

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. Dr. Herrmann Reichenspurner

Prospektiver Vergleich verschiedener Herz-Lungenmaschinen auf deren Einfluß auf Inflammation, Organfunktion und Neuropsychologischem Outcome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jeannette Mandy Schönebeck
aus Finsterwalde

Hamburg 2010

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.11.2010**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Detter

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Y.von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. K. Sydow

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1 KORONARE HERZERKRANKUNG	8
1.2 THERAPIE DER KORONAREN HERZERKRANKUNG.....	10
1.3 DIE EXTRAKORPORALE ZIRKULATION- EIN HISTORISCHER RÜCKBLICK.....	11
1.4 DIE KORONARE BYPASSOPERATION IM KONTEXT DER MODERNE.....	13
1.5 DIE EXTRAKORPORALE ZIRKULATION UND SEINE WIRKUNG AUF DEN ORGANISMUS - DAS POSTPERFUSIONSSYNDROM	16
1.5.1 MYOKARDIALE SCHÄDIGUNG.....	17
1.5.2 BLUTZELLAKTIVIERUNG	17
1.5.2.1 Erythrozyten.....	18
1.5.2.2 Thrombozyten.....	18
1.5.2.3 Leukozyten.....	19
1.5.3 AKTIVIERUNG DES KOMPLEMENT- UND GERINNUNGSSYSTEM	19
1.5.4 AKTIVIERUNG VON ZYTOKINEN	21
1.5.5 EINFLUß AUF DIE KOGNITIVE FUNKTION	23
1.6 STRATEGIEN ZUR VERMINDERUNG DER NEGATIVEN EFFEKTE DER EXTRAKORPORALEN ZIRKULATION.....	24
1.7 PRINZIP DER MINIMALEN EXTRAKORPORALEN ZIRKULATION (MINI-EKZ)	26
2 MATERIAL UND METHODEN	27
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND RANDOMISIERUNG.....	27
2.1.1 PATIENTENSELEKTION	27
2.1.2 EIN- UND AUSSCHLUßKRITERIEN	28
2.1.3 SETUP DER MINI-EKZ.....	29
2.1.3.1 MECC System® mit Heparinbeschichtung	31
2.1.3.2 PRECise System- unbeschichtetes Mini-EKZ System	32
2.1.4 KONVENTIONELLE HERZ-LUNGENMASCHINE	33
2.2 EINGESETZTE PUMPENTYPEN.....	34
2.2.1 ZENTRIFUGALPUMPE.....	34
2.2.2 ROLLERPUMPE	36
2.3 CHIRURGISCHE TECHNIK	36
2.4 ANÄSTHESIE UND POSTOPERATIVES MANAGEMENT	38
2.4.1 ANÄSTHESIE.....	38
2.4.2 POSTOPERATIVES MANAGEMENT	38
2.5 DATENERHEBUNG	39
2.5.1 ERHEBUNG KLINISCHER DATEN.....	39
2.5.2 LABORANALYTIK	40
2.5.2.1 Zeitpunkte.....	41
2.5.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG.....	42
2.5.3.1 Testverfahren.....	42
2.5.3.2 Zeitpunkte.....	45
2.5.4 STATISTISCHE ANALYSE	45
2.5.5 ETHIKKOMMISSION	46
2.5.6 FRAGESTELLUNGEN	46
3 ERGEBNISSE	47
3.1 KLINISCHE DATEN.....	47
3.1.1 PRÄOPERATIVE DATEN	47

3.1.2	INTRAOPERATIVE DATEN.....	49
3.1.3	POSTOPERATIVE DATEN.....	50
3.2	LABORANALYSEN	52
3.2.1	MYOKARDIALE MARKER	52
3.2.1.1	Creatinkinase (CK), MB-Isoenzyme.....	52
3.2.1.2	Troponin T.....	54
3.2.2	ENTZÜNDUNGSMARKER.....	55
3.2.2.1	Interleukin 6	55
3.2.2.2	Interleukin 8	56
3.2.2.3	Tumornekrosefaktor alpha.....	57
3.2.2.4	C-Reaktives Protein, Kreatinin.....	58
3.2.3	HÄMATOLOGISCHE PARAMETER	60
3.2.3.1	Hämoglobin, Hämatokrit	60
3.2.3.2	Leukozyten, Thrombozyten	62
3.2.4	GERINNUNGSSYSTEM.....	64
3.2.4.1	Komplementfaktoren C3,C4.....	64
3.2.5	NEUROLOGISCHER MARKER S 100 B.....	66
3.3	NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG	67
3.3.1	SHORT FORM HEALTH SURVEY (SF 36).....	68
3.3.2	SYNDROM KURTZ TEST (SKT)	70
3.3.3	HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS)	71
3.3.4	TEST OF ATTENTIONAL PERFORMANCE (TAP) Go/NOGo UND TONISCHE ALERTNESS... 72	
3.3.5	GROOVED PEGBOARD TEST (GPB).....	74
3.3.6	WORTFLÜSSIGKEITSTEST	75
4	<u>DISKUSSION.....</u>	76
4.1	DURCHFÜHRUNG UND PRAKTIKABILITÄT	76
4.2	KLINISCHE DATEN.....	76
4.2.1	DEMOGRAPHIE UND INTRAOPERATIVE DATEN.....	76
4.2.2	POSTOPERATIVE DATEN.....	78
4.2.2.1	Mortalität.....	78
4.2.2.2	Beatmungsdauer, ITS– und Krankenhausaufenthalt	78
4.2.2.3	Organfunktionsstörungen	78
4.2.2.4	Blutverlust, Fremdblutbedarf	79
4.3	MYOKARDIALE MARKER.....	80
4.4	ENTZÜNDUNGSMARKER.....	81
4.5	HÄMATOLOGIE	83
4.6	KOMPLEMENTFAKTOREN C3, C4.....	84
4.7	NEUROLOGISCHE MARKER	85
4.8	NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG	88
4.9	EINFLUß DER HEPARINBESCHICHTUNG AUF DIE ERGEBNISSE.....	92
5	<u>LIMITATIONEN</u>	94
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	95
7	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	97
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	98
8.	<u>DANKSAGUNG.....</u>	112

9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 112

1. Einleitung

Die chirurgische Therapie der Koronaren Mehrgefäßerkrankung unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine (HLM) als extrakorporale Zirkulation (EKZ) gehört zu den Standardverfahren der operativen Myokardrevaskularisation. Der Einsatz der HLM in Kombination mit dem kardioplegischen Herzstillstand ermöglicht ein blutfreies, unbewegliches Operationsgebiet, welches die Anlage von Anastomosen an allen Gefäßregionen des Herzens erlaubt. Allerdings ist dies verbunden mit einer Vielzahl von Nebeneffekten, die für die postoperative Morbidität und Mortalität verantwortlich sind. Die negativen Effekte resultieren aus dem Kontakt und der Interaktion von Blutbestandteilen mit Fremdoberflächen, dem Blut-Luftkontakt, der primingbedingten Hämodilution und den physikalischen Kräften, die auf die Blutbestandteile beim Transport durch mechanische Pumpen wirken (Druck- und Scherkräfte, hämodynamische Strömungsturbulenzen, Reibungswärme). Es kommt zu einer Proteinadsorption, zur Aktivierung des Komplementsystems und von Leukozyten, einer Expression inflammatorischer und proinflammatorischer Mediatoren, Blutkörperchen- und Endothelzellschädigung sowie Blutgerinnungsstörungen (Thrombosen und Embolien). Dies führt klinisch zu einer Beeinträchtigung aller Organsysteme. Neben einer kardialen Funktionseinschränkung durch Bildung des Komplementfaktors C3a (Del Balzo et al. 1985) und Abnahme des Endothelin 1-Spiegels sowie der Bildung freier Radikale (Ko et al. 1991), lassen sich Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Akuten Nierenversagen und pulmonale Funktionseinschränkungen (Ischämie, Lungenödem und Adult Respiratory Distress Syndrom) mit dem Einsatz der HLM in Verbindung bringen. Zerebrale Mikroembolien sind für die erhöhte Schlaganfallinzidenz und neuropsychiatrische Störungen, die bis zu mehrere Monate nach der Operation andauern können, verantwortlich. Um diese Nebenwirkungen zu reduzieren, wurden miniaturisierte EKZ Systeme (Mini-EKZ) entwickelt. Es handelt sich hierbei um geschlossene Systeme mit einer reduzierten Fremdoberfläche und einem im Vergleich zur konventionellen HLM um die Hälfte verringertem Füllvolumen. Zusätzlich sind diese Systeme durch das Fehlen eines venösen Reservoirs und eines Cardiotomiesaugers gekennzeichnet. Der Einsatz einer Oberflächenbeschichtung soll die Biokompatibilität weiter verbessern. Im

Rahmen vieler wissenschaftlicher Untersuchungen konnte bereits eine deutliche Attenuierung der Entzündungsreaktion (Remadi et al. 2006; Fromes et al. 2002; Immer et al. 2007), ein positiver Effekt auf die korpuskulären Blutbestandteile, sowie ein geringerer postoperativer Blutverlust und damit verbundener geringerer Fremdblutbedarf (Fromes et al. 2002; Liebold et al. 2006; Schöttler et al. 2007) nachgewiesen werden. Das Auftreten neurologischer Dysfunktionen nach einer Operation mit HLM wird in der Literatur mit einer Inzidenz von 2 % bis 50 % angegeben (Funder et al. 2009, Newmann et al. 2006). Dabei lassen sich klinisch apparente Störungen wie z.B der Apoplex leicht nachweisen. Eine große Anzahl neuropsychiatrischer Abnormalitäten, wie z.B Depression, Verwirrheitszustände, Einbußen in der Wahrnehmung und dem Erinnerungsvermögen verlaufen häufig aber klinisch inapparent. Erst durch den Einsatz standardisierter neuropsychologischer Testbatterien sind das Auftreten und die Persistenz solcher neuropsychologischen Dysfunktionen nach operativer Myokardrevaskularisation nachweisbar und vergleichbar geworden (Khan et al. 2004; van Dijk et al. 2007).

Das Ziel dieser Untersuchung ist der Vergleich zweier Mini-EKZ Systeme mit der konventionellen HLM hinsichtlich des Ausmasses der inflammatorischen, hämatologischen, myokardialen und zerebralen Reaktion. Zusätzlich erfolgt die neuropsychologische Beurteilung präoperativ, früh postoperativ und im Intervall 3 Monate postoperativ.

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) stellt in den westlichen Industrieländern mit einer Prävalenz von bis zu 20 % im mittleren Lebensalter die häufigste Todesursache dar (Herold 2010). Die chronisch-ischämische Herzerkrankung (15,9 %), die Herzinsuffizienz (7,4 %) und der akute Herzinfarkt (6,7 %) führten 2008 die Todesursachenstatistik in Deutschland der registrierten Todesfälle an (Statistisches Bundesamt). Hierbei erkrankten Frauen statistisch seltener an koronaren Ereignissen wie Myokardinfarkt oder kardialen Tod als Männer. Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland beträgt für Männer 30 % und für Frauen 15% (Herold 2010). Die KHK wird von der Bundesärztekammer in ihren Leitlinien als Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen definiert. Letztlich stellt die KHK eine Koronarinsuffizienz durch Stenosen bzw. Verschlüsse in einzelnen oder mehreren Herzkranzgefäßen dar, welche mit einem Ungleichgewicht des Sauerstoffangebotes und -bedarfs des Herzmuskels einhergeht. Die Auslöser sind Veränderungen der Gefäßinnenwand (Intima) bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Gefäßmuskelschicht (Media). Zur Entstehung tragen manifeste Risikofaktoren wie Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie), Lipoproteinstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, erbliche Faktoren, familiäre Dispositionen, höheres Lebensalter sowie Aspekte des Lebensstils wie Übergewicht, Bewegungsmangel, Nikotinabusus, Alkoholabusus und psychosozialer Stress bei (Schächinger und Zieher 2004). Klinisch äussert sich die Minderdurchblutung in den meisten Fällen durch Angina-Pectoris-Symptomatik (AP). Bei der AP handelt es sich typischerweise um dumpfe, drückende, einschnürende und häufig brennende Schmerzen, die retrosternal lokalisiert sind. Typisch ist außerdem eine Ausstrahlung des Schmerzes in den linken oder seltener in beide Arme. Die Einteilung der AP erfolgt nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der stabilen Angina pectoris nach Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Stadium	Definition
CCS 0	Keine Angina pectoris, auch nicht bei stärkster körperlicher Belastung
CCS I	Angina pectoris nur bei sehr starker körperlicher Belastung
CCS II	Angina pectoris bei mäßiger körperlicher Belastung, z. B. bei raschem Treppensteigen
CCS III	Angina pectoris bei normalen täglichen Aktivitäten (z. B. bei längerem Gehen)
CCS IV	Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe

Die KHK kann zusätzlich mit einer Einschränkung der Herzleistung verbunden sein. Die Ausprägung der Herzinsuffizienz ist sehr variabel und kann nach der New York Heart Association (NYHA) in mehrere Stadien unterteilt werden, die sowohl subjektive als auch äquivalente objektive Kriterien vereint und somit eine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung zulässt.

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)

Stadien	Anamnestische Einteilung	Herzminutenvolumen (HMV)	Belastungs-EKG Werte
NYHA I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit	HMV in Ruhe und unter Belastung normal	≥ 150 Watt (>1,5-2 W/kg)
NYHA II	Beschwerden bei starker körperlicher Belastung	HMV in Ruhe und unter Belastung adäquat	Bis 100 Watt (1-1,5 W/kg)
NYHA III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung	HMV unter Belastung eingeschränkt	Bis 50 Watt (1 W/kg)
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe	HMV in Ruhe eingeschränkt	Keine Untersuchung möglich

1.2 Therapie der Koronaren Herzerkrankung

Die KHK ist eine progrediente Erkrankung, welche einer frühzeitigen Stufentherapie bedarf. Die medikamentöse Therapie setzt hier bei den verschiedenen Risikofaktoren der KHK an. Dabei handelt es sich bei der medikamentösen Therapie meist um eine sekundäre bzw. tertiäre Prophylaxe. Die Nationalen Versorgungsleitlinien der chronischen KHK von 2006 empfehlen, jedem Patient mit einer diagnostizierten KHK einen Thrombozytenaggregationshemmer zukommen zu lassen. Acetylsalicylsäure (ASS) sollte hierfür aufgrund seiner zahlreichen Belege zur Wirksamkeit das Mittel der ersten Wahl sein. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation kommt Clopidogrel zum Einsatz (Nationale VersorgungsLeitlinie KHK 2006). Weiterhin geben die Leitlinien vor, dass alle Patienten unabhängig von der Höhe ihrer Blutfettwerte von HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine) im Bezug auf die Prognose profitieren.

Eine weitere Medikamentengruppe der ersten Wahl sind Betablocker. Durch die negative chronotrope und inotrope Wirkung kommt es zu einer Senkung der Herzfrequenz als auch der Kontraktilität des Herzens. Zusammen führen diese beiden Mechanismen zur Blutdrucksenkung und Reduktion des Sauerstoffbedarfs des Myokards. Neuere Untersuchungen konnten eine geringere Mortalität bei Reduktion der Herzfrequenz zeigen (Jouven et al. 2009).

Die ACE- Hemmer gehören zwar nicht zu den Mitteln der ersten Wahl bei KHK, denn sie reduzieren im Gegensatz zu den Betablockern nicht die pectianginösen Beschwerden, dennoch sind sie Prognose verbessernd in Bezug auf die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit erhöhtem vaskulärem Risiko und Hypertonie. Die Leitlinien empfehlen die ACE- Hemmer vor allem bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Alternativ zu den ACE-Hemmern können AT-1-Rezeptorantagonisten (Sartane) gegeben werden. Diese vier Medikamentengruppen und ihre Stellvertreter stellen nicht nur das Grundgerüst der medikamentösen Therapie der KHK dar, sondern sind auch die Standardmedikamente der postoperativen Behandlung nach aortokoronarer Bypassoperation (ACB).

Bei Persistenz der Beschwerden besteht die Indikation zur Durchführung einer

Koronarangiographie. In Abhängigkeit von den Untersuchungsergebnissen ergeben sich drei mögliche Behandlungsstrategien. Neben der konservativen Therapie ist eine interventionelle Behandlung mit Hilfe der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) und Implantation eines Stents in das betroffene Herzkranzgefäß möglich. Durch die Entwicklung neuer Technologien und Stents ist eine Versorgung auch komplexerer Koronarstenosen möglich. Die letzte Behandlungsoption stellt die ACB Operation dar. Die Indikationen für eine solches Verfahren bestehen in einer 3-Gefäß-KHK, einer Hauptstammstenose, einer 2-3 Gefäß-KHK mit begleitenden Diabetes mellitus, langstreckigen, komplexen Stenosen bei 1-3 Gefäß-KHK und rezidivierenden Instent-Restenosen. Zusätzlich ist eine ACB-Operation indiziert bei eingeschränkter LV Funktion und begleitender Stenose des Ramus interventrikularis anterior (RIVA) sowie bei Vorliegen von zusätzlichen kardialen Erkrankungen (Klappenvitium, Vorderwandaneurysma) (Eagle et al. 2004). Eine Vielzahl von Studien hat sich mit dem Vergleich interventioneller mit operativen Verfahren beschäftigt. Im Rahmen der SYNTAX Studie konnte eine geringere Rate von kardiovaskulären und zerebralen Ereignissen innerhalb des ersten Jahres in der operativ versorgten Patientengruppe nachgewiesen werden (Serruys et al. 2009). Damit bleibt die operative Versorgung der Patienten mit schwerer Koronarer Dreifäßerkrankung, sowie Patienten mit Hauptstammstenose das Standardverfahren.

1.3 Die extrakorporale Zirkulation- ein historischer Rückblick

Nachdem William Harvey 1628 sein Konzept des Kreislaufes des Menschen vorstellte, das auch noch heute Gültigkeit hat, entstand im Jahre 1812 die Idee des extrakorporalen Kreislaufes. Ende des 19. Jahrhunderts entwarfen Max Gruber und Max von Frey den ersten Durchblutungsapparat, der vom Blutkreislauf isolierte Organe künstlich beatmete und durchblutete (von Frey et al. 1885). Zentrale Bedeutung für die Entwicklung der EKZ mit Einsatz der HLM war die Entdeckung des Heparins durch Jay McClean 1916, welches den ungestörten Blutfluß durch die HLM ermöglichte. Ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der HLM war die Erfindung der Rollerpumpe 1934. Erst 1953 gelang John Gibbon der Durchbruch (Gibbon 1954). Er operierte erfolgreich eine 18-jährige Patientin mit einem Vorhofseptumdefekt mit Hilfe der EKZ. Die

Zeit der Patientin an der HLM (Mayo-Gibbon-Pumpoxygenator) betrug 45 min, wobei die Maschine die Herz-Kreislauffunktion für 27 Minuten komplett übernahm. Es dauerte jedoch noch 2 Jahre bis die HLM routinemäßig eingesetzt wurde. Kirklin griff diese Technik auf und berichtete über 8 Patienten, die unter Einsatz der EKZ an verschiedenen Herzfehlern operiert wurden (Kirklin et al. 1955).

Neben dem Einsatz der HLM wurden auch andere Möglichkeiten für Operationen am Herzen entwickelt. Dazu gehört die Cross Zirkulation und die Hypothermie-Methode. Bei der Cross Zirkulation wurde das venöse Blut des Patienten einem zweiten Individuum mit Hilfe einer Pumpe zugeleitet und gleichzeitig die entsprechende Menge arterialisiertes Blut aus dem Spender dem Patienten via Pumpe zugeführt. Die Cross Zirkulation konnte sich nicht durchsetzen, da hierbei immer eine zweite Person das Operationsrisiko auf sich nehmen musste. Dagegen hat sich die Kombination aus EKZ mit Einsatz der HLM und Hypothermie als sehr hilfreich erwiesen. Dabei wird der Patient bis auf eine Temperatur von 24°C bis 32°C abgekühlt. Dies hat eine Verringerung des Sauerstoffverbrauchs der Gewebe zur Folge. Durch die Kombination der beiden Methoden konnte eine Optimierung der heutigen Bypassoperation erreicht werden.

Die erste Bypassoperation unter standardisierten Bedingungen wurde vom argentinischen Arzt Favaloro 1967 durchgeführt (Favaloro 1968). Als Bypassmaterial verwendete er die Vena saphena magna. Bereits 1964 gelang dem russischen Arzt Kolesov die Anlage der linken Arteria thoracica interna (LIMA) auf ein Koronargefäß (Kolesov 1964). Im gleichen Jahr versorgte Garret die RIVA mit der Vena saphena magna am schlagenden Herzen (Garret et al. 1973). Seit 1971 verwendete Green die LIMA standardmäßig als Bypassgraft (Green 1971). Der kardioplegische Herzstillstand und der Einsatz der HLM ermöglichten dem Chirurgen die Operation am blutleeren, stillgelegten Herzen. Dies führte zu einer weiten Verbreitung der ACB-Operation in den letzten Jahrzehnten.

1.4 Die Koronare Bypassoperation im Kontext der Moderne

Die ACB-Operation ist eine der Standardtherapien der Koronarrevaskularisationen weltweit (Zylka-Menhorn 2006). In Deutschland wurden 2008 in allen 79 deutschen herzchirurgischen Zentren 61058 Bypassoperationen durchgeführt (Gummert et al. 2009). Diese Zahl ist in den letzten 10 Jahren stetig gesunken (circa 67.000 Operationen im Jahr 2000). Ursächlich dafür sind die Fortschritte in der interventionellen Therapie der KHK mittels PTCA und/oder Stent-Implantationen zu nennen. Aufgrund der hohen Erfolgsrate (95 % erfolgreiche Revaskularisation, 90 % 5-Jahres-Überlebensrate) bleibt die ACB Operation aber weiterhin die Standardtherapie bei Mehrgefäßerkrankungen (Krian 2007). Hierbei kommt der Verwendung der LIMA eine besondere Bedeutung zu, da die Versorgung der Vorderwand (RIVA) mit der LIMA zu einem deutlichen Überlebensvorteil im Langzeitverlauf der Patienten führt (Loop et al. 1986). Die zusätzliche Verwendung beider innerer Brustwandarterien stellt einen Vorteil gegenüber der Versorgung mit nur einer Brustwandarterie in Kombination mit zusätzlichen Venenconduits dar (Lytle et al. 1999). Als weitere Bypassmaterialien kommen die Arteria radialis (RA) und die Vena saphena magna in Betracht.

Im Allgemeinen gehört die ACB-Operation mit einer Mortalität von 2,8 % (Gummert et al. 2009) zu einem sicheren Routineverfahren. Der Zugang zum Herzen erfolgt durch eine komplette mediane Sternotomie. Wird der Eingriff unter Zuhilfenahme der HLM durchgeführt, werden die Koronaranastomosen am kardioplegierten, stillgelegten Herzen durchgeführt. Aufgrund der nachgewiesenen Nebenwirkungen des Einsatzes der EKZ und dem steigenden Anteil multimorbider Patienten, wurden in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen, um die mit dem Einsatz der EKZ verbundenen Risiken deutlich zu minimieren. Diese als minimal invasiven Techniken bezeichneten Verfahren umfassen eine Vielzahl technischer Veränderungen. Die Bezeichnung MIC= minimal invasive Chirurgie bezieht sich sowohl auf die Verkleinerung des chirurgischen Zugangs als auch auf die Vermeidung der schädigenden Einflüsse der EKZ. Auf die Strategien, die sich auf eine

Verkleinerung des chirurgischen Zugangsweges beschränken, soll hier nicht eingegangen werden.

Eine Möglichkeit stellt die ACB-Operation ohne HLM dar. Das hier zum Einsatz kommende Verfahren wird als Off-pump oder OPCAB (Off Pump Coronary Artery Bypass Grafting) Verfahren bezeichnet. Es existieren eine wachsende Zahl von Publikationen, die durch Vermeidung des kardiopulmonalen Bypasses eine geringere Entzündungs- und Gerinnungsaktivierung belegen, die wiederum ihren Ausdruck in einem verbesserten klinischen Outcome der Patienten finden. Damit verbunden sind eine kürze Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, eine geringer Bedarf an Fremdblutprodukten, eine geringere Inzidenz an neurologischen Dysfunktionen, wie z.B. Schlaganfall (Panesar et al. 2008) und sekundären Organstörungen, wie Einschränkung der Nierenfunktion. Es handelt sich hierbei um ein technisch sehr anspruchsvolles OP-Verfahren, welches einer deutlichen Lernkurve des Chirurgen unterliegt. Ein Nachteil des OPCAB Verfahrens liegt in der möglichen hämodynamischen Instabilität bei Luxation des Herzen mit notfallmäßiger Konversion zur konventionellen HLM. Auch ein tief intramyokardialer Verlauf der Koronarien und eine komplexe Koronarmorphologie können ein solches Verfahren technisch unmöglich machen. Ist eine Konversion zur konventionellen HLM notwendig, so ist dies mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Jin et al. 2005; Edgerton et al. 2003). Allerdings ist die Konversionsrate abhängig von der Erfahrung des Zentrums und liegt in erfahrenen Zentren zwischen 2-6 % (Cleveland et al. 2001, Edgerton et al. 2003, Jin et al. 2005). Zusätzlich ist der Grad der kompletten Revaskularisation in erfahrenen Zentren deutlich höher (Khan et al. 2004, Angelini et al. 2002). Kontrovers diskutiert wird die Indikation zum Einsatz eines solchen Verfahrens. Dabei rückt die Frage, welche Patienten kaum und welche Risikopopulationen besonders vom OPCAB Verfahren profitieren zunehmend in den Vordergrund. Vor allen multimorbide Patienten profitieren vom off-pump Verfahren, während Patienten mit einem geringeren Risikoprofil keinen entscheidenden Vorteil im Vergleich zur herkömmlichen HLM haben (van Dijk et al. 2007). Der Einsatz und Erfolg eines solchen Verfahrens hängt daher entscheidend von der individuellen Erfahrung des Chirurgen und des gesamten Teams im Zentrum ab.

Die entscheidenden Qualitätskriterien in der Koronarchirurgie bleiben die Güte der Koronaranastomosen und die Versorgung aller technisch anschlussfähigen erkrankten Koronarien. Trotz der hier beschriebenen Vorteile ist der Einsatz der HLM aus der Koronarchirurgie noch nicht weg zudenken. Die Leistungszahlen der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) unterstreichen dies eindrücklich. 2008 wurden in Deutschland lediglich 10 % der Patienten im OPCAB Verfahren versorgt (Gummert et al. 2009).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass der Einsatz der oben beschriebenen Techniken bis zum heutigen Tag nicht auf jeden Patienten anwendbar ist. Hier stellt die Modifikation der EKZ einen neuen Ansatz der reduzierten Invasivität dar. Mit der Entwicklung eines miniaturisierten EKZ Systems wurde die Koronarchirurgie um ein Verfahren erweitert, das bei einer großen Anzahl von Patienten anwendbar ist.

1.5 Die extrakorporale Zirkulation und seine Wirkung auf den Organismus -Das Postperfusionssyndrom

Die systemische Entzündungsreaktion auf die Operation unter Zuhilfenahme der EKZ wird als Postperfusionssyndrom (PPS) oder Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) (Boyle et al. 1997, Taylor 1996) bezeichnet. Definitionsgemäß spricht man von einem SIRS, wenn mindestens zwei der untenstehenden Kriterien erfüllt sind (Bone et al. 1992).

