

Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. E. Kochs)

**Das kapilläre Leck nach elektiven koronarchirurgischen Operationen
mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine**

Claudia Winkler

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. Univ.- Prof. Dr. E. Kochs
2. Univ.- Prof. Dr. Chr. Werner
3. Univ.- Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 13.05.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.10.2003 angenommen.

	2
1 EINLEITUNG	5
1.1 Die generalisierte Entzündungsreaktion nach der Herz-Lungen-Maschine	5
1.1.1 Pathogenese der generalisierten Entzündungsreaktion	6
1.1.2 Organmanifestationen	6
1.2 Das kapilläre Leck	7
2 METHODIK	9
2.1 Patientengut und Einschlußkriterien	9
2.2 Studienprotokoll	10
2.3 Narkoseführung, Operationstechnik und Therapie auf der Intensivstation	11
2.3.1 Anästhesie und Intensivmedizin	11
2.3.2 Herzchirurgischer Eingriff	12
2.4 Kreislaufparameter und Blutgase	13
2.5 Entzündungsmediatoren und Blutbild	14
2.6 Kapilläres Leck, Plasmavolumen und intravasale Proteinmenge	16
2.6.1 Meßzeitpunkte	16
2.6.2 Durchführung der Messung	16
2.6.3 Berechnungen	19
2.6.3.1 Korrekturen der Evans-Blue-Messungen	19
2.6.3.2 Verschwinderate von Albumin	21
2.6.3.3 Plasmavolumen	22
2.6.3.4 Intravaskuläre Proteinmenge	23
2.7 Statistische Methoden	23

3	ERGEBNISSE	24
3.1	Intra- und postoperativer Verlauf	24
3.1.1	Herzchirurgischer Eingriff	24
3.1.2	Postoperativer Verlauf	24
3.2	Kreislaufparameter und inotrope Unterstützung	25
3.3	Pulmonale Parameter	27
3.4	Entzündungsmediatoren und Blutbild	28
3.4.1	Entzündungsmediatoren	28
3.4.2	Blutbild	31
3.5	Bestimmung des kapillären Leckes	32
3.5.1	Korrektur der Plasmaextinktionen	32
3.5.2	Messung der Verschwinderate	37
3.5.2.1	Verlauf der Extinktionen von Evans Blue	37
3.5.2.1	Verschwinderate von Albumin	38
3.6	Plasmavolumen	40
3.7	Intravaskuläre Proteinmenge	42
4	DISKUSSION	43
4.1	Die generalisierte Entzündungsreaktion	43
4.2	Intravasaler Proteinverlust nach extrakorporaler Zirkulation	45
4.2.1	Das kapilläre Leck	46
4.2.1.1	Entstehung und Messung der Verschwinderate von Albumin	46
4.2.1.2	Verlauf und Beeinflussung der Verschwinderate	50
4.2.1.3	Das kapilläre Leck nach extrakorporaler Zirkulation in der Literatur	54
4.2.1.4	Das kapilläre Leck bei Multiorganversagen	56

	4	
4.2.2	Der „solvent drag“	58
4.2.2.1	Ödementstehung durch hypoonkotische Infusionen	58
4.2.2.2	Vergleich von hypoonkotischen mit kolloiden Infusionen	59
4.3	Evans Blue	61
4.3.1	Eigenschaften von Evans Blue	61
4.3.2	Korrektur der Extinktion von Evans Blue	62
4.3.3	Evans Blue im Vergleich zu Iod-markiertem Albumin	63
5	ZUSAMMENFASSUNG	64
6	LITERATURVERZEICHNIS	66
7	DANKSAGUNG	85

1 Einleitung

1.1 Die generalisierte Entzündungsreaktion nach der Herz-Lungen-Maschine

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist bei vielen Operationen am Herz und an den herznahen Gefäßen notwendig. Ihre Anwendung zieht eine Reihe von Komplikationen nach sich, die wesentlich zur postoperativen Morbidität und Mortalität beitragen (76, 78). Verbesserungen der Technik zum Beispiel durch Membranoxygenatoren (112), heparinbeschichtete Oberflächen (58) oder Ultrafiltration (168) und mehrere pharmakologische Therapieansätze (59) konnten die Auswirkungen lindern, aber nie beseitigen.

Die verschiedenen Komplikationen werden in ihrer Gesamtheit als „generalisierte Entzündungsreaktion“ nach extrakorporaler Zirkulation bezeichnet. Sie ist in MeSH (Verzeichnis der National Library of Medicine) unter dem Begriff „Sepsis Syndrome“ definiert: *„Eine systemische Antwort auf eine Infektion, definiert als Hypothermie oder Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, ein klinischer Fokus einer Infektion oder positive Blutkulturen, ein oder mehrere Organe mit Dysfunktion oder inadäquater Perfusion, zerebrale Dysfunktion, Hypoxämie, erhöhtes Laktat oder unklare metabolische Azidose und Oligurie. Es ist eine der häufigsten Ursachen für ein adult respiratory distress syndrome. Während es normalerweise an eine Infektion gebunden ist, kann es auch bei nichtinfektiösen Ereignissen wie Trauma, Verbrennungen und Pankreatitis auftreten.“* Die Definition gilt strenggenommen nur für die Sepsis, wird aber auch für die generalisierte Entzündungsreaktion nach der extrakorporalen Zirkulation verwendet. Synonym für „generalisierte Entzündungsreaktion“ bzw. „Sepsis Syndrome“ werden auch die Begriffe pump lung, Postperfusion-Syndrome, Multiple Organ Dysfunktion Syndrome (MODS) oder Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) verwendet (7, 77, 190).

Die Mehrheit der Patienten zeigt eine leichte Ausprägung der Entzündungsreaktion, die ohne Auswirkung auf den klinischen Verlauf bleibt. In 2% der Fälle treten schwerere Reaktionen auf (152), die Mortalität liegt bei 1-2% (66, 71, 189). Angesichts der steigenden Anzahl an Herzoperationen stellen diese Fälle ein relevantes Problem dar.

1.1.1 Pathogenese der generalisierten Entzündungsreaktion

Für die generalisierte Entzündungsreaktion werden mehrere Auslöser genannt:

1. Kontakt des gesamten Blutes zur Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine (19). Hinzu kommt 2. das chirurgische Trauma (7, 57), 3. die Ischämie von Herz und Lunge während der extrakorporalen Zirkulation (18, 47, 131), und 4. die Freisetzung von Bakterienendotoxin aus geschädigten Darmoberflächen (7, 72).

Diese Faktoren stoßen im Körper eine komplexe Kaskade aus humoralen und zellulären Systemen an. Der Körper reagiert auf die extrakorporale Zirkulation mit einer Entzündung, gedacht als Abwehr des fremden Einflusses, und leitet irrtümlich eine überschießende, ihn selbst angreifende Immunantwort ein (19, 29, 80). Die Entzündung wird über den Kreislauf im gesamten Körper verteilt und wirkt sich auf alle Gewebe aus.

Aktiviert werden u.a. das Komplementsystem (23, 65, 138), der intrinsische Weg der Gerinnungskaskade (29), Kallikrein, Bradykinin und Thrombozyten (29). Makrophagen und von Ischämie geschädigte Zellen produzieren Zytokine (darunter z. B. Interleukin 6, Interleukin 8 und TNF- α) und Stickoxid (NO) (59, 138, 184). Neutrophile Granulozyten werden aktiviert, sezernieren Sauerstoffradikale und zytotoxische Substanzen und schädigen die Gewebe (17, 65, 84, 166).

1.1.2 Organmanifestationen

Die beeinträchtigte Funktion der Lunge äußert sich in erniedrigtem arteriellen Sauerstoffpartialdruck, einem erhöhten alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten und einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand, Atelektasen, bis hin zum nicht-kardialen Lungenödem und adult respiratory distress syndrome (ARDS) (47, 90, 91). Zusätzlich sammelt sich durch den erniedrigten kolloidosmotischen Druck nach extrakorporaler Zirkulation vermehrt extravaskuläres Lungenwasser an (16, 47). Dies trägt zum nicht-kardialen Lungenödem bei.

Die Funktionsstörung des Herzens besteht in einer globalen Herzinsuffizienz, die sich schon nach 30 Minuten größtenteils wieder erholt (156). Sie zeigt sich in der Verschlechterung der Kinetik und der Kontraktion der vorher normalen Wandabschnitte, während sich Gebiete mit zuvor eingeschränkter Funktion nach der Operation verbessern (156, 182). Bei den Kreislaufparametern sind regelmäßig eine Tachykardie und eine periphere Vasodilatation zu sehen (22, 31, 35). Die Vasodilatation ist auf vasodilatatorische Wirkung der Anästhetika und

auf das Erwärmen aus der Hypothermie der extrakorporalen Zirkulation zurückzuführen (48, 73), sie soll aber auch eine Auswirkung der generalisierten Entzündungsreaktion sein (190).

Die Niere ist aufgrund der eingeschränkten Autoregulation stark von Herzzeitvolumen und Blutdruck während und nach der extrakorporalen Zirkulation abhängig (5, 7). Das Spektrum der renalen Dysfunktion reicht von verminderter Ausscheidung über erhöhte Kreatininwerte bis zum akuten Nierenversagen (33, 93, 192).

Der Darm erfährt durch die verminderte Perfusion während der extrakorporalen Zirkulation eine Hypoxie (7), die sich in einer Azidose der Mukosa (109), Hämorrhagien, Ulzerationen (115) und einer vermehrten Freisetzung von Endotoxin äußert (3).

Das Gehirn wird durch die Hypothermie während der extrakorporalen Zirkulation vor ischämischen Schäden geschützt (27, 28). Trotzdem sind auch hier Veränderungen zu beobachten. In Untersuchungen kann man EEG-Veränderungen (162) und eine generelle Gewebeschwellung (61, 85) feststellen. Die neurologischen und neuropsychologischen Symptome reichen von Halbseitensymptomen, Gedächtnisstörungen, Hirnstammläsionen bis zu letalen zerebralen Schäden (106, 149, 162). Man vermutet einen Zusammenhang mit dem erniedrigten zerebralen Blutfluß unter der extrakorporalen Zirkulation und mit Mikroembolien (85, 106, 160, 161). Bei den meisten Patienten bilden sich die Störungen innerhalb eines halben Jahres wieder zurück. (149, 162).

Die Patienten fallen klinisch durch subkutane Ödeme sowie durch Gewichtszunahme postoperativ im Vergleich zu präoperativ auf.

1.2 Das kapilläre Leck

Faßt man die Literatur zum Thema „generalisierte Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation“ zusammen, dann sollen sich fast alle Pathomechanismen der Organschäden auf eine Ursache zurückführen lassen:

die Störung in der Mikrozirkulation und die Steigerung der kapillären Permeabilität (19, 78, 176).

Die Pathogenese soll nach heutigem Kenntnisstand folgendermaßen ablaufen: Aufgrund der Hypoxie des Endothels, durch Anaphylatoxine (z.B. C3a, C5a)(15), Lipopolysaccharide und Zytokine (v.a. Interleukin 8 (18, 41, 123)) werden neutrophile Granulozyten, Thrombozyten und das Kapillarendothel aktiviert (19, 45, 177). Die Granulozyten adsorbieren an das Endothel und wandern in die Gewebe. Von ihnen freigesetzte Proteasen, Radikale und andere zytotoxische Substanzen schädigen nicht nur die Gewebe, sondern auch das Endothel (123, 179, 180). Die Permeabilität wird erhöht und das Endothel ist für größere

Moleküle, z.B. Proteine, durchlässiger. Man nennt diesen Zustand kapilläres Leck (148) bzw. „capillary leak syndrome“: *„[...] Dieses Syndrom wird bei Patienten beobachtet, die einen Zustand generalisierter undichter Kapillaren aufweisen; nach Schocksyndromen, dem Status einer verlangsamten Zirkulation, nach Ischämie-Reperfusionstraumen, toxischen Zuständen oder Vergiftungen. Es kann zu einem generalisierten Ödem und Multiorganversagen führen.“* (MeSH, Verzeichnis der National Library of Medicine).

Es ist bis jetzt nicht völlig klar, ob es wirklich im Rahmen der generalisierten Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation ein solches kapilläres Leck gibt. Erhöht sich die kapillare Permeabilität oder sind es andere Mechanismen, die die Organschäden verursachen?

Deshalb soll in dieser Studie untersucht werden, ob es das kapilläre Leck nach extrakorporaler Zirkulation gibt. Als Maß für die kapilläre Permeabilität wird die Verschwinderate von Albumin gemessen, d.h. der Transport von Plasmaalbumin durch das Kapillarendothel (s.4.2.1.1). Steigt die Verschwinderate nach der extrakorporalen Zirkulation im Vergleich zum Ausgangswert vor der Operation an, ist dies ein Hinweis auf eine erhöhte kapilläre Permeabilität.

2 Methodik

2.1 Patientengut und Einschlusskriterien

In einer prospektiven Studie wurden im Zeitraum von Oktober 1999 bis April 2000 26 Patienten untersucht, darunter 22 Männer und 4 Frauen. Alle Patienten unterzogen sich einer elektiven koronaren Bypass-Operation mit extrakorporaler Zirkulation. Jeder Patient diente durch eine Kontroll-Messung vor der Operation und eine Rückkontrolle am ersten postoperativen Tag als seine eigene Kontrolle.

Tabelle 2.1-1

Einschlusskriterien	
Ejektionsfraktion des linken Ventrikels > 30%	
Serum-Kreatinin	< 1,2 mg/dl
Alter	< 80 Jahre
Kein Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate	
Keine Notoperation	
Keine Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit	
Keine Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage	

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung in die Teilnahme an der Studie.

Die Patientendaten ergaben sich wie folgt.

Tabelle 2.1-2

		Mittelwert ± SEM	Min	Max
Alter		63 ± 2	40	80
Gewicht	(kg)	81 ± 2	57	114,5
Größe	(cm)	171 ± 2	151	186
Körperoberfläche	(m ²)	1,93 ± 0,03	1,59	2,33
Higgins Score		2,1 ± 0,4	0	8
EF	(%)	59,1 ± 2,0	33	80
LVEDP	(mmHg)	18,3 ± 1,5	6	31
Betroffene Gefäße		2,7 ± 0,1	1	3

EF = Ejektionsfraktion; LVEDP = Linksventrikulärer enddiastolischer Druck; Higgins Score (64); Körperoberfläche (98)

Diagnosen der Patienten neben
koronarer Herzkrankheit:
Tabelle 2.1-3

Diagnosen	Anzahl Patienten
Art. Hypertonie	14
Z.n. Myokardinfarkt	13
pAVK	8
Hyperlipidämie	9
Diabetes mellitus	6
Rhythmusstörungen	4
COPD	2

Präoperative Medikation der Patienten
Tabelle 2.1-4

Medikation	Anzahl Patienten
ASS	22
Nitrate	19
β-Blocker	17
ACE-Hemmer	14
Diuretika	8
Ca-Antagonisten	2
Sonstige (Lipidsenker, orale Antidiabetika)	21

2.2 Studienprotokoll

Der Verlauf jedes Patienten vom Operationstag bis zur Entlassung wurde wie folgt protokolliert:

Während des herzchirurgischen Eingriffs wurden der zeitliche Ablauf (Dauer der Aortenabklemmung, Reperusionszeit, Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Länge der Operation) und die Anzahl der aortokoronaren Venenbypasses bzw. die Verwendung der Arteria mammaria interna dokumentiert. Die Art und Menge der Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine, Volumentherapie und Urinausscheidung sowie Therapie mit Blut und Blutbestandteilen (Eigenblutbestandteile, Erythrozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma, Thrombozytenkonzentrate) wurden ebenso erfaßt. Es wurde die intraoperative Bilanz für kolloide und kristalloide Flüssigkeiten berechnet. Die Bilanz für Kolloide ergab sich aus:

(Infusion von Plasmaexpandern + Trasylool + Blut + Blutbestandteile) - Plasma im Cellsaver

Die Bilanz für kristalloide Flüssigkeiten wurde folgendermaßen berechnet:

(Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine + Kristalloide Lösungen) - Urin

Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation wurden insbesondere die kardiale Funktion, der Verbrauch kreislaufwirksamer Medikamente, die Urinausscheidung und eventuelle Komplikationen ebenso erfaßt, wie die Dauer der postoperativen Nachbeatmung und die Dauer der Therapie auf der Intensivstation. Die Menge des Blutverlustes in der ersten Stunde, nach 6 Stunden und bis zum Entfernen der Drainagen sowie eine eventuell durchgeführte Retransfusion dieses Blutes wurden gemessen. Der Verbrauch an Blut und Blutbestandteilen wurde bis zur Entlassung dokumentiert.

Zu definierten Zeitpunkten (siehe Abbildung 2.2-1) vor und während der Operation sowie auf der Intensivstation wurden folgende Messungen durchgeführt: Injektion des Farbstoffes Evans Blue zur Bestimmung der Verschwinderate von Albumin, des Plasmavolumens sowie der intravaskulären Proteinmenge. Messung der Kreislaufparameter, arterielle und venöse Blutgasanalysen und Probenentnahme für Blutbild und Entzündungsmediatoren.

Abbildung 2.2-1

Zeitpunkte der verschiedenen Messungen:

	In Narkose (Kontrolle)	EKZ- Beginn	Wärmen	EKZ- Ende	EKZ - Ende +2h	+3h	+24h
Verschwinderate + Plasmavol. + intravaskuläres Protein	—————				—————		—————
Kreislaufparameter		▲		▲	▲	▲	▲
art. + ven. Blutgas		▲		▲	▲	▲	▲
Blutbild + Entzündungs- mediatoren		▲	▲	▲	▲	▲	▲

EKZ = extrakorporale Zirkulation

2.3 Narkoseführung, Operationstechnik und Therapie auf der Intensivstation

2.3.1 Anästhesie und Intensivmedizin

Die präoperative Therapie mit kardialen Medikamenten (β -Blocker, Nitrate, Antiarrhythmika) wurde auch am Morgen der Operation wie üblich fortgesetzt. Die intramuskuläre Prämedikation, ca. 45 Minuten vor der Einleitung, bestand aus Flunitrazepam 2mg (Rohypnol[®], Roche, Grenzach), Morphin 10mg (Merck, Darmstadt) und Atropin 0,5mg (Braun, Melsungen).

Es wurde eine intravenöse Anästhesie mit Sufentanil/Midazolam/Pancuronium durchgeführt. Die Einleitung der Anästhesie erfolgte mit 1 μ g/kg Sufentanil, 0,04mg/kg Midazolam und 0,1mg/kg Pancuronium. Durch kontinuierliche Infusion wurde bis zur Sternotomie eine "loading dose" von insgesamt 6 μ g/kg Sufentanil und 0,3mg/kg Midazolam erreicht. Zur Aufrechterhaltung wurde danach die Infusion über den Perfusor auf 0,5 μ g/kg/h Sufentanil und 0,02mg/kg/h Midazolam eingestellt. Bei Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde das Relaxans mit der halben Dosis erneut appliziert. Fakultativ wurde bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation eine Vasodilatation (Adalat in einer Dosierung von 0,6 - 1,0mg/h) durchgeführt. Zu Beginn sowie am Ende der Operation wurde je 1,5g Cefuroxim (Zinazef[®], Hoechst, Bad Soden) verabreicht.

Die systemische Antikoagulation vor Installation der extrakorporalen Zirkulation wurde mit 3mg/kg Heparin (Liquemin[®] N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen)

vorgenommen. Falls die im Operationssaal bestimmte ACT-Gerinnungszeit (=Activated Clotting Time, Celite Aktivator) unterhalb von 400 Sekunden lag, wurde 1mg/kg Heparin nachgegeben. Die Kontrolle erfolgte während der gesamten Dauer der extrakorporalen Zirkulation alle 30 Minuten.

Dopamin mit 3µg/kg/min wurde während der gesamten Dauer der Operation zur Unterstützung der Nierenfunktion gegeben. Falls zur Beendigung der extrakorporalen Zirkulation weitere inotrope Unterstützung nötig war, wurde nach den hämodynamischen Messungen vorgegangen: Der Herzindex wurde über 2,3l/min/m², der mittlere arterielle Druck über 60mmHg gehalten. Dazu wurde entweder Dopamin oder/und Dobutamin bis 10µg/kg/min verwendet. Wenn erforderlich wurden Dopamin und Dobutamin mit anderen positiv inotropen Substanzen (Adrenalin/Noradrenalin) kombiniert.

Aprotinin wurde dem Hammersmith Protokoll entsprechend verabreicht: Dies sind je 2 Millionen KIE vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation, 2 Millionen KIE in die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine sowie 500 000 KIE pro Stunde während der extrakorporalen Zirkulation.

Nach dem Ende der Operation wurde auf der Intensivstation eine Analgosedierung mit 0,25µg/kg/h Sufentanil und 0,01mg/kg/h Midazolam durchgeführt, die nach 4 Stunden bei Erfüllung folgender Kriterien beendet wurde: Stabile Kreislaufverhältnisse (nur geringe Unterstützung mit Katecholaminen, Dopamin/Dobutamin bis maximal 5µg/kg/min); Patient ist warm und nicht zentralisiert; Drainagen fördern weniger als 50 ml/h; PCWP < 20mmHg. Sobald der Patient ansprechbar war und auf Aufforderung eigene Atemzüge durchführte, sowie ein arterieller pO₂ > 80mmHg bei FiO₂ < 0,6 vorlag, wurde auf Spontanatmung am Y-Stück (6 l/min O₂-Zufuhr) für 30 min übergegangen. Bei einem arteriellen pO₂ > 80mmHg, pCO₂ < 50mmHg, Atemzugvolumen > 7ml/kg (Wright Respirometer) und ausreichender Vigilanz wurde die Extubation durchgeführt.

2.3.2 Herzchirurgischer Eingriff

Der Zugang zum Operationssitus erfolgte über eine mediane Sternotomie. Die Herz-Lungen-Maschine (S3 oder CAPS, Stöckert, München) wurde über die arterielle Kanüle in der Aorta ascendens und über die venöse Kanüle im rechten Vorhof angeschlossen. Die Schläuche waren aus Silikon, wobei für den arteriellen Schenkel 3/8“, für den venösen Schenkel 1/2“ benutzt wurden. Das Kardiotomiereservoir (D772, Venocard, Dideco, Puchheim) nahm das Blut der Operationssauger auf und diente auch als venöses Reservoir. Im arteriellen Teil war der Membran-Oxygenator mit integriertem Wärmetauscher (Compactflo, Module 7500, Dideco) untergebracht, ein arterieller Filter (D734, Micro 40, Dideco) schloß sich an. Vor

Benutzung der Herz-Lungen-Maschine wurde das gesamte System gespült und gefiltert (R3802 Pre Bypass Plus with vent, Pall, Dreieich). Die Füllung der Herz-Lungen-Maschine bestand aus 1500ml Ringer Laktat (Baxter, Irvine, CA, USA), 3ml/kg KG Mannit 20% (Thomaemannit[®], Delta-Pharma GmbH), 5ml/kg KG Bikarbonat 4,2% (Delta-Pharma GmbH, Pfullingen), 20ml Inzolen (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Haehnlein), 5000IE Heparin (Liquemin[®] N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) und 2MIO KIE Trasylol[®] (Bayer, Leverkusen). Die Förderleistung der Herz-Lungen-Maschine wurde auf die Körperoberfläche des Patienten bezogen, sie betrug 2,4l/min/m². Die Oxygenierung wurde auf einen Sauerstoffpartialdruck von mindestens 200mmHg eingestellt und durch Blutgasanalysen alle 30 Minuten kontrolliert. Nach Erreichen der für den jeweiligen Patienten berechneten 100% Flußrate und der vollständigen Übernahme des Körperkreislaufs durch die Herz-Lungen-Maschine, wurde die Aorta quergeklemmt und mit 4°C kalter kristalloider Kardioplegielösung (Bretschneider'sche Lösung, Köhler, Alsbach-Haehnlein) der Herzstillstand induziert. Darüber hinaus wurde das Herz lokal im Kältebrunnen mit 4°C kalter Kochsalzlösung gekühlt. Während der extrakorporalen Zirkulation wurde entsprechend den laborchemischen Kontrollen Kalium (Inzolen[®] = K-Mg-Aspartat, Köhler, Alsbach-Haehnlein) und Natriumbikarbonat (Natriumbikarbonat 8,4%[®], Delta-Pharma GmbH, Pfullingen) substituiert. Für den Bypass auf den Ramus interventrikularis anterior wurde teils die Arteria mammaria interna verwendet. Für die Bypasses auf die anderen Koronararterien wurde die Vena saphena magna verwendet. Nach dem Entleeren der venösen und arteriellen Schläuche sowie der Filter, wurde das im extrakorporalen Kreislauf zurückgebliebene Blut mit einem Autotransfusionsgerät (Cell-Saver[®], Haemonetics, München) aufbereitet und retransfundiert.

