AUS DEM LEHRSTUHL FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
Prof. Dr. Kai Taeger
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERLAUF DER BIOCHEMISCHEN MARKER S-100β UND NEURONENSPEZIFISCHE ENOLASE WÄHREND KONVENTIONELLER UND MINIMALER EXTRAKORPORALER ZIRKULATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katrin Judemann
2008

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
Prof. Dr. Kai Taeger
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERLAUF DER BIOCHEMISCHEN MARKER S-100β UND NEURONENSPEZIFISCHE ENOLASE WÄHREND KONVENTIONELLER UND MINIMALER EXTRAKORPORALER ZIRKULATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katrin Judemann
2008

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Christoph Wiesenack
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Chris Woertgen
Tag der mündlichen Prüfung:	28. Oktober 2008

VERLAUF DER BIOCHEMISCHEN MARKER PROTEIN S-100 ß UND NEURONENSPEZIFISCHE ENOLASE (NSE) WÄHREND KONVENTIONELLER UND MINIMALER EXTRAKORPORALER ZIRKULATION (MECC)

1. Einleitung
   - 1.1. Komplikationen nach koronarer Bypass- Chirurgie 5
   - 1.2. MECC als modifiziertes Perfusionsverfahren zur koronaren Bypasschirugie 6
   - 1.3. Protein S -100ß und NSE als cerebrale Ischämiemarker 8
   - 1.4. Fragestellung 10

2. Methodik
   - 2.1. Patientenauswahl 11
   - 2.2. Anästhesieregime 11
   - 2.3. Operatives Vorgehen 13
   - 2.4. Perfusionsverfahren 14
     - 2.4.1. Extrakorporale Zirkulation (EKZ) 14
       - 2.4.1.1. Prinzip der extrakorporalen Zirkulation 14
       - 2.4.1.2. Durchführung der extrakorporalen Zirkulation 15
     - 2.4.2. Minimale extrakorporale Zirkulation (MECC) 18
       - 2.4.2.1. Aufbau und Funktion der MECC 18
       - 2.4.2.2. Durchführung der MECC 19
   - 2.5. Cerebrale Ischämiemarker 22
     - 2.5.1. S –100β 22
     - 2.5.2. Neuronenspezifische Enolase (NSE) 22
   - 2.6. Statistische Auswertung 23

3. Ergebnisse
   - 3.1. Demographische Daten 24
   - 3.2. Intraoperative Daten 26
   - 3.3. Laboranalysen 31
     - 3.3.1. S-100 β 31
     - 3.3.2. Neuronenspezifische Enolase (NSE) 33

4. Diskussion
4.1. Diskussion der Methode 35
4.1.1. Unterschiede im Perfusionsverfahren 35
4.1.1.1. Offenes und geschlossenes System 35
4.1.1.2. Rollerpumpe und Zentrifugalpumpe 36
4.1.1.3. Kardioplegie 37
4.1.1.4. Heparinbeschichtung 38
4.1.1.5. Primingvolumen 39
4.2. Diskussion klinischer Ergebnisse 41
4.2.1. Zerebrale Schädigung 41
4.2.1.1. S-100 ß 41
4.2.1.2. Neuronenspezifische Enolase 44
4.2.2. Auswirkung auf Blutbestandteile 45
4.2.3. Myokardiale Schädigung 47
4.2.4. Systemische inflammatorische Antwort 48
4.3. Methodenkritik und Limitationen 50

5. Zusammenfassung 51

6. Literaturverzeichnis 52

7. Anhang
7.1 Tabelle 62
7.2 Abbildungsverzeichnis 64

8. Lebenslauf 65

9. Danksagung 66

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
ACT	Activated Clotting Time
AUC	Area under the curve
BDK	Blasendauerkatheter
CBF	cerebraler Blutfluss
CI	Cardiac Index
CK	Creatinkinase
CPB	Cardiopulmonaler Bypass
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
et	endtidal
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz- Lungen-Maschine
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LIMA	Left Internal Mammary Artery (= linke A. thoracica interna)
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MECC	Minimale extrakorporale Zirkulation
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OPCAB	Off- pump coronary artery bypass
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PEEP	Positiver endexspiratorischer Druck
PPS	Postperfusionssyndrom
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches Defizit
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TF	Tissue Faktor
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Komplikationen nach koronarer Bypasschirurgie

Die Anzahl der operativen Eingriffe am Herzen, insbesondere die Zahl der Bypassoperationen unter Zuhilfenahme einer Herz- Lungen- Maschine (HLM) nahm in den letzten Jahren stetig zu. Wurden vor 25 Jahren in Deutschland noch ca. 9000 Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) durchgeführt, fanden im Jahre 2005 919167 Eingriffe am Herzen mit Einsatz einer HLM statt (14).

Trotz sinkender Mortalität und Komplikationshäufigkeit sind die mit der EKZ assoziierten peri- und postoperativen Probleme nicht zu vernachlässigen. Neben den allgemeinen Operations- und Anästhesierisiken bei einem meist vorerkranktem Patientengut sind viele Komplikationen durch pathophysiologische Nebeneffekte der EKZ verursacht.

Der Organismus reagiert bei Einsatz der HLM häufig mit einer Aktivierung mehrerer biologischer Systeme. Es werden unter anderem das Komplementsystem, das humorale und zelluläre Immunsystem, die Gerinnung und die Fibrinolyse aktiviert. Das Auslösen und Zusammenwirken dieser unterschiedlichen Systeme während EKZ prägte den Begriff Postperfusionssyndrom (PPS). Klinisch manifestiert sich das PPS unter anderem mit gesteigerter Kapillarpermeabilität, Thrombembolien, erhöhter Blutungsneigung, gesteigertem Transfusionsbedarf, Arrhythmien und Organfunktionsstörungen bis hin zum Multiorganversagen. Neben dem Operationstrauma, dem Kontakt des Blutes mit Fremdoberfläche und der mechanischen Schädigung der Blutzellen durch die Komponenten der HLM können auch die Hämodilution, die Retransfusion von traumatisiertem Blut sowie die Reperfusion von Herz und Lunge diese Reaktionskaskade auslösen.

Besonderes Interesse gilt außerdem den neurologischen Komplikationen nach Eingriffen mit HLM. Diese reichen von vorübergehenden Beeinträchtigungen der kognitiven Funktion wie z.B. Desorientierung, Gedächtnisdefizite, Störung intellektueller Fähigkeiten bis hin zu perioperativem Schlaganfall, Stupor und Koma (6). Die Häufigkeit solcher Komplikationen wird in der Literatur mit 2-3% für perioperativen Schlaganfall und bis zu über 80% für kognitive Dysfunktion angegeben (64,76,81). Für diese cerebralen Dysfunktionen nach EKZ werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Man nimmt zum einen an, dass

Luftblasen oder kleinste Partikel Mikroembolien im Gehirn verursachen und so Funktionsstörungen im zentralen Nervensystem auslösen (6,76). Als Lufteintrittspforten kommen hierbei zentrale venöse Katheter oder das bei der Operation eröffnete Herz in Frage. Ebenso stehen Aggregate aus Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten oder Fibrinpartikel, Abriebteilchen aus der Herz-Lungenmaschine und Kalkplaques aus atherosklerotischen Gefäßen im Verdacht, cerebrale Mikroembolien auszulösen (6).
Eine weitere Erklärung für kognitive Dysfunktion scheint die cerebrale Hypoperfusion unter EKZ zu sein. Der Blutfluss zum Gehirn ist via Autoregulation geregelt, d.h. innerhalb eines bestimmten Blutdruckbereichs ist die cerebrale Durchblutung konstant. Bei hohem Druck verengen sich intrakraniellen Gefäße, bei niedrigem Blutdruck werden die Gefäße erweitert, um den cerebralen Blutfluss (CBF) konstant zu halten. Die Gehirnzellen sind so innerhalb bestimmter Grenzen vor Minderperfusion geschützt. Wird der Autoregulationsbereich jedoch unterschritten, reduziert sich der CBF. Das Gehirn wird möglicherweise nicht mehr ausreichend durchblutet und ischämische Bezirke entstehen. Bei Hypertonikern ist die Autoregulationskurve nach oben verschoben. Damit sind sie mehr gefährdet, eine Ischämie des Gehirns zu erleiden (6,76). Durch den Volumenverlust in die HLM bei Inbetriebnahme und die vasodilatierende Wirkung der Kardioplegielösung sinkt der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) meist erheblich und eine ausreichende cerebrale Perfusion ist gefährdet.

1.2 MECC als modifiziertes Perfusionsverfahren

Seit der Durchführung der ersten Herzoperation unter Einsatz einer HLM im Jahr 1953 gibt es Bestrebungen, die Komponenten einer HLM zu modifizieren, um die Aktivierung und Traumatisierung von Blutbestandteilen zu reduzieren und damit die negativen Effekte der EKZ zu minimieren.
Schließlich wurde 1998 in Regensburg ein minimiertes extrakorporales Kreislaufsystem, die sogenannte MECC entwickelt. Das System der MECC besteht aus einem geschlossenen Schlauchsystem und enthält nur einen Membranoxygenator und eine Zentrifugalpumpe als Komponenten des Bypasses. Sämtliche Bestandteile der MECC wurden mit einer kovalenten Heparinbeschichtung ausgestattet. Ziel der Entwicklung der MECC war, durch Vermeidung jeglichen Blut-

Luft-Kontaktes, Reduzierung der Fremdoberfläche sowie des Füllungsvolumens der HLM und der Oberflächenbeschichten der Systemkomponenten eine Minimierung der negativen Effekte der EKZ bei maximaler Patientensicherheit zu erreichen.

Zunächst war die MECC nur als partielle Kreislaufunterstützung bei OPCAB (Off-pump coronary artery bypass). Mittlerweile ist die Anwendung der MECC sowohl am schlagenden Herzen unter Ausnutzung der verbleiben Pumpleistung als partielle Kreislaufunterstützung als auch am kardioplegisch stillgelegtem Herzen als komplettes Kreislaufersatzverfahren möglich.

Bisher wurde die MECC bei aortokoronarer Bypassoperation am schlagenden Herzen sowohl mit und ohne Stabilisatoren (z.B. OCTOPUS) sowie bei ACVB (aorto-coronarer-venöser Bypass)-Operationen mit kardioplegischem Herzstillstand eingesetzt. Auch bei der Operation thorakaler Aortenaneurysmen findet die MECC zwischen linkem Vorhof und Femoralarterie als Linksherzbypass Verwendung. Die Kanülierung erfolgte in diesem Fall femoral. Weiterhin kommt das System als Life Support System bei kardialem Versagen unter Reanimationsbedingungen mit transkutaner femoraler Kanülierung, als passageres biventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem nach herzchirurgischen Eingriffen, als extrakorporale Lungenunterstützung mit veno-venöser Kanülierung und kardiologischen Risikointerventionen im Herzkatheterlabor zum Einsatz.

Zuerst war der Einsatz der MECC bei Klappenersatzoperationen und Korrekturoperationen angeborener Herzfehler nicht möglich. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine Aorteninsuffizienz. Mittlerweile wird die MECC jedoch an einigen Zentren auch bei Aortenklappenersatz erfolgreich eingesetzt. Dabei wird das System mit einem zusätzlichem Saugersystem ergänzt. Durch den partiellen Blut-Luft-Kontakt ist diese modifizierte MECC jedoch nur noch als halb-geschlossenes System zu betrachten.

Inzwischen hat sich die MECC im klinischen Einsatz bewährt und stellt eine sichere Alternative zur konventionellen extrakorporalen Zirkulation dar (10,87).

1.3 S-100ß und NSE als cerebrale Ischämiemarker

Durch das häufige Auftreten neuropsychologischer Defizite nach kardiochirurgischen Eingriffen sind biochemische Marker, die das Ausmaß der cerebralen Schädigung widerspiegeln und schnell und einfach bestimmt werden können, von großem Nutzen. Mögliche Komplikationen können früh erkannt und bleibende Schäden minimiert bzw. verhindert werden. Routinemäßig sind derartige Marker im klinischen Alltag noch nicht im Einsatz, jedoch nimmt man bei einigen Enzymen oder Proteinen einen Zusammenhang zwischen erhöhten Serumspiegeln und cerebralem Trauma an. Zu diesen Markerenzymen gehören zum Beispiel die Adenylatkinase, die Laktatdehydrogenase (LDH) oder eine Isoform der Creatinphosphokinase (CK-BB) (37). Durch ihre Spezifität fallen jedoch vor allem das Protein S-100β und die Neuronenspezifische Enolase (NSE) auf.

S-100 ist ein zytosolisches Protein mit einem Molekulargewicht von 22 kD. Der Name des Proteins resultiert aus der Löslichkeit der verschiedenen Proteinbestandteile in 100 % gesättigtem Ammoniumsulfat bei neutralem pH-Wert. Von S-100 existieren verschiedene Formen, die in der Aminosäurefrequenz größtenteils übereinstimmen und ähnliche Struktureigenschaften besitzen. Der unterschiedliche Aufbau der Proteine ist von der α- und β– Konfiguration der Proteinketten abhängig.

Die ββ- Form findet sich überwiegend im Zytosol von Astrozyten und Schwannzellen, wohingegen die αβ-Form nur in Astrozyten, jedoch nicht in Schwannzellen vorherrschend ist. Die Proteinstruktur mit der Kombination αα ist größtenteils in unbedeutend geringer Konzentration in gestreifter Muskulatur, Herz und Niere anzutreffen (2). Daher betrachtet man S-100-Proteinstrukturen mit mindestens einer ß-Proteinkette (S100β) als gehirnspezifisch.

Die Bedeutung des Proteins S-100ß ist noch nicht genau bekannt, man nimmt jedoch aufgrund des zytoplasmatischen Vorkommens des Proteins eine Funktion als intrazelluläres Calciumrezeptorprotein an. Außerdem gesteht man S-100ß eine wichtige Rolle bei intrazellulären Prozessen wie z.B. Interzellkommunikation, Zellwachstum, Energiemetabolimus und intrazellulärer Signaltransduktion zu. Zudem ist S-100ß an axonalem Wachstum, der Proliferation von Gliazellen, neuronaler Differenzierung und der Calciumhomöostase beteiligt (2).

Das Protein S-100ß wird in der Niere metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Seine biologische Halbwertszeit beträgt dabei 113 Minuten (37).

Da es normalerweise die Blut-Hirnschranke nicht passiert, ist sein Vorhandensein im Serum ein Indikator für eine stattgefundene cerebrale Schädigung bei funktionierender Blut-Hirn-Schranke (24).

Das Protein Enolase ist ein zytoplasmatisches Enzym der Glykolyse, welches 2-Phosphoglycerat zu Phosphoenolpyruvat umwandelt. Enolase existiert als Dimer. Die drei Enzymuntereinheiten α, β und γ bilden die Isoenzyme αα, ββ, γγ,αβ und αγ, wobei im Gehirn nur die Untereinheiten α und γ nachgewiesen werden konnten. Das Dimer αα ist überwiegend in Gliazellen vorzufinden, wohingegen die γ-Enolase hauptsächlich in Neuronen und Gewebe neuroektodermalen Ursprungs lokalisiert ist. Die Bezeichnung NSE bezieht sich daher nur auf die γγ- und αγ-Form des eigentlichen glykolytischen Enzyms (35). NSE wird in diesem Zusammenhang als gehirnspezifisch betrachtet (37). Das zytoplasmatische Enzym NSE wird bei Zerstörung der Zelle nicht in den Extrazellularraum sezerniert (24). Sein Vorkommen in der Blutzirkulation korreliert mit der Anzahl zerstörter Neurone und neuroendokriner Zellen (44). Man vermutet, dass NSE in der Leber metabolisiert wird, jedoch ist der exakte Vorgang der Elimination bisher unbekannt (35). Theoretisch ist NSE ein spezifischerer prognostischer Marker als S-100ß, jedoch limitiert die Existenz des Enzyms in Erythrozyten und Thrombozyten dessen prädiktiven Wert (8).

Durch seinen neuroektodermalen Ursprung wird NSE auch als Tumormarker für das kleinzellige Bronchialkarzinom sowie des Neuroblastoms verwendet (37). NSE besitzt ein Molekulargewicht von 78 kD, seine biologische Halbwertszeit beträgt 24h.

Mehrere Studien bewiesen bisher den Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten der Marker NSE sowie S-100β und dem Vorkommen neuropsychologischer Störungen nach Operationen am Herzen. Dazu wurde die kognitive Dysfunktion meist unter Zuhilfenahme neuropsychologischer Test wie z.B. den Minimental-State-Test und der Wechsler-Gedächtnis-Skala erfasst. Parallel dazu erfolgte die Analyse der Serumwerte der beiden Ischämiemarker NSE und S-100β (29,36,60,61). Bei Patienten mit Defiziten in den neuropsychologischen Tests zeigten sich signifikante Erhöhungen der Serumspiegel von S-100β und NSE.

Auch nach akutem Schlaganfall, TIA und traumatischen Schädelverletzungen traten erhöhte Konzentrationen von S-100β auf (2,28). Beim akuten Schlaganfall korreliert sogar die S-100β-Freisetzung ins Serum gut mit dem tatsächlichen Infarktvolumen (6), nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma wurde bei Patienten mit erhöhter und

verlängerter Freisetzung von S-100ß und NSE langanhaltende neuropsychologische Defizite beobachtet (28).
Beide Marker sind mittlerweile mit laborchemischen Tests einfach und schnell bestimmbar.

1.4 Fragestellung

Inzwischen existieren viele Studien, die sich mit den Auswirkungen der EKZ beschäftigt haben. Außerdem gibt es zahlreiche Untersuchungen über die peri- und postoperative Freisetzung von S-100ß und NSE in Korrelation mit postoperativen neurologischen Defiziten. Jedoch ist bisher der Zusammenhang zwischen der Freisetzung von cerebralen Ischämiemarkern bei kardiochirurgischen Eingriffen in Abhängigkeit von der Art der verwendeten HLM nie erforscht worden.
Diese prospektive klinische Studie wurde daher mit dem Ziel durchgeführt, den Einfluss zweier unterschiedlicher extrakorporaler Perfusionsverfahren auf den peri- und postoperativen Verlauf der biochemischen Marker S-100ß und NSE während elektiven kardialen Bypass-Operationen zu untersuchen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Die prospektive randomisierte klinische Studie wurde mit 31 Patienten im Alter von 44 bis 80 Jahren an der Klinik für Anästhesiologie an der Universität Regensburg nach Genehmigung durch die Ethikkommission (Ethikvotum Nr. 02/134 vom 19. September 2002) des Klinikums durchgeführt. Sämtliche Untersuchungen fanden im Zeitraum von September 2002 bis Mai 2003 statt. Alle Patienten wurden präoperativ über das Ziel der Studie, die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit zum vorzeitigen Beenden der Studie schriftlich aufgeklärt.
Um eine Übereinstimmung des Patientenkollektivs zu erreichen und um Faktoren, welche die Studienparameter beeinflussen könnten weitgehend zu eliminieren, erfolgte eine Selektion der Patienten nach folgenden Kriterien:
Die volljährigen Probanden mussten sich einer elektiven Bypassoperation bei koronarer Herzerkrankung unterziehen und durften keine relevanten Stenosen der hirnversorgenden Arterien aufweisen. Weitere Ausschlusskriterien waren bekannte Herzklappendysfunktionen, intrakardiale Shunts, neurologische Grundleiden (z.B. Z.n. Schlaganfall oder TIA, u.a.) sowie Re-Operationen nach bereits erfolgter ACVB-Operation.
Die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen erfolgte zufällig. Bei einer Gruppe wurde die EKZ mit einer herkömmlichen HLM, bei der anderen Gruppe unter Verwendung der MECC durchgeführt. Präoperative Vorbereitung, operative Technik sowie die personelle Besetzung der Anästhesie, der Herz- Thorax-Chirurgie und der Kardiotechnik wichen nicht von der sonst praktizierten Vorgehensweise ab.