- Körpertemperatur: $< 36^{\circ}\text{C}$ oder $> 38^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Tachypnoe mit einer Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ und einem $\text{p}_a\text{CO}_2 < 32$ mmHg oder einem Oxygenierungsindex < 200 (bei maschineller Beatmung)
- Leukozytenzahlen $< 4000/\text{mm}^3$, $> 12000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ unreife Leukozyten

Sie kann einhergehen mit Störungen der pulmonalen (Lungenödem, ARDS) und renalen Funktion (akutes Nierenversagen), Blutungsneigung, erhöhter Infektanfälligkeit und Fieber ohne infektiöse Ursache (Westaby et al. 1987). Cremer beschreibt eine Inzidenz für das Auftreten von SIRS in ca. 10% der Patienten nach einer Herzoperation, wobei die klinische Ausprägung abhängig ist von einer bereits präoperativen bestehenden Funktionseinschränkung der einzelnen Organe (Cremer et al. 1996). Sie ist verantwortlich für die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität. Die schwerwiegendste Komplikation ist das sich über das Multiorganversagen (MODS) entwickelnde häufig letal endende Multiorganversagen (MOV). Als mögliche ätiologische Faktoren für das Auftreten eines PPS gelten nach Hennein die Zeit an der EKZ, die Hypothermie, die Hämodilution und die Zerstörung der Blutzellen (Hennein et al. 2001). Die pathophysiologischen Mechanismen sind komplex. Die wichtigste Rolle bei der Entstehung des PPS kommt der Komplementaktivierung mit nachfolgender Aktivierung der Leukozyten und Thrombozyten und deren Interaktion mit Endothelzellen zu. Mediatoren einer solchen Reaktion sind Endotoxine, Cytokine, Endotheline, NO, Arachidonsäure-Metabolite und freie Radikale.

Abschließend kann festgehalten werden, dass das PPS ein komplexer und nicht-einheitlicher klinischer Prozeß ist, der von pathophysiologischen Veränderungen bestimmt wird und dessen Mechanismen und ätiologische Faktoren noch nicht umfassend bekannt sind.

1.5.1 Myokardiale Schädigung

Bei Einsatz der EKZ wird regelmäßig ein passagerer Anstieg der Marker einer myokardialen Schädigung beobachtet. Zu diesen Markern gehört die Kreatinkinase (CK), das MB Isoenzyme (CK-MB) und das Troponin T (Trop. T). Der Anstieg von CK-MB wird eher als Ausdruck einer Freisetzung aus zytoplasmatischen Pools bei reversiblen geschädigten Zellmembranen denn als definitive Schädigung von Herzmuskelsarkomeren angesehen (Koh et al. 1998; Machler et al. 1994). Troponin T gilt als hochempfindlicher und spezifischer Marker für eine ischämisch bedingte myokardiale Schädigung (Burlina et al. 1994). Erhöhte Spiegel des Troponin T sowohl präoperativ als auch am Ende der EKZ sind Prediktoren für eine erhöhte perioperative Infarktrate und damit verbunden eine erhöhte Morbidität und Mortalität.

1.5.2 Blutzellaktivierung

Die multiplen Nebenwirkungen, die aus dem Einsatz der EKZ resultieren, gehen auf Phänomene der Bioinkompatibilität zurück (Royston et al. 1986). Diese unerwünschten Effekte gehen über die Gerinnungsaktivierungen hinaus und können zu schwerwiegenden Organkomplikationen, wie Lungenödem, Beeinträchtigung sowie Veränderungen des unspezifischen und spezifisch zellvermittelten Immunsystems, der Infektabwehr, Aggravierung des Proteinkatabolismus und Erhöhung der intestinalen Permeabilität mit der Gefahr einer bakteriellen Translokation führen. Der Fremdoberflächenkontakt beim Einsatz der HLM kommt durch das notwendige Schlauchmaterial, Kanülen, Reservoirs, Filter und blutfremde Membranen im Oxygenator zustande. Zusätzlich zum Fremdkörperkontakt erfährt der Organismus Prozesse, die durch den Gasaustausch im Oxygenator auftreten. Während des Pumpens und Filterns wirken unphysiologische Druckgradienten und Scherkräfte auf die

Blutzellen ein. Es sind mehrere Mechanismen der Wechselwirkung zwischen den künstlichen Oberflächen und dem biologischen System beschrieben

(Kirklin et al. 1983 und 1987; Pekna et al. 1994; Kopp et al. 2002):

- Proteinadsorption (Albumin, Fibrinogen)
- Thrombozytenadhäsion,-aggregation mit Thrombenbildung
- Aktivierung des Gerinnungssystems,
- Aktivierung der Komplementkaskade mit Bildung von vasoaktiven Substanzen
- Aktivierung und Zerstörung von zirkulierenden Blutzellen (Hämolyse)
- Toxizität von Sterilisierungsgas, Weichmachern bzw. Plastikpartikeln (Freisetzung von Ethylenoxyd) mit Hypersensitivitätsreaktionen (Bommer 1985).

1.5.2.1 Erythrozyten

Die Schädigung der Erythrozyten bedeutet eine Verschlechterung des Sauerstofftransportes. Es kommt durch den Einsatz der HLM zur Hämolyse mit Anstieg des freien Hämoglobins. Der Grad der Schädigung ist abhängig von der Zirkulationszeit an der HLM, von der Traumatisierung des Blutes im Oxygenator, der Rotationsgeschwindigkeit der Rollerpumpe, vom Zurücksaugen von Blut in das Kardiotomiereservoir, vom Entstehen turbulenter Strömungen im Perfusionssystem sowie der Fähigkeit des retikuloendothelialen Systems (RES) des Patienten, freies Hämoglobin zu eliminieren.

1.5.2.2 Thrombozyten

Die am meisten Blutplättchen schädigenden Anteile der HLM sind der Oxygenator und der Kardiotomie-Sauger. Das Kardiotomie Saugsystem leitet das Blut aus dem OP Gebiet in das Kreislaufsystem zurück. Hierbei werden die Blutplättchen dem Luft/Blutgemisch und der Gewebe/Blut-Fläche ausgesetzt, an denen die Plättchenaktivierung und damit die Plättchenaggregation vollzogen werden. Die HLM erzeugt eine heterogene Mischung aus diskoiden, formveränderten Plättchen, inaktiven Plättchen mit reduzierter Sensitivität auf Agonisten, teilweise und komplett degranulierten Plättchen sowie aktiven Plättchen. Das Resultat ist eine verringerte Anzahl von Blutplättchen mit

eingeschränkter Funktionsfähigkeit und damit verbundener erhöhter Blutungsneigung mit erhöhtem Transfusionsbedarf.

1.5.2.3 Leukozyten

Die Aktivierung von Leukozyten erfolgt über Freisetzung von Mediatoren, wie z.B. die aktivierten Komplementfaktoren C3a, C5a, platelet-activating factor (PAF) und Leukotrienen. Dies führt zur Adhäsion und Migration. Die Folge ist eine periphere Leukozytopenie mit Veränderungen der Granulozytenfunktion. Chemotaxis und Phagozytose werden gehemmt. Der oxidative Stoffwechsel wird gesteigert mit dem Resultat der Degranulation und Freisetzung von Proteasen.

1.5.3 Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystem

Das Komplementsystem ist ein komplexes kaskadenförmiges System zur Körperabwehr, welches über einen klassischen oder einen alternativen Weg aktiviert werden kann. Der Unterschied zwischen diesen beiden Wegen liegt in der Aktivierung. Während der klassischen Aktivierung die Antigen-Antikörper Reaktion zugrunde liegt, erfolgt die Aktivierung des alternativen Weges durch bakterielle Lipopolysaccharide, Immunkomplexe und/oder durch den Kontakt zu artifiziellen Oberflächen. Der Blut-Fremdoberflächen Kontakt führt zur Aktivierung des alternativen Aktivierungsweges. Dies führt zur Formation der aktivierten Komplementfaktoren C3a und C5a. Die Antagonisierung des bei der Operation notwendigen Heparins mit Protamin aktiviert den klassischen Weg mit erhöhten Werten für den Faktor C4a. Die freigesetzten Anaphylatoxine C3a und C5a führen zur Mastzelldegranulation und erhöhen dadurch die Gefäßpermeabilität. Zusätzlich stimulieren sie Leukozyten zur Freisetzung freier Radikale und lysosomaler Enzyme. Der Faktor C3a ist unter anderem für die Plättchenaggregation und C5a für die Aggregation neutrophiler Granulozyten und Adhärenz an Endothelzellen verantwortlich (Cameron et al. 1996; Ferroni et al. 1998). Die klinische Relevanz der Erhöhung der Komplementfaktoren ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt nur vereinzelt Hinweise auf Zusammenhänge zwischen erhöhten Werten für C3a und verlängerten Beatmungszeiten. Der ausgiebige Kontakt des Blutes mit den

unphysiologischen Oberflächen führt erst in einem zweiten Schritt zur Stimulation der Gerinnungsvorgänge (Royston et al. 1990). Zunächst kommt es durch Kontakt des Blutes mit negativ geladenen Fremdoberflächen zur Aktivierung von Faktor XII (Hagemann-Faktor). Dies geschieht durch eine Proteinschicht, welche beim Kontakt mit einer Fremdoberfläche gebildet wird. Sie scheint einen wesentlichen Einfluß auf die Biokompatibilität zu haben und soll Prozesse wie die Thrombogenese oder Komplementaktivierung beeinflussen (Mannhalter 1994). Der Hagemann Faktor initiiert sowohl die Gerinnungsbildung als auch das Kinin-Bradykinin System, was wiederum das fibrinolytische System und die Komplementkaskade auslöst (Chenoweth et al. 1981; Kirklin et al. 1983). Faktor XII stimuliert zusätzlich neutrophile Granulozyten zu chemotaktischer Aktivität (Wachtfogel et al. 1993)

1.5.4 Aktivierung von Zytokinen

Zytokine sind eine Gruppe von Plasmaproteinen, die chemotaktische, proinflammatorische und antiinflammatorische Eigenschaften besitzen. Khabar et al. and Casey stellten den Zusammenhang zwischen den Interleukinen und dem Auftreten von Organschädigungen her (Khabar et al. 1997; Casey 1993). Die Freisetzung von Interleukinen an der HLM wird von verschiedenen Faktoren verursacht. Dazu zählen die Ischämie-Reperfusion, die Komplementaktivierung, Endotoxämie und die Interaktion mit anderen Zytokinen. Eine Vielzahl von verschiedenen Mediatoren sind bisher identifiziert und untersucht worden. Die am häufigsten untersuchten Zytokine sind hierbei der Tumornekrosefaktor alpha (TNF alpha), das Interleukin 6 (IL-6) und das Interleukin 8 (IL-8). Die Ergebnisse sind nicht eindeutig. Vergleichende Studien der Verfahren mit HLM und ohne HLM (On-pump vs. Off-pump) haben signifikant geringere inflammatorische Reaktionen gezeigt, die auf einen direkten Zusammenhang der Entzündungsreaktion mit der HLM zurückzuführen sind (Matata et al. 2000; Schulze et al. 2000). Jedoch zeigen Untersuchungen, dass auch Patienten, die ohne Einsatz der EKZ operiert wurden, einen Anstieg der Mediatoren aufweisen, so dass hier auch vom operativen Trauma als Ursache der Freisetzung auszugehen ist (Gulielmos et al. 2000). Zu einem ähnlichen Schluß kommt die Arbeitsgruppe um Franke et al. beim Vergleich verschiedener Herz- und Thoraxchirurgischer Eingriffe, bei dem die Freisetzung von IL-6 am ehesten von der Art des chirurgischen Traumas und nicht vom Einsatz der HLM abhing (Franke et al. 2005). Die Aktivierung von IL-6 ist ein Prediktor für das Überleben von Sepsis Patienten (Casey 1993). Dieses Zytokin scheint teilweise verantwortlich für einige unerwünschten Nebenwirkungen der Herz-Lungenmaschine zu sein, wie z.B. die erhöhte Gefäßpermeabilität und Vasodilatation. IL-6 ist für die Aktivierung sowohl der Akuten Phase Reaktion als auch für die Aktivierung und Stimulation von T-Zellen und Fibroblasten verantwortlich (Van Snick 1990).

TNF alpha ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches weniger vom Einsatz der HLM sondern vielmehr von der Temperatur an der HLM abhängig ist. TNF alpha ist ein potentes proinflammatorische Cytokin, welches überwiegend von Monozyten, Makrophagen aber auch B-, T-Zellen und Fibroblasten gebildet

wird. Obwohl der Hauptanteil der unter HLM freigesetzten Mediatoren unbekanntem Ursprungs sind, wiesen mehrere Arbeitsgruppen das Myokard und die Lungen als Hauptquellen der Freisetzung während der HLM nach, besonders wenn eine Dysfunktion des Herzens vorliegt (Liebold et al. 1999, Wan et al. 1996, Deng et al. 1996). Die systemische Freisetzung findet erst nach Lösen der Aortenklammer statt.

IL-8 gilt als ein Interleukin mit ausgeprägten chemotaktischen Eigenschaften. Es wird ähnlich dem TNF alpha und dem IL-6 von einer Vielzahl von Zellen gebildet, wie z.B. Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen und T-Lymphozyten. Auch hier finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zum Verlauf. In einer randomisierten Untersuchung fand Ascione et al. deutlich erhöhte Werte für IL-8 bei Patienten, die unter Zuhilfenahme der HLM operiert wurden im Vergleich zu Patienten, die ohne HLM versorgt wurden (Ascione et al. 2000). Metinko et al. berichten über eine erhöhte IL 8 Expression in Hypoxie geschädigtem Gewebe (Metinko et al. 1992). Andere Arbeitsgruppen beschreiben eine Erhöhung des IL-8 Spiegels 24 Stunden nach einer herzchirurgischen Operation und bringen dies in Verbindung mit einer kardialen und pulmonalen Funktionseinschränkung infolge der Erhöhung der Elastase (Ohata et al. 2007, Kofidis et al. 2008).

Für alle Interleukine gilt, dass die Spiegel mit der EKZ Dauer und der Aortenabklemmzeit korrelieren (Khabber et al. 1997; Casey 1993, Whitten et al. 1998).

1.5.5 Einfluß auf die Kognitive Funktion

In den letzten Jahren wuchs das wissenschaftliche Interesse an zerebralen Schäden im Zusammenhang mit Operationen am Herzen sowohl mit als auch ohne Zuhilfenahme der HLM. Die neurologischen Komplikationen lassen sich in vier Schweregrade unterteilen. Die schwerwiegendste Komplikation stellt der Schlaganfall mit einer Inzidenz von 1,2 % bis 3 % nach konventioneller Bypassoperation dar (BQS 2008, Gummert et al. 2009). Neben dem postoperativen Delirium mit einer Inzidenz von 10-30 % (Roach et al. 1996), kann es sowohl zum Auftreten von postoperativen kognitiver Dysfunktionen (POCD) kommen, die Monate (Roach et al. 1996; Savageau et al. 1982) aber auch noch Jahre (Mahanna et al. 1996, Zimpfer et al. 2004) nach einer Herzoperation persistieren können. Hierfür werden in der Literatur Inzidenzen mit bis zu 25 % angeführt (Moller et al. 1998, Newmann et al. 2001). Dazu zählen Störungen im Bereich der kognitiven Funktionen genauso wie Störungen im Bereich der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen. Aufgrund der schwierigen und zumeist zeitlich aufwendigen Diagnostik lässt sich nur erahnen, wie lange eine solche Störung tatsächlich persistiert. Mehrere Ursachenkomplexe werden diskutiert, zerebrale Hypoperfusion an der HLM mit inflammatorischer Reaktion (Elefteriades et al. 1997, van Dijk et al. 2007) und korpuskuläre und gasförmige zerebrale Mikroembolien, welche durch Manipulationen an der Aorta ascendens und durch den Blut-Luft-Kontakt ausgelöst werden (Diegeler et al. 2000).

Nach einem biochemischen Marker für eine zerebrale Parenchymschädigung wurde lange gesucht. Erschwert wurde die Suche durch die Vielzahl der an der zerebralen Architektur beteiligten Zellen und durch die Blut-Hirn-Schranke, die eine Detektion im peripheren Blut deutlich erschweren kann. Eine Gruppe von sauren, Kalzium-bindenden Proteinen, dem Protein S 100 konnte im zentralen Nervensystem nachgewiesen werden (Zimmer et al. 1995). Die Isoform S 100 B gilt als hirnspezifisch mit einer kurzen Halbwertszeit von 25 min (Jönsson et al. 2004) und kann in wechselnden Konzentrationen in glialem Stützgewebe und Schwannschen Zellen nachgewiesen werden. Nach einem zerebralem Trauma und akutem Schlaganfall sind die Serum Spiegel des S 100 B erhöht, wobei es deutliche Hinweise auf eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der neuronalen

Schädigung, der S 100 B Freisetzung und dem neurologischen Outcome gibt (Johnsson et al. 2003).

1.6 Strategien zur Verminderung der negativen Effekte der extrakorporalen Zirkulation

Um die oben beschriebenen negativen Effekte zu vermindern, wurden in den letzten Jahren große Anstrengungen vollbracht. Durch die Entwicklung neuer chirurgischer Verfahren und Techniken, wurde es möglich, Patienten mit einer KHK ohne den Einsatz der HLM zu versorgen. Eine Vielzahl von Untersuchungen belegen eine deutlich verminderte Entzündungsreaktion durch dieses Verfahren (Ascione et al. 2000, Schulze et al. 2000, Biglioli et al. 2003). Auch eine Verbesserung der neurocognitiven Fähigkeiten konnte für das Off-Pump Patientenkollektiv nachgewiesen werden (Zamvar et al. 2002). Allerdings unterliegt diese Methode einigen Limitationen. Wie bereits im Abschnitt 1.4 erörtert, handelt es sich hierbei um ein Verfahren, welches lediglich 10% der Koronaroperationen in Deutschland ausmacht. Daher wurden große Anstrengungen unternommen, durch technische Modifikationen die negativen Effekte der HLM zu verringern. Hierzu zählen der Einsatz verschiedener Oxygenatoren, unterschiedlicher Pumpensysteme (Zentrifugal-, Axialpumpen), unterschiedliche Oberflächenbeschichtungen und Filter. Die mechanische Schädigung der korpuskulären Bestandteile erfolgt durch die Scherkräfte, denen das Blut im Rahmen der Vorwärtsbewegung ausgesetzt ist. In der Herzchirurgie kommen zwei Typen von nicht pulsatilen Pumpentypen zum Einsatz: die Roller- und die Zentrifugalpumpe. Bei der Rollerpumpe wird eine gerichtete Vorwärtsbewegung durch Auspressen des Blutes im Schlauchsystem erreicht. Bei der Zentrifugalpumpe wird das Blut durch einen rotierenden glatten Kegel oder ein Flügelrad in einem Pumpengehäuse vorwärts bewegt.

Der nächste Schritt zur Verbesserung der Biokompatibilität ist der Einsatz beschichteter Systeme. Dieser bietet die Möglichkeit durch eine geringere Kontaktaktivierung der Blutbestandteile eine verminderte Aktivierung des Komplement-, Kinin-/Kallikrein- und intrinsischen Gerinnungssystem zu erreichen. Der Vorteil des Einsatzes heparinbeschichteter System besteht in einer geringeren bzw. selektiven Adhäsion von Plasmaproteinen, welche zu einer schnellen Bildung einer blutfreundlichen Sekundärmembran auf der

Oberfläche führen und andererseits eine weitere Denaturierung und somit Aktivierung der adhären Proteine verhindert. Grundlage ist die inhibierende Wirkung des Heparins auf die C3 Konvertase und somit ein Antithrombin III (AT III) unabhängiger, hemmender Effekt auf die Aktivierung der Komplementkaskade. Die technischen Möglichkeiten zur Umsetzung einer solchen Beschichtung sind vielfältig. Prinzipiell können alle Komponenten einer EKZ (inclusive Silikon) beschichtet werden. Die bisher publizierten Daten sind inhomogen, dennoch lässt sich für die heparinbeschichteten Oxygenierungssysteme eine Reduktion folgender Kaskadenreaktionen nachweisen: Kontakphasenaktivierung (te Velthuis et al. 1997), Komplementsystem (Moen et al. 1996), Granulozytenschädigung (Høgevoid et al. 1997), Thrombozytenaktivierung (Von Segesser et al. 1992) und eine geringere neuronale Schädigung (Heyer et al. 2002). Neben den technischen Modifikationen gibt es weitere Entwicklungen im Bereich des Patientenmanagements. Die Lungenventilation während der Zeit an der HLM, die Regelung der Körpertemperatur, die Gabe von antiinflammatorischen Medikamenten wie z.B. Aprotinin, Steroiden aber auch der Einsatz von Komplementinhibitoren dienen vor allem der weiteren Erhöhung der Sicherheit und Effektivität des Standardverfahrens und der Reduktion der inflammatorischen Antwort.

1.7 Prinzip der minimalen extrakorporealen Zirkulation (Mini-EKZ)

Das Grundprinzip der Mini-EKZ ist dem der konventionellen HLM gleich. Auch hier wird bei Entlastung des Herzens durch venöse Drainage des Blutes aus dem rechten Vorhof über einen Oxygenator arterialisiertes Blut in die Aorta ascendens unter Umgehung des Lungenkreislaufes zurückgegeben. Es handelt sich hierbei um ein geschlossenes System, welches durch das Fehlen eines venösen Reservoirs und eines Kardiotomiesaugers sowie durch ein deutlich reduziertes Schlauchsystem gekennzeichnet ist. Das zirkulierende Blutvolumen bleibt im wesentlichen konstant (volumenkonstante Perfusion). Da sich die Komponenten auf Pumpe und Oxygenator beschränken, reduziert sich die Schlauchlänge und damit verbunden die Fremdoberfläche erheblich. Das Füllungsvolumen/ Primingvolumen wird bis auf die Hälfte des für die Füllung der konventionellen HLM notwendigen Volumens verringert.

Zusammengefaßt bestehen folgende Vorteile der Mini-EKZ gegenüber der konventionellen HLM:

- Vermeidung von Blut-Luft-Kontakt
- Minimierung des Blut-Fremdoberflächen-Kontaktes
- Geringes Primingvolumen mit dadurch verringerter Hämodilution
- Volumenkonstante Perfusion

Daraus resultiert eine erhöhte Bio- und Hämokompatibilität mit dadurch verbundener Reduktion der inflammatorischen Antwort und der Blutzellaktivierung (Fromes et al. 2002; Vroege et al. 2005; Remadi et al. 2006). Damit verbunden sind eine geringere Morbidität und Mortalität (Beghi et al. 2006) sowie eine geringere Transfusionsrate von Blutprodukten (Wiesenack et al. 2004).

2 Material und Methoden

2.1 *Patientenkollektiv und Randomisierung*

Vorraussetzung für die Studienteilnahme war die schriftliche Studieneinwilligung nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch. Die Aufklärung umfasste neben der Randomisierung, die über die Routineentnahmen hinausgehenden Blutentnahmen, die Teilnahme an den psychologischen Testbatterien mit Follow-up sowie die statistische Bearbeitung der bei der Untersuchung gewonnenen Daten. Die Randomisierung erfolgte am Vortag der Operation mit Hilfe eines Computerprogrammes. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer operationsbedürftigen KHK im Zeitraum April 2004 bis August 2006. Insgesamt nahmen an dieser Studie 120 weibliche und männliche Probanden teil. Die Patienten wurden im Rahmen eines randomisierten kontrollierten Studiendesigns (RCT) einer der folgenden drei Gruppen zugewiesen:

Gruppe A: heparinbeschichtete Mini-EKZ (MECC®, Maquet Cardipulmonary AG, Hirrlingen, Deutschland)

Gruppe B: unbeschichtete Mini-EKZ (PRECise System, Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Deutschland)

Gruppe C: unbeschichtete konventionelle EKZ (Stöckert Instrumente GmbH, München, Deutschland)

Alle Chirurgen der Klinik nahmen an der Studie teil und wurden für die o.g. Systeme randomisiert.

2.1.1 Patientenselektion

Um eine größtmögliche Übereinstimmung in den Gruppen zu ermöglichen, erfolgte die Patientenselektion hinsichtlich des Schweregrades der Koronaren Herzerkrankung und der unten genannten Einschlusskriterien. Die Ausschlusskriterien sollten eine mögliche Beeinflussung der Studienparameter durch entsprechende Faktoren verhindern.

2.1.2 Ein- und Ausschlußkriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

1. Die Einverständniserklärung wurde gelesen, verstanden und unterzeichnet
2. Der Patient/in ist mit der Datenerhebung einverstanden
3. Alter zwischen 18 und 80 Jahren
4. Patienten sollen zum Verständnis der sprachgebundenen Tests fließend Deutsch sprechen
5. Koronare 2- oder 3- Gefäßerkrankung muss vorliegen (bei einer 2- Gefäßerkrankung müssen die Stenosen zwei unterschiedliche Versorgungsgebiete betreffen)
6. elektive Operation
7. stabile Angina Pectoris

Folgende Kriterien führten zum Ausschluß der Patientinnen und Patienten:

1. Angeborene Herzfehlbildung und Klappenfehler (insbesondere höhergradige Aortenklappeninsuffizienz)
2. Bestehende Niereninsuffizienz (Kreatinin>2,0mg/dl)
3. Bestehende Leberinsuffizienz
4. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (FEV<60%)
5. Hochgradig reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion, LVEF<30%
6. Bestehende Autoimmunerkrankung (ausgenommen Diabetes mellitus)
7. Notfalloperation
8. Hämodynamische Instabilität
9. Frischer Myokardinfarkt in den letzten 2 Wochen
10. Akutes Koronarsyndrom
11. Q-Wave/non Q-Wave Infarkt mit 2- bis 3-fachem CK-MB-Anstieg innerhalb 24 Stunden
12. Gleichzeitige zusätzliche intrakardiale Eingriffe
13. Frühere Operationen am Herzen
14. Hämodynamisch relevante Stenosen der hirnzuführenden Arterien, (Stenosegrad >70%)
15. Anamnese für eine kürzlich durchgemachte transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall

16. Vorliegen einer neurologischen Grunderkrankung (Alzheimer, Epilepsie, Demenz bzw. dementielle Syndrome)
17. Schwere Verkalkungen der A. ascendens
18. Akute Infektion in den letzten 4 Wochen (wegen Verfälschung von IL 6)
19. Einnahme von Antiphlogistika,
20. Unfähigkeit zur Studieneinwilligung (Verwirrtheit, Blindheit, fehlende Sprachkenntnisse)
21. Ausgeprägter Alkoholabusus

2.1.3 Setup der Mini-EKZ

Die Mini-EKZ Systeme sind gekennzeichnet durch verkürzte und im Durchmesser (3/8 inch) geringere Schlauchsysteme sowie durch das Fehlen des Cardiometerservoirs. Dies ermöglichte die Platzierung der HLM sehr nah am Patienten. Zusätzlich erfolgte eine aktive, vakuumassistierte Drainage des rechten Herzen. Wir verzichteten auf einen Filter in der arteriellen Linie, dafür fungierte ein Filter in der venösen Linie als Luftfalle. Die Tabaksbeutelnähte sowohl im venösen als auch im arteriellen Schenkel wurden doppelt angelegt, um einen unkontrollierten Lufteintritt in das System zu verhindern. Das Primingvolumen lag bei insgesamt 760 ml in beiden Mini-EKZ Gruppen und bestand aus:

- 600 ml isotonischer Kochsalzlösung
- 100 ml Mannitol (20%)
- 60 ml Natriumbikarbonat
- 2500 I.E. Heparin

Daraus ergibt sich ein Gesamtprimingvolumen von insgesamt 760 ml. Die Entlastung des linken Herzen über einen in die Aorta ascendens eingebrachten Ventkatheter erfolgte passiv.

