

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie der Technischen Universität München
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Lange)

**Einfluss verschiedener Füllungsmethoden der Herz-Lungen-Maschine
auf das extravasale Lungenwasser und den postoperativen
Verlauf bei koronaren Bypasspatienten**

Markus Niemeyer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. G. P. Eising
2. Univ.-Prof. Dr. P. Tassani-Prell

Die Dissertation wurde am 29.07.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 17.11.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

- 1.1 Historischer Überblick über die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation
- 1.2 Beeinträchtigung verschiedener Organe durch den kardiopulmonalen Bypass
- 1.3 Pathogenese der generalisierten Entzündungsreaktion

2 Fragestellung und Untersuchungsziele

3 Material und Methoden

- 3.1 Studienaufbau
 - 3.1.1 Patientengruppen
 - 3.1.2 Füllungszusammensetzung der Herz-Lungen-Maschine der verschiedenen Gruppen
 - 3.1.3 Studienein- und -ausschlusskriterien
- 3.2 Anästhesieverfahren
- 3.3 Herzchirurgischer Eingriff und kardiopulmonaler Bypass
 - 3.2.1 Standardtechnik des operativen Eingriffes
 - 3.2.2 Retrogrades autologes Priming
 - 3.3.3 Verschiedene Füllungsflüssigkeiten
- 3.4 Patientenüberwachung und Monitoring
 - 3.4.1 Intraoperative Überwachung
 - 3.4.2 Postoperative Überwachung
- 3.5 Studienprotokoll und Datenermittlung
 - 3.5.1 Klinische Datenerhebung
 - 3.5.2 Blutanalysen
 - 3.5.3 Flüssigkeitsbilanzermittlung
 - 3.5.4 Lungenfunktionsparameter
 - 3.5.5 Hämodynamische Daten und Datenermittlung mit dem COLD-System

3.6 COLD-System und das Extravasale Lungenwasser (EVLW)

3.6.1 Funktionelle Beschreibung des COLD-Systems

3.6.2 Das Extravasale Lungenwasser (EVLW)

4 Ergebnisse

4.1 Präoperative, intraoperative und postoperative Daten

4.2 Hämophysiologische Daten

4.3 Extravasales Lungenwasser

4.4 Kolloidosmotischer Druck

4.5 Hämoglobingehalt

4.6 Flüssigkeitsbilanzen

4.7 Laborparameter

4.7.1 Troponin T und CK-MB

4.7.2 Interleukine

4.7.3 Nierenfunktionsparameter

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

5.2 HES-Gruppe versus Kontrollgruppe

5.3 RAP-Gruppe versus Kontrollgruppe

5.4 HES-Gruppe versus RAP-Gruppe

6 Zusammenfassende Stellungnahme

7 Schlussfolgerung und Ausblick

8 Literaturverzeichnis

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

10 Danksagung

11 Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick über die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation

Obwohl bereits vor über 400 Jahren die Blutzirkulation des Menschen von Harvey beschrieben wurde, hat es bis in die frühen 50er Jahre des 20. Jahrhunderts gedauert, bis Operationen mit einem Blutzirkulations-Ersatzsystem möglich wurden. Als Wegbereiter zeigte La Gallois 1812, dass die extrakorporale Aufrechterhaltung der Blutzirkulation grundsätzlich möglich ist. Er transfundierte Blut in die Carotiden von enthaupteten Kaninchen und hielt so eine kontinuierliche Blutzirkulation aufrecht (Stammert 1997 #185, Le Gallois 1812 #98). Für eine sinnvolle extrakorporale Zirkulation (EKZ) ist das externe Anreichern des venösen Blutes mit Sauerstoff notwendig. Hierzu beschrieben Ludwig und Schmidt 1869 erstmals, dass defibriertes Blut durch Schütteln mit Gas in einem Ballon oxygeniert werden kann (Ludwig 1869 #105). 1884 entwickelten Frey und Gruber den Prototypen einer Herz-Lungen-Maschine (HLM). Sie tauchten dazu einen rotierenden Zylinder in ein venöses Blutreservoir und setzten dieses System einer sauerstoffreichen Umgebung aus. Der feine Blutfilm an der Innenseite des rotierenden Zylinders stellt hierbei die Gasaustauschstelle dar. Dieses System wird als Filmoxygenator bezeichnet. Unabhängig von dem erfolgreich gewährleisteten Gasaustausch erschien die stattfindende Koagulation des Blutes bei Kontakt mit fremden Oberflächen jahrelang als ein unüberwindbares Problem. Erst 1916 gelang dem Medizinstudent Jay Mc Lean mit der Entdeckung des Heparins und seiner antikoagulativen Wirkung ein entscheidender Fortschritt (McLean 1916 #115). Damit waren die beiden wesentlichen Grundpfeiler einer Herz-Lungen-Maschine zur Gewährleistung einer extrakorporalen Zirkulation geschaffen.

Am 20. Mai 1953 wurde in Philadelphia schließlich das erste Mal eine Herz-Lungen-Maschine bei einer Operation am Menschen angewendet. Gibbon setzte eine so genannte Rollerpumpe ein, die bis heute Verwendung findet.

Hierbei wurde bei einem 18-jährigen Patienten Heparin als Antikoagulant zusammen mit einem Filmoxygenator eingesetzt und dessen Atriumseptumdefekt erfolgreich verschlossen.

Dieser Erfolg ließ sich jedoch nicht reproduzieren und so verstarben in den folgenden vier Operationen unter Verwendung der oben beschriebenen Herz-Lungen-Maschine alle Patienten. Dieser Misserfolg führte dazu, dass Gibbon den Glauben an die Möglichkeiten der extrakorporalen Zirkulation verlor und die Forschung in diesem Gebiet aufgab. John W. Kirklin griff 1955 in der Mayo Klinik Texas die Technik von Gibbon wieder auf und operierte erneut 8 Patienten mit einem neuartigen Oxygenierungssystem, dem so genannten Schirmoxygenator. Dabei wird der zu oxygenierende Blutfilm über eine Art Platte (Schirm) geleitet, die sich in einer mit Sauerstoff angereicherten Kammer befindetet. Daraus entwickelte sich die erste standardisierte Herz-Lungen-Maschine, die Mayo-Gibbon Herz-Lungen-Maschine. Sie wurde auch in Europa 1959 in Düsseldorf von Derra und Löhr erstmals eingesetzt. 1967 wurde der erste aorto-koronare Bypass operiert, wobei die dafür nötige extrakorporale Zirkulation von der Mayo-Gibbon-Maschine gewährleistet wurde. Zuvor wurde sie ausschließlich bei Korrekturoperationen kongenitaler Herzfehler verwendet. Ersatz für die aufwendigen Filmoxygenatoren fanden 1956 Dewall und Lillehei mit den so genannten Gasdispersionsoxygenatoren. Mit diesen nur noch aus einer venösen Kammer mit Sauerstoffeinlass und Entschäumungskammer bestehenden wesentlich einfacheren Oxygenatoren konnten das nötige Füllungsvolumen der HLM deutlich reduziert werden. Damit konnte die Sauerstoffsättigung des extrakorporal oxygenierten Blutes bis auf 95 % angehoben werden.

Dennoch stieß man auf ein weiteres Problem. Man erkannte, dass der direkte Kontakt zwischen Gas und Blut zu einer Schädigung der Blutbestandteile führt. In Anlehnung an die Natur entwickelte man deshalb Membranen, die ähnlich der alveolaren Kapillarmembran diesen direkten Kontakt vermeiden sollten.

Die folgenden Jahre der Entwicklung der Herz-Lungen-Maschinen standen vornehmlich im Zeichen der Verkleinerung dieser Membranen und in der Optimierung des Gasaustausches, um die Kontaktflächen zwischen Blut und Fremdoberflächen zu minimieren. Eine weitere Optimierungsmöglichkeit wurde mit der Identifikation von laminaren Strömungsmustern des Blutes innerhalb des Oxygenators erzielt. Durch die Fließeigenschaften des Blutes wurden in den Randgebieten des Blutstromes Plasmaschichten mit extrem langsamer Fließgeschwindigkeit entdeckt, in denen eine hohe Gasdiffusion bei geringer Gaszufuhr stattfindet. Durch das gezieltere Ausnutzen dieses Effektes konnten die Membranen und damit die Kontaktflächen zwischen Blut und Fremdkörper weiter verkleinert werden.

Moderne Oxygenatoren besitzen heute Membranen aus mikroporösem Polypropylen. Der Gasaustausch findet über eine Kunststoffkapillarmembran statt.

Die Rollerpumpe wird mit Beginn der siebziger Jahre zunehmend durch die Zentrifugalpumpe ersetzt, die die Blutsäule schonender beschleunigt anstatt diese zu komprimieren. Dennoch arbeiten nach wie vor bei über 60% der verwendeten Herz-Lungen-Maschinen heute noch Rollerpumpen.

1.2 Beeinträchtigung verschiedener Organe durch den kardiopulmonalen Bypass

Folgen der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) bei Operationen am Herzen und an herznahen Gefäßen für unterschiedliche Organsysteme wurden schon frühzeitig entdeckt und mehrfach beschrieben (Kirklin, 1991 #88, Kirklin, 1983 #90). Klinisch manifestieren sich diese Folgen vor allem in Lunge, Herz, Gehirn und innerhalb des Gerinnungssystems.

Renale Dysfunktionen treten als Folge der Veränderung der hämodynamischen Parameter wie Blutdruck und Herz-Lungen-Maschine (HZV) auf und reichen von einer Verminderung der

Ausscheidung bis hin zum akuten Nierenversagen (Asimakopoulous 1999 #7, Mangano 1998 #109, Dehne 1995 #39). Die verminderte Perfusion und somit Hypoxie des Darmes kann zu einer mukösen Azidose, Ulzerationen und Endotoxinausschüttung führen.

Zerebrale Schäden können durch die künstlich induzierte Hypothermie verringert werden. Dennoch kommen EEG-Veränderungen und generelle Gewebeschwellungen vor (Sotaniemi 1983 #184, Laursen 1986 #97, Harris 1998 #70). Die klinische Symptomatik reicht von Gedächtnisstörungen über Halbseitensymptomatik bis hin zu letalen zerebralen Schäden (Mills 1993 #123, Sotaniemi 1983 #184).

Das chirurgischen Trauma (Asimakopoulos 1999 #7, Gu 1999 #66), die Ischämiezeit von Herz und Lunge während des kardiopulmonalen Bypasses (Boyle 1996 #21, Friedman 1994 #54, Richter 2000 #148), der Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen des Schlauchsystems der HLM (Boyle 1997 #22), die schädigenden Wirkung der Rollerpumpe auf zelluläre Bestandteile des Blutes durch Scherkräfte sowie die Reperfusion des Herzens und der Lunge nach dem ischämischen Intervall stellen Probleme der HLM dar.

Der Anstieg des extravasalen Lungenwassers und das Myokardödem als Folge des Anstiegs des mikrovaskulären Filtrationsdruckes sowie der Verringerung des kolloidosmotischen Druckes (KOD) spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der „generalisierten Entzündung“ (Boldt, 1985 #18, Boldt, 1986 #19, Bold, 1999 #17). Die Füllung der HLM besteht normalerweise bei Erwachsenen aus kristalloider Flüssigkeit. Die Hämodilution, die mit dem Anlaufen der Herz-Lungen-Maschine passiert, äußert sich in dem Abfall des kolloidosmotischen Druckes. Eiweißverluste ergeben sich aus der Anlagerung von Eiweißen an die künstlichen Oberflächen der Schlauch-, Oxygenator- und Zentrifugensysteme (ca. 1,5–2 qm) (Schüpbach 1984 #166). Hämodilution und Eiweißverlust verursachen schließlich den genannten Abfall des kolloidosmotischen Drucks um ca. 50% von 21 – 24 mmHg auf 10 – 14 mmHg (Tassani 1999 #191).

Die treibende Kraft für den Flüssigkeitsaustausch in der Mikrozirkulation ist die Differenz des transvaskulären hydrostatischen und kolloidosmotischen bzw. onkotischen Druckunterschieds. Der effektive Filtrationsdruck ergibt sich somit aus dem mikrovaskulären Druck und dem hydrostatischen Druck, sowie dem onkotischen Druck des Plasmas und der interstitiellen Flüssigkeit (Schad, 1996 #160).

Die frühe postoperative Phase nach EKZ ist gekennzeichnet durch die Einschränkung der linksventrikulären Funktion, die Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und des pulmonalen Blutdruckes. So kommen in dieser Situation der intravaskulär niedrige onkotische und der erhöhte hydrostatische Druck zusammen und erhöhen so innerhalb der Mikrozirkulation der Lunge den effektiven kapillären Filtrationsdruck in der Lunge. Die vermehrte interstitielle Flüssigkeitsansammlung kann somit zur Funktionseinschränkung der Lunge bis hin zum Lungenödem führen (Friedmann 1994 #54, Bold 1985 #18).

Die optimale Füllungszusammensetzung der extrakorporalen Zirkulation zur Vermeidung oder zumindest Verminderung von Organdysfunktionen und der generalisierten Entzündungsreaktion ist noch Gegenstand kritischer Diskussion (Boldt, 1999 #17).

In der folgenden Arbeit wird untersucht, ob mit Hilfe einer hyperonkotischen extrakorporalen Zirkulationsfüllung oder dem so genannten „retrograden autologen Priming (RAP)“ die extravaskuläre Lungenwasserbildung, die generalisierte Entzündungsreaktion und die kardiopulmonale Funktion bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen, positiv beeinflussen werden kann.

1.3 Pathogenese der generalisierten Entzündungsreaktion

Die EKZ verursacht eine ausgeprägte Immunantwort (Kirschfink 1997 #92, Boyle 1997 #22, Courtney 1994 #35). Dieses so genannte „systemic inflammatory response syndrome (SIRS)“ betrifft den gesamten Körper und gilt deshalb als generalisierte Reaktion (Butler 1993 #26).

Auch wenn bei einer Mehrzahl der Patienten die generalisierte Entzündungsreaktion mit nur geringer klinischer Symptomatik verläuft, gewinnt diese trotz der geringen Letalität von 1-2% angesichts der steigenden Anzahl an Herzoperationen bei älteren Patienten zunehmend an Relevanz (Hill, 2000 #76; Iyer 1993 #82, Wesselink 1997 #212).

Neben dem intrinsischen Weg der Gerinnungskaskade mit Komplementfaktoren C3a und C5a (Kirklin 1983 #90), Bradykinin und Kallikrein (Courtney 1994 #35), Proteinasen wie z.B. Elastase (Butler 1993 #26), Makrophagen und von geschädigten Zellen produzierten proinflammatorische Zytokinen wie IL-2, IL- 6, IL-8, TNF- α und NO (Hall 1997 #68, Royston 1997 #156, Wan 1996 #207, Butler 1993 #26) werden neutrophile Granulozyten aktiviert, die zusammen mit freien O₂-Radikalen und zytotoxischen Substanzen verschiedene Gewebe schädigen (Kirschfink 1997 #92, Finn 1993 #47, Boyle 1999 #20, Hill 1996 #75, Larson 1996 #96, Ratliff 1973 #141, Tanita 1999 #189).

