

**Die minimalisierte versus konventionelle extrakorporale
Zirkulation bei minimalinvasiven klappenchirurgischen
Eingriffen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Rustenbach, Christian Jörg**

2015

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U.F.W. Franke

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.P. Wendel

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACT	Activated clotting time
ACVB	Aorto-coronarer-Venen-Bypass
ALI	Acute lung injury
ANOVA	Analysis of variance
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AT III	Antithrombin III
BE	Blutentnahme
CD	Cluster of differentiation
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	Creatin-Kinase MB (Isoenzym: Muscle-Brain type)
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FFP	Fresh frozen plasma
fHb	Freies Hämoglobin
Gpt	Gigapartikel
Hb	Hämoglobin
HCH	Herzchirurgie
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Hp	Haptoglobin
HRST	Herzrhythmusstörungen
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MECC	Minimally invasive extracorporeal circulation
Mini-ECC	Minimalized extracorporeal circulation
Mini-HLM	Minimalisierte Herz-Lungen-Maschine
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

MODS	Multiorgan dysfunction syndrome
MOV	Multiorganversagen
NYHA	New York Heart Association
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RBK	Robert Bosch Krankenhaus
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons-Score
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemic vascular resistance
SVRI	Systemic vascular resistance index
SzvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
TEE	Transesophageal echocardiography
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TPZ	Thromboplastinzeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TZ	Thrombinzeit
ZVD	Zentraler Venendruck

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	3
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	5
<i>I. Einleitung</i>	8
1.1 Aufbau und Wirkungsweise der Herz-Lungen-Maschine	9
1.2 Die minimalisierte Herz-Lungen-Maschine im Vergleich.....	11
1.3 SIRS – Systemic inflammatory response syndrome	15
1.4 Das Komplement-System.....	17
1.5 Zytokine.....	18
1.6 Gefäßendothel.....	19
1.7 Gerinnungsstörungen und postoperative Blutungen	20
1.8 Hämodilution	21
1.9 Hämolyse	21
1.10 Myokardiale Dysfunktion	22
1.11 Hypothermie	23
<i>II. Eigene Untersuchungen</i>	24
2.1 Ziel der vorliegenden Arbeit	24
<i>III. Material und Methoden</i>	26
3.1 Studiendesign.....	26
3.2 Patientenkollektiv	27
3.3 Einschlusskriterien	27
3.4 Ausschlusskriterien	27
3.5 Operationsteam.....	28
3.6 Operatives Vorgehen	28
3.6.1 Minimal-invasiver Aortenklappenersatz	28
3.6.2 Minimal-invasive Mitralklappenrekonstruktion bzw. Mitralklappenersatz	29
3.7 Anästhesie.....	30
3.8 Heparinisierung	30
3.9 Kardioplegischer Arrest.....	30
3.10 Laborparameter.....	31
3.11 Hämodynamisches Monitoring	32
3.12 Spezielle Laborparameter	33
Interleukin-6 (IL-6).....	33
Interleukin-8 (IL-8).....	33
Interleukin-10 (IL-10).....	33
Interferon gamma (IFN- γ)	34
Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)	34
3.13 Definition der postoperativen Komplikationen	35
Schrittmacher.....	35
Wundheilungsstörung (WHS)	35

Apoplex.....	35
Postoperatives Delir.....	36
Akutes Nierenversagen	36
<i>IV. Statistische Auswertung.....</i>	<i>38</i>
<i>V. Ergebnisse</i>	<i>39</i>
5.1 Distribution der Patienten	39
5.2 Demographische Patientendaten	40
5.3 Intraoperative Patientendaten	42
5.4 Postoperative Komplikationen.....	43
5.5 Postoperative Rhythmusstörungen	44
5.6 Verweildauer und Nachbeatmungszeit der Patienten	44
5.7 Entzündungsparameter, Zyto- und Chemokine.....	45
Leukozyten.....	45
C-reaktives Protein	46
Procalcitonin	47
Interleukin-6	48
Interleukin-8	49
Interleukin-10.....	50
Tumornekrosefaktor-alpha.....	51
Interferon-γ.....	52
5.8 Transfusionsbedarf der Patienten	53
5.9 Hämatologische Laborparameter	54
Erythrozyten.....	54
Hämoglobin.....	55
Hämatokrit.....	56
Haptoglobin.....	57
Freies Hämoglobin.....	58
5.10 Nierenfunktionsparameter	59
Kreatinin.....	59
Harnstoff	60
Glomeruläre Filtrationsrate	61
5.11 Kardiale Laborparameter.....	62
Creatinkinase.....	62
Creatinkinase-MB	63
Troponin T (hs)	64
5.12 Säure-Base-Haushalt.....	65
pH-Wert.....	65
Base-Exzess (BE).....	66
5.13 Gerinnungsparameter	67
Thrombozyten.....	67
Fibrinogen	68
Antithrombin III.....	69
D-Dimere.....	70
5.14 Funktionelle Parameter	71
Laktat	71

Zentralvenöse Sättigung (ScvO ₂).....	72
<i>VI. Diskussion</i>	73
6.1 Diskussion der Methode.....	73
6.1.1 Die konventionelle vs. minimalisierte Herz-Lungen-Maschine.....	73
6.1.2 Unterschiede zwischen Zentrifugal- und Rollenpumpen.....	74
6.1.3 Heparinbeschichtung des HLM-Systems.....	75
6.1.4 Priming und Hämodilution.....	75
6.2 Diskussion der Ergebnisse.....	76
6.2.1 Hämatologische Parameter, Hämolyse und Hämodilution.....	76
6.2.2 Zyto- und Chemokine.....	78
6.2.3 Myokardiale Marker.....	80
6.2.4 Intraoperative Ergebnisse.....	81
6.3 Postoperative Ergebnisse.....	81
6.4 Neurologisches Outcome.....	82
6.5 Gerinnungsparameter.....	83
6.6 Transfusion von Blut- und Blutprodukten.....	83
6.7 Nierenschädigung.....	84
6.8 Limitationen.....	85
<i>VII. Schlussfolgerung</i>	87
<i>VIII. Zusammenfassung</i>	88
<i>Danksagung</i>	90
<i>Lebenslauf</i>	91
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	92
<i>Tabellenverzeichnis</i>	94
<i>Literaturverzeichnis</i>	97
<i>Ehrenwörtliche Erklärung</i>	109

I. EINLEITUNG

Der Beginn der Herzchirurgie wird mit dem 09.09.1896 datiert. An diesem Tag entschloss sich Ludwig Rehn (1849-1930) in Frankfurt am Main zu einer linksseitigen Thorakotomie bei einem 22-jährigen Gärtner, welchem eine thorakale Stichverletzung zugefügt worden war. Rehn schloss die vorgefundene 1,5 cm große Wunde des rechten Ventrikels durch drei Nähte [113].

Die moderne Herzchirurgie begann mit der Erfindung der Herz-Lungen-Maschine durch den amerikanischen Arzt John Heysham Gibbon jr. (* 29. September 1903 in Philadelphia, Pennsylvania; † 5. Februar 1973) im Jahr 1949. Als am Nachmittag des 3. Oktober 1930 eine Patientin eine massive Lungenembolie erlitt, wurde Gibbon von Churchill beauftragt, diese Patientin zu überwachen. Während dieser Zeit wurde seine Idee des kardiopulmonalen Bypasses geboren. Seit den 1990er Jahren wurden minimalinvasive Techniken stetig weiterentwickelt.

Degenerative Herzklappen- und kardiovaskuläre Erkrankungen sind in Deutschland und Europa die wichtigsten Ursachen für Tod oder Einschränkung der Lebensqualität. Die Zahl der kardiovaskulären Erkrankungen hat weltweit weiter zugenommen. Sie fordern inzwischen zirka 18 Millionen Menschenleben weltweit pro Jahr. Begründet ist dies in der Zunahme älterer und damit kardiovaskulär stärker erkrankter Menschen [20, 99]. Simultan zum steigenden Alter der Patienten ist auch eine steigende Inzidenz an Begleiterkrankungen und somit der Morbidität und Mortalität zu beobachten [6, 39]. Aufgrund der Vielzahl dieser Patienten ist es notwendig, schonendere Operationsverfahren zu entwickeln. Im Jahr 2011 wurden allein in Deutschland 100.291 Herzoperationen durchgeführt; hiervon waren 53,6 % der Patienten über 69 Jahre alt [16]. Zusätzlich zu den etablierten minimalinvasiven Operationsverfahren, welche den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine erfordern, wurden auch die extrakorporalen Zirkulationssysteme an diese neuen Herausforderungen angepasst [93]. In den letzten Jahren hat sich hierbei die Möglichkeit des Einsatzes einer miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine entwickelt.

Obwohl die Herz-Lungen-Maschine in vielen Fällen unverzichtbar ist, können mit ihr zum Teil zahlreiche Nebenwirkungen assoziiert sein.

Die bedeutsamsten sind:

1. SIRS
2. Gerinnungsstörungen und postoperative Blutung
3. Organdysfunktionen, hier insbesondere Nierenfunktionsstörungen
4. Hämodilution
5. Hämolyse
6. Myokardiale Dysfunktion und
7. Hypothermie

1.1 Aufbau und Wirkungsweise der Herz-Lungen-Maschine

Der prinzipielle Aufbau einer Herz-Lungen-Maschine hat sich seit ihrer Erfindung nicht geändert. So gehören neben einem Schlauchsystem folgende Komponenten zum Grundaufbau:

1. venöses Reservoir
2. Oxygenator
3. arterielle Blutpumpe
4. Luftfalle/ Detektor
5. Cell Saver®-System
6. fakultative Kardiotomiesauger
7. Wärmetauscher für das extrakorporale Blut (siehe Abbildung 1)

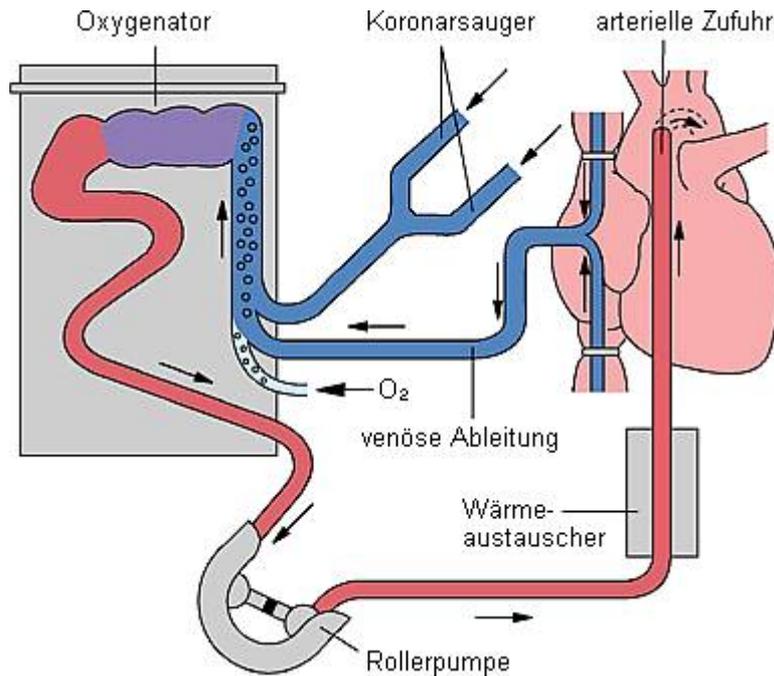


Abbildung 1: Prinzipieller Aufbau einer Herz-Lungen-Maschine (aus: Roche-Lexikon der Medizin, Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH, 5. Auflage, September 2003)

Bei Etablierung der Herz-Lungen-Maschine während des herzchirurgischen Eingriffs gelangt das venöse Blut passiv durch die Schwerkraft aus der oberen und unteren Hohlvene, bzw. direkt aus dem rechten Vorhof in das venöse Reservoir. Dieses befindet sich zwischen 40 und 70 cm unterhalb des Patientenniveaus und dient zusätzlich zum Auffangen und Filtern von Sauger- und Kardiotomie-Blut. Eine Pumpe fördert das Blut in einen Membranoxygenator, in dem es mit Sauerstoff angereichert und das Kohlendioxyd entfernt wird. Dabei ist die Gas- von der Blutseite durch eine Membran getrennt und der Gasaustausch findet entlang der gasdurchlässigen Membran durch Partialdruckdifferenzen der entsprechenden Gase statt. Dabei werden jedoch auch die zellulären Bestandteile des Blutes geschädigt. Um einen Kompromiss zwischen Blutschädigung, Thromboseneigung und gutem Gasaustausch zu finden, werden alle Membranoxygenatoren mit Heparin oder einem Polymer beschichtet. Zusätzlich findet sich in den heutigen Oxygenatoren ein Wärmetauscher, durch den es möglich ist, das Blut des Patienten je nach Bedarf kühlen oder wärmen zu können. Vom Oxygenator aus wird das nun saturierte Blut in den arteriellen Kreislauf, meistens in die distale

Aorta ascendens, gepumpt. Moderne Herz-Lungen-Maschinen haben eine Vielzahl zusätzlicher Funktionen, wie zum Beispiel eine Luftfalle in der arteriellen Linie, diverse Filtersysteme und zusätzliche Saugsysteme. Hierdurch kann zusätzlich Blut, beispielsweise aus den Herzkammern, der Aorta und/oder dem Operationssitus in das venöse Reservoir abgesaugt werden. Optional können auch sogenannte Cell Saver®-Systeme zum Einsatz kommen [43]. Obligat im klinischen Einsatz ist heutzutage das kontinuierliche Aufzeichnen von Drücken, Temperatur, Sauerstoffsättigung, Blutgasen, pH-Werten und weiterer Parameter. Zur Applikation der kardioplegen Lösungen steht ein autonomer Kreislauf zur Verfügung.

Im Prinzip handelt es sich bei allen konventionellen Herz-Lungen-Maschinen um offene Kreislaufsysteme, welche die gleichen oben genannten Bestandteile aufweisen.

1.2 Die minimalisierte Herz-Lungen-Maschine im Vergleich

Bei der minimalisierten extrakorporalen Zirkulation (Mini-EKZ) (siehe Abbildung 3: Minimalisierte HLM (Terumo)) ist das vollständige Vermeiden von Blut-Luft-Kontakt möglich. Neben der Reduktion des Priming-Volumens besteht der Hauptvorteil zur konventionellen HLM (siehe Abbildung 2) in der deutlichen Reduktion der Fremdoberfläche. Diese wird sowohl durch längenreduzierte Schlauchverbindungen als auch größenreduzierte Einzelbestandteile erreicht. Der Kontakt des Blutes mit der nicht physiologischen Oberfläche der Mini-HLM wird verringert. Um die Kontaktfläche weiter zu reduzieren, wurden die Bestandteile der Mini-HLM vollständig mit Heparin beschichtet, was auch bei aktuellen konventionellen HLM-Systemen einiger Hersteller der Fall ist. In der vorliegenden Studie ist die konventionelle Herz-Lungen-Maschine ebenfalls mit einer vollständigen Heparinbeschichtung versehen. Konventionelle HLM sind offene Systeme, welche über ein venöses Reservoir verfügen. Bei einer Mini-HLM dient der Patient selbst als Volumenreservoir. Ein weiterer Unterschied besteht im Einsatz einer Zentrifugalpumpe statt der üblichen Rollerpumpen, wodurch eine geringere mechanische Schädigung der Blutbestandteile erreicht

wird [88] und eine volumenkonstante Perfusion möglich ist. Da sich Volumen- und Druckschwankungen stärker bemerkbar machen können als bei der konventionellen HLM, verlangt dies besondere Aufmerksamkeit seitens der Kardiotechnik und der Anästhesie. Das gelingt durch ein situationsadaptiertes Perfusionsmanagement sowie Lagerung des Patienten und/oder durch die Gabe vasoaktiver Substanzen. Ein Kardiotomie- oder sogenannter „Vent“-sauger, welcher üblicherweise im linken Ventrikel platziert wird, fehlt, da dieser direkten Blut-Luft-Kontakt hat und in das venöse Hartschalenreservoir bei konventionellen HLM drainiert. Als zusätzliches Saugsystem ist nur der Einsatz eines Cell Saver®-Systems möglich, durch welches abgesaugtes Blut nicht direkt reinfundiert wird, sondern erst nach Reinigung autotransfundiert werden kann.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal liegt in einer zusätzlich installierten venösen Blasenfalle. Prinzipiell besitzen die konventionellen Herz-Lungen-Maschinen eine arterielle Blasenfalle. Aufgrund des geschlossenen Systems bei Mini-HLM-Systemen wird auf der venösen Seite eine solche Blasenfalle eingesetzt. Der Vorteil durch ein zusätzliches retrogrades Priming besteht in der geringeren Hämodilution, welche unter anderem zu einer erhöhten Sauerstoffkapazität des Blutes führt und somit die Hypoxie aller Organe reduziert.

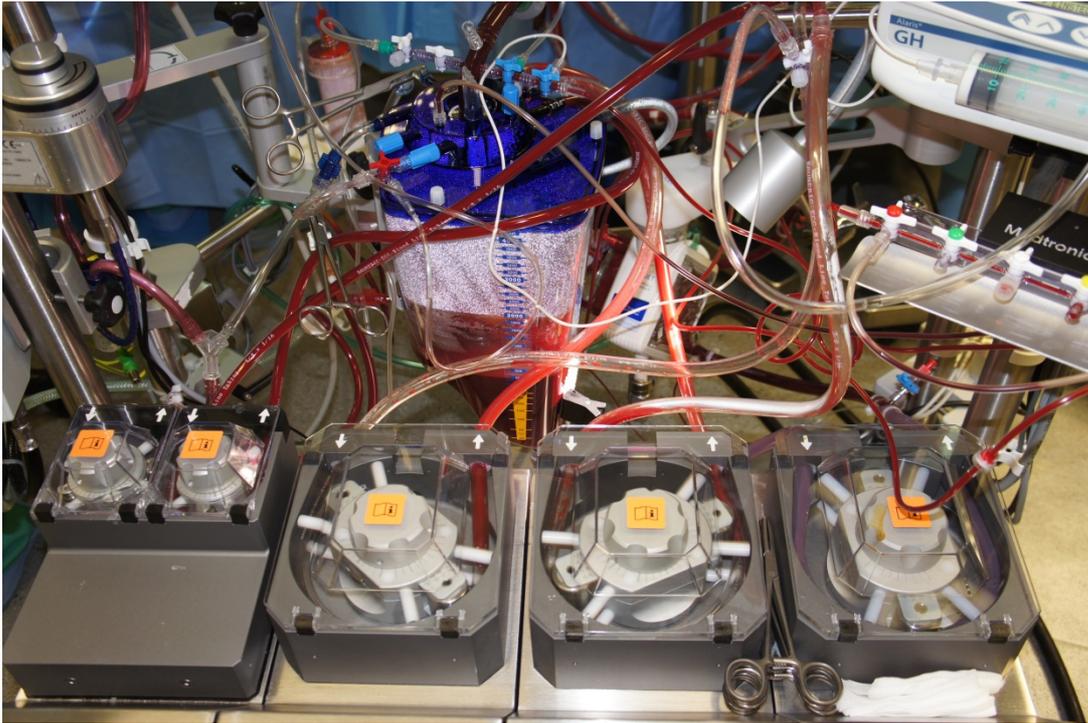


Abbildung 2: Konventionelle HLM (Maquet)



Abbildung 3: Minimalisierte HLM (Terumo)

	Minimalisierte HLM	Konventionelle HLM
Gruppe	MECC	CECC
Anzahl der Studienpatienten [n]	101	99
Temperatur	Normothermie	Normothermie
Füllvolumen (maximal)	4200ml	4000ml
Priming-Volumen [ml]	1000 (NaCl)	1500 (NaCl)
Kardioplegie-Lösung	Calafiore	Calafiore
Oxygenator	Hohlfasermembran mit integriertem Wärmetauscher, heparinbeschichtet (Quadrox®)	Hohlfasermembran mit integriertem Wärmetauscher, heparinbeschichtet (Capiox®)
Systemmaterial (HLM-Set)	Polypropylen	Polypropylen
Oberfläche Oxygenator	2,4 m ²	2,5 m ²
Reservoir	Nicht vorhanden	Hartschalen-Reservoir
Pumpentyp	Zentrifugalpumpe (radial)	Rollerpumpen
Cell-Saver-System	Ja	Ja
Vollständig Heparinbeschichtet	Ja (X-coating)	Ja (X-coating)
Art der Beschichtung	Synthetische Polymerbeschichtung (PMEA)	Synthetische Polymerbeschichtung (PMEA)
Beschichtete Flächen	Gesamtes System	Oxygenator
Innendurchmesser des Schlauchsystems	3/8 Zoll	1/2 Zoll
Arterieller Filter	Im Oxygenator integriert	Im Oxygenator integriert
Filtermaterial	Polyester	Polypropylen
Filteroberfläche	0,057 m ²	0,060 m ²
Porengröße	40 µm	32 µm

Tabelle 1: Vergleich der minimalisierten und konventionellen Herz-Lungen-Maschine

1.3 SIRS – Systemic inflammatory response syndrome

Kommt bei herzchirurgischen Eingriffen eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) zum Einsatz, kann eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) ausgelöst werden [25, 33]. Das SIRS ist eine unspezifische humorale und zelluläre Immunantwort auf verschiedenartige Reize, wie z.B. eine Infektion, ein Trauma oder größere operative Eingriffe. Die Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG) beschreibt zwei Arten eines SIRS. Sie benennt die Kriterien für ein SIRS ohne Organkomplikation (Sepsis) und diejenigen für ein SIRS mit Organkomplikationen (schwere Sepsis), die nicht maßgeblich durch eine Infektion begründet sein müssen. Für das Vorliegen eines SIRS müssen folgende Faktoren erfüllt sein:

Positive oder negative Blutkultur, jedoch mit Erfüllung aller vier der folgenden Kriterien:

- Fieber ($\geq 38,0$ °C) oder Hypothermie ($\leq 36,0$ °C)
- Tachykardie mit Herzfrequenz von ≥ 90 /min
- Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) oder Hyperventilation (in einer arteriellen Blutgasanalyse mit $\text{PaCO}_2 \leq 4,3$ kPa bzw. 33 mmHg)
- Leukozytose (≥ 12.000 / mm^3) oder Leukopenie (≤ 3.500 / mm^3) oder 10% oder mehr unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

[1, 13, 79]

Das SIRS kann relativ komplikationslos verlaufen, aber auch zu Funktionsstörungen einzelner Organe führen. Beispiele hierfür sind z.B. eine akute ventrikuläre Dysfunktion, ein akutes Nierenversagen (ANV), ein akutes Lungenversagen (ALI= Acute Lung Injury oder ARDS= Acute Respiratory Distress Syndrome) oder neurologische Ausfallserscheinungen (Enzephalopathie, Polyneuropathie). Es ist hochkoinzident mit einem Multiorganversagen [17, 86]. Die Inzidenz eines MOV nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz einer HLM ist mit bis zu 11% und einer folgenden Letalität von 42% angegeben [57]. Essentiell ist die komplexe Interaktion

zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren als wesentlicher Bestandteil des SIRS, welche die Symptomatik und den Verlauf beeinflussen [73]. Durch das Zusammenwirken mit anderen Ereignissen, wie Infektionen oder länger andauernder Organminderperfusion, wird diese systemische inflammatorische Reaktion zu einem nicht steuerbaren Vorgang, welcher konsekutiv zu einer Dysfunktion der Organe führen kann [42]. Die systemische Entzündungsreaktion kann intraoperativ durch unterschiedliche Faktoren verursacht werden. Als unspezifische Ursachen müssen hier die intraoperative Hypothermie, das chirurgische Trauma, Blutverluste, aber auch die Re-Transfusion von abgesaugtem Blut genannt werden [76]. Zusätzlich sind speziell für herzchirurgische Eingriffe weitere auslösende Faktoren beschrieben, die zu einem SIRS führen können [61] (siehe

Abbildung 4: HLM induziert SIRS: Schematisch.).

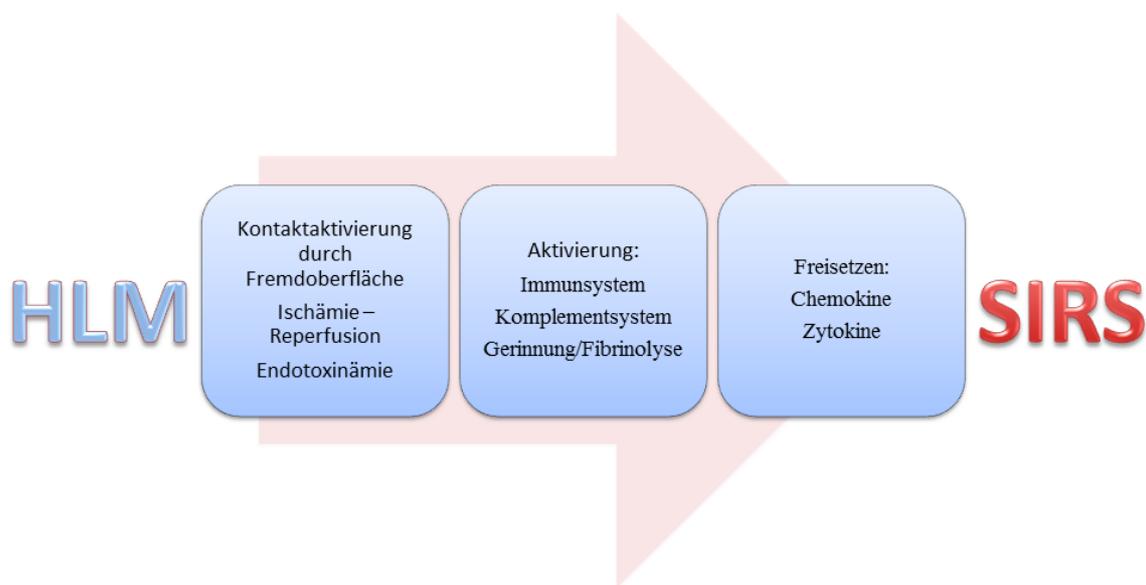


Abbildung 4: HLM induziert SIRS: Schematisch.

1.4 Das Komplement-System

Eine zentrale Rolle beim SIRS spielt die Aktivierung des Komplement-Systems, welches aus 25 Proteinen besteht. Das Komplementsystem ist ein System von Plasmaproteinen, das im Zuge der Immunantwort auf zahlreichen Fremdoberflächen aktiviert werden kann (siehe Abbildung 5). Der Grad der Komplementaktivierung bzw. die Konzentration bestimmter Komplementfaktoren korreliert hierbei mit der postoperativen Morbidität [22, 100]. Durch die selektive Blockade einzelner Komponenten der Komplementkaskade kann einer Funktionsbeeinträchtigung des Myokards, der Lunge und des Gefäßendothels entgegengewirkt werden [21, 105]. Hierbei wird ebenfalls die Aktivierung von Leuko- und Thrombozyten deutlich reduziert [46, 89].

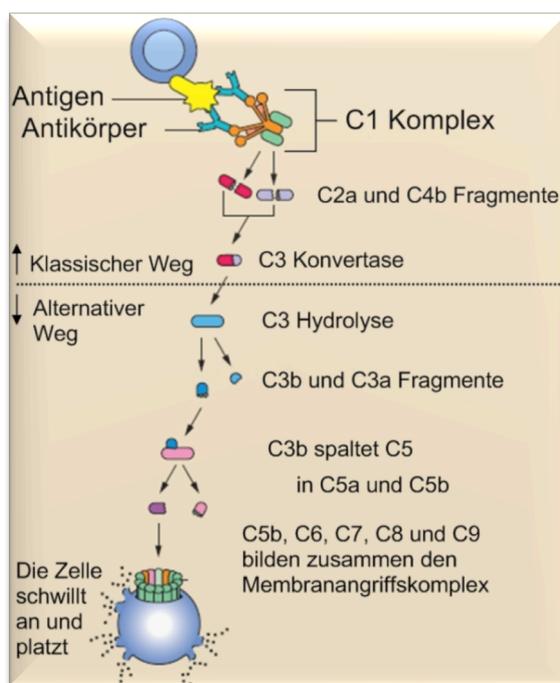


Abbildung 5: Das Komplement-System (aus: NIH Publication No. 03-5423, September 2003, Modifications: September 4, 2006)

1.5 Zytokine

Zytokine sind pro- und antiinflammatorische Moleküle (siehe Tabelle 2), welche einen Entzündungsprozess bzw. ein SIRS induzieren und aufrechterhalten können. Die Plasmaspiegel von Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und Interleukin (IL) - β steigen bereits innerhalb weniger Minuten bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine an, während dies bei IL-6 und IL-8 in der Regel erst nach einigen Stunden der Fall ist [36, 53, 72, 83].

Patienten, die postoperativ ein SIRS entwickeln, haben eine signifikant höhere Plasma-Zytokin-Konzentrationen (IL-8 und IL-6) als diejenigen mit einem unkomplizierten Verlauf [37, 45, 91, 102]. Hierbei konnte durch viele klinischen Studien bei statistisch signifikantem Anstieg proinflammatorischer Zytokine ein schlechteres Outcome von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen bewiesen werden.

Die Herz-Lungen-Maschine induziert also eine Immunantwort. Um ein Überschießen eben dieser Reaktion zu verhindern, versucht der Organismus dies durch Zytokine, lösliche Zytokin-Rezeptoren und durch Zytokin-Rezeptor-Antagonisten gegen zu regulieren. Zentrale Rolle spielt dabei das antiinflammatorische Zytokin Interleukin-10. Es ist zusammen mit TGF- β das potenteste antientzündliche Zytokin. IL-10 besitzt dabei eine hoch pleiotrope Wirkung durch die Inhibition der Produktion von IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α . Außerdem verhindert es die Adhäsion der Leukozyten an aktivierten Endothelzellen [58]. Experimentelle und klinische Studien konnten für IL-10 eine signifikante Reduktion von Schäden durch Ischämie- und Reperfusion verifizieren [41, 111], welche unter anderem durch eine reduzierte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten vermittelt wird [73]. Ein kardioprotektiver Effekt durch IL-10 ist ebenfalls belegt worden [108].