Bei fehlendem Cardiometerservoir kam ein Cellsaver (Sorin Gruppe Deutschland GmbH, München, Deutschland) als Op-Feldsauger zum Einsatz. Das so gewonnene Patientenblut wurde ab einer Blutungsmenge von mehr als 300 ml wieder aufgearbeitet und im Bedarfsfall dem Patienten noch im Operationssaal retransfundiert. Dies war von verschiedenen Faktoren abhängig, z.B. von der hämodynamischen Situation, des Hämoglobinwertes

2.1.3.1 MECC System® mit Heparinbeschichtung

Bei dem MECC System® (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Deutschland) handelt es sich um ein komplett mit Heparin (Bioline) beschichtetes System (Gruppe A). Das System besteht aus einer Zentrifugalpumpe (Rotaflow), welches das Blut über den Membranoxygenator (Quadrox) in das System und nach erfolgter Oxygenierung in die Aorta zurückpumpt. Die Bioline Beschichtung besteht aus oberflächenadsorbierenden Polypeptiden, die über intermolekulare Vernetzungen mit aktiven Heparinmolekülen eine konvalente Bindung eingehen. Abbildung 2 zeigt die eingesetzte Rotaflow Radialpumpe.



Abbildung 2 Rotaflow Zentrifugalpumpe

2.1.3.2 PRECise System- unbeschichtetes Mini-EKZ System

Das PRECise System (Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Deutschland) ist ein unbeschichtetes, geschlossenes System (Gruppe B). Bei im Grundprinzip gleichem Aufbau findet eine Diagonalpumpe (Deltastream DP 1, Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Deutschland) und ein Hohlfaser Membran Oxygenator (Hilite 7000, Medos Medizintechnik AG Stolberg, Deutschland) Anwendung. Die Verbindung zwischen den Komponenten erfolgt durch ein unbeschichtetes PVC Schlauchsystem (Medos Medizintechnik AG, Stollberg, Deutschland). Bei der DP 1 Blutpumpe handelt es sich um Rotationspumpe mit diagonal durchströmtem Laufrad. Diese Pumpe fördert das Blut nach dem Prinzip der Archimedischen Schraube über eine schnell rotierende Spindel und gehört zur Gruppe der halbaxialen Zentrifugalpumpen. Sie zeichnet sich durch eine kleine geometrische Baugröße bei gleichzeitig hoher hydraulischer Leistung aus. In Abbildung 3 ist die eingesetzte Diagonalpumpe dargestellt.



Abbildung 3 Diagonalpumpe Deltastream

2.1.4 Konventionelle Herz-Lungenmaschine

Das Verfahren der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) in der Erwachsenen Herzchirurgie ist wenig standardisiert, wird aber weltweit mit geringen Abweichungen, Filter-, Oxygenator- Pumpentypen betreffend, gleichermaßen durchgeführt. All diesen Modifikationen liegt das Prinzip des offenen Kreislaufes zugrunde. Das bedeutet, das das venöse Blut passiv durch die Schwerkraftwirkung zunächst in ein Reservoir aufgefangen, durch den Oxygenator geleitet und im Anschluß in das arterielle System des Patienten gegeben wird. Blut aus dem Operations-Gebiet oder den Herzbinnenräumen wird über spezielle Sauger (Cardiotomiesauger) ebenfalls in das venöse Reservoir geleitet. Das Reservoir besteht aus rigidem und transparenten Kunststoff, welches eine Aufnahmekapazität von 500 ml bis zu mehreren Liter besitzt. Dieses venöse Reservoir dient als Volumenpuffer bei temperatur- und widerstandabhängigen Blutdruckveränderungen. Ein arterieller Filter (40µm) hält Luftblasen und Zelltrümmer aus der systemischen Zirkulation zurück. Niveau und Blasensensor verhindern bei Ausbleiben des venösen Rückflusses die Verschleppung von Luft in den Kreislauf des Patienten. Die verwendete EKZ (Stöckert Instrumente GmbH, München, Deutschland) war standardmäßig mit einer Rollerpumpe, vier Druckmodulen mit integrierter Differenzdruckmessung, elektronischem Gasblender, Hypo-/Hyperthermiesteuerung und Niveau Sensor ausgestattet. Die EKZ enthielt einen Kapillar Membranoxygenator (Medos Hilite 7000, Medos Medizintechnik AG Stolberg, Deutschland), einen arteriellen Filter (QUART, Maquet Cardiopulmonary, Hirrlingen, Deutschland), ein Kardiotomiereservoir (Medos Hilite MVC 4030, Medos Medizintechnik AG Stolberg, Deutschland). Das Schlauchset MEH21907 Erwachsene, Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Deutschland) kam zum Einsatz. Alle Komponenten waren nicht beschichtet. Das Priming der konventionellen Herz-Lungenmaschine erfolgte mit

- 1500 ml isotonischer Ringer Lösung
- 100 ml Mannitol 20%
- 60 ml Natriumbikarbonat 8,4%
- 5000 IE Heparin.

Die Unterschiede der einzelnen HLM Systeme sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Die Unterschiede der drei HLM verwendeten Systeme

	MECC System Gruppe A	PRECise Gruppe B	Konv. HLM, Gruppe C
Pumpentyp	Zentrifugalpumpe Radialpumpe	Zentrifugalpumpe Diagonalspumpe	Rollerpumpe
Oxygenator	Diffusions- membran Quadrox	Diffusions- membran Hilite 7000 LT	Diffusions- membran Hilite 7000 LT
Arterieller Filter	Nein	Nein	Ja
Kardiotomie Sauger	Nein	Nein	Ja
Venöses Reservoir	Nein	Nein	Ja
Füllungsvolumen (ml)	760	760	1660
Kreislauf	Geschlossen	Geschlossen	Offen
Kardioplegie	Blutkardioplegie	Blutkardioplegie	Blutkardioplegie
Syst. Heparindosis (U/kgKG)	300	300	300
Angestrebte ACT (sec)	400-500	400-500	500
Heparinbeschichtun g	Ja, Bioline ®	Nein	Nein

ACT= Activated clotting time

2.2 Eingesetzte Pumpentypen

2.2.1 Zentrifugalpumpe

Sowohl die in Gruppe A (Radialpumpe) als auch in Gruppe B (Diagonal oder Halbaxialpumpe) eingesetzten Pumpen sind nicht occlusive Zentrifugalpumpen, die mittels eines rotierenden Laufrads die Zentrifugalkraft zur Förderung von Flüssigkeiten nutzen. Sie fördern das Blut kompressionsfrei durch Kreisbewegungen entweder radial (Gruppe A) bzw. diagonal (Gruppe B) im Pumpenkörper, ohne mechanische Belastung und Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile, wie Hämolyse oder Thrombozytendestruktion,

bei zeitgleich hoher hydraulischer Leistung. Die Absonderungen von Kunststoffpartikeln (Spallation) sowie der Weitertransport kleinster Luftblasen mit der assoziierten Gefahr von Embolien sind als gering ausgeprägt anzusehen. Durch eine dynamische Anpassung verlangsamt sich innerhalb der Zentrifugalpumpe die Blutförderung bei vermindertem Zustrom zur Pumpe oder hohen Drucken im Abflusssystem (z.B. durch mechanische Verlegung der arteriellen Schläuche) bis zum Stillstand und verhindert somit eine Beschädigung des Schlauchsystems.

Die Merkmale beider Pumpensysteme sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Merkmale der eingesetzten Zentrifugalpumpen

	MECC System Gruppe A	PRECise Gruppe B
Pumpentyp	Radialpumpe	Diagonalepumpe
Füllvolumen (ml)	32	30
Rotationsgeschwindigkeit (U/min)	100-5000	100-10000
Fluß (l/min)	0-10	0-8

U/min= Umdrehungen/Minute

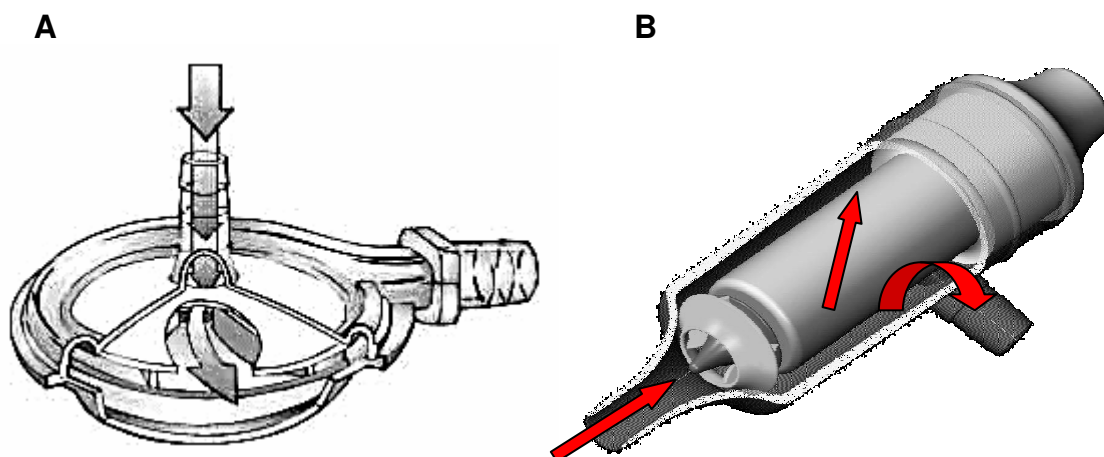


Abbildung 4: Funktionsweise der Zentrifugalpumpen (A) Radialpumpe und (B) Diagonalepumpe

2.2.2 Rollerpumpe

Die konventionelle EKZ arbeitet mit einer Rollerpumpe. Diese arbeitet nach dem Prinzip der Verdrängung. Ein mittig im Pumpengehäuse gelagerter Pumpenarm ist an seinen beiden Enden mit je einer rotierenden Rolle ausgestattet. Diese Rollen pressen den im Pumpengehäuse fixierten Schlauch an die Gehäusewand und befördern dadurch den Schlauchinhalt vorwärts.

Daraus resultiert eine mechanische Beanspruchung aller korpuskulären Blutbestandteile. Abbildung 5 zeigt eine Rollerpumpe.

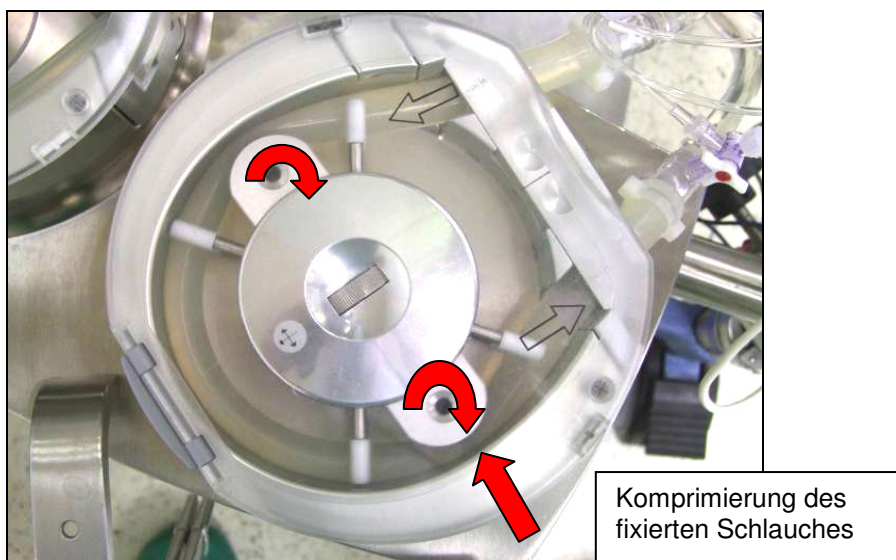


Abbildung 5 Funktionsweise der Rollerpumpe

2.3 Chirurgische Technik

Die Operationstechnik unterschied sich nicht in den 3 Patientengruppen. Nach medianer Sternotomie erfolgte simultan die Entnahme der verwendeten Graftmaterialien. Die Präparation der LIMA und/oder RIMA erfolgte in skelettierter Technik unter Belassung der Begleitvenen und Lymphgefäße distal bis zur Bifurkation und proximal bis zum Abgangsbereich aus der A. subclavia oder mindestens bis zum 1. Interkostalabgang. Vorhandene Seitenäste wurden durch Titanclips versorgt. Die LIMA/RIMA wurde distal der Bifurkation erst nach der systemischen Gabe von Heparin abgesetzt. Die

Präparation der anderen Graftmaterialien (Vena saphena und/ oder A. radialis) erfolgte simultan. Auch hier wurden bestehende Seitenabgänge mit Titanclips versorgt. Nach Gabe von 300 I.E/ kgKG Heparin und Erreichen einer Activated Clotting Time (ACT) von 400 sec erfolgte der Anschluß der EKZ nach Kanülierung des rechten Vorhofes und der Aorta ascendens. Eine äquivalente Dosis von Protamin wurde als Heparinantagonisierung eingesetzt. Die Bypassanlage erfolgte nach Querklemmung der Aorta ascendens in moderater Hypothermie (32°C). Der kardioplegische Herzstillstand wurde durch stufenweise Applikation von kalter Blutkardioplegie nach Buckberg (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) im Mischungsverhältnis Blut/Kardioplegie 4:1 induziert. Nach unserem Protokoll erfolgte zunächst (1) die kalte Induktion mit antegrader kalter Blutkardioplegie (8-12°C, 200ml/min), gefolgt von (2) Reinfusionen alle 20 min und abschließend (3) die warme Reperfusion („hot shot“) mit normothermer Blutkardioplegie für 2 min vor Lösen der Aortenklemmung.

2.4 Anästhesie und postoperatives Management

2.4.1 Anästhesie

Die Narkoseeinleitung war in allen 3 Gruppen gleich. Sie erfolgte mit Sufentanil, Propofol und Pancuronium (8mg). Die Narkose wurde durch kontinuierliche Gabe von Propofol 2% (400mg/h) und Sufentanil (50µg/kgKG) aufrechterhalten. Die Patienten wurde mit einem Ein- Lumen- Endotrachealtubus versorgt und die Beatmung während der Zeit der EKZ abgestellt. Die Regulation der Blutgase erfolgte durch die Sauerstoffbeimischung und den Gasfluß am Oxygenator. Alle Patienten erhielten eine Therapie mit Inhibitoren der Fibrinolyse. Dabei wurde bei Patienten, bei denen eine ASS und oder Plavix Einnahme innerhalb von 7 Tagen präoperativ nachweisbar waren, 2×10^6 I.E. Aprotinin intravenös appliziert. Bei allen anderen Patienten wurde Tranexamsäure eingesetzt.

2.4.2 Postoperatives Management

Die Fortführung der Narkose über die Operation hinaus erfolgte in Abhängigkeit von hämodynamischen Parametern. Die Patienten wurden anschließend auf die Intensivstation transferiert. Die Extubationskriterien umfassten hämodynamische Stabilität, fehlende Ischämiezeichen, adäquate Hämostase, ausreichende Spontanatmung bei kompletter Reversibilität der neuromuskulären Blockade, Normoventilation, Ansprechbarkeit und die Fähigkeit, einfachen Aufforderungen Folge zu leisten, sowie Normothermie. Die postoperative Schmerztherapie sowie das postoperative hämodynamische Monitoring waren in allen Gruppen gleich. Fremdblut wurde bei einem Hämoglobin-Wert (Hb) <7.5 mg/dl und/oder einer eingeschränkten zentralvenösen Sättigung von weniger 60 % transfundiert. Die Gabe von Fresh Frozen Plasmen (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) erfolgte nach klinischen und laborchemischen Kriterien (vermehrte Blutung in Kombination mit erniedrigtem Quick/bzw. INR und Thrombozytopenie <100000 Mrd/l).

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Erhebung klinischer Daten

Folgende prospektiv erhobenen Daten wurden erhoben:

Präoperativ:

Körperliche Untersuchung, Blutdruck, Körpertemperatur, EKG, Linkskventrikuläre Pumpfunktion (LVEF %), Alter (Jahre), Geschlecht, Größe (cm), Gewicht (Kg), Körperoberfläche (cm²), Begleiterkrankungen, Medikation, neuropsychologische Testung:

Intraoperativ:

Anastomosenanzahl, Art der Bypässe, Zeit an der EKZ (EKZ-Zeit) (min), Aortenabklemmzeit (min), Gesamt OP Zeit (min), Fremdblutbedarf [Erythrozytenkonzentrate (EK), FFP, TK], Körpertemperatur, Trasyolol, intraoperative Komplikationen.

Postoperativ:

Blutverlust (Drainagemenge in ml innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ), Blutkonservenverbrauch (EK, TK, FFP), Mechanische Beatmungsdauer (h) (Zeit von Operationsende bis Extubation), Intensivliegedauer (in d), Länge des Krankenhausaufenthaltes (in d), Postoperative Komplikationen, Herzrhythmusstörungen

Perioperative Komplikationen:

Fieber und Infektionen, neurologische Defizite, Schlaganfälle, Lähmungen, Herzinsuffizienzen, Herzversagen, Myokardinfarkte, Bypass-Verschluss und Nachblutungen.

Der Myokardinfarkt wurde von uns definiert als Anstieg der Kreatinkinase (CK) mit einem MB Isoenzym Anteil von mindestens 6% und EKG Veränderungen (ST-Hebung) bzw. neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen im Echokardiogramm.

2.5.2 Laboranalytik

Folgende Parameter wurden von uns bestimmt:

EDTA Blut (4 ml):

Komplettes Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten)

Plasma (7,5 ml):

C-Reaktives Protein (CRP)

Kreatinin

CK

Herzspezifisches Isoenzym der Kreatinkinase (CK-MB)

Serum (7,5 ml):

Interleukin 6 und 8 (IL-6, IL-8)

Myokardspezifisches Troponin T (Trop. T)

Komplementfaktoren (C3 und C4),

Tumor Nekrose Faktor (TNF alpha)

Alle oben genannten Proben wurden nach Entnahme in unser Institut für Klinische Chemie und Labormedizin transferiert, wo bis auf TNF alpha, IL-8, C3, C4 und S 100 B alle anderen Parameter als Standardparameter im Automatenlabor sofort bestimmt wurden. Hier wurden die Serum Proben zentrifugiert und die Überstände in Cryovials abpipettiert. Die Lagerung erfolgte bei -70° Celcius. Die unten aufgeführten Parameter wurden im Institut für Klinische Chemie und Labormedizin, Universitätsklinikum Eppendorf nicht als Routineparameter sondern mit speziellen Techniken, auf die nur kurz eingegangen werden soll, bestimmt.

Die Bestimmung der Komplementfaktoren C3 und C4 erfolgte durch ein Immunturbidimetrisches Testverfahren (Roche diagnostic, Basel, Schweiz) basierend auf eine Antigen-Antikörper-Reaktion, die in einer Agglutination mündet.

S 100 B und Troponin T wurden mit einem Sandwich chemiluminescent immunometrischen Assay (Roche diagnostic, Basel, Schweiz) bestimmt. IL-6, IL-8 und TNF alpha wurden auf einem Immulite 1000 System mit einem

enzymgebundenen, chemielumineszenten Immunometrischen Meßverfahren (DPC-Biermann, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt.

2.5.2.1 Zeitpunkte

Die Blutproben wurden an folgenden Zeitpunkten abgenommen:

Probe 1: Präoperativ vor Narkoseeinleitung

Probe 2: Am Ende der EKZ

Probe 3: 1 h post EKZ

Probe 4: 6 h post EKZ

Probe 5: 12 h post EKZ

Probe 6: 24 h post EKZ

Probe 7: 48 h post EKZ

Zu allen Zeitpunkten wurde venöses Blut aus dem Zentralen Venenkatheter der Patienten entnommen.

2.5.3 Neuropsychologische Testung

2.5.3.1 Testverfahren

Der **SF-36** (Bullinger und Kirchberger 1998) ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) von Patienten. Der SF-36 erfasst 8 Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Die Bearbeitungsdauer liegt bei etwa 10 min. Den Patienten steht eine fünfstufige Antwortskala (überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich, sehr) zur Verfügung, um die subjektive Einschränkung von Alltagstätigkeiten in den zurückliegenden vier Wochen (eine weitere Version umfasst den Zeitraum einer Woche) durch diese Symptome zu beschreiben. Die Endsumme liegt zwischen 5 und 25 Punkten, wobei höhere Ergebnisse eine stärkere Einschränkung bedeuten.

Bei der Hospital Anxiety and Depression Scale (**HADS-D**, Herrmann et al. 1995) handelt es sich um ein Fragebogeninstrument zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen.

Die HADS enthält zwei Subskalen (Angst-Skala und Depressions-Skala) mit je sieben Items in alternierender Folge, die je vierstufige, itemspezifische Antwortmöglichkeiten mit Punktwerten zwischen 0 und 3 bieten. Durch Summation der Punkte resultiert pro Subskala ein Rohwert zwischen 0 und 21. Festgelegte Cut-off-Werte (Angst: auffällig ab 11 Punkten, Depression: auffällig ab 9 Punkten) dienen mehr der Orientierung als einer definitiven Einstufung oder psychiatrischen Diagnose. Sie zeichnet sich durch ihre Kürze von 14 Items aus, aus denen je eine Angst- und Depressivitäts-Subskala gebildet werden. Die Skala erfasst die bei körperlich Kranken häufigsten Störungsformen, auch im Fall leichterer Ausprägung. Neben klinisch definierten Cut-off-Werten für die orientierende Fall-Identifikation liegen alters- und geschlechtsnormierte

Prozentrang- und T-Werte von 5579 kardiologischen Patienten vor. Die Durchführungszeit beträgt etwa 2 bis 5 Minuten.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Test: **MWT-B** (Lehrl 1995). Der hier zur Normierung des SKT verwendete MWT-B stellt ein ökonomisches Instrument zur Abschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus dar. Er dient zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus nach einem einfachen und zuverlässigen Schema. Insbesondere wurde Wert darauf gelegt, dass situative Belastungen und Störeinflüsse innerhalb bestimmter Grenzen das Testergebnis nicht beeinflussen. Durch Standardisierung von Anweisung, Durchführung, Auswertung und Interpretation wird hohe Objektivität erzielt. Er ist einfach und mit wenig Sachaufwand (Testbogen und einem Schreibgerät) durchführbar. Dem Patienten wurden 37 Wortreihen mit vier Artefakten und einem in der deutschen Sprache vorkommenden Wort, das es zu kennzeichnen galt, vorgelegt. Die Bearbeitungszeit liegt bei ca. 5 min. Die Gesamtpunktzahl einer Person liegt zwischen 0 und 37 und wird mit einer repräsentativen Normstichprobe von 1952 Erwachsenen der Bundesrepublik Deutschland im Alter von 20 bis 64 Jahren verglichen. Der Proband wird auf diese Art einer der drei Gruppen „unter-, über- oder durchschnittliches Intelligenzniveau“ zugeordnet.

Der Syndrom-Kurz-Test: **SKT** (Erzigkeit 2001) zur Erfassung von gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen ermöglicht die Quantifizierung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Er lag in fünf Parallelförmigen (A bis E) vor, die bei jedem Patienten randomisiert durchgeführt wurden. Dabei erhielten wir Rohwerte für das Ultra-, Kurzzeitgedächtnis, Wahrnehmung und für die aktive und passive Kurzzeitgedächtnisleistung. Statistische Analysen von weit über 20.000 Testprotokollen weisen den SKT als praktikables, objektives, reliables und valides Verfahren aus. Die ermittelten Test-Rohwerte können in alters- und intelligenzkorrigierte Normwerte übertragen werden. Der Gesamtwert des SKT erlaubt eine Abschätzung des Schweregrades kognitiver Leistungsstörungen, deren Verbalisierung an klinischen Beschreibungen orientiert ist. Bei der Ersttestung wurden etwa 15 Minuten benötigt. Die Wiederholungsuntersuchungen dauerten etwa 10 Minuten.

Bei der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung: TAP (Zimmermann und Fimm 1993) handelt es sich um ein computergestütztes Testsystem für den Bereich der Aufmerksamkeitsdiagnostik. Es ist eine Sammlung von verschiedenen Verfahren (insgesamt 12 Untertests), die der differenzierten Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen dienen. Wir führten an unseren Patienten folgende Untertests (Subtest 1 und 6) durch:

Phasic alertness: Aufmerksamkeitssteigerung in Erwartung eines Reize hoher Priorität (Messung der Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz z.B. Kreuz auf dem Bildschirm)

Go/NoGo: Dieser Test prüft die Fähigkeit der Reizunterdrückung bei irrelevanten Reizen. Der Patient musste per Knopfdruck ein „x“ vom „+“ unterscheiden. Es wurde die Reaktionszeit und die Anzahl der richtigen bzw. falschen Reaktionen gemessen. Dieser Test bietet ein hohes Maß an Objektivität bei standardisierter Instruktion am Bildschirm und automatischer Auswertung.

Hierbei gilt: je niedriger der Wert, desto besser das Resultat.

Grooved Pegboard Test (Lafayette 1970, Trites 1989) für die **dominante** und **nicht dominante** Hand testet die Konzentration und visomotorischen Fähigkeiten des Patienten. Hierbei muß der Proband 25 schlüsselförmige Stecker in die entsprechenden Schlösser einführen. Diese Übung wird zunächst mit der dominanten Hand und in einer zweiten Runde mit der nicht dominanten Hand durchgeführt. Gemessen wird die dafür vom Patienten benötigte Zeit für jede Seite. Als dominante Hand wird die Schreibhand angenommen.

Der **Wortflüssigkeitstest** (Ebert 2000 und 2001) beinhaltet den Wortabruf nach semantischen Kriterien binnen einer Minute. Zur Auswertung kommt die Anzahl der genannten Wörter.

2.5.3.2 Zeitpunkte

Zeitpunkt 1:	Präoperativ
Zeitpunkt 2:	5.-6. postoperativer Tag
Zeitpunkt 3:	3 Monate postoperativ

Um untersucherbedingte Einflüsse zu reduzieren, wurden die neuropsychologischen Tests bei allen Patienten von einem Untersucher aus dem Institut für klinische Psychologie der Universität Hamburg, Direktor Prof. Dahme, durchgeführt. Um die zirkadianen Schwankungen der Konzentration und Aufmerksamkeitsfähigkeit zu berücksichtigen, wurden die Tests am Vormittag oder am frühen Nachmittag durchgeführt.

2.5.4 Statistische Analyse

Zunächst wurden die Mini-EKZ Gruppen zusammengefasst und mit der HLM Gruppe hinsichtlich allgemeiner, demographischer und klinischer Daten untersucht, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Sämtliche Parameter wurden zunächst auf Normalverteilung getestet. Zur Überprüfung dieser Voraussetzung standen zwei Hilfsmittel zur Verfügung. Dazu zählen Normalverteilungsdiagramme (Q-Q-Diagramm) und Trendbereinigte Normalverteilungsdiagramme (Trendbereinigtes Q-Q Diagramm). Zusätzlich wurde die Lilliefors Modifikation des Kolmogorow-Smirnow Test sowie der Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Bei nicht Vorliegen einer Normalverteilung der Rohdaten wurden diese logarithmisiert und die dabei gewonnenen geometrischen Mittel zur Berechnung herangezogen. Die weitere Auswertung erfolgte dann mit der ANCOVA (Covarianz- Analyse) und dem Post Hoc Test der Mittelwerte nach Bonferroni. Die Darstellung der Werte erfolgte entweder in Form geschätzter Randmittel unter Angabe des Standardfehlers oder aufgrund einer besseren Anschaulichkeit in Form des Medians mit Standardabweichung. Es werden die einfachen Effekte von den verwendeten Systemen innerhalb jeder Kombination von Niveaus der anderen angezeigten Effekte untersucht. Die Tests basieren auf den linear unabhängigen, paarweisen Vergleichen bei

den geschätzten Randmitteln. Bei allen nicht normalverteilten Daten wurde diese mit dem Mann-Whitney-U Test untersucht.