2.4 Kreislaufparameter und Blutgase

Für die Überwachung der Patienten wurde das bei Herzoperationen standardisierte erweiterte Monitoring durchgeführt. Dieses bestand aus EKG mit automatischer ST-Analyse der Ableitungen II und V5, Pulsoxymetrie und Messungen des arteriellen, zentralvenösen und pulmonalarteriellen Druckes (Marquette, Milwaukee, WI, USA). Vor der Anästhesieeinleitung wurden zwei peripher-venöse Kanülen (14G, Abbocath[®], Abbott, Wiesbaden) sowie eine zur arteriellen Druckmessung in der Arteria radialis (20G, Arrow, Reading, PA, USA) plaziert. Nach Anästhesieeinleitung und orotrachealer Intubation wurden die Patienten mit reinem Sauerstoff maschinell beatmet (Cato, Cicero EM, Dräger, Lübeck). Danach wurde über die rechte Vena jugularis interna eine Einführschleuse (8,5F, Arrow, Reading, PA, USA) gelegt und darüber ein Pulmonalarterienkatheter (7,5 F, Baxter, Irvine,

CA, USA) eingeschwenkt. Dies erfolgte durch Kontrolle der Druckkurve. Bestand Unsicherheit über die korrekte Platzierung des Katheters, so wurde dessen Lage durch Röntgendurchleuchtung kontrolliert. Die Normoventilation wurde mit einem Massenspektrometer (Marquette; Milwaukee, WI, USA) und mit arteriellen sowie venösen Blutgasanalysen (Ciba Corning, Medfield, MA, USA) kontrolliert. Die Analyse enthielt: pH-Wert, CO₂-Partialdruck (PCO₂), arteriellen O₂-Partialdruck (PO₂), gemischtvenösen O₂-Partialdruck (PvO₂), Standardbikarbonat (HCO₃), Basenexzeß (BE), arterielle O₂-Sättigung (SaO₂), gemischtvenöse O₂-Sättigung (SvO₂), sowie Konzentrationen der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium. Die hämodynamischen Messungen umfaßten zu den jeweiligen Meßzeitpunkten: Herzfrequenz (HF), mittleren arteriellen Blutdruck (MAD), zentralen Venendruck (ZVD), mittleren pulmonalarteriellen Druck (MPD), pulmonalkapillaren Verschußdruck (PCWP) und Herz-Zeit-Volumen (HZV). HZV wurde durch Thermodilution mit Injektionen von eisgekühltem NaCl 0,9% (10 ml) gemessen. Herzindex (HI), systemischer Widerstandsindex (SVRI), pulmonaler Widerstandsindex (PVRI), Schlagvolumenindex (SVI), rechts- sowie linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI, LVSWI) wurden aus dem Mittelwert dreier Messungen berechnet (74).

2.5 Entzündungsmediatoren und Blutbild

Zu den in Abbildung 2.2-1 angegebenen Zeitpunkten wurden das Blutbild bestehend aus Leukozyten, Lymphozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Hämatokrit sowie das Plasmagesamtprotein und die Serumosmolarität bestimmt. Des weiteren wurden folgende Entzündungsmediatoren analysiert: Interleukin 6 (IL6), Interleukin 8 (IL8), Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α), das Anaphylatoxin C3a und der lytische Komplementkomplex C5b9. Die Blutabnahme erfolgte aus der Kanüle in der Arteria radialis (20G, Arrow, Reading, PA, USA), zum Zeitpunkt „Wärmen“ wurde das Blut aus dem arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine abgenommen. Zur Bestimmung des Blutbilds sowie der Komplementfaktoren wurden EDTA-Monovetten verwendet. Für die Interleukine und den TNF- α benutzte man NH₄-Heparin-Monovetten (beide Sarstedt, Nürnberg, Germany).

Die Werte des Blutbildes wurden im Routinelabor sofort gemessen. Die Proben für die Mediatoren wurden bei 3000U/min für 10min und 4°C zentrifugiert. Das Plasma wurde in 1ml Rörchen überpipettiert. Es wurde darauf geachtet, keine Kontamination mit zellulären Bestandteilen zu erhalten, um das Plasma nicht mit zellulären Zytokinen zu verunreinigen. Die Rörchen wurden danach bei -70° aufbewahrt. Die Mediatoren wurden dann, um rationeller zu arbeiten, zu einem späteren Zeitpunkt gesammelt gemessen. Die Messungen erfolgten durch die folgend beschriebenen Enzymimmunoassays:

Interleukine 6 und 8, TNF- α

Die Bestimmung des Interleukin 6 erfolgte mit dem „Immulin IL6 solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay“ (Immulin[®] system, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Das Prinzip basiert auf der antikörpervermittelten Kopplung von Interleukin 6 zum einen an eine feste Phase und zum anderen an ein Enzym (Phosphatase). Das Enzym spaltet ein zugegebenes Substrat, welches daraufhin Licht emittiert. Die Anzahl der Photonen ist zur Menge an gebundenem Enzym und somit zur Menge an Interleukin 6 proportional. Die Messung erfolgte im automatisierten Immulin[®]-System, bei dem die Zugabe der Reagentien, die Inkubation, die Separationen und auch die Messung der Photonenstrahlung vollautomatisch erfolgt.

Analog wurde die Messung von Interleukin 8 und TNF- α durchgeführt: „Immulin IL8, bzw. TNF- α solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay“ (Immulin[®] system, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA).

Anaphylatoxin C3a und lytischer Komplementkomplex C5b9

Die Messung des lytischen Komplementkomplexes C5b9 wurde mit Hilfe des „C5b9 Komplex ELISA Kit“ Enzymimmunoassay (Innogenetics LD Labor Diagnostika GmbH, Heiden, Germany) durchgeführt. Der Komplex wird durch Antikörper sowohl an eine feste Phase, als auch an ein Enzym (Peroxidase) gebunden. Das Enzym spaltet ein Substrat unter Ausbildung eines Farbwechsels bis zur Zugabe einer Stopplösung (Oxalsäure). Die Farbmenge ist proportional zur Menge an C5b9 und wurde bei 405 nm gegen den Leerwert gemessen. Die Auswertung erfolgte durch eine Eichgerade aus Standardwerten.

Die Bestimmung des Anaphylatoxins C3a erfolgte durch den „C3a Fragment ELISA Kit“ Enzymimmunoassay (Innogenetics LD Labor Diagnostika GmbH, Heiden, Germany). Das Anaphylatoxin C3a ist sehr instabil und gibt keine echte Aussage zur Komplementaktivierung. Daher wurde das stabile Fragment C3a-desArg gemessen. Das Prinzip des Assays läuft wie bei C5b9 ab, mit der Ausnahme, daß die Farbe bei 450 nm gemessen wird.

2.6 Kapilläres Leck, Plasmavolumen und intravasale Proteinmenge

Als Maß für die Permeabilität der Kapillaren und hier als Maß für das kapilläre Leck wurde die Verschwinderate von Albumin bestimmt (11, 120). Als Marker für Albumin wurde der intravenös applizierte Farbstoff Evans Blue (T-1824) verwendet.

Das Plasmavolumen und die intravasale Proteinmenge wurden durch Berechnungen aus der Verschwinderate ermittelt.

2.6.1 Meßzeitpunkte

Für die Bestimmung der Verschwinderate wurden 3 Meßzeitpunkte gewählt:

1. Im Einleitungsraum vor Beginn der Operation, aber nach Beginn der Narkose. Diese Messung diente als Kontrolle für den jeweiligen Patienten.
2. 2-3 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation, wenn der Patient sich in einem stabilen Zustand auf der Intensivstation befand.
3. Am ersten postoperativen Tag als Rückkontrolle.

2.6.2 Durchführung der Messung

Herstellung der Evans Blue-Lösung

Für jeden Patienten wurde eine Lösung mit Evans Blue hergestellt. Dazu wurde Evans Blue (Evans Blue 5mg/ml Ophthalmic Laboratories, Brookvale, Australia) mit NaCl 0.9% von 5mg/ml auf 2mg/ml verdünnt. Dies wurde kurz vor Beginn der Messungen durchgeführt.

Probengewinnung

Proben ohne Evans Blue

Vor der ersten Messung mit Evans Blue wurden im Zeitraum von 30 min 7 Blutproben à 3ml aus der Kanüle in der A. radialis (20G, Arrow, Reading, PA, USA) in heparinisierte Spritzen (Liquemin[®] N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) abgenommen.

Proben der Messung mit Evans Blue

0,2mg/kg Körpergewicht Evans Blue wurden als Bolus über den zentralen Venenkatheter in die Vena jugularis interna injiziert. Die Menge von Evans Blue war aufgrund der Bestimmung des Plasmavolumens (s. 2.6.3.3) am Spritzenvolumen genau abgemessen. Um im Venenkatheter keine Reste von Evans Blue zu hinterlassen, wurde dieser mit NaCl 0,9% gespült.

Die Zeit bei Injektion wurde als $t = 0$ gesetzt, zugleich wurden der zentrale Venendruck, der mittlere arterielle Blutdruck, die Pulsfrequenz, Volumengabe und Urinausscheidung, der Blutverlust über Drainagen, Katecholamingabe, der PEEP und die inspiratorische O_2 -Konzentration notiert.

Danach wurden über den Zeitraum von einer Stunde alle 10 Minuten insgesamt 6 Proben à 3ml entnommen. Die erste Probe wurde nach 10 Minuten entnommen, um eine gleichmäßige Vermischung des Farbstoffs im Blut abzuwarten. Nach 7,5 Minuten ist dies bei den meisten Patienten erreicht (52). Die Proben wurden aus einer Kanüle in der A. radialis (20G, Arrow, Reading, PA, USA) in heparinisierte Spritzen (Liquemin[®] N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) abgenommen. Das Blut durfte nicht aus demselben Katheter abgenommen werden, durch den zuvor das Evans Blue injiziert worden war, um eine Verfälschung mit Farbresten zu vermeiden. Zu jeder Abnahme wurden ebenfalls die oben genannten Parameter notiert.

Vor dem zweiten und dritten Meßzeitpunkt wurde zusätzlich direkt vor der Injektion eine Probe als Leerwertextinktion ($E_{(-1)}$) von Evans Blue abgenommen. Die Injektion von Evans Blue und die Probenentnahme erfolgten dann wie bei der ersten Messung.

Verarbeitung der Proben

Proben ohne Evans Blue

Die Blutproben wurden bei 4000 U/min für 10 min zentrifugiert (Megafuge 2.oR, Heraeus Instruments) und das Plasma abpipettiert. In jedem Plasma wurde die Extinktion bei 620 nm (E_{620PI}) und 740 nm (E_{740PI}) gemessen (Spektrometer Lambda 40, Perkin Elmer, Neuried).

Das Plasma der Proben wurde anschließend vermischt. 0,5, 1, 2, 3 und 4 μ l aus der verdünnten Evans Blue Lösung wurden zu je 2 ml Plasma gegeben; eine Probe zu 2 ml Plasma wurde nicht gefärbt. Die Mischungen wurden bei 4000 U/min für 10 min zentrifugiert (Megafuge 2.oR, Heraeus Instruments) und die Extinktion bei 620 nm gemessen (Spektrometer Lambda 40 Perkin Elmer). Von der Extinktion der Proben bei 620 nm wurde die Extinktion der ungefärbten Probe subtrahiert. Dadurch wurde der Anteil der Plasmaextinktion an der Gesamtextinktion bei 620 nm entfernt und somit die reine Extinktion

von Evans Blue ermittelt. Aus diesen Extinktionen und der Konzentration von Evans Blue in den Proben wurde eine Eichgerade erstellt.

Proben der Messung mit Evans Blue

Die Konzentration von Hämoglobin ($Hb_{(t)}$) wurde mit der Hämiglobincyanid-Methode bestimmt (75, 178) (MPR3 Hämoglobin, Boehringer Mannheim). Das Blut wurde anschließend zwei mal bei 4000 U/min für 10 min zentrifugiert (Megafuge 2.0R, Heraeus Instruments). Im Plasma wurde die Extinktion bei 620 nm ($E_{620(t)}$) und 740 nm ($E_{740(t)}$) gemessen (Spektrometer Lambda 40, Perkin Elmer, Neuried). Der Gesamtproteingehalt ($C_{p(t)}$) wurde mit der Biuret-Methode bestimmt (187) (Test-Combination Gesamt-Eiweiß, Boehringer Mannheim) und in den Proben bei 10, 30 und 60 min der kolloidosmotische Druck (KOD) gegen Ringerlösung an einer semipermeablen Membran gemessen (Osmomat O50, Gonotec). Das Hämoglobin, das Gesamtprotein und der kolloidosmotische Druck wurden jeweils doppelt bestimmt und der Mittelwert berechnet.

2.6.3 Berechnungen

2.6.3.1 Korrekturen der Evans-Blue-Messungen

Korrektur der Plasmaextinktion

Evans Blue hat im Plasma das Absorptionsmaximum bei 620 nm (88, 111). Die Extinktion einer Plasmaprobe bei 620 nm setzt sich aus der Extinktion des Plasmas selbst und aus der Extinktion von Evans Blue zusammen. Die reine Extinktion von Evans Blue ergibt sich folglich durch Subtraktion der Plasmaextinktion von der Gesamtextinktion. Da sich die Plasmaextinktionen von Probe zu Probe unterscheiden können, darf nicht eine beliebige Plasmaprobe subtrahiert werden. Es muß die Plasmaextinktion jeder einzelnen Probe ermittelt werden. Andernfalls kann ein Fehler von 10-15% entstehen (111). Die Methode zur Bestimmung der Plasmaextinktion jeder Probe wurde bereits beschrieben (44, 143):

Zunächst wurden die vor den Farbstoffmessungen ermittelten Extinktionen von reinem Plasma bei 620 nm (E_{620PI}) und 740 nm (E_{740PI}) nach $x = 740$ nm, $y = 620$ nm aufgetragen. Die Extinktionen verhalten sich direkt proportional zueinander, so daß sich durch die Punkte eine Gerade legen läßt. Die lineare Korrelation ist immer vorhanden, sie kann jedoch von Patient zu Patient variieren. Sie wurde aus den Extinktionen der Proben ohne Evans Blue (E_{620PI} und E_{740PI}) berechnet:

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

A ist der Achsenabschnitt und B die Steigung der Ausgleichsgerade.

Die Extinktion aller Proben mit Evans Blue wurde ebenfalls bei 620 nm und 740 nm gemessen. Da Evans Blue bei 740 nm nicht absorbiert, entsprach die Extinktion ($E_{740(t)}$) in jeder Probe mit Evans Blue der Plasmaextinktion der Probe. Mit Hilfe der Gleichung 1 konnte die zugehörige Plasmaextinktion ($E_{620PI(t)}$) bei 620 nm berechnet werden. $E_{(t)}$, die reine Extinktion von Evans Blue in der Probe, wurde durch Subtrahieren der Plasmaextinktion von der Gesamtextinktion berechnet (143):

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

Korrektur der Volumenverschiebungen

Volumenänderungen des Plasmas z.B. durch Infusionstherapie oder Diurese, können sich auf die Farbstoffkonzentration auswirken. Um mögliche Volumenverschiebungen zu berücksichtigen, mußte die Konzentration von Evans Blue auf Änderungen des Plasmavolumens korrigiert werden. Üblicherweise dient hierzu die Gesamteiproteinkonzentration als Referenz. Unter der Voraussetzung, daß die Proteinmenge konstant bleibt, kann angenommen werden, daß sich die Proteinkonzentration bei Änderungen des Plasmavolumens gleich verhält wie die Konzentration von Albumin-gebundenem Evans Blue. Bei der Korrektur wird die Extinktion $E_{(t)}$ von Evans Blue (nach dem Lambert-Beer-Gesetz proportional zur Konzentration von Evans Blue) durch die Konzentration des Gesamtproteins $c_{p(t)}$ dividiert. Die Methode wurde bereits beschrieben (120, 143):

$$E'_{(t)} = \frac{E_{(t)}}{c_{p(t)}} \quad (3)$$

2.6.3.2 Verschwinderate von Albumin

Die Abnahme der Extinktion von Evans Blue lässt sich als monoexponentielle Funktion über die Zeit durch folgende Gleichung annähern (143):

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

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

Logarithmieren der Gleichung 4 ergibt:

$$\ln E'_{(t)} = \ln E'_{(0)} - k \cdot t \quad (5)$$

In dieser Gleichung können $\ln E'_{(0)}$ als Achsenabschnitt und $(-k)$ als Steigung aus den 6 Werten für $E'_{(t)}$ und t durch lineare Regression ermittelt werden.

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

$$E'_{(0)} = e^{\ln E'_{(0)}} \quad (6)$$

Berechnet man mit Hilfe von Gleichung 4 die Abnahme von Evans Blue nach 60 Minuten und setzt sie ins Verhältnis zur Extinktion bei $t = 0$, dann erhält man die Verschwinderate (TER) [%/h].

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

$E'_{(0)}$ lässt sich kürzen und $e^0 = 1$. Dann lautet die Formel folgendermaßen:

$$TER = (1 - e^{k \cdot 60 \text{ min}}) \cdot 100\% \quad (7)$$

2.6.3.3 Plasmavolumen

Das Plasmavolumen kann aus der Verdünnung des Farbstoffs im Plasma berechnet werden. Dazu wird eine bekannte Menge Farbstoff einer bekannten Konzentration mit einem unbekanntem Volumen an Plasma vermischt. Aus der Verdünnung der Farbstoffkonzentration kann das Plasmavolumen berechnet werden.

Die Konzentration von Evans Blue 10 Minuten nach der Injektion darf zur Berechnung des Plasmavolumens nicht verwendet werden. Von der Injektion bis zu dieser Zeit verschwindet bereits ein Teil Evans Blue zusammen mit Albumin aus dem Plasma, so daß die Konzentration zu klein gemessen wird. Es mußte die theoretische Konzentration c_0 zum Zeitpunkt $t = 0$ der Injektion berechnet werden. Dies geschah durch Extrapolation aus der Verschwinderate.

Zunächst wurde die theoretische Extinktion $E_{(0)}$ zum Zeitpunkt $t = 0$ aus dem Verlauf der Verschwinderate bestimmt. Dazu wurde die korrigierte Extinktion $E'_{(0)}$ aus dem Achsenabschnitt entnommen (s. Gleichung 6). Dieser Wert enthält noch die Korrektur für die Änderung des Plasmavolumens (s. Gleichung 3). $E'_{(0)}$ mußte mit der Proteinkonzentration $c_{p(-1)}$, der Probe direkt vor der Messung mit Evans Blue, multipliziert werden:

$$E_{(0)} = E'_{(0)} \cdot c_{p(-1)} \quad (8)$$

Da im Plasma bei der zweiten und dritten Messung noch Farbreste aus den vorhergehenden Messungen vorhanden waren, mußte $E_{(0)}$ um die Restextinktion korrigiert werden. Dies geschah durch Subtraktion einer unmittelbar vor Injektion gemessenen Evans-Blue-Extinktion ($E_{(-1)}$).

Zusammengefaßt wurde die theoretische Extinktion $E_{(0)}$ durch folgende Formel berechnet:

$$E_{(0)} = E'_{(0)} \cdot c_{p(-1)} - E_{(-1)} \quad (9)$$

Die Farbstoffkonzentration c_0 , die der Extinktion $E_{(0)}$ entspricht, wurde dann aus der Eichgerade (s. 2.6.2) bestimmt.

Die injizierte Menge m an Farbstoff war anhand des genau abgemessenen Spritzenvolumens bekannt.

Aus der Menge m an Farbstoff, und der Konzentration c_0 zum Zeitpunkt der Injektion wurde das Plasmavolumen (PV) berechnet (44, 143):

$$PV = \frac{m}{c_0} \quad (10)$$

2.6.3.4 Intravaskuläre Proteinmenge

Aus der Konzentration des Gesamtproteins ($c_{p(-1)}$) in der Probe direkt vor jeder Evans Blue Injektion und dem Plasmavolumen (PV) wurde die intravaskuläre Gesamtproteinmenge (IVP) berechnet. Dies geschah für jeden der 3 Zeitpunkte.

$$IVP = PV \cdot c_{p(-1)} \quad (11)$$

2.7 Statistische Methoden

Die Korrekturen der Messungen mit Evans Blue, die Berechnung der Verschwinderate von Albumin, des Plasmavolumens als auch des intravaskulären Proteins erfolgten mit dem Programm Excel 97 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Dazu wurden alle oben genannten Formeln in Excel-Tabellen eingefügt.

Diese Ergebnisse sowie die restlichen Daten wurden mit Hilfe des Programms SPSS 10.0 for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Marketing Department, Chicago, Illinois) statistisch verarbeitet.

Die Ergebnisse der Verschwinderate wurden ausgewertet, falls die Korrelation der Werte zur Berechnung der Verschwinderate (s. Gleichung 5) $\geq 0,7$ war. Diese Korrelation entspricht für die Anzahl von 6 Meßpunkten einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $< 0,05$. Für alle Parameter wurde der Mittelwert, der Standardfehler (SEM) sowie die Standardabweichung berechnet. Alle Werte wurden in Mittelwert \pm Standardfehler angegeben.

Die Werte der Kreislaufparameter und der Laborwerte wurden nur zu den Zeitpunkten der Messungen der Verschwinderate - 2 Stunden und 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation - mit den Kontrollmessungen verglichen. Es wurden speziell diese Werte verglichen, da gerade sie für die Erfassung der Rahmenbedingungen der Messungen der Verschwinderate wichtig waren. Die Signifikanz der Änderungen wurde mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (2-seitig) geprüft und für Messwertwiederholungen korrigiert. Ab einem Wert von $p < 0,05$ wurden die Ergebnisse als signifikant angesehen.

Ebenso verfahren wurde mit den Ergebnissen der Verschwinderate, des Plasmavolumens und der intravaskulären Proteinmenge.

3 Ergebnisse

Es wurden 24 der 26 Patienten ausgewertet. 2 Patienten (Nr. 5 und Nr.14) wurden aufgrund günstiger anatomischer Lage der Koronararterien ohne extrakorporale Zirkulation operiert. Sie wurden aus der weiteren Studie ausgeschlossen.

3.1 Intra- und postoperativer Verlauf

3.1.1 Herzchirurgischer Eingriff

In allen 24 Fällen verlief die Operation ohne Komplikationen.

Die Operation dauerte im Mittel 218 ± 8 Minuten, wovon die Zeit an der extrakorporalen Zirkulation 84 ± 4 min betrug. Die Aorta war für 56 ± 3 min quergeklemmt. Diese Zeit entsprach der Ischämiezeit des Herzens. Das Herz wurde vor Beenden der extrakorporalen Zirkulation 27 ± 3 min reperfundiert.

Es wurden im Mittel $1,6 \pm 0,1$ Anastomosen an der Aorta und $3,0 \pm 0,2$ Anastomosen an den Koronararterien angelegt. Die Differenz der Anastomosen ergibt sich aus der Verwendung der Arteria mammaria interna, welche keine Anastomose mit der Aorta erfordert. Bei 20 Patienten wurde die linke und bei einem Patienten beide Arteriae mammae internae verwendet. Drei Patienten benötigten je zwei, ein Patient sechs Erythrozytenkonzentrate, ein Patient erhielt zwei Fresh-Frozen-Plasma sowie ein Thrombozytenkonzentrat.

Die Bilanz für kolloide Flüssigkeiten war mit 1096 ± 195 ml positiv. Ebenso war die Bilanz für Kristalloide mit 3125 ± 224 ml positiv.

3.1.2 Postoperativer Verlauf

22 der 24 Patienten durchliefen den Aufenthalt auf der Intensivstation komplikationslos. Ein Patient wies postoperativ eine schlechte Lungenfunktion auf, entwickelte einen Pleuraerguß und benötigte daneben vier Erythrozytenkonzentrate. Er mußte 4 Tage nachbeatmet werden, erholte sich danach gut. Eine Patientin wurde für drei Tage durch die intraaortale Ballonpumpe unterstützt und erhielt zwei Erythrozytenkonzentrate. Auch sie wurde anschließend in gutem Zustand entlassen. Ein weiterer Patient bekam zwei Erythrozytenkonzentrate, ein anderer zwei Fresh-Frozen-Plasma. Deren Verlauf war sonst ohne Komplikationen. Die durchschnittliche postoperative Nachbeatmungsdauer betrug 14 ± 4 Stunden. Der Blutverlust bis 1 Stunde nach der Operation war 174 ± 20 ml, bis 6 Stunden 383 ± 34 ml, sowie der Gesamtblutverlust 706 ± 46 ml. Es wurden im Mittel 302 ± 44 ml Drainagenblut wieder retransfundiert. Bis 24 Stunden postoperativ schieden die Patienten 6602 ± 329 ml Urin aus. Die Patienten verweilten durchschnittlich $1,7 \pm 0,3$ Tage auf der Intensivstation.