Die wichtigsten pro- und antiinflammatorischen Moleküle

Proinflammatorische Moleküle	Antiinflammatorische Moleküle
TNF- α	IL-1
Interleukin (IL)-2	IL-4
IL-6	IL-10
IL-8	TNF- α -Rezeptoren
IL-15	Leukotrien-Antagonist B4
Interferon- γ	Adrenalin
Chemokin MCP-1 & 2	Transformierender Wachstumsfaktor- β
Plättchenaktivierender Faktor (PAF)	
Adhäsionsmoleküle	
Freie Radikale	
Prostazyklin	
Prostaglandine	

Tabelle 2: Die wichtigsten pro- und antiinflammatorische Moleküle.

1.6 Gefäßendothel

Die nach dem Einsatz der HLM eintretende Inflammation ist durch eine generalisierte Endothelaktivierung und gleichzeitiger endothelialer Dysfunktion charakterisiert [55]. Die proinflammatorischen Prozesse werden durch TNF- α und IL-1 β vermittelt. Dabei vermittelt die Interaktion zwischen Endothel-Zelle und zellulären Bestandteilen des Immunsystems vorrangig neutrophile Granulozyten, was letztendlich zu einer Läsion des Endothels mit nachfolgender Ausbildung von Kapillar-Lecks und Ödembildung führt.

1.7 Gerinnungsstörungen und postoperative Blutungen

Ein weiteres, durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verursachtes Problem ist die Störung der intrinsischen und extrinsischen Blutgerinnung. Die wesentlich beeinflussten Bestandteile sind die koagulatorische und fibrinolytische Kaskade sowie die Funktion der Thrombozyten [4, 64].

Trifft Faktor XII (Hageman-Faktor) auf negativ geladene Oberflächen, wie zum Beispiel Kollagen, Zellfragmente oder bakterielle Endotoxine, wird es aktiviert. Es folgt die intrinsische Gerinnungskaskade über eine Proteolyse von Faktor XI (Plasma thromboplastin antecedent) und Plasminogen.

Die extrinsische Gerinnungskaskade wird durch die inflammatorischen Prozesse während und nach der EKZ ebenfalls aktiviert [14, 40]. Allein durch die bereits geschilderte Problematik der proinflammatorischen Zytokine kommt es zu einer Gerinnungsaktivierung über Endothelaktivierung und Expression von Tissue factor (CD124), Leukozytenadhäsionsmolekülen (LAM-1) und plättchenaktivierendem Faktor (PAF) [3, 81]. Dies kann im ausgeprägten Fall zur disseminierten, intravasalen Koagulopathie (DIC) mit konsekutivem Multiorganversagen (MOV) führen. Zusätzlich wird iatrogen durch die Gabe von Heparin und Protamin intraoperativ in dieses System eingegriffen. Diesen beiden Substanzen wird neben der Wirkung auf die Gerinnungskaskade (Beschleunigung der Antithrombin III Reaktion) auch eine immunmodulatorische Funktion zugeschrieben [19, 49].

Durch physikalische Einflüsse wie Scherstress, Hypothermie und Fremdoberflächenkontakt kommt es zum einen zu einer veränderten Thrombozyten-Funktion, zum anderen zu einer Reduktion der Konzentration an zirkulierenden Plättchen. Auch die Retraktionsfähigkeit der Thrombozyten ist nach dem Einsatz einer HLM reduziert. Die Thrombozytenaktivierung, welche sich in der veränderten Expression an Oberflächen-Molekülen ausdrückt [44], lässt sich nicht nur auf den Kontakt mit Fremdoberflächen zurückführen, sondern ist auch durch Medikamente, wie Heparin oder Protamin, verursacht bzw. Folge des Anstiegs der Komplementfaktoren und Zytokine.

1.8 Hämodilution

Während eines herzchirurgischen Eingriffs sinkt der Hämatokrit (Hk) der Patienten stets ab. Die entscheidende Rolle spielt dabei die perioperative Volumensubstitution, deren Hauptanteil das Primingvolumen während der extrakorporalen Zirkulation ausmacht. Diese Hämodilution ist mit Risiken verbunden. Ein deutlich niedrigerer Hk ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Letalität nach einem herzchirurgischen Eingriff [63]. Intraaortale Ballonpumpen (IABP) werden bei Patienten mit niedrigem Hk signifikant häufiger eingesetzt, da es öfter zu frustranen Entwöhnungsversuchen von der Herz-Lungen-Maschine kommt. Ein Hk unter 20% führt zu einer erhöhten Inzidenz des akuten Nierenversagens [48]. Neurologische Dysfunktionen, welche vom milden postoperativen Delir bis zum ischämischen Insult reichen, sind bei niedrigen Hk-Werten ebenfalls häufiger [34, 52, 63].

1.9 Hämolyse

Während des Eingriffs kann es durch unterschiedliche Mechanismen zu einer Hämolyse kommen. Dabei sind sowohl mechanische als auch biologische, körpervermittelte Ursachen zu nennen. Wird die EKZ eingesetzt, hat deren Pumpensystem einen erheblichen Anteil an der Läsion bzw. der morphologischen Integrität der Erythrozyten. In vitro-Studien haben gezeigt, dass der größere Anteil der Hämolyse nicht auf die Blutpumpe, sondern vor allem auf die Kardiotomie-Blutsaugung zurückzuführen ist. Großer Scherstress und der erhebliche Blut-Luft-Kontakt sind hierfür ursächlich [50]. Durch diesen Kontakt des Blutes mit Luft kommt es zu einer Aktivierung von Thrombozyten und Leukozyten, wodurch es über eine Sezernierung von Zytokinen und vasoaktiven Substanzen sekundär zu einer Destruktion der Erythrozyten kommt. Hämolyse führt zu einer Freisetzung aller intraerythrozytären Bestandteile, sodass es zu einem konsekutiven Anstieg der LDH-, Laktat- und Kalium-Konzentrationen im Serum kommt. Die hinzukommende Verifizierung an freiem Hämoglobin im Serum beweist das Vorhandensein der Hämolyse. Das entstandene Hämoglobin wird zunächst an Serumproteine, vor allem an

Haptoglobin gebunden. Wenn diese mit Hämoglobin gesättigt sind, wird freies Hb in der Niere filtriert und kann dann im proximalen Tubulus wieder resorbiert und abgebaut werden. Wird allerdings die Resorptions-Kapazität überschritten, kommt es zur Hämoglobinurie. Bei einem Urin-pH <7 kann das Hb-Molekül mit dem im distalen Tubulus vorkommenden Tamm-Horsefall-Protein ausfallen. Die hierbei entstehenden Präzipitate können Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen verursachen. In diversen Studien wurde eine Korrelation zwischen vermehrt freigesetztem Hb und schlechter postoperativer Nierenfunktion nachgewiesen [14, 51, 106].

1.10 Myokardiale Dysfunktion

Die eindrucksvollste Ursache einer systolischen Dysfunktion ist das sogenannte Stunning. Reine systolische Funktionsstörungen sind jedoch sehr selten. Die häufig begleitende erhöhte Steifigkeit (Stunning) des Ventrikels (verminderte Compliance) wird durch eine vorliegende Hypertrophie, Fibrose, Ischämie und Myokardhypertrophie mit Veränderungen der zellulären Kalziumhomöostase begünstigt. Beschrieben wird es als verlängerte, postischämische Dysfunktion des vitalen Herzmuskelgewebes und ist, im Gegensatz zur Ischämie, aufgrund der noch aufrechterhaltenen Myokardperfusion reversibel [15].

Während der Ischämie treten je nach deren Ausmaß regionale oder globale Kontraktilitätsstörungen auf, die sich nach der Reperfusion erst nach Stunden bis Tagen wieder normalisieren können. Die Dauer der Erholung hängt unter anderem von der Schwere des ischämischen Schadens und der arteriellen Reperfusion ab [56]. Dieser ischämische Schaden kann durch eine lange Ischämie-Zeit verursacht sein. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Aortenklemmzeit ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei Patienten mit präoperativ gut erhaltener kontraktilen Funktion ist [30]. Darüber hinaus kommt es nach koronarchirurgischen Eingriffen regelmäßig zu diastolischen Relaxations- und Compliancestörungen, deren klinische Bedeutung bisher jedoch noch nicht eindeutig erklärt ist. Allerdings wird sowohl die intraoperative

Ischämie als auch die postischämische Reperfusion mit diesem Phänomen in Verbindung gebracht [94].

Durch diese verschiedenen pathophysiologischen Phänomene ist die Abnahme des Schlagvolumens (SV), der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und des Herzindex (HI) ein bis fünf Stunden nach Eingriffen mit HLM erklärt [74].

1.11 Hypothermie

Die systemische Anwendung der Hypothermie während herzchirurgischer Eingriffe wird mit der prinzipiell pathophysiologischen Situation der EKZ begründet. Hierbei kommt es zu einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität, die kaum variabel ist, da die physiologischen, bedarfsorientierten Steuerungsmechanismen außer Kraft gesetzt sind [92]. Die Hypothermie wirkt sich auf die verschiedenen Organe unterschiedlich aus. Die Lungenfunktion ist nach Operationen in Normothermie postoperativ gleichermaßen eingeschränkt wie nach einer Hypothermie. Hypothermie kann zum Auftreten von Kapillarlecks, zum Öffnen von Shunt-Mechanismen mit konsekutiver Minderperfusion der Organe, zur Senkung der metabolischen und exkretorischen Leberfunktion sowie zu tubulären Konzentrations- und Rückresorptionsstörungen führen. Hinsichtlich der Inflammationsreaktion konnte eine ausgeprägte Aktivierung inflammatorischer Mediatoren sowie eine vermehrte Blutungsneigung aufgrund hypothermiebedingter Gerinnungsstörungen nachgewiesen werden [101]. Anhand der aktuellen Datenlage hat die Hypothermie einen signifikanten neuroprotektiven Effekt. Die Myokardprotektion, welche durch eine Hypothermie erreicht werden soll, wird in verschiedenen Studien unterschiedlich bewertet [92].

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Ziel der vorliegenden Arbeit

Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist bei herzchirurgischen Operationen mit zahlreichen, klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Das ist vor allem darauf zurückzuführen, dass das Blut mit all seinen zellulären Bestandteilen nicht nur in Kontakt mit Luft, sondern auch mit der extrakorporalen Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine kommt. Zudem kommt es durch die intraoperative Hypothermie, mechanische Beeinträchtigung des Blutes aufgrund der genutzten Blutpumpen sowie durch Verdünnungseffekte des Primingvolumens der HLM-Systeme zu einer ganzen Reihe von Interaktionen in der Entzündungs- und Gerinnungskaskade. Hierbei können sich Komplikationen in Form von Gerinnungsstörungen, kardialer, pulmonaler und renaler Dysfunktionen, Störungen der Leberfunktion sowie neurologische Störungen entwickeln. Die eintretenden Komplikationen können in einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) mit z.T. massiven Organdysfunktionen und konsekutivem Multiorganversagen (MOV) enden. Sie nehmen mit zunehmendem Alter der Patienten zu und erfordern die Suche nach neuen chirurgischen und technischen Therapiemöglichkeiten.

Während die minimalisierte HLM im Rahmen koronarchirurgischer Operationen wissenschaftlich gut belegt ist, gibt es für die Kombination aus minimalinvasiven Herzklappeneingriffen mit minimalisierter extrakorporaler Zirkulation bisher nur wenig Evidenz.

In dieser prospektiv randomisierten Studie soll die minimalisierte HLM mit einer konventionellen HLM im Rahmen isolierter, minimalinvasiver klappen-chirurgischer Eingriffe hinsichtlich klinischer als auch paraklinischer Ergebnisse verglichen werden.

Primäre Endpunkte sind dabei:

- die globale, postoperative Hämodynamik
- der Verbrauch an Blut- und/oder Blutprodukten
- der postoperative Verlauf auf der Intensivstation und im Krankenhaus
- die Ausprägung der inflammatorischen Reaktion.

Sekundärziel der Studie war die Erfassung der Dauer der Inflammation (Zyto- und Chemokine), der mechanischen Läsion der Erythrozyten, die koagulatorischen und fibrinolytischen Aktivität und der Schädigung der Myozyten.

III. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

In diese monozentrisch prospektiv randomisierte Studie wurden 200 Patienten, welche elektiv einer isolierten Aortenklappen- oder Mitralklappenoperation (Rekonstruktion oder Ersatz der jeweiligen Herzklappe) in minimalinvasiver Technik im Zeitraum von März 2011 bis April 2013 unterzogen wurden, eingeschlossen. Davon wurden 99 Patienten in eine Gruppe mit konventioneller Herz-Lungen-Maschine und 101 Patienten in eine Gruppe mit minimierter Herz-Lungen-Maschine randomisiert. Hierbei handelte es sich ausschließlich um erwachsene, mündige Patienten über 18 Jahre. Präoperativ erfolgte nach Aufnahme der Patienten in der Herz- und Gefäßchirurgie des Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK) und der sorgfältigen Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien die Aufklärung der Patienten über die Studie. Bei Einwilligung erfolgte die Randomisierung in eine der beiden Gruppen durch ein Losverfahren. Die Art der Randomisierung erfolgte im 1:1 Losverfahren.

Die Aufklärung erfolgte spätestens am Vortag der Operation durch einen der zuständigen Studienärzte. Unabhängig von der Art der Operation wurde eine standardmäßige Vorbereitung des Patienten durchgeführt. Nach der Operation wurden die Patienten auf der Intensiv-, danach auf der Wach- und letztendlich auf der Normalstation betreut. Die Blutentnahmen und postoperative Funktionskontrollen wurden gruppenunabhängig durchgeführt und dokumentiert. Den weiterbetreuenden Ärzten war die Gruppe, in die der Patient randomisiert worden war, unbekannt. Intra- und postoperativ erfolgte bei allen Patienten eine zusätzliche Entnahme der unter 3.10 genannten Laborparameter. Die Entlassung richtete sich in den Gruppen nach dem klinischen Bild und den Ergebnissen der Abschlussuntersuchungen sowie der Rehabilitationsfähigkeit. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt (siehe Anlage).

3.2 Patientenkollektiv

Die Fallzahlabeschätzung wurde mit Unterstützung von Herrn S. Winter (Mathematiker) aus dem Dr. Margarete-Fischer-Bosch-Institut am Robert-Bosch-Krankenhaus durchgeführt, dabei wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ und eine Power von 80% zugrunde gelegt.

Die inkludierten Patienten wurden in folgende Gruppen randomisiert, die initial aus je 100 Patienten bestanden:

- Gruppe 1 \triangleq **CECC**-Gruppe (Patientenkollektiv der konventionellen HLM), welche aus 99 Patienten bestand und
- Gruppe 2 \triangleq **MECC**-Gruppe (Patientenkollektiv der minimalinvasiven HLM), welche aus 101 Patienten bestand.

Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien mussten jedoch einige wenige Patienten aus den weiteren Betrachtungen ausgeschlossen werden (siehe 5.1).

3.3 Einschlusskriterien

Erwachsene, mündige männliche und weibliche Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, bei denen ein operativer herzchirurgischer Eingriff aufgrund einer funktionellen oder strukturell-degenerativen Erkrankung unabdingbar ist, werden in die Studie aufgenommen. Die Patienten stimmen der Studienteilnahme nach vorheriger und umfassender Aufklärung schriftlich zu.

3.4 Ausschlusskriterien

Nicht einwilligungsfähige Patientinnen oder Patienten mit ungenügenden Sprachkenntnissen werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenso

werden Notfalloperationen, Patienten mit einer begleitenden operationspflichtigen koronaren Herzkrankheit und/oder einem akuten Koronarsyndrom, einer akuten Infektion, einer hämatologischen Erkrankung oder einem bösartigen Tumor nicht in die Studie eingeschlossen. Nehmen die Patienten an einer anderen Studie bereits teil oder leiden an einer inflammatorischen Systemerkrankung, können sie nicht an dieser Studie teilnehmen.

3.5 Operationsteam

Die Patienten beider Gruppen wurden durch einen von drei immer gleichen Operateuren mit besonderer Expertise in diesem Bereich operiert. Ebenso war einer von zwei speziell geschulten Kardiotechnikern an diesen Operationen beteiligt, um interindividuelle Schwankungen minimieren zu können.

3.6 Operatives Vorgehen

3.6.1 Minimal-invasiver Aortenklappenersatz

Der 5 bis 6 cm lange Hautschnitt beim minimalinvasiven Zugang wird über dem Corpus sterni ausgeführt. Die partielle Sternotomie erfolgt mit einer oszillierenden Säge in der Mitte des Brustbeins bis auf Höhe des dritten, seltener des vierten Interkostalraumes. Hier erfolgt die Ausleitung der Sternotomie nach rechts lateral. Zum Anschluss der Herz-Lungen-Maschine wird die venöse Kanüle unter dem verbliebenen Brustbein nach kaudal hindurchgeführt und über eine kleine subxiphoidale Inzision, die später für die notwendige Drainage benutzt wird, ausgeleitet. Die arterielle Kanülierung erfolgt ähnlich zur kompletten medianen Sternotomie im Bereich der distalen Aorta ascendens und wird aus der Operationswunde ausgeleitet.

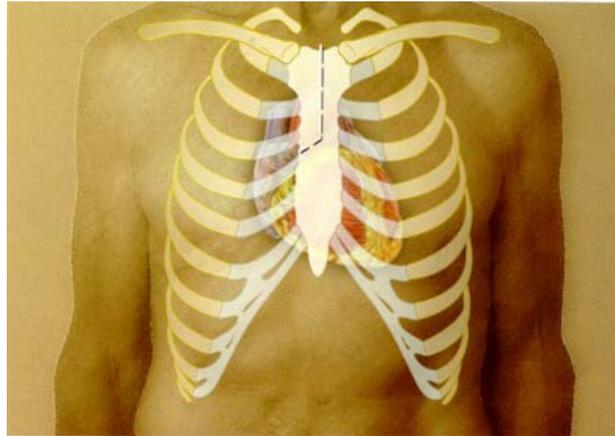


Abbildung 6: Obere Sternotomie als Zugang für operative Eingriffe an der Aortenklappe (Bildquelle: The cardiothoracic surgery network - www.CTSNet.com)

3.6.2 Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion bzw. Mitralklappenersatz

Die minimalinvasive Mitralkappenoperation wird über eine rechts-anterolaterale Minithorakotomie meist im 3. oder 4. Interkostalraum durchgeführt ohne das Brustbein zu eröffnen. Hierzu ist eine ca. 4 bis 5cm lange Inzision der Haut notwendig. Die HLM wird über die Femoralgefäße (A. femoralis und V. femoralis) durch einen 3 cm langen Schnitt etabliert. Unter Apnoe und Deflation der Lungen ist das Herz gut thorakoskopisch erreichbar.

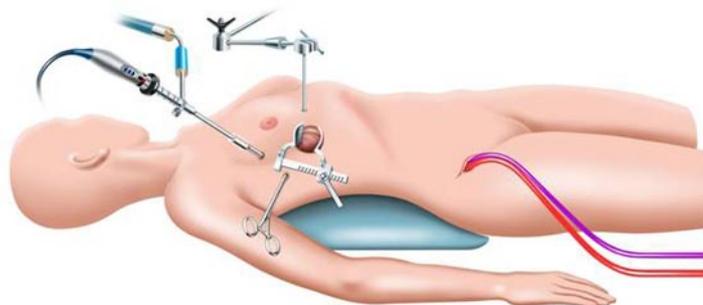


Abbildung 7: Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion (Bildquelle: FSU Jena).

3.7 Anästhesie

Für alle Patienten wurde ein standardisiertes Anästhesieverfahren durchgeführt. Zur intravenösen Anästhesie wurde Propofol (Propfol-Lipuro®, Braunschweig, Melsungen, Deutschland) mit 3 mg/kg/h in Kombination mit Sufentanil (Sufentanil-ratiopharm®, Ulm, Deutschland) mit 7 bis 20 µg/kg/min infundiert. Zur Relaxation der Skelettmuskulatur wurde Pancuronium (Pancuronium-ratiopharm®, Ulm, Deutschland) mit 0,1 bis 0,15 mg/kg verabreicht. Während der Operation wurde die Tiefe der Narkose kontinuierlich durch den Bispektralindex (BIS – Aspect Medical Systems, USA) kontrolliert [80]. Über ein Standard-Monitoring wurden die wichtigsten Vitalparameter wie Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), zentral venöser Druck (ZVD) und die Sauerstoffsättigung überwacht. Alle Patienten erhielten in Vorbereitung auf die Operation einen peripheren venösen Zugang, einen zentralvenösen Katheter (ZVK), einen Radialisverweilkatheter zur arteriellen Blutdruckmessung sowie einen Blasenkatheter.

3.8 Heparinisierung

Alle Patienten beider Gruppen wurden mit 350-400 IU/kg KG heparinisiert, um eine activated clotting time (ACT) von über 400 sec zu erreichen. Die ACT wurde direkt nach der initialen Heparin-gabe sowie alle 30 min gemessen (Automatic Coagulation Timer ACT II; Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA). Zum Ende der Operation wurde Protamin verabreicht, um den Effekt des Heparins zu antagonisieren und die ACT auf Normalwerte (< 120 sec) zurückzuführen.

3.9 Kardioplegischer Arrest

Als Kardioplegielösung wurde bei allen Operationen Blutkardioplegie nach Calafiore appliziert, um einen nennenswerten Volumenzuwachs, wie beispielsweise bei der Gabe kristalloider Kardioplegie, vermeiden zu können. Das Verfahren nach Calafiore stellt eine Blutkardioplegie unter Verwendung

einer Kaliumchlorid-Magnesiumsulfat-Lösung dar [18, 84]. In der vorliegenden Studie verwendeten wir folgende Zusammensetzung der Lösung: 30 ml Kaliumchlorid 14,9% und 8 ml Magnesiumsulfat 50%. Diese Kardioplegielösung wurde bei der Erstgabe antegrad in die Aortenwurzel und folgend alle 20 Minuten intermittierend entweder selektiv in beide Koronarostien über Koronarostienkatheter (Aortenklappenoperationen) oder erneut über die Aortenwurzel (Mitralklappenoperationen) appliziert.

Dosis	Dauer	Blut-Flow	Perfusor
Initial	3-4 min	200-300 ml/min	180 ml/h + 3 ml Bolus
Reperfusion	3 min	200-300 ml/min	150 ml/h

Tabelle 3: Applikationschema der Calafiore-Blutkardioplegie

3.10 Laborparameter

Zu sieben festgelegten Zeitpunkten wurden folgende Laborparameter bestimmt:

- Haptoglobin (Hp) und freies Hämoglobin (fHb) als Hämolyseparameter
- Gerinnungsparameter: Quick, aPTT, TZ, AT III, Fibrinogen, D-Dimere
- immunologische Parameter: Tumor-Nekrose-Faktor TNF- α , Interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, Procalcitonin (PCT) und Interferon IFN- γ
- Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration sowie C-Reaktives Protein
- Blutgasanalyse: ScvO₂, Laktat und Hämatokrit
- Kardiale Enzymdiagnostik: Troponin T high sensitive, CK, CK-MB
- Kreatinin, Harnstoff sowie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Nierenfunktionsparameter
- Säure-Base-Haushalt: pH- und Base-Exzess (BE)-Wert

Messzeitpunkte:

- 1. präoperativ
- 2. 30 min nach Etablierung der HLM
- 3. 1 Stunde postoperativ (nach Hautnaht)
- 4. 6 Stunden postoperativ
- 5. 12 Stunden postoperativ
- 6. 24 Stunden postoperativ
- 7. 48 Stunden postoperativ

Die Blutgasanalysen sowie die Bestimmung der Gerinnungsparameter und des freien Hb erfolgt direkt im OP. Zur Bestimmung der Plasmaspiegel der immunologischen Faktoren werden enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA-) Tests durchgeführt. Es erfolgen zu den standardisierten Routineentnahmen (Blutbild, Elektrolyte, Gerinnung, Nieren-, Schilddrüsen- und Leberwerte) auch zusätzliche Blutentnahmen, in welcher die oben genannten Parameter bestimmt werden. Eine Blutgruppenbestimmung und Infektionstests auf Hepatitis, HIV und Lues erfolgt ebenfalls bei allen Patienten bereits präoperativ.

3.11 Hämodynamisches Monitoring

Folgende hämodynamische Parameter werden kontinuierlich bestimmt:

- invasive Blutdruckmessung: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) [mmHg]
- zentralvenöser Druck: ZVD [mmHg]
- Herzfrequenz: HF [/min]

Diese waren jedoch nicht Gegenstand der Studienanalyse.

3.12 Spezielle Laborparameter

Interleukin-6 (IL-6)

Referenzwert: ♂/♀ ≤ 5,9 pg/ml

Methode: Elektrochemilumineszenzassay (ECLIA)

Interleukin-6 wurde 1986 identifiziert und ist der stärkste Stimulator der Synthese von Akut-Phase-Proteinen in den Hepatozyten. Außerdem stimuliert es die Bildung von Glukokortikoiden. Viele Organveränderungen, beispielsweise eine myokardiale Fibrose oder eine konzentrische Hypertrophie der Herzmuskulatur [75], werden durch Interleukin 6 induziert. Neben der Steuerung der Synthese als humorales Element der Akut-Phase-Reaktion ist das IL-6 auch gleichzeitig zentrales Element der zellulären Aktivität [85]. Einen zu berücksichtigenden Einfluss auf die Bildung von IL-6 hat die Applikation von Statinen, die diese hemmt [65].

Interleukin-8 (IL-8)

Referenzwert: ♂/♀ ≤ 0,35 pg/ml

Methode: ECLIA

Interleukin-8 ist ebenfalls wie Interleukin-6 ein stark proinflammatorisch wirkendes Chemokin [70], welches auch die Angiogenese beeinflusst. Es ist ein wesentlicher, prognostischer Faktor für die Ausbildung eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) [31].

Interleukin-10 (IL-10)

Referenzwert: ♂/♀ ≤ 0,50 pg/ml

Methode: ECLIA

Die wesentliche Funktion des IL-10 ist es, die Entzündungsreaktion einzudämmen, d.h. immunsuppressiv zu wirken. Dies geschieht, indem es die Produktion proinflammatorischer Zytokine (z.B. IL-6, IL-10 selbst & TNF- α) und

Chemokine (z. B. IL-8, IP-10) durch die Makrophagen und Monozyten inhibiert. Außerdem hemmt es die Expression von MHC II (Major Histocompatibility Complex) und der Faktoren CD 86 (Cluster of Differentiation) und CD-80 auf antigenpräsentierenden Zellen, was wiederum zu einer verminderten Aktivierung von T-Zellen führt. Es inhibiert zudem die IFN- γ und TNF Produktion. IL-10 ist damit ein hochpotenter Inhibitor der antigenvermittelten T-Zell-Antwort. Neue Studien belegen, dass ein erhöhter Plasmaspiegel von Interleukin-10 ein Indikator für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [67] und mit einer erhöhten Fibrosierung des Myokards sowie Arteriosklerose assoziiert ist [60].

Interferon gamma (IFN- γ)

Referenzwert: ♂/♀ $\leq 1,00 \text{ pg/ml}$

Methode: ECLIA

Interferon- γ wird von T-Lymphozyten nach Kontakt mit antigenpräsentierenden Makrophagen gebildet und besitzt eine immunstimulierende, antivirale und antitumorale Wirkung. Die Hauptaufgabe ist die Aktivierung von Makrophagen und damit die Stimulation und Unterstützung der zellulären Abwehr. Es fördert die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) und reaktiven Sauerstoffverbindungen durch Makrophagen. Außerdem hemmt es die Produktion des Interleukin-10 [23] und IgE [95, 104].

Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)

Referenzwert: ♂/♀ $\leq 1,00 \text{ pg/ml}$

Methode: ECLIA

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) ist zusammen mit Interleukin-6 das stärkste proinflammatorische Zytokin. Vor allem bakterielle Endotoxine wirken als Stimulus aber auch der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führt zu einer erhöhten Freisetzung des Faktors [63]. Interessanterweise findet eine systemische Wirkung des TNF- α jedoch erst nach dem Öffnen der

Aortenklammer statt. Systemische Effekte von TNF- α sind Fieber, Gewichtsverlust, verzögerte Wundheilung, Leukopenie, Hypotension und führen letztlich zu einem septischen Schock [10]. Sein maximaler Plasmaspiegel ist bereits 90 min nach dem auslösenden Ereignis erreicht [104].

3.13 Definition der postoperativen Komplikationen

Schrittmacher

In dieser Studie ist mit Schrittmacher die Neuimplantation eines VVI- respektive eines DDD- Herzschrittmachers definiert. Eine Indikation zur Implantation eines DDD-Schrittmachers wurde leitliniengerecht aufgrund eines postoperativ intermittierenden oder permanenten atrioventrikulären (AV)- Blockes Grad II (Typ Mobitz) beziehungsweise Grad III gestellt [62]. Die Implantation eines VVI-Schrittmachers wurde bei postoperativem Brady-Tachy-Syndrom indikationsgerecht durchgeführt.

Wundheilungsstörung (WHS)

Als Wundheilungsstörungen wurde eine Störung der primären Wundheilung definiert, wenn eine chirurgische Wundrevision jedweder Art notwendig wurde.

Apoplex

Perioperative neurologische Ereignisse, wie TIA, PRIND, Delirium oder Apoplex, wurden während der klinischen Betreuung ärztlich diagnostiziert und durch Computertomographie oder Kernspintomographie zeitnah bestätigt. Die Diagnose des Schlaganfalls bzw. Apoplex wurde zusätzlich durch einen unabhängigen Neurologen bestätigt und dokumentiert. Der perioperative Schlaganfall wurde wie jedes neue temporäre oder permanente, fokale oder globale neurologische Defizit in Übereinstimmung mit den veröffentlichten Leitlinien [32] definiert. Das Auftreten dieser wurde separat ausgewertet.

