

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

Vergleichende Untersuchungen konventioneller und minimierter extrakorporaler  
Zirkulation bei aorto-koronaren Bypassoperationen:  
Beeinflussung der perioperativen Gerinnung

Dissertation

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

Vorgelegt von

Deniz Sema Maktav Çelikmen

aus Istanbul, Türkei

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Reichart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Hasford

Mitbetreuung durch den

Promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. G. Nollert

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2007

Gewidmet meinem Mann Feridun Çelikmen  
und meinen Eltern Derya und Mine Maktav

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>11</b>
2.1	Patienten .....	11
2.1.1	Patientenkollektiv.....	11
2.1.2	Patientenanamnese.....	13
2.2	Operationen .....	16
2.2.1	Die konventionelle extrakorporale Zirkulation (KEKZ).....	16
2.2.1.1	Der Aufbau der KEKZ .....	16
2.2.1.2	Das Primingvolumen der KEKZ .....	17
2.2.1.3	Die Kardioplegie bei der KEKZ.....	17
2.2.2	Die miniaturisierte extrakorporale Zirkulation (MEKZ).....	17
2.2.2.1	Der Aufbau der MEKZ.....	17
2.2.2.2	Das Primingvolumen der MEKZ.....	19
2.2.2.3	Die Kardioplegie bei der MEKZ.....	19
2.2.3	Anästhesie und perioperatives Management .....	21
2.3	Messungen .....	22
2.3.1	Laborparameter.....	22
2.3.2	Kreislaufparameter .....	22
2.3.3	Blutprodukte und Medikation .....	23
2.3.4	Messwerte der Herz-Lungen-Maschine und Blutgasanalyse .....	24
2.4	Statistische Methoden .....	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
3.1	Laborergebnisse .....	26
3.1.1	Blutbild .....	26
3.1.1.1	Hämatokrit .....	26
3.1.1.2	Hämoglobin .....	27
3.1.2	Erythrozyten .....	29
3.1.3	Gerinnungsparameter .....	30
3.1.3.1	Thrombozyten .....	30
3.1.3.2	Fibrinogen .....	31
3.1.3.3	Antithrombin III .....	32
3.1.3.4	D-Dimere .....	33
3.1.3.5	International Normalized Ratio (INR).....	34
3.1.3.6	Partielle Thromboplastinzeit (PTT).....	35
3.1.4	Herzenzyme .....	37
3.1.4.1	Troponin I .....	37
3.1.4.2	Kreatinphosphokinase (CK).....	38
3.1.4.3	Kreatinphosphokinase vom Myokardtyp (CK-MB).....	39
3.2	Intensivparameter .....	40
3.2.1	Postoperative Ergebnisse.....	40

3.2.2	Postoperative Komplikationen.....	41
3.3	Blutverlust .....	41
3.4	Blutprodukte .....	41
3.5	Medikation .....	42
3.6	Kreislaufparameter, Blutgase und HLM-Daten .....	43
3.6.1	Kreislaufparameter .....	43
3.6.1.1	Mittlerer arterieller Druck und Zentralvenendruck .....	43
3.6.1.2	Temperatur .....	43
3.6.2	Daten der Herz-Lungen-Maschine und Blutgasanalyse.....	44
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>45</b>
4.1	Diskussion der Methode .....	45
4.1.1	Patienten und Operationen .....	45
4.1.2	Unterschiede zwischen der MEKZ und KEKZ.....	45
4.1.2.1	Das Primingvolumen der MEKZ und KEKZ.....	46
4.1.2.2	Heparinbeschichtung der inneren Oberflächen.....	47
4.1.2.2.1	Carmeda-bioaktive Oberfläche.....	47
4.1.2.3	Vergleich von Zentrifugalpumpe mit der Rollerpumpe .....	51
4.1.2.4	Vergleich von Blutkardioplegie mit kristalloider Lösung .....	52
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	53
4.2.1	Aktivierung der Koagulation .....	53
4.2.2	Laborparameter .....	55
4.2.2.1	D-Dimere .....	55
4.2.2.2	INR.....	56
4.2.2.3	PTT .....	57
4.2.2.4	Antithrombin III .....	57
4.2.2.5	Fibrinogen .....	59
4.2.2.6	Thrombozyten .....	59
4.2.2.7	Herzenzyme .....	60
4.2.2.8	Klinische Parameter .....	61
4.2.2.9	Sicherheitsmängel des MEKZ-Systems.....	61
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>79</b>
7.1	Verzeichnis der Tabellen .....	79
7.2	Verzeichnis der Abbildungen .....	80
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>82</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACT	Activated clotting time
AP	Angina Pectoris
APG	Abnormal Pressure Gradient
AT-III	Antithrombin III
BE	Basenüberschuss
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatinphosphokinase
CK-MB	Kreatinphosphokinase vom Myokardtyp
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FFP	Fresh frozen plasma
FiO <sub>2</sub>	Volumenanteil des Sauerstoffs am Atemgas
FSP	Fibrinolytische Produkte
Hb	Hämoglobin
HES	Hydroxyethylstärke
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
INR	International Normalized Ratio
KEKZ	Konventionelle extrakorporale Zirkulation
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MEKZ	Miniaturisierte extrakorporale Zirkulation
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass

pCO <sub>2</sub>	Partialdruck des Kohlendioxids
pO <sub>2</sub>	Partialdruck des Sauerstoffs
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
rt-PA	Recombined tissue-Plasminogen-Activator
SEM	Mittlerer Standardfehler des Mittelwertes
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TK	Thrombozytenkonzentrat
TZ	Thrombinzeit
VE	Vollelektrolytlösung
ZVD	Zentralvenendruck

## 1 EINLEITUNG

Die Entwicklung der modernen Herzchirurgie wäre ohne die Herz-Lungen-Maschine (HLM) undenkbar gewesen. In der koronaren Bypasschirurgie bedeutet ihre Anwendung zusammen mit dem kardioplegischen Herzstillstand ein blutfreies, unbewegliches Operationsgebiet und erlaubt somit eine präzise Anastomosentechnik. Die erste Operation mit Hilfe einer funktionierenden Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurde von dem amerikanischen Chirurg Gibbon 1953 (Verschluss eines Vorhofseptumdefektes bei einem jungen Mädchen) erfolgreich vorgenommen. Pro Jahr werden in Deutschland knapp 100.000 und weltweit mehr als 1 Million operative Eingriffe mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durchgeführt, wodurch sich ein erhebliches Interesse an den durch die EKZ ausgelösten Komplikationen ergibt [Wendel 1999].

Im Vergleich zu anderen großen herzchirurgischen Eingriffen kommt es bei den Eingriffen mit der EKZ gehäuft zur Ausbildung eines sogenannten "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS) mit der Aktivierung des Gerinnungssystems und einem erhöhten Transfusionsbedarf [Jerrold 2003]. Auslösend für diese Komplikationen sind neben dem chirurgischen und anästhesiologischen Operationstrauma, die pathophysiologischen Gegebenheiten der EKZ, wie Hämodilution, mechanische Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile, Kontakt des Blutes mit Luft sowie künstlichen Oberflächen [Edwards 1994, Fitzgibbon 1996, Johnell 2002].



Der Vergleich von Bypassoperationen in konventioneller Technik mit der EKZ zu Bypassoperationen ohne die EKZ (OPCAB-Verfahren) konnte zeigen, dass während der OPCAB-Verfahren die Aktivierung der Koagulation geringer, Organschäden (Niere, Gehirn) seltener und der Transfusionsbedarf niedriger sind, so dass die oben genannten Komplikationen auf die EKZ zurückzuführen sind [Patel 2002, Wildhirt 2001]. Allerdings ist es nicht möglich, alle Bypassoperationen in OPCAB-Technik durchzuführen. Daher wird die Idee verfolgt, das EKZ-System so weit wie möglich zu verkleinern, und so die Traumatisierung und Aktivierung von Blutbestandteilen zu reduzieren (Minimale Extrakorporale Mikrozirkulation). Durch eine Reduzierung und Modifikation der Fremdoberfläche (Heparinbeschichtung des Schlauchsystems), ein vermindertes Primingvolumen, sowie den Einsatz einer Zentrifugalpumpe anstatt einer Rollerpumpe hofft man diese Ziele zu erreichen. Weiterhin wird Blut, das sich intraoperativ im Perikardsack sammelt, nicht direkt in die Herz-Lungen-Maschine zurückgepumpt, sondern vorher in einem Cellsaver gereinigt und dann retransfundiert. Durch dieses Vorgehen werden Bestandteile aus dem Blut gefiltert, die sich zu Mikroembolien in den Gehirnkapillaren entwickeln können (Integrine, Cytokine, Fibrin, Fettbestandteile, Thromben, etc.) [Appelblad 2002]. Erste Studien, bei denen eine Heparinbeschichtung [Fosse 1995, Fosse 1994, Martens 2001, Svenmarker 2002] und Zentrifugalpumpen [Borst 1999, Moen 1996] angewendet wurden und zusätzlich auf einen Kardiotomiesauger verzichtet wurde [Johnell 2002], zeigten vielversprechende Ergebnisse mit einer Verringerung der Morbidität.

Um den Wert dieser neuen EKZ beurteilen zu können, wurden die Patienten der vorliegenden Studie während der Operationen mit der extrakorporalen Zirkulation überwacht, und laborchemische und klinische Parameter als Zielparameter

dokumentiert. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die Vergleichsgruppe wurde konventionell und die Studiengruppe mit der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine operiert. Der Wert der Intervention soll primär durch eine Verminderung vom Drainageblutverlust, sowie die Abnahme von Transfusionen und Gerinnungsstörungen belegt werden; klinische Parameter wie Mortalität, Liegedauer, Beatmungsdauer, Katecholaminbedarf sind sekundäre Zielparameter, die aufgrund der relativ kleinen Patientengruppe kaum unterschiedlich zwischen den Gruppen sein dürften. Als Marker für die Gerinnung wurden Thrombozyten, Fibrinogen, D-Dimer, Antithrombin III (AT III), partielle Thromboplastinzeit (PTT), international normalized ratio (INR) bestimmt. Mit der miniaturisierten extrakorporalen Zirkulation wurde das Ziel verfolgt, eine verbesserte und patientenschonendere Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zu den konventionellen Herz-Lungen-Maschinen zu entwickeln.

## **2           METHODEN**

### 2.1           Patienten

#### 2.1.1        Patientenkollektiv

Die prospektive, randomisierte Vergleichsuntersuchung, die am 13.02.2003 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität München genehmigt wurde, wurde an 30 Patienten durchgeführt. Einschlusskriterium für die Studie war eine selektive aorto-koronare Bypassoperation mit der Herz-Lungen-Maschine. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die 30 Patienten wurden präoperativ im Klinikum Großhadern aufgenommen und aufgeklärt. Nach Einwilligung der Patienten wurden sie durch ein 1:1 Losverfahren in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe (n=15) wurde mit der miniaturisierten extrakorporalen Zirkulation (MEKZ) operiert und bestand aus zehn männlichen und fünf weiblichen Patienten. Das Durchschnittsalter betrug  $70,4 \pm 1,5$  Jahre. Die Gruppe, die mit der konventionellen extrakorporalen Zirkulation (KEKZ) operiert wurde, bestand aus dreizehn männlichen und zwei weiblichen Patienten, deren Durchschnittsalter  $65,5 \pm 2,9$  Jahre war. Jeder Patient hatte die Möglichkeit zu jedem Zeitpunkt der Studie ohne Angaben von Gründen zurückzutreten.

Planmäßig sollte jede Studiengruppe aus 30 Patienten bestehen. Aufgrund der Sicherheitsrisiken wurde die Studie zu Zwecken der Zwischenauswertung abgebrochen.

**Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien**

<b>Einschlusskriterium</b>	Selektive aorto-koronare Bypassoperation mit der Herz-Lungen-Maschine
<b>Ausschlusskriterien</b>	Kombinierte herzchirurgische oder Eingriffe mit Eröffnung einer Herzhöhle
	Alter unter 18 Jahren
	Gewicht > 80kg
	Bewußtseinsgetrübter Patient
	Schwere vorbestehende akute neurologische oder psychiatrische Erkrankung
	Präoperative Medikation mit Kortison
	Akute Infektion
	Notfallindikation
	Myokardinfarkt innerhalb der letzten präoperativen Woche
	Medikation mit Clopidogrel innerhalb der letzten präoperativen Woche
	INR Wert > 2, Hämoglobin (Hb) < 8
	Hämatologische und onkologische Systemerkrankungen
	Präoperative Dialysepflicht
	Reoperationen
	Präoperative intra-aortale Ballonpumpe

### 2.1.2 Patientenanamnese

Alle Patienten wurden nach Aufklärung und Einwilligung anamnestisch nach kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen und präoperativ genommenen herzwirksamen Medikamenten befragt. In der kardiologischen Anamnese wurden die Patienten in die Herzinsuffizienz-Klassifizierung (NYHA: New York Heart Association) und die Angina-Pectoris (AP) Klassifikation (CCS: Canadian Cardiovascular Society) eingeteilt. Die Patientenanamnese, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen und die präoperativ genommenen herzwirksamen Medikamente sind in Tabelle 2-5 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Anamnese der Patienten**

	MEKZ [n]	KEKZ [n]	p
Alter [Jahre]	70,4 ± 1,5	65,5 ± 2,9	0,36
Geschlecht [m/w]	10/5	13/2	0,21
Größe [cm]	165,7 ± 1,7	171,3 ± 1,5	0,03
Gewicht [kg]	71,3 ± 2,7	74,0 ± 2,1	0,49
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,79 ± 0,04	1,86 ± 0,03	0,25
<b><u>Kardiovaskuläre Anamnese</u></b>			
Subjektive Leistungsminderung	11 (73%)	11 (73%)	1,00
Ruhe-Angina pectoris	4 (27%)	5 (33%)	1,00
Belastungs-Angina pectoris	10 (67%)	15 (100%)	0,02
Ruhedyspnoe	3 (20%)	4 (27%)	1,00
Belastungsdyspnoe	12 (80%)	8 (53%)	0,25
Arrhythmie	0	1 (7%)	1,00
Chronische pulmonale Obstruktion	1 (7%)	1 (7%)	1,00
Ejektionsfraktion [%]	57,1 ± 3,3	59 ± 4,1	0,84
<b><u>Herzinsuffizienzstadium</u></b>			
NYHA 1	0	0	
NYHA 2	7 (47%)	6 (40%)	1,00
NYHA 3	4 (27%)	4 (27%)	1,00
NYHA 4	4 (27%)	5 (33%)	1,00
<b><u>Angina Pectoris Klassifikation</u></b>			
CCS 1	0	0	
CCS 2	7 (47%)	4 (27%)	0,72
CCS 3	4 (27%)	6 (40%)	0,70
CCS 4	4 (27%)	5 (33%)	1,00

Tabelle 2: MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation; KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation; NYHA = New York Heart Association; CCS = Canadian Cardiovascular Society (CCS) [Nollert 2005].

**Tabelle 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten**

	MEKZ [n]	KEKZ [n]	P
<b>Hyperlipidämie</b>	13 (7%)	14 (93%)	1,00
<b>Nikotinabusus</b>	6 (40%)	9 (60%)	0,47
<b>Arterieller Hypertonus</b>	13 (87%)	13 (87%)	1,00
<b>Adipositas</b>	7 (47%)	3 (20%)	0,25
<b>Diabetes mellitus</b>	5 (33%)	3 (20%)	0,68
<b>Familiäre Disposition</b>	7 (47%)	7 (47%)	1,00
<b>Hyperurikämie</b>	1 (7%)	3 (20%)	0,60
<b>Endokarditis</b>	0	0	

Tabelle 3: MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation; KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation.

**Tabelle 4: Vorerkrankungen der Patienten**

	MEKZ [n]	KEKZ [n]	P
<b>Nierenfunktionstörung</b>	4 (27%)	3 (20%)	1,00
<b>Arterielle Gefäßerkrankung</b>	3 (20%)	4 (27%)	1,00
<b>Venöse Vorerkrankung</b>	4 (27%)	3 (20%)	1,00
<b>Gastrologische Vorerkrankung</b>	3 (20%)	3 (20%)	1,00
<b>Hepatische Vorerkrankung</b>	2 (13%)	1 (7%)	1,00
<b>Pulmonologische Vorerkrankung</b>	2 (13%)	2 (13%)	1,00
<b>Neurologische Vorerkrankung</b>	0	2 (13%)	0,48
<b>Tumore</b>	1 (7%)	0	1,00

Tabelle 4: MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation; KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation.

**Tabelle 5: Präoperative Medikamenteneinnahme**

	MEKZ [n]	KEKZ[n]	P
<b>β-Blocker</b>	12 (80%)	12 (80%)	1,00
<b>Lipidsenker</b>	9 (60%)	9 (60%)	1,00
<b>Nitropräparat</b>	9 (60%)	7 (47%)	0,72
<b>Diuretikum</b>	6 (40%)	3 (20%)	0,43
<b>Ca-Antagonist</b>	2 (13%)	2 (13%)	1,00
<b>ACE-Hemmer</b>	2 (13%)	2 (13%)	1,00

Tabelle 5: MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation; KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation

## 2.2 Operationen

### 2.2.1 Die konventionelle extrakorporale Zirkulation (KEKZ)

#### 2.2.1.1 Der Aufbau der KEKZ

Für die konventionelle extrakorporale Zirkulation (Sarns 9000) wurden sterile, nicht heparinbeschichtete Schläuche, 4 Rollerpumpen, ein heparinbeschichteter Membranoxygenator (Affinity NT, Medtronic), ein Kardiotomiesauger und ein venöses Reservoir (D744, Dideco, Mirandola, Italien) benutzt. Während der EKZ wurde das Blut im Operationsgebiet durch den Kardiotomiesauger abgesaugt und ins venöse Reservoir geleitet. Vor und nach der EKZ wurde das abgesaugte Blut in einem Cellsaver (Fresenius AG, Bad Homburg) gewaschen und über einen arteriellen Filter (40µ, Pall, East Hill, NY) reinfundiert.