3.2 Kreislaufparameter und inotrope Unterstützung

Tabelle 3.2-1: Werte der Kreislaufparameter

	Kontrolle	EKZ-Ende	EKZ + 2h	EKZ + 3h	EKZ + 24h
HF	56 ± 2	94 ± 2	86 ± 3 *	92 ± 2	85 ± 2 *
MAD	79 ± 2	72 ± 2	85 ± 2	94 ± 3	81 ± 3
ZVD	9,1 ± 0,6	9,3 ± 0,5	7,7 ± 0,5	9,4 ± 0,8	8,2 ± 0,6
MPD	19 ± 1	21 ± 1	21 ± 1	24 ± 1	21 ± 1
PCWP	11,1 ± 0,8	11,2 ± 0,7	8,8 ± 0,7 *	10,3 ± 1,0	9,9 ± 0,9
HI	2,9 ± 0,2	4,0 ± 0,2	3,8 ± 0,2 *	4,2 ± 0,3	3,6 ± 0,2
SVI	52 ± 4	43 ± 2	45 ± 2	46 ± 3	43 ± 2 *
SVRI	2089 ± 112	1295 ± 56	1748 ± 131*	1745 ± 136	1619 ± 70 *
PVRI	237 ± 17	206 ± 12	260 ± 15	268 ± 21	260 ± 26
LVSWI	49 ± 4	36 ± 3	46 ± 3	53 ± 4	41 ± 3
RVSWI	7,5 ± 0,8	7,1 ± 0,5	7,9 ± 0,6	9,2 ± 0,8	7,8 ± 0,6

* p < 0,05 gegenüber der Kontroll-Messung

HF = Herzfrequenz [Schläge/min]; MAD = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]; ZVD = mittlerer zentraler Venendruck [mmHg]; MPD = mittlerer pulmonalarterieller Druck [mmHg]; PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck [mmHg]; HI = Herzindex [l/min/m²]; SVI = Schlagvolumenindex [ml/Schlag/m²]; SVRI = systemischer Widerstandsindex [dyne • sec • cm⁻⁵ • m²]; PVRI = pulmonaler Widerstandsindex [dyne • sec • cm⁻⁵ • m²]; RVSWI LVSWI = rechts- sowie linksventrikulärer Schlagarbeitsindex [g • m /m²] (74)

Die Werte der Herzfrequenz und des Herzindex stiegen zum Zeitpunkt der Messung mit Evans Blue 2 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation im Vergleich zur Kontroll-Messung signifikant. Der systemische Widerstandsindex sowie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck fielen signifikant ab (p < 0,05). Die Herzfrequenz und der systemische Widerstandsindex blieben noch bis 24 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation signifikant im Vergleich zur Kontroll-Messung verändert.

Tabelle 3.2-2: Kolloidosmotischer Druck (KOD) und zentraler Venendruck (ZVD)

	Kontrolle	EKZ +2h	EKZ +24h
KOD	23,2 ± 0,7	21,7 ± 0,6 *	21,2 ± 0,5 *
ZVD - KOD	-12,4 ± 1,0	-13,2 ± 0,9	-11,3 ± 0,9

KOD [mmHg]; ZVD – KOD [mmHg]; * p < 0,05 versus Kontrolle

Tabelle 3.2-3: Verbrauch an kreislaufwirksamen Medikamenten

	Kontrolle	EKZ-Ende	EKZ+2h	EKZ+3h	EKZ+24h
Dopamin	2,4 ± 0,3 n=11	3,9 ± 0,2 n=21	4,3 ± 0,3 n=19	3,9 ± 0,3 n=16	3,8 ± 0,3 n=17
Dobutamin	0,0 ± 0,0 n=0	4,5 ± 0,5 n=4	3,0 ± 0,0 n=3	3,0 ± 0,1 n=2	3,0 ± 0,0 n=1
Adrenalin	0,0 ± 0,0 n=0	500 ± 0 n=1	500 ± 0 n=1	400 ± 0 n=1	300 ± 0 n=1
Isosorbiddinitrat	1,0 ± 0,0 n=1	0,0 ± 0,0 n=0	2,0 ± 0,0 n=1	5,0 ± 3,0 n=2	0,0 ± 0,0 n=0
Norepinephrin	0,0 ± 0,0 n=0	0,0 ± 0,0 n=0	0,0 ± 0,0 n=0	0,0 ± 0,0 n=0	150 ± 50 n=2
Diltiazem	0,0 ± 0,0 n=0	0,0 ± 0,0 n=0	4,0 ± 0,0 n=1	4,0 ± 0,0 n=1	4,0 ± 0,0 n=1

n = Zahl der Patienten, die die jeweilige inotrope Unterstützung benötigten.

Die Mittelwerte ± SEM wurden für die Anzahl n der Patienten berechnet.

Dopamin, Dobutamin, Adrenalin [µg/kg/h]; Isosorbiddinitrat [mg/h]; Norepinephrin [µg/h]; Diltiazem [mg/h]

Alle Patienten sollten entsprechen dem Studienprotokoll intraoperativ Dopamin (3µg/kg/h) zur Unterstützung der Nierenfunktion erhalten. Bei 3 Patienten wurde die Infusion aufgrund des erhöhten arteriellen Blutdruckes abgestellt. Die weitere Therapie mit kreislaufwirksamen Medikamenten ist aus Tabelle 3.2-3 zu entnehmen.

3.3 Pulmonale Parameter

Tabelle 3.3-1: Ergebnisse der Blutgasanalysen

	Kontrolle	EKZ-Ende	EKZ+2h	EKZ+3h	Y-Stück	Extubation	EKZ+24h
pH	7,43±0,01	7,41±0,01	7,42±0,01	7,39±0,02	7,36±0,01	7,36±0,01	7,37±0,01
PCO ₂	37±1	39±1	39±1	42±2	43±1	46±1	43±1
P _a O ₂	360±24	181±21	204±23 *	299±25	142±11	126±11	93±5
FiO ₂	98±2	97±2	94±3	93±3	-	-	-
HCO ₃	24±0,3	24±0,5	25±0,4	25±0,4	24±0,3	25±,04	25±0,4
BE	-0,2±0,3	-0,1±0,4	0,7±0,4	0,1±0,5	-1,1±0,3	-0,4±0,4	-0,5±0,4
S _a O ₂	99±0	98±1	99±0	99±0	98±0	97±0	96±1
P _v O ₂	47±2	41±2	41±1	40±1	-	-	-
S _v O ₂	82±1	73±2	75±1	72±2	-	-	-
Na	139±0	132±1	138±1	140±1	143±1	146±1	144±1
K	3,9±0,0	4,6±0,1	4,7±0,1	4,3±0,1	4,5±0,1	4,8±0,1	4,4±0,1
Ca	1,1±0,0	1,0±0,0	1,1±0,0	1,1±0,0	1,6±0,1	1,4±0,1	1,2±0,0
P _{insp.}	15±0	15±1	18±1	19±1	-	-	-
PEEP	2±0	2±0	1±0	1±0	-	-	-
Zugvolumen	594±12	598±14	634±16	631±18	-	-	-
Frequenz	12±0	12±0	12±0	12±0	-	-	-

* p < 0,05 versus Kontrolle

PCO₂ = art. CO₂-Partialdruck [mmHg]; P_aO₂ = art. O₂-Partialdruck [mmHg]; FiO₂ = inspiratorische O₂-Konzentration [%]; HCO₃ = Standardbikarbonat [mmol/l]; BE = base excess [mmol/l]; S_aO₂ = art. O₂-Sättigung [%]; P_vO₂ = ven. O₂-Partialdruck [mmHg]; S_vO₂ = ven. O₂-Sättigung [%]; Na, K, Ca = Elektrolyte [mmol/l]; P_{insp} = inspiratorischer Plateaudruck [cmH₂O]; PEEP = positiver endexpiratorischer Druck [cmH₂O]; Zugvolumen [ml]; Frequenz [Atemzüge/min]

Zusätzliche Zeitpunkte:

Y-Stück = spontanatmend, noch intubiert; Extubation = direkt nach Extubation

Der Sauerstoffpartialdruck war 2 und 3 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation signifikant niedriger als präoperativ (* p < 0,05). Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration veränderte sich nicht signifikant (p > 0,05).

3.4 Entzündungsmediatoren und Blutbild

3.4.1 Entzündungsmediatoren

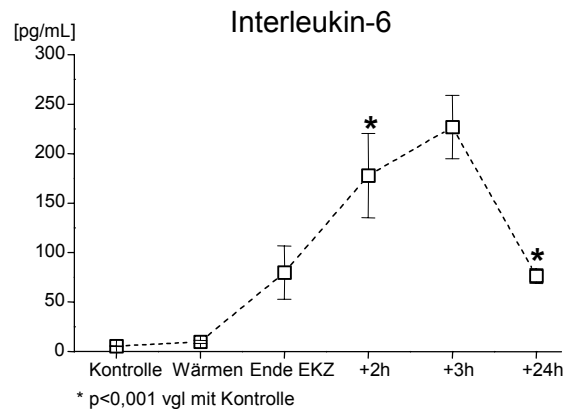


Abbildung 3.4-1. Verlauf der Konzentration von Interleukin 6 [pg/ml].

Abnahmezeitpunkte: Kontrolle = vor Hautschnitt in Narkose; Wärmen = Wiedererwärmen des Patienten an der extrakorporalen Zirkulation; Ende EKZ = direkt nach Abgehen von der extrakorporalen Zirkulation; +2h, +3h, +24h, = 2, 3 bzw. 24 Stunden nach Beenden der extrakorporalen Zirkulation.

Signifikanz vgl mit Kontrolle wurde nur für die Werte zu den Zeitpunkten der Messung der Verschwindezeit berechnet.

Die Konzentration von Interleukin 6 stieg signifikant ($p < 0,001$) von $5,5 \pm 0,3$ pg/ml (Kontrolle) auf $177,9 \pm 42,6$ pg/ml (+2h) bzw. $226,9 \pm 32,0$ pg/ml (+3h) zum Zeitpunkt der Messung mit Evans Blue. Die Konzentration war auch 24 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation mit $76,4 \pm 7,4$ pg/ml noch signifikant erhöht.

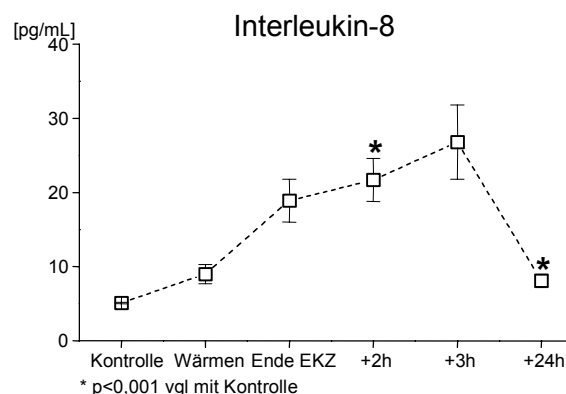


Abbildung 3.4-2. Verlauf der Konzentration von Interleukin 8 [pg/ml]
Zeitpunkte: siehe Abbildung 3.4-1.

Auch die Konzentration von Interleukin 8 stieg signifikant ($p < 0,001$) von $5,1 \pm 0,1$ pg/ml (Kontrolle) auf $21,7 \pm 2,9$ pg/ml (+2h) bzw. $26,8 \pm 5,0$ pg/ml (+3h) zum Zeitpunkt der Messung mit Evans Blue. Der Wert war mit $8,1 \pm 0,8$ pg/ml 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation noch leicht, aber signifikant erhöht.

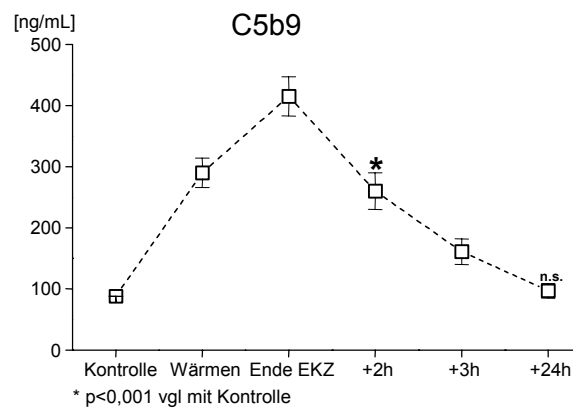


Abbildung 3.4-3. Verlauf der Konzentration des lytischen Komplementkomplexes C5b9 [ng/ml]
Zeitpunkte: siehe Abbildung 3.4-1

Das Maximum der Komplementfaktoren lag am Ende der extrakorporalen Zirkulation: 415 ± 32 ng/ml (Ende EKZ) im Vergleich zu 88 ± 8 ng/ml vor der Operation (Kontrolle). ($p < 0,001$)
Zum Zeitpunkt der Messung mit Evans Blue (+2h und +3h) war der Komplex noch signifikant erhöht: 260 ± 30 ng/ml (+2h) bzw. 161 ± 21 ng/ml (+3h). 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation konnte kein signifikanter Unterschied zur Kontroll-Messung mehr festgestellt werden.

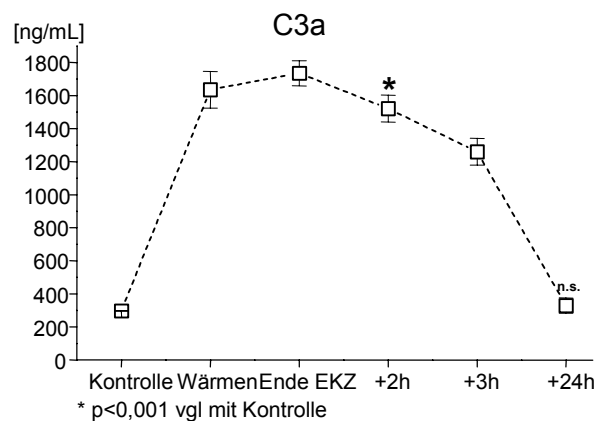


Abbildung 3.4-4. Verlauf der Konzentration des Anaphylatoxins C3a [ng/ml]
Zeitpunkte: siehe Abbildung 3.4-1

Das Anaphylatoxin C3a erreichte ebenfalls den Höchstwert zum Ende der extrakorporalen Zirkulation: 1735 ± 76 ng/ml (Ende EKZ) versus 297 ± 21 ng/ml (Kontrolle). ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt der Messung mit Evans Blue war er mit $p < 0,001$ signifikant erhöht: 1521 ± 81 ng/ml und 1260 ± 81 ng/ml bei +2h und +3h. 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation war er wieder auf einen zum Ausgangswert vergleichbaren Wert von 329 ± 46 ng/ml gesunken. ($p > 0,05$)

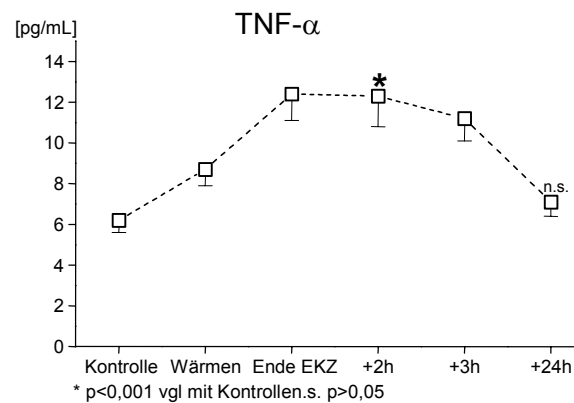


Abbildung 3.4-5. Verlauf der Konzentration des Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) [pg/ml]
Zeitpunkte: siehe Abbildung 3.4-1

Der TNF- α hatte das Maximum zum Ende der extrakorporalen Zirkulation und war auch während der Evans Blue Messung noch signifikant erhöht ($p < 0,001$). Die Werte lagen bei $12,4 \pm 1,3$ pg/ml (Ende EKZ), $12,3 \pm 1,5$ pg/ml (+2h) sowie $11,2 \pm 1,1$ pg/ml (+3h) verglichen mit dem Kontrollwert von $6,2 \pm 0,6$ pg/ml. 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation konnte mit $7,1 \pm 0,7$ pg/ml keine Signifikanz gegenüber dem Kontrollwert festgestellt werden ($p > 0,05$).

3.4.2 Blutbild

Tabelle 3.4-1: Blutbild, Gesamtprotein und Serumsmolarität vor, während und nach extrakorporaler Zirkulation

	Kontrolle	Wärmen	EKZ-Ende	EKZ+2h	EKZ+3h	EKZ+24h
Leukozyten	5,7 ± 0,4	3,9 ± 0,4	9,1 ± 0,7	11,3 ± 0,8 *	11,3 ± 0,7	11,1 ± 0,6 *
Lymphozyten	1,7 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1 *
Granulozyten	3,3 ± 0,3	2,4 ± 0,3	6,7 ± 0,6	9,0 ± 0,7 *	8,9 ± 0,7	9,2 ± 0,5 *
Thrombozyten	219 ± 12	122 ± 8	142 ± 10	151 ± 10*	158 ± 10	162 ± 9 *
Hämoglobin	12,4 ± 0,2	7,9 ± 0,2	9,3 ± 0,3	11,0 ± 0,3 *	11,2 ± 0,3	10,7 ± 0,2 *
Hämatokrit	37 ± 1	24 ± 1	28 ± 1	33 ± 1 *	33 ± 1	32 ± 1 *
Gesamtprotein	6,4 ± 0,1	3,7 ± 0,1	4,0 ± 0,1	4,6 ± 0,1 *	4,6 ± 0,2	5,1 ± 0,1 *
Serumosmolarität	291 ± 1	301 ± 2	303 ± 2	303 ± 2 *	304 ± 2	303 ± 2 *

* p < 0,05 versus Kontrolle

Leukozyten [$10^3/\mu\text{l}$]; Lymphozyten [$10^3/\mu\text{l}$]; Granulozyten [$10^3/\mu\text{l}$]; Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$]; Hämoglobin [g/dl]; Hämatokrit [%]; Gesamtprotein [g/dl]; Serumsmolarität [mosmol/kg]

Zu sehen war ein signifikanter Anstieg ($p < 0,01$) der Leukozyten, insbesondere der Granulozyten, gegenüber der Kontroll-Messung. Einen signifikanten Abfall ($p < 0,01$) verzeichneten die Werte der Thrombozyten, des Hämoglobins, des Hämatokrits und des Gesamtproteins. Die Änderungen waren 24 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation noch genauso signifikant.

3.5 Bestimmung des kapillären Leckes

3.5.1 Korrektur der Plasmaextinktionen

Tabelle 3.5-1:

Konstanten A und B der individuellen Plasmaextinktionen. Korrelationskoeffizient (r) der einzelnen Extinktionsgeraden.

Nummer	A	B	r
	Achsenabschnitt [620nm]	Steigung [620nm/740nm]	
1	0,0320	0,9680	0,9999
2	0,0271	1,0300	0,9812
3	0,0605	0,0765	0,3244
4	0,0345	0,8386	0,9842
6	0,0386	1,3181	0,9973
7	0,0288	0,7972	0,8785
8	0,0358	0,8883	0,9164
9	0,0475	0,9416	0,9769
10	0,0377	1,0044	0,9934
11	0,0310	0,9334	0,9910
12	0,0520	0,9114	0,9890
13	0,0578	0,9996	0,9933
15	0,0349	1,0481	0,9831
16	0,0372	0,8983	0,9946
17	0,0355	0,9843	0,9816
18	0,0271	1,5564	0,9979
19	0,0278	0,9829	0,9958
20	0,0321	1,0056	0,9946
21	0,0421	0,9510	0,9957
22	0,0263	0,9250	0,9943
23	0,0327	0,9330	0,9965
24	0,0335	0,9491	0,9748
25	0,0378	0,9393	0,9867
26	0,0403	0,8934	0,9577

Vor der ersten Messung mit Evans Blue wurde für jeden Patienten die individuelle Plasmaextinktion bestimmt, die für die Korrektur der Extinktionen von Evans Blue notwendig war. Es wurden 7 Plasmaproben vor der Evans Blue Injektion abgenommen und für jeden Patienten die lineare Korrelation der Plasmaextinktionen bei 620nm und 740nm berechnet. Tabelle 3.5-1 zeigt die Achsenabschnitte (A), die Steigungen (B) sowie die Korrelationskoeffizienten der Ausgleichsgeraden der jeweiligen 7 Werte. Einige Beispiele solcher Geraden sind in Abbildung 3.5-1 dargestellt.

Die Steigungen der Geraden zeigten große Variationen von zum Beispiel 0,9114 (13) im Vergleich zu 1,5564 (19). Jede Gerade für sich zeigte jedoch eine strenge Abhängigkeit, sichtbar an den hohen Korrelationskoeffizienten (r) der einzelnen Geraden.

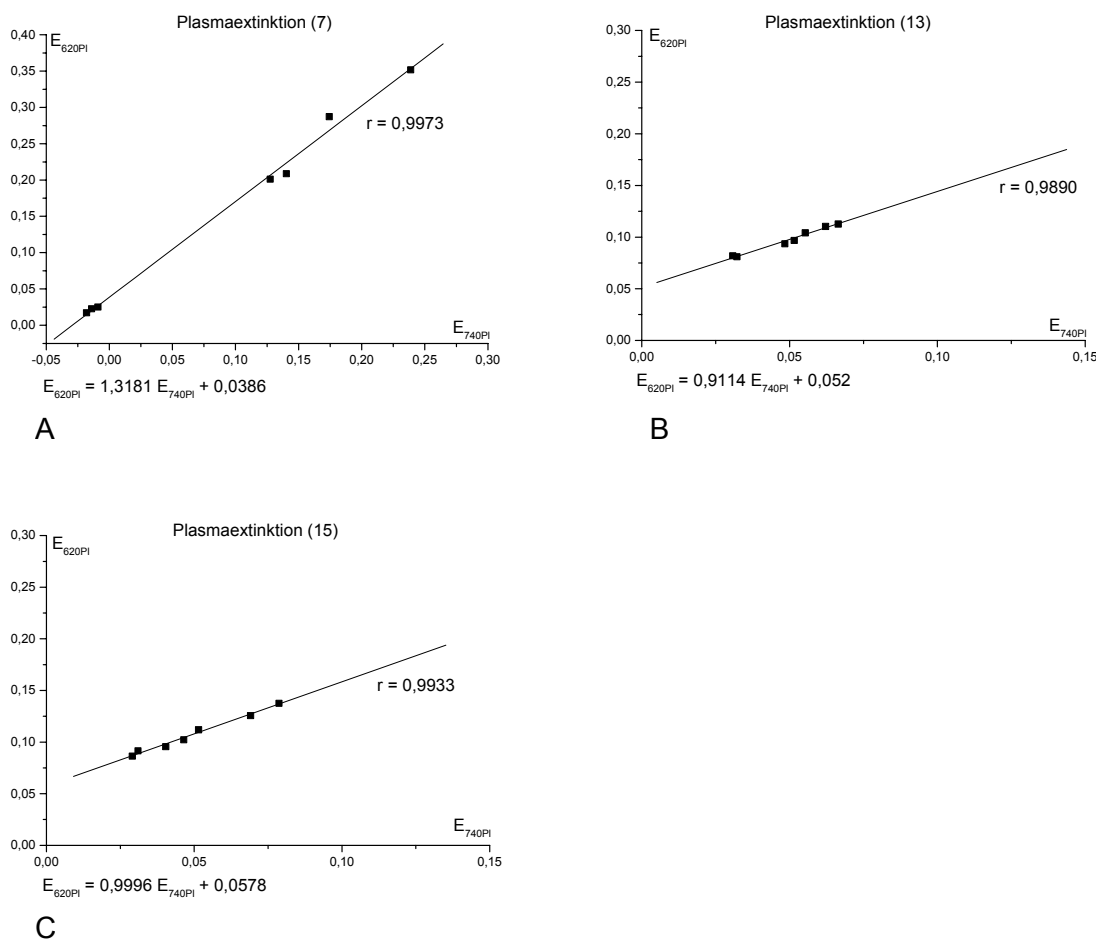


Abbildung 3.5-1.

A, B, C: Korrelationsgeraden der individuellen Plasmaextinktionen am Beispiel dreier Patienten.