Postoperatives Delir

Ein Delirium ist durch eine Störung des Bewusstseins und eine Änderung der kognitiven Fähigkeiten gekennzeichnet, welche über einen kurzen Zeitraum bestehen. Die wichtigsten Merkmale hierbei sind eine Veränderung des mentalen Status durch ein reduziertes Bewusstsein für die Umwelt und eine Störung der Aufmerksamkeit. Dies kann mit Wahrnehmungs-Symptomen (Halluzinationen) oder kognitiven Symptomen (zum Beispiel Aufmerksamkeit, Orientierung und Erinnerung) oder vorübergehenden Gedächtnisstörungen einhergehen. Bei dem jeweilig betroffenen Patienten kann sich dies durch Hypo- oder Hyperaktivität oder durch gemischt-psychomotorische Verhaltensweisen ausdrücken [28, 77].

Akutes Nierenversagen

In in dieser Studie werden alle Patienten mit einem akuten Nierenversagen nach den RIFLE-Kriterien klassifiziert, welche in die Stadien R, I oder F eingeteilt wurden [105] (siehe Tabelle 4). Hierfür wurde die Änderung im Serumkreatininspiegel sowie der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verwendet, um die Patienten entsprechend der RIFLE-Kriterien unterscheiden zu können. Als Ausgangswert wurden dabei die entsprechenden Laborparameter einen Tag vor dem operativen Eingriff bestimmt.

RIFLE-Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1,5-facher Kreatininanstieg oder GFR-Abfall $\geq 25\%$	$<0,5$ ml/kg/h für 6 h
Injury	2-facher Kreatininanstieg oder GFR-Abfall $\geq 50\%$	$<0,5$ ml/kg/h für 12 h
Failure	Mehr als 3-facher Kreatinin- anstieg oder Serumkreatinin > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl oder GFR-Abfall $\geq 75\%$	$<0,3$ ml/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h
Loss	Dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen	
ESRD	Dauerhaftes Nierenversagen (End-stage) für ≥ 3 Monate	

Tabelle 4: RIFLE-Klassifikation des akuten Nierenversagen [8]

IV. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte durch Anwendung der SPSS Software (Superior Performing Software System, IBM Corporation, Somers, New York, USA), Version 22 für Windows 7. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung (MW \pm SD) dargestellt. Für die Auswertung der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten wird zunächst ein Q-Q Plot (Wahrscheinlichkeitsnetz) zur Prüfung auf Normalverteilung der jeweiligen Datenreihe durchgeführt und anschließend der t-Test oder Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test eingesetzt, um die quantitativen Werte zwischen den Gruppen zu vergleichen. Der Vorteil des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests liegt darin, dass er auch dann eingesetzt werden kann, wenn die Voraussetzungen für den t-Test (Normalverteilung der Daten) nicht gegeben sind. Wenn die Voraussetzungen für den t-Test gegeben sind, wird dieser dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test vorgezogen. Außerdem wird der Exakte Fischer Test (oder auch exakter Chi²-Test) im Falle von Kontingenztafeln für qualitative Daten verwendet [109]. Zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit wurden multiple Messwertanalysen (repeated measure analysis) = RM-ANOVA durchgeführt. Dabei wurde bei allen Signifikanztests eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (5 %) als Signifikanzniveau festgelegt.

Aufgrund der komplexen Abläufe des klinischen Alltages konnten nicht alle Werte der Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten vollständig erhoben werden. Dies sind jedoch nicht weniger als 3 %, weshalb von einer sehr hohen Gültigkeit der Ergebnisse auszugehen ist.

V. ERGEBNISSE

5.1 Distribution der Patienten

Nachfolgend ist die Verteilung der Patienten auf die jeweilig indizierten herzchirurgischen Eingriffe aufgezeigt. Sie erfolgte nach Notwendigkeit des entsprechenden operativen Eingriffs, aber randomisiert bezüglich der verwendeten Herz-Lungen-Maschine. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es wurde jeweils 1 Patient pro Gruppe als isolierter Aortenklappeneingriff begonnen und musste aufgrund einer intraoperativ festgestellten Mitralklappeninsuffizienz erweitert werden. Weiterhin wurden insgesamt drei Patienten aufgrund eines intraoperativen dringenden Verdachts auf eine Endokarditis aus der Studie ausgeschlossen, um eine Verfälschung der zu untersuchenden Parameter und deren Verlauf auszuschließen (selbstdefiniertes Ausschlusskriterium, siehe 3.4). Nach der zusätzlichen Randomisierung resultierte daher eine Aufteilung von 99 zu 101 Patienten.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Mitralklappeneingriffe [n(%)]	57 (28,50)		
MKE [n(%)]	7 (6,93)	5 (5,05)	0,767
MKR [n(%)]	25 (24,75)	20 (20,20)	0,499
Aortenklappeneingriffe [n(%)]	141 (70,50)		
AKR [n(%)]	2 (1,98)	0 (0)	0,497
AKE [n(%)]	66 (65,34)	73 (73,73)	0,221
Kombinationseingriffe [n(%)]	2 (1,00)		
je Gruppe [n(%)]	1 (0,99)	1 (1,01)	1,000

Tabelle 5: Distribution der Patienten. AKE = Aortenklappenersatz; AKR = Aortenklappenrekonstruktion; MKR = Mitralklappenrekonstruktion; MKE = Mitralklappenersatz

5.2 Demographische Patientendaten

Die demographischen Daten einschließlich der Risikofaktoren waren in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar (Tabelle 6). Sowohl die präoperative LVEF der Patienten (59-62%) als auch die Häufigkeit präoperativer Begleiterkrankungen wie Hypertonus, Herzrhythmusstörungen, periphere arterielle Verschlusskrankheiten (pAVK) und Diabetes mellitus unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Der Allgemeinzustand und das präoperative Risiko aller Patienten der jeweiligen Gruppe wurde mit ASA (American Society of Anesthesiologists) Klasse 3 bis 4 eingestuft.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Alter [J]	70,52 ± 10,15	73,13 ± 8,99	0,086
BMI [kg/m ²]	27,12 ± 5,50	28,84 ± 7,98	0,937
EuroSCORE [%]	7,37 ± 7,89	6,77 ± 4,04	0,256
LVEF [%]	59,24 ± 13,42	62,06 ± 14,03	0,302
HZV [l/min]	4,65 ± 0,54	4,51 ± 0,49	0,269
Körperoberfläche [m ²]	1,94 ± 0,24	1,88 ± 0,21	0,153
Diabetes mellitus, Typ 2			
Insulinpflichtig [n(%)]	4 (3,96)	5 (5,05)	0,864
nicht insulinpflichtig [n(%)]	10 (9,90)	18 (18,18)	0,138
COPD [n]			
Mit Medikation [n(%)]	3 (2,97)	5 (5,05)	0,411
Ohne Medikation [n(%)]	1 (0,99)	3 (3,03)	0,339
HLP [n(%)]	55 (54,45)	43 (43,43)	0,234
AHT [n(%)]	59 (58,41)	44 (44,44)	0,150
PHT [n(%)]	19 (18,81)	23 (23,23)	0,144
Dialyse präOP [n(%)]	0 (0)	0 (0)	1,000
Vorhofflimmern			
paroxysmal [n(%)]	4 (3,97)	6 (6,06)	0,516
chronisch [n(%)]	14 (13,86)	8 (8,08)	0,358
pAVK [n ≥ IIa (%)]	6 (5,94)	1 (1,01)	0,292

Tabelle 6: Präoperative demografische Patientendaten (± Standardabweichung): BMI = Body-Mass-Index; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HZV = Herz-Zeit-Volumen, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HLP = Gemischte Hyperlipidämie; AHT = Arterielle Hypertonie; PHT = Pulmonalarterielle Hypertonie; pAVK = peripherarterielle Verschlusskrankheit

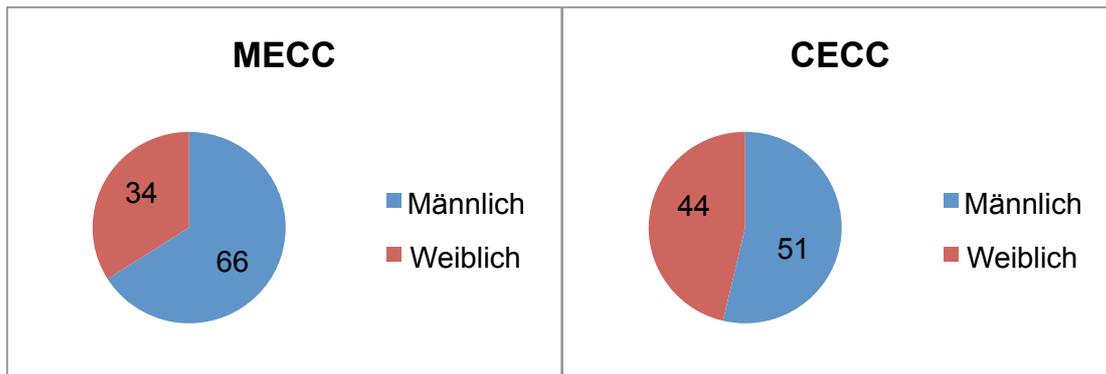


Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der jeweiligen HLM-Gruppe.

5.3 Intraoperative Patientendaten

Intraoperativ wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der OP-Dauer, Bypass-, Klemm- und Reperfusionzeiten ersichtlich. Erwartungsgemäß zeigten sich hochsignifikante Differenzen für Priming, HLM-Blut (retransfundiertes Blutvolumen aus dem Reservoir) und Cellsaver-Blut in der CECC-Gruppe.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
OP-Dauer [min]	164,81 ± 51,28	153,29 ± 38,88	0,264
Bypasszeit [min]	102,24 ± 44,31	94,28 ± 34,77	0,529
Klemmzeit [min]	66,60 ± 30,54	61,09 ± 21,64	0,688
Reperfusion [min]	20,63 ± 13,07	20,44 ± 12,70	0,986
Priming [ml]	225,25 ± 155,40	1336,70 ± 346,11	< 0,0001
HLM-Blut [ml]	0 ± 0	468,11 ± 385,33	< 0,0001
Cellsaver-Blut [ml]	385,88 ± 303,13	78,57 ± 203,99	< 0,0001

Tabelle 7: Intraoperative Patientendaten ± Standardabweichung. Priming = Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine

5.4 Postoperative Komplikationen

Drei Patienten der CECC-Gruppe und ein Patient der MECC-Gruppe verstarben postoperativ innerhalb von 30 Tagen. Einen Apoplex perioperativ (innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation) erlitt ein Patient der MECC-Gruppe und drei Patienten der CECC-Gruppe. In beiden Gruppen wurde eine indikationsgerechte Rethorakotomie bei einem Patienten der MECC-Gruppe und drei Patienten der CECC-Gruppe durchgeführt. Hinsichtlich des Auftretens eines akuten Nierenversagens mit konsekutiv intermittierender Dialyse wurden keine signifikanten Unterschiede verifiziert. Bei der weiteren Auswertung der postoperativen Komplikationen konnte ein signifikant geringeres Auftreten eines postoperativen Deliriums in der MECC-Gruppe beobachtet werden (Tabelle 8).

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Mortalität [n(%)]	1 (0,99)	3 (3,03)	0,339
Neurologie			
Apoplex [n(%)]	1 (0,99)	3 (3,03)	0,339
TIA [n(%)]	1 (0,99)	2 (1,01)	0,621
Delirium [n(%)]	4 (3,96)	15 (15,15)	0,049
Reanimation [n(%)]	2 (1,98)	0 (0)	0,499
Rethorakotomie [n(%)]	1 (0,99)	3 (3,03)	0,339
ANV			
RIFLE – I [n(%)]	4 (3,96)	5 (5,05)	0,498
RIFLE – II and III	0	0	
Dialyse [n(%)]	2 (1,98)	1 (1,01)	0,690
Schrittmacher [n(%)]	2 (1,98)	2 (2,02)	1,000
WHS [n(%)]	2 (1,98)	1 (1,01)	0,690

Tabelle 8: Postoperative Komplikationen. ANV =Akutes Nierenversagen (ANV mit einer GFR-Einschränkung von < 50% oder einer doppelten GFR-Erhöhung = Injury Stadium nach RIFLE); PRIND = prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit; TIA = transitorische ischämische Attacke; WHS = Wundheilungsstörung

5.5 Postoperative Rhythmusstörungen

Im Beobachtungszeitraum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich neu aufgetretener postoperativer Rhythmusstörungen detektiert werden.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Sinusrhythmus [n(%)]	79 (78,21)	71 (71,71)	0,328
Vorhofflimmern [n(%)]	19 (18,81)	22 (22,22)	0,602
paroxysmal [n(%)]	9 (8,81)	8 (8,08)	1,000
chronisch [n(%)]	10 (9,90)	14 (14,14)	0,391
AV-Block < II°[n(%)]	1 (0,99)	4 (4,04)	0,209
AV-Block ≥ II°[n(%)]	2 (1,98)	2 (2,02)	1,000
Schrittmacher, postOP	2 (1,98)	2 (2,02)	1,000

Tabelle 9: Postoperative Rhythmusstörungen

5.6 Verweildauer und Nachbeatmungszeit der Patienten

Im Mittel waren die Patienten der MECC-Gruppe $7,69 \pm 8,37$ h intubiert. In der CECC-Gruppe waren die Patienten $9,29 \pm 12,89$ h intubiert, $p = 0,010$. Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug bei den Patienten der MECC-Gruppe $1,24 \pm 1,15$ d und $2,19 \pm 3,77$ d in der CECC-Gruppe, $p = 0,047$. Patienten der MECC-Gruppe konnten im Mittel nach $8,08 \pm 2,75$ Tagen, die der CECC-Gruppe nach $9,41 \pm 4,96$ Tagen nach Hause entlassen werden ($p = 0,05$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren für alle Werte signifikant.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Nachbeatmungszeit [h]	$7,69 \pm 8,37$	$9,29 \pm 12,89$	0,010
Intensivaufenthalt [d]	$1,24 \pm 1,15$	$2,19 \pm 3,77$	0,047
Gesamtaufenthalt [d]	$8,08 \pm 2,75$	$9,41 \pm 4,96$	0,050

Tabelle 10: Verweildauer und Nachbeatmungszeit der Patienten \pm Standardabweichung

5.7 Entzündungsparameter, Zyto- und Chemokine

Leukozyten

Nach der Etablierung der EKZ stiegen die Leukozyten in beiden Gruppen an. Zum Messzeitpunkt eine Stunde nach der Operation waren die gemessenen Leukozyten der CECC-Gruppe signifikant höher als die der MECC-Gruppe, wobei sie anschließend wieder absanken und in beiden Gruppen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zurück in den Normbereich gelangten. Unter Berücksichtigung der Messwertwiederholung unterscheiden sich beide Gruppen nicht voneinander.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	5,12 ± 1,43	5,52 ± 2,60	0,575
HLM	7,82 ± 3,62	7,73 ± 4,29	0,552
1h postoperativ	12,28 ± 5,34	13,69 ± 5,09	0,018
6h postoperativ	11,89 ± 3,65	11,62 ± 4,73	0,229
12h postoperativ	10,58 ± 3,30	10,55 ± 4,09	0,693
24h postoperativ	10,89 ± 2,44	11,49 ± 4,91	0,910
48h postoperativ	10,29 ± 2,69	11,02 ± 3,76	0,259

Tabelle 11: Statistische Analyse der Leukozyten in GIGAI ± Standardabweichung

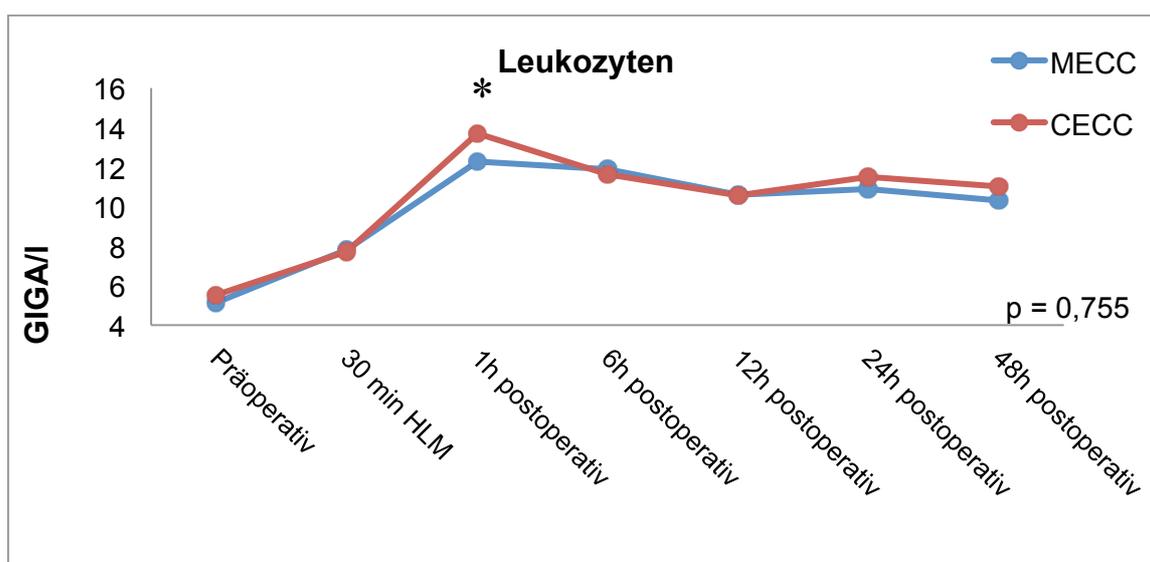


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der Leukozyten in GIGAI

C-reaktives Protein

Die Werte des C-reaktiven Protein (CRP) zeigen keine signifikanten Unterschiede. Beide Gruppen haben einen ähnlichen, sehr starken Anstieg ab 12 h nach der Operation.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	0,40 ± 0,85	0,44 ± 0,79	0,258
HLM	0,33 ± 0,68	0,32 ± 0,55	0,561
1h postoperativ	0,36 ± 0,63	0,40 ± 0,68	0,275
6h postoperativ	1,10 ± 0,95	1,05 ± 0,89	0,823
12h postoperativ	3,83 ± 2,06	3,67 ± 1,88	0,744
24h postoperativ	11,85 ± 4,37	11,67 ± 4,52	0,782
48h postoperativ	17,36 ± 6,84	18,32 ± 6,37	0,333

Tabelle 12: Statistische Analyse des C-reaktiven Protein in mg/dl ± Standardabweichung

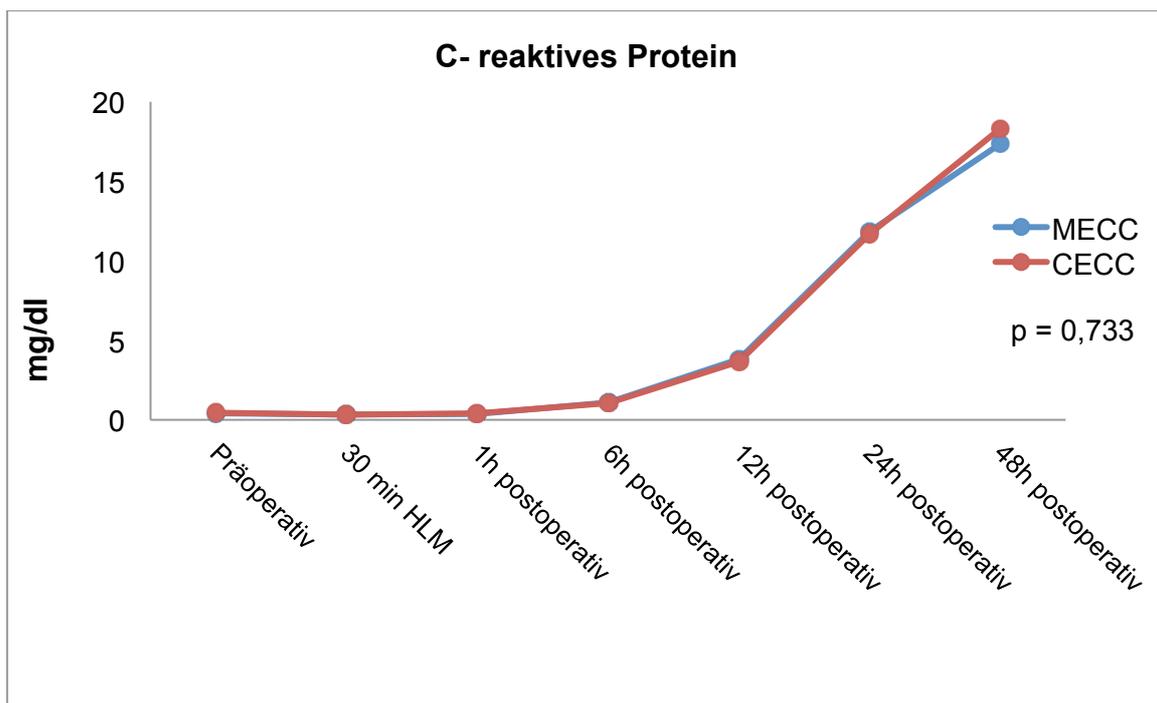


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des C-reaktiven Protein in mg/dl

Procalcitonin

Bereits eine Stunde postoperativ steigt das Procalcitonin (PCT) in der konventionellen Gruppe deutlich stärker an als in der MECC-Gruppe. Erst nach 48 Stunden gleichen sich beide Gruppen wieder an. Dieser Unterschied wird auch in der Varianzanalyse mit Messwiederholung beider Gruppen signifikant.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	0,08 ± 0,17	0,34 ± 1,55	0,119
HLM	0,05 ± 0,05	0,07 ± 0,09	0,072
1h postoperativ	0,10 ± 0,18	0,43 ± 0,25	0,034
6h postoperativ	0,60 ± 1,19	1,23 ± 2,42	0,003
12h postoperativ	1,07 ± 2,19	2,74 ± 9,49	0,001
24h postoperativ	1,23 ± 2,48	2,13 ± 5,43	0,013
48h postoperativ	1,29 ± 2,49	1,41 ± 2,05	0,175

Tabelle 13: Statistische Analyse des Procalcitonin in ng/ml ± Standardabweichung

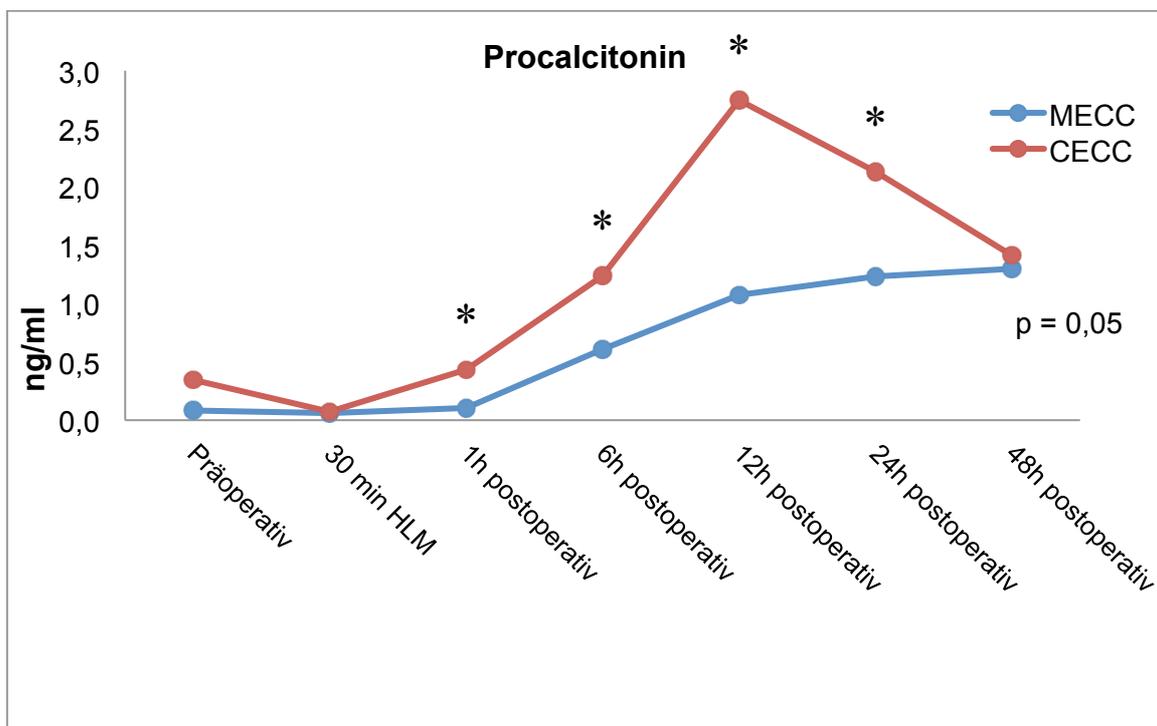


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf des Procalcitonin in ng/ml

Interleukin-6

Obwohl das IL-6 in der MECC-Gruppe gegenüber der CECC-Gruppe eine Stunde postoperativ einen stärkeren Anstieg zeigte, fand sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholung kein signifikanter Unterschied.

Anzahl	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	2,13 ± 2,33	7,75 ± 35,93	0,380
HLM	7,04 ± 7,93	12,35 ± 39,99	0,179
1h postoperativ	193,95 ± 131,75	289,18 ± 62,50	0,020
6h postoperativ	238,61 ± 198,79	225,53 ± 251,82	0,171
12h postoperativ	247,06 ± 248,16	229,05 ± 271,79	0,281
24h postoperativ	234,28 ± 309,51	258,26 ± 432,81	0,843
48h postoperativ	119,23 ± 236,00	113,82 ± 181,31	0,769

Tabelle 14: Statistische Analyse des Interleukin-6 in pg/ml ± Standardabweichung

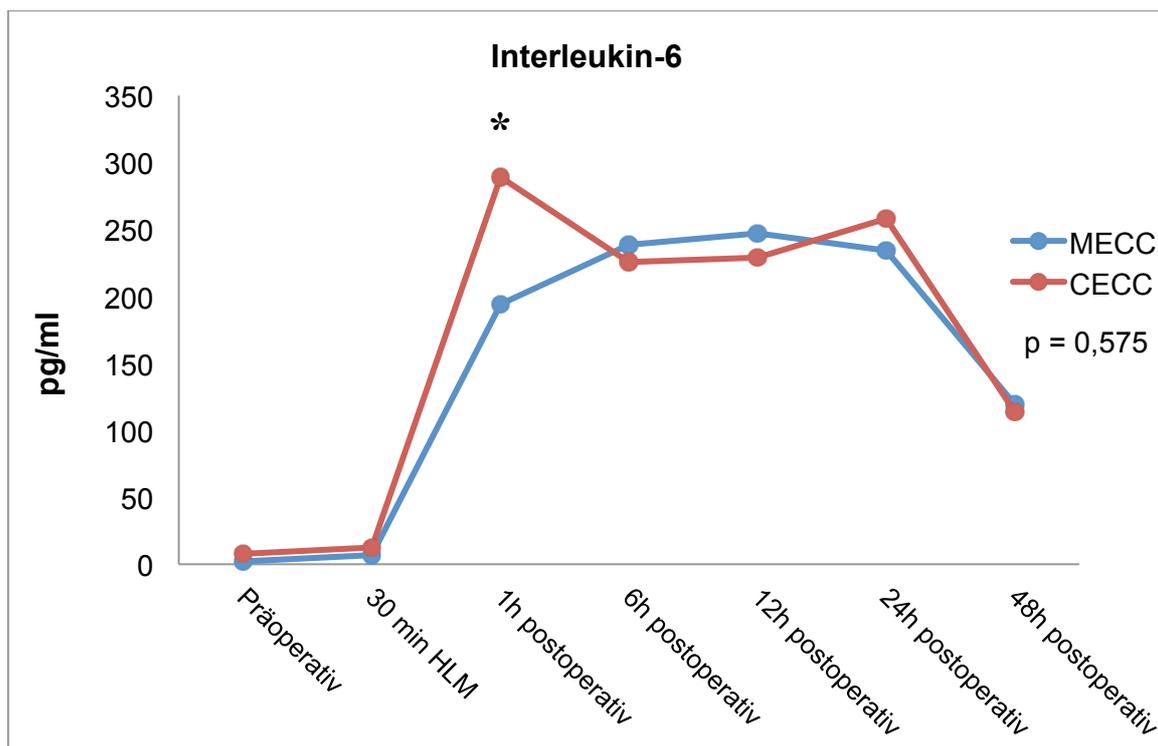


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf des Interleukin 6 in pg/ml

Interleukin-8

Die IL-8 Werte zeigen eine relativ simultane Kurvendynamik mit einem signifikant geringeren Wert sechs Stunden postoperativ in der MECC-Gruppe.

Anzahl	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	8,66 ± 7,70	8,59 ± 8,56	0,312
HLM	12,87 ± 29,38	12,64 ± 14,80	0,914
1h postoperativ	43,14 ± 44,70	49,11 ± 50,10	0,160
6h postoperativ	38,06 ± 27,34	45,82 ± 43,36	0,012
12h postoperativ	50,67 ± 135,30	45,21 ± 65,24	0,536
24h postoperativ	27,32 ± 25,04	30,72 ± 27,29	0,237
48h postoperativ	24,46 ± 30,899	26,01 ± 26,13	0,283

Tabelle 15: Statistische Analyse des Interleukin-8 in pg/ml ± Standardabweichung

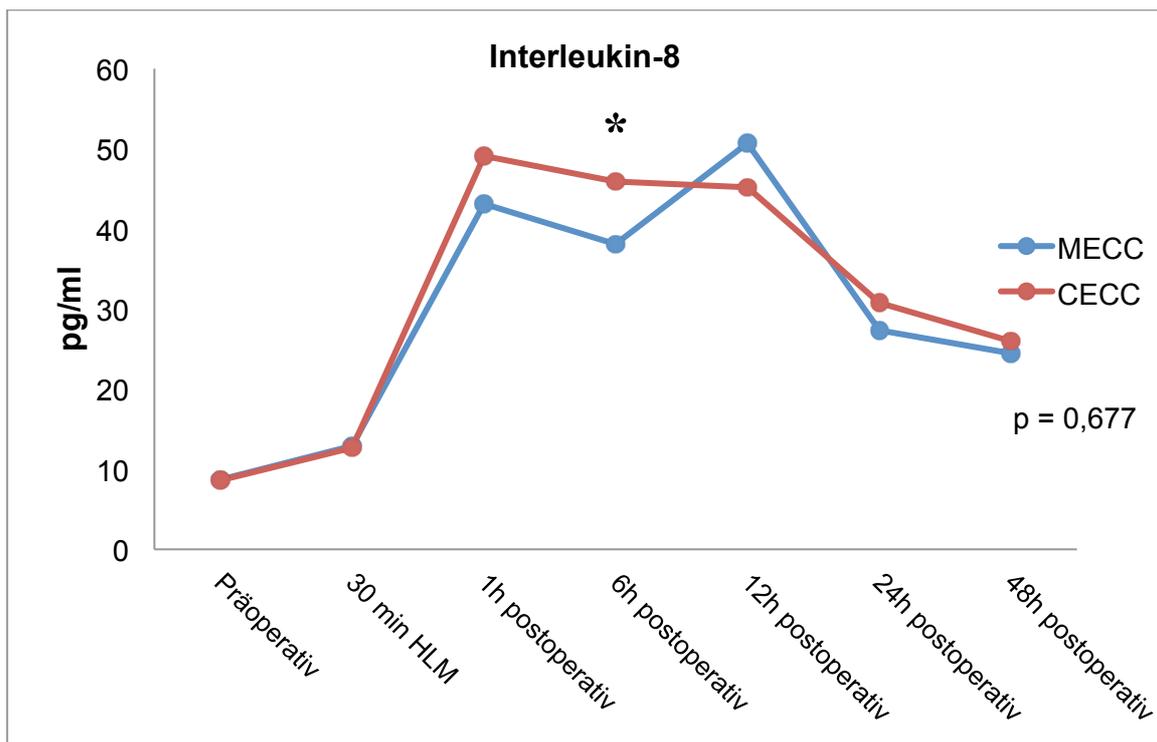


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des Interleukin-8 in pg/ml

Interleukin-10

Auch für das IL-10 fand sich in beiden Gruppen ein ähnlicher Kurvenverlauf, mit einem höheren Maximalwert eine Stunde postoperativ in der CECC-Gruppe.

Anzahl	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	3,50 ± 19,95	3,04 ± 10,27	0,153
HLM	9,39 ± 29,71	10,60 ± 32,92	0,530
1h postoperativ	29,02 ± 123,92	49,86 ± 85,60	0,012
6h postoperativ	12,84 ± 26,85	12,38 ± 30,77	0,631
12h postoperativ	9,13 ± 16,30	16,05 ± 52,37	0,908
24h postoperativ	5,56 ± 16,49	11,9 ± 43,43	0,358
48h postoperativ	4,45 ± 19,12	6,40 ± 25,25	0,324

Tabelle 16: Statistische Analyse des Interleukin 10 in pg/ml ± Standardabweichung

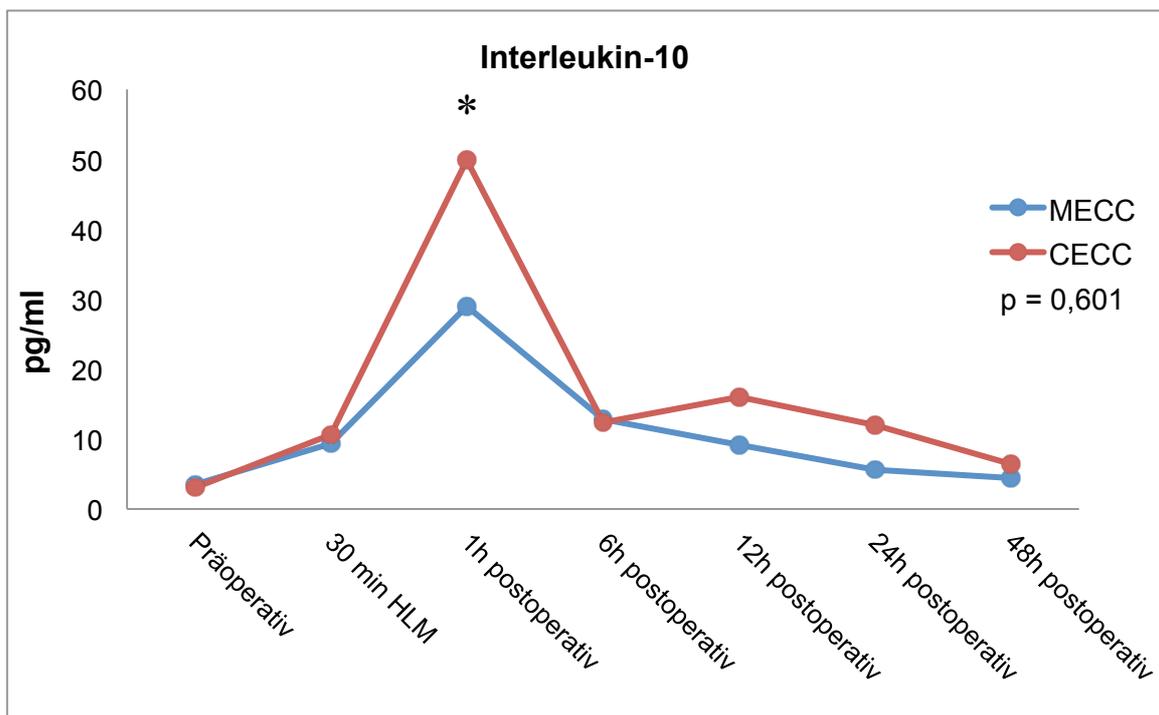


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des Interleukin-10 in pg/ml

Tumornekrosefaktor-alpha

Durch den bereits präoperativ vorliegenden deutlichen Unterschied in den Ausgangsmittelwerten beider Gruppen ist die Interpretation der TNF-alpha-Kurven schwierig. Der Unterschied zwischen den Gruppen war für den gesamten Kurvenverlauf signifikant.

Anzahl	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	1,97 ± 3,89	4,70 ± 16,67	0,304
HLM	4,13 ± 7,61	8,64 ± 53,78	0,135
1h postoperativ	3,83 ± 6,70	10,81 ± 47,71	0,049
6h postoperativ	2,52 ± 4,75	6,16 ± 24,23	0,015
12h postoperativ	2,33 ± 3,68	5,76 ± 20,10	0,038
24h postoperativ	1,70 ± 2,03	5,64 ± 23,88	0,110
48h postoperativ	2,23 ± 2,91	12,76 ± 63,59	0,017

Tabelle 17: Statistische Analyse des Tumornekrosefaktor-lpha in ng/ml ± Standardabweichung

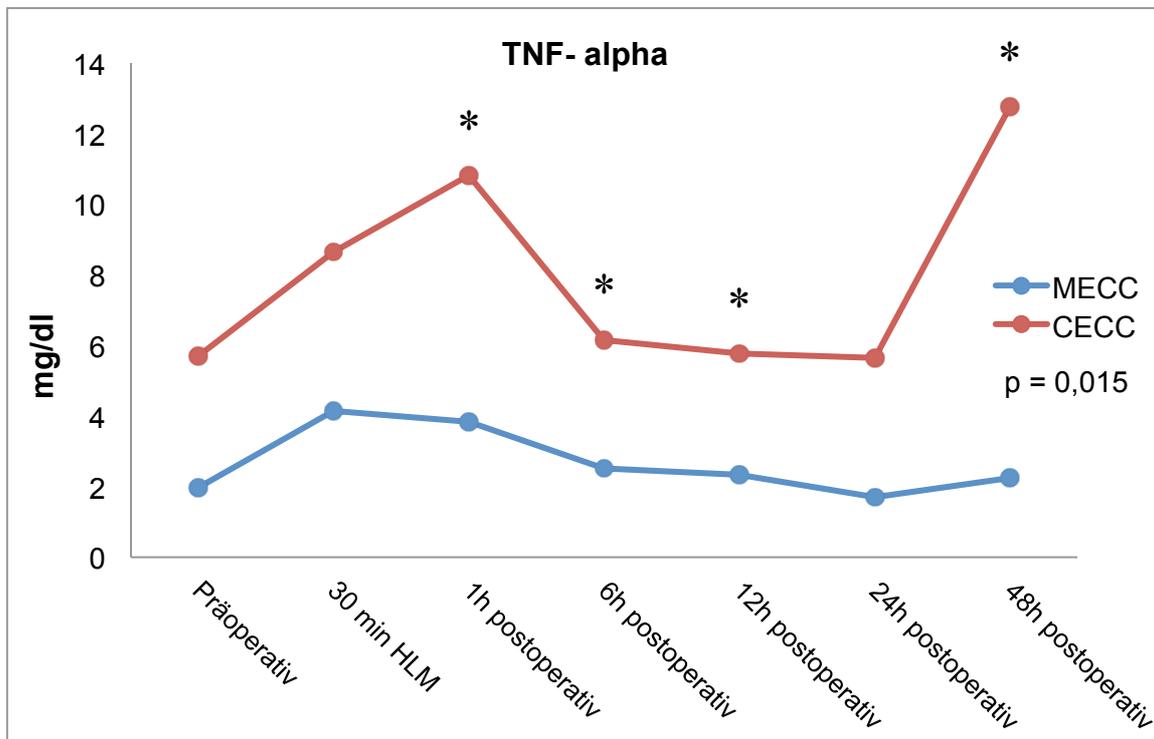


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf des Tumornekrosefaktor-alpha in ng/ml

Interferon- γ

Das Interferon- γ (IFN- γ) war nach 12 bzw. 24 Stunden in der CECC-Gruppe stärker erhöht als in der MECC-Gruppe. Ein statistisch relevanter Unterschied der Werte in der Varianzanalyse mit Messwiederholung ist nicht gegeben ($p = 0,387$).

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	2,33 \pm 3,68	3,22 \pm 8,70	0,222
HLM	3,51 \pm 8,58	4,74 \pm 7,35	0,122
1h postoperativ	2,77 \pm 4,29	2,94 \pm 6,49	0,971
6h postoperativ	3,15 \pm 8,25	2,99 \pm 1,62	0,255
12h postoperativ	1,86 \pm 1,91	4,47 \pm 2,72	0,027
24h postoperativ	1,64 \pm 1,74	2,05 \pm 1,53	0,039
48h postoperativ	2,27 \pm 2,11	2,26 \pm 21,95	0,396

Tabelle 18: Statistische Analyse des Interferon- γ in pg/ml \pm Standardabweichung

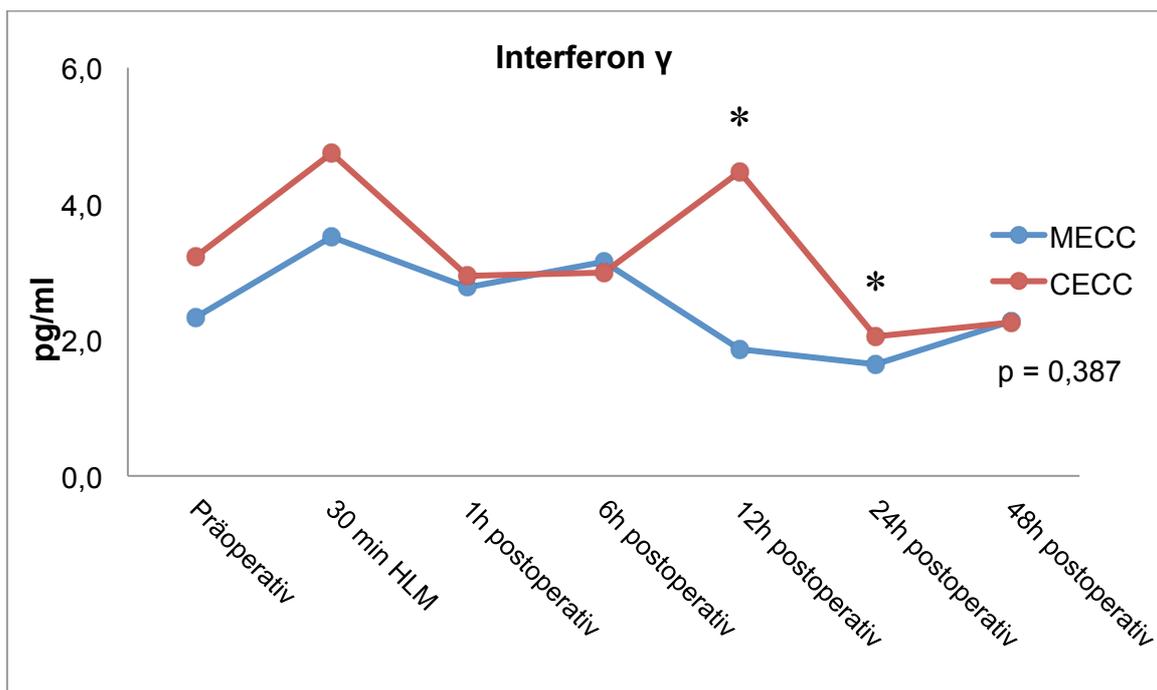


Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf des Interferon- γ in pg/ml

5.8 Transfusionsbedarf der Patienten

Die Patienten der MECC-Gruppe erhielten im Mittel $1,06 \pm 1,95$, die der CECC-Gruppe $1,67 \pm 1,80$ Erythrozytenkonzentrate. Insgesamt erhielten 40 Patienten der CECC-Gruppe und 25 Patienten der MECC-Gruppe Erythrozytenkonzentrate ($p < 0,001$). Betrachtet man die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) und Fresh-Frozen-Plasma (FFP), so zeigen sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

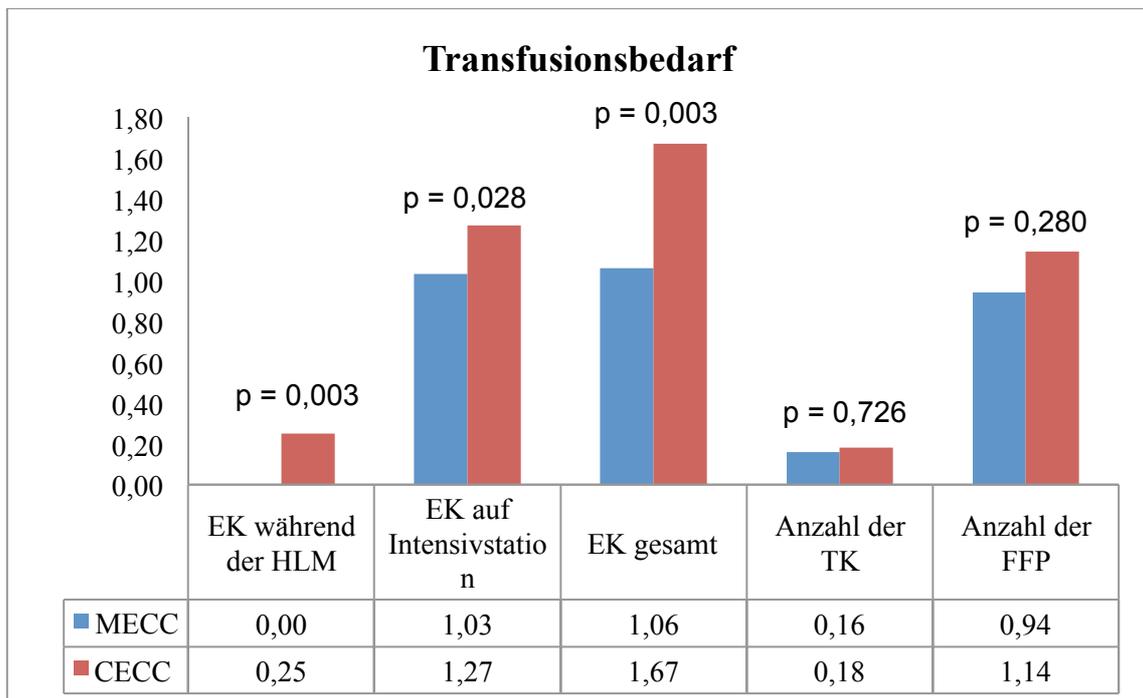


Abbildung 17: Transfusionsbedarf an Blut oder Blutprodukten

5.9 Hämatologische Laborparamter

Erythrozyten

Patienten der MECC-Gruppe verbrauchen durch die HLM-Art weniger Erythrozyten. Spätere Werte wurden durch die zwischenzeitlich transfundierten Blutprodukte beeinflusst und müssen bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	4,18 ± 0,49	4,10 ± 0,48	0,350
HLM	3,53 ± 1,17	3,05 ± 0,52	0,001
1h postoperativ	3,83 ± 1,14	3,45 ± 0,48	0,001
6h postoperativ	4,09 ± 3,53	3,47 ± 0,45	0,008
12h postoperativ	3,60 ± 0,77	3,42 ± 0,40	0,032
24h postoperativ	3,55 ± 0,93	3,44 ± 0,61	0,281
48h postoperativ	3,45 ± 1,04	3,29 ± 0,60	0,262

Tabelle 19: Statistische Analyse der Erythrozyten in TERA/I ± Standardabweichung

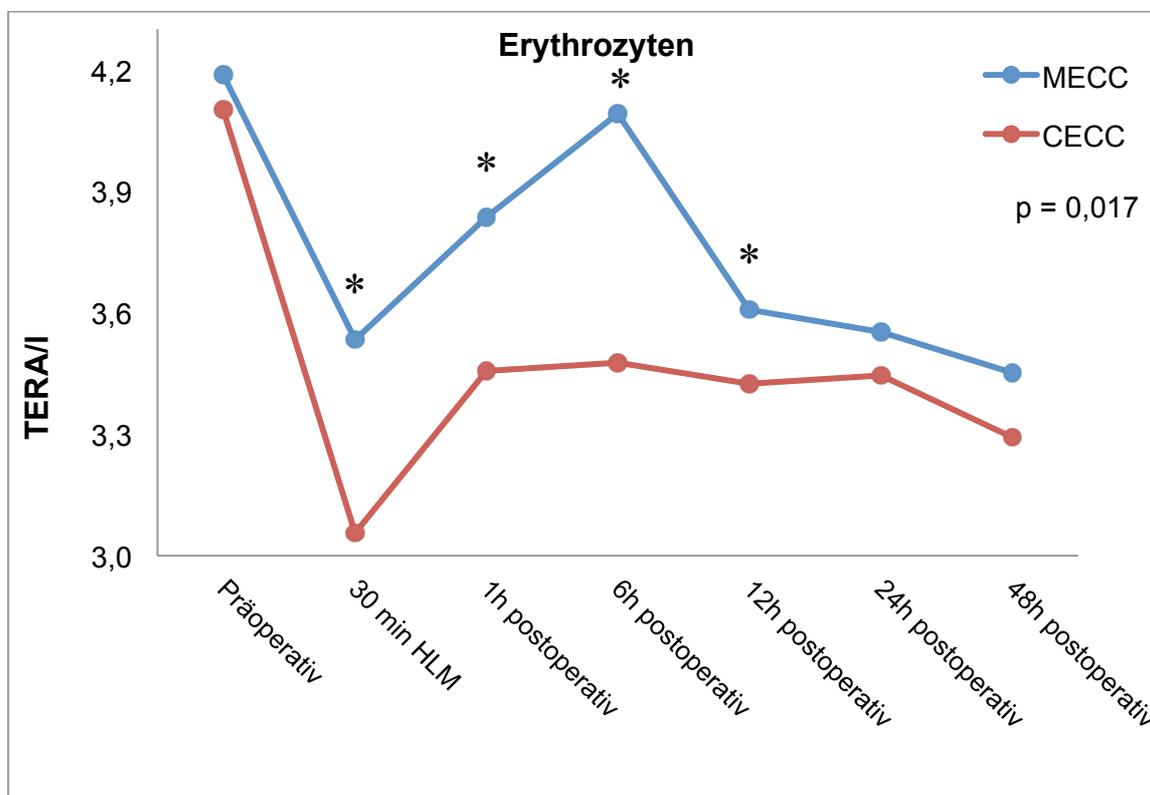


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Erythrozyten in TERA/I

Hämoglobin

Das präoperativ bestimmte Hämoglobin (Hb) war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Nach Beginn der HLM fiel das Hb in beiden Gruppen bereits nach 30 Minuten unterschiedlich stark ab. Hierbei unterscheiden sich die Messwerte eine, sechs und 24 Stunden nach Ende der Operation signifikant voneinander. Bis 48 Stunden postoperativ nähern sich die gemessenen Parameter in einem diskreten Abfall an. Hier kommt der Bluttransfusion, die überwiegend auf der Intensivstation erfolgte, entscheidender Einfluss bei der Normalisierung der Unterschiede zu.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	126,31 ± 16,09	122,61 ± 14,69	0,287
HLM	100,91 ± 21,05	90,45 ± 13,95	0,001
1h postoperativ	111,86 ± 19,02	103,82 ± 14,64	0,001
6h postoperativ	108,60 ± 17,12	104,10 ± 12,49	0,011
12h postoperativ	105,76 ± 16,46	105,92 ± 33,51	0,645
24h postoperativ	103,70 ± 15,60	100,75 ± 11,68	0,055
48h postoperativ	98,75 ± 18,24	96,96 ± 9,50	0,108

Tabelle 20: Statistische Analyse des Hämoglobin in g/l ± Standardabweichung

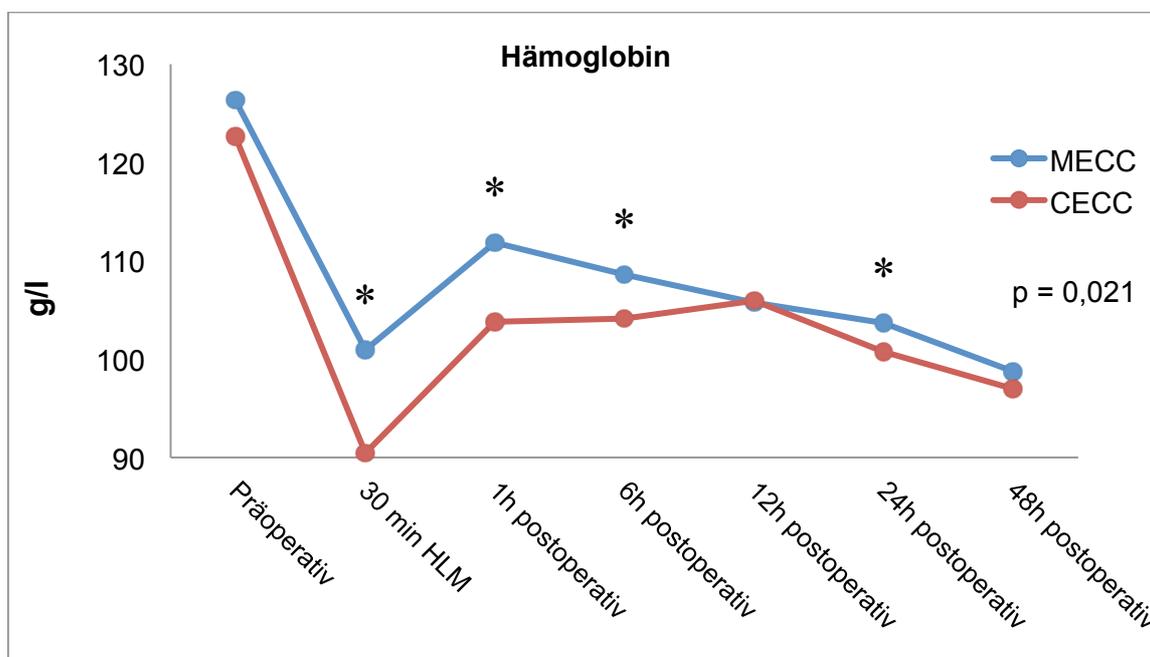


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf des Hämoglobin in g/l

Hämatokrit

Der Hämatokrit (Hk) zeigte in beiden Gruppen einen initialen Abfall nach Etablierung der EKZ ähnlich dem des Hämoglobins. In der CECC-Gruppe fiel der Wert auf $0,26 \pm 0,04$, während er in der MECC-Gruppe auf $0,30 \pm 0,04$ zurückging ($p < 0,001$). Im weiteren postoperativen Verlauf ergaben die gemessenen Parameter einen Anstieg in beiden Gruppen mit ebenfalls signifikant höheren Hk-Werten in der MECC-Gruppe. Insgesamt unterscheiden sich beide Gruppen signifikant ($p = 0,027$) voneinander.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	$0,36 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,04$	0,367
HLM	$0,30 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,04$	0,001
1h postoperativ	$0,32 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,04$	0,001
6h postoperativ	$0,34 \pm 0,27$	$0,30 \pm 0,03$	0,006
12h postoperativ	$0,31 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,03$	0,017
24h postoperativ	$0,34 \pm 0,31$	$0,29 \pm 0,03$	0,097
48h postoperativ	$0,29 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	0,092

Tabelle 21: Statistische Analyse des Hämatokrit \pm Standardabweichung

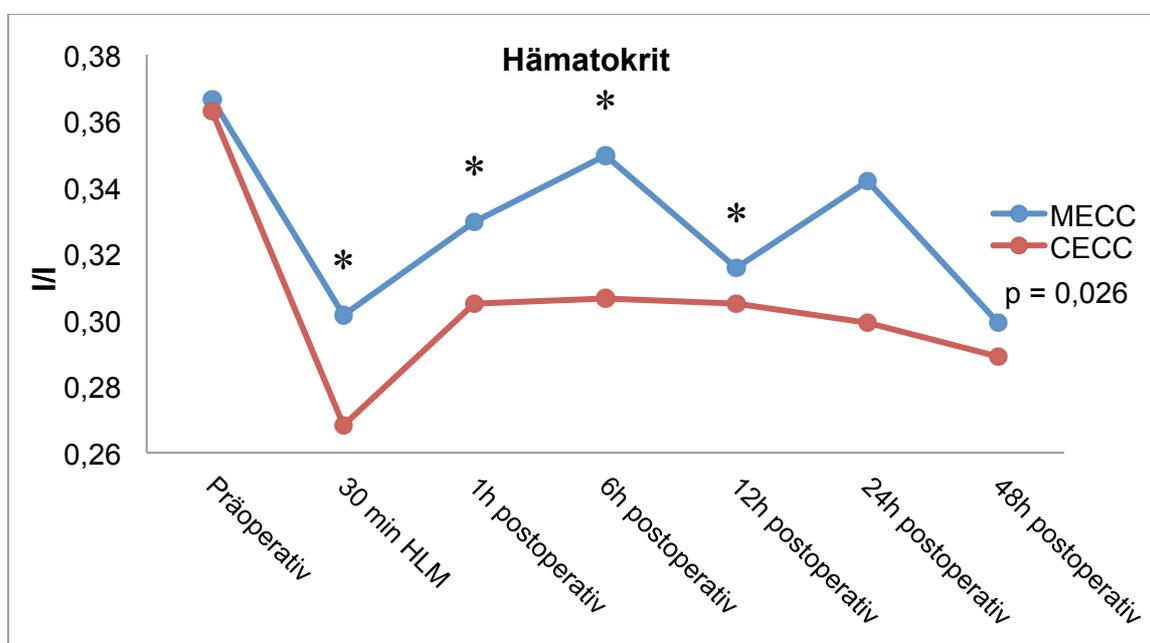


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf des Hämatokrits

Haptoglobin

Die Haptoglobin-Werte verzeichnen für beide Gruppen einen nahezu identischen Verlauf.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	102,11 ± 60,42	113,74 ± 55,41	0,167
HLM	73,88 ± 45,62	73,23 ± 38,58	0,964
1h postoperativ	44,29 ± 40,03	50,49 ± 39,43	0,155
6h postoperativ	30,16 ± 34,57	27,42 ± 33,01	0,663
12h postoperativ	35,92 ± 33,32	30,47 ± 35,14	0,099
24h postoperativ	63,39 ± 42,08	55,10 ± 41,55	0,194
48h postoperativ	121,38 ± 57,66	115,02 ± 59,33	0,657

Tabelle 22: Statistische Analyse des Haptoglobin in mg/dl ± Standardabweichung

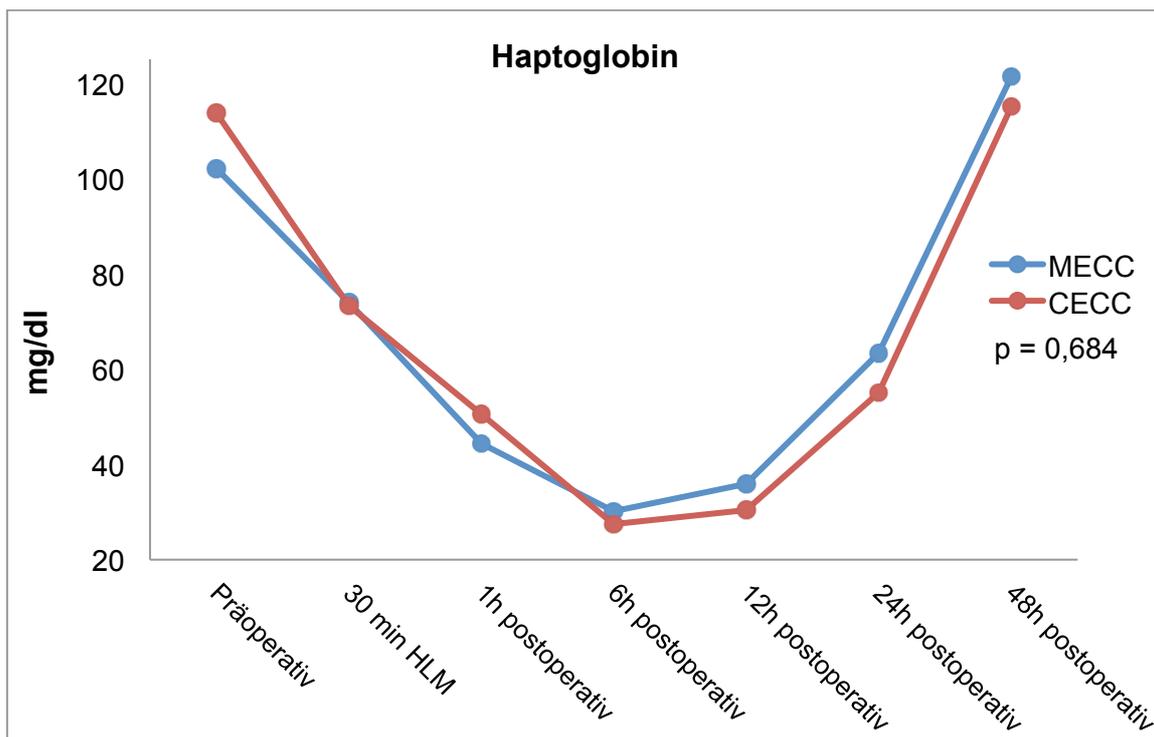


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf des Haptoglobin in mg/dl

Freies Hämoglobin

Im zeitlichen Verlauf des freien Hämoglobin (fHb) konnten keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen detektiert werden. Die Messwerte stiegen zunächst nach Beginn der EKZ kontinuierlich an, um nach einer Stunde postoperativ wieder abzufallen und sich dem Ausgangswert zu nähern. Die Varianzanalyse der Messwiederholungen bestätigte dies mit einem p-Wert von 0,522.

Anzahl	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	11,38 ± 4,62	12,89 ± 14,01	0,312
HLM	18,72 ± 13,48	19,87 ± 10,75	0,514
1h postoperativ	25,70 ± 17,67	30,66 ± 18,81	0,053
6h postoperativ	10,93 ± 4,22	11,01 ± 2,82	0,179
12h postoperativ	10,43 ± 1,58	10,60 ± 3,39	0,790
24h postoperativ	10,64 ± 2,69	10,46 ± 2,89	0,842
48h postoperativ	10,35 ± 1,854	10,13 ± 0,68	0,949

Tabelle 23: Statistische Analyse des freien Hämoglobin in mg/dl ± Standardabweichung

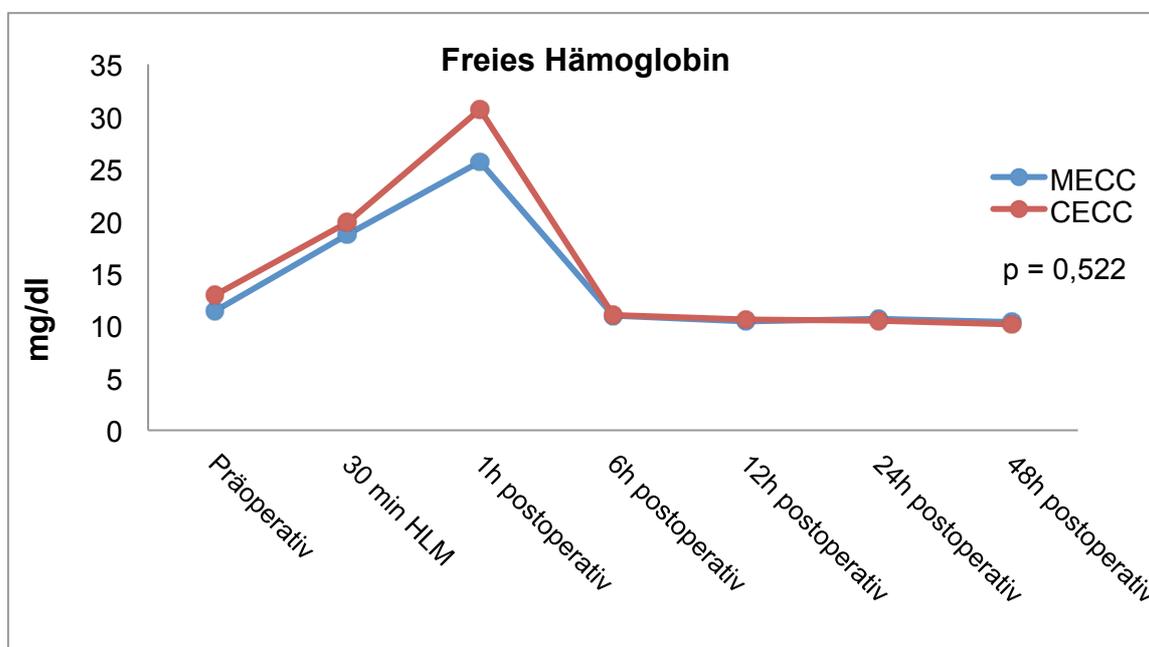


Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf des freien Hämoglobin in mg/dl

5.10 Nierenfunktionsparameter

Kreatinin

Initial verlaufen die Messwerte in beiden Gruppen parallel zueinander. In der CECC-Gruppe stieg das Kreatinin signifikant stärker an.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	0,90 ± 0,28	0,93 ± 0,69	0,196
HLM	0,91 ± 0,27	0,87 ± 0,29	0,141
1h postoperativ	0,90 ± 0,28	0,88 ± 0,26	0,429
6h postoperativ	0,94 ± 0,29	0,94 ± 0,29	0,688
12h postoperativ	1,03 ± 0,34	1,00 ± 0,35	0,194
24h postoperativ	1,08 ± 0,41	1,11 ± 0,45	0,049
48h postoperativ	1,20 ± 0,59	1,26 ± 0,57	0,120

Tabelle 24: Statistische Analyse des Kreatinin in mg/dl ± Standardabweichung

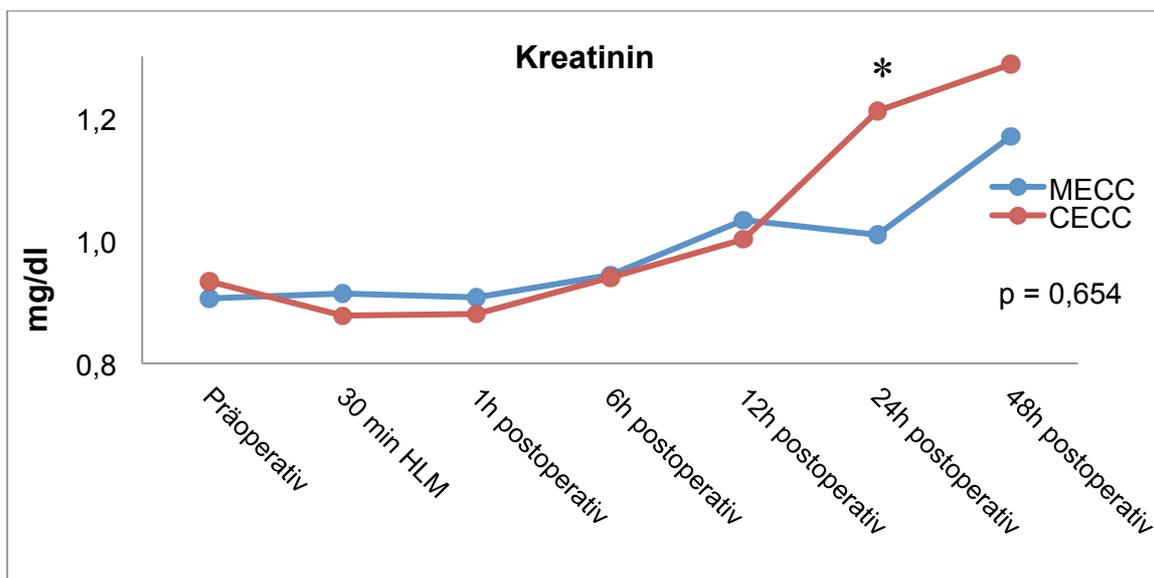


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf des Kreatinin in mg/dl

Harnstoff

Betrachtet man den Verlauf des gemessenen Harnstoff in beiden Gruppen, kann man ebenfalls, ähnlich dem Verlauf des Kreatinins, einen signifikanten Unterschied nach 24 und 48 Stunden bei gleichförmigem Verlauf, beobachten.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	32,89 ± 10,93	34,31 ± 17,94	0,488
HLM	33,08 ± 10,58	33,73 ± 16,36	0,380
1h postoperativ	32,61 ± 10,36	33,13 ± 13,20	0,745
6h postoperativ	33,57 ± 9,39	35,49 ± 14,40	0,912
12h postoperativ	36,44 ± 12,23	36,61 ± 15,13	0,476
24h postoperativ	38,45 ± 13,70	42,39 ± 16,45	0,046
48h postoperativ	48,00 ± 20,67	55,45 ± 20,08	0,030

Tabelle 25: Statistische Analyse des Harnstoff in mg/dl ± Standardabweichung

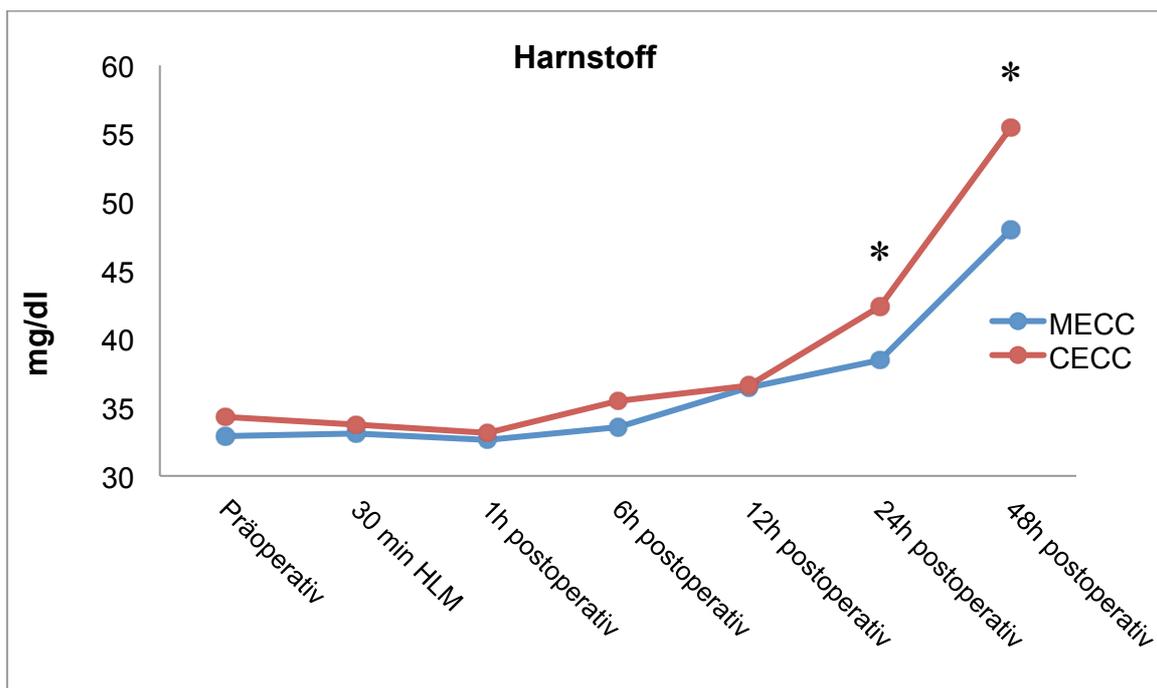


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf des Harnstoffs in mg/dl

Glomeruläre Filtrationsrate

In beiden Gruppen fällt die glomeruläre Filtrationsrate parallel ab. Die 24 und 48 Stunden-Werte unterscheiden sich hierbei voneinander mit einer statistischen Signifikanz. Die Minimalwerte sind in beiden Gruppen am Ende des Beobachtungszeitraumes zu finden. Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt mit einem p-Wert von 0,501 keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	78,8 ± 14,71	79,31 ± 14,81	0,485
HLM	79,28 ± 13,79	79,10 ± 14,96	0,611
1h postoperativ	79,33 ± 14,09	78,76 ± 13,91	0,561
6h postoperativ	76,60 ± 14,536	74,65 ± 15,94	0,451
12h postoperativ	71,59 ± 16,72	71,49 ± 18,26	0,862
24h postoperativ	70,24 ± 18,31	63,16 ± 20,87	0,05
48h postoperativ	65,54 ± 23,64	55,53 ± 21,36	0,012

Tabelle 26: Statistische Analyse der glomerulären Filtrationsrate in ml/min ± Standardabweichung

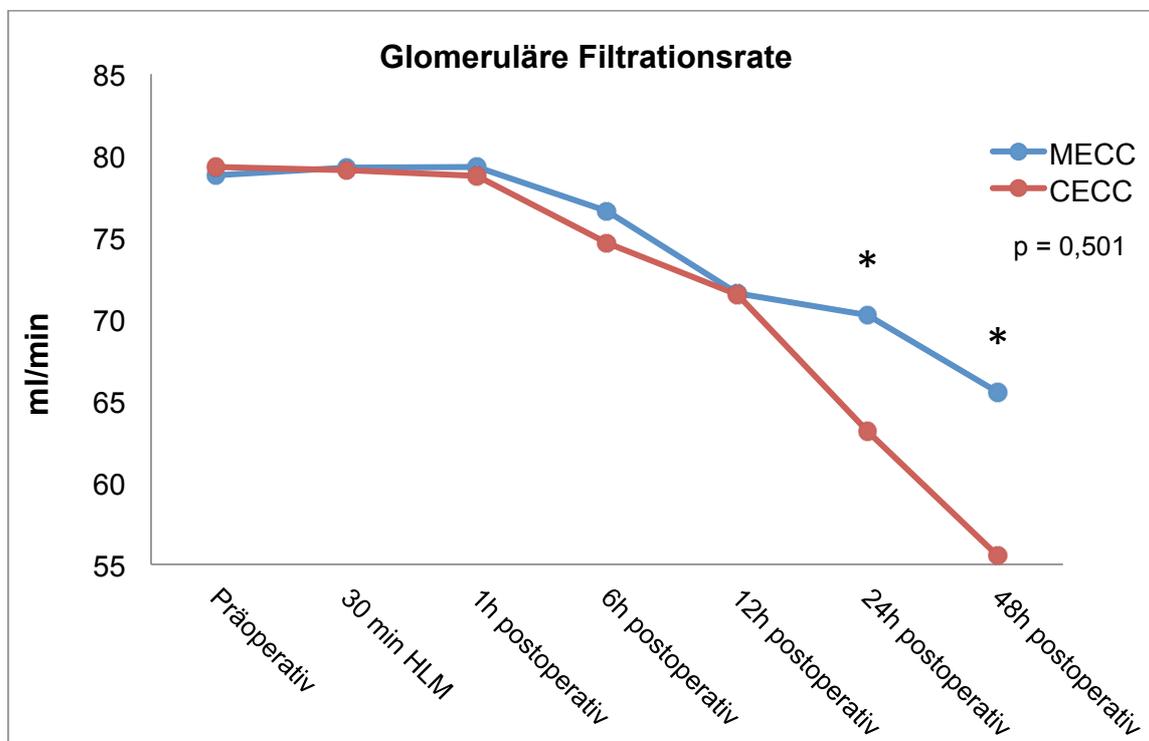


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in ml/min

5.11 Kardiale Laborparameter

Creatinkinase

Die Werte der Creatinphosphokinase (CK) stiegen in beiden Gruppen bis zwölf Stunden postoperativ an.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	80,22 ± 57,46	68,92 ± 38,47	0,170
HLM	101,19 ± 96,58	79,62 ± 42,74	0,196
1h postoperativ	626,84 ± 766,43	463,58 ± 434,90	0,733
6h postoperativ	752,58 ± 805,60	568,45 ± 505,57	0,389
12h postoperativ	839,25 ± 932,43	604,29 ± 502,86	0,439
24h postoperativ	697,78 ± 581,60	596,09 ± 475,34	0,524
48h postoperativ	473,4 0 ± 460,67	333,00 ± 225,65	0,183

Tabelle 27: Statistische Analyse der Creatinkinase in U/l ± Standardabweichung

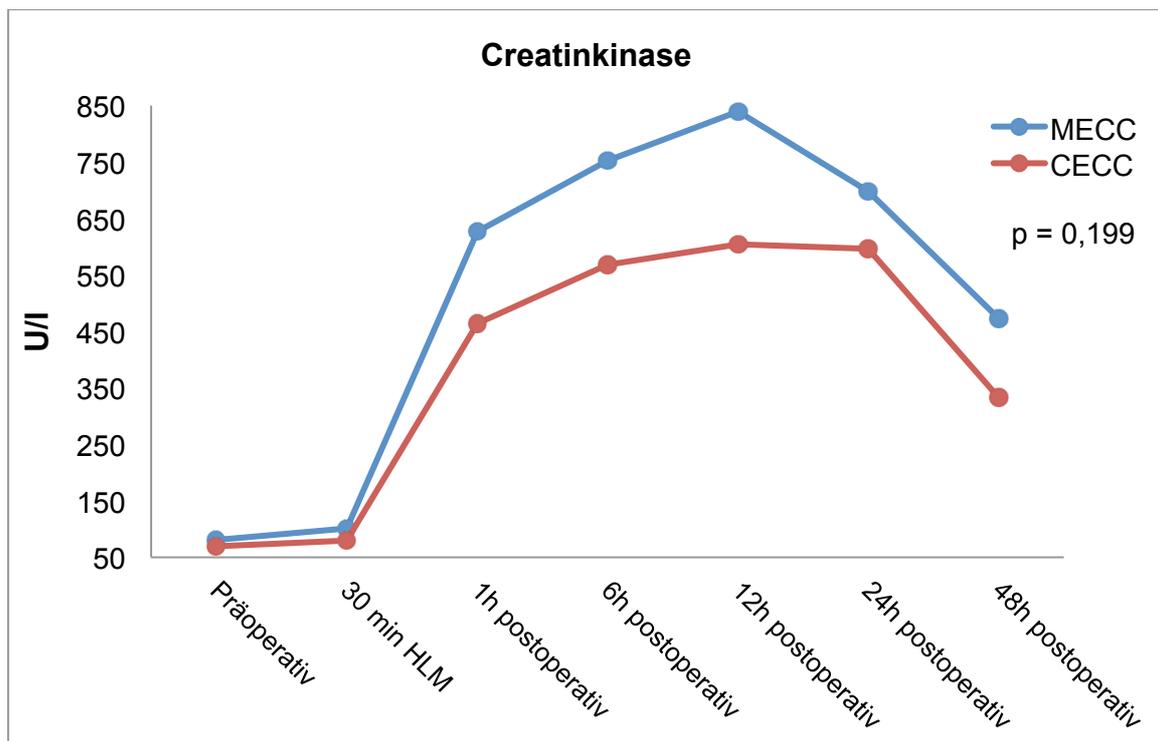


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der Creatinkinase in U/l

Creatinkinase-MB

Die im Beobachtungszeitraum gemessenen Werte der Creatinkinase MB (CK-MB) entsprechen dem Verlauf der CK.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	11,71 ± 3,68	14,06 ± 12,05	0,488
HLM	16,77 ± 6,51	16,59 ± 7,10	0,847
1h postoperativ	65,26 ± 68,90	81,52 ± 293,87	0,566
6h postoperativ	64,74 ± 75,47	79,81 ± 334,84	0,344
12h postoperativ	60,73 ± 71,13	69,48 ± 242,13	0,766
24h postoperativ	45,07 ± 43,50	50,65 ± 133,07	0,749
48h postoperativ	30,86 ± 28,76	29,94 ± 55,87	0,944

Tabelle 28: Statistische Analyse der Creatinkinase-MB in U/l ± Standardabweichung

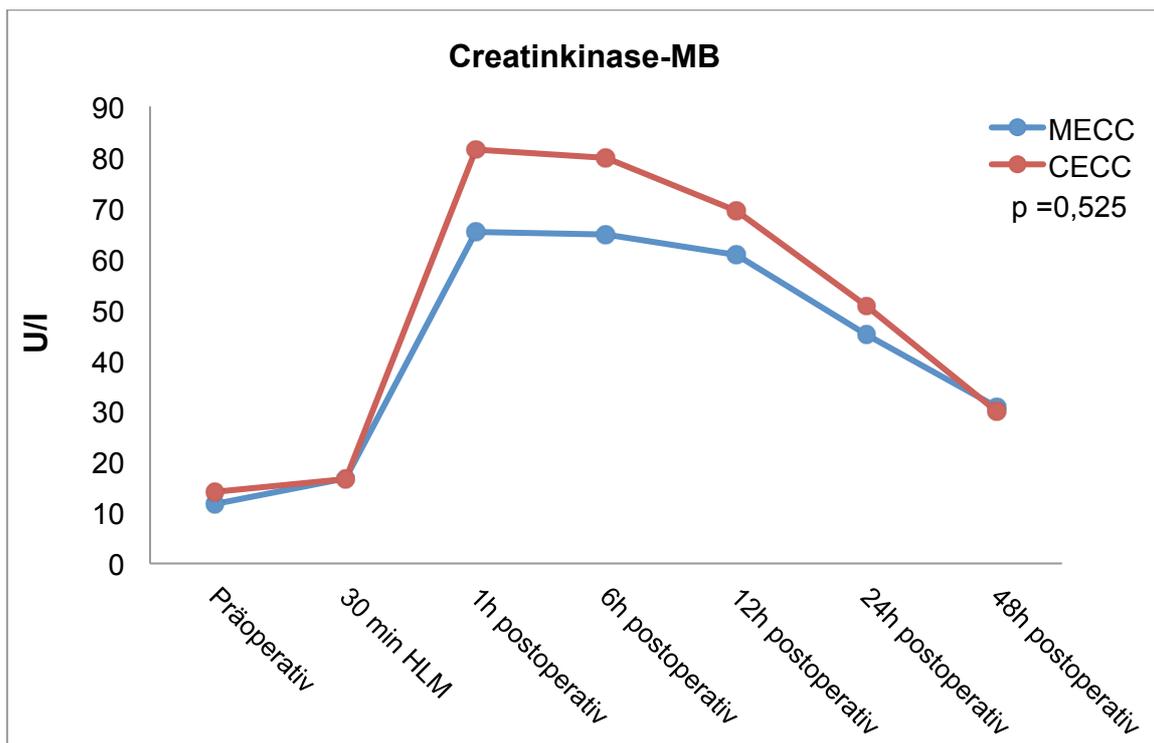


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf der Creatinkinase-MB in U/l

Troponin T (high sensitiv)

Die Darstellung des gemessenen hochsensitiven Troponin T zeigte bei gleichartigen Ausgangswerten einen gleichförmigen Verlauf.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	20,70 ± 32,63	20,42 ± 30,53	0,463
HLM	76,45 ± 71,31	96,08 ± 81,18	0,003
1h postoperativ	635,45 ± 927,91	528,7 ± 709,08	0,360
6h postoperativ	1039,46 ± 1467,67	838,46 ± 1101,86	0,197
12h postoperativ	1103,19 ± 1698,88	860,03 ± 1523,94	0,101
24h postoperativ	934,01 ± 1374,70	757,66 ± 1609,34	0,061
48h postoperativ	817,10 ± 1249,96	715,09 ± 1607,86	0,474

Tabelle 29: Statistische Analyse des Troponin T (high sensitive) in pg/ml ± Standardabweichung

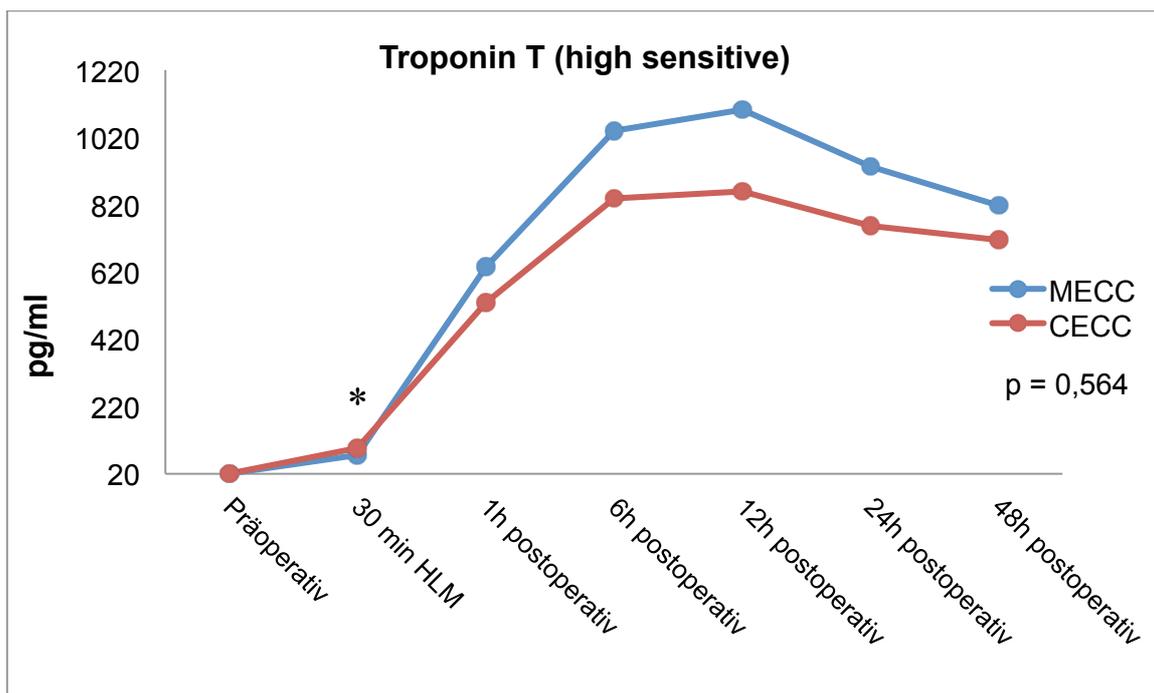


Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf des Troponin T (high sensitive) in pg/ml

5.12 Säure-Base-Haushalt

pH-Wert

Die pH-Werte der beiden Gruppen zeigen einen nahezu gleichförmigen Verlauf mit geringen Abweichungen voneinander, welche nicht signifikant sind. Nur der intraoperative Wert (30min nach HLM) ist beim Einsatz der MECC signifikant höher. Alle Werte befinden sich aber im Normalbereich.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	7,41 ± 0,04	7,42 ± 0,04	0,876
HLM	7,41 ± 0,05	7,39 ± 0,06	0,005
1h postoperativ	7,38 ± 0,07	7,37 ± 0,06	0,513
6h postoperativ	7,30 ± 0,51	7,35 ± 0,07	0,390
12h postoperativ	7,36 ± 0,04	7,35 ± 0,05	0,114
24h postoperativ	7,39 ± 0,04	7,39 ± 0,08	0,937
48h postoperativ	7,39 ± 0,04	7,37 ± 0,05	0,047

Tabelle 30: Statistische Analyse des pH-Wertes ± Standardabweichung

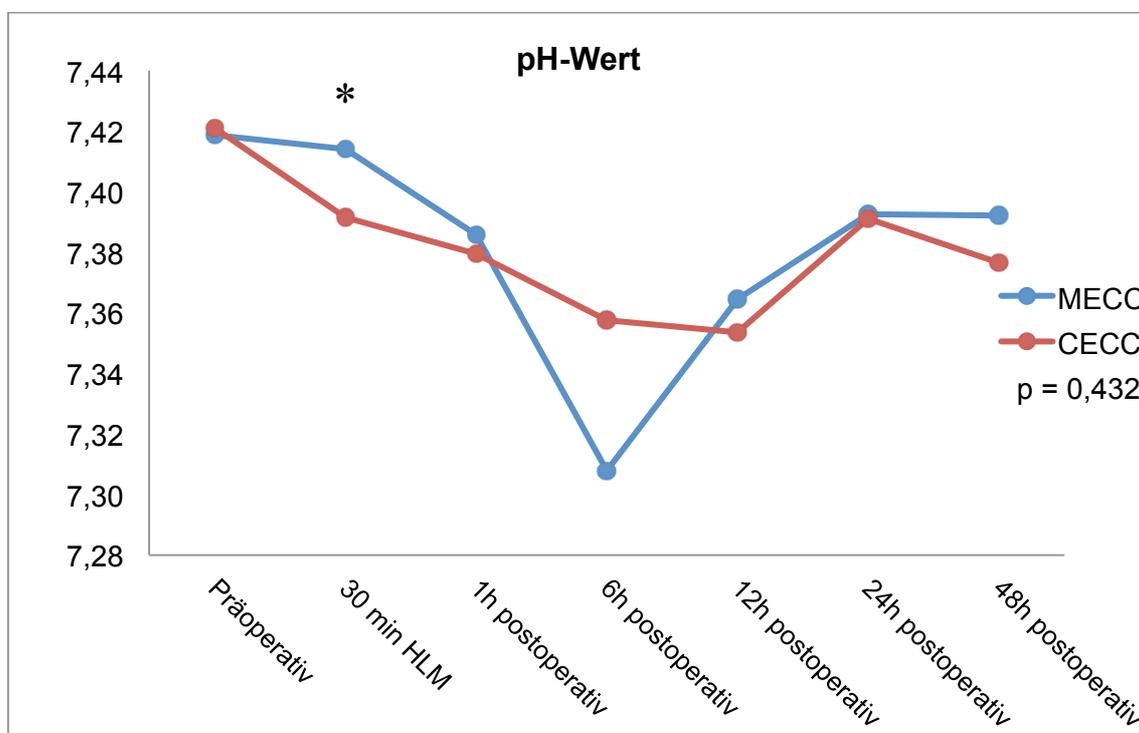


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf des pH-Wertes

Base-Exzess (BE)

Betrachtet man die graphische Darstellung der gemessenen Base-Exzess-Werte (BE), so findet man einen vergleichbaren Verlauf in beiden Gruppen. An der Herz-Lungen-Maschine war der BE bei den Patienten der MECC-Gruppe höher.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	0,66 ± 2,04	0,33 ± 2,56	0,209
HLM	-1,71 ± 2,58	-2,95 ± 2,47	0,002
1h postoperativ	-2,52 ± 2,50	-3,14 ± 2,29	0,108
6h postoperativ	-2,70 ± 2,77	-3,52 ± 2,82	0,052
12h postoperativ	-2,58 ± 2,60	-2,70 ± 2,89	0,783
24h postoperativ	-0,77 ± 2,42	-1,57 ± 3,39	0,099
48h postoperativ	0,02 ± 2,95	-0,79 ± 2,83	0,020

Tabelle 31: Statistische Analyse des Base-Exzess ± Standardabweichung

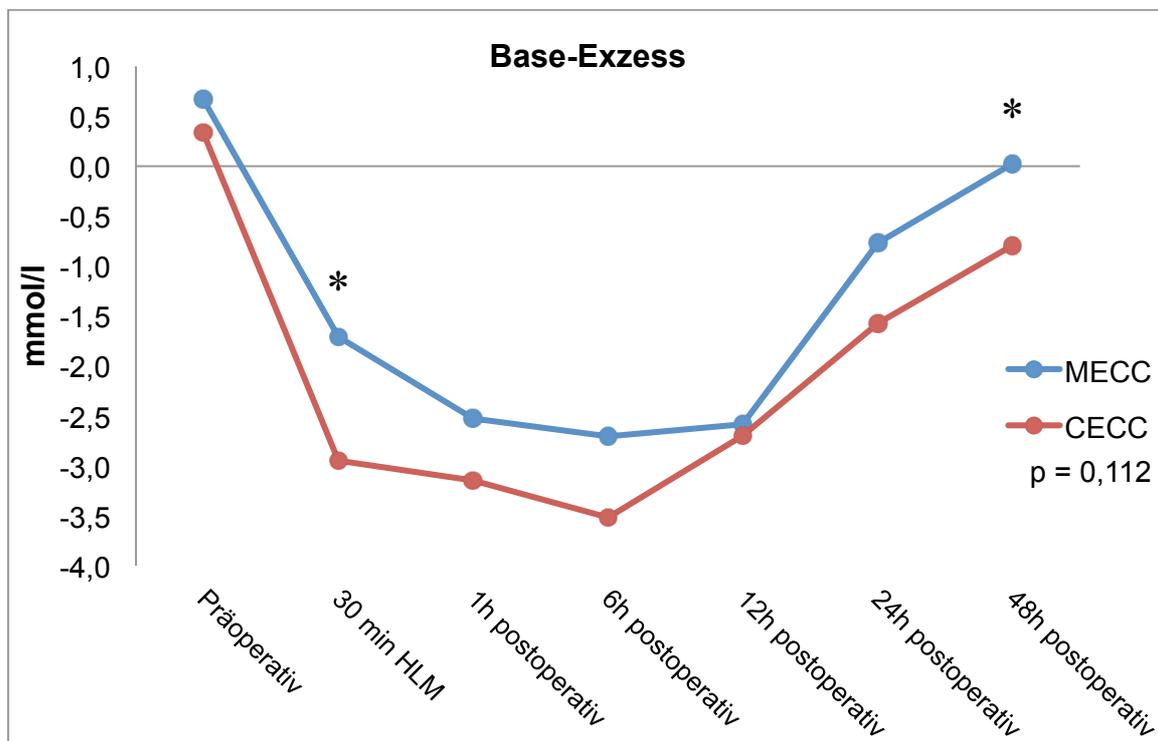


Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf des Base-Exzess

5.13 Gerinnungsparameter

Thrombozyten

Die Anzahl der Thrombozyten zeigte nach Beginn der Operation in beiden Gruppen einen starken Abfall bis zum letzten Messpunkt. In der Gruppe der konventionellen HLM fand sich ein signifikant niedrigerer Wert 30 Minuten nach Beginn der EKZ. Danach verlaufen beide Gruppen parallel. Die Varianzanalyse der Messwiederholung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen im Verlauf.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	186,76 ± 55,82	197,95 ± 56,33	0,127
HLM	173,24 ± 47,17	155,83 ± 51,64	0,003
1h postoperativ	129,76 ± 40,18	133,84 ± 47,01	0,772
6h postoperativ	135,16 ± 46,35	141,22 ± 48,30	0,398
12h postoperativ	131,22 ± 39,71	142,27 ± 51,30	0,245
24h postoperativ	126,57 ± 39,55	133,39 ± 43,37	0,382
48h postoperativ	118,09 ± 32,00	131,94 ± 51,56	0,235

Tabelle 32: Statistische Analyse der Thrombozyten in GIGA/l ± Standardabweichung

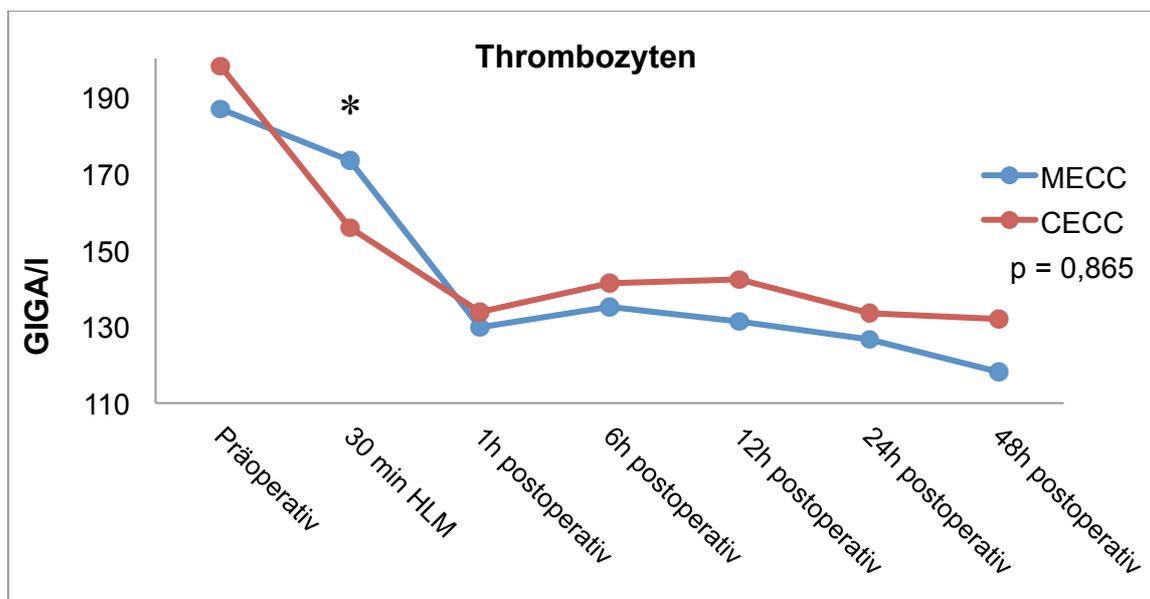


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der Thrombozyten in GIGA/l

Fibrinogen

Die ermittelten Werte des Fibrinogen zeigen einen parallelen Verlauf mit einem intraoperativen Abfall und postoperativen allmählichen Anstieg.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	329,94 ± 76,80	339,35 ± 78,22	0,276
HLM	263,23 ± 64,87	240,77 ± 61,04	0,008
1h postoperativ	246,95 ± 61,77	240,6 ± 70,59	0,587
6h postoperativ	259,19 ± 59,91	265,34 ± 60,05	0,495
12h postoperativ	295,28 ± 59,94	295,82 ± 65,89	0,867
24h postoperativ	400,77 ± 78,39	403,34 ± 77,59	0,870
48h postoperativ	546,91 ± 105,53	544,17 ± 110,86	0,869

Tabelle 33: Statistische Analyse des Fibrinogen in mg/dl ± Standardabweichung

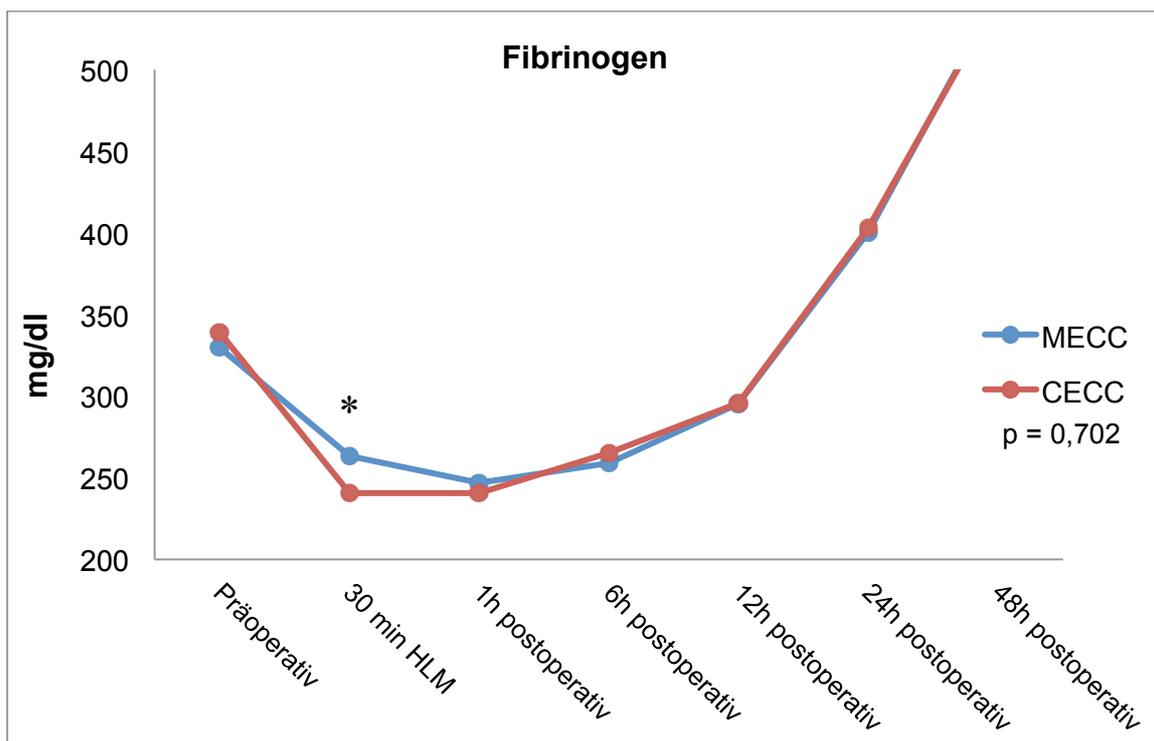


Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf des Fibrinogen in mg/dl

Antithrombin III

Auch für diesen Wert zeigen beide Gruppen einen vergleichbaren Verlauf in der graphischen Darstellung. Einzig der gemessene Wert 30 Minuten nach Etablierung der HLM zeigt einen Unterschied mit $69,85 \pm 11,27$ in der MECC-Gruppe und $62,04 \pm 10,28$ % in der CECC-Gruppe.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	$84,57 \pm 13,22$	$83,53 \pm 12,16$	0,689
HLM	$69,85 \pm 11,27$	$62,04 \pm 10,28$	0,001
1h postoperativ	$68,86 \pm 11,01$	$69,55 \pm 24,53$	0,298
6h postoperativ	$72,90 \pm 11,66$	$73,82 \pm 11,06$	0,685
12h postoperativ	$74,69 \pm 11,47$	$76,32 \pm 10,47$	0,747
24h postoperativ	$73,27 \pm 10,96$	$74,90 \pm 10,57$	0,365
48h postoperativ	$73,27 \pm 10,47$	$72,86 \pm 11,44$	0,735

Tabelle 34: Statistische Analyse des Antithrombin III in % \pm Standardabweichung

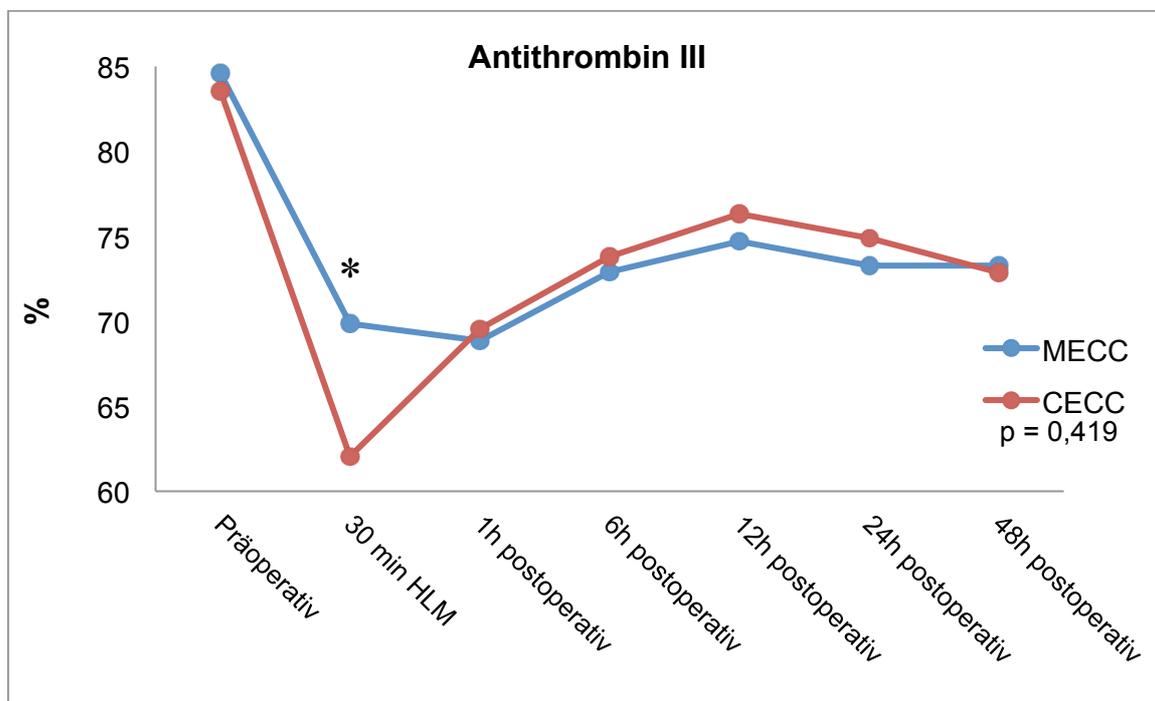


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf des Antithrombin III in %

D-Dimere

Die Werte der CECC-Gruppe steigen postoperativ signifikant stärker an. Die beiden Kurven verlaufen parallel mit erhöhten Parametern in der Gruppe der konventionellen HLM ($p = 0,05$).

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	0,71 ± 1,14	0,59 ± 0,53	0,887
HLM	0,58 ± 0,70	0,52 ± 0,43	0,875
1h postoperativ	0,84 ± 0,94	1,02 ± 0,72	0,002
6h postoperativ	0,84 ± 0,87	1,03 ± 0,66	0,001
12h postoperativ	0,74 ± 0,68	0,99 ± 0,70	0,001
24h postoperativ	0,55 ± 0,54	0,70 ± 0,69	0,038
48h postoperativ	0,65 ± 0,47	0,82 ± 0,90	0,865

Tabelle 35: Statistische Analyse der D-Dimere in mg/l ± Standardabweichung

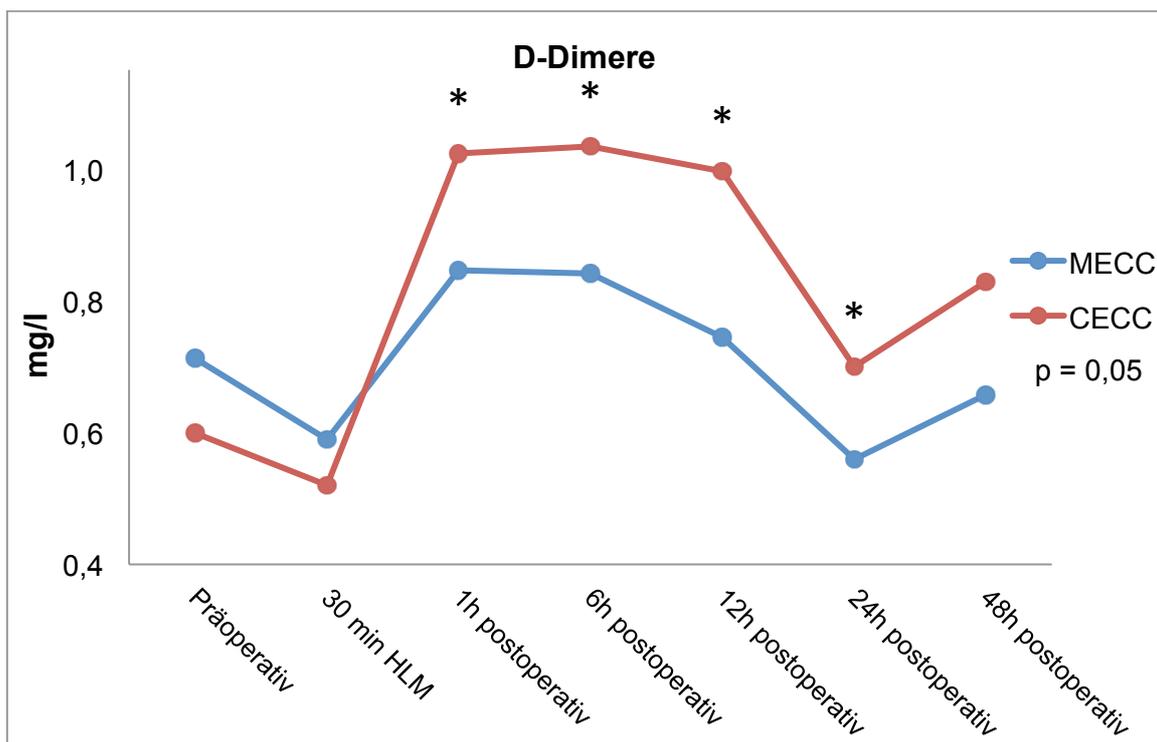


Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf der D-Dimere in mg/l

5.14 Funktionelle Parameter

Laktat

Die Laktatwerte, die die Perfusionsqualität beschreiben, waren für beide Gruppen sehr ähnlich.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	8,25 ± 2,99	7,87 ± 3,05	0,392
HLM	10,36 ± 3,17	10,52 ± 4,04	0,943
1h postoperativ	12,22 ± 4,27	13,15 ± 11,45	0,368
6h postoperativ	13,87 ± 8,89	15,14 ± 16,93	0,450
12h postoperativ	12,92 ± 5,60	13,11 ± 8,11	0,790
24h postoperativ	14,35 ± 4,82	13,51 ± 5,32	0,176
48h postoperativ	13,42 ± 4,48	13,55 ± 6,00	0,669

Tabelle 36: Statistische Analyse des Laktat in mg/dl ± Standardabweichung

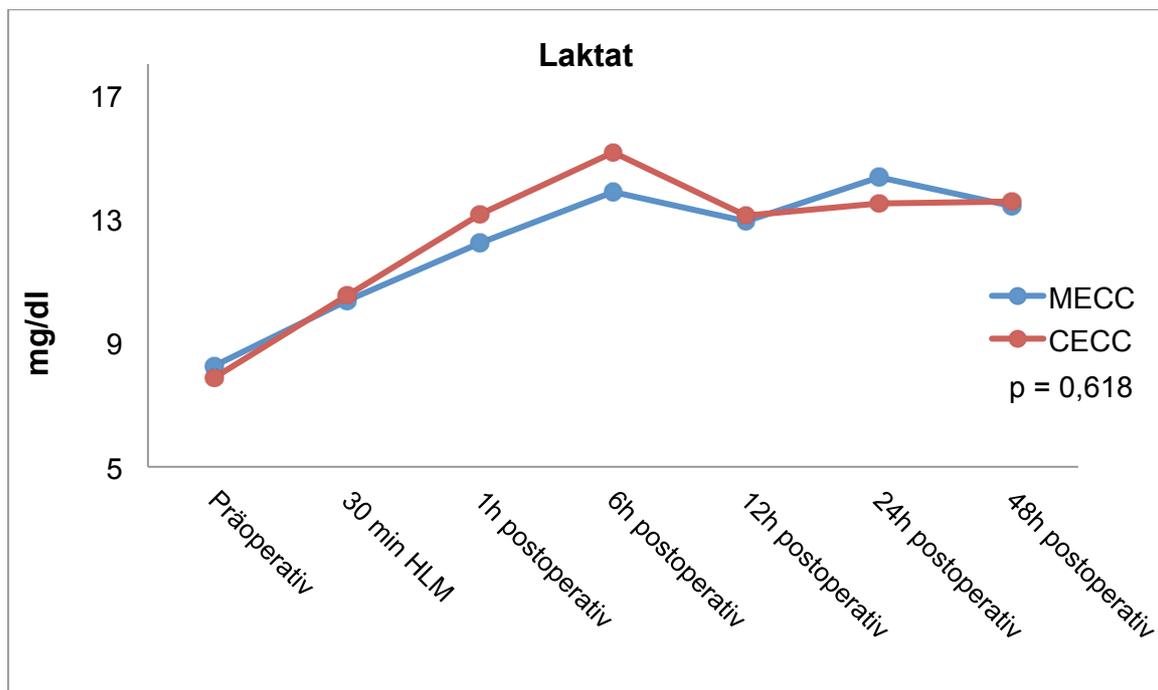


Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf des Laktat in mg/dl

Zentralvenöse Sättigung (ScvO₂)

Hinsichtlich der zentralvenösen Sättigung zeigen beide Gruppen einen parallelen Verlauf mit einem kontinuierlichen, aber langsamen Abfall über den gesamten detektierten Zeitabschnitt. Die Messwerte befinden sich alle im Normbereich. Die präoperativ erhöhte ScvO₂ ist durch die während der Narkoseeinleitung durchgeführte Aufsättigung mit Sauerstoff zu erklären. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht voneinander.

	MECC n = 101	CECC n = 99	p-Wert
Präoperativ	90,01 ± 8,64	89,30 ± 9,75	0,807
HLM	79,90 ± 7,72	77,51 ± 8,67	0,890
1h postoperativ	76,35 ± 16,26	78,77 ± 15,78	0,840
6h postoperativ	77,05 ± 13,66	77,59 ± 13,88	0,879
12h postoperativ	77,57 ± 12,36	77,42 ± 11,19	0,766
24h postoperativ	75,76 ± 14,61	75,13 ± 15,63	0,581
48h postoperativ	68,23 ± 17,65	69,75 ± 18,51	0,826

Tabelle 37: Statistische Analyse der zentralvenösen Sättigung in % ± Standardabweichung

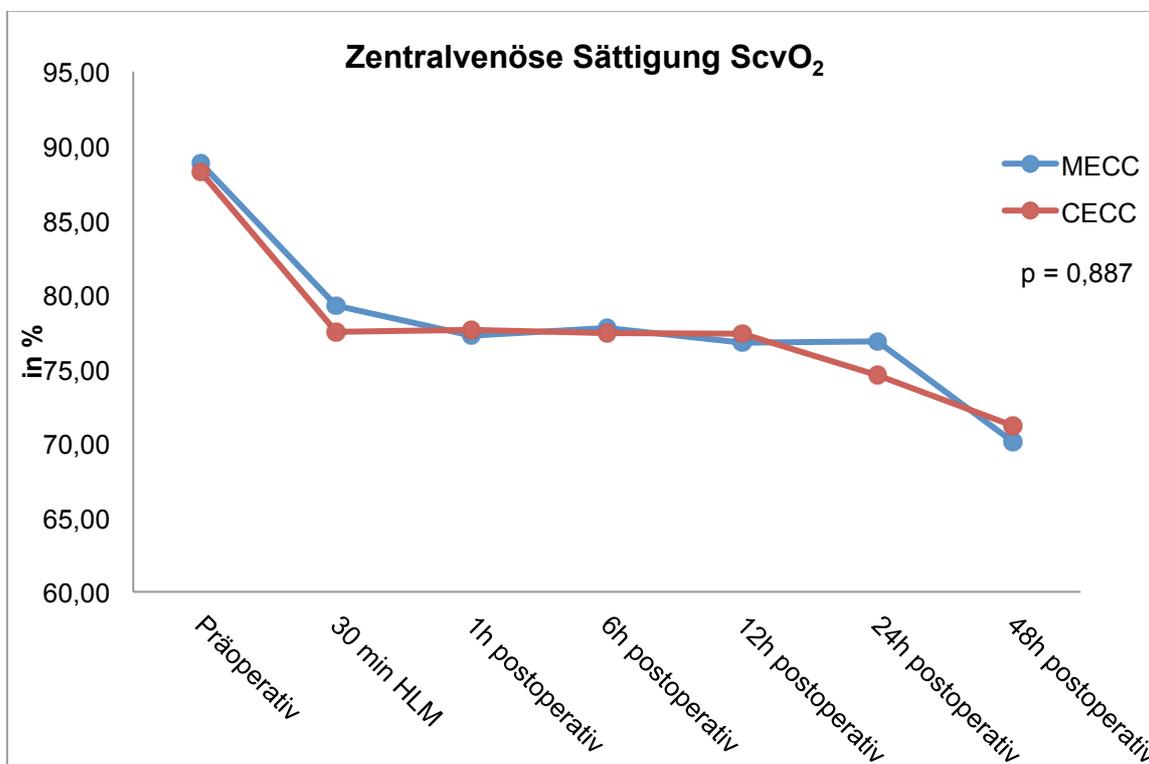


Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf der zentralvenösen Sättigung in %

VI. DISKUSSION

6.1 Diskussion der Methode

6.1.1 Die konventionelle im Vergleich zur minimalisierten Herz-Lungen-Maschine

In der vorliegenden Studie konnte der Einsatz der Mini-HLM eine verminderte Ausschüttung sowohl der proinflammatorischen Zytokine als auch des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 aufzeigen. Somit kann von einer reduzierten Entzündungsreaktion in Bezug auf immunologische Parameter ausgegangen werden.

Trotz der überwiegend positiven Studienlage finden sich auch kontroverse Aussagen über minimalisierte HLM. So zeigen beispielsweise Abdel-Rahman et al. erhöhte intraoperative Blutverluste mit erhöhtem Transfusionsbedarf bei der Verwendung von Mini-HLM-Systemen [2]. Colli et al. veröffentlichte jedoch eine retrospektive Studie, in der ein reduzierter Transfusionsbedarf beim Einsatz eines MECC-Systems belegt werden konnte [24]. Just et al. konnten keine Unterschiede zwischen beiden Perfusionssystemen feststellen [51]. Bezogen auf die Inflammation zeigen bisherige Studien keine Unterschiede [71] oder gar einen erhöhten postoperativen IL-6-Wert [110], wenn eine Mini-HLM zum Einsatz kommt. Erwähnenswert ist, dass die vorliegenden Studien hauptsächlich koronarchirurgische Eingriffe verglichen. Bis dato haben nur Yilmaz et al. im Jahr 2009 eine Machbarkeitsstudie an 50 Patienten veröffentlicht, die den Einsatz des MECC-Systems beim minimalinvasiven Aortenklappenersatz mit dem konventionellen ECC-System vergleicht; dabei wurde jedoch nicht auf die systemische Immunantwort eingegangen, sondern der hauptsächliche Fokus auf den Vergleich der klinischen Parameter (Machbarkeitsstudie) gelegt [112]. Bical et al. präsentierten 2006 Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie, in der die Immunantwort zwischen MECC und CECC bei konventionellen Aortenklappenersatz-Operationen über eine komplette mediane Sternotomie verglichen wurden – allerdings mit einer geringen Patientenzahl. Zusammenfassend kamen die Autoren zum Ergebnis, dass die Patienten der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine eine signifikant geringere Inflammationsantwort aufwiesen [11].

Am Robert-Bosch-Krankenhaus liegt ein spezieller Fokus auf minimalinvasiven Eingriffen zur Reduktion des chirurgischen. Aus diesem Grund haben wir die Mini-HLM-Systeme in unser Klappenprogramm mit chirurgisch minimalinvasivem Zugang eingeführt. Dabei wurde die Idee verfolgt, durch die Verwendung eines MECC-Systems eine weitere Reduktion der Traumatisierung und Aktivierung von Zyto- und Chemokinen zu erreichen, um so das Risiko für das Auftreten bzw. das Ausmaß des postoperativen SIRS weiter zu minimieren. Dies stellt eine besondere Herausforderung dar, da der Umgang mit den Besonderheiten der MECC eine intensive Kommunikation zwischen Herzchirurgen, Kardiotechnikern und Anästhesisten erfordert und einer Kompromissbereitschaft bezüglich Lagerung, Pumpenfluss und Gabe von Medikamenten bedarf.

Eine weitere Herausforderung, insbesondere an Operateur und Kardiotechniker, stellt das Fehlen des sonst üblicherweise im linken Ventrikel platzierten Kardiotomiesaugers dar. Die Eröffnung der Aorta bzw. des linken Ventrikels beim Aortenklappenersatz führt zum Ansaugen eines Blut-/Luftgemisches, was bei einem geschlossenen System zum sofortigen Stopp der HLM führen würde, da MECC-Systeme mit Luftdetektoren an venösem und arteriellem Schenkel ausgestattet sind. Als Alternative hierfür wurde der Kardiotomiesauger im Truncus pulmonalis platziert (bei Aortenklappeneingriffen) bzw. ganz auf ihn verzichtet (Mitralklappenchirurgie). Um eine Vergleichbarkeit der Operationsbedingungen für beide Gruppen herzustellen, wurde dies auch bei den Patienten der CECC-Gruppe durchgeführt.

6.1.2 Unterschiede zwischen Zentrifugal- und Rollenpumpen

Aktuell werden in Deutschland ausschließlich zwei verschiedene Pumpentypen verwendet: Rollerpumpen oder Zentrifugalpumpen. Die Studienlage zeigt, dass Zentrifugalpumpen bezüglich der Traumatisierung der zellulären Blutbestandteile, Inflammation und der Blutgerinnung einen positiven Effekt haben [78, 82]. Im Bereich der Entzündungsreaktion wurden widersprüchliche

Ergebnisse aufgezeigt. So haben Bauffretton et al. gezeigt, dass der Einsatz einer Zentrifugalpumpe zu einer vermehrten Aktivierung von neutrophilen Granulozyten im Vergleich zur Rollerpumpe führt. Diese Studie wurde jedoch nur an 30 Patienten durchgeführt [7].