Die statistische Auswertung wurde mit Statistical Package for the Social Sciences Version Paket (SPSS) 13.0 für Windows durchgeführt.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für alle Tests wurde mit 5% festgelegt ($p < 0.05$).

2.5.5 Ethikkommission

Vor Beginn dieser Untersuchung erfolgte die Einholung der Zusage der Ethikkommission zur Durchführung dieser Untersuchung (Ethikkommission Ärztekammer Hamburg, Bearb. Nr. 2170) trotz der Vorlage der CE Zertifikate der verwendeten Systeme. Voraussetzung für die Studienteilnahme war die schriftliche Studieneinwilligung nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch.

2.5.6 Fragestellungen

Hat die Verwendung einer Mini-EKZ einen messbaren, positiven Einfluß auf den klinischen Verlauf?

Gibt es Unterschiede zwischen den drei hier verwendeten Systeme hinsichtlich der myokardialen Schädigung?

Existieren Unterschiede im Ausmass der Inflammationsreaktion zwischen den Gruppen?

Gibt es einen positiven Einfluß der Mini-EKZ auf die korpuskulären Blutbestandteile (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) und auf die Hämodilution?

Ist die Verwendung einer Mini-EKZ mit einer geringeren Fremdblutgabe verbunden?

Welchen Effekt haben die verwendeten Systeme auf das Komplementsystem?

Welchen Einfluß haben diese Systeme auf die neuronalen Schädigung?

Gibt es Gruppenunterschiede in der kognitiven Leistung in Bezug auf Gedächtnis oder Aufmerksamkeit?

Lassen sich Gruppenunterschiede bei den motorischen Tests (Feinmotorik, Auge-Hand-Koordination) nachweisen?

Welchen Einfluß auf die o.g. Parameter hat die Verwendung eines heparinbeschichteten Systems?

3 Ergebnisse

3.1 *Klinische Daten*

3.1.1 Präoperative Daten

Die Auswertung der klinischen Daten erbrachte keinen Unterschied in den einzelnen Gruppen hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung. Die Patienten waren in der Gruppe A $64,3 \pm 8,3$ Jahre, in der Gruppe B $64,3 \pm 8,3$ Jahre und Gruppe C $66,3 \pm 9$ Jahre, $p=0,6$. Insgesamt wurden deutlich weniger Frauen als Männer mit Bypässen versorgt. Der Frauenanteil lag in Gruppe A bei 18%, in Gruppe B bei 11% und 14% in Gruppe C, $p=0,6$.

Sowohl die kardialen klinischen Parameter als auch das Auftreten der Comorbiditäten waren in allen 3 Gruppen gleich verteilt. Über 80 % aller Patienten litten an einer koronaren 3-Gefäß Erkrankung. Ca. 90 % aller hier untersuchten Patienten klagten über belastungsabhängige Angina pectoris mit einer begleitenden Herzinsuffizienz entsprechend NYHA II-III.

In Tabelle 5 sind die demographischen Daten aufgeführt.

Tabelle 5 Demographische Daten und Comorbiditäten der einzelnen Gruppen

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p Wert
Anzahl Patienten (n)	40	40	40	
Geschlechtsverteilung (m/w)	35/5	36/4	34/6	0,82
Alter (Jahre)	64,3±8,3	65,6±9,8	66,3±9,0	0,67
KÖF (m ²)	1,99±2,0	1,97±14,5	1,94±17,2	0,85
Früherer MI (%)	39	38	30	0,62
Arterieller Hypertonus (%)	92	91	95	0,69
Diabetes mellitus (%)	25	36	23	0,28
Nikotinabusus (%)	36	43	39	0,73
Übergewicht (%)	45	50	42	0,91
Niereninsuffizienz (%)	5	5	7	0,23
COPD	16	15	11	0,95
Stenose der hirnversorg. Gefäße >70% (%)	5	7	7	0,37
paVK (%)	10	16	11	0,67
LV Funktion (%)	60,0±10,1	60,6±10,8	56,4±12,7	0,89
Anzahl betroff. Gefäße (%):				
1 G-KHK	0	0	0	1,0
2 G-KHK	17	7	11	0,67
3 G-KHK	83	93	89	0,89

MI= Myokardinfarkt, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
paVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.1.2 Intraoperative Daten

Die Unterschiede hinsichtlich der intraoperativen Daten sind in Tabelle 6 dargestellt. Auffällig sind hierbei die unterschiedlichen OP Zeiten. Patienten in Gruppe C hatten um ca. 40-50 min kürzere Schnitt-Naht Zeiten. Obwohl die Anzahl der distalen Anastomosen in allen Gruppen vergleichbar waren, fanden sich signifikant längere EKZ-Zeiten (Gruppe A 140 ± 46 min, Gruppe B 130 ± 35 min vs. Gruppe C 112 ± 32 min, $p < 0,05$) und Aortenabklemmzeiten (Gruppe A 88 ± 31 min, Gruppe B 83 ± 23 min vs. Gruppe C 71 ± 23 min, $p < 0,05$) in beiden Mini-EKZ Gruppen im Vergleich zu Gruppe C. Jeder Patient in unserer Studie wurde mit der LIMA versorgt. Die RIMA wurde häufiger in Gruppe A als zusätzliches Bypassgraft verwendet (Gruppe A $n=19$, Gruppe B $n=7$, Gruppe C $n=5$, $p=0,02$). Die Anzahl der arteriellen peripheren Anastomosen unterschied sich jedoch nicht. Die zusätzliche Verwendung eines oder mehrerer Venensegmente ist in der Gruppe A niedriger, erreicht aber nicht das statistische Signifikanzniveau.

Tabelle 6 Intraoperative Daten

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p Wert
OP Zeit (min)	317 ± 102	302 ± 59	257 ± 61	$<0,05$
EKZ-Zeit (min)	140 ± 46	130 ± 35	112 ± 32	$<0,05$
Aortenabklemmzeit (min)	88 ± 31	83 ± 23	71 ± 23	$<0,05$
Distale Anastomosen (n)	$3,0 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,8$	$>0,5$
Anzahl LIMA (n)	40	40	40	1,0
Anzahl RIMA (n)	19	7	6	0,02
Anzahl Radialarterie (n)	18	16	17	0,76
Anzahl Vene				
1	14	11	16	$p > 0,05$
2	10	12	4	
3	9	8	4	
4	0	0	2	

EKZ-Zeit= Zeit an der extrakorporalen Zirkulation

3.1.3 Postoperative Daten

In Tabelle 7 sind die postoperativen Daten zusammenfassend dargestellt.

Es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Beatmungszeit, des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes. Die Blutungsmenge war in allen 3 Gruppen vergleichbar (Gruppe A 860 ± 467 ml/24h, Gruppe B 812 ± 688 ml/24h, Gruppe C 785 ± 708 ml/24h, $p=n.s.$). Die Gabe von Fremdblutpräparaten (FFP's, EK's und TK's) unterschieden sich ebenfalls nicht innerhalb der Gruppen.

Jeweils ein Patient in allen 3 Gruppen erlitt postoperativ einen Myokardinfarkt. Bei zwei Patienten konnte koronarangiographisch eine Bypassstenose nachgewiesen werden, die in einem Fall interventionell versorgt wurde. Bei einem Patienten wurde eine Bypassrevision im Off-Pump Verfahren erfolgreich durchgeführt. Ein Patient entwickelte postoperativ ein ausgeprägtes Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Dieser Patient konnte jedoch nach einer 7-tägigen Beatmung erfolgreich vom Respirator entwöhnt und nach insgesamt 14 Tagen in die weitere Anschlußheilbehandlungsmaßnahme entlassen werden. Es gab keine Gruppenunterschiede im Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern. Zwei Patienten starben, einer wenige Stunden postoperativ im therapierefraktären low cardiac output und ein weiterer am 5. postoperativen Tag am ehesten im Rahmen eines Rhythmusereignisses. Kein Patient entwickelte postoperativ ein klinisch manifestes neurologisches Defizit.

Tabelle 7 Postoperative Daten

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p-Wert
Beatmungszeit (min)	720±1043	660±401	600±620	0,2
Intensivaufenthalt (Std.)	48±40	48±29	48±26	0,4
Krankenhausaufenthalt (d)	7,8±2,3	7,4±1,7	8,2±1,8	0,6
Blutungsmenge (ml/24Std.)	860±467	812±688	785±708	0,7
Erythrozytenkonzentrate (n)	1,6±2,8	1,6±1,9	1,6±1,5	0,3
Fresh Frozen Plasma (n)	1,1±2,3	1,7±2,5	1,7±2,9	0,2
Myokardinfarkt (n)	1	1	1	1,0
Re-Thorakotomie (n)	3	2	3	0,7
Blutung (n)	2	2	2	1,0
Bypassstenose (n)	1	0	1	0,6
Tiefe Wundinfektion (n)	0	0	0	1,0
Low cardiac output (n)	1	1	1	1,0
Sterblichkeit (n)	0	2	0	0,1
Vorhofflimmern (n)	15	15	12	0,5
ARDS (n)	1	0	0	0,7
Schlaganfall (n)	0	0	0	1,0

ARDS= Adult Respiratory Distress Syndrome

3.2 Laboranalysen

3.2.1 Myokardiale Marker

3.2.1.1 Creatinkinase (CK), MB-Isoenzyme

In Abbildung 6 ist der zeitliche Verlauf der myokardialen Marker graphisch dargestellt. Die Werte für die CK stiegen kontinuierlich nach Ende der EKZ an, erreichten ihr Maximum nach 6 Stunden und blieben bis 48 Stunden post EKZ deutlich über dem Ausgangsniveau. Ähnliches gilt für den zeitlichen Verlauf der CK-MB mit einem Anstieg nach Ende der EKZ und einem Maximum nach 12 Stunden. Auch hier konnten nach 48 Stunden noch deutlich erhöhte Werte in allen Gruppen nachgewiesen werden. Beide Mini-EKZ Gruppen zeigten deutlich niedrigere Werte für die CK und CK-MB innerhalb der ersten 12 Stunden postoperativ verglichen mit Gruppe C. Signifikant niedrigere Werte konnten für die CK bis 6 Stunden post EKZ nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Signifikanzen wurden für die CK-MB am Ende der EKZ (Gruppe A $1,31 \text{ U/l} \pm 7,4 \text{ U/l}$, Gruppe B $2,8 \text{ U/l} \pm 10,6 \text{ U/l}$ vs. Gruppe C $29,1 \text{ U/l} \pm 20 \text{ U/l}$, $p < 0,001$), eine Stunde post EKZ (Gruppe A $2,5 \text{ U/l} \pm 6,5 \text{ U/l}$, Gruppe B $11,7 \text{ U/l} \pm 17,2 \text{ U/l}$ vs. Gruppe C $31,5 \text{ U/l} \pm 18,8 \text{ U/l}$, $p < 0,001$), 6 Stunden post EKZ (Gruppe A $16 \text{ U/l} \pm 12,9 \text{ U/l}$, Gruppe B $19 \text{ U/l} \pm 15,9 \text{ U/l}$ vs. Gruppe C $28,9 \text{ U/l} \pm 14,0 \text{ U/l}$, $p < 0,001$) und 12 Stunden post EKZ (Gruppe A $22 \pm 12 \text{ U/l}$, Gruppe B $24 \pm 16 \text{ U/l}$ vs. Gruppe C $34 \pm 18 \text{ U/l}$) gefunden. Die niedrigsten Werte liessen sich in Gruppe A nachweisen. Allerdings waren bei den paarweisen Vergleichen keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A und B nachweisbar.

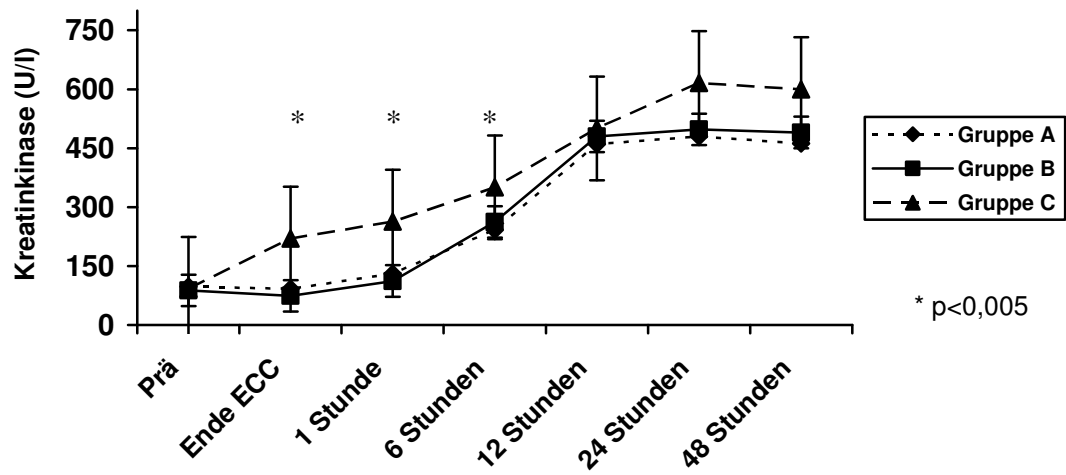
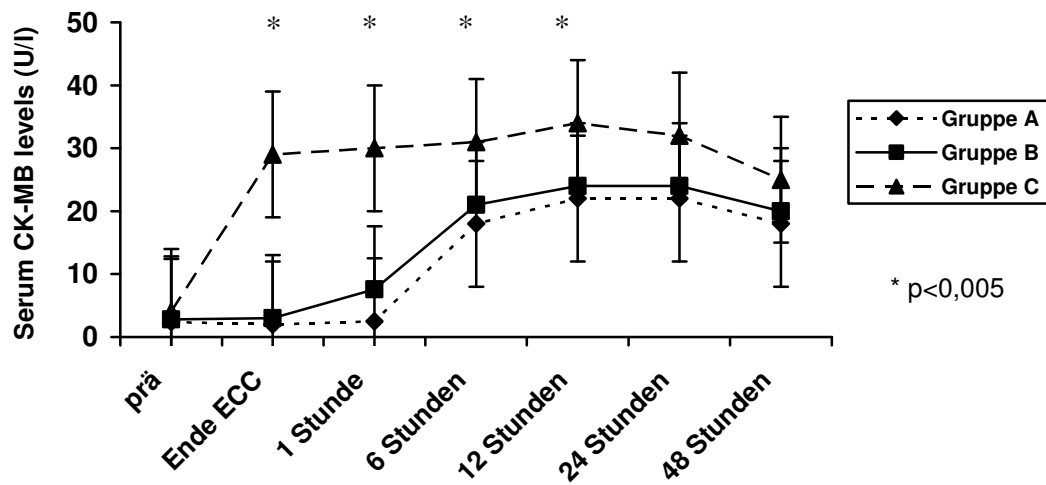
A**B**

Abbildung 6 Freisetzung von CK (A), CK-MB (B) zu verschiedenen Zeitpunkten. Alle myokardialen Marker zeigen signifikant niedrigere Werte für Gruppe A und B vs. Gruppe C ($p < 0,005$).

3.2.1.2 Troponin T

In Abbildung 7 ist der zeitliche Verlauf der Freisetzung von Trop.T dargestellt. Analog zur Freisetzung von CK und CK-MB zeigte sich nach Beendigung der EKZ ein Anstieg des Troponins, welches das Maximum nach 6 Stunden erreichte. Signifikant niedrigere Werte waren bis 24 Stunden post EKZ für beide Mini-EKZ Gruppen im Vergleich zur konventionellen EKZ ($p < 0,005$) nachweisbar. Die niedrigsten Werte waren in Gruppe A messbar. Unterschiede zwischen den beiden Mini-EKZ Gruppen fanden sich nicht.

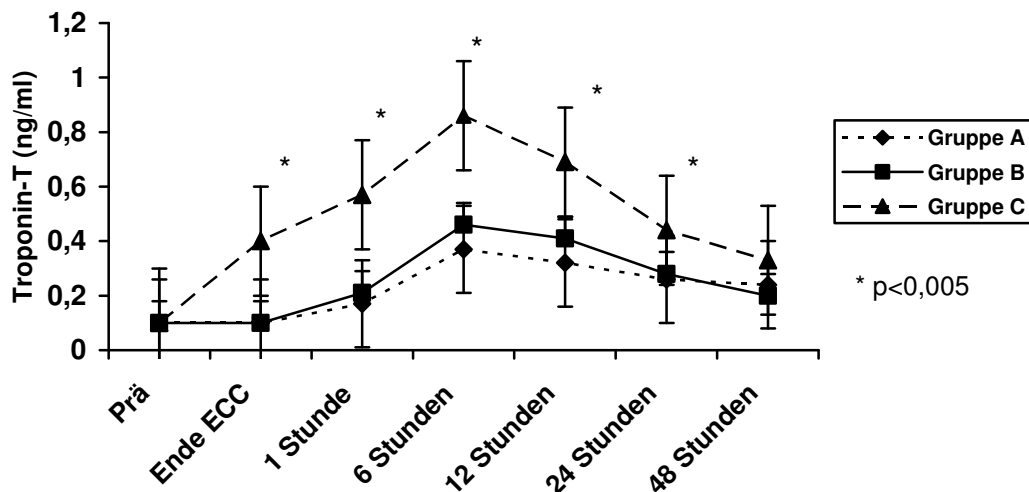


Abbildung 7 Freisetzung von Trop.T zu verschiedenen Zeitpunkten. Bis 24 Stunden post EKZ lassen sich signifikant niedrigere Werte in Gruppe A und B vs. C zeigen ($p < 0,05$).

3.2.2 Entzündungsmarker

3.2.2.1 Interleukin 6

Die Ausschüttung von IL-6 begann nach Beendigung der EKZ und erreichte das Maximum nach 6 Stunden. Nach 24 Stunden fielen die Werte um 50% ab, erreichten aber nicht das Ausgangsniveau. Es fanden sich keine Signifikanzen bei der Ausschüttung von IL-6 innerhalb der Gruppen. Der zeitliche Verlauf ist in Abbildung 8 dargestellt.

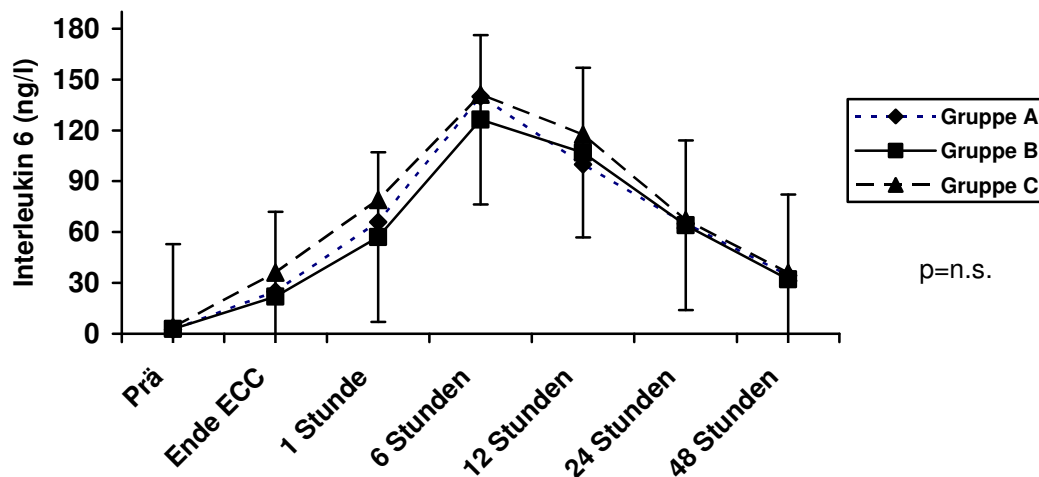


Abbildung 8 Zeitlicher Verlauf der Freisetzung von IL 6. Es finden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=n.s.$).

3.2.2.2 Interleukin 8

In Abbildung 9 ist der zeitliche Verlauf für das IL-8 dargestellt. Analog der Freisetzung von IL-6 kam es am Ende der EKZ zu einem deutlichen Anstieg der Werte, die ihr Maximum nach 12 Stunden erreichten (Gruppe A $29,1 \pm 15,3$ ng/l, Gruppe B $28,4 \pm 14,1$ ng/l, Gruppe C $30,3 \pm 18,2$ ng/l, $p=n.s.$). Es kam dann zu einem langsamen Abfall der Werte, die selbst nach 48 Stunden das Ausgangsniveau noch nicht erreichten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen konnte nicht gefunden werden.

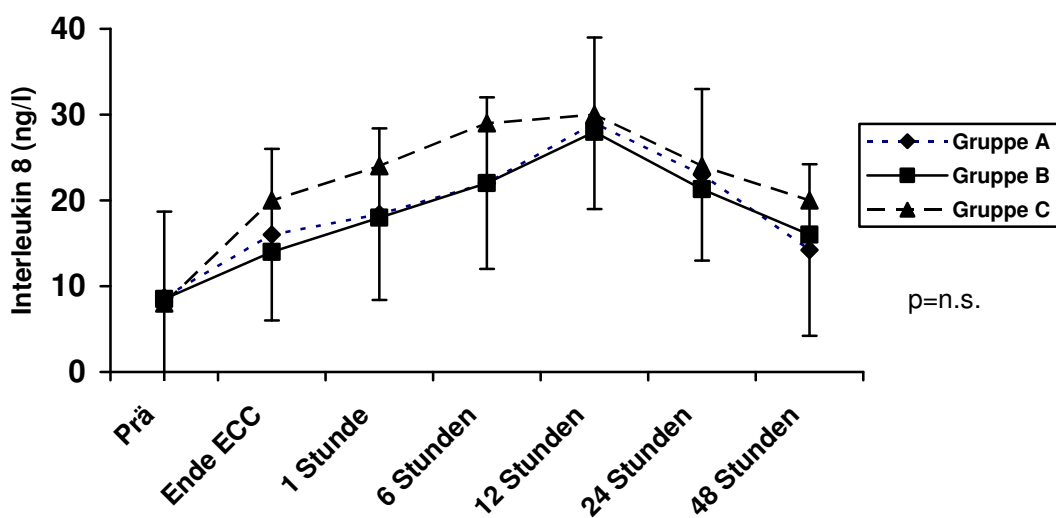


Abbildung 9 Zeitlicher Verlauf der IL-8 Freisetzung. Es zeigen sich keine Signifikanzen im Verlauf innerhalb der Gruppen.

3.2.2.3 Tumornekrosefaktor alpha

In Abbildung 10 ist der zeitliche Verlauf der Freisetzung von TNF alpha über 48 Stunden dargestellt. Die Ausschüttung von TNF alpha beginnt nach Ende der EKZ. In allen 3 Gruppen gab es einen Anstieg der Werte um den Faktor 10 nach 12 Stunden mit dem Maximum nach 24 Stunden. Die Werte blieben selbst nach 48 Stunden im Vergleich zu den Ausgangswerten noch deutlich erhöht. Im Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die niedrigsten Werte fanden sich in Gruppe B. Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten und dem postoperativen Anstieg bis 24 Stunden post EKZ ($p=0,007$).

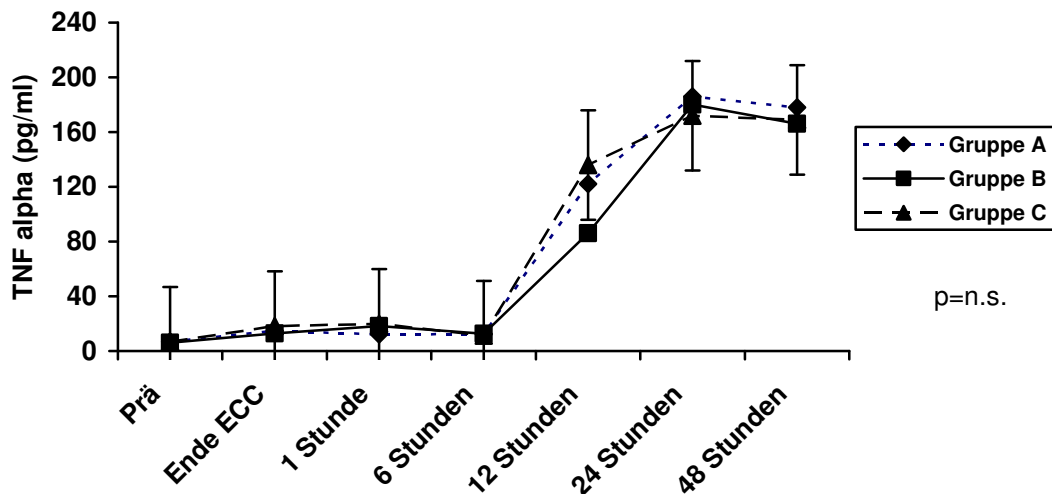


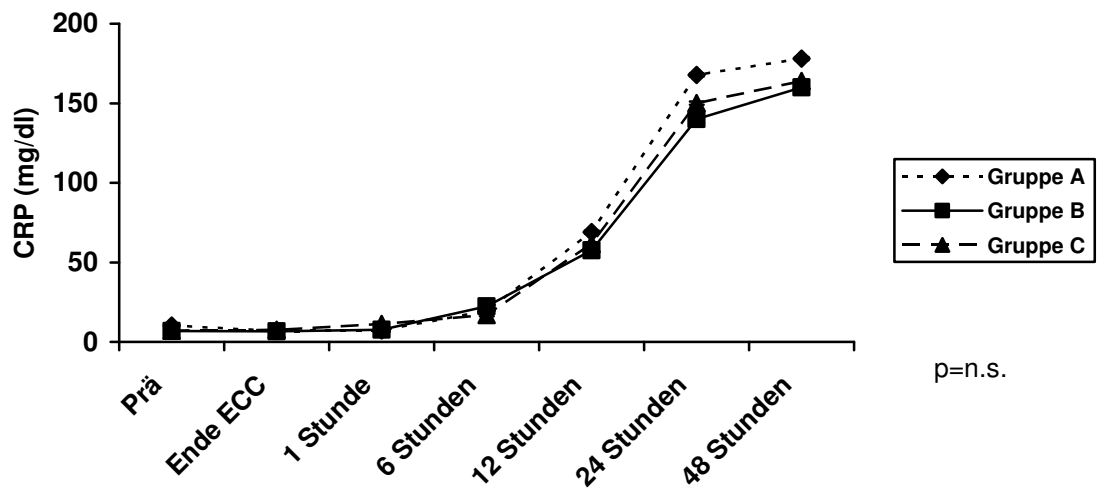
Abbildung 10 Zeitlicher Verlauf der Freisetzung von TNF alpha. Es finden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=n.s.$).

3.2.2.4 C-Reaktives Protein, Kreatinin

In Abbildung 11 A ist der zeitliche Verlauf für das C-Reaktive Protein (CRP) über 48 Stunden dargestellt. Ein Anstieg der Werte war erst 6 Stunden post EKZ nachweisbar. Danach stiegen die Werte kontinuierlich an und blieben für einige Tage deutlich erhöht. Das Maximum wurde in allen Gruppen nach 48 Stunden erreicht (Gruppe A 178 ± 35 mg/dl, Gruppe B 160 ± 40 mg/dl, Gruppe C 164 ± 39 mg/dl, $p=n.s.$). Ein Unterschied zwischen den Gruppen wurde zu keinem Zeitpunkt gefunden. Dabei waren die Werte von den präoperativen Ausgangswerten abhängig. Je höher die Ausgangswerte waren, desto höher waren die Werte im Verlauf.