Betrachtet man in Abbildung 3.5-2 die Gerade, die sich aus der Gesamtheit aller Extinktionen ergab, erkennt man ebenfalls eine hohe Korrelation. Die Steigung und der Achsenabschnitt entsprechen nicht dem Mittelwert der einzelnen Geraden. Die Werte haben eine völlig eigene Abhängigkeit. Die Geradengleichung für alle Patienten lautet: $E_{620\text{PI}} = 1,2189 E_{740\text{PI}} + 0,0322$

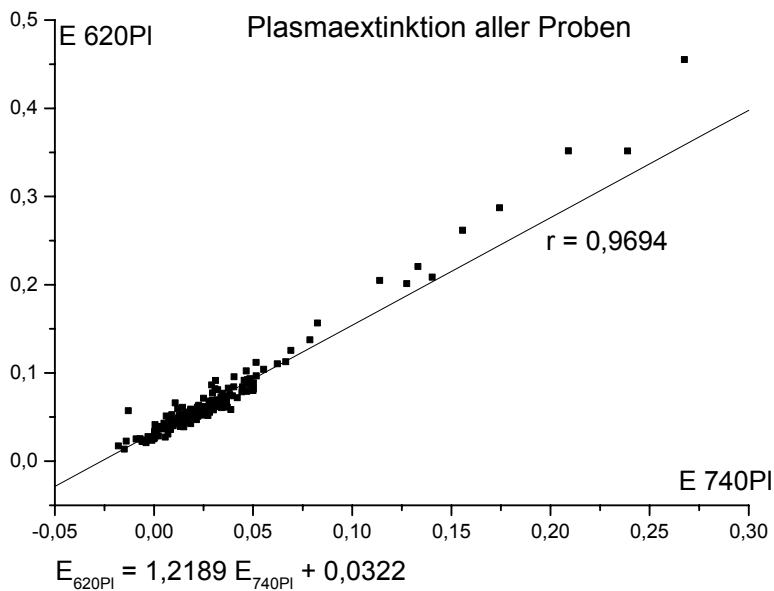


Abbildung 3.5-2. Gerade der Plasmaextinktion aller Patienten

Tabelle 3.5-2. Verlauf der Kreislaufparameter, Dopamindosierung und Flüssigkeitsbilanz während der Messungen mit Evans Blue

Nummer		Kontrolle			EKZ + 2h			EKZ + 24h				Kontrolle		EKZ + 2h		EKZ + 24h	
		Abnahmezeitpunkt 10min	30min	60min	Abnahmezeitpunkt 10min	30min	60min	Abnahmezeitpunkt 10min	30min	60min		Kristall - Bilanz	Kolloid- Bilanz	Kristall - Bilanz	Kolloid- Bilanz	Kristall - Bilanz	Kolloid- Bilanz
1	Dop.	3	3	3	5	5	5	0	0	0		-	-	-	-	-	-
	MAD	65	67	70	79	75	81	71	76	75		-	-	-	-	-	-
	HF	52	53	51	81	86	92	85	85	82		-	-	-	-	-	-
	CVP	8	8	10	7	9	9	-	-	-		-	-	-	-	-	-
2	Dop.	3	3	3	3	3	3	0	0	0		-	-	-	-	-	-
	MAD	95	99	102	107	107	115	63	67	69		-	-	-	-	-	-
	HF	50	50	52	104	102	102	83	78	80		-	-	-	-	-	-
	CVP	18	18	16	6	6	6	-	-	-		-	-	-	-	-	-
3	Dop.	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-	-	-	-	-	-
	MAD	84	78	79	113	99	104	75	75	75		-	-	-	-	-	-
	HF	62	59	56	88	89	87	107	95	96		-	-	-	-	-	-
	CVP	11	11	11	11	10	13	-	-	-		-	-	-	-	-	-
4	Dop.	3	3	3	5	3	3	7,5	7,5	7,5		-	-	-	-	-	-
	MAD	60	70	77	82	100	100	64	68	66		-	-	-	-	-	-
	HF	52	52	48	62	74	90	79	81	78		-	-	-	-	-	-
	CVP	8	9	10	6	7	6	7	8	7		-	-	-	-	-	-
6	Dop.	2	1,5	1,5	7	7	7	5	5	5		-	-	-	-	-	-
	MAD	71	82	95	79	68	72	86	83	77		-	-	-	-	-	-
	HF	51	49	51	81	81	86	91	83	86		-	-	-	-	-	-
	CVP	12	15	14	8	7	10	8	8	6		-	-	-	-	-	-
7	Dop.	3	3	3	5	5	5	0	0	0		-	-	-	-	-	-
	MAD	79	95	88	75	80	59	76	69	67		-	-	-	-	-	-
	HF	55	72	91	86	92	82	87	89	87		-	-	-	-	-	-
	CVP	10	9	6	7	10	11	7	5	6		-	-	-	-	-	-
8	Dop.	0	0	0	0	0	0	3	3	3		-	-	-	-	-	-
	MAD	107	101	99	109	113	101	70	77	71		-	-	-	-	-	-
	HF	42	40	38	69	68	77	82	65	80		-	-	-	-	-	-
	CVP	12	11	11	6	8	6	13	11	12		-	-	-	-	-	-
9	Dop.	0	0	0	0	0	0	3	3	3		-	-	-	-	-	-
	MAD	96	67	71	92	99	101	69	68	67		-	-	-	-	-	-
	HF	67	51	50	85	86	86	86	86	86		-	-	-	-	-	-
	CVP	7	6	7	8	9	9	7	7	6		-	-	-	-	-	-
10	Dop.	0	0	0	3	3	3	0	0	0		-	-	-	-	-	-
	MAD	97	94	94	80	91	113	89	103	92		-	-	-	-	-	-
	HF	64	55	52	79	75	77	83	82	84		-	-	-	-	-	-
	CVP	13	14	14	5	6	7	6	11	9		-	-	-	-	-	-
11	Dop.	0	0	0	0	0	0	3	3	3		-180	+50	-920	+125	-90	+200
	MAD	79	86	84	102	104	91	72	78	76		-180	+50	-920	+125	-90	+200
	HF	57	56	55	91	95	109	106	97	101		-180	+50	-920	+125	-90	+200
	CVP	7	8	8	6	6	9	11	12	10		-180	+50	-920	+125	-90	+200
12	Dop.	0	0	0	3	0	0	0	0	0		-20	+250	-150	+160	+125	0
	MAD	57	60	61	73	90	74	107	97	104		-20	+250	-150	+160	+125	0
	HF	60	58	56	73	68	67	91	94	93		-20	+250	-150	+160	+125	0
	CVP	9	9	10	9	11	13	16	14	13		-20	+250	-150	+160	+125	0
13	Dop.	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-280	+80	-1250	+95	+60	0
	MAD	87	87	87	92	96	87	94	94	93		-280	+80	-1250	+95	+60	0
	HF	63	59	57	92	93	100	81	81	80		-280	+80	-1250	+95	+60	0
	CVP	7	6	6	10	10	9	9	10	9		-280	+80	-1250	+95	+60	0
15	Dop.	0	0	0	3	3	3	3	3	3		-10	+120	-690	-10	-90	-20
	MAD	87	87	83	84	95	105	84	90	91		-10	+120	-690	-10	-90	-20
	HF	53	53	51	77	78	82	67	65	67		-10	+120	-690	-10	-90	-20
	CVP	13	13	13	7	8	8	9	9	9		-10	+120	-690	-10	-90	-20
16	Dop.	3	3	3	3	0	3	3	3	3		-40	+40	-245	-80	-295	0
	MAD	67	89	85	108	87	103	96	101	104		-40	+40	-245	-80	-295	0
	HF	74	72	70	82	85	105	98	96	100		-40	+40	-245	-80	-295	0
	CVP	8	10	9	5	4	3	4	5	8		-40	+40	-245	-80	-295	0
17	Dop.	0	3	3	5	3	5	0	0	0		-260	0	-445	-80	+50	0
	MAD	74	90	94	80	112	75	98	83	88		-260	0	-445	-80	+50	0
	HF	57	55	55	67	94	70	94	85	89		-260	0	-445	-80	+50	0
	CVP	7	10	9	7	8	5	11	11	12		-260	0	-445	-80	+50	0
18	Dop.	3	3	3	3	3	3	3	3	3		-180	+150	-600	-50	+10	0
	MAD	79	74	73	81	115	106	82	74	75		-180	+150	-600	-50	+10	0
	HF	63	51	54	80	80	80	81	82	101		-180	+150	-600	-50	+10	0
	CVP	9	11	10	9	12	10	10	13	12		-180	+150	-600	-50	+10	0

Nummer		Kontrolle			EKZ + 2h			EKZ + 24h				Kontrolle		EKZ + 2h		EKZ + 24h	
		Abnahmezeitpunkt			Abnahmezeitpunkt			Abnahmezeitpunkt				Kristall.-	Kolloid-	Kristall.-	Kolloid-	Kristall.-	Kolloid-
		10min	30min	60min	10min	30min	60min	10min	30min	60min		Bilanz	Bilanz	Bilanz	Bilanz	Bilanz	Bilanz
19	Dop.	3	3	3	5	5	5	3	3	3							
	MAD	72	95	91	59	69	79	85	82	77		-65	+100	-400	+90	0	0
	HF	61	62	55	87	87	89	80	77	75							
	CVP	8	11	10	6	6	7	5	5	7							
20	Dop.	0	3	2	3	3	3	5	5	5							
	MAD	66	80	77	73	80	82	71	72	73		-90	+70	-340	+60	-5	0
	HF	45	49	51	65	70	84	74	71	78							
	CVP	9	14	14	7	9	12	11	10	9							
21	Dop.	3	3	3	3	3	3	5	5	5							
	MAD	114	109	99	95	83	72	81	83	84		-700	+150	-770	+120	-40	0
	HF	50	57	54	92	92	92	82	93	82							
	CVP	13	12	10	8	7	7	9	11	9							
22	Dop.	0	0	0	3	3	3	3	3	3							
	MAD	82	80	82	81	94	95	99	98	101		0	+150	-670	0	+30	0
	HF	48	55	54	77	84	93	95	95	94							
	CVP	9	8	8	9	11	12	8	8	10							
23	Dop.	3	3	3	3	3	3	3	3	3							
	MAD	72	88	73	104	102	112	85	82	77		-230	+110	-450	-60	-100	0
	HF	49	57	51	79	82	84	80	77	75							
	CVP	10	12	6	21	20	21	5	5	7							
24	Dop.	5	5	5	5	5	5	5	5	5							
	MAD	76	77	80	83	81	77	78	72	77		-300	+100	-990	+230	+10	-20
	HF	59	61	62	92	92	92	92	92	85							
	CVP	13	12	11	10	9	9	11	9	21							
25	Dop.	0	0	0	5	3	3	4	4	4							
	MAD	79	83	89	103	64	72	71	78	69		-30	+110	-160	+80	-40	-160
	HF	50	51	51	135	120	124	102	113	100							
	CVP	10	10	10	15	10	13	5	7	5							
26	Dop.	3	3	3	3	3	3	3	3	3							
	MAD	74	87	73	88	80	69	72	68	70		-380	+150	-10	-25	-105	0
	HF	84	92	81	103	97	97	72	71	72							
	CVP	7	6	6	8	8	7	11	10	8							

Dop. = Dopamin [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$]; MAD = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg];
 HF = Herzfrequenz [Schläge/min]; CVP = mittlerer zentraler Venendruck [mmHg];
 Kristalloidbilanz = Einfuhr Kristalloide – Urin [ml]; Kolloidbilanz = Einfuhr Kolloide – Drainagen [ml]

3.5.2 Messung der Verschwinderate

3.5.2.1 Verlauf der Extinktionen von Evans Blue

Über die Stunde der Messung mit Evans Blue wurde in den 6 Plasmaproben die Extinktion gemessen und für die Plasmaextinktion korrigiert. Die Menge von Evans Blue wurde berechnet, um Plasmavolumenänderungen auszugleichen, und die Werte der Menge anschließend auf einem halblogarithmischen Diagramm aufgetragen. (y-Achse logarithmisch, x-Achse linear). In Abbildung 3.5-3 sind Beispiele der Verläufe der Mengen von Evans Blue $E'(t)$ für Evans Blue während der drei Messungen zu sehen. Die exponentielle Abnahme über die Zeit verlief auf dem halblogarithmischen Diagramm linear. Die Eliminationskonstante (-k) entsprach der Steigung der Geraden, die theoretische Farbstoffmenge $E'(0)$ bildete den Achsenabschnitt. Mit Hilfe der Eliminationskonstante wurde die Verschwinderate in [%/h] berechnet (s. Gleichung 7)

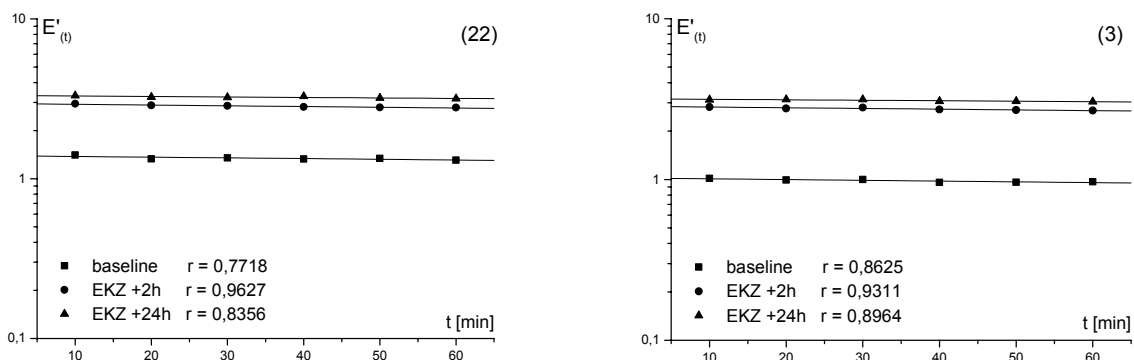


Abbildung 3.5-3.

Beispiele für Verläufe der Farbmengen während der drei Messungen mit Evans Blue am Beispiel der Messungen Nummer 3 und 22. Die dargestellten Werte sind bereits korrigiert für die Plasmaextinktion und für Plasmavolumenänderungen. Logarithmische Einteilung der y-Achse.

3.5.2.1 Verschwinderate von Albumin

Tabelle 3.5-3. Verschwinderaten von Albumin zu den drei Meßzeitpunkten und Korrelation der Werte

Nummer	Kontrolle	r	EKZ + 2h	r	EKZ + 24h	r
1	-	-	-	-	-	-
2	6,3	0,8625	5,9	0,9311	5,1	0,8964
3	11,4	0,7613	6,8	0,8693	-	-
4	5,3	0,9192	5,4	0,7495	7,7	0,9873
6	7,5	0,9809	10,1	0,9742	7,3	0,9077
7	-	-	7,2	0,9348	-	-
8	7,5	0,8209	-	-	-	-
9	6,2	0,9519	4,4	0,9210	4,8	0,9708
10	7,1	0,9542	-	-	3,9	0,9440
11	9,1	0,9735	4,3	0,7916	4,2	0,7177
12	6,3	0,9359	11,4	0,9333	5,6	0,9203
13	9,1	0,9442	7,3	0,9367	4,7	0,8748
15	12,0	0,9597	5,0	0,8658	3,3	0,8181
16	5,4	0,7816	6,3	0,8803	4,6	0,8086
17	4,9	0,7794	9,9	0,9793	-	-
18	10,1	0,7380	11,9	0,9733	10,4	0,9449
19	11,3	0,8676	-	-	5,3	0,9808
20	5,6	0,7675	6,5	0,7647	5,0	0,9269
21	5,9	0,7718	6,3	0,9627	4,1	0,8356
22	6,5	0,8960	-	-	3,6	0,8870
23	-	-	-	-	-	-
24	-	-	6,0	0,7199	3,2	0,7566
25	9,9	0,7955	7,9	0,9414	-	-
26	5,3	0,8122	7,3	0,9188	5,3	0,7718
Mittel ± SEM	7,6 ± 0,5	0,86 ± 0,01	7,2 ± 0,5	0,89 ± 0,01	5,2 ± 0,4*	0,88 ± 0,01

r = Korrelationskoeffizient einer Meßreihe.

* p < 0,01: Signifikanz im Vergleich zur Kontroll-Messung

In Tabelle 3.5-3 sind die Verschwinderaten von Albumin für jeden Patienten zu den drei Meßzeitpunkten zu sehen. Der jeweilige Korrelationskoeffizient wurde für die sechs Farbstoffextinktionen, die zur Berechnung der Verschwinderate verwendet wurden, berechnet.

Die Verschwinderate von Albumin zeigte eine individuelle Streuung. Die Werte differierten von 4,9% zu 12,0% bei der ersten, 4,3% versus 11,9% bei der zweiten und 3,2% versus 10,4% bei der dritten Messung.

Die Mittelwerte der Verschwinderate von Albumin zu den drei Meßzeitpunkten sind in Abbildung 3.5-4 dargestellt.

Die mittlere Verschwinderate von Albumin blieb nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation im Vergleich zu davor konstant und war am Tag nach der extrakorporalen Zirkulation signifikant ($p < 0,01$) erniedrigt.

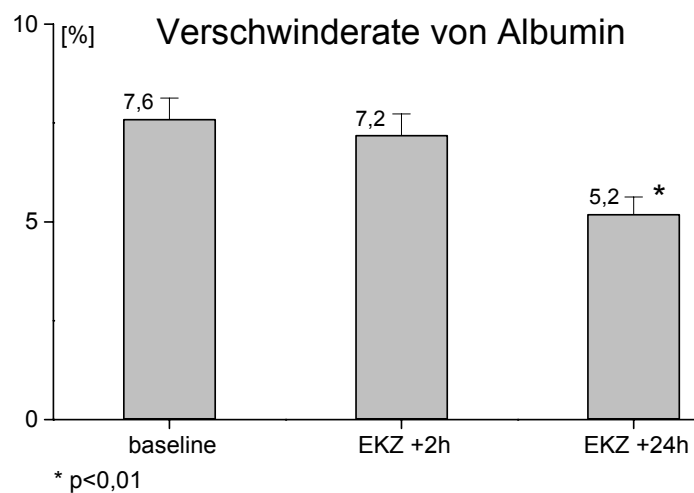


Abbildung 3.5-4. Verschwinderate von Albumin in [%] als Maß für ein kapilläres Leck zu den 3 Meßzeitpunkten: Kontrolle = vor der Operation in Narkose; EKZ +2h = 2 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation; EKZ +24h = 24 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation.

* $p < 0,01$: Signifikanz versus der Kontroll-Messung.

3.6 Plasmavolumen

Tabelle 3.6-1. Plasmavolumen [ml/kg KG]

Nummer	Kontrolle	EKZ + 2h	EKZ + 24h
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
6	54,0	45,3	52,5
7	-	50,7	-
8	53,1	-	-
9	47,0	54,7	53,5
10	63,2	-	60,2
11	63,2	55,6	62,4
12	33,5	31,6	29,0
13	46,9	48,5	49,4
15	44,8	53,4	56,4
16	47,8	33,0	39,7
17	48,4	40,2	-
18	60,4	73,8	61,8
19	58,6	-	46,4
20	68,8	53,7	59,6
21	45,5	45,3	48,3
22	52,1	-	51,9
23	-	-	-
24	-	43,2	39,5
25	52,4	39,6	-
26	54,2	38,3	45,2
Mittel ± SEM	52,6 ± 2,1	47,1 ± 2,7	50,4 ± 2,4

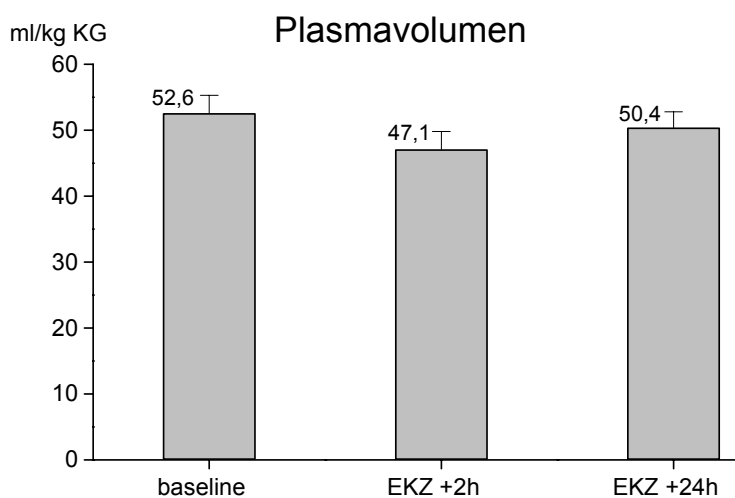


Abbildung 3.6-1. Plasmavolumen [ml/kg KG] zu den drei Meßzeitpunkten: Kontrolle = vor der Operation in Narkose; EKZ +2h = 2 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation; EKZ +24h = 24 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation. Kein signifikanter Unterschied der drei Volumina ($p > 0,05$)

Das Plasmavolumen wurde berechnet aus der der injizierten Menge und der Anfangskonzentration von Evans Blue im Plasma (s 2.6.3.3). Es zeigt keine signifikante Änderung ($p > 0,05$ verglichen mit der Kontroll-Messung) zu den 3 Meßzeitpunkten des kapillären Leckes.

3.7 Intravaskuläre Proteinmenge

Tabelle 3.7-1. Intravaskuläre Proteinmenge und Proteinkonzentration [g], [g/kg], [g/l]

Numme r	g			g/kg			g/l		
	Kontrolle	EKZ +2h	EKZ +24h	Kontrolle	EKZ +2h	EKZ +24h	Kontrolle	EKZ +2h	EKZ +24h
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	260,3	139,6	190,9	3,30	1,77	2,42	61,0	39,0	46,0
7	-	255,6	-	-	2,53	-	-	50,0	-
8	297,4	-	-	3,30	-	-	62,2	-	-
9	254,5	192,6	200,3	3,54	2,68	2,78	75,2	48,9	52,0
10	280,7	-	235,7	3,74	-	3,14	59,2	-	52,2
11	268,0	174,4	229,9	3,88	2,53	3,33	61,5	45,5	53,4
12	214,4	132,6	149,3	1,87	1,16	1,30	55,9	36,7	44,9
13	226,3	156,0	192,9	2,83	1,95	2,41	60,3	40,2	48,8
15	234,3	209,0	232,0	2,79	2,49	2,76	62,2	46,6	49,0
16	221,2	136,8	153,5	2,76	1,71	1,92	57,9	51,8	48,3
17	244,4	160,4	-	2,72	1,78	-	56,1	44,3	-
18	251,9	218,6	232,8	3,45	2,99	3,19	57,1	40,6	51,6
19	255,3	-	167,9	3,27	-	2,15	55,9	-	46,4
20	282,4	210,4	225,4	3,73	2,78	2,97	54,1	51,7	49,9
21	217,9	167,3	189,8	2,63	2,02	2,29	57,7	44,5	47,4
22	234,6	-	218,7	2,70	-	2,51	51,8	-	48,4
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	104,7	113,7	-	1,38	1,50	-	31,9	37,9
25	233,7	161,5	-	2,66	1,84	-	33,1	46,4	-
26	181,3	100,4	127,3	3,18	1,76	2,23	58,7	46,0	49,4
Mittel	244,6	166,0 *	190,7 *	3,08	2,09 *	2,46 *	57,6	44,3 *	48,4 *
± SEM	± 7,0	± 10,2	± 10,4	± 0,13	± 0,14	± 0,15	± 2,0	± 1,5	± 1,0

* p < 0,05 im Vergleich zur Kontrolle

Die intravaskuläre Proteinmenge wurde mit Hilfe des Plasmavolumens und der Proteinkonzentration in den Proben der Evans Blue Messung berechnet. Die Proteinmenge nahm 2 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation signifikant ab, und war auch 24 Stunden danach verglichen mit der Kontrolle noch signifikant erniedrigt ($p < 0,01$). In gleicher Weise verhielten sich die Werte der Proteinmenge bezogen auf das Körpergewicht und die Werte der Proteinkonzentration pro Liter Plasma. Im Routinelabor in Tabelle 3.4-1 war dieser Verlauf der Plasmaproteinkonzentration ebenfalls nachzuvollziehen (6,4g/dl vers. 4,6g/dl und 5,1g/dl).

4 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen anhand der Laborparameter deutlich die Entzündungsreaktion 2 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation. Die Lungen- und Kreislaufparameter wiesen auf ein leichtes Ausmaß der Entzündungsreaktion hin. In der Zeit der maximalen Entzündungsreaktion war die intravaskuläre Proteinmenge signifikant erniedrigt, während das Plasmavolumen konstant blieb, was auf einen Verlust von Plasmaprotein aus dem Intravasalraum hinweist. Die Verschwinderate von Albumin stieg jedoch im Vergleich mit der Kontrollmessung vor extrakorporaler Zirkulation nicht an. Ein Hinweis auf ein kapilläres Leck ist somit nicht vorhanden.

4.1 Die generalisierte Entzündungsreaktion

Die Patienten wurden für diese Studie im Hinblick auf einen komplikationslosen Verlauf während und nach der Operation ausgesucht. Trotzdem traten bei zwei Patienten Komplikationen auf. In der Gruppe der Patienten, für die die Messung des kapillären Leckes ausgewertet werden konnte, waren nur Patienten mit klinisch unauffälligem Verlauf. Die Patienten befanden sich postoperativ in einem subjektiv guten Zustand und der fehlende Anstieg der Verschwinderate wies nicht auf ein kapilläres Leck hin. Dennoch hatten alle Patienten objektive Anzeichen der generalisierten Entzündungsreaktion (s. 1.1.1 und 1.1.2). Sie beeinflussten die Rekonvaleszenz nicht, waren aber in leichtem Ausmaß anhand der Lungen- und Kreislaufparameter und deutlich laborchemisch nachweisbar.

