

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. K. Peter

**Veränderungen der mikrovaskulären Permeabilität und der  
inflammatorischen Reaktion nach koronarer Bypassoperation  
mit und ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine**

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

vorgelegt von

Sebastian Franz Schröpfer

aus  
Heidelberg

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Christ

Mitberichterstatter: Prof. Dr. S. Nees  
Prof. Dr. N. Mandler

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.2005

Meinen Eltern in tiefster Dankbarkeit gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	8
1.1	Herzbypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine.....	8
1.1.1	Inflammatorische Antwort auf die Herz-Lungen-Maschine.....	9
1.1.2	Veränderungen der Mikrozirkulation durch die Herz-Lungen-Maschine..	10
1.2	Flüssigkeitsfiltration bei Herzbybypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine	12
1.3	Venöse Kompressionsplethysmographie .....	13
1.4	Herzbypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine .....	14
1.5	Ziel der Arbeit.....	17
1.6	Fragestellung.....	18
2.	Material und Methoden.....	19
2.1	Patienten .....	19
2.1.1	Einverständniserklärung.....	19
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.1.3	Studiengruppen.....	20
2.1.4	Studienablauf .....	20
2.1.5	On-pump-Gruppe.....	20
2.1.6	Off-pump-Gruppe.....	25
2.1.7	Narkose und Patientenmonitoring.....	25
2.1.8	Flüssigkeitstherapie .....	28
2.1.9	Flüssigkeitsbilanz.....	29
2.2	Venöse Kompressionsplethysmographie .....	30
2.2.1	Funktionsprinzip der venösen Kompressionsplethysmographie.....	30
2.2.2	Ablauf der venösen Kompressionsplethysmographie .....	30
2.2.3	Auswertung der Daten: Bestimmung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und des isovolumetrischen Druckes ( $P_{vi}$ ) .....	35
2.2.4	Bestimmung des arteriellen Blutflusses ( $Q_a$ ).....	38
2.3	Blutproben.....	39
2.3.1	Kolloidosmotischer Druck (KOD).....	40
2.3.2	Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ).....	40
2.3.3	Adhäsionsmoleküle (CD18/CD11b und CD62L) .....	41
2.4	Hämodynamische Veränderungen .....	42
2.5	Patientendaten .....	42
2.6	Statistische Analyse .....	44
3.	Ergebnisse .....	45
3.1	Klinischer Verlauf der beiden Patientengruppen .....	45
3.1.1	Präoperative Charakteristika der beiden Gruppen .....	45
3.1.2	Operationscharakteristika.....	46
3.1.3	Intensivstationscharakteristika .....	48
3.1.4	Komplikationen.....	49
3.2	Hämodynamik .....	51
3.2.1	Blutdruck und Herzfrequenz.....	51
3.3	Venöse Kompressionsplethysmographie .....	52
3.3.1	Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität in den beiden Gruppen .....	52
3.3.2	Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes in den beiden Gruppen .....	53
3.3.3	Veränderungen des arteriellen Blutflusses in den beiden Gruppen ....	54

3.4	Blutproben.....	55
3.4.1	Veränderungen des kolloidosmotischen Druckes in den beiden Gruppen .....	55
3.4.2	Veränderungen der Serumkonzentrationen von Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ in beiden Gruppen.....	56
3.4.3	Veränderungen der Expression von Adhäsionsmolekülen in beiden Gruppen .....	58
3.5	Perioperative und intensivstationäre Flüssigkeitsbilanz .....	60
3.6	Korrelationen.....	62
3.6.1	Flüssigkeitsfiltrationskapazität.....	62
3.6.2	Isovolumetrischer venöser Druck .....	63
3.6.3	Serumkonzentrationen von Interleukin-6.....	63
3.6.4	Serumkonzentrationen des Tumornekrosefaktor- $\alpha$ .....	63
3.6.5	Expression des Adhäsionsmoleküls CD18/CD11b.....	64
3.6.6	Expression des Adhäsionsmoleküls CD 62 L.....	64
4.	Diskussion.....	65
4.1	Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität durch die Herz-Lungen-Maschine.....	65
4.1.1	Die durch die HLM ausgelöste generalisierte inflammatorische Reaktion .....	65
4.1.2	Allgemeine Entzündungsreaktion auf ein chirurgisches Trauma/Operation .....	67
4.1.3	Veränderungen der Starlingkräfte durch die HLM .....	68
4.1.4	Veränderungen der Größe der perfundierten Gefäßoberfläche durch die HLM .....	70
4.2	Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes durch die Herz-Lungen-Maschine .....	70
4.3	Veränderungen der Serumkonzentrationen von Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ durch die Herz-Lungen-Maschine.....	71
4.4	Veränderungen der Expression von Adhäsionsmolekülen durch die Herz-Lungen-Maschine .....	73
4.5	Patientendaten .....	75
4.5.1	Auswahl der Patienten .....	75
4.5.2	Perioperativer Verlauf der Patienten .....	75
4.5.3	Flüssigkeitszufuhr, Blutverlust und Transfusionen .....	76
4.6	Klinische Relevanz der beobachteten Veränderungen.....	77
4.6.1	Relevanz der Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität .....	77
4.6.2	Relevanz der Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes .....	78
4.7	Limitationen der venösen Kompressionsplethysmographie .....	79
5.	Zusammenfassung .....	80
6.	Literaturverzeichnis .....	84
7.	Liste der verwendeten Abkürzungen .....	98
8.	Danksagung .....	100
9.	Lebenslauf.....	101
10.	Wissenschaftliche Publikationen.....	103
10.1	Abstracts .....	103

## Zusammenstellung der Abbildungen

	<b>Seite</b>
1. Einverständniserklärung der Studienpatienten	104
2. Versuchsaufbau der venösen Kompressionsplethysmographie	31
3. Filtrass-Sensor	33
4. Originalaufzeichnung der Veränderungen der Extremitätenumfänge	34
5. Originalaufzeichnung: zweiphasige Veränderung des Extremitätenumfanges nach einmaliger Erhöhung des Manschettendruckes	36
6. Beziehung zwischen der Flüssigkeitsfiltrationskomponente $J_v$ und dem Manschettendruck	37
7. Originalaufzeichnung: Bestimmung des arteriellen Blutflusses $Q_a$	39
8. Perioperative Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität	53
9. Perioperative Veränderungen des isovolumentrischen venösen Druckes	54
10. Perioperative Veränderungen der Serumkonzentrationen von Interleukin-6	57
11. Perioperative Veränderungen der Serumkonzentrationen von Tumornekrosefaktor- $\alpha$	58
12. Perioperative Veränderungen der Expression von $\beta_2$ -Integrinen (CD18/CD11b)	59

# Aufstellung der Tabellen

	<b>Seite</b>
1. Demographische Daten der Patienten, die mit Herz-Lungen-Maschine operiert wurden	23
2. Demographische Daten der Patienten, die ohne Herz-Lungen-Maschine operiert wurden	26
3. Präoperative Daten beider Patientengruppen	45
4. Prävalenz der kardialen Risikofaktoren beider Patientengruppen	46
5. Koronare Bypassgefäße beider Patientengruppen	47
6. Intraoperative Daten beider Patientengruppen	48
7. Postoperative und postintensivstationäre Daten beider Patientengruppen	49
8. Perioperative Komplikationen beider Patientengruppen	50
9. Hämodynamik in beiden Patientengruppen	51
10. Perioperative Veränderungen des arteriellen Blutflusses	55
11. Perioperative Veränderungen des kolloidosmotischen Druckes	55
12. Perioperative Veränderungen der Expression von L-Selektinen (CD62L)	60
13. Perioperative und intensivstationäre Flüssigkeitsbilanz der beiden Patientengruppen	61

# 1. Einleitung

Die konventionelle koronare Bypassoperation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist immer noch der am häufigsten durchgeführte kardiochirurgische Eingriff. Dieser gilt als sicher und effektiv. Die Verwendung der HLM, des kardiopulmonalen Bypasses („on-pump“), verursacht jedoch beim Patienten eine Aktivierung seines Immunsystems. Es kann zu einem „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) kommen, einer generalisierten Entzündungsreaktion mit der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und der Expression von Adhäsionsmolekülen, die ihrerseits eine massive Änderung der mikrovaskulären Perfusion und Permeabilität hervorrufen können (6;16;16;49;49;62;62;79;79). Eine Zunahme der Permeabilität bewirkt einen verstärkten Flüssigkeitsaustritt aus dem intravasalen Raum ins Gewebe mit der Folge interstitieller Flüssigkeitsansammlung. Diese Ödembildung führt zu einer Verminderung der Gewebepfusion und -oxygenierung, die bei einigen Patienten postoperativ zu kardiozirkulatorischen, pulmonalen und anderen Organdysfunktionen führen kann, die eine Erhöhung der Morbidität und Mortalität der Patienten zur Folge hat (13;16;16;49;49). In der vorliegenden Studie wurde mittels venöser Kompressionsplethysmographie nicht-invasiv die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) - ein Index der mikrovaskulären Permeabilität – bestimmt, um somit die Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf die mikrovaskuläre Permeabilität zu quantifizieren (18;33).

## 1.1 Herzbybpassoperation mit Herz-Lungen-Maschine

Zahlreiche Operationen am Herzen wie auch die meisten Herzbybpassoperationen werden bei nichtschlagendem Herzen durchgeführt. Das Herz und die Lunge werden aus dem normalen Kreislauf ausgeschaltet und stillgelegt. Ihre Funktion übernimmt eine externe Herz-Lungen-Maschine (HLM). Dieser Vorgang wird als extrakorporale Zirkulation oder kardiopulmonaler Bypass bezeichnet. Hierbei fließt das gesamte systemische Venenblut über Kanülen und Schläuche aus den beiden Venae cavae in ein Reservoir der HLM. Von dort wird es, nach Anreicherung mit O<sub>2</sub> und Elimination von CO<sub>2</sub>, über eine Kanüle in der Aorta zurück in den arteriellen Kreislauf des Patienten gepumpt (52).

Die wichtigsten Bestandteile der HLM sind: der Oxygenator, die Pumpe und der Wärmeaustauscher. Das passiv in die HLM einströmende venöse Blut nimmt im



Membranoxygenator O<sub>2</sub> auf und gibt CO<sub>2</sub> ab. Von dort wird das Blut mit Rollerpumpen, die einen kontinuierlichen, nichtpulsatilen Blutfluß erzeugen, in den arteriellen Kreislauf des Patienten zurückgepumpt.

Vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses wird die HLM mit 1,6 bis 1,8 Liter aus einer Mischung isotonischer Vollelektrolyt-, isoonkotischer Hydroxyethylstärke-lösungen und Mannitol - dem so genannten Priming Volume - vorgefüllt. Die dadurch erzielte Hämodilution, d.h. die Reduktion der Hämoglobinkonzentration (Hb) im Blut, vermindert die Viskosität des Blutes und verbessert dadurch die Perfusion der Organe, was vor allem während der Hypothermie von entscheidender Bedeutung ist (52).

Durch den Wärmeaustauscher kann das die HLM durchströmende Blut und schließlich auch der Körper des Patienten innerhalb kurzer Zeit auf beliebige Temperaturen abgekühlt und wieder erwärmt werden. Die so durchgeführte Abkühlung (Hypothermie) des gesamten Organismus senkt den Zellstoffwechsel und erhöht die Ischämietoleranz der Gewebe.

Nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses wird der Patient zunächst auf etwa 28°C bis 32 °C abgekühlt. Danach wird die Aorta abgeklemmt und etwa 1 Liter einer kalten, oxygenierten Blutkardioplegielösung über die Aortenwurzel in die Koronararterien infundiert. Die kardioplegische Lösung enthält eine sehr hohe Kaliumkonzentration, durch die jegliche elektrische und mechanische Aktivität des Herzens unterbrochen und somit ein reversibler Herzstillstand induziert wird. Zusätzlich wird das Myokard noch durch direktes Übergießen des Herzens mit kalter Elektrolytlösung abgekühlt. Durch die Kombination dieser beiden Verfahren werden die Ischämietoleranz des Myokards und zusätzlich durch das relaxierte Herz die Operationsbedingungen verbessert (52).

### **1.1.1 Inflammatorische Antwort auf die Herz-Lungen-Maschine**

Derzeit werden viele Faktoren während des kardiopulmonalen Bypasses für die Auslösung einer inflammatorischen Reaktion verantwortlich gemacht (13;62;79). Einer der wichtigsten Faktoren ist wohl die Exposition des Patientenblutes auf der fremden Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Dieser Kontakt kann zu Veränderungen der Proteine und der zellulären Bestandteile des Blutes führen. Zusätzlich werden mechanische Scherkräfte und die Hämodilution für die Entstehung einer Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht (29). Des Weiteren kann durch

den kardioplegisch induzierten Herzstillstand und das Abklemmen der Aorta ein Ischämie-Reperfusion-Schaden vor allem des Myokards entstehen, der eine zusätzliche Aktivierung des Immunsystems hervorruft (77).

Eine wichtige Rolle für das Ausmaß der Entzündungsreaktion scheint aber auch der operative Zugangsweg zum Herzen und somit die Größe des chirurgischen Gewebetraumas zu spielen (62). So konnte gezeigt werden, dass bei Herzbybypassoperationen eine mediane Sternotomie eine stärkere Entzündungsreaktion hervorruft als eine anterolaterale Thorakotomie (37). Auch scheint die Änderungen der Körpertemperatur und die Freisetzung von Endotoxin bei der Entstehung einer generalisierten Entzündungsreaktion eine gewisse Rolle zu spielen (44).

Im Rahmen dieser komplexen Entzündungsreaktion kommt es zur Aktivierung der zellulären und humoralen Kaskade mit einer Hyperaktivierung bzw. Inhibition immunkompetenter Zellen, einer Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystems, einer Freisetzung von Zytokinen, einer Aktivierung von Leukozyten einschließlich der Expression von Adhäsionsmolekülen, einer Produktion verschiedener endogener Substanzen wie sauerstofffreie Radikale, Arachidonsäuremetabolite, PAF (Platelet-Activating Factor), Stickoxid (NO) und Endothelin und zudem zu einer Endotheldysfunktion (13;62;79). Diese inflammatorischen Reaktion nach kardiopulmonalem Bypass ist verbunden mit einem erniedrigten Blutdruck, einer erhöhten Herzfrequenzrate, einer erhöhten Körpertemperatur, einer Leukozytose und einem Gewebeödem (24). Eine Ödembildung kann die Gewebepfusion und -oxygenierung und somit auch die Organfunktion schwer beeinträchtigen und zur Entwicklung postoperativer Komplikationen beitragen. Es kann zu Funktionsstörungen der Leber und Niere, zum Pumpversagen des Herzens, zum Lungenödem, zu Blutgerinnungsstörungen, zu neurologischen Dysfunktionen und letztendlich zu einem Multiorganversagen (MOF = Multiple organ failure) kommen (13;16;62;79;81). Besonders gefährdet sind hierbei Hoch-Risiko-Patienten, bei denen eine Flüssigkeitsüberladung während einer Herzbybypassoperation zu einem Vorwärts- und Rückwärtspumpversagen des Herzens führen kann (79;81).

### **1.1.2 Veränderungen der Mikrozirkulation durch die Herz-Lungen-Maschine**

Von dieser Vielzahl an Substanzen, die während der inflammatorischen Reaktion freigesetzt werden, können beispielsweise Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sowie Adhäsionsmoleküle und andere Substanzen

die mikrovaskuläre Permeabilität beeinflussen (5;35;38;45;48;55;57;62;69;75;77;80; 85).

Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , der vor allem in den späten Phasen des kardiopulmonalen Bypasses und in den ersten Stunden danach vermehrt freigesetzt wird, erhöht die endotheliale Zellpermeabilität, öffnet den interendothelialen Zellraum und verstärkt deshalb die Entstehung eines interstitiellen Ödems (48). Eine Hauptquelle des freigesetzten TNF- $\alpha$  und IL-6 scheint hierbei das Myokard selbst zu sein (77). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentrationen von TNF- $\alpha$  und IL-6 mit der Dauer der kardialen Ischämie während des kardiopulmonalen Bypasses korrelieren (80). Auch aus Tiermodellen ist bekannt, dass Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) die mikrovaskuläre Permeabilität erhöhen (55;69;75). Worrall et al konnte zeigen, dass TNF- $\alpha$  bei Ratten die Gefäßpermeabilität erhöht und pulmonale Gefäßdysfunktionen hervorruft, die zu einem Lungenödem mit beeinträchtigter Oxygenierung führen (85).

Darüber hinaus kann die mikrovaskuläre Permeabilität auch durch aktivierte Leukozyten beeinflusst werden. Hierbei werden auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) Adhäsionsmoleküle wie die L-Selektine (CD62L) und  $\beta_2$ -Integrine (CD18/CD11b) exprimiert: Die initiale Expression von L-Selektinen führt zu einer geringen Affinitätsbindung zwischen Leukozyten und Endothelzellen. Es kommt zu einer Rekrutierung neutrophiler Granulozyten aus dem Blut und dem Rollen („rolling“) der Granulozyten entlang des geschädigten Gewebes. In einem weiteren Schritt vermitteln exprimierte  $\beta_2$ -Integrine (CD18/CD11b) und andere Adhäsionsmoleküle ein verstärktes Anhaften („sticking“) dieser Granulozyten an der Gefäßwand postkapillärer Venolen mit konsekutiver Margination bzw. Immigration der Leukozyten, die eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität zur Folge hat (5;35;45;57;62).

Die Expression von CD18/CD11b hat dabei einen 2-gipfligen Verlauf: sie nimmt sofort nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses zu und hat einen zweiten Höhepunkt nach Lösen der Aortenklemme (38).

Ein Ziel dieser Studie war es daher das Ausmaß der Entzündungsreaktion und des mikrovaskulären Schadens anhand der Zytokine IL-6, TNF- $\alpha$  und der Adhäsionsmoleküle CD62L und CD18/CD11b zu quantifizieren und hinsichtlich einer Korrelation mit der durch die venöse Kompressionsplethysmographie gemessenen Flüssigkeitsfiltrationskapazität zu überprüfen.

## 1.2 Flüssigkeitsfiltration bei Herzbybpassoperation mit Herz-Lungen-Maschine

Olthof et al konnten bereits zeigen, dass es bei Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) zu einer gesteigerten Flüssigkeitsansammlung im Interstitium kommt (61). Diese Flüssigkeitsansammlung korrelierte dabei mit der Flüssigkeitsbilanz der Patienten. Heltne et al bestimmten Flüssigkeitsverschiebungen zwischen dem intravenösen und interstitiellen Raum indirekt mittels Änderungen des Blutvolumens im Reservoir der HLM, der daraus folgenden Flüssigkeitszufuhr und den Veränderungen des Hämatokrits durch Hämodilution (39).

Änderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität wurden bisher nur indirekt mittels der Differenz zwischen der Flüssigkeitsein- und ausfuhr und den Veränderungen des Hämoglobinwertes, des Hämatokrits, des Erythrozytenvolumens und des kolloidosmotischen Druckes bei Eingriffen mit HLM bestimmt (40;51).

In der vorliegenden Studie wurde die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) mittels venöser Kompressionsplethysmographie nicht-invasiv gemessen.

Hierzu muss näher auf die Starling-Gleichung eingegangen werden (63). Diese beinhaltet die zwei Starlingkräfte (74), den hydrostatischen und den onkotischen Druck, deren Veränderung Flüssigkeitsverschiebungen zwischen dem intravasalen Raum und dem Interstitium auslösen (59)).

Die Starling-Gleichung lautet:

$$J_v = K_f \times [ (P_k - P_i) - \sigma (\pi_k - \pi_i) ]$$

$J_v$  entspricht der Flüssigkeitsfiltration,  $K_f$  dem Filtrationskoeffizienten pro filtrierter Gefäßoberfläche,  $P$  dem hydrostatischen Druck und  $\pi$  dem onkotischen Druck, wobei die Indizes  $i$  für Interstitium und  $k$  für Kapillare und damit für das intravaskuläre Kompartiment stehen.  $\sigma$  ist der osmotische Reflexionskoeffizient, der die Durchlässigkeit der Gefäße für onkotische Substanzen definiert (7). Dieser Koeffizient ist 1 für Stoffe, die vollständig an den Poren der Membran reflektiert werden und 0 für Stoffe, die frei durch die Kapillarwand diffundieren können. Für Plasmaproteine liegt der Koeffizient zwischen 0,75 und 0,95, d.h. es werden auch nur 75 bis 95 % der Plasmaproteine für den kolloidosmotischen Druck wirksam (7).

Mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie (VKP) kann unter anderem die so genannte Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) in der Einheit ml pro 100 ml Gewebe pro mmHg pro min durch 1000 (= FFK-Unit) gemessen werden. Hierunter versteht man eine Nettoflüssigkeitsfiltration, d. h. die Flüssigkeitsfiltration ( $J_v$ ) abzüglich des Lymphflusses (L).

$$\text{FFK} = J_v - L$$

Die Werte  $P_i$  und  $\pi_i$  verändern sich selbst bei starken Flüssigkeitsverschiebungen nur unwesentlich, während der onkotische Druck im Plasma perioperativ fast immer abnimmt (22). Der Filtrationskoeffizienten  $K_f$ , der Lymphfluss L und der osmotische Reflexionskoeffizient  $\sigma$  können perioperativ ab- oder zunehmen und beeinflussen somit die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK). Die venöse Kompressionsplethysmographie kann nicht zwischen diesen einzelnen Parametern unterscheiden, sondern misst nur direkt die FFK.

### **1.3 Venöse Kompressionsplethysmographie**

In der vorliegenden Studie wurde die venöse Kompressionsplethysmographie (VKP), eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Mikrozirkulation der Extremitäten verwendet. Durch sie ist es möglich, einige der Starlingkräfte in der Extremitätenmuskulatur zu berechnen.

Zum einen kann die mikrovaskuläre Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK), die die Permeabilität der Kapillaren im Untersuchungsgebiet wiedergibt, ermittelt werden. Zum andern kann der isovolumetrische venöse Druck ( $P_{vi}$ ), der das Gleichgewicht zwischen den hydrostatischen und den kolloidosmotischen Kräften widerspiegelt, gemessen werden. Außerdem erlaubt die VKP, den aktuellen venösen Druck ( $P_v$ ) und den arteriellen Bluteinstrom ( $Q_a$ ) in den Extremitäten zu bestimmen (33).

Erstmals wurde die Methode der venösen Kompressionsplethysmographie als Mercury-in-Silastic-Strain-Gauge-Plethysmographie (MSG) 1953 von Whitney beschrieben und eingeführt (82). Die venöse Kompressionsplethysmographie wurde zunächst vor allem zur nicht-invasiven Ermittlung des arteriellen Blutflusses und des venösen Druckes in einer Extremität eingesetzt (82). Seit 1987 modifizierten und entwickelten Gamble, Gartside und Christ et al kontinuierlich die MSG weiter (33).

1997 entwickelten Christ et al einen neuen computergestützten venösen Kompressionsplethysmographen (Filtrass 2001®, Lekam Medical Ltd., Bridleways, UK) mitsamt einem neuen elektro-mechanischen Sensor (18). Die Umfangsänderungen der distalen Extremität werden hierbei von einem quecksilberfreien passiven induktiven Transduktor gemessen. Die Messungen werden mit Hilfe von speziellen Blutdruckmanschetten durchgeführt, die an beiden Oberschenkeln (oder – armen) angelegt und durch eine im Filtrass-Gerät integrierte Pumpe schrittweise aufgeblasen werden. Dies führt zu einer Behinderung des venösen Abflusses und einer Erhöhung des venösen Druckes in der jeweiligen Extremität. Die daraus resultierende Umfangsänderung wird von einem nicht-elastischen Nylonfaden im Filtrass-Sensor am Unterschenkel registriert und mittels Computer aufgezeichnet. Aus diesen aufgezeichneten Daten lassen sich später in einem zweiten Schritt offline, mit Hilfe eines standardisierten Softwareprogramms, sämtliche VKP-Parameter berechnen (18).

In einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe konnte bei Patienten, bei denen ein Bauchortenaneurysma operiert wurde, ein Anstieg der mikrovaskulären Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) nachgewiesen werden (20). Die Änderung der FFK, deren Anstieg am 1. postoperativem Tag gipfelte, korrelierte hierbei signifikant mit der perioperativen Flüssigkeitsbilanz. Für den beobachteten FFK-Anstieg wurden dabei zum einen ein Ischämie-Reperfusion-Schaden, ausgelöst durch das Abklemmen und Wiedereröffnung der Aorta, und zum anderen eine allgemeine postoperative Stress-Antwort verantwortlich gemacht (20).

#### **1.4 Herzbypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine**

Der erste kardiochirurgische Eingriff mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurde 1953 von Gibbon et al durchgeführt (27). Über 11 Jahre später gelang es erstmals 1964 Kolessov et al eine Herzbypassoperation am schlagenden Herzen („off-pump“) mit linker Thorakotomie erfolgreich auszuführen (50). Weitere Versuche, Koronararterien am schlagenden Herzen zu operieren, wurden aber durch das Problem behindert, das Herz lokal an einer Stelle ausreichend ruhig stellen zu können, um dort das Bypassgefäß exakt mit der Koronararterie zu anastomosieren (73). Außerdem wurde diese Operationsmethode wegen der damals neu entwickelten Technik des Herzstillstandes mittels HLM im Wesentlichen nicht weiterverfolgt.

Mitte der 1990er Jahre wurde diese Methode der Herzbybpassoperation ohne Verwendung der HLM als Alternative zur konventionellen Herzbybpassoperation bei ausgewählten Patienten wieder neu entdeckt. Durch die Entwicklung unterschiedlicher Systeme, die den Bereich stabilisieren, an dem die Koronaranastomose durchgeführt wird, wurde es möglich, am schlagenden Herzen an sämtlichen Koronargefäßen ein Bybpassgefäß zu adaptieren. Handgehaltene Instrumente wurden inzwischen von mechanischen Stabilisatoren abgelöst, die am Operationstisch befestigt werden und über eine Saugung das Epikard fixieren, wie beispielsweise das „Medtronic-Utrecht-Octopus-System“ (10). Trotz dieser mechanischen Stabilisatoren ist es aber nicht in allen Fällen möglich eine suffiziente Koronaranastomose am schlagenden Herzen durchzuführen. In diesen Fällen muss dann doch mit HLM operiert werden. Ein limitierender Faktor der Herzbybpassoperation ohne HLM ist auch der temporäre Verschluss der Koronararterie, der notwendig ist, um das Bybpassgefäß an die Koronararterie zu anastomosieren. Durch die vorübergehende Ischämiephase kann es hier zu einem Myokardschaden, ersichtlich am Anstieg der Myokardmarker (Troponin I und CK-MB), kommen (9).

Mit ausschlaggebend für die Wiederentdeckung der Herzbybpassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine war die Vielzahl stark nachteiliger Effekte, die durch die HLM ausgelöst werden können (24). So kann es neben den oben genannten Auswirkungen in bis zu 1,8 % der Fälle zu neurologischen Schäden wie Apoplex, fokale neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Desorientiertheit, verzögertes Aufwachen und vorübergehende Persönlichkeitsveränderungen bei Verwendung der HLM kommen. Diese werden durch die Embolisierung von Luft, aber auch von Fett, Mikroaggregaten, Fibrin und Kalkplaques verursacht. In zahlreichen Untersuchungen wurde dabei eine positive Korrelation zwischen der Dauer des kardiopulmonalen Bybpasses und neurologischen Schäden gefunden (52).

Des Weiteren erhoffte man sich, durch Umgehung der HLM eine weit weniger stark ausgeprägte Entzündungsreaktion beim Patienten hervorzurufen und den postoperativen Verlauf des Patienten zu verbessern.

Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass Herzbybpassoperationen ohne HLM eine weniger stark ausgeprägte Entzündungsreaktion mit einer verminderten Freisetzung von Zytokinen und einer geringeren Expression von Adhäsionsmolekülen hervorrufen (4;12;56;70;78;84).

Gleichzeitig wurde nachgewiesen, dass die Dauer der postoperativen Beatmung, des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation und in der Klinik bei Patienten, die ohne HLM operiert werden, im Durchschnitt kürzer ist als bei Patienten, bei denen ein Eingriff mit HLM durchgeführt wird (4;11;12;25;65;72). Zusätzlich scheint die perioperative Komplikationsrate deutlich erniedrigt. So kommt es zu einer signifikant niedrigeren Inzidenz von Infektionen, Rhythmusstörungen und Einschränkungen der Nierenfunktion (2-4). Cerebrale Mikroembolien mit der Folge einer erhöhten Rate transitorisch ischämischer Attacken bzw. apoplektischer Insulte treten signifikant weniger auf (11;72). Insgesamt ist die Mortalitätsrate von Patienten, die ohne HLM operiert wurden, signifikant erniedrigt (72). Auch der Blutverlust und der Bedarf an Transfusionen ist bei Patienten, die ohne HLM operiert werden, wesentlich reduziert (2;72).

Obwohl bereits bekannt ist, dass Patienten, die mit HLM operiert werden, eine signifikant höhere Flüssigkeitsbilanz aufweisen (4;76), konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden, dass es bei Herzbybypassoperationen mit HLM zu einer stärkeren Flüssigkeitsfiltration kommt als bei Patienten, bei denen der gleiche Eingriff ohne HLM durchgeführt wird.



## 1.5 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es, Veränderungen der Mikrozirkulation und der mikrovaskulären Permeabilität bei koronaren Bypassoperationen mit und ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 38 Patienten, die sich einer elektiven Herzbybpassoperation am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München unterzogen, untersucht, wobei von diesen 25 mit und 13 ohne HLM, d.h. am schlagenden Herzen operiert wurden.

An allen Patienten wurden mikrozirkulatorische Messungen mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie (VKP) durchgeführt, um die Änderung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) - ein Index der mikrovaskulären Permeabilität - und das daraus resultierende mögliche Ausmaß der Ödembildung zu ermitteln. Außerdem wurde der isovolumetrische venöse Druck ( $P_{vi}$ ), der das Gleichgewicht zwischen den hydrostatischen und den kolloidosmotischen Kräften widerspiegelt, der arterielle Bluteinstrom ( $Q_a$ ) in den Extremitäten und der kolloidosmotische Druck (KOD) im Plasma gemessen.

Gleichzeitig wurden die Serumkonzentrationen der Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und die Expression der Adhäsionsmoleküle ( $\beta_2$ -Integrinen (CD18/CD11b) und L-Selektinen (CD 62 L)) auf der Oberfläche von polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten (PMNL) bestimmt, um das Ausmaß des Gewebetraumas und der daraus resultierenden Immun- und Entzündungsreaktion abzuschätzen.

Diese Studie sollte in Erfahrung bringen, ob die Entzündungsreaktion, das Gewebetrauma, der mikrovaskuläre Schaden und die konsekutive Ödembildung nach koronarer Bypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine stärker ausgeprägt ist als bei Patienten, die ohne HLM operiert werden.

## 1.6 Fragestellung

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden Parameter der Mikrozirkulation mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie (VKP) und inflammatorische Parameter bei Patienten, die sich einer elektiven Herzbybypassoperation unterzogen, bestimmt. Von diesen wurden 25 Patienten mit (on-pump) und 13 Patienten ohne Herz-Lungen-Maschine (off-pump) operiert.

Folgende Fragen wurden in dieser Arbeit untersucht:

1. Kommt es zu einer Zunahme der Flüssigkeitsfiltrationskapazität in der On-pump-Gruppe und wird diese etwaige Zunahme von der Herz-Lungen-Maschine beeinflusst?
2. Verändert sich die Flüssigkeitsfiltrationskapazität auch in der Off-pump-Gruppe?
3. Kommt es zu unterschiedlichen Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes, des arteriellen Blutflusses und des kolloidosmotischen Druckes in beiden Gruppen?
4. Kommt es zur unterschiedlichen Freisetzung der Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$  in den zwei Gruppen?
5. Werden die Adhäsionsmoleküle ( $\beta_2$ -Integrinen (CD18/CD11b) und L-Selektinen (CD 62 L)) in beiden Gruppen unterschiedlich exprimiert?
6. Findet sich eine Korrelation zwischen den Änderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität und den unterschiedlichen Operationscharakteristika beider Gruppen?
7. Korrelieren die Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität mit den inflammatorischen Parametern?
8. Treten Unterschiede hinsichtlich perioperativer klinischer Parameter und der Komplikationsrate zwischen beiden Gruppen auf?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Einverständniserklärung**

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und folgt den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (WHO) und der überarbeiteten „Deklaration von Helsinki“.

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch durch eine herzchirurgische Assistenzärztin willigte jeder Patient schriftlich in die Durchführung der Studie ein. Abbildung 1 zeigt eine solche Einverständniserklärung, wie sie in der Studie verwendet wurde.

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie aufgenommen wurden nur diejenigen Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten.

##### Einschlusskriterien:

- elektive koronare Bypass-Operation
- männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter
- schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme

##### Ausschlusskriterien:

- gleichzeitige koronare Bypass- und Herzklappen-Operation
- ASA-Klasse V (Klassifikationen des Anästhesierisikos der „American Society of Anesthesiologists“)
- vorausgegangene Thrombophlebitis
- vorausgegangene tiefe Venenthrombose (TVT)
- chronisch-venöse Insuffizienz (CVI)
- maligne Tumorerkrankung
- Zeichen einer akuten Infektion

### **2.1.3 Studiengruppen**

Im Zeitraum vom 24.03.1999 bis 30.04.2001 wurde an der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums Großhadern diese Studie an insgesamt 38 Patienten durchgeführt, die sich an der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums einer elektiven Herzbybypassoperation unterziehen mussten. Von diesen wurden 25 Patienten mit (**on-pump**) und 13 Patienten ohne Herz-Lungen-Maschine (**off-pump**) operiert.

Ob ein Patient mit oder ohne HLM operiert wurde, legte das herzchirurgische Operationsteam präoperativ fest. Die Anzahl der koronaren Bypässe, die jeder Patient erhielt, bestimmte ebenfalls das herzchirurgische Operationsteam. Dieses orientierte sich dabei an dem präoperativ erhobenen Koronarangiographiefilm und den intraoperativ vorgefundenen anatomischen Verhältnissen des Myokards.

### **2.1.4 Studienablauf**

Am Tag vor dem geplanten Eingriff wurden die Patienten durch eine herzchirurgische Assistentin auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft, über die Studie aufgeklärt und bei schriftlicher Einwilligung in die Studie aufgenommen.

Die Durchführung der venösen Kompressionsplethysmographie und die gleichzeitige Blutentnahme erfolgten am Abend vor der Operation auf der herzchirurgischen Normalstation (T1), eine Stunde nach der Operation auf der herzchirurgischen Intensivstation (T2) und am 5. postoperativen Tag (T3).

### **2.1.5 On-pump-Gruppe**

25 männliche Patienten (mittleres Alter  $62,2 \pm 9,1$  Jahre) dieser Studie wurden mit Herz-Lungen-Maschine (HLM = on-pump) operiert. Bei drei Patienten dieser Gruppe, die anfangs ohne Herz-Lungen-Maschine (off-pump) operiert wurden, stellte sich intraoperativ die Bypass-Anastomosierung als chirurgisch nicht durchführbar heraus, sodass diese doch mit HLM weiteroperiert werden mussten. Bei einem der Patienten handelte es sich um eine Reoperation. Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten dieser Patienten und die Anzahl der koronaren Bypässe, die jeder Patient erhielt.

Der Thorax wurde bei allen Patienten durch eine mediane Sternotomie eröffnet.

Der grundlegende Ablauf des kardiopulmonalen Bypasses wurde schon in der Einführung beschrieben, hier soll aber noch kurz auf die spezifischen Verfahrensweisen in der On-pump-Gruppe eingegangen werden.

Die in dieser Studie verwendete Herz-Lungen-Maschine (HMT, Fürstfeldbruck) wurde mit einem Volumen (Priming Volume) von 1800 ml bei Verwendung eines Hämofilters und von 1600 ml ohne Hämofilter vorgefüllt. Das „Priming Volume“ bestand hierbei aus 500 ml Hydroxyethylstärke-lösungen (Voluven®, HES 6% 130/0,4 Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg), 3 ml pro kg Körpergewicht Mannitol (Serag-Wiesner, Naila), bis maximal 250 ml, 5000 Einheiten Heparin (Heparin-Natrium Braun®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen), je nach Säure-Base-Haushalt des Patienten eventuell Natriumhydrogencarbonat (Natriumhydrogencarbonat 8,4 % Braun®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und dem restlichen Volumen aus Voll-Elektrolytlösung ( $\text{Na}^+$  140 mmol,  $\text{K}^+$  5 mmol,  $\text{Ca}^{2+}$  2,5 mmol,  $\text{Mg}^{2+}$  1,5 mmol,  $\text{Cl}^-$  153 mmol, Tutofusin®, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim).

Die Herz-Lungen-Maschine erzeugte einen nichtpulsatilen, mittleren Blutfluss von 2,2–2,5 l/min·m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Dabei wurde ein mittlerer arterieller Blutdruck von 60-70 mmHg angestrebt. Bei Abfällen des mittleren arteriellen Blutdruckes unter 50 mmHg wurden Boli von jeweils 5-10 µg Noradrenalin in den HLM-Kreislauf gegeben. Zur Versorgung des Blutes mit Sauerstoff diente ein Membranoxygenator (Medtronic, Düsseldorf). Durch einen Wärmeaustauscher (3M, Barken) wurden die Patienten auf eine Körperkerntemperatur von 28 – 32 °C (mäßige Hypothermie) heruntergekühlt, um den Sauerstoffbedarf des Gewebes zu vermindern.

Als kardioplegische Lösung wurden initial 900 ml und anschließend alle 20 Minuten 400 ml 4 °C kalte, oxygenierte Blutkardioplegie (Buckberg/Beyersdorf, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein) appliziert. Diese besteht aus der HLM entnommenem Blut und kristalloider kardioplegischer Lösung zweier Komponenten (Teillösung A: 400 ml; enthält 34,9 mmol KCl, 16,1 mmol NaCl, 17,5 mmol Trometamol und Teillösung B: 100 ml; enthält 0,5 mmol Citronensäure(xH<sub>2</sub>O), 2,6 mmol Natriumcitrat(x2H<sub>2</sub>O), 0,5 mmol Natriumdihydrogenphosphat(x2H<sub>2</sub>O) und 92,4 mmol Glucose(xH<sub>2</sub>O)) im Verhältnis 4:1 (Blut zu Lösung A + B).

Kurz bevor die Patienten an die HLM angeschlossen wurden, erhielten sie 400 Einheiten Heparin (Heparin-Natrium Braun®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) pro Kilogramm Körpergewicht zur systemischen Antikoagulation. Dabei sollte eine ACT (Activated Clotting Time) von länger als 450 s erreicht werden, um eine adäquate Heparinisierung zu gewährleisten und Fibrinbildungen zu verhindern (43). Nach Lösen der Aortenklemme erhielt jeder Patient 6 mmol Magnesium

(Magnesiocard®, Verla-Pharm Arzneimittelfabrik, Tutzing), um die Inzidenz supra-ventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien zu vermindern und die post-ischämische Pumpfunktion des Herzens zu verbessern (60). Die Reperfusionszeit, in welcher der Körper schrittweise wieder erwärmt wurde, betrug mindestens 30 % der Aorten-klemmzeit. Die Körperkerntemperatur wurde dabei durch den Wärmeaustauscher auf über 35 °C angehoben. Vor dem Abgehen vom kardiopulmonalen Bypass mussten der Säure-Base-Haushalt und die Serum-Elektrolyte normalisiert werden. Begann das Herz nach dem Aufwärmen nicht selbstständig zu schlagen und lag ein Kammerflimmern vor, wurde es mit 10 – 50 Joule intern defibrilliert. Nach der Entlüftung von Herzkammern, Koronartransplantaten und der Aortenwurzel wurde mit der Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation begonnen. Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses und der Dekanülierung der Aorta wurde Protaminsulfat (Protamin 1000 Roche®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) in einer Dosis von 1 ml pro 1000 I.E. Heparin appliziert, um das Heparin zu antagonisieren und die Blutgerinnung wiederherzustellen. Beim Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine wurden vom ausführenden Anästhesisten, der nicht an der Studie beteiligt war, nach dessen Bemessen vasoaktive Substanzen und Flüssigkeitsvolumen appliziert, um den mittleren arteriellen Blutdruck über 60 mmHg zu halten. Die Anwendung der inotropen und vasoaktiven Medikamente wurde entsprechend dokumentiert.

Bei nicht chirurgisch bedingten Blutungen wurde Minirin (Minirin parenteral®, Ferring Arzneimittel GmbH, Kiel) in einer Dosierung von 0,3 µg/kg Körpergewicht appliziert, um die Blutgerinnung zu verbessern.

### On-pump-Gruppe (Teil1)

Patient	Geschlecht	Alter (a)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	KHK	Zustand nach Myokard- infarkt	Zustand nach Stent und PTCA	Angiologische Begleit- erkrankungen	Risikofaktoren: F (Familiär) RR (Hypertonus) Li (Hyperlipidämie) N (Nikotin) Dm (Diabetes m.) A (Adipositas)	EF (%)
KIO	m	49	178	82	3-Ge	vor 5 J.	-	-	F, RR, Li	66
KRF	m	74	180	100	3-Ge	vor 4 J.	RCA vor 3 J	-	RR, Li, A	73
HUW	m	67	171	84	3-Ge	vor 3 J.	-	-	F, RR, Li, A	48
SCJ	m	72	162	72	3-Ge	vor 23 J.	-	PAVK 2-3, A. carotis int.-Stenosen bds.	F, RR, Li, A	47
SCF	m	55	188	90	3-Ge	-	RIVA vor 1 J.	-	RR, N, Dm	68
LIK	m	76	168	70	3-Ge	vor 2 M.	RIVA vor 2 M	Z. n. Reanimation vor 1 M. bei rez. Kammerflimmern	RR, Li, Dm	41
FEW	m	59	170	76	3-Ge	vor 2 J.	RCA vor 2 J.	-	RR, Li	62
AMH	m	60	175	67	3-Ge	vor 1 M.	-	-	RR, Li	57
ERW	m	50	180	93	3-Ge	-	-	-	Li, A	62
VOA	m	65	178	75	2-Ge	vor 8 M.	RCX vor 9 M.	-	F, RR, Dm	66
HUA	m	60	172	81	3-Ge	vor 2 M.	-	Z. n. Herzbybpassoperation vor 10 J und. Mediainfarkt vor 5 J., A. carotis int.- Verschluß re., A. carotis int.-Stenose li	RR, Li, N	56
SEP	m	54	164	70	3-Ge	vor 6 Wo.	-	-	F, Li	50
HIC	m	58	184	95	1-Ge	vor 1 M.	-	-	Li, N	81

On-pump-Gruppe (Teil 2)										
Patient	Geschlecht	Alter (a)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	KHK	Zustand nach Myokard- infarkt	Zustand nach Stent und PTCA	Angiologische Begleit- erkrankungen	Risikofaktoren:	EF (%)
WIH	m	75	163	71	3-Ge	-	-	-	Dm	66
JEB	m	48	179	83	3-Ge	-	-	-	Li, N	52
GEF	m	69	165	69	2-Ge	-	RCX vor 8 M.	Z. n. A. carotis-TEA vor 7 J.	F, RR, Li	61
GÖJ	m	49	177	80	2-Ge	vor 3 M.	-	-	F, N	66
SÖJ	m	62	173	86	3-Ge	vor 5 T.	-	-	F, Li, A	48
RÜA	m	65	178	79	1-Ge	-	-	-	RR, Li, N	60
SCR	m	66	172	90	3-Ge	-	-	-	RR, Li, A	-
ANA	m	74	171	71	3-Ge	-	-	Z. n. Apoplex vor 3 J.	RR, Li, Dm	40
BEL	m	65	176	81	3-Ge	-	-	-	F, Li	73
ZIA	m	51	167	80	3-Ge	vor 2 J.	RIVA vor 5 M.	-	RR, Li, N, A	28
WOH	m	57	168	73	3-Ge	-	-	-	RR, Li, Dm	57
GRD	m	74	170	73	3-Ge	-	-	-	RR, Li, N	59

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten, die mit Herz-Lungen-Maschine operiert wurden (KHK: Ausmaß der koronare Herz-erkrankung, PTCA: Perkutane Transluminale Koronarangioplastie, EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion).



### **2.1.6 Off-pump-Gruppe**

13 Patienten (zwei weibliche, mittleres Alter  $61,8 \pm 8,2$  Jahre) dieser Studie wurden ohne Herz-Lungen-Maschine (off-pump) operiert. Auch in dieser Gruppe handelte es sich bei einem der Patienten um eine koronare Reoperation. Tabelle 2 zeigt deren demographische Daten und die Anzahl der koronaren Bypässe, die jeder Patient erhielt. Die Thoraxeröffnung erfolgte auch in dieser Gruppe bei allen Patienten durch eine mediane Sternotomie. Der Bereich des Epikards, an dem das Bypassgefäß mit dem Koronargefäß anastomosiert werden sollte, wurde durch den Octopus<sup>®</sup>-2-Stabilisierungsarm (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in Position gehalten. Die zentrale Anastomose der venösen Bypässe wurde an der partiell ausgeklemmten Aorta ascendens durchgeführt. Die Körperkerntemperatur wurde oberhalb von 34 °C gehalten.

### **2.1.7 Narkose und Patientenmonitoring**

Zur Prämedikation erhielten alle Patienten am Vorabend der Operation 1–2 mg Lorazepam (Noctamid<sup>®</sup>, Schering Deutschland GmbH, Berlin) per os und eine Stunde vor Narkosebeginn Midazolam (3,75–7,5 mg, Midazolam-ratiopharm<sup>®</sup>, Ratiopharm GmbH, Ulm) per os. Die herzkreislaufwirksame Dauermedikation wurde von allen Patienten bis zum Morgen des Operationstages in gewohnter Dosierung eingenommen.

Die Operation wurde bei allen Patienten in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Vor der Narkoseeinleitung wurde bei jedem Patienten eine automatische Blutdruckmessung am Oberarm, ein 5-Kanal-EKG mit ST-Segmentanalyse und ein Pulsoxymetriefingersensor angelegt und zusätzlich ein peripherer intravenöser Zugang gelegt. Anschließend wurde die A. femoralis mit einem Arterienpunktionsset (Arrow Deutschland, Erding) mittels Seldinger-Technik punktiert, um den arteriellen Blutdruck kontinuierlich invasiv zu überwachen.

Die Narkose wurde mit der kontinuierlichen Infusion von Sufentanil (1 µg/kg KG Bolus und anschließend 75 - 100 µg/h, Sufenta<sup>®</sup>, Janssen PHARMACEUTICA N. V., Beerse, Belgien) und Etomidat (0,3 mg/kg KG, Etomidat-Lipuro<sup>®</sup>, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) über den peripheren, intravenösen Zugang eingeleitet.

### Off-pump-Gruppe (Teil 1)

Patient	Geschlecht	Alter (a)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	KHK	Zustand nach Myokard- infarkt	Zustand nach Stent und PTCA	Angiologische Begleit- erkrankungen	Risikofaktoren: F (Familiär) RR (Hypertonus) Li (Hyperlipidämie) N (Nikotin) Dm (Diabetes m.) A (Adipositas)	EF (%)
WEG	m	58	192	98	2-Ge	-	-	-	F, RR, Li, N, A	77
RIM	m	54	178	85	2-Ge	-	-	-	RR, Li, N, Dm	34
SAG	m	60	168	75	2-Ge	-	-	Z. n. Apoplex vor 1 J.	Li, N	-
FRL	m	58	165	80	2-Ge	vor 19 J.	RIVA und RCA vor 6 J.	-	RR, Li, A	48
WEF	w	59	168	110	2-Ge	-	RCX vor 4 J.	-	RR, Li, N, Dm, A	67
EGH	m	62	186	93	3-Ge	vor 5 J.	-	Z. n. 4-fach-ACVB vor 5 J., und HWI mit Reanimation vor 5 J.	RR, Li, N, A	64
SCW	m	49	166	61	1-Ge	-	RIVA vor 4 M.	-	RR, Li, N	67
GRE	m	71	188	84	2-Ge	-	RIVA und R. diagonalis 1 vor 1 J.	-	F, Li, N	65
PFE	m	58	170	72	2-Ge	vor 6 J.	RCX vor 5 J	-	F, RR, Li, Dm	60
KRW	m	64	170	60	3-Ge	-	-	-	RR, Li	42
LUH	w	59	168	59	3-Ge	vor 7 M.	RCA vor 7 M.	-	F, Li, N	68
CEA	m	79	174	95	3-Ge	-	-	-	RR, N, A	24

Off-pump-Gruppe (Teil 2)										
Patient	Geschlecht	Alter (a)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	KHK	Zustand nach Myokard- infarkt	Zustand nach Stent und PTCA	Angiologische Begleit- erkrankungen	Risikofaktoren:	EF (%)
BAF	m	73	176	76	3-Ge	vor 13 M.	RCA vor 1 M	Z. n. Reanimation bei Kammerflimmern vor 1 J.	RR, Li, N	35

*Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten, die ohne Herz-Lungen-Maschine operiert wurden (KHK: Ausmaß der koronaren Herzerkrankung, PTCA: Perkutane Transluminale Koronarangioplastie, EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion).*

Um die endotracheale Intubation zu erleichtern, wurde Pancuronium (0,1 mg/kg KG, Pancuronium Curamed<sup>®</sup>, CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe) zur Muskelrelaxation verabreicht.

Die Patienten wurden volumenkontrolliert mit dem Beatmungsgerät Servo-Ventilator 900 C<sup>®</sup> (Siemens-Elema, Schweden) und einem Gemisch aus Sauerstoff und Luft beatmet, wobei ein Tidalvolumen von 8 ml/kg KG bei einer Atemfrequenz von 12/min und einem PEEP von 5 cm H<sub>2</sub>O eingestellt war. Die Narkose und Analgesie wurden mit dem Inhalationsanästhetikum Isofluran (0,6 - 1,0 Vol.-%, Isofluran-Abbott<sup>®</sup>) und durch kontinuierliche Applikation von Sufentanil über einen Perfusor (75 - 100 µg/h, Sufenta<sup>®</sup>, Janssen PHARMACEUTICA N. V., Beerse, Belgien) aufrechterhalten. Nach Narkoseeinleitung und Intubation wurden jedem Patient ein zweilumiger zentralvenöser Katheter und eine 8,5-French-Schleuse (Arrow Deutschland, Erding) in die rechte V. jugularis interna mittels Seldinger-Technik gelegt. Patienten mit hämodynamisch wirksamen Vitien und einer eingeschränkten kardialen Pumpleistung (Ejektionsfraktion < 50 %) sowie alle Patienten, die ohne Herzlungenmaschine operiert wurden, erhielten über die Schleuse zusätzlich noch einen Pulmonalis-einschwemmkatheter (Oxymetrics<sup>®</sup>, Arrow Deutschland, Erding) gelegt, um den Pulmonalarteriendruck (PAP), den Pulmonalkapillarenverschlussdruck (PCWP), das Herzzeitvolumen (HZV) und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>) kontinuierlich zu überwachen. Patienten mit einer schlechten kardialen Pumpfunktion wurden zusätzlich noch mittels transösophagealer Echokardiographie überwacht.

Ferner wurden bei allen Patienten in regelmäßigen Abständen arterielle Blutgase bestimmt. Die Medikamentenapplikation erfolgte perioperativ und auf der Intensivstation durch einen nicht an dieser Studie beteiligten Arzt, der dies entsprechend dokumentierte. Die Körperkerntemperatur wurde kontinuierlich über eine pharyngeale und eine rektale Temperatursonde gemessen.

### **2.1.8 Flüssigkeitstherapie**

Die Flüssigkeitszufuhr wurde von einem nicht an der Studie beteiligten Arzt nach den klinischen Kriterien Blutdruck, Herzfrequenz, ZVD und, falls vorhanden, nach den vom Pulmonalis-Einschwemmkatheter gemessenen Werten bestimmt.

Der perioperative und intensivstationäre Bedarf an Flüssigkeitsvolumen wurde dabei durch die Infusion kristalloider (Isotone Kochsalzlösung 0,9% Braun<sup>®</sup>, B. Braun

Melungen AG, Melungen) und kolloidaler Lösungen (Voluven®, HES 6% 130/0,4 Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) substituiert. Die Urinausscheidung wurde perioperativ und auf der Intensivstation über einen transurethralen Dauerkatheter gemessen und konnte somit in die perioperative Flüssigkeitsbilanz miteinbezogen werden. Bei allen Patienten wurde eine maschinelle Autotransfusion mittels „Cell saver“ (Continuous Autotransfusion System®, Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg) durchgeführt, um die Transfusion von Fremdblut zu minimieren. Hierbei wurde das aus dem Operationsgebiet aufgesaugte Blut in einem speziellen Reservoir heparinisiert aufgefangen. Nach Zentrifugation und einem Waschvorgang wurde das so gewonnene Erythrozytenkonzentrat dem Patienten wieder über einen Makrofilter retransfundiert. Bei einem Abfall der Hämoglobinkonzentration unter 9 g/dl wurden zusätzlich Erythrozytenkonzentrate (EKs) transfundiert, um die myokardiale Sauerstoffversorgung zu optimieren. Bei massivem Blutverlust wurden zusätzlich noch FFPs (Fresh Frozen Plasma), bei nicht anders therapierbaren Gerinnungsstörungen Thrombozytenkonzentrate (TKs) verabreicht.

### **2.1.9 Flüssigkeitsbilanz**

Vor Verlegung auf die Intensivstation wurde aus den vom Anästhesisten und Herz-Lungen-Maschinisten applizierten und dokumentierten Mengen an Kristalloiden, Kolloiden, Erythrozyten-, Frischplasma- und Thrombozytenkonzentraten, von retransfundiertem Cellsaverblut sowie den Mengen der Urin- und anderer Flüssigkeitsausscheidungen die perioperative Flüssigkeitsbilanz ermittelt.

In der intensivstationären Flüssigkeitsbilanz über die ersten 24 postoperativen Stunden wurden die verabreichten Volumina an Kristalloiden, Kolloiden, Erythrozyten-, Frischplasma- und Thrombozytenkonzentraten sowie die Mengen des Blutverlustes, der Urin- und anderer Flüssigkeitsausscheidungen festgestellt, um so die intensivstationäre Flüssigkeitsbilanz zu ermitteln.

## **2.2 Venöse Kompressionsplethysmographie**

### **2.2.1 Funktionsprinzip der venösen Kompressionsplethysmographie**

Die venöse Kompressionsplethysmographie (VKP) ist eine Untersuchungsmethode, mit deren Hilfe es möglich ist, nicht-invasiv mikrozirkulatorische Parameter in den Extremitäten zu bestimmen (18;33). Zum einen kann die mikrovaskuläre Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK), die vor allem die Permeabilität der Kapillaren im Untersuchungsgebiet wiedergibt, ermittelt werden. Die FFK ist die Nettoflüssigkeitsfiltration, die aus dem pro Zeiteinheit filtrierten Flüssigkeitsvolumen abzüglich des Lymphflusses besteht. Zum anderen kann der isovolumetrische venöse Druck ( $P_{vi}$ ), der das Gleichgewicht zwischen den hydrostatischen und den kolloidosmotischen Kräften widerspiegelt, gemessen werden. Außerdem erlaubt es die VKP den aktuellen venösen Druck ( $P_v$ ) und den arterielle Blutfluss ( $Q_a$ ) in den Extremitäten zu bestimmen.