6.1.3 Heparinbeschichtung des HLM-Systems

Um die Nutzung eines extrakorporalen Zirkulationssystems zu ermöglichen, wird bei jedem herzchirurgischen Eingriff eine Heparinisierung des Patienten durchgeführt. In kleineren unizentrischen Studien wurde gezeigt, dass heparinbeschichtete Schlauchsets die Notwendigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten senken, da die Heparinbeschichtung die Kontaktfläche des Blutes verändert und so zu einer besseren Biokompatibilität mit weniger Komplementaktivierung führt [35]. Diese Ergebnisse wurden in einer 2012 durchgeführten Metaanalyse bestätigt. Die Studie zeigte eine geringere Rethorakotomierate, eine kürzere Intubationszeit und kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer bei der aktuell dritten Generation von beschichteten HLM-Systemen [66]. Doch existieren auch gegenteilige Ergebnisse aus anderen Studien, in denen z.B. die Zytokinfreisetzung und Aktivierung der neutrophilen Granulozyten sich zwischen heparin- und unbeschichteten Systemen nicht unterscheiden [27]. Da alle von uns in dieser Studie eingesetzten Schlauchsets eine Heparinbeschichtung aufwiesen, ist bezüglich der Oberflächenbeschaffenheit kein Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar.

6.1.4 Priming und Hämodilution

Das Priming besteht bei beiden EKZ-Systemen aus kristalloiden Lösungen (NaCl 0,9%, siehe Tabelle 1). Das Füllungsvolumen der konventionellen Herz-Lungen-Maschine beträgt ca. 1500 ml. Die minimalisierte HLM hingegen ist mit einem Primingvolumen von weniger als 1000 ml betriebsbereit. In dieser Studie waren es sogar weniger als 300 ml. Da eine starke Hämodilution negative

Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität haben kann [103], sollte ein möglichst geringes Primingvolumen, wie es mit der minimalisierten Herz-Lungen-Maschine erreicht wird, angestrebt werden. Über Morbidität und Mortalität hinaus konnten Shapira et al. zeigen, dass eine solche Reduzierung ebenfalls zu einer signifikant geringeren Bluttransfusion führt [97]. Dies konnten wir in unserer Arbeit bestätigen: Intraoperativ wurde keinem MECC-Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert und auch auf der Intensivstation signifikant weniger als CECC-Patienten. Dies mündet in eine signifikant geringere Gesamttransfusionsrate bei MECC-Patienten.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Hämatologische Parameter, Hämolyse und Hämodilution

In der vorliegenden Studie konnten durch das geringere Primingvolumen bei den Mini-HLM-Systemen bezüglich der Hämodilution signifikante Unterschiede verzeichnet und somit die oben genannte Annahme bestätigt werden. Es zeigte sich in der MECC-Gruppe nicht nur zum intraoperativen Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied sowohl für Hämoglobin ($p=0,001$), als auch Hämatokrit ($p=0,001$), sondern auch die postoperativen Untersuchungszeitpunkte wiesen bis 24 Stunden nach der Operation signifikant höhere Werte zugunsten der MECC auf. Selbst 48 Stunden postoperativ finden sich immer noch höhere Werte in der MECC-Gruppe, die keine statistische Signifikanz mehr erreichten. Der Hämatokrit wird in aktuellen Studien ab $< 20\%$ als kritisch angesehen [52], allerdings wird dieser Grenzwert nur bei kleinen Frauen oder sehr hoher Hämodilution erreicht und wurde zu keinem Zeitpunkt in einer unserer Gruppen gemessen.

Das freie Hämoglobin ist ein Parameter zur Einschätzung des Zellschadens und damit der Hämolyse. Verursacht wird Hämolyse zum einen durch die Fremdoberfläche und den Kontakt des Blutes mit Luft, zum anderen spielen aber auch mechanische Ursachen wie Schubspannungen und Schergeschwindigkeiten, beispielsweise bei Stenosen der Aortenklappe, eine nicht unbedeutende Rolle. Eine hohe Kardiotomiesaugung hat ebenfalls eine vermehrte Hämolyse zur Folge. Die Zelltrümmer der zugrunde gegangenen

Erythrozyten gelangen ins Kardiotomiereservoir und zirkulieren während der gesamten extrakorporalen Zirkulation im Kreislauf mit. Bei der minimierten Herz-Lungen-Maschine wird das Saugerblut im Reservoir des Cellsaver aufgefangen und gewaschen. Dadurch werden nur die erhaltenen Erythrozyten dem Patienten zurücktransfundiert. Dennoch ist auch bei der MECC-Gruppe ein Anstieg des freien Hämoglobins nach 30 Minuten EKZ und einer Stunde postoperativ zu erkennen. Am wahrscheinlichsten rührt dieser, dass die Erythrozyten zu Beginn der EKZ durch den aktiven Sog der Zentrifugalpumpe auf der venösen Seite initial einem negativen Druck ausgesetzt und dadurch geschädigt werden können [7]. Weiterhin zeigt dieser Anstieg auch, dass die komplette Vermeidung einer erythrozytären Schädigung selbst die minimal-invasive HLM nicht möglich wird. Genauer gesagt ist der Verlauf von freiem Hämoglobin sowie Haptoglobin, der sensitivste Indikator für eine Hämolyse, in beiden Gruppen parallel, sodass man von einer Schädigung der Erythrozyten bzw. einer Hämolyse ausgehen kann, die aber durch körpereigene Kompensationsmechanismen aufgefangen werden kann. Die Frage, inwieweit das größere Primingvolumen einen gewissen Verdünnungseffekt (siehe Hämoglobin und Hämatokrit) hat und damit auch das freie Hämoglobin und Haptoglobin beeinflusst, bleibt spekulativ.

Untersucht wurden auch die D-Dimere, welche als Spaltprodukte des mit Fibrin vernetzten Plasmin entstehen. Sie zeigen also eine Fibrinolyse an, welcher eine Gerinnung vorausgegangen ist. Bei erhöhten Parametern können eine venöse Thrombembolie, aber auch alle anderen Prozesse, welche mit einem vermehrten Fibrinumsatz einhergehen (z.B. akute Infektion, chronische Erkrankungen, postoperative Phase), die Ursache sein [26]. Bei herzchirurgischen Eingriffen mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wird Thrombin vermehrt gebildet, was wiederum eine erhöhte Fibrinolyse zur Folge hat. In unserer Studie zeigten sich zum Messzeitpunkt eine Stunde, sechs und zwölf Stunden postoperativ signifikant höhere Werte der CECC-Gruppe im Vergleich zur MECC-Gruppe. Dies stützt die Theorie der Gerinnungsaktivierung durch Fremdoberflächen und kann somit in der größeren Fremdoberfläche der konventionellen HLM begründet sein [38].

Die Thrombozyten zeigten in beiden Gruppen nur 30 Minuten nach Etablierung der Herz-Lungen-Maschine unterschiedlich hohe Werte. Hier sind bei Verwendung der Mini-HLM höhere Messwerte zu nennen, welche sicherlich ebenfalls in Verbindung mit der geringeren Hämodilution stehen.

6.2.2 Zyto- und Chemokine

Die Anwendung einer HLM in Verbindung mit einem kardioplegischen Herzstillstand ist assoziiert mit einer komplexen Entzündungsreaktion. Wie in der Einleitung bereits ausführlich beschrieben, sind die Aktivierung des Komplementsystems infolge des Fremdkörperkontakts, die Aktivierung von Leukozyten und die Ausschüttung diverser Entzündungsmediatoren für diese Ganzkörperreaktion verantwortlich. Verschiedene Strategien wurden entwickelt, um die Entzündungsreaktion zu verringern. Dazu gehören neben medikamentösen Therapien auch die ebenfalls in der Einleitung bereits beschriebenen technischen Modifikationen der Herz-Lungen-Maschine. Dass die komplette Vermeidung der EKZ eine geringe Entzündungsreaktion zur Folge hat, haben vergleichende koronarchirurgische Studien hinreichend belegt [69, 96]. Neuere Studien vergleichen den Einfluss eines minimierten HLM-Systems mit dem konventionellen auf die Entzündungsreaktion [76].

In unserer Studie war die Ausschüttung von Leukozyten und Entzündungsmediatoren in beiden Gruppen zumindest zu einem (IL-6, IL-10), meistens jedoch zu mehreren (IL-8, Interferon- γ , TNF- α , Procalcitonin) Messzeitpunkten signifikant unterschiedlich zugunsten der Patienten der MECC-Gruppe. IL-6 kann als Prognoseparameter einer Entzündungsreaktion bestimmt werden [54]. Allerdings erlaubt eine erhöhte Konzentration keine differentialdiagnostische Schlussfolgerung und dient lediglich als Marker für eine beginnende oder abgelaufene Entzündungsreaktion. Eine Bestimmung des IL-6 kann also genutzt werden, um eine beginnende Entzündungsreaktion zu erfassen, da es seinen Maximalwert nach drei bis vier Stunden im Rahmen einer Entzündungsreaktion erreicht. In dieser Studie konnten wir einen signifikant erhöhten Wert nach einer Stunde in der CECC-Gruppe nachweisen.

Dies deckt sich mit der vorher beschriebenen Halbwertszeit dieses Markers und bestätigt, dass die Ursache für die Entzündungsreaktion während der Operation zu suchen ist.

Interleukin-8 ist ebenfalls wie Interleukin-6 ein stark proinflammatorisch wirkendes Chemokin [70]. Der Einsatz einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine zeigte signifikant höhere Messwerte eine und sechs Stunden postoperativ im Vergleich zur Mini-HLM auf, was die Theorie der reduzierten Entzündungsreaktion bei MECC-Patienten stützt.

Die wesentliche Funktion von IL-10 ist es, die Entzündungsreaktion einzudämmen, d.h. immunsuppressiv zu wirken. Dies geschieht, indem es die Produktion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine (z.B. IL-6, IL-8 und TNF- α) durch die Makrophagen und Monozyten inhibiert. Auch hier wurden höhere Messwerte ab Beginn der Operation über den restlichen Kurvenverlauf verzeichnet, jedoch wiesen sie nur eine Stunde postoperativ einen hochsignifikanten Unterschied zugunsten der MECC-Gruppe auf. Die Erhöhung der IL-10 Werte ist die logische Folge der Erhöhung der IL-6 und IL-8 Werte.

IFN- γ aktiviert die Makrophagen und damit die Stimulation und Unterstützung der zellulären Abwehr. Somit fördert es die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) und reaktiven Sauerstoffverbindungen. Auf der Zelloberfläche gesunder Zellen führt IFN- γ zu einer Erhöhung der Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen, um hier ebenfalls die Antigenpräsentation zu optimieren [85]. Weiterhin supprimiert es die Aktivität der TH2-Zellen und hemmt die Produktion des Interleukin-10 [23] und IgE [95]. Das Maximum des IFN- γ ist zum IL-10 verzögert. In der vorliegenden Studie konnten wir eine signifikante Erhöhung dieses Parameters 12 und 24 Stunden nach dem Eingriff in der Gruppe der konventionellen HLM nachweisen. Auch die Werte des Procalcitonin sowie der Leukozyten hatten bei Verwendung der konventionellen HLM höhere Ergebnisse zur Folge. Die in der Literatur beschriebenen Vorteile der Mini-HLM bezüglich der CRP-Werte [87] konnten wir nicht bestätigen. In den beiden Gruppen verliefen die Messwerte des CRP nahezu identisch.

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) ist zusammen mit Interleukin-6 das stärkste proinflammatorische Zytokin. Vor allem bakterielle Endotoxine, aber

auch der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wirken als Stimuli und führen zu einer erhöhten Freisetzung dieses Faktors [63]. Mit Ausnahme eines nahezu identischen präoperativen Wertes, als weiterer Indikator für die Vergleichbarkeit der Gruppen, zeigten sich zu sämtlichen folgenden Messzeitpunkten erhöhte Werte des TNF- α in der CECC-Gruppe, vier von fünf postoperativen Werten auf statistisch signifikantem Niveau. Dies kann als Beweis für eine vermehrte Entzündungsaktivität in der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine gewertet werden.

Zu berücksichtigen bleibt hierbei, dass die gemessene Zytokinexpression der Monozyten einer definierten Kinetik folgt. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin zeigen einen überwiegend hemmenden Einfluss auf die Ausschüttung der Zytokine, jedoch werden nicht alle Zytokine durch die genannten Transmitter beeinflusst. Die Ergebnisse einer Studie von Röntgen et al. zeigen, dass die in der Sepsis notwendige, zumeist hochdosierte Katecholamintherapie in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Modulation der intrazellulären Zytokinsynthese führt [90].

6.2.3 Myokardiale Marker

Der Einfluss einer bestehenden koronaren Herzkrankheit auf die eigenen Studienergebnisse konnte durch das Definieren der Ausschlusskriterien weitgehend reduziert werden. Die Ausgangswerte der myokardialen Marker Troponin T high sensitiv, Creatinkinase und Creatinkinase-MB aller Patienten lagen im Normalbereich und unterschieden sich nicht. Im weiteren Verlauf kam es zu einem Anstieg der myokardialen Marker in beiden Gruppen. Dabei begann der Anstieg der CK und CK-MB am Ende der EKZ. Die maximalen Werte wurden sechs Stunden postoperativ erreicht. Bei dem Vergleich der beiden HLM-Systeme konnten keine signifikant unterschiedlichen Werte für alle genannten Parameter im Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden. Jedoch waren die niedrigeren Werte in der CECC-Gruppe zu finden. Im Rahmen einer 2006 durchgeführten, prospektiv randomisierten Studie an 400

koronarchirurgischen Patienten konnten signifikant niedrigere Troponin-I Werte in einer Mini-HLM Gruppe nachgewiesen werden [88].

Obwohl der gemessene Troponinwert (TnI vs. hsTnT) nicht übereinstimmt, hätten wir eine ähnliche Dynamik bezüglich der kardialen Marker erwarten können. Dies konnten wir jedoch nicht bestätigen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es beim Einsatz eines Mini-HLM-Systems zu keiner statistisch signifikanten unterschiedlichen Freisetzung von myokardialen Markern kam, obwohl wir höhere Werte in der MECC-Gruppe fanden, was eventuell auch mit einem gewissen Verdünnungseffekt (geringeres Primingvolumen der MECC-Systeme) erklärt werden könnte.

6.2.4 Intraoperative Ergebnisse

Die Beschränkung auf ausgewählte Operateure und Kardiotechniker ist sicher ein Grund für die Konstanz der intraoperativen Zeiten in beiden Gruppen. Obwohl sich eine kürzere OP-Dauer sowie Bypass- und Klemmzeiten bei der Verwendung einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine zeigten, bleiben diese jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine mögliche Ursache ist nicht nur die sicher anspruchsvollere Anwendung der Mini-HLM bei Herzklappeneingriffen, sondern auch die Verwendung von Blutkardioplegie bei minimalinvasiven Mitralklappen. Hier muss der Situs zur sicheren Gabe der Kardioplegie zum Teil aufgegeben und nach Beendigung der Applikation wieder eingestellt werden. Erwartungsgemäß zeigen sich hochsignifikant höhere Priming und HLM-Blut-Volumina in der CECC-Gruppe.

6.3 Postoperative Ergebnisse

Intubations-, Intensiv- und Krankenhausaufenthalt

Philipp et al. beschrieben bei über 1000 MECC-Patienten eine signifikant verkürzte Intubations- und Intensivaufenthaltsdauer sowie einen niedrigeren Fremdblutbedarf bei koronarchirurgischen Patienten [84].

In der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass im Mittel die Patienten der MECC-Gruppe $6,57 \text{ h} \pm 3,86$ und in der CECC-Gruppe $9,57 \text{ h} \pm 10,22$ intubiert waren. Der Aufenthalt auf der Intensivstation beläuft sich bei den Patienten der MECC-Gruppe auf $1,24 \text{ d} \pm 1,15$ und auf $1,89 \text{ d} \pm 1,28$ in der CECC-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren für beide Werte signifikant ($p = 0,009$ für die Nachbeatmungszeit und $p = 0,047$ für den Intensivaufenthalt). Auch der gesamtstationäre Aufenthalt der Patienten der MECC-Gruppe ist deutlich kürzer, sodass neben dem klinischen auch ein Vorteil bezüglich der zur Verfügung stehenden Ressourcen bei Verwendung von Mini-HLM-Systemen für minimalinvasive Klappeneingriffe aufgezeigt ist.

6.4 Neurologisches Outcome

Die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine kann mit einer ausgeprägten Schädigung des Zerebrums einhergehen. Einen Apoplex innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation erlitt ein Patient der MECC-Gruppe und drei Patienten der CECC-Gruppe. Als Hauptursachen hierfür werden die Hypoperfusion [107], die inflammatorische Antwort und insbesondere korpuskuläre und gasförmige Mikroembolien [29] diskutiert. Eine entscheidende Rolle für diese embolischen Ereignisse spielen dabei chirurgische Manipulationen im Bereich der Aorta wie z. B. Kanülierung, Dekanülierung und das Klemmen der Aorta ascendens [12]. Bei der Auswertung der postoperativen Komplikationen konnte ein signifikant geringeres Auftreten eines postoperativen Delirs in der MECC-Gruppe festgestellt werden. In mehreren Studien konnten gezeigt werden, dass ein postoperatives Delir signifikant zu einer gesteigerten frühpostoperativen Mortalität sowie konsekutiven Demenz oder kognitiven Beeinträchtigung führt [98]. Ob der doch deutliche Unterschied zwischen den Gruppen auf das Fehlen bzw. Vorhandensein des Kardiotomiereservoirs, den Einsatz des Cellsavers oder die reduzierte Fremdoberfläche zurückzuführen ist, bleibt jedoch ungeklärt. In einer aktuell veröffentlichten Studie konnten während der Durchführung von Myokardrevaskularisationen mit einem MECC-System

geringere negative Einflüsse auf die zerebrale Hämodynamik und den zerebralen Metabolismus als konventionelle Herz-Lungen-Maschine aufgezeigt werden [59], ohne das hierfür die Gründe durch genauer spezifiziert wurden.

6.5 Gerinnungsparameter

Bei der Betrachtung der Gerinnungsparameter, und hier vor allem der D-Dimere als Marker der Gerinnungsaktivierung, fällt auf, dass bei den Patienten der beiden Gruppen alle postoperativen Werte über dem Normbereich liegen ($< 0,5$ mg/l), die Werte der CECC-Gruppe jedoch sechs, zwölf und 24 Stunden postoperativ signifikant über denen der MECC-Gruppe. Dies kann, wie bereits erwähnt, als deutlicher Hinweis für eine stärkere vorausgegangene unphysiologische Gerinnung bei Patienten der CECC-Gruppe interpretiert werden. Der perioperative Verlauf der AT III-Fraktion ist in den Untersuchungsgruppen vergleichbar. Man erkennt intraoperativ ab 30 Minuten nach Etablierung der EKZ einen starken Abfall in beiden Gruppen, jedoch signifikant weniger in der MECC-Gruppe. Bereits eine Stunde postoperativ werden annähernd gleiche Werte erreicht. Der Verlauf der aPTT in beiden Gruppen ist durch die therapeutische Antikoagulation mit Heparin zu erklären, die die Patienten der beiden Studiengruppen vor Beginn der EKZ erhalten haben. Dessen Wirkung ist nach Abgang von der HLM mittels Protamin antagonisiert worden. Auch die Fibrinogen-Konzentration glich im Verlauf dem des Quick-Wertes. Beide Gruppen unterscheiden sich ebenfalls nur während der HLM signifikant voneinander und zeigen bei zusammenfassender Betrachtung der Gerinnung und Fibrinolyse einen gleichmäßig stabilen Verlauf.

6.6 Transfusion von Blut- und Blutprodukten

Patienten, die unter Verwendung einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, erhielten intra- und postoperativ insgesamt signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate (EK). Betrachtet man die Transfusion von Fresh-Frozen-Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK), so können keine

Unterschiede festgestellt werden. Da es im Rahmen einer Entzündungsreaktion aufgrund der Aktivierung von „tissue factor“, Leukozytenadhäsionsmolekülen und „platelet activating factor“ (PAF) zu einer Gerinnungsaktivierung [47] und zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwände kommen kann, wird vermehrt Flüssigkeit in den Interzellularraum abgegeben. Der daraus resultierende intravasale Volumenmangel kann im klinischen Alltag durch die Gabe von kristalloiden Volumenexpandern ausgeglichen werden, was in einen klinischen Abfall sowohl von Hämoglobin als auch Hämatokrit mündet. Um ein kritisches Absinken beider Werte mit den nicht unerheblichen möglichen Folgen (z. B. konsekutive Hypoxie, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Wundheilungsstörung) zu verhindern und das für den Patienten eindrucksvolle Symptom der Luftnot zu reduzieren, erfolgt die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Geht man also von einer reduzierten Entzündungsreaktion bei der Verwendung einer Mini-HLM aus, kann dies als klinischer Indikator interpretiert werden.

In beiden Untersuchungsgruppen unterscheiden sich die Werte „Haptoglobin“ und „freies HB“ innerhalb des Beobachtungszeitraums statistisch nicht. Die Erythrozytenzahl zeigt ebenfalls auch nur nach Angang an die HLM einen signifikanten Unterschied. Eine stärkere strukturelle Schädigung der zahlenmäßig vorhandenen Erythrozyten ist unter Verwendung der konventionellen HLM unwahrscheinlich. Inwieweit die verschiedenen Pumpsysteme die Hämostase unterschiedlich beeinflussen, ist nach der aktuellen Studienlage bisher nicht eindeutig geklärt, da es sowohl Studien gibt, die einen Vorteil der Zentrifugal- gegenüber der Rollerpumpe aufzeigen, wohingegen andere Studien dieser Aussage klar widersprechen [5, 7].

6.7 Nierenschädigung

Die HLM beeinflusst die Nierenfunktion durch verschiedene Faktoren. Insbesondere kommt es durch die Veränderung des Blutströmungsprofils von einem pulsatilen zu einem non-pulsatilen Fluss zur Herabsetzung des arteriellen Blutdruckniveaus. Die differenzierte Katecholamintherapie stellt dabei

ein probates Mittel zur Kontrolle dieses Phänomens dar. Jedoch hat der Einsatz von Katecholaminen auch einen negativen Effekt auf die Nierenfunktion, da es zu einer Zirkulations- bzw. Mikrozirkulationsstörung der Niere kommen kann. Da das Auftreten eines postoperativen Nierenversagens mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist [68], sollte auch die Dauer der Bypasszeit, als ein weiterer entscheidender Faktor der operationsbedingten Niereninsuffizienz, so kurz als möglich gehalten werden. Das in der vorliegenden Studie untersuchte Kreatinin sowie der gemessene Harnstoff zeigen trotz des signifikant geringeren Primingvolumens bei Mini-HLM-Systemen signifikant niedrigere Werte 24 und 48 Stunden postoperativ. Eine ebenfalls zu gleichen Zeitpunkten höhere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kann als Indiz für eine geringere Nierenschädigung bei Verwendung der Mini-HLM verstanden werden. Eine Studie von Benedetto et al. konnte bereits eine geringere Inzidenz eines akuten Nierenversagens bei der Verwendung einer minimalisierten Herz-Lungen-Maschine bei Myokardrevaskularisationen belegen [9], was wir mit der vorliegenden Studie bei klappenchirurgischen Eingriffen aufgrund der geringen Inzidenz in beiden Gruppen nicht nachweisen konnten.

6.8 Limitationen

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um eine Single-Center Studie. Eine multizentrische Studie kann diese Einschränkungen mit umfangreicheren Daten bei größerer Heterogenität potentiell verringern. In diese Untersuchung wurden alle elektiven Patienten bei Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien inkludiert. Eine mögliche Limitation ist die geringe Anzahl an Probanden pro Gruppe. Dadurch machen sich Ausreißer deutlicher bemerkbar, als es bei größeren Gruppen der Fall wäre, was die unterschiedliche Streubreite der Werte erklärt. Durch den Einsatz mehrerer Operateure und Kardiotechniker ist ein Verzerrungseffekt der gewonnenen Daten möglich, dieser wurde aber durch den Einsatz von jeweils nur drei Chirurgen und Kardiotechnikern gering gehalten und durch den Einsatz in sowohl der minimalinvasiven als auch der konventionellen Gruppe praktisch eliminiert.

Prinzipiellen Einfluss auf die Ergebnisse hat auch die Nutzung verschiedener Kardioplegielösungen. Da aber in sämtlichen Gruppen warme Blutkardioplegie nach Calafiore eingesetzt wurde, kann eine Beeinflussung diesbezüglich ausgeschlossen werden.

VII. SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass der Einsatz der verwendeten minimalisierten HLM-Systeme bei minimalinvasiven Aorten- und Mitralklappenoperationen durch die Verringerung der Fremdoberfläche und des Primingvolumens nicht nur zu verbesserten hämatologischen Werten führt. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Ausschüttung von Zyto- und Chemokinen während der EKZ mit einem Mini-HLM-System bezüglich einiger Parameter (IL-6, IL-8, IL10, TNF- α , Interferon- γ) im Vergleich zur konventionellen Herz-Lungen-Maschine signifikante Unterschiede zu den beobachteten Zeitpunkten aufwies. Die bestimmten Nierenfunktionsparameter zeigen bei Patienten, die unter Verwendung einer Mini-HLM operiert wurden, eine signifikant bessere Funktion im untersuchten Zeitraum. Dabei ist das Auftreten eines akuten Nierenversagens jedoch in beiden Gruppen gleich. Die Nachbeatmungs-, intensivstationäre und gesamtstationäre Aufenthaltsdauer ist unter Verwendung der minimierten Herz-Lungen-Maschine für den Patienten signifikant geringer. Die 30-Tage Mortalität ist bei beiden Arten der Herz-Lungen-Maschine gleich. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen die aufgestellte Hypothese, dass der Einsatz der miniaturisierten HLM bei minimalinvasiven Aorten- oder Mitralklappenoperationen:

- die inflammatorische Reaktion vermindert,
- weniger Blut- oder Blutprodukte transfundiert werden müssen,
- eine geringere Inzidenz an postoperativen Durchgangssyndromen,
- die Patienten schneller extubierbar sind und
- einen kürzeren intensiv- und gesamtstationären Aufenthalt im Krankenhaus erfahren.

Trotz der Herausforderungen an Herzchirurgen, Kardiotechniker und Anästhesisten war es uns möglich, gleiche operative Zeiten zu erreichen und somit eine Nicht-Unterlegenheit der Mini-HLM auch bezüglich der intra- und postoperativen Komplikationen gegenüber der konventionellen und etablierten Herz-Lungen-Maschine zu belegen.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Herz-Lungen-Maschine wird seit ihrer Entwicklung 1954 in der Herzchirurgie eingesetzt. Durch sie sind viele herzchirurgische Eingriffe überhaupt erst möglich geworden. Zusätzlich wird ein übersichtliches und ruhiges Operationsfeld bereitet, ohne Unterbrechung der notwendigen Blutversorgung des Patienten während der Operation. Dabei ist sie Fluch und Segen zugleich, denn die extrakorporale Zirkulation kann mit einer Reihe unerwünschter Komplikationen einhergehen. Zusammengefasst werden diese als Postperfusionssyndrom beschrieben, einer Unterart des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und können sich klinisch in unterschiedlicher Weise manifestieren. Ein möglicher Grund hierfür ist der Kontakt zwischen körpereigenem Blut und der künstlichen Oberfläche verschiedener Komponenten der Herz-Lungen-Maschine. Weiterhin werden der Verdünnungseffekt aufgrund der notwendigen Vorfüllung (Primingvolumen) sowie der nicht unerhebliche Blut-Luft-Kontakt für das SIRS verantwortlich gemacht. Um die schädigenden Einflüsse zu reduzieren, ist man bestrebt, minimierte Systeme zu entwickeln, die eine deutliche Reduktion der Fremdoberfläche, des Blut-Luft-Kontaktes und des Primingvolumens aufweisen. Die Anwendung des minimierten Systems ließ sich im klinischen Einsatz trotz höherer Anforderungen sowohl an den Operateur als auch an den Kardioelektroniker nahezu komplikationslos gestalten; die Sicherheit eines minimierten HLM-Systems ist bei gleichen intraoperativen Zeiten gegeben.

Die Auswertung zeigte eine signifikant stärkere Hämodilution mit Anstieg der inflammatorischen Zytokine sowie eine erhöhte koagulatorische Aktivität, begleitet von erhöhter Fibrinolyse, in der Gruppe der konventionellen HLM, während eine gleichermaßen starke Hämolyse auftrat. Ebenso ist die eintretende Myokardschädigung vergleichbar. Das Syndrom des postoperativen Delirs tritt bei Patienten, welche mit einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, signifikant häufiger auf.

Insgesamt kann also festgestellt werden, dass der Einsatz einer minimalisierten Herz-Lungen-Maschine zu einer Reduktion des mechanischen Traumas der Erythrozyten, der inflammatorischen Immunantwort, der neurologischen

Komplikationen und einer Beeinträchtigung der Gerinnung führt. Die Patienten der Gruppe der minimalinvasiven Herz-Lungen-Maschine zeigten einen signifikant kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation sowie eine kürzere gesamtstationäre Verweildauer. Die minimalinvasive Herz-Lungen-Maschine hat somit ihren klinischen Vorteil in der von uns untersuchten Kohorte bewiesen.