2.2. Anästhesieregime

Die Durchführung der Allgemeinanästhesie war in beiden Gruppen identisch.
Am Vorabend der Operation sowie 45 bis 60 Minuten vor Anästhesiebeginn erhielten alle Patienten 20 mg Dikaliumclorazepat zur oralen Prämedikation. Zur Einleitung der Narkose wurde Etomidat in der Dosierung 0,3 mg/kg KG und Fentanyl 5 µg/kg KG verabreicht. Außerdem applizierte man 0,1 mg/kg KG Pancuronium zur Muskelrelaxierung. Die Narkose selbst wurde mit 2,5 – 3,5 mg/h/kg KG Propofol

sowie intermittierenden Fentanylbolusgaben von 2,5 µg/kg KG und intraoperativen Repetitionsdosen des Pancuroniums in der Dosierung 20 µg/kg KG aufrechterhalten.
Nach Narkoseeinleitung wurde jedem Patienten ein 3-lumiger zentraler Venenkatheter (ZVK) und eine 8,5 F-Schleuse über die rechte Vena jugularis interna gelegt. Abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes des Patienten wurde zusätzlich über die Schleuse ein Pulmonalarterienkatheter (Edwards Lifescience, Unterschleissheim) (PAK) eingeschwemmt. Außerdem wurde vor Operationsbeginn jeder Patient mit einer Magensonde sowie einem Blasendauerkatheter (BDK) versorgt.
Zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe erhielt jeder Patient präoperativ 1,5 g Cefuroxim i.v.
Alle Patienten wurden mit einem Inspirations-/Exspirationsverhältnis von 1:1 und einem positiven endexspiratorischen Druck (PEEP) von 5 mbar normoventiliert ($etCO_2$ zwischen 35 – 40 mmHg). Die Überwachung der Atmung und des pulmonalen Gasaustausches erfolgte mit Pulsoxymetrie, Kapnographie und regelmäßigen intraoperativen arteriellen Blutgasanalysen. Zudem wurden die Kreislaufparameter mittels 5-Kanal-EKG, invasivem arteriellen Blutdruckmonitoring und kontinuierlicher Messung des zentralen Venendrucks kontrolliert. Bei den Patienten mit PAK bestand zusätzlich die Möglichkeit, den Pulmonalarteriendruck, den pulmonalarteriellen Verschlussdruck als Parameter der linksventrikulären Funktion sowie das Herzzeitvolumen mittels Thermodilutionstechnik intermittierend messen zu können.
Während der EKZ wurden alle benötigten Medikamente direkt über die Shuntlinie der HLM verabreicht. Da der Lungenkreislauf funktionell ausgeschaltet war und die Oxygenierung des Blutes sowie die Kohlendioxid (CO_2)-Elimination aus dem Blut im Oxygenator stattfand, diente die maschinelle Beatmung während EKZ rein zur Atelektasenprophylaxe der Lunge. Das Atemzugzugvolumen wurde dazu auf 100 ml -200 ml verringert und die Frequenz reduziert.
Postoperativ wurden alle Patienten analgosediert und beatmet auf die Intensivstation verlegt.

2.3 Operatives Regime

Der operative Zugang erfolgte über eine mediane Sternotomie, da diese einen sicheren Zugang zu allen Herzkranzgefäßen, zur Aorta ascendens und zum rechten Vorhof darstellt. Vor Eröffnung des Perikards wurde bei leichter Seitenrotation des Op-Tisches die linke Arteria thoracica interna (LIMA) bis zur A. subclavia präpariert. Segmentale Gefäßabgänge wurden dabei koaguliert oder ligiert. Distal erfolgte die Durchtrennung der LIMA auf Höhe der Aufzweigung in ihre Endäste. Bis zu ihrer Verwendung wurde die Arterie in mit Papaverin getränkten Kompressen unter dem linken Sternoclavikulargelenk verwahrt.

Parallel zur Präparation der LIMA führte ein zweiter Chirurg die Freilegung der Vena saphena magna des linken oder rechten Beines durch. Bei schlanken Patienten ohne Varikosis war eine endoskopische Venenentnahme möglich, bei dem Großteil der Patienten wurde die Vene offen entnommen. Nach Spülung der präparierten Bypassvene mit heparinisiertem Blut erfolgte zunächst der Wundverschluss am Bein.

Das Perikard wurde eröffnet und Tabaksbeutelnähte an Aorta ascendens sowie am rechten Herzohr für die sichere Fixierung der Kanülen angebracht. Nach systemischer Heparinisierung sowie Platzierung und Befestigung der Kanülen konnte die extrakorporale Zirkulation aufgenommen werden.

Das Koronarangiogramm des jeweiligen Patienten bestimmte Anzahl und Ort der notwendigen Bypässe.

Bei total ausgeklemmter Aorta wurden zunächst die distalen Venenanastomosen am stillgelegten Herzen angelegt. Nach distaler Anastomisierung des arteriellen Bypasses aus der LIMA erfolgte die myokardiale Reperfusion über die Aorta. Die Anlage der aortalen Anastomosen fand bei partiell ausgeklemmter Aorta statt.

Noch intraoperativ erfolgte durch den Chirurgen die Anbringung epikardialer transkutaner Schrittmacherelektroden am rechten Vorhof und rechten Ventrikel. Eine passagere Schrittmacherstimulation des Herzens war somit postoperativ möglich.

Nach ausreichender Reperfusionszeit (20% der Ischämiezeit) und ausreichender myokardialer Kontraktilität konnte der kardiopulmonale Bypass beendet werden. Zur Kreislaufunterstützung kamen situationsadaptiert Katecholamine zum Einsatz. Nach erfolgreichem Weaning von der HLM, Entfernung der HLM-Kanülen und Antagonisierung der Heparinwirkung mittels Protamin wurde die Operationswunde unter Einbringung perikardialer, retrosternaler und pleuraler Drainagen verschlossen.

2.4 Perfusionsverfahren

2.4.1 Extrakorporale Zirkulation mittels konventioneller HLM

2.4.1.1 Prinzip der extrakorporalen Zirkulation mittels konventioneller HLM

Über eine venöse Zweistufenkanüle im rechten Vorhof sowie in der unteren Hohlvene wird das Blut über einen Schlauch in das venöse Reservoir geleitet. Da das Reservoir unterhalb Patientenherzniveau angebracht ist, erfolgt die venöse Drainage passiv über das hydrostatisches Druckgefälle. Im Reservoir wird auch das Blut des Kardiotomiesaugers gesammelt. Das Reservoir dient zur Entlastung des Herzens und stellt zusätzlich einen Volumenpuffer bei intraoperativen Blutdruckschwankungen sowie bei Inbetriebnahme und Beendigung des cardiopulmonalen Bypasses (CPB) dar. Standard bei konventioneller EKZ ist ein sogenanntes offenes Perfusionssystem, d.h. Kardiotomiereservoir und venöses Reservoir bilden eine Einheit. Aus dem Reservoir wird das Blut über eine in der arteriellen Linie integrierte Rollerpumpe durch den Membranoxygenator (Quadrox-Safeline, Jostra, Hirrlingen, Germany) gepumpt, in dem das Blut von Kohlendioxid befreit und mit Sauerstoff angereichert wird. Der Oxygenator bietet neben seiner Funktion als Gasaustauscher zusätzlich die Möglichkeit, über hocheffiziente Wärmeaustauscher das Patientenblut zu kühlen, um somit eine Hypothermie zu erreichen bzw. das Blut am Ende der EKZ wiederzuerwärmen. Vorteile einer Hypothermie liegen in einer Abnahme der zellulären Stoffwechselaktivität, einer erhöhten Ischämietoleranz und einer damit verbundenen Organprotektion.
Vom Oxygenator aus wird das Blut durch den arteriellen Filter und über die Aortenkanüle zum Patienten zurückgeleitet. Aufgaben des Filters sind kleinste Luftblasen (Mikrobubbles), Zelltrümmer, Kalk und Abrieb des Schlauchmaterials aus der systemischen Zirkulation zurückzuhalten und somit Mikroembolien zu verhindern. Neben der arteriellen Blutpumpe sind zusätzlich Pumpen für die Kardiotomiesaugung zur Absaugung von Blut aus dem OP-Feld sowie für die Linksventrikelentlastung vorhanden (sog. Vent).

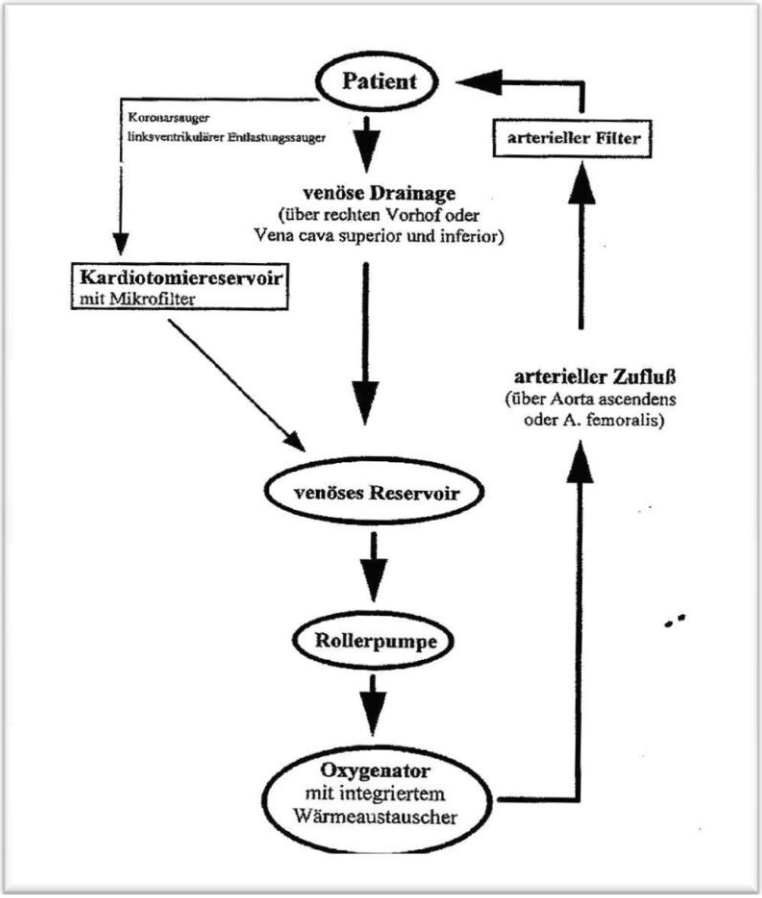

Abbildung 2.1: Prinzip der extrakorporalen Zirkulation (84)

2.4.1.2 Durchführung der extrakorporalen Zirkulation mit konventioneller HLM

Vor dem Füllen der Herz-Lungen-Maschine (CAPS®, Stöckert Instrumente GmbH, München) wurde das System mit Kohlendioxid (CO_2) gespült. Das Durchleiten von CO_2 ermöglichte ein leichteres Entlüften durch die Reduktion der Mikroblasenbildung. Im Anschluss erfolgte die Füllung der Maschine mit 1300 ml Vollelektrolytlösung (Jonosteril, Fresenius, 61343 Bad Homburg) sowie 250 ml Mannitlösung 20%. Zusätzlich wurden dem Priming 150 IE Heparin/kg KG des Patienten beigefügt. Zur systemischen Heparinisierung erhielten die Patienten 375 IE Heparin/kg KG intravenös über den ZVK kurz vor aortaler Kanülierung. Die Effektivität der Antikoagulation wurde über die Activated Clotting Time (ACT) kontrolliert, deren Zielbereich bei herkömmlicher HLM zur Aufnahme der EKZ mindestens 400 s betragen sollte.

Nach arterieller und venöser Kanülierung wurde die Perfusion langsam aufgenommen, indem die arterielle Rollerpumpe (Stöckert Instrumente GmbH,

München, Germany) bis zu einem Fluss (Flow) von ca. 2,4 l/min/m^2 Körperoberfläche (KOF) angefahren wurde. Sofern sich alle Überwachungsparameter im Normbereich befanden, begann die systemische Abkühlung des Blutes (Hypothermie). Da mit sinkender Temperatur der Sauerstoffbedarf des Gewebes abnimmt, ergab sich dadurch eine zusätzliche Ischämietoleranz. Die Temperatur des Patienten wurde bei ungefähr 34 °C Körperkerntemperatur stabilisiert.

Etwa 1-3 Minuten nach Beginn der EKZ wurde die Aorta vollständig abgeklemmt (sog. „cross-clamping“). Der Herzstillstand wurde durch die kalte kardioplegische Lösung (Custodiol HTK- Bretschneider, Dr. Franz Köhler Chemie Alsbach- Hähnlein, Germany) bewirkt, die vom Chirurg durch direkte Injektion in die Aortenwurzel initiiert wurde. Parallel konnte eine lokale Kühlung des Herzens mit Eiswasser durchgeführt werden. Danach erfolgte die druckkontrollierte Perfusion der Koronararterien mit kardioplegischer Lösung über einen in die Aortenwurzel eingebrachten Kardioplegiekatheter. Das Volumen der Kardioplegielösung betrug bei Standard-HLM ca. 1500 ml.

Durch den hohen Kaliumgehalt der Bretschneiderlösung wurden die Herzmuskelzellen depolarisiert und eine weitere Erregungsausbreitung durch elektromechanische Entkopplung der Herzmuskelzellen verhindert. Die kardioplegische Lösung besitzt myokardprotektive Eigenschaften und verminderte den ischämischen Schaden des Herzmuskels durch Reduktion des Energieumsatzes. Zudem wurden Substrate für die aerobe und anaerobe Energiegewinnung bereitgestellt. Die Pufferung reduzierte die eintretende metabolische Azidose und führte zur Membranstabilisierung.

Der MAP fiel in dieser Phase der Operation bei laminarem Fluss nach Aufnahme der maschinellen Perfusion meist ab. Ursächlich ist die vasodilatierende Wirkung der kardioplegischen Lösung und die damit verbundene Erniedrigung des peripheren Widerstands. Die akute Hämodilution durch das Primingvolumen führte zu einer Abnahme der Blutviskosität. Angestrebt wurden abhängig von der Operationsphase MAP-Werte von 50 – 70 mmHg. Perfusionsschwankungen wurden bei Hypotonie durch Gabe von Volumen und/oder Phenylephrin sowie bei Hypertonie durch Vertiefen der Narkose und/oder Verabreichen von Natriumnitroprussid reguliert.

Während laufender EKZ wurden alle 20 Minuten arterielle und venöse Blutgasanalysen durchgeführt. Aus dem Oxymetriestatus lies sich der jeweilige Sauerstoffverbrauch des Patienten berechnen und ggf. neu adaptieren.

Nach Anlage der distalen Venenanastomosen wurde die Aorta wieder eröffnet und partiell ausgeklemmt. Durch die Durchblutung der Koronarien begann das Herz in der Regel wieder spontan zu schlagen. Unter Umständen musste das flimmernde Herz defibrilliert werden. Der Patient wurde bis zu einer Rektaltemperatur von 37°C erwärmt. Nach einer Erholungsphase, der sogenannten Reperfusionszeit (mindestens 20 % der Aortenabklemmzeit = kardiale Ischämiezeit) wurde der cardiopulmonale Kreislauf der HLM durch Drosselung des venösen Rückstroms und Reduktion des Flow beendet.

Die systemische Heparinisierung wurde mit 1ml Protamin je 1000 IE applizierter Einheiten Heparin antagonisiert und erneut mittels ACT kontrolliert.

2.4.2 Minimale extrakorporale Zirkulation (MECC)

2.4.2.1 Aufbau und Funktion der MECC

Die MECC ist ein minimiertes extrakorporales Kreislaufsystem. Ähnlich einer herkömmlichen HLM erfolgt die venöse Drainage des Blutes mit einer Zweistufenkanüle (TPD 3439 B 92, JOSTRA AG, Hirrlingen) aus dem rechten Vorhof über eine Zentrifugalpumpe (Rota Flow, JOSTRA) zum Membranoxygenator (QUADROX BE HMO-D 1010, JOSTRA). Nach Sauerstoffanreicherung des Blutes und CO_2-Abgabe im Oxygenator wird das Blut über die arterielle Kanüle (ASF 21 V 85 B, JOSTRA) zum Patienten zurückgeführt. Der pO_2-Sensor ist in der arteriellen Linie integriert. Die Sättigung hingegen wird im venösen System gemessen (DataMaster, Stöckert, Sorin/Biomedica). In einigen Punkten unterscheidet sich die MECC grundsätzlich von einer Standard-HLM.

Der Unterschied zur herkömmlichen EKZ besteht zum einen in der Vermeidung jeglichen Blut-Luft-Kontakts. Hierzu werden die Komponenten der MECC im Gegensatz zum offenen System der konventionellen EKZ durch ein geschlossenes Schlauchsystem miteinander verbunden. Dieser fehlende Kontakt des Blutes mit Luft schließt die Verwendung eines Kardiotomiesaugers aus. Jedoch garantiert der Verzicht auf das venöse Blutreservoir ein konstant zirkulierendes Blutvolumen und damit eine volumenkonstante Perfusion. Zudem ist zur Sicherheit des Patienten in die Zentrifugalpumpe ein Ultraschall-Blasendetektor integriert, der ab einem detektierten Gasvolumen von 300 µm zu einem sofortigem Abschalten der Maschine führt.

Im Vergleich zur Standard-EKZ verringern sich die im Bypass enthaltenen Komponenten auf Zentrifugalpumpe und Membranoxygenator. Ein arterieller Blutfilter, Kardiotomiereservoir und Maschinensauger fehlen. Dadurch wird die Schlauchlänge nennenswert verkürzt und das Füllungsvolumen auf ein Drittel im Vergleich zur herkömmlichen EKZ reduziert. Die während der extrakorporalen Zirkulation bestehende Hämodilution wird daher signifikant vermindert. Aufgrund des fehlenden Saugersystems wird zusätzlich ein Cell Saver (Haemonetics®, München) als autologe Tranfusionseinheit eingesetzt.

Ein weiterer Unterschied zur herkömmlichen EKZ besteht in der kovalenten Heparinbeschichtung aller MECC-Komponenten. Durch das sogenannte Bioline-Coating der Komponenten ist eine Reduzierung der zum Füllungsvolumen

zugesetzten Heparindosis von 375 IE/kg auf 150 IE/kg möglich, um einen ACT-Zielbereich von 250- 300 s zu erreichen.
Das geschlossene System der MECC bedingt eine Umstellung des Anästhesieregimes von inhalativen auf intravenöse Anästhetika. Auch ist es nicht möglich, die MECC bei Operationen am eröffneten Herzen einzusetzen. Bei unbeabsichtigter Eröffnung einer Herzhöhle muss daher notfallmäßig auf eine konventionelle HLM gewechselt werden.