Abbildung 11 B zeigt den Verlauf des Kreatinins. Am Ende der EKZ kam es zu einem geringen Abfall der Werte, welcher als Dilutionseffekt der EKZ zu werten ist. Eine Stunde post EKZ war der Anstieg in allen Gruppen nachweisbar. Das Maximum und der größte Unterschied zwischen den Gruppen wird nach 12 Stunden erreicht (Gruppe A $1,3 \pm 0,5$ mg/dl, Gruppe B $1,2 \pm 0,5$ mg/dl vs. Gruppe C $1,7 \pm 0,7$ mg/dl, $p=n.s.$). Signifikanzen finden sich zu keinem Zeitpunkt.

A



B

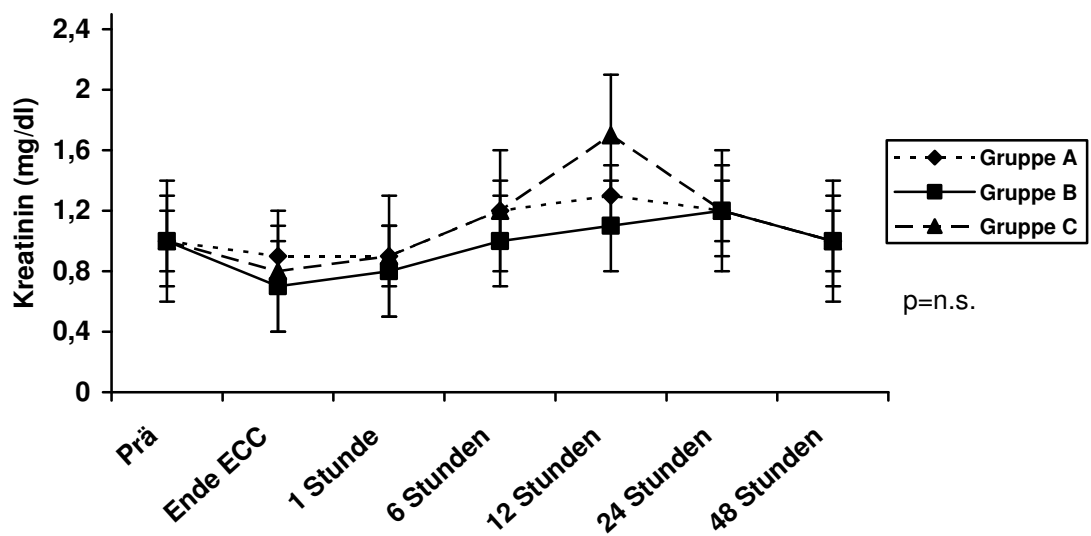


Abbildung 11 Zeitlicher Verlauf von (A) CRP und (B) Kreatinin über 48 Stunden. Signifikante Unterschiede lassen sich für keinen Parameter nachweisen.

3.2.3 Hämatologische Parameter

3.2.3.1 Hämoglobin, Hämatokrit

Abbildung 12 stellt den Verlauf für das Hämoglobin (Hb) und den Hämatokrit (Hkt) dar. Beide Parameter wiesen einen ähnlichen Verlauf auf. Am Ende der EKZ waren die niedrigsten Werte für Hb (Gruppe A $8,3 \pm 2,8$ mg/dl, Gruppe B $8,0 \pm 2,0$ mg/dl, Gruppe C $7,7 \pm 3,1$ mg/dl, $p=n.s.$) und Hct (Gruppe A $27 \pm 8\%$, Gruppe B $28 \pm 7\%$, Gruppe C $27 \pm 6\%$, $p=n.s.$) nachweisbar. Dies ist als Verdünnungseffekt der EKZ zu werten. Erst im Verlauf der nächsten 6 Stunden kommt es zu einem langsamen Ansteigen der Werte. Auch nach 48 Stunden waren noch deutlich reduzierte Werte nachweisbar. Signifikanzen in der fanden sich zu keinem Zeitpunkt für keinen der Parameter.

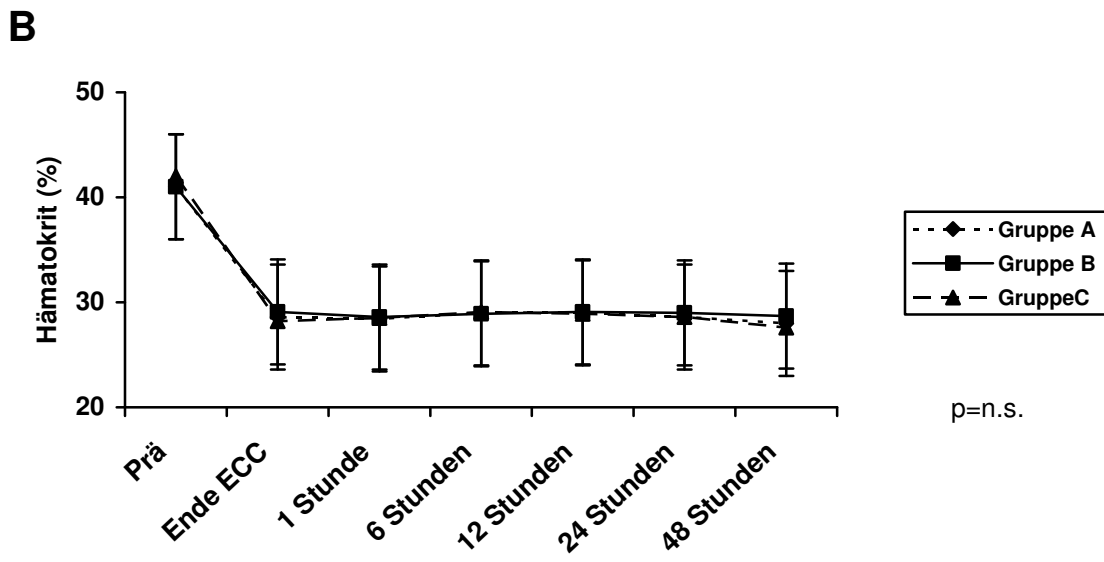
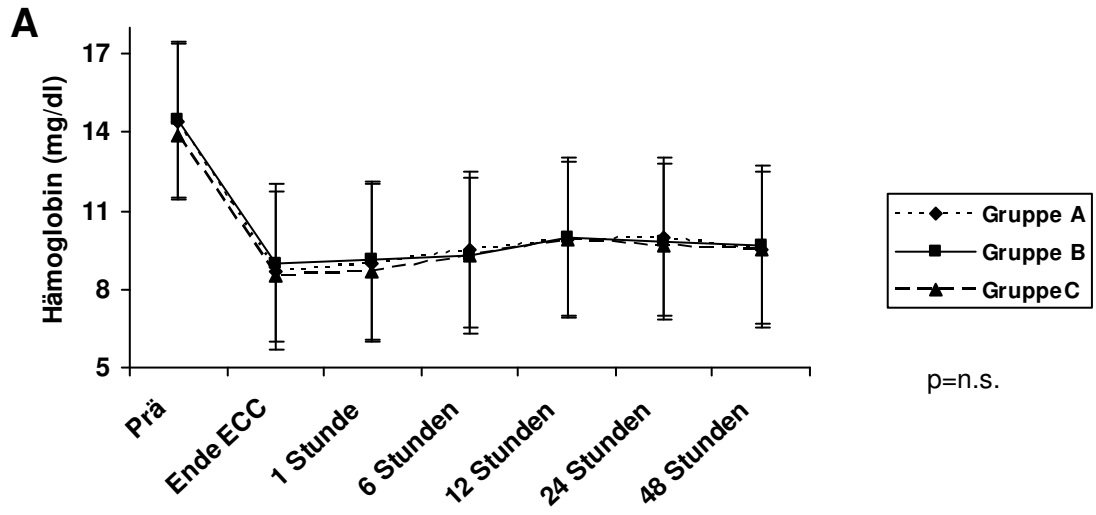


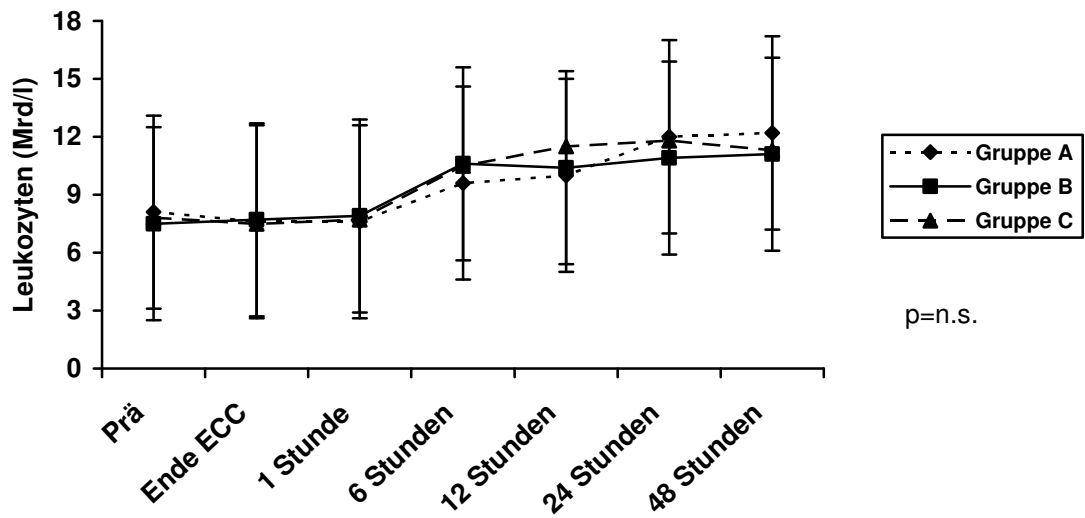
Abbildung 12 Verlauf von (A) Hämoglobin und (B) Hämatokrit. Zu keinem Zeitpunkt lassen sich signifikante Unterschiede nachweisen.

3.2.3.2 Leukozyten, Thrombozyten

Die Abbildung 13 stellt den zeitlichen Verlauf der Leukozyten (A) und Thrombozyten (B) über die ersten 48 Stunden dar. Für Leukozyten konnten die niedrigsten Werte am Ende der EKZ in allen Gruppen gemessen werden. Das Maximum wurde 24 Stunden postoperativ gemessen. 2 Tage nach der Operation waren die Werte höher als die Ausgangswerte. Eine Signifikanz konnte zu keinem Zeitpunkt gefunden werden. Jedoch zeigen alle Werte eine deutliche Abhängigkeit von den Ausgangswerten, d.h. Patienten mit initial höheren Leukozytenzahlen hatten während und nach der EKZ höhere Werte ($p < 0,01$).

Der Vergleich der Thrombozytenzahlen zeigte bei präoperativ übereinstimmenden Werten einen deutlichen Abfall der Thrombozyten am Ende der EKZ. Die niedrigsten Thrombozytenzahlen wurden in allen Gruppen eine Stunde nach Beendigung der EKZ gemessen. Zu diesem Zeitpunkt erreichten die Werte in beiden Mini-EKZ Gruppen 31 % und in Gruppe C 28% der Ausgangswerte ($p = n.s.$). Nach 6 Stunden erholten sich die Thrombozyten und es kam zu einem langsamen Anstieg in allen 3 Gruppen. Nach 48 Stunden lagen die Thrombozytenzahlen noch deutlich unter den Ausgangswerten. Die paarweisen Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu keinem Zeitpunkt.

A



B

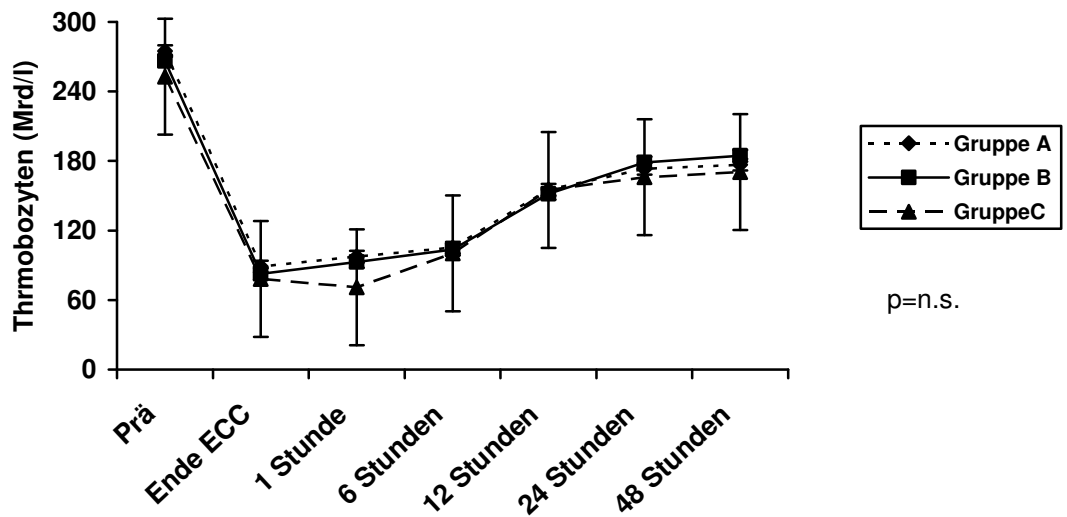


Abbildung 13 Verlauf der (A) Leukozyten und (B) Thrombozyten über 48 Stunden. Für keinen der Parameter lässt sich eine Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen.

3.2.4 Gerinnungssystem

3.2.4.1 Komplementfaktoren C3,C4

In Abbildung 14 zeigt den Verlauf von Komplementfaktor C3. Die Ausgangswerte waren nicht signifikant unterschiedlich. In allen 3 Gruppen kam es am Ende der EKZ zu einem Abfall der gemessenen Werte, die als Verbrauch der Komplementfaktoren infolge der EKZ zu verstehen sind. In Gruppe B und C wurden die niedrigsten Werte 1 Stunde, in Gruppe A 6 Stunden nach Beendigung der EKZ gemessen. Bei vergleichbaren Ausgangswerten zeigt sich der höchste Verbrauch in Gruppe B mit einem Abfall der Werte um mehr als die Hälfte des Ausgangswertes. Es fanden sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Mini-EKZ Systemen, allerdings lässt sich hier ein tendenziell höherer Verbrauch 1 Stunde nach Ende der EKZ an Komplementfaktor C3 in der Gruppe B im Vergleich zu Gruppe C nachweisen (Gruppe B $67,9 \pm 2,9$ mg/dl vs. Gruppe C $83,5 \pm 3,9$ mg/dl, $p=0,05$).

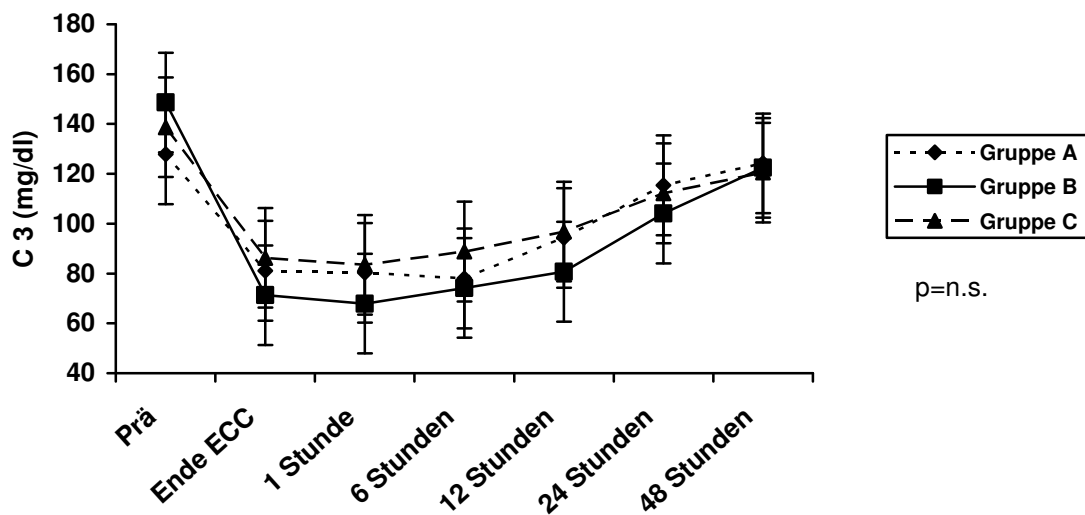


Abbildung 14 Verlauf des Verbrauches von Komplementfaktor C 3. In allen Gruppen kommt es am Ende der EKZ zu einem deutlichen Abfall, der in Gruppe B am stärksten ausgeprägt ist.

Analog der Beschreibung des Verlaufes von C3 sinken auch die Werte für den Komplementfaktor C4 nach dem Einsatz der EKZ ab. Eine Stunde post EKZ lassen sich die niedrigsten Messwerte nachweisen. Hierbei fallen die Werte bis auf 60% des Ausgangswertes ab. Den größten Abfall findet man auch hier in Gruppe B eine Stunde nach Beendigung der EKZ. Zu diesem Zeitpunkt findet sich eine statistische Signifikanz zwischen der Gruppe B vs. C (Gruppe B $14,3 \pm 0,8$ mg/dl vs. Gruppe C $19,0 \pm 1,1$ mg/dl, $p=0,03$). Beim Vergleich der beiden Mini EKZ Systeme zeigt sich ein größerer Verbrauch in der Gruppe B im Vergleich zu Gruppe A. Jedoch erreicht dieser nicht das statistische Signifikanzniveau.

Für beide Komplementfaktoren gilt, dass sie nach 48 Stunden das Niveau der Ausgangswerte fast erreichen. Der zeitliche Verlauf ist in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

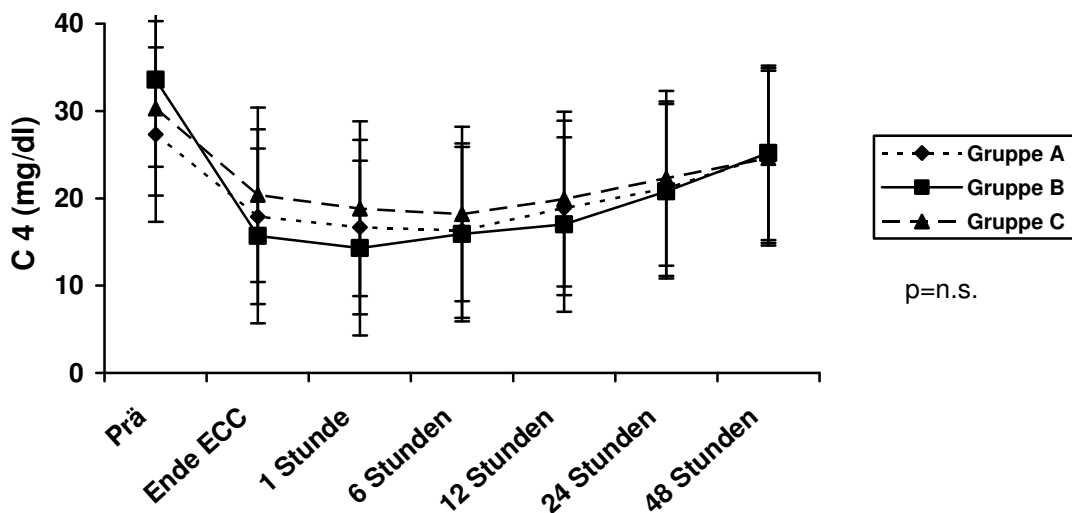


Abbildung 15 Verlauf des Verbrauches von Komplementfaktor C4. Nach Beendigung der EKZ kommt es zu einem Abfall der Werte, der in Gruppe B am stärksten ausgeprägt ist (Gruppe B vs. C $p=0,03$).

3.2.5 Neurologischer Marker S 100 B

In Abbildung 16 ist der zeitliche Verlauf der S 100 B Freisetzung bis zu 48 Stunden post EKZ dargestellt. Bei vergleichbaren Ausgangswerten kam es am Ende der EKZ zu einem Ansteigen des gemessenen S 100 B. Der Anstieg war in Gruppe C um den Faktor 4 höher als in Gruppe A und B (Gruppe C $1,6 \pm 0,26$ ng/ml vs. Gruppe A $0,4 \pm 0,06$ ng/ml und Gruppe B $0,38 \pm 0,04$ ng/ml, $p < 0,001$). Signifikant niedrigere Werte konnten für beide Mini-EKZ Systeme im Vergleich zu konventionellen EKZ bis 12 Stunden post EKZ gemessen werden, $p < 0,001$. Die niedrigsten Werte finden sich in Gruppe A 24h postoperativ zeigte sich in dieser Gruppe noch eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Unterschiede zwischen den beiden Mini-EKZ Systeme wurden nicht festgestellt.

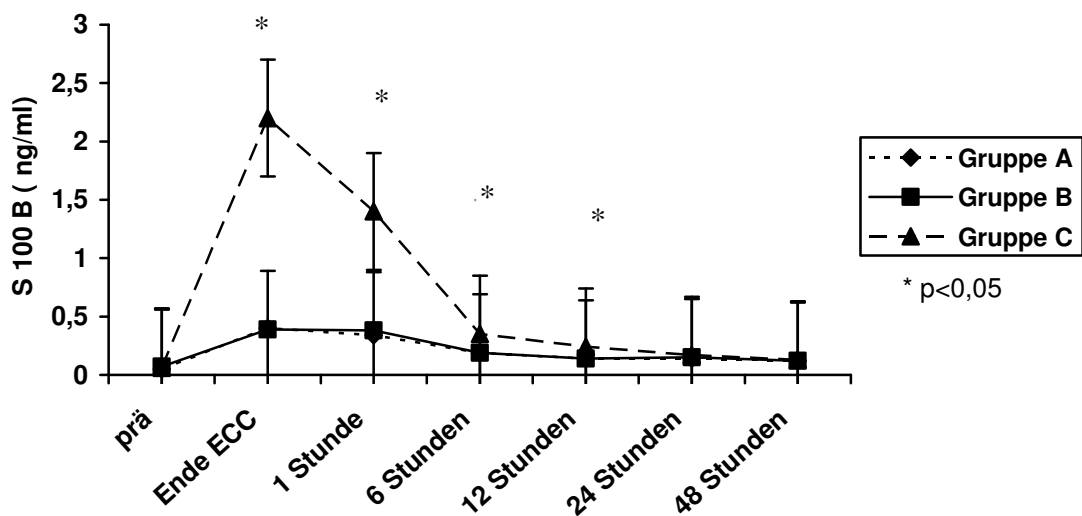


Abbildung 16 Zeitlicher Verlauf der S 100 B Freisetzung bis zu 48 Stunden post EKZ. Beide Mini-EKZ Gruppen zeigen signifikant niedrigere Werte bis zu 12 Stunden post EKZ ($p < 0,001$).

3.3 Neuropsychologische Testung

Insgesamt wurden in unsere Untersuchung 120 Patienten eingeschlossen. Nur 90 Patienten (75%) absolvierten die komplette neuropsychologische Testreihe bis zum dritten postoperativen Monat. 6 Patienten verweigerten die präoperative Evaluation. Im Verlauf wurden weitere 22 Patienten aus dem Protokoll ausgeschlossen.

Ursachen dafür waren:

- Eigener Wunsch der Patienten n=11
- Änderung der Op Strategie n= 5
- Verlängerte Beatmungsdauer n= 3
- Tod im Verlauf n= 2
- Patient zur 3 Monats Katamnese nicht erreicht n= 1

Für alle neuropsychologischen Tests konnte im Rahmen der ANCOVA ein hoch signifikanter Einfluß der präoperativen Daten auf die postoperativen Daten nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

3.3.1 Short Form Health Survey (SF 36)

Wie bereits im Kapitel 2 beschrieben, misst der SF-36 mittels acht unterschiedlicher Skalen die subjektiv wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) und bestimmt in einer weiteren Dimension die Veränderung der Gesundheit. Höhere Werte spiegeln in jedem Subtest einen besseren Gesundheitszustand wider.

Alle Subtests bis auf die Skala „soziale Funktion“ zeigen hoch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten ($p < 0,001$), jedoch ohne gruppenspezifische Unterschiede. In Tabelle 8 sind die gruppenspezifischen Mittelwertsvergleiche dargestellt. Die Werte 5 Tage postoperativ und 3 Monate postoperativ sind jeweils als Differenz zwischen den postoperativen Daten und dem Ausgangswert dargestellt. Positive Zahlen bedeuten eine Verbesserung, negative eine Verschlechterung. Bis auf eine isoliert im Untertest „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Allgemeine Gesundheit“ vorhandene Signifikanz bei den präoperativen Werten, sind die präoperativen Daten in allen Gruppen vergleichbar. Am 5. postoperativen Tag zeigen alle Patienten in den Subtests „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Schmerz“ und „Vitalität“ einen deutlichen Abfall der Werte. Drei Monate nach dem Eingriff haben sich die Scores aller Subtests gegenüber dem prä- sowie dem ersten postoperativen Testzeitpunkt verbessert. Die Verbesserung der Werte nach 3 Monaten im Vergleich zu den präoperativen Daten sind hoch signifikant („Körperliche Funktionsfähigkeit“ $p \leq 0,001$; „Körperliche Rollenfunktion“ $p \leq 0,001$; „Körperliche Schmerzen“, $p \leq 0,001$ und „Emotionale Rollenfunktion“, $p \leq 0,033$). Die empfundene Verbesserung der Dimension „Vitalität“ nach drei Monaten übertraf die präoperativen Werte nicht wesentlich. Der Subtest „Psychisches Wohlbefinden“ zeigt am dritten Testtag die besten Ergebnisse. Die Unterschiede zum präoperativen Status sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 8 Gruppenspezifischer Mittelwertvergleich des Fragebogens zur QoL mit allen Subtests für alle drei Zeitpunkte.

QoL	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p Wert
Kö.Funktionsfähigkeit				
Präoperativ (MW+SD)	78,8 ± 18,0	73 ± 16,5	63 ± 25,2	0.018
5 Tage postop. (Diff)	-26,5 ± 21,8	-27,9 ± 22,7	-18,8 ± 29,6	0,1
3 Monate postop. (Diff)	13,4 ± 17,6	12,4 ± 19,3	20,4 ± 23,4	0,6
Allg. Gesundheit				
Präoperativ (MW+SD)	72,1 ± 20,6	82,5 ± 12,4	76,3 ± 20,3	0,019
5 Tage postop. (Diff)	0,7 ± 13,8	0,5 ± 10,3	-1,6 ± 19,4	0,8
3 Monate postop. (Diff)	0,6 ± 12,6	0,8 ± 11,4	1,0 ± 19,5	0,9
Körperl. Schmerz				
Präoperativ (MW+SD)	70,9 ± 30,0	69,5 ± 28,6	70,6 ± 29,9	0,9
5 Tage postop. (Diff)	-19,8 ± 29,3	-16,6 ± 39,3	-15,6 ± 34,4	0,9
3 Monate postop. (Diff)	21,3 ± 30,2	18,3 ± 33,3	24,4 ± 28,9	0,8
Vitalität				
Präoperativ (MW+SD)	59,5 ± 21,4	61,6 ± 18,1	61,6 ± 21,5	0,9
5 Tage postop. (Diff)	-9,1 ± 25,7	-10,8 ± 19,9	-16,4 ± 22,8	0,5
3 Monate postop. (Diff)	8,6 ± 24,9	3,5 ± 19,8	5,3 ± 21,4	0,7
Soz. Funktionfähigk.				
Präoperativ (MW+SD)	90,1 ± 22,0	95,1 ± 13,1	93,7 ± 13,8	0,7
5 Tage postop. (Diff)	-3,4 ± 29,1	2,4 ± 15,9	-0,8 ± 26,6	0,08
3 Monate postop. (Diff)	7,3 ± 23,5	3,8 ± 15,4	2,8 ± 19,6	0,8
Emot. Rollenfunktion				
Präoperativ (MW+SD)	75,8 ± 39,7	82,5 ± 25,3	74,4 ± 41,7	0,7
5 Tage postop. (Diff)	-12,6 ± 46,6	-2,1 ± 38,4	-8,6 ± 50,9	0,8
3 Monate postop. (Diff)	11,2 ± 52,2	20,7 ± 39,0	8,3 ± 57,0	0,8
Psych. Gesundheit				
Präoperativ (MW+SD)	75,2 ± 22,0	80,3 ± 14,5	80,8 ± 15,1	0,7
5 Tage postop. (Diff)	8,8 ± 20,7	5,5 ± 12,6	3,4 ± 16,0	0,8
3 Monate postop. (Diff)	5,9 ± 20,6	5,9 ± 11,5	1,8 ± 12,6	0,5
Kö.Rollenfunktion				
Präoperativ (MW+SD)	51,0 ± 41,1	42,0 ± 36,5	30,1 ± 45,6	0,1
5 Tage postop. (Diff)	-25 ± 51,0	-16,9 ± 38,9	-16,7 ± 39,6	0,8
3 Monate postop. (Diff)	28,5 ± 50,2	29,8 ± 48,4	35,8 ± 45,8	0,5

Präoperative Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Werte für den 5. postoperativen Tag und 3 Monate später werden als Differenz zu den jeweiligen präoperativen Daten angegeben. Positive Werte bedeuten eine Verbesserung, negative eine Verschlechterung der QoL.