An Lunge und Kreislauf wurden Reaktionen beobachtet, die regelmäßig auftreten: Die Herzfrequenz stieg nach der extrakorporalen Zirkulation an. Die Ursache hierfür liegt unter anderem in der präoperativen Therapie mit β -Blockern und der peri- bzw. postoperativen Katecholamingabe (20, 35, 167). Gleichzeitig sank der periphere Gefäßwiderstand, (35, 167). Die periphere Vasodilatation ist zum großen Teil auf das Erwärmen aus der Hypothermie der extrakorporalen Zirkulation zurückzuführen (48, 73). Der periphere Gefäßwiderstand sinkt

0bei Erwärmung aufgrund der Öffnung der präkapillären Sphinkter (153). Eine weitere Ursache für die Vasodilatation soll die generalisierte Entzündungsreaktion sein (190). Auch ein relativer Mangel an Vasopressin (6) wird diskutiert. Der Anstieg der Herzfrequenz und der Abfall des systemischen Gefäßwiderstands resultierte in einem erhöhten Herzminutenvolumen. Einen gleichen Verlauf beobachteten auch andere Autoren (21, 31, 35). Der Blutdruck blieb auch mit geringer Katecholamingabe bei allen Patienten konstant. Die Lungenfunktion war nach der extrakorporalen Zirkulation beeinträchtigt. Dies zeigte sich anhand des verminderten arteriellen Sauerstoffpartialdruckes bei gleichbleibender inspiratorischer Sauerstoffkonzentration. Sie blieb bei den meisten Patienten ohne klinische

Konsequenz. Gleiche Tendenzen der Lungenfunktion zeigen sich in anderen Studien (90, 139, 188).

Die laborchemischen Parameter zeigten eine deutliche Entzündungsreaktion. Interleukin 6 stieg auf den 40-fachen Wert im Vergleich zum Ausgangswert an. Cremer et al. (31) zeigten, daß dieses Interleukin anhand der klinischen und laborchemischen Parameter mit der generalisierten Entzündungsreaktion korreliert. Maruo et al. (97) wiesen nach, daß Interleukin 6 die Permeabilität einer Endothelzellschicht *in vitro* erhöht. Allerdings war in dieser Studie die Konzentration von Interleukin 6 ca. 1000 mal höher als bei den Patienten in unserer Studie. Interleukin 6 ist zum Nachweis der Entzündungsreaktion gut geeignet, da es eines der Zytokine mit den wenigsten individuellen Schwankungen ist (107). Das Maximum dieses Interleukins war, übereinstimmend mit anderen Studien (21, 35, 107, 163, 167), bei 3 bzw. 4 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation. Unterschiedliche Zeitpunkte des Maximums der Interleukinkonzentration ergaben sich bei diesen Studien aus unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten.

Auch Interleukin 8 stieg signifikant an. Es soll einen Einfluß auf die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten haben (41, 123). Ein Anstieg der Permeabilität einer Endothelzellkultur durch IL8 konnte nachgewiesen werden (14). In dieser Studie betrug die Konzentration von IL8 jedoch mehr als das 10^5 -fache der Plasmakonzentration der Patienten in unserer Studie. Die maximale Konzentration wird in der Regel 1-3 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation erreicht (31, 41, 131, 167).

Große individuelle Unterschiede und oft nicht signifikante Änderungen nach extrakorporaler Zirkulation (107) zeigen Messungen des Tumor-Nekrose-Faktor- α . Steigt, wie hier, die Konzentration an, so liegt das Maximum meist gegen Ende bis 2 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation (20, 35, 72, 163). Die Aktivierung von TNF- α soll durch Endotoxin vermittelt werden (72).

Das Anaphylatoxin C3a und der lytische Komplementkomplex C5b9 erreichen ihr Maximum zum Ende der extrakorporalen Zirkulation (25, 78, 163, 170). Bjork et al. (15) konnten eine Zunahme der mikrovaskulären Permeabilität durch C3a und C5a nachweisen. Foreman et al. (45) fanden ebenfalls eine Wirkung auf das Kapillarendothel im Sinne einer vermehrten Adhäsion von neutrophilen Granulozyten. Scholz et al. (144) stellten fest, daß C5a die Expression von Interleukin 6 stimuliert. Dies kann den Anstieg der Interleukin 6-Konzentration direkt nach dem Maximum des Komplementfaktors, der auch bei Steinberg (163) zu finden ist, erklären.

Die Anzahl an Neutrophilen nahm, wie alle Blutbestandteile, während der extrakorporalen Zirkulation ab. Dies ist am ehesten bedingt durch die Hämodilution aufgrund der Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine (108). Zum Ende der extrakorporalen Zirkulation konnte man einen Anstieg der Leukozyten, insbesondere der neutrophilen Granulozyten feststellen (31, 60, 108), dessen Maximum 2 – 4 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation

lag (21). Die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten bei der generalisierten Entzündungsreaktion kann anhand spezifischer Enzyme, wie z.B. der Neutrophilen-Elastase oder der Myeloperoxidase nachvollzogen werden (40, 84).

Der signifikante Anstieg aller gemessenen Zytokine sowie der neutrophilen Granulozyten zeigt deutlich die Entzündungsreaktion der Patienten. Die Interleukine 6 und 8 sowie die Komplementfaktoren scheinen einen entscheidenden Einfluß auf die kapilläre Permeabilität zu haben. Die Zeitverläufe der Zytokine belegen, daß der Zeitpunkt der Messung der Verschwinderate von Albumin 2-3 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation im Zeitrahmen der Maximalkonzentrationen der Zytokine lag.

4.2 Intravasaler Proteinverlust nach extrakorporaler Zirkulation

Die Proteinkonzentration sowie die intravaskuläre Proteinmenge nahmen während und nach der extrakorporalen Zirkulation signifikant ab. Die gleiche Tatsache beschreiben andere Studien (12, 29, 37, 43). Schon während der extrakorporalen Zirkulation nahm hier die Proteinkonzentration anteilig stärker ab, als z.B. der Hämatokrit. Ein Teil des Plasmaproteins wird an die Fremdoberflächen der Herz-Lungen-Maschine gebunden (29). Dieser Teil macht gemäß Untersuchungen in vitro etwa 1/10 des verlorenen Proteins aus (37). Eine weitere Rolle spielt die Immobilisation der Patienten. Aufgrund der fehlenden Muskelpumpe während einer Narkose ist der Lymphfluß erniedrigt und mit ihm wird weniger Protein ins Plasma zurücktransportiert (142). Darüber hinaus wird ein Teil des Proteins in den Extravasalraum verschoben. Dafür werden hauptsächlich zwei Mechanismen diskutiert:

1. Die erhöhte Permeabilität der Kapillaren, also das kapilläre Leck (43, 148) und
2. die gesteigerte Filtration von Protein am Endothel durch das Phänomen des „solvent drag“ (154). Der vermehrte Flüssigkeitsstrom über die Kapillarwände, der durch die Infusion von großen Mengen hypoonkotischer Flüssigkeit (z.B. Vorfüllung) zustande kommt, reißt Moleküle mit sich und sorgt für einen erhöhten Ausstrom von Protein (50, 141, 185).

4.2.1 Das kapilläre Leck

Das Maß für die Permeabilität der Kapillaren bzw. für das kapilläre Leck war in dieser Studie die Verschwinderate von Albumin (11, 37, 120). Für die Auswertung der Verschwinderate wurden strenge Kriterien für die Korrelation der Meßpunkte gefordert ($r \Delta 0,7$). Daß die Korrelation bei manchen Messungen nicht erreicht wurde, könnte an den klinischen Bedingungen gelegen haben. Manche Patienten befanden sich postoperativ teils in einem noch nicht völlig stabilen Zustand, was zum Beispiel die Kreislaufparameter und die Therapie mit Katecholaminen oder Infusionen betraf. Im Rahmen der Intensivtherapie auftretende Maßnahmen verursachten wahrscheinlich kurzfristige Änderungen der Kreislaufparameter und des Plasmavolumens. Dadurch könnte die Messung gestört worden sein. Die Werte der Kreislaufparameter und der Volumenbilanz waren konstant (s. Tabelle 3.5-2)

4.2.1.1 Entstehung und Messung der Verschwinderate von Albumin

Die Verschwinderate von Albumin wird von vielen Faktoren beeinflusst. Hierfür ist es wichtig zu wissen, wie sie entsteht und gemessen wird. Die Verschwinderate stellt den Nettotransport von Plasmaproteinen J_S durch das Kapillarendothel dar. Er besteht aus 3 Faktoren: Diffusion, Filtration und Transzytose (8, 129, 132, 169).

Der Proteintransport durch Diffusion in den Extravasalraum wird durch das Fick'sche Diffusionsgesetz $P \cdot S \cdot \Delta C$ (154) berechnet. Es enthält die Gefäßpermeabilität P für das diffundierende Molekül, die zur Diffusion zu Verfügung stehende Oberfläche S und den transvaskulären Konzentrationsunterschied ΔC des Moleküls, bzw. der Proteine (Abbildung 4.2-1 A).

Der Verlust von Protein und Flüssigkeit durch Filtration (Abbildung 4.2-1 B) (121, 169) wird durch den Ausdruck $J_V \cdot (1 - \sigma) \cdot C_{Pl}$ dargestellt. Er ist abhängig vom transvaskulären Flüssigkeitsstrom J_V , dem Reflexionskoeffizienten für Proteine σ , und der Plasmaproteinkonzentration C_{Pl} . Der Reflexionskoeffizient σ beschreibt die Permeabilität einer Membran für Proteine. Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Ist die Membran für Proteine undurchlässig, aber für Wasser permeabel, hat σ den Wert 1. Können die Proteine die Membran frei passieren, wird der Reflexionskoeffizient 0. Der Wert ist in den Kapillaren der einzelnen Organe verschieden, liegt aber in den meisten Kapillaren um 0,95 (129).

Der Flüssigkeitsstrom J_V kann seinerseits durch folgende Formel berechnet werden (129).

$$J_V = L_P \cdot S \cdot P_{eff} = L_P \cdot S \cdot \left[(P_{mv} - P_{if}) - \sigma (\pi_{Pl} - \pi_{if}) \right] \quad (12)$$

Er hängt von der hydraulischen Leitfähigkeit bzw. der Durchlässigkeit des Endothels für das Filtrat L_P ab, sowie von der kapillären Oberfläche S , dem hydrostatischen Druck im Plasma (P_{mv}) und im Interstitium (P_{if}), dem onkotischen Druck im Plasma (Π_{Pl}) und im Interstitium (Π_{if}) und demselben Reflexionskoeffizienten σ wie oben. Der Flüssigkeitsstrom J_V reißt Moleküle mit sich. Dieses Phänomen wird auch als Konvektion oder „solvent drag“ bezeichnet. Es werden Proteine aus den Kapillaren abfiltriert, wobei ihre Menge vom „solvent drag Koeffizienten“ $(1-\sigma)$ (129) und der Proteinkonzentration C_{Pl} beeinflusst wird. Das Filtrat bildet die Lymphe. Normalerweise wird die filtrierte Flüssigkeit durch den Lymphfluß wieder ersetzt (87, 103). Überwiegt die Filtration dem Rücktransport oder sinkt der Lymphtransport bei gleichbleibender Filtration, wird das Gleichgewicht gestört und es entstehen Ödeme.

Der vesikuläre Transport (Transzytose) durch die Endothelzelle (Abbildung 4.2-1 C) wird durch den Ausdruck $Q_V \cdot \alpha \cdot \Delta C$ bestimmt. Dabei sind Q_V das Volumen der Vesikel, α der Verteilungskoeffizient der Proteinmoleküle zwischen Plasma und Vesikel und ΔC der transvaskuläre Konzentrationsunterschied der Proteine. Die Rolle dieses Transportwegs für Protein ist noch nicht geklärt (104).

Die 3 Anteile am Nettotransport von Plasmaproteinen J_S bzw. an der Verschwinderate werden in der folgenden Gleichung (8, 129, 132) zusammengefaßt:

$$J_S = P \cdot S \cdot \Delta C + J_V \cdot (1 - \sigma) \cdot C_{Pl} + Q_V \cdot \alpha \cdot \Delta C \quad (13)$$

Diffusion Konvektion Transzytose

Im physiologischen Gleichgewicht halten sich der Transport von Protein aus den Kapillaren und der Rücktransport über die Lymphe oder über Rückdiffusion die Waage (87, 103). So wird die Proteinkonzentration immer konstant gehalten und der Nettotransport J_S ist nicht sichtbar. Er kann dadurch beobachtet werden, daß ein Teil der Plasmaproteine zum Beispiel mit Evans Blue markiert wird. Da das markierte Protein zu Beginn noch nicht im Interstitium vorhanden ist, und deshalb nicht über die Lymphe oder über Rückdiffusion ausgeglichen werden kann (44, 145), fällt die Menge des markierten Proteins bei konstanter Plasmaproteinmenge ab. Es wird also der Transport aus dem Plasma heraus registriert. Dies wird als Verschwinderate bezeichnet. Sobald sich das markierte Protein gleichmäßig im Plasma und Interstitium verteilt hat, wird auch hier das Gleichgewicht gehalten, so daß der Proteintransport nicht mehr sichtbar ist. Ein dann zu beobachtender Abfall der Menge des markierten Proteins entspricht seinem Abbau oder der Ausscheidung (105, 164).

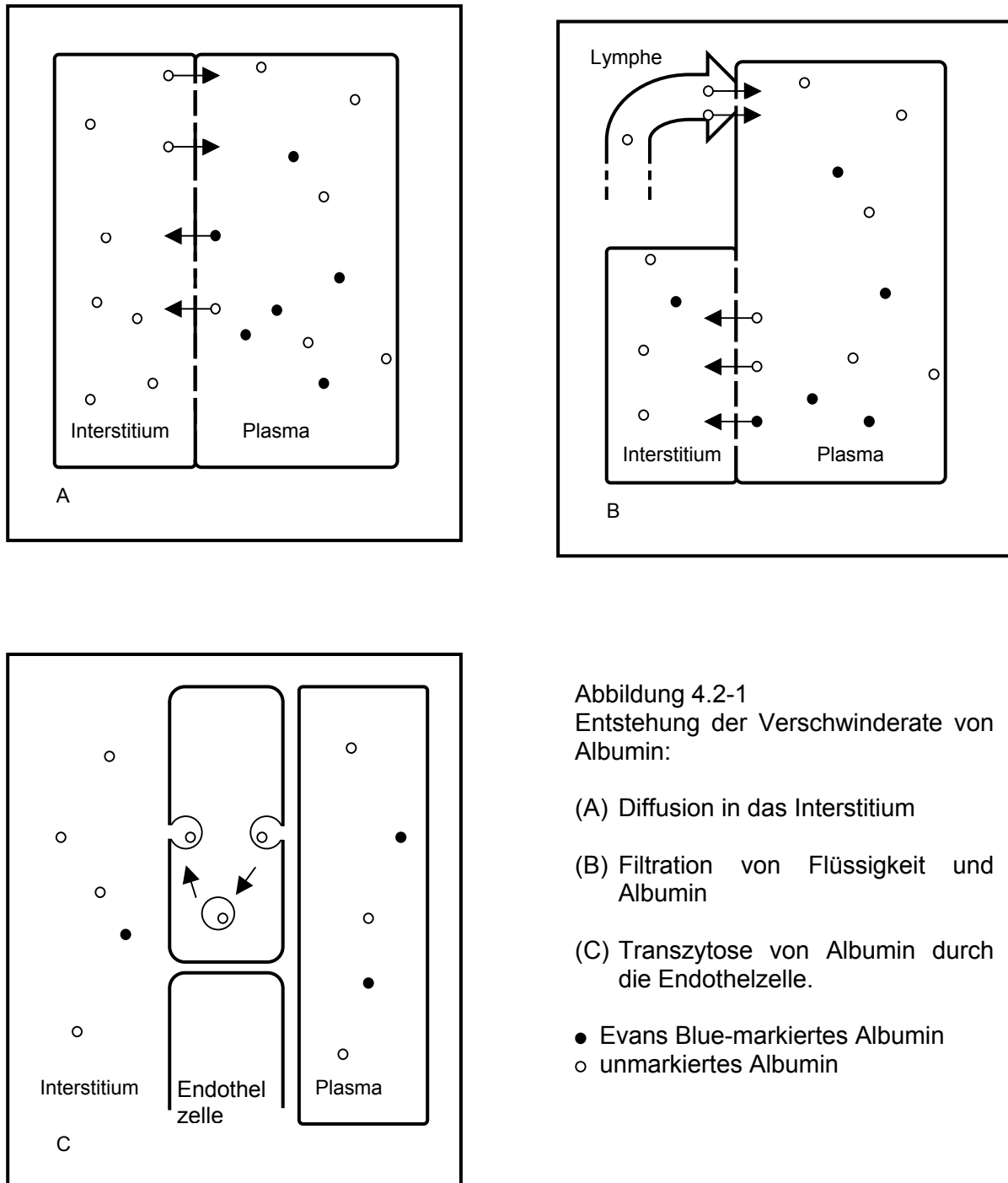


Abbildung 4.2-1
Entstehung der Verschwinderate von Albumin:

- (A) Diffusion in das Interstitium
- (B) Filtration von Flüssigkeit und Albumin
- (C) Transzytose von Albumin durch die Endothelzelle.

- Evans Blue-markiertes Albumin
- unmarkiertes Albumin

Wird der Verlauf des markierten Proteins im Plasma gemessen, muß eine Verfälschung der Konzentration durch Volumenänderungen des Plasmavolumens z.B. durch Infusion, Diurese oder veränderten Lymphfluß berücksichtigt werden. Die gemessene Konzentration des markierten Proteins muß auf Änderungen des Plasmavolumens korrigiert werden. Üblicherweise dient dazu die Gesamtproteinkonzentration als Referenz. Unter der Voraussetzung, daß die Proteinmenge konstant bleibt, kann angenommen werden, daß sich

die Gesamteinkonzentration bei Änderungen des Plasmavolumens gleich verhält wie die Konzentration des markierten Proteins. Zur Korrektur wird die Konzentration des markierten Proteins durch die Konzentration des Gesamtproteins dividiert (120). Dadurch kürzt sich die Änderung, die beide Parameter betrifft, heraus, und der Quotient wird unabhängig vom Plasmavolumen. Die so ermittelte Konzentration an markiertem Protein wird als spezifische Konzentration bezeichnet (118).

Diese Korrektur bleibt fehlerfrei, solange die Gesamtproteinmenge konstant bleibt. Sobald sie sich ändert, z.B. aufgrund von verändertem Gleichgewicht zwischen kapillärer Filtration und Lymphfluß z.B. in Narkose (141), entspricht das Verhalten der Gesamteinkonzentration nicht mehr dem Verhalten des markierten Anteils. Dann ist die Korrektur durch Berechnung der spezifischen Konzentration nicht mehr richtig (118). Es wurde in dieser Studie darauf geachtet, daß der Patient während der Messung der Verschwinderate stabile Kreislaufparameter aufwies und daß Infusionen gleichmäßig und gemessen an der Ausfuhr (Urinmenge, Blutverlust) gegeben wurden. Weiterhin wurden durch die strengen Kriterien für die Korrelation der Meßpunkte zur Ermittlung der Verschwinderate Messungen mit Unregelmäßigkeiten herausgegriffen. Die Werte der Proteinkonzentration jeder Probe zeigten über die Stunde der Messungen keine großen Schwankungen. Es kann davon ausgegangen werden, daß Änderungen in der Proteinmenge in nicht relevantem Ausmaß stattfanden.

Die in dieser Studie ermittelten Werte für die Verschwinderate von Albumin sind vergleichbar mit den Normalwerten aus der Literatur, die um 4-8,5%/h streuen (10, 13, 43, 62, 82, 118, 120), sie liegen mit durchschnittlich 7,6% jedoch im oberen Bereich dieser Werte. Dies könnte mit dem relativ hohen zentralen Venendruck der Patienten zusammenhängen, der vermutlich auf die kontrollierte Beatmung in Narkose, auf die Volumengabe im Rahmen der Operation und in einigen Fällen auf die Herzinsuffizienz der Patienten zurückzuführen ist. Der erhöhte Venendruck bestimmt zu 85% den Blutdruck in der Mikrozirkulation (24, 92), und bewirkt dort eine Steigerung der Filtration von Plasma. Hesse et al. (63) zeigten eine Korrelation des zentralen Venendruckes mit der kapillären Filtration. Sie stellten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhöhtem zentralen Venendruck eine erhöhte Verschwinderate von 8,3%/h fest, die nach der Senkung des zentralen Venendruckes auf einen Normalwert von 5,6%/h abfiel. Des weiteren war das Plasmavolumen der Patienten mit 53 ml/kg höher als der Normalwert von 44 ml/kg (69). Eine Erhöhung des Plasmavolumens um 25% kann die Verschwinderate von <5%/h auf 8%/h steigern (119).

4.2.1.2 Verlauf und Beeinflussung der Verschwinderate

Die Verschwinderate wurde hier gemessen, um Änderungen der Permeabilität der Kapillaren durch die extrakorporale Zirkulation festzustellen. Gemäß der Gleichung 13 schlägt sich eine Änderung der kapillären Permeabilität in den Variablen P (Gefäßpermeabilität), σ (Reflexionskoeffizient) und L_P (hydraulische Leitfähigkeit) nieder. Bei sonst unveränderten Bedingungen steigen die Diffusion und der Transport durch Filtration, und somit auch die Verschwinderate, an, wenn das Endothel durchlässiger wird.

Alle Einflüsse, die die anderen Faktoren (außer P , σ und L_P) der Gleichung 12 und Gleichung 13 verändern, können den Nettotransport von Proteinen J_s , und somit die Verschwinderate, verändern. Es kann zum Beispiel allein durch eine Narkose die Verschwinderate gesenkt werden (126, 142) und umgekehrt durch hohe körperliche Aktivität gesteigert werden (81). Dies geschieht vermutlich vor allem aufgrund veränderter Kreislaufparameter, die sich auf die Variablen der Gleichung 13 auswirken (126, 142). Deshalb kann eine Änderung der Verschwinderate nach der extrakorporalen Zirkulation erst ein Hinweis auf eine Änderung der Permeabilität sein, wenn die Verfälschung durch die restlichen Faktoren berücksichtigt wurde.

Die Filtrationsoberfläche S :

Die Filtrationsoberfläche der Gefäße wird durch Rekrutierung bzw. Minderdurchblutung kapillärer Stromgebiete geregelt (101). Bei den Patienten dieser Studie nahm das Herzminutenvolumen zu. Da die Zunahme des Minutenvolumens mit einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und ohne Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes erfolgte, kann mit einer vermehrten Rekrutierung der durchbluteten Kapillaren und somit mit einer vergrößerten Filtrationsoberfläche gerechnet werden.

Der Konzentrationsgradient der Proteine zwischen Kapillare und Interstitium ΔC bzw. die Plasmaproteinkonzentration C_{PI} :

Es war ein signifikanter Abfall der Proteinkonzentration C_{PI} im Plasma bei den Messungen 2 und 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation zu sehen. Der Gradient der Proteinkonzentration zwischen Kapillare und Interstitium ΔC war deshalb erniedrigt. Dadurch kann die Verschwinderate vermindert worden sein. Auch Ballmer (10), Parving (120) und Taylor (169) beschrieben einen Zusammenhang zwischen der Plasmaalbuminkonzentration und der Verschwinderate. Sie zeigten, daß eine niedrige Proteinkonzentration zu einer geringeren Verschwinderate führt.

Der transvaskuläre Flüssigkeitsstrom J_v :

Er ist von den Faktoren aus Gleichung 12 abhängig. Die hydraulische Leitfähigkeit ist mit Bestandteil der Kapillarpermeabilität, die Änderung der Oberfläche S wurde bereits diskutiert.

Der effektive Filtrationsdruck P_{eff} beeinflusst den Flüssigkeitsstrom J_v über die hydrostatischen und onkotischen Drücke in der Kapillare und im Interstitium:

P_{mv} , der mikrovaskuläre Blutdruck, wird zu ca. 85% durch den Venendruck bestimmt (24, 92), der arterielle Druck wirkt sich nur gering auf den Kapillardruck aus (38, 151). Daher kann der mikrovaskuläre hydrostatische Druck durch den zentralen Venendruck angenähert werden. In dieser Studie war der zentrale Venendruck zu den Zeitpunkten der Messungen 2 - 3 Stunden und 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation gegenüber der Kontrollmessung nicht verändert. Der mikrovaskuläre Druck ist aber nicht nur vom arteriellen und venösen Blutdruck, sondern auch von der Regulation der prä- und postkapillären Sphinkter abhängig. Dabei spielen die präkapillären Sphinkter die größte Rolle. Sie machen 90% des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes aus (24, 38). Bei einer Vasodilatation, die mit einer Öffnung der präkapillären Sphinkter einhergeht, erhöht sich der kapilläre Druck (49). Der periphere Gefäßwiderstand war sowohl 2 als auch 24 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation signifikant erniedrigt, der mittlere arterielle Blutdruck blieb konstant.