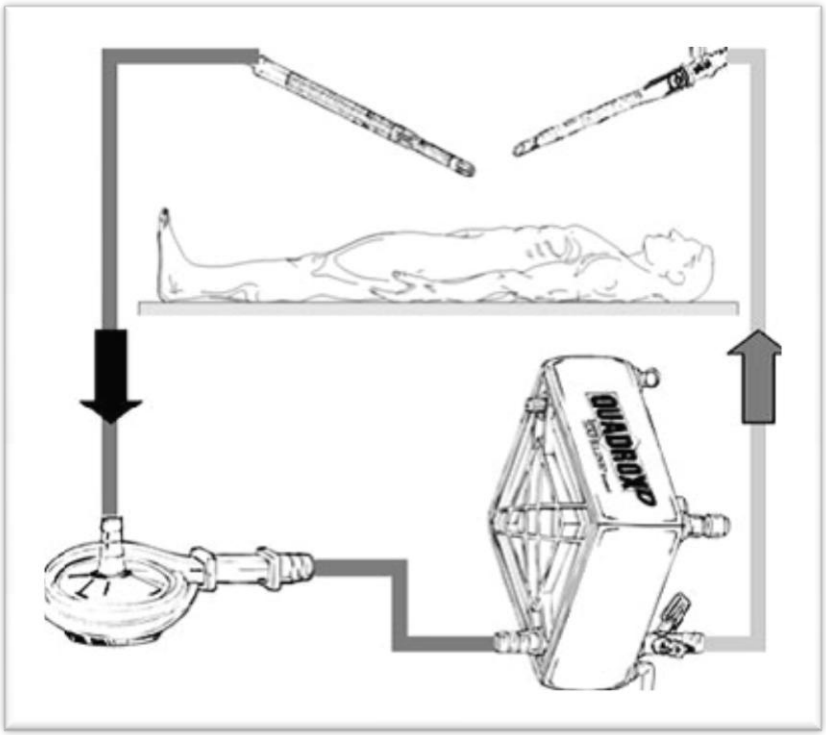

Abbildung 2.2: Prinzip der minimalen extrakorporalen Zirkulation (87)

2.4.2.2. Durchführung der MECC

Präoperativ erfolgte die Entfernung der im System enthaltenen Luft durch zwei- bis dreiminütiges Durchleiten von CO_2. Anschließend wurden mit 250 ml Mannitol 50%, ca. 200 ml isotonischer Kochsalzlösung und 10 ml Natriumbikarbonatlösung 8,4% die Komponenten der MECC gefüllt (= Priminglösung).
Zum Zeitpunkt der Perikarderöffnung erhielten alle Patienten der Gruppe intravenös Heparin in der Dosierung 150 IE/kg KG zur systemischen Heparinisierung. Der Effekt der Antikoagulation erfolgte über die Kontrolle der ACT, deren Zielbereich bei

MECC– Anwendung bei 250 –300 Sekunden lag. Intraoperativ wurde die ACT in etwa halbstündigem Abstand gemessen.

Vor Manipulation am Herzen wurde die arterielle Kanüle (ASF 21V 85) in der Aorta ascendens sowie ein venöser Zweistufenkatheter (TPD 3439 B 92, beides Jostra Medizintechnik AG) im rechten Vorhof platziert. Eine luftfreie Verbindung mit dem Schlauchsystem der MECC sicherte die Konnektion der venösen Kanüle in Kopftieflage des Patienten. Die retrograde Füllung der Kanüle mit Blut konnte dabei durch manuelle Oberbauchkompression verstärkt werden. Zur Entlüftung der arteriellen Kanüle war der arterielle Druck des Patienten ausreichend**.**

Nach korrekter Platzierung der beiden Kanülen konnte die extrakorporale Zirkulation aufgenommen werden. Der angestrebte Flow lag ebenfalls bei 2,4 l/min/m ^{2} KOF. Auch bei der MECC begann zu diesem Zeitpunkt die Kühlung des Blutes, jedoch wurde die Körperkerntemperatur nicht unter 34°C gesenkt.

Im Anschluss an das Clamping der Aorta erfolgte die Applikation der Kardioplegielösung. Da das geschlossene System der MECC nur geringe Mengen an zusätzlichen Volumen kompensieren kann, kam hier eine modifizierte Blutkardioplegie nach Calafiore zum Einsatz. Die verwendete Kardioplegielösung bestand aus 40 ml Kaliumchlorid 14,9% (Fa. Braun, Melsungen) und 10 ml Magnesiumsulfat 50% (Fa. Artesan Pharma, Lüchow) und wurde mit einem Perfusor über eine Schlauchverbindung zwischen Aortenkanüle und aortalen Applikator (Bypass des arteriellen MECC-Schenkels) in die Aortenwurzel instilliert. Der Druck der arteriellen Linie trieb das Blut samt Kardioplegie durch den Verbindungsschlauch in die Aortenwurzel (sog. Autoperfusion). Die Applikation der Kardioplegie wurde nach jeder koronaren Anastomose mit immer geringerem Vorschub der Perfusorspritze wiederholt, so dass am Ende der EKZ eine abfallende Kaliumkonzentration des Perfusats in der Aortenwurzel vorherrschte.

Die Perfusion an der MECC ist volumenkonstant, da die Entleerung des Patientenbluts in ein Reservoir fehlt. Da im geschlossenen System zusätzlich das Primingvolumen der Maschine kompensiert werden musste, pendelte sich der MAP bei Werten über 70 mmHg ein. Unerwünscht hohe MAP-Werte konnten mittels Nitroprussidnatrium- Perfusor und/oder Vertiefen der Narkose reguliert werden.

Die Förderleistung der Zentrifugalpumpe ist vor- und nachlastabhängig. Ein systemischer Druckanstieg muss mit einer Drehzahlerhöhung und damit verbundenen Steigerung der Förderleistung, ein Druckabfall mit

Drehzahlverminderung reguliert werden. Ein Abfall des Flows kann zur Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks Volumengabe erfordern.

Auch bei MECC-Anwendung wurden regelmäßig arterielle und venöse Blutgasanalysen aus der Maschine entnommen, um den Oxymetriestatus des Patienten zu kontrollieren und notwendige Korrekturen schnell zu erkennen und durchzuführen.

Ebenso wie bei der konventioneller EKZ erfolgte nach Anlage der distalen Anastomosen das Declamping der Aorta. Unmittelbar nach Freigabe des Blutflusses über die Aorta fing das Herz meist innerhalb kurzer Zeit spontan an zu schlagen. In Ausnahmefällen musste jedoch defibrilliert werden, um regelmäßige Herzaktionen zu erzeugen.

Nach Wiedererwärmung und ausreichender Reperfusionszeit konnte die EKZ durch Abschalten der MECC beendet werden. Die systemische Heparinisierung wurde mit 1 ml Protamin je 1000 IE applizierter Einheiten Heparin antagonisiert und erneut anhand der ACT kontrolliert.

2.5 Ischämiemarker

2.5.1 S-100 β

Die Blutentnahme zur Bestimmung der S-100β-Werte erfolgte in 7,5ml-Serum-Monovetten zu folgenden Zeitpunkten: präoperativ, während leicht hypothermer extrakorporaler Zirkulation, am Ende der extrakorporalen Zirkulation, 10 Minuten, eine Stunde, sechs Stunden, zwölf Stunden, 24 Stunden, 36 Stunden sowie 48 Stunden nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation.
Zur Bestimmung der S-100β-Konzentration im Labor wurde der Sandwich-Immunoassay LIAISON© Sangtec© 100 (AB SANGTEC MEDICAL, Bromma, Schweden) verwendet. Der Assay benutzt drei monoklonale Antikörper (SMST 12, SMSK 25 und SMSK 28) um die β-Ketten in den Dimeren der S-100-Proteine nachzuweisen und so speziell nur die Konzentration von S-100β zu messen.
Der Messbereich des Tests beträgt 0,02 bis 30 µg/L. Im hausinternen Labor reicht der Normbereich von S-100ß bis 0,105 µg/L.

2.5.2 Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der NSE-Konzentration wurden zu den gleichen Zeitpunkten wie die S-100β-Messungen durchgeführt: präoperativ, während extrakorporaler Zirkulation bei leichter Hypothermie, am Ende des extrakorporalen Kreislaufs, zehn Minuten, eine Stunde, sechs Stunden, zwölf Stunden, 24 Sunden, 36 Stunden und 48 Sunden nach Beendigung der EKZ. Die Blutentnahme erfolgte in eine 7,5 ml-Serum-Monovette.
Die NSE-Analyse wurde im hausinternen Labor mit dem Radioimmunoassay LIAISION© NSE (AB SANGTEC MEDICAL©, Bromma, Schweden) durchgeführt. Der Assay verwendet monoklonale Antikörper, die an die γ-Untereinheit der Enolase binden und somit sowohl die γγ- als auch die αγ-Form des glykolytischen Enzyms Enolase detektieren. Somit wird ausschließlich die sogenannte neuronenspezifische Enolase (NSE) gemessen. Der Messbereich reicht von 0,04 µg/l bis zu 200 µg/l.
NSE-Werte über 12,5 µg/l werden als pathologisch betrachtet.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter zu Hilfenahme des Windows-Programms SPSS® 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)**.**

Beide Patientengruppen (Standard-HLM und MECC) wurden zunächst hinsichtlich demographischer Daten und medizinischer Werte untersucht, um eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen zu gewährleisten.

Zur Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurde sowohl die Lillifors-Modifikation des Kolmogoroff-Smirnoff-Test verwendet als auch die visuelle Überprüfung der Histogramme und q-q-Plots durchgeführt. Die Prüfung der Varianzen der beiden Gruppen auf Gleichheit erfolgte mittels dem Verfahren von Levene.

Normalverteilte Daten wurden dann zwischen den beiden Gruppen mit Hilfe des Student-t-Tests für unverbundene Stichproben miteinander verglichen. Der Vergleich der präoperativen Werte von S-100β und NSE zwischen den beiden Gruppen wurde mithilfe des Student-t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Bei den perioperativen und postoperativen Werten von S-100β und NSE konnte eine Normalverteilung nicht immer nachgewiesen werden. Deshalb wurde jeweils die Area under the curve (AUC) berechnet. Bei nachgewiesener Normalverteilung dieser Größen wurden die Vergleiche zwischen den Gruppen mittels Student-t-Test für unverbundene Stichproben berechnet.

Alle parametrischen Daten sind als Mittelwerte (± Standardabweichung) angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Die Standard-HLM-Gruppe umfasste 15 Männer und eine Frau. Bei einem Patienten dieser Gruppe wurde wegen konventionell nicht mehr therapierbarer Kreislaufinsuffizienz gegen Ende der Operation der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe notwendig. Er wurde deshalb aus der Studie ausgeschlossen. Somit bestand die Standard-HLM-Gruppe aus 14 Männern und einer Frau. Der MECC-Gruppe wurden 13 Männer und drei Frauen zugeteilt. Die Dominanz des männlichen Geschlechts in beiden Gruppen entspricht dem repräsentativen herzchirurgischen Patientengut.

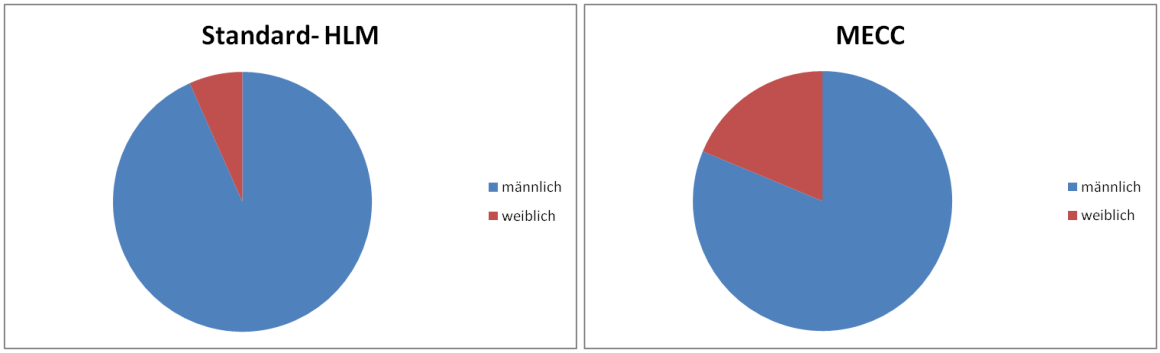

Abbildung 3.1: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen

Bei Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, Anzahl der benötigten Bypässe und präoperativer Ejektionsfraktion (siehe Tabelle 7.1).

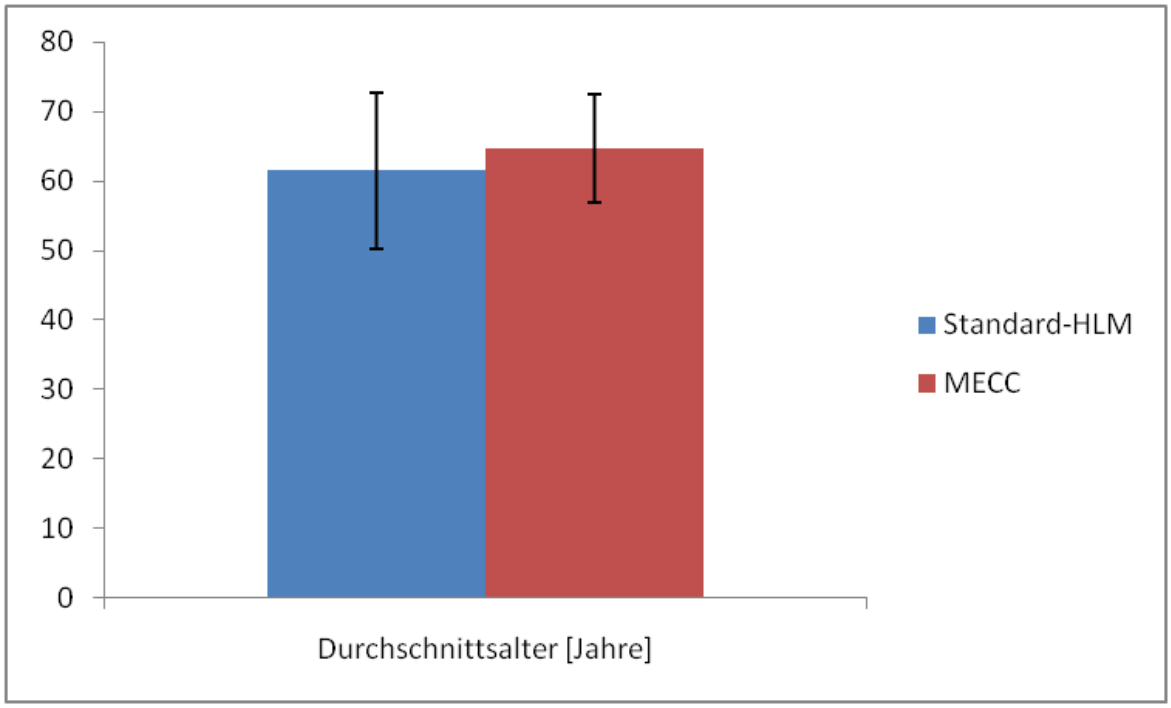

Abbildung 3.2: Durchschnittsalter der Probanden

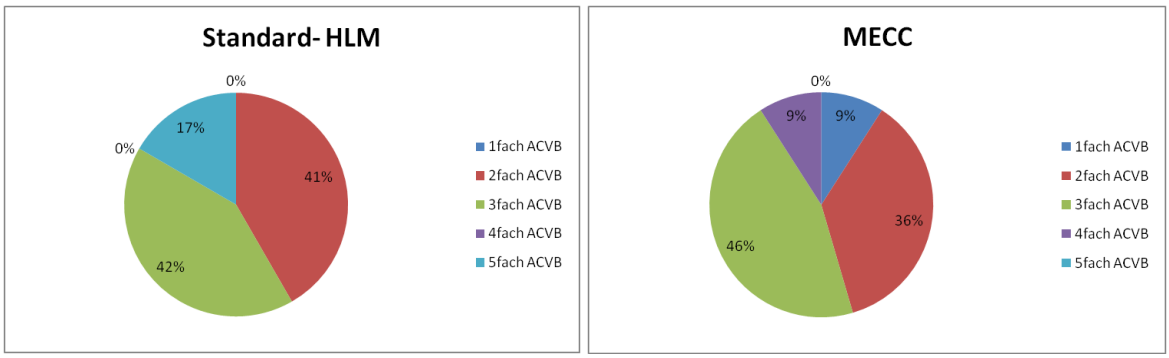

Abbildung 3.3: Art der Operation innerhalb der Gruppen

Der Cardiac-Index (CI) musste zur Feststellung der Op-Indikation nicht bei jedem Patienten ermittelt werden. Er zeigte keine signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen, ist jedoch mit zehn von 15 in der Standard- Gruppe sowie mit sieben von 16 möglichen Werten in der MECC-Gruppe nur bedingt zu verwerten (siehe Tabelle 7.1).

3.2 Intraoperative Daten

Parameter, die während der Operation kontrolliert und gemessen wurden, beinhalteten Hb-Werte, Perfusions-, Ischämie- und Reperfusionszeit sowie minimale Temperatur bei milder Hypothermie während EKZ und die Temperatur nach Wiedererwärmung an der HLM.

Der präoperativ mittels Blutgasanalyse ermittelte Hämoglobinwert (Hb) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 7.3).

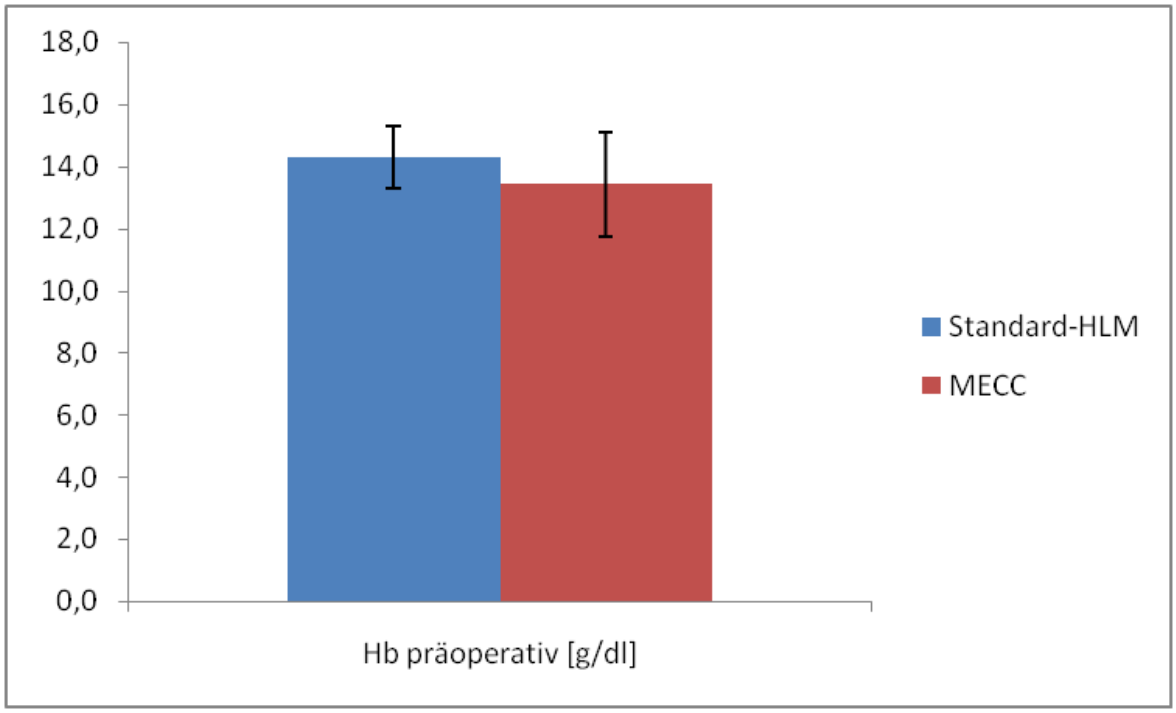

Abbildung 3.4: Präoperative Hb-Werte

Erwartungsgemäß sank der Hb-Wert in der Standard-HLM-Gruppe signifikant tiefer als in der Gruppe mit MECC-Anwendung (7,83 g/dl ± 0,73 bei Standard-HLM versus 10,19 g/dl ± 1,63 bei MECC; $p<0,004$) (siehe Tabelle 7.3).

