

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Zusammenhang zwischen Permeabilitätsänderungen peripherer und
pulmonaler Kapillaren vor und nach coronaren
Bypassoperationen unter Verwendung der Herzlungenmaschine im
Vergleich zu Bypassoperationen am schlagenden Herzen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Matthias Michael Tobias Pfaffendorf

aus
München

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Christ

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. René Schramm

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2011

Gewidmet
meiner geliebten Schwester
Marie-Christine

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Herzbypassoperation	2
1.1.1	Herzbypassoperationen mit extrakorporaler Zirkulation.....	2
1.1.2	Herzbypassoperationen am schlagenden Herzen	3
1.2	Operationsbedingte pathophysiologische Veränderungen.....	4
1.2.1	Die Akute-Phase-Reaktion	4
1.2.2	Flüssigkeitsverschiebungen im Körper	7
1.2.3	Klinische Relevanz.....	8
1.3	<i>In-vivo</i>-Erfassung der Permeabilität.....	9
1.3.1	Venöse Kompressionsplethysmographie.....	9
1.3.2	Pulmonaler Permeabilitätsindex	11
1.4	Ziel der Arbeit.....	12
2	MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1	Patienten der Studie	14
2.1.1	Allgemeines.....	14
2.1.2	Einverständniserklärung.....	14
2.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.1.4	Studiengruppen	16
2.1.5	On-pump-Gruppe	17
2.1.6	Off-pump-Gruppe	17
2.1.7	Nachträgliche Studienausschlüsse.....	18
2.2	Perioperative ärztliche Maßnahmen.....	18
2.2.1	Anästhesiologische Betreuung	18
2.2.2	Infusions- und Transfusionstherapie	20
2.2.3	Chirurgische Vorgehensweise	21
2.2.4	Operation mit extrakorporaler Zirkulation	22
2.2.5	Operation am schlagenden Herzen.....	29

2.3	Venöse Kompressionsplethysmographie	30
2.3.1	Funktionsprinzip	30
2.3.2	Analyse der Volumenänderung	33
2.3.3	Bestimmung des arteriellen Blutflusses	36
2.3.4	Ablauf der Messung	36
2.4	Diskontinuierliche transpulmonale Thermodilution	38
2.4.1	Funktionsprinzip der transpulmonalen Thermodilution	38
2.4.2	Prinzip der Volumenberechnung	40
2.4.3	Berechnung des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindexes	42
2.4.4	Ablauf der Messung	45
2.5	Pulmonalarterienkatheter	46
2.6	Studienablauf	47
2.7	Statistische Auswertung der Daten	48
3	ERGEBNISSE	50
3.1	Patientendaten	50
3.2	Operationscharakteristika	51
3.3	Postoperativer Verlauf	52
3.3.1	Aufenthaltsdaten	52
3.3.2	Komplikationsrate	53
3.4	Venöse Kompressionsplethysmographie	53
3.4.1	Präoperative Ausgangslage	53
3.4.2	Perioperative Veränderungen	54
3.4.3	Postoperative Unterschiede	55
3.5	Pulmonale Druckverhältnisse	56
3.5.1	Präoperative Ausgangslage	56
3.5.2	Perioperative Veränderungen	56
3.5.3	Postoperative Unterschiede	57

3.6	Transpulmonale Thermodilution	57
3.6.1	Präoperative Ausgangslage	57
3.6.2	Perioperative Veränderungen	58
3.6.3	Postoperative Unterschiede	61
3.6.4	Beeinflussung der Hämodynamik	62
3.7	Perioperative Flüssigkeitsverschiebungen	62
3.8	Laborparameter	63
3.9	Korrelationen	64
3.9.1	Zusammenhang mit den Operationszeiten	65
3.9.2	Zusammenhang mit der Flüssigkeitsfiltrationskapazität	65
3.9.3	Zusammenhang mit den intraoperativen Volumenbilanzen	65
4	DISKUSSION	67
4.1	Der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex PVPI	67
4.1.1	Veränderungen des PVPI durch die HLM	68
4.1.2	Zusammenhang zwischen dem PVPI und der Einsatzdauer der HLM	70
4.1.3	Veränderungen des PVPI bei Operationen am schlagenden Herzen	70
4.1.4	Zusammenhang zwischen dem PVPI und der Filtrationskapazität	71
4.1.5	Zusammenhang zwischen dem PVPI und perioperativen Volumenbilanzen	72
4.2	Sonstige Auffälligkeiten	73
4.2.1	Anzahl der Bypässe	74
4.2.2	Änderungen der Herzfrequenz	74
4.2.3	Änderungen des systemischen Gefäßwiderstandes	74
4.2.4	Änderungen des Herzindex und des Kontraktilitätsindex	75
4.3	Die statistische Power	75
4.4	Ausblick	77
5	ZUSAMMENFASSUNG	79

6	APPENDIX	83
6.1	Abkürzungsverzeichnis	83
6.2	Abbildungsverzeichnis	86
6.3	Tabellenverzeichnis	87
6.4	Literaturverzeichnis	89
6.5	Danksagung.....	103

1 EINLEITUNG

Seit vielen Jahren ist die chronische ischämische Herzkrankheit, oder auch koronare Herzkrankheit (KHK) genannt, Behandlungsgrund Nummer Eins in deutschen Krankenhäusern. So wurden im Jahre 2002 (72) 434000 Patienten mit dieser Diagnose aus einer vollstationären Behandlung entlassen oder verstarben daran im Krankenhaus (s. **Abbildung 1.1**).

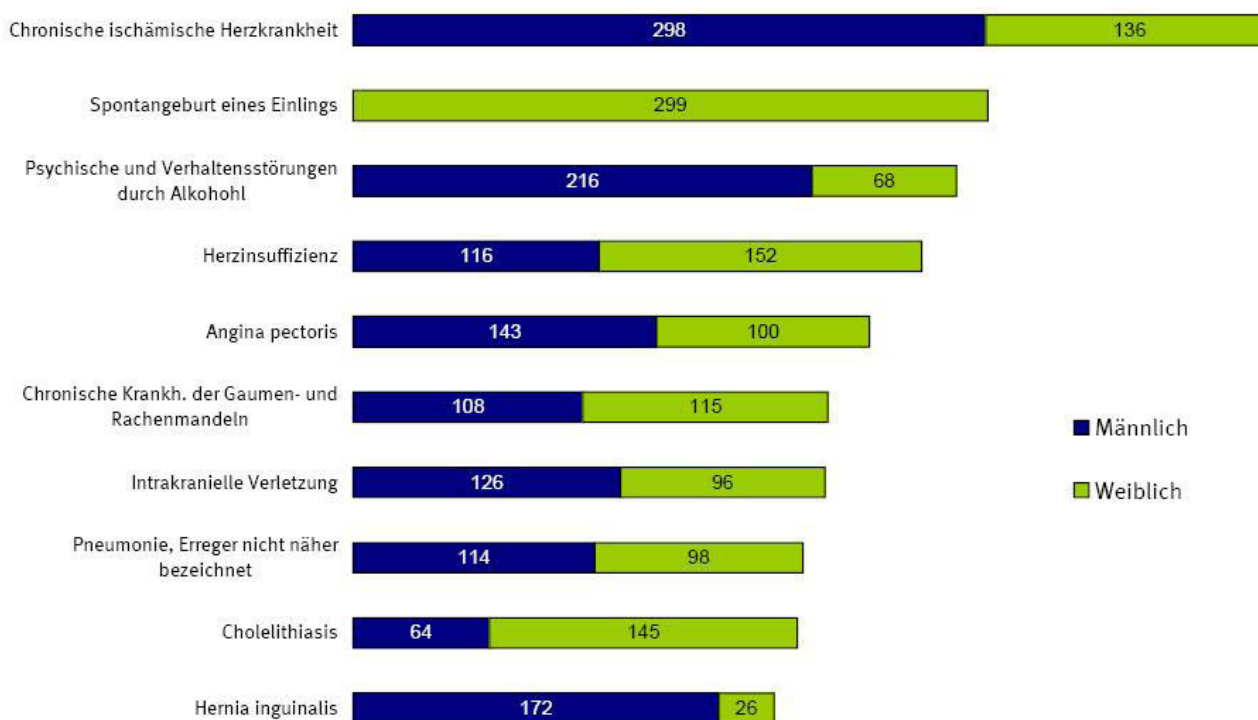


Abbildung 1.1: Krankenhausentlassdiagnosen aus dem Jahre 2002

Aus vollstationärer Krankenhausbehandlung entlassene Patientinnen und Patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2002 nach ausgewählten Diagnosekapiteln - Anzahl in 1000 (72).

Die Graphik zeigt die Bedeutung der Diagnose „Chronische ischämische Herzkrankheit“ an deutschen Krankenhäusern. Die damit verbundene „Angina pectoris“ folgt auf Rang 5.

Mit Einführung des DRG-Systems in Deutschland im Jahre 2003 endete diese Form der statistischen Erfassung. Doch auch neuere Zahlen untermauern die herausragende Bedeutung dieser Erkrankung. So zeigt die Todesursachenstatistik 2007, dass von den insgesamt 827155 verstorbenen Bundesbürgern 358683 (43,4%) Erkrankungen aus dem Diagnosekapitel „Krankheiten des Kreislaufsystems“ erlitten. Darin sind als Untergruppen „Ischämische

Herzkrankheiten“, „Akuter Myokardinfarkt“ sowie „Rezidivierender Herzinfarkt“ enthalten, die zusammen 200840 (24,3%) Todesfälle des Jahres 2007 ausmachen (73).

Aufgrund dieser epidemiologischen Relevanz kardialer Erkrankungen befassen sich zwangsläufig große Teile des deutschen Gesundheitswesens mit ihrer Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, sowie der weiteren Erforschung. Neben der medikamentösen Behandlung und der perkutanen transluminären koronaren Angioplastie (PTCA) gehört die operative Koronarrevaskularisation im Sinne so genannter Herzbypassoperationen zu den Stützpfeilern der symptomatischen Heilverfahren der KHK (31). In der modernen Herzchirurgie gibt es für diese Operationen zwei grundlegende Methoden: entweder man verwendet eine Herz-Lungen-Maschine, oder man operiert am schlagenden Herzen.

1.1 Die Herzbypassoperation

1.1.1 Herzbypassoperationen mit extrakorporaler Zirkulation

Die Chirurgie der Koronarerkrankungen begann 1906 und hatte lange mit dem Problem zu kämpfen, dass eine Operation „am offenen Herzen“ nicht möglich war. Darunter verstand man zu jener Zeit eine Eröffnung des Herzens oder der Koronararterien, was ohne künstlichen Umgehungskreislauf unweigerlich zum Ausbluten des Patienten geführt hätte (74). So wurden in der frühen Koronarchirurgie zervikothorakale Sympathektomien, intramyokardiale Einpflanzungen der A. thoracica interna, koronare Thrombendarteriektomien und Desobliterationen des Koronarostiums durchgeführt (74). Voraussetzung für die Durchführung von Eingriffen „am offenen Herzen“ war die Einführung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) mittels Herz-Lungen-Maschine (HLM) durch John H. Gibbon im Jahre 1953 (22).

Heute ist die konventionelle koronare Bypassoperation unter Verwendung der HLM mit 62023 von 147511 Eingriffen (Deutschland, Stand 2005) immer noch die am häufigsten durchgeführte kardiochirurgische Operation in Deutschland. Sie gilt mit einer Gesamtmortalität von 3,0% als sicher und effektiv (27). Für die Anlage der EKZ wird der Patient typischerweise median sternotomiert und anschließend der Herzbeutel eröffnet. Der Anschluss an die HLM erfolgt durch Platzierung einer Kanüle im rechten Vorhof oder in den Vv. cavae. Hiervon wird das venöse Blut zur HLM geleitet, wo es durch einen Wärmetauscher auf eine gewünschte

Temperatur gebracht wird. Danach wird in einem Oxygenator das Blut mit Sauerstoff angereichert, sowie Kohlendioxid eliminiert. Von dort wird das Blut durch eine in der Aorta ascendens platzierte Kanüle in einem kardiopulmonalen Bypass (CPB) wieder an den Patienten zurückgegeben (5). Das ermöglicht ein Ausschalten des Herzens aus dem großen Kreislauf, wobei die Lunge nur noch über die Aa. bronchiales versorgt wird. Das Herz wird zusätzlich durch Kardioplegie für die Dauer der Koronaranastomosierung in einen Stillstand versetzt.

1.1.2 Herzbypassoperationen am schlagenden Herzen

Bereits 1964, gerade einmal elf Jahre nach Gibbons Einführung der Herz-Lungen-Maschine, gelang es Kolessov et al. eine Herzbypassoperation am schlagenden Herzen über eine linke Thorakotomie erfolgreich durchzuführen (43). Allerdings wurde die Methode zur damaligen Zeit wegen ihres Schwierigkeitsgrades und der gerade neu entwickelten Technik des Herzstillstandes mittels Kardioplegie vorerst nicht weiter verfolgt.

Eine Renaissance erlebte die Technik Mitte der 1990er Jahre. Wegen einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die bei der Verwendung einer HLM ausgelöst werden können (17;47), wurde die Operation am schlagenden Herzen, oder auf englisch der „Off Pump Coronary Bypass“ (OPCAB) als Alternative wiederentdeckt. Dies wurde vor allem durch die Entwicklung von Instrumentarien, die einzelne Bereiche des Epikards fixieren und für die Dauer der Anastomosennaht relativ ruhig stellen konnten, möglich. Frühe, handgehaltene Systeme wurden dabei von mechanischen Stabilisatoren abgelöst. Diese werden am Operationstisch befestigt und über einen Unterdruck das Epikard fixiert (70). Um größere Blutverluste aus der Koronararterie zu verhindern, wird das betroffene Herzkranzgefäß für die Dauer der Anastomose komplett verschlossen. Alternativ kann ein intravasales Shuntröhrchen eingebracht werden, um das herum der Bypass genäht wird. Vor Beendigung der Anastomose wird das Röhrrchen wieder entfernt.

Heute wird zunehmend mit dieser Technik operiert. Allein von 2004 bis 2005 stieg ihr Anteil an allen Herzbypassoperationen von 7,1% auf 9,7%. Dabei wiesen in Deutschland die OPCAB-Operationen mit 2% eine um ein Drittel niedrigere Mortalität als die Bypassoperationen unter Verwendung einer Herzlungenmaschine auf (27).

Ob, und wenn ja, in welchem Ausmaß die Operation am schlagenden Herzen nun besser ist für den Patienten, ist nach wie vor umstritten. Im Folgenden wird spezifischer auf Unterschiede sowie Vor- und Nachteile der beiden Operationstechniken eingegangen.

1.2 Operationsbedingte pathophysiologische Veränderungen

1.2.1 Die Akute-Phase-Reaktion

Eines der Hauptprobleme der Operation mit kardiopulmonalem Bypass stellt die Auslösung eines Systemisch Inflammatorischen Reaktionssyndroms (SIRS) dar. Für die Entstehung eines solchen SIRS werden viele verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht (61;78). Über ganz unterschiedliche Systeme nehmen sie Einfluss auf die Entstehung einer so genannten Akute-Phase-Reaktion, deren genauer Ablauf im Folgenden erklärt wird. Einen groben Überblick über das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren gibt **Abbildung 1.2**.

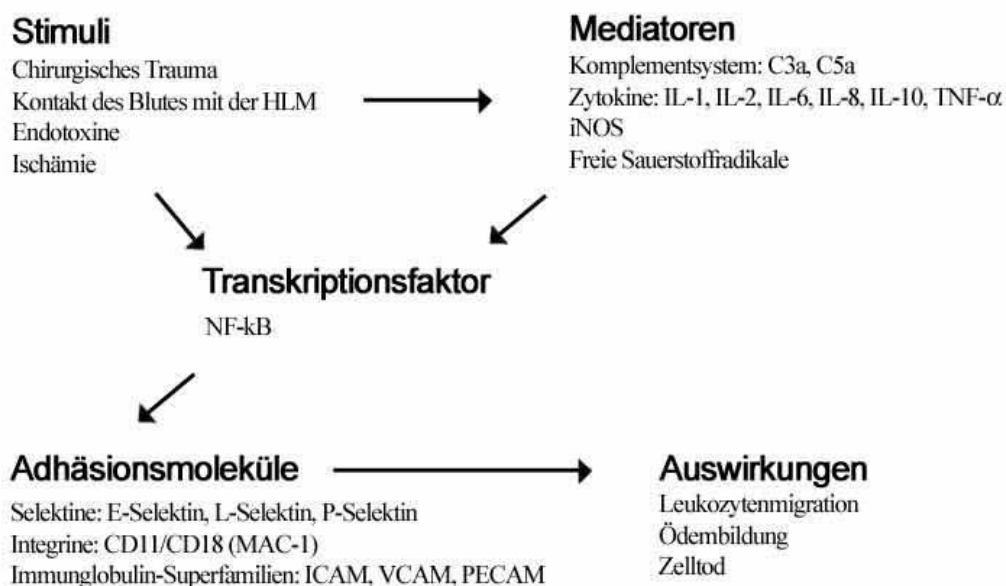


Abbildung 1.2: Akute-Phase-Reaktion auf die Operation am offenen Herzen

*Diverse Stimuli führen zur Ausschüttung einer Vielzahl an Mediatoren, mit welchen sie gemeinsam den Transkriptionsfaktor NF-κB aktivieren. Dieser führt zur Produktion von Adhäsionsmolekülen, die eine Leukozytenmigration mit Ödembildung und dem Untergang von Zellen nach sich zieht.
Modifiziert nach Paparella (61).*

Durch die Fremdoberfläche der HLM kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems, hauptsächlich über den so genannten alternativen Aktivierungsweg. Dem Schlauchsystem der HLM fehlen die vom Endothel produzierten Faktoren, die hemmend auf den Kofaktor C3 wirken, so dass dieser zusammen mit vom Gerinnungssystem aktiviertem Kallikrein die Bildung der Anaphylatoxine C3a und C5a begünstigt. Diese verursachen ihrerseits Veränderung der Gefäßpermeabilität, eine Adhäsion von Leukozyten und aktivieren Makrophagen sowie Granulozyten im Gewebe (12). Die von den Granulozyten freigesetzten Endotoxine, die bei Patienten nach einer Operationen mit HLM regelmäßig im Blut gefunden werden, sind ein Faktor bei der Entstehung eines SIRS (64;79). Ein Akut-Phase Protein bindet bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) im Blut und bildet einen Komplex mit ihnen. Dieser Komplex stimuliert ebenso wie die Faktoren des Komplementsystems die Synthese entzündungsfördernder Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) oder IL-8. Sowohl diese Zytokine, als auch Endotoxine können über die induzierbare NO-Synthetase (iNOS) zu einer Freisetzung von Stickoxid (NO) aus den Endothelzellen führen. Das ausgeschüttete NO hat unter anderem eine Vasodilatation und Steigerung der Gefäßpermeabilität (61), sowie eine myokardiale Dysfunktion (60) zur Folge.

Das Enzym iNOS, die freien Sauerstoffradikale, die Anaphylatoxine C3a und C5a, LPS sowie das Zytokin TNF- α , deren Bildung wie beschrieben induziert wird, ziehen eine Aktivierung des Nukleären Faktors κ B (NF- κ B) nach sich. NF- κ B ist ein Transkriptionsfaktor, der eine verstärkte Bildung von Adhäsionsmolekülen auslöst (16). Die Wirkung dieser Adhäsionsmoleküle demonstriert Abbildung 1.3.

Zu den Adhäsionsmolekülen gehören Selektine und Integrine. Die Selektine für Plättchen (P-Selektin) und Leukozyten (L-Selektin) stimulieren die Bildung von Leukozyten-Plättchen-Aggregaten. Im Kontakt mit den Selektinen eines geschädigten Endothels (E-Selektin) führt das zu einer geringen Affinitätsbindung der Leukozyten und Endothelzellen. Es kommt zu einer Rekrutierung neutrophiler Granulozyten aus dem Blut und zu einem Rollen („rolling“) der Granulozyten entlang des geschädigten Endothels. Im nächsten Schritt wird über Integrine, welche an Gefäßzell-Adhäsionsmoleküle (VCAM) und interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM) binden, ein festes Anhaften der Leukozyten an der Gefäßwand ermöglicht. Über Plättchen-/Endothelzell-Adhäsionsmoleküle (PECAM) wird die Migration der anhaftenden

Leukozyten in das Interstitium vermittelt. Dort entleeren die Leukozyten ihre mit proteolytischen Enzymen, Leukotrienen und freien Sauerstoffradikalen gefüllten Granula, was eine Fett-Peroxidation der Endothelzellen, Zelluntergang sowie eine Gefäßpermeabilitätssteigerung mit konsekutiver Ödembildung zur Folge hat (39). Auf diese interstitielle Flüssigkeitsansammlung wird im nächsten Abschnitt genauer eingegangen.

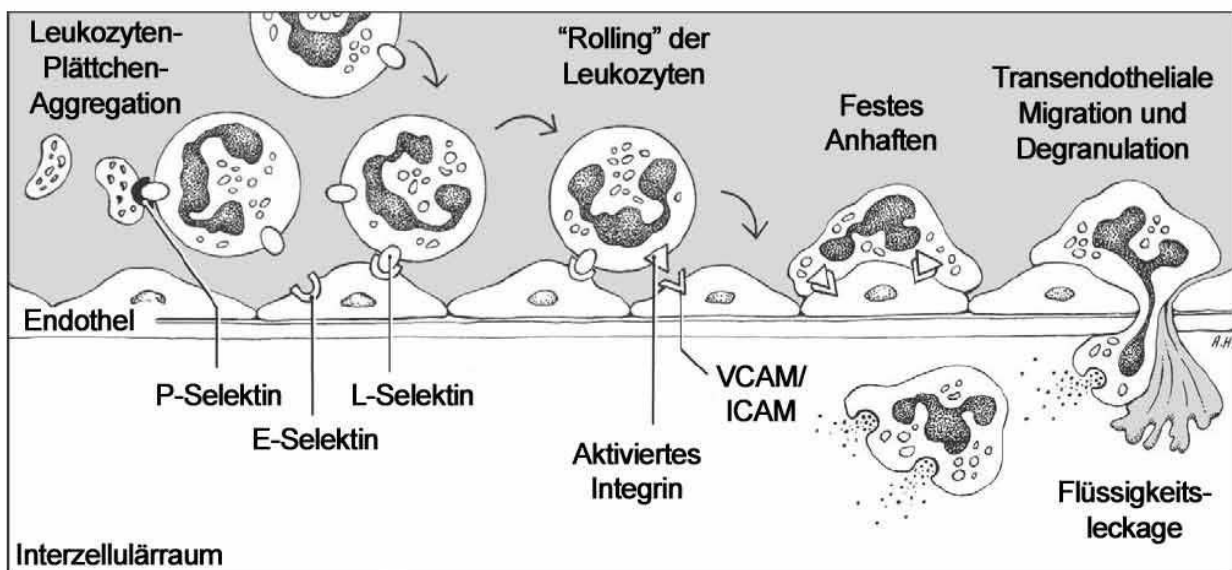


Abbildung 1.3: „Rolling“, „sticking“ und Migration der Leukozyten in den Interzellularraum

Rekrutierung neutrophiler Granulozyten aus der Blutbahn. „Rolling“ mittels exprimierter Selektine (P-/E-/L-Selektine) und eine festes Anhaften („sticking“) durch Integrine (Aktiviertes Integrin, VCAM, ICAM). Die darauf folgende Migration in das Interstitium hat eine Degranulation der Leukozyten zur Folge, die für Zelluntergang und Ödembildung verantwortlich gemacht wird. Modifiziert nach Handforth (61).

Genau diese Akute-Phase-Reaktion ist einer der großen Nachteile der Herzbypassoperation mit HLM und einer der Gründe, warum die alternative Operationstechnik am schlagenden Herzen wieder in die Operationssäle einzog. In der Tat konnte nachgewiesen werden, dass diese Methode im Vergleich zur Operation mit HLM den oxidativen Stress und die Entzündungsreaktion signifikant zu reduzieren vermag (53). Gerade TNF- α scheint dabei der Parameter zu sein, der am stärksten zwischen beiden Methoden differiert (67). Verantwortlich dafür, dass überhaupt eine Akute-Phase-Reaktion bei der Operation ohne HLM von statten geht, ist die chirurgische Manipulation sowie die auch hierbei vorkommenden Endotoxinämien, die

beide einen adäquaten Reiz zur Aktivierung des Komplementsystems und dabei ebenfalls in erster Linie des alternativen Weges darstellt (25). Bei der Aktivierung des Immunsystems im Sinne von T- und B-Zell-vermittelter Abwehr zeigen sich zwischen beiden Techniken allerdings keine Unterschiede (4).

Insgesamt bietet die Off-pump-Operation am schlagenden Herzen zumindest in Hinsicht auf die Entzündungsreaktion Vorteile gegenüber der herkömmlichen Vorgehensweise mit einer HLM.

1.2.2 Flüssigkeitsverschiebungen im Körper

Die Akute-Phase-Reaktion führt wie oben beschrieben zur Endothelschädigung mit konsekutiver Ödembildung in den verschiedenen Organen. Gerade TNF- α , das eine wichtige Rolle bei der Entzündungsreaktion im Rahmen einer Herzbybypassoperation spielt, scheint reversible Endothelschäden an den Kapillaren hervorzurufen (81). Dabei scheint auch dem Enzym iNOS eine entscheidende Rolle zuzukommen. So konnte Worrall bereits 1997 nachweisen, dass bei Inhibition der iNOS die Schrankenstörungen am Myokard und an den systemischen Gefäßen reduziert werden konnten (82).

Auch Studien, welche die Flüssigkeitsverschiebungen im Patienten eher global betrachteten, kamen zu eindeutigen Ergebnissen. Über verschiedene Ansätze konnte gezeigt werden, dass es bei Verwendung der Herz-Lungenmaschine zu einer Ansammlung von Flüssigkeit im Interstitium kommt (28;59). Im tierexperimentellen Versuch konnte auch belegt werden, dass sich diese Flüssigkeitsansammlung abhängig von der intraoperativen Körperkerntemperatur in unterschiedlichen Organen unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Dabei kam es bei Operationen in Hypothermie, wie es bei Operationen unter Verwendung der Herzlungenmaschine der Fall ist, vor allem zu einer Zunahme des Wassergehaltes in der Lunge, den Skelettmuskeln und im Gastrointestinaltrakt. Im Vergleich zu Operationen in Normothermie, also entsprechend den Verhältnissen bei OPCAB-Operationen, lagen die größten Unterschiede im Herzmuskel, den Skelettmuskeln und dem Gastrointestinaltrakt, die jeweils in Hypothermie mehr Wasser aufnahmen (29). Für die Skelettmuskulatur der Extremitäten konnte dieser Zusammenhang auch schon mittels venöser Kompressionsplethysmographie *in vivo* nachgewiesen werden. Dabei

lagen die Flüssigkeitsverschiebungen der Gruppe mit Herz-Lungen-Maschine signifikant höher als die der Gruppe mit einer Off-pump-Operation (66).

Die Lunge nimmt bei diesem Vergleich zusammen mit dem Herz gewissermaßen eine Sonderstellung ein. Sie wird bei der extrakorporalen Zirkulation nur durch die Aa. bronchiales durchblutet. Die übrige Durchblutung über die A. pulmonalis entfällt bei Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine. So sollte man meinen, dass die Lunge neben dem Herzen Hauptort der Entzündung und Endothelschädigung und damit der Ödembildung ist. Es wurde gezeigt, dass die proinflammatorischen Zytokine ihre größte Konzentration im Koronarsinus haben, das Herz also wohl Hauptproduzent dieser Mediatoren ist. Auffällig ist allerdings der große transpulmonale Gradient von IL-6 und E-Selektin, der darauf schließen lässt, dass deren Hauptwirkungsgebiet am ehesten die Lunge darstellt (52). Anderweitig wurde nachgewiesen, dass beim kardiopulmonalen Bypass durch Alveolarmakrophagen größere Mengen an IL-6, IL-8 und TNF- α produziert werden als von Plasmamonozyten (45). Daraus sollte eigentlich eine Entzündungsreaktion der Lungenendothelien resultieren, die zu einer Permeabilitätsstörung und Ödembildung führt. Das Tierexperiment legt diesen Schluss nahe. Allerdings konnten mittels transpulmonaler Thermodilution *in vivo* noch keine Veränderungen des extravasalen Lungenwassers (EVLW) festgestellt werden (18;76), ebenso wenig wie für den pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) (34), beides Marker für den Flüssigkeitsstatus der Lunge.

1.2.3 Klinische Relevanz

All diese pathophysiologischen Veränderungen haben auch noch weitere, für den Patienten negative Konsequenzen. Aus der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine als auch aus der chirurgischen Manipulation resultiert wie beschrieben eine Permeabilitätsstörung der Endothelien mit konsekutiver Ödembildung in den Organen. Diese interstitielle Flüssigkeitsansammlung kann die Gewebepfusion und -oxygenierung und somit auch die Organfunktion schwer beeinträchtigen und zur Entwicklung postoperativer Komplikationen beitragen. Es kann zu Funktionsstörungen der Leber, der Niere, zum Pumpversagen des Herzens,

zum Lungenödem, zu Blutgerinnungsstörungen, zu neurologischen Dysfunktionen und letztendlich zu einem Multiorganversagen kommen (7;61;78;79).

1.3 *In-vivo*-Erfassung der Permeabilität

Um Permeabilitätsveränderungen *in vivo* überwachen und quantifizieren zu können, gibt es mitunter folgende zwei Methoden: zum einen die venöse Kompressionsplethysmographie (VKP); sie stellt ein etabliertes Verfahren dar, mit welchem man die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) der Kapillaren der Extremitätenmuskulatur bestimmen kann. Zum anderen gibt es die transpulmonale Thermodilution, über die unter anderem ein pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI) erfasst werden kann. Vor der späteren ausführlichen Beschreibung dieser Techniken wird im Folgenden nur kurz auf die Grundlagen und die historische Entwicklung eingegangen.

1.3.1 Venöse Kompressionsplethysmographie

Die theoretischen Grundlagen für die Erklärung der Flüssigkeitsbewegungen zwischen Kapillaren und Interstitium erarbeitete Ernest Starling Ende des 19. Jahrhunderts (71). Sein Modell geht von osmotischen und hydrostatischen Druckgradienten über das Endothel aus, die sich gegenseitig beeinflussen, die so genannten Starling-Ludwig-Kräfte. Das Maß der Flüssigkeitsbewegung über das Endothel wird dabei durch die Starling-Landis-Gleichung beschrieben.

$$\pm J_v = K_f \cdot [(P_k - P_i) - \sigma (\pi_k - \pi_i)] \quad \text{Gleichung 1.1}$$

J_v : Flüssigkeitsfiltration (+ ins Interstitium/- in die Kapillare)

K_f : Filtrationskoeffizient pro filtrierender Gefäßoberfläche

P : Hydrostatischer Druck

π : Onkotischer Druck

k : Kapillär

i : Interstitiell

σ : Osmotischer Reflexionskoeffizient des zu filtrierenden Volumens
(0-1, 0: volle Durchlässigkeit, 1: volle Reflexion am Endothel)

Am konkreten Beispiel für intraoperative Veränderungen nimmt einer Studie aus dem Jahre 1998 zufolge der onkotische Druck im Plasma während Knieoperationen in Spinalanästhesie fast immer ab, wohingegen sich die Werte für P_i und π_i selbst bei starken Flüssigkeitsverschiebungen nur unwesentlich verändern. K_f , die Größe der perfundierten Gefäßoberfläche, der Lymphfluss und der Reflexionskoeffizienten hingegen können zu- oder abnehmen (15).

Zur nichtinvasiven Erfassung dieser Parameter benötigt man einen venösen Kompressionsplethysmographen. Auf den Erkenntnissen Starlings basierend, entwickelten Hewlett und Zwaluwenburg bereits 1909 den ersten venösen Kompressionsplethysmographen, der Messungen über Veränderungen der Variable „hydrostatischer Druck“ vornahm, um den Blutfluss im Arm beurteilen zu können (32). Weiterentwickelt wurde das Prinzip 1953 von Whitney in Form einer Mercury-in-Silastic-Strain-Gauge-Plethysmographie (MSG), welche die Anwendung enorm vereinfachte. Dabei lag das Einsatzgebiet immer noch hauptsächlich bei der nichtinvasiven Ermittlung des arteriellen Blutflusses und des venösen Druckes in einer Extremität (80). Seit 1987 modifizierten und entwickelten Gamble, Gartside und Christ et al. kontinuierlich die MSG weiter (21). 1997 entwickelten Christ et al. dann einen neuen, computergestützten venösen Kompressionsplethysmographen (VKP). Dieses Gerät war in seiner Anwendung noch einmal einfacher und verzichtete darüber hinaus erstmals komplett auf flüssiges Quecksilber als Bauelement des Sensors (13).

Mit diesen neueren Plethysmographen konnten auch weitere Parameter der Mikrozirkulation in der Skelettmuskulatur erfasst werden. Ein wichtiger davon ist die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK). Sie entspricht der Nettoflüssigkeitsfiltration, welche der Flüssigkeitsfiltration (J_v) minus den Lymphfluss (L) entspricht.

$$FFK = J_v - L$$

Gleichung 1.2

FFK: Flüssigkeitsfiltrationskapazität

J_v: Flüssigkeitsfiltration (+ ins Interstitium/- in die Kapillare)

L: Lymphfluss aus dem Interstitium

Jeder der Parameter aus Gleichung 1.1 (Starling-Landis-Gleichung) beeinflusst die FFK. Eine Differenzierung zwischen den einzelnen Komponenten ist mit Hilfe der VKP jedoch nicht möglich.

Das wissenschaftliche Interesse an der FFK ergibt sich unter anderem aus der Tatsache, dass ein Zusammenhang zwischen der FFK und der gesamten intraoperativen Flüssigkeitszufuhr besteht (14). Auch wurde eine Beziehung zwischen der Zunahme der FFK und der Erhöhung der Serumkonzentration von $\text{TNF-}\alpha$ (67), das wie oben beschrieben die mikrovaskuläre Permeabilität erhöhen kann, festgestellt. Darüber hinaus fand man eine Korrelation zwischen einer Zunahme der FFK und der Länge der Aortenklemmzeit bzw. der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (8), die dafür bekannt sind die Freisetzung permeabilitätsverändernder Faktoren auszulösen (26;35). Diese Forschungsergebnisse unterstreichen, dass die FFK ein hervorragender und inzwischen auch etablierter Parameter ist, um oben beschriebene, pathophysiologische Veränderungen im Rahmen der Herzbypassoperation zu erfassen.

1.3.2 Pulmonaler Permeabilitätsindex

Die Lunge ist für eine Kompressionsplethysmographie anatomisch nicht zugänglich. Wegen ihrer geschützten Lage stellt sich die Bestimmung von Permeabilitätsparametern der Lungengefäße schwierig dar, eine nichtinvasive Messung ist derzeit nicht möglich.

Zur intrathorakalen Volumenbestimmung, die Grundlage für die Berechnung der Permeabilität ist, werden Dilutionsverfahren verwendet. Newman et al. führte 1951 die Methode der Farbverdünnung ein (56). Neuere Methoden bedienen sich der einfacher zu handhabenden Thermodilution, bei der zur Messung eine definierte Menge kalter Flüssigkeit in die Blutbahn gegeben wird. Deren Verdünnung im zeitlichen Verlauf detektiert ein Sensor stromabwärts, und das Messsystem berechnet daraus die verschiedenen Zeitkonstanten und Volumina (62;65). Die über diese Technik nicht erfassbaren Blutvolumina, die aber über die Farbverdünnung exakt bestimmt werden können, werden dabei über Best-Fit-Gleichungen, die sich aus Vergleichsstudien ergeben haben, abgeschätzt (9;65). So liefert die transpulmonale Thermodilution Volumenwerte für das Blut in den Lungengefäßen (PBV) sowie das Wasser, das

sich davon extravasal befindet (EVLW). Das Verhältnis aus diesen beiden Volumina ergibt einen Index (PVPI), der womöglich Aussagen über die Permeabilität der Lungengefäße zulässt.

$$PVPI = \frac{EVLW}{PBV} \quad \text{Gleichung 1.3}$$

PVPI: Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex

EVLW: Extravasales Lungenwasser

PBV: Pulmonales Blutvolumen

Dieser Parameter wurde bisher nur selten in Studien verwendet. Eine Suche über www.ebsco.de ergab im Dezember 2007 nur zwei Treffer, von denen sich nur einer mit dem hier verwendeten Index befasste (55). Daher fehlen Zusammenhänge zwischen dem Index und der Akute-Phase-Reaktion, der Aktivierung von Mediatoren oder sonstigen perioperativen pathophysiologischen Zusammenhängen. Der im Ansatz ähnliche, von Honore et al. vorgeschlagene Index aus extravasalem Lungenwasser (EVLW) und intrathorakalen Blutvolumen (ITBV) (34) dürfte die Permeabilität der Lunge nicht exakt genug wiedergeben, da dem EVWL ein größeres Blutvolumen entgegengesetzt wird. Daher erscheint der PVPI der angemessenere Parameter zur Bestimmung der Permeabilität pulmonaler Gefäße. Über seine exakte Bestimmung gibt Abschnitt 2.4.3 Auskunft.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie ist es, Veränderungen der Mikrozirkulation und der mikrovaskulären Permeabilität bei koronaren Bypassoperationen mit und ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zu untersuchen. Dabei gilt es nachzuweisen, ob der vor und nach der Operation mittels transpulmonaler Thermodilution gemessene pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex Veränderungen der Kapillarpermeabilität nachweisen und quantifizieren kann. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob es einen Zusammenhang zwischen diesem Index und der mittels venöser Kompressionsplethysmographie gemessenen mikrovaskulären Filtrationskapazität gibt.

Im Einzelnen stellen sich die Fragen der vorliegenden Untersuchung folgendermaßen dar:

- Führt ein kardiopulmonaler Bypass während Herzbybpassoperationen zu Veränderungen des mittels transpulmonaler Thermodilution gemessenen pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) der Patienten?
- Besteht bei diesen Operationen ein Zusammenhang zwischen Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) und den Veränderungen des PVPI?
- Verändert sich der PVPI auch bei Operationen am schlagenden Herzen ohne CPB?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des PVPI und der mittels venöser Kompressionsplethysmographie (VKP) gemessenen Veränderungen der mikrovaskulären Filtrationskapazität (FFK)?
- Sind mögliche Veränderungen des PVPI abhängig von der intraoperativen Volumenbilanz?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten der Studie

2.1.1 Allgemeines

Für diese Studie wurde im Vorfeld ein Antrag wegen Durchführung einer klinischen Studie, gemäß den „Richtlinien zum Antrag an die Ethikkommission bei Forschungsvorhaben am Menschen“ vom Mai 1994 bei der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München eingereicht und genehmigt. Sie folgt den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (WHO) und der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen (Tokio 1975, Hong Kong 1989 und Somerset West 1996).

Die klinische Studie wurde an 20 Patienten der herzchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Großhadern durchgeführt und begleitete sie während der Operation sowie am ersten postoperativen Tag auf der herzchirurgischen Intensivstation.

Der Zeitraum, in welchem die Studiendaten erhoben wurden, betrug in etwa 13 Monate.

2.1.2 Einverständniserklärung

Jeder Patient wurde regulär herzchirurgisch als auch anästhesiologisch vom jeweils zuständigen Arzt über den bevorstehenden Eingriff aufgeklärt. Zusätzlich wurde er anhand eines speziellen Patientenaufklärungsbogens (s. **Abbildung 2.1**) durch den die Studie betreuenden Anästhesisten über Sinn und Zweck der Studie, sowie über mögliche, hiermit verbundene Risiken ausführlich informiert. Der Patient musste seine Einwilligung in die geplante Untersuchung mit seiner Unterschrift dokumentieren. Das Zurückziehen der Einverständniserklärung durch den Patienten war selbstverständlich jederzeit ohne Beeinflussung der weiteren klinischen Behandlung möglich.

Klinikum der Universität München
 Klinik für Anaesthesiologie
 Großhadern – Innenstadt
 Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter

_____ **LMU**
 Ludwig _____
 Maximilians-
 Universität _____
 München _____

Klinikum der Universität München • Klinik für Anaesthesiologie – Großhadern
 Marchionnistr. 15 • D-81377 München

Einverständniserklärung: „Veränderung der Kapillarpermeabilität nach Kardiopulmonalem Bypass“

Leiter der Studie
 Prof. Dr. Frank Christ, Tel.: 089/7095-3416

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist in den nächsten Tagen eine herzchirurgische Operation geplant, bei der eine Herz-Lungenmaschine zur Erhaltung Ihrer Kreislauffunktion notwendig ist. Hierbei kommt es zu Veränderungen der kleinsten Blutgefäße im Körper und deren Durchlässigkeit für Wasser, welche bisher nur unzureichend untersucht sind. Um die Sicherheit dieses Verfahrens noch weiter zu verbessern, ist es wichtig, nähere Informationen über die Qualität der Blutgefäße zu erhalten.

In einer klinischen Beobachtungsstudie möchten wir untersuchen, ob es im Rahmen der Operation zu Störungen der kleinsten Gefäße in den Beinen und in der Lunge kommt. Dazu wird während einer kurzen venösen Stauung der Beinumfang gemessen, sowie die Messwerte unserer Kreislaufüberwachung aufgezeichnet.

Diese Untersuchungen sind mit keinem Risiko verbunden, schmerzlos und dauern ungefähr 20 Minuten. Wir führen sie vor der Operation, sowie am nächsten Tag auf der Intensivstation durch. Während der Narkose wird Ihnen insgesamt 24ml Blut aus einem der bereits vorhandenen Katheter entnommen.

Die medizinisch notwendige Behandlung wird durch diese Untersuchungen nicht verändert oder verzögert. Die Erkennung einer Störung der Wasserdurchlässigkeit der kleinsten Gefäße kann für Sie jedoch von Nutzen sein, da sie uns eine besser abgestimmte Therapie ermöglichen kann.

Selbstverständlich entstehen Ihnen bei einer Nichtteilnahme keinerlei Nachteile, auch können Sie Ihre Einwilligung zu jedem Zeitpunkt widerrufen. Sollten Sie noch weitere Fragen haben, so wenden Sie sich bitte an uns.

Ich bin damit einverstanden, daß die Daten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der klinischen Studie einverstanden.
 Die Studie wurde mir von Herrn Dr. Abicht ausführlich erklärt, und ich habe keine weiteren Fragen bezüglich der Durchführung dieser Untersuchung.

Patient/in

(Unterschrift)

Arzt/Ärztin

(Unterschrift)

München, den.....

www.klinikum.de

Abbildung 2.1: Voraussetzung zur Teilnahme: die Einverständniserklärung

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten mussten bestimmte Kriterien erfüllen, um präoperativ als mögliche Studienteilnehmer ausgewählt zu werden.

Einschlusskriterien:

- elektive koronare Bypassoperation
- Alter von 18 Jahren oder älter
- schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien:

- gleichzeitige Herzklappenoperation
- ASA-Klasse V (Klassifikation des Anästhesierisikos der „American Society of Anesthesiologists“)
- vorausgegangene Thrombophlebitis
- vorausgegangene tiefe Venenthrombose (TVT)
- chronisch venöse Insuffizienz (CVI)
- maligne Tumorerkrankung
- Zeichen einer akuten Infektion

Während der anästhesiologischen Vorbereitung zur Operation wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen sich die korrekte Platzierung eines arteriellen Katheters zur gleichzeitigen Druck- und transpulmonalen Thermodilutionsmessung in eine der beiden Aa. femorales als unmöglich erwies.

2.1.4 Studiengruppen

Um nicht nur den Zusammenhang zwischen peripherer und pulmonaler Kapillarpermeabilität, sondern auch Unterschiede, welche durch die Operationstechnik bestimmt werden, zu erfassen, wurden die 20 Patienten in zwei Untergruppen unterteilt.

Die zehn Patienten, deren Bypassoperation unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt wurde, wurden als On-pump-Gruppe zusammengefasst. Die restlichen zehn Patienten, welche eine Operation am schlagenden Herzen erhielten, als Off-pump-Gruppe.

Die Entscheidung, ob ein Patient im Herzstillstand oder ohne Verwendung einer HLM operiert wurde, oblag dem herzchirurgischen Operationsteam. Dies geschah nach Einsicht in alle relevanten Voruntersuchungen sowie entsprechend der sich intraoperativ präsentierenden anatomischen Verhältnisse.

2.1.5 On-pump-Gruppe

10 Patienten der Studie, davon 8 männliche und 2 weibliche Patienten (mittleres Alter $64,8 \pm 12,1$ a), wurden im Herzstillstand und damit mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) operiert.

Tabelle 2.1 zeigt die demographischen Daten dieser Patienten.

Tabelle 2.1: Demographische Daten der On-pump-Gruppe

Patient	Alter	Geschlecht	Gewicht [kg]	Größe [cm]	BMI [kg/m ²]
FiPPS01	49	M	82	172	27,7
FiPPS04	68	W	78	156	32,1
FiPPS05	54	M	83	169	29,1
FiPPS06	63	M	76	179	23,7
FiPPS07	85	W	65	160	25,4
FiPPS10	79	M	80	167	28,7
FiPPS11	58	M	77	165	28,3
FiPPS12	52	M	82	176	26,5
FiPPS13	64	M	80	168	28,3
FiPPS14	76	M	60	172	20,3

2.1.6 Off-pump-Gruppe

10 Patienten der Studie, davon 6 männliche und 4 weibliche Patienten (mittleres Alter $66,7 \pm 9,2$ a), wurden am schlagenden Herzen operiert.

Tabelle 2.2 zeigt die demographischen Daten dieser Patienten.

Tabelle 2.2: **Demographische Daten der Off-pump-Gruppe**

Patient	Alter	Geschlecht	Gewicht [kg]	Größe [cm]	BMI [kg/m²]
FiPPS02	64	W	80	161	30,9
FiPPS03	75	W	72	165	26,4
FiPPS08	58	M	91	163	34,3
FiPPS09	58	M	87	176	28,1
FiPPS15	56	M	82	172	31,1
FiPPS16	59	W	57	163	21,5
FiPPS17	66	M	84	170	29,1
FiPPS19	75	M	91	166	33,0
FiPPS20	74	M	102	183	30,5
FiPPS22	82	W	62	168	22,0

2.1.7 Nachträgliche Studienausschlüsse

Die Studiennummer FiPPS18 wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da die ursprünglich geplante Off-pump-Operation in eine Herzbybypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine konvertiert wurde.

Die Studiennummer FiPPS21 wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da das Einverständnis nachträglich zurückgezogen wurde.

2.2 Perioperative ärztliche Maßnahmen

2.2.1 Anästhesiologische Betreuung

Nach einer umfassenden anästhesiologischen Voruntersuchung und Aufklärung erhielten die Patienten am Vorabend der Operation 1 – 2 mg Lormetazepam (Noctamid[®], Schering Deutschland GmbH, Berlin) per os. Am Tag der Operation erhielten die Patienten morgens noch ihre gewohnte Dauermedikation unter Ausschluss gerinnungshemmender Pharmaka. Bei Abruf zur Operation wurde ihnen 3,75 – 7,5 mg Midazolam (Midazolam-ratiopharm[®], Ratiopharm GmbH, Ulm) per os verabreicht.

Vor der Narkoseeinleitung wurde bei jedem Patienten ein 14 – 20 G großer, periphervenöser Zugang am Arm gelegt, je nach Größe auch in Lokalanästhesie mit Mepivacain (Scandicain[®] 1%, AstraZeneca GmbH, Wedel). Es wurden eine Manschette zur automatischen

Blutdruckmessung, ein 5-Kanal-EKG mit ST-Segmentanalyse und ein Pulsoxymetriesensor angelegt. Anschließend wurde in Lokalanästhesie mit Mepivacain (Scandicain® 1%, AstraZeneca GmbH, Wedel) vorzugsweise die rechte A. femoralis punktiert und mittels Seldinger-Technik ein Pulsioath® 5 Fr. Thermodilutionskatheter (Pulsion Medical Systems AG, München) platziert um den arteriellen Blutdruck kontinuierlich invasiv überwachen und transpulmonale Thermodilutionsmessungen durchführen zu können.

Die Operation wurde bei allen Patienten in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Narkose wurde mit einer kontinuierlichen Infusion von 500 µg/h Sufentanil (Sufenta®, Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, Belgien) und einem Bolus von 0,1 - 0,3 mg/kg KG Etomidat (Etomidat-Lipuro®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) über den peripheren, intravenösen Zugang eingeleitet und mit 75 – 100 µg/h Sufentanil sowie 0,8 – 1,0 MAC Isofluran (Forene®, Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen) aufrechterhalten.

Um die endotracheale Intubation sowie die spätere chirurgische Manipulation zu erleichtern, wurden 8 mg Pancuronium (Pancuronium Curamed®, CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe) zur Muskelrelaxation verabreicht. Zur Intubation wurde ein Hi-Lo Lanz® Trachealtubus (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) verwendet. Die Größe richtete sich nach dem Geschlecht, wobei bei Männern die Größe 8,0, bei Frauen die Größe 7,5 verwendet wurde.

Die Patienten wurden mit dem Narkosegerät Julian® (Drägerwerk, Lübeck) druckkontrolliert beatmet (PCV), wobei das Tidalvolumen um die 5 - 8 ml/kg KG gewählt wurde. Die Atemfrequenz wurde entsprechend dem expiratorischen CO₂ eingestellt und lag meist bei 8 – 12/min. Die Einstellung eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP), ebenso wie aller anderen Beatmungsparameter, oblag der Verantwortung des Anästhesisten, welcher nicht an der Studie beteiligt war.

Nach Narkoseeinleitung und Intubation wurden jedem Patienten entweder ein zwei- oder dreilumiger zentraler Venenkatheter (Blue FlexTip®) eines Arrow-Howes™ Large-Bore-Sets, sowie eine strahlenundurchlässige Arrow-Flex-Polyurethanschleuse der Größe 8,5 Fr. (alles Arrow International Inc., Reading, PA, USA) mittels Seldinger-Technik in die rechte V. jugularis interna gelegt. Die Entscheidung über die Anzahl der Lumina des zentralen Venenkatheters (ZVK) lag beim Anästhesisten und richtete sich nach seiner Einschätzung der intraoperativ notwendigen Volumentherapie sowie nach den peripheren Venenverhältnissen des

Patienten. Wenn möglich wurde allen Patienten ein zweiter periphervenöser, 12 – 16 G großer Zugang am Arm gelegt. Darüber hinaus erhielt jeder Patient einen 14 Ch. großen, transurethralen Foley-Katheter mit Temperatursensor (Degania Silicone Ltd., Degania Bet, Israel), eine 16 Ch. große Duodenalsonde sowie einen pharyngealen Temperatursensor.

Während der Operation erfolgte die Narkose über das Narkosegerät Primus[®] (Drägerwerk, Lübeck). Die Beatmung wurde den Anforderungen des Patienten und Operators entsprechend eingestellt. Die Medikamentenapplikation erfolgte perioperativ und später auf der herzchirurgischen Intensivstation durch den dort jeweils zuständigen Arzt, der dies entsprechend dokumentierte.

Die postoperative Verlegung auf Intensivstation erfolgte stets in Narkose und intubiert.

2.2.2 Infusions- und Transfusionstherapie

Die Flüssigkeits- und Volumentherapie wurde intraoperativ sowie auf Intensivstation vom zuständigen Arzt durchgeführt, der nicht an der Studie beteiligt war. Dabei richtete er sich nach den klinischen Kriterien Blutdruck, Herzfrequenz, zentralvenöser Druck (ZVD), renale Ausscheidung sowie nach den Werten der Pulskonturanalyse und den transpulmonalen Thermodilutionsdaten des bei jedem Patienten angeschlossenen PiCCO plus[®]-Gerätes (Pulsion Medical Systems AG, München).

Dafür wurden, je nach Entscheidung des zuständigen Arztes, kristalloide Lösungen, kolloidale Plasmaersatzmittel oder Blutprodukte substituiert. Als kristalloide Lösungen kamen isotone NaCl-Lösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9% Braun[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen) sowie Ringer-Lactat-Lösung (Ringer-Lactat nach Hartmann B. Braun[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen) zum Einsatz. Als Plasmaexpander wurde HydroxyethylstärkeLösung (Voluven[®], HES 6% 130/0,4, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) verwendet.

Zur Reduktion der Fremdbluttransfusion wurde bei allen Patienten eine maschinelle Autotransfusion mittels so genanntem „Cell Saver“ (C.A.T.S. - Continuous Autotransfusion System[®], Fresenius Hemo Care GmbH, Bad Homburg) durchgeführt. Dabei wurde das aus dem Operationsgebiet abgesaugte Blut in einem Reservoir heparinisiert aufgefangen. Nach Zentrifugation und Waschvorgang wurde das so gewonnene Erythrozytenkonzentrat (EK) dem

Patienten wieder retransfundiert. Ob darüber hinaus die Gabe von Fremdblut-EKs notwendig war, wurde anhand des Hämoglobin-Wertes (Hb) aus regelmäßig durchgeführten arteriellen Blutgasanalysen (BGA) vom zuständigen Arzt entschieden.

Bei massiven Blutverlusten oder chirurgisch nicht stillbaren, diffusen Blutungen wurden zusätzlich auch Plasma (FFP) oder Thrombozytenkonzentrate (TK) gegeben.

2.2.3 Chirurgische Vorgehensweise

Unabhängig vom gewählten Operationsverfahren, ob mit oder ohne HLM, war das operative Vorgehen in beiden Studiengruppen zum Großteil identisch.

Bei jedem Patienten wurden durch herzchirurgische Assistenten zunächst die jeweils für den Bypass vorgesehenen Gefäße (Grafts) präpariert und je nach Art auch komplett entnommen. In der Regel waren dies Venen des Unterschenkels, die Aa. thoracicae internae oder auch eine der beiden Aa. radiales. Eine Aufstellung darüber, welcher Patient welche Grafts erhielt, zeigt Tabelle 2.3. Für die Präparation der Aa. thoracicae internae sowie für den eigentlichen Zugang zum Herzen wurden alle Patienten median sternotomiert.

Daraufhin wurde das Herz präpariert, das Perikard eröffnet und fixiert. Nun wurde das Herz entweder in einen Stillstand versetzt und die Perfusion des großen Kreislaufes einer HLM überlassen (s. 2.2.4) oder das Herz mittels Sauggeräten in eine Position gebracht, in welcher die zu versorgenden Koronarien operativ gut zugänglich waren und die jeweils erforderlichen Myokardabschnitte stabilisiert werden konnten (s. 2.2.5). Dadurch wurde jeweils eine Ruhigstellung des zu operierenden Herzkranzgefäßes erzielt.

Die Entscheidung, welcher Graft auf welches Gefäß anastomosiert und ob einzelne Grafts miteinander verschaltet wurden (z.B. T- Craft), oblag dem Operateur. Tabelle 2.3 gibt auch darüber, nach Patienten geordnet, Aufschluss. Nach einer Dichtigkeitsprüfung der zu verwendenden Gefäße wurden zuerst alle Anastomosen an den Herzkranzgefäßen genäht. Die gegebenenfalls notwendigen zentralen Anastomosen zur Aorta wurden bei jedem Patienten am (wieder) schlagenden Herzen unter Teilausklemmung der Aorta ascendens durchgeführt.

Nach erfolgreicher Blutstillung und dem Einlegen von Drainagen wurde das Sternum mit Drahtcerclagen verdrahtet und die Wunde mit Subkutan- und Hautnaht verschlossen.

Tabelle 2.3: Anzahl und anatomische Herkunft der Bypassgrafts

Patient	nKHK	Studiengruppe	Grafts (n)	Herkunft
FiPPS01	2	On-pump	3	M, M, M
FiPPS02	2	Off-pump	2	M, V
FiPPS03	2	Off-pump	2	M, V
FiPPS04	3	On-pump	3	M, M, R
FiPPS05	3	On-pump	2	M, M
FiPPS06	3	On-pump	3	M, R, V
FiPPS07	3	On-pump	3	M, V, V
FiPPS08	3	Off-pump	2	M, M
FiPPS09	3	Off-pump	3	M, M, V
FiPPS10	3	On-pump	3	M, V, V
FiPPS11	3	On-pump	4	M, V, V, V
FiPPS12	3	On-pump	4	M, M, R, V
FiPPS13	3	On-pump	3	M, V, V
FiPPS14	2	On-pump	2	M, V
FiPPS15	3	Off-pump	1	M
FiPPS16	-	Off-pump	1	M
FiPPS17	2	Off-pump	2	M, V
FiPPS18	3	Off-pump	2	M, V
FiPPS19	3	Off-pump	2	M, V
FiPPS20	-	Off-pump	2	M, V

nKHK: Koronare Herzkrankheit mit n betroffenen Gefäßen

M: A. thoracica interna, R: A. radialis, V: Beinvene

2.2.4 Operation mit extrakorporaler Zirkulation

Um suffiziente Anastomosen im Bereich der Koronararterien nähen zu können und um Blutverluste aus den eröffneten Gefäßen zu vermeiden, wurden die Patienten der On-pump-Gruppe im Herzstillstand operiert. Dazu wurde die Perfusion des großen Kreislaufes für die Dauer der peripheren, d.h. Koronaranastomosen von einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) übernommen.

Funktionsprinzip des kardiopulmonalen Bypasses

Um Zugang zum Blutkreislauf zu erhalten, werden der rechte Vorhof, respektive die Vv. cavae sowie der Aortenbogen kanüliert. Über den Zugang zum rechten Atrium fließt das venöse Blut passiv, der Schwerkraft folgend in das tiefer liegende Reservoir der HLM. Nach einer im Folgenden beschriebenen Aufbereitung des Blutes wird dieses über den Zugang zur Aorta

wieder aktiv, mittels Rollerpumpen an den Patienten zurückgegeben, womit eine Perfusion des großen Kreislaufes aufrechterhalten werden kann (47). Das Herz sowie die Lungenstrombahn sind dementsprechend bei 100% Fluss durch die HLM für die Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) nicht durchblutet.

Herz-Lungen-Maschine

Bei der für die Operationen im Herzstillstand verwendete HLM handelt es sich um eine Jostra[®] HL30 in Verbindung mit der Heiz-Kühl-Einheit Jostra[®] HCU30 (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen) (s. **Abbildung 2.2**).



Abbildung 2.2: Die bei allen Operationen im Herzstillstand benutzte HLM

Die Abbildung zeigt eine noch nicht mit einem Schlauchsystem versehene Herz-Lungen-Maschine der Ausführung Jostra[®] HL30 (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen), wie sie bei allen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation verwendet wurde.

Die grobe Funktionsweise der EKZ beschreibt bereits der vorausgehende Absatz. Hier soll auf den genaueren Aufbau und Einsatz der verwendeten HLM eingegangen werden.

Vor Inbetriebnahme und vor dem Anschluss an den Patienten werden sämtliche Schlauchsysteme und Elemente der HLM vorgefüllt. Dazu wurden 1000 ml Vollelektrolytlösung (Tutofusin[®], Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim), 500 ml Hydroxyethylstärke

(Voluven®, HES 6% 130/0,4, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) sowie 3 ml/kg KG Mannitlösung (Mannit-Lösung 20%®, Serag Wiessner, Naila) verwendet. In dieses Vorfüllvolumen wurden auch 5000 I.E. Heparin (Liquemin®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) gegeben. Der endständig angebrachte Vor-Bypassfilter (Prebypass Plus®, Pall GmbH, Dreieich) wurde vor dem Anschließen des Schlauchsystems an den Patienten entfernt. Sinn dieses Filters ist die Reinigung des Vorfüllvolumens, indem durch seine 0,2 µm großen Poren Verunreinigungen sowie Bakterien und deren Toxine entfernt werden. Das endgültige Vorfüllvolumen, das bei Beginn der EKZ in den Patienten infundiert wurde betrug jeweils etwa 1250 ml.

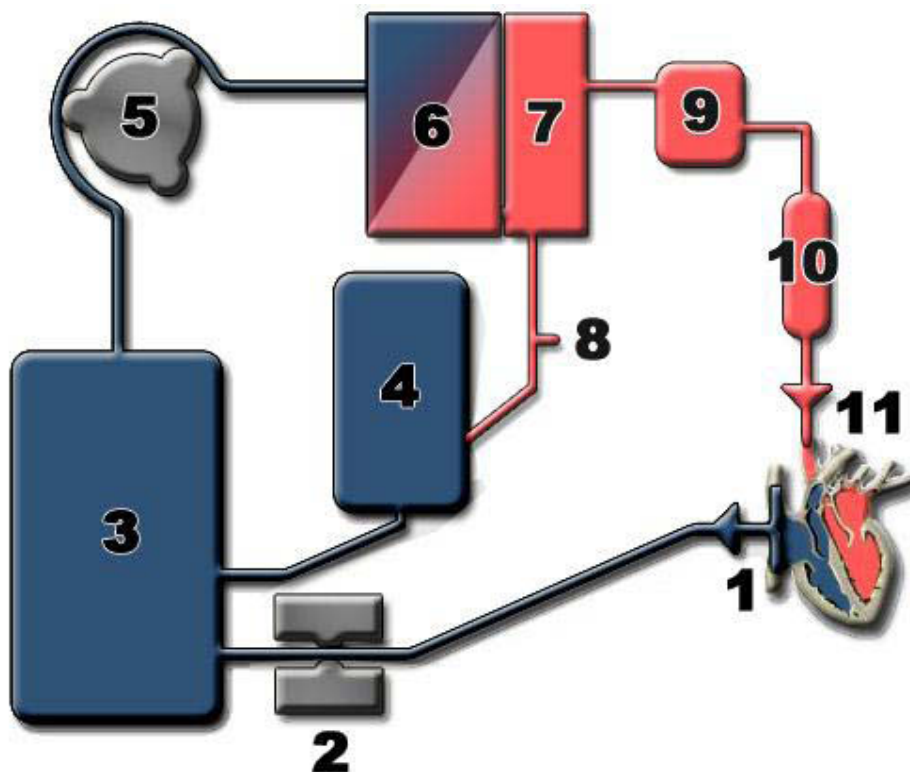


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der extrakorporalen Zirkulation

1 Venöser Ausstrom aus dem Herzen, 2 Drosselmechanismus, 3 Venenreservoir, 4 Kardiotomiereservoir, 5 Rollerpumpe, 6 Oxygenator, 7 Wärmetauscher, 8 Abnahmeset, 9 Arterieller Filter, 10 Dynamische Luftfalle, 11 Arterieller Rückstrom zum Herzen

Die Funktionsweise der Maschine während des Betriebes ist anhand **Abbildung 2.3** erklärt. Das aus den in den Vv. cavae liegenden Schläuchen kommende venöse Blut fließt, der Schwerkraft folgend aus dem Patienten (**Abbildung 2.3-1**) in einen kollabierbaren venösen Auffangbeutel, das so genannte Venenreservoir (**Abbildung 2.3-3**) mit einem maximalen Füllvolumen von 400 ml. Um diesen Zustrom zur Maschine kontrollieren zu können, ist auf dem Weg ein Drosselmechanismus (**Abbildung 2.3-2**) zwischengeschaltet. Dieser kann den Fluss vom Herzen zur HLM mechanisch reduzieren oder ganz unterbinden. Aus dem Venenreservoir wird das Blut über eine in der Geschwindigkeit steuerbare Rollerpumpe (**Abbildung 2.3-5**) weitertransportiert. Diese Rollerpumpe wird mit einer maximalen Geschwindigkeit von 6 l/min betrieben, wobei das flusslimitierende Element die technische Beschränkung der nachgeschalteten Filter darstellt. Wenn die Kapazität des venösen Beutels überschritten wird, wenn also über eine gewisse Zeit der Rückfluss vom Herzen größer als die Transportrate der Rollerpumpe ist, wird das überschüssige Blut zur Speicherung in das Kardiotomiereservoir der HLM (**Abbildung 2.3-4**) gedrängt. Die Rollerpumpe transportiert das venöse Blut vom Venenreservoir weiter zum Oxygenator (**Abbildung 2.3-6**), der dem Blut das CO₂ entzieht und ihm O₂ zuführt. Direkt danach fließt das nun arterielle Blut durch einen Wärmeaustauscher (**Abbildung 2.3-7**), der das Blut auf die gewünschte Temperatur abkühlen oder auch erwärmen kann. Bei den Operationen dieser Studie wurde ein kombinierter Oxygenator und Wärmetauscher verwendet (Affinity[®] NT, Meditronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Von diesem führt ein Schenkel zurück zum Kardiotomiereservoir. In diesen sind Dreiwegehähne zwischengeschaltet (**Abbildung 2.3-8**), um Blutabnahmen für arterielle Blutgasanalysen zu ermöglichen und um Medikamente applizieren zu können. Der eigentliche Weg des Blutes führt aber weiter zum arteriellen Filter (**Abbildung 2.3-9**), dessen Aufgabe es ist, Mikroemboli über einer gewissen Größe aus dem Blut herauszufiltern. Dies umfasst Gasemboli, Fettemboli sowie Aggregate aus Thrombozyten, Erythrozyten oder anderen Bestandteilen des Blutes. Der bei den Studien verwendete Filter hatte eine Porengröße von 40 µm (Stat Prime[®], Pall GmbH, Dreieich). Als letztes Element durchfließt der arterielle Blutstrom noch eine dynamische Luftfalle (DBT[®], Santec Medicalprodukte GmbH, Heimbuchenthal) (**Abbildung 2.3-10**), die letzte Luftreste aus dem Blutstrom entfernt. Das in dieser Weise aufbereitete Blut wird nun wieder über die Aorta in den Patienten zurückgegeben (**Abbildung 2.3-11**).

Zusätzlich zu diesen grundlegenden Elementen der HLM befinden sich noch vier farblich kodierte Rollerpumpen am Gerät, die unterschiedlich belegt werden können. Der Routine des Hauses entsprechend wurde mit „Blau“ Blut aus dem OP-Feld in das Kardiotomiereservoir der HLM gesaugt. „Gelb“ wurde dafür benutzt, Kardioplegielösung über den so genannten „Needle-Vent“ zu geben, der in die Aortenwurzel führt. Über „Grün“ wurden später ebenfalls über den „Needle-Vent“ Reste der Kardioplegielösung und im Herzen verbliebene Luftbläschen abgesaugt. „Weiß“ entsprach dem so genannten „Vent“, einer Ableitung aus dem über die Vv. pulmonales kanülierten linken Ventrikel, um diesen bei Bedarf zusätzlich entlasten zu können. Je nach Operateur konnte der „Vent“ auch herznah über einen Dreiwegehahn mit dem „Needle-Vent“ verschaltet sein, womit die Entlastung des linken Ventrikels über die Aortenwurzel erfolgte. In beiden Fällen floss das abgesaugte Blut in das Kardiotomiereservoir der HLM. Die Bedienung der HLM oblag einem speziell ausgebildeten Kardiotechniker, dessen Handeln unter Anweisung des Operateurs stand.

Vorgehensweise

Da die HLM für das durch sie fließende Blut eine große Fremdoberfläche darstellt, wurde vor Kanülierung durch den Anästhesisten ein Bolus von 400 IE/kg KG Heparin (Liquemin[®], Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) zur systemischen Antikoagulation injiziert. Dabei war das Ziel, die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) über 450 s zu halten, um eine adäquate Heparinisierung zu gewährleisten und Fibrinbildung zu verhindern (36). Außerdem wurde ein Bolus von 2 Mio. IE Aprotinin (Trasylo[®], Bayer Vital GmbH, Leverkusen) mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,5 Mio. IE/h verabreicht. Aprotinin ist als Proteinaseinhibitor ein Hemmstoff von menschlichem Trypsin, Plasmin sowie von Plasma- und Gewebe-Kallikrein. Es wurde prophylaktisch zur Verminderung des perioperativen Blutverlustes bei der EKZ gegeben (49). Auch in die HLM wurden vom Kardiotechniker nach Rücksprache mit dem Anästhesisten 30000 I.E./kg KG Aprotinin gegeben.

Daraufhin wurden, wie oben beschrieben bei Vorliegen einer ACT > 400s, rechter Vorhof und Aortenbogen kanüliert und der kardiopulmonale Bypass begonnen. Um die Ischämietoleranz der nicht, oder nur mangelhaft durchbluteten Organe, also vor allem des Herzens und der Lunge, zu erhöhen, wurden die Patienten auf eine mäßige Hypothermie von 28 – 32 °C gekühlt, womit der

Sauerstoffbedarf des Gewebes vermindert wurde. Bei Erreichen der gewünschten Körperkerntemperatur wurde die Aorta ascendens proximal der Kanülierung komplett abgeklemmt. Über eine weiter proximal davon platzierte Kanüle, den so genannten „Needle-Vent“, wurden daraufhin 800 – 1000 ml einer kalten, kaliumreichen Kardioplegielösung über die Aortenwurzel in die Koronararterien infundiert, um einen reversiblen Herzstillstand auszulösen. Je nach Operateur wurde dazu entweder eine Blut-Kardioplegielösung (Blutkardioplegie nach Buckberg[®], Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein) oder eine Bretschneider-Kardioplegielösung (Custodiol[®], Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein) verwendet. Eine Übersicht über die Zusammensetzung der Lösungen gibt Tabelle 2.4. Dabei wurde die Bretschneider-Kardioplegielösung pur, die aus zwei Einzellösungen hergestellte Blut-Kardioplegielösung mit Blut vermischt injiziert. Das Mischungsverhältnis betrug ein Teil Lösung auf vier Teile Blut. Welche Lösung zum Einsatz kam, oblag dem Operateur. Zusätzlich zur Infusion der kalten Lösung in die Koronarien wurde das Myokard durch direktes Übergießen mit kalter Elektrolytlösung abgekühlt, um die Ischämietoleranz des Myokards weiter zu verbessern (47).

Tabelle 2.4: **Zusammensetzung der verwendeten Kardioplegielösungen**

Blut-Kardioplegielösung		Bretschneider-Kardioplegielösung	
<i>Teillösung A (400 ml)</i>		Natriumchlorid	15,0 mmol
Kaliumchlorid	34,9 mmol	Kaliumchlorid	9,0 mmol
Natriumchlorid	16,1 mmol	Magnesiumchlorid	4,0 mmol
Trometamol	17,5 mmol	Histidinhydrochlorid-monohydrat	18,0 mmol
<i>Teillösung B (100 ml)</i>		Histidin	180,0 mmol
Citronensäure	0,5 mmol	Tryptophan	2,0 mmol
Natriumcitrat	2,6 mmol	Mannitol	30,0 mmol
N ⁺ -dihydrogenphosphat	0,5 mmol	Kalziumchlorid	0,015 mmol
Glucose	99,4 mmol	K ⁺ -hydrogen-2-oxopentandioat	1,0 mmol

Während des kardiopulmonalen Bypasses wurde ein arterieller Mitteldruck (MAP) von 60 – 70 mmHg angestrebt. Bei Abfällen des MAP unter 50 mmHg wurden Boli von jeweils 5 – 10 µg Noradrenalin (Arterenol[®], Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt) direkt in den Maschinen-Kreislauf gegeben. Auch die Narkosegaszufuhr erfolgte in dieser Zeit über die HLM. Über regelmäßige Blutgasanalysen (BGA) wurden die Onlinewerte der HLM fortlaufend neu

kalibriert. Eventuell auftretende größere Abfälle des Blut-pH-Wertes wurden durch Natriumhydrogencarbonat (Natriumhydrogencarbonat 8,4% Braun®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) ausgeglichen. Bei Abfällen der Hämoglobinkonzentration (Hb) wurden Erythrozytenkonzentrate (EK) in Rücksprache mit dem Anästhesisten in den Kreislauf der Maschine gegeben.

Nach dem Nähen der peripheren, d.h. koronararteriellen Anastomosen wurde mit der Wiedererwärmung des Patienten begonnen. Nachdem die Herzkammern, die Koronartransplantate sowie die Aortenwurzel entlüftet waren, und die Körperkerntemperatur bei mindestens 30 °C lag, wurde die Aortenklemme wieder geöffnet und das Herz sollte wieder zu schlagen beginnen. Jeder Patient erhielt zu diesem Zeitpunkt über den Kreislauf der HLM 6 mmol Magnesium (Magnesiocard®, Verla-Pharm Arzneimittelfabrik, Tutzing), um über dessen kalziumantagonistische Wirkung die Inzidenz supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien zu vermindern und die postischämische Pumpfunktion des Herzens zu verbessern (54). Beginn das Herz nicht selbständig zu schlagen und lag ein Kammerflimmern vor, wurde es mit 10 – 50 J intern defibriert, was dann in jedem Fall den gewünschten Erfolg brachte. In der nun folgenden Reperfusionphase wurde die Körperkerntemperatur des Patienten durch den Wärmeaustauscher der HLM wieder auf über > 36 °C gehoben.

Nach dem Nähen eventuell erforderlicher zentraler Anastomosen und nach Erreichen der gewünschten Körperkerntemperatur wurde damit begonnen, das Herz von der EKZ zu entwöhnen, indem das über die HLM laufende Blutvolumen konsekutiv verringert wurde. Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses und nach Dekanülierung des Herzens wurden im Verhältnis zum zuvor gegebenen Heparin (intravenöse und im Vorfüllvolumen der HLM) 1:1 I.E. Protaminhydrochlorid (Protamin ICN®, ICN Pharmaceuticals Germany GmbH, Frankfurt) appliziert, um das Heparin zu antagonisieren und damit die Blutgerinnung wiederherzustellen. Der Erfolg der Antagonisierung wurde mittels ACT < 160 s kontrolliert. Die übrige Operation verlief wie in 2.2.3 beschrieben.

2.2.5 Operation am schlagenden Herzen

Um suffiziente Anastomosen im Bereich der Koronararterien nähen zu können, wurde bei den Patienten der Off-pump-Gruppe der Bereich des Epikards, in welchem die Anastomose gesetzt werden sollte, durch den Octopus[®] 4 Stabilisierungsarm (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) fixiert. Bei unphysiologischen Herzstellungen, die der operative Zugangsweg notwendig machte, wurde das Herz durch den Starfish[®] 2 Positionierungsarm (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in Position gehalten. Für das Nähen der Bypässe wurde das jeweils betroffene Herzkranzgefäß entweder kurzzeitig abgeklemmt, oder es wurde ein Clearview[®] Intrakoronarshunt (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in das Gefäß eingebracht, welcher nur den Bereich der zu nähernden Anastomose von der Durchblutung abschnitt. Eine moderate Hypothermie wie bei der EKZ war bei diesen Operationen nicht notwendig. Es wurde darauf geachtet, während der gesamten Operation die Körperkerntemperatur aufrecht zu erhalten.

Auch bei dieser Operationstechnik war eine Heparinisierung des Patienten notwendig. Dabei hing die Dosierung davon ab, ob der Operateur die Gefäße kurzzeitig ausklemmte oder ob er einen Intrakoronarshunt verwendete. Wurden Shunts eingelegt, war eine Vollheparinisierung des Patienten wie bei der Verwendung der HLM notwendig. Es wurden 400 I.E./kg KG Heparin (Liquemin[®], Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) appliziert. Wenn der Operateur die Anastomosen unter kurzfristiger Abklemmung der Koronarien nähte, so bekam der Patient unabhängig vom Gewicht 10000 I.E. Heparin, da zwar kein Fremdmaterial in den Blutstrom eingebracht wurde, aber sich das Blut des betroffenen Gefäßes für diesen Zeitraum in Stase befand. Auch dieses Heparin wurde nach Nähen der zentralen Anastomosen wieder mit Protaminhydrochlorid (Protamin ICN[®], ICN Pharmaceuticals Germany GmbH, Frankfurt) antagonisiert. Da sich allerdings in einer Studien gezeigt hat, dass es in der postoperativen Phase von Bypassoperationen am schlagenden Herzen zu einer erhöhten Thromboserate kommt (11), wurde pro gegebener I.E. Heparin nur eine halbe I.E. Protaminhydrochlorid, also im Verhältnis 2:1 appliziert. Die übrige Operation verlief wie in 2.2.3 beschrieben.

2.3 Venöse Kompressionsplethysmographie

2.3.1 Funktionsprinzip

Für die Durchführung der venösen Kompressionsplethysmographie (VKP) wurde ein computergestützter Plethysmograph (Filtrass angio[®], Lekam Medical Ltd., Bridleways, Großbritannien) mit elektro-mechanischen Sensoren (Falcone B++[®], Lekam Medical Ltd., Bridleways, Großbritannien) verwendet. Dessen grundlegendes Prinzip ist im Folgenden erklärt. Vor Durchführung der Messung wird dem Patienten an einer proximalen Extremität eine Blutdruckmanschette angelegt. Die dazu verwendete Manschette ist dehnbar und konisch zugeschnitten, um eine möglichst schnelle Drucksteigerung zu gewährleisten. Über eine im Filtrass angio[®]-Gerät integrierte Luftdruckpumpe kann der Druck der Manschette über einen Gummischlauch wahlweise auf Werte zwischen 0 und 350 mmHg eingestellt und gehalten werden. An der distalen Extremität wird an der Stelle des größten Umfangs ein elektromechanischer Sensor angebracht und mittels doppelseitigem Klebestreifen auf der Haut fixiert, wobei darauf geachtet wird, dass die Sensoren beim flach liegenden Patienten in Höhe des Herzens zu liegen kommen (40). Dieser Sensor ist in der Lage, über einen induktiven Messwertwandler Änderungen im Umfang der Extremität mit einer Genauigkeit von $\pm 5 \mu\text{m}$ zu bestimmen (13). Dazu wird der Wandler über einen unelastischen, aber flexiblen, 0,5 mm dicken Nylonfaden mit einem ebenfalls im Sensor verbauten Motor verbunden, der über eine Stellungsgenauigkeit von ebenfalls $\pm 5 \mu\text{m}$ verfügt.

Der Nylonfaden wird über einen silikonbeschichteten Mäander geführt um zum einen geringe Reibungswerte zu gewährleisten, zum anderen um ein Verrutschen zu verhindern (s. **Abbildung 2.4**). Vor jeder Messung erfolgt automatisch und computergesteuert eine Kalibrierung des Sensors. Zuerst erzeugt der Motor eine Vorspannung von 1 mm, danach zieht er den Nylonfaden dreimal in Folge jeweils 4 mm vom induktiven Messwertwandler weg. Die Antwort des Wandlers auf jeden Zug wird mit einer Frequenz von 10 Hz aufgezeichnet. Das Kalibrierungsprogramm überprüft, ob die Beziehung zwischen Motor und Antwort des Wandlers linear ist. Zusätzlich wird die zweite mit der dritten Messung bezüglich einer zeitlich verzögerten Antwort des Messwertwandlers verglichen. Die maximal akzeptierten Abweichungen betragen

200 μm in der Länge und 500 ms in der Antwortgeschwindigkeit. Die Kalibrierung muss erfolgreich abgeschlossen sein, um eine VKP-Messung beginnen zu können.

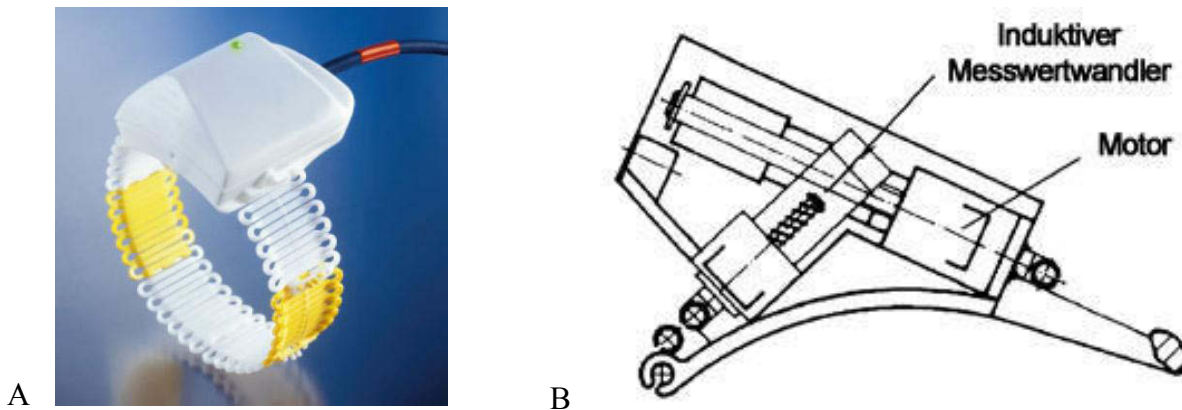


Abbildung 2.4: Verwendeter PKV-Sensor Falcone B++ und schematische Innenansicht

A zeigt den Sensor mit angebrachtem Führungsmeander (weiß-gelb). Über diesen läuft der mittig geführte silikonbeschichtete Nylonfaden, der auf der einen Seite magnetisch am Messwertwandler, auf der anderen Seite an den Motor angeschlossen ist. Über das abführende Kabel werden die Messdaten an das Filtrass angio[®]-Gerät gesandt.

B zeigt einen schematischen Querschnitt durch das Sensorgehäuse mit darin untergebrachtem induktivem Messwertwandler und dem Sensormotor. Die dargestellte Gehäuseausführung entspricht einem Vorgängermodell.