### **2.2.2 Ablauf der venösen Kompressionsplethysmographie**

Vor Beginn jeder venösen Kompressionsplethysmographie-Messung befanden sich alle Patienten für mindestens 30 min in Rückenlage im Bett, um einen „steady state“ der Starlingkräfte in den Extremitäten zu erzeugen. Die Unterschenkel wurden auf einer Vakuummatratze so gelagert, dass der Mittelpunkt des Unterschenkels in Höhe des rechten Herzvorhofes zu liegen kam. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die Extremitäten der Patienten möglichst bequem gelagert waren, um Bewegungsartefakte während der Messung zu minimieren. Nach der Lagerung der Patienten konnten die speziellen Blutdruckmanschetten, die extra für die VKP entwickelt wurden, an beiden Beinen oder Armen auf Höhe der Oberschenkel- oder Oberarmmitte angebracht werden.

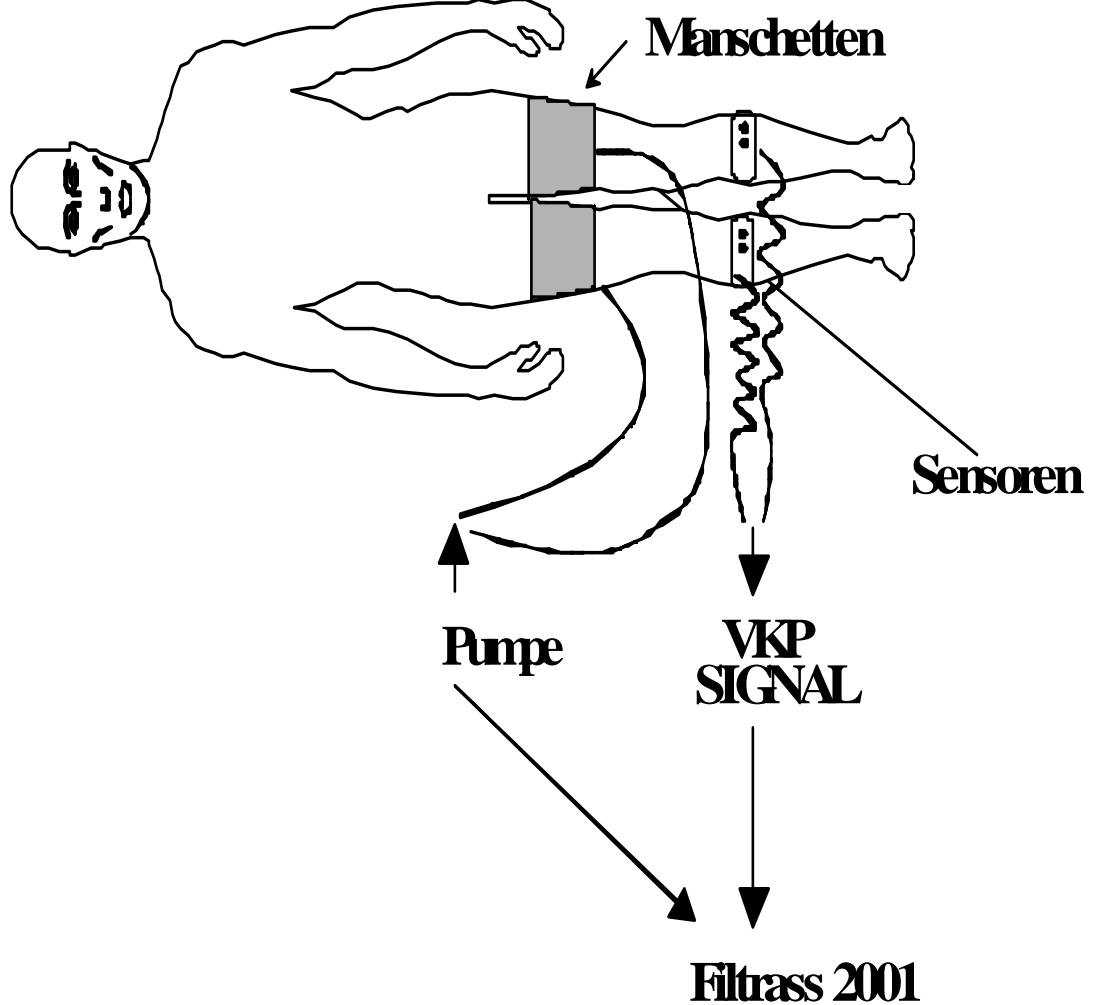


Abbildung 2 zeigt das Prinzip der venösen Kompressionsplethysmographie. Mit Hilfe einer Pumpe wird der Manschettendruck schrittweise erhöht. Dadurch kommt es zu einer venösen Abflußstauung, die wiederum zu einer Volumenzunahme der abhängigen Extremitäten führt. Diese Volumenänderung wird durch einen Sensor erfasst und kontinuierlich von einem Computer (Filtrass 2001) aufgezeichnet (18).

Diese Blutdruckmanschetten sind nicht dehnbar und konisch zugeschnitten, um eine möglichst schnelle Drucksteigerung zu gewährleisten. Über einen Gummischlauch sind diese mit dem Druckmodul des Filtrass®-Gerätes (Filtrass 2001®, Lekam Medical Ltd., Bridleways, UK) verbunden, das wahlweise Druckschritte von 1 bis 350 mmHg aufbauen und über eine definierte Zeit halten kann. Anschließend wurden die VKP-Sensoren am maximalen Umfang des Unterschenkels bzw. -arms mit doppel-seitigem Klebestreifen fixiert (Abbildung 2). Der Aufbau des Filtrass®-Sensors ist in Abbildung 3 zu sehen. Umfangsänderungen der distalen Extremität werden von einem passiven induktiven Transduktor, der eine Messgenauigkeit von  $\pm 5 \mu\text{m}$  aufweist, registriert. Dieser ist über einen nicht-elastischen Nylonfaden mit dem Motor im Sensor verbunden. Die Oberfläche des 0,5 mm dicken Nylonfadens ist mit Silikon überzogen, damit er möglichst reibungsfrei auf dem Kunststoff-Mäander, der der Haut aufliegt, entlang gleiten kann.

Vor jeder Messung erfolgt automatisch und computergesteuert die Kalibrierung des Systems. Zuerst erzeugt der Motor eine Vorspannung von 1 mm, danach zieht er den Nylonfaden dreimal hintereinander jeweils 4 mm vom induktiven Transduktor weg.

Die Antwort des induktiven Transduktors auf jeden Zug wird mit einer Frequenz von 10 Hz aufgezeichnet. Das Kalibrierungsprogramm überprüft, ob die Beziehung zwischen Zug des Motors und Antwort des Transduktors linear ist. Zusätzlich wird die 2. mit der 3. Messung bezüglich einer zeitlich verzögerten Antwort des Transduktors verglichen: hierbei werden maximal Werte von 500 ms akzeptiert. Außerdem werden Abweichungen von mehr als 200  $\mu\text{m}$  zwischen den einzelnen Messungen vom Kalibrierungsprogramm nicht mehr toleriert. Die Kalibrierung muss erfolgreich abgeschlossen sein, um mit der VKP-Messung beginnen zu können.

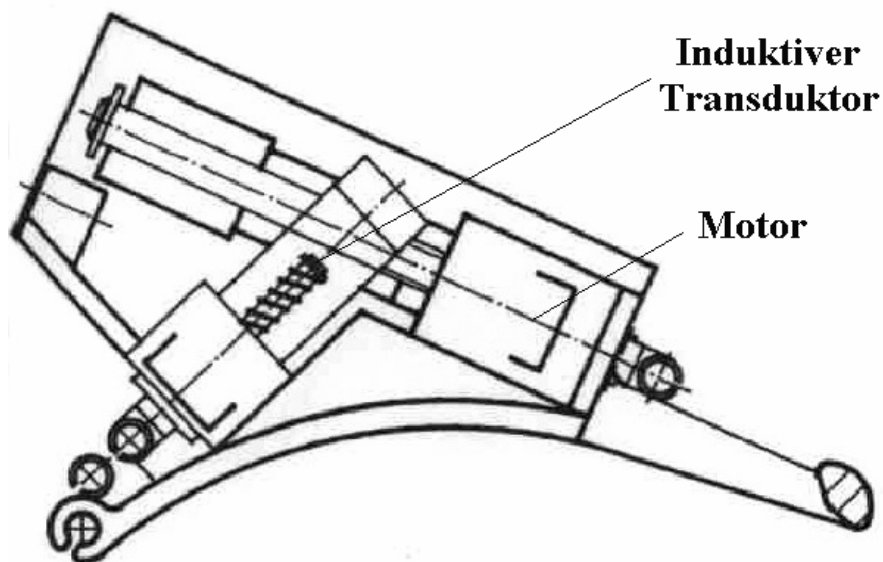
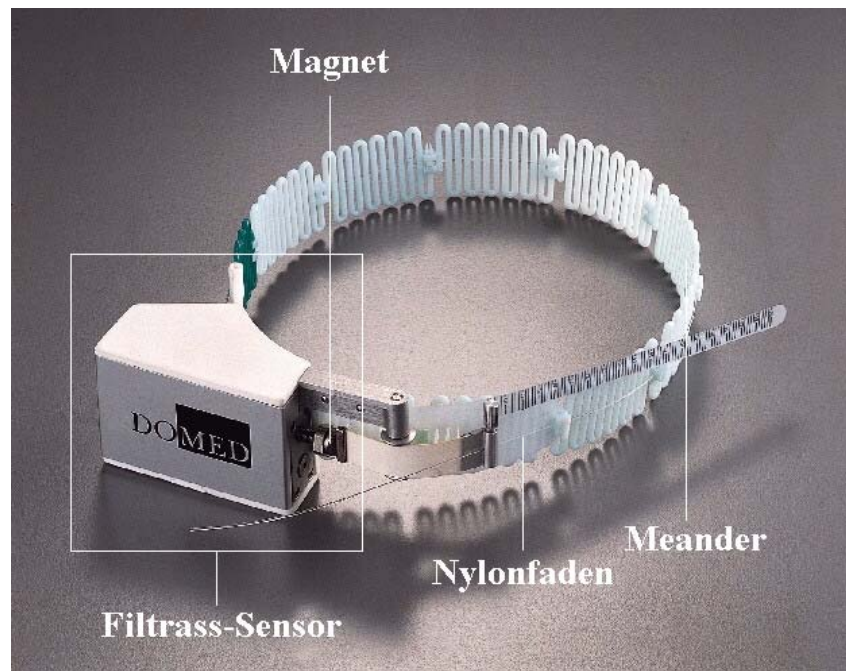
In dieser Studie wurde das von Gamble et al. beschriebene Untersuchungsprotokoll verwendet (33). Hierbei wurde der Manschettendruck in 6 aufeinander folgenden Druckschritten um jeweils 10 mmHg erhöht, wobei jeder Druckschritt 4 Minuten lang gehalten wurde. Der maximale Manschettendruck blieb dabei unterhalb des diastolischen Blutdruckes der Patienten.

Die Erhöhung des Manschettendruckes führt zu einer Behinderung des venösen Abflusses und einer Erhöhung des venösen Druckes in der zugehörigen Extremität.

Die daraus resultierende Zunahme des Umfangs der distalen Extremität wird vom induktiven Transduktor registriert. Hierbei kann dieser maximal 4 mm nach außen gezogen werden. Nimmt der Unterschenkelumfang stärker zu, wird der Sensormotor



automatisch ausgefahren und ermöglicht somit Messungen von Umfangszunahmen bis maximal 22 mm. Solche maximalen Umfangszunahmen wurden von unserer Arbeitsgruppe aber noch nie bei Verwendung des Protokolls der kumulativen kleinen Druckschritte beobachtet.



*In Abbildung 3 ist oben der Filtrass-Sensor abgebildet. Zu erkennen ist der Nylonfaden, der durch den flexiblen Mäander fixiert wird. Unten ist der Sensor mit dem induktiven Transduktor und dem Motor schematisch dargestellt. Der Motor hat eine Genauigkeit von  $\pm 5 \mu\text{m}$  und wiegt 12 g (18).*

Vor jedem neuen Druckschritt fährt der Motor automatisch zur ursprünglichen Position des passiven Transduktors zurück, damit dieser immer im gleichen Messbereich arbeiten kann. Die Mischtemperatur zwischen Hautoberflächen- und Umgebungstemperatur wird mittels Thermometer im Filtrass-Sensor gemessen und per Computer kontinuierlich aufgezeichnet.

Die Datenaufzeichnung erfolgt automatisch und computergesteuert, wobei die Daten sowohl digital als auch graphisch dargestellt werden. Abbildung 4 zeigt eine typische VKP-Aufzeichnung, die die schrittweise Erhöhung des Manschettendrucks und die daraus resultierende Umfangsänderung der Extremität erkennen lässt. Die eigentliche VKP-Messung dauerte durchschnittlich 30 bis 35 Minuten, während die gesamte Untersuchung mit Auf- und Abbau der Gerätschaft ca. 60 Minuten in Anspruch nahm.

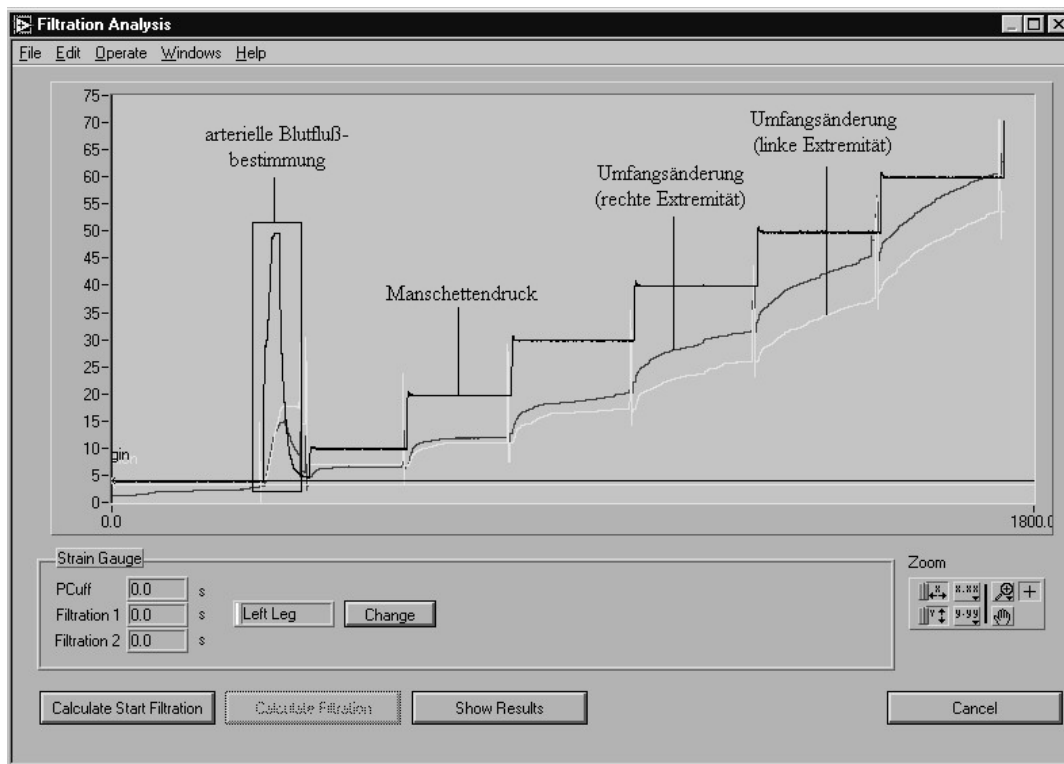


Abbildung 4 zeigt eine typische Originalaufzeichnung. Es lassen sich die schrittweise Erhöhung des Manschettendruckes und die daraus resultierenden Umfangsänderungen der rechten und linken Extremität erkennen. Der erste Teil der Originalaufzeichnung dient der Bestimmung des arteriellen Blutflusses (siehe unten).

### **2.2.3 Auswertung der Daten: Bestimmung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und des isovolumetrischen Druckes ( $P_{vi}$ )**

Die Auswertung der aufgezeichneten Daten erfolgt in einem zweiten Schritt off-line mit Hilfe eines standardisierten Softwareprogramms (18). Jede Erhöhung des Manschettendruckes an den Oberschenkeln bzw. -armen, die den existierenden venösen Druck überschreitet, führt zu einer Zunahme des Unterschenkel- bzw. Unterarmumfangs und somit zu einer Volumenänderung der distalen Extremität, die in 2 unterschiedlichen aufeinander folgenden Phasen verläuft. Die erste Phase der Umfangszunahme geschieht durch eine schnelle vaskuläre Dehnung ( $V_a$ , die Zeitkonstante der Exponentialfunktion beträgt 15,5 sec). Überschreitet der Manschetten- druck anschließend den kapillären Umgebungsdruck, kommt es in einer zweiten Phase zu einer langsamen Flüssigkeitsfiltration ( $J_v$ , Zeitkonstante der Exponentialfunktion  $\gg 800$  sec) aus den Kapillaren ins Interstitium (33). Da beide Komponenten zeitlich versetzt verlaufen, lassen sich beide getrennt voneinander bestimmen (Abbildung 5).

Die Beziehung zwischen den applizierten Manschettendrücken und den korrespondierenden Werten der vaskulären Dehnung beschreibt die Funktion der venösen Compliance. Der Schnittpunkt dieser Kurve mit der Abszisse entspricht dem venösen Druck ( $P_v$ ) der Extremität auf Höhe des Filtrass-Sensors (Abbildung 5).

Die Software des in dieser Studie verwendeten Analyseprogramms bestimmt aus der aufgezeichneten Volumenänderung die Flüssigkeitsfiltration  $J_v$ , die durch jede Druckschritterhöhung hervorgerufen wird (18). Dazu platziert die Software automatisch in jeder aufgezeichneten Volumenänderungskurve insgesamt 3 Positionsanzeiger. Mit dem ersten Positionsanzeiger wird der Ausgangspunkt der Volumenänderung markiert. Der zweite wird mindestens 90 Sekunden nach Beginn der Volumenänderung positioniert und der dritte markiert das Ende der Volumenänderung. Die Flüssigkeitsfiltration  $J_v$  entspricht der Steigung zwischen den beiden letzten Positionsanzeigern. Zusätzlich gibt der Computer den so genannten „fit-Wert“ an, einen Wert, der den Grad der Übereinstimmung der tatsächlichen Volumenänderung mit der vom Software-Programm ermittelten anzeigt.

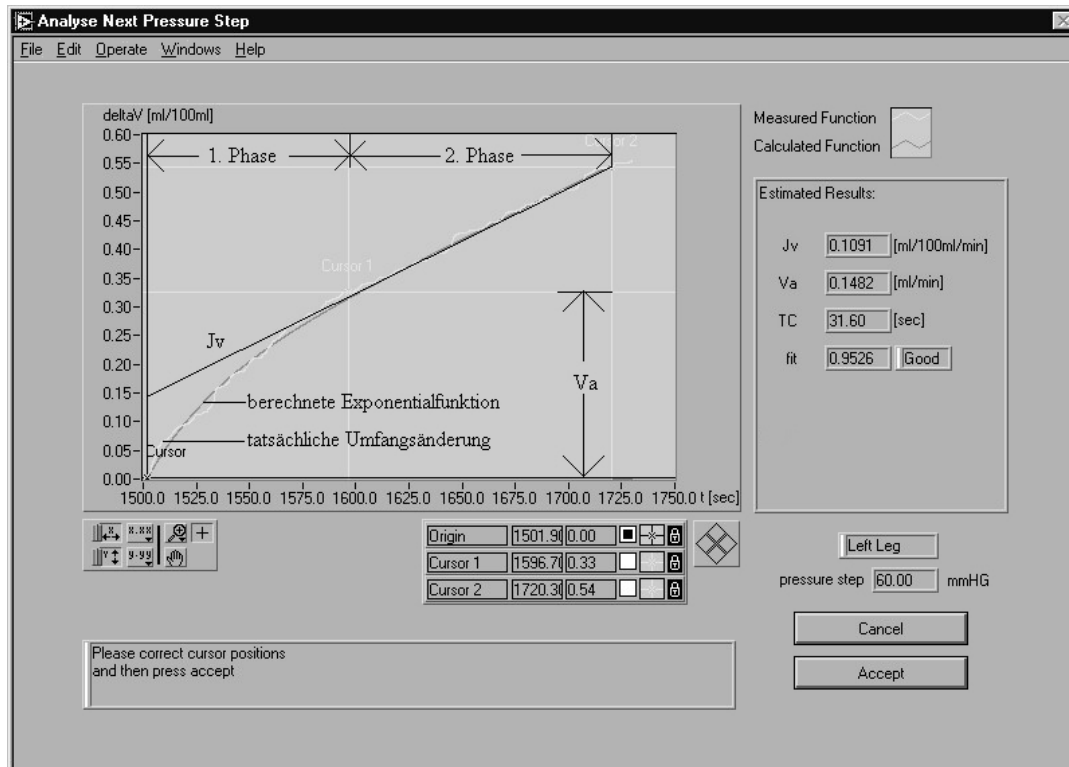


Abbildung 5 stellt einen Ausschnitt aus Abbildung 4 dar. Man kann die zweiphasige Veränderung des Extremitätenumfanges nach einmaliger Erhöhung des Manschettendruckes von 50 mmHg auf 60 mmHg erkennen. Es kommt zu einer raschen Zunahme des Extremitätenvolumens aufgrund der vaskulären Dehnungskomponente  $V_a$  und einer langsamen Volumenzunahme durch die Flüssigkeitsfiltrationskomponente  $J_v$ . Durch die unterschiedlichen Zeitkonstanten können die beiden Komponenten mit Hilfe des Analyseprogramms voneinander getrennt werden. Die Steigung zwischen den beiden letzteren Positionsanzeigern entspricht hierbei der Flüssigkeitsfiltration  $J_v$ .

Das Verhältnis zwischen den applizierten Manschettendrücken und der korrespondierenden gemessenen Flüssigkeitsfiltration ( $J_v$ ) (pro individuellem Manschetten- druck) wird durch eine Funktion erster Ordnung beschrieben, deren Steigung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) entspricht. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der x-Achse stellt den isovolumetrischen venösen Druck ( $P_{vi}$ ) dar, das ist der bestimmte Druck, bei dem ein dynamisches Gleichgewicht der Starlingkräfte besteht und der überschritten werden muss, um einen Nettoflüssigkeitsfluß zwischen dem Intravasalraum und dem Interstitium zu erzeugen. Abbildung 6 zeigt die Beziehung zwischen der Flüssigkeitsfiltration ( $J_v$ ) und dem Manschettendruck. Die Flüssigkeits-

filtrationskapazität FFK wird in der Einheit ml pro 100 ml Gewebe pro mmHg pro min durch 1000 (= FFK-Unit) und der isovolumetrische Druck  $P_{vi}$  in der Einheit mmHg wiedergegeben.

Es wurde jeweils ein Flüssigkeitsfiltrationskapazitätswert für das rechte und einer für das linke Bein berechnet und anschließend der Mittelwert aus beiden bestimmt, so dass pro Patient und Messzeitpunkt ein Flüssigkeitsfiltrationskapazitätswert in der statistischen Analyse verwendet wurde.

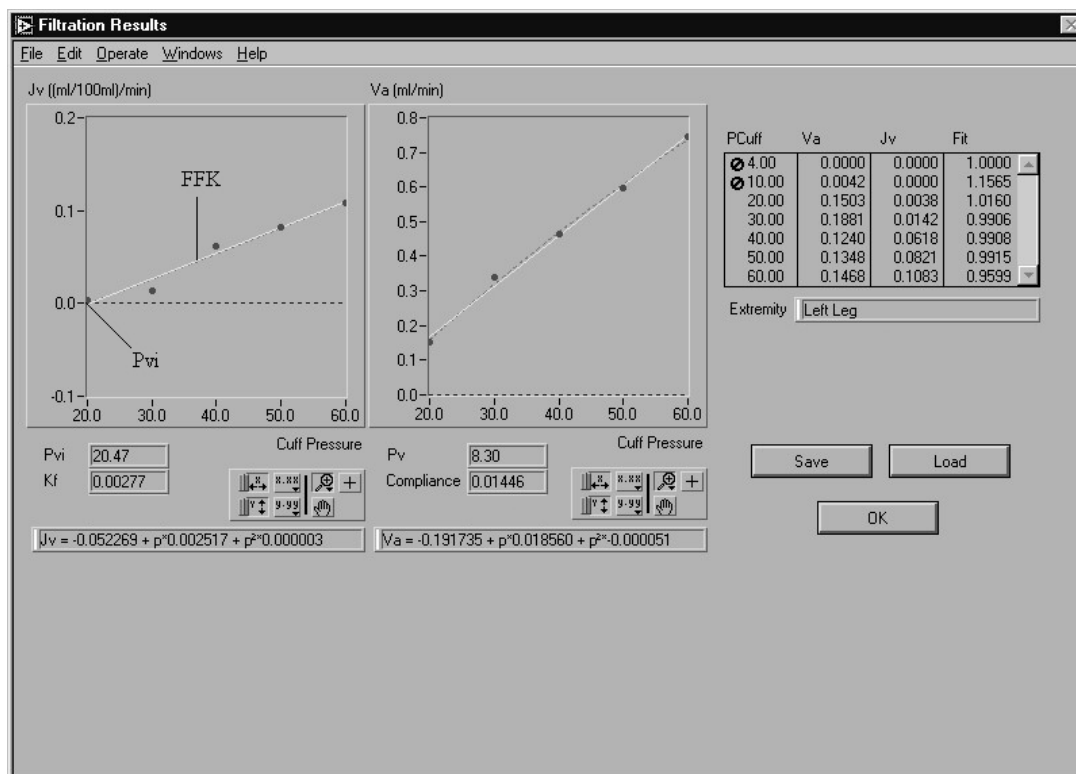


Abbildung 6 zeigt auf der linken Seite die Beziehung zwischen Flüssigkeitsfiltrationskomponente  $J_v$  und dem Manschettendruck. Es ergibt sich eine lineare Beziehung, die als Regressionsgerade darstellbar ist. Die Steigung dieser linearen Funktion entspricht der Flüssigkeitsfiltrationskapazität FFK und der Schnittpunkt mit der Abszisse dem isovolumetrischen venösen Druck  $P_{vi}$ . Im rechten oberen Teil der Abbildung sind für jeden Druckschritt die vaskuläre Dehnungskomponente  $V_a$ , die Flüssigkeitsfiltrationskomponente  $J_v$  und der jeweilige „fit-Wert“ als ein Qualitätskriterium der computerisierten Analyse dargestellt.

Die venöse Kompressionsplethysmographie (VKP) wurde bei Patienten, bei denen aus einem oder beiden Beinen Venen als Bypassmaterial entnommen wurden, postoperativ nur am nichtoperierten Bein bzw. am Arm durchgeführt.

Wie bei den Flüssigkeitsfiltrationskapazitätswerten wurde jeweils ein isovolumetrischer venöser Druckwert für das rechte und einer für das linke Bein berechnet und anschließend der Mittelwert aus beiden gebildet, sodass pro Patient und Messzeitpunkt ein isovolumetrischer venöser Druckwert in die statistischen Analyse einfluss.

#### **2.2.4 Bestimmung des arteriellen Blutflusses ( $Q_a$ )**

Vor Bestimmung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität mittels kleiner kumulativer Manschettendruckschritte wurde der arterielle Blutfluss  $Q_a$  (ml/100ml Gewebe) in den Extremitäten anhand der Volumenänderung nach Manschettendruckerhöhung auf 50 mmHg, der für 30 Sekunden gehalten wurde, bestimmt (32;82).