DANKSAGUNG

Mein tief empfundener Dank gilt meinem Betreuer Professor Ulrich Franke sowie einem guten Freund, mit dem ich zusammen arbeiten durfte: Dr. Hardy Baumbach. Außerdem geht ein herzliches Dankeschön an meine liebe Freundin, Barbara Häußler, welche mich durch eine interessante Zeit begleitete und immer ein aufmunterndes Wort fand sowie an meine Eltern und Großeltern, welche immer für mich da sind und da sein werden. Ohne die großzügige Unterstützung zahlreicher Menschen, die mich an ihrem Wissen und ihren Kenntnissen teilhaben ließen, hätte diese Dissertation nicht geschrieben werden können.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Christian Jörg Rustenbach
Geburtsdatum: 10. November 1977
Geburtsort: Gera
Staatsangehörigkeit: Deutschland

Beruflicher Werdegang

01/2008-05/2015 Assistenzarzt in der Abteilung Herz-und Gefäßchirurgie,
Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
seit 06/2014 Facharzt für Herzchirurgie in der Abteilung Herz-und
Gefäßchirurgie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Hochschulausbildung

10/2001-11/2007 Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-
Universität Jena (FSU)
08/2006-09/2007 Praktisches Jahr an der FSU Jena
20/11/2007 2. Ärztliche Prüfung

Berufsausbildung

09/1998-06/2001 Abgeschlossene Ausbildung zum Kaufmann im
Groß- und Außenhandel, IHK

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Prinzipieller Aufbau einer Herz-Lungen-Maschine (aus: Roche-Lexikon der Medizin, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 5. Auflage, September 2003).....</i>	<i>10</i>
<i>Abbildung 2: Konventionelle HLM (Maquet).....</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 3: Minimalisierte HLM (Terumo).....</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 4: HLM induziertes SIRS: Schematisch.</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 5: Das Komplement-System (aus: NIH Publication No. 03-5423, September 2003, Modifications: September 4, 2006).....</i>	<i>17</i>
<i>Abbildung 6: Obere Sternotomie als Zugang für operative Eingriffe an der Aortenklappe. (Bildquelle: The cardiothoracic surgery network www.CTSNet.com).....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 7: Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion (Bildquelle: FSU Jena)</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der jeweiligen HLM-Gruppe</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 9 Zeitlicher Verlauf der Leukozyten in GIGA/l</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des C-reaktiven Protein in mg/dl.</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf des Procalcitonin in ng/ml.</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf des Interleukin 6 in pg/ml</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des Interleukin-8 in pg/ml</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des Interleukin-10 in pg/ml</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf des Tumornekrosefaktor-alpha in ng/ml.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf des Interferon-γ in pg/ml.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 17: Transfusionsbedarf an Blut oder Blutprodukten</i>	<i>53</i>

<i>Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Erythrozyten in TERA/l.....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf des Hämoglobin in g/l.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf des Hämatokrits</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf des Haptoglobin in mg/dl.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf des freien Hämoglobin in mg/dl.....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf des Kreatinin in mg/dl.....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf des Harnstoffs in mg/dl.....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in ml/min</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der Creatinkinase in U/l.....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf der Creatinkinase-MB in U/l</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf des Troponin T high sensitive in pg/ml.....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf des pH-Wertes</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf des Base-Exzess.....</i>	<i>66</i>
<i>Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der Thrombozyten in GIGA/l.....</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 32: Zeitlicher Verlauf des Fibrinogen in mg/dl.....</i>	<i>68</i>
<i>Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf des Antithrombin III in %</i>	<i>69</i>
<i>Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf der D-Dimere in mg/l</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf des Laktat in mg/dl</i>	<i>71</i>
<i>Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf der zentralvenösen Sättigung in %.....</i>	<i>72</i>

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Vergleich der minimalisierten und konventionellen Herz-Lungen-Maschine.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 2: Die wichtigsten Pro- und antiinflammatorische Moleküle.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 3: Applikationschema der Calafiore-Blutkardioplegie.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 4: RIFLE-Klassifikation des akuten Nierenversagen.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 5: Distribution der Patienten.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 6: Präoperative demokratische Patientendaten (± Standardabweichung) ...</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 7: Intraoperative Patientendaten ± Standardabweichung.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 8: Postoperative Komplikationen.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 9; Postoperative Rhythmusstörungen.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 10: Verweildauer und Nachbeatmungszeit der Patienten ± Standardabweichung.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 11: Statistische Analyse der Leukozyten in GIGA/l ± Standardabweichung.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 12: Statistische Analyse des C-reaktiven Protein in mg/dl ± Standardabweichung.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 13: Statistische Analyse des Procalcitonin in ng/ml ± Standardabweichung.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 14: Statistische Analyse des Interleukin-6 in pg/ml ± Standardabweichung.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 15: Statistische Analyse des Interleukin-8 in pg/ml ± Standardabweichung.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 16: Statistische Analyse des Interleukin 10 in pg/ml ± Standardabweichung.....</i>	<i>50</i>

<i>Tabelle 17: Statistische Analyse des Tumornekrosefaktor-alpha in ng/ml ± Standardabweichung.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 18: Statistische Analyse des Interferon-γ in pg/ml ± Standardabweichung.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 19: Statistische Analyse der Erythrozyten in TERA/l ± Standardabweichung.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 20: Statistische Analyse des Hämoglobin in g/l ± Standardabweichung.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 21: Statistische Analyse des Hämatokrit ± Standardabweichung</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 22: Statistische Analyse des Haptoglobin in mg/dl ± Standardabweichung.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 23: Statistische Analyse des freien Hämoglobin in mg/dl ± Standardabweichung.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 24: Statistische Analyse des Kreatinin in mg/dl ± Standardabweichung.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 25: Statistische Analyse des Harnstoff in mg/dl ± Standardabweichung.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 26: Statistische Analyse der glomerulären Filtrationsrate in ml/min ± Standardabweichung.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 27: Statistische Analyse der Creatinkinase in U/l ± Standardabweichung ...</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 28: Statistische Analyse der Creatinkinase-MB in U/l ± Standardabweichung.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 29: Statistische Analyse des Troponin T (high sensitive) in pg/ml ± Standardabweichung.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 30: Statistische Analyse des pH-Wertes ± Standardabweichung.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 31: Statistische Analyse des Base-Exzess ± Standardabweichung.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 32: Statistische Analyse der Thrombozyten in GIGA/l ± Standardabweichung.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 33: Statistische Analyse des Fibrinogen in mg/dl ± Standardabweichung ...</i>	<i>68</i>

<i>Tabelle 34: Statistische Analyse des Antithrombin III in % ± Standardabweichung.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 35: Statistische Analyse der D-Dimere in mg/l ± Standardabweichung</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 36: Statistische Analyse des Laktat in mg/dl ± Standardabweichung</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 37: Statistische Analyse der zentralvenösen Sättigung in % ± Standardabweichung.....</i>	<i>72</i>

LITERATURVERZEICHNIS

1. *Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.* 04.09.2012; Available from: www.sepsis-gesellschaft.de.
2. Abdel-Rahman, U., Ozaslan, F., Risteski, P.S., Martens, S., Moritz, A., Al Daraghmeh, A., Keller, H., and Wimmer-Greinecker, G., *Initial experience with a minimized extracorporeal bypass system: is there a clinical benefit?* Ann Thorac Surg, 2005. **80**(1): p. 238-243.
3. Adamik, B., Kubler-Kielb, J., Golebiowska, B., Gamian, A., and Kubler, A., *Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications.* Intensive Care Med, 2000. **26**(9): p. 1259-1267.
4. Albes, J.M., Stohr, I.M., Kaluza, M., Siegemund, A., Schmidt, D., Vollandt, R., and Wahlers, T., *Physiological coagulation can be maintained in extracorporeal circulation by means of shed blood separation and coating.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(5): p. 1504-1512.
5. Asante-Siaw, J., Tyrrell, J., Hoschtitzky, A., and Dunning, J., *Does the use of a centrifugal pump offer any additional benefit for patients having open heart surgery?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2006. **5**(2): p. 128-134.
6. Avery, G.J., 2nd, Ley, S.J., Hill, J.D., Hershon, J.J., and Dick, S.E., *Cardiac surgery in the octogenarian: evaluation of risk, cost, and outcome.* Ann Thorac Surg, 2001. **71**(2): p. 591-596.
7. Baufreton, C., Intrator, L., Jansen, P.G., te Velthuis, H., Le Besnerais, P., Vonk, A., Farcet, J.P., Wildevuur, C.R., and Loisançe, D.Y., *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps.* Ann Thorac Surg, 1999. **67**(4): p. 972-977.
8. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L., Palevsky, P., and Acute Dialysis Quality Initiative, w., *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group.* Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-212.

9. Benedetto, U., Luciani, R., Goracci, M., Capuano, F., Refice, S., Angeloni, E., Roscitano, A., and Sinatra, R., *Miniaturized cardiopulmonary bypass and acute kidney injury in coronary artery bypass graft surgery*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(2): p. 529-535.
10. Beutler, B. and Cerami, A., *Cachectin: more than a tumor necrosis factor*. N Engl J Med, 1987. **316**(7): p. 379-385.
11. Bical, O.M., Fromes, Y., Gaillard, D., Fischer, M., Ponzio, O., Deleuze, P., Gerhardt, M.F., and Trivin, F., *Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(5): p. 699-702.
12. Blauth, C.I., *Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**(5): p. 1300-1303.
13. Bone, R.C., *Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation*. Crit Care Med, 1996. **24**(1): p. 163-172.
14. Boyle, E.M., Jr., Pohlman, T.H., Johnson, M.C., and Verrier, E.D., *Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response*. Ann Thorac Surg, 1997. **63**(1): p. 277-284.
15. Braunwald, E. and Kloner, R.A., *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction*. Circulation, 1982. **66**(6): p. 1146-1149.
16. Bruckenberger, E., *Herzbericht 2010 : 23. Bericht Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie*. IV, 258 S.
17. Brun-Buisson, C., *The epidemiology of the systemic inflammatory response*. Intensive Care Med, 2000. **26** (1): p. S64-74.
18. Calafiore, A.M., Teodori, G., Bosco, G., Di Giammarco, G., Vitolla, G., Fino, C., and Contini, M., *Intermittent antegrade warm blood cardioplegia in aortic valve replacement*. J Card Surg, 1996. **11**(5): p. 348-354.
19. Carr, J.A. and Silverman, N., *The heparin-protamine interaction. A review*. J Cardiovasc Surg (Torino), 1999. **40**(5): p. 659-666.
20. Cerillo, A.G., Assal Al Kodami, A., Solinas, M., Andrea Farneti, P., Bevilacqua, S., Maffei, S., Mazzone, A., and Glauber, M., *Aortic valve surgery in the elderly patient: a retrospective review*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2007. **6**(3): p. 308-313.

21. Chai, P.J., Nassar, R., Oakeley, A.E., Craig, D.M., Quick, G., Jr., Jaggars, J., Sanders, S.P., Ungerleider, R.M., and Anderson, P.A., *Soluble complement receptor-1 protects heart, lung, and cardiac myofilament function from cardiopulmonary bypass damage*. *Circulation*, 2000. **101**(5): p. 541-546.
22. Chenoweth, D.E., Cooper, S.W., Hugli, T.E., Stewart, R.W., Blackstone, E.H., and Kirklin, J.W., *Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins*. *N Engl J Med*, 1981. **304**(9): p. 497-503.
23. Chomarat, P., Risoan, M.C., Banchereau, J., and Miossec, P., *Interferon gamma inhibits interleukin 10 production by monocytes*. *J Exp Med*, 1993. **177**(2): p. 523-527.
24. Colli, A., Fernandez, C., Delgado, L., Romero, B., Camara, M.L., and Ruyra, X., *Aortic valve replacement with minimal extracorporeal circulation versus standard cardiopulmonary bypass*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009. **9**(4): p. 583-587.
25. Cremer, J., Martin, M., Redl, H., Bahrami, S., Abraham, C., Graeter, T., Haverich, A., Schlag, G., and Borst, H.G., *Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **61**(6): p. 1714-1720.
26. Danesh, J., Whincup, P., Walker, M., Lennon, L., Thomson, A., Appleby, P., Rumley, A., and Lowe, G.D., *Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis*. *Circulation*, 2001. **103**(19): p. 2323-2327.
27. Defraigne, J.O., Pincemail, J., Larbuisson, R., Blaffart, F., and Limet, R., *Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **69**(4): p. 1084-1091.
28. Deiner, S. and Silverstein, J.H., *Postoperative delirium and cognitive dysfunction*. *Br J Anaesth*, 2009. **103**(1): p. i41-46.
29. Diegeler, A., Hirsch, R., Schneider, F., Schilling, L.O., Falk, V., Rauch, T., and Mohr, F.W., *Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **69**(4): p. 1162-1166.
30. Doenst, T., Borger, M.A., Weisel, R.D., Yau, T.M., Maganti, M., and Rao, V., *Relation between aortic cross-clamp time and mortality--not as*

- straightforward as expected.* Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **33**(4): p. 660-665.
31. Donnelly, S.C., Strieter, R.M., Kunkel, S.L., Walz, A., Robertson, C.R., Carter, D.C., Grant, I.S., Pollok, A.J., and Haslett, C., *Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups.* Lancet, 1993. **341**(6): p. 643-647.
 32. Edmunds, L.H., Jr., Clark, R.E., Cohn, L.H., Grunkemeier, G.L., Miller, D.C., and Weisel, R.D., *Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity.* Ann Thorac Surg, 1996. **62**(3): p. 932-935.
 33. Elgebaly, S.A., Houser, S.L., el Kerm, A.F., Doyle, K., Gillies, C., and Dalecki, K., *Evidence of cardiac inflammation after open heart operations.* Ann Thorac Surg, 1994. **57**(2): p. 391-396.
 34. Fang, W.C., Helm, R.E., Krieger, K.H., Rosengart, T.K., DuBois, W.J., Sason, C., Lesser, M.L., Isom, O.W., and Gold, J.P., *Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery.* Circulation, 1997. **96**(9 Suppl): p. II-194-199.
 35. Fosse, E., Moen, O., Johnson, E., Semb, G., Brockmeier, V., Mollnes, T.E., Fagerhol, M.K., and Venge, P., *Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg, 1994. **58**(2): p. 472-477.
 36. Franke, A., Lante, W., Fackeldey, V., Becker, H.P., Thode, C., Kuhlmann, W.D., and Markewitz, A., *Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: different cellular sources at different times.* Ann Thorac Surg, 2002. **74**(2): p. 363-370; discussion 370-361.
 37. Frering, B., Philip, I., Dehoux, M., Rolland, C., Langlois, J.M., and Desmots, J.M., *Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **108**(4): p. 636-641.
 38. Fromes, Y., Gaillard, D., Ponzio, O., Chauffert, M., Gerhardt, M.F., Deleuze, P., and Bical, O.M., *Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **22**(4): p. 527-533.

39. Gehlot, A., Mullany, C.J., Ilstrup, D., Schaff, H.V., Orzulak, T.A., Morris, J.J., and Daly, R.C., *Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **111**(5): p. 1026-1036.
40. Gelb, A.B., Roth, R.I., Levin, J., London, M.J., Noall, R.A., Hauck, W.W., Cloutier, M., Verrier, E., and Mangano, D.T., *Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass: lack of correlation with clinical bleeding*. Am J Clin Pathol, 1996. **106**(1): p. 87-99.
41. Giomarelli, P., Scolletta, S., Borrelli, E., and Biagioli, B., *Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(1): p. 117-123.
42. Gori, A.M., Cesari, F., Marcucci, R., Giusti, B., Paniccchia, R., Antonucci, E., Gensini, G.F., and Abbate, R., *The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients*. Atherosclerosis, 2009. **202**(1): p. 255-262.
43. Gravlee, G.P., *Cardiopulmonary bypass : principles and practice*. 2nd ed. 2000, Philadelphia [u.a.]: Lippincott Williams & Wilkins. XVI, 768 S.
44. Greilich, P.E., Brouse, C.F., Beckham, J., Jessen, M.E., Martin, E.J., and Carr, M.E., *Reductions in platelet contractile force correlate with duration of cardiopulmonary bypass and blood loss in patients undergoing cardiac surgery*. Thromb Res, 2002. **105**(6): p. 523-529.
45. Grunenfelder, J., Zund, G., Schoeberlein, A., Schmid, E.R., Schurr, U., Frisullo, R., Maly, F., and Turina, M., *Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(6): p. 723-728.
46. Gupta-Bansal, R., Parent, J.B., and Brunden, K.R., *Inhibition of complement alternative pathway function with anti-properdin monoclonal antibodies*. Mol Immunol, 2000. **37**(5): p. 191-201.
47. Hall, R., *Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2012.
48. Hardy, J.F., Martineau, R., Couturier, A., Belisle, S., Cartier, R., and Carrier, M., *Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal*

- circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. Br J Anaesth, 1998. 81 Suppl 1: p. 38-45.*
49. Hess, P.J., Jr., *Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. Am J Health Syst Pharm, 2005. 62(18 Suppl 4): p. S6-9.*
 50. Indeglia, R.A., Shea, M.A., Forstrom, R., and Bernstein, E.F., *Influence of mechanical factors on erythrocyte sublethal damage. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1968. 14: p. 264-272.*
 51. Just, S.S., Muller, T., Hartrumpf, M., and Albes, J.M., *First experience with closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: cellular trauma, coagulatory, and inflammatory response. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2006. 5(5): p. 646-648.*
 52. Karkouti, K., Djaiani, G., Borger, M.A., Beattie, W.S., Fedorko, L., Wijeyesundera, D., Ivanov, J., and Karski, J., *Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. Ann Thorac Surg, 2005. 80(4): p. 1381-1387.*
 53. Kawamura, T., Wakusawa, R., Okada, K., and Inada, S., *Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. Can J Anaesth, 1993. 40(11): p. 1016-1021.*
 54. Keller, E.T., Wanagat, J., and Ershler, W.B., *Molecular and cellular biology of interleukin-6 and its receptor. Front Biosci, 1996. 1: p. d340-357.*
 55. Kessler, P., Bauersachs, J., Busse, R., and Schini-Kerth, V.B., *Inhibition of inducible nitric oxide synthase restores endothelium-dependent relaxations in proinflammatory mediator-induced blood vessels. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. 17(9): p. 1746-1755.*
 56. Kloner, R.A., Ellis, S.G., Lange, R., and Braunwald, E., *Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. Circulation, 1983. 68(2 Pt 2): p. I8-15.*
 57. Kollef, M.H., Wragge, T., and Pasque, C., *Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. Chest, 1995. 107(5): p. 1395-1401.*

58. Krakauer, T., *IL-10 inhibits the adhesion of leukocytic cells to IL-1-activated human endothelial cells*. Immunol Lett, 1995. **45**(1-2): p. 61-65.
59. Krutina, T., *Untersuchung der zerebralen Hämodynamik und des zerebralen Metabolismus bei operativer Myokardrevaskularisation: Konventionelle Herz-Lungen-Maschine (HLM) versus Minimierte Extrakorporale Zirkulation(MECC)*. 2010.
60. Kuusisto, J., Karja, V., Sipola, P., Kholova, I., Peuhkurinen, K., Jaaskelainen, P., Naukkarinen, A., Yla-Herttuala, S., Punnonen, K., and Laakso, M., *Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy*. Heart, 2012. **98**(13): p. 1007-1013.
61. Laffey, J.G., Boylan, J.F., and Cheng, D.C., *The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist*. Anesthesiology, 2002. **97**(1): p. 215-252.
62. Lemke, B., Nowak, B., Pfeiffer, D., and Deutschen Gesellschaft für Kardiologie--Herz- und Kreislaufforschung e, V.B.i.A.d.K.f.K.K., *[Guidelines for heart pacemaker therapy]*. Z Kardiol, 2005. **94**(10): p. 704-720.
63. Liebold, A., Khosravi, A., Westphal, B., Skrabal, C., Choi, Y.H., Stamm, C., Kaminski, A., Alms, A., Birken, T., Zurakowski, D., and Steinhoff, G., *Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(2): p. 268-276.
64. Litmathe, J., Boeken, U., Feindt, P., and Gams, E., *Auswirkungen der extracorporalen Zirkulation (EKZ) auf das Gerinnungssystem und die Fibrinolysekaskade: Mögliche Korrelationen zu Inflamationsreaktionen*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2004. **18**(5): p. 222-230.
65. Loppnow, H., Zhang, L., Buerke, M., Lautenschlager, M., Chen, L., Frister, A., Schlitt, A., Luther, T., Song, N., Hofmann, B., Rose-John, S., Silber, R.E., Muller-Werdan, U., and Werdan, K., *Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures*. J Cell Mol Med, 2011. **15**(4): p. 994-1004.
66. Mahmood, S., Bilal, H., Zaman, M., and Tang, A., *Is a fully heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuit superior to a standard cardiopulmonary bypass circuit?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012. **14**(4): p. 406-414.

67. Malarstig, A., Eriksson, P., Hamsten, A., Lindahl, B., Wallentin, L., and Siegbahn, A., *Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome*. Heart, 2008. **94**(6): p. 724-729.
68. Mancini, E., Caramelli, F., Ranucci, M., Sangiorgi, D., Reggiani, L.B., Frascaroli, G., Zucchelli, A., Bellasi, A., and Santoro, A., *Is time on cardiopulmonary bypass during cardiac surgery associated with acute kidney injury requiring dialysis?* Hemodial Int, 2012. **16**(2): p. 252-258.
69. Matata, B.M., Sosnowski, A.W., and Galinanes, M., *Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(3): p. 785-791.
70. Matsushima, K. and Oppenheim, J.J., *Interleukin 8 and MCAF: novel inflammatory cytokines inducible by IL 1 and TNF*. Cytokine, 1989. **1**(1): p. 2-13.
71. Mazzei, V., Nasso, G., Salamone, G., Castorino, F., Tommasini, A., and Anselmi, A., *Prospective randomized comparison of coronary bypass grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off-pump coronary surgery*. Circulation, 2007. **116**(16): p. 1761-1767.
72. McBride, W.T., Armstrong, M.A., Crockard, A.D., McMurray, T.J., and Rea, J.M., *Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits*. Br J Anaesth, 1995. **75**(6): p. 724-733.
73. McBride, W.T. and McBride, S.J., *The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery*. Curr Opin Anaesthesiol, 1998. **11**(1): p. 15-22.
74. Mehlhorn, U., Geissler, H.J., Laine, G.A., and Allen, S.J., *Myocardial fluid balance*. Eur J Cardiothorac Surg, 2001. **20**(6): p. 1220-1230.
75. Melendez, G.C., McLarty, J.L., Levick, S.P., Du, Y., Janicki, J.S., and Brower, G.L., *Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats*. Hypertension, 2010. **56**(2): p. 225-231.
76. Metzelder, S.M., *Einfluss dreier verschiedener Techniken der extrakorporalen Zirkulation auf Parameter der Hämodynamik, Inflammation, Blutgerinnung und Hämolyse bei aortokoronaren Bypass-Operationen : Die konventionelle Herz-Lungen-Maschine im Vergleich*. 2009.

77. Mittal, V.A. and Walker, E.F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Psychiatry Res, 2011. **189**(1): p. 158-159.
78. Moen, O., Fosse, E., Dregelid, E., Brockmeier, V., Andersson, C., Hogasen, K., Venge, P., Mollnes, T.E., and Kierulf, P., *Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**(4): p. 1134-1140.
79. Müller-Werdan, U., *Septic shock and systemic inflammatory response syndrome - diagnosis*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(45): p. 2368-2371.
80. Myles, P.S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A., and Chan, M.T., *Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9423): p. 1757-1763.
81. Paparella, D., Brister, S.J., and Buchanan, M.R., *Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review*. Intensive Care Med, 2004. **30**(10): p. 1873-1881.
82. Parolari, A., Alamanni, F., Naliato, M., Spirito, R., Franze, V., Pompilio, G., Agrifoglio, M., and Biglioli, P., *Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **18**(5): p. 575-582.
83. Parolari, A., Camera, M., Alamanni, F., Naliato, M., Polvani, G.L., Agrifoglio, M., Brambilla, M., Biancardi, C., Mussoni, L., Biglioli, P., and Tremoli, E., *Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(3): p. 823-828.
84. Philipp, A., Schmid, F., Foltan, M., Gietl, M., Thrum, A., Kobuch, R., and Rupperecht, *Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme-Erfahrungsbericht aus über 1000 Anwendungen*. Kardiotechnik, 2006. **1**: p. 3-8.
85. Pitha, P.M., *Interferon: The 50th Anniversary*, in *Current Topics in Microbiology and Immunology* 316. 2007, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg.
86. Rangel-Frausto, M.S., Pittet, D., Costigan, M., Hwang, T., Davis, C.S., and Wenzel, R.P., *The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study*. JAMA, 1995. **273**(2): p. 117-123.

87. Remadi, J.P., Rakotoarivello, Z., Marticho, P., Trojette, F., Benamar, A., Poulain, H., and Tribouilloy, C., *Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MECC System) versus standard cardiopulmonary bypass: a randomized prospective trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(3): p. 436-441.
88. Remadi, J.P., Rakotoarivello, Z., Marticho, P., and Benamar, A., *Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass*. Am Heart J, 2006. **151**(1): p. 198.
89. Rinder, C.S., Rinder, H.M., Smith, M.J., Tracey, J.B., Fitch, J., Li, L., Rollins, S.A., and Smith, B.R., *Selective blockade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leukocyte activation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **118**(3): p. 460-466.
90. Röntgen, P.K., *Einfluss von Katecholaminen auf die Produktion proinflammatorischer Zytokine in Monozyten*. 2005, Universitäts- und Landesbibliothek: Halle, Saale.
91. Sablotzki, A., Mann, V., Simm, A., and Czeslick, E., *Changes in the cytokine network through escalating SIRS after heart surgery*. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2001. **36**(9): p. 552-559.
92. Schirmer, U., *Hypothermia in cardiac surgery*. Anaesthesist, 2007. **56**(9): p. 930-935.
93. Schmid, M., Aranda-Carrero, M., Christiansen, S., Gobel, C., Reul, H., and Autschbach, R., *First experiences with a miniaturized heart-lung-machine*. Biomed Tech (Berl), 2002. **47**(2): p. 720-721.
94. Schmidlin, D., Jenni, R., and Schmid, E.R., *Transesophageal echocardiographic area and Doppler flow velocity measurements: comparison with hemodynamic changes in coronary artery bypass surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1999. **13**(2): p. 143-149.
95. Schroder, K., Hertzog, P.J., Ravasi, T., and Hume, D.A., *Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions*. J Leukoc Biol, 2004. **75**(2): p. 163-189.
96. Schulze, C., Conrad, N., Schutz, A., Egi, K., Reichenspurner, H., Reichart, B., and Wildhirt, S.M., *Reduced expression of systemic*

- proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting*. Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **48**(6): p. 364-369.
97. Shapira, O.M., Aldea, G.S., Treanor, P.R., Chartrand, R.M., DeAndrade, K.M., Lazar, H.L., and Shemin, R.J., *Reduction of allogeneic blood transfusions after open heart operations by lowering cardiopulmonary bypass prime volume*. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(3): p. 724-730.
 98. Smulter, N., LingeHall, H.C., Gustafson, Y., Olofsson, B., and Engstrom, K.G., *Delirium after cardiac surgery: incidence and risk factors*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013.
 99. Spencer, G. and United States Department of Commerce Bureau of the Census, *Projections of the population of the United States, by age, sex and race : 1983 to 2080*. Current population reports Series P-25. 1984, Washington, D.C.: U.S. Gov. Print. Off. 175 S.
 100. Steinberg, J.B., Kapelanski, D.P., Olson, J.D., and Weiler, J.M., *Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993. **106**(6): p. 1008-1016.
 101. Strauch, J.T., Spielvogel, D., Haldenwang, P.L., Zhang, N., Weisz, D., Bodian, C.A., and Griep, R.B., *Impact of hypothermic selective cerebral perfusion compared with hypothermic cardiopulmonary bypass on cerebral hemodynamics and metabolism*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **24**(5): p. 807-816.
 102. Struber, M., Cremer, J.T., Gohrbandt, B., Hagl, C., Jankowski, M., Volker, B., Ruckoldt, H., Martin, M., and Haverich, A., *Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(4): p. 1330-1335.
 103. Swaminathan, M., Phillips-Bute, B.G., Conlon, P.J., Smith, P.K., Newman, M.F., and Stafford-Smith, M., *The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(3): p. 784-791; discussion 792.
 104. Thomas, L., *Labor und Diagnose : Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Aufl. ed. 2012, Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges.
 105. Tofukuji, M., Stahl, G.L., Metais, C., Tomita, M., Agah, A., Bianchi, C., Fink, M.P., and Sellke, F.W., *Mesenteric dysfunction after*

cardiopulmonary bypass: role of complement C5a. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(3): p. 799-807.

106. Utley, J.R., Leyland, S.A., Johnson, H.D., Morgan, M.S., Wilde, C.M., Bell, M.S., Sawaf, M.M., and Harrison, B.S., *Correlation of preoperative factors, severity of disease, type of oxygenator and perfusion times with mortality and morbidity of coronary bypass.* Perfusion, 1991. **6**(1): p. 15-22.
107. van Dijk, D., Spoor, M., Hijman, R., Nathoe, H.M., Borst, C., Jansen, E.W., Grobbee, D.E., de Jaegere, P.P., Kalkman, C.J., and Octopus Study, G., *Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery.* JAMA, 2007. **297**(7): p. 701-708.
108. Wei, M., Kuukasjarvi, P., Laurikka, J., Kaukinen, S., Iisalo, P., Laine, S., Laippala, P., Metsanoja, R., and Tarkka, M., *Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting.* Scand J Clin Lab Invest, 2001. **61**(2): p. 161-166.
109. Whitney, H.B.M.a.D.R., *On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other.* Ann Math Statist, 1947. **18**: p. 50-60.
110. Wippermann, J., Albes, J.M., Hartrumpf, M., Kaluza, M., Vollandt, R., Bruhin, R., and Wahlers, T., *Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system.* Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **28**(1): p. 127-132.
111. Yang, Z., Zingarelli, B., and Szabo, C., *Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury.* Circulation, 2000. **101**(9): p. 1019-1026.
112. Yilmaz, A., Rehman, A., Sonker, U., and Kloppenburg, G.T., *Minimal access aortic valve replacement using a minimal extracorporeal circulatory system.* Ann Thorac Surg, 2009. **87**(3): p. 720-725.
113. Ziemer, G. and Haverich, A., *Herzchirurgie : die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen.* 3., völlig neu bearb. Aufl. ed. 2010, Berlin [u.a.]: Springer Medizin. XI, 888 S.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. U. Franke, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Dr. med. H. Baumbach, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart,

ich die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen habe und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ch. Rustenbach