Das grundlegende Prinzip jeder Messung mit dem Plethysmographen beruht auf einer Volumenänderung der Extremität in Folge des applizierten Druckes auf die proximale Extremität. Dieser führt zu einer Behinderung des venösen Abflusses und einer Erhöhung des venösen Druckes der entsprechenden Extremität (s. **Abbildung 2.5**). Daraus resultieren eine Volumenzunahme und eine damit verbundene, über den induktiven Wandler messbare Umfangsänderung des distalen Abschnitts. Der Wandler hat dabei eine Messspanne von 4 mm. Nimmt der Umfang stärker zu, wird der Sensormotor automatisch ausgefahren und ermöglicht somit Messungen von Umfangszunahmen von maximal 22 mm. Bei Protokollen mit mehreren Druckschritten fährt der Motor vor jedem neuen Schritt selbständig zur ursprünglichen Position des passiven Wandlers zurück, damit dieser immer im gleichen Messbereich arbeiten kann. Die Datenaufzeichnung erfolgt beim Filtrass angio[®]-Gerät automatisch und computergesteuert, wobei die Daten sowohl digital als auch graphisch dargestellt werden. **Abbildung 2.6** zeigt eine typische VKP-Aufzeichnung zur Ermittlung der Filtrationskapazität, wie sie sich später in der

Analysesoftware darstellt. Sie zeigt zum einen den Kurvenverlauf der schrittweisen Manschettendruckerhöhung, zum anderen die Kurve der Volumenzunahme der gemessenen Extremität.

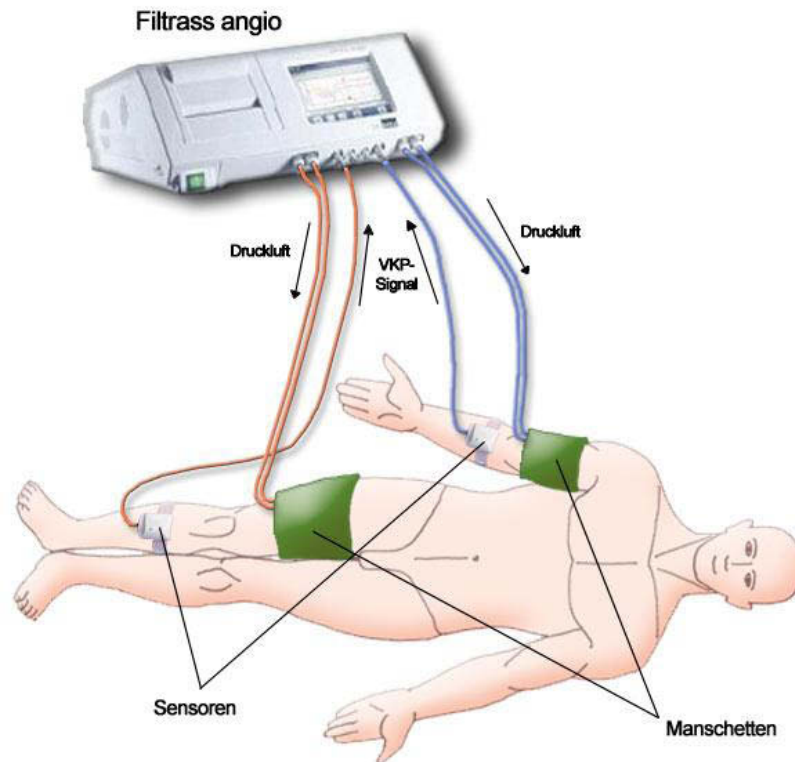


Abbildung 2.5: Aufbau und grundlegendes Funktionsprinzip der VKP

VKP: Venöse Kompressionsplethysmographie

Das Filtrass angio[®]-Gerät hat zwei separate Ein-/Ausgänge für Sensoren und Druckmanschetten, sodass zwei Extremitäten gleichzeitig gemessen werden können. Mittels einer integrierten Luftdruckpumpe werden die Manschetten auf die gewünschten Druckwerte eingestellt. Die distal der Manschetten angebrachten Sensoren registrieren die aus Volumenänderung bedingte Umfangsänderung der Extremität und geben die Messdaten (VKP-Signal) an den im Filtrass angio[®]-Gerät integrierten Computer zurück. Dieser zeichnet die Daten auf und gibt sie graphisch auf einem Monitor aus.

Der Zusammenhang zwischen Druckanstieg und Zunahme des Volumens ist dabei gut erkennbar. Dabei unterteilt sich die Volumenantwort auf die Drucksteigerung in zwei Komponenten, worauf im nächsten Abschnitt genauer eingegangen wird.

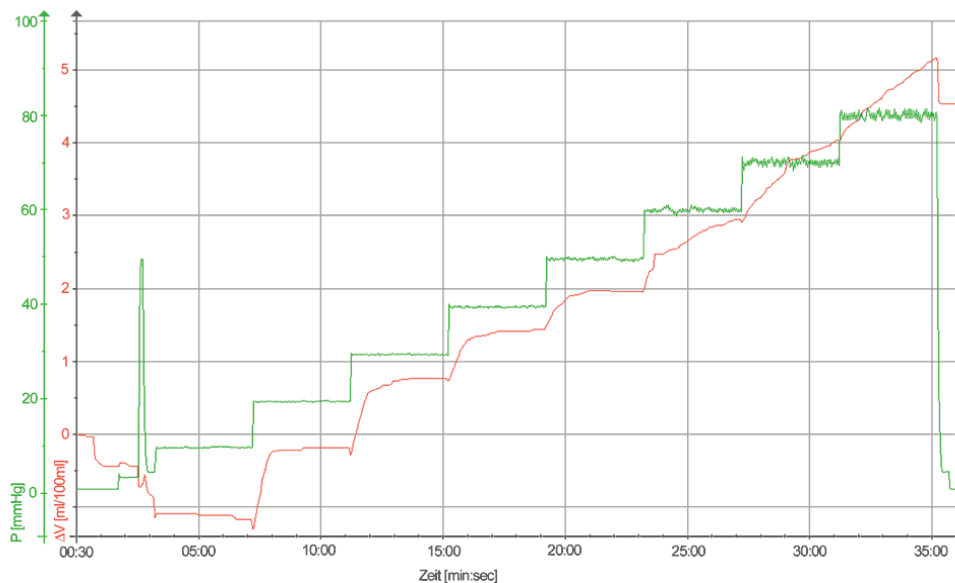


Abbildung 2.6: Graphische Darstellung einer Filtrationsmessung

Hier ist eine typische Aufzeichnung einer Filtrationsmessung dargestellt. Es lassen sich die schrittweise Erhöhung des Manschettendruckes (grüne Kurve) und die daraus resultierende Umfangsänderung einer Extremität (rote Kurve) erkennen.

2.3.2 Analyse der Volumenänderung

Jede Erhöhung des Manschettendruckes an den Extremitäten, welche den existierenden venösen Druck überschreitet, führt zu einer Zunahme des distalen Extremitätenumfanges. Diese Zunahme verläuft in zwei unterschiedlichen Phasen.

Die erste Komponente ist eine schnelle Anstiegsphase (RVR – rapid volume response), die der Füllung der Gefäße zugeschrieben wird. Diese erste Phase kann durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden. Die Zeitkonstante τ dieser Funktion, d.h. die Zeit in der das Volumen um $1/e$, also um etwa um 37% zunimmt, liegt dabei bei Protokollen mit kleinen Druckschritten (3-10 mmHg) bei $15,5 \pm 1,1$ s (21). Ab einer Zeit von $> 5 \tau$, also ab etwa 75 Sekunden wird dabei angenommen, dass sich die Exponentialfunktion weitgehend ihrer Asymptote angenähert hat.

Die Differenz zwischen Ausgangsvolumen und dem asymptotischen Wert der Exponentialfunktion gibt das Ausmaß der ersten Komponente, der RVR wieder. In **Abbildung 2.7**, die den Zusammenhang zwischen Druck- und Volumenänderung graphisch darstellt, und die

einen Ausschnitt aus **Abbildung 2.6** darstellt, entspricht dies der Größe V_a , dem so genannten Asymptotenvolumen.

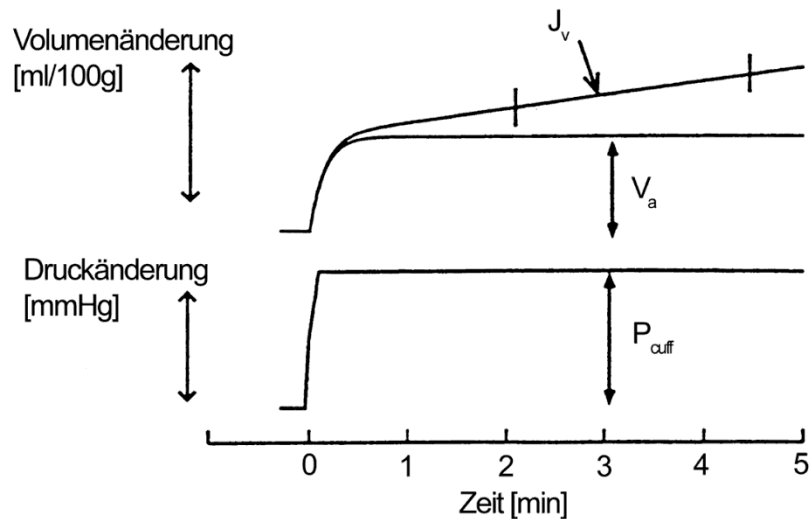


Abbildung 2.7: Volumenänderung auf eine Erhöhung des Manschettendruckes

Bei einer Steigerung des Manschettendruckes um P_{cuff} ergibt sich eine zweiphasige Volumenänderung. Die erste Komponente kann durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden, deren asymptotischer Wert das Ausmaß der schnellen Gefäßfüllung wiedergibt. Die zweite Komponente wird durch eine Gerade beschrieben, deren Steigung Ausdruck für die Netto-Flüssigkeitsfiltration ist.

J_v : Flüssigkeitsfiltration – V_a : Asymptotenvolumen – P_{cuff} : Manschettendruck

Nach Gamble et al. (21)

Die zweite Komponente der Volumenzunahme entspricht der Flüssigkeitsfiltration aus den Kapillaren ins Interstitium, sobald der Manschettendruck den kapillären Umgebungsdruck überschritten hat. Auch diese Phase kann durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden. Allerdings ist die Zeitkonstante dieser Funktion so hoch, dass für den die Analyse betreffenden Ausschnitt der Kurve näherungsweise Linearität angenommen werden kann (21). Diese Gerade wird durch zwei Positionsmarker auf der Exponentialkurve bestimmt, die von der Analysesoftware selbständig gesetzt werden. Dabei wird für jeden Schritt die Zeitkonstante τ ermittelt, und dann der erste Marker nach drei τ gesetzt. Der zweite Marker wird kurz vor Ende des Messschrittes gelegt. Die Steigung der durch diese zwei Punkte definierten Geraden entspricht dabei der Flüssigkeitsfiltration J_v (21).

Das Verhältnis zwischen den applizierten Manschettendrücken und den korrespondierenden Flüssigkeitsfiltrationswerten wird durch eine Funktion erster Ordnung beschrieben, deren

Steigung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK, K_f) entspricht (s. **Abbildung 2.8**). Die Einheit der FFK in SI-Einheiten ausgedrückt ist: $\text{ml} (100 \text{ ml})^{-1} \text{mmHg}^{-1} \text{min}^{-1} 10^{-3}$ und kommt der so genannten FFK-Unit gleich.

Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Abszisse entspricht dem Manschettendruck, bei dem gerade noch keine Flüssigkeitsfiltration aus den Kapillaren in das Interstitium stattfindet (**Abbildung 2.8**). Dieser Punkt entspricht also dem isovolumetrischen venösen Druck (P_{vi}), bei dem ein dynamisches Gleichgewicht der Starling-Ludwig-Kräfte besteht. Ist dieser Druck überschritten, kommt es zur Flüssigkeitsfiltration ins Gewebe.

Trägt man den Manschettendrucke gegen die jeweils korrespondierenden Asymptotenvolumina auf und legt eine Regressionsgerade durch die so erhaltenen Punkte, so schneidet diese Gerade die Abszisse bei dem Druck, bei dem es gerade noch zu keiner schnellen Füllung der Gefäße kommt. Dieser Druck entspricht dem venösen Druck der gemessenen Extremität (P_v) (s. **Abbildung 2.8**) (21).

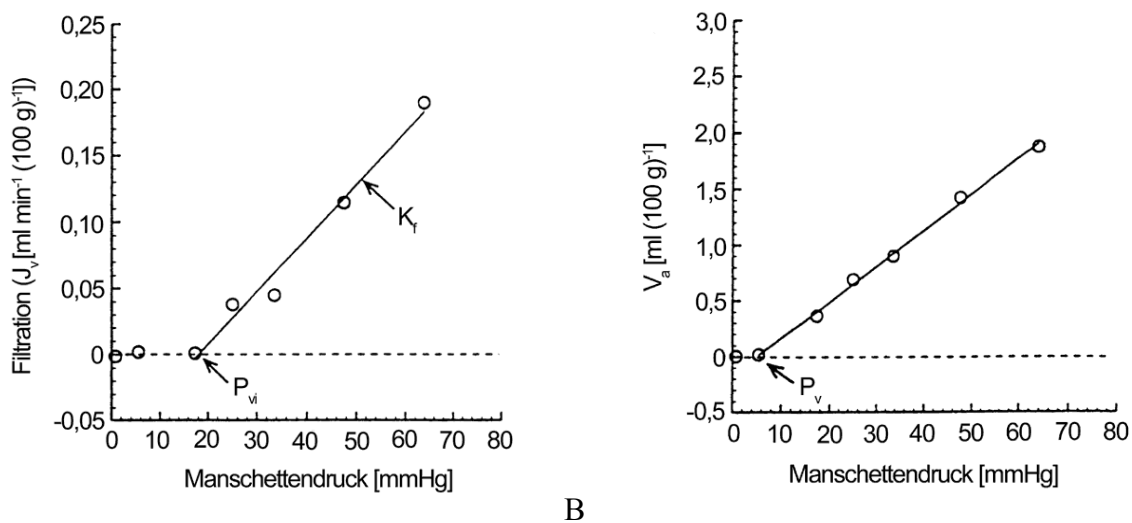


Abbildung 2.8: Ermittlung der Filtrationskapazität und der venösen Drücke

Beispiel für das Verhältnis zwischen Manschettendruck und den entsprechenden Werten für die Filtration J_v (A) und dem Asymptotenvolumen V_a (B). Die Regressionsgeraden beziehen alle Werte ab der ersten Volumenänderung mit ein. Die Steigung der Geraden (A) kongruiert mit der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK, K_f). Die Nullpunkte der Geraden entsprechen dem isovolumetrischen venösen Druck P_{vi} (A) und dem venösen Druck P_v (B). Nach Gamble et al. (21)

2.3.3 Bestimmung des arteriellen Blutflusses

Mit einer ähnlichen Herangehensweise kann man auch den arteriellen Blutfluss (Q_a) in der gemessenen Extremität bestimmen. Dazu wird der Manschettendruck von seiner Nullposition aus in einem Schritt auf einen hoch-subdiastolischen Wert erhöht, wodurch der venöse Rückfluss aus der distalen Extremität unterbrochen wird. Der arterielle Einstrom bleibt hingegen unbeeinflusst. Dabei ist die initiale Volumenänderung proportional zu Q_a (20;80). Dies ist jedoch nur in einer ersten Phase so, da die venöse Compliance nach einiger Zeit erschöpft ist. Berechnet wird Q_a aus der Volumenkurve, die sich als Antwort auf diese Drucksteigerung ergibt. Dabei werden Marker im Abstand von 3 Sekunden gesetzt und jeweils zwei benachbarte Punkte bestimmten eine Steigungsgerade. Die größtmögliche Steigung innerhalb der ersten 10 Sekunden entspricht dann dem arteriellen Blutfluss Q_a .

2.3.4 Ablauf der Messung

Wie bereits oben erwähnt, wurde für die Durchführung der venösen Kompressionsplethysmographie (VKP) ein computergestützter Plethysmograph (Filtrass angio[®], Lekam Medical Ltd., Bridleways, Großbritannien) mit elektro-mechanischen Sensoren (Falcone B++[®], Lekam Medical Ltd., Bridleways, Großbritannien) verwendet. Vor Beginn jeder Messung befanden sich alle Patienten für mindestens 30 Minuten in Rückenlage im Bett, bzw. auf dem Einleitungstisch, um ein konstantes Fließgleichgewicht der Starlingkräfte in den Extremitäten zu gewährleisten. Da die Umgebungs- und Oberflächentemperatur die Messung deutlich beeinflussen kann (40), wurde darauf geachtet, diese möglichst konstant zu halten. Die Auswahl der Extremitäten richtete sich nach der geplanten Entnahme von Gefäßtransplantaten für die Koronargrafts. Da Beinvenen meist links entnommen wurden, wurden die Manschetten meist am rechten Arm und am rechten Bein angelegt. Bei einer Entnahme einer Radialarterie wurde vor der Operation am Entnahmearm gemessen, da die Narkoseinfusion am jeweils anderen Arm appliziert wurde. Nach der Operation, bei der zweiten Messung auf Intensivstation, wurde dann zum entgegengesetzten Arm gewechselt, da auf der operierten Seite keine aussagekräftigen Parameter mehr erhoben werden konnten. Es wurde immer darauf geachtet zu beiden Messzeitpunkten zwei Extremitäten und dabei wenn möglich jeweils einen Arm und ein Bein zu

verwenden. **Tabelle 2.5** gibt Aufschluss darüber, an welchen Extremitäten welcher Patient vor und nach seiner Operation gemessen wurde. Dabei fehlen bei drei Datensätzen die Seitenangaben.

Die Auswertung gestaltete sich bei dem hoch bewegungsempfindlichen Plethysmographen teilweise als äußerst schwierig, da sich bei einigen Patienten keine validen Kurvenverläufe ergaben. Das war besonders bei wachen Patienten auf der Intensivstation der Fall, denen die venöse Kompressionsplethysmographie unangenehm war.

In der Regel wurde bei zwei guten Messkurven für die statistische Auswertung ein Mittelwert aus den jeweils resultierenden Werten gebildet. Bei nur einer auswertbaren Kurve dementsprechend nur deren errechnete Größen. Wenn keine der beiden Kurven auswertbar war, ging der Patient zu diesem Messzeitpunkt nicht in die Statistik der venösen Kompressionsplethysmographie ein.

Tabelle 2.5: Verwendete Extremitäten vor und nach der Operation

Patient	Messorte vor OP	Messorte nach OP	Patient	Messorte vor OP	Messorte nach OP
FiPPS01	Br/Al	Br/Ar	FiPPS11	Br/Al	Br/Al
FiPPS02	Al/Ar	Al/Ar	FiPPS12	Al/Bl	Al/Bl
FiPPS03	Al/Br	Al/Bl	FiPPS13	Ar/Br	Al/Ar
FiPPS04	Bl/Al	Bl/Al	FiPPS14	Br/Ar	Br/Ar
FiPPS05	Al/Br	Br/Al	FiPPS15	Ar/Br	Bl/Ar
FiPPS06	B/A	B/A	FiPPS16	Br/Ar	Br/Ar
FiPPS07	Br/Ar	Al/Ar	FiPPS17	Br/Ar	Al/Bl
FiPPS08	Br/Ar	Br/Al	FiPPS19	Br/Ar	Al/Bl
FiPPS09	Al/Br	Br/Ar	FiPPS20	A/B	A/B
FiPPS10	Al/Br	Ar/Al	FiPPS22	A/B	A/B

A: Arm, B: Bein, l: links, r: rechts

Bei drei Datensätzen fehlen die Seitenangaben (FiPPS06, 20, 22).

Für das Protokoll wurde der Nulldruck bei 4 mmHg definiert, sodass sich die Manschetten eng an den Arm legten, ohne den venösen Abfluss zu beeinträchtigen. Nun wurde zuerst eine zweimalige Messung des Blutflusses vorgenommen, wobei sich die Manschetten jeweils für 30 Sekunden auf einen Druck von 50 mmHg aufbliesen und den Druck danach wieder auf 4 mmHg abließen. Der Abstand der beiden Flussmessungen betrug ebenfalls 30 Sekunden. Die Druckmessungen gingen nicht in mit die Auswertung ein.

Da sich die Verhältnisse der Starlingkräfte nach einer venösen Stauung verändern können, wurde ein zehnmütiges Intervall mit einem Druck von 4 mmHg eingehalten, bevor die eigentliche VKP-Messung begann. Ursache dieser Veränderungen könnte eine Zunahme des Lymphflusses oder auch präkapilläre Vasokonstriktion sein. Der Pathomechanismus ist letztendlich noch nicht genau aufgeklärt (3;58).

Für die venöse Kompressionsplethysmographie wurde ein Protokoll der kleinen, kumulativen Druckschritte verwendet (21). Für dieses Protokoll konnte gezeigt werden, dass eine reflektorische Vasokonstriktion der Arteriolen, wie er bei raschem Anstieg des venösen Druckes beobachtet wurde, nicht auftritt (3;30). Es konnte sogar nachgewiesen werden, dass durch kleine Druckerhöhungen der Widerstand der Arteriolen geringfügig abnahm und somit während der Messung der Blutzfluss konstant und die Veränderungen des onkotischen Druckes klein gehalten werden konnte (20). Ein weiterer Vorteil der kleinen Druckschritte stellt die kleinere Zeitkonstante τ der exponentiellen Phase der Volumenzunahme dar. Dadurch sind kürzere Druckschritte und damit eine kürzere Gesamtmessdauer möglich (21).

Die einzelnen Schritte wurden jeweils für 240 Sekunden gehalten, wobei der Druck jeweils um 8 mmHg bis zu einem maximalen Druck von 60 mmHg erhöht wurde. Nach diesem Druckschritt wurde die Manschette komplett abgelassen und die Messung beendet.

Die Daten wurden vom Filtrass angio[®]-Gerät (Lekam Medical Ltd., Bridleways, Großbritannien) archiviert und mit Hilfe der Analysesoftware Filtrass Viewer[®] 1.0 (Domed medical device GmbH, München) ausgewertet.

2.4 Diskontinuierliche transpulmonale Thermodilution

2.4.1 Funktionsprinzip der transpulmonalen Thermodilution

Mittels der Thermodilutionsmethode können das Herzzeitvolumens (HZV) bestimmt und davon abhängige Volumina und Indizes berechnet werden.

Das HZV wird bei den Thermodilutionsverfahren über das Ficksche Prinzip kalkuliert. Es besagt, dass ein unbekanntes Volumen in einem Hohlkörper bestimmt werden kann, indem man

eine um ein vielfaches kleinere Indikatormenge hinzugibt. Eine Voraussetzung ist die Konstanz beider Volumina (33).

$$Q = \frac{I}{t \cdot c_i} \quad \text{Gleichung 2.1}$$

Q: Fluss (Volumen/Zeit)

I: Bestimmtes Volumen eines Indikators

t: Zeit

*c_i: Konzentration des Indikators nach Einbringen
in das zu messende Volumen*

Durch Injektion eines Indikators in den Blutkreislauf und durch Messung seiner Konzentration stromabwärts kann am Ort der Detektion eine Konzentrationskurve abgeleitet werden. Das Volumen, das die Messstelle in einer bestimmten Zeit passiert, kann so mit der Stewart-Hamilton-Gleichung über das Integral aus der Fläche unter der Indikatorkurve ermittelt werden. Dabei verhält sich das berechnete Volumen umgekehrt proportional zur Fläche unter der Kurve (46;57).

$$Q = \frac{I}{\int \Delta c_i \cdot dt} \quad \text{Gleichung 2.2}$$

Q: Fluss (Volumen/Zeit)

I: Bestimmtes Volumen eines Indikators

$\int \Delta c_i \cdot dt$: Änderung der Indikatorkurve als Funktion der Zeit

Zur Durchführung der Thermodilution wird ein bekanntes Volumen einer geeigneten Lösung (z.B. sterile isotonische Kochsalzlösung) bestimmter Temperatur möglichst schnell zentralvenös injiziert. Der sich infolge dieser Injektion eines kühlen Lösungsbolus stromabwärts ergebende Temperaturverlauf ist abhängig vom Fluss und dem von der Indikatorwelle durchlaufenen Volumen. Dabei berechnet sich das Herzzeitvolumen nach der modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung wie folgt:

$$\text{HZV} = \frac{(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K}{\int \Delta T_b \cdot dt} \quad \text{Gleichung 2.3}$$

HZV: Herzzeitvolumen, entspricht dem Fluss Q der vorherigen Gleichungen
T_b: Bluttemperatur vor Injektion des Bolus
T_i: Temperatur der injizierten Lösung
V_i: Injektatvolumen
K: Korrekturkonstante
∫ΔT_b · dt: Änderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit

Die Korrekturkonstante setzt sich aus spezifischen Gewichten und spezifischen Wärmen von Blut und Injektat zusammen (48;57). Um den Anteil der Rezirkulation bei der Berechnung unter der Fläche der Indikatorverdünnungskurve zu eliminieren, wird zur Berechnung des Integrals eine lineare Extrapolation des absteigenden Schenkels der Indikatorcurve auf die Nulllinie vorgenommen (33).

2.4.2 Prinzip der Volumenberechnung

Durch Multiplikation des Herzzeitvolumens mit bestimmten charakteristischen Zeiten aus der arteriellen Thermodilutionskurve lassen sich spezifische Volumina berechnen. Hierzu werden aus dem Graphen die Werte für die Anflutzeit (At), für die mittlere Durchgangszeit (MTt) sowie für die Auswaschzeit (DSt) ermittelt (s. **Abbildung 2.9**).

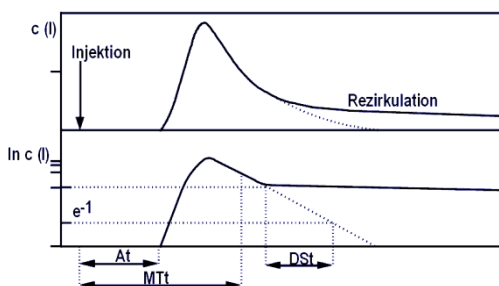


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung der Dilutionskurve

At: Anflutzeit. Die Erscheinungszeit des Indikators nach Injektion.

MTt: Mittlere Durchgangszeit. Der Mittelwert der Zeit, in der alle Indikatoranteile vom Ort der Injektion zum Ort der Detektion gelangen.

Dst: Auswaschzeit (downslope time). Die exponentielle Abfallzeit kommt dem Volumen der größten Mischkammer (der Lunge) gleich, aus welcher der Indikator verspätet und nur langsam den Ort der Messung erreicht.

Bei der Verrechnung der Zeiten mit dem Herzzeitvolumen ergeben sich folgende Volumina (56).
ITTV - Intrathorakales Thermovolumen: Das Produkt aus HZV und MTt ergibt das, zwischen dem Ort der Injektion und dem Ort der Messung, vom Indikator Kälte durchlaufene Volumen. Es wird auch als „needle to needle volume“ bezeichnet. In **Abbildung 2.10** entspricht dies allen abgebildeten Kammern.

PTV - Pulmonales Thermovolumen: Das Produkt auf HZV und DSt ergibt das größte Einzelvolumen auf der Messstrecke, welches von dem Indikator durchlaufen wurde. In **Abbildung 2.10** entspricht dies der zentralen, blauen Kammer.

GEDV – Globales enddiastolisches Volumen: Das GEDV entspricht der Summe der enddiastolischen Volumina beider Vorhöfe und Ventrikel. Es berechnet sich wie folgt:

$$\text{GEDV} = \text{HZV} \cdot (\text{MTt} - \text{DSt}) \quad \text{Gleichung 2.4}$$

GEDV: Globales enddiastolisches Volumen
HZV: Herzzeitvolumen
MTt: Mittlere Durchgangszeit der Thermodilutionskurve
DSt: Auswaschzeit der Thermodilutionskurve

Das GEDV ist eine virtuelle Größe und lässt Rückschlüsse über die globale Vorlast des Herzens zu (23). In **Abbildung 2.10** entspricht das GEDV den roten Kammern.

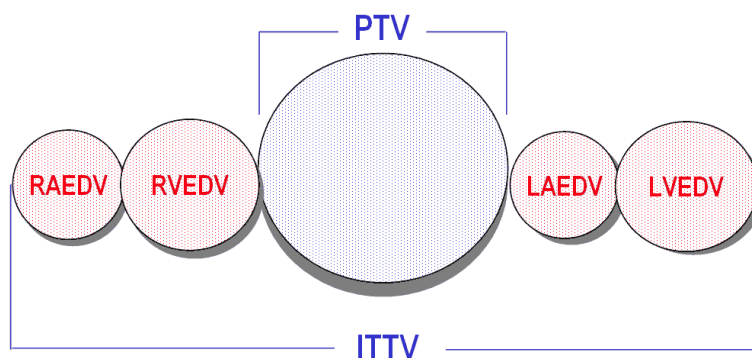


Abbildung 2.10: Volumina aus der Verrechnung des HZV und der Werte der Dilutionskurve

GEDV (globales enddiastolisches Volumen) entspricht den roten Kammern R/LAEDV und R/LVEDV.
R/LAEDV: Rechts-/Linksatriales enddiastolisches Volumen, R/LVEDV: Rechts-/Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, PTV: Pulmonales Thermovolumen, ITTV: Intrathorakales Thermovolumen

Aus diesen Volumina, Flüssen und Zeiten lassen sich weitere Volumina und Indices ableiten. Auf die Berechnung des für diese Studie wichtigen pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) und des damit verbundenen extravasalen Lungenwassers (EVLW) wird im Folgenden eingegangen.

2.4.3 Berechnung des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex

Der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) zeigt das Verhältnis zwischen dem extravasalen Lungenwasser (EVLW) und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV) und lässt Aussagen über die Permeabilität der Lungengefäße zu.

Zur Herleitung der Gleichung benötigen wir folgende Volumina:

GEDV – Globales enddiastolisches Volumen: Es ergibt sich aus den Zeiten der Dilutionskurve und dem HZV (s. 2.4.2)

ITBV – Intrathorakales Blutvolumen: Das intrathorakale Blutvolumen, ein aussagekräftiger Vorlastparameter, wird üblicherweise mit der Thermo-Dye-Dilution, also mit einer Temperatur-Farbstoffverdünnung gemessen. Es setzt sich aus dem GEDV und dem pulmonalen Blutvolumen zusammen (24;51).

Das in dieser Studie verwendete PiCCO Plus[®]-Gerät (Pulsion Medical Systems AG, München) zur Durchführung der transpulmonalen Thermodilution ermittelt das ITBV als abgeschätzten Wert. Das ist möglich, da das über die Dilutionskurve ermittelte GEDV bei experimentellen Studien sowie bei Untersuchungen an Intensivpatienten signifikant mit dem ITBV korreliert (62;65) (s. **Abbildung 2.11**).

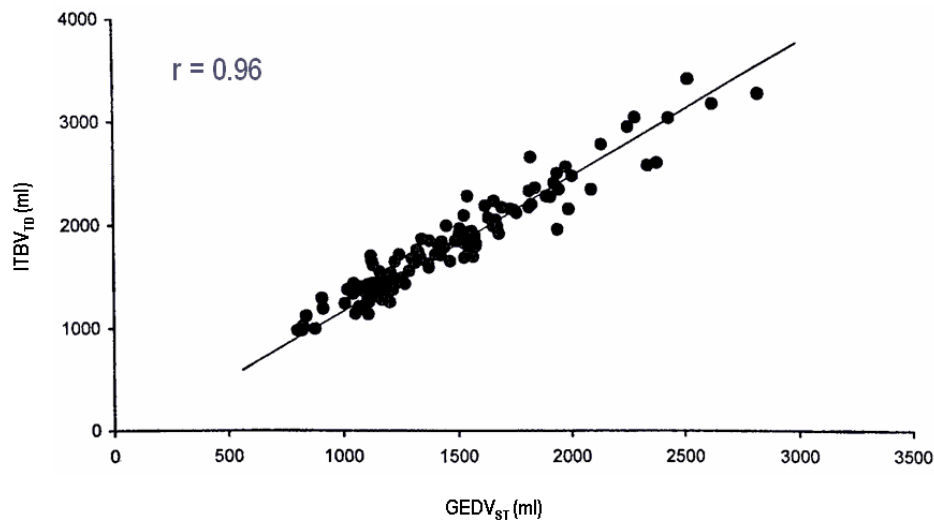


Abbildung 2.11: Regressionsanalyse zwischen GEDV und ITBV

Zusammenhang zwischen GEDV und ITBV bei Untersuchungen an Intensivpatienten (65).

GEDV: Globales enddiastolisches Volumen, ITBV: Intrathorakales Blutvolumen, r : Korrelationskoeffizient

Aus dieser Korrelation zwischen ITBV und GEDV kann eine spezifische Best-Fit-Gleichung abgeleitet werden, mit deren Hilfe aus dem gemessenen GEDV ein ITBV* abgeschätzt werden kann (9).

$$ITBV^* = 1,25 \cdot GEDV$$

Gleichung 2.5

*ITBV**: Geschätztes intrathorakales Blutvolumen
GEDV: Globales enddiastolisches Volumen

Das ITBV entspricht dem kompletten intrathorakalen Thermovolumen, abzüglich des extravasalen Lungenwassers.

ITTV – Intrathorakales Thermovolumen: Es ergibt sich aus den Zeiten der Dilutionskurve und dem HZV (s. 2.4.2)

EVLW – Extravasales Lungenwasser: Das EVLW entspricht dem extravasalen Thermovolumen in der Lunge und errechnet sich nach der MTt-Methode (50):

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

Gleichung 2.6

EVLW: Extravasales Lungenwasser
ITTV: Intrathorakales Thermovolumen
ITBV: Intrathorakales Blutvolumen

Da das ITBV über eine Best-Fit-Gleichung abgeschätzt ist, ergibt sich auch für das extravasale Lungenwasser ein Schätzwert EVLW*.

$$EVLW^* = ITTV - 1,25 \cdot GEDV$$

Gleichung 2.7

EVLW: Geschätztes extravasales Lungenwasser*
ITTV: Intrathorakales Thermovolumen
GEDV: Globales enddiastolisches Volumen

PTV – Pulmonales Thermovolumen: Es ergibt sich aus den Zeiten der Dilutionskurve und dem HZV (s. 2.4.2)

PBV – Pulmonales Blutvolumen: Wie aus **Abbildung 2.12** ersichtlich, ergibt sich das PBV aus dem PTV abzüglich des EVLW. Oder aus dem ITTV abzüglich des EVWL und des GEDV. Auch hierbei handelt es sich, da in Abhängigkeit von ITBV* und EVLW* um einen geschätzten Wert PBV*.

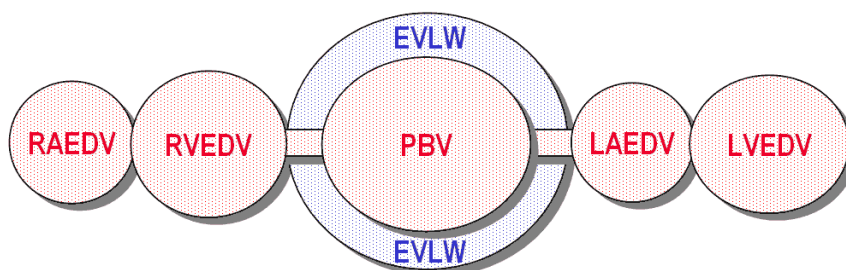


Abbildung 2.12: Mischkammern der transpulmonalen Thermodilution

R/LAEDV: Rechts-/Linksatriales enddiastolisches Volumen, R/LVEDV: Rechts-/Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, PBV: Pulmonales Blutvolumen, EVLW: Extravasales Lungenwasser

Aus den nun bekannten Größen kann der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex bestimmt werden.

$$PVPI = \frac{EVLW}{PBV}$$

Gleichung 2.8

PVPI: Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
EVLW: Extravasales Lungenwasser
PBV: Pulmonales Blutvolumen

Und auch hier muss angemerkt werden, dass es sich bei dem in der Studie verwendeten PVPI nur um einen Schätzwert handelt. In Abhängigkeit von ITBV* ergibt sich daher für PVPI* folgende Gleichung.

$$PVPI^* = \frac{ITTV - 1,25 \cdot GEDV}{PTV - (ITTV - 1,25 \cdot GEDV)}$$

Gleichung 2.9

PVPI: Geschätzter pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex*
ITTV: Intrathorakales Thermovolumen
GEDV: Globales enddiastolisches Volumen
PTV: Pulmonales Thermovolumen

Mit diesem geschätzten Wert für den pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex wurde die statistische Auswertung vorgenommen.

Dass die geschätzte Bestimmung des extravasalen Lungenwassers mittels transpulmonaler Thermodilution exakt genug mit dem tatsächlichen, gravimetrisch bestimmten Lungenwasser korreliert, um damit wissenschaftliche Studien zu betreiben, konnte Katzenelson 2004 zeigen (41).

2.4.4 Ablauf der Messung

Für die Messungen wurde das Gerät PiCCO plus[®] (Pulsion Medical Systems AG, München) verwendet, welches neben der diskontinuierlichen, transpulmonalen Thermodilution auch die kontinuierliche Überwachung wichtiger Herz-Kreislauf-Parameter mittels Pulsconturanalyse übernehmen konnte.

Für die Applikation der Thermodilutionslösung wurde der zentralvenöse Katheter in der rechten V. jugularis interna benutzt. Dafür wurden 15 ml isotone Kochsalzlösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9% Braun[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen) mit einer Temperatur von weniger als 8 °C injiziert. Die Temperatursonde war Bestandteil des in der A. femoralis platzierten Pulsioath[®] 5 Fr. Thermodilutionskatheters (Pulsion Medical Systems AG, München). Sowohl prä- als auch postoperativ wurden mindestens drei Einzelmessungen durchgeführt. Bei subjektiver großer Varianz der daraus resultierenden Werte wurden noch ein bis zwei weitere Messungen durchgeführt.

Die Aufzeichnung der Daten übernahm das Anwendungsprogramm „PiCCO-VoLEF Data Acquisition for Win 32“ Version 4.0 (Pulsion Medical Systems AG, München), welches auf einem über den COM-Port mit dem PiCCO plus[®]-Gerät verbundenen Laptop-PC ausgeführt wurde. Dabei wurden sämtliche kontinuierliche Daten der Pulskonturanalyse sowie die Werte der Thermodilutionsmessungen dokumentiert und gespeichert.

2.5 Pulmonalarterienkatheter

Um bei den über das PiCCO plus[®]-Gerät (Pulsion Medical System, München) erhobenen Werten zum extravasalen Lungenwasser und zum pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex auch gleichzeitig eine Aussage zu den intrapulmonal herrschenden Drücken treffen zu können, wurde bei jedem Patienten der Studie über die in der rechten V. jugularis interna liegende Arrow-Flex-Polyurethanschleuse der Größe 8,5 Fr. (Arrow International Inc., Reading, PA, USA) ein vierlumiger 7 Fr. CritiCath[®] SP5107 TD Katheter (Becton Dickison Critical Care Systems Pte Ltd, Singapur) eingeschwenkt. Dazu wurde der Katheter unter permanenter Katheterdruck- und EKG-Kontrolle über die V. cava superior, den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie vorgeschoben, bis die Druckkurve das typische Bild der so genannten „Wedge-Position“ zeigte, in welcher der an der Katheterspitze aufgeblasene Ballon einen Ast der A. pulmonalis verschließt. Dort wurde der Ballon wieder entblockt.

Es wurden über einen elektronischen Druckwandler der pulmonalarterielle Druck (PAP) sowie nach erneutem Aufblasen des Ballons der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen. Unter der Bedingung, dass das Blut während der Diastole ungehindert vom linken

Vorhof in den linken Ventrikel fließen kann, dass also die Mitralklappe nicht stenosiert ist, entspricht der Druck vor dem linken Herzen, also der PCWP, annähernd dem linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck (LVEDP). Dieser ist ein Maß für die Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels und der Vorlast des linken Herzens. Die übrigen, über den Pulmonalarterienkatheter messbaren Größen wurden nicht erfasst, da diese bereits über die transpulmonale Thermodilution und die Pulskonturanalyse kontinuierlich aufgezeichnet wurden. Wenn es für den zuständigen Arzt keine anderweitige Indikation für die pulmonalarterielle Druckmessung gab, wurde der Pulmonalarterienkatheter präoperativ wieder bis in die V. cava superior zurückgezogen bzw. auf Intensivstation ganz entfernt.

Teilweise konnten einzelne Daten nicht erhoben werden. So wurde bei einem Patienten der Pulmonalkatheter erst postoperativ gelegt. Bei drei Patienten wurde er postoperativ auf Intensivstation vor dem zweiten Messzeitpunkt entfernt.

2.6 Studienablauf

Geeignete Patienten für die Studie wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite identifiziert und für die Studie aufgeklärt. Dabei wurde auch ein perioperativer Verlaufsbogen (POVB) angelegt, der die demographischen Daten des Patienten sowie relevante Vorerkrankungen erfasste. Es kamen aus zeitlichen Gründen nur Patienten in Betracht, die an zweiter Stelle des Operationsprogramms geplant waren, da die unmittelbar präoperativen Messungen in etwa eine Stunde an zusätzlicher Zeit in Anspruch nahmen.

Bei vorliegender Einverständniserklärung wurde der Patient am Operationstag zunächst wie gewohnt im Einleitungsraum in Narkose versetzt. Danach wurde mit den Messungen für die Studie begonnen. Zunächst wurde am ruhig liegenden Patienten die venöse Kompressionsplethysmographie durchgeführt. Dafür wurde bei geplanter Entnahme einer Vene das kontralaterale Bein verwendet. Als zweiter Messort wurde dann meist der dazu ipsilaterale Arm genommen, wenn keine Entnahme einer A. radialis dagegensprach. Anschließend wurde die transpulmonale Thermodilution durchgeführt. Dabei wurden mindestens drei Einzeleichungen vorgenommen, die subjektiv einen ähnlichen Herzindex aufweisen sollten. Diese Einschätzung oblag der Erfahrung des anwesenden Anästhesisten. Nach Transport des

Patienten in den Operationssaal wurde der Pulmonalarterienkatheter eingeschwenkt und die intrapulmonalen Drücke ermittelt. Damit waren alle präoperativen Daten erhoben.

Während der Operation wurden die Entnahmestellen und die Anastomosierungen der Grafts auf dem POVB dokumentiert. Postoperativ wurde eine Kopie des Narkose- und des HLM-Protokolls zu den Akten genommen.

Auf der kardiochirurgischen Intensivstation wurde am nächsten Tag zwischen sechs und sieben Uhr in der Früh die zweite Messung durchgeführt. Dabei waren die Patienten teils extubiert und wach, teils intubiert und wach oder auch noch sediert. Die Entscheidung darüber oblag dem betreuenden Arzt auf Intensivstation. Nach einer möglichst optimalen Lagerung und einer erneuten Aufklärung des Patienten wurde wieder zunächst die venöse Kompressionsplethysmographie durchgeführt. Nach Möglichkeit wurden dabei dieselben Messorte wie präoperativ verwendet. Anschließend wurden die Werte der transpulmonalen Thermodilution erhoben sowie die Drücke des Pulmonalarterienkatheters ermittelt. Damit waren alle für die Studie wichtigen Daten erhoben.

2.7 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software SPSS 15.0 sowie SamplePower 2.0 (jeweils SPSS GmbH Software, München).

Als Nullhypothese bei allen Tests auf Gleichheit der Mittelwerte wurde angenommen, dass sich die gegeneinander getesteten Variablen nicht unterscheiden. Bei allen Tests auf Abhängigkeit zweier Variablen wurde angenommen, dass die getesteten Variablen voneinander unabhängig sind.

Dabei wurden die Ergebnisse jeweils auf die Unterschreitung zweier Signifikanzniveaus (p) hin untersucht: zum einen wurde die Nullhypothese bei einer Übereinstimmung von unter 5% ($p < 0,05$), zum anderen bei einer Übereinstimmung von unter 0,1% ($p < 0,001$) verworfen. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant, Ergebnisse mit $p < 0,001$ als statistisch hochsignifikant eingestuft.

Zur Darstellung nominaler und ordinaler Variablen wurden Mehrfeldertafeln angewandt. Zur Testung auf die Gleichheit der Mittelwerte wurde bei einer 2x2-Matrix der Chi-Quadratstest durchgeführt. Für alle anderen Matrixgrößen wurde Kendalls tau-b getestet.

Zur Berechnung skaliertter Variablen wurden T-Tests angewandt. Bei Vergleichen zwischen den beiden Gruppen wurde ein „Independent-Samples T-Test“ benutzt. Dabei wurde zuerst Levenes Test für die Gleichheit der Varianzen gerechnet um anschließend den entsprechenden T-Test zu rechnen. Bei Vergleichen derselben Variable zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten wurde ein Paired-Samples T-Test angewandt.

Die Korrelationen zwischen zwei Variablen wurden mit einer Bivarianzanalyse ermittelt. Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten kam wiederum Kendalls tau-b zur Anwendung. Die Signifikanzen wurden zweiseitig berechnet.

Die Ermittlung der statistischen Power bei Vergleichen, bei denen die Nullhypothese verworfen worden war, erfolgte entsprechend dem zu Grunde liegenden Test. Wegen der geringen Fallzahl wurde die Power bei allen signifikanten Unterschieden berechnet. Die Ermittlung der Anzahl an Patienten, die zur Erreichung einer 80%-igen statistischen Power nötig gewesen wären, erfolgte unter der Annahme einer gleich bleibenden mittleren Differenz, einer konstanten mittleren Standardabweichung und einem identischen Alpha von 0,05.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientendaten

In Tabelle 3.1 sind die demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index) der beiden Patientengruppen miteinander verglichen. Es konnten keine statistischen Unterschiede gefunden werden.

Tabelle 3.1: **Demographische Daten On-Pump- gegenüber Off-pump-Gruppe**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung bzw. die Anzahl angegeben

	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
Alter [a]	64,8 \pm 12,1	66,7 \pm 9,2	0,698
Geschlecht (w/m)	2/8	4/6	0,329
Größe [cm]	168,4 \pm 6,9	168,7 \pm 6,8	0,923
Gewicht [kg]	76,3 \pm 7,7	81,8 \pm 14,2	0,296
BMI [kg/m²]	27,0 \pm 3,3	28,7 \pm 4,3	0,338

BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 3.2 beleuchtet die Prävalenz kardialer Risikofaktoren und die Komorbidität der beiden Patientengruppen sowie die daraus resultierende anästhesiologische Risikoklassifikation entsprechend der Einteilung der „American Society of Anesthesiologists“ (ASA). Signifikante Unterschiede fanden sich dabei nicht hinsichtlich der Komorbidität mit arteriellem Hypertonus verhielt sich die Variable konstant.

Tabelle 3.2: **Komorbidität On-pump- gegenüber Off-pump-Gruppe**

Es sind Häufigkeiten bzw. die Anzahl angegeben

	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
ASA (Grad 3/4)	8/2	7/3	0,603
Arterieller Hypertonus [%]	100	100	konstant
Diabetes mellitus [%]	30	40	0,639
Adipositas [%]	10	50	0,141
Hyperurikämie [%]	30	20	0,606

ASA: American Society of Anesthesiologists

3.2 Operationscharakteristika

Die Anzahl der koronaren Bypässe sowie deren anatomische Herkunft gibt Tabelle 3.3 wider. Dabei zeigt sich, dass bei Operationen mit Herzlungenmaschine signifikant mehr Anastomosen hergestellt wurden (Median 3) als bei Operationen am schlagenden Herzen (Median 2) ($p < 0,001$). Eine Power von 96% festigt diesen Unterschied.

Tabelle 3.3: **Koronare Bypassgefäße beider Patientengruppen**

Es sind Median sowie 25. bzw. 75. Perzentile angegeben

	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
Koronare Bypassanzahl (n)	3 (2,5/3,5)	2 (1,5/2)	< 0,001 ††
AMI-Bypass (n)	1 (1/2)	1 (1/1,5)	0,270
Venen-Bypass (n)	1 (0/2)	1 (0/1)	0,241
AR-Bypass (n)	0 (0/1)	0 (0/0)	0,038 †*

†: statistisch signifikant ($p < 0,05$), ††: statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$), *: Power < 80%
AMI: Arteria mammaria interna, AR: Arteria radialis

Dabei wurden die Aa. mammae internae und venöse Grafts etwa gleichhäufig eingesetzt. Die A. radialis wurde bei den 20 Patienten nur bei drei Patienten der On-pump-Gruppe verwendet, ($p < 0,05$).

Tabelle 3.4 gibt über den Zeitraum der Narkose, der Operation und einzelner Operationsschritte Auskunft. Statistische Unterschiede ergaben sich dabei nicht.

Tabelle 3.4: **Narkose- und Operationszeiten der beiden Gruppen**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
Anästhesiezeit [min]	412,5 \pm 47,4	369,7 \pm 65,1	0,110
Operationszeit [min]	270,4 \pm 64,4	233,2 \pm 46,1	0,155
Totale Bypasszeit [min]	102,8 \pm 32,8	-	-
Aortenklemmzeit [min]	68,1 \pm 22,9	-	-
Koronarienklemmzeit¹ [min]	-	5,5 \pm 12,4	-

¹Die Koronarien wurden nur bei zwei der zehn Operationen geklemmt.

Der intraoperative Hämoglobinabfall sowie die daraus resultierende Transfusionsmengen sind in Tabelle 3.5 dargestellt.

Tabelle 3.5: **Transfusionsbedarf On-pump- gegenüber Off-pump-Gruppe**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
Niedrigste Hb-Konz. [mg/dl]	8,7 \pm 2,0	9,3 \pm 1,6	0,490
EKs [ml]	360 \pm 420	240 \pm 341	0,492
FFPs [ml]	375 \pm 637	75 \pm 237	0,190
TKs [ml]	60 \pm 126	30 \pm 95	0,556
Cellsaverblut [ml]	130 \pm 298	0 \pm 0	0,201
Gesamtmenge [ml]	925 \pm 1167	345 \pm 617	0,182

Hb-Konz.: Hämoglobinkonzentration, EKs: Erythrozytenkonzentrate, TKs: Thrombozytenkonzentrate, FFPs: Frischplasmen

Die Blutprodukte sind in Millilitern angegeben, wobei Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate mit 300 sowie Frischplasmen mit 250 ml bilanziert wurden. Gesammeltes und aufbereitetes Cellsaverblut wurde nur bei zwei Patienten der On-pump-Gruppe retransfundiert. Dass es dabei nicht zu einer statistisch auffälligen Verschiedenheit der Mittelwerte kam, liegt bei der hohen Varianz an der geringen Power der Untersuchung von nur 26%.

3.3 Postoperativer Verlauf

3.3.1 Aufenthaltsdaten

Postoperativ wurden alle Patienten auf unsere herzchirurgische Intensivstation verlegt. Sobald es ihr Zustand erlaubte, erfolgte die Weiterverlegung auf eine Normal- oder Intermediate-Care-Station. Tabelle 3.6 gibt wider, wie lange die Patienten der On- und Off-pump-Gruppe auf der Intensivstation verbrachten und wie lange ihr durchschnittlicher Gesamtaufenthalt im Krankenhaus war. Dabei kam es zu keinen auffälligen Unterschieden zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 3.6: **Aufenthaltsdaten**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

	On-pump	Off-pump	Signifikanzniveau
			P
Intensivaufenthalt [d]	5 \pm 5	4 \pm 4	0,553
Gesamtaufenthalt [d]	20 \pm 11	19 \pm 22	0,897

3.3.2 Komplikationsrate

Bei je einem Patienten jeder Gruppe kam es perioperativ während des Intensivaufenthaltes zu einer Komplikation. Somit lag die Komplikationsrate in beiden Gruppen bei 0,1.

In der On-pump-Gruppe kam es dabei in einem Fall zu einer Mediastinitis; in der Off-pump-Gruppe zu einer respiratorischen Insuffizienz gepaart mit einer symptomatischen zentralvenösen Katheterinfektion mit *Enterococcus faecium* sowie einer nachfolgenden Critical Illness Polyneuropathie. Eine Auswirkung auf die postoperativ gemessenen Zielgrößen ließ sich nicht erkennen.

3.4 Venöse Kompressionsplethysmographie

3.4.1 Präoperative Ausgangslage

Bei der venösen Kompressionsplethysmographie wurden die peripheren Kapillaren der Skelettmuskulatur auf ihre Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) sowie auf ihren isovolumetrischen venösen Druck (P_{vi}) hin untersucht. Die Gruppen unterscheiden sich zwar präoperativ bei den gemittelten Werten aus Armen und Beinen statistisch signifikant im Ausmaß des P_{vi} . Allerdings wäre dieser Unterschied nur von Bedeutung, wenn er einer differenzierteren Betrachtung, nämlich der Trennung zwischen Messungen an Armen und Beinen standhielte. Wenn man die Daten nun aber nach den jeweiligen Extremitäten aufschlüsselt, löst sich eben diese Auffälligkeit auf: weder bei den Armen, noch bei den Beinen unterscheidet sich der P_{vi} der beiden Gruppen präoperativ (siehe **Tabelle 3.7**).

Die niedrigeren Fallzahlen nach Auftrennung resultieren daraus, dass nicht zu jedem Messzeitpunkt immer ein Arm und ein Bein gemessen werden konnte. Somit standen nur bei etwa der Hälfte der Probanden Arm- beziehungsweise Bein-Wertpaare zur Verfügung.

Tabelle 3.7: **FFK und P_{vi} präoperativ**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

	On-pump	Off-pump	Signifikanzniveau p
FFK [FFKU] <i>gesamt</i>	4,9 \pm 0,8	4,8 \pm 1,5	0,823
P_{vi} [mmHg] <i>gesamt</i>	17,7 \pm 3,0	14,4 \pm 3,5	0,040 †*
FFK [FFKU] <i>Arme</i>	5,3 \pm 0,2	6,0 \pm 0,7	0,421
P_{vi} [mmHg] <i>Arme</i>	17,8 \pm 0,8	16,0 \pm 3,9	0,709
FFK [FFKU] <i>Beine</i>	5,2 \pm 0,2	5,0 \pm 0,7	0,861
P_{vi} [mmHg] <i>Beine</i>	20,9 \pm 2,7	17,7 \pm 0,9	0,302

Anzahl On-pump: *gesamt* 10, *Arme* 6, *Beine* 5 – Anzahl Off-pump: *gesamt* 10, *Arme* 4, *Beine* 5

†: statistisch signifikant ($p < 0,05$), *: Power $< 80\%$

FFKU = FFK-Unit [$\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}/\text{mmHg} \cdot 10^{-3}$]

FFK: Flüssigkeitsfiltrationskapazität, P_{vi} : venöser isovolumetrischer Druck

3.4.2 Perioperative Veränderungen

In der Gruppe, die mit Herzlungenmaschine operiert wurde, ergaben sich im Vergleich von prä- zu postoperativ keine statistischen Auffälligkeiten (Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: **FFK und P_{vi} vor und nach Herzlungenmaschine**

Es sind Mittelwerte angegeben.

	Differenz	SD	n	Signifikanzniveau p
FFK [FFKU] <i>gesamt</i>	0,40	1,28	10	0,349
P_{vi} [mmHg] <i>gesamt</i>	-3,58	5,25	10	0,059
FFK [FFKU] <i>Arme</i>	1,53	2,23	5	0,153
P_{vi} [mmHg] <i>Arme</i>	-2,08	7,62	5	0,533
FFK [FFKU] <i>Beine</i>	-0,20	1,37	5	0,760
P_{vi} [mmHg] <i>Beine</i>	-5,92	9,07	5	0,218

FFKU = FFK-Unit [$\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}/\text{mmHg} \cdot 10^{-3}$]

FFK: Flüssigkeitsfiltrationskapazität, P_{vi} : venöser isovolumetrischer Druck

In der Patientengruppe, die am schlagenden Herzen operiert wurden, waren postoperativ drei der zehn Messungen des venösen Kompressionsplethysmographen wegen starker Bewegungsartefakte nicht auszuwerten. Daher gingen in die in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellte Paired-Samples-Auswertung nur sieben Patienten ein. Diese zeigten keine signifikanten Unterschiede ihrer Mittelwerte.

Tabelle 3.9: FFK und P_{vi} vor und nach Operation am schlagenden Herzen

Es sind Mittelwerte angegeben.

	Differenz	SD	n	Signifikanzniveau p
FFK [FFKU] <i>gesamt</i>	-0,49	1,22	7	0,331
P_{vi} [mmHg] <i>gesamt</i>	-3,64	4,15	7	0,059
FFK [FFKU] <i>Arme</i>	0,05	0,97	3	0,925
P_{vi} [mmHg] <i>Arme</i>	-4,58	5,63	3	0,203
FFK [FFKU] <i>Beine</i>	0,06	2,50	4	0,960
P_{vi} [mmHg] <i>Beine</i>	-5,78	7,06	4	0,141

$FFKU = FFK\text{-Unit} [ml/100ml/min/mmHg \cdot 10^{-3}]$

FFK: Flüssigkeitsfiltrationskapazität, P_{vi} : venöser isovolumetrischer Druck

3.4.3 Postoperative Unterschiede

Auch hinsichtlich der postoperativen Messwerte des venösen Kompressionsplethysmographen, die Tabelle 3.10 zeigt, gab es keine statistischen Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Variablen.

Tabelle 3.10: FFK und P_{vi} postoperativ sowie Vergleich der perioperativen Veränderungen

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

<i>Gesamt</i>	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 7)	Signifikanzniveau p
FFK [FFKU]	5,3 \pm 1,7	4,9 \pm 1,1	0,570
P_{vi} [mmHg]	14,1 \pm 5,4	11,8 \pm 3,7	0,359
Δ_a FFK [FFKU]	+0,4 \pm 1,3	-0,5 \pm 1,2	0,176
Δ_a P_{vi} [mmHg]	+7,2 \pm 23,9	-6,6 \pm 22,1	0,257
<i>Arme</i>	On-pump (n = 5)	Off-pump (n = 5)	Signifikanzniveau p
FFK [FFKU]	6,8 \pm 1,0	6,0 \pm 0,4	0,511
P_{vi} [mmHg]	15,7 \pm 2,2	11,5 \pm 2,8	0,277
Δ_a FFK [FFKU]	+1,6 \pm 0,9	+0,1 \pm 0,5	0,187
Δ_a P_{vi} [mmHg]	+27,5 \pm 16,6	+4,5 \pm 10,9	0,281
<i>Beine</i>	On-pump (n = 6)	Off-pump (n = 4)	Signifikanzniveau p
FFK [FFKU]	5,0 \pm 0,9	5,1 \pm 0,6	0,929
P_{vi} [mmHg]	15,0 \pm 3,0	11,9 \pm 2,8	0,471
Δ_a FFK [FFKU]	-0,2 \pm 0,6	+0,1 \pm 1,1	0,812
Δ_a P_{vi} [mmHg]	-4,8 \pm 10,6	+12,6 \pm 23,1	0,521

$FFKU = FFK\text{-Unit} [ml/100ml/min/mmHg \cdot 10^{-3}]$, FFK: Flüssigkeitsfiltrationskapazität, P_{vi} : venöser isovolumetrischer Druck, Δ_a : Differenz in absoluten Zahlen (Wert - Wert1), Δ_r : relative Differenz (Wert2/Wert1)

3.5 Pulmonale Druckverhältnisse

3.5.1 Präoperative Ausgangslage

Wie Tabelle 3.11 darstellt, gab es präoperativ keine statistischen Unterschiede bei den intrapulmonalen Drücken sowie dem zentralen Venendruck in beiden Patientengruppen.

Tabelle 3.11: **Präoperative Drücke des Pulmonalkatheters**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

	On-pump	Off-pump	Signifikanzniveau p
ZVD [mmHg] (n = 10/10)	10,9 \pm 3,3	8,4 \pm 4,4	0,170
PAPm [mmHg] (n = 9/9)	21,2 \pm 4,6	21,6 \pm 5,1	0,886
PCWP [mmHg] (n = 9/9)	10,7 \pm 3,5	11,7 \pm 2,6	0,498

ZVD: zentralvenöser Druck, PAPm: mittlerer pulmonalarterieller Druck,
PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck

3.5.2 Perioperative Veränderungen

Weder in der On-pump-Gruppe, noch in der Gruppe ohne Herzstillstand kam es im Vergleich zu den Ausgangswerten postoperativ zu statistisch signifikanten Veränderungen der intrapulmonalen Drücke sowie des zentralvenösen Druckes (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Tabelle 3.12: **Veränderungen der Drücke des Pulmonalkatheters „On-pump“**

Es sind Mittelwerte angegeben.

	Differenz	SD	n	Signifikanzniveau p
ZVD [mmHg]	-0,10	4,89	10	0,950
PAPm [mmHg]	-0,44	5,34	9	0,809
PCWP [mmHg]	-0,78	4,97	9	0,651

ZVD: zentralvenöser Druck, PAPm: mittlerer pulmonalarterieller Druck,
PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Tabelle 3.13: **Veränderungen der Drücke des Pulmonalkatheters „Off-pump“**

Es sind Mittelwerte angegeben.

	Differenz	SD	n	Signifikanzniveau p
ZVD [mmHg]	1,00	5,87	10	0,603
PAPm [mmHg]	-4,00	6,00	6	0,163
PCWP [mmHg]	-4,83	5,85	6	0,099

ZVD: zentralvenöser Druck, PAPm: mittlerer pulmonalarterieller Druck,
PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck

3.5.3 Postoperative Unterschiede

Auch postoperativ unterschieden sich die beiden Gruppen, bezogen auf die mit dem Pulmonalkatheter gemessenen Werte, statistisch gesehen nicht signifikant. Tabelle 3.14 demonstriert dies.

Tabelle 3.14: **Postoperative Drücke des Pulmonalkatheters**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

	On-pump	Off-pump	Signifikanzniveau p
ZVD [mmHg] (n = 10/10)	10,8 \pm 2,8	9,4 \pm 4,8	0,436
PAPm [mmHg] (n = 10/7)	20,4 \pm 3,2	19,3 \pm 3,5	0,507
PCWP [mmHg] (n = 10/7)	9,9 \pm 2,1	8,0 \pm 3,9	0,215

ZVD: zentralvenöser Druck, PAPm: mittlerer pulmonalarterieller Druck,
PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck

3.6 Transpulmonale Thermodilution

3.6.1 Präoperative Ausgangslage

Hinsichtlich der mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelten Hämodynamikwerte gab es präoperativ zwei statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen, wie Tabelle 3.15 zeigen kann.

Tabelle 3.15: **Präoperative Hämodynamikwerte**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
HI [l/min/m ²]	2,6 \pm 0,3	2,6 \pm 0,5	0,975
ELWI [ml/kg]	5,4 \pm 1,6	7,1 \pm 1,8	0,037 †*
GEDI [ml/m ²]	721 \pm 150	756 \pm 114	0,564
SVRI [dyn·sec·cm ⁻⁵ /m ²]	2311 \pm 505	2478 \pm 724	0,557
SVI [ml/m ²]	43,5 \pm 8,2	43,7 \pm 11,6	0,965
SVV [%]	12,0 \pm 2,7	11,1 \pm 3,7	0,559
dPmax [mmHg/s]	760 \pm 119	843 \pm 203	0,280
Pa_m [mmHg]	80 \pm 9	86 \pm 19	0,398
HF [1/min]	58 \pm 9	58 \pm 6	0,843
PVPI	1,35 \pm 0,23	1,68 \pm 0,35	0,024 †*

†: statistisch signifikant ($p < 0,05$), *: Power $< 80\%$

HI: Herzindex, ELWI: extravasaler Lungenwasserindex, GEDI: globaler enddiastolischer Volumenindex, SVRI: systemischer Gefäßwiderstandindex, SVI: Schlagvolumenindex, SVV: Schlagvolumenvarianz, dPmax: Kontraktilitätsindex, Pa_m: arterieller Mitteldruck, HF: Herzfrequenz, PVPI: pulmonaler Gefäßpermeabilitätsindex

Dabei unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des extravasalen Lungenwasserindex (ELWI) sowie des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI).

Der ELWI war bei der Off-pump-Gruppe mit im Mittel 7,1 ($\pm 1,8$) ml/kg signifikant höher ($p < 0,05$) als in der On-pump-Gruppe, deren Mittelwerte bei 5,4 ($\pm 1,6$) ml/kg lagen.

Auch bezüglich des PVPI waren die Mittelwerte der Off-pump-Gruppe mit 1,68 ($\pm 0,35$) signifikant höher ($p < 0,05$) als die On-pump-Gruppe, die im Mittel bei 1,35 ($\pm 0,23$) lag.

Allerdings reichte bei beiden Parametern die statistische Power nicht aus (ELWI 56%, PVPI 65%), um diese Signifikanz zu untermauern, sodass man allenfalls von Tendenzen sprechen kann. Für eine ausreichende Power wären siebzehn Patienten je Gruppe notwendig gewesen.

Die sonstigen hier dargestellten Parameter der transpulmonalen Thermodilution verhielten sich statistisch unauffällig.

3.6.2 Perioperative Veränderungen

Da die Herzoperationen jeweils eine Verbesserung der Hämodynamik zum Ziel haben, finden sich in Tabelle 3.16 und Tabelle 3.17 einige statistisch auffällige Unterschiede, wenn man die präoperativen Hämodynamikwerte mit denen am nächsten Tag auf der Intensivstation vergleicht.

Besonders die Herzfrequenz stieg in beiden Gruppen hochsignifikant ($p < 0,001$) an: von Werten bei 58 Schlägen pro Minute auf 89 (On-pump) bzw. 86 Schläge pro Minute, was einer Differenz von $30,7 \pm 6,4$ (On-pump) bzw. $27,6 \pm 13,6$ (off-pump) Schlägen pro Minute entsprach. Für beide Gruppen waren diese Ergebnisse auch mit einer ausreichenden statistischen Power von jeweils 100% versehen.

Tabelle 3.16: Perioperative Veränderungen der Hämodynamik „On-pump“

Es sind Mittelwerte angegeben.

	Differenz	SD	n	Signifikanzniveau p
HI [l/min/m ²]	0,86	1,02	10	0,026 †*
ELWI [ml/kg]	0,30	0,82	10	0,279
GEDI [ml/m ²]	-19,1	73,9	10	0,435
SVRI [dyn·sec·cm ⁻⁵ /m ²]	-487,8	676,7	10	0,049 †*
SVI [ml/m ²]	-5,10	9,20	10	0,113
SVV [%]	13,1	17,0	10	0,037 †*
dPmax [mmHg/s]	253,6	222,2	10	0,006 †
Pa_m [mmHg]	-1,1	18,8	10	0,857
HF [1/min]	30,7	6,4	10	< 0,001 ††
PVPI	0,057	0,281	10	0,539

†: statistisch signifikant ($p < 0,05$), ††: statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$), *: Power < 80%

SD: Standardabweichung, HI: Herzindex, ELWI: extravasaler Lungenwasserindex, GEDI: globaler enddiastolischer Volumenindex, SVRI: systemischer Gefäßwiderstandsindex, SVI: Schlagvolumenindex, SVV: Schlagvolumenvarianz, dPmax: Kontraktilitätsindex, Pa_m: arterieller Mitteldruck, HF: Herzfrequenz, PVPI: pulmonaler Gefäßpermeabilitätsindex

Der Herzindex verbesserte sich in der Off-pump-Gruppe hochsignifikant ($p < 0,001$) von 2,6 auf 3,5 l/min/m² (Differenz $1,04 \pm 0,35$ l/min/m²) und auch die statistische Power betrug hierbei 100%. In der On-pump-Gruppe änderte sich der Herzindex zwar signifikant ($p < 0,05$) von 2,6 auf 3,4 l/min/m² (Differenz $0,86 \pm 1,02$ l/min/m²), allerdings reichte die statistische Power von 66% nicht aus, um hier eine eindeutige Aussage machen zu können. Für eine 80%-ige Power wären bei gleicher mittlerer Differenz und gleicher Standardabweichung mindestens dreizehn Patienten in der Gruppe nötig gewesen. Somit kann in der On-pump-Gruppe allenfalls von einer Tendenz in Richtung Verbesserung des Herzindex gesprochen werden.

Der systemische Widerstand, der sich ja aus dem Herzzeitvolumen berechnet, sank entsprechend der Verbesserung des Herzindex in der On-pump- (2311 → 1824, Differenz $-487,8 \pm 676,7$

dyn·sec·cm⁻⁵/m²) sowie in der Off-pump-Gruppe (2478 → 1522, Differenz -1046,8 ± 869,2 dyn·sec·cm⁻⁵/m²) signifikant (p < 0,05). Dabei war allerdings wiederum nur in der Off-pump-Gruppe die statistische Power mit 83% ausreichend, um diese Signifikanz zu bestätigen. In der On-pump-Gruppe lag sie nur bei 54%. Für eine mindestens 80%ige Power wären 17 Patienten notwendig gewesen.

Tabelle 3.17: **Perioperative Veränderungen der Hämodynamik „Off-pump“**

Es sind Mittelwerte angegeben.

	Differenz	SD	n	Signifikanzniveau p
HI [l/min/m ²]	1,04	0,35	10	< 0,001 ††
ELWI [ml/kg]	-0,90	2,28	10	0,244
GEDI [ml/m ²]	14,6	133,7	10	0,738
SVRI [dyn·sec·cm ⁻⁵ /m ²]	-1046,0	869,2	8	0,011 †
SVI [ml/m ²]	0,25	15,03	8	0,964
SVV [%]	2,0	8,5	7	0,558
dPmax [mmHg/s]	467,5	414,7	8	0,015 †*
Pa_m [mmHg]	-7,0	18,6	8	0,323
HF [1/min]	27,6	13,6	8	< 0,001 ††
PVPI	-0,252	0,473	10	0,126

†: statistisch signifikant (p < 0,05), ††: statistisch hochsignifikant (p < 0,001), *: Power < 80%
SD: Standardabweichung, HI: Herzindex, ELWI: extravasaler Lungenwasserindex, GEDI: globaler enddiastolischer Volumenindex, SVRI: systemischer Gefäßwiderstandindex, SVI: Schlagvolumenindex, SVV: Schlagvolumenvarianz, dPmax: Kontraktilitätsindex, Pa_m: arterieller Mitteldruck, HF: Herzfrequenz, PVPI: pulmonaler Gefäßpermeabilitätsindex

Als Korrelat einer verbesserten Auswurfleistung stieg der Kontraktilitätsindex in beiden Gruppen signifikant (p < 0,05) an. In der On-pump-Gruppe von 760 auf 1014 mmHg/s, Differenz 253,6 ± 222,2 mmHg/s, in der Off-pump-Gruppe von 843 auf 1285 mmHg/s, Differenz 467,5 ± 414,7 mmHg/s. In der HLM-Gruppe auch mit einer ausreichenden statistischen Power von 89%. Die OPCAB-Gruppe verpasste die 80%-Grenze nur knapp bei zwei fehlenden Messwerten und somit nur 8 auswertbaren Patienten. Schon ein Patient mehr hätte das Ergebnis gefestigt.

Die Schlagvolumenvarianz änderte sich nur bei den Operationen mit Herzlungenmaschine statistisch signifikant (p < 0,05). Sie vergrößerte sich von 12,0 auf 25,1%, Differenz 13,1 ±

17,0%. Dabei wurde allerdings eine ausreichende statistische Power verpasst. Dafür wären 16 Patienten nötig gewesen.

Der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex verhielt sich in beiden Studiengruppen statistisch unauffällig.

3.6.3 Postoperative Unterschiede

Tabelle 3.18 stellt postoperative Unterschiede der beiden Patientengruppen dar. Dabei zeigten sich keine statistischen Auffälligkeiten hinsichtlich der aufgeführten Variablen.

Tabelle 3.18: **Postoperative Hämodynamikwerte**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
HI [l/min/m ²]	3,4 \pm 1,3	3,6 \pm 0,5	0,675
ELWI [ml/kg]	5,7 \pm 1,5	6,2 \pm 1,8	0,501
GEDI [ml/m ²]	703 \pm 167	771 \pm 143	0,336
SVRI [dyn·sec·cm ⁻⁵ /m ²]	1824 \pm 762	1522 \pm 278	0,305
SVI [ml/m ²]	38,4 \pm 14,6	43,8 \pm 7,1	0,358
SVV [%]	25,1 \pm 16,2	12,5 \pm 7,6	0,060
dPmax [mmHg/s]	1014 \pm 232	1285 \pm 338	0,060
Pa_m [mmHg]	79 \pm 12	82 \pm 6	0,551
HF [1/min]	89 \pm 10	86 \pm 9	0,560
PVPI	1,41 \pm 0,28	1,43 \pm 0,34	0,905
Δ_aPVPI	+0,06 \pm 0,28	-0,25 \pm 0,47	0,092
Δ_rPVPI [%]	105,8 \pm 21,5	87,6 \pm 26,4	0,109

HI: Herzindex, ELWI: extravasaler Lungenwasserindex, GEDI: globaler enddiastolischer Volumenindex, SVRI: systemischer Gefäßwiderstandindex, SVI: Schlagvolumenindex, SVV: Schlagvolumenvarianz, dPmax: Kontraktilitätsindex, Pa_m: arterieller Mitteldruck, HF: Herzfrequenz, PVPI: pulmonaler Gefäßpermeabilitätsindex, Δ_a PVPI: absolute Änderung des PVPI zwischen den Messpunkten, Δ_r PVPI: relative Änderung des PVPI zwischen den Messpunkten

Der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex sowie seine absolute und relative Veränderung verhielten sich allesamt statistisch unauffällig. Allerdings schien der Index in der On-pump-Gruppe eher anzusteigen (relative Änderung 105,8 \pm 21,5 %), während er in der Off-pump-Gruppe eher abfiel (relative Änderung 87,6 \pm 26,4 %).

3.6.4 Beeinflussung der Hämodynamik

Hinsichtlich des Einsatzes positiv inotroper Substanzen, deren Auswertung wegen ihres Einflusses auf die Hämodynamik hier in Tabelle 3.19 dargestellt ist, konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Adrenalin und Milrinon kamen präoperativ nicht zum Einsatz.

Tabelle 3.19: Einsatz positiv inotroper Substanzen

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Perfusoren präoperativ	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
Noradrenalin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	0,054 \pm 0,035	0,051 \pm 0,053	0,856
Perfusoren postoperativ	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	
Noradrenalin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	0,035 \pm 0,068	0,026 \pm 0,067	0,779
Adrenalin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	0,029 \pm 0,044	0,016 \pm 0,032	0,456
Milrinon [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	0,059 \pm 0,071	0,058 \pm 0,099	0,994

3.7 Perioperative Flüssigkeitsverschiebungen

Tabelle 3.20 betrachtet den perioperativen Volumenumsatz in beiden Studiengruppen. Dabei fiel eine signifikant häufigere ($p < 0,05$) Verwendung von Kolloiden in der Off-pump-Gruppe auf (800 ± 422 gegen 1900 ± 1074 ml). Dieser Unterschied wirkte sich auch auf die Gesamtinfusionsmenge aus. Sie war in der Off-pump-Gruppe mit im Mittel $3650 (\pm 1634)$ ml signifikant höher ($p < 0,05$) als in der On-pump-Gruppe, deren Mittelwerte bei $2450 (\pm 643)$ ml lagen. Allerdings wirkten sich diese Veränderungen nicht auf sonstige Flüssigkeitsbilanzen aus. Schon bei der intraoperativen Gesamteinfuhr gab es zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied mehr (3370 ± 1485 ml gegen 3395 ± 1669 ml).

Tabelle 3.20: **Perioperative Volumenverschiebungen**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Volumina [ml]	On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
Infusionsmenge, davon...	2450 \pm 643	3650 \pm 1634	0,044 †*
Kristalloide	1650 \pm 530	1750 \pm 1007	0,784
Kolloide	800 \pm 422	1900 \pm 1074	0,011 †
Transfusionen	925 \pm 1167	345 \pm 616	0,182
Einfuhr intraoperativ	3370 \pm 1485	3995 \pm 1669	0,388
Urin	1280 \pm 609	1305 \pm 811	0,939
Blutverlust	615 \pm 1258	520 \pm 865	0,846
Ausfuhr intraoperativ	1895 \pm 1658	1825 \pm 1465	0,921
HLM-Bilanz	-47 \pm 419	-	-
Intraoperative Bilanz	1475 \pm 1647	1475 \pm 1973	0,404
Einfuhr postoperativ	1859 \pm 784	2499 \pm 991	0,127
Ausfuhr postoperativ	2465 \pm 1045	2827 \pm 1069	0,454
Postoperative Bilanz	-606 \pm 578	-329 \pm 383	0,222
Gesamtbilanz	822 \pm 2075	1841 \pm 1998	0,278

†: statistisch signifikant ($p < 0,05$), *: Power $< 80\%$

3.8 Laborparameter

Hinsichtlich der Laborparameter der beiden Gruppen, die Tabelle 3.21 darstellt, gab es folgende Unterschiede. Sowohl die Aktivität der Creatinkinase vom Herzmuskeltyp (CK-MB, $45,8 \pm 21,7$ U/l) also auch die CK-MB-Konzentration ($18,4 \pm 8,9$ ng/ml) lagen in der On-pump-Gruppe signifikant höher ($p < 0,05$) als in der Off-pump-Gruppe, deren CK-MB-Aktivität bei im Mittel $25,2 (\pm 8,0)$ U/l und die CK-MB-Konzentration bei $9,5 (\pm 5,9)$ ng/ml lagen. Die Aussage zur CK-MB-Aktivität hat eine Power von 76%, für eine ausreichende Power hätte ein Patient mehr pro Gruppe gereicht, der Unterschied bei der CK-MB-Konzentration beträgt nur 70%. Hier wären 13 Patienten pro Gruppe nötig gewesen. Somit kann wiederum statistisch gesehen nur von Tendenzen gesprochen werden, die die Studie bezüglich der Herzenzyme aufdecken konnte.

Eine Tendenz war auch bei der postoperativen Serumkaliumkonzentration zu erkennen. Sie lag bei der Off-pump-Gruppe mit 4,1 ($\pm 0,5$) mmol niedriger als in der On-pump Gruppe, deren Mittelwert bei 4,6 ($\pm 0,5$) mmol lag.

Tabelle 3.21: **Perioperative Labordaten**

Es sind Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

		On-pump (n = 10)	Off-pump (n = 10)	Signifikanzniveau p
Natrium [mmol]	präop	139 \pm 3	138 \pm 5	0,822
	letzter	138 \pm 2	139 \pm 4	0,580
Kalium [mmol]	präop	4,2 \pm 0,5	4,4 \pm 0,4	0,253
	letzter	4,6 \pm 0,5	4,1 \pm 0,5	0,051
Blutzucker [mg/dl]	präop	119 \pm 41	138 \pm 65	0,461
	letzter	161 \pm 25	150 \pm 43	0,504
Kreatinin [mg/dl]	präop	1,0 \pm 0,2	1,2 \pm 0,6	0,404
	postop	1,3 \pm 0,3	1,3 \pm 0,4	0,726
	Δ	0,2 \pm 0,2	0,1 \pm 0,2	0,281
Leukozyten [G/l]	präop	7,5 \pm 2,0	6,3 \pm 1,4	0,881
	postop	10,8 \pm 3,7	11,0 \pm 3,4	0,197
	Δ	3,3 \pm 3,6	6,6 \pm 4,6	0,088
CK gesamt	[U/l]	1549 \pm 1146	778 \pm 512	0,140
CK-MB-Aktivität	[U/l]	45,8 \pm 21,7	25,2 \pm 8,0	0,017 †*
CK-MB-Konzentration	[ng/ml]	18,4 \pm 8,9	9,5 \pm 5,9	0,027 †*
Troponin I	[ng/ml]	6,42 \pm 4,64	6,21 \pm 7,27	0,941

†: statistisch signifikant ($p < 0,05$), *: Power $< 80\%$

präop: letzter präoperativer Wert, letzter: letzter intraoperativer Wert, postop: erster postoperativer Wert

Δ : Differenz zwischen präop und postop (Wert2 – Wert1)

CK: Creatinkinase, CK-MB: Creatinkinase vom Herzmuskeltyp

3.9 Korrelationen

Die in den Zielen dieser Arbeit gestellten Fragen bezüglich der Zusammenhänge zwischen den Variablen beschäftigen sich immer mit dem Verhältnis zwischen der Änderung des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (Δ PVPI) und anderen Parametern der Untersuchung. Da schon in der Ausgangslage tendenziell ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand, wurde zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten die relative Änderung des PVPI (Δ_r PVPI) herangezogen.

3.9.1 Zusammenhang mit den Operationszeiten

Da sich in den Zielen der Arbeit die Fragestellung auf den Zusammenhang der Änderung des PVPI und der Bypasszeit bezieht, sind in diese Auswertung nur die Patienten der On-pump-Gruppe eingegangen. Wie Tabelle 3.22 demonstriert, ist dabei statistisch kein Zusammenhang festzustellen.

Tabelle 3.22: Zusammenhang zwischen Δ_r PVPI und den Operationszeiten

	KK	Signifikanzniveau p	n
Narkosezeit	0,111	0,655	10
Schnitt-Naht-Zeit	0,067	0,788	10
Bypasszeit	-0,244	0,325	10
Aortenklemmzeit	-0,045	0,857	10

KK: Korrelationskoeffizient

3.9.2 Zusammenhang mit der Flüssigkeitsfiltrationskapazität

Zwischen der relativen Änderung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (Δ_r FFK) und Δ_r PVPI besteht bei einem Korrelationskoeffizienten von -0,089 und einer Signifikanz von $p = 0,620$ bei einer Anzahl von 17 Patienten kein statistischer Zusammenhang.

Auch bei Betrachtung der spezifischen FFK für Arme (-0,677, $p = 0,788$) und Beine (-0,111, $p = 0,655$) konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

3.9.3 Zusammenhang mit den intraoperativen Volumenbilanzen

Die einzige Auffälligkeit bei der Suche nach Zusammenhängen zwischen Δ_r PVPI und den intraoperativen Volumenbilanzen ist eine statistisch signifikante ($p < 0,05$) positive Korrelation zu den intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentraten (siehe Tabelle 3.23). Allerdings liegt die Power dieser Korrelation gerade einmal bei 46%. Für eine ausreichende Power wären 43 Patienten notwendig gewesen.

Somit kann auch bei den Flüssigkeitsverschiebungen während der Operationen kein Zusammenhang zur Veränderung des PVPI hergestellt werden.

Tabelle 3.23: Zusammenhang zwischen Δ_r PVPI und den Volumenbilanzen

	KK	Signifikanzniveau p	n
Infusionsmenge	-0,278	0,100	20
Kolloide	-0,232	0,180	20
Kristalloide	-0,099	0,568	20
Transfusionsmenge	0,334	0,055	20
EKs	0,406	0,023 †*	20
FFPs	0,334	0,075	20
TKs	0,051	0,791	20
Cellsaverblut	-0,107	0,572	20
Gesamteinfuhr	-0,011	0,948	20
Urinverlust	-0,032	0,845	20
Blutverlust	-0,199	0,276	20
Gesamtausfuhr	-0,133	0,417	20
Intraoperative Bilanz	0,054	0,754	20

†: statistisch signifikant ($p < 0,05$), *: Power < 80%

KK: Korrelationskoeffizient

EKs: Erythrozytenkonzentrate, FFPs: Frischplasmen TKs: Thrombozytenkonzentrat

4 DISKUSSION

4.1 Der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex PVPI

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich unter anderem mit der Fragestellung, ob der Einsatz einer Herzlungenmaschine bei koronaren Bypassoperationen die Permeabilität der Lungenkapillaren beeinträchtigt. Anhand des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) sollten Veränderungen nachgewiesen werden.

Gleich zu Beginn der Diskussion muss festgehalten werden, dass beim präoperativen PVPI die Nullhypothese, dass die Gruppen sich gleichen, verworfen werden musste ($p = 0,024$). Auch wenn dieser Signifikanz die statistische Power fehlte, so ist doch diesbezüglich eine tendenzielle Verschiedenheit der Studiengruppen erkennbar, und es lassen sich zu den Veränderungen der Permeabilität der Lungengefäße sowie zu möglichen Zusammenhängen mit Operationsdauer, Filtrationskapazität FFK und Volumenbilanzen nur beschränkt Aussagen machen.

Grundlegende Ursache für die deutliche Differenz war ein signifikanter Unterschied im Lungenwasserindex ($p = 0,037$) der beiden Patientengruppen, da das extravasale Lungenwasser bei der Berechnung des PVPI den Nenner bildet. Auch dieses unterschied sich körperrgewichtsunabhängig statistisch signifikant voneinander ($p = 0,043$). Wenn man die Normwerte für ELWI betrachtet (3,0 bis 7,0), so lagen die Patienten der HLM-Gruppe innerhalb der Grenzen ($5,4 \pm 1,6$). Die Gruppe mit der Operation am schlagenden Herzen überschritt die Normwerte allerdings im Mittel ($7,1 \pm 1,8$). Bei genauerer Betrachtung übertraf in der On-pump-Gruppe nur der ELWI eines Patienten präoperativ den Normwert (ELWI bei 9). In der Off-pump-Gruppe wichen er aber bei drei der zehn Patienten vom Normwert ab (ELWI bei 8, 9 und 11).

Das pulmonale Blutvolumen, als Zähler des PVPI, zeigte ebenso wenig wie die anderen grundlegenden Messgrößen wie das globale enddiastolische Volumen oder das intrathorakale Thermovolumen statistischen Auffälligkeiten.

Wenn man den PVPI unter Weglassung der vier Fälle mit einem ELWI außerhalb der Norm erneut betrachtete, ergab sich präoperativ kein Unterschied mehr zwischen den beiden

Patientengruppen ($p = 0,153$). Die Gruppe mit Herzlungenmaschine lag bei $1,36 \pm 0,24$, die andere Gruppe bei $1,54 \pm 0,22$.

Allerdings gab es bei keinem der vier Patienten klinische Hinweise auf eine akute Lungenerkrankung oder eine übermäßige kardiale Dekompensation, sodass es als nicht gerechtfertigt angesehen wurde, sie auf Grund der erhöhten präoperativen Werte im Gesamtkollektiv nicht zu berücksichtigen.

Für die statistische Auswertung und auch für die weitere Diskussion wurde wegen der unterschiedlichen Ausgangslage jeweils die relative Änderung des PVPI betrachtet. Im Folgenden soll nun auf die einzelnen Punkte der vor der Studie formulierten Fragestellungen eingegangen werden.

4.1.1 Veränderungen des PVPI durch die HLM

Aufgrund von pathophysiologischen Vorüberlegungen ist beim PVPI mit einer Zunahme des Index zu rechnen. Die Akut-Phase-Reaktion als Antwort auf den Kontakt des Blutes zu einer Fremdoberfläche im HLM-Schlauchsystem (7;10;17;42;61;78;79) sollte zu einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren führen (1;38;78;81), welche die Durchlässigkeit der Lungenkapillaren vergrößert, sobald die Lunge wieder durchblutet wird (52). Auch der Ischämie-Reperfusionsschaden, der neben der Lunge auch das Myokard betrifft, ruft lokal eine Aktivierung des Immunsystems hervor (77), was im Endeffekt die gleiche Auswirkung auf die Permeabilität hat.

Dennoch blieb der PVPI im Vergleich von präoperativ zum nächsten Morgen postoperativ auf Intensivstation nahezu identisch ($p = 0,539$) und stieg dabei tendenziell nur ganz leicht an. Der PVPI änderte sich in absoluten Zahlen um $+0,06 (\pm 0,28)$, relativ gesehen um $+5,8\% (\pm 21,5\%)$.

Dabei vergrößerte sich interessanterweise nicht etwa der Mittelwert des EVLW (446 vs. 444 ml, $p = 0,896$), der bei gesteigerter Permeabilität der Kapillaren eigentlich zunehmen müsste, sondern es verringerte sich eher der Mittelwert des PBV (336 vs. 326 ml, $p = 0,384$) und vergrößerte somit den Index. Ursache für die tendenzielle Abnahme des PBV waren Veränderungen im rechnerisch zu Grunde liegenden globalen enddiastolischen Volumen (GEDV). Das GEDV berechnet sich bei der transpulmonalen Thermodilution als Produkt aus

dem Herzzeitvolumen (HZV) und der Differenz aus mittlerer Passagezeit (MTt) und der Kurvenabfallgeschwindigkeit (DSt). Postoperativ ist bei verbesserter Herzfunktion mit einem höheren HZV und somit mit einem größeren GEDV zu rechnen. Allerdings verringert sich bei einem höheren HZV MTt und DSt und damit der Multiplikator des Produktes. In der On-pump-Gruppe verringerten sich MTt und DSt offensichtlich mehr als sich das HZV erhöhte. Somit kam es postoperativ zu einem verringerten GEDV (1345 vs. 1306 ml, $p = 0,380$) und damit auch zu einem geringeren PBV und einem leicht erhöhten PVPI.

Insgesamt änderten sich allerdings alle Parameter so geringfügig, dass man von einer vergleichbaren Permeabilität der Lungenkapillaren vor und nach einer Herzbybypassoperation unter Verwendung einer Herzlungenmaschine ausgehen muss. Damit folgt das Ergebnis der Studie auch den Ergebnissen von Honore et al., der beim Quotienten aus extravasalem Lungenwasser und intrathorakalem Blutvolumen (EVLW/ITBV), der dem PVPI sehr ähnlich ist, auch keinen Unterschied zwischen Ausgangswert und postoperativen Messdaten feststellen konnte (34).

Allerdings gibt es auch Studien, die sehr wohl die pathophysiologisch erwartete Veränderung der Permeabilität der Lunge zeigen. Zum Beispiel Raijmakers et al., die bereits 1997 mit Hilfe von radioaktiv markiertem Transferrin und Erythrozyten einen Anstieg der Lungenkapillarpermeabilität nach Aortenoperationen nachweisen konnten, die sogar mit einem Anstieg der Permeabilität der Kapillaren in der Skelettmuskulatur korrelierte (63). Bezüglich der Aussagekraft des PVPI konnten Monnet et al. 2007 zeigen, dass bei beatmeten Intensivpatienten mit ALI/ARDS beziehungsweise mit einem hydrostatischen Lungenödem der PVPI zwischen beiden Diagnosen mit ausreichender Sicherheit zu unterscheiden vermochte (55).

Die Vermutung, dass bei extubierten Patienten, bedingt durch unterschiedliche intrathorakale Druckverhältnissen, Veränderungen des PVPIs die Statistik insgesamt verfälscht hätten, ließ sich aber in der nachträglichen Analyse des Δ_r PVPI der On-pump-Gruppe nicht erhärten. Die intubierte Gruppe wies zwar eine Zunahme des PVPI von 11,4% ($\pm 22\%$) gegenüber einer Abnahme von 7,3% ($\pm 17\%$) in der extubierten Gruppe auf, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,227$).

So bleibt zu schließen, dass zwar sowohl die Verlässlichkeit des PVPI, als auch die Erhöhung der Permeabilität der Lungenkapillaren nach kardiochirurgischen Operationen mit Klemmung

der Aorta bereits nachgewiesen wurden, dass aber diese Veränderungen bisher noch nicht mittels der transpulmonalen Thermodilution erfasst werden konnten.

4.1.2 Zusammenhang zwischen dem PVPI und der Einsatzdauer der HLM

Schröpfer et al. stellten 2001 fest, dass die Änderungen der Permeabilität in den Kapillaren der Skelettmuskulatur nach Herzbybypassoperationen unter anderem auch von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation abhingen (67). Daher wurde auch bei der Permeabilität der Lungenkapillaren ähnliches erwartet.

Da in dieser Studie der PVPI vor und nach HLM mit einer Differenz von $0,057 \pm 0,28$ nur eine äußerst geringe relative Änderung mit hoher Standardabweichung gezeigt hat, ist der fehlende Zusammenhang zur Bypasszeit mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,244$ gut zu erklären. Dabei ist auch die eher negative Korrelation bei erwartetem positivem Zusammenhang wegen eben genannter Gründe kein Anlass für weitere Interpretationen.

4.1.3 Veränderungen des PVPI bei Operationen am schlagenden Herzen

Bei Herzbybypassoperationen am schlagenden Herzen war zu erwarten, dass die Permeabilität der Lungenkapillaren sich nur geringfügig ändert. Die Lunge ist während der Operation fortlaufend perfundiert und das Ausmaß der Akut-Phase-Reaktion als Antwort des Körpers auf den chirurgischen Eingriff ist weniger stark ausgeprägt als bei derselben Operation unter Verwendung einer Herzlungenmaschine (53). Verantwortlich dafür, dass überhaupt eine Akut-Phase-Reaktion bei der Operation ohne HLM von statten geht ist die chirurgische Manipulation sowie die auch hierbei vorkommenden Endotoxinämien, die beide einen adäquaten Reiz zur Aktivierung des Komplementsystems und dabei ebenfalls in erster Linie des alternativen Weges darstellen (25). Bei der Aktivierung des Immunsystems im Sinne von T- und B-Zell-vermittelter Abwehr zeigen sich zwischen beiden Techniken allerdings keine Unterschiede (4).

Bezüglich der gemessenen Parameter war das auch in dieser Studie der Fall. Der PVPI als Maß der pulmonalen Permeabilität und damit der Auswirkung von Mediatoren auf die Lungenkapillaren blieb unverändert ($p = 0,126$). Tendenziell nahm er ein wenig ab. Der PVPI änderte sich um $-0,25 (\pm 0,47)$ oder nahm relativ gesehen um $12,4\% (\pm 26,4\%)$ ab.

Die Ursache lag dabei hauptsächlich im Zähler des PVPI. Der Mittelwert des EVWL nahm zwischen den beiden Messpunkten um 18% ab (622 vs. 509 ml, $p = 0,125$). Doch auch der Mittelwert des PBV stieg leicht an (365 vs. 373 ml, $p = 0,724$), sodass Dividend und Divisor synergistisch den Index absenkten.

Insgesamt gesehen blieben allerdings alle Parameter unverändert, sodass auch bei Herzbybassoperationen am schlagenden Herzen von einer gleich bleibenden Permeabilität der Lungenkapillaren ausgegangen werden muss, was mit anderen Publikationen in Einklang zu bringen ist (siehe oben).

4.1.4 Zusammenhang zwischen dem PVPI und der Filtrationskapazität

Wie oben bereits erwähnt, legten Ergebnisse von Raijmakers et al. nahe, dass es nach Operationen mit Abklemmung der Aorta zu Veränderungen der Permeabilität der peripheren und pulmonalen Kapillaren kommt, die miteinander in Zusammenhang stehen (63). Schröpfer et al. hingegen zeigte, dass die Permeabilität der peripheren Kapillaren nach Herzbybassoperationen unter Verwendung einer Herzlungenmaschine stärker zunimmt als nach OPCAB-Operationen (67). Kotani fand sogar heraus, dass der kardiopulmonale Bypass deutlich mehr pulmonal aktive proinflammatorische Zytokine erzeugt als systemisch wirksame (45). Daraus könnte man folgern, dass sich die Permeabilität in der Lunge ähnlich verhält oder sogar noch deutlicher als in der Peripherie ansteigt und damit in Zusammenhang mit der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) der Kapillaren in der Skelettmuskulatur steht.

In der Tat nahm in der vorliegenden Studie der PVPI in der Off-pump-Gruppe weniger zu als in der On-pump-Gruppe. Er sank sogar ab. Relativ gesehen änderte sich der PVPI um -12,4% gegen 5,8% in der HLM-Gruppe. Bei der Änderung der FFK konnten allerdings die Ergebnisse von Schröpfer et al. nicht bestätigt werden. Sie sank in beiden Gruppen um 3,6% ab. Dementsprechend gab es auch keinen Zusammenhang zwischen beiden Parametern. Der Korrelationskoeffizient lag bei -0,089.

Dass die theoretischen Überlegungen zu diesem Verhältnis anders sind, dass die generelle Entzündungsreaktion bei OPCAB-Operationen geringer ausgeprägt ist (53), dass die Lunge kardial produzierte Entzündungsmediatoren abfängt (52) und dass die Lungenpermeabilität sich

dadurch vergrößert und auch mit Veränderungen in peripheren Kapillaren korreliert (63), wurde bereits ausführlich dargestellt. Dass diese Studie diese Effekte nicht nachweisen konnte scheint mehr ein strukturelles und messtechnisches als ein wissenschaftliches Problem zu sein (siehe Abschnitt 4.3).

4.1.5 Zusammenhang zwischen dem PVPI und perioperativen Volumenbilanzen

Da im normalen klinischen Betrieb der durchführenden Universitätskliniken das PiCCO-System, und damit die transpulmonale Thermodilution hauptsächlich bei OPCAB-Operationen eingesetzt wird, und das Volumenmanagement sich damit sehr nach der Schlagvolumenvarianz (SVV) richtet, gab es schon vor der Studie den klinischen Eindruck, dass bei Bypassoperationen am schlagenden Herzen Infusionslösungen, und hier besonders Kolloide, eher großzügig gegeben werden. Diesen Eindruck konnte unsere Studie belegen. In der Tat wurden, obwohl in dieser Studie auch bei der On-pump-Gruppe das Picco-System zur Verfügung stand, der Off-pump-Gruppe mit im Schnitt 1900 ml deutlich mehr Kolloide gegeben. Bei den Operationen mit Herzlungenmaschine lag das Mittel bei 800 ml. Dies wirkte sich auch tendenziell auf die Gesamtinfusionsmenge aus, nicht aber auf die Gesamteinfuhr, die auch die Transfusionen beinhaltet.

Da die Volumetherapie über die Gefäßfüllung und damit den intrakapillären Druck sowie über die Änderung des kolloidosmotischen Druckes die Starlingkräfte beeinflussen kann (2), war der Zusammenhang zwischen den intraoperativen Bilanzen und der Änderung des PVPI von Interesse. Auch der Einsatz der HLM trägt durch das mit kristalloiden Infusionslösungen vorgefüllte Schlauchsystem zu einer Hämodilution und damit auch zu einer Beeinflussung des kolloidosmotischen Druckes bei (44). Wenn man das Permeabilitätsmodell noch um die Glykokalyx erweitert, so führt eine Hämodilution und ein Anhaften der Plasmaproteine am Schlauchsystem der HLM (19) zu einer Hypoproteinämie und damit zu einer Beeinträchtigung der so genannten Endothelial Surface Layer (ESL) und damit zu einer erhöhten Permeabilität (37). Hinsichtlich der OPCAB-Operationen ist auch das atriale natriuretische Peptid (ANP) als schädigender Faktor für die ESL noch von speziellem Interesse, auf das in Abschnitt **Fehler! erweisquelle konnte nicht gefunden werden.** noch näher eingegangen werden wird.

Diese Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen den Infusionsmengen und der Änderung des PVPI feststellen. Von der Gesamteinfuhr und der gesamten intraoperativen Bilanz war der PVPI unabhängig.

Eine Tendenz zu einer positiven Korrelation zeigte sich allerdings bei der Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentraten. Eine eindeutige Signifikanz konnte wegen mangelnder statistischer Power allerdings nicht festgestellt werden. Dieser Zusammenhang ist vor dem Hintergrund der transfusionsbezogenen akuten Lungenschädigung (TRALI) von klinischem Interesse. TRALI manifestiert sich klinisch nach der Gabe von Blutprodukten mit einer fulminanten Lungeninsuffizienz mit Dyspnoe, Hypoxämie und einem radiologisch nachweisbaren Lungenödem ohne die Zeichen einer Herzinsuffizienz (75). Während diese Reaktion vor Jahren noch als extrem selten galt, sind die Zahlen für die Prävalenz inzwischen stark korrigiert worden. Eine Studie von Silliman et al. aus dem Jahre 2003 beobachtete eine TRALI pro 1120 Blutprodukte mit Zellbestandteilen (69). Es werden zwei ursächliche Mechanismen diskutiert, von denen einer oder auch beide TRALI auslösen könnten. Zum einen leukozytäre Antikörper, zum anderen Lipide und Zytokine, die neutrophile Granulozyten aktivieren können (75).

Vor allem wenn man das zweite Modell näher betrachtet, nach dem die durch die Operation aktivierten Neutrophilen durch transfundierte Lipide und Zytokine aktiviert werden, ist dies in Hinblick auf Herzbypassoperationen, bei denen nur selten kein Transfusionsbedarf besteht (nur zwei von zehn in der On-pump-Gruppe), von besonderem Interesse und sollte Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

4.2 Sonstige Auffälligkeiten

Während der Auswertung der Daten war nicht nur der PVPI von Interesse. Diejenigen Parameter, die im Ergebnisteil durch statistisch signifikante Unterschiede auffielen sollen hier kurz diskutiert werden.

4.2.1 Anzahl der Bypässe

Sellke et al. stellten 2005 in einer Übersichtsarbeit fest, dass es viele Arbeiten zum Vergleich zwischen On-pump- und Off-pump-Herzbypässen gibt, aber nur wenige Ergebnisse. Eines dieser wenigen Ergebnisse ist, dass bei Operationen im Herzstillstand deutlich mehr Gefäße anastomosiert werden als bei der anderen Technik (68). Diese Tatsache konnte die vorliegende Arbeit auch nachweisen.

4.2.2 Änderungen der Herzfrequenz

Bei der Berechnung der mittels transpulmonaler Thermodilution erhobenen hämodynamischen Werte fiel in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz auf. Eine Zunahme der Herzfrequenz ist in den ersten 24 h nach HLM erwünscht, da es nach Ischämie Reperfusionsschäden unter anderen zu Relaxationsstörungen und damit auch einer Beeinträchtigung der Kontraktilität kommen kann. Postoperativ waren alle Patienten mit einem passageren externen Herzschrittmacher versorgt, der eine minimale Herzfrequenz von 70 Schlägen pro Minute sicherte.

4.2.3 Änderungen des systemischen Gefäßwiderstandes

Bereits Honore et al. stellten in ihrer Arbeit zu unterschiedlichen Temperaturen bei Herzbybypassoperation fest, dass unabhängig von der Temperatur der Index des systemischen Gefäßwiderstandes (SVRI) perioperativ signifikant absinkt (34). Dies war auch in dieser Studie der Fall. Dabei ist es wichtig zu wissen, wie bei der transpulmonalen Thermodilution der systemische Widerstand berechnet wird.

$$SVR = \frac{MAD - ZVD}{HZV}$$

Gleichung 4.1

SVR: systemischer Widerstand
MAD: mittlerer arterieller Druck
ZVD: zentralvenöser Druck
HZV: Herzzeitvolumen

Der SVR wird dabei sowohl bei den Eichmessungen als auch später über das kalkulierte HZV der Pulskonturanalyse alle zwölf Sekunden berechnet. Der ZVD muss in den Patientendaten manuell eingegeben werden und ist somit in den Berechnungen meist eine Konstante.

Wenn nun das HZV nach der Revaskularisierung des Myokards und unter Einsatz von positiv inotropen Substanzen (siehe Abschnitt 3.6.4) deutlich zunahm, so musste der systemische Widerstand rechnerisch abfallen. Umgekehrt führt natürlich auch ein tatsächlich gesunkener SVR, wegen dem ja die Inotropika mit ihren vasokonstriktiven Effekten auch eingesetzt werden, zu einem erhöhten HZV und damit zu einer korrekten Beeinflussung des gemessenen Parameters. Dass es in der Tat zu einer Vasodilatation der Widerstandsgefäße kommt, ist Folge der systemischen Entzündungsreaktion auf das chirurgische Trauma oder auch auf die Herzlungenmaschine. Hierbei werden, wie in Abschnitt 1.2.1 erläutert, diverse Mediatoren freigesetzt und aktiviert (61), von denen vor allem NO als potenter Vasodilatator bekannt ist (6).

4.2.4 Änderungen des Herzindex und des Kontraktilitätsindex

Die Revaskularisierung des Myokards durch eine Herzbypassoperation hat neben der wiederhergestellten Durchblutung auch eine verbesserte Funktion und damit eine verbesserte Auswurfleistung der Ventrikel zum Ziel. Daher ist es nachvollziehbar, dass postoperativ die Parameter für Herzleistung und Kontraktilität in beiden Gruppen zunahmen. Diese Zunahme verdeutlicht den Erfolg der operativen Therapie.

4.3 Die statistische Power

Bei der Auswertung der Studienergebnisse fiel während der statistischen Analyse auf, dass zwar alle hochsignifikanten Unterschiede zwischen Variablen eine ausreichende Power besaßen, um eine verlässliche Aussage machen zu können, dasselbe aber nur auf drei der vierzehn signifikanten Unterschiede zutraf. Somit wiesen 79% dieser Vergleiche keine ausreichende Fallzahl aus, um die aufgefallenen Unterschiede auch statistisch zu untermauern. Dabei wären im Mittel 17 Patienten pro Studiengruppe erforderlich gewesen, um die Power auch bei diesen

Fällen auf über 80% anheben zu können. Mit 18 Patienten je Studiengruppe hätte die Power für zehn der elf Fälle ausgereicht.

Die Einschätzung der Fallzahlen hatte sich unter anderem an Honore et al. (34) orientiert, der ebenfalls mit zwanzig Patienten die Auswirkungen der Herzlungenmaschine und unterschiedlicher Körpertemperaturen auf den Quotienten zwischen EVLW und ITBV untersucht hatte. Auch Schröpfer et al. (66;67) war bei einer Anzahl von 13 Off-pump-Patienten zu 25 On-pump-Patienten zu statistisch signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der Veränderung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität gekommen, sodass uns a priori die gewählte Patientenzahl als ausreichend erschien.

Die Datenerhebung dauerte bei unseren zwanzig Patienten dennoch in etwa dreizehn Monate. Ursache für die lange Dauer war vor allem die zeitaufwändige Messung der venösen Kompressionsplethysmographie, welche aus organisatorischen Gründen nur Messungen an der zweiten Operationsposition zuließen, sodass etliche Bypassoperationen an erster Stelle nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Eine Vorverlegung der Messung auf den Vorabend der Operation war deshalb nicht zu bewerkstelligen, da sich dann die Zeitpunkte für die präoperativen Filtrationsdaten und die der Thermodilution unterschieden hätten. Das hätte es schwierig gemacht, sie miteinander zu vergleichen.

Im Nachhinein betrachtet erscheinen doppelt so große Patientengruppen als sinnvoll. Bei gleichem zeitlichen Messaufwand wäre es dann wohl auch zu überlegen, die Patientenauswahl im Sinne einer Ausweitung der mitarbeitenden Kliniken zu vergrößern, um den dann in etwa erforderliche Messzeitraum von zweieinhalb Jahren zu reduzieren. Alternativ könnte man sich in zukünftigen Arbeiten, die sich mit der Permeabilität der Lunge vor und nach Herzby-passoperationen befassen, auf diesen Kernpunkt konzentrieren und die Messung der peripheren Permeabilität außen vor lassen. Das würde den Messaufwand deutlich reduzieren und der Studie eine größere potentielle Patientenzahl eröffnen.

4.4 Ausblick

Wenn die Studie auch die an sie gestellten Fragen nicht zur Zufriedenheit beantworten konnte, so kann man doch aus ihr Empfehlungen zu zukünftigen Arbeiten zur Lungenpermeabilität während Herzbybypassoperationen im Allgemeinen und zum PVPI im Speziellen ablesen.

Dass weitergehende Forschung auf dem Gebiet der Permeabilität der Lungenkapillaren insbesondere bei Herzbybypassoperationen von Interesse ist, ergibt sich unter anderem aus der Möglichkeit, eventuell postoperativ auftretende Lungenödeme oder Formen des akuten Lungenversagens (ALI) frühzeitig diagnostizieren, pathophysiologisch noch weiter verstehen, differenziert therapieren und ihnen eventuell sogar vorbeugen zu können.

Wenn man die unterschiedlichen Techniken der Herzbybypassoperationen betrachtet, so sind OPCAB-Operationen vom theoretischen Grundverständnis her für den Patienten weniger belastend (53), und weisen tatsächlich ein erniedrigtes perioperatives Mortalitätsrisiko auf (27). Dennoch ist es trotz zahlreicher Studien bisher noch nicht gelungen, die Ursachen dafür zu identifizieren und eine deutlich Überlegenheit gegenüber der Verwendung einer Herzlungenmaschine herauszustellen (68).