Durch diese plötzliche subdiastolische Manschettendruckerhöhung wird der venöse Rückfluss aus den Unterschenkeln unterbrochen, der arterielle Einstrom hingegen bleibt unbeeinflusst. Die initiale Volumenänderung der distalen Extremität ist proportional zum arteriellen Blutfluss  $Q_a$  (32;82). Dies ist jedoch nur in einer ersten Phase so, da die venöse Compliance nach einiger Zeit erschöpft ist. Der arterielle Blutfluss  $Q_a$  wird aus der größtmöglichen Steigung innerhalb der ersten 10 Sekunden berechnet (Abbildung 7).

Diese Manschettendruckerhöhung wurde initial bei jeder Messung dreimal hintereinander durchgeführt mit jeweils 30 Sekunden langen Abständen. Aus den drei aufeinander folgenden Messungen wurde jeweils der Mittelwert für das rechte und das linke Bein gebildet. Der Mittelwert aus beiden wurde dann in der statistischen Analyse verwendet.

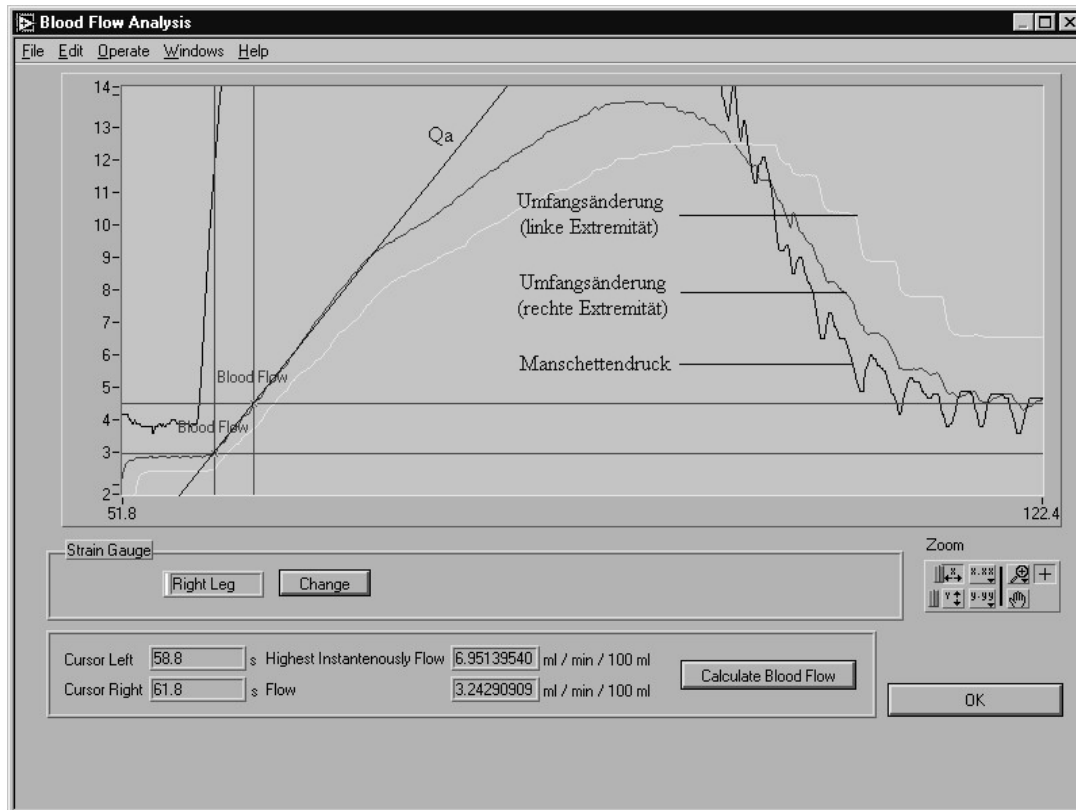


Abbildung 7 zeigt eine Originalaufzeichnung der Veränderungen des Extremitätenumfanges nach einmaliger Druckerhöhung auf 50 mmHg, mit deren Hilfe der arterielle Blutfluß  $Q_a$  bestimmt wurde. Durch Platzierung der zwei Cursor im Abstand von 3 Sekunden wird die größte Steigung der Volumenantwort innerhalb der ersten 10 Sekunden nach Druckerhöhung markiert und der arterielle Blutfluß  $Q_a$  berechnet. Zusätzlich wird von der Software der maximale Blutfluß innerhalb des gewählten 3-Sekunden-Intervalls angegeben („Highest Instantenously Flow“). Auf der Ordinate ist der Manschettendruck in mmHg angegeben.

## 2.3 Blutproben

Zeitgleich zu den Messungen der venösen Kompressionsplethysmographie aller Messzeitpunkte wurde den Patienten venöses Blut aus einer Vene der oberen Extremitäten für laborchemische Untersuchungen (Coulter Counter, STKS, Soutlen Electronics, Luton, England) entnommen.

Dabei wurden bei allen Patienten der kolloidosmotische Druck (KOD), die Hämoglobinkonzentration (Hb) und der Hämatokrit (Hkt) bestimmt. Als Parameter des Myokardschadens wurden bei allen Patienten postoperativ die Myokardmarker

Troponin I und die Massenkonzentration des Creatinkinase-Isoenzym MB (CK-MB) und als Indikator einer Infektion die Leukozytenanzahl und das C-reaktive Protein (CRP) bestimmt.

Als Parameter der Aktivierung des Immunsystems wurden zusätzlich bei allen Patienten die Plasmakonzentrationen der Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und bei 6 Patienten der On-pump- und 8 Patienten der Off-Pump-Gruppe die Expression der Adhäsionsmoleküle  $\beta_2$ -Integrine (CD18/CD11b) und L-Selektine (CD 62 L) auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) ermittelt.

### **2.3.1 Kolloidosmotischer Druck (KOD)**

Der kolloidosmotische Druck (KOD) im Plasma wurde aus allen Patientenblutproben bestimmt. Hierzu wurde das frisch entnommene Vollblut nach Entnahme bei 3000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang zentrifugiert und anschließend bei minus 80 °C tief gefroren. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde dann der kolloidosmotische Druck (KOD) am Institut für Chirurgische Forschung in Großhadern mit einer 20.000 Dalton-„Cut-off“-Membran gemessen (Onkometer®, 2ONC Berlin, Deutschland). Der KOD einer Probe ist hierbei als Mittelwert dreier aufeinander folgender Messungen der gleichen Probe angegeben.

### **2.3.2 Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

Die Serumkonzentration von Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) wurden am Institut für klinische Chemie des Klinikums Großhadern mittels im Handel erhältlicher ELISA (Enzyme-Linked-Immunoabsorbant-Assay, Medgenix GmbH, Ratingen) bestimmt. Dabei wurde die passende Probenmenge auf eine Mikropipetierplatte, die jeweils mit einem monoklonalen Antikörper gegen IL-6 oder TNF- $\alpha$  beschichtet sind, aufgebracht. Nach erfolgter Waschung mit einer speziellen Waschlösung wurde anschließend ein Enzym gebundener polyklonaler Antikörper gegen das jeweilige Zytokin hinzugefügt. Danach wurde aus dieser Substratlösung mittels optischer Dichtemessung bei spezifischer Wellenlänge die Konzentrationen von IL-6 und TNF- $\alpha$  bestimmt.



### 2.3.3 Adhäsionsmoleküle (CD18/CD11b und CD62L)

Die Expression von  $\beta_2$ -Integrinen (CD18/CD11b) und L-Selektinen (CD62L) auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) wurde aus venösem Patientenblut mittels Immunzytometrie (Durchflußzytometrie, FACS = fluorescence-activated cell sorter) bestimmt.

Hierbei wurde jeweils 2 ml Vollblut in einer eisgekühlten und heparinisierten Spritze (Vetren®, Promonta GmbH, Hamburg, Deutschland) entnommen. Bei der Blutentnahme war auf eine sorgfältige Durchmischung des Blutes mit Heparin zu achten, wobei die Heparinrestkonzentration ca. 10 IU/ml betrug. Die Spritzen wurden mittels Kappe dicht verschlossen und bis zur Adhäsionsmolekülbestimmung, welche innerhalb von 6 Stunden erfolgte, in Eiswasser aufbewahrt.

Im anästhesiologischen Labor des Klinikums Großhadern wurde das Patientenblut zweimal mit 4 °C kalter, isotoner, gepufferter Hankscher Salzlösung (HBSS, pH 7,4, produziert im hauseigenen pharmakologischen Institut) vermischt und mit 3000 Umdrehungen pro Minute bei 4 °C über 5 Minuten zentrifugiert (Heraeus Sepatech Zentrifuge, Varifuge 3,0 R, 20 cm Radius, 5000 rpm), um das proteinhaltige Plasma vollständig zu entfernen. Die gewaschenen korpuskulären Bestandteile wurden anschließend mit Hankscher Lösung auf das ursprüngliche Blutvolumen aufgefüllt. Aus dieser Zellsuspension wurden jeweils 20  $\mu$ l entnommen, in speziellen FACS-Küvetten mit 20  $\mu$ l FITC-markierten monoklonalen Antikörpern IB4 (IgG2a) und Dreg 200 (IgG2a) vermischt und 20 Minuten lang bei 0 °C inkubiert, um die spezifische Bindung von IB4 an das  $\beta_2$ -Integrin CD18/CD11b und von Dreg 200 an das L-Selektin CD62L zu ermöglichen. Danach wurden die Küvetten mit 750  $\mu$ l Ficoll-Lyse-Reagenz (FACS Lysing Solution®, Becton Dickinson, San Jose, USA) durchmischt und für weitere 40 Minuten bei 0 °C inkubiert, um eine Lyse der Erythrozyten zu bewirken. Im letzten Schritt wurden die Küvetten wieder zweimal mit Hankscher Lösung vermischt, mit 3000 Umdrehungen pro Minute bei 4 °C über 5 Minuten zentrifugiert und gewaschen. Die mit Antikörpern markierten Leukozyten wurden anschließend im Durchflußzytometer FACScan® (Becton Dickson GmbH, Heidelberg, Deutschland) analysiert und quantifiziert. Die Expression von CD18/CD11b und CD62L auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) wird dabei in der Einheit rFIU (relative fluorescence international unit) angegeben.

## **2.4 Hämodynamische Veränderungen**

Zu Beginn aller Messzeitpunkt wurden jeweils die Herzfrequenz (HF), der Herzrhythmus und der mittlere arterielle Blutdruck (MABP) bestimmt und mittels Monitor (Sirecust Serie 3000®, Siemens, München) überwacht.

## **2.5 Patientendaten**

Beide Patientengruppen wurden hinsichtlich folgender erfasster Daten miteinander verglichen.

### An präoperativen Daten wurden erfasst:

- das Ausmaß der Koronaren Herzkrankheit (KHK)
- die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)
- die kardialen Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese und Hyperurikämie).
- die Rate vorausgegangener Myokardinfarkte

### Präoperativ wurden alle Patienten eingeteilt in die Klassen der:

- ASA (American Society of Anesthesiologists)
- NYHA (New York Heart Association)
- CCS (Canadian Cardiovascular Society).

### An intraoperativen Daten wurden erfasst:

- die Anzahl der koronaren Bypässe
- die gesamte Anästhesiezeit (von Narkoseeinleitung bis Übergabe des Patienten auf der herzchirurgischen Intensivstation)
- die gesamte Operationszeit
- die niedrigste Hämoglobinkonzentration
- die niedrigste Körperkerntemperatur
- der Bedarf an Transfusionen
- sämtliche Komplikationen.

### Nur in der On-pump-Gruppe erfasst wurden:

- die totale Bypasszeit
- die Aortenklemmzeit
- die Reperusionszeit.

Nur in der Off-pump-Gruppe erfasst wurde:

- die Koronarienklemmzeit.

An postoperativen Daten wurden erfasst:

- der Bedarf an Transfusionen innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation
- die Intubationsdauer
- die Dauer des Intensivaufenthaltes
- sämtliche Komplikationen
- die Rethorakotomierate
- die Rate postoperativer Revaskularisierungsversuche mittels Koronarangiographie
- die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer.

## 2.6 Statistische Analyse

Die allgemeinen Patientendaten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Für die in dieser Studie ermittelten Messparameter wurden der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile berechnet. Die Normalverteilung wurde mit dem „Kolmogorov-Smirnov-Test“ überprüft. Die Veränderungen der ermittelten Messparameter wurden mit „Analysis of Variance ANOVA on ranks“ statistisch ausgewertet, da es sich um 3 aufeinander folgende Messzeitpunkte in zwei Gruppen handelte. Die statistische Signifikanz der Messwerte wurde bei Normalverteilung der Werte mittels „Tukey Test“ und bei fehlender Normalverteilung der Werte mittels „Dunn`s Test“ bestimmt, wobei alle Messwerte zu allen Zeitpunkten in beiden Gruppen miteinander verglichen wurden („All Pairwise Multiple Comparison Procedures“). Zur Korrelationsanalyse wurde „Pearson Product Moment Correlation“ verwendet. Um beide Gruppen hinsichtlich des prozentualen Anteils von Risikofaktoren oder Komplikationen miteinander zu vergleichen, wurde bei Normalverteilung der Daten der „t-test“ benutzt. Bei fehlender Normalverteilung der Werte wurde der „Mann-Whitney Rank Sum Test“ angewendet. Statistische Signifikanz wurde in allen Fällen bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angenommen. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe von Sigma Stat® (Jandel Scientific, Erkrath).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinischer Verlauf der beiden Patientengruppen

##### 3.1.1 Präoperative Charakteristika der beiden Gruppen

Von beiden Patientengruppen sind die demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Körperoberfläche) und die Einteilung der Patienten in die Klassifikationen des Anästhesierisikos der „American Society of Anesthesiologists“ (ASA), des Schweregrades der Herzinsuffizienz der „New York Heart Association“ (NYHA) und des Schweregrades der Angina pectoris der „Canadian Cardiovascular Society“ (CCS) in Tabelle 3 dargestellt. Des Weiteren sind das mittels präoperativen Herzkatheters ermittelte Ausmaß der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF), sowie die Reoperationsrate beider Patientengruppen abgebildet. Hierbei konnte bei allen erhobenen präoperativen Daten kein signifikanter Unterschied zwischen der On-pump- und der Off-pump-Gruppe gefunden werden.

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Alter</b> (Jahre)	62,2 ± 9,1	61,8 ± 8,2	0,917
<b>Geschlecht</b> (w/m)	0 / 25	2 / 11	0,446
<b>Größe</b> (cm)	173,2 ± 6,7	174,5 ± 9,0	0,595
<b>Gewicht</b> (kg)	79,6 ± 8,9	80,6 ± 15,7	0,782
<b>Körperoberfläche</b> (m <sup>2</sup> )	1,94 ± 0,14	1,95 ± 0,21	0,782
<b>ASA</b> (Grad 1-5)	3,0 ± 0,4	2,9 ± 0,3	0,877
<b>NYHA</b> (Grad 1-4)	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,5	0,931
<b>CCS</b> (Grad 1-4)	2,5 ± 0,8	2,4 ± 0,5	0,912
<b>Ausmaß der KHK</b> (n)	2,7 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,087
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)</b> (%)	57,8 ± 12,0	54,3 ± 16,9	0,473
<b>Reoperation</b> (n)	0,0 ± 0,2	0,1 ± 0,3	0,864

*Tabelle 3 zeigt Mittelwert ± Standardabweichung der präoperativen Daten beider Patientengruppen und das Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen.*

Bezüglich der Prävalenz der kardialen Risikofaktoren, konnte nur, wie in Tabelle 4 dargestellt, ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,025$ ) im Nikotinabusus der Patienten der Off-pump-Gruppe gegenüber den Patienten der On-pump-Gruppe gefunden werden. Alle anderen kardialen Risikofaktoren und die Rate vorausgegangener Myokardinfarkte wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Arterieller Hypertonus</b>	68,0 %	76,9 %	0,665
<b>Nikotinabusus</b>	32,0 %	76,9 %	<b>0,025†</b>
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	84,0 %	92,3 %	0,687
<b>Diabetes mellitus</b>	24,0 %	23,1 %	0,975
<b>Adipositas</b>	28,0 %	38,5 %	0,610
<b>Positive Familienanamnese</b>	36,0 %	30,8 %	0,805
<b>Hyperurikämie</b>	12,0 %	7,7 %	0,840
<b>Vorausgegangener Myokardinfarkt</b>	56 %	38,5 %	0,387

*Tabelle 4 zeigt die Prävalenz der kardialen Risikofaktoren beider Patientengruppen und das Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen (†:  $p < 0,05$  vs. Off-pump).*

### **3.1.2 Operationscharakteristika**

Die Patienten, die mit Herz-Lungen-Maschine (on-pump) operiert wurden, erhielten, wie in Tabelle 5 dargestellt, im Durchschnitt 3,0 (2,0-4,0) koronare Bypässe, angegeben als Median und 25. bzw. 75. Perzentile, während in der Gruppe ohne Herz-Lungen-Maschine (off-pump) die Patienten signifikant weniger koronare Bypässe bekamen: durchschnittlich 2,0 (1,0-2,0). In der On-pump-Gruppe wurde bei 23 Patienten (92,0 %) die linke A. mammaria (LIMA), bei 4 Patienten (16,0 %) die rechte A. mammaria (RIMA), bei 2 Patienten (8,0 %) die A. radialis und bei 20 Patienten (80,0 %) Teile der V. saphena magna als Bypassmaterial verwendet. In der Off-pump-Gruppe wurde dagegen bei 12 Patienten (92,3 %) die linke A. mammaria

(LIMA), bei keinem Patienten die rechte A. mammaria (RIMA), bei 2 Patienten (15,4 %) die A. radialis und bei 6 Patienten (46,2%) Teile der V. saphena magna als Bypassmaterial verwendet.

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Koronare Bypassanzahl (n)</b>	3,0 (2,0-4,0)	2,0 (1,0-2,0)	<b>0,002†</b>
<b>A. mammaria interna- Bypass (n)</b>	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,476
<b>Venen-Bypass (n)</b>	2,0 (1,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	<b>0,003†</b>
<b>A. radialis-Bypass (n)</b>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,721

*Tabelle 5 zeigt Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der koronaren BypassgefäÙe beider Patientengruppen und das Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen (†:  $p < 0,05$  vs. Off-pump).*

Hinsichtlich der durchschnittlichen Anästhesiezeit (Narkoseeinleitung bis Übergabe des Patienten auf der Intensivstation) sowie der durchschnittlichen Operationsdauer (Schnitt bis Naht) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden (Tabelle 6). In der On-pump-Gruppe betrug die durchschnittliche Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (Totale Bypasszeit = Dauer der Herz-Lungen-Maschine) 117,4 ( $\pm 42,1$ ) Minuten, die durchschnittliche Aortenklemmzeit 68,2 ( $\pm 26,7$ ) Minuten und die durchschnittliche Reperfusionzeit 39,2 ( $\pm 17,6$ ) Minuten. In der Off-pump-Gruppe ergab sich eine durchschnittliche Koronarien-klemmzeit von 33,7 ( $\pm 18,5$ ) Minuten.

Die durchschnittliche niedrigste gemessene Körperkerntemperatur in der On-pump-Gruppe mit 29,5 ( $\pm 3,1$ ) °C war signifikant niedriger als in der Off-pump-Gruppe mit 34,3 ( $\pm 1,1$ ) °C, da die Patienten in der On-pump-Gruppe aktiv durch den Wärmeaustauscher der HLM gekühlt wurden.

Die niedrigste Hämoglobinkonzentration war in der On-pump-Gruppe signifikant niedriger als in der Off-pump-Gruppe: 7,7 ( $\pm 0,9$ ) g/dl versus 10,7 ( $\pm 1,5$ ) g/dl, da das Blut der On-pump-Patienten durch das Vorfüllvolumen („priming volume“) der HLM verdünnt wurde. Patienten der On-pump-Gruppe erhielten signifikant mehr Trans-

fusionen ( $2,8 \pm 2,7$ ) als Patienten, die ohne HLM operiert wurden ( $0,3 \pm 0,8$ ), wie in Tabelle 6 aufgeführt ist.

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Anästhesiezeit</b> (min)	399,6 ± 80,5	370,0 ± 75,8	0,280
<b>Operationszeit</b> (min)	277,6 ± 81,8	242,3 ± 57,6	0,175
<b>Totale Bypasszeit</b> (min)	117,4 ± 42,1	-	-
<b>Aortenklammzeit</b> (min)	68,2 ± 26,7	-	-
<b>Reperfusionzeit</b> (min)	39,2 ± 17,6	-	-
<b>Koronarienklammzeit</b> (min)	-	33,7 ± 18,5	-
<b>Niedrigste gemessene Körperkerntemperatur</b> (°C)	29,5 ± 3,1	34,3 ± 1,1	<b>0,002†</b>
<b>Niedrigste Hämoglobin- konzentration</b> (g/dl)	7,7 ± 0,9	10,7 ± 1,5	<b>&lt;0,001†</b>
<b>Bedarf an Transfusionen insgesamt</b> (n)	2,8 ± 2,7	0,3 ± 0,8	<b>&lt;0,001†</b>
<b>Eks</b> (n)	1,8 ± 1,6	0,3 ± 0,8	<b>&lt;0,001†</b>
<b>FFPs</b> (n)	0,9 ± 1,5	0,0 ± 0,0	0,163
<b>TKs</b> (n)	0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,555

*Tabelle 6 zeigt Mittelwert ± Standardabweichung der intraoperativen Daten beider Patientengruppen und das Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen (†:  $p < 0,05$  vs. Off-pump).*

### 3.1.3 Intensivstationscharakteristika

Hinsichtlich der postoperativen Beatmungsdauer, des postoperativen Intensivstations- und Klinikaufenthaltes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (Tabelle 7). Obwohl zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied beim Blutverlust auf der Intensivstation bestand, er-



hielten dort die Patienten der On-pump-Gruppe signifikant mehr Bluttransfusionen: 2,8 ( $\pm 2,8$ ) versus 0,7 ( $\pm 1,5$ ).

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Intubationsdauer (d)</b>	1,5 $\pm$ 2,2	0,7 $\pm$ 0,5	0,137
<b>Intensivstation- Aufenthaltsdauer (d)</b>	2,6 $\pm$ 3,0	1,9 $\pm$ 1,2	0,948
<b>Blutverlust (ml)</b>	916,2 $\pm$ 492,6	959,6 $\pm$ 699,6	0,828
<b>Bedarf an Transfusionen (n)</b>	2,8 $\pm$ 2,8	0,7 $\pm$ 1,5	<b>0,009†</b>
<b>Eks (n)</b>	1,6 $\pm$ 1,4	0,3 $\pm$ 0,7	<b>0,005†</b>
<b>FFPs (n)</b>	1,0 $\pm$ 1,5	0,2 $\pm$ 0,6	0,161
<b>TKs (n)</b>	0,2 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,6	0,768
<b>Postoperative Klinik- aufenthaltsdauer (d)</b>	11,9 $\pm$ 6,2	10,4 $\pm$ 3,3	0,564

*In Tabelle 7 sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung der postoperativen und der post-intensivstationären Daten beider Patientengruppen und das Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen dargestellt (†:  $p < 0,05$  vs. Off-pump).*

### **3.1.4 Komplikationen**

Die perioperativ aufgetretenen Komplikationsraten beider Patientengruppen sind in Tabelle 8 dargestellt. Drei Patienten, die initial ohne HLM (off-pump) operiert wurden, mussten intraoperativ doch an die HLM (on-pump) angeschlossen werden, da sich intraoperativ die Bypass-Anastomosierung als chirurgisch nicht durchführbar herausstellte. Bei einem dieser Patienten riss hierbei der Ramus interventricularis (RIVA) ein und es kam zu einer Blutung.

In der On-pump-Gruppe traten perioperativ folgende Komplikationen mit der angegebenen Häufigkeit auf: Vorhofflimmern bei 16 % und Myokardinfarkt bei 12 % aller Patienten. Ein Patient (4 %) entwickelte ein Kammerflimmern und wurde reanimationspflichtig, einem zweiten Patienten musste nach wiederholten postoperativen ventrikulären Tachykardiephasen ein interner Defibrillator implantiert

werden. Bei einem Patienten (4 %) kam es intraoperativ zu einem „low output syndrome“, so dass eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) eingeführt werden musste, die nach 2 Tagen wieder entfernt werden konnte. Zwei Patienten entwickelten postoperativ einen voll ausgebildeten Apoplex (8 %). Bei vier Patienten (16 %) kam es kurzfristig zum Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Stadium der kompensierten Retention, wobei ein Patient (4%) dialysepflichtig wurde. Eine Wundinfektion und eine Pneumonie traten jeweils bei einem Patienten (4 %) auf.

Im Vergleich dazu kam es in der Off-pump-Gruppe perioperativ zu folgende Komplikationen: Vorhofflimmern trat bei 15,4 % aller Patienten auf. Kein Patient bekam perioperativ einen Myokardinfarkt, niemand wurde reanimationspflichtig, bedurfte der Kreislaufunterstützung durch eine IABP oder entwickelte einen Apoplex, ein Nierenversagen, eine Wundinfektion oder eine Pneumonie.

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>	<b>Signifikanzniveau p</b>
<b>Vorhofflimmern (n)</b>	3	2	0,877
<b>Myokardinfarkt (n)</b>	3	0	0,555
<b>Reanimation (n)</b>	1	0	0,852
<b>Einsatz der IABP (n)</b>	1	0	0,852
<b>Apoplex (n)</b>	2	0	0,697
<b>Dialyse (n)</b>	1	0	0,852
<b>Wundinfektion (n)</b>	1	0	0,852
<b>Pneumonie (n)</b>	1	0	0,852
<b>Blutung (n)</b>	3	1	0,840
<b>Reoperation (n)</b>	1	1	0,864
<b>Postoperativer Herzkatheter (n)</b>	3	2	0,877
<b>Tod (n)</b>	0	0	1,000

*Tabelle 8 zeigt die aufgetretenen perioperativen Komplikationen in beiden Patientengruppen und das Signifikanzniveau zwischen den beiden Gruppen.*

In der On-pump-Gruppe musste ein Patient (4,0 %) wegen einer Sternuminstabilität und in der Off-pump-Gruppe ein Patient (7,7 %) wegen einer Nachblutung rethorako-

tomiert werden. Bei 3 Patienten in der On-pump-Gruppe (12,0 %) und bei 2 Patienten in der Off-pump-Gruppe (15,4 %) wurde postoperativ eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Kein Patient verstarb während des Klinikaufenthaltes.

Folgende nicht in der Tabelle 8 aufgeführten Komplikationen traten in der On-pump-Gruppe auf: 4 Patienten entwickelten ein so genanntes „Durchgangssyndrom“ (16,0 %), ein Patient ein Larynxödem, das eine Notfallkoniotomie erforderlich machte, und ein weiterer Patient eine Laryngitis. Bei einem Patient (7,7 %) der Off-pump-Gruppe kam es postoperativ zu einer peripheren Lähmung des N. ulnaris.

Hinsichtlich der perioperativ aufgetretenen Komplikationsraten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen gefunden werden.

## 3.2 Hämodynamik

### 3.2.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Die Ergebnisse des mittleren arteriellen Blutdrucks (MABP) und der Herzfrequenz (HF) zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

In beiden Gruppen fiel der mittlere arterielle Blutdruck eine Stunde postoperativ (T2) signifikant ab und stieg am 5. postoperativen Tag (T3) wieder signifikant an ( $p < 0,001$ ).