Die primäre Reaktion des Organismus auf eine stimulierende Noxe wie z.B. Gewebeerstörung nach Ischämie, Endotoxine oder Immunkomplexe hat physiologischerweise die Inaktivierung der Noxe sowie die Einleitung eines reparativen Heilungsprozesses zum Ziel. Die hierfür notwendige Aktivierung von komplexen interagierenden humoralen und zellulären Abwehrsystemen birgt jedoch auch das Risiko der Beeinträchtigung von gesundem Gewebe.

Die systemische Entzündungsreaktion während herzchirurgischer Eingriffe beginnt bereits während der EKZ und erreicht einen Höhepunkt in den ersten postoperativen Stunden.

2 Fragestellung und Untersuchungsziele

Bei Herzoperationen, die mit Hilfe der HLM durchgeführt werden, kommt es zur Einschränkung der kardialen und der pulmonalen Funktion. Es soll nun diskutiert werden, inwieweit der Kolloidosmotische Druck (KOD) bzw. die Ausprägung der Hämodilution während der EKZ für die Entstehung interstitieller Ödeme, insbesondere der Lunge, verantwortlich gemacht werden kann. Darüber hinaus soll gezeigt werden, ob sich die Änderung der Flüssigkeitsfüllung der EKZ auf das Ausmaß der perioperativen systemischen Entzündungsreaktion auswirken kann. Es soll weiterhin untersucht werden, ob die veränderte Perfusionstechnik Einfluss auf die postoperative Morbidität nehmen kann. Dies ist von klinischer Bedeutung, da in den letzten Jahren durch den medizinischen Fortschritt zunehmend ältere Patienten mit schon präoperativ eingeschränkter kardialer und pulmonaler Funktion zur Herzoperation kommen. Eine Verbesserung der Perfusionstechnik könnte entscheidende Vorteile für dieses Krankengut beinhalten.

Die Untersuchung wurde an drei Patientengruppen durchgeführt.

In allen drei Patientengruppen soll das extravasale Lungenwasser (EVLW) mittels der Doppelindikatormethode mit Hilfe des 'COLD'-Systems der Firma Pulsion perioperativ quantifiziert werden. Die Veränderung der Füllungszusammensetzung und -menge der HLM soll hinsichtlich ihrer Auswirkung auf das EVLW und den postoperativen Verlauf untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. In allen drei Gruppen werden zusätzlich die Entzündungsparameter erfasst und mit den verwendeten Füllungsflüssigkeiten korreliert.

3 Material und Methodik

3.1 Studienaufbau

Die prospektive, randomisierte Studie wurde im Deutschen Herzzentrum München von September 1999 bis September 2000 durchgeführt.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Fakultät der Technischen Universität München genehmigt. Alle Patienten wurden nach dem „Informed Consent“-Modell aufgeklärt und bestätigten mit der Unterschrift auf dem Studien-Aufklärungsbogen das Einverständnis zur Teilnahme.

3.1.1 Patientengruppen

Vom September 1999 bis zum September 2000 wurden 32 Patienten untersucht. Alle Patienten, bei denen eine elektive koronare Bypass-Operation mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation im genannten Zeitraum durchgeführt wurde, kamen grundsätzlich für die Studienteilnahme in Frage. 32 Patienten erfüllten die nachfolgend genannten Einschlusskriterien und wurden zufällig in eine der drei Patientengruppen randomisiert. Hierzu wurde per Losverfahren eine der drei nachfolgend genannten Füllungsvarianten der Herz-Lungen-Maschine ausgewählt. Die drei Behandlungsgruppen waren:

- Kontrollgruppe: Füllung des Schlauchsets der EKZ mit kristallinen Lösungen
- HES-Gruppe: Füllung der EKZ mit einer hyperonkotischen Lösung (Hydroxyethylstärke)
- RAP-Gruppe: Verminderung des kristalloides Füllungsvolumens der EKZ durch das so genannte Retrograde Autologe Priming (RAP)

Die 11 Patienten der Kontrollgruppe erhielten die routinemäßig übliche hyponkotische Füllung der Herz-Lungen-Maschine mit 1100ml Ringer-Laktatlösung mit einem kolloidosmotischen Druck von 0mmHg. Darüber hinaus enthielt das Füllungsvolumen Mannitol 20%, (3ml/kg Körpergewicht), Natriumbikarbonat 4,2% 5ml/kg, Inzolen 20ml (=5,55 mmol K⁺, Köhler Alsbach) und Heparin 5000IU (Rathiopharm, Ulm)

Die 10 Patienten der HES-Gruppe erhielten anstelle des oben beschriebenen Standards eine hyperonkotische Füllung mit 1100ml Hydroxyethylstärke HES 10% mit einem kolloidosmotischen Druck von 68mmHg (Fresenius, Bad Homburg) sowie zuzüglich die oben genannten Inhaltsstoffe (siehe Tabelle 1).

Die 11 Patienten der RAP-Gruppe erhielten ein so genanntes 'Retrogrades Autologes Priming'. Dabei wurde das kristalloide Standardfüllungsvolumen vor Beginn der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) über den arteriellen und venösen Schenkel in ein Rezirkulationsbehälter drainiert. Die genaue Methodik wird in Kapitel 3.2.2 beschrieben. Damit sollte das nötige Füllungsvolumen des EKZ-Reservoir und die damit eintretende Senkung des kolloidosmotischen Druckes (siehe KOD der Kontrollgruppe, beschrieben in Kapitel 4.4) während der EKZ erheblich reduziert werden.

3.1.2 Füllungszusammensetzung der Herz-Lungen-Maschine der verschiedenen Gruppen:

Tabelle 1: Füllungszusammensetzungen:

	Kontrollgruppe	HES-Gruppe	RAP-Gruppe
Ringer Laktat (ml)	1100		1100
HES 10% (ml)		1100	
Mannitol 20% (ml/kg)	3	3	3
NaHCO₃ 4,2% (ml/kg)	5	5	5
Inzolen®(ml)	20	20	20
Heparin (IU)	5000	5000	5000
KOD (mmHg)	0	48	

* Das oben genannte Füllungsvolumen ist kurz vor Anlaufen der Herz-Lungen-Maschine gemessen und variiert je nach Füllungsmethode der unterschiedlichen Gruppen. Auf diese Weise ergibt sich wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben ein signifikant niedrigeres Volumen für die RAP-Gruppe.

Inzolen[®] (Köhler Chemie, Alsbach) beinhaltet:

Potassium-DL-Hydrogenaspartat	50.0 g/l
Magnesium-bis-DL-Hydrogenaspartat	50.0 g/l
Kupfer(II)-bis-DL-Hydrogenaspartat	1.0 g/l
Zink-DL-Aspartat	0.3 g/l
Magnesium-(II)-DL-Hydrogenaspartat	0.2 g/l
Kobalt(II)-bis-DL-Hydrogenaspartat	0.2 g/l

3.1.3 Studienein- und –ausschlusskriterien:

Die folgend aufgeführten Ausschlusskriterien gelten für alle drei Untersuchungsgruppen:

Tabelle 2: Ausschlusskriterien:

Eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels (EF <40%) ¹
Alter <18 und >75 Jahre ²
Gewicht <60 kg (Geringes Blutvolumen) ³
Notfallindikation oder erhöhte Dringlichkeit ⁴
Hämodynamische Instabilität ⁴
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus oder andere schwerwiegende Systemerkrankungen ⁵
Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >1,0 mg/dl) ⁶
Steroidmedikation oder Einnahme anderer antiphlogistischer Medikamente ⁷
Akute infektiöse Erkrankungen innerhalb der letzten 4 Wochen ⁷
Gleichzeitig bestehende Klappenvitien ⁸
Hämoglobinkonzentration außerhalb des Normbereiches: (Mann: <13,5, Frau <12 g/dl) ³
Voraussichtliche Dauer der extrakorporalen Zirkulation >150 min ⁸
Reoperation ⁸

Erläuterungen zu Tabelle 2:

¹Um die Wahrscheinlichkeit eines gesteigerten postoperativen Katecholaminverbrauchs zu reduzieren, wurden nur Patienten mit normaler bis leicht reduzierter linksventrikulärer Funktion in die Studie eingeschlossen.

²Mitbestehende Organfunktionseinschränkungen sollten durch eine Altersbegrenzung auf 75 Jahre für alle Studienpatienten minimiert werden.

³Das verringerte Blutvolumen bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60kg sowie eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Fremdblutsubstitution nach der extrakorporalen Zirkulation. Darüber hinaus ist die Durchführbarkeit des retrograden Primings bei diesen Patienten fraglich. Sie wurden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen.

⁴Hämodynamische Instabilität, die koronaren Bypassoperation als Notfallindikation, ebenso wie das Auftreten von instabiler Angina pectoris gehen mit einer gehäuften Wahrscheinlichkeit von Zellischämien einher. Diese führt zu einer Verfälschung der Studienparameter, weswegen solche Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden.

⁵Das mögliche Risiko einer postoperativen Wundheilungsstörung und die Veränderung der postoperativen inflammatorischen Reaktion bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus führte zum Ausschluss aus der Studie.

⁶Die veränderte Clearance der Studienparametern bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führt zu dessen Studienausschluss.

⁷Da die inflammatorische Reaktion und die perioperative Immunsuppression sowie die Interleukine IL-6 und IL1a Studienparameter sind, wurden Patienten, deren Immunantwort durch einen vorbestehenden Infekt bzw. immunmodulatorische Medikamente verändert ist, ausgeschlossen.

⁸Reoperationen, zusätzliche intrakardiale Eingriffe und eine verlängerte extrakorporale Zirkulation hätten neben der verlängerten Ischämiezeit auch zu einer zusätzlichen myokardialen Schädigung geführt. Die dadurch bedingte Veränderung der Studienparameter lässt einen Vergleich der einzelnen Patientengruppen nunmehr erschwert zu und führt somit zum Ausschluss dieser Patienten aus dem Studienprotokoll.

3.2 Anästhesieverfahren

Es wurde eine intravenöse Anästhesie mit Sufentanil/Midazolam/Pancuronium durchgeführt. Die präoperative Therapie kardialer Medikamente wie β -Blocker, Nitrate und Antiarrhythmika wurde auch am Morgen der Operation wie üblich fortgesetzt. Die intramuskuläre Prämedikation, ca. 45 Minuten vor der Einleitung, bestand aus Flunitrazepam 2mg (Rohypnol[®], Roche, Grenzach), Morphinhydrochlorid 10mg (Merck, Darmstadt) und Atropin 0,5mg (Braun, Melsungen). Die Einleitung der Anästhesie erfolgte mit 1 μ g/kg Sufentanil, 0,04mg/kg Midazolam und 0,1mg/kg Pancuronium. Durch kontinuierliche Infusion wurde bis zur Sternotomie eine "loading dose" von insgesamt 6 μ g/kg Sufentanil und 0,3mg/kg Midazolam erreicht. Zur Aufrechterhaltung wurde danach die Infusion über den Perfusor auf 0,5 μ g/kg/h Sufentanil und 0,02mg/kg/h Midazolam bis zum Operationsende eingestellt. Die Beatmung wurde durch orotracheale Intubation gewährleistet, wobei die Gabe von 100% Sauerstoff und die Beatmung mit einem PEEP (positiven endexpiratorischen Druck) von 0 mmHg bis vier Stunden nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation für alle Studienpatienten festgelegt wurde. Nach Applikation der Anästhesie bis zum Hautschnitt wurden routinemäßig 500ml HES 6% (Hydroxylethylstärke) infundiert. Zwischen Hautschnitt und Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurden dem Patienten 500ml Ringerlaktatlösung appliziert. Bei Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde das Relaxans mit der halben Dosis von Anästhesiebeginn erneut infundiert.

Die systemische Antikoagulation vor Installation der extrakorporalen Zirkulation wurde mit 3mg/kg Heparin (Liquemin[®] N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) vorgenommen. Falls die im Operationssaal bestimmte ACT-Gerinnungszeit (=Activated Clotting Time, Celite Aktivator) unterhalb von 400 Sekunden lag, wurde 1mg/kg Heparin nachgegeben. Eine Kontrolle erfolgte während der gesamten Dauer der extrakorporalen Zirkulation alle 30 Minuten.

Dopamin mit $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ wurde während der gesamten Dauer der Operation zur Unterstützung der Nierenfunktion gegeben. Falls zur Beendigung der extrakorporalen Zirkulation weitere inotrope Unterstützung nötig war, wurde nach den hämodynamischen Messungen vorgegangen: Der Herzindex wurde über $2,3 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$, der mittlere arterielle Druck zwischen 60mmHg und 80mmHg gehalten. Dazu wurde entweder Dopamin oder/und Dobutamin bis $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ verwendet. Die perioperative Infektionsprophylaxe wurde durch die Gabe von $5 \times 1,5 \text{ g}$ Cefuroxim (Zinazef®, Hoechst, Bad Soden) gewährleistet.

Aprotinin wurde dem Hammersmith Protokoll entsprechend verabreicht: Dies sind je 2 Millionen KIE vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation, 2 Millionen KIE in die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine sowie 500000 KIE pro Stunde während der extrakorporalen Zirkulation.

Nach dem Ende der Operation wurde auf der Intensivstation eine Analgosedierung mit $0,25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ Sufentanil und $0,01\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ Midazolam durchgeführt, die nach der letzten Messung des extravasalen Lungenwassers mit dem COLD-System der Firma Pulsion (wird in Kapitel III.6 beschrieben) 4 Stunden nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation bei Erfüllung folgender Kriterien beendet wurde: Stabile Kreislaufverhältnisse (nur geringe Unterstützung mit Katecholaminen, Dopamin/Dobutamin bis maximal $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); Patient ist warm und nicht zentralisiert; die intraoperativ gelegten Drainagen fördern weniger als $50 \text{ ml}/\text{h}$; PCWP $< 20\text{mmHg}$. Sobald der Patient ansprechbar war und auf Aufforderung eigene Atemzüge durchführte, sowie ein arterieller $\text{pO}_2 > 80\text{mmHg}$ bei $\text{FiO}_2 < 0,6$ vorlag, wurde auf Spontanatmung am Y-Stück ($6 \text{ l}/\text{min}$ O_2 -Zufuhr) für 30 min übergegangen. Bei einem arteriellen $\text{pO}_2 > 80\text{mmHg}$, $\text{pCO}_2 < 50\text{mmHg}$, Atemzugvolumen $> 7\text{ml}/\text{kg}$ (Wright Respirometer) und ausreichender Vigilanz wurde die Extubation durchgeführt.

3.3 Herzchirurgischer Eingriff und kardiopulmonaler Bypass

3.3.1 Standardtechnik des operativen Eingriffes

Es wurde die Herz-Lungen-Maschine Modell S3 oder CAPS der Firma Stöckert, München verwendet. Die Schläuche sind aus Silikon, wobei für den arteriellen Schenkel 3/8“, für den venösen Schenkel 1/2“ benutzt wurden. Das Kardiotomiereservoir (D772, Venocard, Dideco, Mirandola, Italien) nahm das Blut der Operationssauger auf und diente auch als venöses Reservoir. Im arteriellen Teil war der Membran-Oxygenator mit integriertem Wärmetauscher (Compactflo, Module 7500, Dideco) untergebracht, ein arterieller Filter (D734, Micro 40, Dideco) schloss sich an. Vor Benutzung der Herz-Lungen-Maschine wurde das gesamte System gespült und gefiltert (R3802 Pre Bypass Plus with vent, Pall, Dreieich). Die Füllung der Herz-Lungen-Maschine bestand je nach Patientengruppe aus den in Tabelle 1 aufgeführten Flüssigkeiten.