Eine mögliche Komplikation, die zu einer erhöhten Mortalität bei Verwendung einer Herzlungenmaschine führen könnte, sind Schrankenstörungen der Lungenkapillaren. Ob und wie weit die Permeabilität der Lunge dabei in Mitleidenschaft gezogen wird, und inwieweit diese Störung sich auch klinisch manifestiert, konnte bisher mittels transpulmonaler Thermodilution nicht nachgewiesen werden. Dass der PVPI dazu prinzipiell in der Lage ist, konnte bereits gezeigt werden (55). So könnten zukünftige Arbeiten zum PVPI, speziell nach Operationen mit kardiopulmonalem Bypass, Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Permeabilitätsstörungen identifizieren. Grundlage dafür müssen aber ausreichende Patientenzahlen sein. Nach den Ergebnissen unserer Studie sollten dafür mindestens 20 Patienten pro Gruppe rekrutiert werden.

Zwei besondere Aspekte könnten für zukünftige Studien von zusätzlichem Interesse sein. Zum einen das atriale natriuretische Peptid (ANP), das als schädigender Faktor für die Glykokalyx und damit auch für die Integrität der Gefäßwände bekannt ist (37) könnte neue Aspekte der Permeabilitätsstörungen bei Operationen am schlagenden Herzen eröffnen. Bei OPCAB-Operationen steht das Herz nicht selten auf seiner Basis, und auch die Volumentherapie mit

Kolloiden ist, wie unsere Studie nachweisen konnte, bei dieser Operationsform großzügiger als unter Verwendung einer Herzlungenmaschine. Da der adäquate Reiz zur Ausschüttung des Hormons eine Vorhofdehnung ist, untersuchen wir gegenwärtig seine Konzentration im Serum sowie das Ausmaß der Glykokalyxschädigung.

Zum anderen ist TRALI in letzter Zeit wieder stärker ins Interesse der Forschung gerückt. Gerade bei der Theorie der Aktivierung perioperativ erzeugter neutrophiler Granulozyten durch transfusionsübertragene Lipide und Zytokine (75) könnte die Ausschaltung der Lunge, die ja Hauptwirkort der proinflammatorischen Mediatoren ist (52), bei der HLM zu derartigen Reaktionen prädisponieren. So könnte zum Beispiel untersucht werden, ob es Vorformen zu TRALI gibt oder ob die Reaktion nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip funktioniert. Zur Erfassung dieser Effekte wären allerdings wegen der geringen Inzidenz sicherlich weit größere Patientenzahlen als die oben genannten erforderlich.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Seit vielen Jahren ist die KHK Behandlungsgrund Nummer Eins in deutschen Krankenhäusern. Neben der medikamentösen Therapie und der PTCA gehört die Herzbybypassoperation zu den Stützfeilern der symptomatischen Therapie der KHK. Sie gilt als sicher und effektiv. Die Verwendung der HLM kann jedoch beim Patienten eine komplexe pathophysiologische Reaktion auslösen. Hierbei kann es zu einer generalisierten Entzündungsreaktion mit der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren kommen, die eine massive Verschlechterung der mikrovaskulären Perfusion und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorrufen können. Bei einigen Patienten kann dieser verstärkte Flüssigkeitsaustritt aus dem intravasalen Raum in das Interstitium zu einer ausgeprägten Ödembildung im Gewebe und in Organen führen. Im Falle der Lunge zu Lungenödemen und Akutem Lungenversagen. Folge sind daneben auch mikrozirkulatorische Dysfunktionen und damit eine erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Patienten.

Die OPCAB-Operation scheint eine weniger ausgeprägte Entzündungsreaktion zu verursachen. Es gibt Hinweise für eine geringere Freisetzung von Zytokinen und für eine geringere Produktion von Adhäsionsmolekülen. Die Folge ist ein besserer klinischer Verlauf und eine niedrigere perioperative Komplikationsrate im Vergleich zu Patienten, bei denen der Eingriff mit HLM durchgeführt wurde. Dabei ist neben dem Herzen die Lunge das Organ, dessen Durchblutung sich zwischen den beiden Methoden am meisten unterscheidet. Unterschiede in der Permeabilität postoperativer Herzbybypasspatienten konnten dabei bisher nur mit aufwändigen Methoden nachgewiesen werden.

Ziel dieser Arbeit war es daher, das Ausmaß der pulmonalen Permeabilitätsstörungen nach HLM und OPCAB mittels transpulmonaler Thermodilution zu quantifizieren und mit Veränderungen der Permeabilität peripherer Kapillaren ins Verhältnis zu setzten. Des Weiteren interessierten uns die Fragen, ob ein Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und der Bypassdauer beziehungsweise den intraoperativen Flüssigkeitsbilanzen besteht.

Die transpulmonale Thermodilution ermöglicht die Bestimmung intrathorakaler Volumina. Dabei wird ein definierter Bolus kalter Flüssigkeit in die Blutbahn gegeben. Deren Verdünnung im zeitlichen Verlauf detektiert ein Sensor weiter stromabwärts. Das Messsystem berechnet daraus die verschiedenen Zeitkonstanten und Volumina. So liefert die transpulmonale Thermodilution Volumenwerte für das PBV und das EVLW. Das Verhältnis aus diesen beiden Volumina ergibt den PVPI, der als Maß für die Permeabilität der Lungenkapillaren gesehen werden kann.

Die venöse Kompressionsplethysmographie ermöglicht es, mikrovaskuläre Parameter nichtinvasiv zu bestimmen. Mit Hilfe von speziellen Blutdruckmanschetten wird an den proximalen Extremitäten der Patienten eine venöse Abflussstauung erzeugt, die zu einer Volumenzunahme der distalen Extremität führt. Diese Volumenänderung wird mit hochsensitiven Sensoren erfasst und mittels Computer aufgezeichnet. Eine Offline-Analyse erlaubt die Berechnung der FFK, als Maß der Permeabilität peripherer Kapillaren.

In der hier vorliegenden prospektiven, klinischen Studie wurden insgesamt 20 Patienten, die sich einer elektiven Herzbypassoperation unterziehen mussten eingeschlossen. Von diesen wurden zehn Patienten mit HLM (On-pump) und zehn Patienten im OPCAB-Verfahren (Off-pump) operiert.

Die Messungen erfolgten unmittelbar präoperativ bis kurz nach Beginn der Operation. Der zweite Messzeitpunkt war am nächsten Morgen zwischen sechs und sieben Uhr in der Früh auf der herzchirurgischen Intensivstation. Dabei wurde jeweils zunächst die venöse Kompressionsplethysmographie durchgeführt und anschließend die pulmonale Thermodilution. Abschließend wurden mittels pulmonalarteriellen Katheter noch die Drücke innerhalb der Lunge ermittelt.

Präoperativ unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der demographischen Daten und ihrer Vorerkrankungen nicht. Die Patienten der On-pump-Gruppe erhielten signifikant mehr koronare Bypässe, das chirurgische Trauma, der operative Zugangsweg zum Herzen, erfolgte jeweils über eine mediane Sternotomie und die durchschnittlichen Operations- und Anästhesiezeiten unterschieden sich nicht. Einen tendenziellen Unterschied gab es bezüglich des

EVLW und des PVPI, die beide in der Off-pump-Gruppe präoperativ etwas höher lagen. Die Ursache hierfür blieb unklar.

Eine Veränderung des PVPI durch die HLM konnte nicht gezeigt werden. Ebenso wenig ein Zusammenhang mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation.

Die FFK zeigte auch keine Unterschiede zwischen den Gruppen, und es ließ sich keine Verbindung zwischen der Permeabilität der peripheren und der pulmonalen Kapillaren nachweisen.

In der Off-pump-Gruppe wurden signifikant mehr Kolloide gegeben, was sich aber nicht auf einen Unterschied in der Gesamteinfuhr zwischen beiden Gruppen auswirkte. Es wurde bezüglich der Infusionen auch kein Zusammenhang zur pulmonalen Permeabilität gefunden. Einen tendenziellen Zusammenhang gab es zwischen dem PVPI und der Menge an infundierten Erythrozytenkonzentraten. Eine milde Form der TRALI könnte hier Erklärungsansätze bieten.

Perioperativ nahmen in beiden Gruppen der Herzindex und der Kontraktilitätsindex zu. Dies wurde als Erfolg der Myokardrevaskularisierung und als Effekt der Therapie mit positiv inotropen Substanzen gewertet. Ein postoperativer Unterschied war bezüglich dieser Parameter nicht festzustellen. Auch die Herzfrequenz nahm in beiden Gruppen deutlich zu. Dies war erwünscht und wurde durch den Einsatz von passagerer, externer Schrittmacher sichergestellt.

Der SVR fiel dahingegen in beiden Operationsgruppen deutlich ab. Bei Off-pump etwas deutlicher als On-pump. Ursache der periphere Vasodilatation könnte das im Rahmen der generalisierten Entzündungsreaktion freigesetzte Stickstoffmonoxid sein.

Bezüglich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation als auch der insgesamt im Krankenhaus verbrachten Tage gab es zwischen den Gruppen keinen Unterschied. Auch die Komplikationsrate war mit 0,1 sowohl bei den On- als auch bei der Off-pump-Operationen gleich hoch. Eine Auswirkung der Komplikationen auf unsere postoperativ gemessenen Zielgrößen war nicht festzustellen.

Generell fiel bei der Auswertung der Daten eine häufig verfehlte statistische Power signifikanter Werte auf.

Einige bekannte Zusammenhänge konnte diese Studie bestätigen. Des Weiteren konnte eine interessante Tendenz im Zusammenhang zwischen Transfusionen und der pulmonalen Kapillarpermeabilität nach Herzbybpassoperationen gefunden werden, die Anlass für weitere Forschung geben sollte.

6 APPENDIX

6.1 Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Arteria/Arteriae
ALI	Acute Lung Injury
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
At	Anflutzeit
Ch.	Charrière (Maß des Katheter-/Nadeldurchmessers)
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DBT	Dynamische Luftfalle (dynamic bubble trap)
DSt	Auswaschzeit (downslope time)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
ESL	Endothelial Surface Layer
EVLW	Extravasales Lungenwasser
FFK	Flüssigkeitsfiltrationskapazität bei der VKP
FFP	Frisches gefrorenes Plasma (fresh frozen plasma)
Fr.	French (Maß des Katheter-/Nadeldurchmessers)
G	Gauge (Maß des Katheter-/Nadeldurchmessers)
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
Hb	Hämoglobinkonzentration im Blut
HLM	Herz-Lungen-Maschine

HZV	Herzzeitvolumen
IE	Internationale Einheiten
IL-6	Interleukin-6
iNOS	Induzierbare NO-Synthetase
ITTV	Intrathorakales Blutvolumen
J_v	Flüssigkeitsfiltration zwischen Kapillaren und Interstitium
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KK	Korrelationskoeffizient
LPS	Lipopolysaccharid
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MTt	Mittlere Durchgangszeit
n	Anzahl
NF- κ B	Nukleärer Faktor κ B (Translationsfaktor)
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Off Pump Coronary Bypass
p	Signifikanzniveau
PAP	Pulmonalarterieller Druck (pulmonary arterial pressure)
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCV	Druckkontrollierte Beatmung (pressure controled ventilation)
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (pulmonary-capillary wedge-pressure)
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (positive endexpiratory pressure)
PTCA	perkutane transluminare koronare Angioplastie
P_v	Venöser Druck bei der VKP
P_{vi}	Isovolumetrischer venöser Druck bei der VKP
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
Q_a	Arterieller Blutfluss bei der VKP
SIRS	Systemisch Inflammatorisches Reaktionssyndrom

TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury
TVT	Tiefe Venenthrombose
V./Vv.	Vena/Venae
V _a	Asymptotenvolumen bei der VKP
VKP	Venöse Kompressionsplethysmographie
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Krankenhausentlassdiagnosen aus dem Jahre 2002.....	1
Abbildung 1.2: Akute-Phase-Reaktion auf die Operation am offenen Herzen.....	4
Abbildung 1.3: „Rolling“, „sticking“ und Migration der Leukozyten in den Interzellulärraum	6
Abbildung 2.1: Voraussetzung zur Teilnahme: die Einverständniserklärung	15
Abbildung 2.2: Die bei allen Operationen im Herzstillstand benutzte HLM	23
Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der extrakorporalen Zirkulation	24
Abbildung 2.4: Verwendeter PKV-Sensor Falcone B++ und schematische Innenansicht.....	31
Abbildung 2.5: Aufbau und grundlegendes Funktionsprinzip der VKP.....	32
Abbildung 2.6: Graphische Darstellung einer Filtrationsmessung	33
Abbildung 2.7: Volumenänderung auf eine Erhöhung des Manschettendruckes.....	34
Abbildung 2.8: Ermittlung der Filtrationskapazität und der venösen Drücke	35
Abbildung 2.9: Schematische Darstellung der Dilutionskurve.....	40
Abbildung 2.10: Volumina aus der Verrechnung des HZV und der Werte der Dilutionskurve...	41
Abbildung 2.11: Regressionsanalyse zwischen GEDV und ITBV	43
Abbildung 2.12: Mischkammern der transpulmonalen Thermodilution	44

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Demographische Daten der On-pump-Gruppe	17
Tabelle 2.2: Demographische Daten der Off-pump-Gruppe	18
Tabelle 2.3: Anzahl und anatomische Herkunft der Bypassgrafts	22
Tabelle 2.4: Zusammensetzung der verwendeten Kardioplegielösungen	27
Tabelle 2.5: Verwendete Extremitäten vor und nach der Operation	37
Tabelle 3.1: Demographische Daten On-Pump- gegenüber Off-pump-Gruppe	50
Tabelle 3.2: Komorbidität On-pump- gegenüber Off-pump-Gruppe	50
Tabelle 3.3: Koronare Bypassgefäße beider Patientengruppen	51
Tabelle 3.4: Narkose- und Operationszeiten der beiden Gruppen	51
Tabelle 3.5: Transfusionsbedarf On-pump- gegenüber Off-pump-Gruppe	52
Tabelle 3.6: Aufenthaltsdaten	53
Tabelle 3.7: FFK und P_{vi} präoperativ	54
Tabelle 3.8: FFK und P_{vi} vor und nach Herzlungenmaschine	54
Tabelle 3.9: FFK und P_{vi} vor und nach Operation am schlagenden Herzen	55
Tabelle 3.10: FFK und P_{vi} postop. sowie Vergleich der perioperativen Veränderungen	55
Tabelle 3.11: Präoperative Drücke des Pulmonaliskatheters	56
Tabelle 3.12: Veränderungen der Drücke des Pulmonaliskatheters „On-pump“	56
Tabelle 3.13: Veränderungen der Drücke des Pulmonaliskatheters „Off-pump“	57
Tabelle 3.14: Postoperative Drücke des Pulmonaliskatheters	57
Tabelle 3.15: Präoperative Hämodynamikwerte	58
Tabelle 3.16: Perioperative Veränderungen der Hämodynamik „On-pump“	59

Tabelle 3.17: Perioperative Veränderungen der Hämodynamik „Off-pump“	60
Tabelle 3.18: Postoperative Hämodynamikwerte	61
Tabelle 3.19: Einsatz positiv inotroper Substanzen	62
Tabelle 3.20: Perioperative Volumenverschiebungen	63
Tabelle 3.21: Perioperative Labordaten	64
Tabelle 3.22: Zusammenhang zwischen Δ_rPVPI und den Operationszeiten	65
Tabelle 3.23: Zusammenhang zwischen Δ_rPVPI und den Volumenbilanzen	66

6.4 Literaturverzeichnis

- (1) Asimakopoulos G, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6):2135-2144.
- (2) Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 1993;73(1):1-78.
- (3) Bauer A, Brügger D, Gamble J et al. Influence of different cuff inflation protocols on capillary filtration capacity in human calves -- a congestion plethysmography study. *J Physiol.* 2002;543(Pt 3):1025-1031.
- (4) Blacher C, Neumann J, Jung LA et al. Off-pump coronary artery bypass grafting does not reduce lymphocyte activation. *Int J Cardiol.* 2005;101(3):473-479.
- (5) Böhle A. Herzchirurgie. In: Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B, editors. *Chirurgie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003:947-1000.
- (6) Borgdorff P, Fekkes D, Tangelder GJ. Hypotension caused by extracorporeal circulation: serotonin from pump-activated platelets triggers nitric oxide release. *Circulation.* 2002;106(20):2588-2593.

-
- (7) Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(6):671-679.
- (8) Brügger D, Bauer A, Finsterer U et al. Microvascular changes during anesthesia: sevoflurane compared with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(5):481-487.
- (9) Buhre W, Bendyk K, Weyland A et al. Assessment of intrathoracic blood volume. Thermo-dye dilution technique vs single-thermodilution technique. *Anaesthesist.* 1998;47(1):51-53.
- (10) Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(2):552-559.
- (11) Cartier R, Robitaille D. Thrombotic complications in beating heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(5):920-922.
- (12) Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med.* 1981;304(9):497-503.
- (13) Christ F, Bauer A, Brügger D et al. Description and validation of a novel liquid metal-free device for venous congestion plethysmography. *J Appl Physiol.* 2000;89(4):1577-1583.
-

-
- (14) Christ F, Gamble J, Raithel P et al. Perioperative Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität bei gefäßchirurgischen Patienten. *Anaesthesist*. 1999;48(1):9-18.
- (15) Christ F, Moser C, Peter K et al. Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität und des Blutflusses nach Tourniquet bei Knieoperationen in Spinalanästhesie. *Anaesthesist*. 1998;47(6):460-468.
- (16) Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med*. 1998;24(11):1131-1138.
- (17) Cremer J, Martin M, Redl H et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1714-1720.
- (18) Eising GP, Niemeyer M, Gunther T et al. Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20(2):282-289.
- (19) Eising GP, Schad H, Heimisch W et al. Effect of cardiopulmonary bypass and hemofiltration on plasma cytokines and protein leakage in pigs. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48(2):86-92.
-

-
- (20) Gamble J, Christ F, Gartside IB. Human calf precapillary resistance decreases in response to small cumulative increases in venous congestion pressure. *J Physiol.* 1998;507 (Pt 2):611-617.
- (21) Gamble J, Gartside IB, Christ F. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J Physiol.* 1993;464:407-422.
- (22) Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37(3):171-185.
- (23) Gödje O, Peyerl M, Seebauer T et al. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest.* 1998;113(4):1070-1077.
- (24) Gödje O, Peyerl M, Seebauer T et al. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(5):533-539.
- (25) Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW et al. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest.* 1999;116(4):892-898.

-
- (26) Gu YJ, van OW, Boonstra PW et al. Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(5):839-843.
- (27) Gummert J. Cardiac Surgery in Germany during 2005: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.* 2006;54(5):362-371.
- (28) Heltne JK, Koller ME, Lund T et al. Dynamic evaluation of fluid shifts during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(10):1220-1225.
- (29) Heltne JK, Koller ME, Lund T et al. Studies on fluid extravasation related to induced hypothermia during cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(6):720-728.
- (30) Henriksen O, Sejrsen P. Local reflex in microcirculation in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 1977;99(1):19-26.
- (31) Herold G. Kardiologie. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2002:118-268.
- (32) Hewlett AW, Zwaluwenburg JG. The rate of blood flow in the arm. *Heart.* 1909;1:87-97.

-
- (33) Hoeft A. Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: List WF, Mezler H, Pasch T, editors. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin: Springer-Verlag; 1995:250-291.
- (34) Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ et al. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2001;29(10):1903-1909.
- (35) Ilton MK, Langton PE, Taylor ML et al. Differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(5):930-937.
- (36) Ionescu MI. *Techniques in extracorporeal circulation*. 2nd ed. London: Butterworths; 1981.
- (37) Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K et al. Determinanten des insensiblen Flüssigkeitsverlustes - Perspiratio, Proteinshift und endotheliale Glykokalyx. *Anaesthesist*. 2007;56(8):747-4.
- (38) Jansen NJ, van OW, Gu YJ et al. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(4):744-747.
- (39) Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1999;43(4):860-878.
-

-
- (40) Jorfeldt L, Vedung T, Forsstrom E et al. Influence of leg position and environmental temperature on segmental volume expansion during venous occlusion plethysmography. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104(6):599-605.
- (41) Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1550-1554.
- (42) Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(6):845-857.
- (43) Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967;54(4):535-544.
- (44) Koller ME, Bert J, Segadal L et al. Estimation of total body fluid shifts between plasma and interstitium in man during extracorporeal circulation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36(3):255-259.
- (45) Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI et al. Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. *Anesth Analg*. 2000;90(5):1039-1045.
- (46) Lake CL. Monitoring of ventricular function. In: Lake CL, editor. *Clinical Monitoring for Anaesthesia and Critical Care*. Saunders (W.B.) Co Ltd; 1994:172-194.
-

-
- (47) Larsen R. Kardiopulmonaler Bypass. In: Larsen R, editor. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Heidelberg: Springer; 1999:80-120.
- (48) Levett JM, Replogle RL. Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review of the literature. *J Surg Res*. 1979;27(6):392-404.
- (49) Levy JH, Pifarre R, Schaff HV et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 1995;92(8):2236-2244.
- (50) Lewis FR, Elings VB, Hill SL et al. The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;384:394-410.
- (51) Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1992;18(3):142-147.
- (52) Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(3):340-345.

-
- (53) Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(3):785-791.
- (54) Möhnle P, Goetz AE. Physiologische Effekte, Pharmakologie und Indikationen zur Gabe von Magnesium. *Anaesthesist.* 2001;50(5):377-389.
- (55) Monnet X, Anguel N, Osman D et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):448-453.
- (56) Newman EV, Merrell M, Genecin A et al. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation.* 1951;4(5):735-746.
- (57) Niemer M, Nemes C, Lundsgaard-Hansen P et al. *Datenbuch der Intensivmedizin.* Stuttgart-Jena-New York: Gustav Fischer Verlag; 1992.
- (58) Olszewski W, Engeset A, Jaeger PM et al. Flow and composition of leg lymph in normal men during venous stasis, muscular activity and local hyperthermia. *Acta Physiol Scand.* 1977;99(2):149-155.

-
- (59) Olthof CG, Jansen PG, de Vries JP et al. Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a non-invasive conductivity technique. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(4):508-512.
- (60) Oyama J, Shimokawa H, Momii H et al. Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Clin Invest*. 1998;101(10):2207-2214.
- (61) Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):232-244.
- (62) Pfeiffer UJ, Lichtwarck-Aschoff M, Beale R. Single thermodilution monitoring of global end-diastolic volume, intrathoracic blood volume and extravascular lung water. *Clinical Intensive Care* 5 (Suppl), 38-39. 1994.
Ref Type: Abstract
- (63) Raijmakers PG, Groeneveld AB, Rauwerda JA et al. Acute lung injury after aortic surgery: the relation between lung and leg microvascular permeability to 111indium-labelled transferrin and circulating mediators. *Thorax*. 1997;52(10):866-871.

-
- (64) Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA*. 1996;275(13):1007-1012.
- (65) Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):180-187.
- (66) Schröpfer S, Bauer A, Eifert S, Thiel M, Reichenspurner HC, Christ F. Off-pump versus on-pump coronary revascularization: changes in capillary filtration coefficient and isovolumetric venous pressure. *Eur.J.Anaesthesiol*. 18 (suppl 22), 27. 2001.
Ref Type: Abstract
- (67) Schröpfer S, Eifert S, Bauer A, Brügger D, Thiel M, Reichenspurner HC et al. Off-pump versus on-pump coronary artery revascularisation: changes in microvascular permeability (CFC, Pvi), Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor. *Heart Surg Forum* 4 (suppl 2), 129. 2001.
Ref Type: Abstract
- (68) Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR. Comparing On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting - Numerous Studies but Few Conclusions. *Circulation* 111[21], 2858-2864. 2005.
Ref Type: Journal (Full)
-

-
- (69) Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2003;101(2):454-462.
- (70) Spooner TH, Hart JC, Pym J. A two-year, three institution experience with the Medtronic Octopus: systematic off-pump surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(4):1478-1481.
- (71) Starling EH. On the adsorption of fluids from connective tissue spaces. *J Physiol*. 1896;19:312-326.
- (72) Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). [2002]. 2004. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt. Fachserie 12 / Reihe 6.2.1.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (73) Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2007. 26-8-2008. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt. Fachserie 12 / Reihe 4.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (74) Toellner R. Geschichte der Kardiologie im 19. und 20. Jahrhundert. *Illustrierte Geschichte der Medizin*. Augsburg: Weltbild Verlag GmbH; 2000:1219-1278.
-

-
- (75) Toy P, Popovsky MA, Abraham E et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med.* 2005;33(4):721-726.
- (76) von ST, Giannaris S, Wietasch GJ et al. Effects of dexamethasone on intravascular and extravascular fluid balance in patients undergoing coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2002;96(4):827-834.
- (77) Wan S, DeSmet JM, Barvais L et al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(3):806-811.
- (78) Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997;112(3):676-692.
- (79) Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med.* 1987;13(2):89-95.
- (80) Whitney RJ. The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol.* 1953;121(1):1-27.
- (81) Worrall NK, Chang K, LeJeune WS et al. TNF-alpha causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol.* 1997;273(6 Pt 2):H2565-H2574.
-

-
- (82) Worrall NK, Chang K, Suau GM et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents myocardial and systemic vascular barrier dysfunction during early cardiac allograft rejection. *Circ Res.* 1996;78(5):769-779.

6.5 Danksagung

Dem inzwischen emeritierten Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter sowie seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler, Direktor der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum Großhadern, danke ich vielmals für die freundliche Unterstützung und die Möglichkeit an ihrem Institut zu promovieren.

Weiterhin gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frank Christ, der mir trotz meines fortgeschrittenen Studiums und der Aussicht, dass diese Arbeit erst nach einiger Zeit fertig gestellt werden könnte dieses Thema überlassen hat. Seine Kunst zu motivieren und seine Anregungen haben mir oft weitergeholfen.

Zu besonderem Dank bin ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Jan Michael Abicht verpflichtet, der zu jeder Zeit und Unzeit hilfreich zur Seite stand, mich bei meiner Arbeit unterstützte, wo es nur möglich war und mir somit eine perfekte Betreuung bot.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Ärzten und Schwestern sowie Pflegern der Herzanästhesie und der herzchirurgischen Intensivstation, insbesondere bei Herrn Dr. med. Christian Kowalski, Herrn Dr. med. Martin Bürkle, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Gregor Kemming sowie Frau Dr. med. Marion Weiß.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Bruno Reichart, Herrn Prof. Dr. med. Calin Vicol und sämtlichen Mitarbeitern der Klinik für Herzchirurgie für die gute Kooperation im Rahmen dieser Studie.

Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie.

Für ausführlichen Rat gegen Ende der Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Karlheinz Haude und Prof. Dr. med. Michael Lichtwarck-Aschoff bedanken.

Ganz besonders danken möchte ich selbstverständlich allen Patienten, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt und damit diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und dabei besonders bei meiner Frau Melanie sowie meinen Eltern bedanken. Sie waren mir eine ständige Hilfe und gaben mir jede nur erdenkliche Unterstützung.