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>
<b>T1 MABP</b> (mmHg)	99,0 ± 11,2	96,9 ± 8,9
<b>T2 MABP</b> (mmHg)	79,7 ± 13,7*	81,4 ± 13,7*
<b>T3 MABP</b> (mmHg)	94,0 ± 11,6*	94,9 ± 6,6*
<b>T1 HF</b> (Schläge/min)	67,9 ± 9,1	74,7 ± 9,2
<b>T2 HF</b> (Schläge/min)	97,4 ± 10,2*	84,7 ± 21,8
<b>T3 HF</b> (Schläge/min)	95,3 ± 15,9*	73,3 ± 5,0

*In Tabelle 9 sind Mittelwert ± Standardabweichung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MABP) und der Herzfrequenz (HF) zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 für beide Patientengruppen dargestellt (\*:  $p < 0,05$  vs. T1).*

Die Herzfrequenz zeigte nur in der On-pump-Gruppe eine Stunde postoperativ (T2) eine signifikante Erhöhung und war am 5. postoperativen Tag (T3) immer noch signifikant gesteigert ( $p < 0,001$ ).

Zwischen den beiden Patientengruppen konnte kein signifikanter Unterschied bei den Änderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz gefunden werden.

### **3.3 Venöse Kompressionsplethysmographie**

Bei keinem Patienten wurden Komplikationen durch die venöse Kompressionsplethysmographie beobachtet. Die Messungen wurden von allen Patienten gut toleriert. Bei einem Patienten, der nicht in die Studie eingeschlossen wurde, konnten die erhobenen Datensätze nicht ausgewertet werden, da der Patient zu jedem Messzeitpunkt durch einen kontinuierlichen Ruhetremor Bewegungsartefakte hervorrief.

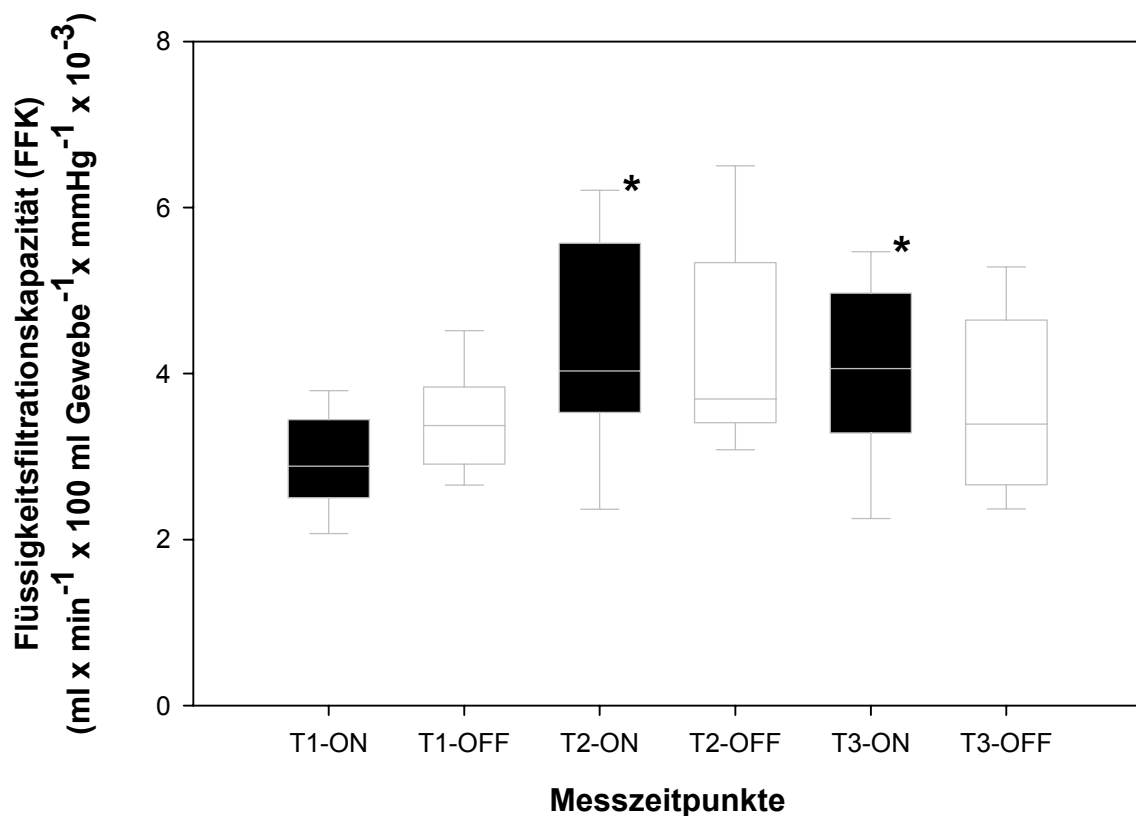
#### **3.3.1 Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität in den beiden Gruppen**

Präoperativ (T1) zeigte die gemessene Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) der On-pump-Gruppe ( $2,9 (2,5-3,4) \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ ml Gewebe}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ , in FFK-Unit angegeben) keinen Unterschied zur Off-pump-Gruppe ( $3,4 (2,9-3,8) \text{ FFKU}$ ) („ANOVA on ranks“ und „Tukey Test“).

Innerhalb der On-pump-Gruppe nahm der FFK-Wert eine Stunde postoperativ (T2) signifikant zu ( $4,0 (3,5-5,6) \text{ FFKU}$ ) und war am 5. postoperativen Tag (T3) noch signifikant erhöht ( $4,1 (3,3-5,0) \text{ FFKU}$ ) ( $p < 0,001$  vs. T1).

Im Gegensatz dazu konnten in der Off-pump-Gruppe keine signifikanten Veränderungen der FFK gefunden werden: (T2:  $3,7 (3,4-5,3) \text{ FFKU}$  und T3:  $3,4 (2,7-4,6) \text{ FFKU}$ ).

Beide postoperativ erhöhten FFK-Werte in der On-pump-Gruppe wiesen jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Off-pump-Gruppe auf ( $p = 0,821$  bzw.  $0,336$ ), wie Abbildung 8 zeigt.



In Abbildung 8 sind der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 für beide Patientengruppen dargestellt (\*:  $p < 0,05$  vs. T1).

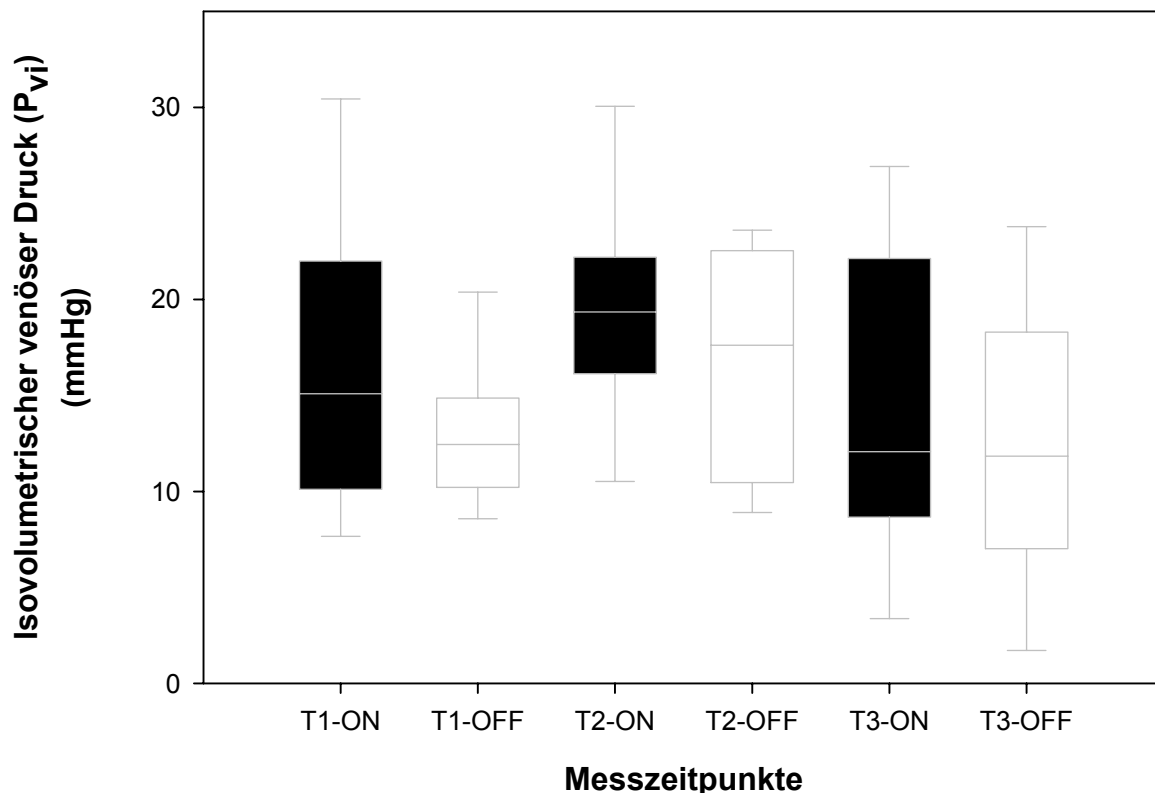
### 3.3.2 Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes in den beiden Gruppen

Präoperativ konnte hinsichtlich des isovolumetrischen venösen Druckes ( $P_{vi}$ ) zwischen der On-pump-Gruppe (15,1 (10,1-22,0) mmHg) und der Off-pump-Gruppe (12,5 (10,2-14,9) mmHg) kein signifikanter Unterschied gefunden werden ( $p = 0,150$ ; „ANOVA on ranks“ und „Tukey Test“). Dies ist in Abbildung 9 dargestellt.

Innerhalb der On-pump-Gruppe zeigte der isovolumetrische venöse Druck ( $P_{vi}$ ) eine Tendenz zum Anstieg auf 19,4 (16,1-22,2) mmHg eine Stunde postoperativ (T2) und eine Tendenz zum Abfall auf 12,1 (8,7-22,1) mmHg am 5. postoperativen Tag (T3) ( $p = 0,062$ ).

In der Off-pump-Gruppe fanden sich keine signifikanten Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes (T2: 17,6 (10,5-22,5) mmHg und T3: 11,8 (7,0-18,3) mmHg), ( $p = 0,338$ ).

Die postoperativen Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes ( $P_{vi}$ ) wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf ( $p = 0,194$  bzw.  $0,684$ ).



In Abbildung 9 sind der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile des isovolumetrischen venösen Druckes ( $P_{vi}$ ) zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 für beide Patientengruppen dargestellt.

### 3.3.3 Veränderungen des arteriellen Blutflusses in den beiden Gruppen

Zu allen Messzeitpunkten wies der arterielle Blutfluß ( $Q_a$ ) in den Extremitäten keinen Unterschied zwischen der On-pump- und der Off-pump-Gruppe auf. Innerhalb beider Gruppen konnten außerdem keine signifikanten Veränderungen des arteriellen Blutflusses  $Q_a$  zu den verschiedenen Messzeitpunkten gefunden werden (Tabelle 10).

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>
<b>T1 Blutfluß Q<sub>a</sub></b> (ml/100 ml Gewebe)	1,7 (1,4-2,5)	1,4 (1,2-1,8)
<b>T2 Blutfluß Q<sub>a</sub></b> (ml/100 ml Gewebe)	1,4 (0,8-2,6)	1,4 (0,9-2,2)
<b>T3 Blutfluß Q<sub>a</sub></b> (ml/100 ml Gewebe)	1,2 (1,0-1,9)	1,3 (0,9-2,1)

*In Tabelle 10 sind der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile des arteriellen Blutflusses Q<sub>a</sub> zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 für beide Patientengruppen dargestellt.*

### **3.4 Blutproben**

#### **3.4.1 Veränderungen des kolloidosmotischen Druckes in den beiden Gruppen**

Die Veränderungen des kolloidosmotischen Druckes (KOD) im Plasma zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten sind für beide Patientengruppen in Tabelle 11 abgebildet. In beiden Gruppen konnte ein signifikanter Abfall des KOD eine Stunde postoperativ (T2) beobachtet werden, der am 5. postoperativen Tag (T3) nur in der On-pump-Gruppe weiterhin bestand ( $p < 0,001$  gegenüber T1).

Hinsichtlich des KOD konnten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten festgestellt werden.

	<b>On-pump (n = 25)</b>	<b>Off-pump (n = 13)</b>
<b>T1 KOD</b> (mmHg)	19,2 (18,1-20,6)	18,5 (17,9-21,4)
<b>T2 KOD</b> (mmHg)	16,8 (16,2-17,8)*	16,5 (15,5-17,8)*
<b>T3 KOD</b> (mmHg)	16,3 (14,4-18,0)*	17,4 (16,4-19,4)

*Tabelle 11 zeigt den Median und die 25. bzw. 75. Perzentile des kolloidosmotischen Druckes (KOD) zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 der beiden Patientengruppen (\*:  $p < 0,05$  vs. T1).*

### **3.4.2 Veränderungen der Serumkonzentrationen von Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ in beiden Gruppen**

Bei allen Patienten der On-pump- und der Off-pump-Gruppe wurden die Serumkonzentrationen von Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) bestimmt.

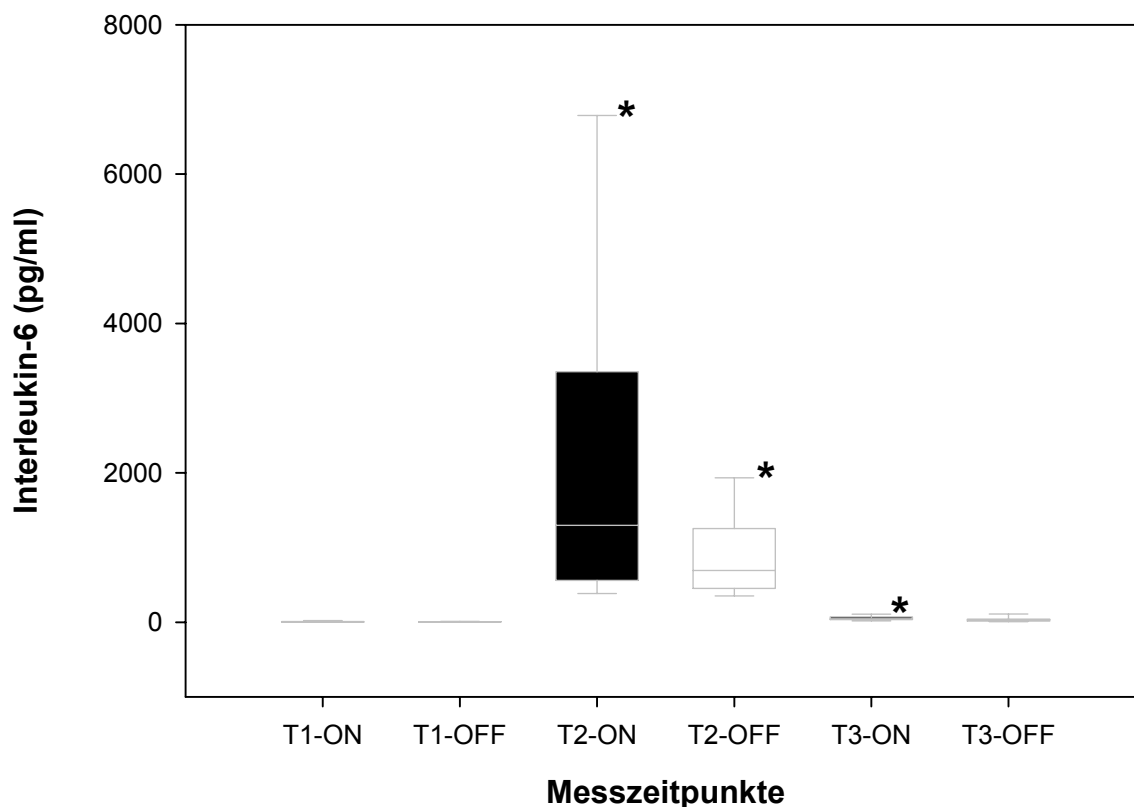
Präoperativ konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Konzentrationen von IL-6 (T1) zwischen der On-pump-Gruppe (2,9 (2,0-9,2) pg/ml) und der Off-pump-Gruppe (6,2 (1,5-8,0) pg/ml) gefunden werden (Werte als Median und 25. bzw. 75. Perzentile angegeben;  $p = 0,804$ ), wie in Abbildung 10 gezeigt.

In der On-pump-Gruppe stieg die IL-6-Konzentration eine Stunde postoperativ (T2) signifikant auf 1297,5 (560,0-3356,0) pg/ml an und war am 5. postoperativen Tag (T3) noch signifikant erhöht (44,7 (35,1-71,9) pg/ml) ( $p < 0,001$ ).

In der Off-pump-Gruppe nahm die IL-6-Konzentration ebenfalls eine Stunde postoperativ (T2) signifikant zu (693,0 (450,5-1253,0) pg/ml,  $p < 0,001$ ), war aber, im Gegensatz zur On-pump-Gruppe, am 5. postoperativen Tag (T3) nicht mehr signifikant erhöht (33,6 (13,6-40,3) pg/ml).

Die Messzeitpunkte T2 und T3 wiesen hinsichtlich der Serumkonzentrationen von IL-6 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf ( $p = 0,101$  bzw.  $p = 0,073$ ).





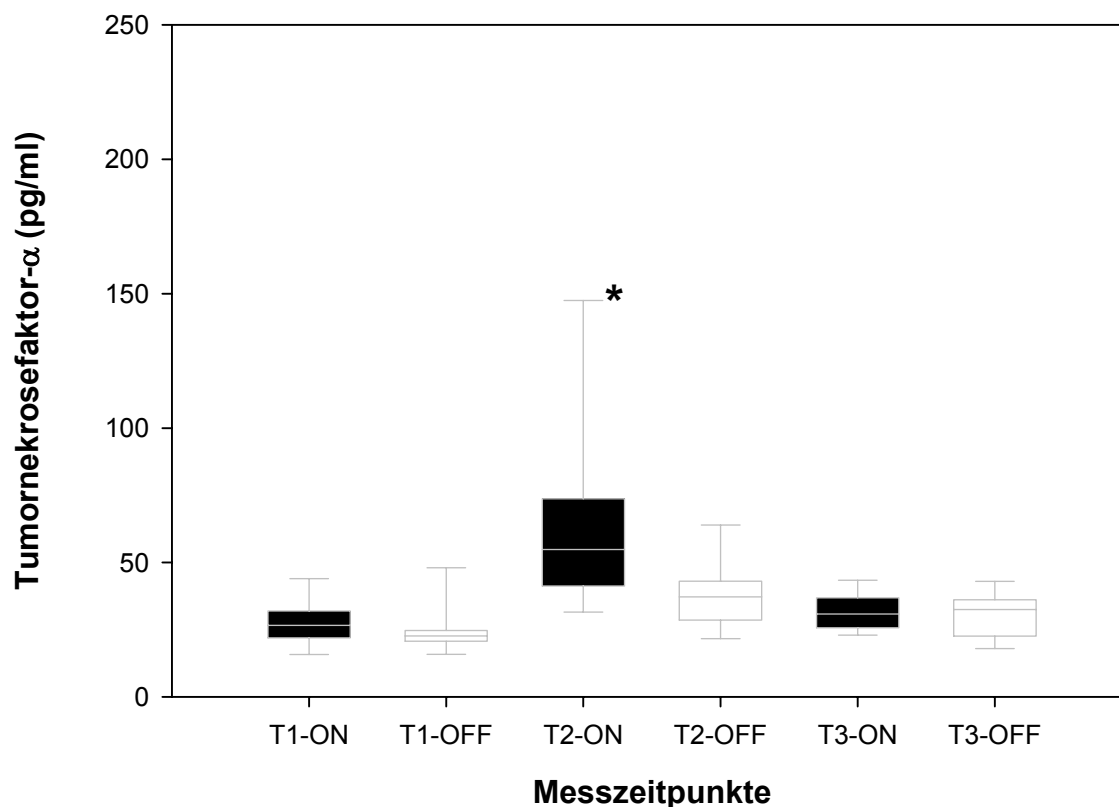
In Abbildung 10 sind der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Serumkonzentration von Interleukin-6 (IL-6) zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 für beide Patientengruppen dargestellt (\*:  $p < 0,05$  vs. T1).

Hinsichtlich der Konzentrationen von TNF- $\alpha$  konnte präoperativ (T1) kein Unterschied zwischen der On-pump-Gruppe (26,6 (22,0-32,0) pg/ml) und der Off-pump-Gruppe (22,7 (20,7-24,7) pg/ml) gefunden werden ( $p = 0,127$ ), siehe Abbildung 11.

Die TNF- $\alpha$ -Konzentration stieg in der On-pump-Gruppe eine Stunde postoperativ (T2) signifikant auf 54,9 (41,3-73,7) pg/ml an ( $p < 0,001$ ) und fiel am 5. postoperativen Tag (T3) wieder auf 30,8 (25,7-36,9) pg/ml ab.

In der Off-pump-Gruppe konnten eine Stunde postoperativ (T2: 37,2 (28,6-43,1) pg/ml) und am 5. postoperativen Tag (T3: 22,6-36,1) pg/ml) keine signifikanten Veränderungen der TNF- $\alpha$ -Konzentration beobachtet werden.

Zwischen den beiden Gruppen konnte eine Stunde postoperativ und am 5. postoperativen Tag kein Unterschied festgestellt werden konnte ( $p = 0,734$ ).



In Abbildung 11 sind der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Serumkonzentration des Tumornekrosefaktor- $\alpha$  zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 für beide Patientengruppen dargestellt (\*:  $p < 0,05$  vs. T1).

### 3.4.3 Veränderungen der Expression von Adhäsionsmolekülen in beiden Gruppen

Bei 6 Patienten der On-pump- und 8 Patienten der Off-pump-Gruppe wurde zusätzlich noch im venösen Blut die Expression von  $\beta_2$ -Integrinen (CD18/CD11b) und L-Selektinen (CD62L) auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) bestimmt (Abbildung 12).

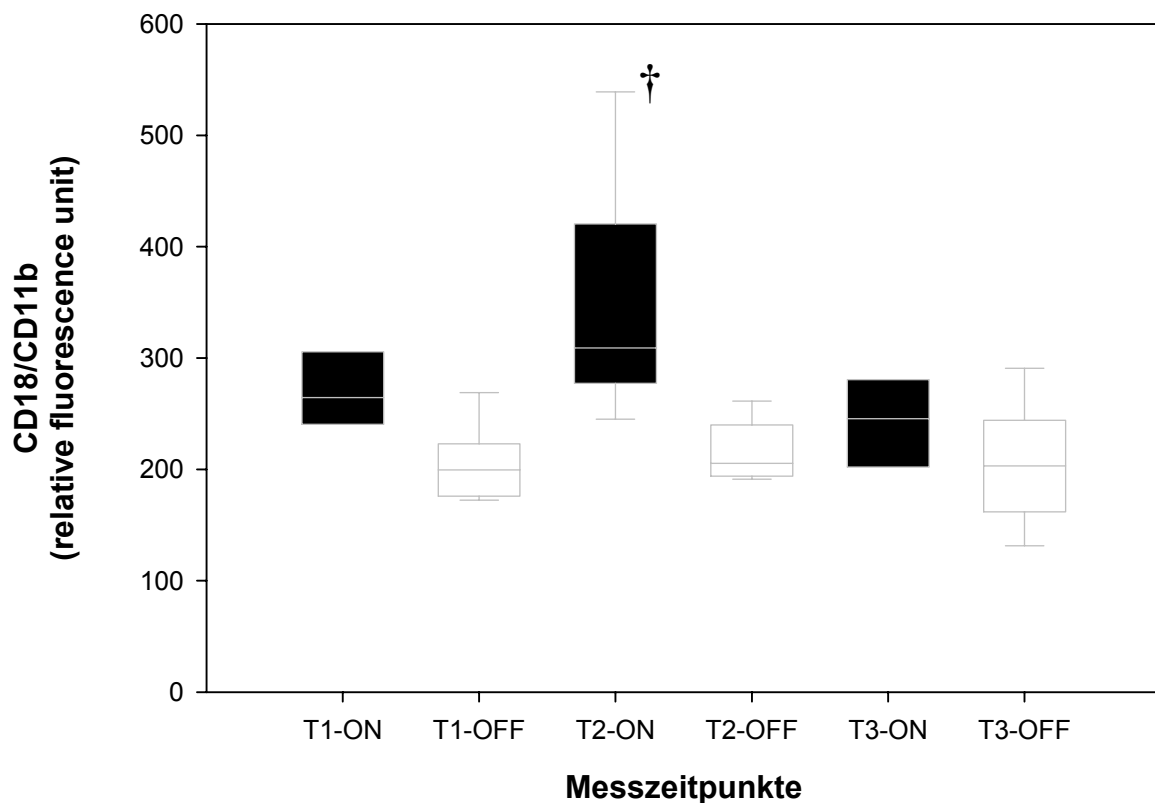
Hinsichtlich der Expression von CD18/CD11b konnte präoperativ (T1) kein Unterschied zwischen der On-pump-Gruppe (264,5 (240,5-305,5) rFIU) und der Off-pump-Gruppe (199,5 (176,0-223,0) rFIU) gefunden werden.

In der On-pump-Gruppe zeigte die Expression von CD18/CD11b eine Stunde postoperativ (T2) eine Tendenz zum Anstieg auf 309,0 (277,3-420,5) rFIU ( $p = 0,067$ ).

Am 5. postoperativen Tag (T3) veränderte sich die Expression von CD18/CD11b nicht (245,5 (202,0-280,5) rFIU).

In der Off-pump-Gruppe konnten hinsichtlich der Expression von CD18/CD11b keine Änderungen festgestellt werden (T2: 205,5 (194,0-240,0) rFIU und T3: 203,0 (162,0-244,0) rFIU).

Die eine Stunde postoperativ gemessene Expression von CD18/CD11b war in der On-pump-Gruppe signifikant höher als in der Off-Pump-Gruppe ( $p = 0,006$ ), während kein Unterschied am 5. postoperativen Tag gefunden werden konnte ( $p = 0,358$ ).



In Abbildung 12 sind der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Expression von  $\beta_2$ -Integrinen (CD18/CD11b) zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 für beide Patientengruppen dargestellt (†:  $p < 0,05$  vs. Off-pump).

Hinsichtlich der Expression von CD62L konnten keine signifikanten Änderungen oder Unterschiede in bzw. zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden, wie in Tabelle 12 gezeigt.

	<b>On-pump (n = 6)</b>	<b>Off-pump (n = 8)</b>
<b>T1 CD62L</b> (rFIU)	539,5 (470,0-558,0)	513,5 (399,0-522,0)
<b>T2 CD62L</b> (rFIU)	499,0 (494,0-532,8)	590,5 (526,5-634,0)
<b>T3 CD62L</b> (rFIU)	504,5 (398,0-523,5)	479,0 (433,0-525,0)

*Tabelle 12 zeigt den Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Expression von L-Selektinen CD62L in der Einheit rFIU (relative fluorescence unit) zu den Messzeitpunkten T1 bis T3 in beiden Patientengruppen.*

### **3.5 Perioperative und intensivstationäre Flüssigkeitsbilanz**

Sämtliche Daten bezüglich der Flüssigkeitszufuhr bzw. –ausfuhr, die perioperativ und innerhalb der ersten 24 Stunden auf der herzchirurgischen Intensivstation dokumentiert wurden, sind in Tabelle 13 wiedergegeben.

Die perioperative Flüssigkeitszufuhr zeigte bei den Patienten, die mit HLM operiert wurden, die Tendenz, höher zu sein als in der Off-pump-Gruppe ( $p = 0,063$ ). Die Patienten der On-pump-Gruppe erhielten dabei signifikant weniger kolloidale Lösungen infundiert ( $p = 0,018$ ).