3.3.2 Syndrom Kurtz Test (SKT)

Der SKT erfasst mittels neun Subtests Daten zu Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen. Die erfassten Testrohwerte werden zur Auswertung in Normwerte transformiert. Für diese Untersuchung wurden die beiden Subskalen „Aufmerksamkeit“ sowie „Gedächtnis“ zur Erfassung der kognitiven Leistungen genutzt. Für den SKT gilt, je höher die Werte, desto schlechter ist die kognitive Leistungsfähigkeit. Für beide Subskalen lässt sich ein signifikanter Zeitpunkteffekt nachweisen (Aufmerksamkeit $p < 0,001$; Gedächtnis $p < 0,001$). Ein Einfluß des verwendeten EKZ Systems auf das Ergebnis in beiden Subskalen ist nicht nachweisbar. Bei vergleichbaren präoperativen Ausgangswerten kommt es in allen Gruppen zu einer deutlichen Verschlechterung im postoperativen Verlauf. Am 5. postoperativen Tag sind diese Veränderungen am deutlichsten. Nach 3 Monaten haben sich die Aufmerksamkeitsleistungen gruppenübergreifend signifikant im Vergleich zu den präoperativen Werten verbessert ($p < 0,018$). Die Subscala „Gedächtnis“ weist Analogien zur Aufmerksamkeitsprüfung auf. Auch hier zeigen sich im postoperativen Verlauf in allen Gruppen Leistungseinbußen mit einem Tiefpunkt am 5. postoperativen Tag. Im 3 Monats Follow-up werden die Ausgangswerte erreicht und in Gruppe A und C noch verbessert.

Tabelle 9 SKT mit den Subskalen „Aufmerksamkeit“ und „Gedächtnis“.

SKT	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p Wert
Aufmerksamkeit				
Präoperativ (MW+SD)	0,6 ± 1,08	0,8 ± 1,3	0,6 ± 0,9	0,8
5 Tage postop. (Diff)	3,2 ± 2,8	3,0 ± 3,2	4,4 ± 4,1	0,2
3 Monate postop. (Diff)	-0,3 ± 1,1	-0,3 ± 1,5	-0,3 ± 1,2	0,1
Gedächtnis				
Präoperativ (MW+SD)	0,62 ± 0,9	0,7 ± 1,3	0,4 ± 1,0	0,8
5 Tage postop. (Diff)	2,5 ± 2,6	2,0 ± 2,2	2,9 ± 2,3	0,5
3 Monate postop. (Diff)	-0,3 ± 0,8	-0,03 ± 1,1	-0,2 ± 1,3	0,4

Präoperative Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Werte für den 5. postoperativen Tag und 3 Monate später werden als Differenz der Mittelwerte der postoperativen Daten zu den jeweiligen präoperativen Daten angegeben. Positive Werte bedeuten eine Verschlechterung, negative eine Verbesserung der kognitiven Leistung.

3.3.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die HADS-D misst über zwei Skalen die psychischen Störungen „Angst“ und „Depressivität“, wobei höhere Werte eine stärkere Ausprägung von Angst und Depressivität bedeuten.

Die Werte für die Subskala „Angst“ sind in allen drei Gruppen präoperativ am höchsten. Am 5.postoperativen Tag zeigt sich ein deutlicher Rückgang ($p < 0,001$). Dieser lässt sich bis zu 3 Monaten postoperativ noch nachweisen. Die Differenz zwischen präoperativer Messung und Messung nach 3 Monaten ist hoch signifikant in allen drei Gruppen ($p < 0,001$). Einen Gruppenunterschied findet sich nicht.

Bei den Depressivitätswerten sind die Ergebnisse analog. Die Subskala zeigt in allen Gruppen einen signifikanten Rückgang der Depression postoperativ ($p = 0,017$). Dieser Effekt ist drei Monate postoperativ noch nachweisbar. Im Vergleich mit den präoperativen Daten ergibt sich hier ein signifikanter Rückgang ($p = 0,004$). Auch für die Subskala „Depression“ konnte keine Signifikanz innerhalb der Gruppen gezeigt werden. Die Daten sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10 HADS mit den Subskalen „Angst“ und „Depression“.

HADS	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p Wert
Angst				
Präoperativ (MW+SD)	4,3 ± 3,9	2,8 ± 2,2	3,1 ± 2,9	0,2
5 Tage postop. (Diff)	-1,6 ± 3,4	-1,6 ± 2,1	-1,2 ± 2,9	1,0
3 Monate postop. (Diff)	-2,5 ± 3,9	-1,9 ± 2,1	-1,3 ± 3,3	0,1
Depression				
Präoperativ (MW+SD)	3,0 ± 3,8	1,6 ± 1,9	2,1 ± 3,0	0,2
5 Tage postop. (Diff)	-0,9 ± 3,8	-0,5 ± 2,2	-0,3 ± 3,3	0,2
3 Monate postop. (Diff)	-1,5 ± 3,6	-0,5 ± 1,9	-0,7 ± 2,9	0,9

Präoperative Daten werden als Mittelwert plus Standardabweichung angegeben. Die Werte für den 5. postoperativen Tag und 3 Monate postoperativ werden als Differenz zu den jeweiligen präoperativen Daten angegeben. Negative Werte bedeuten eine Verbesserung, positive Werte eine Verschlechterung von Angst und Depression.

3.3.4 Test of attentional Performance (TAP) Go/NoGo und Tonische Alertness

In der vorliegenden Studie wurden zwei unterschiedliche Aufmerksamkeitsarten (tonische Alertness und Go/NoGo) getestet. In die Auswertung flossen die Reaktionszeiten, die Anzahl der richtigen Reaktionen, die Anzahl der ausgelassenen richtigen Reaktionen und beim Go/NoGo-Untertest zusätzlich die Fehlreaktionen auf zu unterdrückende Reize ein. Für die Auswertung gilt, je höher die Werte desto größer ist das Defizit.

Der Verlauf der Reaktionszeiten in allen Gruppen ist ähnlich. Bei vergleichbaren Ausgangswerten kommt es am 5.postoperativen Tag zu einer signifikanten Leistungseinschränkung (tonische Alertness $p < 0,001$, Go/NoGo $p < 0,001$). Nach 3 Monaten erreichen die Patienten das präoperative Niveau, eine Verbesserung lässt sich nicht nachweisen.

Für die Go/NoGo Prüfung zeigt sich der geringste Anstieg der Reaktionszeiten in Gruppe A, die längsten Zeiten finden sich in Gruppe C (Gruppe A vs. C, $p = 0,019$). Nach 3 Monaten sinken die Werte wieder ab. Dabei weisen Patienten der Gruppe A eine Verschlechterung zum präoperativen Status auf. Unterschiede zwischen den beiden Mini-EKZ Systemen sind nicht nachweisbar. Bei den präoperativen Daten der Subskala „Tonische Alertness“ zeigen sich bereits signifikante Unterschiede in den Gruppen. Die Reaktionszeiten in Gruppe A sind im Vergleich zu Gruppe B signifikant niedriger (Gruppe A $245 \pm 27,6$ vs. Gruppe B $278,4 \pm 56,4$, $p = 0,012$). Am fünften postoperativen Tag steigen die Werte in allen drei Gruppen signifikant an. Im Vergleich der Gruppe A vs. Gruppe C wird ein Signifikanzniveau von $p = 0,03$ erreicht. Beide Mini-EKZ Gruppen zeigen vergleichbare Reaktionszeiten. Nach drei Monaten sinken die Reaktionszeiten auf ein ähnliches Niveau in allen drei Gruppen ab ($p < 0,001$). Sie bleiben aber deutlich über den präoperativen Werten. Die Differenz zwischen den Werten 3 Monate post und präoperativ zeigt eine signifikante Verschlechterung in allen Gruppen ($p = 0,001$). Der zeitliche Verlauf ist in Abbildung 17 dargestellt.

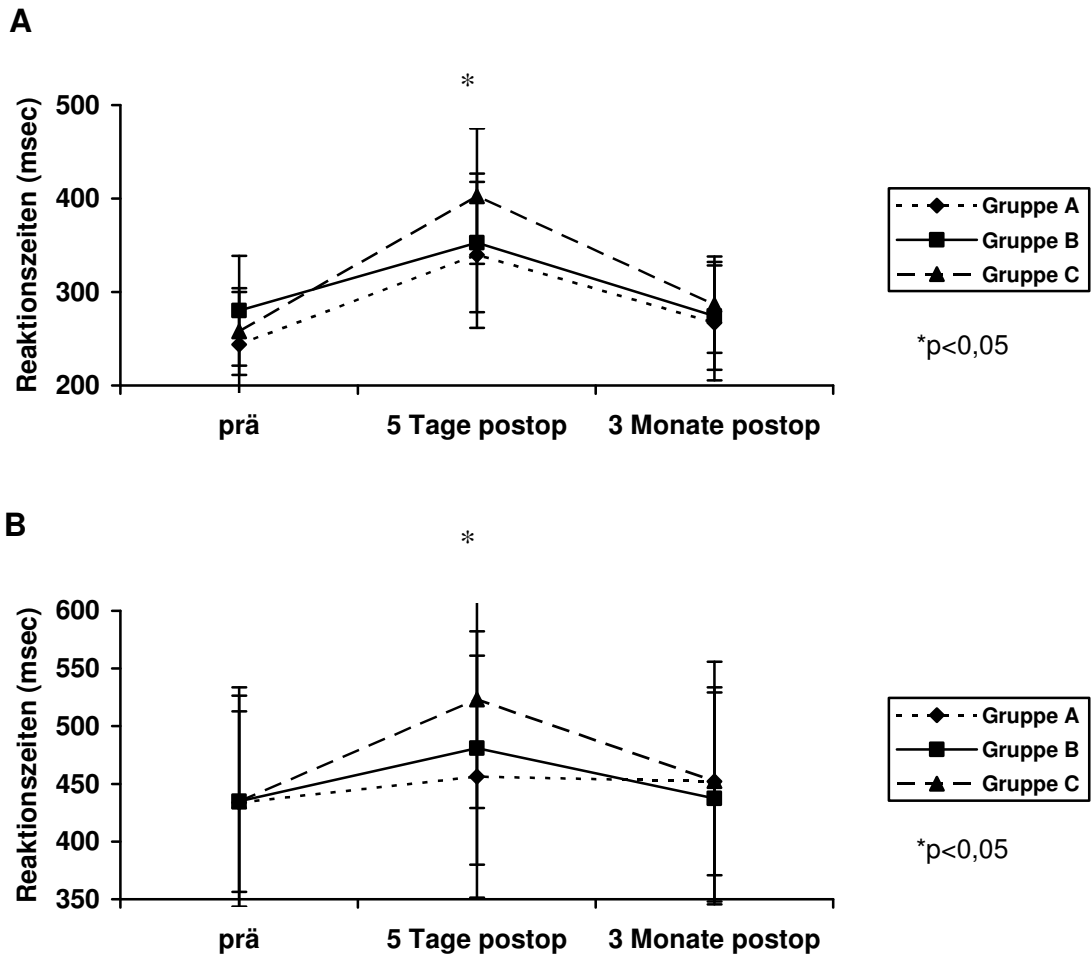


Abbildung 17 Zeitlicher Verlauf der Reaktionszeiten des TAP (A) „Alertness“ und (B) „Tonische Alertness“. Am 5. postoperativen Tag finden sich signifikant verlängerte Reaktionszeiten in Gruppe C vs. A, $p=0,03$.

3.3.5 Grooved pegboard test (GPB)

Die Ausgangswerte für beide Untertests unterscheiden sich nicht in allen drei Gruppen. Die höchsten Werte findet man jeweils am 5.postoperativen Tag, die eine signifikante Verschlechterung zum Ausgangswert darstellen (GPB dominante Hand $p < 0,001$; GPB nicht-dominante Hand $p < 0,001$). Nach 3 Monaten erreichen die Werte wieder das Ausgangsniveau.

Im Untertest für die dominante Hand finden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei der Testung der nicht-dominanten Hand zeigt sich ein ähnlicher Verlauf mit der größten Veränderung am 5. postoperativen Tag. Die Differenzen zu den präoperativen Werten sind in Gruppe C am größten (Gruppe A $18,1 \pm 35,3$, Gruppe B $22,4 \pm 19,5$; Gruppe C $36,6 \pm 44,7$; Gruppe A vs. C $p = 0,04$). Ein statistischer Vorteil eines der Mini-EKZ Systeme läßt sich nicht nachweisen. 3 Monate postoperativ sind keine Signifikanzen mehr nachweisbar. Die Werte und Signifikanzniveaus sind aus unten stehender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 11 GPB für die dominante und nicht-dominante Hand für alle Meßzeitpunkte.

GPB	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p Wert
dominante Hand				
Präoperativ (MW+SD)	114,1 ± 21,1	115,3 ± 28,0	112,0 ± 16,7	0,6
5 Tage postop. (Diff)	16,3 ± 18,6	17,7 ± 30,9	29,5 ± 43,1	0,5
3 Monate postop. (Diff)	4,9 ± 17,2	3,5 ± 11,9	0,3 ± 12,4	0,5
n.-dominante Hand				
Präoperativ (MW+SD)	115,8 ± 18,5	125,1 ± 30,9	116,3 ± 20,5	0,7
5 Tage postop. (Diff)	8,1 ± 35,3	22,4 ± 19,5	36,6 ± 44,7	0,04
3 Monate postop. (Diff)	2,5 ± 11,2	8,3 ± 21,2	4,5 ± 20,1	0,06

Präoperative Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Werte für den 5. postoperativen Tag und 3 Monate postoperativ werden als Differenz postop. minus präoperativ angegeben. Positive Daten bedeuten eine verlängerte Reaktionszeit.

3.3.6 Wortflüssigkeitstest

Beim Gruppenvergleich des Wortflüssigkeitstests zeigt sich bei vergleichbarer Ausgangslage eine deutliche Verschlechterung am 5. postoperativen Tag zu den präoperativen Daten in allen Gruppen ($p < 0,001$). 3 Monate postoperativ verbessern sich die Patienten in allen Gruppen im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Ein Unterschied zwischen den beiden Mini-EKZ findet sich nicht.

Tabelle 12 Wortflüssigkeitstest.

Wortflüssigkeitstest	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p Wert
Präoperativ (MW+SD)	22,3 ± 5,4	21,5 ± 5,0	22,5 ± 5,3	0,9
5 Tage postop. (Diff)	-0,5 ± 5,8	0,2 ± 6,4	-3,0 ± 5,5	0,3
3 Monate postop. (Diff)	3,7 ± 6,2	5,1 ± 6,3	2,2 ± 5,7	0,7

Präoperative Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Werte für den 5. postoperativen Tag und 3 Monate postoperativ werden als Differenz postoperativ minus präoperativ angegeben. Negative Zahlen bedeuten eine Verschlechterung, positive eine Verbesserung der Testergebnisse.

4 Diskussion

4.1 Durchführung und Praktikabilität

Bei allen Patienten ließ sich die Operation in der beabsichtigten Art und Weise am kardioplegierten Herzen durchführen. Alle Patienten überlebten den operativen Eingriff. Bei einem Patienten aus der Mini-EKZ Gruppe kam es in der Einleitung zu einem Rhythmusereignis, was letztlich zu einem notfallmäßigen Anschluß an die konventionelle HLM führte. Dieser Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen. Technische systembedingte Probleme (Luftaspiration oder Pumpen/ Oxygenatorversagen) konnten nicht beobachtet werden. Allerdings wurde mehrfach über eine ungenügende Entlastung des linken Ventrikels bei Exposition der zu revaskularisierenden Areale berichtet. Dies war oft mit einer Aortenklappeninsuffizienz I-II verbunden, so dass Patienten mit einem solchen Vitium von der Studie primär ausgeschlossen wurden. Durch den Verzicht auf ein venöses Reservoir musste sichergestellt werden, dass die venöse Linie zum einen optimal entlüftet und zum anderen sicher im Vorhof positioniert war. Eine zusätzliche Tabaksbeutelnaht um die Vorhofkanüle verhinderte eine Luftaspiration. Zusätzlich erforderte der Einsatz eines Mini-EKZ Systems eine intensivierete Zusammenarbeit sowohl mit der Kardiotechnik als auch mit den betreuenden Anästhesisten.

4.2 Klinische Daten

4.2.1 Demographie und Intraoperative Daten

Die untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters, der Geschlechterverteilung oder der Comorbiditäten. Die hier erhobenen Daten stimmen mit den Zahlen der Qualitätssicherung der Herzchirurgie (BQS) aus dem Jahr 2008 überein. Dies verdeutlicht, dass die Gruppe der hier untersuchten Patienten als repräsentativ angesehen werden kann.

Eine zunehmende Anzahl von Patienten wurde in den vergangenen Jahren unter Zuhilfenahme einer Mini-EKZ versorgt. Hinsichtlich der Praktikabilität und der Sicherheit des Systems sind viele Untersuchungen durchgeführt worden, die eine adäquate und sichere Versorgung der Patienten zeigen konnten

(Wiesenack et al. 2004; Remadi et al. 2006). In unserer Studie konnten alle koronaren Zielgefäße revaskularisiert werden. Dies unterstreicht die Anzahl der peripheren Anastomosen, die in allen hier zur Anwendung gekommenen Systemen nicht unterschiedlich waren (Gruppe A $3,0 \pm 0,8$; Gruppe B $3,1 \pm 0,9$; Gruppe C $3,2 \pm 0,8$; $p=n.s.$). Alle Operateure unserer Klinik führten die Eingriffe mit allen 3 Systemen durch. Dadurch war bei randomisiertem Studiendesign die Lernkurve für die einzelnen Systeme länger. Remadi et al. konnten im Rahmen einer prospektiven Analyse an 400 Patienten keinen Unterschied in den intraoperativen Zeiten nachweisen (Remadi et al. 2006). Diese Daten wurden von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt (Wiesenack et al. 2004; Liebold et al. 2001, 2006; Immer et al. 2007; Kofidis et al. 2008). Lediglich die Arbeitsgruppe um Nollert konnte im Vergleich eines Mini-EKZ Systems mit einer konventionellen HLM einen Trend zu einer längeren Bypass- und Aortenabklemmzeit finden (Nollert et al. 2005). Einschränkend muß man bei dieser Untersuchung jedoch feststellen, dass lediglich 15 Patienten in jede Gruppe eingeschlossen wurden. Unsere Daten für die OP Dauer, die EKZ-Dauer und die Aortenabklemmzeit waren in beiden Mini-EKZ Gruppen im Vergleich zur konventionellen EKZ deutlich verlängert. Für diese signifikant verlängerten intraoperativen Zeiten, gibt es mehrere Ursachen: Da es sich um relativ junge, „low risk“ Patienten handelte, erfolgte die Versorgung dieser Patienten komplett oder vorwiegend arteriell. Die Auswahl der Bypassmaterialien oblag dem Operateur. Bei Verwendung beider Brustwandarterien kam es daher zu einer verlängerten Operationsdauer. Da die Patienten in der Gruppe A häufiger unter Verwendung beider Brustwandarterien versorgt wurden (Gruppe A 43%, Gruppe B 16%, Gruppe C 13%, $p=0,07$), sind hier die Op Zeiten auch am längsten. Erschwerend kam hinzu, dass während der Anlage der Bypassanastomosen ein permanenter Blutfluß in den Koronarien zu finden war. Dies ist bereits mehrfach in der Literatur beschrieben worden (Immer et al. 2007). Letzlich war die Lernkurve beim Einsatz eines Mini-EKZ mit verantwortlich für unsere Resultate. Dies ist für unsere im Vergleich zur Literatur deutlich verlängerten EKZ- und Aortenabklemmzeiten verantwortlich.

4.2.2 Postoperative Daten

4.2.2.1 Mortalität

Die Mortalität lag in Deutschland im Jahre 2008 bei isolierter CABG bei 2,8 % (Gummert et al. 2009). In unserer Untersuchung betrug die Sterblichkeit in der Gesamtpopulation 2,5%. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen fanden wir nicht. Allerdings konnte eine aktuelle Metaanalyse randomisierter Studien eine Reduktion der Mortalität bei Einsatz einer Mini-EKZ nachweisen (Biancari et al. 2009).

4.2.2.2 Beatmungsdauer, ITS– und Krankenhausaufenthalt

Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Beatmungsdauer, Intensiv- und Krankenhausaufenthalt konnten wir nicht nachweisen. Dieser Punkt wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die zahlenmäßig größte Aufarbeitung der Erfahrungen mit Mini-EKZ Systemen erfolgte durch Ranucci (Ranucci et al. 2007). Diese wiesen in einer retrospektiven Analyse von über 3200 Patienten eine Verringerung des Aufenthaltes auf der Intensivstation und eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes um den Faktor 1,5-2 im Vergleich zur konventionellen HLM nach. Ein im Jahr 2007 veröffentlichter Erfahrungsbericht mit dem MECC® System zeigte ebenfalls eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes um einen Tag im Vergleich zur konventionellen HLM (Stalder et al. 2007). Allerdings berichten eine Vielzahl von Untersuchungen über keine klinisch messbaren Vorteile der Mini-EKZ Systeme die Intensivdauer, Beatmungszeit, Krankenhausverweildauer betreffend (Abdel-Rahman et al. 2006; Wiesenack et al. 2004; Remadi et al. 2005; Immer et al. 2005).

4.2.2.3 Organfunktionsstörungen

Im Rahmen dieser Untersuchung konnten wir keine Gruppenunterschiede hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender Organdysfunktionen, wie z.B. Akutes Nierenversagen, Myokardversagen, ARDS oder Schlaganfall nachweisen. Auch das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern war in allen Gruppen vergleichbar. Remadi et al. beschrieb in der umfangreichsten

prospektiv randomisierten Studie an 400 Patienten eine signifikant geringere Inzidenz an Akutem Nierenversagen und fokale neurologischen Defizits in der Mini-EKZ Gruppe (Remadi et al. 2006). Wiesenack et al. konnte diese Daten an einer Studienpopulation mit insgesamt 970 Patienten bestätigen (Wiesenack et al. 2004). Auch die Inzidenz für postoperatives Vorhofflimmern konnte durch den Einsatz einer Mini-EKZ deutlich verringert werden (Immer et al. 2007, Wiesenack et al. 2004). In unserer Untersuchung waren die Patientenzahlen zu gering, um Unterschiede aufzeigen zu können. Hier sind weitergehende Multizenteruntersuchungen erforderlich.

4.2.2.4 Blutverlust, Fremdblutbedarf

In unserer Untersuchung konnten wir keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Blutungsmenge und des Transfusionsbedarfes finden. Dieser Aspekt wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So konnte Biancari et al. im Rahmen einer Metaanalyse randomisierter Studien einen geringeren Fremdblutbedarf nachweisen (Biancari et al. 2009). Die Arbeitsgruppe um Perthel et al. untersuchte den Einfluß des reduzierten Primingvolumens auf die Hämodilution, die Blutungsmenge und den Fremdblutverbrauch (Perthel et al. 2007). Im Rahmen dieser prospektiv randomisierten Studie an 60 Patienten konnte eine deutlich geringere Blutungsmenge in der Mini-EKZ Gruppe verglichen mit der konventionellen EKZ mit damit verbundenen geringeren Verbrauch von Fremdblutpräparaten nachgewiesen werden. Hierbei war die Blutungsmenge um den Faktor 3 in der Mini-EKZ Gruppe verringert. Diese Ergebnisse wurden von einer Vielzahl anderer Arbeitsgruppen bestätigt (Boven et al. 2004; Beholz et al. 2005; Wiesenack et al. 2005; Ranucci et al. 2007; Puehler et al. 2009).

Im Gegensatz hierzu konnten andere Untersuchungen keine klinisch messbaren Vorteile der Mini-EKZ Systeme den Fremdblutbedarf betreffend nachweisen (Abdel-Rahman et al. 2006; Wiesenack et al. 2004; Remadi et al. 2005; Immer et al. 2005). Ursächlich für unsere Ergebnisse die Fremdblutgabe betreffend, sind der Einsatz des Cell Savers sowie das Retransfusionsmanagement. Zwar wurde bei allen Patienten, die mit einer Mini-EKZ operiert wurden, der Cell Saver eingesetzt, aber nicht jeder Patient bekam

eine Retransfusion seines Blutes. Dies war letztlich von zwei Faktoren abhängig. Betrag der Blutverlust über den Cell Saver weniger als 500 ml, so wurde das Blut nicht aufgearbeitet. Letztlich erfolgte die Retransfusion in Abhängigkeit vom Volumenstatus und der Hämodynamik des Patienten. Eine Retransfusion im Rahmen der postoperativen Nachsorge auf der Intensivstation fand nicht statt. Zusammenfassend kann man festhalten, dass unsere Untersuchung keinen klinisch messbaren Vorteil eines Mini-EKZ Systems zeigen konnte. Möglicherweise war die Patientenanzahl zu gering, um relevante Unterschiede zu zeigen. Hinzu kommen die deutlich verlängerten intraoperativen Zeiten, so dass zur abschließenden Klärung der Frage nach dem klinischen Vorteil Multicenterstudien notwendig wären.