Die Förderleistung der Herz-Lungen-Maschine wurde auf die Körperoberfläche des Patienten bezogen, sie betrug 2,4 l/min/m². Die Körpertemperatur wurde während der EKZ-Zeit auf 32°C reduziert. Die Oxygenierung wurde durch Erhöhung der Sauerstoffzufuhr auf einen Sauerstoffpartialdruck von mindestens 200mmHg eingestellt und durch Blutgasanalysen alle 30 Minuten kontrolliert. Während der extrakorporalen Zirkulation wurde nach Bedarf entsprechend den laborchemischen Kontrollen Kalium (Inzolen[®] = K-Mg-Aspartat, Köhler, Alsbach-Haehnlein) und Natriumbikarbonat (Natriumbikarbonat 8,4%, Delta-Pharma GmbH, Pfullingen) substituiert.

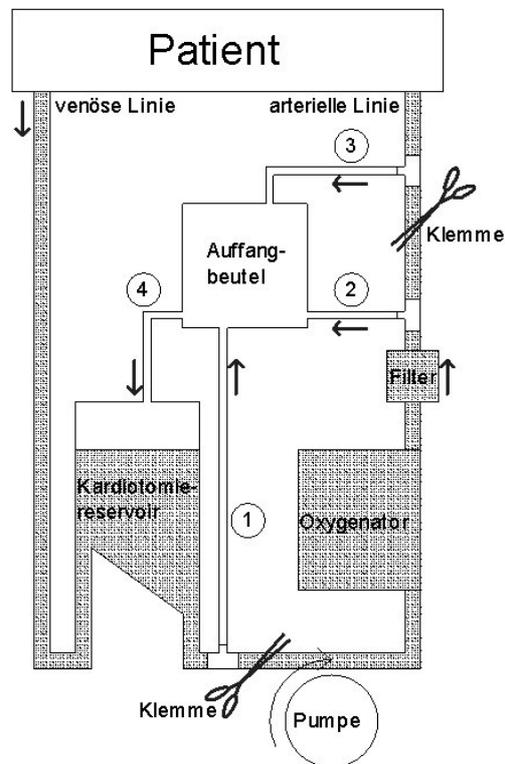
Nach Lagerung, Desinfektion und steriler Abdeckung wurde ein Segment der Vena saphena magna entnommen und bis zur Verwendung in heparinisiertem Blut, 1:1 verdünnt mit Ringerlösung, aufbewahrt. Simultan dazu erfolgte die mediane Sternotomie und Präparation der linken Arteria thoracica interna als lymphovaskuläres Pedikel mit entsprechenden Begleitvenen und Lymphgefäßen.

Nach Präparation des Mediastinums und Perikardiotomie wurde die systemische Antikoagulation vor Installation der extrakorporalen Zirkulation mit 3mg/kg KG Heparin vorgenommen. Nach Kanulation der Aorta ascendens mit einer arteriellen Kanüle sowie des rechten Vorhofes mit einem Zweistufenkatheter wurde die extrakorporale Zirkulation begonnen und systemisch gekühlt. Das Herz wurde bis zum Eintritt des Kammerflimmerns auf Grund der applizierten Kälte lokal zusätzlich mit 4°C kalter Kochsalzlösung gekühlt. Danach wurde die Aorta ascendens abgeklemmt und 1000 – 1500 ml 4°C kalte Kardioplegielösung (Bretschneider'sche Lösung = Custodiol®, Köhler Chemie, Alsbach-Haehnlein) in die Aortenwurzel infundiert und so der Herzstillstand induziert. Nach Kardioplegiegabe erfolgte die Entlastung des linken Herzens durch Absaugen von Blut mittels des Kardioplegiekatheters ins Kardiotomiereservoir der HLM. Im kardioplegischen Herzstillstand wurden sodann die erforderlichen distalen Anastomosen der Venen mit den Koronararterien und zuletzt der Bypass der linken Arteria mammaria interna (LIMA) hergestellt. Kurz vor Freigabe des Blutstromes über die Aorta wurde der LIMA-Bypass freigegeben und damit die Reperfusion des Herzens eingeleitet. Die proximalen Anastomosen wurden während der Reperfusionsphase an der partiell ausgeklemmten Aorta ascendens angelegt. Nach ausreichender Reperfusionszeit (ca. 20% der Ischämiedauer) wurde die Myokardfunktion visuell beurteilt und die Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation begonnen. Nach Ende der EKZ und Dekanulation des rechten Vorhofes und der Aorta sowie Antagonisierung des applizierten Heparins mit Prothrombin erfolgte die Anlage von epikardialen Schrittmacherdrähten am rechten Vorhof und linken Ventrikel. Die venösen und arteriellen Schläuche sowie der Filter der HLM wurden entleert, die so gewonnene Retransfusionsmenge als venöses Reservoir (ml) dokumentiert und mit einem Autotransfusionsgerät (Cell-Saver[®], Haemonetics, München) aufbereitet und retransfundiert. Nach schichtweisem Wundverschluss und Einbringung retrosternaler und pleuraler Drainagen erfolgte die Hautnaht.

3.3.2 Retrogrades autologes Priming

Das ursprüngliche von Rosengart et al (1998 #154) beschriebene Verfahren des retrograden autologen Primings wurde für diese Studie wie folgt modifiziert. Vor Beginn der EKZ wurde der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) mittels kleiner intravenöser Dosen Phenylephrin auf 80-100 mmHg angehoben. Ein Auffangbeutel wurde innerhalb des venösen Systems (Zulauf des sauerstoffarmen Blutes in die HLM) eingeschaltet. Die kristalloide Vorfüllung des venösen Systems und des Kardiotomiereservoirs wurde in den venösen Auffangbeutel abgeleitet und gleichzeitig langsam durch Patientenblut ersetzt. Während dieses Vorgangs war das weiterführende venöse System mit einer Schlauchklemme (1) vor der Pumpe abgeklemmt. Nach Erreichen eines Füllungsvolumens von 200 ml Patientenblut im venösen System wurde diese Schlauchklemme (1) gelöst sowie das arterielle System (Zulauf der HLM mit sauerstoffreichem Blut in den Körperkreislauf) abgeklemmt. So konnte das Patientenblut weiter durch den Oxygenator und den arteriellen Filter gepumpt werden, so dass die kristalloide Vorfüllung dieses Bereiches in den Auffangbeutel (2) verdrängt wurde. Abschließend wurde die noch vorhandene Vorfüllung des arteriellen Systems (3) in den Auffangbeutel abgeleitet. Während des retrograden Primingvorgangs muss der Kreislauf des Patienten streng überwacht werden. Der Auffangbeutel diene über seine Verbindung zum Kardiotomiereservoir (4) im Falle eines Volumenbedarfes bei Kreislaufinstabilität des Patienten zur möglichen Rückführung des kristalloiden Füllungsvolumens in die EKZ. Der zeitliche Aufwand des RAP betrug ca. 3-5 Minuten.

Abbildung 1: Schematische Zeichnung der RAP:



3.3.3 Verschiedene Füllungsflüssigkeiten

Kristalline Lösungen sind elektrolythaltige Lösungen frei von Proteinen oder Makromolekülen. Sie sind frei permeabel und besitzen nicht die Fähigkeit, kolloidosmotischen Druck zu entwickeln. Zu den bekanntesten Vertretern zählen die physiologische Kochsalzlösung und die Ringer-Laktatlösung. Kristalline Lösungen sind nicht toxisch, verursachen keine anaphylaktische Reaktion, sind billig in der Herstellung und lange lagerungsfähig. Von Nachteil ist die geringe Verweildauer in der Blutbahn.

Hauser et al konnte 1980 nachweisen, dass von 1000 ml infundierter Ringer-Laktatlösung der maximale Plasmavolumennachweis bei 194 ml lag, d.h. über 800 ml gehen primär in den Extravasalraum (Hauser 1980, #72). Deshalb liegt bei gleichem Ziel bezüglich der Volumensubstitution der notwendige Volumenbedarf bei kristalliner Substitution um das 2-6-fache höher als bei kolloidaler Volumengabe von zum Beispiel HES-Lösung 6%. (Carlson 1990 #27).

Die im Rahmen der Studie verwendete kolloidale Lösung Hydroxyethylstärke (HES) wird aus Amylopectin, einem hochverzweigten Glycosepolymer, hergestellt. Amylopectin selbst wird durch die Amylase rasch abgebaut. Durch Hydroxyethylierung des Moleküls mit Äthylenoxid lässt sich dieser schnelle Abbau bremsen. Die Hauptkette im HES-Molekül sind α -1.4 verknüpfte Glucoseeinheiten, die über α -1.6 Bindungen verzweigt sind. Es besteht eine enge Strukturverwandtschaft zum Glykogen, verbunden mit der Fähigkeit, Wasser innerhalb des Moleküls einzulagern.

Es gibt verschiedene HES-Arten, die sich hinsichtlich ihres Molekulargewichtes, ihres Substitutionsgrades und ihres Substitutionsortes unterscheiden. In der vorliegenden Studie wurde Hydroxyethylstärke in 10% Konzentration mit einem kolloidosmotischen Druck von 68 mmHg (Fresenius, Bad Homburg) verwendet.

Bei der Gabe von HES ist darauf zu achten, dass bei Applikation anaphylaktische Reaktionen auftreten können.

3.4 Patientenüberwachung und Monitoring

3.4.1 Intraoperative Überwachung

Für die hämodynamische Überwachung der Patienten wurde ein kommerzielles erweitertes Monitoringsystem (Solar 8000, Marquette Electronics, Milwaukee, USA) verwendet.

Dieses bestand aus EKG mit automatischer ST-Analyse der Ableitungen II und V5, Herzfrequenz (HR), mittlerer arterieller Druck (MAP), Pulsoxymetrie und Messungen des arteriellen, zentralvenösen und pulmonalarteriellen Druckes (Marquette, Milwaukee, WI, USA), pulmonal kapillärer Okklussionsdruck (PCWP), und die Herzauswurfleistung. Die Herzauswurfleistung wurde als Dreifachmessung mittels Temperaturverdünnungsmethode unter Verwendung von 10 ml kalter Natriumchloridlösung (0,9%) ermittelt. Der Herzindex (HI), der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) und der pulmonal vaskuläre Widerstandsindex (PVRI) wurden von dem Marquette Monitoring System errechnet. Vor der Anästhesieeinleitung wurden zwei peripher-venöse Kanülen (14G, Abbocath[®], Abbott, Wiesbaden) sowie eine zur arteriellen Druckmessung in der Arteria radialis (20G, Arrow, Reading, PA, USA) plaziert. Nach Anästhesieeinleitung und orotrachealer Intubation wurden die Patienten mit 100% Sauerstoff und einem PEEP (positiven endexpiratorischen Druck) von 0 mmHg maschinell beatmet (Cato, Cicero EM, Dräger, Lübeck). Danach wurde über die rechte Vena jugularis interna eine Einführschleuse (8,5F, Arrow, Reading, PA, USA) gelegt und darüber ein Pulmonalarterienkatheter (7,5 F, Baxter, Irvine, CA, USA) eingeschwenkt. Dies erfolgte durch Kontrolle der Druckkurve. Bestand Unsicherheit über die korrekte Lage des Katheters wurde diese Lage mittels Röntgendurchleuchtung kontrolliert.

Zusätzlich wurde ein kombinierter Fieberglassoptik-Themistor-Katheter (4 F) (Firma Pulsion, München) durch eine Schleuse in die Femoralarterie eingeführt und ca. 40 cm Richtung kranial in den thorakalen Teil der Aorta vorgeschoben. Die Katheterspitze wurde dabei so positioniert, dass sie in Höhe des Zwerchfells zu liegen kam, damit bei der nachfolgenden

Messung mittels der Doppel-Indikator-Methode das EVLW des Thorax gemessen werden konnte. Eine radiologische Lagekontrolle erfolgte auch hier, falls nötig. Besonders wichtig war in diesem Zusammenhang, dass gewährleistet sein musste, dass keine Positionsänderung des COLD-Katheters während der verschiedenen Messzeitpunkte stattfand.

Die Normoventilation wurde mit einem Massenspektrometer (Marquette; Milwaukee, WI, USA) und mit arteriellen sowie venösen Blutgasanalysen (Ciba Corning, Medfield, MA, USA) kontrolliert. Folgende Werte wurden ermittelt und dokumentiert: pH-Wert, CO₂-Partialdruck (PCO₂), arteriellen O₂-Partialdruck (PO₂), gemischtvenösen O₂-Partialdruck (PvO₂), Standardbikarbonat (HCO₃), Basenexzess (BE), arterielle O₂-Sättigung (SaO₂), gemischtvenöse O₂-Sättigung (SvO₂), sowie Konzentrationen der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium. Die hämodynamischen Messungen umfassten zu den jeweiligen Messzeitpunkten: Herzfrequenz (HF), mittleren arteriellen Blutdruck (MAD), zentralen Venendruck (ZVD), mittleren pulmonalarteriellen Druck (MPD), pulmonalkapillaren Verschlussdruck (PCWP) und Herz-Zeit-Volumen (HZV). HZV wurde durch Thermodilution mit Injektionen von eisgekühltem NaCl 0,9% (10ml) gemessen. Herzindex (HI), systemischer Widerstandsindex (SVRI), pulmonaler Widerstandsindex (PVRI), Schlagvolumenindex (SVI), rechts- sowie linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI, LVSWI) wurden aus dem Mittelwert dreier Messungen berechnet.

Für die Messung des extravasalen Lungenwassers (EVLW) zu den jeweiligen Messzeitpunkten wurde ebenfalls eine Dreifachmessung zugrunde gelegt.

Sowohl die kristalloide als auch die kolloidale Flüssigkeitsbilanz wurde am Ende des kardiopulmonalen Bypasses errechnet.

3.4.2 Postoperative Überwachung

Nach Ablauf der Operation wurde auf der Intensivstation eine Analgosedierung mit 0,25µg/kg/h Sufentanil und 0,01mg/kg/h Midazolam durchgeführt. Nach der letzten Messung des extravasalen Lungenwassers 4 h post CPB mit dem COLD-System der Firma Pulsion (wird in Kapitel 3.6 beschrieben) und bei Erfüllung folgender Kriterien konnte die Analgosedierung abgesetzt werden.

- Stabile Kreislaufverhältnisse (Geringe Katecholamingabe (Dopamin/Dobutamin bis maximal 5µg/kg/min));
- Patient ist warm und nicht zentralisiert;
- Drainagen fördern weniger als 50 ml/h;
- PCWP < 20mmHg
- Rektale Temperatur maximal 36,5°C.

Sobald der Patient ansprechbar war und auf Aufforderung eigene Atemzüge durchführte, sowie ein arterieller pO₂ > 80mmHg bei FiO₂ < 0,6 vorlag, wurde auf Spontanatmung am Y-Stück (6 l/min O₂-Zufuhr) für 30 min übergegangen. Bei einem arteriellen pO₂ > 80mmHg, pCO₂ < 50mmHg, Atemzugvolumen > 7ml/kg (Wright Respirometer) und ausreichender - nach üblichen Kriterien beurteilte Vigilanz- wurde die Extubation durchgeführt.

Kolloidale Flüssigkeiten (HES 6%) wurden nach Bedarf gegeben, um einen ZVD von 10 mmHg zu erreichen, während Ziel der kristalloiden Flüssigkeitszufuhr eine Negativbilanz von 1000 ml bis zum ersten postoperativen Tag war. Bei unzureichender Diurese (<1000 ml/d) wurde mit geringen Dosen Furosemid (10-20mg i.v) reagiert. Vasoaktive Substanzen (Katecholamine) wurden verabreicht, wenn diese zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Druckes von 60-80mmHg notwendig waren.