Der hydrostatische Druck im Interstitium P_{if} ist von der Compliance des Gewebes abhängig (191). Sie ist im Bereich des normalen interstitiellen Druckes hoch, steigt aber mit zunehmender Flüssigkeitseinlagerung ins Gewebe ab, so daß der interstitielle hydrostatische Druck mit zunehmender Ödembildung dem intravaskulären hydrostatischen Druck nicht stärker entgegenwirkt (191). Der interstitielle hydrostatische Druck ist hier nicht bekannt. Rein et al. (128) untersuchten diesen Wert und fanden einen signifikanten Anstieg des interstitiellen hydrostatischen Druckes nach extrakorporaler Zirkulation.

Der kolloidosmotische Druck im Interstitium Π_{if} oder im Plasma Π_{pl} hängt von der Proteinkonzentration und der Zusammensetzung der Proteine ab. Er steigt mit zunehmender Proteinkonzentration einem Polynom 3. Grades folgend (113). Der kolloidosmotische Druck im Plasma war zum Zeitpunkt der Messung 2 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation signifikant erniedrigt. Die gleiche Tendenz zeigte sich auch bei (128). Der kolloidosmotische Druck im Interstitium, der hier nicht gemessen wurde, war bei (128) nach der extrakorporalen Zirkulation im Vergleich zur Kontrolle ebenfalls signifikant gefallen.

In welchem Maß sich der effektive Filtrationsdruck durch die Änderung der einzelnen Komponenten bei den 3 Messungen der Verschwinderate quantitativ verändert hat, läßt sich nicht detailliert berechnen. Es kann jedoch die qualitative Veränderung bestimmt werden. Sie soll schematisch in Anlehnung an Gleichung 12 dargestellt werden. P_{mv} soll sich dabei aus dem zentralen Venendruck ZVD und P_{SVR} , dem Anteil der Vasodilatation am Kapillardruck, zusammensetzen. Die Pfeile sollen die qualitative Veränderung der Variablen im Vergleich zur Situation vor der extrakorporalen Zirkulation anzeigen:

$$P_{\text{eff}} = (ZVD\downarrow + P_{\text{SVR}}\uparrow - P_{\text{if}}\uparrow) - (\Pi_{\text{PI}}\downarrow - \Pi_{\text{if}}\downarrow)$$

Oder umgeordnet

$$P_{\text{eff}} = ZVD\downarrow - \Pi_{\text{PI}}\downarrow + P_{\text{SVR}}\uparrow - P_{\text{if}}\uparrow + \Pi_{\text{if}}\downarrow$$

ZVD - Π_{PI} wurde durch (ZVD-KOD) berechnet, die Differenz blieb bei allen Messungen konstant (s. Tabelle 3.2-2). Durch die Vasodilatation (P_{SVR}) wird der Wert für P_{eff} gehoben, durch den erhöhten interstitiellen hydrostatischen Druck (P_{if}) und den gesunkenen onkotischen Druck (Π_{if}) gesenkt. Die Größenordnung der Änderung der Werte von P_{if} und Π_{if} ist aber im Vergleich zu den Werten der intravasalen hydrostatischen und onkotischen Drücke klein (128), so daß die Drucksteigerung durch die Vasodilatation (P_{SVR}) vermutlich überwiegt oder ihren Wert zumindest ausgleicht.

Es ist daher davon auszugehen, daß der effektive Filtrationsdruck bei allen 3 Messungen entweder konstant geblieben oder gestiegen ist.

Die Gefäßpermeabilität P und der Reflexionskoeffizient σ :

Diese Variablen sind eigentlich die gesuchten Variablen für die Ermittlung der Verschwinderate. Sie können aber auch, unabhängig von dem Einfluß der Entzündungsreaktion, verändert werden. Die Permeabilität der Kapillaren kann zunehmen, falls z.B. das Plasmavolumen steigt. Das vergrößerte Volumen könnte die Oberfläche der Gefäße dehnen, und somit die Poren im Endothel erweitern. Diese Vermutung wurde von Wassermann et al. (186) und Shirley et al. (150) geäußert. Das Plasmavolumen blieb in dieser Studie jedoch konstant, so daß hierdurch wahrscheinlich kein Fehler entstanden ist.

Die Verschwinderate kann neben der Beeinflussung der Variablen der Gleichung 13 aus folgendem weiteren Grund verändert worden sein:

Reste von Evans Blue aus den vorherigen Messungen können die neue Messung der Verschwinderate beeinträchtigen. Durch die erneute Injektion von Farbstoff liegen aber die Extinktionen von Evans Blue bei der neuen Messung wesentlich höher als bei der jeweiligen Messung zuvor. Daher ist die Größenordnung des mitgemessenen alten Farbstoffs zu klein, um die aktuelle Messung zu stören. Surtshin et al. (165) fanden keinen Unterschied für die Messung des Plasmavolumens bei zwei innerhalb von 4 Stunden aufeinanderfolgenden Injektionen von Evans Blue bei Hunden. Zudem hat sich der Farbstoff der früheren Messung bereits größtenteils gleichmäßig im Plasma und im Interstitium verteilt. Er wird bereits ab 60 Minuten nach der Injektion über die Lymphe zurücktransportiert (145). Allen et al. (2) fanden einen „steady state“ für Evans Blue bei Hunden nach 90 Minuten. Im Vergleich dazu liegen die Messungen in dieser Studie mehr als 4 Stunden auseinander. Der gleich verteilte

Farbstoff der früheren Messung wird jetzt wie das unveränderte Protein von Filtration, Diffusion und Lymphfluß im Gleichgewicht gehalten. Die Menge der Restfarbe bleibt im Plasma konstant und führt zusammen mit dem neu injizierten Farbstoff zwar zu insgesamt höheren Extinktionen, aber nicht zu einer Verfälschung der relativen Abnahme der Farbmenge der aktuellen Messung.

Zusammengefaßt wog sich bei der Messung 2 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation vermutlich die verminderte Proteinkonzentration mit dem gesteigerten oder konstanten Filtrationsdruck und der vergrößerten Gefäßoberfläche auf. Wäre eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hinzugekommen, hätte sie sich in einem Anstieg der Verschwinderate gezeigt. Da bei den Messungen nach der extrakorporalen Zirkulation keine Veränderung der Verschwinderate gemessen wurde, spricht das gegen eine erhöhte Gefäßpermeabilität nach extrakorporaler Zirkulation und somit gegen ein kapilläres Leck.

Bei der Messung 24 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation sank die Verschwinderate leicht aber signifikant ab. Die genaue Ursache kann aufgrund der vielen Einflüsse auf die Verschwinderate nicht ermittelt werden. Vermutlich ist die Änderung auf ebenfalls geringe, jedoch nicht signifikante Änderungen der Werte der hämodynamischen Parameter 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation gegenüber davor zurückzuführen.

4.2.1.3 Das kapilläre Leck nach extrakorporaler Zirkulation in der Literatur

Bisher wurde das kapilläre Leck bzw. die Verschwinderate nach extrakorporaler Zirkulation noch kaum untersucht.

Eising et al. (37) kamen mit der gleichen Methode wie in dieser Studie im Tierexperiment auf ein ähnliches Ergebnis. Die Verschwinderate von Albumin blieb unverändert nach der extrakorporalen Zirkulation. Es konnte kein kapilläres Leck nachgewiesen werden, obwohl der kolloidosmotische Druck und der intravaskuläre Proteingehalt dort ebenso sanken. Beattie et al. (12) wandten eine ähnliche Methode an, setzten ihre Messung jedoch schon während der extrakorporalen Zirkulation an. Sie maßen die Verschwinderate von mit radioaktivem Iod markiertem Albumin und konnten ebenfalls kein kapilläres Leck finden. Im Gegenteil sprachen sie davon, daß Protein vermehrt in das Gefäßsystem hereinströmt und Wasser hinausfließt. Seghaye et al. (148) untersuchten das kapilläre Leck bei Neugeborenen ebenfalls schon während der extrakorporalen Zirkulation. Es fand keine direkte Messung eines Leckes statt. In der Studie wurde die Proteinkonzentration im Verlauf der Operation verfolgt. Es fand sich ein Abfall, der für ein kapilläres Leck sprach. Anzumerken ist hier, daß die Proteinkonzentration während der extrakorporalen Zirkulation hauptsächlich aufgrund der Hämodilution sinkt, und die Kinder mit einem postulierten kapillären Leck in der Studie mehr Flüssigkeit erhielten als die Vergleichsgruppe. Da es sich um eine Untersuchung bei Neugeborenen handelt, können die Ergebnisse nicht ohne weiteres mit Erwachsenen verglichen werden. Fleck et al. (43) zeigten ein kapilläres Leck nach extrakorporaler Zirkulation. Sie machten die erhöhte Permeabilität für die verminderte Proteinkonzentration postoperativ verantwortlich. Es ergeben sich jedoch Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit der Messungen. Fleck maß die Verschwinderate auch bei Patienten, die einen Herzklappenersatz erhielten. Dadurch können sich die Kreislaufparameter, die mit entscheidend für den kapillären Perfusionsdruck sind, wesentlich verändern. Des Weiteren wurde die Konzentration des markierten Albumins nicht auf intravaskuläre Volumenänderungen durch Infusionen korrigiert, wodurch große Fehler in der Verschwinderate entstehen können. Die Verschwinderate wurde zudem aus einer linearen anstatt aus der üblichen monoexponentiellen Kurve entnommen.

Gosling et al. (53) behaupten, daß eine erhöhte Permeabilität der Glomerulusemembran in der Niere mit gesteigerter Albuminurie ein Maß für eine systemisch erhöhte Permeabilität der Kapillaren darstelle. Diese These muß vorsichtig betrachtet werden, da der Aufbau der Glomeruluskapillaren sich zum Beispiel durch die negativen Ladungen der Basalmembran und die Podozyten (155, 169) wesentlich von anderen Kapillaren unterscheidet. Auch Tsang et al. (175, 176) fanden eine erhöhte Ausscheidung von Mikroalbumin über die Niere, die ein

systemisches kapilläres Leck anzeigen soll. Dagegen weisen Dehne et al. (33) nach, daß die Proteinurie nach extrakorporaler Zirkulation eher auf einen Tubulusschaden als auf die Erhöhung der Permeabilität der Glomerulusmembran zurückzuführen ist. Denn im Urin der Patienten werden Mikroglobuline, die normal von den Tubuluszellen rückresorbiert werden (133), signifikant mehr aufgefunden als Albumin, das Marker eines Glomerulusschadens ist (133). Auch Davis et al. (32), die gleichzeitig die Verschwinderate und die Albuminurie ermittelten, stellen keine Korrelation zwischen den beiden Werten fest. Dies deutet darauf hin, daß eine Proteinurie nur bedingt als Maß für die systemische Permeabilität verwendet werden darf.

Auch im Hinblick auf eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren in Lunge und Darm finden sich in der Literatur geteilte Meinungen.

Messent et al. (102), Macnaughton et al. (90) und Sinclair et al. (158) maßen den Protein-Akkumulations-Index der Lunge, d.h. die Anreicherung von intravenös appliziertem, radioaktiv markiertem Transferrin in der Lunge als Marker für eine erhöhte Durchlässigkeit des Endothels der Lungenkapillaren. Der Index war bei Messent et al. gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Macnaughton et al. fanden einen nur leicht erhöhten Wert im Vergleich zur Kontrolle, der die Veränderung der Lungenfunktion nicht ausreichend erklären konnte. Auch bei Sinclair war der Index gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht, jedoch weniger als bei Patienten mit ARDS. Zudem deutete der klinische Verlauf auf einen nur vorübergehenden begrenzten Endothelschaden hin.

Der Protein-Akkumulations-Index ist nicht spezifisch für Veränderungen der Kapillarpermeabilität. Er kann auch bei kardial oder renal bedingtem Lungenödem, wo die Kapillaroberfläche intakt ist, erhöht sein (134). Außerdem korreliert der Index nicht mit den radiologischen Veränderungen, die bei erhöhter Kapillarpermeabilität wie z.B. beim ARDS beobachtet werden. Somit darf nicht unbedingt aus einem erhöhten Protein-Akkumulations-Index ein kapilläres Leck in der Lunge gefolgert werden.

Keinen Hinweis auf erhöhte Permeabilität des Lungenepithels fanden Tennenberg et al. (170). Es wurde die Absorption eines radioaktiv markierten Aerosols über die Lunge vor und nach extrakorporaler Zirkulation ermittelt. Obwohl die Lungenfunktion, gemessen am alveoloarteriellen Sauerstoffgradienten, nach extrakorporaler Zirkulation beeinträchtigt war und hohe Plasmaspiegel der Komplementfaktoren C3-C5 gemessen wurden, veränderte sich die Permeabilität des Lungenepithels nicht signifikant. Ratliff et al. (124) untersuchten die Lunge vor und nach extrakorporaler Zirkulation histologisch. Sie suchten u.a. nach Veränderungen des Endothels und der Pneumozyten, Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten oder einem Lungenödem. In der Mehrheit der Proben (68%) wurde kein Unterschied zur präoperativen Biopsie gefunden. Veränderungen der Lunge waren häufiger in vorgeschädigten als in primär gesunden Lungen, was zeigt, daß eine gesunde Lunge das Trauma nach der extrakorporalen Zirkulation besser übersteht als eine vorgeschädigte.

Ob es im Darm ein kapilläres Leck gibt, wurde von Cox et al. (30) untersucht. Sie ermittelten den kapillären Reflexionskoeffizienten σ im Darm von Hunden und fanden eine leichte Erhöhung der Kapillarpermeabilität. Smith et al. (159) untersuchten ebenfalls die Permeabilität von Darmkapillaren nach extrakorporaler Zirkulation bei Hunden. Bei sehr variablen Werten wurde für größere Moleküle eine erhöhte Permeabilität nach extrakorporaler Zirkulation im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Dagegen unterschied sich der durchschnittliche Reflexionskoeffizient σ der Kapillaren für das gesamte Plasmaprotein nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

4.2.1.4 Das kapilläre Leck bei Multiorganversagen

Ein Krankheitskomplex, bei dem eine erhöhte Gefäßpermeabilität ebenfalls im Mittelpunkt steht, ist das Multiorganversagen (34). Das in diesem Zusammenhang am häufigsten vorkommende Organversagen ist das „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) (79, 94, 172, 173). Das Multiorganversagen bzw. das ARDS können verschiedene Auslöser haben. Dazu gehören zum Beispiel Sepsis, Pankreatitis, Polytrauma, Verbrennung, Schock, Hirndrucksteigerung, Bluttransfusionen, Aspiration oder Medikamentenüberdosierung (36, 79, 94).

Für die Pathogenese des Multiorganversagens und der Organschäden nach extrakorporaler Zirkulation werden ähnliche Mechanismen diskutiert (s.a. 1.1.1): die oben genannten Auslöser führen entweder direkt, über ein Ischämie–Reperfusion–Syndrom z.B. nach einem Schock oder über Freisetzung von Endotoxin aus geschädigtem Darm zu einer überschießenden Immunreaktion. Diese endet in einer Schädigung des Endothels durch aktivierte neutrophile Granulozyten mit nachfolgender Infiltration der Gewebe durch die neutrophilen Granulozyten und Entzündungsmediatoren; letzteres führt zu Organschäden (34, 193). Synonyme des ARDS wie „leaky-capillary pulmonary edema“ (94) oder auch „permeability pulmonary edema“ (172) (Lungenödem durch Kapillarleck), deuten bereits auf die Entstehung der Lungendysfunktion durch die erhöhte Permeabilität der Kapillaren hin. Sie wurde mehrfach nachgewiesen; teils anhand struktureller Veränderungen (1, 174), teils anhand der Zusammensetzung der bronchoalveolären Lavage (68, 157) und teils durch Messung der Verschwinderate von Albumin im Lungenkreislauf mit Hilfe von markiertem Protein (4).

Es gibt Unterschiede im Ablauf des Multiorganversagens oder des ARDS verglichen mit den Folgen der extrakorporalen Zirkulation, die erklären könnten, warum ein systemisches Kapillarleck bei Multiorganversagen vorhanden ist, nach extrakorporaler Zirkulation jedoch fehlt.

Das ist zum Beispiel der Verlauf der Entzündungsmediatoren, denen in der Pathogenese des Endothelschadens eine große Rolle zukommen soll (34, 96). Hierbei spielen viele Mediatoren zusammen, kein Zytokin für sich alleine betrachtet kann den Verlauf des Multiorganversagens vorhersagen (95, 96). Vergleicht man die Verläufe der Entzündungsmediatoren nach der extrakorporalen Zirkulation mit denen beim Multiorganversagen, so fällt bei letzterem die wesentlich längere Dauer der erhöhten Werte auf. Während die Konzentrationen der Mediatoren im Durchschnitt bereits 24 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation wieder auf den Ausgangswert zurückkehren (Punkt 3.4.1), (35, 107, 163), bleiben sie beim Multiorganversagen mehrere Tage, von 4 bis zu 10 Tagen reichend, erhöht (51, 70, 99, 137). Zudem sind die Konzentrationen von verschiedenen Mediatoren in Größenordnungen von 3 bis zu 1000 mal höher bei Patienten mit Multiorganversagen oder ARDS verglichen mit Patienten nach extrakorporaler Zirkulation (51, 56, 99, 122, 137). Durch die anhaltend hohen Spiegel der Mediatoren wird beim Multiorganversagen bzw. beim ARDS möglicherweise die Regenerationsfähigkeit des Endothels überschritten (9), Wirkungen der Mediatoren können synergistisch wirken oder weitere Kaskaden der überschießenden Entzündungsreaktion anstoßen (34). Ein systemisches Kapillarleck kann sich nach der extrakorporalen Zirkulation in der wesentlich kürzeren Zeit nicht entwickeln oder kann als nur vorübergehende Läsion ohne Organschäden, die vom Endothel sofort regeneriert wird, nicht erfaßt werden.

Ein weiterer Faktor, der zum Multiorganversagen beitragen kann, nach unkomplizierter extrakorporaler Zirkulation aber fehlt, wird durch den Ausdruck „two-hit phenomenon“ beschrieben (34). Das heißt beispielsweise, ein primär nicht zum Organversagen führendes Trauma wird durch eine Infektion kompliziert und endet dann im Multiorganversagen. Bezogen auf die Folgen der extrakorporalen Zirkulation bedeutet dies: Ergeben sich zusätzlich zur extrakorporalen Zirkulation keine weiteren Komplikationen, die die Entzündungsreaktion nochmals anstoßen könnten, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines kapillären Leckes gering.

Dafür kann das Ergebnis dieser Studie sprechen. Die relativ kurze Zeit von 84 Minuten an der extrakorporalen Zirkulation und der unkomplizierte postoperative Verlauf der Patienten können Gründe für das fehlende kapilläre Leck sein. Interessante Ergebnisse könnte eine Messung des kapillären Leckes nach längerer Dauer der extrakorporalen Zirkulation und bei Patienten, die schwerere Komplikationen aufweisen, liefern.

4.2.2 Der „solvent drag“

4.2.2.1 Ödementstehung durch hyponkotische Infusionen

In dieser Studie konnte ein kapilläres Leck nach extrakorporaler Zirkulation nicht nachgewiesen werden. Der Abfall an Plasmaproteinen, mehr als durch Hämodilution erklärbar, und die Gewichtszunahme der Patienten nach der Operation sind aber regelmäßig vorhanden. Es muß dafür folglich eine andere Erklärung geben. Wie in Absatz 4.1 bereits angedeutet, kann auch die Infusion eines großen Volumens hyponkotischer Flüssigkeit, z.B. als Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine und Kardioplegielösung, zu Ödemen führen (50, 141, 185). Hyponkotische Lösung, wie zum Beispiel Ringerlösung, verteilt sich rasch im gesamten Extrazellarraum und bleibt nur zu einem kleinen Anteil (14-25%) im Intravasalraum (130, 181). Somit führt das Volumen selbst zu einer Ansammlung von Flüssigkeit extravasal. Hinzu kommt aber noch die Verschiebung von Proteinen in den Extravasalraum. Während die Flüssigkeit ins Interstitium strömt, werden durch das Phänomen des solvent drag (s. 4.2.1.1) Proteine durch die Kapillarwände mitgerissen. Ein Anstieg des transvaskulären Proteinflusses konnte anhand einer erhöhten Verschwinderate nachgewiesen werden (185). Im physiologischen Gleichgewicht wird gleichzeitig mit dem Anstieg der Filtration auch der Lymphfluß erhöht, so daß teilweise sogar mehr Proteine wieder in das Plasma zurücktransportiert werden als abfiltriert werden. In Narkose ist diese Reaktion jedoch aufgrund der fehlenden Muskelpumpe weniger ausgeprägt (141). Die Filtration übersteigt den Rücktransport, so daß die Proteinkonzentration im Plasma fällt. Es erniedrigt sich sowohl im Interstitium als auch im Intravasalraum der kolloidosmotische Druck. Somit werden die Starling-Kräfte, die die Flüssigkeitsbalance zwischen Intravasalraum und Interstitium regeln, verändert (127, 128). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß sich in Zusammenhang mit einem erniedrigten kolloidosmotischen Druck Ödeme bilden oder das extravasale Lungenwasser zunimmt (67, 100, 116, 146). Die größte Zunahme des interstitiellen Wassers erfolgt bereits 10 Minuten nach Gabe der Infusion, bzw. hier im Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation, zu Beginn der Perfusion, wenn die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine und die Kardioplegielösung sich mit dem Blut des Patienten vermischen (116).

Dies bedeutet: Erstens findet die Entstehung der Ödeme und der Abfall des kolloidosmotischen Druckes bereits während der extrakorporalen Zirkulation statt, also nicht 2 Stunden nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation im Zeitraum des postulierten Kapillarleckes; zweitens sind die Ödeme höchstwahrscheinlich auf die Infusion der großen Menge an hyponkotischer Flüssigkeit während der extrakorporalen Zirkulation zurückzuführen. Ein kapilläres Leck kann sich nicht innerhalb der ersten Minuten an der

Herz-Lungen-Maschine gebildet haben. Der Anstieg der Entzündungsmediatoren erfolgt erst wesentlich später nach Beenden der extrakorporalen Zirkulation (s.a. 3.4.1).

Auch die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, daß die größten Flüssigkeitsverschiebungen von intra- nach extravasal während der extrakorporalen Zirkulation ablaufen:

Während der extrakorporalen Zirkulation war die Flüssigkeitsbilanz der Patienten mit im Mittel +3125 ml kristalloiden und +1096 ml kolloiden Lösungen positiv. Die Proteinkonzentration im Plasma sank während der extrakorporalen Zirkulation auf fast die Hälfte. Der kolloidosmotische Druck wurde während der extrakorporalen Zirkulation nicht gemessen. Da er zur Proteinkonzentration proportional ist (113), können während der extrakorporalen Zirkulation ebenfalls niedrigere Werte als die postoperativ gemessenen angenommen werden. 2 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation zeigte sich bereits die Tendenz zur Erholung der Werte der Proteinkonzentration. Der kolloidosmotische Druck im Plasma war noch leicht, aber signifikant niedriger als präoperativ. Die Patienten zeigten eine ausgeprägte Diurese, sichtbar an der deutlich negativeren Bilanz während der Messung der Verschwinderate 2-3 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation im Vergleich zur präoperativen Messung (s. Tabelle 3.5-2).

4.2.2.2 Vergleich von hyponkotischen mit kolloiden Infusionen

Bei Verwendung von Lösungen mit plasmaähnlichem kolloidosmotischem Druck müßten theoretisch weniger Ödeme und ein höherer kolloidosmotischer Druck zu beobachten sein. Es wurden dazu kristalloide, also hyponkotische, Lösungen mit kolloiden Lösungen zur Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine und zur Volumentherapie während der Operation verglichen. Dabei stellte sich heraus, daß bei der Verwendung von kolloiden Lösungen weniger Ödeme auftreten: Mehlhorn et al. (100), die HAES 6% als Vorfüllung und Blut für die Kardioplegie verwendeten, sowie Laks et al. (83), die die Herz-Lungen-Maschine mit Blut vorfüllten, stellten ein signifikant verringertes Myokardödem fest. Bei Hoeft et al. (67) hatten die Patienten mit kolloider Vorfüllung (4% Humanalbumin) ein geringeres extravaskuläres Lungenwasser und im Plasma einen signifikant höheren kolloidosmotischen Druck. Weniger postoperative Gewichtszunahme und einen geringeren rechts-links-Shunt in der Lunge bei Patienten mit kolloider Vorfüllung, sowohl mit HAES 6% als auch mit Humanalbumin, beobachteten Sade et al. (140). Trotz dieser Ergebnisse zeigte sich insgesamt in diesen Studien bei beiden Gruppen postoperativ kein wesentlicher Unterschied im klinischen Zustand. Zum Beispiel war die Lungenfunktion jeweils in gleichem Maß beeinträchtigt (67, 114).