4.3 Myokardiale Marker

Der Einfluß einer bestehenden Ischämie auf die eigenen Studienergebnisse konnte durch Festsetzung der Ausschlußkriterien ausgeschlossen werden. Die Ausgangswerte aller Patienten lagen unterhalb der Nachweisgrenze. Im weiteren Verlauf kam es zu einem Anstieg der myokardialen Marker in allen Gruppen. Dabei begann der Anstieg der CK und CK-MB am Ende der EKZ. Die maximalen Werte wurden 6 Stunden postoperativ erreicht. Bei dem Vergleich der Mini-EKZ Systeme mit dem konventionellen HLM System konnten signifikant niedrigere Werte für alle kardialen Parameter bis zu 6 Stunden postoperativ in den Mini-EKZ Gruppen nachgewiesen werden. Bei dem Vergleich der einzelnen Mini-EKZ Systeme fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Tendenziell waren die niedrigeren Werte in Gruppe A zu finden. Daraus ließ sich jedoch kein Einfluß einer Beschichtung auf unsere Ergebnisse ableiten. Unsere Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Resultaten überein. So beschrieb Immer et al signifikant niedrigere Werte für die CK-MB und das Troponin I im Rahmen einer prospektiven Analyse an über 150 Patienten mit einer isolierten KHK (Immer et al. 2007). Ein Nachteil dieser Untersuchung ist das nicht randomisierte Studiendesign. Die Auswahl des entsprechenden Systems erfolgte durch den Operateur. Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie an 400 Patienten konnte auch Remadi et al. signifikant niedrigere Troponin T Werte in der Mini-EKZ Gruppe nachweisen

(Remadi et al 2006). Arbeitsgruppen um Skrabal et al. und Schöttler et al. veröffentlichten ihre Ergebnisse an jeweils 60 Patienten im Rahmen einer prospektiven randomisierten Untersuchung. Die Ergebnisse hinsichtlich des Verlaufes der myokardialen Parameter sind analog zu denen der Arbeitsgruppe um Immer et al und Remadi et al. (Skrabal et al. 2007; Schöttler et al. 2008). Eine mögliche Erklärung für den signifikanten niedrigeren Verlauf der myokardialen Marker stellt der permanente Restblutfluß in den Koronarien dar, der beim Einsatz eines miniaturisierten HLM Systems immer vorhanden ist und den Lufteintritt in die Koronarien verhindern soll (Immer et al. 2007). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es bei Einsatz eines Mini-EKZ Systems zu einer signifikant geringeren Ausschüttung von kardialen Markern kommt. Allerdings lässt sich hieraus kein klinischer Vorteil der Mini-EKZ Systeme ableiten.

4.4 Entzündungsmarker

Die Anwendung einer HLM in Verbindung mit einem kardioplegischem Herzstillstand ist assoziiert mit einer komplexen Entzündungsreaktion. Wie in Kapitel 1 ausführlich beschrieben, ist 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 die bereits in Kapitel 1 beschriebenen technischen Modifikationen der HLM. Dass die Vermeidung der EKZ eine geringe Entzündungsreaktion zur Folge hat, haben vergleichende Studien Off-pump vs. konventionelle HLM hinreichend gezeigt (Schulze et al. 2000, Matata et al. 2000, Wan et al. 2004). Neuere Studien vergleichen den Einfluß eines mini-EKZ Systems im Vergleich zur konventionellen EKZ auf die Entzündungsreaktion. Die Ergebnisse sind heterogen. Signifikant niedrigere Interleukinwerte in der Mini-EKZ Gruppe fanden Fromes et al., Immer et al. und Ohata et al. (Fromes et al. 2002; Immer et al. 2007; Ohata et al. 2007). Andere Arbeitsgruppen hingegen konnten bei Verwendung einer Mini-EKZ keinen signifikanten Unterschied in der Ausschüttung von inflammatorischen Markern nachweisen (Beghi et al. 2006,

Mazzei et al. 2007; Nollert et al. 2005; Kofidis et al. 2008). Eine Schwierigkeit in der Interpretation dieser Untersuchungen besteht in der bei prospektivem Studiendesign geringen Patientenzahlen mit maximal 60 Patienten. Die größte prospektiv randomisierte Studie mit einer Patientenzahl von 400 untersuchte das CRP als Inflammationsmarker. Dieses war in der Mini-EKZ Gruppe signifikant niedriger (Remadi et al. 2006). Weitere Marker wurden jedoch nicht untersucht. Immer et al. untersuchte im Rahmen einer prospektiven Studie den Einfluß der Mini-EKZ Systeme u.a. hinsichtlich des postoperativen Auftretens von Vorhofflimmerns und der Ausschüttung von IL-6 und des Komplementfaktorkomplexes SC5b-9 (Immer et al. 2007). Hierbei zeigten sich in der Mini-EKZ Gruppe niedrigere Werte. Statistisch signifikant wurden diese für das Komplementsystem nach Protamingabe sowie für das IL-6 2 Stunden postoperativ. Nachteil dieser Untersuchung war das nicht randomisierte Studiendesign. Ein zusätzliches Problem bei der Interpretation der Daten ist die Tatsache, dass nicht alle untersuchten Inflammationsmarker eine Signifikanz zeigten. So konnten Untersuchungen eine Reduktion von IL-8 aber keinen Unterschied in der Ausschüttung von IL-6 in der Mini-EKZ Gruppe nachweisen (Ohata et al. 2007; Kofidis et al. 2008) Neuere Studien vergleichen die Mini-EKZ mit dem Off-pump Verfahren. In einer Untersuchung von Mazzei et al. wurden 300 Patienten randomisiert und entweder im Off-pump Verfahren oder unter Zuhilfenahme der Mini-EKZ koronarrevaskularisiert (Mazzei et al. 2007). Endpunkt diese Untersuchung war u.a. die Ausschüttung von IL-6 als Entzündungsmarker. Hier liessen sich in beiden Gruppen erhöhte Spiegel von IL-6 nachweisen. Die Werte waren in der Mini-EKZ Gruppe höher, erreichten aber nicht das statistische Signifikanzniveau. Ähnliches konnten Matata et al. im Rahmen einer randomisierten Studie an 20 Patienten, die entweder mit oder ohne EKZ operiert wurden, für den Komplementfaktor C3a, Plasma Elastase, IL-6, IL-8 und TNF alpha nachweisen. Auch hier fanden die Autoren höhere Werte für die o.g. Parameter, wenn die HLM zum Einsatz kam. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der HLM bei ansonsten gleichen Bedingungen zur Aktivierung der inflammatorischen Antwort führt (Matata et al, 2000).

In unserer Untersuchung war die Ausschüttung von IL-6, IL-8 und TNF alpha in allen 3 Gruppen ähnlich. Dies steht im Widerspruch zur aktuellen Literatur, die

neben der Reduktion von Fremdoberfläche und verringerter Hämodilution den Einsatz von kovalenten Heparinbeschichtungen als Vorteil der Mini-EKZ sehen (Fromes et al. 2002). Das von uns analysierte beschichtete Mini-EKZ System zeigte eine der konventionellen EKZ vergleichbare Sekretion aller Zytokine. Möglicherweise sind die verlängerten intraoperativen Zeiten und das grössere chirurgische Trauma durch Verwendung beider Brustwandarterien verantwortlich für diese Diskrepanz.

4.5 Hämatologie

Wie bereits oben aufgeführt, konnten wir keinen Unterschied in der Blutungsmenge und den gegebenen Fremdbluteinheiten nachweisen. Gleiches trifft für die Parameter einer Blutzellschädigung zu. Wir fanden keine relevanten Unterschiede im Verlauf von Leukozyten, Thrombozyten sowie des Hämoglobins und des Hämatokrits. Auch die Verwendung eines beschichteten Systems hatte keinen Einfluß auf diese Parameter. Dies ist vor dem Hintergrund der meisten veröffentlichten Arbeiten nur schwer zu erklären. Mehrere Untersuchungen beschreiben eine geringere Hämodilution am Ende der EKZ sowie einen geringeren Abfall der Leukozyten und Thrombozyten in der Mini-EKZ Gruppe (Fromes et al. 2002; Liebold et al. 2006; Schöttler et al. 2007). Dieser Effekt verschwand innerhalb von 24 Stunden postoperativ. Eine klinische Relevanz konnte nicht nachgewiesen werden. Lediglich Bein et al. beschrieben trotz Einsatzes eines Mini-EKZ Systems eine signifikante Hämodilution (Bein et al. 2004). Remadi et al veröffentlichten 2006 im Rahmen einer prospektiv randomisierten Untersuchung an 400 Patienten eine geringe Hämodilution mit daraus resultierender geringerer Notwendigkeit zur Fremdblutgabe. Diese betrug in der Mini-EKZ Gruppe 6 %, in der konventionellen HLM Gruppe 12 %.

Eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse stellen die im Vergleich zur konventionellen HLM Gruppe deutlich verlängerten EKZ und Aortenabklemmzeiten in der Mini-EKZ Gruppe dar. Der Grad der Hämolyse ist für eine gegebene HLM von der Zirkulationszeit abhängig. Zusätzlich zur Zirkulationszeit kommen verschiedene andere Faktoren wie Traumatisierung des Blutes im Oxygenator, Absaugen des Blutes in das Kardiotomiereservoi

und die Entstehung von turbulenten Strömungen im Perfusionsystem (Khuri et al. 1992, Kirklin et al. 1987). Je länger also die Zirkulationszeit, desto ausgeprägter sind die Veränderungen der korpuskulären Bestandteile des Blutes. Erschwerend kommt bei der Analyse der Literatur hinzu, dass die einzelnen Arbeiten sehr unterschiedlichen Angaben hinsichtlich des Primingvolumens der Mini-EKZ machen. Die Angaben variieren von 500 ml (Philipp et al. 2006; Fromes et al. 2002; Remadi et al. 2004; Wiesenack et al. 2004; Immer et al. 2005) bis 700 ml (Schöttler et al. 2007; Ranucci et al. 2007). In unserer Untersuchung betrug das Primingvolumen 760 ml und lag damit gering höher als in der Literatur beschrieben. Zusätzlich ist die Wahl der Kardioplegie für den Volumenhaushalt an der EKZ entscheidend. Bei Einsatz eines Mini-EKZ Systems ist eine Kardioplegieform zu wählen, bei der es zu keiner nennenswerten Volumenzunahme kommt. Ein Großteil der Publikationen, die ein Mini-EKZ System einsetzen, verwendeten eine volumensparende Kardioplegieform wie z.B. die Calafiore Kardioplegie. Bei dieser Kardioplegie werden im Durchschnitt 36-50 ml verbraucht (Philipp et al. 2006). Immer et al verwendeten einen „single shot“ einer kristalloiden Lösung (Immer et al. 2007). In unserer Untersuchung verwendeten wir eine Kardioplegieform, die eine zusätzliche Volumengabe von ca. 800 ml bedeutete. Die Kombination aus höherem Primingvolumen, der Kardioplegieform und dem Retransfusionsmanagement des über den Cell Saver gewonnenen Blutes ist für die in unserer Untersuchung gewonnenen laborchemischen Daten der Hämolyse und Hämodilution verantwortlich.

4.6 Komplementfaktoren C3, C4

Der Verbrauch von Komplementfaktoren als Zeichen der Aktivierung durch den Kontakt von Blut mit Fremdoberflächen und als Anzeichen einer allgemeinen inflammatorischen Antwort fand in allen 3 Gruppen in vergleichbarem Ausmaß statt. Bisher publizierte Arbeiten beschäftigten sich mit dem Thema der Oberflächenbeschichtung und Komplementaktivierung. So konnte eine deutliche Reduktion der Komplementaktivierung bei Verwendung einer Heparinbeschichtung nachgewiesen werden (Lilly et al. 2004). Vergleichende Studien, die sich mit der Komplementaktivierung und dem Einsatz einer Mini-EKZ beschäftigen, gibt es wenige. Lediglich Immer et al. konnte im Rahmen

einer prospektiven Untersuchung an 60 KHK Patienten signifikant geringere Werte für den terminalen Komplementfaktorenkomplex SC5b-9 innerhalb der ersten Stunden postoperativ nachweisen (Immer et al. 2007). Da in dieser Untersuchung das heparinbeschichtete System die längsten intraoperativen Zeiten hatte, ist die Aussagekraft der Komplementfaktoren eingeschränkt. Insgesamt erscheint die Patientenzahl zu gering, um statistisch signifikante Unterschiede nachzuweisen.

4.7 Neurologische Marker

Die Anwendung der EKZ kann mit einer individuell ausgeprägten zerebralen Schädigung einhergehen. Als Mechanismus der zerebralen Schädigung unter der EKZ werden die Hypoperfusion (Elefteriades et al. 1997; van Dijk et al. 2007), korpuskuläre und gasförmige Mikroembolien (Diegeler et al, 2000) sowie die inflammatorische Antwort diskutiert. Hierbei spielen chirurgische Manipulationen am aufsteigenden Teil der Hauptschlagader eine Schlüsselrolle. Die Kanülierung, Dekanülierung sowie das Klemmen der A. ascendens und das Lösen der Klemme sind verantwortlich für einen Großteil der Mikroembolien (Blauth et al. 1995). Die Isoform S 100 B hat sich in der Literatur als Marker für eine neuronale Schädigung etabliert. Die absolute Höhe des Serumspiegels scheint dabei mit dem Ausmaß der Schädigung zu korrelieren. In einer Kohorte von 190 Patienten untersuchten Georgiadis und Mitarbeiter im Rahmen einer prospektiven Untersuchung den prädiktiven Wert des S 100 B für postoperative neurologische Komplikationen (Georgiadis et al. 2000). Hierbei fanden sie eine diagnostische Sensitivität von 89 % und Spezifität von 79 % für das Auftreten schwerwiegender Komplikationen (Schlaganfall, Stupor, Koma). Allerdings war das Auftreten diffiziler neuropsychologischer Störungen nicht sicher anhand des S 100 B Verlaufs prognostizierbar. Die eigenen Studienergebnisse erbrachten eine signifikant niedrigere Konzentration des Neuromarkers im Plasma der Mini-EKZ Patienten. Die höchste Freisetzung fand sich am Ende der EKZ. Entsprechend der von Jönsson et al. beschriebenen Halbwertszeit von 25 min für das S 100 B im Blut kam es eine Stunde nach Beendigung der EKZ zu einem rapiden Abfall der Werte in allen Gruppen (Jönsson et al. 2004).

Die höchsten Werte fanden sich in der Gruppe der mit der konventionellen EKZ operierten Patienten. Die Werte normalisierten sich allerdings in den ersten 48 Stunden postoperativ wieder. Nachdem weitere Isoformen des S 100 B in multiplen Körperregionen wie z. B. dem Fettgewebe, Skelett- und Herzmuskel nachgewiesen werden konnten, ist die Hypothese des S 100 B hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen der Höhe des S 100 B Spiegels und der zerebralen Schädigung zu verwerfen. Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit der Herkunft des gemessenen S 100 B. Diese postulieren, dass der Hauptanteil des postoperativ gemessenen S 100 B aus extracerebralen Quellen, v. a. dem Mediastinalgewebe stammt (Anderson et al. 2000; Jönsson et al. 1999, 2004; Babin-Ebell et al. 2007). Die Arbeitsgruppe um Jönsson et al. halten die am Ende bzw. während der EKZ gemessenen S 100 B für falsch hoch und postulieren, dass nur 20% cerebralen Ursprungs sind. Die verbleibenden 80% sind Kontamination aus den bereits oben genannten Geweben. Dies unterstützen die Messungen im Kardiotomiereservoir und –sauger, die bis zu 7-fach erhöhte Konzentrationen an S 100 B enthielten. Zusätzlich wurden im prästernalen Wundblut bis zu 200-fach erhöhte Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten gemessen (Jönsson et al. 2004, Babin-Ebell et al. 2007). Dies legt die Vermutung nahe, dass durch Lipolyse und mechanische Manipulationen am Herzen extracerebrales S 100 B im Kardiotomiereservoir aufgefangen und anschließend in die systemische Zirkulation des Patienten zurückgegeben wird. Die Arbeitsgruppe um Westaby et al. untersuchte an 100 Patienten den Zusammenhang zwischen den postoperativen S 100 B Werten und den neuropsychologischen Störungen am 5 Tag postoperativ als auch 3 Monate später (Westaby et al. 2000). Um den Einfluß des extracerebral freigesetzten S 100 B zu eliminieren, kam in dieser Untersuchung kein Kardiotomiereservoir und –sauger zum Einsatz. Kontroverse Ergebnisse erbrachte die Untersuchung von Jönsson an 56 elektiven Bypasspatienten, die im Rahmen einer linearen Regressionsanalyse keinen Zusammenhang zwischen den Werten für das S 100 B und dem neuropsychologischen Outcome nachweisen konnte. Jedoch zeigte die multivariate Regressionsanalyse der gleichen Daten eine positive Korrelation zwischen den Werten für S 100 B am Ende der EKZ und des neuropsychologischen Outcomes und eine negative Korrelation für die Werte 1

Stunde postoperativ (Jönsson et al. 2004). Um den Einfluß des im Rahmen dieser Untersuchung eingesetzten Kardiotomiereservoirs zu minimieren, wurde die Kontamination durch extracerebrales S 100 B durch ein Kalkulationsmodell entsprechend der Kinetik des S 100 B herausgerechnet. Eine abschließende Klärung dieser Frage findet sich in der Literatur nicht. In unserer Untersuchung fanden sich signifikant niedrigere Werte bis zu 12 Stunden postoperativ in beiden Mini-EKZ Gruppen verglichen mit der konventionellen EKZ. Ein Unterschied zwischen den Mini-EKZ Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden. Es muß auch bei unseren Ergebnissen von einer Kontamination mit nicht cerebralen, d.h. mediastinalen S 100 B am Ende der EKZ ausgegangen werden. Allerdings ist bei der doch kurzen Halbwertszeit eine Kontamination nach 2 Stunden unwahrscheinlich und nach 4 Stunden bei normaler Nierenfunktion ausgeschlossen (Jönsson et al. 2004). Ob der doch deutliche Unterschied zwischen den Gruppen ausschließlich auf das Fehlen/Vorhandensein des Kardiotomiereservoirs und den Einsatz des Cell Savers zurückzuführen ist, bleibt jedoch ungeklärt. Es bleibt abzuwarten, welche Aussagekraft dem S 100 B nach einer Herzoperation in Zukunft zugeschrieben werden wird.

4.8 Neuropsychologische Testung

Die Anwendung der HLM in der Bypasschirurgie wird von einer signifikanten über die Jahre konstant gebliebenen Schlaganfall Inzidenz begleitet.

Insbesondere bei Patienten in fortgeschrittenem Alter scheint eine Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit trotz Verbesserung der chirurgischen Techniken und des perioperativen Managements nicht möglich zu sein. Das Institut für Qualität und Patientensicherheit (BQS) gibt für das Jahr 2007 eine Inzidenz für eine postoperative zerebrovaskuläre Komplikation (TIA, Schlaganfall oder Koma) von 1,3% an. Diese Daten beziehen sich auf Patienten, die ein zerebrovaskuläres Ereignis mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden erlitten und mit funktionell relevanten neurologischem Defizit entlassen wurden. Die Inzidenz steigt mit steigendem Alter, dem Einsatz einer IABP, einer eingeschränkten linsventrikulären Funktion sowie einer präoperativ bestehenden Stenose der Arteria carotis interna. Von diesen gut klinisch zu erkennenden neurologischen Störungen, sind die oftmals klinisch weniger apparenten neuropsychologischen Veränderungen zu unterscheiden. Diese umfassen sowohl mnestiche als auch kognitive Störungen, die in Einzelfällen noch Jahre nachweisbar sind (Newman et al. 2001; Selnes et al. 2001). Die Beurteilung weniger schwerer neurologische Beeinträchtigungen ist nur mit diffizilen Untersuchungsmethoden möglich. Dies erfordert jedoch sowohl einen hohen zeitlichen als auch technischen Aufwand. Das Fehlen einer einheitlichen internationalen Testbatterie zur Diagnostik dieser klinisch inapparenten Störungen, die uneinheitlich festgelegten Testzeitpunkte und eine fehlende einheitliche Definition einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) erschweren die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien. Die Arbeitsgruppe um Murkin et al. gaben mit dem "Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes after cardiac surgery" eine Empfehlung für neuropsychologische Tests heraus, die zur Anwendung kommen sollten (Murkin et al, 1995). Diese Empfehlung bezieht sich jedoch nur auf die zu testenden Fähigkeiten, wie z.B Motorik, verbale Gedächtnisleistung und eine Aufmerksamkeitsprüfung. Allerdings stehen zur Testung dieser Fähigkeiten eine Vielzahl möglicher Tests zur Verfügung. Wir erweiterten unsere Testbatterie um die Prüfung von Visomotorik und Geschwindigkeit. Die Auswahl

der hier durchgeführten neuropsychologischen Tests beruhte auf Untersuchungen und Erfahrungen der Arbeitsgruppe um Prof. Dahme (Prof. emeritus, Institut für Psychologie, Universität Hamburg). Dieser führte seit den späten 90er Jahren Untersuchungen zu neuropsychologischen Veränderungen nach Bypassoperationen mit oder ohne HLM durch. Ziel war es, aussagekräftige Testergebnisse zu erhalten bei hoher Akzeptanz durch den Patienten. Da es in der Literatur keinen festen Standard hinsichtlich der eingesetzten Tests gibt, ist die Vergleichbarkeit zu unseren Ergebnissen deutlich erschwert. Lediglich in Teilbereichen gibt es Überschneidungen zu denen in dieser Untersuchung zur Anwendung gekommenen Tests.

Die Veränderungen der subjektiven Wahrnehmung der Lebensqualität in vier von acht Subtests des SF-36 sind in allen Gruppen ähnlich und weisen auf eine allgemeine körperliche Beeinträchtigung im Rahmen der Operation und der Anästhesie hin. Diese Veränderungen treten unabhängig von der angewandten Operationsmethode auf. Auf der anderen Seite ist eine Beeinflussung der Testergebnisse durch psychische Faktoren wie z. B. Persönlichkeitsmerkmale und psychosoziale Faktoren gegeben. Gerade in der frühen postoperativen Phase spielen die Umgebung (stationärer Krankenhausaufenthalt) und das Schmerzempfinden eine wesentliche Rolle. Nach 3 Monaten haben sich in allen Gruppen die Werte für die körperlichen Subtests verbessert als Ausdruck der nach der Rehabilitationsmaßnahme wieder nahezu wiederhergestellten körperlichen Leistungsfähigkeit.

Bei der Testung von Aufmerksamkeit und Gedächtnis (SKT) ist durch den Einsatz von 5 Parallelversionen eine hochfrequente Prüfung dieser Bereiche möglich gewesen. Die Veränderung zum Ausgangswert war in allen 3 Gruppen hoch signifikant. Ursache dafür ist sicher der hier sehr früh gewählte Zeitpunkt nach der Operation. Eine Restwirkung von Narkose, der Einsatz von Schmerzmedikation und das OP Trauma an sich scheinen dafür hauptsächlich verantwortlich zu sein. Die besten Werte erzielten die Patienten der Gruppe A, die schlechtesten die Patienten der Gruppe C. Nach Erzigkeit lag am 5. postoperativen Tag keine Aufmerksamkeitsstörung, allerdings eine mittelschwere Gedächtnisstörung vor (Erzigkeit 2001). Nach 3 Monaten haben sich die Leistungen für Aufmerksamkeit und Gedächtnis in allen Gruppen verbessert mit einem Vorteil des beschichteten Mini-EKZ Systems (Gruppe A).

Diese langfristigen Unterschiede weisen auf längerfristige Vulnerabilitäts- und Erholungseffekte hin.

Für die Beurteilung von Angst und Depression zeigen sich im Vergleich zur Normalpopulation leicht erhöhte Werte. Die Gründe hierfür liegen in den individuellen, situativen Bewertung der anstehenden Prozedur. 5 Tage postoperativ schilderten alle Patienten eine gehobene Stimmungslage als Ausdruck der Entlastung der psychischen Anspannung. Daraus resultieren die verbesserten Werte in allen Gruppen. Nach drei Monaten liegen die Werte leicht unter dem Ausgangsniveau. Ein Unterschied zwischen den Gruppen lässt sich nicht finden.

Die Resultate des TAP zeigen einen ähnlichen Verlauf mit den größten Differenzen zu den präoperativen Werten am 5. postoperativen Tag in Gruppe C. Die Unterschiede zu Gruppe A erlangen eine statistische Signifikanz und bedeuten einen Vorteil für die Patienten der Gruppe A. Allerdings sahen wir keine Unterschiede zwischen beiden Mini-EKZ Gruppen.

Eine Vielzahl der zum Thema neurocognitive Störungen durchgeführten Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Vergleich On-pump vs. Off-pump Verfahren. Zamvar et al wiesen in einer randomisierten Untersuchung an 60 Patienten eine deutliche Verschlechterung neurocognitiver Leistungen in der On-pump Gruppe bis zu 10 Wochen nach der Operation nach (Zamvar et al, 2002). Eindrucksvoll wird der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen eine Woche postoperativ beim GPB für die non dominante Hand. Lediglich 7 % in der off-pump Gruppe dafür aber 48% der Patienten in der on-pump Gruppe zeigten hier eine Verschlechterung ihrer Leistungen. Bei den Mittelwertsvergleichen fanden wir ähnliche Ergebnisse mit niedrigeren Werten in der Mini-EKZ Gruppe, wobei die Patienten der Gruppe A einen Vorteil haben. Im Gegensatz dazu konnten andere Gruppen keine Unterschiede in den neuropsychologischen Tests im Vergleich On pump vs. Off pump sowohl in der frühen als auch im Langzeit follow-up finden (Stroobant et al. 2002; Dijk et al. 2007; Tully et al. 2008).

Der Wortflüsigkeitstest setzt Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen sowie eine spontane Wortproduktion und den Abruf lexikalisch-semantischen Wissens voraus. Auch hier finden sich die größten Veränderungen in der frühen postoperativen Tag. Bei allen neuropsychologischen Tests kommt es

frühpostoperativ zu einer Einschränkung der Leistung, die nach 3 Monaten nur noch in geringem Ausmaß nach zuweisen sind. Ein Zusammenhang mit der nicht mehr vorhandenen Narkosewirkung und Analgetikamedikation kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die besseren Resultate der Gruppe A beim TAP und GPB deuten auf einen längerfristigen Effekt der Heparinbeschichtung hin. In der Literatur sind ähnliche Ergebnisse beschrieben. So konnte Heyer et al. im Rahmen einer prospektiven Studie an 61 Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen, bessere Resultate in der Gruppe der beschichteten Systeme für den GPB der non-dominaten Hand nachweisen (Heyer et al. 2002). Insgesamt sind jedoch die Veränderungen in Gruppe A nicht so ausgeprägt, dass eine klare Aussage hinsichtlich des Vorteils der Heparinbeschichtung getroffen werden kann. Dies liegt sicher an der zu geringen Patientenzahl. Deshalb sind weitergehende randomisierte Multicenterstudien notwendig.

4.9 Einfluß der Heparinbeschichtung auf die Ergebnisse

Bereits eine Vielzahl klinischer Studien haben sich mit der Wirksamkeit und den Vorteilen eines heparinbeschichteten Systems im Vergleich mit unbeschichteten Systemen beschäftigt (Palatinos et al. 2003.; Perthel et al. 2007; Philip et al. 2006). Erschwert wird die Interpretation der Ergebnisse durch die geringen Patientenzahlen. Zusätzlich differieren sie in wichtigen Punkten, z.B. dem Antikoagulationsmanagement, dem Gebrauch eines komplett oder partiell beschichteten Systems, der Art der Heparinbeschichtung und den Studienendpunkten. Eine 2007 veröffentlichte Metaanalyse von Mangoush et al. wies eine signifikant geringere Fremdblutgabe, eine geringere Rate an Rethorakotomien, eine verkürzte Beatmungszeit sowie einen kürzeren Krankenhausaufenthalt nach. Allerdings konnte kein Effekt eines beschichteten Systems auf schwerwiegende andere Ereignisse (Mortalität, Herzinfarkt, low cardiac output, Apoplex) zeigen (Mangoush et al. 2007). In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Studie an 1218 Patienten, welche das PRECise System und das beschichtete MECC System verglichen, konnte eine verringerte Blutungsmenge sowie eine geringere Fremdblutgabe in der MECC Gruppe nachweisen (Haneya et al. 2009)

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Leitlinien der "Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists" von 2007 wider (Ferraris et al, 2007). Hier wird der Einsatz eines heparinbeschichteten Systems (komplett und inkomplett beschichtet) als ein blutsparendes System (Evidenz Level IIb) angesehen. Die Reduktion der Fremdoberfläche und der Einsatz biokompatibler Oberflächen kann zur Verringerung eines SIRS führen (Evidenz Level IIa). In unserer Studie konnte allerdings kein klarer Vorteil des heparinbeschichteten Systems gesehen werden. Wir fanden vergleichbare Blutungsmengen und die Anzahl der transfundierten Fremdbluteinheiten war ebenfalls nicht unterschiedlich. Klinisch hatte der Einsatz eines beschichteten Systems auch keine erkennbaren Vorteile. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bei der Freisetzung von Entzündungsmediatoren, myokardialen und hämatologischen Parametern erkennen. Bei der neuropsychologischen Untersuchung fanden sich nur in 2 der 7 Tests signifikant bessere Werte für das heparinbeschichtete Mini-EKZ System im Vergleich zur konventionellen HLM im

frühen postoperativen Verlauf. Dies deutet zwar auf einen geringen Vorteil der Heparinbeschichtung hin, ein Unterschied zwischen den beiden Mini-EKZ Systemen war allerdings nicht nachweisbar. Die Ursachen für unsere Ergebnisse sind multifaktoriell. Wir benutzten keine volumensparende Kardioplegieform. Letztlich ist das Retransfusionsmanagement bei Cell Saver Einsatz für diese Ergebnisse mit verantwortlich. Zu allen o.g. Punkten kommen noch die signifikant verlängerten intraoperativen Zeiten in Gruppe A hinzu. All diese Punkte vermindern möglicherweise den Effekt einer Heparinbeschichtung und eines Mini-EKZ Systems und machen daher weitergehende multizentrische Untersuchungen mit großen Patientenzahlen notwendig.