3.5 Studienprotokoll und Datenerhebung

3.5.1 Klinische Datenerhebung

Präoperativ wurden folgende Daten erfasst:

- Alter (Jahren)
- Geschlecht (m/w)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Körperoberfläche (m²)
- LVEF (%)

Operativen Daten wurde wie folgt erhoben:

- Extrakorporale Zirkulationszeit (EKZ-Zeit) in Minuten
- Aortenabklemmzeit (min)
- Anzahl der Anastomosen

Postoperativ wurden folgende klinische Daten ermittelt:

- Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (d)
- Zeit bis zur vollständigen Mobilisation (d)²
- Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes (d)³

Erläuterungen zu oben beschriebener Datenerhebung:

¹Bei Ansprechbarkeit und selbstständiger Durchführung einiger Atemzüge wurde zur Spontanatmung über ein Y-Stück unter Applikation von 6 l O₂ für 30 Minuten übergegangen. Bei ausreichender Bewusstseinslage und einem pO₂ 80 mmHg und einem pCO₂ ≤ 50 mmHg sowie einem Atemzugvolumen über 7 ml/kg konnte der Patient extubiert werden.

²Unter vollständiger Mobilisation wurde in unsere Studie das Gehen auf dem Stationsflur unter krankengymnastischer Betreuung verstanden.

³Die Anzahl der postoperativen Aufenthaltstage im Deutschen Herzzentrum bis zur Rückverlegung zum überweisenden Kardiologen wurden ebenfalls bei allen Patienten dokumentiert.

Kriterien für eine Rückverlegung waren:

- Vollständige Umstellung auf orale Medikation
- Volle Kooperationsbereitschaft
- Fähigkeit zum Treppensteigen als Maß für die körperliche Belastbarkeit
- Fehlende Zeichen eines Pleuraergusses oder Perikardergusses in der Lungenübersichtsaufnahme
- Kein Anzeichen für eine Infektion oder Niereninsuffizienz

3.5.2 Blutanalysen

Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

Zeitpunkt:	Definition:
(1)	Nach Narkoseeinleitung kurz vor Hautschnitt
(2)	15 Minuten nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses
(3)	Kurz vor Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses
(4)	2 Stunde nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses
(5)	4 Stunden nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses
(6)	1. Postoperativer Tag, ca. 20 Stunden nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses
(7)	2. Postoperativer Tag (ca. 44 Stunden nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses)
(8)	4. Postoperativer Tag (ca. 92 Stunden nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses)

An den im Studienprotokoll beschriebenen Entnahmezeitpunkten wurde neben der Blutgasanalyse 7,5 ml Blut in eine Serummonovette und/oder 5 ml Blut in eine Citratplasma-Monovette für die Blutanalysen abgenommen.

Die Blutentnahme wurde zu Zeitpunkten während der extrakorporalen Zirkulation aus dem arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine, außerhalb dieses Zeitraumes aus einer arteriellen oder venösen Kanüle entnommen.

Folgende Parameter wurden in der Abteilung für klinische Chemie im Deutschen Herzzentrum Münchens bestimmt:

Tabelle 3: Laborparameter und ihre Messzeitpunkte:

Parameter	Messzeitpunkte
Herzspezifische Isoenzym der Kreatinkinase (CK-MB) im Serum ¹	1/5/6/7
Myokardspezifisches Troponin T (TnT) im Serum ²	1/5/6/7
Proinflammatorische Zytokin Interleukin IL-6 im Plasma ²	1/3/5/8
Antiinflammatorische Zytokin Interleukin IL-1ra im Plasma ²	1/3/5/8
Harnstoff im Serum ¹	1/8
Kreatinin im Serum ¹	1/8
Kolloidosmotischer Druck im Plasma ²	1-6
Hämoglobin ¹	1-6

Die mit ¹ markierten Parameter wurden sofort nach Entnahme im Routineverfahren im Automatenlabor des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Deutschen Herzzentrums München gemessen. Da es sich um Standardparameter handelt, deren Messung nach genormter Methode qualitätskontrolliert im Automatenlabor abläuft, wird auf dieses Methodik nicht weiter eingegangen.

Die Serum- und Plasmaproben für die mit ² markierten Parameter wurden sofort nach Entnahme bei 3000U/min für 10 min bei 4°C zentrifugiert und anschließend die Serumüberstände abpipettiert. Die so entnommenen Proben wurden in Eppendorfbechern (Cryovial 0,5ml) verschlossen und bei -80°C bis zur weiteren Diagnostik tiefgefroren.

Das kardiale Troponin T (cTnT) wurde in einem 1-Schritt Sandwich-Test nach dem Elektro-Chemi-Lumineszenz-Immunoassay-Prinzip (ECLIA) auf dem Analyseautomaten Elecsys 1010 (Roche Diagnostics Mannheim) bestimmt. Dieser Test ist hochspezifisch für das kardiale Troponin T. Seine funktionale Sensitivität beträgt 0,02ng/ml.

Der kolloidosmotische Druck (KOD) wurde gegen Ringerlösung in einem Membranosmometer (Osmomat O50; Gonotec, Berlin) gemessen.

Die verwendeten Membranen wiesen eine Ausschlussgrenze für Moleküle mit einer relativen Masse $\geq 20\text{kDa}$ auf.

Die Bestimmung des Interleukin IL6 erfolgte mit dem „Immulate Sandwich-Chemilumineszenz Immunoassay“ Immulite® IL8 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Der Test beruht auf der Bildung eines „Sandwich“-Komplexes zwischen einem spezifischen monoklonalen Antikörper, der an einer festen Phase – einer Kunststoffkugel – gebunden ist, IL-6 aus der Plasmaprobe und einem zweiten polyklonalen Anti-IL-6-Antikörper, der mit dem Enzym alkalische Phosphatase markiert ist. Das Enzym spaltet das zugehörige Substrat, welches daraufhin Licht emittiert. Die Anzahl der Photonen ist zur Menge an gebundenem Enzym und somit zur Menge des Interleukin 6 direkt proportional. Die Messung erfolgt im automatisierten Immulite®-System, bei dem die Zugabe der Reagenzien, die Inkubation, die Separation und auch die Messung der Photonen vollautomatisch durchgeführt werden.

Die Messung des Interleukin IL-1ra erfolgt ebenfalls mit Sandwichimmunoassays, allerdings mit colorimetrischen Enzym-Immunoassays im Mikrotiterplattenformat, dem so genannten Quantikine®-Test von R&D System (Minneapolis, MN, USA).

Arterielle und gemischtvenöse Blutproben wurden für die Blutgasanalyse (Ciba Corning, Medfield, MA, USA) und die Bestimmung des kolloid-osmotischen Drucks verwendet. Der Plasma kolloid-osmotische Druck (KOD) wurde mit Hilfe eines kommerziellen Membranosmometers (Osmomst 050, Gonotec, Berlin) unter Verwendung einer Membran mit einem molekularen Massentrennungsvermögen bis zu 20kDa gemessen. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung wurde mit einem Oxymeter (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) gemessen.

3.5.3 Flüssigkeitsbilanzermittlung

Die Flüssigkeitsbilanzierung wurde vom Zeitpunkt der Anästhesieeinleitung bis

1. Ende des kardiopulmonalen Bypass
2. 6 Uhr des 1.Postoperativen Tages (18 h postoperativ)
3. 6 Uhr des 2.Postoperativen Tages (42 h postoperativ)

durchgeführt.

Während alle dokumentierten kristalloiden und nicht kristalloiden Flüssigkeiten, Füllungsvolumina der Herz-Lungen-Maschine, Kardioplegielösungen, Blut und Frischplasma positiv in die Gesamtflüssigkeitsbilanz eingingen, wurde das Restblut nach Ablauf der extrakorporalen Zirkulation in der Herz-Lungen-Maschine, die Urinausscheidung und der postoperative Blutverlust in Drainagen in der Bilanz negativ gewertet. Darüber hinaus wurden auch eine kolloidale und eine kristalline Bilanz ermittelt, die zwischen kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeitszufuhren und Flüssigkeitsverlusten unterscheidet. Der Blutverlust in Tupfern, Tüchern und Saugerbehältern sowie andere Flüssigkeitsverluste wurden nicht gemessen. Es ist aber anzunehmen, dass bei diesen Flüssigkeitsverlusten kein gravierender Unterschied zwischen den drei Gruppen besteht, so dass dadurch die Ergebnisse der einzelnen Gruppen nicht beeinträchtigt werden.

3.5.4 Lungenfunktionsparameter

Im Folgenden wird auf die hämodynamischen Messgrößen und Lungenfunktionsparameter eingegangen, die im Verlauf der Studie bestimmt und ausgewertet wurden. Die notwendigen hämodynamischen und beatmungstechnischen Parameter wurden dem kontinuierlichen

operativen und postoperativen anästhesiologischen Überwachungsmonitor entnommen oder selbst ermittelt, wie zum Beispiel das Herz-Minutenvolumen (HMV) mittels Kälte-dilutionsprinzip (siehe Kapitel 3.4.1).

- Systemischer Gefäßwiderstand:

$$SVR = (AoP - ZVD) / HMV \text{ (mmHg x min x kg/ml)}$$

- Schlagvolumen:

$$SV = HMV / HF$$

- Pulmonaler Gefäßwiderstand:

$$PVR = (PAP - LAP) / HMV \text{ (mmHg x min x kg/ml)}$$

- Alveolärer Sauerstoffpartialdruck:

$$PAO_2 = 717 \text{ mmHg} \times FiO_2 - 47 - paCO_2/0,8 \text{ (mmHg)}$$

- FiO₂ ist konstant bei 100% gehalten worden

- Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz:

$$AaDO_2 = (pAO_2 - paO_2)$$

- Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt:

$$\frac{Q_s}{Q_T} = \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2}$$

$$CaO_2 = (Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)$$

$$CvO_2 = (Hb \times 1,39 \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$$

$$CcO_2 = (Hb \times 1,39) + (PAO_2 \times 0,0031)$$

ZVD = zentral-venöser Druck; HMV = Herzminutenvolumen, SVR = systemischer Gefäßwiderstand; AoP = Aortendruck; SV = Schlagvolumen; HF = Herzfrequenz, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand; PAP = pulmonal-arterieller Druck; LAP = links-atrialer Druck; CaO₂ = gemischt-arterieller Sauerstoffgehalt, CvO₂ = gemischt-venöser Sauerstoffgehalt,

CcO₂ = kapillärer Sauerstoffgehalt, PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, PvO₂ = gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck, PaCO₂ = arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, Q_s = Shuntvolumen, QT = Herzminutenvolumen

3.5.5 Hämodynamische Daten und Datenermittlung mit dem COLD-System

Das extravasale Lungenwasser und die hämodynamischen Daten wurden zu folgenden Zeitpunkten ermittelt:

Zeitpunkt:	Definition:
(1)	Nach der Narkoseeinleitung und vor dem Hautschnitt
(2)	2 Stunden nach Beendigung des Kardiopulmonalen Bypasses
(3)	4 Stunden nach Beendigung des Kardiopulmonalen Bypasses
(4)	1. postoperativer Tag, (ca. 20 Stunden nach Beendigung des Kardiopulmonalen Bypasses)

An hämodynamischen Parametern wurden ermittelt:

- Herzfrequenz (HR)
- Zentral-venöser Druck (ZVD)
- Mittlerer zentraler Blutdruck (MAD)
- Mittlerer pulmonalarterieller Druck (PAP)
- Pulmonalkapillärer Venenverschlussdruck (PCWP)
- Herzzeitvolumen (HZV)
- Herzindex (HI)
- Systemischer Widerstandsindex (SVRI)
- Pulmonaler Widerstandsindex (PVRI)

- Schlagvolumenindex (SVI)
- Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI)
- Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI)

Die hämodynamischen Messungen wurden mit einem erweiterten Standard-Monitoring (Firma Marquette, USA), wie in Kapitel 3.4.1 beschrieben, durchgeführt.

HZV wurde durch Thermodilution mit Injektionen von eisgekühltem NaCl 0,9% (10 ml) gemessen.

Herzindex (HI), systemischer Widerstandsindex (SVRI), pulmonaler Widerstandsindex (PVRI), Schlagvolumenindex (SVI), rechts- sowie linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI, LVSWI) wurden aus dem rechnerischen Mittelwert dreier Messungen berechnet.

Für die Messung des extravasalen Lungenwassers (EVLW) zu den jeweiligen Messzeitpunkten wurde ebenfalls eine Dreifachmessung verwendet.

Dazu wurde ein Bolus von 12 ml eisgekühltem Indocyaningrün (1,25 mg ICG/ml aqua injectabile) über den pulmonalarteriellen Katheter in den rechten Vorhof injiziert. Der Errechnung des EVLW wurden die aortalen Temperaturverdünnungskurven und die Konzentrationsverdünnungskurven des Indocyaningrüns zu Grunde gelegt und mittels des kommerziellen COLD-System (Firma Pulsion, München) (siehe Kapitel 3.6) ausgewertet.

3.6 COLD-System und das Extravasale Lungenwasser (EVLW)

3.6.1 Funktionale Beschreibung des COLD-Systems

Das COLD-System (Firma Pulsion, München) ist ein Diagnose- und Monitoringsystem, das auf Basis der Doppel-Indikatorverdünnungsmethode arbeitet. Die Thermo-Dye-Dilutionsmessung benutzt dabei als Indikatoren „Kälte“ und den Farbstoff Indocyaningrün (ICG).

Über das proximale Lumen eines 7-F Swan-Ganz-Katheters mit Fiberglasoptik und Temperaturthermistor wird als Kältebolus (0-4 °C) ca. 12,5mg Indocyaningrün pro 10ml aqua puricata temperaturkontrolliert in den rechten Vorhof injiziert. Die Indikatoren werden nach der Lungenpassage über einen mit der Spitze in der Aorta thorakalis platzierten 4-F Fiberoptik-Thermistor-Katheter erfasst. Die ICG-Konzentration wird mittels eines Fiberoptik-Densitometers gemessen, wobei die IG-Absorption bei einer Wellenlänge von 800nm (Referenzwellenlänge 930nm) bestimmt wird. Die Temperaturänderung wird mittels der speziellen Thermodilutionsmessbrücke ZIB-03 (Firma Pulsion, München) registriert.

Der im COLD-System integrierte Prozessor errechnet aus den Farbstoff- und Thermodilutionskurven das Herzzeitvolumen und die mittlere Transitzeit, die sich aus der Summe aller Transitzeiten der Indikatormoleküle vom Ort der Injektion bis zum Ort der Erfassung ergeben.

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) entspricht dem Verteilungsvolumen des Indikators ICG im Thorax, also zwischen Injektionsstelle im rechten Vorhof und Messstelle in der Aorta thorakalis kranial des Zwerchfells. Es wird aus dem Produkt des mittels Thermodilution in der Aorta ermittelten Herzzeitvolumens (HZV art) und der mittleren Transitzeit der ICG-Moleküle (MTT D) bis zum Messort gebildet.

$$ITBV = \text{HZV}_{\text{art}} \times \text{MTT}_D$$

Der im Rahmen der Thermo-Dye-Technik eingesetzte Indikator 'Kälte' durchläuft den gesamten intrathorakalen Raum der Lunge, also intravasal und extravasal, während der Indikator ICG lediglich die Bestimmung des intravasalen Blutvolumens ermöglicht. ICG bindet sofort nach der zentralvenösen Injektion an Plasmaproteine. Diese Plasmaproteine bleiben auch bei schwerwiegender vaskulärer Permeabilitätsstörung während der Lungenpassage intravaskulär. Das ICG markiert den intravaskulären Raum und entspricht damit dem intrathorakalen Blutvolumen. Berechnet man die Differenz aus den beiden durch die verschiedenen Transitzeiten errechenbaren Volumina, erhält man das extravasale Lungenwasser. Das gesamte thorakale Volumen (TV) entspricht dem durch Thermodilution errechneten Herzzeitvolumen (HZV_{art}) und der mittleren Durchgangszeit des Indikators „Kälte“ (MTT_T).

$$EVLW = TV - ITBV = \text{HZV}_{\text{art}} \times (\text{MTT}_T - \text{MTT}_D)$$

Das extravasale Lungenwasser korreliert mit dem Grad einer akuten Lungenschädigung und quantifiziert somit das Ausmaß einer akuten Lungenschädigung (Böck J, 1990, # 16).

3.6.2 Das extravasale Lungenwasser (EVLW)

Ein Anstieg des extravasalen Lungenwassers ist Ursache für eine Verschlechterung der Atemmechanik- und Oxygenierungsparameter. Die Doppelindikatorverdünnungsmethode erlaubt eine direkte Quantifizierung des extravasalen Lungenwassers. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem radiologischen Schweregrad eines Lungenödems und

den gemessenen EVLW-Werten. Die Zunahme des EVLW als Ausdruck eines bestehenden Lungenödems ist Folge eines Missverhältnisses der in der Starling-Gleichung zusammengefassten Kräfte.

$$J_v = L_p A [(P_c - P_i) - \sigma (\eta_c - \eta_i)]$$

J_v	Transkapillärer Flüssigkeitsfluss
P_c	Intravasalen hydrostatischer Druck
P_i	Interstitieller hydrostatischer Druck
η_c	Intravasalen kolloidosmotischer Druck
η_i	Interstitieller kolloidosmotischer Druck
σ	Reflexionskoeffizient
A	Fläche, die zum Flüssigkeitsaustausch zur Verfügung steht
L_p	Hydraulische Leitfähigkeit

Der Anstieg des EVLW kann demnach durch eine Zunahme des Filtrationsdruckes ($P_c - P_i$), eine Abnahme des kolloidosmotischen Druckgradienten ($\eta_c - \eta_i$), eine verminderte Lymphdrainage des pulmonalen Interstitiums und/oder durch eine Steigerung der Membranpermeabilität (σ) bedingt sein.

In unserer Studie scheint der KOD ein besonders relevanter Parameter zu sein, da in den drei Versuchsgruppen entsprechend unterschiedliche Druckverläufe beobachtet wurden.

Sinkt der plasmakolloidosmotische Druck, so reduziert sich der Druckgradient zwischen KOD und Filtrationsdruck. Dies begünstigt wiederum den vermehrten Flüssigkeitsausstrom in das pulmonale Interstitium.

4 Ergebnisse

4.1 Präoperative, intraoperative und postoperative Parameter

Präoperative Daten, intraoperative und postoperative Parameter wie z.B.: die extrakorporale Zirkulationszeit, Ischämiezeit des Herzens und Anzahl der Anastomosen sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei allen 32 untersuchten Fällen war sowohl der intraoperative als auch der postoperative Verlauf komplikationslos. Die mittlere Dauer der extrakorporalen Zirkulation betrug 79,2 +/- 21,5 Minuten, die sich in 55,6 +/- 18,5 Minuten Ischämiezeit des Herzens bei Aortenquerklemmung (Abklemmzeit) und Reperfusionzeit des Herzens vor dem Weanen von der Herz-Lungenmaschine unterteilt. Es wurden im Durchschnitt 3 +/-0,7 Bypässe angelegt.

Tabelle 4: Demographische, intraoperative und postoperative Daten aller Studienpatienten:

	Kontroll-Gruppe	HES-Gruppe	Retrog. Prim. Gruppe
<i>Präoperative Parameter:</i>			
Alter (Jahren)	63.8±6.9	57.9±10.0	61.0±5.5
Größe (cm)	169±10.0	171.4±5.4	172±4.5
Gewicht (kg)	76.2±5.3	84.8±11.5	82.0±8.7
Geschlecht (m/w)	6/4	8/2	10/1
LVEF (%)	61.7±11.4	69±7	59.5±13.3
<i>Operative Parameter:</i>			
EKZ-Zeit (min)	78.4±16.3	88.9±22.7	68.6±24.5
Abklemmzeit (min)	56.9±20.8	62.4±17.6	44.8±18.2
Anzahl der Anastomosen	2.9±0.7	3.4±0.5	2.5±1.0

	Kontroll-Gruppe	HES-Gruppe	Retrog. Prim. Gruppe
<i>Postoperativen Parameter:</i>			
Post-OP-Beatmung (h)	8.6±3,0	7.9±3,9	8.3±1,9
Fremdblutbedarf (E)	0,7±1,2	0,6±0,9	0,3±0,6
ICU-Aufenthalt (d)	1.3±0.9	1.2±0,4	1.1±0.3
Krankenhausaufenthalt (d)	9.0±1.6	9.3±2.3	6.8±1.0#
Mobilisation (d)	5,9±1,2	4,5±1,3#	3,6±0,7#
Vorhofflimmern	6/10	0/10#	1/11#
Gewichtszunahme (kg)	1,5±1,2	-0,3±1,5	0,1±0,9

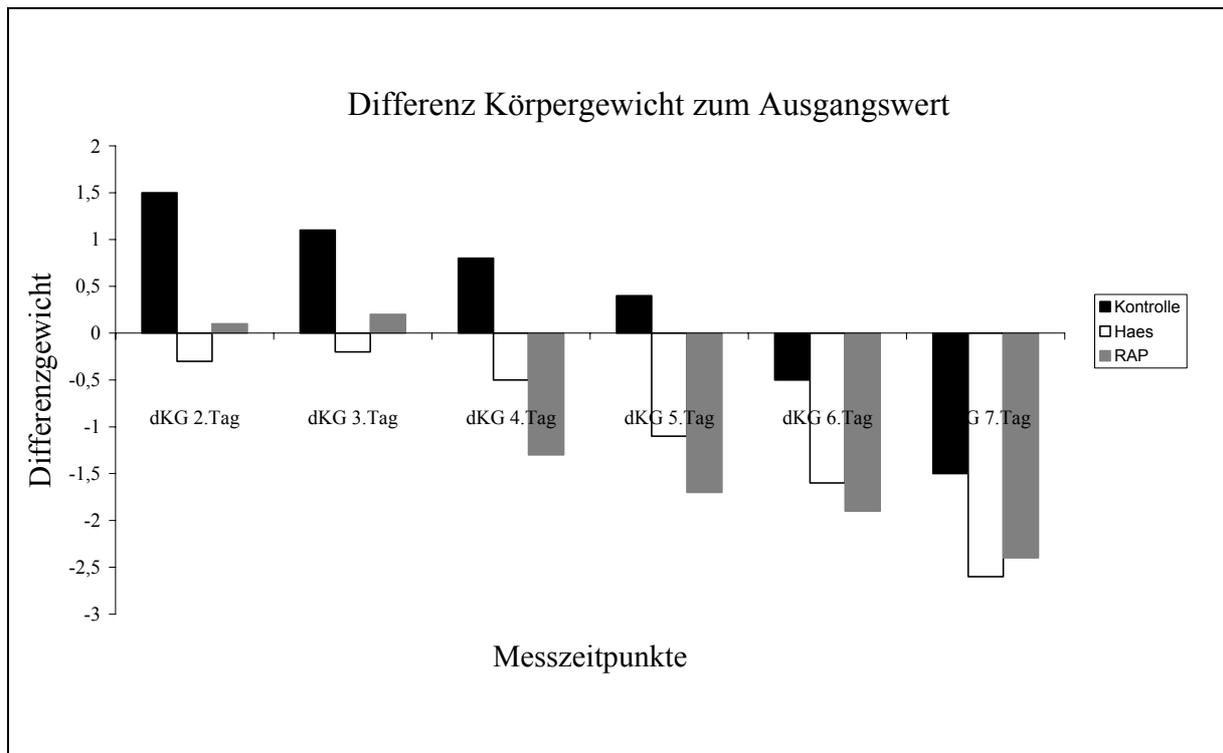
p<0,05, Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

Die demographischen Parameter sowie die intraoperative Parameter wie Anastomosenanzahl und die EKZ-Zeit waren in allen untersuchten Gruppen statistisch nicht signifikant.

In allen Gruppen waren die Zeit der postoperativen Beatmung und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation annähernd gleich. Die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer war in der RAP-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Der Zeitpunkt der vollständigen Mobilisation war bei den Patienten der HES und der RAP-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant früher. Das Auftreten von Vorhofflimmern trat bei der HES und bei der RAP-Gruppe häufiger auf als bei der Kontrollgruppe und zeigte eine statistische Signifikanz mit einem p Wert <0,005. Ein gegenüber dem präoperativen Wert signifikant erhöhtes Körpergewicht um 1,5 +/-1,2 kg konnte am 2.postoperativen Tag in der Kontroll-Gruppe gezeigt werden. In der RAP-Gruppe kam es dagegen zu keinem Anstieg des Körpergewichtes. In beiden Gruppen nahm das Körpergewicht im weiteren Verlauf wieder stetig ab.

Das Körpergewicht lag in der Retrograden Priming-Gruppe bereits am 4.postoperativen Tag wieder unterhalb des Ausgangswertes, bei der Kontrollgruppe dagegen erst am 7.postoperativen Tag.

Abbildung 2: Körpergewichtsentwicklung:



4.2 Hämodynamische Parameter

Nach dem Weanen von der Herz-Lungen-Maschine (= Ende der EKZ) war die Herzfrequenz in allen drei Gruppen signifikant erhöht, jedoch ohne Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Der systemische Gefäßwiderstandsindex (SVRI) war in jeder Gruppe postoperativ im Vergleich zu den präoperativen Werten erniedrigt. Eine signifikante Erniedrigung zeigten die SVRI-Werte in der Redrog.Priming-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe.

Die HES-Gruppe zeigte ebenfalls eine signifikante Erniedrigung der SVRI-Werte im 4 h post-EKZ Bereich gegenüber der Kontrollgruppe. Der Herzindex (CI) war in allen drei Gruppen nach der EKZ gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Dabei zeigte sich ein signifikant höherer Anstieg in der HES-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (von 2.3 +/-0.7 l/min/qm bis 3.0 +/- 0.6 l/min/qm und von 2.5 +/- 0.6 l/min/qm bis auf 3.54 +/- 0.6 l/min/qm zum Zeitpunkt 4 h nach EKZ).

Die anderen in Tabelle 2 aufgeführten Parameter zeigten keine Unterschiede.

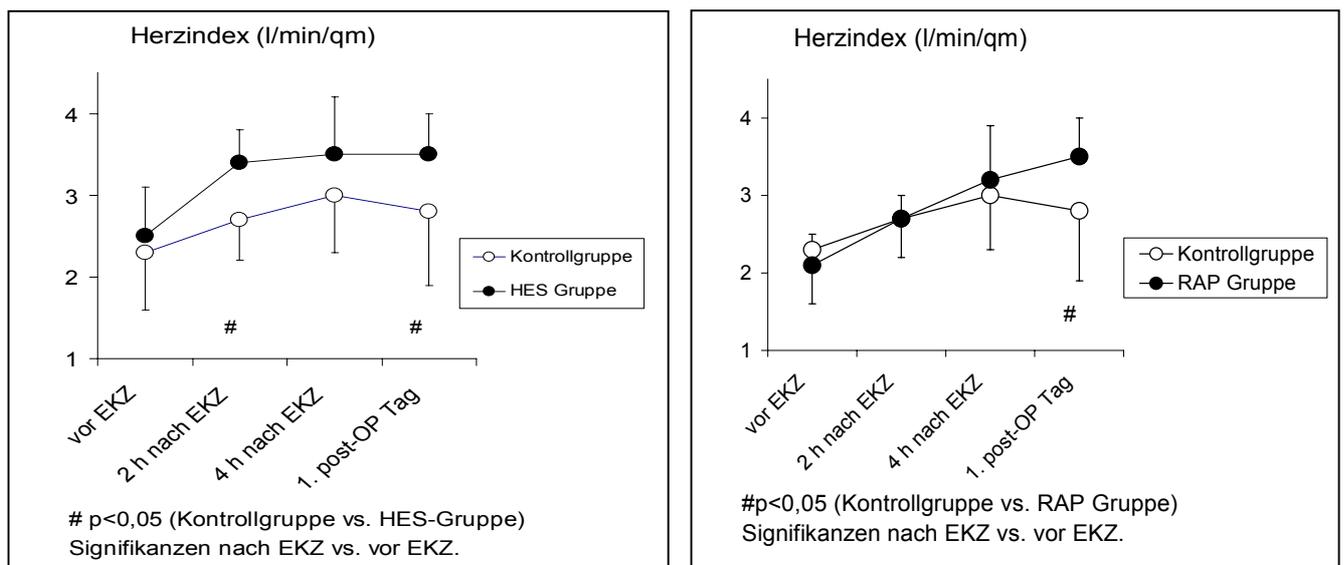
Tabelle 5: Hämodynamische und kardiopulmonale Parameter:

		präoperativ			2h post EKZ			4h p.EKZ		
HF(l/min)	Kontrolle	57	±	11	85	±	11*	88	±	11*
	HES	63	±	9	97	±	9*#	99	±	8*
	RAP	54	±	7	81	±	12*	92	±	14*
MAP (mmHg)	Kontrolle	84	±	14	87	±	15	78	±	15
	HES	90	±	16	94	±	19	79	±	10
	RAP	79	±	16	82	±	10	76	±	13
PCWP (mmHg)	Kontrolle	12	±	4	9	±	2	12	±	4
	HES	13	±	5	11	±	4	10	±	4
	RAP	13	±	3	10	±	4	9	±	3*
CVP (mmHg)	Kontrolle	10	±	2	8	±	2	9	±	3
	HES	11	±	3	9	±	3	9	±	3
	RAP	11	±	3	8	±	3	9	±	2
SVRI (dyn×s×cm⁻⁵×m²)	Kontrolle	2148	±	604	1888	±	564	1748	±	543*
	HES	2102	±	513	1796	±	545	1289	±	504*#
	RAP	2081	±	270	1869	±	297	1410	±	310*
CI (ml/min/m²)	Kontrolle	2.3	±	0.7	2.7	±	0.5*	3.0	±	0.7*
	HES	2.5	±	0.6	3.4	±	0.4*#	3.5	±	0.7*
	RAP	2.1	±	0.4	2.7	±	0.3*	3.2	±	0.6*

		präoperativ		2h post EKZ			4h p.EKZ		
MPAP (mmHg)	Kontrolle	20	± 5	18	± 4	21	± 8		
	HES	21	± 4	22	± 5	22	± 5		
	RAP	20	± 3	19	± 5	19	± 5		
Alv-artO²part.Diff (mmHg)	Kontrolle	258	± 99	354	± 138*	256	± 110		
	HES	315	± 87	315	± 125	326	± 77		
	RAP	289	± 58	353	± 94*	267	± 45		
[Qs/Qt] × 100 (%)	Kontrolle	17	± 8	23	± 11	16	± 5		
	HES	24	± 6	21	± 8	22	± 9		
	RAP	23	± 6	21	± 8	22	± 9		
PVRI (dyn×s×cm⁻⁵×m²)	Kontrolle	238	± 93	250	± 97	227	± 85		
	HES	230	± 48	219	± 50	239	± 69		
	RAP	195	± 69	234	± 75	241	± 74		
Dopamin (µg/kg/min)	Kontrolle	0	±	3.5	± 1.4	3.4	± 1.9*		
	HES	0	±	3.5	± 1.5	2.3	± 1.6		
	RAP	0	±	4.0	± 1.5*	3.7	± 2.5*		

*p<0,05, postoperativ vs.präoperativ, #p<0,05, Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

Abbildung 3: Perioperativer Verlauf des Herzindex:



4.3 Extravasales Lungenwasser

Im Vergleich zum Ausgangswert (5.6±1.7 ml/kg Körpergewicht) zeigte das extravasales Lungenwasser (EVLW) in der RAP-Gruppe postoperativ niedrigere Werte. Dieser Unterschied erreicht jedoch nicht das Signifikanzniveau.

In der Kontrollgruppe jedoch erwies sich ein Anstieg von 21% (auf 6.5±1.7 ml/kg) bei 2 h post EKZ bzw. 18% (auf 6.4 ±2.4 ml/kg) bei 4 h post EKZ. Der Unterschied des Anstieges vom Ausgangswert zu 2 h post EKZ erwies sich beim RAP gegenüber der Kontrollgruppe als statistisch signifikant.

In der HES-Gruppe erwies sich ein kurzfristiger Abwärtstrend zum 2 h-Wert von 5.7 +/- 1.6 ml/kg KG bis zu 5.2 +/- 2.0 ml/kg KG). Der 4 h-Wert gab jedoch diesen Abwärtstrend mit 5.7 +/- 3.3 ml/kg KG wieder auf und stieg mit einer hohen Wertestreuung tendenziell über den Ausgangswert.

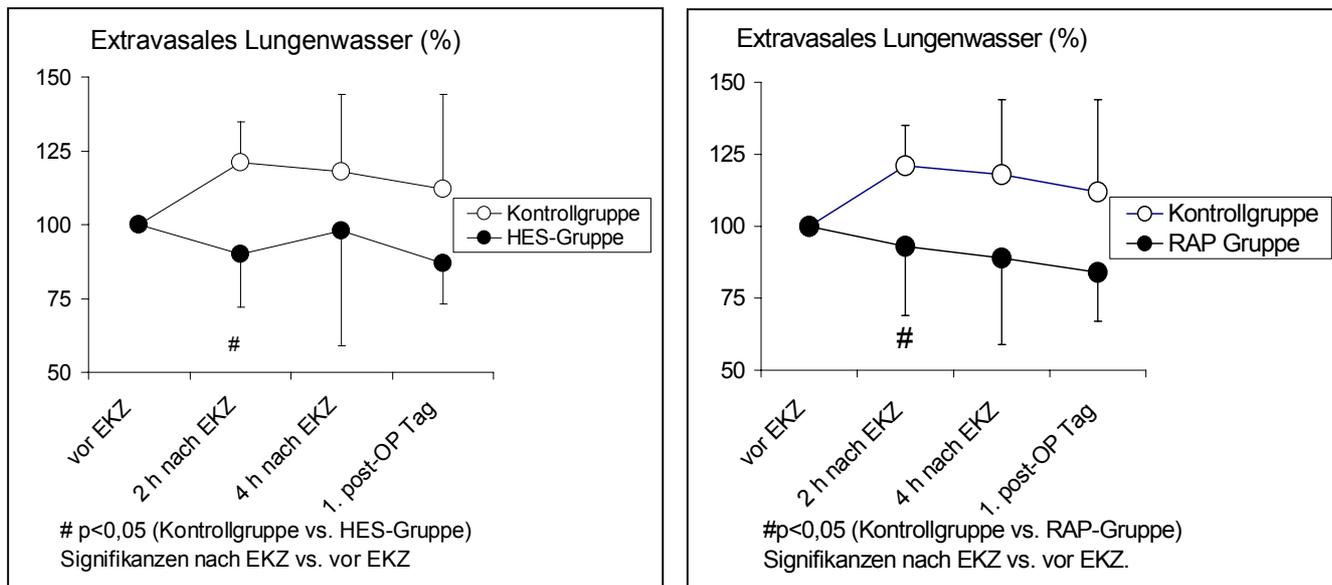
Der Unterschied des Anstieges vom Ausgangswert zum 2 h post CPB-Wert erwies sich bei der HES-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe ebenfalls als statistisch signifikant. Keine Signifikanz zeigte der Unterschied zwischen den 2 h Werten von HES-Gruppe gegenüber RAP-Gruppe.

Tabelle 6: Extravasales Lungenwasser (EVLW):

		präoperativ	2 h post-EKZ	4 h post-EKZ	1.post OP-Tag
EVLW (ml/kg)	Kontrolle	5,4 ± 1,5	6,5 ± 1,8*	6,4 ± 2,6*	5,6 ± 2,2
	HES	5,7 ± 1,6	5,2 ± 2,0	5,7 ± 3,3	4,7 ± 1,2*
	RAP	5,6 ± 1,7	5,0 ± 0,6*#	4,7 ± 1,0	4,2 ± 0,6*

*p<0,05, postoperativ vs.präoperativ, #p<0,05, Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

Abbildung 4: Prozentuale Entwicklung des extravasales Lungenwasser:



4.4 Kolloidosmotischer Druck

Die perioperativen Veränderungen des Kolloid-osmotischen Druckes (KOD) sind in Tabelle 6 zusammengestellt:

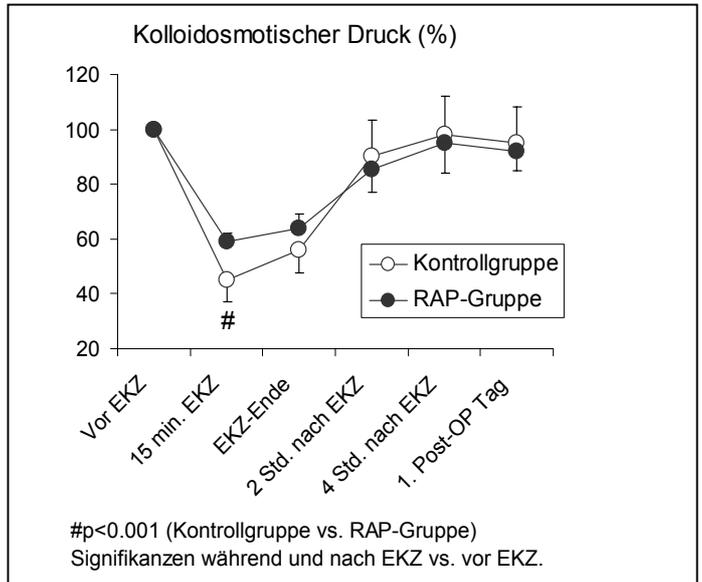
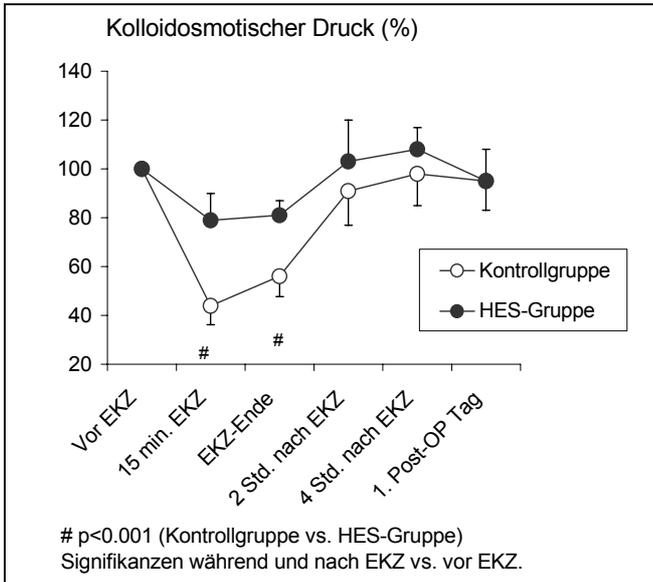
Tabelle 7: Kolloidosmotischer Druck:

		präoperativ	15' EKZ	EKZ-Ende	2 h post-EKZ	4 h post-EKZ
KOD (mmHg)	Kontrolle	21.4 ± 2.3	9.9 ± 2.3*	12,0 ± 1.7*	19.2 ± 2.7	20.9 ± 3.6
	HES	23.7 ± 2.3	18.9 ± 4,0*#	19.0 ± 2.2*#	24.2 ± 3.5#	25.5 ± 2.1*#
	RAP	20.9 ± 1.9	12.3 ± 1,2*#	13.3 ± 1.0*#	17.8 ± 1.9*	19.7 ± 1.9

*p<0,05, bez. Wert vs.präoperativ

#p<0,05, Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

Abbildung 5: Kolloidosmotischer Druck:



Nach der Kardioplegiegabe, also zum Messzeitpunkt 15 Minuten nach EKZ-Beginn fiel der kolloidosmotische Druck in der Kontrollgruppe um ca. 54%, in der RAP-Gruppe um 41% und um 19% in der HES-Gruppe. Nach diesem niedrigsten KOD-Wert 15 Minuten nach Bypassbeginn stieg der KOD in allen drei Gruppen wieder an. Der Ausgangswert wurde zum Zeitpunkt des 4 h-Wertes wieder erreicht. Der Abfall des KOD 15 Minuten nach Beginn der EKZ war in der Kontrollgruppe signifikant stärker ausgeprägt als in der HES-Gruppe und in der RAP-Gruppe.

4.5 Hämoglobinwert

Der Hämoglobinwert (Hb) war in allen drei Patientengruppen während der EKZ erniedrigt. In der RAP-Gruppe zeigte sich jedoch ein weniger ausgeprägter Abfall des Hb's im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, bei denen ein Abfall ca.40% vorlag. Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau.

Tabelle 8: Hämoglobinwert im Verlauf der Messzeitpunkte:

		präoperativ	15 min EKZ	EKZ-Ende	2 h post-EKZ	4 h post-EKZ
Hb (g/dl)	Kontrolle	12,7 ± 1,5	7,9 ± 1,5	7,8 ± 2,8.	10,6 ± 1,2	10,7 ± 1,2
	HES	10,6 ± 0,9	7,7 ± 1,0	7,6 ± 0,8	10,7 ± 1,4	10,9 ± 1,4
	RAP	12,2 ± 1,0	9,0 ± 1,1	9,3 ± 0,8	11,2 ± 1,5	11,2 ± 1,4

4.6 Flüssigkeitsbilanzen

Im Bezug auf die Standardfüllung der Herz-Lungen-Maschine konnte mit Hilfe des Retrograden Priming die Füllung um ca. 1200ml reduziert werden. Tabelle 5 zeigt die kristalloide und kolloidale Flüssigkeitsbilanz. Es sind keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Tabelle 9: Flüssigkeitsbilanzen

		EKZ-Beginn			EKZ-Ende			2.post OP-Tag		
Füllungsvolumen (ml)	Kontrolle	1602	±	202						
	HES	1617	±	129						
	RAP	395	±	150#						
Kardioplegie (ml)	Kontrolle	1409	±	287						
	HES	1350	±	391						
	RAP	1500	±	369						
Venöses Reservoir (ml)	Kontrolle				1130	±	340			
	HES				2207	±	581#			
	RAP				1057	±	391			
Kristalloide Bilanz (ml)	Kontrolle				2831	±	637			
	HES				1405	±	458#			
	RAP				1857	±	521#			
Nicht kristalloide Bilanz (ml)	Kontrolle				-600	±	408			
	HES					±				
	RAP				-501	±	429			
Netto Bilanz (ml)	Kontrolle				2142	±	571			
	HES				812	±	652#			
	RAP				1417	±	544#			
Blutverlust (ml)	Kontrolle							812	±	332
	HES							983	±	778
	RAP							1002	±	372
Blutkonserven (Einheiten)	Kontrolle							0.7	±	1.2
	HES							0,6	±	0,9
	RAP							0.3	±	0.6

#p<0,05, Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

4.7 Laborparameter

4.7.1 Troponin T and CK-MB

Bei einer statistisch signifikanten Erhöhung aller Troponin T-Werte und CK-MB-Werte an den Messzeitpunkten post EKZ gegenüber den präoperativen Werten innerhalb einer Gruppe, zeigt lediglich der CK-MB Wert in der HES-Gruppe eine signifikante Erhöhung gegenüber dem der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 4 h post EKZ.

Tabelle 10: Herzenzyme im Verlauf:

		präoperativ	4 h post-EKZ	1. post-OP Tag	2 post-OP Tag
Troponin T (ng/ml)	Kontrolle	0,01 ± 0,01	0,15 ± 0,05*	0,35 ± 0,40*	0,25 ± 0,13*
	HES	0,09 ± 0,02	0,27 ± 0,17*	0,28 ± 0,32*	0,41 ± 0,12*
	RAP	0,01 ± 0,003	0,20 ± 0,21*	0,17 ± 0,13*	0,18 ± 0,14*
CK-MB (ng/ml)	Kontrolle	<5,0 ± 0,0	9,1 ± 4,0*	14,4 ± 17,4*	8 ± 4,8*
	HES	<5,0 ± 4,4	19,3 ± 10,1*#	17,1 ± 8,4*	7,7 ± 6,9*
	RAP	<5,0 ± 0,0	13,3 ± 6,4*	7,9 ± 3,6*	<5,0 ± 3,7

*p<0,05, postoperativ vs.präoperativ

#p<0,05, Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

4.7.2 Interleukine

Die Interleukin IL-6 Werte waren in allen Gruppen post-EKZ bis zum knapp 30-fachen erhöht. Es zeigten sich zwischen den Gruppen jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Die Interleukin IL-1ra Werte stiegen ebenfalls auf ein Vielfaches gegenüber den Ausgangswerten. Zwischen den Behandlungsgruppen erwiesen sich jedoch auch hier keine signifikanten Unterschiede.

Die Anstiege der Interleukine nach EKZ-Ende flachten zum 4.postoperativen Tag wieder ab.

Alle postoperativen Werte waren jedoch gegenüber den Ausgangswerten präoperativ erhöht.

Tabelle 11: Entzündungsmediatoren:

		präoperativ		EKZ-Ende		4h post-EKZ		4 post-OP Tag	
Interleukin IL-6 (pg/ml)	Kontrolle	6,7	± 5,3	16,9	± 12,5*	161,9	± 107,0*	17,5	± 8,3*
	HES	5,7	± 2,2	13,2	± 9,2*	162,9	± 78,6*	15,6	± 17,4*
	RAP	5,0	± 0,0	28,6	± 57,9*	155,1	± 87,7*	10,1	± 6,6*
Interleukin IL-1ra (pg/ml)	Kontrolle	399	± 175	611	± 387*	3235	± 971*	1007	± 288*
	HES	561	± 193	711	± 512	3808	± 751*	1175	± 813*
	RAP	434	± 160	582	± 265*	2753	± 721*	1214	± 333*

*p<0,05, bez. Wert vs.päoperativ

#p<0,05, Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

4.7.3 Nierenwerte

Die Serum Kreatininwerte zeigten in allen drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede weder innerhalb einer Gruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten, noch zwischen den Gruppen.

Der Anstieg der Serum Harnstoff-Werte der HES-Gruppe war jedoch gegenüber der Kontrollgruppe am 4.post OP Tag signifikant geringer. Dieses Phänomen konnte bei der Retrograden Priming-Gruppe nicht gezeigt werden.

Tabelle 12: Nierenfunktionsparameter

		präoperativ			4. post OP Tag		
Kreatinin (mg/dl)	Kontrolle	1,1	±	0,2	1,1	±	0,3
	HES	1,1	±	0,3	1,1	±	0,1
	RAP	1,1	±	0,1	1,0	±	0,2
Harnstoff (mg/dl)	Kontrolle	36,7	±	7,7	52,4	±	17,7*
	HES	36,8	±	12,4	35,8	±	9,2#
	RAP	41,7	±	9,7	40,3	±	10,8

*p<0,05, postoperativ vs.päoperativ, #p<0,05, Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Beeinträchtigungen der kardialen und pulmonalen Funktion als Folge des Einsatzes eines kardiopulmonalen Bypasses bei operativen Eingriffen am Herzen und an herznahen Gefäßen sind ein bekanntes Problem, welches die postoperative Morbidität und Letalität wesentlich beeinflusst (Kirklin 1991 # 88, Kirklin 1983 # 90).

In der vorliegenden Studie wurden vornehmlich die Hämodilution und das Auftreten einer generalisierten Entzündungsreaktion untersucht, die ursächlich für die erhöhte Morbidität und Letalität in Frage kommen.

Die Hämodilution führt bei Anlaufen der Herz-Lungenmaschine in Kombination mit der zur Induktion des Herzstillstandes notwendigen Zuführung von Kardioplegielösung zu einem interstitiellen Ödem und in der Folge zur Einschränkung verschiedener Organfunktionen (Boldt 1985 #18, Boldt 1986 #19, Goto 1991 #62, Schüpbach 1984 #166). Ursache für diese Ansammlung von interstitieller Flüssigkeit nach Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist die Zunahme des mikrovaskulären Filtrationsdruckes durch Abnahme des kolloid-osmotischen Druckes während der Hämodilution. Der effektive Filtrationsdruck ergibt sich aus dem mikrovaskulären Druck und dem interstitiellen hydrostatischen, sowie aus dem onkotischen Druck des Plasmas und dem der interstitiellen Flüssigkeit (Schad 1996 #160). In der vorliegenden Studie wurde versucht, dieses Gleichgewicht zu Gunsten eines reduzierten mikrovaskulären Filtrationsdruckes zu verändern und in der Konsequenz das interstitielle Ödem und die damit verbundene Organfunktionseinschränkung zu reduzieren. Als Maß für das interstitielle Ödem wurde das extravasale Lungenwasser (EVLW) mittels Doppelindikatorenmethode mit der COLD-Maschine der Firma Pulsion gemessen.

Der in der vorliegenden klinischen Studie verfolgte Ansatz baut auf die Verminderung der Hämodilution durch Reduktion des Füllungsvolumens der EKZ mittels retrogradem

autologem Priming der Herz-Lungenmaschine sowie die Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes der Füllungsflüssigkeit durch den Einsatz von hyperonkotischem HES. Der kolloidosmotische Druck (KOD) des Plasmas und der Hämoglobingehalt des Blutes als Maß für die stattgefundene Hämodilution, operative und postoperative Daten wie Katecholaminbedarf, Beatmungsdauer, Gewichtszunahme und Dauer des Krankenhausaufenthaltes als Maß für die Morbidität nach dem kardiochirurgischen Eingriff, hämodynamische Parameter als Hinweis für Organeinschränkungen von Herz, Lunge und Gefäßen, sowie Harnstoff und Kreatinin als Maß für die Nierenfunktion sind einige Parameter, in denen sich die stattfindende Organfunktionseinschränkung widerspiegelt.

Neben den erwähnten Effekten der Hämodilution durch die EKZ bei koronaren Bypassoperationen scheint zusätzlich eine Form der generalisierten Entzündungsreaktion eine Rolle für den postoperativen Verlauf zu spielen. (Asimakopoulos 1999 #7, Kirklin 1987 # 89, Westaby 1987 # 213). Auch wenn in der Mehrzahl der Patienten die generalisierte Entzündungsreaktion ohne oder mit nur sehr geringer klinischer Symptomatik einhergeht (Letalitätsrate insgesamt von 1-2%), gewinnt diese angesichts der steigenden Zahl der Herzoperationen, auch bei Patienten höheren Alters, zunehmend an Relevanz (Hill 2000 #76, Iyer 1993 #82, Wesselink 1997 # 212). Als ursächlich für die oben beschriebene Entzündungsreaktion wird eine Vielzahl von Faktoren diskutiert. Neben dem chirurgischen Trauma (Asimakopoulos 1999 #7, Gu 1999 #66), der Ischämiezeit (Boyle 1996 #21, Friedman 1994 #54, Richter 2000 #148), dem Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen des Schlauchsystems während der EKZ (Boyle 1997 #22), der schädigenden Wirkung der Rollerpumpe auf zelluläre Bestandteile des Blutes durch Scherkräfte, der Reperfusion des Herzens und der Lunge nach dem ischämischen Intervall, spielt die Freisetzung von Bakterienendotoxinen aus dem geschädigten Darmepithel (Asimakopolous 1999 #7, Jansen 1992 #83) ebenfalls eine Rolle. Als Maß für die generalisierte Entzündungsreaktion gelten das proinflammatorische Interleukin-6 und das

antiinflammatorische Interleukin-1ra. Die ablaufende systemische Entzündungsreaktion wirkt vermutlich additiv auf die durch Hämodilution und Ödembildung hervorgerufenen Organdysfunktionen.

Die in der Literatur kontrovers diskutierte Frage über die optimale Füllungszusammensetzung der Herz-Lungen-Maschine zur Verringerung von Organschäden aufgrund der Hämodilution sowie der generalisierten Entzündungsreaktion, soll mit der vorliegenden Studie weiter untersucht werden. Obwohl bei keinem der für die Studie rekrutierten Patienten renale Komplikationen auftraten kam es bei den Kontrollpatienten zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Harnstoffs, was in den zwei Behandlungsgruppen nicht der Fall war. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind jedoch gering und die klinische Relevanz ist fraglich.

5.2 HES-Gruppe versus Kontrollgruppe

Durch die Verwendung von Hydroxyethylstärke 10% in der Füllungsflüssigkeit der Herz-Lungenmaschine mit einem kolloidosmotischen Druck von 48 mmHg gegenüber einem KOD von 0 mmHg in der Kontrollgruppe sollte durch das Anheben des KOD während der EKZ weniger Flüssigkeit in das interstitielle Bindegewebe verloren gehen.

Zusätzlich wurde das Auftreten einer systemischen Entzündungsreaktion untersucht. Die Steigerung der systemischen Entzündung bei der hyperonkotischen Füllung wie in der Literatur bei Dextran-Lösungen beschrieben, konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

Die exemplarisch ermittelten Mediatoren einer Entzündungsreaktion, das proinflammatorische Interleukin IL-6 und das antiinflammatorische Interleukin IL-1ra waren gegenüber der Kontrollgruppe unverändert.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass eine hyperonkotische im Vergleich zu einer hyponkotischen Füllung der Herz-Lungen-Maschine die Herz-Auswurfleistung in der frühen Phase nach Ende des kardiopulmonalen Bypasses verbessert und die Zunahme des extravasalen Lungenwassers verhindert.

Eine große Anzahl von Studien mit unterschiedlichsten kolloidalen Füllungszusammensetzungen (Albumin, Dextran, Gelatine, unterschiedliche HES-Varianten) zur Verbesserung der Kardiopulmonalen Funktion sowie des klinischen Zustandsbildes der Patienten nach EKZ liegen vor und zeigen ebenfalls eine Verbesserung der Herz-auswurfleistung (Mehlhorn U, 1998, #117, Hoeft A, 1991, #77, Jansen PGM, 1996, #84, Sade RM, 1985, #158, Lindberg H, 1985, #101, London MJ, 1992, #104, Buhre W, 1997, #24).

Dennoch ist bis heute unklar, ob eine kolloidale Füllungszusammensetzung des EKZ eine Verbesserung gegenüber der kristallinen Füllung darstellt. Darüber hinaus werden auch unterschiedliche kolloidale Füllungen miteinander verglichen. In der Mehrzahl der Studien konnte durch eine kolloidale EKZ-Füllung weder eine Verbesserung der klinischen Parameter noch eine Reduktion des Krankenhausaufenthaltes des Patienten erzielt werden. Ein Grund dafür könnte die Tatsache sein, dass der kolloidosmotische Druck der zur Füllung der HLM verwendeten Flüssigkeit entweder physiologisch oder geringer war. Die Zufuhr von 1-2 Liter kristalloider Kardioplegielösung führen schließlich zu einem signifikanten Abfall des kolloidosmotischen Druckes. Auch in der vorliegenden Studie, in der ein hyperonkotisches kolloidales Füllungsvolumen verwendet wurde, kam es zu einem Abfall des KOD um immerhin ca. 20% 15 Minuten nach dem Anlaufen der EKZ und nach Infusion von 1000-1500 ml kristalloider Kardioplegielösung.

In der Studie von Jansen et al (#84) wurde hyperonkotische Gelatine als Füllungsflüssigkeit verwendet. Dies ist die einzige Studie, die eine Verbesserung der klinischen Parameter, quantifiziert als „clinical performance score“, sowie eine Verminderung der Verweildauer der Patienten im Krankenhaus nach der Operation nachweisen konnte.

Dieser „clinical performance score“, setzt sich aus der Flüssigkeitsbilanz, der postoperativen Dauer der maschinellen Beatmung und der Differenz zwischen rektaler Temperatur und Hauttemperatur zusammen. Weitere hämodynamische Auswirkungen der kolloidalen Füllung konnten nicht nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikant stärkerer Anstieg des Herzindex nach EKZ-Ende bei der hyperonkotischen Füllung gegenüber der kristallinen Füllung nachgewiesen werden. Ebenso konnten London et al (#104) unter Verwendung von Pentastärke einen verbesserten Effekt auf den Herzindex nachweisen, nicht jedoch bei Verwendung von Albumin. Diesen positiven Effekt der hyperonkotischen Füllung auf die postoperative Hämodynamik der Patienten konnte Jansen et al (#84) nicht nachweisen. Der Grund für einen möglichen positiven Einfluss der HES-Füllung auf den Herzindex ist unklar. In dieser Studie ist ein leichter aber nicht signifikanter Trend zur Reduktion des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstandes (SVRI/PVRI) in der HES-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar. Weder der arterielle noch der pulmonalarterielle Druck unterscheidet sich wesentlich in den beiden Gruppen.

Jansen et al (#84) verwendeten 1650 ml Füllungsvolumen mit einem KOD von 32 mmHg. In der vorliegenden Studie wurde bei der HES-Gruppe eine Füllungs Menge von 1609 +/- 170 ml mit einem KOD von 48 mmHg, also ein Doppeltes des physiologischen Wertes, verwendet.

Jansen et al's Daten zeigen einen Anstieg des KOD's mit Anlaufen der EKZ, während wir in unsere Daten einen Abfall des KOD's um 20% während der EKZ ermittelten. Der Unterschied zwischen den beiden Ergebnissen kann wie folgt erklärt werden. Die Zeitpunkte der Blutabnahmen unterscheiden sich zwischen den Studien.

Jansen et al untersuchte den KOD 5 Minuten vor und 5 Minuten nach Beginn der EKZ. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Blutprobe vor Kardioplegiegabe entnommen wurde, was aus den Daten der Arbeit nicht ersichtlich ist. In der vorliegenden Studie wurde der KOD vor Hautschnitt und 15 Minuten nach Anlaufen der Herz-Lungen-Maschine gemessen.

Zwischen diesen beiden Messpunkten wurden 500 ml Ringer-Laktatlösung i.v und 1000-1500 ml Kardioplegielösung in die Aortenwurzel infundiert. Davon abgesehen verwendete Jansen et al nur 800-1000 ml Bretschneider-Lösung anstelle 1000-1500 in der vorliegenden Studie.

Während der EKZ konnte ein signifikanter Unterschied des KOD zwischen der Kontrollgruppe und der HES-Gruppe gezeigt werden. In der HES-Gruppe war der KOD um 20% reduziert, in der Kontrollgruppe um mehr als 50%. In der HES-Gruppe stieg der KOD nach Ende der EKZ wieder an und erreichte bis zum 2 h post EKZ-Wert wieder das Ausgangsniveau. In der Kontrollgruppe stieg der KOD während und nach der EKZ ebenfalls an und unterschied sich zu den Messzeitpunkten 2 und 4 h post EKZ nicht mehr signifikant von der HES-Gruppe. Diese Beobachtung kann mit der Halbwertszeit von Hydroxyethylstärke erklärt werden. Diese liegt bei 3-4 h, was in etwa der durchschnittlichen Zeitdauer zwischen Anlaufen der Herz-Lungen-Maschine und dem 2 h post EKZ-Messzeitpunkt entspricht.

Prinzipiell konnte durch die HES-Füllung eine postoperative Zunahme des EVLW in der frühen Phase nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine verhindert werden. Die Lungenfunktion war jedoch weder in der Kontrollgruppe noch in der HES-Gruppe postoperativ beeinträchtigt. Das EVLW befand sich sowohl in der HES-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe zu allen Messzeitpunkten im Normbereich bei 5-7 ml/kg Körpergewicht. Dennoch scheint ein niedrigeres postoperatives EVLW-Niveau und damit ein vermutlich geringeres generalisiertes Ödem für Patienten mit vorbestehender pulmonaler und kardialer Dysfunktion von Vorteil zu sein, da zum Beispiel die Mobilisation der Patienten der HES-Gruppe signifikant schneller stattfinden konnte und die Inzidenz von Vorhofflimmern bei HES-Patienten postoperativ geringer war.

5.3 RAP-Gruppe versus Kontrollgruppe

Neben den erläuterten Vorteilen einer HES-Füllung der EKZ, wurde auch das retrograde autologe Priming gegenüber der Kontrollgruppe untersucht.

Hier wurde gegenüber der Kontrollgruppe lediglich die Quantität, nicht die Qualität der Füllungsflüssigkeit verändert. Mit der Verringerung der Hämodilution sollte über den so verminderten mikrovaskulären Filtrationsdruck eine geringere Ansammlung von EVLW erreicht werden. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass das retrograde autologe Priming durch die verminderte Menge an kristalloider Flüssigkeit während der EKZ einen geringeren Abfall des kolloid osmotischen Druckes nach Ende des der Herz-Lungen-Maschine erreicht. Das retrograde autologe Priming (RAP) ist eine sichere Methode ohne technische Herausforderungen. (Rosengart TK, 1998, #154). Die durch die kristalloide Flüssigkeit bedingte Hämodilution führt zu einer vermehrten Ansammlung von Gewebsflüssigkeit. Ursächlich dafür kann das Ungleichgewicht zwischen der Kapillarnetzfiltration und dem Abtransport der interstitiellen Flüssigkeit durch das lymphatische System herangezogen werden (Mehlhorn U, 1998, #117, Schad H, 1996, #141). Ein wichtiger Faktor der Flüssigkeitsfiltration ist der kolloidosmotische Druck des Plasmas, welcher dem mikrovaskulären Blutdruck entgegenwirkt. Bei Anlaufen der EKZ und der damit verbundenen plötzlichen exzessivem Hämodilution fällt der KOD und der Hämatokrit abrupt ab (Schad H, 1996, #160). In der vorliegenden Studie stieg das extravasale Lungenwasser in der Kontrollgruppe während der frühen postoperativen Periode um mehr als 20% gegenüber dem präoperativen Wert an.