### 2.2.1.2 Das Primingvolumen der KEKZ

Das KEKZ-Primingvolumen besteht aus 1500 ml Flüssigkeit, die sich aus 500 ml Elektrolytlösung, 500 ml Hydroxyethylstärke (HES), 50 ml 8,4%ige Natriumbikarbonatlösung, 200 ml 2 Millionen IE Aprotinin und 20%ige Mannitlösung (3ml/kg Körpergewicht) zusammensetzt. 5000 IE Heparin wurden zusätzlich zur systemischen Antikoagulation ins System gegeben.

### 2.2.1.3 Die Kardioplegie bei der KEKZ

Für die KEKZ-System wurde die kristalloide Lösung nach Bretschneider (HTK, Custodiol, Dr. Franz Köhler Chemie) verwendet. Sie besteht aus 10,0 mmol/l Kaliumchlorid, 15,0 mmol/l Natriumchlorid, 17,0 mmol/l 25%iger Chlorwasserstoff, 2,0 mmol/l Mannitlösung, 4,0 mmol/l Magnesiumchlorid und 198,0 mmol/l L-Histidin. Insgesamt wurden  $1468 \pm 204$  ml Kardioplegielösung verabreicht.

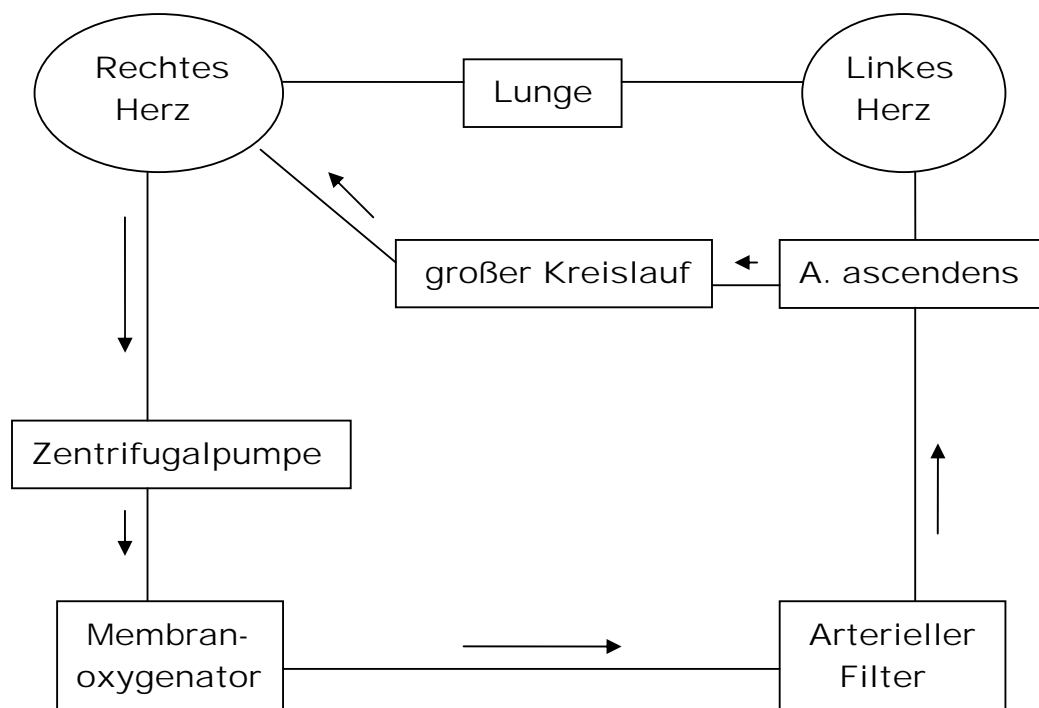
## 2.2.2 Die miniaturisierte extrakorporale Zirkulation (MEKZ)

### 2.2.2.1 Der Aufbau der MEKZ

Das MEKZ-System ist ein geschlossenes Schlauchsystem, das mit einer besonderen Heparinbeschichtung ausgestattet ist (Carmeda Beschichtung, Medtronic Inc., Minneapolis, MN). Bei der Carmeda Beschichtung wird das Heparin kovalent an die Oberfläche gebunden, wobei das spezifische AT-III-bindende Polysaccharid erhalten bleibt ("End-Point-Attachment" von Heparin). Eine solche Oberfläche ist in der Lage,

die thromboresistenten Eigenschaften des intakten Gefäßendothels nachzuahmen (Abb. 14) [Larm 1983].

Das MEKZ-System hat kein Kardiotomiereservoir. Abgesaugtes Blut aus dem Operationsgebiet wird in einem Cellsaver (Fresenius AG, Bad Homburg) gereinigt und dann reinfundiert. Weitere Bestandteile der MEKZ sind ein heparinbeschichteter Membranoxygenator (Affinity NT Carmeda, Medtronic), ein arterieller Filter (40 $\mu$ , Carmeda; Medtronic) und eine Zentrifugalpumpe (BP 80, Medtronic). Da das MEKZ-System keinen Luftfilter besitzt, stoppt die Maschine umgehend, wenn Luft in die Maschine dringt. Der Aufbau des MEKZ-Systems wird in Abb. 1 noch einmal schematisch dargestellt.



**Abb.1: Schematische Darstellung der miniaturisierten extrakorporalen Zirkulation (MEKZ). Geschlossenes System mit einer Zentrifugalpumpe, einem heparinbeschichteten Membranoxygenator, einem arteriellen Filter, heparinbeschichteten Schläuchen und ohne venöses Reservoir.**

### 2.2.2.2 Das Primingvolumen der MEKZ

Das Primingvolumen der Maschine besteht insgesamt aus 800 ml Flüssigkeit, die sich aus 500 ml Vollelektrolytlösung (VE), 100 ml HES und 200 ml 20%iger Mannitlösung zusammensetzt.

### 2.2.2.3 Die Kardioplegie bei der MEKZ

Für das MEKZ-System wurde die Blutkardioplegie nach Calafiore verwendet, die aus 40 ml 14,9%iger Kaliumchlorid- und 8 ml 50% Magnesiumsulfatlösung besteht [Calafiore 1994, 1995]. Das Herz wurde zu Beginn mit  $17 \pm 2$  ml kardioplegiert, und die Kardioplegielösung wurde antegrad alle 20 Minuten intermittierend appliziert ( $23 \pm 4$  ml). Ein Gesamtvolumen von  $40 \pm 4$  ml wurden appliziert.

**Tabelle 6: Vergleich der Bestandteile von MEKZ und KEKZ**

<b>MEKZ</b>	<b>KEKZ</b>
Geschlossenes System	Offenes System
Carmeda-Heparinbeschichtung des Schlauchsystems	Keine Heparinbeschichtung des Schlauchsystems
Heparinbeschichteter Oxygenator (Affinity NT Carmeda, Medtronic)	Heparinbeschichteter Oxygenator (Affinity NT Carmeda, Medtronic)
Arterieller Filter (40µ Carmeda, Medtronic)	Arterieller Filter (40 µ Pall, East Hill)
Eine Zentrifugalpumpe (BP 80; Medtronic)	Vier Rollenpumpen
Kein venöses Reservoir	Kardiotomiereservoir (D744; Dideco)
800 ml Primingvolumen	1500 ml Primingvolumen
OP-Feld-Sauger	Kardiotomiesauger
Blutkardioplegie nach Calafiore	kristalloide Kardioplegie nach Bretschneider
Cellsaver (Fresenius AG, Bad Homburg)	Cellsaver (Fresenius AG, Bad Homburg)

Tabelle 6: MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ= konventionelle extrakorporale Zirkulation.

### 2.2.3 Anästhesie und perioperatives Management

Anästhesie wurde mit 0,3 mg/kg Etomidate, 0,3 µg/kg Sufentanil und 0,3 mg/kg Midazolam eingeleitet. bekam jeder Patient 0,1 mg/kg Pancuronium Für die Muskelrelaxation. Nach der Einleitung der Anästhesie wurde eine kontrollierte Beatmung mit FiO<sub>2</sub> von 0,5 eingerichtet. Die Anästhesie wurde in der MEKZ-Gruppe mit Fentanyl (je nach Bedarf, Dosiserhöhungen von 0,5 mg) und Propofol, in der KEKZ-Gruppe mit Fentanyl und Isofluran (0,6 – 0,8 Vol%) aufrechterhalten.

Eine "activated clotting time“ (ACT) von mehr als 250 Sekunden in der MEKZ-Gruppe und mehr als 400 Sekunden in der KEKZ-Gruppe wurde nach einer Heparin-gabe von 150 IE/kg in der MEKZ-Gruppe und 300 IE/kg in der KEKZ-Gruppe erreicht. Nach Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofohrs wurde die EKZ gestartet. Während der EKZ wurden ein Blutfluß von 2,4 l/min/m<sup>2</sup> und eine milde systemische Hypothermie (32°C) angewandt. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde das Heparin mit Protamin antagonisiert.

**Tabelle 7: Operative Daten**

	<b>MEKZ n = 15</b>	<b>KEKZ n = 15</b>	<b>p</b>
<b>Op-Zeit [min]</b>	240 ± 15	225 ± 12	0,65
<b>Bypass-Zeit [min]</b>	96,9 ± 6,7	87,3 ± 6,9	0,17
<b>Aortenabklemmzeit [min]</b>	71,3 ± 5,8	59,3 ± 5,4	0,20
<b>Reperfusionzeit [min]</b>	26,0 ± 2,2	27,0 ± 2,9	0,81
<b>Anzahl der Bypässe</b>	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,1	0,49
<b>Arterielle Bypässe</b>	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,43

Tabelle 7: MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation [Nollert 2005].

## 2.3 Messungen

### 2.3.1 Laborparameter

Von jedem Patienten wurde zu 6 Messzeitpunkten Blut abgenommen und untersucht. Die 6 Meßzeitpunkte waren: präoperativ, 30 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation, 15 Minuten nach Öffnen der Aortenklemme, bei Operationsende, 6 Stunden postoperativ und am ersten postoperativen Tag. Laboruntersuchungen enthielten neben den Routineparametern wie Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), Erythrozyten auch die Myokardmarker Troponin I, Kreatininphosphokinase (CK), Kreatininphosphokinase vom Myokardtyp (CK-MB), sowie Gerinnungsparameter wie Antithrombin III, International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT), D-Dimere, Fibrinogen und Thrombozyten. Eine Übersicht über die perioperativen Blutentnahmen zeigt Tabelle 8.

### 2.3.2 Kreislaufparameter

Bei allen Patienten wurde perioperativ über eine ösophageale und transurethrale, postoperativ über eine rektale Sonde die Körpertemperatur gemessen. Zusätzlich wurden kontinuierlich der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) und zentralvenöse Venendruck (ZVD) aufgezeichnet.

**Tabelle 8: Übersicht über die perioperativen Blutentnahmen**

Labor	Präoperativ	30 min nach Begin der EKZ	15 min nach Öffnen der Aortenklammer	OP-Ende	6 h p.o.	1.Tag p.o
Hk						
Hb						
Troponin I						
CK						
CK-MB						
AT III						
Fibrinogen						
INR						
PTT						
D-Dimere						
Thrombozyten						
Erythrozyten						

Tabelle 8: Neben Parametern wie Hämatokrit (Hk), Hämoglobin (Hb), Kreatininphosphokinase (CK), CK vom Myokardtyp (CK-MB) wurden Antithrombin III (AT-III), International normalized ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT) und weitere Parameter zur Erfassung der Gerinnung zu sechs verschiedenen Zeitpunkten bestimmt.

### 2.3.3 Blutprodukte und Medikation

Perioperativ wurden die Gaben von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP)), Infusionen, Medikamenten, sowie die Blutzufuhr über den Cellsaver dokumentiert.

### 2.3.4 Messwerte der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und Blutgasanalyse

Während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurden der Blut- und Gasfluss, Volumenanteil von Sauerstoff am Atemgas ( $FiO_2$ ) kontinuierlich überwacht und jeweils 30 Min. nach Beginn der EKZ und 15 Min. nach Öffnen der Aortenklemme aufgezeichnet. Weiterhin wurden anhand venöser Blutgasanalysen Hämoglobin (Hb), der Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ), der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ), die Sauerstoffsättigung ( $O_2$ -Sättigung), der PH-Wert und der Basenüberschuss (BE) gemessen. Eine Übersicht über die Messwerte der HLM und der venösen Blutgasanalyse zeigt Tabelle 9.

**Tabelle 9: Die Daten der HLM und der venösen Blutgasanalyse**

	30 min nach Beginn der EKZ		15 min nach Öffnen der Aortenklemme	
	MEKZ	KEKZ	MEKZ	KEKZ
Gasfluss [l/min]				
Blutfluss [l/min]				
$FiO_2$ [%]				
$pO_2$ [mmHg]				
$pCO_2$ [mmHg]				
PH				
$O_2$ -Sättigung [%]				
BE				
Hb [mg/dl]				

Tabelle 9: EKZ = extrakorporale Zirkulation,  $FiO_2$  = Volumenanteil des Sauerstoffs am Atemgas,  $pO_2$  = Partialdruck des Sauerstoffs,  $pCO_2$  = Partialdruck des Kohlendioxids, BE = Basenüberschuss, Hb = Hämoglobin



## 2.4 Statistische Methoden

Die Zahlenwerte im Text, in den Tabellen und Abbildungen sind jeweils als Mittelwert und mittlerer Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Um quantitative Werte zwischen den Gruppen zu vergleichen, wurde der Student's t-Test benutzt. Vor Anwendung des t-Tests wurden die Daten geprüft, ob ihre Verteilung signifikant von einer Normalverteilung abwich und ob Varianzunterschiede bestanden. Für qualitative Daten wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt. Um Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit zu berechnen, wurden multiple Messwertanalysen (repeated measures analysis) durchgeführt.

Alle statistischen Berechnungen wurde mit dem Programm SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ( $p < 0,05$ ) wurde die Nullhypothese verworfen, und die geprüften Daten wurden als signifikant unterschiedlich angesehen.

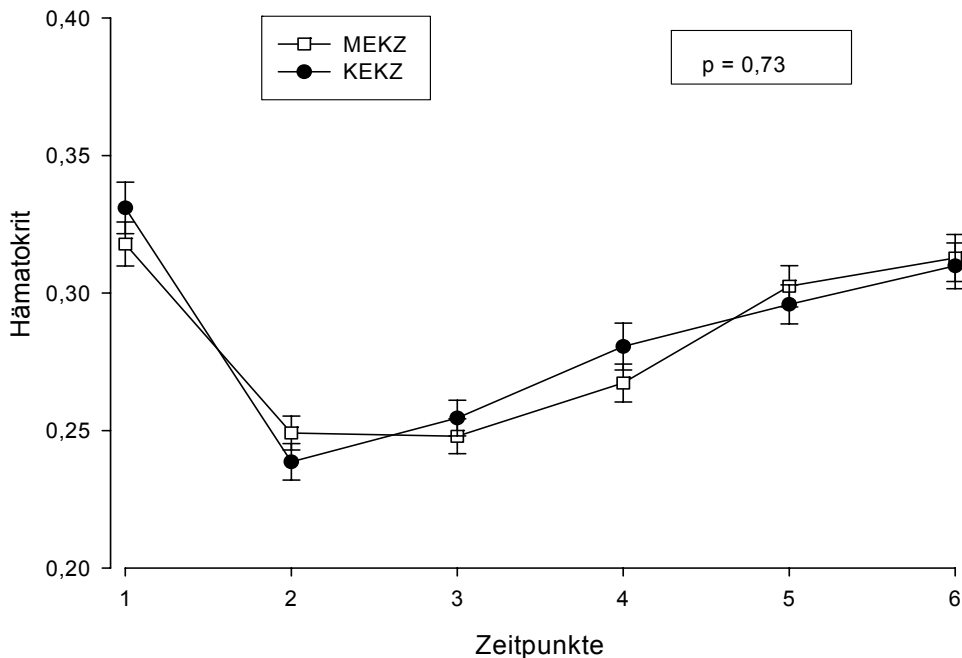
### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Laborergebnisse

##### 3.1.1 Blutbild

##### 3.1.1.1 Hämatokrit

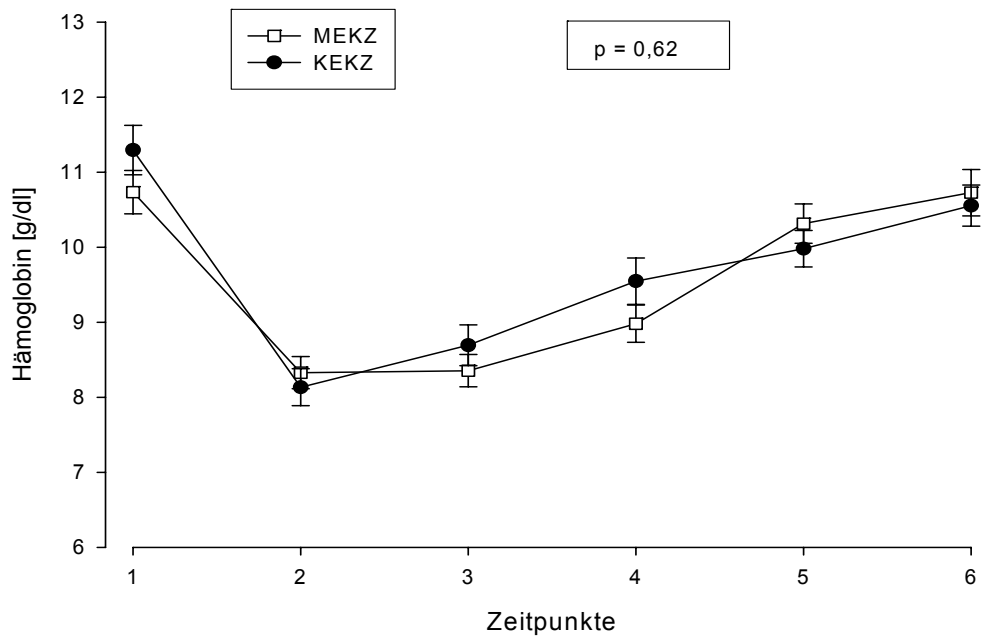
Die Hämatokritwerte lagen präoperativ, während der Operation und postoperativ unter dem Normbereich. In beiden Gruppen nahmen die Werte nach dem Einsatz der EKZ aufgrund der Hämodilution ab. Am ersten postoperativen Tag erreichten die Werte in beiden Gruppen ihr Ausgangsniveau. Beide Kurven zeigten einen ähnlichen Verlauf. Zu keinem Zeitpunkt konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden ( $p = 0,73$ ).



**Abb. 2: Verlauf des Hämatokrits.** Die Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,73$ ) zwischen der miniaturisierten extrakorporalen Zirkulation (MEKZ) und der konventionellen extrakorporalen Zirkulation (KEKZ). Die Zeitpunkte sind folgendermaßen definiert: 1= präoperativ, 2 = 30 Min. nach Beginn der EKZ, 3 = 15 Min. nach Öffnung der Aortenklammer, 4 = postoperativ, 5 = 6 Stunden postoperativ und 6 = erster postoperativer Tag. Normalwert: 0,45 – 0,52 (Männer), 0,37 – 0,48 (Frauen)

### 3.1.1.2 Hämoglobin

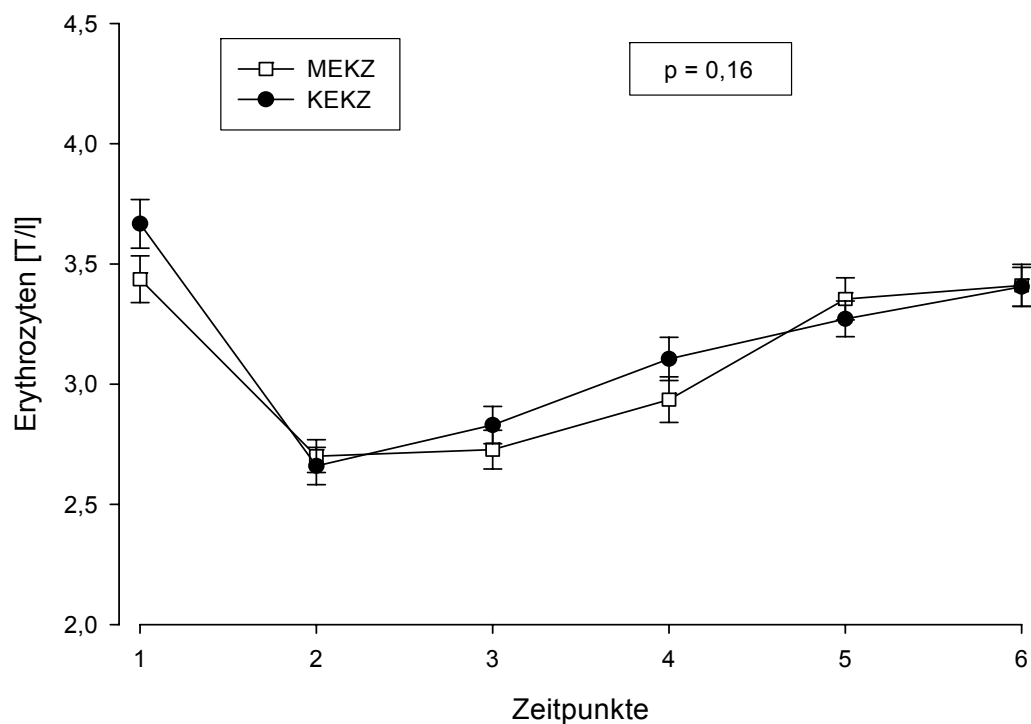
Der Ausgangshämoglobinwert in der MEKZ-Gruppe betrug  $10,73 \pm 0,29$  g/dl und in der KEKZ-Gruppe  $11,29 \pm 0,33$  g/dl. Im Verlauf zeigten die errechneten Werte einen Abfall auf einen Minimalwert von  $8,33 \pm 0,21$  g/dl in der MEKZ-Gruppe und  $8,13 \pm 0,25$  g/dl in der KEKZ-Gruppe, weil durch den Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine eine Hämodilution auftrat. 15 Minuten nach Öffnen der Aortenklemme wurde in der KEKZ-Gruppe ein Hb-Anstieg auf  $8,69 \pm 0,27$  g/dl beobachtet, wobei der Hb-Wert in der MEKZ-Gruppe keinen nennenswerten Anstieg zeigte. Nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation stiegen die Werte in beiden Gruppen durch die Aufhebung des Verdünnungseffektes weiter an. Es wurde jedoch der Ausgangshämoglobinwert in der KEKZ-Gruppe nicht mehr erreicht (Hb-Wert am ersten postoperativen Tag betrug  $10,55 \pm 0,27$  g/dl). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte zu keinem Messzeitpunkt ermittelt werden ( $p = 0,62$ ).



**Abb. 3: Verlauf des Hämoglobins.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Die Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hämoglobinwerten der MEKZ- und KEKZ-Gruppe ( $p = 0,62$ ). Hb-Normalwert: 14,0 – 18,0 g/dl

### 3.1.2 Erythrozyten

Die Erythrozytenkonzentration betrug präoperativ  $3,44 \pm 0,1$  T/l in der MEKZ-Gruppe und  $3,67 \pm 0,1$  T/l in der KEKZ-Gruppe. Aufgrund der Hämodilution fielen die Erythrozyten mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation auf Minimalwerte von  $2,7 \pm 0,07$  T/l in der MEKZ-Gruppe und von  $2,66 \pm 0,08$  T/l in der KEKZ-Gruppe ab. 24 h postoperativ stiegen die Werte wieder auf ihr Ausgangsniveau an. Zu keinem Zeitpunkt wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gemessen ( $p = 0,16$ ).

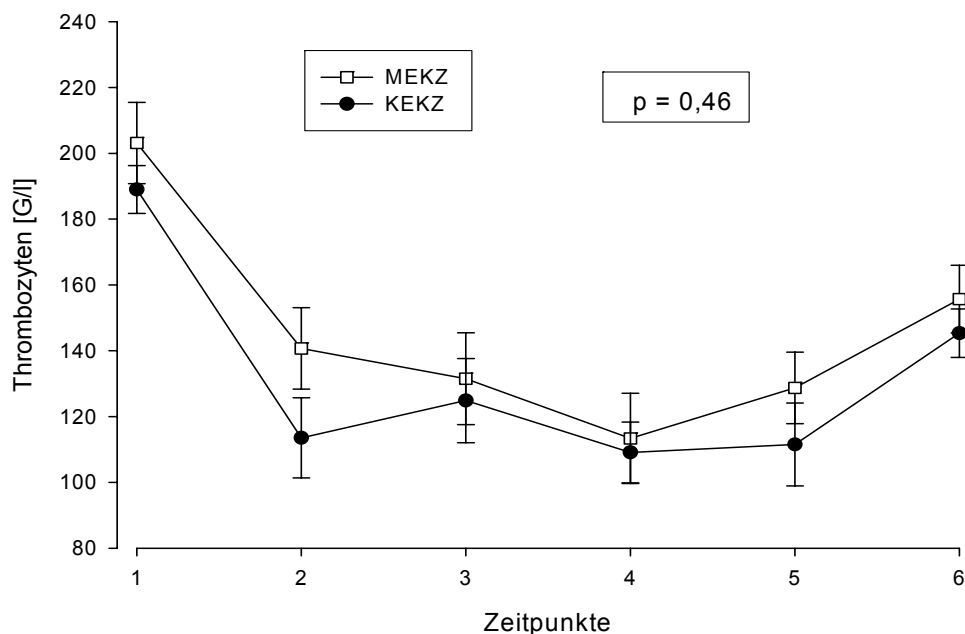


**Abb 4: Erythrozytenkonzentration im Verlauf.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkualtion, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkualtion. Es traten keine signifikanten Unterschiede in der Messwiederholung für die Erythrozytenkonzentration in beiden Gruppen auf ( $p = 0,16$ ). Normbereich: 4,5 – 6,3 T/l

### 3.1.3 Gerinnungsparameter

#### 3.1.2.1 Thrombozyten

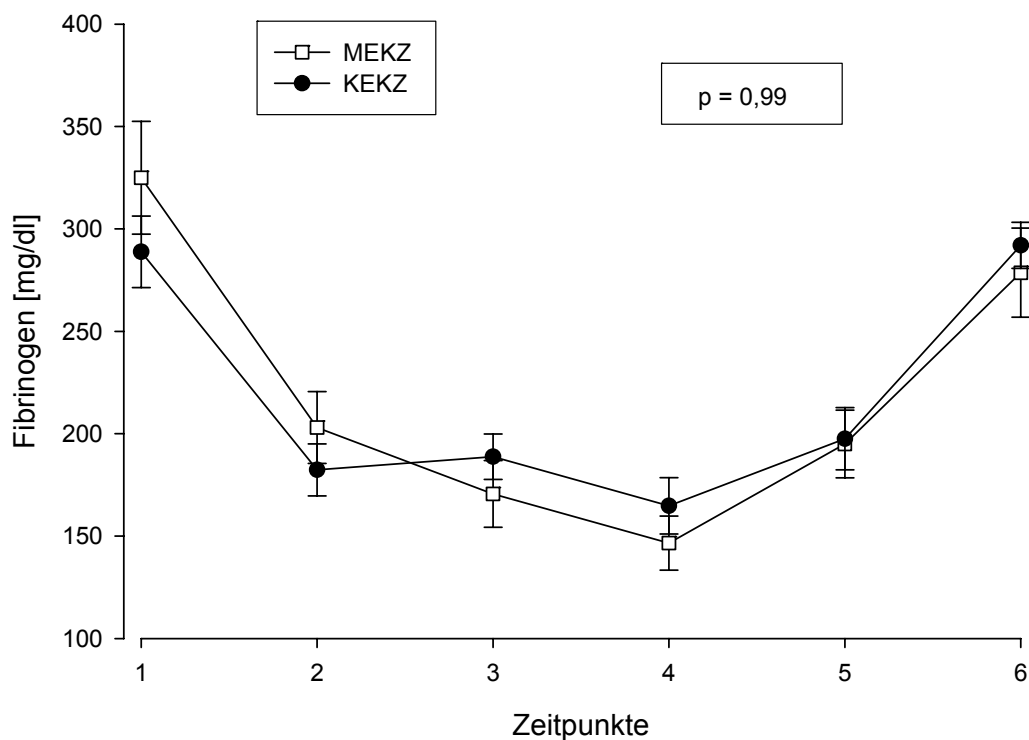
Der Ausgangswert für die Thrombozytenkonzentration betrug in der MEKZ-Gruppe  $203,13 \pm 12,35$  G/l und in der KEKZ-Gruppe  $189,0 \pm 7,26$  G/l. Bis 30 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde in beiden Gruppen ein stetiger Abfall beobachtet. Am Operationsende wurden die niedrigsten Konzentrationswerte für Thrombozyten registriert ( $113,3 \pm 13,7$  in der MEKZ-Gruppe,  $109,1 \pm 9,2$  G/l in der KEKZ-Gruppe). Die Ausgangswerte wurden am ersten postoperativen Tag noch nicht erreicht. Während der Operation erhielt ein Patient in der MEKZ-Gruppe ein Thrombozytenkonzentrat. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen errechnet werden ( $p = 0,46$ ).



**Abb. 5: Verlauf der Thrombozytenzahl.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Die Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Thrombozytenkonzentrationen der MEKZ- und KEKZ-Gruppe ( $p = 0,46$ ). Normalwert: 150-400 G /l.

### 3.1.3.2 Fibrinogen

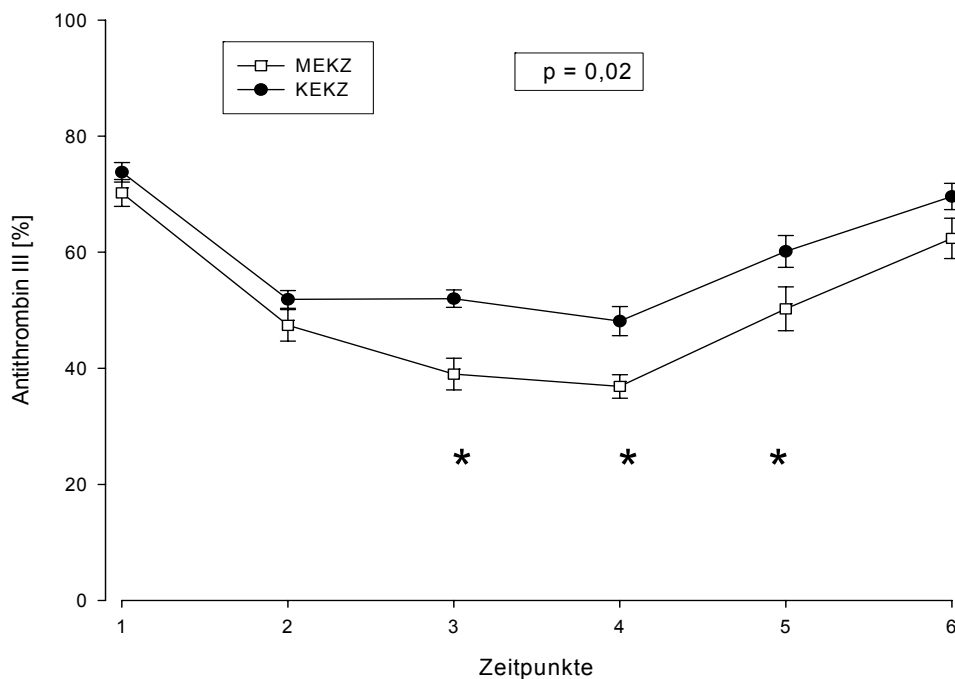
Präoperativ lagen die Fibrinogenwerte für beide Gruppen im Normbereich. Zum Operationsende wurden die niedrigsten Werte für beide Gruppen registriert, wobei beide Werte am unteren Normbereich lagen ( $164,8 \pm 51,4$  mg/dl in der MEKZ-Gruppe,  $146,6 \pm 47,6$  mg/dl in der KEKZ-Gruppe). 6 Stunden nach der Operation waren die Messwerte in beiden Gruppen annähernd gleich. Am ersten postoperativen Tag wurde das Ausgangsniveau von Fibrinogen in der KEKZ-Gruppe erreicht. Der Messwert in der MEKZ-Gruppe lag mit  $278,62 \pm 21,71$  mg/dl unter dem Ausgangswert ( $324,93 \pm 27,52$  mg/dl). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht erhoben werden ( $p = 0,99$ ).



**Abb. 6: Verlauf des Fibrinogens.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Die Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Fibrinogenwerten der MEKZ- und KEKZ-Gruppe ( $p = 0,99$ ). Normalwert: 150-400 mg/dl

### 3.1.3.3 Antithrombin III (AT-III)

Die Ausgangswerte lagen für beide Gruppen im unteren Normbereich bei 70%. Danach fielen sie aufgrund der Hämodilution der extrakorporalen Zirkulation ab. Erst 6 Stunden nach der Operation wurde ein Anstieg der Antithrombin III-Konzentration verzeichnet, der am ersten postoperativen Tag weiter anhielt; jedoch bis dahin im Mittelwert nicht wieder Normalwerte erreicht hatte. In der KEKZ-Gruppe beobachtete man zu drei Messzeitpunkten signifikant höhere AT-III-Werte. Diese drei Messzeitpunkte wurden in der Abbildung 6 durch einen Stern (\*) gekennzeichnet ( $p = 0,02$ ).

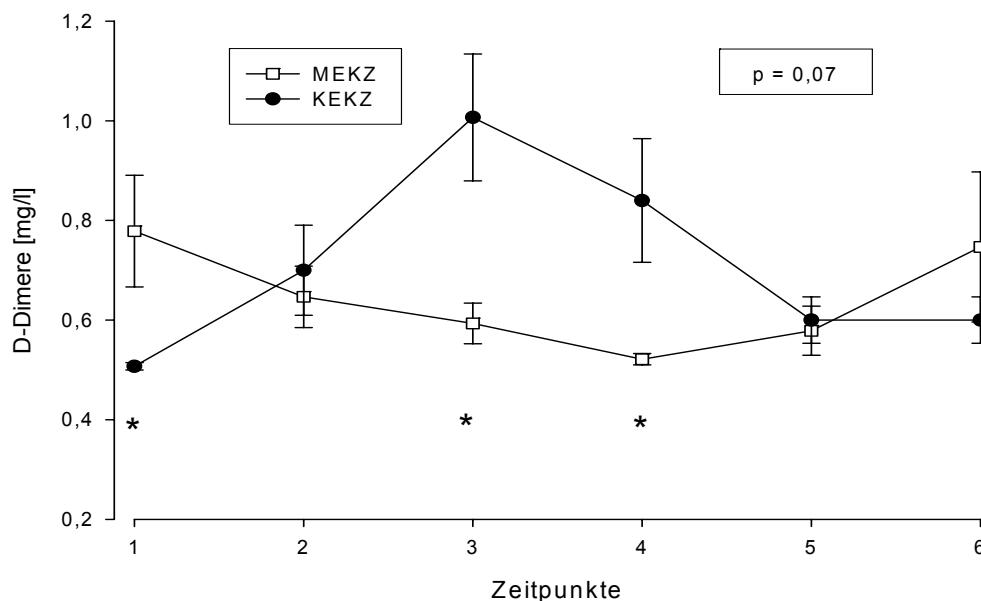


**Abb 7: Verlauf der Antithrombin III-Werte.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Die Messzeitpunkte mit signifikanten Unterschieden beider Gruppen wurden durch einen Stern (\*) gekennzeichnet. Der Unterschied zwischen den Gruppen war aber in der Messwiederholung nicht signifikant ( $p = 0,02$ ). Normalwert: 70 - 120 %.



### 3.1.3.4 D-Dimere

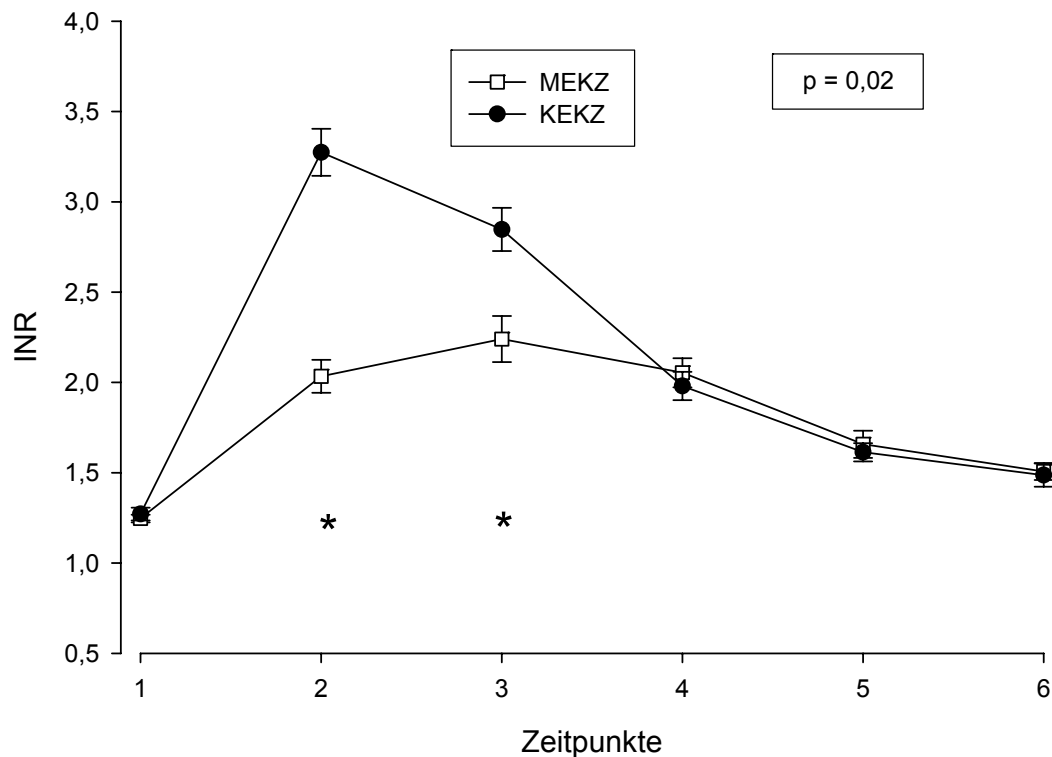
Präoperativ lag der Ausgangswert für D-Dimere in der KEKZ-Gruppe im oberen und in der MEKZ-Gruppe deutlich über dem Normbereich (Normbereich für D-Dimere = 0 - 0,5 mg/l). Während der Operation konnte man einen Abfall der D-Dimere für die MEKZ-Gruppe verzeichnen, wobei die Werte in der KEKZ-Gruppe bis 15 Minuten nach Öffnen der Aortenklemme auf einen Maximalwert von  $1,0 \pm 0,13$  mg/l anstiegen. Am ersten postoperativen Tag wurde in beiden Gruppen das Ausgangsniveau erreicht. Es errechnete sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Messwiederholung ( $p = 0,07$ ). Die einzelnen Messzeitpunkte mit einem signifikanten Unterschied wurden in der Abbildung 8 mit einem Stern (\*) gekennzeichnet.



**Abb. 8: Verlauf der D-Dimere.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Die einzelnen Messzeitpunkte mit einem signifikanten Unterschied wurden mit einem Stern (\*) gekennzeichnet. Der Unterschied zwischen den Gruppen war aber in der Messwiederholung nicht signifikant ( $p = 0,07$ ) (Normalwert: 0 – 0,5 mg/).

### 3.1.3.5 International Normalized Ratio (INR)

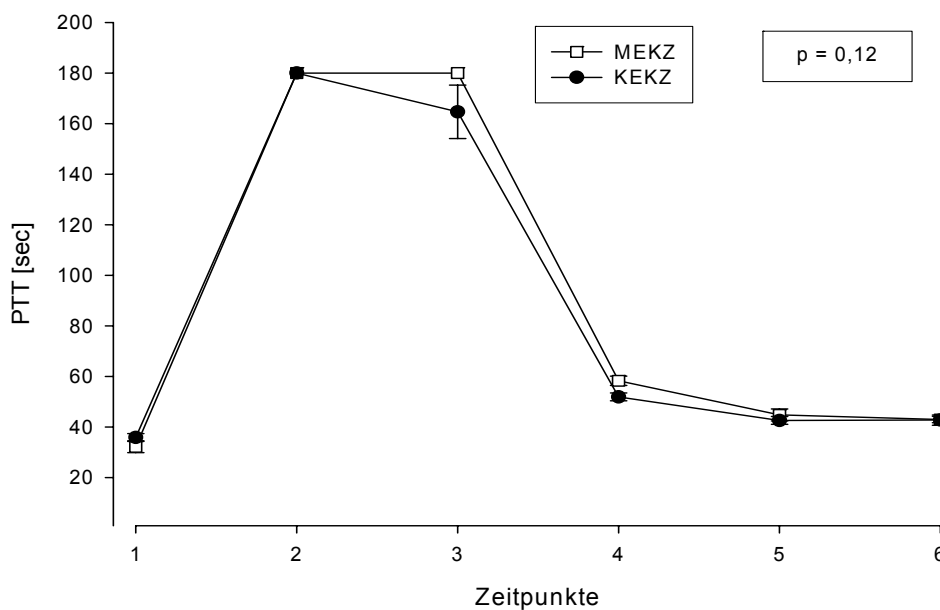
Die Ausgangswerte für INR waren in beiden Gruppen annähernd gleich. Zu Messzeitpunkten 2 (30 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation) und 3 (15 Minuten nach Öffnen der Aortenklemme) beobachtete man signifikant höhere Werte in der KEKZ-Gruppe mit einem Maximalwert von  $3,27 \pm 0,13$  ( $p = 0,02$ ). Am ersten postoperativen Tag erreichten die INR-Werte wieder ihr Ausgangsniveau.



**Abb. 9: Verlauf der INR.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Die Messzeitpunkte mit einem signifikanten Unterschied wurden mit einem Stern (\*) gekennzeichnet. Der Unterschied war zwischen den Gruppen in der Messwiederholung signifikant ( $p = 0,02$ ). Normalwert: 2,0 – 3,0

### 3.1.3.6 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Vor der Operation war die partielle Thromboplastinzeit für beide Gruppen im Normbereich. 30 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation stieg der PTT-Wert auf 180 Sekunden in beiden Gruppen. Am Operationsende wurde in beiden Gruppen einen starken Abfall auf  $58,27 \pm 1,81$  Sekunden in der MEKZ-Gruppe und  $51,93 \pm 1,56$  Sekunden in der KEKZ-Gruppe beobachtet. Ein signifikanter Unterschied wurde zu keinem Messzeitpunkt ermittelt ( $p = 0,12$ ).



**Abb. 10: Verlauf der PTT.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Die Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den PTT-Werten der MEKZ- und KEKZ-Gruppe ( $p = 0,12$ ). Normalwert: 28 – 39 Sekunden

**Tabelle 10: Unterschiede der hämatokritkorrigierten und –unkorrigierten Gerinnungsparameter**

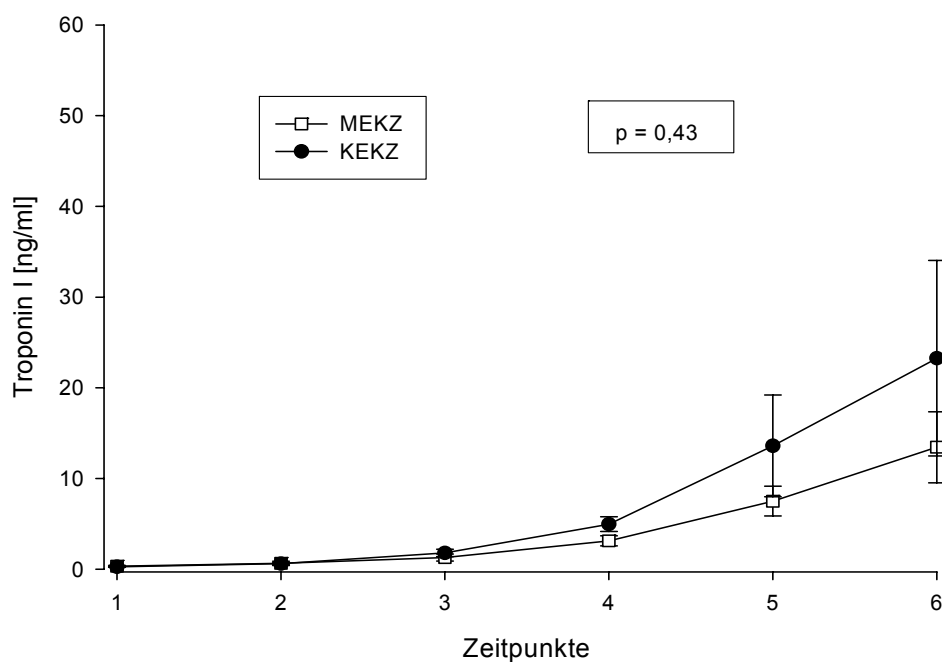
	Prä-operativ	30 min. nach Beginn der EKZ	15 min. nach Öffnung der Aorta	p.o.	6 h p.o.	24 h p.o.	P zwischen den Gruppen	P Innerhalb der Gruppen	P Interaktion
Hämatokrit									
MEKZ	0,32 ± 0,03	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,73	0,24	0,3
KEKZ	0,33 ± 0,04	0,24 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,31 ± 0,03			
Fibrinogen [mg/dl]									
MEKZ	324,9 ± 99,2	203,0 ± 65,6	170,6 ± 60,9	146,6 ± 47,6	195,0 ± 54,7	278,6 ± 75,2	0,99	0,11	0,13
KEKZ	288,8 ± 63,1	182,3 ± 47,3	188,7 ± 41,3	164,8 ± 51,4	197,5 ± 56,9	291,9 ± 42,0			
Fibrinogen [mg/dl] (Hk korrigiert)									
MEKZ		258,7 ± 79,7	218,2 ± 73,6	169,9 ± 44,6	210,9 ± 56,0	287,1 ± 80,1	0,83	0,09	0,08
KEKZ		250,8 ± 52,0	244,4 ± 48,7	190,1 ± 40,6	216,3 ± 37,5	309,8 ± 29,7			
AT III [%]									
MEKZ	70,21 ± 8,36	47,4 ± 10,2	39,0 ± 10,2	36,9 ± 7,6	50,3 ± 12,6	62,4 ± 12,1	0,02	0,33	0,23
KEKZ	73,79 ± 6,08	51,9 ± 5,7	52,0 ± 5,6	48,1 ± 9,4	60,1 ± 10,3	69,6 ± 8,4			
AT III [%] (Hk korrigiert)									
MEKZ		60,5 ± 13,3	49,9 ± 12,8	43,9 ± 9,4	54,8 ± 14,6	64,4 ± 14,5	0,04	0,18	0,21
KEKZ		71,9 ± 7,8	67,5 ± 7,6	56,2 ± 7,6	66,8 ± 9,7	74,4 ± 10,0			
D-Dimere [mg/l]									
MEKZ	0,78 ± 0,40	0,65 ± 0,23	0,59 ± 0,15	0,52 ± 0,04	0,58 ± 0,18	0,75 ± 0,56	0,07	0,03	<0,001
KEKZ	0,51 ± 0,03	0,70 ± 0,34	1,01 ± 0,48	0,84 ± 0,46	0,60 ± 0,18	0,60 ± 0,18			
D-Dimere [mg/l] (Hk korrigiert)									
MEKZ		0,83 ± 0,34	0,77 ± 0,26	0,62 ± 0,09	0,62 ± 0,17	0,76 ± 0,56	0,81	0,02	<0,001
KEKZ		0,97 ± 0,46	1,32 ± 0,66	0,98 ± 0,51	0,66 ± 0,12	0,63 ± 0,15			
INR									
MEKZ	1,25 ± 0,07	2,03 ± 0,34	2,24 ± 0,48	2,05 ± 0,30	1,66 ± 0,27	1,51 ± 0,18	0,02	<0,001	<0,001
KEKZ	1,27 ± 0,13	3,27 ± 0,49	2,85 ± 0,45	1,98 ± 0,29	1,61 ± 0,19	1,49 ± 0,24			
PTT									
MEKZ	32,2 ± 8,6	>180,0	>180,0	58,3 ± 6,8	44,8 ± 8,8	43,0 ± 4,6	0,12	0,17	0,09
KEKZ	35,9 ± 5,6	>180,0	164,7 ± 39,5	51,9 ± 5,9	42,6 ± 5,8	42,7 ± 7,6			

**Tabelle 10:** Aufgrund der unterschiedlichen Primingvolumen der Gruppen während der EKZ sind die Parameter als Originalwerte und als hämatokritkorrigierte Werte (korrigiert für Hämodilution) angegeben. Als statistische Methode wurde die Messwiederholung verwendet. Die p-Werte sind für die Unterschiede zwischen beiden Gruppen, über die Zeit (innerhalb der Gruppen) oder für die Interaktion der Gruppen mit der Zeit angegeben. KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation, MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, Hk = Hämatokrit, INR = international Normalized Ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, p.o = postoperativ [Nollert 2005].

### 3.1.4 Herzenzyme

#### 3.1.4.1 Troponin I

Der Ausgangswert lag präoperativ in der MEKZ-Gruppe bei  $0,34 \pm 0,08 \mu\text{g/l}$  und in der KEKZ-Gruppe bei  $0,26 \pm 0,05 \mu\text{g/l}$ . Perioperativ stiegen die Werte langsam an. Die Werte stiegen am ersten postoperativen Tag auf  $13,45 \pm 3,92 \mu\text{g/l}$  in der MEKZ-Gruppe und  $23,26 \pm 10,77 \mu\text{g/l}$  in der KEKZ-Gruppe. Ein Patient in der KEKZ-Gruppe erlitt einen Herzinfarkt, was 24h postoperativ zu einem Extremwert von  $167 \mu\text{g/ml}$  führte. Es errechnete sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,43$ ) in der Messwiederholung.



**Abb 11: Verlauf des Troponin I.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der MEKZ und KEKZ-Gruppe ( $p = 0,43$ ). Der Unterschied ist noch geringer, wenn der Extremwert nicht miteinbezogen wird ( $p = 0,63$ ). Normbereich:  $< 0,5 \text{ ng/ml}$ .

### 3.1.4.2 Kreatinphosphokinase (CK)

Präoperativ lagen die Werte für Kreatinphosphokinase im Normbereich ( $39,2 \pm 5,29$  U/l in der MEKZ-Gruppe und  $41,27 \pm 5,43$  U/l in der KEKZ-Gruppe). Sie stiegen kontinuierlich in beiden Gruppen an und erreichten am ersten postoperativen Tag ihre Maximalwerte von  $484,33 \pm 81,28$  U/l in der MEKZ-Gruppe und  $728,73 \pm 144,43$  U/l in der KEKZ-Gruppe. Der gemessene Wert des Infarktpatienten betrug am ersten postoperativen Tag 1185 U/l. Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant ( $p = 0,19$ ).

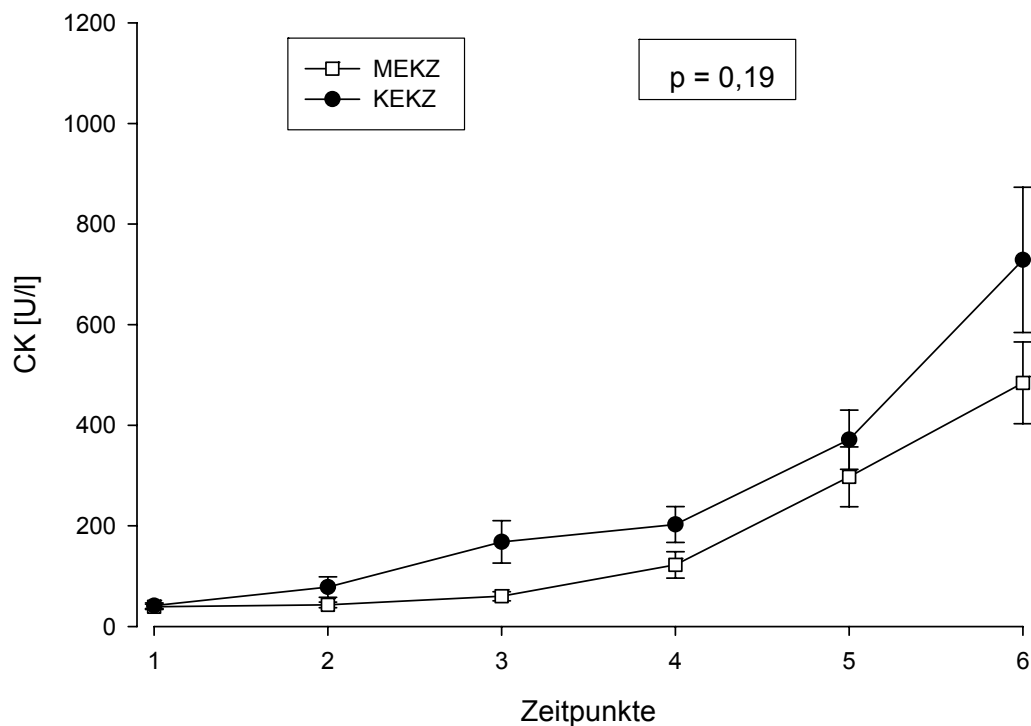
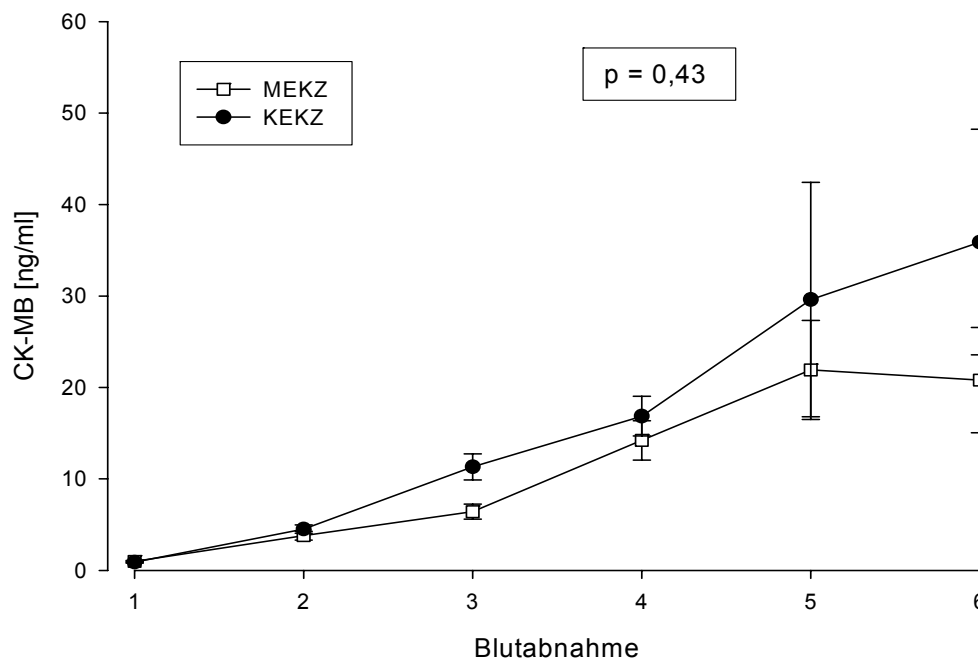


Abb 12: **Verlauf der Kreatinphosphokinase.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. In der Messwiederholung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt ( $p = 0,19$ ). Der Unterschied ist noch geringer, wenn der Extremwert des Infarktpatienten nicht miteinbezogen wird ( $p = 0,21$ ) Normbereich:  $< 180$  U/l.

### 3.1.4.3 Kreatinphosphokinase vom Myokardtyp (CK-MB)

Die CK-MB-Werte, die präoperativ bei  $0,98 \pm 0,1$  U/l (MEKZ-Gruppe) und bei  $0,89 \pm 0,09$  U/l (KEKZ-Gruppe) lagen, stiegen mit Beginn der Operation kontinuierlich an. 24 Stunden postoperativ wurde in der MEKZ-Gruppe einen leichten Abfall der Werte beobachtet, in der KEKZ-Gruppe dagegen stiegen sie weiter an. Der Unterschied zwischen den Gruppen war zu keinem Zeitpunkt signifikant ( $p = 0,43$ ). Der Unterschied ist noch geringer, wenn der Extremwert (185 U/l), der 24 h postoperativ am Infarktpatienten gemessen wurde, nicht miteinbezogen wird ( $p = 0,61$ ).



**Abb 13: Verlauf der Kreatininphosphokinase vom Myokardtyp (CK-MB).** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation. Zu keinem Messzeitpunkt wurde ein signifikanter Unterschied gemessen ( $p = 0,43$ ). Der Unterschied ist noch geringer, wenn der Extremwert des Infarktpatienten nicht miteinbezogen wird ( $p = 0,61$ ). Normbereich:  $< 5\text{ng/ml}$

### 3.2 Intensivparameter

#### 3.2.1 Postoperative Ergebnisse

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren in der MEKZ-Gruppe  $2,5 \pm 0,4$  Tage und in der KEKZ-Gruppe  $1,7 \pm 0,3$  Tage ( $p = 0,17$ ). Der Aufenthalt im Krankenhaus dauerte in der MEKZ-Gruppe  $13,1 \pm 2,5$  Tage und  $9,7 \pm 0,9$  Tage in der KEKZ-Gruppe ( $p = 0,23$ ). Die Patienten der MEKZ-Gruppe wurden  $18,1 \pm 5,7$  Stunden, die der KEKZ-Gruppe  $14,2 \pm 2,5$  Stunden intubiert ( $p = 0,45$ ). Die Werte beider Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Eine Übersicht über die Beatmungszeit, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, den postoperativen arteriellen Blutdruck, postoperativen Blutverlust und Verbrauch von inotropen Medikamenten zeigt die Tabelle 11.

**Tabelle 11: Postoperative Ergebnisse.**

	MEKZ	KEKZ	P
	n = 15	n = 15	
Beatmungszeit [Stunden]	$18,1 \pm 5,7$	$14,2 \pm 2,5$	0,45
Intensivstationsaufenthalt [Tage]	$2,5 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,3$	0,17
Krankenhausaufenthalt [Tage]	$13,1 \pm 2,5$	$9,7 \pm 0,9$	0,23
Postoperativer arterieller Blutdruck [mmHg]	$83 \pm 20$	$81 \pm 21$	0,53
Postoperativer Blutverlust [ml]	$689 \pm 131$	$701 \pm 77$	0,94
Inotrope Medikamente [ $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ]	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$	0,16

Tabelle 11: MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation, Inotrope Medikamente = Epinephrin oder Norepinephrin [Nollert 2005].



### 3.2.2 Postoperative Komplikationen

Alle Patienten überlebten die Operation und wurden aus dem Krankenhaus entlassen. Ein 61-jähriger Patient in der KEKZ-Gruppe hatte einen Myokardinfarkt (CK-Maximum = 1185 U/l, CK-MB-Maximum = 206 U/l, Troponin I-Maximum = 167 ng/ml) aufgrund eines frühzeitigen Bypassverschlusses (Vena Saphena magna) auf der rechten Koronararterie. Da das Zielgefäß stark kalzifiziert war, war eine Bypassrevision nicht möglich.

### 3.3 Blutverlust

Über einen Cellsaver wurden in der MEKZ-Gruppe  $804 \pm 99$  ml und in KEKZ-Gruppe  $700 \pm 99$  ml Blut reinfundiert. Der postoperative Blutverlust betrug in der MEKZ-Gruppe  $689 \pm 131$  ml, in der KEKZ-Gruppe  $700 \pm 76$  ml. Die Unterschiede waren zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Cellsaver,  $p = 0,47$ ; postoperativer Blutverlust,  $p = 0,94$ ).

### 3.4 Blutprodukte

Die Patienten der MEKZ-Gruppe bekamen durchschnittlich  $0,4 \pm 0,3$  Fresh-Frozen-Plasma (FFP)-Konserven und  $1,4 \pm 0,4$  Erythrozytenkonzentrate (EK). Ein Patient erhielt ein Thrombozytenkonzentrat (TK). Die Patienten der KEKZ-Gruppe bekamen im Durchschnitt  $0,3 \pm 0,2$  FFP,  $0,7 \pm 0,3$  EK und kein TK. Die Unterschiede in der FFP-, EK- und TK-Gabe waren nicht signifikant ( $p = 0,07$  für FFP,  $p = 0,67$  für EK,  $p = 0,07$  für TK).

### 3.5 Medikation

Während der HLM-Zeit wurden in der MEKZ-Gruppe  $0,018 \pm 0,005 \mu\text{g/kg}$  Körpergewicht (KG)/min und in der KEKZ-Gruppe  $0,036 \pm 0,008 \mu\text{g/kg KG/min}$  Noradrenalin und Suprarenin verabreicht. Postoperativ betrug die Noradrenalin- und Suprareninegabe  $0,07 \pm 0,007 \mu\text{g/kg KG/min}$  in der MEKZ- und  $0,05 \pm 0,008 \mu\text{g/kg KG/min}$  in der KEKZ-Gruppe. Es errechneten sich keine signifikanten Unterschiede für die positiv inotropen Substanzen zwischen den Gruppen (Präoperativ:  $p = 0,15$ ; während der EKZ:  $p = 0,07$  und postoperativ:  $p = 0,16$ ).

Nitroglyzerin (Vasodilatator) wurde während der HLM-Zeit und postoperativ verabreicht. In der MEKZ-Gruppe betrug der Maximalwert  $0,015 \pm 0,01 \mu\text{g/kg KG/min}$  und in der KEKZ-Gruppe  $0,006 \pm 0,006 \mu\text{g/kg KG/min}$ . Auch hier errechneten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (während der HLM-Zeit  $p = 0,19$  und postoperativ  $p = 0,46$ ).

Bis auf eine Patientin aus der KEKZ-Gruppe erhielt kein Patient ein Antiarrhythmikum. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,33$ ).

### 3.6 Kreislaufparameter, Blutgase und HLM-Daten

#### 3.6.1 Kreislaufparameter

##### 3.6.1.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und zentralvenöser Druck (ZVD)

**Tabelle 12: Mittlerer arterieller Blutdruck und zentralvenöser Druck**

		MAP	p	ZVD	p
Präoperativ	MEKZ	73,7 ± 17,8	0,34	64,2 ± 16,1	1,0
	KEKZ	79,4 ± 13,1		64,1 ± 11,4	
30 Min. nach Beginn der EKZ	MEKZ	8,4 ± 4,2	0,38	5,7 ± 4,1	0,58
	KEKZ	7,1 ± 3,4		6,7 ± 5,8	
15 Min. nach Öffnung der Aorta	MEKZ	68,4 ± 13,1	0,05	2,7 ± 3,5	0,35
	KEKZ	59,5 ± 9,9		4,3 ± 5,0	
Postoperativ	MEKZ	69,1 ± 10,2	0,61	8,8 ± 2,9	0,19
	KEKZ	71,1 ± 10,8		6,8 ± 4,7	
6 h postoperativ	MEKZ	84,3 ± 11,0	0,62	8,4 ± 2,9	0,81
	KEKZ	82,1 ± 12,2		8,2 ± 2,1	
24 h postoperativ	MEKZ	76,9 ± 24,6	0,53	7,0 ± 3,5	0,59
	KEKZ	81,3 ± 8,1		7,7 ± 3,5	

Tabelle 12: MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD = Zentralvenöser Druck

##### 3.6.1.2 Temperatur

Die Patienten wurden in beiden Gruppen in milder Hypothermie (32°C) operiert. Die Patienten der MEKZ-Gruppe wurden auf Temperaturminima von 32,1 ± 0,2°C (ösophageal) und 33,4 ± 0,2°C (transurethral) systemisch gekühlt. In der KEKZ-Gruppe lagen die niedrigsten Temperaturen bei 31,7 ± 0,4°C (ösophageal)

( $p = 0,50$ ) und bei  $32,6 \pm 0,4^\circ\text{C}$  (transurethral). Die Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kreislaufparametern ( $p = 0,35$ ).

### 3.6.2 Daten der HLM und Blutgasanalyse

Während der extrakorporalen Zirkulation wurden neben den Daten der Herz-Lungen-Maschine weitere Parameter der venösen Blutgasanalyse dokumentiert. Die Parameter sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

**Tabelle 13: Daten der HLM und der venösen Blutgasanalyse während der EKZ**

	30 min nach Beginn der Ekz		P	15 min nach Öffnen der Aortenklemme		P
	MEKZ	KEKZ		MEKZ	KEKZ	
Gasfluss [l/min]	$1,6 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,1$	0,89	$1,6 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,7$	0,24
Blutfluss [l/min]	$2,5 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$	0,24	$2,5 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,4$	0,06
FiO <sub>2</sub> [%]	$76,0 \pm 1,9$	$76,5 \pm 2,7$	0,89	$81,2 \pm 2,0$	$85,4 \pm 2,0$	0,15
pCO <sub>2</sub> [mmHg]	$37,4 \pm 2,5$	$41,2 \pm 0,9$	0,17	$39,0 \pm 0,7$	$40,4 \pm 1,0$	0,26
O <sub>2</sub> -Sätt. [%]	$98,3 \pm 0,34$	$98 \pm 0,2$	0,37	$98,24 \pm 0,3$	$98,02 \pm 0,27$	0,30
PH-Wert	$7,35 \pm 0,01$	$7,35 \pm 0,01$	0,63	$7,34 \pm 0,01$	$7,37 \pm 0,01$	0,41
BE (-)	$3,45 \pm 0,36$	$2,57 \pm 0,46$	0,04	$4,05 \pm 0,46$	$1,29 \pm 0,98$	0,46

**Tabelle 13: Daten der HLM und venösen Blutgasanalyse während der extrakorporalen Zirkulation.** MEKZ = miniaturisierte extrakorporale Zirkulation, KEKZ = konventionelle extrakorporale Zirkulation, FiO<sub>2</sub> = Volumenanteil des Sauerstoffs am Atemgas, pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck, O<sub>2</sub>-Sätt. = Sauerstoffsättigung, BE = Basenüberschuss.

## **4 DISKUSSION**

### **4.1 Diskussion der Methode**

#### 4.1.1 Patienten und Operationen

Die Gerinnungsstörungen, die mit einem herzchirurgischen Eingriff verbunden sind, sind auf die Anwendung der EKZ zurückzuführen [Royston 1997]. Die Bypassoperation ohne die EKZ (OPCAB) ist eine potenziell sichere Technik und gewinnt zunehmend an Bedeutung, weil hierdurch die negativen Effekte der extrakorporalen Zirkulation vermieden werden. Dennoch wird in Deutschland bei 94% der Bypassoperationen die extrakorporale Zirkulation eingesetzt, weil nach den bisherigen Erfahrungen nicht jeder Patient mit OPCAB operiert werden kann. Inkomplette Revaskularisation und eine hohe Reoperationsrate sind die bekannten Nachteile dieser neuen Technik [Arom 2000].

#### 4.1.2 Unterschiede zwischen der MEKZ und KEKZ

Die miniaturisierte extrakorporale Zirkulation (MEKZ) wurde vor kurzem von Philipp und seinen Kollegen entwickelt [Philipp 2002]. Das MEKZ-System hat viele theoretische Vorteile gegenüber dem KEKZ-System. Durch Verzicht auf einen Kardiotomiesauger wird die direkte Reinfusion von aktiviertem Blut vermieden, das mit Geweberesten und Lipiden kontaminiert ist. Der Kardiotomiesog und Blut-Luft-Kontakt im venösen Reservoir kann Hämolyse, Inflammation, Lipidembolie und Koagulationsstörungen verursachen [Aldea 2002, Appelblad 2002, Jewel 2003, Svenmarker 2003]. Reduktion des Primingvolumens [Shapira 1998], Benutzung von heparinbeschichteten Schläuchen, Oxygenatoren [Asimakopoulos 2001, Ovrum

1995], Zentrifugalpumpen statt Rollerpumpen [Moen 1996] und Verabreichung von warmer Kardioplegie nach Calafiore [Caputo 1998] sind weitere vorteilhafte technische Maßnahmen des MEKZ-Systems.

#### 4.1.2.1 Das Primingvolumen der MEKZ und KEKZ

Das Primingvolumen von den MEKZ- und KEKZ-Systemen der vorliegenden Studie besteht aus einem Gemisch kristalloider und kolloidaler Lösungen (1500 ml für das KEKZ-System, 800 ml für das MEKZ-System). Eine extreme Hämodilution kann negative Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität haben [Swaminathan 2003]. Der kritische Hämatokrit wird in neueren Studien bei 22% gesehen [Karkouti 2005]. Es wird angenommen, dass bei der MEKZ der Bedarf an Fremdblut geringer ist, weil ein reduziertes Primingvolumen eine geringere Hämodilution zur Folge hat [Shapira 1998].

Ein klinisch relevanter Unterschied in der Hämodilution oder dem Transfusionsbedarf wurde in der vorliegenden Studie nicht festgestellt. Der Hämatokrit fiel während der HLM-Zeit auf Minimalwerte von  $0,25 \pm 0,02$  in der MEKZ-Gruppe und  $0,24 \pm 0,02$  in der KEKZ-Gruppe und stieg mit dem Wiedererwärmen der Patienten auf seine Ausgangswerte.

#### 4.1.2.2 Heparinbeschichtung der Oberflächen

Das gravierendste Problem, das bei den heute auf dem Markt befindlichen Perfusionsgeräten auftritt, ist die Thrombenbildung beim Kontakt des Blutes mit der fremden Oberfläche. Die Gerinnung wird klinisch durch Heparinabgabe aufgehoben. Die Heparindosierung ist abhängig von der Art und Anzahl der verwendeten Geräte, der Art des Verfahrens und dem Gewicht des Patienten.

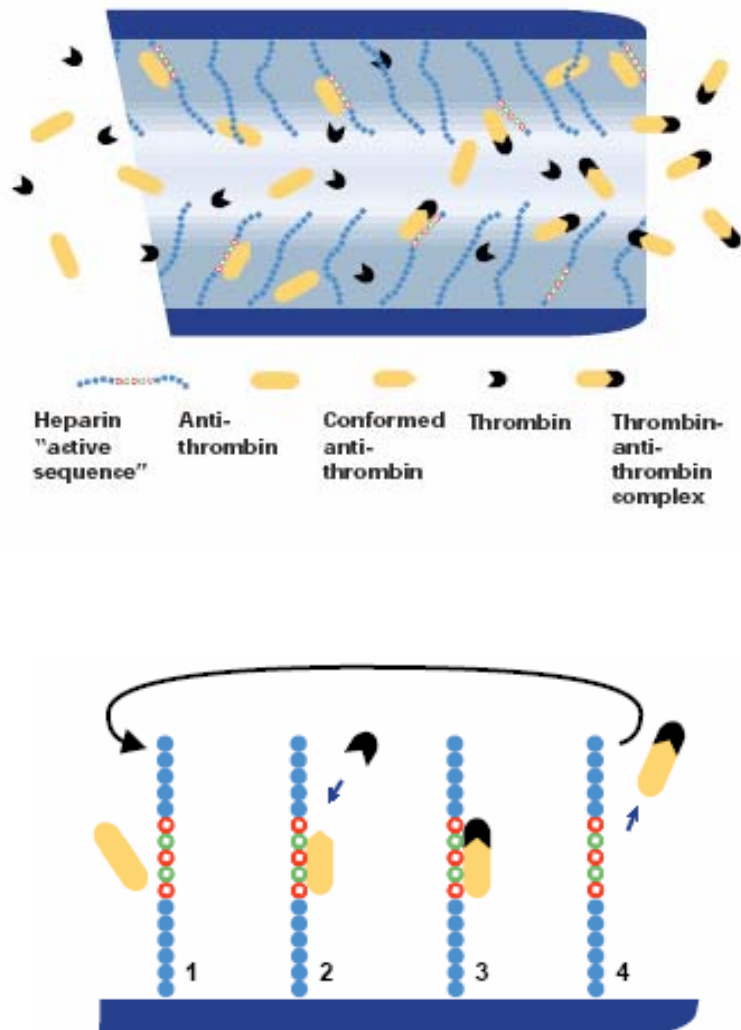
##### 4.1.2.2.1 Carmeda-bioaktive Oberfläche

Die Adsorptionseigenschaften einer Fremdoberfläche tragen entscheidend dazu bei, dass dem vorbeiströmenden Blut aktivatorische oder inhibitorische Stimuli präsentiert werden [Colman 1987, Vroman 1988]. Es ist bekannt, dass Heparinsulfat an die Endothelzellen angelagert ist und mit Antithrombin und den Koagulationsproteasen interagiert [Marcum 1985]. Daher müsste eine nicht thrombogene Oberfläche mit den Blutbestandteilen aktiv interagieren, wie es die Endothelzellen tun. Die Versuche, aktives Heparin an Perfusionsgeräte zu binden, zogen sich über mehrere Jahrzehnte hin. Sie führten schließlich zur Entwicklung des Verfahrens des "End-Point-Attachment™" von Heparin auf Oberflächen, die dem Blutkontakt ausgesetzt sind. 1983 beschrieb Larm [Larm 1983] die Methode der Endpunktbefestigung von Heparin durch kovalente Bindung und definierte den wichtigsten Aspekt für die Schaffung einer nicht thrombogenen Oberfläche: Die Bewahrung der aktiven Antikoagulationssequenz des Heparinmoleküls. Wird Heparin so auf die Oberfläche gebunden, dass die Antithrombin-Anlagerungsstellen weder chemisch noch strukturell beeinträchtigt werden, ist eine solche Oberfläche in der Lage, die

thromboresistenten Eigenschaften des intakten Gefäßendothels nachzuahmen. Bei der Carmeda-bioaktiven Oberfläche wird das Heparin über die Endaldehydgruppe kovalent gebunden, wobei die aktive Sequenz des Heparins erhalten wird: Das spezifische AT-bindende Polysaccharid. Das an die aktive Sequenz gebundene AT bekommt eine neue Formation. Diese neue Formation bewirkt eine Verstärkung der AT-Aktivität. Durch die Antithrombin-Thrombin-Komplexe wird der koagulatorische Effekt vom Thrombin neutralisiert (Abb. 14). Die kovalente Bindung bewirkt, dass Heparin bei Kontakt mit Patientenblut, Kochsalzlösung oder Albumin nicht ausgewaschen wird. Durch die Orientierung des endpunktbefestigten Heparins an der Oberfläche wird die Funktion der Heparinsulfatglykoproteine an Zelloberflächen nachgeahmt [Wildhirt 2001].



Abb.14 Carmeda® Bioactive Surface (CBAS®)



[[www.carmeda.com](http://www.carmeda.com); Carmeda® Bioactive Surface]

1. Das Heparinmolekül ist über kovalente Bindungen mit der Oberfläche gebunden. Die aktive Sequenz des Heparins ist in der Lage Antithrombin (AT) zu binden
2. Das an die aktive Sequenz gebundene AT bekommt eine neue Formation. Die Fähigkeit des Antithrombins Thrombin zu binden wird dadurch verstärkt.
3. Durch den Thrombin-Antithrombin-Komplex wird der koagulatorische Effekt von Thrombin neutralisiert.
4. Der Thrombin-Antithrombin-Komplex wird ausgewaschen und die intakte aktive Sequenz kann wiederholt Antithrombin binden.

Eine gefürchtete Komplikation während der EKZ ist die Entwicklung eines abnormalen Druckgradienten (APG: Abnormal Pressure Gradient) über dem Membranoxygenator. Dieses Phänomen beruht vermutlich auf einer erhöhten Fibrin- und Thrombozytenablagerung, insbesondere an den Membranen. Hierdurch verkleinert sich der Blutflussquerschnitt durch die Membran und kann zum totalen Oxygenatorversagen führen [Gluszko 1987, Stanford 1983, Vroman 1983, Wenger 1989]. Der prinzipiell bei allen Membranoxygenatoren erkennbare Druckanstieg wird allerdings bei intaktem Hämostasesystem nach einer gewissen Zeitspanne, vermutlich aufgrund einer einsetzenden fibrinolytischen Gegenregulation, wieder aufgehoben: der Druck über dem Oxygenator fällt wieder ab [Philipp 2000].

Ob durch die Heparinbeschichtung der EKZ-Komponenten eine Reduktion der systemischen Heparinisierung möglich ist, ist derzeit noch nicht ganz klar [Borowiec 1992, Kuitunen 1997, Pawan 2004]. Obwohl viele Studien durch die Anwendung einer reduzierten systemischen Heparinisierung bessere Hämostase [Aldea 1996, Ovrum 1995, Ovrum 1995, Pekna 1994, Von Segesser 1992] und klinische Ergebnisse [Aldea 1998, Aldea 1996, Banan 1997, Borowiec 1992, Mahoney 1998] erzielt haben, darf man nicht vergessen, dass die Koagulation während der EKZ nicht nur aufgrund der künstlichen Oberflächen (endogene Gerinnungsaktivierung) sondern auch aufgrund der chirurgischen Intervention zustande kommt (exogene Gerinnungsaktivierung) (Siehe Abb. 15) [Boisclair 1993].

Zahlreiche Studien zeigen, dass die Heparinbeschichtung die Aktivierung des Komplementsystems [Hsu 1997, Ovrum 1995, Palatianos 2003], der Koagulation und der Fibrinolyse vermindern kann [Spiess 1998, Steinbrueckner 1995, Van Oeveren

1991], wobei andere Studien keinen Vorteil der Heparinbeschichtung erkennen lassen [Muehrcke 1996, Wildevuur 1997, Nollert 2005].

#### 4.1.2.3 Vergleich von Zentrifugalpumpe mit der Rollerpumpe

Die Zentrifugalpumpe wird zunehmend bei Herzoperationen verwendet. Dies lässt annehmen, dass das Gerät Sicherheit bietet [Bolles 1993] und einen schonenden Umgang mit dem Blut aufweist. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass unter Verwendung der Zentrifugalpumpe statt einer Rollerpumpe eine reduzierte Gerinnungsaktivierung und Hämolyse beobachtet werden. Die geringere mechanische Schädigung der roten Blutzellen durch die Zentrifugalpumpe zeigt sich in niedrigeren Plasmahämoglobinkonzentrationen während der Bypassoperationen. [Horton 1992, Moen 1996, Moen 1994].

Im Verlauf der vorliegenden Studie wurde durch die Beobachtung der Gerinnungsstörungen und der mechanischen Schädigung der roten Blutzellen konnte nicht auf einen Vorteil der Zentrifugalpumpe gegenüber der Rollerpumpe geschlossen werden.

#### 4.1.2.4 Vergleich von Blutkardioplegie nach Calafiore mit der kristalloiden Kardioplegie nach Bretschneider

Die Blutkardioplegie nach Calafiore führt zu einem Herzstillstand aufgrund eines hohen Kaliumgehalts. Sie führt zu keiner großen Änderung des intravasalen Volumens, weil nur wenige Milliliter von der Lösung appliziert werden. Die am meisten verwendete kristalloide Kardioplegie ist die Kardioplegie nach Bretschneider (Bretschneider HTK; Köhler Chemie, Deutschland). Sie führt zu einem Herzstillstand bei Kalziumfreiheit. Radikalfänger und Puffer sind der kristalloiden Lösung beigemischt [Bretschneider 1975]. Die applizierten Mengen liegen im Bereich von ca. 1-3 Liter, was zu einer Verstärkung der Hämodilution führt.

Vergleichsstudien, die Calafiore Blutkardioplegie und kristalloide Kardioplegie nach Bretschneider gegenüberstellen konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Die Vergleichsstudie von der Warm-Blutkardioplegie nach Calafiore mit der Blutkardioplegie nach Buckberg zeigt, dass die perioperative Myokardinfarktrate durch die Warm-Blutkardioplegie signifikant gesenkt werden kann [Just 2002]. Calafiore zeigt ebenfalls, dass intermittierend antegrad applizierte Blutkardioplegie einen verlässlichen myokardialen Schutz bietet [Calafiore 1994, 1995]. In der vorliegenden Studie konnte kein Vorteil der Blutkardioplegie nach Calafiore in Bezug auf den myokardialen Stoffwechsel nachgewiesen werden.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Aktivierung der Koagulation**

Durch den Kontakt des Blutes mit den künstlichen Oberflächen während der Bypassoperationen wird das Gerinnungssystem aktiviert, und das macht eine systemische Heparinisierung notwendig. Der Einsatz der EKZ hat zur Folge: Die Reduktion von Thrombozytenzahl und –funktion, die Aktivierung der Fibrinolyse und Hämodilution [Demeyer 1990]. Der Mechanismus der Gerinnungsaktivierung durch die Herz-Lungen-Maschine konnte bis jetzt nicht exakt belegt werden. Zunächst schien das endogene Gerinnungssystem dafür verantwortlich zu sein [Fuhrer 1986, Wachtfogel 1989], aber die aktuellen Studien zeigen, dass eher das exogene Gerinnungssystem als Hauptmechanismus in Frage kommt [Boisclair 1993, Burman 1994] (Siehe Abb. 15).

Die Aktivierung der Gerinnung erfolgt durch ein enges Zusammenspiel von humoralen und zellulären Komponenten [Cicala 1998, Davie 1991, Hoffman 2001, Marcus 1994, Mojcik 2001]. Der Tissue Faktor, der Hauptinitiator der Gerinnung in vivo, wird von zytokinaktivierten Monozyten exprimiert und kann eine Thrombinbildung bewirken. Thrombin ist ein potenzieller Aktivator für die Mastzellen und wirkt auf Leukozyten und Monozyten „anziehend“ [Bar-Shavit 1983, Bar-Shavit 1985, Struova 1996]. Die Endothelzellen sind auch in der Lage, Adhäsionsmoleküle und Wachstumsfaktoren zu exprimieren, die eine Gerinnungsaktivierung bewirken.

Abb. 15 Aktivierung des Gerinnungssystems und der Fibrinolyse

Gerinnung und Fibrinolyse

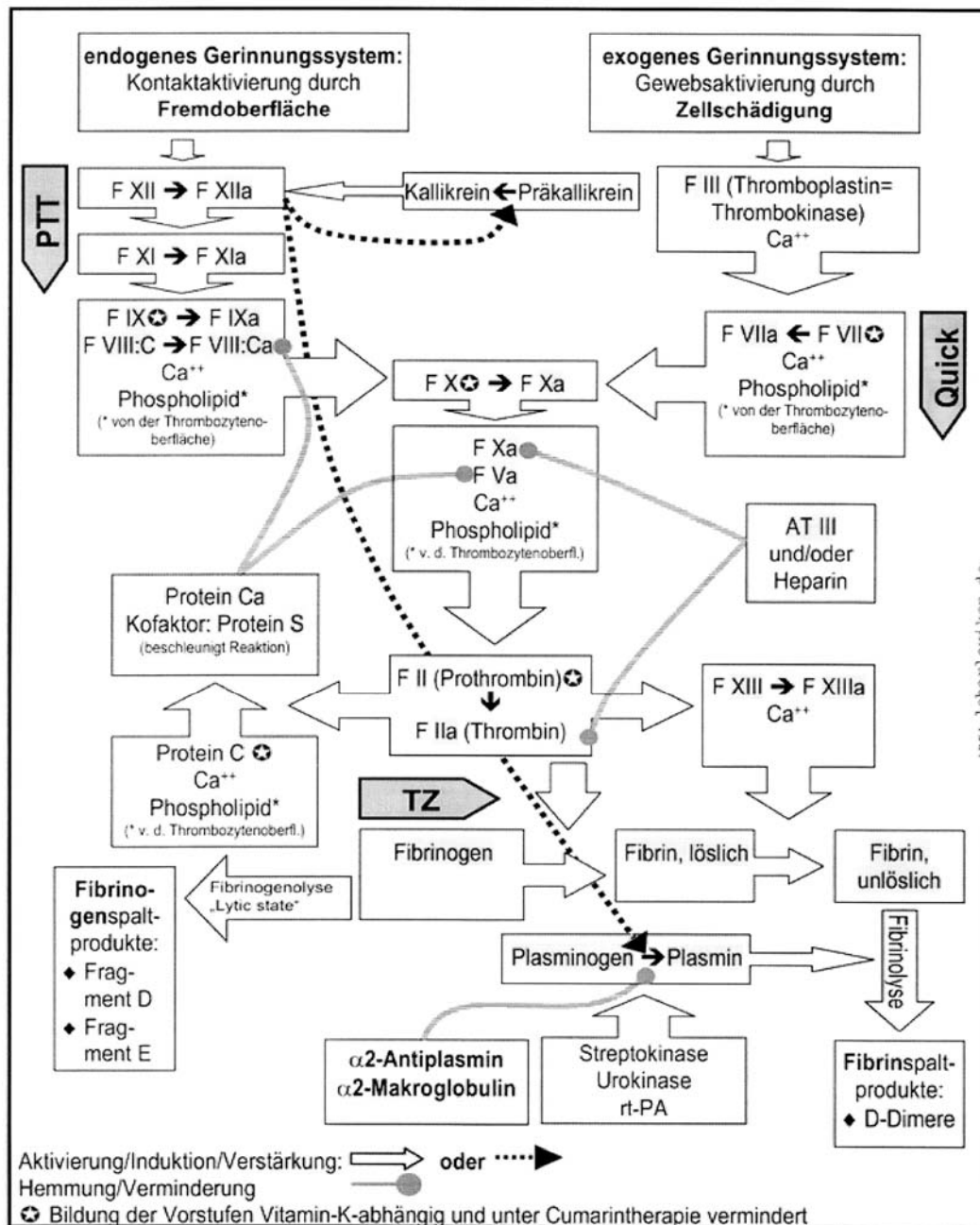


Abbildung 15: Aktivierung des Gerinnungssystems und der Fibrinolyse. PTT = partielle Thromboplastinzeit, Quick = Thromboplastinzeit, TZ = Thrombinzeit, rt-PA = recombined tissue-Plasminogen-Aktivator. [www.laborlexikon.de]

## 4.2.2 Laborparameter

### 4.2.2.1 D-Dimere

Die Fibrinolyse von einem Blutgerinnsel wird durch die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin eingeleitet. Plasmin bewirkt den Abbau von unlöslichem Fibrin zu Fibrinospaltprodukten (FSP-D-Dimere). Der wichtigste Aktivator für die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin ist der Tissue-Plasminogen-Aktivator (t – PA), aber auch Kallikrein, Urokinase, Plasminogen-Streptokinase-Komplex, Faktor XIIIa und Gewebsthromboplastin können diese Umwandlung bewirken [Rich 1998]. Plasmin wird an Fibrin gebunden und bewirkt die Lyse. Bei der Auflösung von Fibrin entstehen FSP-D-Dimere; diese verhindern dann, dass neugebildetes Fibrin polymerisiert werden kann [Blauhut 1994]. Die D-Dimere werden untersucht, wenn Verdacht auf eine Thrombose oder Thromboembolie besteht. Aber auch bei anderen Erkrankungen wie Tumoren und akuter oder chronischer Verbrauchskoagulopathie sowie nach Operationen kann der D-Dimer-Wert erhöht sein.

Beverley beschreibt eine Zunahme der D-Dimer-Konzentration nach dem Einsatz von EKZ und eine rapide Abnahme nach der Einstellung der EKZ [Beverley 1998]. In der vorliegenden Studie konnte man in der KEKZ-Gruppe auch einen Anstieg der D-Dimer-Konzentration auf einen Maximalwert von  $1,01 \pm 0,13$  mg/l während der EKZ feststellen, der wahrscheinlich auf eine zunehmende fibrinolytische Aktivität hindeutet. Die Werte in der MEKZ-Gruppe dagegen fielen bis zum Operationsende kontinuierlich auf einen Minimalwert von  $0,52 \pm 0,01$  mg/l ab. Während sie in der KEKZ-Gruppe postoperativ abfielen, stieg die Konzentration in der MEKZ-Gruppe an.

Die Vergleichsstudie von Philipp und seinen Kollegen [Philipp 2001] zeigt postoperativ einen ähnlichen Verlauf der D-Dimer-Konzentration wie in der vorliegenden Studie.

#### 4.2.2.2 International normalized ratio (INR)

Die Begriffe Quick-Wert und Thromboplastinzeit sind Synonyme für die selbe Laboruntersuchung. Weil aber von Labor zu Labor leicht unterschiedliche Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der Thromboplastinzeit verwendet werden, sind die ermittelten Werte nicht miteinander vergleichbar. Deshalb wurde die international normalized ratio (INR) eingeführt, die einen Korrekturfaktor für die verwendete Methode beinhaltet. Dadurch werden die INR-Werte vergleichbar. Quick-Wert und INR-Wert verhalten sich gegenläufig: Sinkt der Quick-Wert, steigt der INR-Wert. Mit der INR lässt sich ein Teil der Blutgerinnungskaskade, nämlich das exogene Gerinnungssystem überprüfen, das durch die Zellschädigung aktiviert wird (Abb.15).

Während der HLM-Zeit wurden signifikant unterschiedliche INR-Werte festgestellt ( $p = 0,02$ ), die wahrscheinlich auf das unterschiedliche perioperative Antikoagulationsmanagement zurückzuführen sind. Die niedrigeren INR-Werte während der HLM-Zeit in der MEKZ-Gruppe könnten auf eine stärkere Aktivierung des exogenen Gerinnungssystems im Vergleich zur KEKZ-Gruppe hindeuten. Vergleichbare Studien auf diesem Gebiet konnten in der Literatur nicht gefunden werden.



#### 4.2.2.3 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Mit Hilfe der PTT kann die Therapie mit Heparin kontrolliert werden. Erhöhte PTT-Werte können bei schweren Lebererkrankungen, Verbrauchskoagulopathien, Bluterkrankheiten (z.B Hämophilie A oder B) und der Hyperfibrinolyse auftreten. Eine verlängerte PTT bedeutet ein erhöhtes Risiko für starke intraoperative und postoperative Blutungen und benötigt eine präoperative Behandlung [Von Segesser 1994].

Mit der partiellen Thromboplastinzeit wird das endogene Gerinnungssystem der Blutgerinnung überprüft, das durch den Kontakt mit der künstlichen Oberfläche aktiviert wird (Siehe Abb. 15). Die vorliegende Studie ergab zu keinem Meßzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den PTT-Werten in beiden Gruppen ( $p = 0,12$ ). Dieses Ergebnis läßt nicht darauf schließen, dass die Heparinbeschichtung der inneren Oberflächen beim MEKZ-System zu einer reduzierten Kontaktaktivierung der Koagulation führt.

#### 4.2.2.4 Antithrombin III (AT-III)

Das Antithrombin III stellt eine Schutzkomponente gegen eine pathologische Gerinnungsaktivierung dar und seine Hemmwirkung ist an die Anwesenheit von Thrombin, Faktor Xa und andere Serinproteasen geknüpft [Despotis 1999, Grossmann 1996]. Für die antikoagulatorische Wirkung des Heparins ist das  $\alpha_2$ -Glykoprotein Antithrombin III notwendig. Die Interaktion von AT-III mit den Glykosaminoglykanen auf den Endothelzelloberflächen führt zur

Prostazyklinfreisetzung aus den Endothelzellen [Horie 1990, Uchiba 1995]. Prostazyklin hemmt die Leukozytenaktivierung, indem es die Freisetzung von Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ , Aktivierung der neutrophilen Granulozyten und die Adhäsion an Endothelzellen hemmt [Okajima 1998]. Die Interaktion von AT-III mit den Glykosaminoglykanen auf der Zelloberfläche kann durch Bindung von AT-III mit zirkulierendem Heparin verhindert werden [Uchiba 1995].

Normalerweise fällt Antithrombin III während der EKZ um 50-60% ab [Hashimoto 1994, Ranucci 1999]. Weil viele Patienten präoperativ mit Heparin behandelt werden, ist es möglich, niedrigere AT III-Aktivität postoperativ zu messen (40%). Niedrige AT-III-Aktivität kann für verminderte oder fehlende Heparinwirkung während der EKZ (Heparinresistenz) und erhöhtes Risiko für postoperative thrombotische Komplikationen verantwortlich sein [Ranucci 2002]. Flinn et al. zeigten in ihrer Studie, dass erworbene AT-III-Mangel zu einer erhöhten Anzahl von venösen und arteriellen Thrombosen in der Gefäßchirurgie führt [Flinn 1984].

Die vorliegende Studie ergab nach Beginn der EKZ eine Abnahme der Antithrombin-III-Werte in beiden Gruppen. Zu drei Messzeitpunkten (15 Minuten nach Öffnen der Aortenklemme, Operationsende, 6 Stunden nach der Operation) waren die Antithrombin III-Werte in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p = 0,02$ ), das vermutlich mit dem unterschiedlichen perioperativen Antikoagulationsmanagement zusammenhängt. Das an die Fremdoberfläche gebundene Heparin bei der Carmedabeschichtung hat die Fähigkeit mit seinem spezifischen Antithrombin-III-bindenden Polysaccharid, Antithrombin-III zu binden,

und das könnte auch eine weitere Erklärung für die niedrigeren AT-III-Werte in der MEKZ-Gruppe sein.

#### 4.2.2.5 Fibrinogen

Fibrinogen (Faktor I) ist ein Protein, das in der Leber produziert wird. Es gehört zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine und spielt eine zentrale Rolle in der Blutgerinnung. Fibrinogen wird unter dem Einfluss von Thrombin proteolytisch gespalten und damit zu Fibrin umgewandelt, das für die Bildung des sekundären Thrombus verantwortlich ist. Die Fibrinogenwerte lagen zu allen Messzeitpunkten im Normbereich und waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich ( $p = 0,99$ ).

#### 4.2.2.6 Thrombozyten

Die EKZ hat zahlreiche Auswirkungen auf Zahl und Funktion der Thrombozyten. Zum einen kommt es während der EKZ häufig zu Veränderungen der Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie). Die Hämodilution wird als der wichtigste Grund für die Thrombozytopenie angesehen [Boldt 1991, Hennessy 1977, Mammen 1985, Pike 1972].

Die Thrombozyten werden durch die Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine aktiviert; dabei bilden diese Pseudopodien aus und adhären [Reuter 1985]. Die Adhäsion wird über die Glykoproteinrezeptoren GpIb, GpIIb/GpIIIa und GpV auf den Thrombozytenmembranoberflächen ermöglicht [Musial 1985, Tabuchi 1994]. Thrombin lagert sich dabei an den Glykoproteinrezeptoren GpIb und GpV an [Kluft

1987]. Der von Willebrand Faktor, von Endothelzellen produziert, trägt zur Adhäsion über den Rezeptor GpIb an den synthetischen Oberflächen der HLM bei und vermittelt eine Aggregatbildung des Fibrinogens zu Polymeren über die Glykoproteinrezeptoren GpIIb/GpIIIa [Musial 1985, Parker 1986]. Durch die Adhäsion, Aggregation und die Zellstörung seitens der extrakorporalen Zirkulation nimmt die Thrombozytenzahl ab [Addonizio 1985].

In der vorliegenden Studie war die Thrombozytenzahl in beiden Gruppen präoperativ im Normbereich. Sie fiel nach Einsatz der EKZ in beiden Gruppen auf Werte unter 150 G/l ab, was mit der Hämodilution und Adhäsion an den Fremdoberflächen erklärt werden kann.

#### 4.2.2.7 Herzenzyme

Studien zeigen, dass der Gebrauch von heparinbeschichtetem EKZ-System während des kardiopulmonalen Bypass einen geringeren Myokardschaden im Vergleich zu nicht heparinbeschichtetem EKZ-System hervorruft. Der Myokardschaden korreliert mit den herzspezifischen Enzymen, wie CK, CK-MB und Troponin I [Belboul 2000, Caputo 1997, Vaislic 2003].

In der vorliegenden Studie stiegen die herzspezifischen Enzyme postoperativ kontinuierlich an. Ein Patient erlitt einen Herzinfarkt, wobei sie postoperativ auf sehr hohe Werte stiegen (Troponin I 167 µg/ml, die CK 1185 U/l, die CK-MB 206 U/l). Trotz dieser Extremwerte waren die Herzenzyme nicht signifikant unterschiedlich.

#### 4.2.2.8 Klinische Parameter

Die bisherigen Vergleiche von klinischen Parametern wie der Verbrauch von Blutprodukten, perioperative Komplikationen, Intubationsdauer und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigten erst bei großen Patientenpopulationen bedeutende Differenzen [Puskas 2004]. In der vorliegenden Studie waren die untersuchten, klinischen Parameter nicht signifikant unterschiedlich [Siehe Tabelle 11]. Die Ergebnisse sind aber wegen der kleinen Gruppengröße nicht interpretierbar. Fromes und seine Kollegen berichten über ähnliche klinische Ergebnisse mit der Tendenz zu einer längeren Laufzeit der Pumpe in der MEKZ-Gruppe ( $p = 0,05$ ) [Fromes 2002]. In einer retrospektiven Studie mit 1000 Patienten waren die Mortalität, Intubationsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus in beiden Gruppen ungefähr gleich, wobei die postoperative Komplikationsrate und der Transfusionsbedarf in der MEKZ Gruppe geringer waren [Khan 2004].

#### 4.2.2.9 Sicherheitmängel des MEKZ-Systems

Die Studie wurde wegen der mangelnden Sicherheit des MEKZ-Systems vorzeitig unterbrochen. In 2 Fällen drang Luft ins geschlossene System ein. Im ersten Fall wurde Luft in die venöse Kanüle gezogen, da aufgrund des niedrigen intravasalen Volumens der rechte Vorhof kollabierte und durch den Unterdruck neben der Kanüle Luft in den Vorhof eindrang. Das Luftleck konnte durch Änderung der Operationstechnik und durch kräftigere Ligaturen um die Kanüle und das Vorhofgewebe aufgehoben werden. Der zweite Vorfall wurde durch einen Defekt des

rechten Ventrikels verursacht, der während der Präparation der tief intramyokardial verlaufenden linken Koronararterie entstand. Durch den Eintritt von Luftbläschen in das System schaltete sich die Pumpe sofort ab. Nachdem die Pumpe entlüftet und die rechte Kammer verschlossen wurde, wurde die Pumpe wieder gestartet. Die Patientin wurde am ersten postoperativen Tag extubiert und trug glücklicherweise keine neurologischen Defizite davon. Ähnliche Komplikationen sind auch in anderen Studien vorgekommen [Remadi 2004].

Die fehlende Entlastungsmöglichkeit des linken Ventrikels beim MEKZ-System bereitete dem Chirurgen große Schwierigkeiten, weil die mit Blut gefüllte linke Kammer und die Aorta ascendens zu einem kontinuierlichen Fluss in den Koronarien führten und die Operation erschwerten.

Ein weiteres Problem stellte die Anfälligkeit des MEKZ-Systems gegenüber Veränderungen des peripheren Widerstandes. Der Kollaps des rechten Vorhofs aufgrund des erniedrigten Rückflusses konnte durch Applikation eines Vasokonstriktors und intraoperative Patientenlagerung (Trendelenburg- oder Anti-Trendelenburglagerung) beeinflusst werden.

Gerinnungsstörungen sind bekannte Folgen der extrakorporalen Zirkulation. Es wurde eine miniaturisierte extrakorporale Zirkulation (MEKZ) entwickelt, um die Komplikationen der EKZ zu verringern. MEKZ ist ein geschlossenes System mit heparinisierten Schläuchen und einer Zentrifugalpumpe, ohne Kardiotomiesauger und venöses Reservoir. Dieses miniaturisierte System sollte die Aktivierung des Gerinnungssystems nach aorto-koronarer Bypassoperation aufgrund des geringeren Fremdoberflächenkontaktes reduzieren. Das Ziel der vorliegenden Studie war, die Änderungen des Gerinnungssystems und die Operationsparameter während eines kardiopulmonalen Bypass von zwei Patientengruppen miteinander zu vergleichen. Hierzu wurden in einer Gruppe die konventionelle extrakorporale Zirkulation (KEKZ) und in der anderen die miniaturisierte extrakorporale Zirkulation (MEKZ) eingesetzt.

Im Messzeitraum der Studie wurden insgesamt 30 Patienten (23% weiblich, Durchschnittsalter  $67,9 \pm 9,0$  Jahre) untersucht, die sich einer aorto-koronaren Bypassoperation unterzogen. Die KEKZ verwendete Rollerpumpen, einen Kardiotomiesauger sowie ein venöses Reservoir und hatte ein Primingvolumen von 1500 ml. In der MEKZ benutzte man eine Zentrifugalpumpe, einen arteriellen Filter, ein heparinisiertes Schlauchsystem (Carmeda; Medtronic Inc.) mit einem Primingvolumen von 800 ml und einen Oxygenator. Abgesaugtes Blut wurde reinfundiert, nachdem es in einem Cellsaver gereinigt worden war. Als Marker für die Gerinnung wurden D-Dimere, INR, PTT, Antithrombin III, Fibrinogen und Thrombozyten zu sechs verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Weiterhin wurden Intubations- und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Blutverlust, Fremdblut- und

Katecholaminbedarf als sekundäre Zielparame-ter dokumentiert. Die signifikant unterschiedlichen Antithrombin III- und INR-Werte während der HLM-Zeit ließen sich auf das unterschiedliche perioperative Antikoagulationsmanagement zurückführen. Bei den restlichen Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Nach dem unvorhersehbaren Eintritt von Luft in das geschlossene MEKZ-System bei einer Patientin wurde das Sicherheitsrisiko als zu hoch eingeschätzt, und die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Obwohl die Gerinnungsstörungen mit sehr sensitiven Laborparametern untersucht [Pekna 1994] wurden, konnte kein signifikanter Vorteil für Patienten, die mit dem MEKZ-System operiert wurden, festgestellt werden. Eingeschränkte Entlüftungsmöglichkeiten des geschlossenen Systems und Schwierigkeiten beim Volumenmanagement erschwerten den chirurgischen Eingriff. Das MEKZ-System erwies sich als schwer zu bedienen und nicht sicher [Nollert 2005].

Die verbesserte Biokompatibilität ist die Idee, die mit der MEKZ verbunden ist. Aber klinische Vorteile für die Patienten ließen sich in der vorliegenden Studie nicht dokumentieren. In zukünftigen Studien sollten die Sicherheitsmängel des MEKZ-Systems beseitigt werden, wozu vor allem eine Verbesserung der Entlüftungsmöglichkeit des geschlossenen MEKZ-Systems vordringlich ist. Nur so lassen sich weitere Studien an größerer Patientenzahl durchzuführen, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen.



## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Addonizio VP, Fisher CA, Jenkin BK, Strauss JF, Musial JF. A stable analogue of prostacyclin, preserves platelets during simulated extracorporeal circulation. *J Thorac Surg* 1985;89:926-933.
2. Aldea GS, Zhang X, Memmolo CA, Shapira OM, Treanor PR, Kupferschmid JP, Lazar HL, Shemin RJ. Enhanced blood conservation in primary coronary artery bypass surgery using heparin-bonded circuits with lower anticoagulation. *J Card Surg* 1996;11:85-95.
3. Aldea GS, O'Gara P, Shapira OM, Treanor P, Osman A, Patalis E, Arkin C, Diamond R, Babikian V, Layar HL, Shemin RJ. Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *Ann Thorac Surg* 1998;65:425-433.
4. Aldea GS, Doursounian M, O'Gara P, Treanor P, Shapira OM, Lazar HL, Shemin RJ. Heparin-bonded circuits with a reduced anticoagulation protocol in primary CABG: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1996;62:410-417.
5. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, Shin YT, Curtis WE, Verrier ED. Limitation of thrombin generation, platelet activation and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Apr;123(4):742-55.
6. Appelblad M, Engstrom G. Fat contamination of pericardial suction blood and its influence on in vitro capillary-pore flow properties in patients undergoing routine coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Aug;124(2):377-86.

7. Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Janey PA, Petersen RJ. Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:704-10.
8. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*. 2001 Sep;16(5):353-60.
9. Banan S, Danby A, Cowan D, Ashraf S, Martin PG. Low heparinization with heparin-bonded bypass circuits: is it a safe strategy? *Ann Thorac Surg* 1997;63:663-668.
10. Bar-Shavit R, Kahn A, Mudd MD, Wilner GD, Mann KG, Fenton JW. Localization of a chemotactic domain in human thrombin. *Biochemistry* 1985;23:397.
11. Bar-Shavit R, Kahn A, Mudd MD, Wilner G.D. Monocyte chemotaxis: stimulation by specific exosite region in thrombin. *Science* 1983;220:728.
12. Belboul A, Löfgren C, Storm C, Jungbeck M. Heparin-coated circuits reduce occult myocardial damage during CPB: a randomized, single blind clinical trial. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2000;17:580-86.
13. Beverley J. Hunt, FRCP, Rachel N. Parratt, MSc, Helen C. Segal, BSc, Sajila Sheikh. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65:712-8.
14. Boisclair MD, Lane DA, Phillippou H, et al. Mechanism of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993;82:3350-7.
15. Blauhut B, Harringer W, Bettelheim P, Doran JE, Spath P, Lundsgaard-Hansen P. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on

- blood and related variables after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:1083-1091.
16. Boldt J, Zickmann B, Czeke A, Herold C, Dapper F, Hempelmann G. Blood Conservation Techniques and Platelet Function in Cardiac Surgery. *Anaesthesiology* 1991;75:426-432.
  17. Bolles RE. Centrifugal pump for routine cardiopulmonary bypass: St. Jude Lifestream™ centrifugal pump system. *Pathophysiology & Technics of Cardiopulmonary Bypass, 13th Annual Meeting, San Diego, CA* 1993:11-7.
  18. Borowiec J, Thelin S, Bagge L, Hultman J, Hansson HE. Decreased blood loss after cardiopulmonary bypass using heparin-coated circuit and 50% reduction of heparin dose. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;26:177-185.
  19. Borowiec J, Thelin S, Bagge L, van der Linden J, Thorno E, Hansson HE. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits and 25% reduction of heparin dose in coronary artery surgery – a clinical study. *Ups J Med Sci* 1992;97:55-66.
  20. Borst C, Gründemann PF. Minimally invasive coronary artery bypass grafting. An experimental perspective. *Circulation* 1999;99:1400-3
  21. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1975 May-Jun;16(3):241-60.
  22. Burman JF, Chung HI, Lane DA, Phillipou H, Adami A, Lincoln JCR. Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1994;344:1192-3.

23. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1995 Feb;59(2):398-402.
24. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, Bosco G, Mezzetti A, Lapenna D, Verna AM. Intermittent antegrade cardioplegia: warm blood vs cold crystalloid. A clinical study. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1994 Dec;35(6 Suppl 1):179-84.
25. Caputo M, Bryan AJ, Calafiore AM, Suleiman MS, Angelini GD. Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 Dec;14(6):596-601.
26. Caputo M, Dihmis W, Birdi I, Reeves B, Suleiman MS, Angelini GD, Bryan AJ. Cardiac troponin T and troponin I release during coronary artery surgery using cold crystalloid and cold blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Aug;12(2):254-60.
27. Cicala C, Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci* 1998;62:1817-24.
28. Colman RW, Scott CF, Schmaier AH, Wachtfogel YT, Pixley RA, Edmunds LH, Jr. Initiation of blood coagulation at artificial surfaces. In: Leonard EF, Turrito VT, Vroman L (eds): *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 516. 1987; 253-267
29. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Boichemistry* 1991;30:10363-70.
30. Demeyer R. Coagulation in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 1990;3:77-85.

31. Despotis GJ, Joist JH. Anticoagulation and anticoagulation reversal with cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13 (4 Suppl):18-29.
32. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: The Society of Thoracic Surgeons National Database experience. *Ann Thorac Surg* 1994;57:12-9.
33. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patients outcome: Angiographic follow-up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616-26.
34. Flinn WR, McDaniel MD, Yao JS, et al: Antithrombin III deficiency as a reflection of dynamic protein metabolism in patients undergoing vascular reconstruction. *J Vasc Surg* 1984;1:888-895.
35. Fosse E, Moen O, Brockmeier V, Andersson C, Mollnes TE, Hogasen K, Venge P. Disparity in blood activation by two different heparin-coated cardiopulmonary bypass systems. *Ann Thorac Surg* 1995 Nov;60(5):1317-23.
36. Fosse E, Moen O, Johnson E, Semb G, Brockmeier V, Mollnes TE, Fagerhol MK, Venge P. Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1994 Aug;58(2):472-7.
37. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Oct;22(4):527-33.
38. Fuhrer G, Gallimore MJ, Heller W, Hoffmeister HE. Studies on components of the plasma kallikrein-kinin system in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Adv Exp Med Biol* 1986;198b:185-91.

39. Gluszko P, Rucinski B, Musial J, Wenger RK, Schmaier AH, Colman RW, Edmunds LH, Jr., Niewiarowski S: Fibrinogen receptors in platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuit. *Am. J. Physiol.* 252 (1987): H615-21
40. Grossmann R, Babin-Ebell J, Misoph M, Schwender S, Neukam K, Hickethier T, Elert O, Keller F. Changes in coagulation and fibrinolytic parameters caused by extracorporeal circulation. *Heart vessels* 1996;11:310-317.
41. Hashimoto K, Yamagishi M, Sasaki T, et al: Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: Correlation with subclinical plasma coagulation. *Ann Thorac Surg* 1994;58:799-805.
42. Hennessy V.L.J., Hicks R.E., Niewiarowski S., Edmunds L.H.J., Colman R.W. Function of human platelets during extracorporeal circulation. *Am J Physiol* 1977;232:622-628.
43. Hoffman M, Monroe DM III. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-65.
44. Horie S, Ishii H, Kazama M: Heparin-like glycosaminoglykan is a receptor for antithrombin-III-dependent not for thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells. *Thromb Res* 1990;59:895-904.
45. Horton AM, Butt W. Pump-induced hemolysis: is the constrained vortex pump better or worse than the roller pump? *Perfusion* 1992;7:103-8.
46. Hsu LC. Biocompatibility in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:376-82.
47. Jerrold H. Levy, MD, and Kenichi A. Tanaka, MD. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:715-20.

48. Jewel AE, Akowuah EF, Suvarna SK, Bradley P, Hopkinson D, Cooper G. A prospective randomised comparison of cardiomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Apr;23(4):633-6.
49. Johnell Matilda, Bsc, Graciela Elgue, PhD, Rolf Larsson, PhD, Anders Larsson, MD, PhD, Stefan Thelin, MD, PhD, Agneta Siegbahn, MD, PhD. Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:321-32.
50. Just S, Kupferschmidt M, Müller T. Calafiore- versus Buckberg-Blutkardioplegie in der elektiven koronaren Bypasschirurgie. *Kardiotechnik* 2002 Feb; Ausgabe 3.
51. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Feb;129(2):391-400.
52. Khan Ne, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A randomized comparison of off-pump and on pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):21-28
53. Kluff C, Dooijewaard G, Emeis JJ. Role of the contact system in fibrinolysis. *Thromb Hemostas* 1987;13:50-68.
54. Kuitunen AH, Heikkila LJ, Salmenpera MT. Cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits and reduced systemic anticoagulation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:438-444.

55. Larm O, Larsson R, Olsson P. A new thrombogene surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomat Med Dev Art Org* 1983;11:161-163.
56. Mahoney CB. Heparin-bonded circuits: clinical outcomes and costs. *Perfusion* 1998;13:192-204.
57. Mammen E.F., Koets M.H., Washington B.C., Wolk L.W., Brown J.M., Burdick M. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Sem Thromb Hemost* 1985;11:281-92.
58. Marcum JS, Rosenberg RD. Heparin-like molecules with anticoagulant activity are synthesized by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Com* 1985;126:365.
59. Marcus AJ. Thrombosis and inflammation as multicellular processes: significance of cell-cell interactions. *Semin Hematol* 1994;31:261-9.
60. Martens S, Matheis G, Wimmer-Greinecker G, Feuerbach J, Jakob A, Mierdl S, Moritz A. Heparin coating of the extracorporeal circuit combined with leukocyte filtration reduces coagulation activity, blood loss and blood product substitution. *Int J Artif Organs*. 2001 Jul;24(7):484-8.
61. Moen O, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Andersson C, Hogasen K, Venge P, Mollnes TE, Kierulf P. Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. *Ann Thorac Surg*. 1996 Oct;62(4):1134-40.
62. Moen O, Fosse E, Braten J, et al. Roller and centrifugal pump compared in vitro with regard to hemolysis, granulocyte and complement activation. *Perfusion* 1994;9:109-17.
63. Mojcik C, Levy JH. Systemic inflammatory response syndrome and anti-inflammatory strategies. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:745-54.



64. Muehrcke DD, McCarthy PM, Kottke-Marchant K, et al. Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: A randomized, masked clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:472-83.
65. Musial J, Niewiarowski S, Hershock D, Morinelli TA, Colman RW, Edmunds LH. Loss of fibrinogen receptors from the platelet surface during simulated extracorporeal circulation. *J Lab Clin Med* 1985;105:514-522.
66. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, Kur F: Miniaturized Cardiopulmonary Bypass in Coronary Artery Bypass Surgery: Marginal Impact on Inflammation and Coagulation but Loss of Safety Margins. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2326-32.
67. Okajima K, Uchiba M: The anti-inflammatory properties of antithrombin III: New therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24:27-32.
68. Ovrum E, Brosstad F, Am Holen E, Tangen G, Abdelnoor M. Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995;92:2579-2584.
69. Ovrum E, Holen EA, Tangen G, Brosstad F, Abdelnoor M, Ringdal MA, Oystese R, Istad R. Completely heparinized cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin: clinical and hemostatic effects. *Ann Thorac Surg.* 1995 Aug;60(2):365-71.
70. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, et al. Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1623-32.
71. Palatianos GM, Foroulis CN, Vasili MI, et al. A prospective, double-blind study on the efficacy of the bioline surfaceheparinized extracorporeal perfusion circuit. *Ann Thorac Surg* 2003;761:129-35.

72. Parker RI, Gralnick HR. Identification of platelet glycoprotein IIb/IIIa as the major binding site for released platelet von Willebrand Factor. *Blood* 1986;68:732-736.
73. Patel N.C., A. D. Grayson, M. Jackson, J. Au, N. Yonan, R. Hasan, B.M. Fabri. The effect of off-pump coronary artery bypass surgery on in-hospital mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:255-60.
74. Pawan Kumar, Raghvendra Chikkatur, Pranav Kandhachar, Rajesh Parida, Vinod Ahuja. Preoperative international normalized ratio (INR) and bleeding during open-heart procedure. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;20:132-34.
75. Pekna M, Borowiec JW, Fagerhol MK, Venge P, Thelin S. Biocompatibility of heparin-coated circuits used in cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;28:5-11.
76. Phillip A, H.P. Wendel, N. Weber, G. Ziemer, D.E. Birnbaum. Abnormaler Druckgradient über dem Membranoxygenator. *Kardiotechnik* 2000;2:1-5.
77. Philipp A, M. Foltan, A. Thrum, C. Wiesenack, C. Keyl, R. Kobuch, L. Ruprecht, A. Liebold, D. E. Birnbaum. MECC, Ein minimiertes EKZ-System für ACB-Operationen. *Kardiotechnik* 2001;1:14-17.
78. Philipp A, Foltan M, Thrum A, et al. MECC – a minimal ECC-system for coronary artery bypass procedures. *J Extra Corpor Technol* 2002;34:A215.
79. Pike O.M., Marquiss J.E., Weiner R.S., Breckenridge R.T. A study of platelets counts during cardiopulmonary bypass. *Transfusion* 1972;12:119-22.
80. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach ME, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Weintraub WS, Guyton RA. Off-pump vs conventional coronary

- artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Apr 21;291(15):1841-9.
81. Ranucci M, Cazzaniga A, Isgro G, et al: Gabexate mesilate and antithrombin III for intraoperative anticoagulation in heparin-pretreated patients. *Perfusion* 1999;14:357-362.
  82. Ranucci M, Cazzaniga A, Soro G. The Antithrombin III-saving effect of reduced systemic heparinization and heparin-coated circuits. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:316-320
  83. Remadi J, Marticho P, Butoi I, Rakotoarivelo Z. Clinical experience with Mini-extracorporeal circulation system: An evolution or a revolution? *Ann Thorac Surg* 2004;77:2172-6.
  84. Reuter HD, Dudziak R, Kirchoff PG, Schumann F (Hrsg). *Zum Verhalten der Thrombozyten in Gegenwart von Aprotinin*. Schattauer Verlag, Stuttgart – New York 1985; 235-242.
  85. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:341-54.
  86. Shapira OM, Aldea GS, Treanor PR, Chartrand RM, DeAndrade KM, Lazar HL, Shemin RJ. Reduction of allogeneic blood transfusions after open heart operations by lowering cardiopulmonary bypass prime volume. *Ann Thorac Surg*. 1998 Mar;65(3):724-30.
  87. Spiess B, Vocelka C, Cochran R, Soltow L, Chandler W. Heparin-coated circuits (Carmeda) suppress the release of tissue plasminogen activator during normothermic coronary artery bypass graft surgery. *J Cardio Vascular Anesth* 1998;12:299-304.
  88. Stanford MF, Munoz PC, Vroman L: Platelets adhere where flow has left fibrinogen on glass. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 416 (1983): 504-512

89. Steinbrueckner B, Steigerwald U, Keller F, Neukam K, Elert O, Babin-Ebell J. Centrifugal and roller pumps- are there differences in coagulation and fibrinolysis during and after cardiopulmonary bypass? *Heart Vessels* 1995;10:46-53.
90. Struova SM, Dugina TN, Khgatian SV, Redkozubov AE, Redkozuba GP, Pinelis VG. Thrombin-mediated events implicated in mast cell activation. *Semin Throm Hemost* 1996;22:145.
91. Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J.* 2003 Jun;37(3):158-64.
92. Svenmarker S, Haggmark S, Jansson E, Lindholm R, Appelblad M, Sandstrom E, Aberg T. Use of Heparin-bonded Circuits in Cardiopulmonary Bypass Improves Clinical Outcome. *Scand Cardiovasc J.* 2002;36(4):241-6.
93. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003 Sep;76(3):784-91; discussion 792.
94. Tabuchi N, De Haan J, Boonstra PW, Huet RC, van Oeveren W. Aprotinin effects on platelet function and clotting during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:87-90.
95. Uchiba M, Okajima K, Murakami K, et al: Effect of antithrombin III and Trp49-modified AT-III on plasma level of 6-keto-PGF-1 $\alpha$  in rats. *Thromb Res* 1995;80:201-208.
96. Van Oeveren W, Gu Y, van der Kamp K, Akkerman C, Boonstra P, Widevuur Ch. Heparin-coating of extracorporeal circuits reduces thrombin formation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1991;6:221-5.

97. Von Segesser LK, Weiss BM, Garcia E, von Felten A, Turina MI. Reduction and elimination of systemic heparinization during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:790-799.
98. Von Segesser LK, Weiss BM, Pasic M, Garcia E, Turina MI. Risk and benefit of low systemic heparinization during open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1994;58:391-397.
99. Vroman L: Possible relationships and interactions among events in clotting, platelet adhesion, immune surface reactions and granulocyte adhesion. *J. Theor. Biol.* 105 (1983): 541-543
100. Vroman L: The life of an artificial device in contact with blood: initial events and their effect on its final state. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 64 (1988): 352-357
101. Wachtfogel YT, Harperl PC, Edmunds LH, Colman RW. Formation of C1-C2-inhibitor, kallikrein-C1-inhibitor and plasmin-alpha 2-antiplasmin-inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. *Blood* 1989;73:468-71.
102. Wenger RK, Lukasiewicz H, Mikuta BS, Niewiarowski S, Edmunds LH: Loss of platelet fibrinogen receptors during clinical cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 97 (1989): 235-239
103. Wiesenack C, Liebold A, Phillipp A: Four years` experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artificial Organs* 2004;28(12):1082-1088.
104. Wildevuur CR, Jansen PG, Bezemer PD, et al. Clinical evaluation of Duraflo II heparin treated extracorporeal circulation circuits (2nd version). The European Working Group on heparin coated extracorporeal circulation circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;114:616-23.

105. Wildhirt SM, Schulze C, Schulz C, Egi K, Brenner P, Mair H, Schutz A, Reichart B. Reduction of systemic and cardiac adhesion molecule expression after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. Shock. 2001;16 Suppl 1:55-9.
106. W. Heinz, H Stritter Medtronic GmbH, Dusseldorf. Carmeda-Heparin-Beschichtung, Technik und Anwendung in: Neue Wege in der Herz-Lungen-Maschinen-Technik und der Assistierte Kreislaufzirkulation. H. Korb, A. Borowski, E.R de Vivie (Hrsg.). Steinkopff Verlag Darmstadt 1992.
107. Rich JB. The efficacy and safety of aprotinin use in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1998;66(5):6-11.
108. Wendel Hans Peter, PhD, Hans-Joachim Schulze, MD, Wolfgang Heller, PhD, and Hans-Martin Hoffmeister, MD. Platelet protection in coronary artery surgery: Benefits of heparin-coated circuit and high-dose aprotinin therapy. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1999 Aug;13(4):388-92.
109. Wunderer G, Fritz H, Jochum M. Biochemie und Anwendung der Kallikreininhibitoren Aprotinin aus Rinderorganen. Arzneim-Forsch/Drug Res 1983;33:479-494.

## **7 ANHANG**

### **7.1 Verzeichnis der Tabellen**

Tabelle 1:	Ein- und Ausschlusskriterien	Seite 12
Tabelle 2:	Anamnese der Patienten	Seite 14
Tabelle 3:	Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten	Seite 15
Tabelle 4:	Vorerkrankungen der Patienten	Seite 15
Tabelle 5:	Präoperative Medikamenteneinnahme	Seite 16
Tabelle 6:	Vergleich der Komponenten von MEKZ und KEKZ	Seite 20
Tabelle 7:	Operative Daten	Seite 21
Tabelle 8:	Übersicht über die perioperativen Blutentnahmen	Seite 23
Tabelle 9:	Die Daten der HLM und der venösen Blutgasanalyse	Seite 24
Tabelle 10:	Unterschiede der hämatokritkorrigierten und -unkorrigierten Gerinnungsparameter	Seite 36
Tabelle 11:	Postoperative Ergebnisse	Seite 40
Tabelle 12:	Mittlerer arterieller Blutdruck und zentralvenöser Druck	Seite 43
Tabelle 13:	Daten der HLM und venösen Blutgasanalyse während der EKZ	Seite 44

## 7.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Aufbau der MEKZ	Seite 18
Abbildung 2: Verlauf des Hämatokrits	Seite 26
Abbildung 3: Verlauf des Hämoglobins	Seite 28
Abbildung 4: Erythrozytenkonzentration im Verlauf	Seite 29
Abbildung 5: Verlauf der Thrombozytenzahl	Seite 30
Abbildung 6: Verlauf des Fibrinogens	Seite 31
Abbildung 7: Verlauf der Antithrombin III-Werte	Seite 32
Abbildung 8: Verlauf der D-Dimere	Seite 33
Abbildung 9: Verlauf der INR	Seite 34
Abbildung 10: Verlauf der PTT	Seite 35
Abbildung 11: Verlauf des Troponin I	Seite 37
Abbildung 12: Verlauf der Kreatinphosphokinase	Seite 38
Abbildung 13: Verlauf der Kreatinphosphokinase vom Myokardtyp	Seite 39
Abbildung 14: Carmeda® Bioactive Surface (CBAS®)	Seite 49
Abbildung 15: Aktivierung des Gerinnungssystems und der Fibrinolyse	Seite 54



Bei Prof. Dr. med. Bruno Reichart bedanke ich mich für die Möglichkeit, diese Arbeit durchführen zu können und für die freundliche Betreuung.

Desweiteren danke ich den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Kardiotechnik und Anästhesiologie für die hilfsbereite Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Regine Inan für ihre große Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Dissertationsarbeit.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Mann und meinen Eltern, die mich während meines ganzen Studiums unterstützt haben. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Name : Deniz Sema Maktav Çelikmen

Geburtstag : 12.02.1980

Geburtsort : Istanbul / Türkei

Familienstand: verheiratet

### **Schulbildung**

1986-1991 Besuch der H.S.Tanriöver-Grundschule in Istanbul

1991-1999 St.-Georg-Kolleg Istanbul

### **Studium**

1999-2005 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität,  
München

2001 Physikum

2002 1. Staatsexamen

2004 2. Staatsexamen

11.10. 2005 3. Staatsexamen