Insgesamt konnte im Rahmen unserer Untersuchung ein klinisch relevanter Vorteil eines Mini-EKZ Systems nicht nachgewiesen werden. Eine Attenuierung der Inflammationsreaktion mit einer geringeren Ausschüttung von Interleukinen blieb aus. Die Hämodilution und die Werte für die korpuskulären Blutbestandteile waren in allen Gruppen vergleichbar. Ein deutlicher Vorteil der Mini-EKZ bestand in der myokardialen Preservation mit signifikant niedrigeren Werten für CK, CK-MB und Troponin T. Zusätzlich war das S 100 B als neuronaler Marker bei beiden Mini-EKZ Systeme signifikant niedriger. Die neuropsychologischen Tests deuteten hier auf einen leichten Vorteil der Heparinbeschichtung hin. Eine klinische Relevanz dieser Punkte ließ sich aber nicht ableiten.

5 Limitationen

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um eine Single Center Studie. Das Patientenkollektiv einer einzigen Klinik ist nur bedingt repräsentativ, da spezifische regionale oder kulturelle Merkmale sowie Persönlichkeitsattribute, die Studie auf verschiedenen Ebenen beeinflussen können. Zusätzlich ist für eine abschließende Beantwortung der Fragestellung ein größeres Patientenkollektiv notwendig. Eine Multizenterstudie kann diese Einschränkungen mit umfangreicheren Daten bei größerer Heterogenität verringern.

In diese Untersuchung wurden alle elektiven Bypasspatienten ohne Vorliegen von Ausschlußkriterien eingeschlossen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 3 verschiedene EKZ Systeme eingesetzt. Da bei prospektiv randomisierten Studiendesign alle Operateure, unabhängig vom Ausbildungsstand, allen Systemen zugeordnet wurden, ist hier von einer verlängerten Lernkurve im Handling der Systeme auszugehen. Dies trifft auch auf die Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen (Kardiotechnik, Anästhesie) zu.

Obwohl ein Verzerrungseffekt der Daten durch Selektion aller möglichen bekannten relevanten Variablen minimiert sein sollte, ist eine Beeinflussung durch eine oder mehrere unbekannte Faktoren möglich.

6 Zusammenfassung

Der Einsatz der EKZ im Rahmen einer Koronarrevaskularisation führt zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten systemischen Entzündungsreaktion, welche u.a. für die Morbidität und Mortalität nach Bypassoperationen verantwortlich sind. Um diese negativen Effekte zu minimieren, wurden in den letzten Jahren technische Veränderungen und Modifikationen der EKZ vorgenommen. Die Mini-EKZ als geschlossenes System ohne Cardiotomiereservoir, mit reduzierter Fremdoberfläche und geringerem Primingvolumen stellt eine solche Modifikation dar. Insgesamt wurden 120 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen, in diese prospektiv, randomisierte Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in 3 Gruppen: Gruppe A= beschichtetes Mini-EKZ System (n=40), Gruppe B=unbeschichtetes Mini-EKZ System (n=40) sowie Gruppe C= konventionelle EKZ (n=40).

Diese 3 Gruppen wurden hinsichtlich verschiedener Labor- und klinischer Parameter analysiert. Es erfolgte die Analyse von myokardialen Marker (CK, CK-MB, Trop. T), von Entzündungsmediatoren (IL-6, IL-8, TNF alpha, CRP), von hämatologischen Parametern (Hb, Hkt, Thrombozyten, Leukozyten), von Komplementfaktoren (C3, C4) sowie vom neuronalen Marker S 100 B bis zu 48 Stunden postoperativ. Zusätzlich wurden 7 standardisierte neuropsychologische Tests (SKT, TAP-Test, Grooved-Pegboard-Test, Wortflüssigkeitstest) sowie Erhebungen zur QoL und zu Emotionen (Short Form 36, HADS) präoperativ, fünf Tage und drei Monate postoperativ durchgeführt.

Bei vergleichbaren präoperativen demographischen Daten fanden sich signifikant verlängerte OP-, EKZ- und Aortenabklemmzeiten in Gruppe A und B vs. C ($p < 0,001$) bei vergleichbarer Anzahl peripherer Anastomosen. Bei der Auswertung der postoperativen klinischen Daten zeigte sich kein Unterschied bei der Blutungsmenge, der Fremdblutgabe, dem Auftreten eines Myokardinfarktes und Vorhofflimmerns. Auch die Beatmungszeit und die Krankenhausverweildauer waren vergleichbar. Laborchemisch ist eine signifikant geringere Freisetzung aller myokardialen Marker in Gruppe A und B vs. Gruppe C bis 12 Stunden nachweisbar ($p < 0,05$). Ein Vorteil eines der beiden Mini-EKZ Systeme fand sich nicht. Der Verlauf der Freisetzung der

Interleukine, des TNF alpha und CRP war in allen Gruppen vergleichbar. Gleiches trifft für die hämatologischen Parameter zu. Bei der Analyse der Komplementfaktoren C 3 und C 4 zeigte sich ein deutlicher Verbrauch am Ende der EKZ mit einem Abfall der Werte um bis zu 50% und einen Anstieg 6 Stunden nach Beendigung der EKZ in allen Gruppen. Die Freisetzung des neuronalen Markers S 100 B war in Gruppe A und B im Vergleich zu Gruppe C signifikant geringer, $p < 0,001$. Dieser Effekt hält bis zu 12 Stunden nach Beendigung der EKZ an.

Bei allen neuropsychologischen Tests fällt eine signifikante Verschlechterung in den drei Gruppen im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert auf. Die Gruppenanalyse zeigt lediglich beim TAP und beim Grooved-Pegboard-Test für die nicht-dominante Hand am 5.postoperativen Tag signifikant bessere Werte für Gruppe A im Vergleich zu Gruppe C, $p = 0,03$. Unterschiede zwischen beiden Mini-EKZ Systemen sind nicht nachweisbar. Nach 3 Monaten sind auch diese Signifikanzen nicht mehr vorhanden.

Zusammenfassend kann man von einer signifikant geringeren myokardialen und neuronalen Antwort bei Einsatz eines Mini-EKZ Systems ausgehen. Diese waren jedoch klinisch nicht relevant. Diese Studie konnte keinen Vorteil eines der Systeme hinsichtlich der Inflammation und hämatologischen Parameter nachweisen.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortocoronare Bypassoperation
ANCOVA	Analysis of covariance
ASS	Acetylsalicylsäure
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CK-MB	MB-Isoenzyme der Creatinkinase
CRP	C-Reaktives Protein
C 3	Komplementfaktor C 3
C 4	Komplementfaktor C 4
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
KHK	Koronare Herzerkrankung
LIMA	Left internal mammarian artery
Mini-EKZ	Miniaturisierte extrakorporale Zirkulation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version
HMV	Herzminutenvolumen
HLM	Herz-Lungenmaschine
IL	Interleukin
MIC	Minimal invasive Surgery
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Off Pump Coronary Bypass Grafting
POCD	Postoperative cognitive Dyfunktion
PPS	Postperfusionsyndrom
PTCA	Perkutane transfemorale Coronarangioplastie
RES	Retikuloendothelialen Systems
RIMA	Right internal mammarian artery
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SF 36-	Health Survey short form 36
SPSS -	Statistic Package for the Social Sciences
SKT	Syndrom-Kurz-Test
TAP	Test of attentional performance
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TNF alpha	Tumornekrosefaktor alpha

8 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Rahman U, Martens S, Risteski P, Ozalasan F, Riaz M, Moritz Wimmer-Greinecker G. The use of minimized extracorporeal circulation system has a beneficial effect on hemostasis- a randomized clinical Study. *Heart Surg Forum* 2006; 9:E543-8.
2. Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiotomy suction on the brain injury marker S100beta after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:847-50.
3. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Lancet* 2002; 359:1194-9.
4. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1198-204.
5. Babin-Ebell J, Roth P, Reese J, Bechtel M, Mortasawi A. Serum S100B levels in patients after cardiac surgery: possible sources of contamination. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55:168-72.
6. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, Borrello B, Budillon AM, Bacciottini F, Friggeri M, Costa A, Belli L, Battistelli L, Gherli T. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1396-400.
7. Beholz S, Zheng L, Kessler M, Rucsche M, Konertz W. A new PRECISE (priming reduced extracorporeal circulation setup) minimizes the need for blood transfusions: first clinical results in coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2005; 8:E132-5.
8. Bein B, Caliebe D, Scholz J, Steinfath M, Tonner PH, Boenning A. A new cardiopulmonary bypass circuit with reduced foreign surface (CorX™): Initial clinical experience and implications for anaesthesia management. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:982-984.

9. Biancari F, Rimpiläinen R. Meta-analysis of randomized trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart* 2009; 95: 964-69.
10. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A. Biological effects of off-pump vs.on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24: 260-269.
11. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1300-3.
12. Bommer J, Von Sonntag C, Büchler N, Ritz. E. Diethylhexylphthalate leakage from dialysis tubing. *J. Artif organs* 1985; 504-508.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM., Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
14. Boven van WJ, Gerritsen WB, Waanders FG, Haas FJ, Aarts LP. Mini extracorporeal circuit for coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results. *Perfusion* 2004; 19: 239-246.
15. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:277-84.
16. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung. Auswertung isolierte Koronarchirurgie 2008:http://www.bqs-outcome.de /2008/ ergebnisse/ leistungsbereiche/koronarchirurgie/buaw/index_html/0007_QI.html [Stand:01.09.2009, 20.15]
17. Bullinger M, Kirchberger I. Manual zum SF-36 (SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand –Handanweisung). Hogrefe Verlag für Psychologie,1998, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
18. Burlina A, Zaninotto M, Sechiero S, Rubin D, Accorsi F. Troponin-T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1994;27:113-121.
19. Cameron D: Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: Cytokines and receptors *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: S1-S5. (suppl)

20. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S92-6.
21. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*. 1981;304:497-503.
22. Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:165-9.
23. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61: 1714-20.
24. Del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 886-90.
25. Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 184-90.
26. de Vroege R, Huybregts R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Linley G, Mutlu J, Jansen E, Hack E, Eijnsman L, Wildevuur C. The impact of heparin-coated circuits on hemodynamics during and after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2005; 29:490-7.
27. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, Schilling LO, Falk V, Rauch T, Mohr FW: Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69: 1162-1166.
28. Dijk van D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borts C, Jansen EWL, Grobbee DE, Jaegere PT, Kalkman CJ. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007; 297:701-08.
29. Donner-Banzhoff N, K. Held, U. Laufs, H.-J. Trappe, K. Werdan, H.-R. Zerkowski. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Version 1.8. *Deutsches Ärzteblatt* 2006;103: Bde. A-2968 / B-2584 / C-2484.
30. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA,

Nugent WC, Orszulak TA; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:e340-437.

31. Ebert AD. Neuropsychologische und neuropsychiatrische Defizite und deren Verlauf nach cardiochirurgischen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation. Unveröffentlichte Dissertation, 2000, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fakultät für Naturwissenschaften
32. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15: 15-19.
33. Edgerton JR, Dewey TM, Magee MJ, Herbert MA, Prince SL, Jones KK, Mack MJ. Conversion in off-pump coronary artery bypassgrafting: an analysis of predictors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1138-42.
34. Elefteriades J. Mini-CABG: A step forward to backward? The "pro" point of view. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 661-668.
35. Erzigkeit H. Manual zum SKT (Syndrom-Kurz-Test = Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen), 24. neu normierte Auflage, 2001, Formen A-E. GEROMED-GmbH, Erlangen.
36. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968; 5:334-9.
37. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown JR. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force. Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, Body S. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:S27-86.

38. Ferroni P, Speziela G, Ruvolo G, Giovannelli A, Pulcinelli FM, Lenti L, Pignatelli P, Criniti A, Tonelli E, Marino B, Gazzaniga PP. Platelet activation and cytokine production during hypothermic cardiopulmonary bypass- A possible correlation? *Thromb Haemost* 1998; 80: 58-64.
39. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardiothoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:569-75.
40. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2002; 22:527-533.
41. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75:329-332.
42. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven year follow-up. *JAMA* 1973; 223:792-4.
43. Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T: Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 138-147.
44. Gibbon JH jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine* 1954; 37: 171-187.
45. Green GE. Rate of bloodflow from the internal mammary artery. *Surgery* 1971; 70: 809-813.
46. Gulielmos V, Menschikowski M, Dill HM, Eller M, Thiele S, Tugtkin SM, Jaross W, Schüller S. Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting- a prospective randomized comparison of conventional and three minimally invasive surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:594-600.
47. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A. Cardiac surgery in germany during 2008. A report on behalf of the german society for thoracic and cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57:315-323.

48. Haneya A, Philipp A, Diez C, Ried M, Puehler T, Camboni D, Zausig Y, Lehle K, Schmid C. Comparison of two different minimized extracorporeal circulation systems: hematological effects after coronary surgery. *ASAIO J* 2009;55:592-7.
49. Hennein HA. Inflammation after cardiopulmonary bypass. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 2001; 5: 236-255.
50. Herrmann C, Buss U, Snaith RP: Manual zur HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version). Verlag Hans Huber 1995, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
51. Herold G und Mitarbeiter. Kapitel 2: Kardiologie. Gerd Herold (Hrsg.). Auflage 2010.
52. Heyer EJ, Lee KS, Manspeizer HE, Mongero L, Spanier TB, Caliste X, Esrig B, Smith C. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:37-42.
53. Høgevoid HE, Moen O, Fosse E, Venge P, Bråten J, Andersson C, Lyberg T. Effects of heparin coating on the expression of CD11b, CD11c and CD62L by leucocytes in extracorporeal circulation in vitro. *Perfusion*; 1997 12:9-20.
54. Immer FF, Pirovino C, Gygax E, Engelberger L, Tevæearai H, Carrel TP. Minimal versus conventional cardiopulmonary bypass, assesment of intraoperative myocardial damage in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surgery* 2005; 28:701-704.
55. Immer FF, Ackermann A, Gygax E, Stalder M, Engelberger L, Eckstein F, Tevæearai, Schmidli J, Carrel TP. Minimal Extracorporeal Circulation is a promising Technique for Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1515-21.
56. Jin R, Hiratzka LF, Grunkemeier GL, Krause A, Page US 3rd. Aborted off pump coronary artery bypass patients have much worse outcome than on pump or successful off-pump patients. *Circulation* 2005; 112:1332-7.
57. Johnsson P, Bäckström M, Bergh C, Jönsson H, Lührs C, Alling C. Increased S 100 B in blood after cardiac surgery is a powerful predictor of late mortality. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:162-8.

58. Jouven X, Schwartz PJ, Escolano S, Straczek C, Tafflet M, Desnos M, Empana JP, Ducimetière P. Excessive heart rate increase during mild mental stress in preparation for exercise predicts sudden death in the general population. *Eur Heart J* 2009;30:1703-10.
59. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Bäckström M, Bergh C, Blomquist S: S 100 B after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2202-08.
60. Jönsson H, Johansson P, Bäckström M, Alling C, Dautovic-Bergh C, Blomquist S. Controversial significance of early S100B level after cardiac surgery. *BMC Neurology* 2004; 4:24.
61. Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, Devol E, al-Gain S, al-Halees Z. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997; 85:97-103.
62. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A randomized comparison of off pump and on pump multivessel coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350:21-8.
63. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1955; 30:201-208.
64. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-857.
65. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW. Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purification* 1987; 5:168-178.
66. Ko W, Hawes AS, Lazenby WD, Calvano SE, Shin YT, Zelano JA, Antonacci AC, Isom OW, Krieger KH. Myocardial reperfusion injury. Platelet-activating factor stimulates polymorphonuclear leukocyte hydrogen peroxide production during myocardial reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:297-308.

67. Koh TW, Hooper J, Kemp M, Ferdinand FD, Gibson DG, Pepper JR. Intraoperative release of troponine T in coronary venous and arterial blood and its relation to recovery of left ventricular function and oxidative metabolism following coronary artery surgery. *Heart* 1998;80:341-348.
68. Kofidis T, Baraki H, Singh H, Kamiya H, Winterhalter M, Didilis V, Emmert M, Woitek F, Haverich A, Klima U. The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage. *Perfusion* 2008; 23: 147-51.
69. Koleso VI. Mammary artery- coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;54: 535-544.
70. Kopp R, Mottaghy K, Kirschfink M. Mechanism of complement activation during extracorporeal blood-biomaterial interaction: effects of heparin coated and uncoated surfaces. *ASAIO J* 2002; 48:598-605.
71. Krian A. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Presstext DGK 10/2007.
72. Lafayette Instrument. Manual: Grooved Pegboard Test, Model 32025, 2002, Rel. 9.2.03., Sagamore Parkway North, USA.
73. Lehrl S: Manual zum MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest - Version B), 3. überarb. Auflage 1995, PERIMED-spitta, Balingen, Deutschland.
74. Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:340-345.
75. Liebold A: Untersuchungen zur minimalen extrakorporalen Zirkulation (MECC). Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität Regensburg 2001.
76. Liebold A, Khosravi A, Westphal B, Skrabal C, Choi YH, Stamm C, Kaminski A, Alms A, Birken T, Zurakowski D, Steinhoff G. Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 268-276.
77. Lilly KJ, O'Gara PJ, Treanor PR, Reardon D, Crowley R, Hunter C, Shapira OM, Aldea GS, Lazar HL, Shemin RJ. Cardiopulmonary bypass:

- it's not the size, it's how you use it! Review of a comprehensive blood-conservation strategy. *J Extra Corpor Technol* 2004; 36:263-8.
78. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Golding LA, Taylor PC, Stewart RW. Free (aorta-coronary) internal mammary artery graft. Late results *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 827-31.
 79. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:855-72.
 80. Machler H, Gombotz H, Sabin K, Metzler H. Troponin-T as a marker of perioperative myocardial cell damage. *Adv Pharmacol* 1994; 31: 63-73.
 81. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, Newmann MF. Defining neuropsychological dysfunction after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1342-1347.
 82. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, Kinross J, Hayward M, Bartolozzi F, Darzi A, Athanasiou T. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:1058-69.
 83. Mannhalter C, Baumgartner-Parzer S. Interaktion von Plasmaproteinen mit künstlichen Oberflächen. In Tilsner V. Matthias Fr.(Hrsg.) *Thrombophilie und Antikoagulation 1994* Editiones Roche. Basel. Grenzach-Wyhlen.
 84. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:785-91.
 85. Mazzei V, Nasso G, Salamone G, Castorina F, Tommasini A, Anselmi A: Prospective Ransomized Comparision of Coronary Bypass Grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off pump Coronary Surgery. *Circ* 2007; 116:001-007.
 86. Metinko AP, Kunkel SL, Standiford TJ, Strieter RM. Anoxia-hyperoxia induces monocyte-derived interleukin-8. *J Clin Invest* 1992; 90:791-8.
 87. Moen O, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Andersson C, Hogasen K, Venge P, Mollnes TE, Kierulf P. Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1134-40.

88. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD 1 study. International study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857-861.
89. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumethal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1289-1295.
90. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B. Longitudinal assesment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; 344:395-402.
91. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, Mackensen GB, Monk T, Welsh-Bohmer KA, Blumenthal JA, Laskowitz DT, Mark DB. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 2006; 368:694-703.
92. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, Kur F, Christ F, Fraunberger P, Reichart B, Vicol C. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2326-32.
93. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, Tanaka H, Kobayashi Y, Ryomoto M, Yoshioka Y, Miyamoto Y. Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting. *J Artif Organs* 2007; 10: 92-95.
94. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, Astras G, Triantafillou K, Papadakis E, Lidoriki AA, Iliopoulou E, Melissari EN. A prospective, double-blind study on the effiacacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:129-35.
95. Panesar SS, Chikwe J, Mirza SB, Rahman MS, Warren O, Ra C, Negus J, Zacharakis E, Darzi A, Athanasiou T. Off pump coronary artery bypass Surgery may reduce the incidence of stroke in patients with significant left main stem disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56:247-55.
96. Pekna M, Hagman L, Haldén E, Nilsson UR, Nilsson B, Thelin S. Complement activation during cardiovascular bypass: effects of immobilized heparin. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:421-424.

97. Perthel M, Klingbeil A, El-Ayoubi L, Gerick M, Laas J. Reduction in blood product usage associated with routine use of mini bypass systems in extracorporeal circulation. *Perfusion* 2007; 22:9-14.
98. Philipp A, Schmid FX, Foltan M, Gietl M, Thrum A, Kobuch R, Rupprecht L, Arlt M, Birnbaum DE. Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme- Erfahrungsbericht aus über 1000 Anwendungen: *Kardiotechnik* 2006; 1:3-8.
99. Puehler T, Haneya A, Philipp A, Wiebe K, Keyser A, Rupprecht L, Hirt S, Kobuch R, Diez C, Hilker M, Schmid C. Minimal extracorporeal circulation: an alternative for on-pump and off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2009;87: 766-72.
100. Ranucci M, Isgro G. Minimally invasive cardiopulmonary bypass: does it really change the outcome? *Crit Care* 2007;11: R45.
101. Remadi JP, Rakotoariveelo Z, Marticho P, Benamar A: Prospective randomized study comparing coronary bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 2006; 1515:198.e1-198e.7.
102. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Agrawal A, Marshall K, Graham SH, Ley C, Ozanne G, Mangano DT. Adverse cerebral outcomes after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1996; 335:1857-1863.
103. Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S, Taylor KM. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:759-66.
104. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 1997;11: 341-354.
105. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Frater RMW. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. A six months assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84: 595-600.
106. Schächinger V und Zieher AM. Koronare Herzerkrankung. In: *Innere Medizin*. Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W. (Hrsg) 5. Auflage Urban & Fischer Verlag. München und Jena 2004, 227-242.

107. Schöttler J, Lutter G, Böning A, Soltau D, Bein B, Calieb D, Haake N, Schoeneich F, Cremer J. Is there really a clinical benefit of using minimized extracorporeal circulation for coronary artery bypass grafting? *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56:65-70.
108. Schulze C, Conrad N, Schutz A, Egi K, Reichenspurner H, Reichart B, Wildhirt SM. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc.Surg* 2000;48:364-9.
109. Selnes OA, Royall RM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Quaskey S, McKhann GM. Cognitive changes 5 years after coronary bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol* 2001; 58:598-604.
110. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 5; 360: 961-72.
111. Skrabal CA, Steinhoff G, Liebold A. Minimizing cardiopulmonary bypass attenuates myocardial damage after cardiac surgery. *ASAIO J* 2007; 53: 32-35.
112. Stalder M, Gyax E, Immer FF, Englberger L, Tevaearai H, Carrel TP. Minimized cardiopulmonary bypass combined with a smart suction device: the future of cardiopulmonary bypass? *Heart Surg Forum* 2007;10:E235-8.
113. Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen in Deutschland- Fachserie 12 Reihe 4 2008. www.destatis.de [Online im Internet.] URL:<http://www.ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1025345.pdf> [Stand:23.07.2010, 20.15]
114. Stroobant N, Van Nooten G, Belleghem Y, Vingerhoets G. Short-term and long term neurocognitive outcome in on-pump versus off pump CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002, 22:559-564.
115. Taylor KM. SIRS-The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1607-8.

116. te Velthuis H, Baufreton C, Jansen PG, Thijs CM, Hack CE, Sturk A, Wildevuur CR, Loisanse DY. Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:117-22.
117. Tully PJ, Baker RA, Kneebone AC, Knight JL. Neuropsychologic and Quality-of life Outcomes after coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22: 515-521.
118. Trites R : Grooved Pegboard Test. 1989, Lafayette Instruments, USA.
119. von Frey, Gruber M. Untersuchungen über den Stoffwechsel isolierter Organe. *Archiv für Anatomie und Physiologie. Physiologische Abteilung. Leipzig*1885; 9:519-532.
120. Van Snick J. Interleukin 6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990;8: 253-278.
121. Von Segesser LK, Weiss BM, Hänseler E, Bisang B, Leskosek B, Von Felten A, Turina M. Improved biocompatibility of heparin surface-coated ventricular assist devices. *Int J Artif Organs* 1992; 15:301-6.
122. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, Gluszko P, Niewiarowski S, Colman RW, Edmunds LH Jr. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1-9.
123. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 806-11.
124. Wan IY, Arifi AA, Wan S, Yip JH, Sihoe AD, Thung KH, Wong EM, Yim AP. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127:1624-31.
125. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive CareMed.* 1987; 13: 89-95.
126. Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Oeveren W, Bhatnagar N, Brown S, Halligan PW. Is there a relationship between Serum S 100 B

- Protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass?
J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119: 132-137.
127. Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg* 1998; 86:28-33.
128. Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum DE, Keyl C: Four years experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Org* 2004 28:1082-1088.
129. Zamvar-V, Williams-D, Hall-J, Payne-N, Cann-C, Young-K, Karthikeyan-S, Dunne-J. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325:1268-1272.
130. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S 100 B protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995;37:417-429.
131. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.02c (Handanw.), 1993, Psytest: Herzogenrath, Deutschland
132. Zimpfer D, Czerny M, Vogt F, Schuch P, Kraemer L, Wolner E, Grimm M. Neurocognitive Deficit following Coronary Artery Bypass Grafting: A prospective study of surgical patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 513-19.
133. Zylka-Menhorn V. Herzbericht 2006: Leistungsstarke Kardiologie. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; Bd. 104(42), A-2840.

8. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Detter für seine Betreuung und kritische Diskussion der Ergebnisse, der mir allzeit mit seinem Fachwissen zur Seite stand.

Ich danke den pflegerischen Mitarbeitern der Intensivstation und Dr. Kubik für die tatkräftige Unterstützung bei den Blutentnahmen.

Dr. Munif Haddad und seinem Team danke ich für die Durchführung der laborchemischen Untersuchungen.

Besonderen Dank gilt der Firma Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen und Medos AG, Stolberg für die finanzielle Unterstützung bei den laborchemischen Daten.

Professor Dahme und seinem Team danke ich für die Durchführung der neuropsychologischen Tests.

Zuletzt möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir das alles ermöglicht haben. Der größte Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern für Ihre Unterstützung, Geduld und Zuversicht.

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: