusammensetzt, wird es mit dem extravasalen Lungenwasser [EVLW] gleichgesetzt [142]. Gee et al. benutzten 1971 erstmals Indocyaningrün als

intravasalen Indikator, der unmittelbar nach der Injektion an Eiweiß gebunden wird und so während der kurzen Lungenpassage den intravasalen Raum nicht verlassen kann [54;142]. Die Thermo-Green-Dye Doppelindikatordilutionsmethode [dye (engl.), Farbstoff] wurde durch Vergleiche zwischen In-vivo-Messungen und gravimetrischen Ergebnissen in Tierversuchen [90] wie auch bei menschlichen Lungen [142] validiert. Eine früher häufig postulierte Abhängigkeit der gemessenen EVLW Werte vom Herzzeitvolumen tritt bei der heute üblichen Messtechnik unter Verwendung eines Fiberoptik-Thermistor-Katheters nicht mehr auf [69]. Gray et al. beschrieben jedoch Probleme der transpulmonalen Thermo-dye Technik, Lungenödeme in nicht oder weniger stark perfundierten Lungenzonen nachzuweisen [57]. In Tierexperimenten mit chemisch induzierten Lungenödemem konnte gezeigt werden, dass die Menge des extravasalen Lungenwassers auf Grund einer Umverteilung des pulmonalen Blutflusses mit einer Minderdurchblutung der ödematösen Lungenbezirke und einer Hyperperfusion der restlichen Lunge (von Euler-Liljestrand Mechanismus) unterschätzt wurde [25]. Trotz dieser Limitationen ist die Messung des EVLW jedoch sensitiver bei der frühzeitigen Erkennung eines Lungenödems als alle anderen klinisch verfügbaren Methoden [7;61;69].

## 1.4. Demographische Aspekte

Inwieweit die durch die EKZ hervorgerufenen Veränderungen zu behandlungsbedürftigen Störungen verschiedener Organfunktionen führen, hängt neben den unterstellten Einflussfaktoren wie Dauer der EKZ und Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion vom Zustand der betroffenen Organsysteme ab. In Anbetracht der stetig ansteigenden Lebenserwartung der Bevölkerung, steigt auch der Anteil der Älteren und Multimorbiden am Patientenkollektiv stetig an. Schon heute beträgt der Anteil der über 70jährigen an den Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen, über 30%. Eine ständige Suche nach Verbesserungsmöglichkeiten in der Perfusionstechnik soll vor allem zur Senkung der Morbidität in dieser Patientengruppe beitragen.

## 1.5. Fragestellung

Durch den Fortschritt in der medizinischen Forschung seit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine konnten die negativen Auswirkungen des Einsatzes dieser Technologie auf den menschlichen Organismus beschrieben und in vielen Studien nachgewiesen werden, eine Minimierung dieser Risiken mit Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf steht jedoch gerade in Zeiten des zunehmenden Kostendrucks wieder im Zentrum des Interesses. Eine mögliche Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes oder zumindest des mit einem Anteil von 13% am Gesamtbudget die höchsten Kosten verursachenden Intensivstationsaufenthaltes ist hier neben einer verbesserten Lebensqualität der behandelten Patienten vorrangigstes Ziel.

Einen neuen Versuchsansatz stellt der Einsatz eines miniaturisierten, heparinbeschichteten extrakorporalen Systems dar (MECC-System<sup>®</sup>, JOSTRA AG, Hirrlingen, Deutschland). In zwei Studien wurde dieses Verfahren bereits als eine sichere Alternative zur standardmäßigen extrakorporalen Zirkulation beschrieben [51;95]. Die folgende prospektive Studie wurde durchgeführt, um Unterschiede der beiden Verfahren anhand der folgenden Fragestellung zu evaluieren:

Ist im Vergleich der beiden Verfahren (MECC vs Standard EKZ) ein Unterschied im klinischen Verlauf sowie insbesondere in der Ausprägung der folgenden Parameter feststellbar?

- Kolloidosmotischer Druck
- Intrathorakales Blutvolumen
- Extravasales Lungenwasser
- Kardiopulmonale Funktion
- IL-6 und IL-1ra (systemische Entzündungsreaktion)
- CK-MB und Troponin T (Myokardschädigung)

## 2. Materialien und Methodik

### 2.1. Studienaufbau

Zwischen Januar 2000 und August 2001 nahmen 26 Patienten, die sich am Deutschen Herzzentrum München einer elektiven koronaren Bypassoperation unterzogen, an einer prospektiv angelegten Studie teil.

Die Studie wurde gemäss der Deklaration von Helsinki 1964 sowie deren späterer Revision durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt; die Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Studie informiert und willigten mit ihrer Unterschrift in die Teilnahme ein. Vor Beginn der Studie wurden Kriterien definiert, bei deren Vorliegen die Patienten von der Studie ausgeschlossen werden mussten. Diese Ausschlusskriterien werden im folgenden aufgeführt und erläutert werden.

### 2.2. Ausschlusskriterien

- Alter > 75 Jahre<sup>1</sup>
- Körpergewicht < 60 kg<sup>2</sup>
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40%<sup>3</sup>
- Hämodynamische Instabilität oder Notfallindikation<sup>4</sup>
- Instabile Angina pectoris<sup>5</sup>
- Insulindependenter Diabetes mellitus<sup>6</sup>
- Immunologische Erkrankungen; Einnahme von Steroiden und anderen antiinflammatorischen Medikamenten<sup>7</sup>
- Akute Infektionen innerhalb der letzten 4 Wochen<sup>7</sup>
- Bestehende Klappenvitien<sup>8</sup>
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin > 1,3mg/dl)<sup>9</sup>
- Hämatokrit < 30%<sup>2</sup>

## 2.3. Erläuterungen

- <sup>1</sup> Wegen des Risikos mitbestehender Organfunktionseinschränkungen bei älteren Patienten wurde ein Höchstalter von 75 Jahren festgelegt.
- <sup>2</sup> Patienten mit geringem Körpergewicht und folglich geringem Blutvolumen haben ebenso wie Patienten mit präoperativ niedrigem Hämatokrit ein erhöhtes Risiko für perioperativ notwendige Bluttransfusionen. Wegen der möglichen Beeinflussung der Studienparameter wurden diese Patienten daher von der Studie ausgeschlossen.
- <sup>3</sup> Wegen der höheren Wahrscheinlichkeit eines gesteigerten postoperativen Katecholaminbedarfs bei stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und der hierdurch möglichen Beeinflussung der Studienparameter, wurden nur Patienten mit normaler Ejektionsfraktion (EF) aufgenommen.
- <sup>4</sup> Bei hämodynamischer Instabilität oder in Notfallsituationen ist mit myokardialer Zellschädigung zu rechnen, was die Studienparameter verfälschen könnte. Präoperative Katecholamingabe sowie mechanische Kreislaufunterstützung führten ebenso zum Ausschluss.
- <sup>5</sup> Patienten mit präoperativ pathologisch erhöhten myokardialen Ischämieparametern (CK-MB, Troponin T) nahmen nicht an der Studie teil.
- <sup>6</sup> Erhöhtes Risiko postoperativer Wundheilungsstörungen und damit Beeinflussung der postoperativen inflammatorischen Reaktion.
- <sup>7</sup> Mögliche Verfälschung der perioperativen Immunmodulation und damit der Studienparameter IL-6 bzw. IL-1ra (pro bzw. antiinflammatorische Zytokine).
- <sup>8</sup> Zusätzliche intrakardiale Eingriffe erhöhen die postoperative Ischämiezeit sowie das Risiko einer möglichen myokardialen Schädigung. Zudem ist eine Kardiotomie mit MECC nicht möglich, so dass keine Randomisierung vorgenommen werden könnte.
- <sup>9</sup> Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer veränderten Clearance der Studienparameter zu rechnen. Zudem ist die Nierenfunktion selbst Studienparameter.

Die 26 teilnehmenden Patienten wurden randomisiert einer der beiden folgenden Gruppen zugeordnet:

1. Kontrollgruppe mit kristalloider Füllung des extrakorporalen Kreislaufes (siehe 2.6.1).
2. MECC Gruppe mit retrograder Füllung des Systems mit Patientenblut (siehe 2.6.2).

## 2.4. Anästhesie und hämodynamisches Monitoring

Die Studienpatienten erhielten alle eine intravenöse Anästhesie mit 1µg/kg KG Sufentanil, 40µg/kg KG Midazolam und 100µg/kg KG Pancuronium.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden 0,5µg/kg/h Sufentanil und 20µg/kg/h Midazolam infundiert. Nach der Anästhesieeinleitung und der orotrachealen Intubation wurden die Patienten maschinell beatmet (Cato/ Cicero EM, Dräger, Lübeck).

Dies geschah mit 100% reinem Sauerstoff und unter einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) bis 4h nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), um den pulmonalen Gasaustausch sowohl über einen Anstieg der arteriellen Sauerstoffkonzentration ( $p_aO_2$ ) als auch über eine Zunahme der funktionellen Residualkapazität zu verbessern.

Der Säure-Basen-Status und die Blutgase wurden mit einem Massenspektrometer (Marquette; Milwaukee, WI, USA) sowie mit Blutgasanalysen (Ciba Corning, Medfield, MA, USA) kontrolliert.

Zwischen Hautschnitt und Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurden 500ml HAES 6% 200/0,5 sowie 500ml Ringer Laktat infundiert. Zur perioperativen Infektionsprophylaxe erhielten die Patienten 5 × 1,5g Cefuroxim (Zinazef<sup>®</sup>, Hoechst, Bad Soden). Zur Unterstützung der Nierenfunktion wurden während der EKZ

3µg/kg/min Dopamin infundiert. Nach Ende der EKZ wurde der arterielle Druck mit Dopamin in einer Dosierung bis 10 µg/kg/min zwischen 60 und 80mmHG eingestellt. Aprotinin wurde nach dem Hammersmith Protokoll [126] verabreicht. Dies sind 2 Millionen KIE in die Vorfüllung der HLM; 2 Millionen IE als loading dose i.v. über 20-

30 min, sowie 500 000 KIE pro Stunde während der extrakorporalen Zirkulation.

Die hämodynamischen Messungen wurden mit dem bei Herzoperationen standardisierten erweiterten Monitoring durchgeführt (Marquette, Milwaukee, WI, USA). Sie umfassten Herzfrequenz (HR), zentraler Venendruck (CVP), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck (PAP) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP). Die Herzminutenvolumen (HMV)-Bestimmung erfolgte nach der Indikatorverdünnungsmethode. Hierbei werden 10ml einer 0,9% eiskühlten NaCl-Lösung über die proximale Katheteröffnung des Swan-Ganz-Katheters in den rechten Vorhof injiziert, welche sich in dem vorbeiströmenden Blut verteilen. Die Temperaturänderung des Blutes kann über den im Pulmonalarterienast liegenden Thermistor kontinuierlich aufgenommen und registriert werden. Der Thermistor registriert die Veränderung der Bluttemperatur über die Zeit und sendet diese Information an den Prozessor des Monitoring-Systems, der eine Temperatur-Zeit-Kurve aufzeichnet. Die Fläche unter dieser Kurve ist umgekehrt proportional zur Blutflussrate in der Pulmonalarterie [85]. Wenn keine Shunts vorliegen, entspricht diese Blutflussrate dem durchschnittlichen Herzminutenvolumen. Eine Ausnahme bildet das Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz. Hierbei strömt das kalte Blut über die defekte Klappe zurück in den rechten Vorhof und führt zu einer verlängerten Thermodilutionskurve mit flacher Amplitude, so dass ein falsch-niedriges Herzzeitvolumen kalkuliert wird [83]. Der systemische Kreislaufwiderstandsindex (SVRI) sowie der Pulmonalvaskuläre Widerstandsindex (PVRI) wurden ebenfalls mit dem Marquette-Monitoring-System bestimmt. Zur Berechnung des Herzindex (HI) wird das Herzminutenvolumen auf die Körperoberfläche (KOF) des Patienten bezogen und so standardisiert.

$$HI = HMV / KOF [l / \text{min} / m^2].$$

$$SVRI = [(MAD - ZVD) / HI] \times 79,98$$

$$PVRI = [(PAD - PCWP) / HI] \times 79,98$$

Herzminutenvolumen, systemischer (SVRI) und pulmonaler (PVRI) Widerstandsindex wurden als Mittelwerte aus drei Berechnungen mit dem Marquette Monitoring System bestimmt.

## 2.5. Operationstechnik

Nach Lagerung, Desinfektion und steriler Abdeckung wurde ein Segment der vena saphena magna gewonnen und bis zu ihrer Verwendung in heparinisiertem Blut, 1:1 verdünnt mit Ringer-Lösung, aufbewahrt.

Gleichzeitig erfolgte nach medianer Sternotomie die Präparation der linken Arteria thoracica interna (left internal mammary artery, LIMA) zusammen mit den Begleitvenen und Lymphgefäßen sowie einem 1,5-2cm breitem Faszienstreifen. Die segmentalen Gefäßabgänge wurden koaguliert oder mit Metallclips versorgt. Die distale Absetzung erfolgte in Höhe der Aufzweigung in die Endäste, proximal wurde die Präparation bis zur A. subclavia fortgesetzt. Bis zu ihrer Verwendung wurde die LIMA in eine mit verdünnter Papaverin-Lösung getränkte Kompresse gehüllt und unter dem linken Sternoklavikulargelenk verwahrt.

Die Patienten wurden vor dem Absetzen der LIMA mit 3mg/kg/KG unfraktioniertem Heparin (Liquemin<sup>®</sup> N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) antikoaguliert. Bei einer ACT (Activated Clotting Time) unter 400 Sekunden wurden Repetitionsdosen von 1mg/kg KG Heparin gegeben.

Anschließend erfolgte die Präparation des Mediastinum. Der Anschluss der Herz-Lungen-Maschine (S3 oder CAPS, Stöckert Instrumente GmbH, München bzw. MECC, JOSTRA AG, Hirrlingen) erfolgte über eine arterielle Kanüle in der Aorta ascendens und über eine venöse Kanüle im rechten Vorhof. Während der EKZ wurde eine milde Hypothermie (32° C) erzeugt und das Herz bis zum Eintritt des Kammerflimmerns zusätzlich mit eiskalter NaCl Lösung gekühlt. Die Förderleistung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) betrug bezogen auf die Körperoberfläche der Patienten 2,4l/min/m<sup>2</sup>. Die Oxygenierung wurde alle 30 min durch Blutgasanalysen überprüft. Nach Erreichen der für den jeweiligen Patienten errechneten 100% Flussrate, bei vollständiger Übernahme der Blutzirkulation durch die HLM, klemmte der Operateur die Aorta ascendens ab und induzierte durch Kardioplegiegabe einen Herzstillstand.

Im kardioplegischen Herzstillstand wurden zuerst die erforderlichen distalen Anastomosen der Venen mit den Koronararterien und zuletzt der LIMA Bypass hergestellt. Kurz vor der Freigabe des Blutstroms über die Aorta wurde der LIMA-Bypass freigegeben und so die Reperfusion des Herzens eingeleitet. Die proximalen Anastomosen wurden während der Reperusionsphase an der partiell ausgeklemmten Aorta ascendens angelegt. Koronaranastomosen mit Segmenten der V. saphena magna wurden mittels einer fortlaufenden 7.0 Polypropylene Naht hergestellt. Der Anschluß an der ausgeklemmten Aorta ascendens erfolgt mittels 5.0 Polypropylene Naht. Für die Anastomosen der LIMA an den ramus interventricularis anterior wurde eine fortlaufende 7.0 Polypropylenenaht verwendet. Alle Anastomosen wurden unter Verwendung einer Lupenbrille ausgeführt. Nach ausreichender Reperusionszeit (20% der Ischämiedauer) wurden Zustand und Kontraktilität des Myokards beurteilt und die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine eingeleitet. Nach vollständiger Übernahme der Kreislauffunktionen durch den Patienten wurden Aorta und rechter Vorhof dekanuliert und durch Protamingabe eine ACT<120 sec. avisiert. Anschließend erfolgte die Anlage von epikardialen Schrittmacherdrähten am rechten Vorhof und Ventrikel und der schichtweise Verschluss der Operationswunde unter Einbringung von retrosternalen und pleuralen Drainagen.

## 2.6. Extrakorporale Zirkulation (ECC)

### 2.6.1. Standardausstattung (Kontrollgruppe)

Die verwendete Herz-Lungen-Maschine (S3 oder CAPS, Fa. Stöckert, München) war im arteriellen Schenkel standardmäßig neben einer Rollerpumpe (Fa. Stöckert ) mit einem mikroporösen Kapillarmembranoxygenator mit integriertem Wärmeausstauscher (Compactflow Module 7500, Fa. Dideco, Mirandola, Italien) und einem 40µm Filter (D734, Micro 40, Dideco) ausgestattet. Des Weiteren verfügte sie über ein Kardiotomiereservoir (D772 Venocard, Dideco), welches zugleich als venöses Reservoir diente und ein Schlauchset aus Silikon mit 3/8 Zoll für den arteriellen und 1/2 Zoll für den venösen Schenkel.

Vor Inbetriebnahme wurde das ganze System gespült, gefiltert (R3802 Pre Bypass

Plus With Vent, Pall, Dreieich) und mit folgendem Inhalt gefüllt:

<b>Substrat</b>	<b>Menge</b>
Ringer Laktat [ml]	1100
Mannitol 20 % [ml/kg]	3
NaHCO <sub>3</sub> 4,2 % [ml/kg]	5
Inzolen® [ml]	20
Heparin [IE]	5000

Die Konnexion des Schlauchsets mit der Kanüle erfolgte luftfrei.

Bei Perfusionsbeginn wurde nach Erreichen einer Flussrate von 2,4l/min/m<sup>2</sup> KOF eine milde Hypothermie erzeugt (32°C, rektal). Zusätzlich erfolgte eine lokale Kühlung des Herzens mit Eiswasser. Zur Kardioplegie wurde 4°C kalte HTK-Lösung nach Brettschneider (Custodiol®, Dr. Franz Köhler Chemie, Alsbach-Haehnlein) in die Aortenwurzel injiziert, bis der Herzstillstand eintrat. Anschließend erfolgte die Entlastung des linken Herzens durch kontinuierliche Absaugung mit dem Kardioplegiekatheter. Während der EKZ wurde entsprechend den Laborkontrollen Kalium (Inzolen®, Dr. Franz Köhler Chemie) und Natriumbikarbonat (Natriumbikarbonat 8,4%®, Delta Pharma GmbH, Pfullingen) substituiert. Die Wiedererwärmung begann mit der letzten koronaren Anastomose, so dass mit Beendigung der Reperfusionzeit normotherme Verhältnisse vorlagen. Nach Ende der EKZ und erfolgter Dekanulation von rechtem Vorhof und Aorta ascendens wurde das in der Herz-Lungen-Maschine zurückgebliebene Blut in einem Retransfusionsbeutel gesammelt und retransfundiert.

## 2.6.2. Minimale extrakorporale Zirkulation (MECC®)

MECC® ist ein minimiertes extrakorporales Kreislaufsystem (MECC System®, Jostra AG, Hirrlingen). Die Entlastung des Herzens erfolgt wie bei der herkömmlichen Herz-Lungen-Maschine durch venöse Drainage des Blutes aus dem rechten Vorhof und

arterielle Rückführung des oxygenierten Blutes unter Umgehung des Lungenkreislaufes. Im Gegensatz zur standardmäßigen EKZ bedient sich das MECC<sup>®</sup> System eines geschlossenen Schlauchsystems (closed loop system), verzichtet auf den Gebrauch eines Kardiotomiesaugers sowie eines venösen Blutreservoirs. Folglich kommt es neben dem fehlenden Luftkontakt im geschlossenen System durch Verzicht auf alle Arten von Reservoirs (Kardiotomie- und venöses Reservoir) zu keinerlei Kontakt des Patientenblutes mit Entschäumungsmitteln. Die Oberfläche, welche mit dem Patientenblut in Kontakt kommt, ist gegenüber der Standard EKZ deutlich reduziert.

Hauptbestandteile des Systems sind eine Zentrifugalpumpe (RotaFlow, s. Abbildung 2.1) mit integriertem Flussmesser (Flowprobe BE-00987) und ein Diffusionsmembranoxygenator (Quadrox "D" BE-HMOD 1010), die durch ein 180cm langes PVC Schlauchmaterial (3/8 Inch) in einem "closed-loop System" mit dem arteriellen 40 µm Filter (Quart 40µ BE-00175) verbunden sind. Weitere Bestandteile bilden eine arterielle Kanüle (ASF21 V 85 B BE-520037), ein venöser Zweistufenkatheter (BE-TS 3240 B 1018905), eine Kardioplegiekanüle (16-VP-V-Vent, alle Jostra AG, Hirrlingen) sowie das Blutgasmonitoringsystem (CDI 500, Terumo GmbH, Frankfurt a.M.) mit arterieller Blutgasmessung (CDI Shunt Sensor CDI510H) und venöser Sättigungsmessung (CDI H/S Cuvette 3/8, beides Fa. Terumo). Alle Komponenten mit Blutkontakt sind mit einem kovalenten Heparinbelag (Jostra BIOLINE COATING<sup>™</sup>) beschichtet.

Auf Grund des aktiven Ansaugens mit der Zentrifugalpumpe konnte der Durchmesser des Venenschlauches von 1/2 auf 3/8 Zoll verringert werden (1 Zoll  $\cong$  2,54cm). Durch Verkürzung der Arterien- und Venenleitungen, sowie durch den Verzicht auf ein venöses Reservoir konnte das Vorfüllungsvolumen auf durchschnittlich 900 cm<sup>3</sup> reduziert werden (siehe 2.6.2.2).

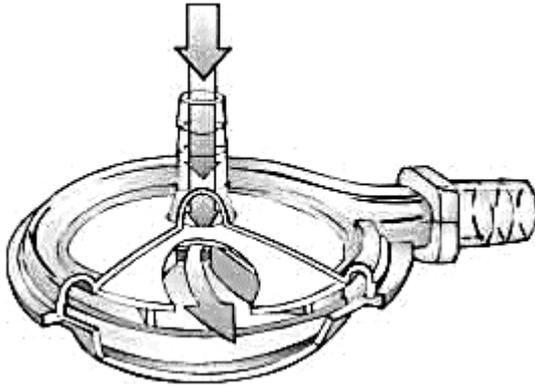


Abbildung 2.1: Zentrifugalpumpe RotaFlow<sup>®</sup>,  
Jostra AG, Hirrlingen

### 2.6.2.1. Inbetriebnahme

Das System wurde entsprechend der aseptischen Vorgaben aufgebaut.

Zum Füllen wurde zwischen arteriellem Ausgang und venösem Eingang mittels einer Rezirkulationslinie ein Kurzschluss hergestellt. Die venöse Linie enthielt im Bereich der HLM einen Bypass, der durch einen speziellen Infusionsbeutel (1000ml NaCl 0,9%, B. Braun Schiwa GmbH, Glandorf) mit Doppellueranschluss führt. Das System wurde von seinem tiefsten Punkt aus, welchen die Verbindung vom Zentrifugalpumpenausgang zum Oxygenatoreingang darstellt, gefüllt und weitgehend entlüftet. An einen Dreiwegehahn, montiert an einem 3/8 Zoll Konnektor, wurde ein Infusionsbesteck mit 0,9% NaCl Lösung angesteckt. Die Infusionslösung wurde unter Ausnutzung der Gravitationskraft infundiert, die Luft im System konnte über Dreiwegehähne an dem venösen Bypass entweichen. Die Dreiwegehähne wurden dann geschlossen und der Spezialinfusionsbeutel durch Brechen der Verschlüsse geöffnet. Nun wurde durch Einschalten der Zentrifugalpumpe Fluss über allen Komponenten aufgebaut. Durch wechselweises Umsetzen der Schlauchklemmen und durch Lenkung des Flusses mittels der Dreiwegehähne wurde das System vollständig entlüftet.

Als Saugsystem für das Blut aus dem OP-Situs diente ein Cell Saver<sup>®</sup>, wobei eine Saugelinie als Ventsauger und ein Sauger als OP-Feld-Sauger verwendet wurden. Nach Ende der EKZ und erfolgter Dekanulation von rechtem Vorhof und Aorta

ascendens wurde das im Cell Saver gewonnene Blut retransfundiert.

Beim MECC-System bleibt das zirkulierende Blutvolumen konstant, es kommt im Gegensatz zur standardmäßigen EKZ nicht zu einer partiellen Entleerung des Blutvolumens der Patienten in ein Reservoir.

Da es sich bei der miniaturisierten EKZ um ein geschlossenes System handelt, muss bei plötzlich vermindertem Blutrückfluss in den extrakorporalen Kreislauf die Fördermenge automatisch reduziert werden, um zu vermeiden, dass Luft ins Schlauchsystem und folglich in den arteriellen Schenkel gelangt.

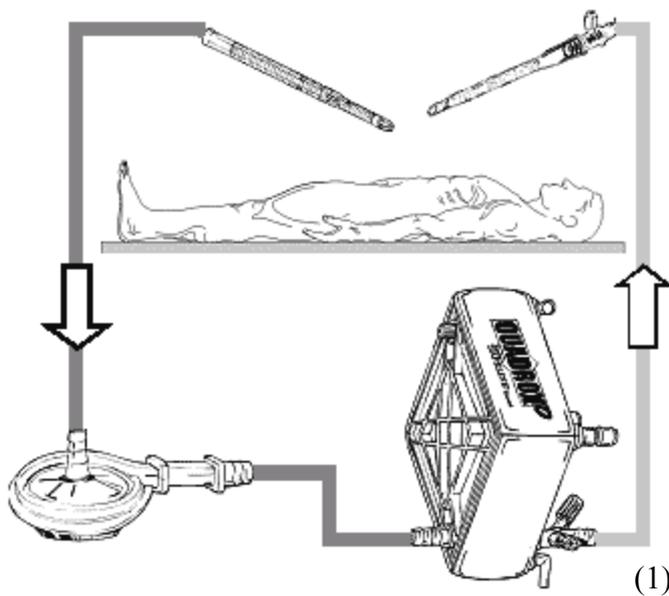


Abbildung 2.2: MECC-System<sup>®</sup>, Jostra AG, Hirrlingen

### 2.6.2.2. Retrogrades Autologes Priming und Kardioplegie

Vor Beginn der EKZ wurde ein Auffangbeutel am tiefsten Punkt des Systems (siehe

1 in Abb. 2.2) an die arterielle Linie angeschlossen und die kristalloide Vorfüllung des venösen Schenkels, des Oxygenators, sowie des arteriellen Schenkels mittels Patientenblut zu großen Teilen in den Auffangbeutel verdrängt. Der arterielle Mitteldruck der Patienten wurde hierzu zunächst mittels Phenylephrin auf Werte zwischen 80-100 mmHG angehoben, um eine mögliche passagere Hypotension im Rahmen der per definitionem anfänglich auftretenden hypovolämischen Periode während der Füllung des Systems mit autologem Patientenblut zu verhindern. Der Auffangbeutel mit der verdrängten kristalloiden Flüssigkeit wurde an die Rezirkulationslinie angeschlossen, um für einen etwaigen späteren Volumenbedarf zur Verfügung zu stehen. Somit konnte das im Vergleich zur standardmäßigen HLM schon stark reduzierte Primingvolumen durch ein "Retrogrades Autologes Priming" [125] noch weiter reduziert werden. Im Mittel verblieben nach dieser Prozedur lediglich 324ml kristalloides Priming Volumen im System.

Während der gesamten Prozedur wurden die Kreislaufparameter der Patienten streng überwacht. Die gesamte RAP Prozedur benötigte etwa 1-2 min vor Beginn der EKZ.

Die Kardioplegie erfolgte als modifizierte Blutkardioplegie nach Calafiore [24]. Hierbei wurde eine dreilumige Kardioplegiekanüle (16-VP-V-Vent, Jostra AG) in die Aorta eingebracht, deren Lumen I der Applikation der kardioplegischen Lösung diente. Lumen II wurde als ¼ Zoll Ventanschluß und Lumen III als Druckmesser in der Aortenwurzel genutzt. Eine 3/16 Zoll Kanüle führte von Lumen I zum Entlüftungskonnektor der Aortenkanüle. Diese Verbindungslinie war in der Mitte mit einem Luer-Konnektor versehen, an den die Perfusionsleitung angeschlossen wurde. Hier wurde die kardioplege Lösung bestehend aus 8ml Magnesium 50% (Casella med GmbH, Köln) und 40 ml KCL 14,9% (Braun, Melsungen) mit einer Spritzenpumpe nach folgendem Schema appliziert:

Initial wurde ein 3ml Bolus zur Unterstützung der Autoperfusion nach Abklemmung der Aorta und konsekutivem Druckabfall über der Kardioplegiekanüle gegeben. So ließ sich der Eintritt der Asystolie beschleunigen.

Es schloss sich eine zweiminütige Perfusionsphase mit einem Vorschub von 200 ml/h an. Schließlich wurde während der Operation die Kardioplegiegabe zweimal mit einem Vorschub von jeweils 120 ml/h für zwei Minuten wiederholt.

An den Ventanschluß (Lumen II) wurde die Absauglinie zum Cell Saver®

angeschlossen.

## 2.7. Bestimmung der Lungenfunktion

Zur Bestimmung der Lungenfunktion der Patienten wurden folgende Parameter verwendet:

- Inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck [mmHG]:

$$PIO_2 = (PB - PH_2O) \times FiO_2$$

$$PIO_2 = (PB - 47) \times FiO_2$$

- Alveolärer Sauerstoffpartialdruck [mmHG]:

$$PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2 / 0,8$$

- Alveolär-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz [mmHG]

$$AaDO_2 = (PAO_2 - PaO_2)$$

- Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt [%]:

$$\frac{Q_s}{Q_T} = \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2} \times 100$$

$$CaO_2 [\text{mmO}_2/\text{l Blut}] = (Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)$$

$$CvO_2 [\text{mmO}_2/\text{l Blut}] = (Hb \times 1,39 \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$$

$$CcO_2 [\text{mmO}_2/\text{l Blut}] = (Hb \times 1,39) + (PAO_2 \times 0,0031)$$

- Oxygenierungsindex (Horowitz Quotient) [mmHG]:

$$OxI = PaO_2 / FiO_2$$

$FiO_2$  = inspiratorische Sauerstoffkonzentration [%]; Hb = Hämoglobingehalt [g/l];

HZVI = Herzzeitvolumenindex [l/min/m<sup>2</sup>];  $Q_s$  = Shuntvolumen;

$Q_T$  = Herzminutenvolumen;  $CaO_2$  = arterieller Sauerstoffgehalt [ml O<sub>2</sub>/l Blut];

$CvO_2$  = gemischt venöser Sauerstoffgehalt [ml O<sub>2</sub>/l Blut];  $CcO_2$  = kapillarer Sauerstoffgehalt [ml O<sub>2</sub>/l Blut];  $PaO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHG];

$PvO_2$  = gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck [mmHG];  $PaCO_2$  = arterieller Kohlendioxidpartialdruck [mmHG];  $P_B$  = Barometerdruck [mm Hg];  $PH_2O$  = Wasserdampfdruck;  $SaO_2$  = arterielle Sauerstoffsättigung [%].

## 2.8. COLD<sup>®</sup> System

Das extravasale Lungenwasser (EVLW) wurde mit Hilfe des COLD<sup>®</sup> Systems der Firma Pulsion Medical Systems bestimmt. Das PULSION COLD Z-021<sup>®</sup> System ist ein integriertes Gerät zur Bestimmung von Herzzeitvolumen, Blutvolumen und extravasalem Lungenwasser. Hierbei werden mehrere Parameter mit einer einzigen Messsonde bestimmt. Bei dieser Messsonde handelte es sich um einen femoralarteriellen Faseroptik-Thermistor-Katheter (4F-PULSIOCATH arterial Oxymetry-TDD-catheter, Fa. Pulsion Medical Systems, München), der über die Femoralarterie ca. 40cm weit in die abdominale Aorta eingeführt wird. Über diesen Katheter können sowohl Temperaturveränderungen im Blut als auch Farbstoffkonzentrationsänderungen der Indikatorsubstanz Indocyaningrün (ICG) kontinuierlich registriert werden. Prinzip der Messungen ist die Kombination von Reflexphotometrie und Temperaturmessung.

Des Weiteren wurde ein Verbindungskabel zwischen COLD<sup>®</sup> System und Swan-Ganz Katheter zur Messung der Thermodilution in der arteria pulmonalis angeschlossen.

### 2.8.1. Methodik

Zunächst wurde ein Balloneinschwemmkatheter nach Swan und Ganz (7,5F, Baxter, Irvine, CA, USA) mit der Spitze in einer der beiden Aa. pulmonales platziert. Es handelt sich hierbei um einen dreilumigen Multifunktionskatheter, der an seiner Spitze mit einem Thermistor und einem aufblasbaren, endständigen Ballon versehen ist. Neben einer Ballonblähleitung enthält der verwendete Katheter zwei weitere Lumina: ein distales, endoffenes Lumen zur Messung des Drucks in der A. pulmonalis und ein proximales Lumen, dessen Öffnung ca. 30cm von der Spitze entfernt liegt. Dieser Katheter wurde von der rechten V. jugularis interna in Seldinger-Technik zentralvenös vorgeschoben. Auf Höhe der V. cava superior wurde der

endständige Ballon mit 1,5ml Luft gefüllt, so daß er beim weiteren Vorschieben mit dem Blutstrom in die A. pulmonalis schwimmen konnte. Der Weg des Katheters konnte hierbei anhand der charakteristischen Veränderungen der Druckkurve auf dem Monitorsystem verfolgt werden. Seine endgültige Lage erreicht der Katheter in einer Einklemmungsposition zumeist in einer Bronchialarterie des rechten Hauptstammes.

Anschließend wurden 10ml einer Indikatorlösung, die 1mg Indocyaningrün (ICG) pro ml Aqua ad injectabile enthielt, als Kältebolus (0-4° C) über den proximalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters in den rechten Vorhof appliziert. Das System registriert den Temperaturabfall am Injektatmessfühler (PC70201, Fa. Pulsion, München), der vor den proximalen Schenkel des Katheters montiert wurde und startet die Messdatenaufzeichnung.

Ein zentralvenös applizierter Indikator durchmischt sich nach Applikation als Bolus mit dem enddiastolischen Volumen (EDV) des rechten Vorhofs, wird weitertransportiert in den rechten Ventrikel, wo er weiter in dessen EDV verdünnt wird und durchläuft mit der Transportgeschwindigkeit des Herzminutenvolumens die Lunge und das linke Herz. Dies sind die wesentlichen von beiden Indikatoren (Farbstoff und negative Wärme bzw. "Kälte") durchlaufenen Volumina; die übrigen bis zur Detektion in der Aorta abdominalis noch zu durchlaufenden Gefäßvolumina finden aufgrund der relativ geringen arteriellen Gefäßcompliance lediglich als kleine Volumenkonstante Berücksichtigung.

Indocyaningrün ist ein iodhaltiger Farbstoff, der nach Injektion in das Gefäßsystem durch Bindung an Plasmaproteine mit einem MG > 70.000 Dalton streng intravasal bleibt und sich deshalb zur selektiven Markierung des Intravasalraumes eignet [91;92;117;118]. Er wurde von Fox et al. [49] und Kramer und Ziegenrucker [84] zur Messung des Herzzeitvolumens eingeführt. Der entscheidende Vorteil dieses Farbstoffes gegenüber anderen Indikatorfarbstoffen liegt in seinem Absorptionsspektrum [117]. Der Farbstoff hat ein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 805nm, einem sogenannten isobestischen Punkt des Blutes, an dem die substanzspezifische Lichtabsorption unabhängig von der jeweiligen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ist [49;84;88]. Bei Wellenlängen über 900nm besteht hingegen praktisch keine Absorption.

Negative Wärme kann im Gegensatz dazu infolge direkter Wärmeleitung

(Konvektion) und über Teilchentransport (Diffusion) auch extravasale Räume erfassen, wobei vor allem der extravasale Raum der Lunge aufgrund der im Vergleich zu den Herzkammern mehr als 1000-fach größeren Wärmeaustauschfläche des pulmonalen Gefäßsystems betroffen ist. Bei der Herz-Lungenpassage kommt es jedoch nicht zu einem Verlust des Indikators Kälte [3;116]. Über den 4F Faseroptik-Thermistor-Katheter wurden nach Herz-Lungenpassage und Durchfließen des thorakalen Segments der Aorta die ICG-Konzentration anhand der Absorption von Licht einer Wellenlänge von 800 nm (Referenzwellenlänge 930 nm) sowie die Thermodilution im arteriellen System bestimmt. Die Temperaturänderung wurde mittels einer speziellen Thermodilutionsmessbrücke (ZIB-03, Fa. Pulsion, München) registriert.

## 2.8.2. Prinzip der Volumenberechnung

### 2.8.3. Thermodilution

Das COLD<sup>®</sup> System berechnet das Herzminutenvolumen ausschließlich nach der Thermodilutionsmethode (siehe 2.4). Diese ist eine Anwendung des Fick'schen Prinzips der Massenerhaltung, dem die Überlegung zugrunde liegt, dass die in einem Organ aus dem Blut aufgenommene oder an dieses abgegebene Stoffmenge  $m$  gleich der Differenz zwischen der zugeleiteten und abgeführten Menge dieses Stoffes ist [19]. Bei der Thermodilution geht man davon aus, dass eine in den Blutstrom injizierte Indikatormenge  $m$  stromabwärts mengenmäßig wieder erscheinen muss.

Durch Injektion eines Indikators in den Blutkreislauf und Registrierung der Konzentrationsänderung stromabwärts entsteht eine Konzentrationskurve am Ort der Detektion. Die pro Zeiteinheit am Meßpunkt vorbeifließende Indikatormenge  $[m_{\text{raus}}]$ , das Produkt aus Fluss  $[V]$  und Konzentration  $[c]$  zum jeweiligen Zeitpunkt, bezeichnet man als Indikatorflussdichte  $[m_{\text{raus}}(t)]$ .

$$m_{\text{raus}}(t) = V(t) \times c(t)$$

Die Gesamtmenge des Indikators, die nach Bolusapplikation den Messpunkt passiert, ergibt sich aus der Fläche unter der Konzentrationskurve. Unter der Annahme, dass der Fluss  $[V]$  über die Zeit konstant ist,

$$V(t) = V$$

kann er vor das Integral gestellt werden. Dies ist insofern eine vereinfachte Betrachtungsweise, da der Fluss in Wirklichkeit nicht konstant, sondern pulsatil ist.

Für die Bestimmung der Stromvolumina ergibt sich dabei folgender Zusammenhang:

$$m = m_{\text{raus}} = m_{\text{rein}} = V \int_{t=0}^{\infty} V(t) \times c(t) dt \quad [69]$$

Das berechnete Flussvolumen verhält sich dabei umgekehrt proportional zur Fläche unter der Kurve [85].

$$V = \frac{m}{\int_{t=0}^{\infty} c(t) dt}$$

In unserem Fall handelt es sich bei dem berechneten Flussvolumen um das Herzzeitvolumen und bei der verwendeten Indikatorsubstanz um eine negative Wärmemenge (Kälte).

$$HMV = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_b dt} [l / \text{min}]$$

$T_b$  = Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus

$T_i$  = Temperatur der injizierten Lösung

$V_i$  = Injektatvolumen

$K$  = Korrekturkonstante; Quotient der Produkte von spezifischem Gewicht und spezifischer Wärme von Blut und Injektat.

$\int \Delta T_b dt$  = Fläche unter der Thermodilutionskurve

Das Messprinzip beruht auf der Annahme, dass das repräsentative Indikatorverteilungsprofil über die Zeit in Gänze registriert wird. Um den Anteil der Rezirkulation und damit die mögliche Überlagerung der idealerweise monoexponentiell abfallenden Kurve zu eliminieren, wird eine lineare Extrapolation des absteigenden Schenkels der Indikatorkurve auf die Nulllinie vorgenommen [117]. Das COLD<sup>®</sup> System kann das Herzminutenvolumen sowohl aus der pulmonal arteriellen (HZVpa) als auch aus der femoral arteriellen (HZVa) Thermodilutionskurve bestimmen. Bei normalem Wassergehalt der Lunge sind die arteriell registrierten Thermodilutionskurven fünfmal länger als die pulmonal arteriellen. Aufgrund der deutlich längeren Zeitdauer der Thermodilutionskurve ist die arterielle Herzzeitvolumenmessung nicht so stark von der Atemphase abhängig wie die Messung in der A. Pulmonalis. Lichtwarck et al. fanden für die HZVpa Messung einen Variationskoeffizienten von 6,6%, für die HZVa Messung aber lediglich einen von 3,8%. Das femoralarteriell gemessene Thermodilutions-Herzzeitvolumen dient daher im PULSION COLD<sup>®</sup> System als Ausgangsparameter für die Berechnung der diversen Blutvolumina und des extravasalen Lungenwassers [93].

## 2.8.4. Messung von Transitzeiten

Das Prinzip der Messung von Verteilungsvolumina mit dem Cold System lässt sich an dem vereinfachten Beispiel einer geraden, durchströmten Röhre mit nichtlaminarem Fluss verdeutlichen. Hier hängt die Zeit, nach der der Indikator am Ende der Röhre erscheint (mittlere Durchgangszeit, mean transit time [MTt]), von der Höhe des Fusses [V] und dem Volumen der Röhre [V<sub>d</sub>] ab.

$$MTt = \frac{V_d}{V} \quad [69].$$

Bei biologischen Systemen kommt es jedoch stets zu einer Dispersion des Indikators, so dass die Indikatorkurve als Transitzeitenverteilung für die einzelnen

Indikatorpartikel betrachtet werden kann, wobei die Konzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt die Anzahl der Indikatorpartikel repräsentiert, die zu diesem Zeitpunkt am Messort erscheinen [69].

$$MTt = \frac{\int_{t_0}^{\infty} c(t) \times t dt}{\int_{t_0}^{\infty} c(t) dt} [69].$$

Aus den mit dem COLD<sup>®</sup> System bestimmbaren Indikatorverdünnungskurven

- Thermodilution im arteriellen System (A. femoralis; TDa)
- Farbstoffdilution im arteriellen System (A. femoralis; FDa)

lassen sich jeweils die mittleren Durchgangszeiten von Kälte [ $MTtTDa$ ] und Farbstoff [ $MTtTFa$ ] berechnen.

Die Multiplikation der mittleren Durchgangszeit mit dem Herzminutenvolumen ergibt das von dem betreffenden Indikator durchlaufene Volumen vom Ort der Injektion bis zum Ort der Messung. Auf diese Weise wurden folgende intrathorakale Volumina mit dem COLD<sup>®</sup> System berechnet:

- Intrathorakales Blutvolumen:

$$ITBV = MTt FDa \times HMVTDa [ml]$$

$$ITBVI = ITBV / KOF [ml / m^2]$$

- Intrathorakales Thermovolumen:

$$ITTV = MTt TDa \times HMVTDa [ml]$$

- Extravasales Lungenwasser:

$$EVLW = ITTV - ITBV [ml]$$

$$EVLWI = EVLW / KG [ml / kg]$$

*KG = Körpergewicht*

Aufgrund der Messstrecke zwischen dem Ort der Injektion (rechter Vorhof) und dem Detektionsort in der A. femoralis ist das errechnete Volumen um den Volumenanteil der Aorta größer als das physiologisch definierte intrathorakale Blutvolumen.

## 2.9. Laboranalysen

### 2.9.1.1. Messzeitpunkte

Zu folgenden Zeitpunkten wurden Blutproben entnommen und im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Deutschen Herzzentrums München analysiert:

1. Nach Einleitung der Anästhesie, vor Hautschnitt
2. 15 min nach Beginn der EKZ
3. 5 min vor Ende der EKZ
4. 2h nach EKZ Ende
5. 4h nach EKZ Ende
6. Am Morgen des 1. postoperativen Tages; etwa 18 h postoperativ
7. Am Morgen des 2. postoperativen Tages
8. Am Morgen des 3. postoperativen Tages
9. Am Morgen des 4. postoperativen Tages

Die Blutprobenentnahme während der Zeitpunkte 1-6 erfolgte über einen peripheren arteriellen Zugang aus dem arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine bzw. aus dem proximalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters für die gemischt-venösen Blutgase. Die Proben 7-9 wurden durch periphere Venenpunktion gewonnen.

### 2.9.1.2. Analysierte Blutparameter

Folgende Werte wurden bei jedem Patienten bestimmt:

<b>Parameter</b>	<b>Messzeitpunkte</b>
- Myokardspezifisches Troponin T im Serum	1/5/6/7/8/9/10
- CK-MB im Serum	1/5/6/7/8
- Proinflammatorisches Zytokin Interleukin IL-6 im Plasma	1/3/5/9
- Antiinflammatorisches Zytokin Interleukin IL-1ra im Plasma	1/3/5/9
- Kolloidosmotischer Druck (KOD) im Plasma	1-7
- Harnstoff (Hst) und Kreatinin (Krea) im Serum	1/6/7/8
- Gesamteiweiß im Serum	1/6/7/8
- Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hk) im Plasma	1-7
- Kleines Blutbild	1-7
- Gesamteiweiß	1-9
- gemischt-venöse und arterielle Blutgase	1-6

Hämodynamische Messungen sowie die Bestimmung des extravasalen Lungenwassers wurden zu den Messzeitpunkten 1 und 4-6 durchgeführt, Tests der Lungenfunktion zu den Zeitpunkten 1,4 und 5.

### 2.9.1.3. Probengewinnung

Laborparameter, die routinemäßig durch das Labor erfasst werden konnten (Hst, Krea, CK, CK-MB, Hb, Hk, kleines Blutbild, Gesamteiweiß, Blutgase) wurden sofort gemessen.

Pro Messzeitpunkt wurden je eine Serum- und Zitratblutprobe sofort nach Entnahme für 15 min bei 3000U/min und 4°C zentrifugiert. Anschließend wurden die Überstände in 0,5 ml Cryovials abpipettiert und bei -80°C aufbewahrt. Aus diesem Material erfolgte die Bestimmung der Zytokine und des Troponin T.

Für die Bestimmung des KOD wurden Blutproben mit 6ml heparinisiertem arteriellem Blut entnommen. Diese wurden für 15 min bei 3000U/min und 4°C zentrifugiert und das gewonnene Plasma in 0,5 ml Cryovials bei -80°C aufbewahrt.

#### 2.9.1.4. Durchführung der Messungen

Das kardiale Troponin T (cTnT) wurde in einem 1-Schritt Sandwich-Test nach dem Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay Prinzip (ECLIA) mit dem Analyseautomat Elecsys 1010 der Firma Roche Diagnostics (Mannheim) bestimmt. Der Test ist hochspezifisch für kardiales Troponin T. Die Kreuzreaktivität mit Skelettmuskel Troponin T beträgt 0,001%. Die funktionelle Sensitivität liegt unter 0,02 ng/ml.

Die Serumkonzentrationen der CK-MB, des Hämoglobins sowie des Harnstoffs und des Kreatinins wurden als Standardparameter im Automatenlabor des Instituts für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Deutschen Herzzentrums München bestimmt. Auf die Messmethodik wird daher nicht näher eingegangen. Gleiches gilt für die Bestimmung der Blutgase, welche vollautomatisch an einem Blutgasanalysegerät auf der herzchirurgischen Intensivstation des Hauses ausgewertet wurden (Ciba Corning, Medfield, MA, USA).

Die Bestimmung des proinflammatorischen Zytokins IL-6 erfolgte mit dem „Immulite Sandwich-Chemilumineszenz Immunoassay“ Immulite<sup>®</sup> IL6 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA).

Hierbei reagiert das in der Plasmaprobe vorhandene IL-6 zunächst mit einem an eine feste Phase -eine Kunststoffkugel- gebundenen monoklonalen Antikörper. Alle in der Probe vorhandenen Moleküle mit Antigenwirkung werden gebunden. Nach Separation der übrigen Plasmabestandteile wird ein zweiter Antikörper zugesetzt, der polyklonalen Ursprungs ist, ebenfalls gegen das Antigen IL-6 gerichtet ist, an anderer Stelle als der erste ansetzt und mit dem Enzym Alkalische Phosphatase markiert ist. Das Antigen liegt nun wie in einem „Sandwich“ zwischen zwei Antikörpern. Nichtgebundener, überschüssiger zweiter Antikörper wird weggespült. Das Enzym spaltet ein zugefügtes Substrat unter Emission von Lichtquanten. Die Anzahl der emittierten Photonen ist hierbei der Menge an gebundenem Enzym und damit auch der Menge an Interleukin IL-6 proportional.

Die Messung erfolgte mit dem automatisierten Immulite<sup>®</sup> System, bei dem die Zugabe der Reagentien, die Inkubation, die Separationen und die Detektion der Photonen vollautomatisch durchgeführt wird.

Die Messung der Konzentration von Interleukin IL-1ra erfolgte ebenfalls mit einem „Sandwich“-Immunoassay. Hier wurde ein colorimetrisches Enzymimmunoassay im

Mikrotiterplattenformat verwendet (Quantikine® Test von R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

### 2.9.1.5. Bestimmung des kolloidosmotischen Druckes (COP)

Bei der Bestimmung des Kolloidosmotischen Drucks (KOD) im Plasma kommen zwei Methoden in Frage. Er lässt sich zum einen anhand der Bestimmung des Plasmagesamteiweisses (TP) mit Hilfe der Landis-Pappenheimer Gleichung [87] errechnen:

$$COP = 2.1(TP) + 0.16(TP^2) + 0.009(TP^3)$$

Abbildung 2.2: Landis-Pappenheimer Gleichung

Die Gleichung wird jedoch bei Veränderungen des Plasma pH, Änderungen in der Ionenbindungskapazität der Proteine und Abweichungen des Albumin/Globulin Verhältnisses von Normalwerten ungenau [128]. Deshalb ist nach herrschender Ansicht die direkte Messung des kolloidosmotischen Drucks zu bevorzugen [18;139]. Hierzu bedienen wir uns eines Membranosmometers (Osmomat 050, Gonotec, Berlin), in dem der kolloidosmotische Druck gegen Ringerlösung gemessen wurde. Die verwendeten Membranen wiesen eine Ausschlussgrenze für Moleküle mit einer relativen Masse >20kDa auf. Dem Gerät liegt folgendes Messprinzip zu Grunde: Die zentrale Messeinheit besteht aus einer unteren mit Ringerlösung gefüllten Referenzkammer und einer nach oben offenen Probenkammer, die durch eine semipermeable Membran der Porengröße 20kDa getrennt sind. Nur Wassermoleküle und Elektrolyte können diese Membran permeieren. Das kolloidhaltige Lösungsmittel (in unserem Fall die Blutprobe) wird nun in die Probenkammer gefüllt. Aufgrund des kolloidosmotischen Differenzdruckes diffundiert nun Lösungsmittel (in unserem Fall Ringer Laktat®) in die Probenkammer und erzeugt einen Unterdruck in der Referenzkammer. Im Äquilibrium, wenn der Unterdruck in der Referenzkammer dem Druck entspricht, den die kolloidal gelösten Makromoleküle auf die Membran ausüben, wird der negative Druckgradient mit einem Drucktransmitter unter der Referenzkammer registriert, in ein elektrisches Signal umgewandelt und digital in mm

HG angezeigt.

## 2.10. Klinischer Verlauf

### Erhebung präoperativer klinischer Daten

- Alter
- Geschlecht
- Körpergröße [cm]
- Gewicht [kg]
- Körperoberfläche [m<sup>2</sup>]
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [%]

### Erhebung operativer Daten

- EKZ-Dauer [min]
- Aortenabklemmzeit (X-Clamp) [min]
- Anzahl der Anastomosen

### Erhebung postoperativer klinischer Daten

- Postoperative Beatmungsdauer[h]<sup>10</sup>
- Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (ICU) [d]
- Auftreten von Vorhofflimmern
- Zeit bis zur vollständigen Mobilisation<sup>11</sup>
- Dauer des postoperativen stationären Aufenthalts<sup>12</sup>
- Flüssigkeitsbilanzen<sup>13</sup>

### Erläuterungen:

<sup>10</sup> Sobald der Patient ansprechbar war und auf Aufforderung eigene Atemzüge durchführte, sowie ein  $pO_2 > 80$  mmHG bei  $FiO_2 < 0,6$  vorlag, wurde auf Spontanatmung am Y-Stück (6l/min  $O_2$ -Zufuhr) für 30 min übergegangen. Bei einem  $pO_2 > 80$  mmHG,  $pCO_2 < 50$  mmHG, Atemzugvolumen  $> 7$ ml/kg KG (Wright Respirometer) und ausreichender Vigilanz wurde die Extubation durchgeführt.

<sup>11</sup> Gehen in Begleitung auf Stationsebene

<sup>12</sup> Ein Patient wurde entlassen, wenn er ausschließlich auf orale Medikation eingestellt war, Treppen steigen konnte, keine klinisch relevanten und behandlungsbedürftigen Perikard- oder Pleuraergüsse aufwies (Röntgen Thorax und Echokardiographie) sowie keine klinischen oder laborchemischen Anzeichen auf eine Infektion oder eine Niereninsuffizienz vorlagen.

<sup>13</sup> Die Flüssigkeitsbilanzen von präoperativ (= vor dem Hautschnitt) bis:

1. Zum Ende der EKZ
  2. Zum Morgen des 1. postoperativen Tages (18h nach EKZ)
  3. Zum Morgen des 2. postoperativen Tages
- wurden berechnet.

Folgende Flüssigkeiten wurden in der Bilanzierung aufgeführt:

1. Bis zum Ende der EKZ

- alle infundierten kristalloiden Flüssigkeiten
- alle infundierten kolloidalen Flüssigkeiten (HES)
- Blut, Frischplasma oder Humanalbumin
- das Priming Volumen für die Herz-Lungen-Maschine
- die Kardioplegiemenge

abzüglich

- der Urinmenge
- der Restblutmenge aus dem extrakorporalen Kreislauf nach EKZ-Ende
- des gewonnenen Blutes aus dem Cell Saver (nur MECC-Gruppe)

2. Bis zum Morgen des 1. postoperativen Tages

- die Flüssigkeitsbilanz unter 1.
- die Restblutmenge aus dem extrakorporalen Kreislauf
- das gewonnene Blut aus dem Cell Saver (nur MECC-Gruppe)
- alle infundierten kristalloiden Flüssigkeiten

- alle infundierten kolloidalen Flüssigkeiten (HES)
- Blut, Frischplasma oder Humanalbumin
- das retransfundierte Volumen aus dem Blutverlust über die Thoraxdrainagen

abzüglich

- der Urinmenge
- des postoperativen Blutverlustes über die Thoraxdrainagen

### 3. Bis zum Morgen des 2. postoperativen Tages

- die Flüssigkeitsbilanzen unter 2.
- alle infundierten kristalloiden Flüssigkeiten
- alle infundierten kolloidalen Flüssigkeiten (HES)
- Blut, Frischplasma oder Humanalbumin
- das retransfundierte Volumen aus dem Blutverlust über die Thoraxdrainagen

abzüglich

- der Urinmenge
- des postoperativen Blutverlustes über die Thoraxdrainagen

Der intraoperative Blutverlust über Kompressen, Abfallsauger sowie insensible Flüssigkeitsverluste wurden nicht gemessen. Sie wurden für alle Patienten als gleich groß angenommen und fanden keinen Niederschlag in der Bilanzierung.

Die behandelnden Ärzte auf der Intensivstation hatten keine Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten, um eine möglichst identische Nachbehandlung zu ermöglichen.

Postoperativ wurde auf der Intensivstation ein zentraler Venendruck von 10 mmHG angestrebt und gegebenenfalls kolloidale Lösungen (HES 6% 200/0,5) infundiert.

Zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Druckes von 60-80 mmHG wurden, falls notwendig, vasoaktive Substanzen (Dopamin und Noradrenalin) verabreicht.

Zum Morgen des 1. postoperativen Tages wurde eine negative kristalloide Flüssigkeitsbilanz von ca. 500-1000 ml angestrebt und bei unzureichender Urinausscheidung die Diurese mit geringen Dosen Furosemid (10-20 mg Lasix® i.v.)

forciert.

## 2.11. Statistik

### 2.11.1. Stichprobenumfang

Das extravasale Lungenwasser EVLW liegt postoperativ etwa 40-60% über dem präoperativen Wert [12;70]. Unter der Annahme einer Reduktion des extravasalen Lungenwassers um ca. 40% in der MECC-Gruppe im Vergleich zur Standardbehandlung (Kontrollgruppe) mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art  $\alpha=5\%$  und einer Fehlerwahrscheinlichkeit 2. Art  $\beta=10\%$  ergibt sich in einer Power-Kalkulation eine Fallzahl von  $n=10$  pro Gruppe bzw.  $n=20$  für die gesamte Studie.

### 2.11.2. Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS<sup>®</sup> für Windows Version 10.0.7.

Alle Werte sind Mittelwerte und Standardabweichungen (mean  $\pm$  SD).

Die Daten wurden zunächst für jede Gruppe einzeln einer Varianzanalyse mit dem nichtparametrischen Friedmann-Test für Messwiederholungen bei einer Stichprobe unterzogen.

Post-hoc Vergleiche innerhalb der Gruppen wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Für Gruppenvergleiche wurden der Mann-Whitney U-Test zum Vergleich zweier Verteilungen sowie der Chi-Quadrat Test angewendet, wenn proportionale Vergleiche benötigt wurden. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Demographische Daten und operative Parameter

Die präoperativen demographischen Daten der Patienten sowie die operativen Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen und sind im Anhang, Tabelle 1, wiedergegeben.

### 3.2. Postoperative Parameter

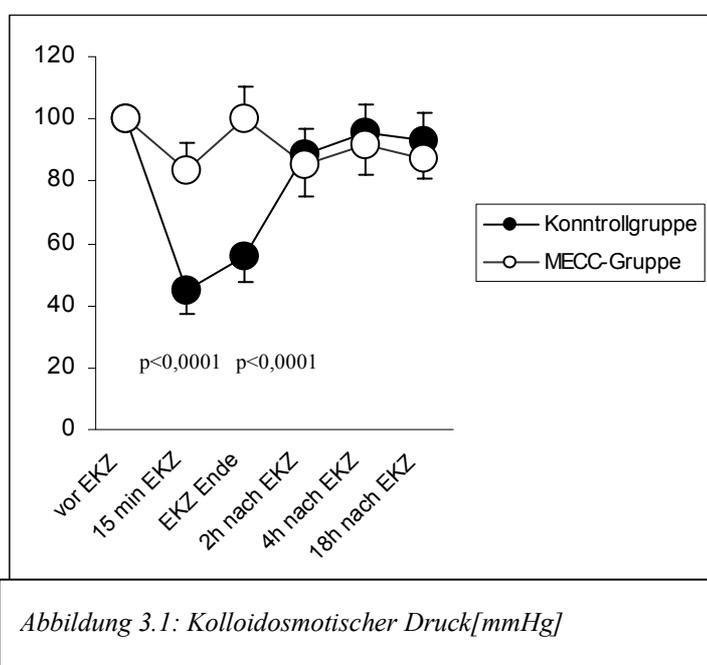
Beatmungsdauer, Dauer des Intensivstations- und Klinikaufenthaltes sowie das postoperative Auftreten von Vorhofflimmern waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Der Zeitraum bis zur vollständigen Mobilisation, das heißt, bis die Patienten in Begleitung auf dem Gang spazieren gehen konnten, war jedoch in der MECC Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe.

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 2, aufgezeichnet).

### 3.3. Kolloidosmotischer Druck

Während der EKZ fiel der KOD ab. Die niedrigsten Werte wurden in der Kontrollgruppe 15 min nach EKZ Beginn, nach Infusion der kristalloiden Kardioplegie gemessen, in der MECC Gruppe wurden die niedrigsten Werte kurz vor EKZ Ende registriert. Danach stieg der KOD in beiden Gruppen wieder an, bis er in der Kontrollgruppe 4h nach der EKZ seinen Ausgangswert annähernd wieder erreicht hatte. In der MECC Gruppe lag der KOD sowohl absolut als auch prozentual noch signifikant unter dem präoperativen Wert. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich 15 min nach EKZ Beginn und kurz vor EKZ Ende signifikante Unterschiede. Diese fanden sich sowohl bei Betrachtung der absoluten Werte als auch bei der prozentualen Darstellung in Bezug auf den präoperativen Wert. Hier fand sich in der Kontrollgruppe ein mittlerer Abfall auf 45 bzw. 56% des Ausgangswertes, in der MECC Gruppe betrug der kolloidosmotische Druck hingegen noch 84 bzw 78% des präoperativen Wertes (siehe Abbildung 3.1).

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 6, aufgezeichnet).



### 3.4. Intrathorakales Blutvolumen

Der Index des intrathorakalen Blutvolumens (ITBVI) zeigte keine Veränderung durch die EKZ.

Im Gruppenvergleich war das Blutvolumen zum 2h Messzeitpunkt und am ersten postoperativen Tag in der MECC Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. (Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 6 aufgezeichnet).

### 3.5. Extravasales Lungenwasser

Während das extravasale Lungenwasser bezogen auf das Körpergewicht (EVLWI) in der Kontrollgruppe 2h nach der EKZ signifikant anstieg, konnten in der MECC Gruppe keine signifikanten Änderungen registriert werden. Im Gruppenvergleich zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der prozentualen Veränderung in Bezug zum präoperativen Wert (siehe Abbildung 3.2; die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 6, aufgezeichnet).

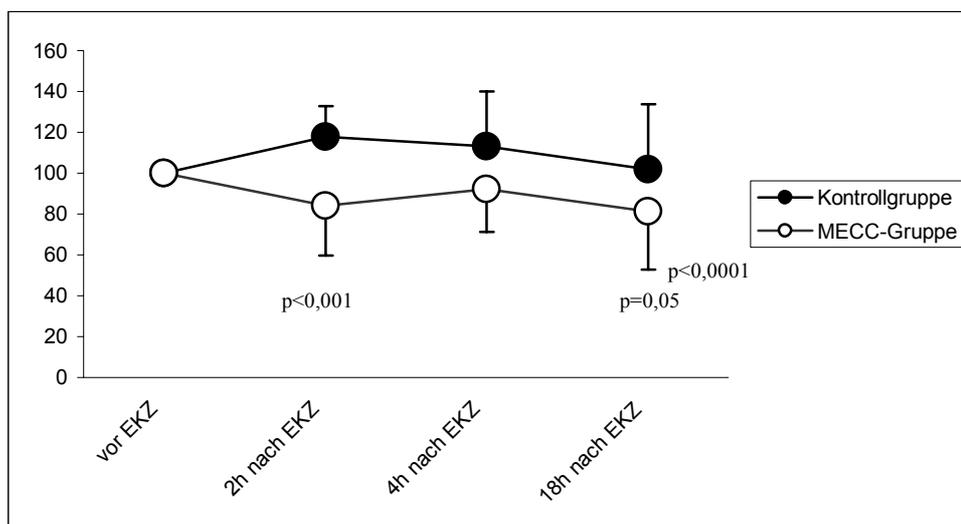


Abbildung 3.2: EVLWI[%]

## 3.6. Hämodynamik

Die präoperativen hämodynamischen Parameter unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant von einander. Nach Ende der Operation war die Herzfrequenz in beiden Gruppen signifikant erhöht. Der zentrale Venendruck (ZVD) lag postoperativ unter dem Ausgangswert.

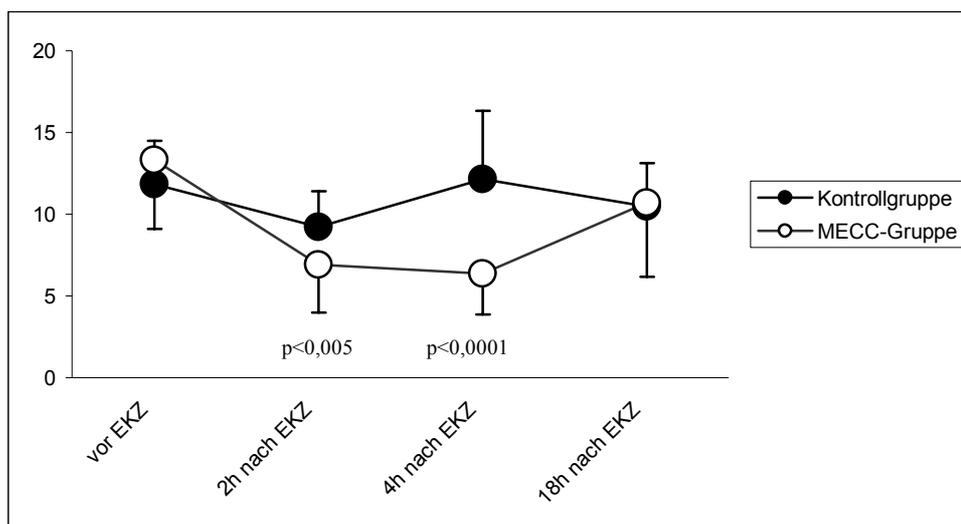


Abbildung 3.3: PCWP[mmmHg]

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) war 2 und 4h nach der EKZ in der MECC Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, die Werte lagen jedoch im Referenzbereich (siehe Abbildung 3.3).

Im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich 4h nach der EKZ und am ersten postoperativen Tag eine signifikante Erniedrigung des systemischen Kreislaufwiderstandsindex in der MECC Gruppe. Der pulmonale Gefäßwiderstand war in beiden Gruppen am 1. postoperativen Tag signifikant abgefallen.

Der Herzindex stieg bei den postoperativ an, die Unterschiede zwischen MECC- und Kontrollgruppe erreichten 2h nach der EKZ und am 1. postoperativen Tag das Signifikanzniveau (siehe Abbildung 3.4). Der arterielle Mitteldruck blieb nach der EKZ in beiden Gruppen auf demselben Niveau wie präoperativ.

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 7, aufgezeichnet).

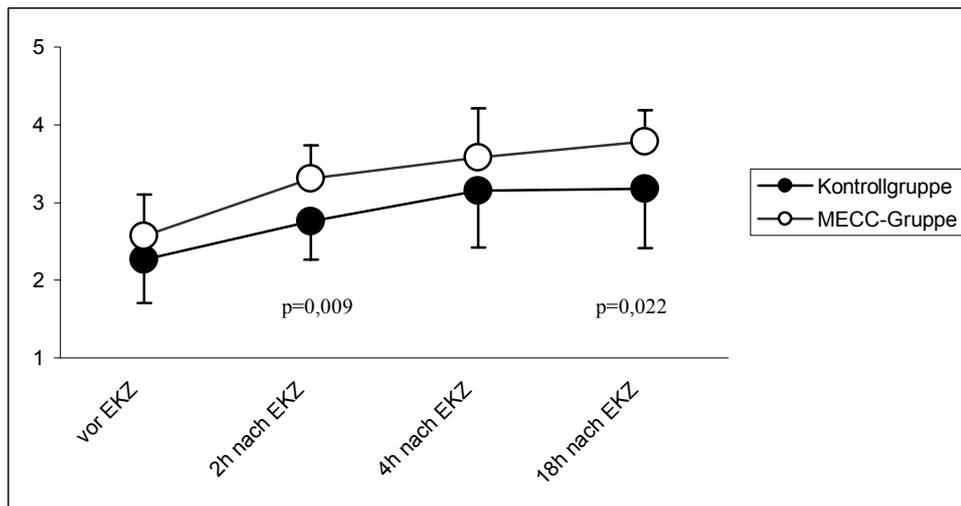


Abbildung 3.4: Herzindex[l/min/m<sup>2</sup>]

## 3.7. Lungenfunktion

2h nach der EKZ zeigte sich in beiden Gruppen ein im Vergleich zum präoperativen Wert signifikanter Anstieg der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO<sub>2</sub>). 2h später war das Ausgangsniveau wieder erreicht. Der Oxygenierungsindex (OxI) war zum 2h Messzeitpunkt signifikant abgefallen und erreichte 2h später ebenfalls wieder das Ausgangsniveau. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf den intrapulmonalen Rechts-links-Shunt.

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 4, aufgezeichnet).

## 3.8. Flüssigkeitsbilanz

Das durchschnittliche Füllungsvolumen des MECC<sup>®</sup> Systems lag mit 324ml deutlich unter den 1631ml der Standard EKZ. Mit 15ml ist die Kardioplegiemenge der MECC Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (1458ml) zu vernachlässigen. Bei EKZ Ende ergab sich eine deutlich niedrigere Flüssigkeitsbilanz der MECC Gruppe als der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 3.5). 18h nach der EKZ war die Flüssigkeitsbilanz der MECC Gruppe zwar immer noch niedriger als die der Kontrollgruppe, der Unterschied erreichte jedoch nicht mehr das Signifikanzniveau. Bis zum 2. postoperativen Tag setzte sich dieser Trend der Annäherung in der Flüssigkeitsbilanz weiter fort. Hinsichtlich des postoperativen Blutverlustes sowie der Gabe von Fremdblut bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 6, aufgezeichnet.)

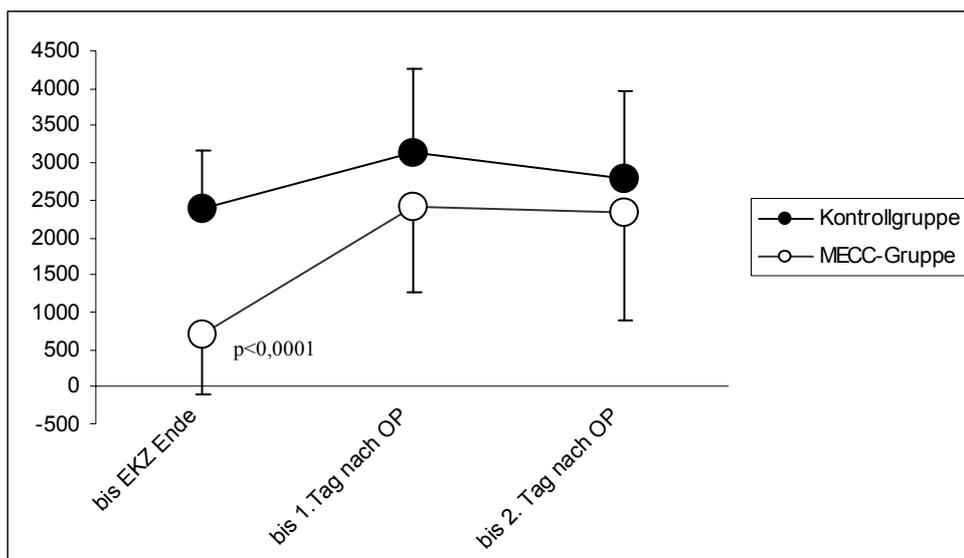


Abbildung 3.5: Flüssigkeitsbilanz (kristalloid und kolloid) [ml]

## 3.9. Zytokine

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 5, aufgezeichnet).

### 3.9.1. Interleukin IL-6

Die präoperativen IL-6 Werte lagen am Rande der Nachweisbarkeitsgrenze.

Schon 5 min nach EKZ Beginn war ein Anstieg der Werte auf das etwa 3-fache des Ausgangswertes zu verzeichnen. 4h nach EKZ betrug der IL-6 Plasmaspiegel etwa das 20-25-fache des präoperativen Wertes. Am 4. postoperativen Tag waren die Werte wieder abgefallen, lagen aber immer noch signifikant über dem Ausgangswert. Der Gruppenvergleich brachte keine signifikanten Unterschiede.

### 3.9.2. Interleukin IL-1ra

Die präoperativen IL-1ra Plasmakonzentrationen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Plasmaspiegel der Kontrollgruppe zeigten schon 5 min nach EKZ Beginn einen signifikanten Anstieg, in der MECC Gruppe bewegten sich die IL-1ra Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt noch auf dem Niveau des präoperativen Wertes. 4h nach EKZ waren die Werte jeweils auf das 6-8-fache des Ausgangswertes angestiegen, die Plasmakonzentrationen in der MECC Gruppe lagen über den Werten der Kontrollgruppe, das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

Am 4. postoperativen Tag näherten sich die gemessenen Plasmakonzentrationen wieder dem Ausgangsniveau, die Werte der MECC Gruppe lagen signifikant über denen der Kontrollgruppe.

## 3.10. Leukozyten

Die Leukozytenzahlen waren präoperativ vergleichbar. Nach der EKZ wurde in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg verzeichnet. Auch am 2. postoperativen

Tag lagen die Zahlen noch deutlich über dem Ausgangsniveau. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 8, aufgezeichnet).

## 3.11. Parameter der Myokardschädigung

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 5, aufgezeichnet).

### 3.11.1. Troponin T

Die präoperativen Werte lagen am Rande der Nachweisbarkeitsgrenze. Noch während der EKZ zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg im Vergleich mit den Ausgangswerten, der sich bis zum 4. postoperativen Tag fortsetzte. Am 1. postoperativen Tag lagen die Werte in der MECC Gruppe signifikant unter denen der Kontrollgruppe. Zu den restlichen Meßzeitpunkten wurde das Signifikanzniveau im Gruppenvergleich nicht erreicht.

### 3.11.2. CK-MB

Die präoperativen Werte lagen unterhalb bzw. am Rande der Nachweisgrenze. Postoperativ kam es zu einem signifikanten Anstieg der CK-MB Werte im Serum. Die höchsten Werte wurden am ersten postoperativen Tag, 18h nach der EKZ erreicht, danach fielen die Werte wieder ab, waren aber auch am 2. postoperativen Tag noch signifikant erhöht.

## 3.12. Hämoglobin

Die präoperativen Hämoglobinkonzentrationen (Hb) waren in beiden Gruppen gleich. Bereits 15min nach EKZ Beginn zeigte sich ein signifikanter Hb Abfall, der jedoch in der Kontrollgruppe wesentlich stärker ausgeprägt war. Während der extrakorporalen Zirkulation und 2h nach EKZ Ende lag die Hämoglobinkonzentration in der MECC Gruppe signifikant über den Werten der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 3.5).

Bis zum 1. postoperativen Tag lagen die Hämoglobinkonzentrationen zwar immer

noch signifikant unter den Ausgangswerten, der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte das Signifikanzniveau jedoch nicht mehr.

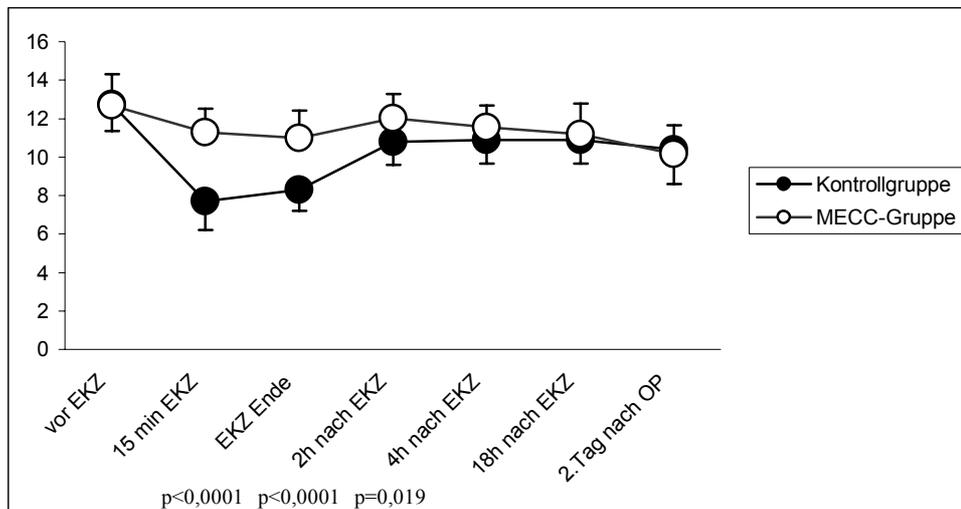


Abbildung 3.6: Hämoglobin[g/dl]

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 8, aufgezeichnet).

### 3.13. Hämatokrit

Die Hämatokritwerte lagen in beiden Gruppen vom Ende der EKZ bis zum 1. postoperativen Tag signifikant unter dem präoperativen Wert. Die Werte waren hierbei in der Kontrollgruppe zwei Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation signifikant niedriger als in der MECC Gruppe.

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 8).

### 3.14. Thrombozyten

Die Anzahl der Thrombozyten verringerte sich postoperativ in beiden Gruppen. In der Kontrollgruppe wurden die niedrigsten Werte 2h nach der EKZ erreicht, in der MECC Gruppe am 2. postoperativen Tag.

(Die vollständigen Daten finden sich im Anhang, Tabelle 8)

## 3.15. Nierenfunktion

Die Nierenfunktionsparameter, Kreatinin und Harnstoffs, erfuhren keine Veränderung durch die extrakorporale Zirkulation.

(Die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 8, aufgezeichnet).

## 3.16. Gewichtsverlauf

Postoperativ war in beiden Patientengruppen ein Gewichtsanstieg zu verzeichnen. Die Patienten der MECC Gruppe erreichten ihr Ausgangsgewicht im Mittel wieder am 4. postoperativen Tag, die der Kontrollgruppe zwei Tage später. Beim Vergleich der Gewichtsveränderung im Bezug auf das präoperative Gewicht ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen am 5. postoperativen Tag (siehe Abbildung 3.6; die vollständigen Daten sind im Anhang, Tabelle 3, aufgezeichnet).

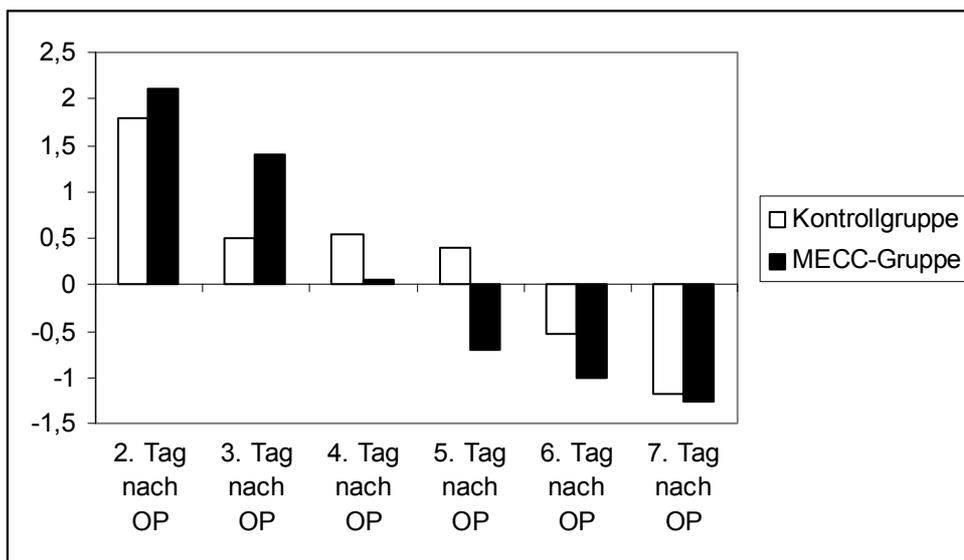


Abbildung 3.7: Gewichtsveränderung in Bezug auf das präoperative Körpergewicht [kg]

## 3.17. Durchführbarkeit der Studie

Bei allen Patienten ließ sich die Operation in der beabsichtigten, im Methodikteil näher beschriebenen (siehe 2.4 bis 2.6) Art und Weise durchführen.

Alle Patienten überlebten die Operation. Technische Probleme im Zusammenhang mit der Konfiguration der MECC wurden nicht beobachtet. Die MECC erwies sich als sicher und einfach in der Handhabung. Diese Erfahrungen bestätigen auch frühere Studien mit dem miniaturisierten Herzkreislaufsystem [51;95]

Mit dem Anspruch der kompletten Revaskularisation wurden in beiden Gruppen im Mittel 2,9 Anastomosen pro Patient angelegt. Technische Probleme während der Operation traten nicht auf. Postoperativ wurden bei drei Patienten in der MECC-Gruppe Komplikationen beobachtet:

- Ein Patient entwickelte ein retrosternales Hämatom mit sekundär aufgetretener Sternuminstabilität, so dass am 19. postoperativen Tag eine Sternumrefixation vorgenommen werden musste. Der Patient wurde am 32. postoperativen Tag aus der Klinik entlassen.
- Bei einem Patienten trat postoperativ ein manifestes Psychosyndrom mit selbst- und fremdgefährdendem Verhalten auf, so dass eine Rückverlegung von der Pflege- auf die Intensivstation erforderlich wurde. Der Patient musste am 9. postoperativen Tag in die Gerontopsychiatrie verlegt werden.
- Ein Patient zeigte am 1. postoperativen Tag einen plötzlichen Anstieg der Herzenzyme (CK: 940 U/l, CK-MB:65 U/l, Troponin T: 1,15ng/ml) sowie EKG-Veränderungen im Sinne einer Myokardischämie. In der daraufhin durchgeführten Herzkatheteruntersuchung zeigte sich eine geringgradige

Stenose im Bereich der distalen Anastomose des ACVB→RCA sowie ein Verschluss des distalen Anteils eines sequentiellen ACVB→Marginalis I und II bei unauffälligem Abfluss über die proximale Anastomose. Der LIMA→LAD Bypass war unauffällig. Der Patient konnte am 10. postoperativen Tag nach Hause entlassen werden. Dieser Patient wurde von der Studie ausgeschlossen.

# 4. Diskussion

## 4.1. Verbesserte Biokompatibilität- Grundgedanke der MECC

Eine 1999 von der Arbeitsgruppe für extrakorporale Zirkulation der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie an deutschen Herzzentren durchgeführte Umfrage zeigte, dass Leitlinien zur "idealen" Konfiguration der EKZ nach evidence-based-medicine Kriterien zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gegeben werden können [6;95]. Ungeachtet dessen haben sich zahlreiche Forscher verschiedenen Teilaspekten der EKZ gewidmet mit dem Ziel, die Perfusion physiologischer und schonender für die Patienten zu gestalten. Viele der seitdem konstituierten Prinzipien zur Erhöhung der Biokompatibilität extrakorporaler Systeme haben bei der Entwicklung des MECC<sup>®</sup>-Systems Berücksichtigung gefunden.

Beim MECC<sup>®</sup> System handelt es sich um ein miniaturisiertes extrakorporales System, das durch Beschränkung auf die wesentlichen, kompakt gebauten Komponenten innerhalb eines geschlossenen Schlauchsystems (Einzelheiten in 2.6.2) die Fremdoberfläche und das erforderliche Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine um 30-50% reduziert. Der theoretische Vorteil eines solchen Systems liegt sowohl in der Verringerung der systemischen Entzündungsreaktion durch die reduzierte Fremdoberfläche (siehe 1.2.1), als auch in der Ausschaltung eines weiteren potentiell schädigenden Faktors der extrakorporalen Zirkulation durch Minimierung der Hämodilution (siehe 1.2.2) aufgrund des geringeren Füllvolumens. Bei der standardmäßigen extrakorporalen Zirkulation ist es mit Hilfe des venösen Reservoirs problemlos möglich, die rasche Zufuhr von 1-2l Kardoplegieflüssigkeit zu kompensieren, so dass der Organismus selbst nicht mit einer akuten Volumenbelastung konfrontiert wird. In dem geschlossenen MECC System besteht wegen des fehlenden Reservoirs diese Möglichkeit der Kompensation nicht. Daher war es erforderlich, auf eine niedrigvolumige Kardoplegieform zurückzugreifen (siehe 2.6.2.2), wodurch der Effekt der Hämodilution weiter reduziert wurde.

Durch die Verwendung eines Membranoxygenators und den Verzicht auf ein

zusätzliches Kardiotomiereservoir ist im geschlossenen System zudem kein Blut-Luft-Kontakt möglich. Auch dieser Umstand trägt nach Ansicht einiger Autoren zu einer Verringerung der Aktivierung der systemischen Entzündungsreaktion bei und erhöht die Biokompatibilität solcher Systeme [9;22;110;134].

Ein weiterer Unterschied des MECC Systems im Vergleich zur Standard EKZ liegt in der kovalenten Heparinbeschichtung der einzelnen Komponenten. In mehreren Studien wurden Anzeichen dafür gefunden, dass eine Oberflächenbeschichtung der EKZ Systeme mit Heparin die Aktivierung des Gerinnungssystems und der systemischen Entzündungsreaktion reduziert [137, 138, 139]. Eine Korrelation zum postoperativen klinischen Verlauf der Patienten konnte bisher jedoch nicht hergestellt werden [149].

Schließlich verwendet das MECC System eine Zentrifugal- statt einer herkömmlichen Rollerpumpe (siehe 1.1.2). Auf diese Weise wird die Traumatisierung des Blutes durch das Pumpsystem vermindert [104].

In einer klinischen Studie wurde MECC als Unterstützungssystem während koronarer Bypassoperationen am schlagenden Herzen mit einer Standard EKZ einschließlich kardioplegischer Myokardischämie verglichen [95]. Es fanden sich im Vergleich der beiden Systeme deutlich erhöhte Parameter der myokardialen Schädigung (CK-MB, Troponin T) sowie des Blutzelltraumas (freies Plasma Hämoglobin, Thrombozytenzahl) in der Standard EKZ. Darüber hinaus fand sich in der MECC Gruppe eine verminderte Entzündungsaktivierung (IL-6, E-Selektin), weniger Nachbluten sowie ein geringerer Bedarf an Fremdblut. Problematisch ist jedoch, dass neben systemassoziierten Faktoren auch die unterschiedliche OP-Technik (schlagendes Herz/ kardioplegischer Herzstillstand) die Studienergebnisse maßgeblich beeinflusst haben könnte.

Die Untersuchungen von Fromes et al. bestätigen den positiven Effekt der miniaturisierten extrakorporalen Zirkulation auf die Aktivierung der inflammatorischen Reaktionskaskaden. IL-6, TNF- $\alpha$  und die Elastase-Freisetzung waren bei denjenigen Patienten signifikant niedriger, die mit Hilfe des MECC<sup>®</sup> Systems operiert wurden.

Ein möglicher Einfluss dieser Faktoren auf den postoperativen klinischen Verlauf der Patienten wurde bisher jedoch nicht untersucht.

In der vorliegenden Studie haben wir diesen Aspekt miteinbezogen und darüber hinaus neben der systemischen Entzündungsreaktion die interstitielle

Flüssigkeitsansammlung in der Lunge als Parameter der postoperativen Organschädigung untersucht. Beide Gruppen wurden zudem unter kardioplegischem Herzstillstand operiert, um den Einfluss der Operationstechnik auf die Untersuchungsergebnisse im Sinne einer "confounding variable" zu minimieren.

## 4.2. Wertung der Studienergebnisse

In der vorliegenden prospektiven Studie konnte in der MECC Gruppe in der frühen postoperativen Phase eine Verbesserung der Herzauswurfleistung und eine verminderte interstitielle Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (EVLW) gezeigt werden.

Zentraler Venendruck und pulmonalkapillärer Verschlussdruck waren sowohl in der MECC- als auch in der Kontrollgruppe zwei Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation signifikant erniedrigt, beim Herzeitvolumen ließ sich in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg verzeichnen. Der mittlere arterielle Blutdruck und die Kreislaufindices zeigten keine signifikanten Veränderungen. Diese Ergebnisse ließen ein Hochdrucködem mit Erhöhung des intravasalen hydrostatischen Drucks aufgrund einer Überwässerung oder eines Linksherzversagens als Ursache unwahrscheinlich erscheinen.

Als Ursachen der interstitiellen Flüssigkeitsansammlung in unterschiedlichen Geweben und Organen nach kardiopulmonalem Bypass werden in der Literatur ein SIRS mediertes Kapillarlecksyndrom und die hyponkotische Hämodilution während der extrakorporalen Zirkulation angesehen (siehe 1.2.2).

In der vorliegenden Studie konnte ein Einfluss des MECC Systems auf die systemische Entzündungsreaktion nicht verifiziert werden. Sowohl das gemessene proinflammatorische Zytokin IL-6 als auch IL-1ra, in seiner Eigenschaft als IL-1 Rezeptorantagonist Vertreter der antiinflammatorischen Zytokine, zeigten bereits 5 min vor EKZ Ende signifikante Anstiege, 4h nach EKZ Ende betragen die Plasmakonzentrationen ein Vielfaches der Ausgangswerte und lagen noch am 3. postoperativen Tag deutlich über dem Ausgangsniveau. Diese Resultate stimmen mit den Beobachtungen früherer Studien überein, die ebenfalls über einen signifikanten Anstieg des IL-6 während und kurz nach der EKZ mit einem Maximum wenige Stunden nach EKZ und eine kontinuierliche Abnahme in den folgenden 24h berichteten [20;141]. Bezüglich des IL-6 zeigten sich in unserer Untersuchung jedoch

keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Auch die Leukozytenzahlen als unspezifischer Entzündungsparameter unterschieden sich nicht wesentlich voneinander.

Die gemessenen Konzentrationen des antiinflammatorischen Zytokins IL-1ra lagen hingegen in der MECC Gruppe zu jedem Messzeitpunkt über den Werten der Vergleichsgruppe, am 4. postoperativen Tag wurde das Signifikanzniveau erreicht. Dies könnte in Zusammenschau mit den Troponin T Konzentrationen, welche am 1. postoperativen Tag in der Kontrollgruppe signifikant höher waren als in der MECC Gruppe, für eine verminderte Entzündungsreaktion und eine geringere Myokardschädigung bei Anwendung des miniaturisierten extrakorporalen Systems sprechen. Aufgrund der insgesamt geringen Unterschiede zwischen beiden Gruppen, die nur vereinzelt und dann nur temporär das Signifikanzniveau erreichten, vermögen unsere Ergebnisse jedoch eine solche aus vorangehenden Studien [51;95] bekannte Hypothese nicht weiter zu untermauern.

Die Gründe hierfür könnten aber möglicherweise einerseits in der relativ geringen Gruppengröße, andererseits in der Auswahl der untersuchten Parameter liegen. Es wurde zwar mit der Bestimmung von IL-6 die Produktion eines Zytokins abgeschätzt, welches neben IL-8 in zahlreichen Studien am verlässlichsten erhöhte Plasmakonzentrationen nach extrakorporaler Zirkulation aufgewiesen hatte; die zellulären Mediatoren der systemischen Entzündungsreaktion wurden jedoch bis auf die unspezifische Leukozytenzahl nicht untersucht. Hier könnten die Messung der Expression spezifischer Adhäsionsmoleküle wie L-Selektine als Marker der Aktivierung polymorphkerniger Leukozyten oder ICAM 1 als Marker der transendothelialen Migration (siehe 1.2.1.5) und die Messung von freigesetzten proteolytischen Enzymen im Blut einen Ansatz für weitere Studien bilden.

Neuere Untersuchungen geben jedoch Anlass zu Zweifeln an der bisherigen These, dass die Ödemformation mit einem SIRS medierte Kapillarlecksyndrom [so 107, 117, 118] zusammenhängt, welches zu einem Absinken der Plasmaproteinkonzentration führt:

Tassani et al. konnten in einer kürzlich veröffentlichten Studie zwar eine signifikante Erhöhung pro-inflammatorischer Mediatoren nach der EKZ nachweisen, eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität für Plasmaproteine wurde jedoch nicht beobachtet [144]. Eising et al. fanden bei der Bestimmung der intravasalen Proteinmenge mit

Hilfe von i.v. injiziertem Evans Blue bei 26 Hausschweinen während und nach der EKZ keinen Anhalt für die Existenz eines Kapillarlecksyndroms [45]. Auch die Ergebnisse von Farstad et al. sprechen gegen ein Kapillarlecksyndrom als Ursache der Flüssigkeitsverschiebungen ins Interstitium. Neben Hämodilutionseffekten werden Temperatur induzierte Flüssigkeitsverschiebungen während der Hypothermiephase der EKZ für die interstitiellen Flüssigkeitsansammlungen verantwortlich gemacht [46].

Die signifikanten Unterschiede des EVLWI als Parameter der interstitiellen Ödembildung könnten nach unseren Ergebnissen eine Auswirkung der geringeren Hämodilution durch die im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Flüssigkeitsbilanz während der EKZ sein. Die Unterschiede in der Flüssigkeitsbilanz beider Gruppen beruhen vor allem auf einem geringeren Vorfüllungsvolumen (ca. 900ml vs ca. 1600ml; siehe 2.6), der im Vergleich zu vernachlässigenden Kardioplegiemenge (siehe 3.8 und Tabelle 6 im Anhang), sowie der Anwendung des Prinzips des Retrograden Autologem Primings (RAP) in der MECC Gruppe.

Schon 1960 beschrieben Panico und Neptune eine Methode, bei der die Herz-Lungen-Maschine mit autologem Patientenblut gefüllt wurde, um den Bedarf an homologem Blut, welches damals als Vorfüllung benutzt wurde, zu senken [115]. Es dauerte jedoch bis in die späten neunziger Jahre, bis diese Methode von zahlreichen Autoren aufgegriffen und modifiziert wurde [76;125;137]. Die von Rosengart et al. 1998 beschriebene und in dieser Studie in leicht modifizierter Form angewandte Technik, bei der die kristalloide Vorfüllung der Herzlungenmaschine vor der EKZ mittels Patientenblut in einen Auffangbeutel verdrängt wird (siehe 2.6.2.2), wird als sicher durchführbare Methode angesehen, die den Bedarf an homologen Bluttransfusionen bei herzchirurgischen Eingriffen zu reduzieren vermag [125]. Trotz der Fortschritte herzchirurgischer Operationstechniken benötigen heute etwa 70 % der herzchirurgischen Patienten Fremdblut, die Transfusionsrate ist in Abhängigkeit der unterschiedlichen Kliniken gewissen Schwankungen unterworfen [56].

Die Ursache der reduzierten Fremdblutgabe unter einem RAP-Protokoll wird in der mit dieser Methode verbundenen Reduktion der Hämodilution durch die verminderte kristalloide Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine und einer damit assoziierten erhöhten Hämoglobinkonzentration während der extrakorporalen Zirkulation gesehen [56;125]. Durch RAP konnte das ursprüngliche Priming Volumen des MECC Systems

von etwa 900ml weiter auf etwa 300ml reduziert werden, gegenüber einem durchschnittlichen Vorfüllvolumen von etwa 1600ml in der Kontrollgruppe. Die Gesamtflüssigkeitsbilanz während der EKZ lag in der MECC Gruppe mit ca. 700ml ebenfalls signifikant unter den fast 2400ml der Kontrollgruppe. Passend hierzu zeigten sich im Gruppenvergleich in der Kontrollgruppe während der EKZ hochsignifikant niedrigere Hämoglobinkonzentrationen. Noch zwei Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation lagen Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit deutlich unter den für die MECC Patienten gemessenen Werten.

Hinsichtlich der postoperativen Fremdblutgabe unterschieden sich die untersuchten Gruppen jedoch nicht signifikant voneinander.

Die Hämodilution hat darüber hinaus jedoch auch Auswirkungen auf den Flüssigkeitstransport ins Interstitium. Hämodilution durch Verwendung kristalloider Flüssigkeiten zur Vorfüllung und Entlüftung der Herz-Lungen-Maschine (Priming Volumen) ist eine allgemein anerkannte Ursache von Flüssigkeitsverschiebungen aus dem Blutkreislauf ins Interstitium [11;35]. Olthoff et al. fanden sogar eine direkte Korrelation zwischen der Höhe der Flüssigkeitsbilanz und dem Ausmaß des interstitiellen Ödems während der EKZ [113].

Das plötzliche Einleiten kristalloider Flüssigkeit aus der Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine in den menschlichen Blutkreislauf bedingt eine Erniedrigung des kolloidosmotischen Druckes (KOD) und führt damit zu einer Erhöhung des effektiven Filtrationsdruckes, der sich entsprechend der Starling-Gleichung aus der Differenz der hydrostatischen ( $\Delta P$ ) und der kolloidosmotischen Drücke ( $\Delta \pi$ ) zwischen Kapillarenraum und interstitiellem Raum ergibt (siehe 1.2.2). In der vorliegenden Studie lag der kolloidosmotische Druck zu den Messzeitpunkten während der extrakorporalen Zirkulation in der MECC Gruppe sowohl absolut als auch in bezug auf den präoperativen Wert signifikant über dem der Kontrollgruppe. Der kolloidosmotische Druck des Plasmas sank in der Kontrollgruppe bereits kurz nach Beginn des EKZ um etwa 50%, wohingegen in der MECC Gruppe lediglich ein Abfall um etwa 20% registriert wurde.

In der Kontrollgruppe mit der Standard Vorfüllung des extrakorporalen Kreislaufs stieg der EVLWI 2h nach der extrakorporalen Zirkulation um etwa 20% im Vergleich zum präoperativen Wert an, in der MECC Gruppe wurde hingegen im Mittel eine ca. 10 prozentige Abnahme verzeichnet. Dies weist in Zusammenschau mit dem um

etwa 50% erniedrigten kolloidosmotischen Druck, den signifikant niedrigeren Hämoglobin- und Hämatokritwerten und der deutlichen höheren Flüssigkeitsbilanz während der EKZ auf eine Steigerung der mikrovaskulären Filtration in der Kontrollgruppe aufgrund von Hämodilutionseffekten hin.

Die im Vergleich zum präoperativen Wert erhöhten Lungenwasserindices in der Kontrollgruppe lagen mit 5-7 ml/kg KG noch im oberen Normbereich. Das EVLW beträgt bei der nichtödematösen Lunge ca. 3-4 ml/kg KG, deutlich pathologische Werte liegen bei mehr als 6-7ml/kg KG vor. Die Mortalität erhöht sich erst ab einem EVLWI von 9 ml/kg KG schrittweise [130;142]. Auskultation, Blutgase und Röntgenbild des Thorax beginnen erst ab ca. 10-12ml/kg KG pathologische Veränderungen zu zeigen [69]. Daher überrascht es nicht, dass die Auswertung der Parameter des pulmonalen Gasaustausches keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich erbrachte. Zwar zeigte sich zwei Stunden nach Ende der extrakorporalen Zirkulation eine temporäre signifikante Erhöhung der Alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz und eine signifikante Abnahme des Horowitz-Quotienten; diese Veränderungen waren jedoch in beiden Gruppen gleich ausgeprägt und können auch durch andere mögliche Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation, wie eine Reduktion des bronchialen Blutflusses [133], pulmonale Ischämie und Reperfusion, sowie durch postoperative Minderbelüftungen nach Pleurotomie erklärt werden.

Da die Erhöhung des Lungenwasserindex in der Kontrollgruppe aber nur temporär war, sich im oberen Normbereich abspielte und keine damit assoziierten Auswirkungen auf den Gasaustausch festgestellt werden konnten, ist es nicht verwunderlich, dass die Veränderungen keinen Einfluss auf die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes und der postoperativen Beatmung der Patienten hatte.

Postoperativ wurde in der MECC Gruppe zwei Stunden nach der EKZ und am 1. postoperativen Tag ein signifikant höherer Herzindex als in der Kontrollgruppe gemessen. Auch dies könnte Folge der geringeren Hämodilution während des kardiopulmonalen Bypasses in der MECC Gruppe mit resultierender verminderter Ödemformation im Myokard und konsekutiv erhöhter Compliance des linken Ventrikels sein.

Eine mögliche negative Auswirkung des verminderten Vorfüllungsvolumens in der MECC Gruppe und der signifikant niedrigeren Gesamtlüssigkeitsbilanz während der

EKZ könnte eine passagere postoperative Hypovolämie sein. Um dies zu verifizieren, wurde das intrathorakale Blutvolumen der Patienten bestimmt. Dieses setzt sich aus den enddiastolischen Herzvolumina (GEDV) und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV) zusammen. Es stellt einen wesentlich zuverlässigeren Parameter zur Beurteilung der kardialen Vorlast dar, als der zentralvenöse Druck oder der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP). So konnte gezeigt werden, dass bei beatmeten Intensivpatienten das ITBV den Status des zirkulierenden Blutvolumens anzeigt, wogegen ZVD und PCWP keinen Zusammenhang zur Blutfüllung aufweisen [94].

Für das normale intrathorakale Blutvolumen des flach auf dem Rücken liegenden, spontanatmenden Erwachsenen geben verschiedene Autoren einen Bereich von 660-1000ml/m<sup>2</sup> an [43;97;138]. Für die Messung mit dem COLD<sup>®</sup> System wird der Referenzbereich sogar nur von 850-1000 ml/m<sup>2</sup> angegeben. In diesem Bereich liegen alle gemessenen Werte; lediglich am 1. postoperativen Tag war das ITBV in der MECC Gruppe mit 1025ml/m<sup>2</sup> grenzwertig erhöht. Mit Blick auf die Standardabweichung liegt aber auch dieser gemessene Wert noch im physiologischen Bereich. Daher gibt uns das intrathorakale Blutvolumen keinen Hinweis auf einen postoperativen Volumenmangel oder eine Hypervolämie. Diese Erkenntnis wird zudem durch die Messung von zentralem Venendruck und pulmonalem Kapillarverschlussdruck, welche postoperativ zu allen Messzeitpunkten im Referenzbereich lagen, gestützt. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass die MECC Patienten in der Zeit nach der extrakorporalen Zirkulation bis zum 2. postoperativen Tag relativ mehr Flüssigkeit erhielten als die Patienten der Kontrollgruppe. Das präoperative Gewicht erreichten die Patienten der Kontrollgruppe dennoch im Durchschnitt zwei Tage später als die MECC Patienten. Dieser leichte Vorteil könnte zusammen mit der hervorragenden Herzleistung nach der extrakorporalen Zirkulation zu einer im Mittel zwei Tage früheren vollständigen Mobilisation der MECC Patienten beigetragen haben. Der Krankenhausaufenthalt insgesamt verkürzte sich dadurch für die Patienten jedoch nicht.

# 5. Zusammenfassung und Fazit

Vorangehende Untersuchungen haben gezeigt, dass es nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation zur Ausbildung eines postoperativen generalisierten interstitiellen Ödems mit kardiopulmonaler Funktionseinschränkung kommt. Bislang konnte nicht abschließend geklärt werden, ob dies Folge der durch die Herz-Lungen-Maschine ausgelösten systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) mit Ausbildung eines Kapillarlecksyndroms ist oder auf mit der Vorfüllung des Systems assoziierten Hämodilutionseffekten beruht.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, mögliche positive Effekte eines neuartigen miniaturisierten, heparin-beschichteten, geschlossenen extrakorporalen Systems (MECC System®) mit Zentrifugalpumpe und modifizierter Blutkardioplegie nach Calafiore auf die interstitielle Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, die systemische Entzündungsreaktion, den kolloidosmotischen Druck des Plasmas und die kardiopulmonale Funktion zu evaluieren.

Es wurde daher ein Studiendesign entwickelt, in dem 26 Patienten mit koronarer Dreifäßerkrankung zur ACVB Operation randomisiert in einer prospektiven Untersuchung entweder einer Kontrollgruppe mit standardmäßiger extrakorporaler Zirkulation (kristalloide Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine, Rollerpumpe, Membranoxygenator und kristalloide Kardioplegielösung) oder der MECC Gruppe (Retrogrades Autologes Priming, Zentrifugalpumpe, Membranoxygenator und modifizierte Blutkardioplegie nach Calafiore) zugeteilt wurden. Die Füllung des MECC Systems vor der extrakorporalen Zirkulation mit Patientenblut im Sinne eines "Retrograden Autologen Primings" wurde durchgeführt, um das kristalloide Vorfüllungsvolumen weiter zu reduzieren.

Sowohl Verum-(MECC) als auch Kontrollgruppe stellen eine positive Auslese hinsichtlich der linksventrikulären Funktion und des Ausschlusses gravierender Begleiterkrankungen dar. Die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.2) erfolgte, um andere Einflussgrößen als die untersuchten Faktoren weitestgehend zu eliminieren.

Das extravaskuläre Lungenwasser als Parameter der interstitiellen Flüssigkeitsansammlung im Gewebe, der kolloidosmotische Druck, das

Herzzeitvolumen und das intrathorakale Blutvolumen, die Parameter des pulmonalen Gasaustausches, pro- und antiinflammatorische Zytokine als Marker der systemischen Entzündungsreaktion, sowie die Flüssigkeitsbilanzen wurden peri- und postoperativ für beide Gruppen evaluiert. Hierbei wurden das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW), das Herzzeitvolumen und das intrathorakale Blutvolumen mit einem Doppelindikatorendilutionsverfahren über einen femoralarteriellen Faseroptik-Thermistorkatheter mit dem Cold System<sup>®</sup> berechnet. Der kolloidosmotische Druck (KOD) des Plasmas wurde gegen Ringerlaktat<sup>®</sup> in einem Membranosmometer gemessen. Die Bestimmung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin IL-6, des Zytokin Rezeptorantagonisten IL1-ra und der Troponin T Konzentrationen erfolgte mit kommerziell erhältlichen Sandwich-Immunoassays.

Die demographischen Daten und die operativen Parameter waren in beiden Gruppen vergleichbar. Während der extrakorporalen Zirkulation zeigte sich eine Reduktion des KOD um 55% in der Kontrollgruppe und um 16% in der MECC Gruppe. Die Hämoglobinkonzentration lag während der EKZ in der Kontrollgruppe deutlich unter der MECC Gruppe ( $7,7 \pm 1,5$  vs.  $11,3 \pm 1,2$  g/dl,  $p < 0,0001$ ). Die Flüssigkeitsbilanz am Ende der EKZ war in der Kontrollgruppe signifikant höher als bei den MECC Patienten ( $2389 \pm 785$  vs.  $707 \pm 796$  ml,  $p < 0,0001$ ). Zwei Stunden nach der EKZ war das EVLW in der Kontrollgruppe um 18% gestiegen (von  $5,3 \pm 1,3$  auf  $6,3 \pm 1,74$  ml/m<sup>2</sup>) und in der MECC Gruppe um 10% gefallen (von  $6,3 \pm 1,8$  auf  $5,4 \pm 1,4$  ml/m<sup>2</sup>). Der Herzindex war in der MECC Gruppe höher als in der Kontrollgruppe ( $3,3 \pm 0,4$  vs.  $2,8 \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,009$ ). Die Troponin-T Konzentrationen im Plasma waren in der Kontrollgruppe am 1. postoperativen Tag signifikant höher als in der MECC Gruppe ( $0,35 \pm 0,41$  vs.  $0,24 \pm 0,29$  ng/ml,  $p = 0,023$ ). Die Lungenfunktionsparameter (PVRI, AaDO<sub>2</sub>, QsQt, OXI) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Der Zeitraum bis zur vollständigen Mobilisation war in der MECC Gruppe im Durchschnitt zwei Tage kürzer als in der Kontrollgruppe ( $3,7 \pm 1,2$  vs.  $5,6 \pm 1,2$  d,  $p = 0,001$ ). Bezüglich der Dauer des Intensivstations- und des Krankenhausaufenthaltes unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der MECC Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in der frühen postoperativen Phase Vorteile bezüglich der Lungenwasseransammlung und der Herzauswurfleistung festgestellt werden

konnten, welche sich am ehesten auf die geringere Hämodilution durch das niedrigere Vorfüllungsvolumen und das Retrograde Autologe Priming bei den MECC Patienten zurückführen lassen. Eine Verringerung der systemischen Entzündungsreaktion in der MECC Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe konnte mit unserem Studiendesign nicht nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen mit besonderem Augenmerk auf Parameter der zellulären Entzündungsreaktion wie L-Selektine oder ICAM-1 könnten hier möglicherweise weiterhelfen.

Außerdem zeigten sich leichte Vorteile in der MECC Gruppe bezüglich der postoperativen Mobilisierung und Gewichtsnormalisierung, eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes ergab sich jedoch ebenso wenig wie ein kürzerer Intensivstationsaufenthalt oder eine Begrenzung der postoperativen Beatmungsdauer. Hierbei muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass die untersuchten Patienten aufgrund der strengen Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer linksventrikulären Funktion und zusätzlicher Begleiterkrankungen nicht als repräsentativ für das herzchirurgische Gesamtpatientengut angesehen werden können. Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und vorbestehendem Lungenödem könnten stärker von den Vorteilen des MECC Systems profitieren, was sich dann möglicherweise auch auf den weiteren klinischen Verlauf ausüben könnte. Dies zu ergründen, kann Aufgabe zukünftiger Studien mit größeren Patientenkollektiven sein.



## **Tabellen:**

**Tabelle 1: Demographische Daten and operative Parameter der Patienten**

	<b>control</b>	<b>MECC</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demographische Daten</b>			
Alter [a]	67,5 ± 9,0	61,8 ± 10,6	NS
Grösse [cm]	169,3 ± 5,1	173,4 ± 6,3	NS
Gewicht [kg]	76,1 ± 7,0	82,7 ± 9,6	NS
LVEF[%]	62 ± 11	58 ± 9	NS
<b>Operative Parameter</b>			
EKZ-Dauer[ <b>min</b> ]	80 ± 17	76 ± 21	NS
Aortenabklemmzeit [ <b>min</b> ]	57 ± 21	56 ± 19	NS
Anzahl der Anastomosen	2,9 ± 0,7	2,9 ± 0,6	NS

MECC: Miniaturisierte Extrakorporale Zirkulationsgruppe; Control: Kontrollgruppe; LVEF: links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; Aortenabklemmzeit: Dauer des kardioplegischen Herzstillstandes.

**Tabelle 2: Postoperative klinische Parameter**

	<b>control</b>	<b>MECC</b>	<b>p-Wert</b>
Vorhofflimmern	7/13	8/13	NS
Beatmung nach OP [h]	9.1 ± 3.1	7.9 ± 2.9	NS
ICU Aufenthalt [d]	1.2 ± 0.8	1.1 ± 0.3	NS
volle Mobilisation [d]	5.6 ± 1.2	3.7 ± 1.2	0.001
Klinikaufenthalt [d]	8.7 ± 1.8	8,9 ± 3,0	NS

Beatmung nach OP: Zeitraum bis zur Extubation; ICU: Intensivstation; volle Mobilisation: Zeitraum bis Patienten in Begleitung auf dem Gang gehen konnten; Klinikaufenthalt: Postoperative Behandlungsdauer ohne Rehamassnahmen.

**Tabelle 3: Gewichtsverlauf**

	<b>control</b>	<b>MECC</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gewichtsdifferenz [kg]</b>			
2.Tag nach OP	1,8 ± 1,0	2,1 ± 1,9	NS
3.Tag nach OP	0,5 ± 1,4	1,4 ± 2,4	NS
4.Tag nach OP	0,6 ± 1,4	0,06 ± 2,1	NS
5.Tag nach OP	0,4 ± 0,8	-0,7 ± 1,2	0,04
6.Tag nach OP	-0,5 ± 1,1	-1,0 ± 1,2	NS
7.Tag nach OP	-1,2 ± 0,9	-1,3 ± 1,3	NS

Gewichtsdifferenz: Differenz zum präoperativen Körpergewicht

**Tabelle 4: Lungenfunktion**

	control	MECC	p-Wert
<b>AaDO<sub>2</sub> [mmHg]</b>			
präoperativ	249 ± 92	286 ± 87	NS
2 h nach EKZ	335 ± 137*	385 ± 119*	NS
4 h nach EKZ	251 ± 107	319 ± 115	NS
<b>Qs/Qt [%]</b>			
präoperativ	16 ± 7	20 ± 5	NS
2 h nach EKZ	21 ± 10	24 ± 7	NS
4 h nach EKZ	16 ± 5	21 ± 7	NS
<b>OxI [mmHG]</b>			
präoperativ	386 ± 98	344 ± 87	NS
2 h nach EKZ	300 ± 139*	246 ± 119*	NS
4 h nach EKZ	376 ± 112	309 ± 115	NS

AaDO<sub>2</sub>: alveolär-arterielle Sauerstoffpartialdruck-Differenz; Qs/Qt: Intrapulmonaler Shunt; OxI: Oxygenierungsindex.

**Tabelle 5: Parameter der SIRS und Myokardschädigung**

	control	MECC	p-Wert
<b>Interleukin IL-6 [pg/ml]</b>			
präoperativ	6,7 ± 5,3	7,1 ± 7,2	NS
5 min vor EKZ Ende	16,9 ± 12,5*	24,8 ± 19,6*	NS
4 h nach EKZ	161,9 ± 107,0*	132,6 ± 78,1*	NS
4.Tag nach OP	17,5 ± 8,3*	18,7 ± 12,4*	NS
<b>Interleukin IL-1ra [ng/ml]</b>			
präoperativ	399 ± 175	573 ± 207	NS
5 min vor EKZ Ende	611 ± 387*	670 ± 184	NS
4 h nach EKZ	3235 ± 971*	3404 ± 1311*	NS
4.Tag nach OP	1007 ± 288*	1622 ± 793*	0.023
<b>Troponin T [ng/ml]</b>			
präoperative	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,03	NS
4 h nach EKZ	0,15 ± 0,05*	0,16 ± 0,27*	NS
1.Tag nach OP	0,35 ± 0,41*	0,24 ± 0,29*	0.023
2.Tag nach OP	0,25 ± 0,13*	0,22 ± 0,25*	NS
3.Tag nach OP	0,26 ± 0,18*	0,36 ± 0,44*	NS
4.Tag nach OP	0,31 ± 0,31*	0,43 ± 0,59*	NS
<b>CK-MB [ng/ml]</b>			
präoperativ	<4,0 ± 0,0	5,1 ± 2,6	NS
2 h nach EKZ	12,8 ± 3,9*	11,3 ± 5,8*	NS
4 h nach EKZ	9,6 ± 4,2*	11,0 ± 9,3*	NS
1.Tag nach OP	13,1 ± 15,4*	17,2 ± 14,5*	NS
2.Tag nach OP	7,6 ± 4,7*	7,7 ± 3,0*	NS

Interleukin IL-1ra: Interleukin 1 Rezeptorantagonist

**Tabelle 6: Flüssigkeitsbilanzen, Extravasales Lungenwasser und Kolloidosmotischer Druck**

	<b>control</b>	<b>MECC</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Priming Volumen [ml]</b>	1631 ± 204	324 ± 258	< 0,0001
<b>Kardioplegie [ml]</b>	1458 ± 257	15 ± 3	< 0,0001
<b>Flüssigkeitsbilanz [ml]</b>			
von prä-OP bis EKZ Ende	2389 ± 785	707 ± 796	<0,0001
18 h nach EKZ (1.Tag nach OP)	3127 ± 1128	2402 ± 1142	NS
2.Tag nach OP	2796 ± 1172	2347 ± 1451	NS
<b>EVLWI [ml/kgBW]</b>			
Präoperativ	5,3 ± 1,3	6,3 ± 1,8	NS
2 h nach EKZ	6,3 ± 1,7*	5,4 ± 1,4	NS
4 h nach EKZ	6,0 ± 1,5	5,6 ± 1,2	NS
18 h nach EKZ	5,3 ± 2,0	5,1 ± 1,6	NS
<b>EVLWI [Veränderung in %]</b>			
Präoperativ	100 ± 0	100 ± 0	NS
2 h nach EKZ	118 ± 16*	90 ± 22	0.003
4 h nach EKZ	112 ± 28	94 ± 18	NS
18 h nach EKZ	105 ± 31	85 ± 26	NS
<b>ITBVI [ml/m<sup>2</sup>]</b>			
Präoperativ	804 ± 130	935 ± 155	NS
2 h nach EKZ	803 ± 107	932 ± 138	0,019
4 h nach EKZ	846 ± 116	934 ± 163	NS
18 h nach EKZ	868 ± 155	1025 ± 181	0,037
<b>KOD [mmHG]</b>			
präoperativ	21,9 ± 2,3	22,5 ± 2,7	NS
15 min nach EKZ Beginn	9,9 ± 2,0*	19,0 ± 2,6*	<0,0001
5 min vor EKZ Ende	12,0 ± 1,5*	17,6 ± 3,2*	<0,0001
2 h nach EKZ	19,2 ± 2,5*	19,0 ± 3,2*	NS
4 h nach EKZ	20,8 ± 3,3	20,2 ± 3,6*	NS
1.Tag nach OP	20,3 ± 2,7	19,8 ± 3,9*	NS
<b>KOD [Veränderung in %]</b>			
präoperativ	100 ± 0	100 ± 0	NS
15 min nach EKZ Beginn	45 ± 8*	84 ± 9*	<0,0001
5 min vor EKZ Ende	56 ± 8*	78 ± 10*	<0,0001
2 h nach EKZ	88 ± 13*	86 ± 11*	NS
4 h nach EKZ	95 ± 13	92 ± 13*	NS
1.Tag nach OP	93 ± 12	87 ± 15*	NS
<b>Blutverlust bis 18h post OP[ml]</b>	576 ± 311	584 ± 398	NS
<b>Fremdblut [Einheiten]</b>	0,46 ± 0,66	0,54 ± 0,88	NS

EVLWI: Extravasaler Lungenwasserindex; EVLWI [%]: Prozentuale Veränderung in Bezug auf den präoperativen Wert; ITBVI: Intrathorakaler Blutvolumenindex; KOD: Kolloidosmotischer Druck; KOD [%]: Prozentuale Veränderung in Bezug auf den präoperativen Wert; Fremdblut beinhaltet Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Fresh Frozen Plasma und Humanalbumin.

**Tabelle 7 : Hämodynamik**

	<b>control</b>	<b>MECC</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>]</b>			
präoperativ	58 ± 12	54 ± 12	NS
2 h nach EKZ	85 ± 14*	90 ± 13*	NS
4 h nach EKZ	90 ± 12*	91 ± 12*	NS
1.Tag nach OP	90 ± 11*	89 ± 12*	NS
<b>ZVD [mmHG]</b>			
präoperativ	11,0 ± 3,7	13 ± 5,5	NS
2 h nach EKZ	8,3 ± 2,0*	6,8 ± 2,0*	NS
4 h nach EKZ	9,5 ± 2,8	7,4 ± 2,6*	NS
1.Tag nach OP	7,6 ± 2,4*	5,8 ± 2,4*	NS
<b>MAD [mmHG]</b>			
präoperativ	85,0 ± 16,2	78,8 ± 22,5	NS
2 h nach EKZ	87,1 ± 15,9	83,6 ± 12,0	NS
4 h nach EKZ	81,8 ± 15,8	81,8 ± 13,4	NS
1.Tag nach OP	87,0 ± 15,4	84,1 ± 12,1	NS
<b>PCWP [mmHG]</b>			
präoperativ	11,8 ± 2,7	13,3 ± 4,2	NS
2 h nach EKZ	9,2 ± 2,2*	6,9 ± 2,9*	0.05
4 h nach EKZ	12,2 ± 4,2	6,4 ± 2,5*	<0.0001
1.Tag nach OP	10,5 ± 2,7	10,7 ± 4,5	NS
<b>HZVI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>			
präoperativ	2,3 ± 0,6	2,6 ± 0,5	NS
2 h nach EKZ	2,8 ± 0,5*	3,3 ± 0,4*	0,009
4 h nach EKZ	3,2 ± 0,7*	3,6 ± 0,6*	NS
1.Tag nach OP	3,2 ± 0,8*	3,8 ± 0,4*	0,022
<b>SVRI [dyn•s•cm<sup>-5</sup>•m<sup>2</sup>]</b>			
präoperativ	2487 ± 675	2254 ± 445	NS
2 h nach EKZ	1941 ± 595	1807 ± 555	NS
4 h nach EKZ	1877 ± 714*	1573 ± 362*	NS
1.Tag nach OP	1687 ± 487*	1604 ± 356*	NS
<b>PVRI [dyn•s•cm<sup>-5</sup>•m<sup>2</sup>]</b>			
präoperativ	279 ± 111	254 ± 70	NS
2 h nach EKZ	259 ± 97	297 ± 86	NS
4 h nach EKZ	271 ± 101	284 ± 49	NS
1.Tag nach OP	171 ± 49*	175 ± 71*	NS

ZVD: zentralvenöser Druck; MAD: arterieller Mitteldruck; PCWP: Pumonalkapillärer Verschlussdruck;

HZVI: Herzzeitvolumenindex; SVRI: systemischer Kreislaufwiderstandsindex; PVRI:

Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex.

**Tabelle 8: Laborwerte**

	<b>control</b>	<b>MECC</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>			
präoperativ	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,5	NS
1.Tag nach OP	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,4	NS
2.Tag nach OP	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	NS
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>			
präoperativ	32,8 ± 6,9	38,3 ± 17,7	NS
1.Tag nach OP	39,1 ± 13,5	32,4 ± 8,9	NS
2.Tag nach OP	45,3 ± 19,8*	40,6 ± 6,9	NS
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>			
präoperativ	12,7 ± 1,4	12,7 ± 1,7*	NS
15 min nach EKZ Beginn	7,7 ± 1,5*	11,3 ± 1,2*	<0,0001
5 min vor EKZ Ende	8,3 ± 1,1*	11,0 ± 1,4*	<0,0001
2 h nach EKZ	10,8 ± 1,2*	12,0 ± 1,3*	0,019
4 h nach EKZ	10,9 ± 1,2*	11,6 ± 1,1*	NS
1.Tag nach OP	10,9 ± 1,2*	11,2 ± 1,6*	NS
<b>Hämatokrit [%]</b>			
präoperativ	39 ± 4	39 ± 3	NS
2 h nach EKZ	33 ± 3*	36 ± 3*	0,014
4 h nach EKZ	32 ± 3*	35 ± 3*	NS
1.Tag nach OP	32 ± 3*	34 ± 4*	NS
<b>Thrombozyten [1000/μl]</b>			
präoperativ	245 ± 83	173 ± 58	0,019
2 h nach EKZ	156 ± 50*	152 ± 47*	NS
4 h nach EKZ	171 ± 68*	149 ± 44*	NS
1.Tag nach OP	176 ± 60*	158 ± 48	NS
<b>Leukozyten [1000/μl]</b>			
präoperativ	6,6 ± 2,4	6,0 ± 2,2	NS
2 h nach EKZ	8,9 ± 4,8*	12,1 ± 6,8*	NS
4 h nach EKZ	11,2 ± 3,2*	13,6 ± 3,5*	NS
1.Tag nach OP	9,9 ± 5,1*	12,7 ± 4,9*	NS

\*:p<0,05

## Literaturliste

1. Andreason AT Watson F. Experimental cardiovascular surgery. *Br J Surg* 39, 548. 1952.
2. Aoki M Jonas RA Nomura F Stromski ME Tsuji MK Hickey PR Holtzman DH. Effects of aprotinin on acute recovery of cerebral metabolism in piglets after hypothermic circulatory arrest. *Annals Thorac Surg* 58, 146-153. 1994.
3. Arfors KE Malmberg P Pavsek K. Conservation of thermal indicator in lung circulation. *Cardiovasc Res* 5, 530-534. 1971.
4. Arnaout MA. Structure and function of the leucocyte adhesion molecules CD11/CD18. *Blood* 75, 1037-1050. 1990.
5. Bakhle YS. Pulmonary metabolism of bradykinin analogues and the contribution of angiotensin converting enzyme to bradykinin inactivation in isolated lungs. *Br J Pharmacol* 59, 123-128. 1977.
6. Bartels C Babin-Ebell J Boeken U Doenst T Feindt P Gerdes A Heiermann M. Extrakorporale Zirkulation-wissenschaftlich begründet? Schlensak C. 2001. Darmstadt, Steinkopff Verlag.
7. Bauendistel L Shields JB Kaminski DL. Comparison of double indicator thermodilution measurements of extravascular lung water (EVLW) with radiographic estimation of lung water in trauma patients. *J Trauma* 22, 983-988. 1982.
8. Bevilacqua MP Pober JS Wheller ME Cotran RS Gimbrone MA Jr. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 76, 2003-2011. 1985.
9. Bigi L Ghelli N Menghini A Panzani I. Design and principles of extracorporeal circuit. Kay PH. *Techniques in extracorporeal circulation*. 3, 33-41. 1992. Oxford, Butterworth-Heinemann.
10. Blackstone EH Kirklin JW Steward RW Chenoweth DE. The damaging effects of cardiopulmonary bypass, prostaglandins in clinical

medicine:cardiovascular and thrombotic disorders. Wu KK Rossi EC. Year Book Medical Publishers, Inc. 355-369. 1982. Chicago.

11. Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: does the kind of fluid matter? *J Cardio-Vasc Vasc Anaesth* 13, 752-763. 1999.
12. Boldt J v Bormann B Kling D Börner U Mulch J Hempelmann G. Kolloidosmotischer Druck und extravaskuläres Lungenwasser nach extrakorporaler Zirkulation. *Herz* 10(6), 366-375. 1985.
13. Bonner G Preis S Schunk U Toussaint C Kaufmann W. Hemodynamic effects of bradikinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 15, S46-S56. 1990.
14. Borowiec JW Bylock A van der Linden J Thelin S. Heparin coating reduces blood cell adhesion to arterial filters during coronary bypass: A clinical study. *Annals Thorac Surg* 55, 1540-1545. 1993.
15. Böttcher W Alexi-Meskishvili VV Hetzer R. Geschichtliche Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 14, 93-99. 2000.
16. Bramson ML Osborn JJ Main FB O'Brien MF Wright JS Gerbode F. A new disposable membran oxygenator with integral heat exchanger. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 50, 391-400. 1965.
17. Brix-Christensen V Vestergaard C Chew M Johnsen CK Andersen SK Dreyer K Hjortdal VE Ravn HB Tonnesen E. Plasma cytokines do not reflect expression of pro - and anti-inflammatory cytokine mRNA at organ level after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 47, 525-531. 2003.
18. Brown SA Dusza K Boehmer J. Comparison of measured and calculated values for colloid osmotic pressure in hospitalized animals. *Am J Vet Res* 5, 910-915. 1994.
19. Busse R. Gefäßsystem und Kreislaufregulation. Schmidt RF Thews G Lang F. *Physiologie des Menschen*. 28(24), 498-561. 2000. Berlin Heidelberg New York, Springer.
20. Butler J Chong GL Baigrie RJ Pillai R Westaby S Rocker GM. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Annals Thorac Surg* 53, 833-838. 1992.
21. Butler J Parker D Pillai R Westaby S Shale DJ Rocker GM. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 105, 25-30. 1993.
22. Butler J Rocker GM Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Annals Thorac Surg* 55, 552-559. 1993.
23. Byrick RJ Kay C Noble WH. Extravascular lung water accumulation in patients

following Coronary Artery Surgery. *Cand Anaesth Soc J* 24(3), 333-345. 1977.

24. Calafiore AM Teodori G Rondelez L. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Annals Thorac Surg* 59, 398-402. 1995.
25. Carlile PV Gray BA. Type of lung injury influences the thermal-dye estimation of extravascular lung water. *J Appl Physiol* 57, 680-685. 1984.
26. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Annals Thorac Surg* 56, 92-96. 1993.
27. Cavaillon JM Fitting C Haeffner-Cavaillon N. Recombinant C5a enhances interleucin 1 and tumor necrosis factor release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes and macrophages. *Eur J Immunol* 20, 253-257. 1990.
28. Cavaillon JM Munoz C Fitting C Missing B Carlet C. Circulating cytokins: The tip of the iceberg? *Circ Shock* 38, 145-152. 1992.
29. Charo IF Yuen C Perez HD Goldstein IM. Chemotactic peptides modulate adherence of human polymorphonuclear leucocytes to monolayers of cultured endothelial cells. *J Immunol* 136, 3412-3419. 1986.
30. Chenoweth DE Cooper SW Hugli TE Steward RW Blackstone EH Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *New England J Med* 304, 497-503. 1981.
31. Chenoweth De Hugli TE. Demonstration of specific C5a receptor on intact human polymorphonuclear leucozytes. *Proc Nat Acad Sci USA* 75, 3943-3947. 1978.
32. Chinard FP Enns T. Transcapillary pulmonary exchange of water in the dog. *Am J Physio* 178, 197. 1954.
33. Clowes GHA Jr Hopkins AI Neville WE. An artificial lung dependent upon the diffusion of gases through plastic membranes. *J Thorac Surg* 32, 630-637. 1956.
34. Clowes GHA Zuschneid W Dragacevic S Turner M. The nonspecific pulmonary inflammatory reactions leading to respiratory failure after shock, gangrene and sepsis. *J Trauma* 8, 899. 1968.
35. Cooper JD Maeda M Lowenstein E. Lung water accumulation with acute hemodilution in dogs. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 69, 957-965. 1975.
36. Cruickshank AM Fraser WD Burns HJ Van Damme J Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying

- severity. Clin Sci 79, 161-165. 1990.
37. Dapper F Nepl H Wozniak G Strube I Neuhof H. EKZ-Humorale Systeme und Mediatoren. Preusse CJ Schulte HD. Extrakorporale Zirkulation heute. 31-36. 1991. Darmstadt, Steinkopff.
  38. Davis R Whittington R. Aprotinin: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in reducing blood loss associated with cardiac surgery. Drugs 49, 954-983. 1995.
  39. De Palma L Yu M McIntosh CL Swain JA Davey RJ. Changes in lymphocyte subpopulation as a result of cardiopulmonary bypass. J Thorac and Cardiovasc Sur 101, 240-244. 1991.
  40. Debaquey ME. Simple continous flow blood transfusion instrument. New Orleans Med SJ 87, 386-389. 1934.
  41. Diamond MS Staunton DE de Fougerolles AR Stacker SA Garcia-Aguilar J Hibbs ML Springer TA. ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). J Cell Biol 111, 3129-3139. 1990.
  42. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. New England J Med 311, 1413-1418. 1984.
  43. Dock DS Kraus WL Lockart B McGuires J Hylands W Haynes FW Dexter L. The pulmonary blood volume in man. J Clin Invest 40, 317-328. 1961.
  44. Drinker Pa Bartlett RH Bialer AM Noyes BS. Augmentation of membrane gas transfer by induced secondary flows. Surgery 66, 775-781. 1969.
  45. Eising GP Schad H Heimisch W Gippner-Steppert G Jochum M Braun SL Mendler N Meisner H Lange R. Effect of cardiopulmonary bypass and hemofiltration on plasma cytokines and protein leakage in pigs. J Thorac and Cardiovasc Surg 84, 1-8. 2000.
  46. Farstad M Heltne JK Rynning SE 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 47, 397-406. 2003.
  47. Favalaro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: Operative technique. Annals Thorac Surg 5(4), 334-339. 1968.
  48. Ferreira SH Vane JR. The detection and estimation of bradykinin in the circulating blood. Br J Pharmacol 29, 367-377. 1967.
  49. Fox IJ Brooker G Heseltine DW Essex HE Wood EH. A tricarbocyanine dye for continous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygene saturation. Mayo Clin Proc 32, 478-484.

1957.

50. Frering B Philip I Dehoux M Rolland C Langlois JM Desmouts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 108, 636-641. 1994.
51. Fromes Y Gaillard D Ponzio O Chauffert M Gerhardt MF Deleuze P Bical OM. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothoracic Surg* 22, 527. 2002.
52. Fuhrer G Gallimore MJ Heller W Hoffmeister HE. Aprotinin in cardiopulmonary bypass: Effects of the Hageman factor (FXII)-kallikrein system and blood loss. *Blood Coag Fibrin* 3, 99-104. 1992.
53. Galetti PM Mora CT. Cardiopulmonary bypass: The historical foundation, the future promise. Mora CT. *Cardiopulmonary bypass: Principles and techniques of cardiopulmonary bypass.* 3-18. 1995. New York, Springer.
54. Gee MH Miller PD Stage AF Banchemo N. Estimation of pulmonary extravascular fluid volume by use of thermodilution. *Fed Proc* 30, 379. 1971.
55. Gibbon JH. Application of the mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 36, 171-185. 1954.
56. Goodnough LT Johnson MFM Toy PTCY. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 265, 86-90. 1991.
57. Gray BA Beckett RC Allison RC McCaffree DR Smith RM Sivak ED Carlile PV Jr. Effect of edema and hemodynamic changes on extravascular thermal volume of the lung. *J Appl Physiol* 56, 878-990. 1984.
58. Gu YJ van Oeveren W Akkerman C Boonstra PW Huyzen RJ Wildevuur CR. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Annals Thorac Surg* 55, 917-922. 1993.
59. Haeffner-Cavaillon N Cavaillon JM Laude M Kazatchkine MD. C3a induces production and release of interleukin 1 by cultured human monocytes. *J Immunol* 139, 794-799. 1987.
60. Haeffner-Cavaillon N Roussellier N Ponzio O Carreno MP Laude M Carpentier A Kazatchkine MD. Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 98, 1100-1106. 1989.
61. Halperin BD Feeley TW Mihm FG Chiles C Guthaner DF Blank NE. Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantitating extravascular lung

- water in critically ill adults. *Chest* 88, 649-652. 1985.
62. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 91(6), 1872-1885. 1995.
  63. Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. *Blood* 65, 513-525. 1985.
  64. Harrison LH Beller JJ Hinshaw LB Coalson JJ Greenfield LJ. Effects of endotoxin on pulmonary capillary permeability, ultrastructure and surfactant. *Surg Gynecol Obstet* 129, 723. 1969.
  65. Haught WH Mansour M Rothlein R Kishimoto TK Mainolfi EA Hendricks JB Hendricks C Mehta JL. Alterations in circulating intracellular adhesion molecule-1 and L-selectin: further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease. *Am Heart J* 132, 1-8. 1996.
  66. Heller Fuhrer G Gallimore MJ Michel J Hoffmeister HE. Changes in the kallikrein-kinin-system after different dose regimens of aprotinin during cardiopulmonary bypass operation. *Adv Exp Med Biol* 247(b), 43-48. 1989.
  67. Hennein HA Ebba H Rodriguez JL Merrick SH Keith FM Bronstein MH Leung JM Mangano DT Greenfield LJ Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularisation. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 108, 626-635. 1994.
  68. Hill GE Whitten CW Landers DF. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 11(3), 367-375. 1997.
  69. Hoefft A. Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. List WF Mezler H Pasch T. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin.* 250-291. 1995. Berlin Heidelberg New York, Springer.
  70. Hoefft A Korb H Mehlhorn Stephan H Sonntag H. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesthesia* 66, 73-80. 1991.
  71. Homeister JW Satoh P Lucchesi BR. Effects of complement activation in the isolated heart: Role of the terminal complement components. *Circ Res* 71, 303-319. 1992.
  72. Hsu LC. Biocompatibility in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 11(3), 376-382. 1997.
  73. Jacob HS, Craddock PR Hammerschmidt DE Moldow CF. Complement-induced granulocyte aggregation: An unsuspected mechanism of disease. *New England J Med* 302, 789-794. 1980.

74. Jansen NJ van Oeveren W van den Broek L Oudemans-van Straaten HM Stoutenbeek CP Joen MC Roozendaal KJ Eysman L Wildevuur CR. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 102, 515-525. 1991.
75. Jansen NJ van Oeweren W Gu YJ. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Annals Thorac Surg* 54, 744-747. 1992.
76. Jansen PG te Velthuis H Bulder ER Paulus R Scheltinga MR Eijsman L Wildevuur CR. Reduction in prime volume attenuates the hyperdynamic response after cardiopulmonary bypass. *Annals Thorac Surg* 60, 544-550. 1995.
77. Jansen PG te Velthuis H Huybregts RA Paulus R Bulder ER van der Spoel HI Bezemer PD Slaats EH Eijsman L Wildevuur CR. Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 110, 829-834. 1995.
78. Jochum M Gippner-Steppert C Machleidt W Fritz H. The role of phagocyte proteinases and proteinase inhibitors in multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med* 150(6.2), 123-130. 1994.
79. Junod AF. Metabolism of vasoactive agents in lung. *Am Rev Resp Dis* 115(6.2), 51-57. 1977.
80. Kaplan AP Kay AB Austen KF. Appearance of chemotactic activity for human neutrophils by the conversion of human prekallikrein to kallikrein. *J Exp Med* 135, 81-97. 1972.
81. Kirklin JK Westaby S Blackstone EH Kirklin JW Chenoweth DE Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 86, 845-857. 1983.
82. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 74, 1-10. 1989.
83. Konishi T Nakamura Y Morii I Himura Y Kumada T Kawai C. Comparison of thermodilution and Fick methods for measurement of cardiac output in tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 70, 538-540. 1992.
84. Kramer K Ziegenrucker G. Die Bestimmung des Herzminutenvolumens, unabhängig von der Sauerstoffsättigung des Blutes, an uneröffneten Arterien mit Hilfe eines neuen im nahen Infrarot resorbierbaren Farbstoffes. *Klin Wochenschr* 35, 468-472. 1957.
85. Lake CL. Monitoring of ventricular function. Lake CL. *Clinical monitoring for anaesthesia and critical care*. 2, 172-194. 1994. Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokio, WB Saunders Company.

86. Lande AJ Dos SJ Carlson RG. A new membran oxygenator-dialyzer. *Surg Clin North Am* 47, 1461-1470. 1967.
87. Landis EM Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary walls. *Field J. Handbook of Physiology*. 2961. 1963.
88. Landsman ML Kwant G Mook GA Zijlstra WG. Light absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol* . 1976.
89. Levy JH. Complement and contact activation. Levy JH. *Anaphylactic reactions in anaesthesia and intensive care*. 51-62. 1992. Boston, MA, Butterworth-Heinemann.
90. Lewis FR Ellings VB Hill SL Christensen JM. The measurement of extravascular lung water by thermal green-dye indicator dilution. *Ann NY Acad Sci* 384, 393-410. 1982.
91. Lewis FR Ellings VB. Microprocessor determination of lung water using thermal green dye double indicator dilution. *Surg Forum* 29, 182-184. 1978.
92. Lewis FR Ellings VB Sturm JA. Bedside measurements of lung water using thermal green dye double indicator solution. *J Surg Res* , 250-261. 1979.
93. Lichtwarck-Aschoff M Beale R Pfeiffer UJ. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 11(4), 180-188. 1996.
94. Lichtwarck-Aschoff M Zeravik J Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volumestatus in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18, 142-147. 1992.
95. Liebold A. *Untersuchungen zur minimalen extrakorporalen Zirkulation (MECC)*. 2001. Medizinische Fakultät Universität Regensburg.
96. Lillehei CW Varco RL Cohen M Warden HE Patton C Moller JH. The first open heart repairs of ventricular septal defect, atrioventricular communis and tetralogy of Fallot using extracorporeal circulation by cross-circulation: A 30 year follow-up. *Annals Thorac Surg* 41, 4-21. 1986.
97. London GM Guerin AP Bouthier JD London AM Safar ME. Cardiopulmonary blood volume and plasma renin activity in normal and hypertensive humans. *Am J Physio* 249, H807-H813. 1985.
98. Loppnow H Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin-6. *J Clin Invest* 85, 731-738. 1990.

99. Markewitz A Faist E Lang S Endres S Hultner L Reichart B. Regulation of acute phase response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *Annals Thorac Surg* 55, 389-394. 1993.
100. Martin AM Soloway HB Simmons RL. Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma. *J Trauma* 8, 687. 1968.
101. Mc Bride WT. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesthesia* 75(6), 724-733. 1995.
102. Menasche P Haydar S Peynet J Du Buit C Merval R Bloch G Piwnica A Tedgui A. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 107, 293-299. 1994.
103. Miller BE Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 11(3), 355-366. 1997.
104. Moen O Fosse E Braten J Andersson C Fagerhol MK Venge P Hogasen K Mollnes TE. Roller and centrifugal pumps compared in vitro with regard to haemolysis, granulocyte and complement activation. *Perfusion* 9, 109-117. 1994.
105. Moen O Fosse E Brockmeier V Andersson C Mollnes TE Hogasen K Venge P. Disparity in blood activation by two different heparin-coated cardiopulmonary bypass systems. *Annals Thorac Surg* 60, 1317-1323. 1995.
106. Nijsten MW de Groot ER ten Duis HJ Klasen HJ Hack CE Aarden LA. Serum levels of interleukin-6 and acute-phase responses. *Lancet* 2, 921. 1987.
107. Nilsson L Tyden H Johansson O Nilsson U Ronquist G Venge P Aberg T Nystrom SO. Bubble and membrane oxygenators: Comparison of postoperative organ dysfunction with special reference to inflammatory activity. *Scan J Thorac Cardiovasc Surg* 24, 59-64. 1990.
108. Noble WH Severinghaus J. Thermal and conductivity dilution curves for rapid quantitation of pulmonary edema. *J Appl Physiol* 32, 770. 1972.
109. Nurnberger W Gobel U Stannigel H Eisele B Janssen A Delvos U. C1 inhibitor concentrate for sepsis-related capillary leak syndrome. *Lancet* 339, 990. 1992.
110. Oeveren W Dankert J Wildevuur CRH. Bubble oxygenation and cardiotomy suction impair the host defense during cardiopulmonary bypass. *Annals Thorac Surg* 44, 523-528. 1997.
111. Okusawa S Dinarello CA Yancey KB. C5 induction of human interleukin 1: Synergistic effect with endotoxin or interferon-gamma. *J Immunol* 139,

2635-2640. 1987.

112. Okusawa S Yancey KB van der Meer JW Endres S Lonnemann G Hefter K Frank MM Burke JF Dinarello CA Gelfand JA. C5a stimulates secretion of tumor necrosis factor from human mononuclear cells in vitro. *J Exp Med* 168, 443-448. 1988.
113. Olthof CG Jansen PG de Vries JP Kouw PM Eijnsman L de Lange JJ de Vries PM. Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a non-invasive conductivity technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 39(4), 508-512. 1995.
114. Ovrum E Mollnes TE Fosse E Holen EA Tangen G Abdelnoor M Ringdal MA Oystese R Venge P. Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 110, 1623-1632. 1995.
115. Panico FG Neptune WG. A mechanism to eliminate the donor blood prime from the pump oxygenator. *Surg Forum* 10, 605-609. 1960.
116. Pavsek K Lindquist O Arfors KE. Validity of thermodilution method for measurement of cardiac output in pulmonary edema. *Cardiovasc Res* 7, 482-488. 1973.
117. Pfeiffer UJ. Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter. Bergmann H, Brückner JB Gemperle M Henschel WF Mayrhofer O Meßmer K and Peter K. *Anaesthesiologie und Intensivmedizin* 214, 19. 1990. Heidelberg, Springer.
118. Pfeiffer UJ Birk M Strigl R Erhardt W Blümel G. Methodik zur Messung von physiologischen Veränderungen unter Fenoterol und Verapamil: Experimentelle Studie zur Entstehung des Lungenödems unter Tokolyse. *Z Geburtsh Perinat* 184, 94-100. 1980.
119. Plotz FB van Oeweren W Bartlett RH Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac and Cardiovasc Sur* 105, 823-832. 1993.
120. Pober JS. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium: Physiology and pathology. *Am J Pathol* 133, 426-433. 1988.
121. Rafferty EH Kletschka HD Olsen DA. A nonpulsatile artificial heart. *J Extracorp Tech* 5, 6-11. 1973.
122. Ratliff NB Young jr WG Hackel DB Mikat E Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 65(3), 425-432. 1973.
123. Reidemeister JC. Die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation und der heutige Stand ihrer Anwendungsmöglichkeiten. *Chirurg* 12, 202-208.

1971.

124. Rose BD. Physiology of body fluids. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 2, 23-27. 1984. New York, Mc Graw-Hill.
125. Rosengart TK DeBois W O'Hara M Helm R Gomez M Lang SJ Altorki N Ko W Hartman GS Isom OW Krieger KH. Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass : A safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. J Thorac and Cardiovasc Sur 115(2), 426-438. 1998.
126. Royston D. The serin antiprotease aprotinin (Trasylol): a novel approach to reduce postoperative bleeding. Blood Coag Fibrin 1(1), 55-69. 1990.
127. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia 11(3), 341-354. 1997.
128. Rudloff E Kirby R. Colloid osmometry. Clin Tech in Small Animal Practice 15(3), 119-125. 2000.
129. Sais SI Longacher JW Davis RL Wooddell WJ. Pulmonary gas exchange during induction of pulmonary edema in anaesthetized dogs. J Appl Physiol 19, 403. 1964.
130. Sakka SG Klein M Reinhart K Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. Chest 122(6), 2080-2086. 2002.
131. Schad H. Physiologie der Lymphbildung und der Lymphströmung. Phlebol 25, 213-221. 1996.
132. Schapira M Despland E Scott CF Boxer LA Colman RW. Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils. J Clin Invest 69, 1199-1202. 1982.
133. Schlensak C Doenst T Preusser S Wunderlich M Kleinschmidt M Beyersdorf F. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. J Thorac and Cardiovasc Surg 123, 1199-1205. 2002.
134. Schonberger J Everts P Hoffmann J. Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. Annals Thorac Surg 59, 1549-1555. 1995.
135. Schulte HD Güttler J. Grundlagen und Durchführungen der extakorporalen Zirkulation beim Erwachsenen - Das Düsseldorfer Verfahren. Preusse CJ Schulte HD. Extrakorporale Zirkulation heute. 37-55. 1991. Darmstadt, Steinkopff 1991.
136. Seghaye MC Grabitz RG Duchateau J Busse S Dabritz S Koch D Alzen G Hornchen H Messmer BJ Von Bernuth G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates

- undergoing cardiac operations. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 112, 687-697. 1996.
137. Shapira OM Aldea GS Treanor PR Chartrand RM DeAndrade KM Lazar HL Shemin RJ. Reduction of allogenic blood transfusions after open heart operations by lowering cardiopulmonary bypass prime volume. *Annals Thorac Surg* 65, 724-730. 1998.
  138. Shoemaker WC. Relation of oxygen transport patterns to the pathophysiology and therapy of shock states. *Intensive Care Med* 13, 230-234. 1971.
  139. Sprung CL Isikoff SK Hauser M Eisler BR. Comparison of measured and calculated colloid osmotic pressure of serum and pulmonary edema fluid in patients with pulmonary edema. *Crit Care Med* 8, 613-615. 1980.
  140. Stammers AH. Historical aspects of cardiopulmonary bypass: From antiquity to acceptance. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 11(3), 266-274. 1997.
  141. Steinberg JB Kapelanski DP Olson JD Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 106, 1008-1016. 1993.
  142. Sturm JA. Entwicklung und Bedeutung der Lungenwassermessung in Klinik und Experiment. *Beiträge zur Anästhesiologie und Intensivmedizin* 1984, 15-39. 1984. Wien, Verlag Wilhelm Maudrich.
  143. Svennevig JL Geiran OR Karlsen H Pedersen T Mollnes TE Kongsgard U Froyssaker T. Complement activation during extracorporeal circulation: In vitro comparison of duraflo II heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 106, 466-472. 1993.
  144. Tassani P Schad H Winkler C Bernhard A Ettner U Braun SL Eising GP Kochs E Lange R Richter JA. Capillary leak syndrome after cardiopulmonary bypass in elective, uncomplicated coronary bypass grafting operations: Does it exist? *J Thorac and Cardiovasc Surg* 123, 735-741. 2002.
  145. Te Velthuis H Jansen PG Hack CE Eijssman L Wildevuur CR. Specific complement inhibition with heparin-coated extracorporeal circuits. *Annals Thorac Surg* 61, 1153-1157. 1996.
  146. Teelucksingh S Padfield PL Edwards CR. Systemic capillary leak syndrome. *Q J Med* 75, 515-524. 1990.
  147. Thijs LG Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 21(2), 258-263. 1995.
  148. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 5, 177-189. 1990.

149. Videm V Mollnes TE Fosse E Mohr B Bergh K Hagve TA Aasen AO Svennevig JL. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. I. Biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 117, 794-802. 1999.
150. Vuori A. Central haemodynamics and oxygen transport during CPPV with frequencies of 16 and 8 times per minute. *Acta Anaesthesiol Scand* 30, 277-280. 1986.
151. Wachtfogel YT Kucich U Hack CE Gluszko P Niewiarowski S Colman RW Edmunds LH Jr. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation system during simulated extracorporeal circulation. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 106, 1-9. 1993.
152. Ward PA Chochrane CG Müller-Eberhard HJ. The role of serum complement in chemotaxis of leucocytes in vitro. *J Exp Med* 122, 327-346. 1965.
153. Wong GG Clark SC. Multiple actions of interleukin 6 within a cytokine network. *Immunol Today* 9, 137-139. 1988.
154. Yamada H Kudoh I Hirose Y Toyoshima M Abe H Kurahashi K. Heparin-coated circuits reduce the formation of TNF $\alpha$  during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 40, 311-317. 1996.
155. Zimmerli W Huber I Bouma BN Lammle B. Purified human plasma kallikrein does not stimulate but primes neutrophils for superoxide production. *Thromb Haemost* 62, 1121-1125. 1989.