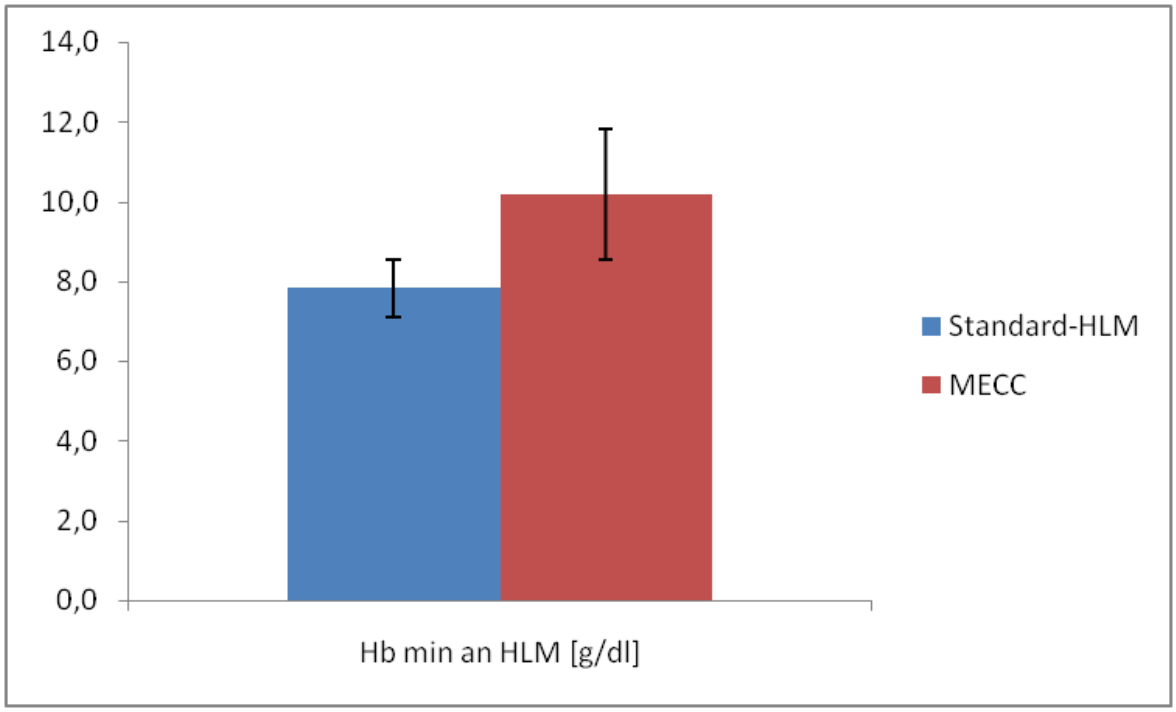

Abbildung 3.5: Minimale Hb- Werte während EKZ

Auch der höchste gemessene Hb-Wert unter EKZ lag in der MECC-Gruppe statistisch signifikant in höheren Bereichen als in der Gruppe mit Standard-HLM (8,94 g/dl ± 0,74 bei Standard-HLM versus 11,29 g/dl ± 1,39 bei MECC- Anwendung; p<0,023) (siehe Tabelle 7.3).

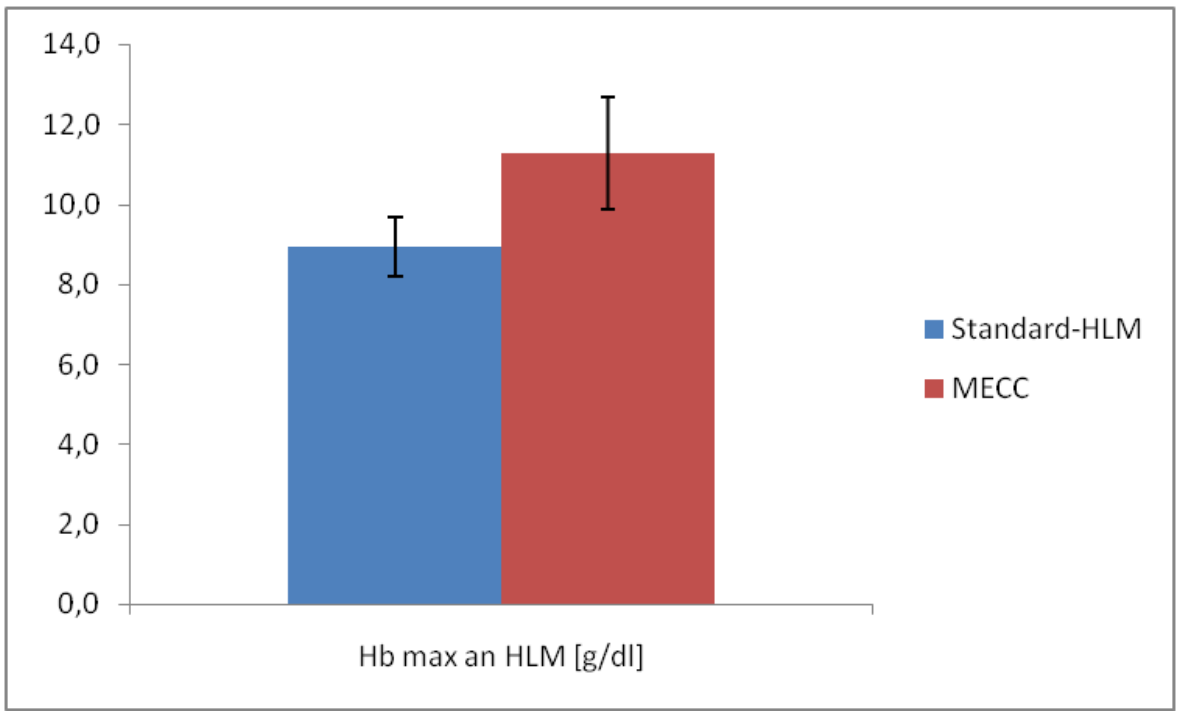

Abbildung 3.6: Maximaler Hb- Werte während EKZ

Perfusionszeit, Ischämiezeit und daraus bedingt Reperfusionszeit unterschieden sich trotz tendenziell leicht verlängerten Zeiten in der Standard-HLM-Gruppe nicht signifikant hinsichtlich des Perfusionsverfahrens (siehe Tabelle 7.2).

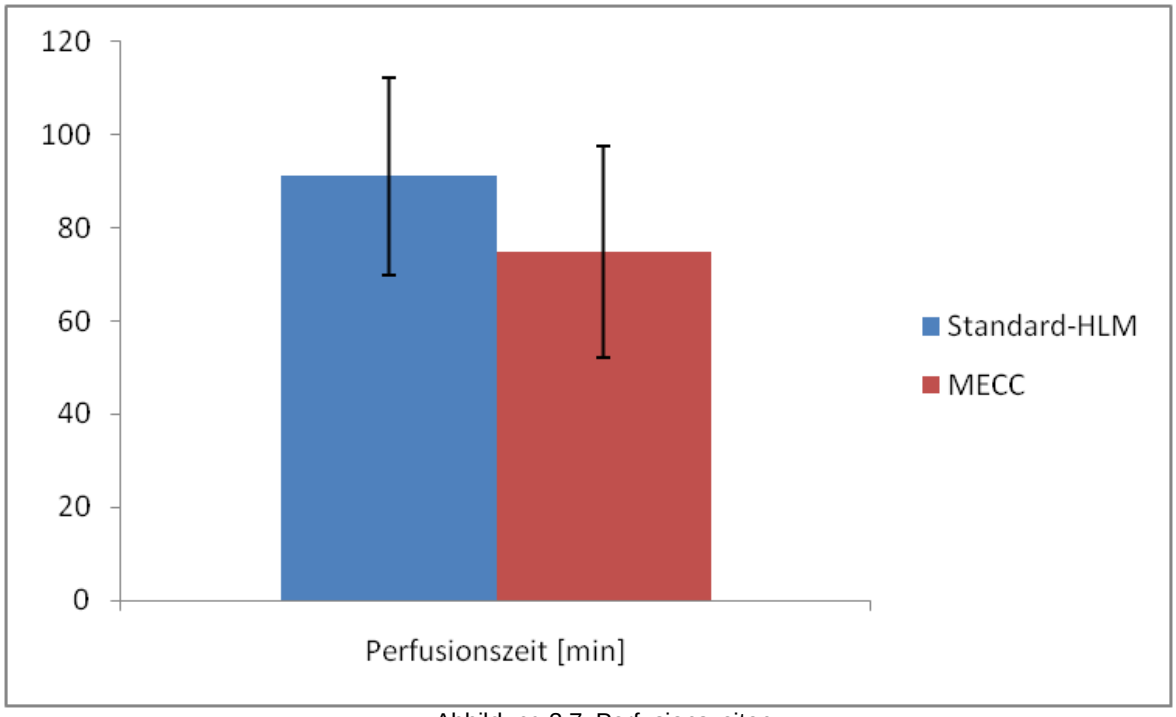

Abbildung 3.7: Perfusionszeiten

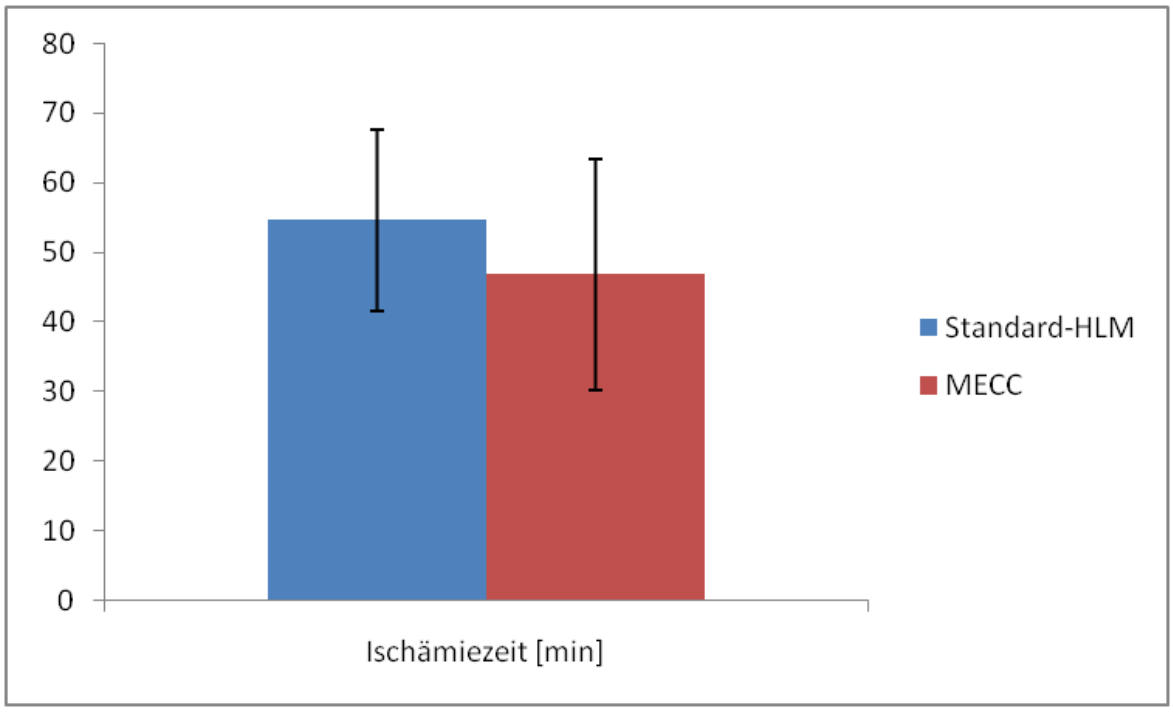

Abbildung 3.8: Ischämiezeiten

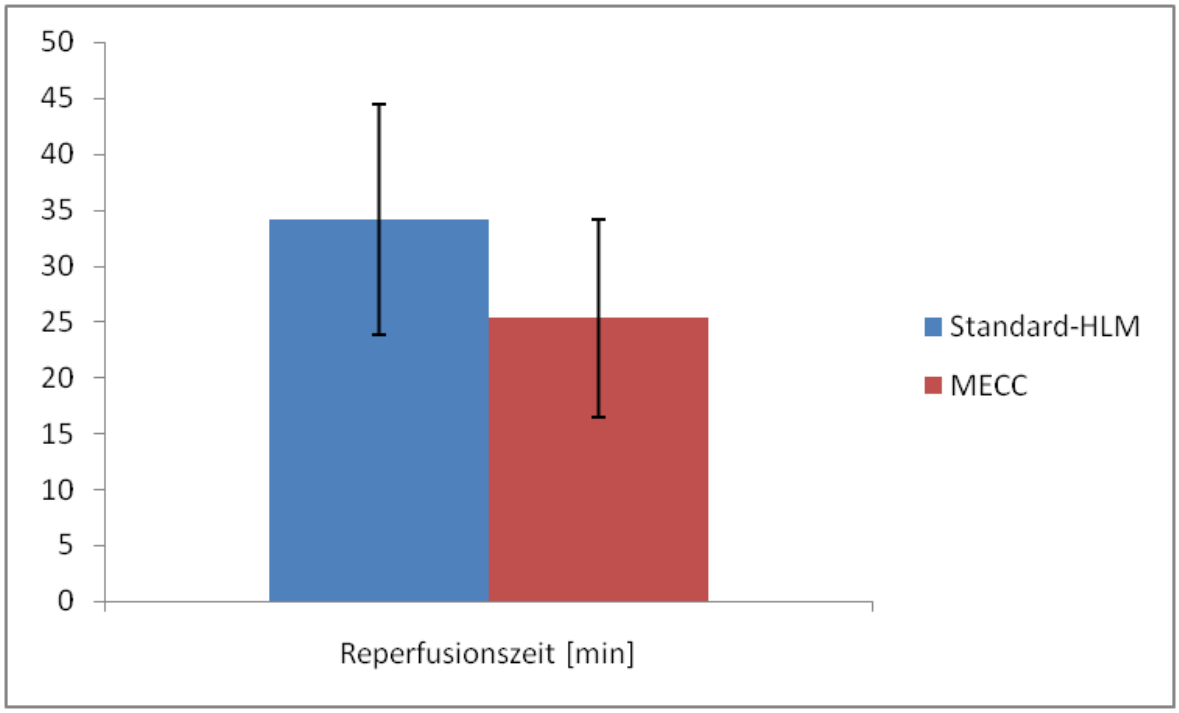

Abbildung 3.9: Reperfusionszeiten

Außerdem bestand in beiden Gruppen kein Unterschied hinsichtlich der niedrigsten gemessenen Körpertemperatur bei moderater Hypothermie während EKZ (siehe Tabelle 7.4).

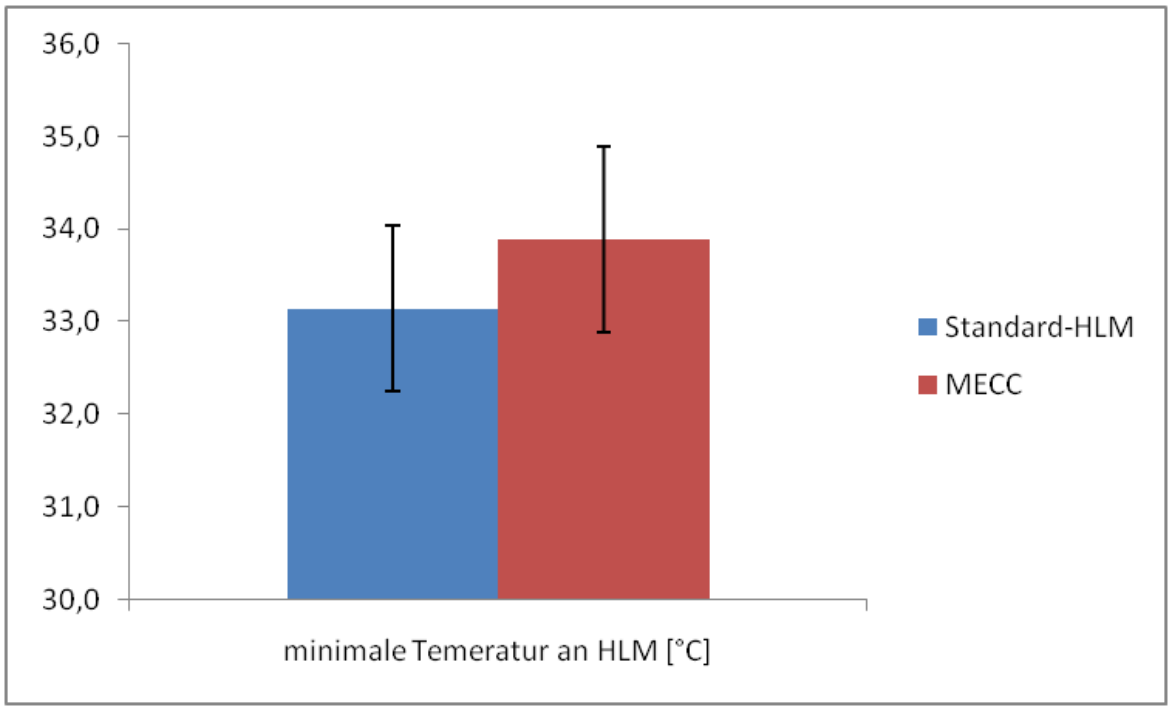

Abbildung 3.10: Minimale Temperatur während EKZ

Zudem konnte auch keine signifikante Abweichung zwischen beiden Gruppen bezüglich der gemessenen Körpertemperatur nach Wiedererwärmung festgestellt werden (siehe Tabelle 7.4).

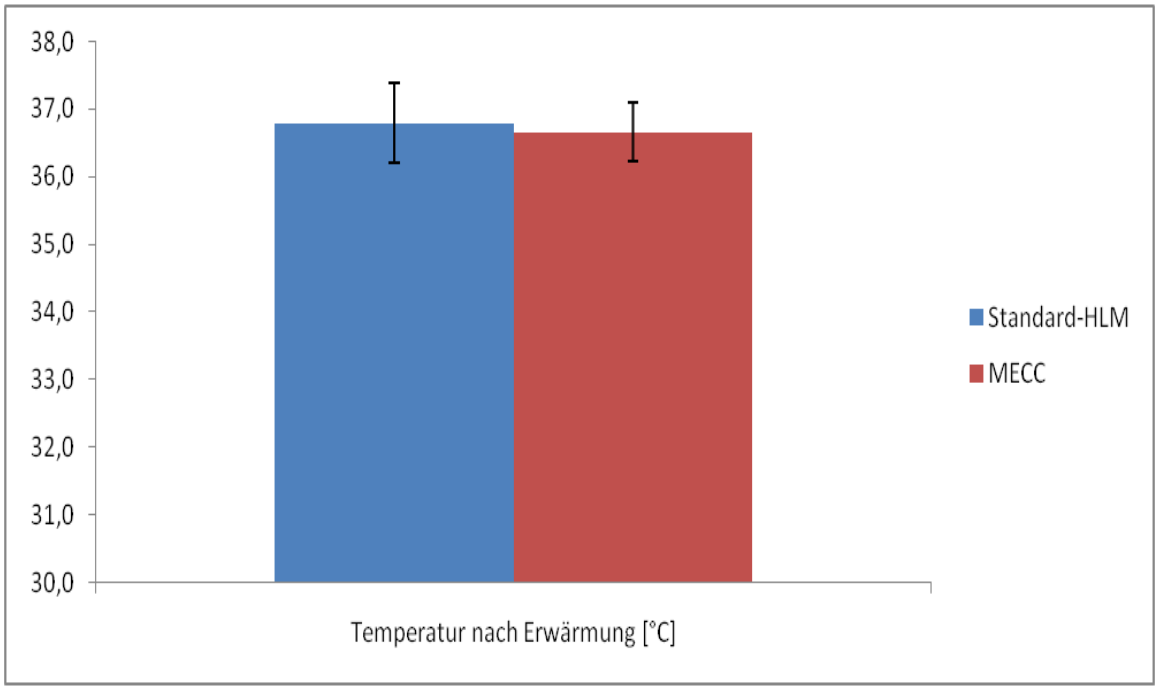

Abbildung 3.11: Temperatur nach Wiedererwärmung

3.3. Laboranalysen

3.3.1. S-100 β

Die präoperativ gemessenen S-100β-Serum-Siegel zeigten mit 0,060 µg/L ± 0,030 in der Standard-HLM-Gruppe und 0,070 µg/L ± 0,043 in der MECC-Gruppe keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Wahl des Perfusionsverfahrens (siehe Tabelle 7.5).

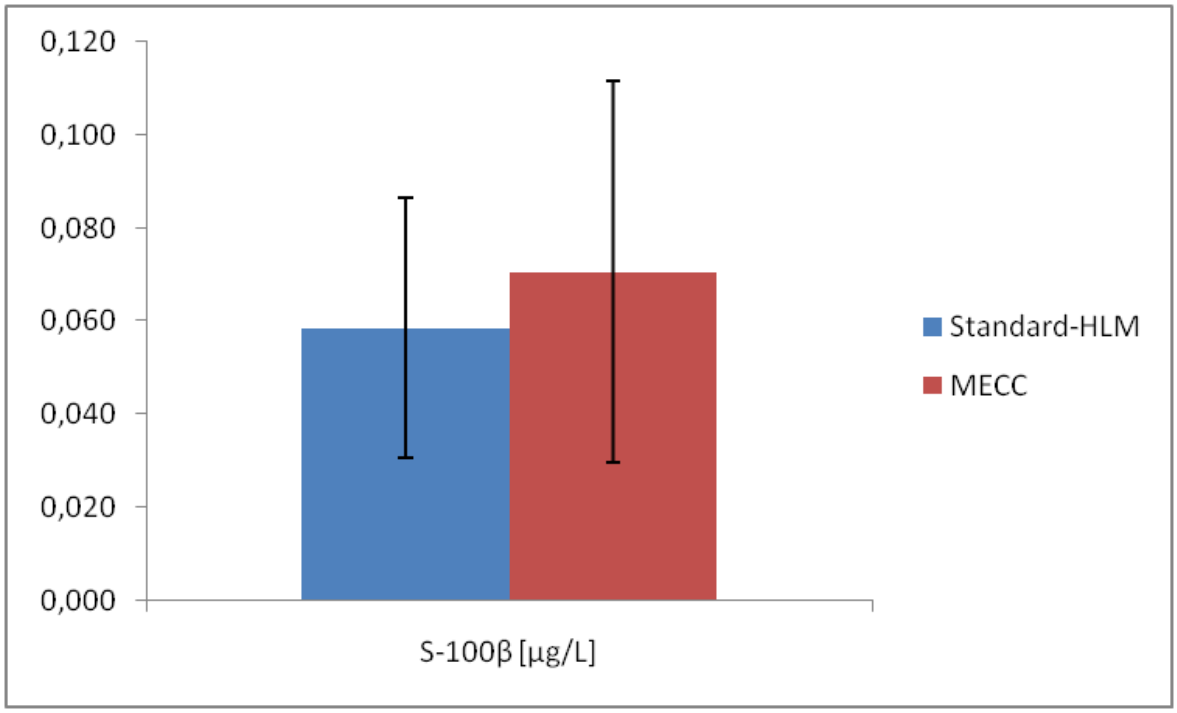

Abbildung 3.12: Präoperative S-100β-Spiegel

Beim zeitlichen Verlauf der S100β-Serumspiegel ergaben sich jedoch deutliche Unterschiede hinsichtlich des gewählten Perfusionsverfahrens. Schon zehn Minuten nach Aufnahme des CPB konnte unter herkömmlicher EKZ ein deutlicher Anstieg der S100β-Spiegel beobachtet werden, der sich erst sechs Stunden nach Aufnahme des Ersatzkreislaufes den Befunden der MECC-Gruppe anglich. Bei den folgenden S100β-Proben konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden.

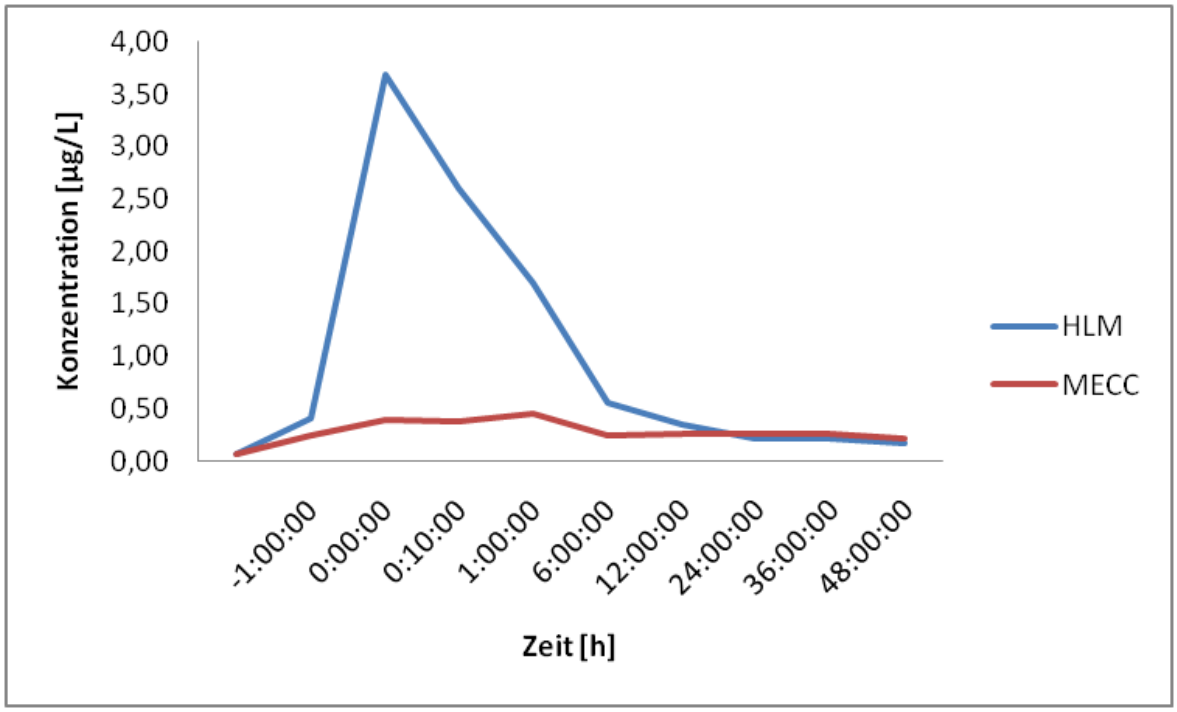

Abbildung 3.13: Verlauf der S-100β-Spiegel

Die AUC der S100ß- Werte unterschied sich statistisch signifikant zwischen beiden Perfusionsverfahren ($p < 0,01$). Der für die Standard-HLM-Gruppe ermittelte Wert betrug 31,3 µg/L*h ± 14,3. In der MECC- Gruppe erreichte das errechnete Ergebnis lediglich 14,6 µg/L*h ± 10,6 (siehe Tabelle 7.6).

3.3.2. Neuronenspezifische Enolase

Die präoperativ gewonnenen Werte der NSE-Spiegel zeigten keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede (18,0 µg/L ± 9,0 bei Standard- HLM vs. 21,3 µg/L ± 10,4 bei MECC; siehe Tabelle 7.5).

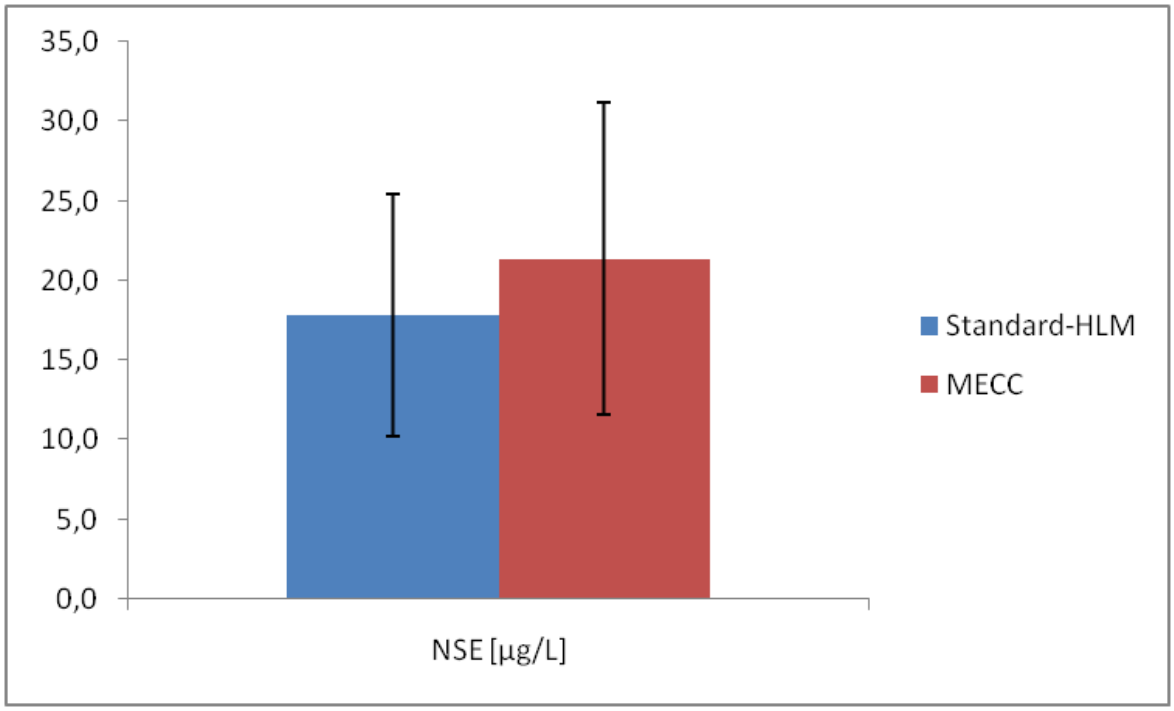

Abbildung 3.14: Präoperative NSE- Spiegel

Auch bei den NSE-Ergebnissen fiel ein Anstieg der NSE-Spiegel nach Aufnahme der EKZ in der Gruppe mit Standard- HLM auf. Spitzenspiegel ließen sich sofort bei Aufnahme des Ersatzkreislaufes sowie nach 24 Stunden nachweisen.

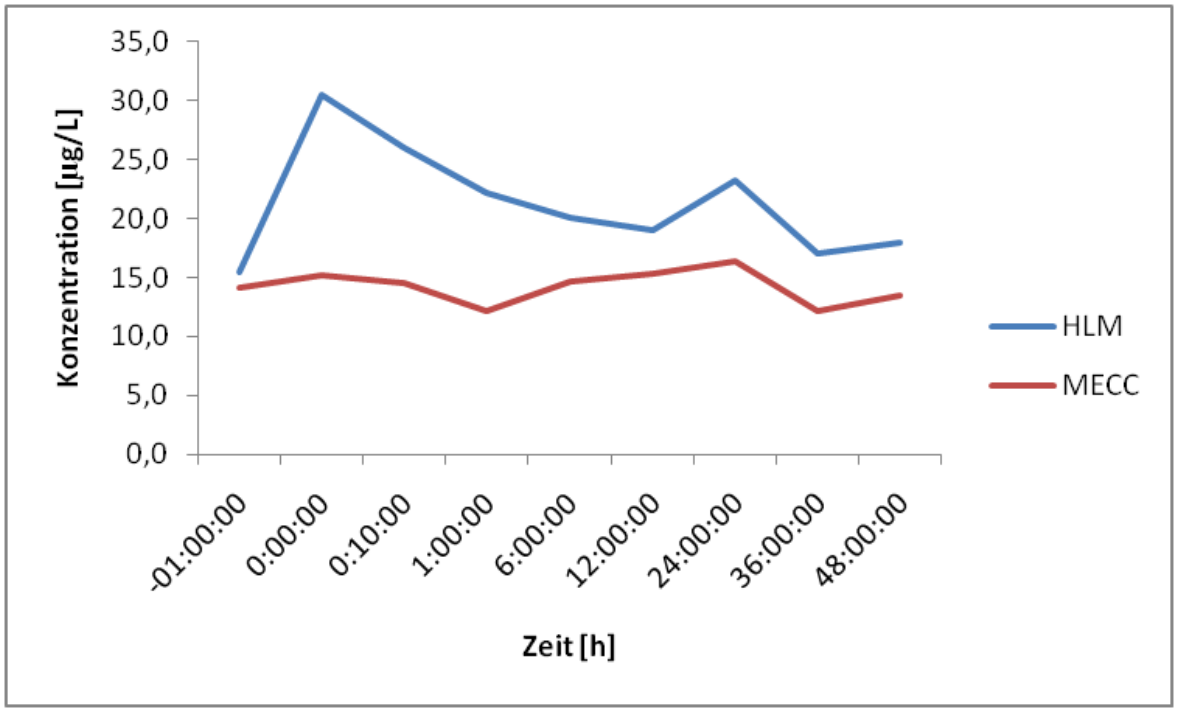

Abbildung 3.15: Verlauf der NSE- Serumspiegel

Aus Gründen der statischen Genauigkeit wurde auch bei den NSE- Serumwerten die AUC berechnet. Dabei zeigte sich auch bei den NSE-Spiegeln ein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden verschieden extrakorporalen Perfusionsverfahren. Die Gruppe mit herkömmlicher EKZ erreichte 1047 µg/L*h ± 441, wohingegen in der MECC-Gruppe lediglich ein Endwert von 724 µg/L*h ± 224 vorherrschte (siehe Tabelle 7.6). Das Signifikanzniveau betrug hier $p < 0,05$.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Unterschiede im Perfusionsverfahren

4.1.1.1 Offenes und geschlossenes System

In Abhängigkeit von der Anwesenheit eines venösen Reservoirs werden grundsätzlich zwei verschiedene Kreislaufprinzipien unterschieden: das offene und das geschlossene System.

Offene Systeme beinhalten meist ein Hartschalenreservoir mit einer Aufnahmekapazität von etwa 500 ml. Bei geschlossenen Systemen wird auf die Verwendung eines Reservoirs verzichtet. Alternativ dazu wird ein flexibles Reservoir verwendet, das bei reduziertem oder fehlendem venösem Rückstrom kollabiert und somit Luftembolien verhindert. Durch den Verzicht auf ein Kardiotomiereservoir wird im geschlossenen System jeglicher Blut-Luft-Kontakt vermieden.

Im Vergleich mit einer Standard-HLM wird bei der MECC auf ein venöses Reservoir verzichtet. Das System ist somit als geschlossen zu betrachten. Im Reservoir vermischt sich das Blut aus dem Kardiotomiesauger mit dem Patientenblut aus der venösen Linie der HLM. Es enthält traumatisierte und aktivierte Blutbestandteile, die dem Patienten retransfundiert werden und eine Reaktionskaskade auslösen können, die im schlimmsten Fall zum Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) führen kann.

Durch den fehlenden Blut-Luft-Kontakt und die Vermeidung der Retransfusion aktivierter Blutbestandteile wird bei geschlossenen Systemen demnach eine geringere inflammatorische Aktivierung erwartet.

Schon Schönberger und Kollegen konnten bereits 1995 zeigen, dass bei Verwendung eines offenen venösen Reservoirs mehr aktivierte Blutbestandteile während und nach CPB zu finden waren als bei Einsatz eines kollabierbaren geschlossenen venösen Reservoirsystems (66). Die Folge davon war ein signifikant erhöhter postoperativer Blutverlust bei gleichem intraoperativem Blutumsatz und identischem operativem Vorgehen (66). Auch Mahoney et al beobachtete eine signifikant erhöhte postoperative Sepsisrate, eine erhöhte Anzahl schwerwiegender

respiratorischer Probleme und gesteigerten Transfusionsbedarf bei kardiochirurgischen Patienten nach Einsatz eines offenen Systems (13).
Diese Resultate führen zu der Schlussfolgerung, dass bei Verwendung eines geschlossen Systems die systemische Inflammation, die Hämolyse, der Blutverlust und damit auch der Transfusionsbedarf reduziert sind. Offene Systeme sind hinsichtlich SIRS und Fremdblutverbrauch den geschlossen Systemen unterlegen.

4.1.1.2. Rollerpumpe und Zentrifugalpumpe

Die mechanische Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile entsteht hauptsächlich durch den unphysiologischen Vorwärtstransportes des Blutes bei EKZ. Als Antriebseinheit für den Blutstrom ist die Pumpe ein wichtiger Teil einer HLM. Aktuell finden in der Herzchirurgie zwei unterschiedliche Pumpentypen Verwendung: die Rollerpumpe und die Zentrifugalpumpe. Beide Pumpen erzeugen einen unphysiologischen nichtpulsatilen Blutfluss.
Bei der Rollerpumpe wird das Blut durch Auspressen des Blutes aus dem Schlauchsystem bewegt. Die Zentrifugalpumpe hingegen erzeugt den Blutfluss meist durch ein Flügelrad. Der dabei entstehende Blutfluss ist im Gegensatz zur Rollerpumpe nicht-okklusiv und damit weniger traumatisch für die korpuskulären Blutbestandteile.
Die Standard-HLM enthält eine Rollerpumpe als Komponente des Bypasses, bei der MECC hingegen kommt eine Zentrifugalpumpe zum Einsatz. Die vorherrschende Meinung ist, dass die mechanische Schädigung der zellulären Blutbestandteile bei Verwendung einer Zentrifugalpumpe und damit auch die Aktivierung korpuskulärer Blutbestandteile durch den nicht-okklusiven Blutfluss reduziert sind.
Tatsächlich zeigte sich in einigen Studien ein deutlicher Vorteil der Zentrifugalpumpe. Die Hämolyserate, gemessen an freiem Plasmahämoglobin, Thrombozytenzahl und/oder β-Thromboglobulin, war bei Einsatz von Zentrifugalpumpen signifikant erniedrigt (48). Außerdem wurden bei Rollerpumpen signifikant mehr Thrombozytenaggregationen beobachtet (3). Demnach ist das Risiko peri- und postoperativer thrombembolischer Komplikationen bei Verwendung einer Rollerpumpen erhöht.
Allerdings ist die aktuelle Studienlage zur Überlegenheit der Zentrifugalpumpe uneinheitlich. Scott und Kollegen fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen

den beiden Pumpentypen hinsichtlich Blutverlust oder Transfusionsbedarf (67). Außerdem konnte die vermehrte Hämolyse nicht immer nachvollzogen werden. Hansbro konnte keinen Unterschied in der Hämolyserate im Vergleich beider Pumpentypen feststellen (27). Zudem scheint der Pumpentyp keine Auswirkung auf das klinische neurologische Outcome der Patienten zu haben (7,68).
Daher lässt aktuell die Betrachtung der Literatur keine eindeutige Überlegenheit eines Pumpentyps erkennen.

4.1.1.3 Kardioplegie

Die Kardioplegie induziert pharmakologisch einen reversiblen Herzstillstand durch Veränderung der Elektrolytverhältnisse. Die kardioplegische Lösung besitzt myokardprotektive Eigenschaften und vermindert den ischämischen Schaden des Herzmuskels durch Reduktion des Sauerstoffverbrauchs und Energieumsatzes. Außerdem werden Substrate für die aerobe und anaerobe Energiegewinnung bereitgestellt. Zusätzlich reduziert die Pufferung der Kardioplegielösung die nach Herbeiführung des Herzstillstandes eintretende metabolische Azidose und führt zur Membranstabilisierung der Herzmuskelfasern. Einigen kardioplegischen Lösungen sind noch hyperosmolare Substanzen zur Verhinderung eines kardialen Ödems zugesetzt.
Bei einer konventionellen HLM wird meistens die HTK-Lösung (Custodiol ; Dr. Franz Köhler Chemie) nach Bretschneider verwendet. Vom Chirurgen wird die gekühlte Kardioplegie-Lösung direkt in die Aortenwurzel eingebracht, von wo aus sie sich über das Koronarsystem verteilt. Bei Standard-HLM beträgt die benötigte Kardioplegie-Lösung zwischen 1000 ml und 3000 ml und verstärkt zusätzlich die durch das Primingvolumen verursachte Hämodilution. Außerdem können große Volumina der kalium- und magnesiumreichen HKT-Lösung nach Bretschneider zu Elektrolytverschiebungen im Sinne einer Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie oder Hypermagnesiämie führen.
Aufgrund des geschlossenen Systems der MECC können nur geringe Volumina an kardioplegischer Lösung injiziert werden. Hierbei kommt eine modifizierte Blutkardioplegie nach Calafiore zum Einsatz. Die kardioplegische Lösung besteht aus Kaliumchlorid und Magnesiumsulfat, Substrate oder Puffer werden nicht zugesetzt.

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren in der Literatur keine Studien, die die Bretschneider-Kardioplegielösung mit der modifizierten Kardioplegie nach Calafiore vergleichen. Es wurde lediglich untersucht, ob eine intermittierende antegrade kalte Blutkardioplegie gegenüber der Kardioplegie nach Calafiore Vorteile verspricht. Jedoch sind hier die Ergebnisse uneinheitlich. Calafiore und Mezetti beobachten eine bessere Myokardprotektion bei warmer antegrader Blutkardioplegie (15,45), Pöling sah im Gegensatz dazu Vorteile der kalten Blutkardioplegie gegenüber der modifizierten Kardioplegie nach Calafiore (58). Jedoch ist es äußerst fraglich, ob diese Ergebnisse auf die vorliegende Studie übertragen werden können.

4.1.1.4 Heparinbeschichtung

Die systemische Heparinisierung bei EKZ erfolgt, um die bei Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der HLM einsetzenden Gerinnungsvorgänge und deren Folgen zu vermeiden. Um die negativen Auswirkungen der Antikoagulation zu reduzieren, wurde die MECC mit einer kovalenten Heparinbeschichtung ausgestattet. Mit dem Bioline Coating der MECC soll natürliches Endothel simuliert und nachteilige Effekte der Kontaktaktivierung minimiert werden. Die Heparindosis bei MECC-Anwendung konnte daher auf 150 IE/kg anstatt 375 IE/kg bei konventioneller HLM reduziert. werden. Die damit angestrebte Ziel-ACT liegt bei 250-300s anstelle von > 400 s bei herkömmlichen CPB.

Die Idee, sämtliche Komponenten der HLM mit einer kompletten Heparinbeschichtung auszustatten, ist nicht neu. Inzwischen existieren mehrere Untersuchungen über die Vor- und Nachteile dieser Methode. Ovrum et al untersuchte diverse Gerinnungs- und Fibronolyseparameter und kam zu dem Ergebnis, dass bei heparinbeschichteten HLM der kardiopulmonale Bypass mit reduzierter systemischer Heparinisierung mit einer ACT > 250 s ohne vermehrte thrombembolische Komplikationen im Vergleich zu voller systemischer Heparinisierung mit einer ACT >480 s durchgeführt werden kann (52). Zudem wurde bei reduzierter Heparindosis in Kombination mit einer Heparinbeschichtung der Maschinenkomponenten ein reduzierter postoperativer Blutverlust beobachtet (46,53,54). Bei Verwendung von beschichteten Systemen und voller systemischer Heparinisierung konnte allerdings kein positiver blutsparender Effekt festgestellt werden (51,75).

Ein positiver Nebeneffekt der Heparinbeschichtung scheint die Reduzierung der körpereigenen inflammatorischen Antwort zu sein. Die Auswirkungen der Heparinauskleidung auf ein SIRS wurden ausführlich untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Komplementaktivierung sowie die Zytokinausschüttung deutlich reduziert sind damit das SIRS geringer ausgeprägt ist (22,33,42,55). Außerdem ließ sich in den Gruppen mit Heparinbeschichtung der HLM-Komponenten als Konsequenz der verminderten inflammatorischen Antwort eine geringere cerebrale Schädigung (9), verbesserte Mikrozirkulation und damit bessere Gewebeoxygenierung (16) sowie eine verbesserter pulmonaler Gasaustausch (17) beobachten.

Jedoch existieren auch kontroverse Ergebnisse über den Nutzen der kovalenten Heparinbeschichtung. So konnten z.B. Aldea und Mehrcke keinen Unterschied bezüglich Mortalität, Intubationsdauer oder neuropsychologischem Defizit finden (1,49).

Da bei EKZ neben der Heparinbeschichtung letztendlich auch diverse andere Faktoren die Aktivierung von Blutbestandteilen und damit das SIRS beeinflussen, kann der kovalenten Heparinbeschichtung kein eindeutiger Vorteil bezüglich der inflammatorischen Reaktion zugesprochen werden. Allerdings führt die Heparinbeschichtung sämtlicher Bypasskomponten durch eine Reduzierung der notwendigen systemischen Heparindosis zu einer Verringerung der durch die Antikoagulation verursachten negativen Effekte wie z.B. dem postoperativen Blutverlust.

4.1.1.5 Zusammensetzung und Primingvolumen

Vor Inbetriebnahme der HLM muss das extrakoporale Kreislaufsystem zunächst mit Flüssigkeit gefüllt und entlüftet werden. Das Füll- oder Primingvolumen variiert je nach verwendeter HLM und Größe der verwendeten Systemkomponenten und kann bis zu 2500 ml betragen.

Bei Verwendung rein kristalloider Lösung droht eine Flüssigkeitsverschiebung nach extravasal, die zu Organdysfunktionen führen kann. Daher wird meistens ein blutfreies Mischperfusat verwendet, dessen Zusammensetzung allerdings uneinheitlich ist. Durch Zusatz von Kristalloiden wird ein nahezu physiologischer kolloidosmotischer Druck erreicht. Zudem reduziert sich beim Einsatz kolloider

Priminglösungen der intraoperative Flüssigkeitsbedarf sowie der Flüssigkeitshift nach extravasal (63). Allerdings wurden negative Effekte auf die plasmatische Gerinnung und Thrombozytenfunktion durch Zusätze von kolloiden Lösungen beobachtet (77). Künstliche Kolloide zeigen hinsichtlich der Beeinflussung der Gerinnung keinen wesentlichen Unterschied zum ehemals verwendeten Humanalbumin (77). In der vorliegenden Studie wurde sowohl bei der MECC als auch bei konventioneller HLM 20%iges Mannitol wegen seiner diuresefördernden und nephroprotektiven Potenz als Primingzusatz verwendet.

Das Primingvolumen der konventionellen HLM betrug 1500 ml. Durch Reduktion des Schlauchsystems konnte bei der MECC das Füllungsvolumen auf 500 ml reduziert werden. Dadurch verminderte sich auch die bei Aufnahme der EKZ entstehende Hämodilution. Bei reduziertem Primingvolumen konnte ein verminderter intraoperativer Blutverlust nachgewiesen werden (74). Demnach reduzierte sich auch der Transfusionsbedarf signifikant (69,74).

Extreme Hämodilution kann sich außerdem negativ auf Mortalität und Morbidität auswirken. Habib et al sahen im Nadir-Hämatokrit (Hkt) einen unabhängigen Prediktor für erhöhte Mortalität, verlängertem Intensivaufenthalt und einer erhöhten Mortailtät. Als kritischer Hämatokrit wurde ein Hkt kleiner 22% betrachtet (26,40). Auch Fang konnte eine signifikant erhöhte Mortalität bei erniedrigtem Hämatokrit nachweisen (19). Als kritischen Wert sah er allerdings bei High-Risk-Patienten einen Hkt kleiner 17%, bei sonstigem Patientengut einen Hkt kleiner 14% (19).

Jansen et al untersuchte die Auswirkungen des Primingvolumens auf den hämodynamischen Zustand der Patienten (32). Die stärkere Hämodilution in der Gruppe mit hohem Primingvolumen war mit einem signifikant erhöhtem pulmonalvaskulären und systemischen Widerstand assoziiert. Trotz eines deutlich erhöhtem Cardiac Index war der arterielle Mitteldruck bei hohem Füllungsvolumina der HLM signifikant erniedrigt. Jansen folgerte daraus, dass eine Reduktion des Primingvolumens ein hyperdynamischer und für die Durchblutung peripherer Organe ungünstiger Kreislaufzustand vermieden werden kann.

4.2 Diskussion klinischer Ergebnisse

4.2.1 Zerebrale Schädigung

4.2.1.1 S-100 ß

Die Suche nach einem geeigneten biochemischen Marker der zerebralen Parenchymschädigung gestaltete sich schwierig. Aufgrund der Komplexität des Gehirns ist das Ausmaß der zerebralen parenchymatösen Schädigung nicht immer mit der Schwere des funktionellen Ausmaßes gleichzusetzen. Zudem stellt sie Blut-Hirn-Schranke bei intakter Funktion eine Barriere für den Übertritt zerebraler Marker als Anzeichen einer stattgefunden Schädigung ins periphere Blut dar. Die Vielzahl der im Nervensystem vorherrschenden Zellen erschwert zusätzlich die Auswahl eines geeigneten Markers. Trotzdem kristallisierte sich S-100ß als potentieller biochemischer Marker für eine zerebrale Schädigung heraus.
Die Isoform des kalziumbindenden Proteins, das in hohen Konzentrationen im zentralen Nervensystem gefunden wurde schien ein idealer prognostischer Marker für zerebrale Dysfunktion zu sein. Ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten Serum-S100-ß-Werten und postoperativer neurokognitiver Dysfunktion konnte desöfteren nachgewiesen werden (2,43). Zudem wurde eine reduzierte peri- und postoperative S100-ß-Ausschüttung bei kardiochirurgischen Eingriffen mit einem besseren neuropsychologischen Zustand nach sechs bis acht Wochen verbunden (2). Basile wies sogar eine signifikante Korrelation zwischen S100-ß-Werten zu definierten Zeitpunkten und zerebraler Beeinträchtigung in mehreren neuropychologischen Tests sechs Monate nach kardiochirurgischer Operation nach (8). Auch Johnnson kam zu dem Ergebnis, dass noch am zweiten postoperativen Tag erhöhte S100-ß-Spiegel im Serum ein schlechteres Outcome implizieren (34).
S100-ß war bei Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Defiziten wie z.B. anhaltenden postoperativen Bewußtseinsstörungen, Hemiplegien oder neu aufgetretenen Krampfanfällen nach kardiochirurgischen Eingriffen signifikant höher als bei den Vergleichspatienten ohne postoperative neurologische Komplikationen (78).
Daher entstand die Schlussfolgerung, dass peri- und postoperative Messungen des S100-ß-Serumspiegels einen postoperativen cerebralen Schaden sicher vorhersagen

können. Die Tatsache, dass während extrakorporaler Zirkulation ein starker, bei Off-pump-Eingriffen nur ein schwacher Anstieg des Markerproteins im Serum bei Wandschneider zu beobachten war, wurde vom Autor als reduzierte perioperative zerebrale Beeinträchtigung bei Operationen ohne HLM gedeutet (82).

Tatsächlich erbrachten auch unsere eigenen Ergebnisse eine verminderte S-100ß-Freisetzung bei minimierter extrakorporaler Zirkulation.

Jedoch ist mittlerweile der rein cerebrale Ursprung des S-100ß umstritten. Anderson beobachtete zunächst stark erhöhte S-100ß-Werte im Wundblut unmittelbar nach Sternotomie sowie im Cellsaverblut vor der Aufbereitung (4). Die gemessenen Werte im Wundblut waren bis zu 10^4 höher als der im Serum detektierte S-100ß-Spiegel (4,38). Nach Retransfusion des aufbereiteten Cellsaverbluts fanden sich jedoch ähnlich niedrige S-100ß-Spiegel wie bei Off-pump-Operationen (4,83). Auch Svenmarker (73) und Jönsson (38) entdeckten unabhängig voneinander hohe Konzentrationen von S-100ß im Kardiotomiereservoir, die nach Retransfusion des Blutes den systemischen S-100ß-Level deutlich anstiegen ließen. Ohne Retransfusion von mediastinalem Blut konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen perioperativer S-100ß-Freisetzung und neurolopsychologischem Defizit nach drei Monaten beobachtet werden (86). Zusätzlich korrelierte bei Missler die S-100ß-Freisetzung mit Konzentrationsanstiegen von Myoglobin und CK-MB als Indikator für Gewebstraumatisierung bei parallel dazu nicht nachweisbarem Glial fibrillar acidic proteine (GFAP), das in dieser Studie als Marker für eine zerebrale Schädigung diente (47). Einen weiteren Hinweis lieferten die Untersuchungen von Westaby, der den Einfluss von postoperativer S-100ß-Freisetzung und späten neuropsychologischen Störungen untersuchte (85). Um den Einfluß extracerebraler S-100ß-Quellen weitesgehend zu eliminieren, wurden weder Kardiotomiereservoir noch Kardiotomiesauger benutzt. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen S-100ß und neuropsychologischen Defizit nach drei Monaten festgestellt werden (86).

Diese Beobachtungen führten zu der Schlussfolgerung, dass durch mechanische Schädigung freigesetztes S-100ß zunächst im Kardiotomiereservoir aufgefangen wird und darüber in die systemische Zirkulation des Patienten zurück gelangt.

Diese Erkenntnisse sind ebenfalls mit den vorliegenden eigenen Ergebnissen vereinbar. In der MECC-Gruppe wurde bei fehlendem Kardioreservoir das Blut im Cellsaver gesammelt, aufbereitet und bei Transfusionsbedürftigkeit des Patienten

rückinfundiert. Parallel dazu wurde in der Gruppe mit Standard-HLM das Blut im Kardiotomiereservoir gesammelt und ohne Aufbereitung retransfundiert. Die erhöhten S-100ß-Werte bei herkömmlicher EKZ könnten sich durch die Transfusion von hochkonzentrierten extracerebralem S-100ß aus dem Kardiotomiereservoir erklären, wohingegen in der MECC-Gruppe ein großer Anteil des Proteins bei der Aufbereitung im Cellsaver ausgewaschen wird.

Das Protein S-100ß besteht aus sämtlichen Dimeren des S-100, die mindestens eine ß-Kette als Subeinheit enthalten. Der herkömmliche Immunoassay zur S-100ß-Messung detektiert alle S-100-Proteine mit der ß-Untereinheit und kann nicht zwischen S-100A_1B und S-100BB unterscheiden. In der Annahme, dass die Kontaminierung mit extracerebralem S-100ß nur durch eine dieser beiden Untergruppen verursacht wird, entwickelte Anderson spezifische Antikörper für S-100A_1B und S-100 BB (5). Jedoch kristallisierte sich hier hierbei kein deutliches Überwiegen eines der beiden S-100ß-Subtypen heraus. Das detektierte S-100ß entsprach der Summe von S-100A1B und S-100BB. Die Annahme, dass S-100ß überwiegend in Astrogliazellen und Schwannzellen vorhanden ist und ein S-100ß-Anstieg nur auf extracerebrale Schädigung zurückzuführen ist, musste daher revidiert werden.

Mit dem Wissen um die extracerebrale Herkunft des S-100ß wurde der Zusammenhang zwischen postoperativem neurokognitivem Defizit nach kardiochirurgischen Eingriffen und der Freisetzung von S-100ß nochmals differenzierter betrachtet. Erneut konnte kein Zusammenhang zwischen frühen S-100ß-Anstieg und neurologischen Defiziten gefunden werden (39,72). Jedoch fand Jönnson einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen S-100ß-Werten 48 Stunden nach kardiochirurgischem Eingriff und der Größe des Infarktareals bei postoperativem Stroke (39). Nach mathematischer Korrektur der S-100ß-Werte mithilfe eines kinetischen Modells, in dem die individuelle Eliminationsrate berechnet wurde schien ein Zusammenhang zwischen S-100ß und dem neuropsychologischem Outcome zu bestehen (38). Auch bei Snyder-Ramos fand sich eine positive Korrelation zwischen erhöhten S-100ß-Werten am zweiten und siebten postoperativen Tag und neuropsychologischem Dysfunktion (72). Hier schien ebenfalls die frühe S-100ß-Freisetzung nur mit der kardialen Gewebstraumatisierung in Zusammenhang zu stehen.

Trotz dieser neueren Ergebnisse kann in der vorliegenden Arbeit die S-100ß-Freisetzung nicht in Verbindung mit postoperativer cerebraler Dysfunktion gebracht werden. Die frühe S-100ß-Freisetzung ist sehr wahrscheinlich auf die Schädigung der Herzmuskulatur zurückzuführen. Die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse in beiden Gruppen scheint der Cellsavereinsatz bei minimaler extrakorporaler Zirkulation sowie die Retransfusion des im Kardiotomiereservoir gesammelten Wundbluts bei konventioneller EKZ zu sein.

4.2.1.2. Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Auch NSE nimmt eine bedeutende Rolle als Laborparameter zur Diagnostik zerebraler Schädigung ein. Das Enzym kann mittlerweile routinemäßig mit einem Radioimmunoassay im Labor bestimmt werden.
NSE gilt schon seit längerem als guter prognostischer serologischer Marker für die Detektion von cerebralem Schaden vor allem nach kardiochirurgischen Eingriffen. Schon Isgro zeigte eine hohe Korrelation zwischen postoperativ erhöhten NSE-Werten und der postoperativen Verschlechterung in neuropsychologischen Tests (31). Ein postoperativer Punkteverlust im Minimental Status Test, der sämtliche neuropsychologischen Qualitäten wie z.B. Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprachverständnis und logisches Denkvermögen abdeckt, wurde dabei als Anzeichen für eine subklinische cerebrale Schädigung gewertet. Deutlich erhöhte NSE-Spiegel wurden bei Patienten mit postoperativer TIA sowie mit prolongiertem reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (PRIND) beobachtet (31).
Auch Johnsson fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhten NSE-Werten und dem Auftreten neurologischer Komplikationen nach operativen Eingriffen am Herzen (36). Die AUC von NSE korrelierte sogar noch sechs Monate nach kardiochirurgischem Eingriff mit der neurologischen Performance (8). Allerdings war hier die Patientenzahl zu gering, um diese Ergebnisse auch auf andere Studien zu übertragen.
Das gehirnspezifische Protein NSE wurde im Gegensatz zu S-100ß durch den Einsatz von Kardiotomie nicht beeinflusst und ist in diesem Punkt als biochemischer Marker dem Protein S-100ß überlegen (59). Allerdings wird die Aussagekraft von NSE durch die Existenz von NSE in Erythrozyten und Thrombozyten bei Hämolyse

extrem beeinträchtigt. Die Plasmaspiegel von NSE sind zwar nicht signifikant verändert, solange die Hämolyse nicht auch deutlich sichtbar ist (23). Allerdings steigen die Plasmaspiegel von NSE bei erkennbarer Hämolyse drastisch an, so dass die Aussagekraft von NSE als Marker für cerebrale Dysfunktion dann zweifelhaft ist (23). In einer in vitro Studie konnte ebenfalls eine starke Linearität zwischen der NSE-Freisetzung und der Konzentration von freiem Hämoglobin im Plasma nach induzierter Hämolyse nachgewiesen werden (35). Da während EKZ durch unphysiologische Blutflussverhältnisse immer ein gewisses Maß an Hämolyse vorherrscht, ist prinzipiell mit einer Beeinflussung der NSE-Serumspiegel durch extracerebrales NSE zu rechnen. Der prognostische Nutzen von NSE als ein Marker cerebraler Dysfunktion bleibt daher umstritten.

In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich in der AUC-Analyse von NSE ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Perfusionsverfahren. In der MECC-Gruppe war die NSE-Freisetzung deutlich geringer. Jedoch wurde bei ACVB-Operationen unter MECC neben einem reduziertem Transfusionsbedarf und einer geringeren Hämodilution bisher auch eine verminderte Hämolyse im Vergleich zum ACVB unter konventioneller EKZ beobachtet (79). Daher ist es in diesem Fall nicht möglich, die Herkunft von NSE ohne weitere zusätzliche Untersuchungen eindeutig zuzuordnen.

Nach aktueller Literaturlage ist die verminderte NSE-Freisetzung bei minimaler extrakorporaler Zirkulation höchstwahrscheinlich auf die geringere Hämolyse im Vergleich zu konventioneller extrakorporaler Zirkulation zurückzuführen.

4.2.2. Auswirkungen auf Blutbestandteile

In der MECC-Gruppe fand sich ein signifikanter Unterschied in den jeweils niedrigsten und maximal gemessenen Hämoglobinwerten während extrakorporaler Zirkulation. Neben der vermehrten Hämodilution könnte eine erhöhte traumatische Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile und daraus resultierend eine erhöhte Hämolyse bei konventioneller EKZ ursächlich sein.

Durch die Verringerung der Schlauchlänge und den Verzicht auf venöses Reservoir, Kardiotomiesaugung und arteriellen Filter konnte bei der MECC eine Reduktion des Primingvolumens auf ein Drittel des beim Standardverfahren notwendigen Füllvolumens erreicht werden. Eine Verringerung des Primingvolumens wurde bereits

zuvor mit einem reduzierten Blutverlust und einem vermindertem Transfusionsbedarf assoziiert (74). In der Tat ließ sich bereits in mehreren Studien ein reduzierter Bedarf an Blutprodukten unter minimaler extrakorporaler Zirkulation im Vergleich mit einer Standard-HLM beobachten (20,41,62,71,87). Gerritsen konnte sogar einen signifikant erniedrigten Transfusionsbedarf bei MECC sowohl im Vergleich zu konventioneller EKZ als auch zu OPCAB feststellen (25). Lediglich Nollert konnte keinen Unterschied im intra- und postoperativen Transfusionsbedarf bei Einsatz einer MECC feststellen (50). Ungewöhnlich in seiner Studie war jedoch, dass trotz massiver Unterschiede im Primingvolumen beider Perfusionssysteme sich keine Unterschiede bezüglich der Hämodilution fanden (50). Daher ist nach aktueller Lage anzunehmen, dass minimale extrakorporale Zirkulation zu einem verminderten Transfusionsbedarf und konsekutiv zu einer Einsparung an Blutprodukten führt.

Im Vergleich der beiden Verfahren existieren mehrere Abweichungen, die als Auslöser stärkeren Blutzelltraumas des Standardverfahrens verantwortlich gemacht werden können: Die längere Kontaktstrecke des Blutes mit Fremdoberfläche, der ausgeprägte Blut-Luft-Kontakt, insbesondere bei Einsatz des Kardiotomiesaugers und im Kardiotomiereservoir sowie die Verwendung der Rollerpumpe. Mechanische Schädigung der Erythrozyten führt zur Hämolyse, die durch einen Anstieg des freien Plasmahämoglobins zu quantifizieren ist. Bei Ausschöpfung der Bindungskapazität von Haptoglobin wird freies Plasmahämoglobin renal über die Nierentubuli eliminiert und kann zu Funktionsschäden der Niere führen. Subhämolytische Schäden der Erythrozyten lassen sich durch einen Anstieg der LDH sowie des Bilirubins registrieren.

Vaislic demonstrierte ein signifikant erhöhtes Plasmahämoglobin mit konventioneller EKZ als Anzeichen massiver Hämolyse verglichen mit MECC (79). In einer Untersuchung von über tausend Patienten konnte Philipp signifikante Unterschiede im Gesamtbilirubin der Patienten sowie bei der Laktaktdehydrogenase bei MECC im Vergleich mit konventioneller EKZ feststellen (56). Aus diesen Beobachtungen lassen sich Rückschlüsse auf eine vermehrte Schädigung zellulärer Blutbestandteile beim Standardverfahren der EKZ ziehen. Demnach konnte gezeigt werden, dass das Verfahren der minimalen extrakorporalen Zirkulation ein deutliches geringeres Trauma auf zelluläre Blutbestandteile als die konventionelle extrakorporale Zirkulation ausübt.

4.2.3. Myokardiale Schädigung

Es wurde vermutet, dass minimale extrakorporale Zirkulation weniger Schädigung am Myokard verursacht als konventionelle EKZ. Immer und Kollegen untersuchten daher den Einfluss der MECC auf intraoperative myokardiale Schädigung bei elektiver koronarer Bypasschirurgie im Vergleich mit konventioneller extrakorporaler Zirkulation (30). Dabei konnte er beobachten, dass unter minimaler extrakorporaler Zirkulation inotrope Medikamente signifikant weniger häufig eingesetzt werden mussten als unter Standard-HLM. Die Inzidenz von peri- und postoperativem Vorhofflimmern war in der MECC-Gruppe bedeutsam geringer. Außerdem zeigte sich ein deutlicher Unterschied bezüglich der Notwendigkeit einer Defibrillation vor Ende des CPB. Ebenso waren die Herzenzyme CK-MB und Troponin I postoperativ nach minimaler extrakorporaler Zirkulation signifikant niedriger als bei konventioneller EKZ (30).

Postoperative passagere Anstiege von herzspezifischen Enzymen wie CK-MB und Troponin T oder Troponin I werden nach EKZ regelmäßig beobachtet. Ursachen dafür sind Manipulation am Herzmuskel, die Kardioplegie und das Abklemmen der Aorta.

Zur Detektion eines perioperativen Myokardinfarkts sowie anderweitiger Schäden am Herzmuskel ist Troponin I ein spezifischerer und sensitiverer Marker als das herzspezifische Isoenzym der Kreatinkinase CK-MB (11). Außerdem werden durch Retransfusion des Wundblutes bei konventioneller EKZ die Serumspiegel von CK-MB massiv beeinflusst, wohingegen bei Troponin I kein Unterschied bei Retransfusion bzw. Einsatz eines Cellsavers zu beobachten ist (57). Erhöhtes Troponin I ohne Anzeichen für einen perioperativ stattgefundenen Myokardinfarkt ist daher höchst verdächtig für eine subklinisch abgelaufene Schädigung des Herzmuskels (57).

Fraglich ist allerdings, inwieweit die Ergebnisse von Immer (30) durch die Unterschiede in der Defibrillation beeinflusst werden. Simon konnte nach Defibrillation lediglich einen Anstieg der CK-MB beobachten, Plasmaspiegel von Troponin I hingegen blieben durch die Defibrillation unbeeinflusst (70). Im Gegensatz dazu stellte Rodriguez in einer anderen Untersuchung sehr wohl Anstiege von Troponin I und CK-MB nach mehr als zwei notwendigen Defibrillationen fest (65).

In einer retrospektiven Studie mit annähernd 1000 Patienten wurde ebenfalls eine signifikant geringere Inzidenz an Myokardinfarkten, postoperativem Vorhofflimmern und Low cardiac output nach minimaler extrakorporaler Zirkulation beobachtet (87). Auch Skrabal konnte signifikant niedrigeres Troponin T als auch CK-MB bei Einsatz der MECC feststellen (71). Daher ist nach aktuellem Stand der Literatur davon auszugehen, dass minimale extrakorporale Zirkulation einen protektiven Effekt auf das Myokard besitzt.

4.2.4. Systemische inflammatorische Antwort

Trotz Verbesserung und Weiterentwicklung in der Kardiochirurgie als auch in der Kardiotechnik sind viele kardiochirurgische Operationen ohne EKZ nicht durchführbar. Mit der notwendigen EKZ sind jedoch auch negative Effekte wie z.B. ein SIRS assoziiert.

Der genaue Ablauf der Entzündungskaskade beim SIRS ist komplex und bisher noch nicht vollständig erforscht. Die systemische inflammatorische Reaktion beinhaltet mehrere unterschiedliche Systeme wie die Kontaktaktivierung, das Komplementsystem sowie die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten.

Das Komplementsystem wird klassischerweise über den Kontakt der zellulären Blutbestandteile mit Fremdoberfläche aktiviert. Aber auch Heparin-Protamin-Komplexbildung nach Verabreichung von Protamin kann ein Auslöser der Aktivierung des Komplementsystems sein (18). Über die Freisetzung vasoaktiver Substanzen werden Ödembildung, Verminderung der myokardialen Kontraktilität und Änderungen im Gefäßwiderstand verursacht. Die zusätzliche Aktivierung neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung zytotoxischer Enzyme wie z.B. der neutrophilen Elastase und Lysozymen verstärkt die Ausbildung perivaskulärer Ödeme (18). Die Kontaktaktivierung intensiviert außerdem über das Kallikrein-Kinin-System und Bradykininausschüttung die systemische Vasodilatation sowie die Kapillarpermeabilität. Zusätzlich wird durch die Kontaktaktivierung das intrinsische Gerinnungssystem stimuliert. Dadurch resultieren Thrombembolien und erhöhte Blutungsneigung.

Aktivierte Monozyten finden sich sowohl im Wundblut als auch in der HLM (18). Gewöhnlich erfolgt die Monozytenaktivierung etwas langsamer als die der anderen

Komponenten des SIRS, so dass auch nach Tagen noch aktivierte Monozyten und durch Monozyten freigesetzte proinflammatorische Zytokine wie z.B. diverse Interleukine oder TNF-α nachgewiesen werden können (18). Über die Ausschüttung von TF aktivieren die Monozyten bei EKZ die extrinsische Gerinnungskaskade und verstärken dadurch zusätzlich Gerinnungsprobleme.

Die Modifizierungen bei der Entwicklung der MECC wurden mit dem Ziel durchgeführt, negative Effekte der EKZ wie eben das SIRS zu minimieren. Durch die Reduktion der Fremdoberfläche, Vermeidung des Blut-Luft- Kontakts sowie der Heparinbeschichtung sämtlicher Bypass-Komponenten erfolgte eine Verringerung der an der systemischen Inflammation beteiligten Auslöser. Daher wird bei minimaler extrakorporaler Zirkulation ein vermindertes SIRS erwartet.

Frommes beobachtete bei minimaler extrakorporaler Zirkulation im Vergleich zur konventionellen EKZ erwartungsgemäß signifikant niedrigere Messwerte der neutrophilen Elastase, von TNF-α und Interleukin (IL) 6 als Zeichen verminderter systemischer inflammatorischer Reaktion (21). Ebenso konnte Bical einen signifikant verminderten Anstieg der Entzündungsparameter TNF-α, neutrophile Elastase und IL-10 unter MECC nachweisen (12). In seiner Studie wurde bei Aortenklappenersatz ein modifiertes halboffenes MECC-System eingesetzt. Trotz des möglichen Blut-Luft-Kontakts durch einen zusätzlichen Sauger war die systemische Inflammation jedoch geringer als bei einer Standard-HLM.

Auch Remadi wertete signifikant erhöhte CRP-Werte bei Einsatz einer Standard-HLM versus MECC als Zeichen erhöhter inflammatorischer Reaktion bei konventioneller EKZ (62). Signifikant erniedrigte Schädigung der Membran der alveolären Kapillaren im Sinne alveolärer Kapillarpermeabilität bei Einsatz der MECC ist ebenfalls ein deutliches Indiz für verminderte systemische inflammatorische Reaktion (80).

Lediglich Nollert konnte keinen Unterschied bezüglich der systemischen inflammatorischen Reaktion im Vergleich der MECC mit konventioneller EKZ feststellen (50). Allerdings musste diese Studie nach Auftreten schwerer chirurgischer Komplikationen bei geringer Patientenzahl vorzeitig abgebrochen werden und ist daher allenfalls bedingt verwertbar.

Daher scheint es bewiesen, dass die systemische inflammatorische Reaktion des Körpers bei extrakorporaler Zirkulation während MECC im Vergleich zu einer konventionellen HLM vermindert ist und schwere, durch ein SIRS verursachte Komplikationen bei MECC seltener auftreten.

4.3 Methodenkritik und Limitationen

In Abhängigkeit vom jeweiligen Verfahren der EKZ kamen zwei unterschiedliche Arten der Kardioplegie zum Einsatz: die modifizierte Blutkardioplegie nach Calafiore bei der MECC und die Kardioplegie mit der HKT-Lösung nach Bretschneider bei konventioneller EKZ.

Mit den differenten Kardioplegieverfahren wurden dem kardiopulmonalen Bypass unterschiedliche Volumina zugesetzt: 50ml bis maximal 150ml bei minimaler extrakorporaler Zirkulation und etwa 30 ml/kg (2000ml bis etwa maximal 3000ml) bei herkömmlicher EKZ. Diese zusätzliche Volumenzufuhr vor allem bei konventioneller extrakorporaler Zirkulation führte zu einer Verstärkung der durch das Primingvolumen verursachten Hämodilution. Dieser Unterschied in der Durchführung des CPB stellt eine Limitation der Studie dar.

Die Intention der vorliegenden Arbeit war jedoch, zwei unterschiedliche Verfahren der extrakorporalen Zirkulation hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die peri- und postoperative Freisetzung cerebraler Ischämiemarker miteinander zu vergleichen. Um den alltäglichen Einsatz beider Arten des CPB realistisch zu untersuchen, wurde daher auf eine Anpassung in Bezug auf das jeweilige Kardioplegieverfahren verzichtet.

Erwartungsgemäß wurde bei konventionellem kardiopulmonalem Bypass ein erniedrigter minimaler Hämoglobinwert unter EKZ als Indiz für eine vermehrte Hamodilution beobachtet.

Dennoch zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Freisetzung des Proteins S-100ß und dem Enzym NSE unter extrakorporaler Zirkulation in Abhängigkeit von der jeweiligen HLM. Wie bereits in den vorigen Diskussionspunkten erläutert scheint im Kontext mit der aktuellen Literatur die zusätzliche Hämodilution durch die Kardioplegie nicht ursächlich für die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zu sein.

5. Zusammenfassung

Diese prospektive klinische Studie wurde mit der Absicht durchgeführt, den Einfluss zweier unterschiedlicher extrakorporaler Perfusionsverfahren (Standard- HLM und MECC) auf den peri- und postoperativen Verlauf der biochemischen Marker S-100ß und NSE zu untersuchen.

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten im Alter von 44 bis 80 Jahren unterzogen sich einer ACVB-Operation und durften keine relevanten Stenosen im cerebralen Stromgebiet aufweisen. Weitere Ausschlusskriterien waren Herzklappendysfunktionen, intrakardiale Shunts, neurologische Grundleiden sowie Reoperationen nach bereits erfolgten kardiochirurgischen Eingriff. Die Gruppeneinteilung erfolgte zufällig, wobei in einer Gruppe die EKZ mit konventioneller HLM, in der zweiten Gruppe mit MECC durchgeführt wurde. Dazu erfolgte die Bestimmung von Protein S-100ß und NSE zu zehn definierten Zeitpunkten bis 48 Stunden nach Beginn des chirurgischen Eingriffes.

Da bei den peri- und postoperativen Werten von S-100ß und NSE eine Normalverteilung nicht immer nachgewiesen werden konnte, wurde für beide Laborparameter die AUC berechnet. Hierbei zeigte sich ein signifikant geringeres Vorkommen von S-100ß im Patientenblut während und nach MECC im Vergleich zur konventionellen HLM ($p<0,01$). Auch die Freisetzung von NSE war in der MECC-Gruppe signifikant verringert ($p<0,05$). Zudem konnten während des CPB erwartungsmäßig signifikant höhere Hb-Werte unter MECC beobachtet werden.

Ursächlich für die Diskrepanz bei Protein S-100ß scheint die Retransfusion von bei chirurgischer Manipulation freigesetzten extrazerebralem S-100ß aus dem Kardiotomiereservoir bei konventioneller EKZ zu sein, wohingegen in der MECC-Gruppe mit extrazerebralen S-100ß kontaminiertes Blut erst nach Reinigung und Aufbereitung im Cellsaver zurückinfundiert wurde. Für den Unterschied bei der Freisetzung von NSE ist höchstwahrscheinlich die verringerte Hämolyse bei minimaler extrakorporaler Zirkulation verantwortlich.

6. Literaturverzeichnis

1. Aldea S, O`Gara P, Shapira O. Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. The Annals of Thoracic Surgery 1998; 65: 425-433
2. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. British Journal of Anaesthesia 2000; 85: 287-298
3. Andersen KS, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B, Holmsen H. Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery-a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. Scandinavian Cardiovascular Journal 2003; 37:356-362.
4. Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiotomy suction on the brain injury marker S100β after cardiopulmonary bypass. The Annals of Thoracic Surgery 2000; 69: 847-850
5. Anderson RE**,** Hansson LO**,** Nilsson O**,** Liska J**,** Settergren G**,** Vaage J**.** Increase in Serum S100A1-B and S100 BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. The Annals of Thoracic Surgery 2001; 71: 1512-1517
6. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. British Journal of Anaesthesia 2000; 84: 378-393
7. Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Lintin S, Saunders NR, Watterson KG, Martin PG. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. The Annals of Thoracic Surgery 1998; 65:480-484
8. Basile AM, Fusi C, Conti AA, Paniccia R, Trefoloni G, Pracucci G, Di Carlo A, Noferi D, Carbonetto F, Pretelli P, Calamai G, Vaccari M, Abbate R, Inzitari D. S-100 Protein and Neurone-Specific Enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: Preliminary observation of a 6-month follow-up study. European Neurology 2001; 45: 151-159
9. Baufreton C, Allain P, Chevailler A, Etcharry-Bouyx F, Corbeau JJ, Legall D, de Brux JL. Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation. The Annals of Thoracic Surgery 2005; 79:1597-1605.

10. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, Borello B, Budillon AM, Bacciottini F, Friggeri M, Costa A, Belli L, Battistelli L, Gherli T. Mini-cardiopulmonary bypass system: Results of a prospective randomized study. The Annals of Thoracic Surgery 2006; 81:1396- 1400
11. Benoit M, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponon I: Its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. Critical Care Medicine 2001;29:1880-1886
12. Bical O, Fromes Y, Gaillard D, Fischer M, Ponzio O, Deleuze P, Gerhardt MF, Trivin F. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2006; 29: 699-702
13. Brown Mahoney C, Donnelly JE. Impact of closed versus open venous reservoirs on patient outcomes in isolated coronary artery bypass graft surgery. Perfusion. 2000;15:467-72.
14. Bruckenberger Herzbericht 2005 [http://www.herzbericht.de/pdf/hzb18_05auszug.pdf]
15. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia.The Annals of Thoracic Surgery 1995; 59:398-402
16. de Vroege R, Huybregts R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Linley G, Mutlu J, Jansen E, Hack E, Eijsman L, Wildevuur C. The impact of heparin-coated circuits on hemodynamics during and after cardiopulmonary bypass. Artificial Organs 2005; 29:490-497.
17. de Vroege R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stooker W, Huybregts MA, Hack CE, van Barneveld L, Eijsman L, Wildevuur CR. The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. Anesthesia & Analgesia 2004; 98:1586-1594
18. Edmunds LH Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. The Annals of Thoracic Surgery 1998; 66: S12-16
19. Fang WC, Helm WE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP. Impact on minimum hematocrit during

cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgergy. Circulation 1997; 96: II- 194-199

20. Folliguet T, Villa E, Vandeneyden F, Laborde F. Coronary artery bypass graft with minimal extracorporeal circulation. The Heart Surgery Forum 2003; 6:1-5
21. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporal circulation. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2002, 22:527-533
22. Fujita M, Ishihara M, Ono K, Hattori H, Kurita A, Shimizu M, Mitsumaru A, Segawa D, Hinokiyama K, Kusama Y, Kikuchi M, Maehara T. Adsorption of inflammatory cytokines using a heparin-coated extracorporeal circuit. Artificial Organs 2002; 26:1020-1025.
23. Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: part III- does haemolysis affect their accuracy? Perfusion 1997; 12:171-177
24. Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schultze-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T. Predictive value of S-100ß and neuron-specific enolase serum levelsmfor adverse neurological outcome after cardiac surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2000; 119: 138-147
25. Gerristsen WB, van Bowen WJ, Wesselink RM, Smelt M, Morshuis WJ, van Dongen HP, Haas FJ, AArts LP. Significant reduction in blood loss in patients undergoing minimal extracorporeal circulation. Transfusion Medicine 2006; 16:329-334
26. Habib R, Zacharias A, Schwann T, Riordan C, Durham S, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: Should current practise be changed? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2003; 125:1438-1450
27. Hansbro SD, Sharpe DA, Catchpole R, Welsh KR, Munsch CM, McGoldrick JP, Kay PH. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: an in vivo comparison of standard roller pumps, nonocclusive roller pumps and centrifugal pumps. Perfusion 1999; 14:3-10

28. Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, SynowitzH. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychatry 2001; 70:95-100
29. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobiochemical outcome prediction after cardiac surgery. Stroke 2000; 31:645-650
30. Immer F, Pirovino C, Gygax E, Englberger L, Tevaerai H, Carrel T. Minimal versus conventional cardiopulmonary bypass: Assessment of intraoperative myocardial damage in coronary bypass surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2005; 28:701-704
31. Isgro F, Schmidt C, Pohl P, Saggau W. A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 1997; 11:640-644
32. Jansen P, te Velthuis H, Bulder E, Paulus R, Scheltinga M, Eijsman L, Wildevuur C. Reduction in prime volume attenuates the hyperdynamic response in after cardiopulmonary bypass. The Annals of Thoracic Surgery 1995; 60:544-550
33. Johnell M, Larsson R, Siegbahn A. The influence of different heparin surface concentrations and antithrombin-binding capacity on inflammation and coagulation. Biomaterials 2005; 26:1731-1739
34. Johnsson P, Bäckström M, Bergh C, Jönsson H, Lührs C, Alling C. Increased S 100 B in blood after cardiac surgery is a powerful predictor of late mortality. The Annals of Thoracic Surgery 2003; 75:162-168
35. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, Stahl E. Neurone-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporal circulation. The Annals of Thoracic Surgery 2000; 69: 750-754
36. Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia 1995; 9:694-699
37. Johnsson P. Markers of cerebral ischaemia after cardiac surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia; 1996, 10: 120-126

38. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Bäckström M, Bergh C, Blomquist S. S100β after coronary artery bypass : release pattern, source of contamination and relation to neuropsychological outcome. The Annals of Thoracic Surgery 1999; 68:2202-2208
39. Jonsson H, Johnsson P, Birch-Iensen M, Alling C, Westaby S, Blomquist S. S100β as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. The Annals of Thoracic Surgery 2001; 71:1433-1437
40. Karkouti K, Beattie WS, Wijeysundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2005; 129:391-400
41. Liebold A, Khosravi A, Westphal B, Skrabal C, Choi Y, Stamm C, Kaminski A, Als A, Birken T, Zurakowski D, Steinhoff G. Effect of closed minimized cardiopulmoray bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2006; 131:268-276
42. Lindholm L, Westerberg M, Bengsston A Ekroth R, Jensen E, Jeppson A. A Closed Perfusion System With Heparin Coating and Centrifugal Pump Improves Cardiopulmonary Bypass Biocompatibility in Elderly Patients. The Annals of Thoracic Surgery 2004; 78:2131-2138
43. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100β protein in assessment of cognitive dysfunction after general anaesthesia in different types of surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2002; 46:384-389
44. Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. Journal of Neurochemistry 1979; 33:319-329
45. Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D, Deslauriers R, Tian G, Salerno TA, Verna AM, Bosco G, Pierdomenico SD, Caccurullo F. Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1995; 109:787-795

46. Mirow N, Brinkmann T, Minami K, Tenderich G, Kleesiek K, Korfer R. Heparin-coated extracorporeal circulation with full and low dose heparinization: comparison of thrombin related coagulatory effects. Artificial Organs 2001; 25:480-485
47. Missler U, Orlowski N, Notzold A, Dibbelt L, Steinmeier E, Wiesmann M. Early elevation of S100β protein in blood after cardiac surgery is not a predictor of cerebral ischemic cerebral injury. Clinica Chimica Acta 2002; 321:29-33
48. Moen O, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Andersson C, Hogasen K, Venge P, Mollnes TE, Kierulf P. Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. The Annals of Thoracic Surgery 1996; 62:1134- 1140
49. Muehrcke DD, McCarthy PM, Kottke-Marchant K, Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: A randomized, masked clinical trial. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1996; 112:472–483.
50. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, Kur F, Christ F, Fraunberger P, Reichart B, Vicol C. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: Marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. The Annals of Thoracic Surgery 2005; 80:2326-2332
51. Oliver WC Jr, Nuttall GA, Ereth MH, Santrach PJ, Buda DA, Schaff HV. Heparin-coated versus uncoated extracorporeal circuit in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2003; 17:165-170.
52. Ovrum E, Brosstad F, Am Holen E, Tangen G, Abdelnor M. Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. Circulation 1995;92:2579–2584
53. Ovrum E, Tangen G, Oystese R, Ringdal MA, Istad R. Heparin-coated circuits (Duraflo II) with reduced versus full anticoagulation during coronary artery bypass surgery. Journal of Cardiac Surgery 2003; 18:140-146.
54. Ovrum E, Tangen G, Tollofsrud S, Ringdal MA. Heparin-coated circuits and reduced systemic anticoagulation applied to 2500 consecutive first-time

coronary artery bypass grafting procedures. The Annals of Thoracic Surgery 2003; 76:1144-8; discussion 1148.

55. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, Astras G, Triantafillou K, Papadakis E, Lidoriki AA, Iliopoulou E, Melissari EN. A prospective, double-blind study on the efficacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit. The Annals of Thoracic Surgery. 2003; 76:129-135.
56. Philipp A, Schmidt F-X, Foltan M, Gietl M, Thrum A, Kobuch R, Rupprecht L, Arlt M, Birnbaum D. Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme-Erfahrungsbericht aus über 1000 Anwendungen. Kardiotechnik 2006; 1: 3-8
57. Pleym H, Tjomsland O, Asberg A, Lydersen S, Wahba A, Bjella L, Dale O, Stenseth R. Effects of autotransfusion of mediastinal shed bloodon biochemical markers of myocardial damage in coronary surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2005; 49 :1248-1254
58. Pöling J, Rees W, Mantovani V, Klaus S, Bahlmann L, Ziaukas V, Hubner N, Warnecke H. Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis during bypass surgery with cold blood- or Calafiore cardioplegia. European Journal of Cardiothoracic Surgery 2006; 30:597-603
59. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, Levkoff SE, Marcantonio ER, Selke FW. Serologic markers of brain injury and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. Annals of Surgery 2006; 244:593-601
60. Rasmussen LS, Christiansen M, Eliasen K, Sander-Jensen K, Moller JT. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery- time profile and correlation with cognitive dysfunction. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2002; 46:547-551
61. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT.. Do blood levels of neurone-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1999; 43:495-500
62. Remadi JP, Rakotoarievelo Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. American Heart Journal 2006; 151:198 e1-e7

63. Rex S, Scholz M, Weyland A, Busch T, Schorn B, Buhre W. Intra- and extravascular volume status in patients undergoing mitral valve replacement: crystalloid vs. colloid priming of cardiopulmonary bypass. European Journal of Anaesthesiology 2006;23:1-9
64. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcome after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. The New England Journal of Medicine 1996; 335:1857-1863
65. Rodriguez-Castro D, Farrero E, Javierre C, Carrio M, Diaz-Prieto, Valero J, Fontanillas C, Castells E, Ventura J. Troponin repercussion of defibrillation at the end of cardiopulmonary bypass. Journal of Cardiac Surgery 2007; 22:192-194
66. Schönberger JP, Everts PA, Hoffmann JJ. Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. The Annals of Thoracic Surgery 1995;59:1549-55
67. Scott DA, Silbert BS, Blyth C, O'Brien J, Santamaria J. Blood loss in elective coronary artery surgery: a comparison of centrifugal versus roller pump heads during cardiopulmonary bypass. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2001; 15:322-5
68. Scott DA, Silbert BS, Doyle TJ, Blyth C, Borton MC, O'brien JL, de L Horne DJ. Centrifugal versus roller head pumps for cardiopulmonary bypass: effect on early neuropsychologic outcomes after coronary artery surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2002; 16:715-722
69. Shapira O, Aldea G, Treanor P, Chartrand R, DeAndrade K, Lazar H, Shemin R. Reduction of allogeneic blood transfusions after open heart surgery by lowering cardiopulmonary bypass prime volume. The Annals of Thoracic Surgery 1998; 65:724-730
70. Simon C, Roscitano A, Capuano F, Benedetto U, Di Nucci G, Tonelli E, Sinatra R. Effect of topic defibrillation on serum markers of myocardial damage. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2006; 5:75-77

71. Skrabal CA, Steinhoff G, Liebold A. Minimzing cardiopulmonary bypass attenuates myocardial damage after cardiac surgery. ASAIO Journal 2007; 53:32-35
72. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, Martin E, Vahl CF, Missler U, Wiesmann M, Böttiger BW. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgery patients. Anaesthesia 2004; 59:344-349
73. Svenmarker S, Engström KG, Karlsson T, Jansson E, Lindholm R, Aberg T. Influence of pericardial suction blood retransfusion on memory function and release of protein S100B. Perfusion 2004; 19:337-343
74. Takai H, Eishi K, Yamachika S, Hazama S, Nishi K, Ariyoshi T, Nakaji S, Matsumaru I. The efficacy of low prime volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary artery revascularization. The Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2004; 10:178-82.
75. Tayama E, Hayashida N, Akasu K, Kosuga T, Fukunaga S, Akashi H, Kawara T, Aoyagi S. Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: new heparin bonded bioline system. Artificial Organs 2000; 24:618-623
76. Taylor KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass The Annals of Thoracic Surgery 1998; 66:S20-24
77. Tigchelaar I, Gallandat Huet RC, Korsten J, Boonstra PW, van Oeveren W. Hemostatic effects of three colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass. European Journal of Cardiothoracic Surgery 1997; 11:626- 632
78. Ueno T, Iguro Y, Yamamoto H, Sakata R, Kakihana Y, Nakamura K. Serial measuremant of serum S100B protein as a marker of cerebral damage after cardiac surgery. The Annals of Thoracic Surgery 2003; 75:1892-1898
79. Vaislic C, Bical O, Farge C, Gaillard D, Ponzio O, Ollivier Y, Abdelmoumen Y, Robine B, Souffrant G, Bouharaoua T. Totally minimizied extracorporeal circulation: An important benefit for coronary artery bypass grafting in Jehovah´s witnesses. The Heart Surgery Forum 2003; 6:307-310
80. van Bowen WJ, Gerritsen WB, Zanen P, Grutters JC, van Dongen HP, Bernard A, Aarts LP. Pneumoprotein as a lung-specific biomarker of alveolar

permeability in conventional on-pump coronary artery bypass graft surgery vs mini-extracorporeal circuit: a pilot study. Chest 2005; 127:1190- 1195

81. Van Dijk et al. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2000; 120:632-639
82. Wandschneider W**,** Thalmann M**,** Trampitsch E**,** Ziervogel G**,** Kobinia G**.** Off-pump coronary operations significantly reduce S100 release: an indicator for less cerebral damage? The Annals of Thoracic Surgery 2000; 70:1577-1579
83. Wang KJ, Wu HH, Fang SY, Tseng ACC. Serum S-100β protein during coronary artery bypass graft surgery with or without cardiopulmonary bypass. The Annals of Thoracic Surgery 2005; 80:1371-1374
84. Weitkemper H, Troitzsch D, Körfer R. Elemente und Funktionsprinzip einer Herz-Lungen-Maschine. In: Tschaut RJ. Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis, 274, Pabst Science Publishers, Lengerich 1999
85. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. The Annals of Thoracic Surgery 1996; 61:88-92
86. Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, van Oeveren W, Bhatnagar NK, Brown S, Halligan PW. Is there a relationsship between serum S100β protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2000; 119:132-137
87. Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum D, Keyl C. Four years´ experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. Artificial Organs 2004; 28:1082- 1088

7 Anhang

7.1 Tabellen

Tabelle 7.1: Demographische Daten

	Standard-HLM	MECC	P
Alter [Jahre]	61,4 ± 11,3 (n=15)	64,6 ± 7,8 (n=16)	0,06 (n.s.)
Größe [cm]	173,5 ± 6,3 (n=15)	172,5 ± 7,2 (n=16)	0,21 (n.s.)
Gewicht [kg]	85,6 ± 11,5 (n=15)	78,9 ± 11,7 (n=16)	0,59 (n.s.)
Anzahl Bypässe [n]	2,9 ± 1,0 (n=15)	2,6 ± 0,7 (n=16)	0,74 (n.s.)
EF [%]	68,6 ± 13,5 (n=15)	65,7 ±11,7 (n=16)	0,67 (n.s.)
CI [l/min/m^2]	2,1 ± 0,5 (n=10)	2,1 ± 0,3 (n=7)	0,40 (n.s.)

Tabelle 7.2: Zeiten während EKZ

	Standard-HLM	MECC	P
Perfusionszeit [min]	91,1 ± 21,3 (n=14)	75,0 ± 22,7 (n=15)	0,95 (n.s.)
Ischämiezeit [min]	54,6 ± 13,1 (n=15)	46,9 ±16,6 (n=16)	0,86 (n.s.)
Reperfusionszeit [min]	34,1 ± 10,3 (n=15)	25,3 ± 8,9 (n=16)	0,66 (n.s.)

Tabelle 7.3: Hämoglobinwerte

	Standard-HLM	MECC	P
Hb präoperativ [g/dl]	14,30 ±1,02 (n=15)	13,42 ± 1,68 (n=16)	0,106 (n.s.)
Hb min an HLM [g/dl]	7,83 ± 0,73 (n=15)	10,19 ± 1,63 (n=16)	**0,004**
Hb max an HLM [g/dl]	8,94 ± 0,74 (n=15)	11,28 ± 1,39 (n=16)	**0,023**

Tabelle 7.4: Körpertemperatur während EKZ

	Standard-HLM	**MECC**	**P**
minimale Temeratur an HLM [°C]	33,14 ± 0,89 (n=15)	33,89 ± 1,00 (n=16)	0,66 (n.s.)
Temperatur nach Erwärmung [°C]	36,79 ± 0,59 (n=14)	36,66 ± 0,44 (n=13)	0,30 (n.s.)

Tabelle 7.5: Präoperative Werte der Ischämiemarker

	Standard- HLM	**MECC**	**p**
S-100β [µg/L]	0,060 ± 0,030 (n=15)	0,073 ± 0,043 (n=16)	0,38 (n.s.)
NSE [µg/l]	18,0 ± 9,0 (n=15)	21,3 ± 10,4 (n=16)	0,30 (n.s.)

Tabelle 7.6: AUC der Ischämiemarker

	Standard-HLM	**MECC**	**p**
S-100ß [µg/L*h]	31,3 ±14,3 (n=15)	14,6 ±10,6 (n=16)	**0,01**
NSE [[µg/l*h]	1047 ±441 (n=15)	724 ±224 (n=16)	**0,05**

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Prinzip der extrakoproalen Zirkulation	Seite 15
Abbildung 2.2:	Prinzip der minimalen extrakoporalen Zirkulation	Seite 19
Abbildung 3.1:	Geschlechterverteilung der beiden Gruppen	Seite 24
Abbildung 3.2:	Durchschnittsalter der Probanden	Seite 25
Abbildung 3.3:	Art der Op innerhalb der Gruppen	Seite 25
Abbildung 3.4:	Präoperative Hämoglobinwerte	Seite 26
Abbildung 3.5:	Minimale Hb-Werte während EKZ	Seite 27
Abbildung 3.6:	Maximale Hb-Werte während EKZ	Seite 27
Abbildung 3.7:	Perfusionszeiten	Seite 28
Abbildung 3.8:	Ischämiezeiten	Seite 28
Abbildung 3.9:	Reperfusionszeiten	Seite 29
Abbildung 3.10:	Minimale Temperatur während EKZ	Seite 29
Abbildung 3.11:	Temperatur nach Wiedererwärmung	Seite 30
Abbildung 3.12:	Präoperative S-100ß-Spiegel	Seite 31
Abbildung 3.13:	Verlauf der S-100ß-Spiegel	Seite 32
Abbildung 3.14:	Präoperative NSE-Spiegel	Seite 33
Abbildung 3.15:	Verlauf der NSE-Spiegel	Seite 34

8. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Katrin Judemann
Geburtsdatum	10. April 1979
Geburtsort	Regensburg
Familienstand	ledig

Schulausbildung

1985-1989	Grundschule Bad Abbach
1989-1998	Donau-Gymnasium Kelheim
06/1998	Abitur (Leistungskurse Mathematik/Physik)

Studium

10/1998-03/1999	Studium der Wirtschaftsinformatik an der Universität Regensburg
04/1999-03/2001	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München
03/2001	Ärztliche Vorprüfung
04/2001-04/2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
03/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruf

Seit 05/2005	Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum der Universität Regensburg

9. Danksagung

Prof. Dr. med. Kai Taeger danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können.

Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle Herrn PD Dr. med. Christoph Wiesenack danken. Durch seine konstruktiven Anregungen, seinem fachlichen Rat, seiner Motivation, seinem Optimismus und seiner Geduld trug er wesentlich zur Entwicklung und vor allem zum Vollenden dieser Arbeit bei.

Ein herzlicher Dank gilt Herr Dr. med. Joachim Koppenberg für die Ausarbeitung und Realisierung des Studiendesigns. An der praktischen Umsetzung der Studie war er maßgeblich beteiligt und unterstützte durch sein freundliches und hilfsbereites Wesen das Entstehen dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie, der Klinik für Herz- Thorax - Chirurgie und der Abteilung für Kardiotechnik, die an dieser Studie beteiligt waren, möchte ich für die freundliche Zusammenarbeit und praktische Unterstützung danken.

Mein Dank gilt auch denen, die nicht namentlich aufgeführt sind, aber erheblich zum Gelingen und Vollenden dieser Arbeit beigetragen haben, sei es durch fachliche Anregungen oder einfach nur aufmunternde Worte zur richtigen Zeit.