Hinsichtlich des intraoperativen Blutverlustes können keine Angaben gemacht werden, da eine exakte Bestimmung des Blutverlustes aus technischen Gründen nicht erfolgen konnte.

Die Menge an intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten (Eks) war in der On-pump-Gruppe signifikant höher als in der Off-pump-Gruppe ( $1,6 \pm 1,4$  versus  $0,3 \pm 0,7$  Eks) ( $p < 0,001$ ; „Mann-Whitney Rank Sum Test“).

Es wurde auch eine signifikant höhere perioperative Urinausscheidung und Flüssigkeitsausfuhr in der On-pump-Gruppe gefunden ( $p = 0,009$ ).

	On-pump (n = 25)		Off-pump (n = 13)	
	Perioperativ	Intensiv- stationär	Perioperativ	Intensiv- stationär
<b><u>Einfuhr</u></b>				
<b>Kristalloide</b> (ml)	1410,0 ± 544,3	3402,4 ± 1525,7	1346,2 ± 473,7	3002,1 ± 844,4
<b>Kolloide</b> (ml)	<b>1280,0†</b> <b>± 434,9</b>	1800,0 ± 957,4	1692,3 ± 434,9	2000,0 ± 904,5
<b>Eks</b> (ml)	<b>440,0†</b> <b>± 390,5</b>	<b>400,0†</b> <b>± 346,1</b>	76,9 ± 187,8	83,3 ± 162,8
<b>FFPs</b> (ml)	220,0 ± 377,2	250,0 ± 375,0	0,0 ± 0,0	41,7 ± 144,3
<b>Humanalbumin</b> (ml)	0,0 ± 0,0	20,0 ± 69,2	0,0 ± 0,0	41,7 ± 144,3
<b>TKs</b> (ml)	30,0 ± 82,9	40,0 ± 93,5	0,0 ± 0,0	38,5 ± 138,7
<b>Herzlungenmaschine</b> (ml)	587,2 ± 860,8	-	-	-
<b>Gesamteinfuhr</b> (ml)	4312,6 ± 1841,4	6931,4 ± 2659,8	3243,2 ± 990,0	6362,5 ± 1246,0
<b><u>Ausfuhr</u></b>				
<b>Blutverlust</b> (ml)	nicht erfasst	916,2 ± 492,6	nicht erfasst	959,6 ± 699,6
<b>Urinaus- scheidung</b> (ml)	<b>1659,6†</b> <b>± 690,4</b>	4886,2 ± 1942,7	1079,2 ± 377,3	4060,0 ± 721,8
<b>Gesamtausfuhr</b> (ml)	<b>1659,6†</b> <b>± 690,4</b>	5802,4 ± 2256,4	1079,2 ± 377,3	5019,6 ± 864,7
<b><u>Gesamtbilanz</u></b> (ml)				
	2454,7 ± 1267,3	1129,0 ± 1147,4	2226,0 ± 789,7	1342,9 ± 801,0

Tabelle 13 zeigt Mittelwert ± Standardabweichung der perioperativen und intensivstationären Flüssigkeitsbilanz der beiden Patientengruppen (†:  $p < 0,05$  vs. Off-pump).

Die Flüssigkeitszufuhr innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation fiel in beiden Gruppen ähnlich aus.

Die Patienten der On-pump-Gruppe erhielten auch in diesem Zeitraum signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate transfundiert ( $p = 0,005$ ; „Mann-Whitney Rank Sum Test“), obwohl der Blutverlust auf der Intensivstation in beiden Gruppen ähnlich hoch war. Ansonsten konnten innerhalb der Flüssigkeitsbilanz keine weiteren Unterschiede beobachtet werden.

## **3.6 Korrelationen**

### **3.6.1 Flüssigkeitsfiltrationskapazität**

In der On-pump-Gruppe konnte bei der Differenz zwischen der 1. postoperativen und der präoperativen Messung (T2 - T1) eine signifikant positive Korrelation zwischen der Zunahme der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und der verstärkten Expression von CD18/CD11b ( $r = 0,969$ ,  $p = 0,0311$ ) gefunden werden. Die Zunahme der FFK korrelierte außerdem signifikant positiv mit der Aortenklemmzeit ( $r = 0,540$ ,  $p = 0,00783$ ), der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses ( $r = 0,489$ ,  $p = 0,0179$ ) und der Anästhesiezeit ( $r = 0,439$ ,  $p = 0,0362$ ).

In der Off-pump-Gruppe konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (Differenz zwischen 1. postoperativer (T2) und präoperativer Messung (T1)) und der Anästhesiezeit ( $r = 0,633$ ,  $p = 0,0272$ ), den intraoperativ infundierten kolloidalen Lösungen ( $r = 0,640$ ,  $p = 0,0250$ ) und Erythrozytenkonzentraten ( $r = 0,858$ ,  $p = 0,000360$ ), der gesamten intraoperativen Flüssigkeitszufuhr ( $r = 0,744$ ,  $p = 0,00550$ ) und der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz ( $r = 0,810$ ,  $p = 0,00250$ ) gefunden werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Flüssigkeitsfiltrationskapazität nur in der On-pump-Gruppe postoperativ signifikant zunimmt und am 5. postoperativen Tag immer noch signifikant erhöht ist. Zusätzlich wurde nur in der On-pump-Gruppe eine signifikante Erhöhung der TNF- $\alpha$ -Konzentration beobachtet und die tendenziell gesteigerte Expression der Adhäsionsmoleküle CD18/CD11b war postoperativ signifikant stärker ausgeprägt als in der Off-pump-Gruppe. Die dabei beobachtete Korrelation zwischen der Erhöhung der FFK und der tendenziell gesteigerten Expression der Adhäsionsmoleküle CD18/CD11b bekräftigt die These, dass die Herz-Lungen-Maschine wohl im wesentlichen für den

Anstieg der Flüssigkeitsfiltrationskapazität verantwortlich ist, indem sie eine Aktivierung des Immunsystems auslöst, in deren Verlauf Mediatoren wie TNF- $\alpha$  und CD18/CD11b verstärkt freigesetzt werden, die direkt bzw. indirekt, über Granulozyten vermittelt, die Permeabilität erhöhen können. Für diese Hypothese spricht außerdem, dass die postoperative Erhöhung der FFK signifikant positiv mit der Aortenklemmzeit und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses korreliert.

### **3.6.2 Isovolumetrischer venöser Druck**

In der On-pump-Gruppe konnte bei der Differenz zwischen 1. postoperativer und präoperativer Messung (T2-T1) eine signifikant positive Korrelation zwischen der Erhöhung des isovolumetrischen venösen Druckes ( $P_{vi}$ ) und der Aortenklemmzeit ( $r = 0,501$ ,  $p = 0,0148$ ), der gesamten Operationsdauer ( $r = 0,418$ ,  $p = 0,0470$ ) und der Anästhesiezeit ( $r = 0,449$ ,  $p = 0,0317$ ) gefunden werden.

In der Off-pump-Gruppe fanden sich dagegen keinerlei Korrelationen mit dem isovolumetrischen venösen Druck.

### **3.6.3 Serumkonzentrationen von Interleukin-6**

In der On-pump-Gruppe zeigte sich bei der Differenz zwischen der 1. postoperativen und der präoperativen Messung (T2-T1) eine signifikant positive Korrelation zwischen der Erhöhung der Serumkonzentration von Interleukin-6 und der Zunahme der Serumkonzentration des Tumornekrosefaktor- $\alpha$  ( $r = 0,827$ ,  $p = 0,00000370$ ), der Anzahl der Tage, an denen die Patienten intubiert waren ( $r = 0,738$ ,  $p = 0,000134$ ) und der Dauer des Intensivaufenthaltes ( $r = 0,819$ ,  $p = 0,00000568$ ).

In der Off-pump-Gruppe korrelierte die Erhöhung der Serumkonzentration von IL-6 (Differenz zwischen 1. postoperativer und präoperativer Messung (T2-T1)) signifikant positiv mit der verstärkten Expression von CD18/CD11b ( $r = 0,860$ ,  $p = 0,0280$ ) und außerdem mit der Dauer der Operation ( $r = 0,610$ ,  $p = 0,0462$ ).

### **3.6.4 Serumkonzentrationen des Tumornekrosefaktor- $\alpha$**

In der On-pump-Gruppe wurde bei der Differenz zwischen 1. postoperativer und präoperativer Messung (T2-T1) eine signifikant positive Korrelation zwischen der Erhöhung der Serumkonzentration des Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und der ver-

stärkten Expression von CD18/CD11b ( $r = 0,953$ ,  $p = 0,0465$ ), der Anzahl der Tage, an denen die Patienten intubiert waren ( $r = 0,838$ ,  $p = 0,00000208$ ) und der Dauer des Intensivaufenthaltes ( $r = 0,809$ ,  $p = 0,00000889$ ) gefunden. Zusätzlich korrelierte die Zunahme der Serumkonzentration von TNF- $\alpha$  (T2-T1) negativ mit dem Abfall der Körperkerntemperatur ( $r = -0,605$ ,  $p = 0,00367$ ).

In der Off-pump-Gruppe fanden sich dagegen keinerlei Korrelationen mit TNF- $\alpha$ .

### **3.6.5 Expression des Adhäsionsmoleküls CD18/CD11b**

In der On-pump-Gruppe konnte bei der Differenz zwischen 1. postoperativer und präoperativer Messung (T2-T1) eine signifikant positive Korrelation zwischen der verstärkten Expression der Adhäsionsmoleküle CD18/CD11b und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses ( $r = 0,958$ ,  $p = 0,0418$ ), der Anzahl der Tage, an denen die Patienten intubiert waren ( $r = 0,969$ ,  $p = 0,0314$ ) und der Dauer des Intensivaufenthaltes ( $r = 0,988$ ,  $p = 0,0124$ ) gefunden werden.

In der Off-pump-Gruppe fanden sich dagegen keinerlei Korrelationen mit CD18/CD11b.

### **3.6.6 Expression des Adhäsionsmoleküls CD 62 L**

In beiden Gruppen konnte bei der Expression der Adhäsionsmoleküle CD 62 L keinerlei signifikante Korrelationen gefunden werden.



## **4. Diskussion**

### **4.1 Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität durch die Herz-Lungen-Maschine**

Die vorliegende prospektive, klinische Studie zeigt, dass die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK), ein Index der mikrovaskulären Permeabilität, bei Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterziehen, postoperativ signifikant zunimmt. Es konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen der Erhöhung der FFK und der Aortenklemmzeit ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ) und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,02$ ) gefunden werden. Dagegen konnten in der Kontrollgruppe, die ohne HLM operiert wurde, keine Veränderungen der FFK beobachtet werden.

Diese Ergebnisse sind von klinischer Relevanz, da eine Zunahme der Permeabilität einen verstärkten Flüssigkeitsaustritt aus dem intravasalen Raum in das Interstitium hervorrufen kann. Diese Ödembildung im Gewebe und in Organen kann zu kardio-zirkulatorischen und pulmonalen Dysfunktionen führen und damit auch zu einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Patienten.

Für den beobachteten signifikanten Anstieg der FFK in der On-pump-Gruppe kommen dabei folgende mögliche Ursachen in Frage:

- eine generalisierte inflammatorische Reaktion bedingt durch die HLM
- eine allgemeine Entzündungsreaktion aufgrund des chirurgisches Traumas/ der Operation
- Änderungen der Starlingkräfte durch die HLM
- Veränderungen der Größe der perfundierten Gefäßoberfläche in der Extremität, in der die FFK bestimmt wurde

In den folgenden Abschnitten werden diese Ursachen im Einzelnen diskutiert.

#### **4.1.1 Die durch die HLM ausgelöste generalisierte inflammatorische Reaktion**

Beim Patienten kann es durch die Verwendung der HLM zu einer generalisierten inflammatorischen Reaktion mit der möglichen Folge einer Zunahme der mikro-

vaskulären Permeabilität und einer daraus resultierenden Organdysfunktion kommen. Derzeit werden viele Faktoren während des kardiopulmonalen Bypasses für die Auslösung dieser komplexen Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht (13;62;79). Einer der wichtigsten Faktoren ist wohl die Exposition des Patientenblutes auf der fremden Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Dieser Kontakt kann zu Veränderungen diverser Proteine des Komplement-, Gerinnungs- und Immunsystems und der zellulären Bestandteile des Blutes führen. Zusätzlich werden mechanische Scherkräfte, eine Hämodilution und die Hypothermie für die Entstehung einer Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht (29). Des Weiteren kann durch den kardioplegisch induzierten Herzstillstand und das Abklemmen der Aorta ein Ischämie-Reperfusion-Schaden vor allem des Myokards entstehen, der eine zusätzliche Aktivierung des Immunsystems hervorruft (77).

Bei der generalisierten inflammatorischen Reaktion kommt es zur Aktivierung der zellulären und humoralen Kaskade mit einer Hyperaktivierung bzw. Inhibition immunkompetenter Zellen, einer Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystems, einer Freisetzung von Zytokinen, einer Aktivierung von Leukozyten einschließlich der Expression von Adhäsionsmolekülen, einer Produktion verschiedener endogener Substanzen wie sauerstofffreie Radikale, Arachidonsäuremetabolite, PAF (Platelet-Activating Factor), Stickoxid (NO) und Endothelin und zudem zur Endotheldysfunktion, die eine gestörte mikrovaskuläre Vasomotorik, einen Barrierefunktionsverlust und eine gesteigerte Permeabilität umfasst (13;62;79).

Von dieser Vielzahl an freigesetzten Substanzen können beispielsweise Zytokine oder Adhäsionsmoleküle die mikrovaskuläre Permeabilität beeinflussen. So ist aus Tiermodellen bekannt, dass Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) die mikrovaskuläre Permeabilität erhöhen (55;69;75). Deshalb wurden in dieser Studie gleichzeitig zu den FFK-Messungen die Serumkonzentrationen von IL-6 und TNF- $\alpha$  bestimmt. Hierbei konnte in der On-pump-Gruppe eine signifikante Zunahme beider Parameter eine Stunde postoperativ gefunden werden. In einer Studie von Seghaye et al wurden bei Patienten, bei denen ein "capillary leak syndrome" (Flüssigkeitsverlust-Syndrom) nach kardiopulmonalem Bypass auftrat, signifikant höhere Serumkonzentrationen von TNF- $\alpha$  beobachtet (71). Des Weiteren kann die mikrovaskuläre Permeabilität auch durch aktivierte Leukozyten beeinflusst werden. Hierbei werden auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) Adhäsionsmoleküle wie die  $\beta_2$ -Integrine

(CD18/CD11b) und L-Selektine (CD62L) exprimiert. Dies führt zu einem verstärkten Anhaften („rolling and sticking“) der Granulozyten an der Gefäßwand postkapillärer Venolen mit konsekutiver Margination bzw. Immigration der Leukozyten, was eine Erhöhung der Permeabilität zur Folge hat (35;45;57). Daher wurde in dieser Studie parallel zu den FFK-Messungen auch die Expression der Adhäsionsmoleküle CD18/CD11b und CD62L bestimmt. Hierbei konnte in der On-pump-Gruppe eine Tendenz zur vermehrten Expression von CD18/CD11b eine Stunde postoperativ gefunden werden ( $p = 0,067$ ). Diese vermehrte Expression war verglichen mit der Off-pump-Gruppe signifikant stärker ausgeprägt ( $p = 0,006$ ) und korrelierte außerdem signifikant positiv mit der Erhöhung der FFK ( $r = 0,969$ ,  $p = 0,0311$ ).

Es erscheint somit nahe liegend, dass die HLM substantiell zur beobachteten signifikanten Erhöhung der FFK beiträgt, da in der On-pump-Gruppe Substanzen, wie TNF- $\alpha$  und CD18/CD11b, die die mikrovaskuläre Permeabilität beeinflussen, vermehrt freigesetzt bzw. exprimiert werden.

#### **4.1.2 Allgemeine Entzündungsreaktion auf ein chirurgisches Trauma/Operation**

Eine weitere mögliche Ursache für die in dieser Studie beobachtete signifikante Erhöhung der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) in der On-pump-Gruppe könnte aber auch eine allgemeine Entzündungsreaktion auf ein chirurgisches Trauma, eine so genannte „postoperative stress response“, sein (17;41;54).

In einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe wurde eine ähnliche Zunahme der mikrovaskulären Permeabilität bei Patienten, die sich einer elektiven Operation eines infrarenalen Bauchaortenaneurysma unterzogen, gefunden (20). Hierbei wurde sowohl eine „postoperative stress response“ als auch ein durch das Klemmen und Wiedereröffnen der Aorta (Clamping/Declamping) hervorgerufener Ischämie-Reperfusion-Schaden für die dabei beobachtete signifikante Erhöhung der FFK verantwortlich gemacht.

Gegen die Vermutung, ein chirurgisches Trauma bewirke alleine die Zunahme der mikrovaskulären Permeabilität, sprechen die Ergebnisse der Kontrollgruppe der oben genannten Studie. In dieser kam es postoperativ zu einem Abfall der FFK bei Patienten, bei denen ein Eingriff an der Leiste bzw. Hand in Allgemeinanästhesie erfolgte (20).

In einer anderen Studie unserer Arbeitsgruppe bei Patientinnen, die elektiv an der Brust operiert wurden, konnte postoperativ in einer Gruppe kein Anstieg der FFK bzw. sogar in einer anderen Gruppe ein Abfall der FFK gefunden werden (15).

Um zu differenzieren, ob die HLM oder das chirurgische Trauma für die Zunahme der mikrovaskulären Permeabilität verantwortlich ist, wurde in dieser Studie die FFK auch bei Patienten gemessen, die sich einer elektiven Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine mit dem gleichen chirurgischen Trauma, dem operativen Zugangsweg mittels medianer Sternotomie, unterzogen. Diese Off-pump-Gruppe zeigte hierbei keine Veränderung der FFK, keine signifikant gesteigerte Freisetzung von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und eine signifikant schwächere Expression von CD18/CD11b. Dieses Ergebnis bekräftigt die These, dass die HLM den Hauptanteil an der Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität hat.

#### **4.1.3 Veränderungen der Starlingkräfte durch die HLM**

Auch Änderungen der einzelnen Starlingkräfte, die Flüssigkeitsverschiebungen zwischen dem intravenösen Raum und dem Interstitium auslösen (59), könnten für den in dieser Studie beobachteten signifikanten Anstieg der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) in der On-pump-Gruppe verantwortlich sein.

So kann ein Abfall des kolloidosmotischen Druckes (KOD) im Plasma laut Starling-Gleichung zu einer Zunahme der Flüssigkeitsfiltration vom Gefäß ins Interstitium führen (7).

Deshalb war es erforderlich, den KOD in der vorliegenden Studie bei allen Patienten parallel zu den FFK-Messungen zu bestimmen. In der On-pump-Gruppe konnte hierbei ein signifikanter Abfall des KOD postoperativ beobachtet werden. Dieser Abfall kann zum einen durch eine Hämodilution, die durch das Vorfüllen der HLM mit großen Volumina an kristalloiden Flüssigkeiten („priming volume“) entsteht, erklärt werden (51). Zum anderen ist es möglich, dass Proteine auf der Oberfläche der HLM gebunden werden, wodurch es ebenfalls zu einem Abfall des KOD kommen kann (28). Auch in anderen Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass es während des kardiopulmonalen Bypasses zu einem Abfall des KOD kommt (40;51;61;67). So konnte Olthof et al bei Patienten, die mit HLM operiert wurden, gleichzeitig einen signifikanten Abfall des KOD im Plasma und eine signifikante Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens beobachten (61). Das interstitielle Flüssigkeitsvolumen korrelierte hierbei mit der Flüssigkeitsbilanz der Patienten. Außerdem

konnte in einer anderen Arbeit gezeigt werden, dass ein extremer Abfall der Albuminkonzentration im Plasma bei Verwendung der HLM zur Entwicklung eines „capillary leak syndrome“ beim Patienten führen kann (71).

In dieser Studie konnten jedoch keine Korrelationen zwischen dem Abfall des KOD und der Zunahme der FFK bzw. der Flüssigkeitsbilanz in der On-pump-Gruppe gefunden werden. Außerdem konnte in der Off-pump-Gruppe ebenfalls ein signifikanter Abfall des KOD im Plasma eine Stunde postoperativ beobachtet werden. Dieser kann durch den Blutverlust oder die Flüssigkeitssubstitution mit kristalloiden Lösungen erklärt werden, wie dies schon in einer anderen Studie unserer Arbeitsgruppe nachgewiesen wurde (20).

Da in dieser Studie in beiden Gruppen der KOD postoperativ signifikant ähnlich abfällt, sich jedoch keine Korrelation zwischen den Veränderungen des KOD und der FFK fand und die FFK nur in der On-pump-Gruppe postoperativ signifikant zunahm, ist zu vermuten, dass der Abfall des KOD nicht die Ursache für den beobachteten Anstieg der FFK in der On-pump-Gruppe darstellt.

Auch eine Erhöhung des hydrostatischen Druckes in der Kapillare ( $P_k$ ) könnte entsprechend der Starling-Gleichung eine Zunahme der Flüssigkeitsfiltration vom Gefäß ins Interstitium bewirken (7).

Durch die während des kardiopulmonalen Bypasses herbeigeführte Hypothermie der Patienten kann es zu einer Zunahme der Blutviskosität kommen (66). Diese wiederum kann zu einer Verlangsamung der Perfusionsgeschwindigkeit führen, die eine Zunahme des hydrostatischen Druckes und somit auch der Flüssigkeitsfiltration zur Folge hat (39). In einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe wurde jedoch nur in der frühen Phase des kardiopulmonalen Bypasses eine Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit beobachtet, während gegen Ende des kardiopulmonalen Bypasses die Blutflussgeschwindigkeit im Vergleich zu präoperativen Werten gleich blieb (23). Da es aber gleichzeitig durch den nicht-pulsatilen Fluss der HLM zu einer Abnahme des Perfusionsdrucks in großen Bereichen der Mikrozirkulation kommt, nimmt der hydrostatische Druck insgesamt und somit auch die Flüssigkeitsfiltration in dessen Folge wohl eher ab.

Die beobachtete Zunahme der Flüssigkeitsfiltrationskapazität wäre wahrscheinlich noch viel stärker ausgeprägt, wenn der hydrostatische Druck nicht insgesamt abnehmen würde.

#### **4.1.4 Veränderungen der Größe der perfundierten Gefäßoberfläche durch die HLM**

Generell kann die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) auch durch Veränderungen der Größe der perfundierten Gefäßoberfläche beeinflusst werden. So führt eine Vergrößerung der perfundierten Gefäßoberfläche zu einer Zunahme der FFK (7). Durch den nicht-pulsatilen Fluss der HLM und den durch die HLM ausgelösten Ischämie-Reperfusionsschaden kommt es aber eher zu einer eingeschränkten Perfusion großer Bereiche der Mikrozirkulation und somit zu einer Abnahme der perfundierten Gefäßoberfläche. Dadurch wird die der Filtration zur Verfügung stehende Oberfläche reduziert und somit auch die FFK selbst. Dieser Effekt kann zusätzlich durch Adhäsionsmoleküle wie P-Selektine verstärkt werden, die auf der Oberfläche von Thrombozyten während des kardiopulmonalen Bypasses exprimiert werden. Hierbei kann es zu Mikroaggregaten von Thrombozyten und Leukozyten kommen, die, bei gleichzeitiger, durch freie Sauerstoffradikale vermittelter Vasokonstriktion, Abschnitte der Mikrozirkulation verschließen und so für ein „no-reflow“-Phänomen während der Reperfusion verantwortlich sind (62).

Die in dieser Studie beobachtete signifikante FFK-Zunahme in der On-pump-Gruppe wäre somit wahrscheinlich noch viel stärker ausgeprägt, wenn die perfundierte Gefäßoberfläche nicht abnehmen würde.

#### **4.2 Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes durch die Herz-Lungen-Maschine**

In der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der isovolumetrische venöse Druck ( $P_{vi}$ ) in der On-pump-Gruppe postoperativ eine Tendenz zum Anstieg aufweist ( $p = 0,06$ ; T2 vs T1). Diese fast signifikante Erhöhung von  $P_{vi}$  korrelierte dabei signifikant positiv mit der Aortenklemmzeit ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,02$ ) und der gesamten Operationsdauer ( $r = 0,418$ ,  $p < 0,05$ ). Dagegen konnten in der Kontrollgruppe, die ohne HLM operiert wurde, keine Veränderungen von  $P_{vi}$  beobachtet werden.

Die beobachtete leichte Zunahme von  $P_{vi}$  in der On-pump-Gruppe kann einerseits durch einen Anstieg des lokalen kolloidosmotischen Druckes oder andererseits durch einen mikrovaskulären Schaden erklärt werden (21). Gamble et al. konnten eine

positive Korrelation zwischen dem isovolumetrischen venösen Druck ( $P_{vi}$ ) und dem kolloidosmotischen Druck (KOD) nachweisen (31). Dies wird durch die Starling-Gleichung erklärt, in der ein höherer intravasaler KOD einen höheren intravasalen hydrostatischen Druck nötig macht, um eine Nettoflüssigkeitsfiltration auszulösen (58). Dies führt auch zu einem Anstieg von  $P_{vi}$ , da dieser das Gleichgewicht zwischen den hydrostatischen und den kolloidosmotischen Kräften widerspiegelt (31). Mit dem in dieser Studie gemessenen  $P_{vi}$ -Wert scheint somit das eigentliche Ausmaß des durch das Setzen und Lösen der Aortenklamme hervorgerufenen Ischämie-Reperfusionsschaden zu niedrig eingeschätzt, da der KOD durch die perioperative Flüssigkeitssubstitution und den Blutverlust postoperativ abfällt (51).

In einer anderen Studie unserer Arbeitsgruppe wurden viel höhere Werte von  $P_{vi}$  nach septischem und hämorrhagischem Schock gefunden (19). Dies wurde durch eine eingeschränkte, mikrovaskuläre Perfusion, die zu einem heterogenen Fluss in der Mikrozirkulation führt, begründet. Es ist anzunehmen, dass hierdurch große Bereiche sehr geringen Flusses entstehen, in denen der flusslimitierte, mikrovaskuläre Flüssigkeitsaustausch zu einem lokalen Ansteigen des kolloidosmotischen Druckes führt (19).

Die in der vorliegenden Studie postoperativ leicht erhöhten  $P_{vi}$ -Werte und das eigentliche Ausmaß des mikrovaskulären Schadens, der durch die HLM entstanden ist, scheinen wahrscheinlich noch viel höher bzw. ausgeprägter zu sein, wenn der kolloidosmotische Druck insgesamt nicht abnehmen würde.

### **4.3 Veränderungen der Serumkonzentrationen von Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ durch die Herz-Lungen-Maschine**

Die vorliegende prospektive, klinische Studie zeigt, dass die Serumkonzentrationen von Interleukin-6 (IL-6) sowohl in der On-pump-Gruppe als auch in der Off-pump-Gruppe postoperativ signifikant ansteigen und auch am 5. postoperativen Tag nur in der On-pump-Gruppe noch signifikant erhöht sind. Diese Ergebnisse stimmen mit bisher veröffentlichten Studien überein, in denen der Anstieg der Plasmakonzentrationen von IL-6 in der Gruppe ohne HLM ähnlich zunimmt wie in der Gruppe mit HLM (25;26;30;70;78). In der On-pump-Gruppe konnte zusätzlich eine signifikant positive Korrelation zwischen den postoperativen Konzentrations-

zunahmen von IL-6 und Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gefunden werden ( $r = 0,827$ ,  $p = 0,00000370$ ).

Die Serumkonzentrationen von TNF- $\alpha$  nahmen postoperativ nur in der On-pump-Gruppe signifikant zu. Andere Studien konnten sogar zeigen, dass die TNF- $\alpha$ -Serumkonzentrationen in Gruppen, die mit HLM operiert werden, signifikant stärker ansteigen als in Gruppen bei denen der kardiopulmonale Bypass nicht zur Anwendung kommt (12;70;84). Des Weiteren erwies sich, dass die postoperativen Konzentrationszunahmen von TNF- $\alpha$  signifikant positiv mit der verstärkten Expression von CD18/CD11b korrelieren ( $r = 0,953$ ,  $p = 0,0465$ ).

Als Ursache für die postoperativ vorgefundenen höheren Serumkonzentrationen von IL-6 und TNF- $\alpha$  in der On-pump-Gruppe kommen verschiedene Faktoren in Frage. Zum einen können, wie im obigen Abschnitt ausgeführt, verschiedene Mechanismen bei der Verwendung der HLM diese verstärkte Freisetzung hervorrufen. Dabei scheint die Temperatur eine wichtige Rolle zu spielen, da die Freisetzung von Zytokinen bei hypothermen kardiopulmonalem Bypass signifikant höher ist als bei normothermen kardiopulmonalem Bypass (36). Die in dieser Studie signifikant höhere postoperative Konzentrationszunahme von TNF- $\alpha$  korrelierte negativ mit der signifikant niedrigeren Körperkerntemperatur bei den Patienten in der On-pump-Gruppe, die aktiv durch einen Wärmeaustauscher der HLM auf 28 - 32°C (mäßige Hypothermie) heruntergekühlt wurden ( $r = -0,605$ ,  $p = 0,00367$ ). Ebenso korrelierte die postoperative Konzentrationszunahme von IL-6 in der On-pump-Gruppe negativ mit dem Abfall der Körpertemperatur ( $r = -0,687$   $p = 0,000578$ ).

Mehrere Autoren konnte bisher zeigen, dass bei Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterziehen, die inflammatorische Reaktion bei Verwendung der HLM postoperativ signifikant stärker ausgeprägt ist als ohne HLM (4;12;26;70;78;84). Das Ausmaß der Entzündungsreaktion scheint aber auch vom chirurgischen Trauma an sich, von der Größe des chirurgischen Gewebeschadens und dem operative Zugangsweg zum Herzen abhängig zu sein. Gu et al. beobachteten, dass bei Herzbybassoperationen ohne HLM eine mediane Sternotomie eine stärkere Entzündungsreaktion hervorruft als eine anterolaterale Thorakotomie (37).

Diegeler et al konnten jedoch zeigen, dass die inflammatorische Reaktion bei medianer Sternotomie mit HLM am stärksten ausgeprägt ist im Vergleich zur medianen Sternotomie ohne HLM und zur anterolateralen Thorakotomie ohne HLM (26).



Im Tiermodell konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass die Verwendung der HLM ohne herzchirurgischen Eingriff zu einer stärkeren Freisetzung von Zytokinen führt als eine alleinige Sternotomie (14). Dies spricht dafür, dass der kardiopulmonale Bypass größtenteils alleine für die Auslösung der generalisierten inflammatorischen Reaktion verantwortlich ist, und unterstützt damit eine der wesentlichen Hypothesen der vorliegenden Arbeit, dass die HLM und nicht etwa der Eingriff selbst eine negative Beeinflussung der mikrovaskulären Integrität bedingt.

#### **4.4 Veränderungen der Expression von Adhäsionsmolekülen durch die Herz-Lungen-Maschine**

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Expression von CD18/CD11b auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) in der On-pump-Gruppe eine Stunde nach Operationsende eine Tendenz zum Anstieg aufweist. Diese Expressionszunahme verfehlt zwar knapp das Signifikanzniveau ( $p = 0,067$ ) war jedoch signifikant stärker ausgeprägt als in der Off-pump-Gruppe ( $p = 0,006$ ), da sie hier fast gleich bleibt.

Aus anderen Studien ist bekannt, dass es während des kardiopulmonalen Bypasses zu einer verstärkten Expression von CD18/CD11b kommt (5;6;34;38;42;68). Die Expression von CD18/CD11b scheint dabei einen 2-gipfligen Verlauf zu haben. Sie steigt sofort nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses bis zu einem Maximum an und hat einen zweiten Höhepunkt nach Lösen der Aortenklemme (38). Auch Ilton et al konnte zeigen, dass die Expression kurz nach Lösen der Aortenklemme am ausgeprägtesten ist und danach sehr schnell wieder abnimmt (42). Die in der vorliegenden Studie beobachtete Expressionszunahme ist wahrscheinlich deswegen nicht stärker ausgeprägt, weil die erste postoperative Messung der Adhäsionsmoleküle erst eine Stunde nach Operationsende parallel zur FFK-Messung erfolgte. Dieses Ergebnis deckt sich mit Untersuchungen von Asimakopoulos et al, die eine signifikant erhöhte Expression von CD18/CD11b nur 15 Minuten nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses nachweisen konnten (5). Intraoperative Messungen der Adhäsionsmoleküle waren aber aus organisatorischen Gründen nicht durchführbar. Auch andere Autoren bestätigten, dass bei Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterziehen, die Expression von Adhäsionsmolekülen bei Verwendung der HLM postoperativ signifikant stärker ausgeprägt ist als ohne HLM (84).

Der Hauptauslöser scheint hierbei der kardiopulmonale Bypass selbst zu sein, da Boldt et al zeigen konnten, dass es bei anderen großen chirurgischen Eingriffen wie einer Whipple-Operation oder einer Pneumektomie im Gegensatz zur Herzbybypassoperation mit HLM zu keiner vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen kommt (8). Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei Verwendung der HLM verschiedene Substanzen wie Komplementfaktor C3a und C5a, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-6, Interleukin-8 und Leukotrien B<sub>4</sub> vermehrt freigesetzt werden. Von diesen Substanzen ist bekannt, dass sie alle eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen hervorrufen können (42).

Dabei scheint wiederum die Temperatur eine wichtige Rolle zu spielen, da die Expression von Adhäsionsmolekülen bei hypothermen kardiopulmonalem Bypass signifikant höher ist als bei normothermen kardiopulmonalem Bypass (36). In dieser Studie war die niedrigste durchschnittliche Körperkerntemperatur in der On-pump-Gruppe mit 29,5 ( $\pm$ 3,1) °C signifikant niedriger als in der Off-pump-Gruppe mit 34,3 ( $\pm$ 1,1) °C, da die Patienten in der On-pump-Gruppe aktiv durch den Wärmeaustauscher der HLM gekühlt wurden. Der Abfall der Körperkerntemperatur korrelierte hierbei in der On-pump-Gruppe negativ mit der Expressionszunahme von CD18/CD11b ( $r = -0,925$ ,  $p = 0,00822$ ).

In dieser Studie konnte zusätzlich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Expressionszunahme von CD18/CD11b und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses gefunden werden ( $r = 0,958$ ,  $p = 0,0418$ ). Diese Korrelation erscheint folgerichtig und konnte bisher noch in keiner anderen Studie gezeigt werden.

Hinsichtlich der Expression von L-Selektinen CD62L auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) konnte in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen keine Veränderung festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Resultaten anderer Studien (42;46). Ein Grund dafür mag sein, dass die bei Verwendung der HLM vorkommende generalisierte inflammatorische Reaktion eine Expressionszunahme von CD18/CD11b hervorruft, ohne dabei die Expression von L-Selektinen zu beeinflussen (1).

Die in der vorliegenden Studie beobachtete postoperativ tendenziell verstärkte Expression von CD18/CD11b unterstützt die These, dass eine generalisierte inflammatorische Reaktion bedingt durch den Einsatz der HLM für den mikrovaskulären Schaden und somit auch für die Erhöhung der FFK verantwortlich ist, da beide Werte signifikant positiv miteinander korrelieren.

## **4.5 Patientendaten**

### **4.5.1 Auswahl der Patienten**

Der Einschluss der Patienten in eine der beiden Gruppen erfolgte nicht randomisiert, da ein nicht an dieser Studie beteiligtes Team aus Herzchirurgen präoperativ beurteilte, ob der Eingriff beim Patienten ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM), d.h. am schlagenden Herzen (off-pump), durchgeführt werden könnte. Alle anderen Patienten wurden mit HLM (on-pump) operiert. Bei drei Patienten der zuletzt genannten Gruppe, die anfangs ohne Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, stellte sich die Bypass-Anastomosierung intraoperativ als chirurgisch nicht durchführbar heraus, so dass diese doch mit HLM weiteroperiert werden mussten.

Beide Gruppen waren hinsichtlich des Alters und Geschlechts der Patienten, des Ausmaßes der koronaren Herzkrankheit, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der präoperativen Klinik (kardiale Risikofaktoren, NYHA- und CCS-Klassifikation) vergleichbar.

Die Anzahl der koronaren Bypässe, die jeder Patient erhielt, bestimmte ebenfalls das nicht an dieser Studie beteiligte herzchirurgische Operationsteam. Dieses orientierte sich dabei an dem präoperativ erhobenen Koronarangiographiefilm und den intraoperativ vorgefundenen anatomischen Verhältnissen des Myokards. Patienten, die mit HLM (on-pump) operiert wurden, erhielten dabei signifikant mehr koronare Bypässe als die Patienten der Off-pump-Gruppe. Das chirurgische Trauma, der operative Zugangsweg zum Herzen, erfolgte aber bei allen Patienten mittels medianer Sternotomie. Außerdem waren die durchschnittliche Operationsdauer (Schnitt bis Naht) sowie die durchschnittlichen Anästhesiezeit (Narkoseeinleitung bis Übergabe des Patienten auf der Intensivstation) in beiden Gruppen ähnlich. Hinsichtlich der Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Beide Gruppen erscheinen daher vergleichbar.

### **4.5.2 Perioperativer Verlauf der Patienten**

In der vorliegenden Studie konnte hinsichtlich der postoperativen Beatmungsdauer, des postoperativen Intensivstations- und Klinikaufenthaltes kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden, wie dies bereits in einer anderen Studie und einer Metaanalyse gezeigt wurde (53;64). Andere Studien wiederum

konnten eine signifikant längere Beatmungs-, Intensivstations- und Klinik-aufenthaltsdauer in der Gruppe, die mit HLM operiert wurden, feststellen (4;11;12;25;65;72). Auch die Inzidenz perioperativ aufgetretener Komplikationen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, da hierzu wahrscheinlich die Patientenzahl in beiden Gruppen zu gering war. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer anderen Studie und einer Metaanalyse überein (53;64). Andere Studien konnten sehr wohl zeigen, dass bei Patienten, die mit HLM operiert wurden, perioperativ signifikant häufiger Komplikationen auftreten. So kommt es zu einer signifikant höheren Inzidenz von Infektionen, Rhythmusstörungen und Einschränkungen der Nierenfunktion (2-4). Cerebrale Mikroembolien mit der Folge einer erhöhten Rate transitorisch ischämischer Attacken bzw. apoplektischer Insulte ereignen sich signifikant häufiger (11;72). Außerdem scheint insgesamt die Mortalitätsrate signifikant höher zu sein als bei Patienten, die am schlagenden Herzen operiert werden (72).

#### **4.5.3 Flüssigkeitszufuhr, Blutverlust und Transfusionen**

Die perioperative Flüssigkeitszufuhr schien in der vorliegenden Studie bei den Patienten, die mit HLM operiert wurden, höher zu sein als in der Off-pump-Gruppe. Dieser Unterschied erreichte aber keine Signifikanz ( $p = 0,063$ ), wie dies in anderen Studien gezeigt werden konnte (4;76).

Im Gegensatz zu anderen Studien unserer Arbeitsgruppe konnte in der On-pump-Gruppe keine Korrelation zwischen der Änderung des Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und der perioperativen Flüssigkeitszufuhr gefunden werden (15;20). Dies liegt wahrscheinlich an den unterschiedlichen Volumina, die dem Patienten über die Herz-Lungen-Maschine zugeführt und entzogen wurden. So wurde die HLM bei Verwendung eines Hämofilters mit einem Volumen (Priming Volume) von 1800 ml und ohne Hämofilter mit einem Volumen von 1600 ml vorgefüllt. Während des kardio-pulmonalen Bypasses wurden anschließend zusätzliche Volumina in die HLM nachgegeben und teilweise über einen Hämofilter wieder abgeführt. Und schließlich wurde dem Patienten beim Abgehen von der HLM wieder Volumen entzogen, das in der HLM verblieb.

In der Off-pump-Gruppe wurde sehr wohl eine signifikant positive Korrelation zwischen der Änderung des Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) und der peri-

operativen Flüssigkeitszufuhr ( $r = 0,744$ ,  $p = 0,00550$ ) sowie den intraoperativ infundierten kolloidalen Lösungen ( $r = 0,640$ ,  $p = 0,0250$ ) gefunden wurde.

Hinsichtlich des intraoperativen Blutverlustes können keine Angaben gemacht werden, da eine exakte Bestimmung des Blutverlustes aus technischen Gründen nicht erfolgen konnte. Patienten, die mit HLM operiert wurden, erhielten aber signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate transfundiert ( $p = 0,001$ ), wie dies auch schon in anderen Studien berichtet wurde (4;12). Dagegen wurden in der Off-pump-Gruppe signifikant mehr kolloidale Lösungen infundiert ( $p = 0,018$ ).

Die Flüssigkeitszufuhr innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation fiel in beiden Gruppen ähnlich aus. Auch hier erhielten die Patienten der On-pump-Gruppe signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate transfundiert ( $p = 0,005$ ), obwohl der Blutverlust auf der Intensivstation in beiden Gruppen vergleichbar war.

## **4.6 Klinische Relevanz der beobachteten Veränderungen**

### **4.6.1 Relevanz der Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität**

Mit der venösen Kompressionsplethysmographie werden hauptsächlich mikro-zirkulatorische Parameter der Skelettmuskulatur des Beines bestimmt. Da die Skelettmuskulatur 40 – 50 % der gesamten Körpermasse repräsentiert und die Gefäßoberfläche des gesamten mikrovaskulären Netzwerkes 300 - 1000 m<sup>2</sup> umfasst, trägt die Muskulatur nicht unwesentlich zu Flüssigkeitsverschiebungen bei. Eine Zunahme der Flüssigkeitsfiltrationskapazität um 37,9 %, wie sie in der vorliegenden Studie in der On-pump-Gruppe beobachtet wurde, dürfte somit von klinischer Bedeutung sein.

Es ist zu vermuten, dass Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität ein multifaktorielles Ereignis darstellen, das mittels venöser Kompressionsplethysmographie nur unzureichend differenziert werden kann. Die klinische Relevanz der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) ergibt sich aber aus der Tatsache, dass eine signifikant positive Korrelation zwischen der FFK und der gesamten intraoperativen Flüssigkeitszufuhr bzw. der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz in der Off-pump-Gruppe gefunden werden konnte, wie dies auch schon in anderen Studien gezeigt wurde (15;20).

Die in der On-pump-Gruppe zusätzlich festgestellte signifikant positive Korrelation zwischen der Zunahme der FFK und der tendenziell verstärkten Expression von

CD18/CD11b, die indirekt, über Granulozyten vermittelt, die mikrovaskuläre Permeabilität erhöhen können (35;45;45;55;57;69;75;85), verdeutlicht die klinische Relevanz der beobachteten Ergebnisse. Unterstrichen wird dies auch durch die entdeckte signifikant positive Korrelation zwischen der Zunahme der FFK und der Aortenklemmzeit bzw. der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, die beide die Freisetzung von Faktoren triggern, die eine Erhöhung der mikrovaskuläre Permeabilität hervorrufen (6;38;42;47;83).

Ein Anstieg der Flüssigkeitsfiltrationskapazität hat einen verstärkten Flüssigkeitsaustritt aus dem intravasalen Raum ins Gewebe zur Folge. Ob eine interstitielle Flüssigkeitsansammlung daraus folgt, hängt von der Effektivität des Lymphflusses ab. Eine Ödembildung kann die Gewebepfusion und -oxygenierung und somit auch die Funktion von Organen beeinträchtigen und zur Entwicklung postoperativer Komplikationen beitragen. Dies ist insbesondere bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) der Fall, bei denen eine hohe Flüssigkeitszufuhr erfolgt, Organdysfunktionen häufig sind, die Nierenfunktion oftmals eingeschränkt ist, und es zumindest bei Kindern häufiger zu einem „capillary leak syndrome“ kommen kann (4;71).

Mit Hilfe der venösen Kompressionsplethysmographie (VKP) können hierbei besonders gefährdete Patienten, die ausgeprägte intraoperative Flüssigkeitsverschiebungen erleiden, identifiziert werden, und damit auch Hoch-Risiko-Patienten überwacht werden, bei denen eine Flüssigkeitsüberladung während einer Herzbybassoperation zu einem Pumpversagen des Herzens führen könnte. Außerdem lassen unsere Ergebnisse den Schluss zu, dass die Herzbybassoperation ohne die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (Off-pump) Vorteile bietet.

#### **4.6.2 Relevanz der Veränderungen des isovolumetrischen venösen Druckes**

Wie bereits erwähnt, spiegelt der isovolumetrische venöse Druck ( $P_{vi}$ ) Veränderungen im Gleichgewicht zwischen den hydrostatischen und den kolloid-osmotischen Kräften wider (31). Die klinische Relevanz des in der On-pump-Gruppe beobachteten leichten Anstiegs von  $P_{vi}$  wird durch die signifikant positive Korrelation von  $P_{vi}$  mit der Aortenklemmzeit verdeutlicht: das Abklemmen der Aorta ruft einen Ischämie-Reperfusionsschaden mit einer Einschränkung der mikrovaskulären Perfusion und des flusslimitierten mikrovaskulären Flüssigkeitsaustausches hervor, der

zu einem Ansteigen des lokalen kolloidosmotischer Druckes und somit auch des isovolumetrischen venösen Druckes führt.

Das eigentliche Ausmaß des mikrovaskulären Schadens, der durch die HLM hervorgerufen wird, und somit auch von  $P_{vi}$  selbst, scheint aber noch viel ausgeprägter bzw. höher zu sein, da der kolloidosmotische Druck (KOD) insgesamt durch Hämodilution, die durch das Vorfüllen der HLM mit großen Volumina an kristalloiden Flüssigkeiten entsteht (51), oder durch Bindung von Proteinen auf der Oberfläche der HLM (28) abnimmt.

#### **4.7 Limitationen der venösen Kompressionsplethysmographie**

Eine Limitation der venösen Kompressionsplethysmographie (VKP) ergibt sich aus dem Umstand, dass Messungen nur am kooperativen oder sedierten bzw. narkotisierten Patienten möglich sind, da durch Bewegungsartefakte eine Auswertung der aufgezeichneten Daten schwer bzw. überhaupt nicht möglich ist. Dies kann vor allem bei postoperativen Messungen Probleme bereiten.

Eine andere Einschränkung ist die immer noch recht lange Messdauer von 30 bis 35 Minuten. Diese konnte zwar im Vergleich zu früheren Studien (33) reduziert werden, es ist aber noch nicht möglich, akute Veränderungen der Mikrozirkulation „online“ zu erfassen.

Außerdem ist zu bedenken, dass Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) multifaktoriell bedingt sein können. Die Methode der venösen Kompressionsplethysmographie kann nicht zwischen den Einflüssen der einzelnen Parameter auf die Flüssigkeitsfiltrationskapazität differenzieren. Mit Hilfe dieser Methode ist es lediglich möglich, eine Aussage über die Nettofiltration eines einzelnen Abschnittes der Mikrozirkulation einer Extremität zu machen.

Trotzdem spielt die venöse Kompressionsplethysmographie, als eine der wenigen verfügbaren Methoden, klinisch mikrozirkulatorische Parameter der Patienten nicht-invasiv zu erheben, eine wichtige Rolle. Weitere Modifikationen des Meßverfahrens dürften zu einer größeren klinischen Verbreitung führen.

## 5. Zusammenfassung

Die konventionelle Herzbybypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist immer noch der am häufigsten durchgeführte kardiochirurgische Eingriff. Dieser gilt als sicher und effektiv. Die Verwendung der HLM, der kardiopulmonale Bypass, 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 Erhöhung der Permeabilität hervorrufen können. Bei einigen Patienten kann der verstärkte Flüssigkeitsaustritt („capillary leakage syndrome“) aus dem intravasalen Raum in das Interstitium zu einer ausgeprägten Ödembildung im Gewebe und in Organen führen. Mögliche Folgen sind kardiozirkulatorische und pulmonale Dysfunktionen, einschließlich einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Patienten.

Bei Herzbybypassoperationen am schlagenden Herzen, ohne Verwendung der HLM, scheint es zu einer weniger stark ausgeprägten Entzündungsreaktion, einer verminderten Freisetzung von Zytokinen und einer geringeren Expression von Adhäsionsmolekülen zu kommen. Die Folge ist ein besserer klinischer Verlauf und eine niedrigere perioperative Komplikationsrate im Vergleich zu Patienten, bei denen ein Eingriff mit HLM durchgeführt wird. Obwohl bereits bekannt ist, dass Patienten, die mit HLM operiert werden, eine signifikant höhere Flüssigkeitsbilanz aufweisen, konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden, dass es bei Herzbybypassoperationen mit HLM zu einer stärkeren Flüssigkeitsfiltration kommt als bei Patienten, bei denen der gleiche Eingriff ohne HLM durchgeführt wird.

Ziel der Studie war es daher, die Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf die mikrovaskuläre Perfusion und Permeabilität zu erfassen, den möglichen mikrovaskulären Schaden mit konsekutivem Flüssigkeitsaustritt ins Interstitium zu quantifizieren und hinsichtlich dessen Korrelation mit Entzündungsparametern zu überprüfen. Zusätzlich sollte in Erfahrung gebracht werden, ob die Entzündungsreaktion, der mikrovaskuläre Schaden und die konsekutive Ödembildung nach koronarer Bypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine stärker ausgeprägt ist als bei Patienten, die ohne HLM operiert werden.



Die venöse Kompressionsplethysmographie (VKP) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, mit der es möglich ist, mikrovaskuläre Parameter zu bestimmen. Mit Hilfe von speziellen Blutdruckmanschetten wird am Oberschenkel der Patienten eine venöse Abflußstauung erzeugt, die zu einer Volumenzunahme der distalen Extremität führt. Diese Volumenänderung wird mit hochsensitiven Sensoren kontinuierlich erfasst und mittels Computer aufgezeichnet. Eine computergestützte „Off-line“-Analyse erlaubt die Berechnung der mikrovaskulären Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK), die die Permeabilität der Kapillaren im Untersuchungsgebiet wiedergibt. Außerdem kann der isovolumetrische venöse Druck ( $P_{vi}$ ), der das Gleichgewicht zwischen den hydrostatischen und den kolloidosmotischen Kräften widerspiegelt, und der arterielle Blutfluss ( $Q_a$ ) in den Extremitäten berechnet werden.

In die hier vorliegende prospektive, klinische Studie wurden insgesamt 38 Patienten, die sich einer elektiven Herzbypassoperation unterziehen mussten, eingeschlossen. Von diesen wurden 25 Patienten mit (on-pump) und 13 Patienten ohne Herz-Lungen-Maschine (off-pump), am schlagenden Herzen operiert.

Beide Gruppen waren hinsichtlich des Alters und Geschlechts der Patienten, des Ausmaßes der koronaren Herzkrankheit, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der präoperativen Klinik vergleichbar. Die Patienten der On-pump-Gruppe erhielten signifikant mehr koronare Bypässe, das chirurgische Trauma, der operative Zugangsweg zum Herzen, erfolgte aber bei allen Patienten mittels medianer Sternotomie und auch die durchschnittliche Operationsdauer und Anästhesiezeit unterschied sich in beiden Gruppen nicht.

Die Messungen der venösen Kompressionsplethysmographie erfolgten am Abend vor der Operation auf der herzchirurgischen Normalstation (T1), eine Stunde nach der Operation auf der herzchirurgischen Intensivstation (T2) und am 5. postoperativen Tag (T3). Gleichzeitig wurde den Patienten Blut entnommen, um die Konzentrationen der Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) im Serum und die Expression der Adhäsionsmoleküle ( $\beta_2$ -Integrine (CD18/CD11b) und L-Selektine (CD62L)) auf der Oberfläche polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMNL) zu bestimmen, aus denen sich das Ausmaß der Entzündungsreaktion abschätzen lässt.

Es konnte gezeigt werden, dass in der On-pump-Gruppe die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) postoperativ signifikant zunimmt und am 5. postoperativen Tag immer noch signifikant erhöht ist. Die postoperative Zunahme der FFK korrelierte dabei signifikant positiv mit der Aortenklemmzeit und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses. Der isovolumetrische venöse Druck ( $P_{vi}$ ) zeigte eine Tendenz zum postoperativen Anstieg. Dieser Anstieg verfehlte zwar knapp das Signifikanzniveau, korrelierte jedoch ebenfalls signifikant positiv mit der Aortenklemmzeit. In der On-pump-Gruppe wurde zusätzlich eine signifikante Zunahme der Konzentrationen von IL-6 und TNF- $\alpha$  im Serum postoperativ beobachtet. Auch die Expression der Adhäsionsmoleküle CD18/CD11b in der On-pump-Gruppe zeigte eine Tendenz zur postoperativen Zunahme. Diese Zunahme verfehlte zwar knapp das Signifikanzniveau, war jedoch verglichen mit der Off-pump-Gruppe signifikant stärker ausgeprägt und korrelierte signifikant positiv mit der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses und mit der Erhöhung der FFK.

In der Off-pump-Gruppe konnten dagegen keine Veränderungen hinsichtlich der Flüssigkeitsfiltrationskapazität, des isovolumetrischen venösen Druckes, der TNF- $\alpha$ -Serumkonzentration und der Adhäsionsmolekülexpression postoperativ gefunden werden. Nur die IL-6-Serumkonzentration nahm ähnlich wie in der On-pump-Gruppe postoperativ signifikant zu.

Zwischen den beiden Gruppen konnten hinsichtlich des arteriellen Blutflusses ( $Q_a$ ), des kolloidosmotischen Druckes (KOD), der IL-6-Serumkonzentration, der Expression des L-Selektins CD62L, der Flüssigkeitsbilanz, der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdruckes keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Es bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dauer der postoperativen maschinellen Beatmung, des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation und im Krankenhaus und der perioperativen Komplikationsrate.

Die in der vorliegenden Studie beobachtete signifikante Zunahme der Flüssigkeitsfiltrationskapazität (FFK) bei Patienten der On-pump-Gruppe könnte durch verschiedene Ursachen ausgelöst worden sein.

Am wahrscheinlichsten scheint hierbei eine generalisierte inflammatorische Reaktion, bedingt durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu sein, da die Erhöhung der

FFK signifikant positiv mit der tendenziell erhöhten Expression der Adhäsionsmoleküle CD18/CD11b korreliert. Sowohl TNF- $\alpha$  als auch CD18/CD11b, die beide während des kardiopulmonalen Bypasses verstärkt freigesetzt werden, können direkt bzw. indirekt, über Granulozyten vermittelt, die Permeabilität erhöhen. Für diese Hypothese spricht außerdem, dass die postoperative Erhöhung der FFK signifikant positiv mit der Aortenklemmzeit und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses korreliert.

Eine andere mögliche Ursache für die Erhöhung der FFK könnte aber auch eine allgemeine Entzündungsreaktion auf ein chirurgisches Trauma, eine so genannte „postoperative stress response“ sein. Gegen diese Vermutung spricht aber, dass in der Off-pump-Gruppe kein FFK-Anstieg, keine vermehrte Freisetzung von TNF- $\alpha$  und keine gesteigerte Expression von CD18/CD11b beobachtet wurde, obwohl auch bei dieser Patientengruppe der operative Zugangsweg mittels medianer Sternotomie erfolgte und das Ausmaß des chirurgischen Traumas vergleichbar erscheint.