Als Hauptursache für die Komplikationen nach der extrakorporalen Zirkulation können also weder Ödeme in verschiedenen Organen oder vermehrtes Lungenwasser, verursacht durch hyponkotische Flüssigkeit, noch das postulierte kapilläre Leck allein zur Verantwortung gezogen werden. Am ehesten addieren sich viele einzelne Faktoren zu dem komplexen Krankheitsbild nach extrakorporaler Zirkulation.

4.3 Evans Blue

4.3.1 Eigenschaften von Evans Blue

Der Farbstoff T-1824 wird nach H.M. Evans auch Evans Blue genannt (54). Er ist ein organisches Salz mit einem molaren Gewicht von 960,8g/mol (46).

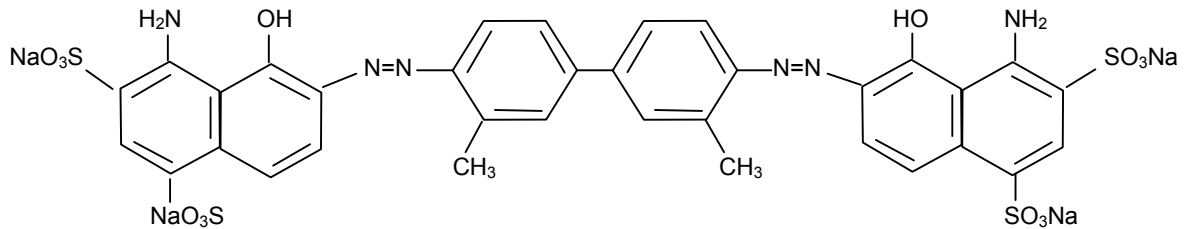


Abbildung 4.3-1
Strukturformel von Evans Blue nach (52)

Die Extinktion von Evans Blue hat im Plasma ein Maximum bei 620nm (52) und ein Minimum bei 740nm (88, 111).

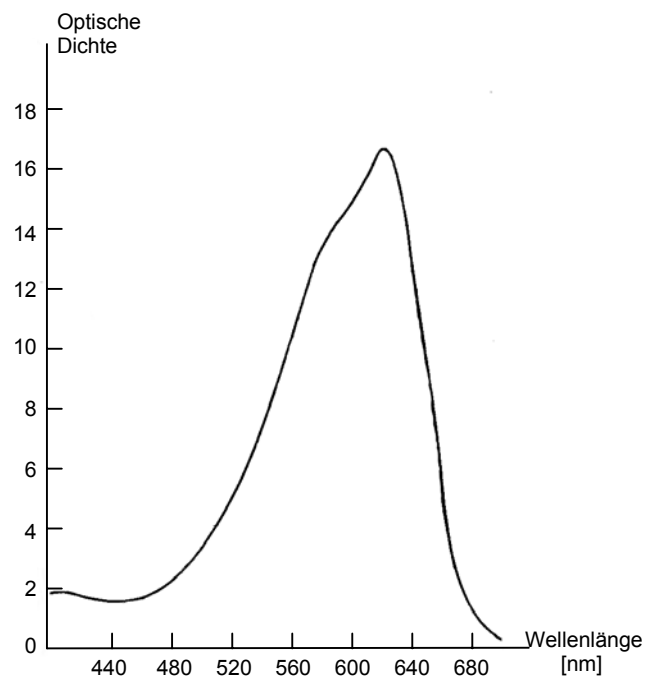


Abbildung 4.3-2
Absorptionsspektrum von Evans Blue nach (54)

Evans Blue bindet im Plasma innerhalb von 1,2msek (46) selektiv, aber nicht spezifisch, an Albumin (86, 89, 125). Ein geringer Teil des Farbstoffs wird auch an α - und β - Globuline gebunden, jedoch nicht an γ -Globuline (39, 86, 125, 147). Ein Molekül Albumin kann zwischen 8 und 14 Farbstoffmoleküle binden (2, 46, 125, 147). Bei höherer Farbstoffkonzentration wird Evans Blue vermehrt von den anderen Plasmaproteinen gebunden oder liegt in größeren Anteilen als freie Farbe vor. Der Anteil freier Farbe bei Farbstoffkonzentrationen, bei denen Albuminbindungskapazität für Evans Blue nicht überschritten wird, variiert in der Literatur beträchtlich. Das Verhältnis von freien zu gebundenen Farbmolekülen beträgt zwischen 1‰ und 4,8% (2, 46, 89, 147).

In dieser Studie wurden pro Kilogramm Körpergewicht 0,2mg Evans Blue injiziert. Man kann für diese Konzentration die Anzahl der Moleküle Evans Blue pro Molekül Albumin berechnen. Dazu wurden die Werte der Kontroll-Messung, ein Gesamtprotein von 5,89g/dl und ein Plasmavolumen von 52,7ml/kg verwendet. Der Albuminanteil im Gesamtprotein wurde als 60% angenommen (154). Daraufhin ergibt sich eine Albuminkonzentration von ca. 3,5g/dl und ein Verhältnis von 0,007 Molekülen Evans Blue / Molekül Albumin. Somit war weniger als 1 von 1000 Bindungsstellen für Evans Blue besetzt und die Bindungskapazität von Albumin bei weitem nicht erreicht. Freies Evans Blue kann nicht zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben.

Evans Blue wird zu 2-15% über die Leber und die Galle ausgeschieden. Der Verlust über den Darm macht 1,7-3,6% aus. Der Großteil Evans Blue wird in Lymphknoten gespeichert und zerfällt möglicherweise spontan (105, 164). Die Ausscheidung erfolgt sehr langsam. Nach 60 Tagen sind im Durchschnitt noch 3-4% des Farbstoffs im Blut enthalten (164). Die Ausscheidung und der Abbau des Farbstoffs spielen eine Rolle, falls die Konzentration über mehrere Stunden beobachtet wird. Die Messung der Verschwinderate für 60 Minuten wird dadurch nicht beeinflusst (105).

4.3.2 Korrektur der Extinktion von Evans Blue

Für eine exakte Messung des Plasmavolumens oder der Verschwinderate von Albumin mit Hilfe von Evans Blue muß die reine Extinktion von Evans Blue in einer Plasmaprobe bestimmt werden. Hierzu ist eine spezielle Korrektur nötig (44, 88, 143).

Zur Ermittlung der Extinktion von Evans Blue in einer Probe muß jeweils von der Gesamtextinktion (Plasma + Evans Blue) bei 620 nm die Plasmaextinktion bei 620 nm subtrahiert werden. Da sich die Plasmaextinktionen von Probe zu Probe unterscheiden, darf nicht eine zufällig bestimmte Extinktion für alle Proben verwendet werden. Es muß für jede Probe die eigene Plasmaextinktion bestimmt werden. Die Methode ist in Punkt 2.6.3.1 ausführlich beschrieben.

Vor den Farbstoffmessungen werden bei jedem Patienten die Extinktionen von mehreren Plasmaproben je bei 620 und 740nm gemessen. Die Extinktionen, aufgetragen nach $x = 740\text{nm}$, $y = 620\text{nm}$, ergeben eine Gerade, aus der später die Plasmaextinktion jeder Probe berechnet werden kann (s.a. Punkt 2.6.3.1). Da diese Gerade für jeden Patienten unterschiedlich verläuft (s.a. Abbildung 3.5-1), muß sie für jeden Patienten individuell ermittelt werden. Die Gerade in Abbildung 3.5-2, die nach der Methode von Linderkamp et al. (88) aus den Plasmaextinktionen aller Patienten erstellt wurde, zeigt zwar eine sehr hohe Korrelation, jedoch täuscht sie einen falschen Zusammenhang vor. Die Geraden jedes einzelnen Patienten unterscheiden sich erheblich von ihr.

Weiterhin ist in den einzelnen Geraden aus Abbildung 3.5-1 die Streuung der Plasmaextinktionen innerhalb der Geraden zu erkennen. Die Extinktionswerte bei 620nm variieren zum Teil beträchtlich. Aus diesem Grund darf nicht eine zufällig herausgegriffene Plasmaprobe verwendet werden. Es käme zu großen Fehlern in der Berechnung der reinen Extinktion von Evans Blue.

4.3.3 Evans Blue im Vergleich zu Iod-markiertem Albumin

Gibson und Gregersen (52, 55) führten die Farbe Evans Blue zur Bestimmung des Plasmavolumens ein. Sie ist bis heute dafür in Gebrauch (88, 136, 143). Da Evans Blue sehr langsam eliminiert wird und bei mehreren Messungen kumuliert, ist nur eine begrenzte Anzahl Messungen möglich. Als Alternative für die Messung mit Farbstoff wurde mit radioaktivem Iod (I^{125} oder I^{131}) markiertes Albumin verwendet, welches jedoch ebenso kumuliert. Die Vergleichbarkeit und Richtigkeit der Messung mit Evans Blue oder mit Iod-markiertem Albumin wurde kontrovers diskutiert (42, 145). Die Mehrheit der Untersuchungen zeigt jedoch gleiche Ergebnisse für die Messung der Verschwinderate oder für die Messung des Plasmavolumens mit Hilfe der Verschwinderate (117, 135, 145, 171, 183).

Iod-markiertes Albumin bringt zusätzlich den Nachteil der Belastung der Patienten mit radioaktiver Strahlung mit sich. Für Evans Blue wurde bisher keine mutagene Wirkung nachgewiesen (26, 110). Daher ist die Verwendung von Evans Blue diesem vorzuziehen.

5 Zusammenfassung

Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine können eine generalisierte Entzündungsreaktion hervorrufen, im Rahmen derer ein sogenanntes „systemisches kapilläres Leck“ mit erhöhter Permeabilität der Kapillaren für Plasmaproteine entstehen soll. Es wird für generalisierte Ödeme und Organdysfunktionen verantwortlich gemacht. Das kapilläre Leck stützt sich auf die klinische Beobachtung, wurde jedoch noch nicht nachgewiesen. In dieser Studie sollte das kapilläre Leck nach extrakorporaler Zirkulation anhand des Ausstroms von Protein aus den Kapillaren untersucht werden.

24 Patienten (Alter 63 ± 2 Jahre), die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, wurden nach schriftlichem Einverständnis in einer prospektiven Studie untersucht. Die Verschwinderate von Albumin als Maß für das kapilläre Leck, das Plasmavolumen sowie die intravaskuläre Proteinmenge wurden vor, 3 und 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation gemessen. Marker für Albumin war intravenös appliziertes Evans Blue, das sich vollständig an Albumin bindet. Interleukin 6 (IL6), Interleukin 8 (IL8), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Anaphylatoxin C3a und der lytische Komplementkomplex C5b9 wurden vor, während und nach extrakorporaler Zirkulation im Plasma bestimmt. Ebenso wurden die Kreislaufparameter gemessen; darunter der zentrale Venendruck, der Herzindex, der mittlere arterielle Blutdruck und der systemische Gefäßwiderstand.

Die Operation dauerte im Mittel 218 ± 8 Minuten, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation betrug 84 ± 4 Minuten. 22 der 24 Patienten zeigten einen komplikationslosen Verlauf. 2 Patienten verweilten aufgrund schlechter Lungenfunktion bzw. Unterstützung durch die intraaortale Ballonpumpe 4 bzw. 3 Tage länger auf der Intensivstation, konnten jedoch ebenso in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Es wurden bei allen Patienten laborchemisch Anzeichen der generalisierten Entzündungsreaktion nachgewiesen. Interleukin 6 und Interleukin 8 zeigten den Maximalwert 3 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation (IL6 41-facher, IL8 5-facher Ausgangswert). TNF- α , C3a und C5b9 waren am Ende der extrakorporalen Zirkulation maximal erhöht (TNF- α 2-facher, C3a 6-facher, C5b9 5-facher Ausgangswert).

Zu den 3 Zeitpunkten vor, 3 und 24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation blieb der zentrale Venendruck und der mittlere arterielle Blutdruck konstant. Der Herzindex stieg von 2,9 auf 3,8 und 3,6 [l/min/m²]. Der systemische Gefäßwiderstand sank von 2089 auf 1748 und 1619 [dyne·sec·cm⁻⁵·m²].

Die Verschwinderate von Albumin betrug vor extrakorporaler Zirkulation $7,6 \pm 0,5\%/h$, 3 Stunden danach $7,2 \pm 0,5\%/h$ und bei Rückkontrolle nach 24 Stunden $5,2 \pm 0,4\%/h$. Das Plasmavolumen veränderte sich nicht signifikant von 52,6ml/kg KG auf 47,1ml/kg KG und 50,4ml/kg KG. Die intravaskuläre Proteinmenge sank von 3,08 g/kg vor extrakorporaler

Zirkulation auf 2,09 g/kg 3 Stunden danach und stieg nach 24 Stunden mit 2,46 g/kg tendenziell wieder an.

Die Anstiege der Entzündungsmediatoren zeigen die Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation. Die signifikant erniedrigte intravaskuläre Proteinmenge nach extrakorporaler Zirkulation weist auf einen Proteinverlust aus dem Kreislauf hin. Die Proteinkonzentration fiel nach der extrakorporalen Zirkulation stärker ab, als anhand der Verdünnung durch die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine und Infusionen während der extrakorporalen Zirkulation erklärbar ist. Die innerhalb der maximalen Ausbreitung der Entzündungsreaktion gemessene Verschwinderate von Albumin ergab jedoch keinen erhöhten Ausstrom von Protein verglichen mit der präoperativen Messung. Obwohl das erhöhte Herzzeitvolumen und der erniedrigte systemische Gefäßwiderstand die kapilläre Filtration von Protein steigern können, zeigte die Verschwinderate keine signifikante Änderung des Proteintransports nach extrakorporaler Zirkulation.

Die erniedrigte Plasmaproteinmenge nach extrakorporaler Zirkulation ist hier am ehesten die Folge der Infusion großer Mengen an kristalloider Flüssigkeit während der Perfusion durch die Herz-Lungen-Maschine. Die Infusion kristalloider Flüssigkeit führt zu einem Abfall des kolloidosmotischen Drucks im Plasma. Der dadurch gesteigerte Filtrationsdruck in den Kapillaren bewirkt bereits während der extrakorporalen Zirkulation einen gesteigertem Ausstrom von Protein durch Konvektion.

Ein kapilläres Leck im Rahmen der Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Interessant bleibt die Fragestellung nach einem kapillären Leck bei Patienten, die länger an der extrakorporalen Zirkulation bleiben und bei Patienten mit einer höheren Komplikationsrate.

6 Literaturverzeichnis

1. Albertine K.H. Ultrastructural abnormalities in increased-permeability pulmonary edema. *Clin Chest Med.* 6 (1985) 345-369.
2. Allen T.H., Orahovats P.D. Combination of toluidine dye isomers with plasma albumin. *Am J Physiol.* 161 (1950) 473-482.
3. Andersen L.W., Landow L., Baek L., Jansen E., Baker S. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 21 (1993) 210-217.
4. Anderson R.R., Holliday R.L., Driedger A.A., Lefcoe M., Reid B., Sibbald W.J. Documentation of pulmonary capillary permeability in the adult respiratory distress syndrome accompanying human sepsis. *Am Rev Respir Dis.* 119 (1979) 869-877.
5. Andersson L.G., Bratteby L.E., Ekroth R., Hallhagen S., Joachimsson P.O., van der Linden J., Wesslen O. Renal function during cardiopulmonary bypass: influence of pump flow and systemic blood pressure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 8 (1994) 597-602.
6. Argenziano M., Choudhri A.F., Moazami N., Rodino M.A., Weinberg A.D., Landry D.W., Oz M.C. Vasodilatory hypotension after cardiopulmonary bypass: risk factors and potential mechanisms. *Abstr. Circulation.* 96 (1997) I-680.
7. Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion.* 14 (1999) 269-277.
8. Aukland K., Reed R.K. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 73 (1993) 1-78.
9. Bachofen A., Weibel E.R. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis.* 116 (1977) 589-615.

10. Ballmer P.E., Ochsenbein A.F., Schutz Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism*. 43 (1994) 697-705.
11. Ballmer Weber B.K., Dummer R., Kung E., Burg G., Ballmer P.E. Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without decrease of the intravascular albumin pool. *Br J Cancer*. 71 (1995) 78-82.
12. Beattie H.W., Evans G., Garnett E.S., Regoeczi E., Webber C.E., Wong K.L. Albumin and water fluxes during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 67 (1974) 926-931.
13. Bent Hansen I. Initial plasma disappearance and distribution volume of [¹³¹I]albumin and [¹²⁵I]fibrinogen in man. *Acta Physiol Scand*. 136 (1989) 455-461.
14. Biffi W.L., Moore E.E., Moore F.A., Carl V.S., Franciose R.J., Banerjee A. Interleukin-8 increases endothelial permeability independent of neutrophils. *J Trauma*. 39 (1995) 98-102; discussion 102-103.
15. Bjork J., Hugli T.E., Smedegard G. Microvascular effects of anaphylatoxins C3a and C5a. *J Immunol*. 134 (1985) 1115-1119.
16. Boldt J., von Bormann B., Kling D., Borner U., Mulch J., Hempelmann G. [Colloid osmotic pressure and extravascular lung water following extracorporeal circulation]. *Herz*. 10 (1985) 366-375.
17. Boyle E.M., Jr., Morgan E.N., Kovacich J.C., Canty T.G., Jr., Verrier E.D. Microvascular responses to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 13 (1999) 30-35.
18. Boyle E.M., Jr., Pohlman T.H., Cornejo C.J., Verrier E.D. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 62 (1996) 1868-1875.
19. Boyle E.M., Jr., Pohlman T.H., Johnson M.C., Verrier E.D. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*. 63 (1997) 277-284.

20. Brasil L.A., Gomes W.J., Salomao R., Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 66 (1998) 56-59.
21. Butler J., Chong G.L., Baigrie R.J., Pillai R., Westaby S., Rocker G.M. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 53 (1992) 833-838.
22. Butler J., Rocker G.M., Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 55 (1993) 552-559.
23. Cavarocchi N.C., Schaff H.V., Orszulak T.A., Homburger H.A., Schnell W.A., Jr., Pluth J.R. Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery.* 98 (1985) 525-531.
24. Chen H.I., Granger H.J., Taylor A.E. Interaction of capillary, interstitial, and lymphatic forces in the canine hindpaw. *Circ Res.* 39 (1976) 245-254.
25. Chenoweth D.E., Cooper S.W., Hugli T.E., Stewart R.W., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med.* 304 (1981) 497-503.
26. Chung K.T. The significance of azo-reduction in the mutagenesis and carcinogenesis of azo dyes. *Mutat Res.* 114 (1983) 269-281.
27. Clifton G.L. Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 7 (1995) 152-156.
28. Clifton G.L. Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury: a review and update. *J Neurotrauma.* 12 (1995) 923-927.
29. Courtney J.M., Sundaram S., Matata B.M., Gaylor J.D. Biomaterials in cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 9 (1994) 3-10.
30. Cox C.S., Jr., Allen S.J., Brennan M. Analysis of intestinal microvascular permeability associated with cardiopulmonary bypass. *J Surg Res.* 83 (1999) 19-26.

31. Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H.G. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 61 (1996) 1714-1720.
32. Davis T.M., Suputtamongkol Y., Spencer J.L., Ford S., Chienkul N., Schulenburg W.E., White N.J. Measures of capillary permeability in acute falciparum malaria: relation to severity of infection and treatment. *Clin Infect Dis.* 15 (1992) 256-266.
33. Dehne M.G., Boldt J., Heise D., Sablotzki A., Hempelmann G. [Tamm-Horsfall protein, alpha-1- and beta-2-microglobulin as kidney function markers in heart surgery]. *Anaesthesist.* 44 (1995) 545-551.
34. Deitch E.A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg.* 216 (1992) 117-134.
35. Deng M.C., Wiedner M., Erren M., Mollhoff T., Assmann G., Scheld H.H. Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg.* 9 (1995) 22-29.
36. Dennehy K.C., Bigatello L.M. Pathophysiology of the acute respiratory distress syndrome. *Int Anesthesiol Clin.* 37 (1999) 1-13.
37. Eising G.P., Schad H., Heimisch W., Gippner-Steppert C., Jochum M., Braun S.L., Mandler N., Meisner H., Lange R. Effect of Cardiopulmonary Bypass and Hemofiltration on Plasma Cytokines and Protein Leakage in Pigs. *Thorac Cardiovasc Surg.* 48(2) (2000) 86-92.
38. Ekelund U., Bjornberg J., Grande P.O., Albert U., Mellander S. Myogenic vascular regulation in skeletal muscle in vivo is not dependent of endothelium-derived nitric oxide. *Acta Physiol Scand.* 144 (1992) 199-207.
39. Emmett M., Cerniglia C.E., Crowle A.J. Differential serum protein binding of benzidine- and benzidine-congener based dyes and their derivatives. *Arch Toxicol.* 57 (1985) 130-135.
40. Faymonville M.E., Pincemail J., Duchateau J., Paulus J.M., Adam A., Deby Dupont G., Deby C., Albert A., Larbuisson R., Limet R., et al. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 102 (1991) 309-317.

41. Finn A., Naik S., Klein N., Levinsky R.J., Strobel S., Elliott M. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 105 (1993) 234-241.
42. Firrell J.C., Lewis G.P., Youtten L.J. The distribution of plasma albumin as determined by Evans blue dye and human serum albumin [proceedings]. *J Physiol Lond.* 278 (1978) 18p.
43. Fleck A., Raines G., Hawker F., Trotter J., Wallace P.I., Ledingham I.M., Calman K.C. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1 (1985) 781-784.
44. Foldager N., Blomqvist C.G. Repeated plasma volume determination with the Evans Blue dye dilution technique: the method and a computer program [published erratum appears in *Comput Biol Med* 1991;21(3):181-91]. *Comput Biol Med.* 21 (1991) 35-41.
45. Foreman K.E., Vaporciyan A.A., Bonish B.K., Jones M.L., Johnson K.J., Glovsky M.M., Eddy S.M., Ward P.A. C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. *J Clin Invest.* 94 (1994) 1147-1155.
46. Freedman F.B., Johnson J.A. Equilibrium and kinetic properties of the Evans blue-albumin system. *Am J Physiol.* 216 (1969) 675-681.
47. Friedman M., Sellke F.W., Wang S.Y., Weintraub R.M., Johnson R.G. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 90 (1994) 262-268.
48. Fusco M.M., Hardy J.D., Hammel H.T. Interaction of central and peripheral factors in physiological temperature regulation. *Am J Physiol.* 200 (1961) 572-580.
49. Gaehtgens P. Das Kreislaufsystem. In: "Lehrbuch der Physiologie", Klinke R, Silbernagl S (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996, 2. Auflage; S.141-184.
50. Gandhi R.R., Bell D.R. Influence of saline infusions on transvascular protein transport. *Am J Physiol.* 262 (1992) H443-450.

51. Gardlund B., Sjolín J., Nilsson A., Roll M., Wickerts C.J., Wretling B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis.* 172 (1995) 296-301.
52. Gibson J.G., Evans W.A.J. Clinical studies of the blood volume. I. Clinical application of a method employing the azo dye "evans blue" and the spectrophotometer. *J Clin Invest.* 16 (1937) 301-316.
53. Gosling P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Br J Hosp Med.* 54 (1995) 285-290.
54. Gregersen M.I., Gibson J.G. Conditions affecting the absorption spectra of vital dyes in plasma. *Am J Physiol.* 120 (1937) 494-513.
55. Gregersen M.I., Gibson J.G., Stead E.A. Plasma volume determination with dyes; errors in colorimetry; use of the blue dye T-1824. *Am J Physiol.* 133 (1935) 54.
56. Groeneveld A.B., Raijmakers P.G., Hack C.E., Thijs L.G. Interleukin 8-related neutrophil elastase and the severity of the adult respiratory distress syndrome. *Cytokine.* 7 (1995) 746-752.
57. Gu Y.J., Mariani M.A., Boonstra P.W., Grandjean J.G., van Oeveren W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest.* 116 (1999) 892-898.
58. Gu Y.J., van Oeveren W., Akkerman C., Boonstra P.W., Huyzen R.J., Wildevuur C.R. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 55 (1993) 917-922.
59. Hall R.I., Smith M.S., Ricker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg.* 85 (1997) 766-782.
60. Hammerschmidt D.E., Stroncek D.F., Bowers T.K., Lammi Keefe C.J., Kurth D.M., Ozalins A., Nicoloff D.M., Lillehei R.C., Craddock P.R., Jacob H.S. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 81 (1981) 370-377.

61. Harris D.N., Oatridge A., Dob D., Smith P.L., Taylor K.M., Bydder G.M. Cerebral swelling after normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 88 (1998) 340-345.
62. Haskell A., Nadel E.R., Stachenfeld N.S., Nagashima K., Mack G.W. Transcapillary escape rate of albumin in humans during exercise-induced hypervolemia. *J Appl Physiol*. 83 (1997) 407-413.
63. Hesse B., Parving H.H., Lund Jacobsen H., Noer I. Transcapillary escape rate of albumin and right atrial pressure in chronic congestive heart failure before and after treatment. *Circ Res*. 39 (1976) 358-362.
64. Higgins T.L., Estafanous F.G., Loop F.D., Beck G.J., Blum J.M., Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score [published erratum appears in *JAMA* 1992 Oct 14;268(14):1860] [see comments]. *JAMA*. 267 (1992) 2344-2348.
65. Hill G.E. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Int Anesthesiol Clin*. 34 (1996) 95-108.
66. Hill S.E., van Wermeskerken G.K., Lardenoye J.W., Phillips Bute B., Smith P.K., Reves J.G., Newman M.F. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part I. In-hospital mortality. *Ann Thorac Surg*. 69 (2000) 1070-1075.
67. Hoelt A., Korb H., Mehlhorn U., 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 Anaesth*. 66 (1991) 73-80.
68. Holter J.F., Weiland J.E., Pacht E.R., Gadek J.E., Davis W.B. Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome. Loss of size selectivity of the alveolar epithelium. *J Clin Invest*. 78 (1986) 1513-1522.
69. Hurley P.J. Red cell and plasma volumes in normal adults. *J Nucl Med*. 16 (1975) 46-52.
70. Ikuta N., Taniguchi H., Kondoh Y., Takagi K., Hayakawa T. Sustained high levels of circulatory interleukin-8 are associated with a poor outcome in patients with adult respiratory distress syndrome [see comments]. *Intern Med*. 35 (1996) 855-860.

71. Iyer V.S., Russell W.J., Leppard P., Craddock D. Mortality and myocardial infarction after coronary artery surgery. A review of 12,003 patients. *Med J Aust.* 159 (1993) 166-170.
72. Jansen N.J., van Oeveren W., Gu Y.J., van Vliet M.H., Eijssman L., Wildevuur C.R. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 54 (1992) 744-747.
73. Kam P.C., Hines L., O'Connor E. Effects of cardiopulmonary bypass on systemic vascular resistance. *Perfusion.* 11 (1996) 346-350.
74. Kaplan J. *Cardiac Anesthesia.* 3. ed ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
75. Keiner. International committee for standardization in haematology. *British Journal of Haematology.* 13 Suppl. (1967) 68-70.
76. Kirklin J.K. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass [editorial; comment]. *Ann Thorac Surg.* 51 (1991) 529-531.
77. Kirklin J.K., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purif.* 5 (1987) 168-178.
78. Kirklin J.K., Westaby S., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Chenoweth D.E., Pacifico A.D. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 86 (1983) 845-857.
79. Kirkpatrick C.J., Mittermayer C. [Role of the endothelium in adult respiratory distress syndrome (ARDS): the present and future]. *Anasth Intensivther Notfallmed.* 24 (1989) 261-269.
80. Kirschfink M. Controlling the complement system in inflammation. *Immunopharmacology.* 38 (1997) 51-62.
81. Kirschner H. Effect of physical training on the permeability of vascular bed to albumin labelled with T-1824. *Acta Physiol Pol.* 27 (1976) 39-46.
82. Kleger G.R., Bartsch P., Vock P., Heilig B., Roberts L.J., Ballmer P.E. Evidence against an increase in capillary permeability in subjects exposed to high altitude. *J Appl Physiol.* 81 (1996) 1917-1923.

83. Laks H., Standeven J., Blair O., Hahn J., Jellinek M., Willman V.L. The effects of cardiopulmonary bypass with crystalloid and colloid hemodilution on myocardial extravascular water. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 73 (1977) 129-138.
84. Larson D.F., Bowers M., Schechner H.W. Neutrophil activation during cardiopulmonary bypass in paediatric and adult patients. *Perfusion.* 11 (1996) 21-27.
85. Laursen H., Bodker A., Andersen K., Waaben J., Husum B. Brain oedema and blood-brain barrier permeability in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 20 (1986) 161-166.
86. LeVeen H.H., Fishman W.H. Combination of Evans blue with plasma protein: its significance in capillary permeability studies, blood dye disappearance curves, and its use as a protein tag. *Am J Physiol.* 151 (1947) 26-33.
87. Levick J.R. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors [published erratum appears in *Exp Physiol* 1992 Mar;77(2):403]. *Exp Physiol.* 76 (1991) 825-857.
88. Linderkamp O., Mader T., Butenandt O., Riegel K.P. Plasma volume estimation in severely ill infants and children using a simplified Evans blue method. *Eur J Pediatr.* 125 (1977) 135-141.
89. Lindner V., Heinle H. Binding properties of circulating Evans blue in rabbits as determined by disc electrophoresis. *Atherosclerosis.* 43 (1982) 417-422.
90. Macnaughton P.D., Braude S., Hunter D.N., Denison D.M., Evans T.W. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 20 (1992) 1289-1294.
91. Maggart M., Stewart S. The mechanisms and management of noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 43 (1987) 231-236.
92. Mahy I.R., Tooke J.E., Shore A.C. Capillary pressure during and after incremental venous pressure elevation in man. *J Physiol (Lond).* 485 (1995) 213-219.

93. Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G., Aggarwal A., Herskowitz A., Mangano D.T. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 128 (1998) 194-203.
94. Marino P.L. *Das ICU-Buch: praktische Intensivmedizin.* 2. Auflage ed. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1999.
95. Martin T.R. Cytokines and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance [news; comment]. *Nat Med.* 3 (1997) 272-273.
96. Martin T.R. Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture. *Chest.* 116 (1999) 2S-8S.
97. Maruo N., Morita I., Shirao M., Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology.* 131 (1992) 710-714.
98. Mattar J.A. A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula [letter]. *Crit Care Med.* 17 (1989) 846-847.
99. Meduri G.U., Headley S., Kohler G., Stentz F., Tolley E., Umberger R., Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest.* 107 (1995) 1062-1073.
100. Mehlhorn U., Allen S.J., Davis K.L., Geissler H.J., Warters R.D., Rainer de Vivie E. Increasing the colloid osmotic pressure of cardiopulmonary bypass prime and normothermic blood cardioplegia minimizes myocardial oedema and prevents cardiac dysfunction. *Cardiovasc Surg.* 6 (1998) 274-281.
101. Mellander S., Öberg B., Odelram H. Vascular adjustments to increased transmural pressure in cat and man with special reference to shifts in capillary fluid transfer. *Acta Physiol Scand.* 61 (1964) 34-48.
102. Messent M., Sinclair D.G., Quinlan G.J., Mumby S.E., Gutteridge J.M., Evans T.W. Pulmonary vascular permeability after cardiopulmonary bypass and its relationship to oxidative stress. *Crit Care Med.* 25 (1997) 425-429.

103. Michel C.C. Fluid movements through capillary walls. In: "Handbook of Physiology", Renkin EM, Michel CC (Hrsg.), American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1984, Section 2 The Cardiovascular System, Volume 4, Part 1; 375-409.
104. Michel C.C. The transport of albumin: a critique of the vesicular system in transendothelial transport. *Am Rev Respir Dis.* 146 (1992) S32-36.
105. Miller A.T.J. Excretion of the blue dye, T-1824, in the bile. *Am J Physiol.* 151 (1947) 229-233.
106. Mills S.A. Cerebral injury and cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 56 (1993) S86-91.
107. Misoph M., Babin Ebell J. Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels.* 12 (1997) 119-127.
108. Moore F.D., Jr., Warner K.G., Assousa S., Valeri C.R., Khuri S.F. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg.* 208 (1988) 95-103.
109. Mythen M.G., Webb A.R. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med.* 20 (1994) 99-104.
110. Nakane H., Balzarini J., De Clercq E., Ono K. Differential inhibition of various deoxyribonucleic acid polymerases by Evans blue and aurintricarboxylic acid. *Eur J Biochem.* 177 (1988) 91-96.
111. Nielsen M.H., Nielsen N.C. Spectrophotometric determination of evans blue dye in plasma with individual correction for blank density by a modified gaebler's method. *Scand J Clin Lab Invest.* 14 (1962) 605-617.
112. Nilsson L., Tyden H., Johansson O., Nilsson U., Ronquist G., Venge P., Aberg T., Nystrom S.O. Bubble and membrane oxygenators--comparison of postoperative organ dysfunction with special reference to inflammatory activity. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 24 (1990) 59-64.
113. Nitta S., Ohnuki T., Ohkuda K., Nakada T., Staub N.C. The corrected protein equation to estimate plasma colloid osmotic pressure and its development on a nomogram. *Tohoku J Exp Med.* 135 (1981) 43-49.

114. Ohqvist G., Settergren G., Lundberg S. Pulmonary oxygenation, central haemodynamics and glomerular filtration following cardiopulmonary bypass with colloid or non-colloid priming solution. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 15 (1981) 257-262.
115. Ohri S.K., Desai J.B., Gaer J.A., Roussak J.B., Hashemi M., Smith P.L., Taylor K.M. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 52 (1991) 826-831.
116. Olthof C.G., Jansen P.G., de Vries J.P., Kouw P.M., Eijssman L., de Lange J.J., de Vries P.M. Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a non-invasive conductivity technique. *Acta Anaesthesiol Scand.* 39 (1995) 508-512.
117. Parving H.H., Klebe J.G., Ingomar C.J. Simultaneous determination of plasma volume and transcapillary escape rate with ¹³¹I-labelled albumin and T-1824 in the newborn. *Acta Paediatr Scand.* 62 (1973) 248-252.
118. Parving H.H., Nielsen S.L., Lassen N.A. Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG, and IgM during angiotensin-II-induced hypertension in man. *Scand J Clin Lab Invest.* 34 (1974) 111-118.
119. Parving H.H., Rossing N., Nielsen S.L., Lassen N.A. Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG, and IgM after plasma volume expansion. *Am J Physiol.* 227 (1974) 245-250.
120. Parving H.P., Gyntelberg F. Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. *Circ Res.* 32 (1973) 643-651.
121. Perl W. Convection and permeation and albumin between plasma and interstitium. *Microvasc Res.* 10 (1975) 83-94.
122. Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J., Alegre M., Kahn R.J., Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 103 (1993) 565-575.
123. Rampart M., Van Damme J., Zonnekeyn L., Herman A.G. Granulocyte chemotactic protein/interleukin-8 induces plasma leakage and neutrophil accumulation in rabbit skin. *Am J Pathol.* 135 (1989) 21-25.

124. Ratliff N.B., Young W.G., Jr., Hackel D.B., Mikat E., Wilson J.W. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 65 (1973) 425-432.
125. Rawson R.A. Binding of T-1824 and structurally related diazo dyes by the plasma proteins. *Am J Physiol.* 138 (1943) 708-717.
126. Reed R.K. Transcapillary extravasation rate of albumin in rat skeletal muscle. Effect of motor activity. *Acta Physiol Scand.* 125 (1985) 719-725.
127. Rein K.A., Semb K., Myhre H.O., Levang O.W., Christensen O., Stenseth R., Sande E. Transcapillary fluid balance in subcutaneous tissue of patients undergoing aortocoronary bypass with extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 22 (1988) 267-270.
128. Rein K.A., Stenseth R., Myhre H.O., Levang O.W., Kahn S. Time-related changes in the Starling forces following extracorporeal circulation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2 (1988) 561-568.
129. Renkin E.M. Cellular and intercellular transport pathways in exchange vessels. *Am Rev Respir Dis.* 146 (1992) S28-31.
130. Renkin E.M., Rew K., Wong M., O'Loughlin D., Sibley L. Influence of saline infusion on blood-tissue albumin transport. *Am J Physiol.* 257 (1989) H525-533.
131. Richter J.A., Meisner H., Tassani P., Barankay A., Dietrich W., Braun S.L. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 69 (2000) 77-83.
132. Rippe B., Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *Physiol Rev.* 74 (1994) 163-219.
133. Ritz E., Andrassy K. Niere. Permeabilitätseigenschaften des glomerulären Filters. In: "Innere Medizin: verstehen - lernen - anwenden", Schettler G, Greten H (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1998, Band I, 9. Auflage; 210-218.
134. Rocker G.M., Rose D.H., Manhire A.R., Pearson D., Shale D.J. The radiographic differentiation of pulmonary oedema. *Br J Radiol.* 62 (1989) 582-586.

135. Rogers D.F., Boschetto P., Barnes P.J. Plasma exudation. Correlation between Evans blue dye and radiolabeled albumin in guinea pig airways in vivo. *J Pharmacol Methods*. 21 (1989) 309-315.
136. Roithmaier A., Arlettaz R., Bauer K., Bucher H.U., Krieger M., Duc G., Versmold H.T. Randomized controlled trial of Ringer solution versus serum for partial exchange transfusion in neonatal polycythaemia [see comments]. *Eur J Pediatr*. 154 (1995) 53-56.
137. Roumen R.M., Hendriks T., van der Ven-Jongekrijg J., Nieuwenhuijzen G.A., Sauerwein R.W., van der Meer J.W., Goris R.J. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg*. 218 (1993) 769-776.
138. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 11 (1997) 341-354.
139. Royston D., Minty B.D., Higenbottam T.W., Wallwork J., Jones G.J. The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar-capillary barrier function in human beings. *Ann Thorac Surg*. 40 (1985) 139-143.
140. Sade R.M., Stroud M.R., Crawford F.A., Jr., Kratz J.M., Dearing J.P., Bartles D.M. A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 89 (1985) 713-722.
141. Schad H., Brechtelsbauer H. The effect of saline loading and subsequent anaesthesia on thoracic duct lymph, transcapillary protein escape and plasma protein of conscious dogs. *Pflugers Arch*. 378 (1978) 127-133.
142. Schad H., Brechtelsbauer H. Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement. *Pflugers Arch*. 371 (1977) 25-31.
143. Schad H., Haider M., Brechtelsbauer H. [Determination of plasma volume with indocyanine green]. *Anaesthesist*. 36 (1987) 608-614.

144. Scholz W., McClurg M.R., Cardenas G.J., Smith M., Noonan D.J., Hugli T.E., Morgan E.L. C5a-mediated release of interleukin 6 by human monocytes. *Clin Immunol Immunopathol.* 57 (1990) 297-307.
145. Schultz A.L., Hammarsten J.F., Heller B.I., Ebert R.V. A critical comparison of the T-1824 dye and iodinated albumin methods for plasma volume measurement. *J Clin Invest.* 32 (1953) 107-112.
146. Schüpbach R., Pappova E., Schilt W., Lundsgaard-Hansen P. Influence of oncotic pressure during cardiopulmonary bypass on tissue edema, metabolic acidosis and renal function. In: Hagl S, Klövekorn WP, Mayr N, Sebening F, eds. *Thirty Years of Extracorporeal Circulation.* (1984) 247-253.
147. Schwartzkopff W., Hölzer K.H. Bestimmung der Bindungskapazität des Albumins für Evans-Blue (T-1824) mit der freien präparativen Elektrophorese nach Barrolier. *Clin Chim Acta.* 5 (1960) 845-849.
148. Seghaye M.C., Grabitz R.G., Duchateau J., Busse S., Dabritz S., Koch D., Alzen G., Hornchen H., Messmer B.J., Von Bernuth G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112 (1996) 687-697.
149. Shaw P.J., Bates D., Carlidge N.E., French J.M., Heaviside D., Julian D.G., Shaw D.A. Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q J Med.* 62 (1987) 259-268.
150. Shirley H.H., Wolfram C.G., Wasserman K., Mayerson H.S. Capillary permeability to macromolecules: stretched pore phenomenon. *Am J Physiol.* 190 (1957) 189-193.
151. Shore A.C., Sandeman D.D., Tooke J.E. Effect of an increase in systemic blood pressure on nailfold capillary pressure in humans. *Am J Physiol.* 265 (1993) H820-823.
152. Sibbald W.J. Cardiopulmonary bypass and intestinal and pulmonary endothelial permeability. A need for understanding [editorial; comment]. *Chest.* 108 (1995) 598-599.
153. Silbernagl S., Despopoulos A. *Taschenatlas der Physiologie.* 4. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1991, S. 194.

154. Silbernagl S., Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 4. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1991, S. 6-17.
155. Silbernagl S., Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 4. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1991, S. 120-126.
156. Simon P., Mohl W., Neumann F., Owen A., Punzengruber C., Wolner E. Effects of coronary artery bypass grafting on global and regional myocardial function. An intraoperative echocardiographic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 104 (1992) 40-45.
157. Sinclair D.G., Braude S., Haslam P.L., Evans T.W. Pulmonary endothelial permeability in patients with severe lung injury. Clinical correlates and natural history. *Chest.* 106 (1994) 535-539.
158. Sinclair D.G., Haslam P.L., Quinlan G.J., Pepper J.R., Evans T.W. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability [see comments]. *Chest.* 108 (1995) 718-724.
159. Smith E.E., Naftel D.C., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 94 (1987) 225-233.
160. Smith P.L. The cerebral complications of coronary artery bypass surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 70 (1988) 212-216.
161. Sorensen H.R., Husum B., Waaben J., Andersen K., Andersen L.I., Gefke K., Kaarsen A.L., Gjedde A. Brain microvascular function during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 94 (1987) 727-732.
162. Sotaniemi K.A. Cerebral outcome after extracorporeal circulation. Comparison between prospective and retrospective evaluations. *Arch Neurol.* 40 (1983) 75-77.
163. Steinberg J.B., Kapelanski D.P., Olson J.D., Weiler J.M. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 106 (1993) 1008-1016.
164. Stoeltinga G.B., Munster P.J.v. The behaviour of Evans blue (azo-dye T-1824) in the body after intravenous injection. *Acta Physiol Pharmacol Neerl.* 14 (1967) 391-409.

165. Surtshin A., Rolf D. Plasma dye concentration curves following two successive injections. *Am J Physiol.* 161 (1950) 483-488.
166. Tanita T., Song C., Kubo H., Hoshikawa Y., Chida M., Suzuki S., Ono S., Fujimura S. Superoxide anion mediates pulmonary vascular permeability caused by neutrophils in cardiopulmonary bypass. *Surg Today.* 29 (1999) 755-761.
167. Tassani P., Richter J.A., Barankay A., Braun S.L., Haehnel C., Spaeth P., Schad H., Meisner H. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 13 (1999) 165-172.
168. Tassani P., Richter J.A., Eising G.P., Barankay A., Braun S.L., Haehnel C.H., Spaeth P., Schad H., Meisner H. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 13 (1999) 285-291.
169. Taylor A.E., Granger D.N. Exchange of macromolecules across the microcirculation. In: "Handbook of Physiology", Renkin EM, Michel CC (Hrsg.), American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1984, Section 2 The Cardiovascular System, Volume 4, Part 1; 467-519.
170. Tennenberg S.D., Clardy C.W., Bailey W.W., Solomkin J.S. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 50 (1990) 597-601.
171. Thomsen J.K., Fogh Andersen N., Bulow K., Devantier A. Blood and plasma volumes determined by carbon monoxide gas, ^{99m}Tc-labelled erythrocytes, ¹²⁵I-albumin and the T 1824 technique. *Scand J Clin Lab Invest.* 51 (1991) 185-190.
172. Tomashefski J.F. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 21 (2000) 435-466.
173. Tomashefski J.F., Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 11 (1990) 593-619.

174. Tomaszefski J.F., Davies P., Boggis C., Greene R., Zapol W.M., Reid L.M. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol.* 112 (1983) 112-126.
175. Tsang G.M., Allen S., Pagano D., Wong C., Graham T.R., Bonser R.S. Pentoxifylline preloading reduces endothelial injury and permeability in cardiopulmonary bypass. *ASAIO J.* 42 (1996) M429-434.
176. Tsang G.M., Allen S., Pagano D., Wong C., Graham T.R., Bonser R.S. von Willebrand factor and urinary albumin excretion are possible indicators of endothelial dysfunction in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 13 (1998) 385-391.
177. Vaage J. Microvascular injury induced by intravascular platelet aggregation. An experimental study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 28 (1994) 127-133.
178. van Kampen E.J., Zijlstra W.G. Standardization of Hemoglobinometry, II. the Hemiglobincyanide Method. *Clin Chim Acta.* 6 (1961) 538-544.
179. Verrier E.D., Boyle E.M., Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg.* 62 (1996) 915-922.
180. Verrier E.D., Morgan E.N. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 66 (1998) S17-19.
181. Vincent J.L. The colloid-crystalloid controversy. *Klin Wochenschr.* 69 Suppl 26 (1991) 104-111.
182. Voci P., Bilotta F., Aronson S., Scibilia G., Caretta Q., Mercanti C., Marino B., Thisted R., Roizen M.F., Reale A. Echocardiographic analysis of dysfunctional and normal myocardial segments before and immediately after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 75 (1992) 213-218.
183. Wagstaff A.J., Maclean I., Michell A.R., Holmes P.H. Plasma and extracellular volume in calves: comparison between isotopic and 'cold' techniques. *Res Vet Sci.* 53 (1992) 271-273.

184. Wan S., DeSmet J.M., Barvais L., Goldstein M., Vincent J.L., LeClerc J.L. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112 (1996) 806-811.
185. Wasserman K., Mayerson H.S. Mechanism of plasma protein changes following saline infusions. *Am J Physiol.* 170 (1952) 1-10.
186. Wassermann K., Loeb L., Mayerson H.S. Capillary permeability to macromolecules. *Circ Res.* 3 (1955) 594-603.
187. Weichselbaum T.E. Determination of Proteins in Blood Serum and Plasma. *Amer J Clin Path.* 16 (1946) 40.
188. Weiss Y.G., Merin G., Koganov E., Ribo A., Oppenheim-Eden A., Medalion B., Peruanski M., Reider E., Bar-Ziv J., Hanson W.C., Pizov R. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance [In Process Citation]. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 14 (2000) 506-513.
189. Wesselink R.M., de Boer A., Morshuis W.J., Leusink J.A. Cardio-pulmonary-bypass time has important independent influence on mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 11 (1997) 1141-1145.
190. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med.* 13 (1987) 89-95.
191. Wiig H., Reed R.K. Volume-pressure relationship (compliance) of interstitium in dog skin and muscle. *Am J Physiol.* 253 (1987) H291-298.
192. Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A., Rosi P., Calo M., Salandin V., Da Ros A., Michieletto F., Simini G. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 107 (1994) 1489-1495.
193. Zimmerman G.A., Albertine K.H., Carveth H.J., Gill E.A., Grissom C.K., Hoidal J.R., Imaizumi T., Maloney C.G., McIntyre T.M., Michael J.R., Orme J.F., Prescott S.M., Topham M.S. Endothelial activation in ARDS. *Chest.* 116 (1999) 18S-24S.

7 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Physiker E. Kochs für die Überlassung des Themas.

Meinem Betreuer Herrn PD Dr. P. Tassani gebührt größter Dank für die stets engagierte und geduldige Unterstützung; sowohl in der organisatorischen Durchführung der Studie als auch in der Ausarbeitung der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. H. Schad danke ich herzlich für die tatkräftige Unterstützung insbesondere bei der Ausarbeitung der Methodik.

Ich danke allen Mitarbeitern der Operationsabteilung und der Intensivstation des Herzzentrums, die ihre Geduld bei der Durchführung der Messungen bewiesen haben.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern des Labors des Herzzentrums, v.a. Herrn Dr. S. L. Braun und Frau K. Löschenkohl für die Bestimmung der laborchemischen Befunde und der Interleukine, sowie den Mitarbeitern der Abteilung für experimentelle Herzchirurgie des Herzzentrums (Vorstand Prof. Dr. N. Mandler); Frau U. Ettner und Frau S. Dorn für die Messung des kolloidosmotischen Druckes und Frau A. Bernhard für die Überlassung ihres Arbeitsplatzes.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Claudia Barbara Winkler
 Anschrift: Klopstockstraße 6
 80804 München

Geburtstag und -ort: 10.10.1976, München
 Familienstand: ledig
 Nationalität: deutsch

Schulbildung

1983 - 1987 Grundschole in Karlsfeld
 1987 - 1996 Gymnasium in Dachau
 1996 Abitur

Studium der Humanmedizin

1996 – 2003 Technische Universität München

Prüfungen

8 / 98 Ärztliche Vorprüfung
 8 / 99 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 3 / 02 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 5 / 03 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

09 / 98 Sana-Klinik München, Anästhesie
 04 / 99 Herzzentrum München, Kardiologie
 09 / 99 Falu Lasarett, Schweden, Anästhesie
 03 / 00 Küssaberg-Rheinheim, Allgemeinmedizin
 08 / 00 Falu Lasarett, Schweden, Anästhesie
 09 / 00 Falu Lasarett, Schweden, Gynäkologie
 02 / 01 KH Schwabing, Pädiatrie
 03 / 01 KH Bogenhausen, Chirurgie

Praktisches Jahr

04 / 02 – 08 / 02	Innere Medizin, Klinikum Rechts der Isar
08 / 02 – 10 / 02	Anästhesie, Falu Lasarett, Schweden
10 / 02 – 12 / 02	Anästhesie, Klinikum Rechts der Isar
12 / 02 – 03 / 03	Chirurgie, Spital Wil, Schweiz

Weitere Ausbildungen

12 / 97 – 02 / 98	Rettungsdiensthelfer
10 / 98	Rettungssanitäter

Claudia Winkler