Außerdem könnten Veränderungen der einzelnen Starlingkräfte, wie beispielsweise ein Abfall des kolloidosmotischen Druckes (KOD), für eine Erhöhung der FFK verantwortlich sein. Da der KOD aber in beiden Gruppen postoperativ signifikant vergleichbar abfällt und sich keine Korrelation zwischen den Veränderungen des KOD und der FFK findet, ist zu schließen, dass der Abfall des KOD nicht für den beobachteten Anstieg der FFK in der On-pump-Gruppe verantwortlich ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Herz-Lungen-Maschine wohl im wesentlichen die Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität bedingt, indem sie eine Aktivierung des Immunsystems auslöst, in deren Verlauf Mediatoren freigesetzt werden, die einen mikrovaskulären Schaden verursachen.

Die venöse Kompressionsplethysmographie (VKP) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Mikrozirkulation, die eine frühzeitigere Diagnose einer gesteigerten mikrovaskulären Permeabilität ermöglicht, was besonders bei kritisch kranken Patienten hilfreich ist. Außerdem könnten Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben, nach kardiopulmonalem Bypass ein „capillary leakage syndrome“ zu entwickeln, mit der VKP identifiziert und überwacht werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Albelda, S. M., C. W. Smith, and P. A. Ward. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J.* 8: 504-512, 1994.
2. Ascione, R., C. T. Lloyd, W. J. Gomes, M. Caputo, A. J. Bryan, and G. D. Angelini. Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. *Eur.J.Cardiothorac.Surg* 15: 685-690, 1999.
3. Ascione, R., C. T. Lloyd, M. J. Underwood, W. J. Gomes, and G. D. Angelini. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann.Thorac.Surg* 68: 493-498, 1999.
4. Ascione, R., C. T. Lloyd, M. J. Underwood, A. A. Lotto, A. A. Pitsis, and G. D. Angelini. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 69: 1198-1204, 2000.
5. Asimakopoulos, G., A. Kohn, D. C. Stefanou, D. O. Haskard, R. C. Landis, and K. M. Taylor. Leukocyte integrin expression in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 69: 1192-1197, 2000.
6. Asimakopoulos, G. and K. M. Taylor. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann.Thorac.Surg.* 66: 2135-2144, 1998.

7. Aukland, K. and R. K. Reed. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 73: 1-78, 1993.
8. Boldt, J., B. Kumle, M. Papsdorf, and G. Hempelmann. Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patients? *Ann.Thorac.Surg* 65: 608-614, 1998.
9. Bonatti, J., H. Hangler, C. Hormann, J. Mair, J. Falkensammer, and P. Mair. Myocardial damage after minimally invasive coronary artery bypass grafting on the beating heart. *Ann.Thorac.Surg.* 66: 1093-1096, 1998.
10. Borst, C., E. W. Jansen, C. A. Tulleken, P. F. Grundeman, H. J. Mansvelt Beck, J. W. van Dongen, K. C. Hodde, and J. J. Bredee. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device ("Octopus"). *J.Am.Coll.Cardiol.* 27: 1356-1364, 1996.
11. Bowles, B. J., J. D. Lee, C. R. Dang, S. N. Taoka, E. W. Johnson, E. M. Lau, and K. Nekomoto. Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest* 119: 25-30, 2001.
12. Brasil, L. A., W. J. Gomes, R. Salomao, and E. Buffolo. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 66: 56-59, 1998.

13. Brix-Christensen, V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 45: 671-679, 2001.
14. Brix-Christensen, V., T. K. Petersen, H. B. Ravn, V. E. Hjortdal, N. T. Andersen, and E. Tonnesen. Cardiopulmonary bypass elicits a pro- and anti-inflammatory cytokine response and impaired neutrophil chemotaxis in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 45: 407-413, 2001.
15. Bruegger, D., A. Bauer, U. Finsterer, P. Bernasconi, U. Kreimeier, and F. Christ. Microvascular changes during anesthesia: sevoflurane compared with propofol. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 46: 481-487, 2002.
16. Butler, J., G. M. Rucker, and S. Westaby. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 55: 552-559, 1993.
17. Chachkhiani, I., R. Gurlich, P. Maruna, R. Frasko, and J. Lindner. The post-operative stress response and its reflection in cytokine network and leptin plasma levels. *Physiol Res.* 2004.
18. Christ, F., A. Bauer, D. Brügger, M. Niklas, I. B. Gartside, and J. Gamble. Description and validation of a novel liquid metal-free device for venous congestion plethysmography. *J.Appl.Physiol* 89: 1577-1583, 2000.
19. Christ, F., J. Gamble, I. B. Gartside, and W. J. Kox. Increased microvascular water permeability in patients with septic shock, assessed with venous congestion plethysmography (VCP). *Intensive Care Med.* 24: 18-27, 1998.

20. Christ, F., J. Gamble, P. Raithel, B. Steckmeier, and K. Messmer. Perioperative changes in fluid filtration capacity in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthetist* 48: 9-18, 1999.
21. Christ, F., I. B. Gartside, W. J. Kox, and J. Gamble. The assessment of the microcirculatory effects of dobutamine using mercury in silastic strain gauge plethysmography in man. *Postgrad.Med.J.* 67 Suppl 1: 42-50, 1991.
22. Christ, F., C. Moser, K. Peter, and K. Messmer. Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität und des Blutflusses nach Tourniquet bei Knieoperationen in Spinalanästhesie. *Anaesthetist* 47: 460-468, 1998.
23. Christ, F., Schaudig, S., Schiessler, C., Harris, A. G., Reichenspurner, H., Eifert, S, Thiel, A., and Messmer, K. First Visualisation of microvessels and rolling leukocytes during cardiac surgery in man using Orthogonal Polarisation Spectral Imaging. *Anesthesiology* 92; supp1(A632), 2000.
24. Cremer, J., M. Martin, H. Redl, S. Bahrami, C. Abraham, T. Graeter, A. Haverich, G. Schlag, and H. G. Borst. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann.Thorac.Surg.* 61: 1714-1720, 1996.
25. Czerny, M., H. Baumer, J. Kilo, A. Lassnigg, A. Hamwi, T. Vukovich, E. Wolner, and M. Grimm. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur.J.Cardi thorac.Surg.* 17: 737-742, 2000.

26. Diegeler, A., N. Doll, T. Rauch, D. Haberer, T. Walther, V. Falk, J. Gummert, R. Autschbach, and F. W. Mohr. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 102: 95-100, 2000.
27. Edmunds, L. H., Jr. The evolution of cardiopulmonary bypass: lessons to be learned. *Perfusion* 17: 243-251, 2002.
28. Eising, G. P., H. Schad, W. Heimisch, C. Gippner-Steppert, M. Jochum, S. L. Braun, N. Mendler, H. Meisner, and R. Lange. Effect of cardiopulmonary bypass and hemofiltration on plasma cytokines and protein leakage in pigs. *Thorac.Cardiovasc.Surg* 48: 86-92, 2000.
29. el Habbal, M. H., H. Carter, L. J. Smith, M. J. Elliott, and S. Strobel. Neutrophil activation in paediatric extracorporeal circuits: effect of circulation and temperature variation. *Cardiovasc.Res.* 29: 102-107, 1995.
30. Fransen, E. J., J. G. Maessen, W. T. Hermens, J. F. Glatz, and W. A. Buurman. Peri-operative myocardial tissue injury and the release of inflammatory mediators in coronary artery bypass graft patients. *Cardiovasc.Res.* 45: 853-859, 2000.
31. Gamble, J., F. Christ, and I. B. Gartside. The effect of passive tilting on micro-vascular parameters in the human calf: a strain gauge plethysmography study. *J.Physiol* 498 (Pt 2): 541-552, 1997.



32. Gamble, J., F. Christ, and I. B. Gartside. Human calf precapillary resistance decreases in response to small cumulative increases in venous congestion pressure. *J.Physiol* 507 (Pt 2): 611-617, 1998.
33. Gamble, J., I. B. Gartside, and F. Christ. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J.Physiol* 464: 407-422, 1993.
34. Gillinov, A. M., J. M. Bator, K. J. Zehr, J. M. Redmond, R. M. Burch, C. Ko, J. A. Winkelstein, R. S. Stuart, W. A. Baumgartner, and D. E. Cameron. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. *Ann.Thorac.Surg.* 56: 847-853, 1993.
35. Granger, D. N. and P. Kubes. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J.Leukoc.Biol.* 55: 662-675, 1994.
36. Grunenfelder, J., G. Zund, A. Schoeberlein, E. R. Schmid, U. Schurr, R. Frisullo, F. Maly, and M. Turina. Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. *Eur.J.Cardiothorac.Surg* 17: 723-728, 2000.
37. Gu, Y. J., M. A. Mariani, P. W. Boonstra, J. G. Grandjean, and W. van Oeveren. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest* 116: 892-898, 1999.

38. Gu, Y. J., W. van Oeveren, P. W. Boonstra, J. de Haan, and C. R. Wildevuur. Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 53: 839-843, 1992.
39. Heltne, J. K., M. E. Koller, T. Lund, J. Bert, S. E. Rynning, L. Stangeland, and P. Husby. Dynamic evaluation of fluid shifts during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 44: 1220-1225, 2000.
40. Heltne, J. K., M. E. Koller, T. Lund, M. Farstad, S. E. Rynning, J. L. Bert, and P. Husby. Studies on fluid extravasation related to induced hypothermia during cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 45: 720-728, 2001.
41. Herroeder, S., M. E. Durieux, and M. W. Hollmann. Inflammatory responses after surgery. *Hosp.Med.* 63: 99-103, 2002.
42. Ilton, M. K., P. E. Langton, M. L. Taylor, N. L. Misso, M. Newman, P. J. Thompson, and J. Hung. Differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg* 118: 930-937, 1999.
43. Ionescu, M. I. Techniques in extracorporeal circulation. London, Butterworth. 1981.

44. Jansen, N. J., W. van Oeveren, Y. J. Gu, M. H. van Vliet, L. Eijnsman, and C. R. Wildevuur. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 54: 744-747, 1992.
45. Jerome, S. N., M. Dore, J. C. Paulson, C. W. Smith, and R. J. Korthuis. P-selectin and ICAM-1-dependent adherence reactions: role in the genesis of postischemic no-reflow. *Am.J.Physiol* 266: 1316-1321, 1994.
46. Kalawski, R., P. Bugajski, J. Smielecki, H. Wysocki, R. Olszewski, R. More, D. J. Sheridan, and T. Siminiak. Soluble adhesion molecules in reperfusion during coronary bypass grafting. *Eur.J.Cardiothorac.Surg* 14: 290-295, 1998.
47. Khabar, K. S., M. A. elBarbary, F. Khouqeer, E. Devol, S. al Gain, and Z. al Halees. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin.Immunol.Immunopathol.* 85: 97-103, 1997.
48. Kirklin, J. W., B. G. Barratt.-Boyes. Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. *Cardiac surgery.* 1993, 89-128.
49. Kirklin, J. K., S. Westaby, E. H. Blackstone, J. W. Kirklin, D. E. Chenoweth, and A. D. Pacifico. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 86: 845-857, 1983.
50. Kolessov, V. I. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg* 54: 535-544, 1967.

51. Koller, M. E., J. Bert, L. Segadal, and R. K. Reed. Estimation of total body fluid shifts between plasma and interstitium in man during extracorporeal circulation. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 36: 255-259, 1992.
52. Larsen R. Kardiopulmonaler Bypass. In Larsen R., ed., *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Heidelberg, Springer. 1999, 80-120.
53. Legare, J. F., K. J. Buth, S. King, J. Wood, J. A. Sullivan, C. H. Friesen, J. Lee, K. Stewart, and G. M. Hirsch. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation* 109: 887-892, 2004.
54. Lin, E., S. E. Calvano, and S. F. Lowry. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 127: 117-126, 2000.
55. Maruo, N., I. Morita, M. Shirao, and S. Murota. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology* 131: 710-714, 1992.
56. Matata, B. M., A. W. Sosnowski, and M. Galinanes. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann.Thorac.Surg* 69: 785-791, 2000.
57. Menger, M. D., D. Steiner, and K. Messmer. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "no reflow". *Am.J.Physiol* 263: 1892-1900, 1992.

58. Michel, C. C. and F. E. Curry. Microvascular permeability. *Physiol Rev.* 79: 703-761, 1999.
59. Michel, C. C. and C. Moyses. The measurement of fluid filtration in human limbs. In Tooke, J. E. and L. H. Smaje, eds., *Clinical investigations of microcirculation.* Boston, Morhuis Nyhoff. 1987, 103-126.
60. Möhnle, P. and A. E. Goetz. Physiological effects, pharmacology and indications for administration of magnesium. *Anaesthetist* 50: 377-389, 2001.
61. Olthof, C. G., P. G. Jansen, J. P. de Vries, P. M. Kouw, L. Eijnsman, J. J. de Lange, and P. M. de Vries. Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a non-invasive conductivity technique. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 39: 508-512, 1995.
62. Paparella, D., T. M. Yau, and E. Young. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur.J.Cardiothorac.Surg* 21: 232-244, 2002.
63. Pappenheimer, J. R. and A. Soto-Rivera. Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am.J.Physiol.* 152: 471-491, 1948.
64. Parolari, A., F. Alamanni, A. Cannata, M. Naliato, L. Bonati, P. Rubini, F. Veglia, E. Tremoli, and P. Biglioli. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann.Thorac.Surg* 76: 37-40, 2003.

65. Puskas, J. D., W. H. Williams, P. G. Duke, J. R. Staples, K. E. Glas, J. J. Marshall, M. Leimbach, P. Huber, S. Garas, B. H. Sammons, S. A. McCall, R. J. Petersen, D. E. Bailey, H. Chu, E. M. Mahoney, W. S. Weintraub, and R. A. Guyton. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg* 125: 797-808, 2003.
66. Rand, P. W., E. Lacombe, H. E. Hunt, and W. H. Austin. Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions. *J.Appl.Physiol* 19: 117-122, 1964.
67. Rein, K. A., R. Stenseth, H. O. Myhre, O. W. Levang, and S. Kahn. Time-related changes in the Starling forces following extracorporeal circulation. *Cardio-vasc.Drugs Ther.* 2: 561-568, 1988.
68. Rinder, C. S., J. L. Bonan, H. M. Rinder, J. Mathew, R. Hines, and B. R. Smith. Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 79: 1201-1205, 1992.
69. Saulpaw, C. E. and W. L. Joyner. Bradykinin and tumor necrosis factor-alpha alter albumin transport in vivo: a comparative study. *Microvasc.Res.* 54: 221-232, 1997.
70. Schulze, C., N. Conrad, A. Schutz, K. Egi, H. Reichenspurner, B. Reichart, and S. M. Wildhirt. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after

- off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 48: 364-369, 2000.
71. Seghaye, M. C., R. G. Grabitz, J. Duchateau, S. Busse, S. Dabritz, D. Koch, G. Alzen, H. Hornchen, B. J. Messmer, and G. Von Bernuth. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg* 112: 687-697, 1996.
  72. Sohrabi, F., L. A. Mispireta, M. Fiocco, L. A. Dibos, P. C. Buescher, and P. J. Sloane. Effects of off-pump coronary artery bypass grafting on patient outcome. *J.Investig.Med.* 51: 27-31, 2003.
  73. Spooner, T. H., J. C. Hart, and J. Pym. A two-year, three institution experience with the Medtronic Octopus: systematic off-pump surgery. *Ann.Thorac.Surg* 68: 1478-1481, 1999.
  74. Starling, E. H. On the adsorption of fluids from connective tissue spaces. *J.Physiol.* 19: 312-326, 1896.
  75. Strieter, R. M., S. L. Kunkel, and R. C. Bone. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Crit Care Med.* 21: 447-463, 1993.
  76. Struber, M., J. T. Cremer, B. Gohrbandt, C. Hagl, M. Jankowski, B. Volker, H. Ruckoldt, M. Martin, and A. Haverich. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 68: 1330-1335, 1999.

77. Wan, S., J. M. DeSmet, L. Barvais, M. Goldstein, J. L. Vincent, and J. L. LeClerc. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 112: 806-811, 1996.
78. Wan, S., M. B. Izzat, T. W. Lee, I. Y. Wan, N. L. Tang, and A. P. Yim. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann.Thorac.Surg.* 68: 52-56, 1999.
79. Wan, S., J. L. LeClerc, and J. L. Vincent. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112: 676-692, 1997.
80. Wan, S., A. Marchant, J. M. DeSmet, M. Antoine, H. Zhang, J. L. Vachery, M. Goldman, J. L. Vincent, and J. L. LeClerc. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 111: 469-477, 1996.
81. Westaby, S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med.* 13: 89-95, 1987.
82. Whitney, R. J. The measurement of volume changes in human limbs. *J.Physiol.* 121: 1-27, 1953.
83. Whitten, C. W., G. E. Hill, R. Ivy, P. E. Greilich, and J. M. Lipton. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of



blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth.Analg.* 86: 28-33, 1998.

84. Wildhirt, S. M., C. Schulze, C. Schulz, K. Egi, P. Brenner, H. Mair, A. Schutz, and B. Reichart. Reduction of systemic and cardiac adhesion molecule expression after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Shock* 16 Suppl 1: 55-59, 2001.
85. Worrall, N. K., K. Chang, W. S. LeJeune, T. P. Misko, P. M. Sullivan, T. B. Ferguson, Jr., and J. R. Williamson. TNF-alpha causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am.J.Physiol* 273: 2565-2574, 1997.

## 7. Liste der verwendeten Abkürzungen

A	Arteria
ACT	Activated Clotting Time
ANV	Akutes Nierenversagen
ASA	American Society of Anaesthesiologists
CK	Creatinkinase
CK MB	Myokardiales Isoenzym der Creatinkinase
CVI	Chronisch-venöse Insuffizienz
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FFK	Flüssigkeitsfiltrationskapazität
FFP	Gefrorenes Frischplasma (Fresh Frozen Plasma)
Hb	Hämoglobinkonzentration
HF	Herzfrequenz
HI	Herzzeitvolumenindex
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IL	Interleukin
IU	Internationale Einheit
i.v.	intravenös
$J_v$	Flüssigkeitsfiltrationskomponente
$K_f$	Filtrationskoeffizient
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
KOD	Kolloidosmotischer Druck
LCA	Linke Koronararterie (left coronary artery)
MABP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MPAP	Mittlere Pulmonalarteriendruck
MSG	Mercury-in-Silastic-Strain-Gauge-Plethysmographie
p	hydrostatischer Druck
PAP	Pulmonalarteriendruck

PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	Lungenkapillarenverschlussdruck (Wedge-Druck)
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
$P_v$	venöser Druck
$P_{vi}$	isovolumetrischer venöser Druck
$\pi$	kolloidosmotischer Druck
$Q_a$	arterieller Bluteinstrom
$\sigma$	osmotischer Reflektionskoeffizient
RCA	Rechte Koronararterie (right coronary artery)
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
T 1-3	Messzeitpunkte 1-3
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TEA	Thrombendarteriektomie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TVT	Tiefe Venenthrombose
V	Vena
VHF	Vorhofflimmern
VKP	Venöse Kompressionsplethysmographie
ZVD	Zentraler Venendruck

## 8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie, danke ich vielmals für die freundliche Unterstützung und die Möglichkeit, an seinem Institut zu promovieren.

Meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Frank Christ, möchte ich meinen ganz besonderen Dank ausdrücken: für die Auswahl des Themas der Doktorarbeit, die fort-dauernde Motivation, die vielen Anregungen und überhaupt für die gute Betreuung.

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Frank Christ: Dr. med. Jan Abicht, Dr. med. Heiko Baschenegger, Dr. med. Andreas Bauer, Dr. med. Dirk Brügger, Behin Dadasch, Dr. med. Florian Demetz, Dr. med. Sieglinde Kofler und Dr. med. Markus Niklas. Mein ganz besonderer Dank gilt hierbei meinen Kollegen Andreas Bauer und Dirk Brügger, die mich exzellent in die Methodik der venösen Kompressionsplethysmographie einarbeiteten und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Vielmals danke ich auch sämtlichen Mitarbeitern der Herzanästhesie und der herz-chirurgischen Intensivstation H3A, besonders Frau Dr. med. Elisabeth Salch, Frau Dr. med. Beate Schöllhorn und Frau Dr. med. Marion Weiß.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. B. Reichart, Herrn Prof. H. Reichenspurner und sämtlichen Mitarbeitern der Klinik für Herzchirurgie für die gute Kooperation im Rahmen dieser Studie. Zu besonderem Dank bin ich hierbei Frau Dr. med. Sandra Eifert verpflichtet, die für die Aufklärung sämtlicher Patienten dieser Studie verantwortlich war und dadurch diese Studie außerordentlich unterstützte.

Danke sage ich auch allen Mitarbeitern des anästhesiologischen Labors, besonders Herrn PD Dr. med. Manfred Thiel und Herrn Dr. med. Alexander Chouker.

Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Instituts für klinische Chemie, vor allem Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. A. K. Walli und Herrn PD Dr. med. P. Fraunberger.

Ganz besonders danken möchte ich selbstverständlich auch sämtlichen Patienten, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben und diese Arbeit somit überhaupt erst ermöglichten.

Und zu guter Letzt gilt natürlich besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich in allen Lebenslagen unterstützten.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Sebastian Schröpfer  
Geburtsdatum: 15. Dezember 1973  
Geburtsort: Heidelberg  
Eltern: Siegfried Schröpfer, Diplom-Physiker  
Dr. Ute Schröpfer, Anästhesistin

### Schulbildung

08/1980 - 06/1984 Grundschule in Mosbach/Baden  
08/1984 - 06/1993 Nikolaus-Kistner-Gymnasium in Mosbach/Baden  
06/1993 Abitur

### Zivildienst

10/1993 - 12/1994 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz in Mosbach mit Ausbildung zum Rettungssanitäter

### Hochschulbildung

03/1995 - 03/1998 Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
03/1997 Ärztliche Vorprüfung  
03/1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
seit 04/1998 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
08/2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10/2000 - 02/2001 Erstes PJ-Tertial in der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum Großhadern in München  
02/2001 - 05/2001 Zweites PJ-Tertial in der Chirurgie des Krankenhauses München-Harlaching  
05/2001 - 07/2001 Drittes PJ-Tertial im Department of Cardiology, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Kanada  
07/2001 - 09/2001 Drittes PJ-Tertial auf der 1. medizinischen Intensivstation im Krankenhaus München-Harlaching  
11/2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## **Berufliche Tätigkeit**

05/2002 – 11/2003 Arzt im Praktikum an der Klinik für Anaesthesiologie am  
Universitätsklinikum Großhadern in München

seit 11/2003 Assistenzarzt an der Klinik für Anaesthesiologie am Universitäts-  
klinikum Großhadern in München

## 10. Wissenschaftliche Publikationen

### 10.1 Abstracts

1. S. Schroepfer, S. Eifert, H.C. Reichenspurner & F. Christ, "Changes of capillary filtration coefficient and isovolumetric venous pressure after cardio-pulmonary bypass grafting", J Vasc Res. 2000; 37 (suppl 1): 28.
2. Bauer, D. Brügger, F. Demetz, M. Schmölz, S. Schroepfer, J. Hölz & F. Christ, "Changes in microcirculatory parameters after strenuous physical exercise at high altitude", J Vasc Res. 2000; 37 (suppl 1):15.
3. S. Schroepfer, A. Bauer, S. Eifert, M. Thiel, H.C. Reichenspurner and F. Christ, "Off-pump versus on-pump coronary revascularization: changes in capillary filtration coefficient and isovolumetric venous pressure", Eur J Anaesthesiol. 2001; 18 (suppl 22): 27.
4. S. Schroepfer, S. Eifert, A. Bauer, D. Bruegger, M. Thiel, H.C. Reichenspurner and F. Christ, "Off-pump versus on-pump coronary artery revascularisation: changes in microvascular permeability (CFC, Pvi), Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor", Heart Surg Forum. 2001; 4 (suppl 2): 129.

## Abbildung 1: Einverständniserklärung der Studienpatienten

### Klinikum der Universität München

Klinik für Anaesthesiologie

Großhadern – Innenstadt

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter

PD Dr. Frank Christ • Klinik für Anaesthesiologie – Großhadern  
Marchioninistraße 15 • D-81377 München

### Leiter der Studie

Priv. Doz. Dr. med. Frank Christ

Tel.: 089-7095 3416

München, den \_\_\_\_\_

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist in den nächsten Tagen eine herzchirurgische Operation geplant, bei der Sie einen Bypass für Ihre Herzkranzgefäße erhalten sollen. Für diesen Bypass ist es notwendig, Ihnen eine oder mehrere Venen am Unterschenkel zu entnehmen. Für den langfristigen Erfolg der Operation ist es wichtig, nähere Informationen über die Qualität Ihrer Venen am Bein und der kleinsten Blutgefäße im Körper, den Kapillaren, zu erhalten.

Wir haben ein neues nicht-invasives Verfahren entwickelt, das ermöglicht ohne Verletzung der Haut eine solche Untersuchung der Venen durchzuführen. Sie müssen dafür lediglich für einige Zeit (circa 30-45 Minuten) ruhig auf dem Rücken liegen, wobei eine Manschette ähnlich wie beim Blutdruckmessen schrittweise aufgeblasen wird. Die Veränderungen im Umfang Ihres Unterschenkels werden sodann mit Hilfe eines Computers und eines sehr sensitiven Sensors vermessen. Diese Untersuchungen sollen vor der Operation, unmittelbar nach Ende der Operation auf der Intensivstation, wenn Sie noch schlafen, und circa 5 Tage nach der Operation durchgeführt werden. Dieses Verfahren wurde bereits bei vielen Tausend Menschen angewendet, ohne dass dabei jemals Komplikationen beobachtet wurden.

In einem zweiten Schritt möchten wir untersuchen, ob es im Rahmen der Bypass-Operation zu Störungen der Haut- und Schleimhautdurchblutung kommt. Wir werden dazu kurz einen kleinen Meßfühler auf die Haut und Schleimhaut des Mundes aufbringen. Diese Verfahren geben Aufschluß über die Durchblutung der Gefäße und den Blutfluß durch eine direkte Darstellung auf einem Videomonitor. Diese Lichtquellen werden seit Jahrzehnten bei allen Patienten intraoperativ zur Messung der Sauerstoffsättigung verwendet und sind unschädlich. Am Ende der Messung werden noch die Hauttemperatur und der Blutdruck gemessen, sofern diese nicht schon automatisch kontinuierlich am Monitor angezeigt werden.

Auch diese Untersuchungen sind mit keinem Risiko verbunden und dauern ungefähr





10 bis 15 Minuten. Wir führen sie vor und nach der Operation, sowie mehrfach während der Narkose durch.

Zeitgleich zu allen Meßzeitpunkten wird Ihnen 5 ml Blut aus einer Vene oder einem der bereits vorhandenen Venenkatheter entnommen. Daraus wird der onkotische Druck bestimmt und verschiedene Immunsystemmarker gemessen.

Die medizinisch notwendige Behandlung wird durch diese Untersuchungen nicht verändert oder verzögert. Die Erkennung einer Störung der Hautdurchblutung 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.

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der klinischen Studie über Veränderung der Hautdurchblutung während herzchirurgischer Eingriffe sowie der Untersuchung über die Qualität der Venen und Kapillaren am Unterschenkel einverstanden.

Die Studie wurde mir von Frau/Herrn Dr. \_\_\_\_\_ ausführlich erklärt und ich habe keine weiteren Fragen bezüglich der Durchführung dieser Untersuchung.

Ich bin damit einverstanden, dass diese Daten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen.

Patient/in  
München, den .....  
(Datum) .....  
(Unterschrift)

Arzt/Ärztin  
München, den .....  
(Datum) .....  
(Unterschrift)