Dies ist als Maß für einen erhöhten mikrovaskulären Filtrationsdruck zu bewerten. Nach Reduktion der kristalloiden Füllung der EKZ mittels RAP ergab sich keine Erhöhung des EVLW in der frühen postoperativen Phase gegenüber dem Ausgangswert. Dies gilt als Zeichen eines zumindest nur geringfügig ausgeprägten Anstiegs des effektiven

Filtrationsdrucks und der daraus resultierend geringeren Ödembildung in der RAP-Gruppe. Die Gewebswasservermehrung in der Kontrollgruppe zeigt sich auch in einem signifikant erhöhten Anstieg des Körpergewichts am 2.postoperativen Tag gegenüber dem präoperativen Ausgangswert (Abbildung 2, Seite 40). Dieser Gewichtsanstieg konnte durch das RAP vermieden werden. Postoperativ war die Gewichtszunahme in der RAP-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Flüssigkeitsverschiebungen und Ödembildung sind vor allem durch die Hämodilution verursacht und nicht durch eine entzündliche Komponente, die offensichtlich zu vernachlässigen sind (Hall RI, 1997, #68, Royston D, 1997, #156). Es wurde in einem Experiment mit Schweinen von Eising GP im Jahre 2000 gezeigt, dass die inflammatorische Antwort, die 2-4 h nach der EKZ und kardioplegischem Stillstand des Herzens ihren Höhepunkt erreicht, nicht mit einem Anstieg der mikrovaskulären Gefäßpermeabilität für Proteine zu dieser Zeit verbunden ist (Eising GP, 2000, #43). Die postoperative Ödembildung war also weniger Folge eines kapillaren Lecks aufgrund der SIRS sondern eher die Folge der ausgeprägten Hämodilution.

Ebenso zeigt die vorliegende Studie , dass bei einem verringerten EVLW-Wert in der frühen postoperativen Phase und einer verringerten Gewichtszunahme nach reduziertem kristalloiden Füllungsvolumen durch RAP bei unkomplizierten koronaren Bypasspatienten mit einer Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer gegenüber Patienten mit einer normalen EKZ-Füllung gerechnet werden kann (Tabelle 4, Seite 39).

Jansen et al konnte ebenfalls nachweisen, dass eine reduzierte kristalloide Flüssigkeitszufuhr bei koronaren Bypasspatienten mit einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer einhergeht (Jansen, 1996, #84).

5.4 HES versus RAP

Beide Verfahren, die hyperonkotische Füllung mit HES 10% und das RAP führen zu höheren KOD-Werten während des CPB und zu einer reduzierten kristalloiden Flüssigkeitszufuhr, verglichen mit der Standardfüllung. Zusätzlich reduziert das RAP die Hämodilution während der EKZ, führt zu höheren Hämoglobinwerten und einem erhöhten Hämatokrit (Kapitel 4.5 + Rosengart TK, 1998, #154). In der Literatur ist eine verringerte Hämodilution während der EKZ zusätzlich mit einer niedrigeren Nierenfunktionsschädigung (Cormack JE, 2000, #34) und einem verringerten Transfusionsbedarf vergesellschaftet (Rosengart TK, 1998, #154), Shapira OM, 1998, #169). Zusätzlich wurde in einer Studie von Shin'oka 1996 gezeigt, dass eine verringerte Hämodilution während des CPB bei Schweinen mit einer verbesserten cerebralen Perfusion nach tiefer hypothermischer Zirkulation einhergeht (Shin'oka, 1996, #171). In unserem Kollektiv konnten wir weder in den Behandlungsgruppen noch in der Kontrollgruppe Nierenfunktionsstörungen oder eine Verminderung des Transfusionsbedarfs zeigen.

6 Zusammenfassende Stellungnahme

Durch die beschriebene klinische Studie wurden verschiedene Modifikationen des Standardverfahrens für die Durchführung der extrakorporalen Zirkulation bei unkomplizierten Bypassoperationen in Hinblick auf ihre klinische Bedeutung sowie deren Einfluss auf die systemische Entzündungsreaktion untersucht. Die Änderung des Standardverfahrens bewirkte jeweils einen höheren kolloidosmotischen Druck während der EKZ. Alle zwei untersuchten 'Perfusionstechniken' führten zu einer erheblichen Verminderung der intraoperativen Flüssigkeitsbilanzen. Die normalerweise auftretende postoperative Akkumulation von extravasalem Lungenwasser konnte dadurch verhindert werden, was für einen geringen Anstieg des pulmonalen mikrovaskulären Filtrationsdruckes nach EKZ spricht. Die Lungenfunktion der Patienten der Kontrollgruppe war aber nicht hochgradig eingeschränkt, die höchsten postoperativen Werte des extravasalen Lungenwassers dieser Gruppe befanden sich meist noch innerhalb des Normbereiches. Daher war es auch verständlich, warum sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben, was die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruck-Differenz, den intrapulmonalen Shunt und den pulmonalarteriellen Widerstand betrifft. Ebenso ist es nicht überraschend, dass die Dauer der postoperativen Nachbeatmung in beiden Gruppen ähnlich ist. Auffällig waren hingegen neben dem höheren postoperativen Herzindex Vorteile hinsichtlich der frühzeitigen postoperativen Mobilisation der Patienten, was in der RAP-Gruppe möglicherweise sogar zu einem verkürzten stationären Aufenthalt beigetragen hat.

Besonders vorteilhaft erscheint ein geringes Primingvolumen bei kleinen Patienten mit entsprechend geringem Blutvolumen, da in diesen Fällen die häufig notwendige intraoperative Blutgabe möglicherweise verhindert werden kann. Hinsichtlich der Ausprägung der systemischen Entzündungsreaktion ergab die vorliegende Studie dagegen für keine der untersuchten Patientengruppen messbare Vorteile.

Die perioperativen Veränderungen der gemessenen Entzündungsmediatoren waren in allen drei Gruppen praktisch identisch. Entsprechend der Einschlusskriterien wurden die eigenen Untersuchungen an einem weitgehend homogenen Patientenkollektiv durchgeführt. Die Selektion der Patienten führte zu einem hervorragenden klinischen Ergebnis. Bei den insgesamt untersuchten 32 Patienten traten weder Todesfälle noch Organversagen auf. Die beobachteten Unterschiede in den verschiedenen Gruppen muss man angesichts des relativ kleinen Patientenkollektivs mit Vorsicht interpretieren. Es ist dennoch zu vermuten, dass Maßnahmen zur Optimierung des intraoperativen Flüssigkeitsmanagements auch hinsichtlich Morbidität und Letalität bei Risikopatienten Vorteile bringen können.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

Es sollten weitere Studien unternommen werden, um herauszufinden, ob das verbesserte Herz-Minutenvolumen und das verringerte extravasale Lungenwasser bei alternativen EKZ-Füllungen als der konventionellen Ringerlaktat-Füllung bei koronaren Bypasspatienten, die einem Hochrisikokollektiv angehören und zum Beispiel unter einer deutlich verringerten Herzfunktion, einer Lungenerkrankungen und/oder einer Nierenfunktionsstörung leiden, von klinischer Relevanz sein kann.

8 Literaturverzeichnis

1. Albertine K.H. Ultrastructural abnormalities in increased-permeability pulmonary edema. *Clin Chest Med.* 6 (1985) 345-369.
2. Allen T.H., Orahovats P.D. Combination of toluidine dye isomers with plasma albumin. *Am J Physiol.* 161 (1950) 473-482.
3. Andersen L.W., Landow L., Baek L., Jansen E., Baker S. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 21 (1993) 210-217.
4. Anderson R.R., Holliday R.L., Driedger A.A., Lefcoe M., Reid B., Sibbald W.J. Documentation of pulmonary capillary permeability in the adult respiratory distress syndrome accompanying human sepsis. *Am Rev Respir Dis.* 119 (1979) 869-877.
5. Andersson L.G., Bratteby L.E., Ekroth R., Hallhagen S., Joachimsson P.O., van der Linden J., Wesslen O. Renal function during cardiopulmonary bypass: influence of pump flow and systemic blood pressure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 8 (1994) 597-602.
6. Argenziano M., Choudhri A.F., Moazami N., Rodino M.A., Weinberg A.D., Landry D.W., Oz M.C. Vasodilatory hypotension after cardiopulmonary bypass: risk factors and potential mechanisms. *Abstr. Circulation.* 96 (1997) I-680.
7. Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion.* 14 (1999) 269-277.
8. Aukland K., Reed R.K. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 73 (1993) 1-78.
9. Bachofen A., Weibel E.R. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis.* 116 (1977) 589-615.

10. Ballmer P.E., Ochsenbein A.F., Schutz Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism*. 43 (1994) 697-705.
11. Ballmer Weber B.K., Dummer R., Kung E., Burg G., Ballmer P.E. Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without decrease of the intravascular albumin pool. *Br J Cancer*. 71 (1995) 78-82.
12. Beattie H.W., Evans G., Garnett E.S., Regoezci E., Webber C.E., Wong K.L. Albumin and water fluxes during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 67 (1974) 926-931.
13. Bent Hansen I. Initial plasma disappearance and distribution volume of [¹³¹I]albumin and [¹²⁵I]fibrinogen in man. *Acta Physiol Scand*. 136 (1989) 455-461.
14. Biffi W.L., Moore E.E., Moore F.A., Carl V.S., Franciose R.J., Banerjee A. Interleukin-8 increases endothelial permeability independent of neutrophils. *J Trauma*. 39 (1995) 98-102; discussion 102-103.
15. Bjork J., Hugli T.E., Smedegard G. Microvascular effects of anaphylatoxins C3a and C5a. *J Immunol*. (1985);134: 1115-1119.
16. Böck J, Lewis F.R. Clinical relevance of lung water measurement with the thermal-dye dilution technique. *Practical Applications of Fiberoptics in critical care Monitoring*. Springer Verlag (1990) 164-180
17. Boldt J: Volume Therapy in Cardiac Surgery: Does the kind of Fluid Matter? *J Cardiovasc and Vasc Anesth* (1999); 13:752-63
18. Boldt J., von Bormann B., Kling D., Borner U., Mulch J., Hempelmann G. [Colloid osmotic pressure and extravascular lung water following extracorporeal circulation]. *Herz*. 10 (1985) 366-375.

19. Boldt J, von Bormann B, Kling D, Scheld HH, Hempelmann G: The influence of extracorporeal circulation on extravascular lung water in coronary surgery patients: *J Thorac Cardiovasc Surg* (1986) 345:110-5
20. Boyle E.M., Jr., Morgan E.N., Kovacich J.C., Canty T.G., Jr., Verrier E.D. Microvascular responses to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 13 (1999) 30-35.
21. Boyle E.M., Jr., Pohlman T.H., Cornejo C.J., Verrier E.D. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg.* 62 (1996) 1868-1875.
22. Boyle E.M., Jr., Pohlman T.H., Johnson M.C., Verrier E.D. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 63 (1997) 277-284.
23. Brasil L.A., Gomes W.J., Salomao R., Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 66 (1998) 56-59.
24. Buhre W, Hoeft A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Sonntag H: Acute effect of mitral valva replacement on extravascular lung water in patients receiving colloid or crystalloid priming of cardiopulmonary bypass. *Br J Anästh* 79 (1997) 311-6
25. Butler J., Chong G.L., Baigrie R.J., Pillai R., Westaby S., Rocker G.M. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 53 (1992) 833-838.
26. Butler J., Rocker G.M., Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 55 (1993) 552-559.
27. Carlson RW, Rattan S, Haupt MT. Fluid resuscitation in conditions of increased permeability. *Anästhesiology Rev.* 279. (1990) 14-21

28. Cavarocchi N.C., Schaff H.V., Orszulak T.A., Homburger H.A., Schnell W.A., Jr., Pluth J.R. Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery*. 98 (1985) 525-531.
29. Chen H.I., Granger H.J., Taylor A.E. Interaction of capillary, interstitial, and lymphatic forces in the canine hindpaw. *Circ Res*. 39 (1976) 245-254.
30. Chenoweth D.E., Cooper S.W., Hugli T.E., Stewart R.W., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*. 304 (1981) 497-503.
31. Chung K.T. The significance of azo-reduction in the mutagenesis and carcinogenesis of azo dyes. *Mutat Res*. 114 (1983) 269-281.
32. Clifton G.L. Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 7 (1995) 152-156.
33. Clifton G.L. Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury: a review and update. *J Neurotrauma*. 12 (1995) 923-927.
34. Cormack JE, Forest RJ, Groom RC, Morton J. Size makes a difference: use of a low-prime cardiopulmonary bypass circuit and autologous priming in small adults. *Perfusion* 2000;15:129-35
35. Courtney J.M., Sundaram S., Matata B.M., Gaylor J.D. Biomaterials in cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 9 (1994) 3-10.
36. Cox C.S., Jr., Allen S.J., Brennan M. Analysis of intestinal microvascular permeability associated with cardiopulmonary bypass. *J Surg Res*. 83 (1999) 19-26.
37. Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H.G. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations [see comments]. *Ann Thorac Surg*. 61 (1996) 1714-1720.

38. Davis T.M., Suputtamongkol Y., Spencer J.L., Ford S., Chienkul N., Schulenburg W.E., White N.J. Measures of capillary permeability in acute falciparum malaria: relation to severity of infection and treatment. *Clin Infect Dis.* 15 (1992) 256-266.
39. Dehne M.G., Boldt J., Heise D., Sablotzki A., Hempelmann G. [Tamm-Horsfall protein, alpha-1- and beta-2-microglobulin as kidney function markers in heart surgery]. *Anaesthesist.* 44 (1995) 545-551.
40. Deitch E.A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg.* 216 (1992) 117-134.
41. Deng M.C., Wiedner M., Erren M., Mollhoff T., Assmann G., Scheld H.H. Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg.* 9 (1995) 22-29.
42. Dennehy K.C., Bigatello L.M. Pathophysiology of the acute respiratory distress syndrome. *Int Anesthesiol Clin.* 37 (1999) 1-13.
43. Eising G.P., Schad H., Heimisch W., Gippner-Steppert C., Jochum M., Braun S.L., Mendler N., Meisner H., Lange R. Effect of Cardiopulmonary Bypass and Hemofiltration on Plasma Cytokines and Protein Leakage in Pigs. *Thorac Cardiovasc Surg.* 48(2) (2000) 86-92.
44. Ekelund U., Bjornberg J., Grande P.O., Albert U., Mellander S: Myogenic vascular regulation in skeletal muscle in vivo is not dependent of endothelium-derived nitric oxide. *Acta Physiol Scand.* 144(1992)199-207.
45. Emmett M., Cerniglia C.E., Crowle A.J. Differential serum protein binding of benzidine- and benzidine-congener based dyes and their derivatives. *Arch Toxicol.* 57 (1985) 130-135.

46. Faymonville M.E., Pincemail J., Duchateau J., Paulus J.M., Adam A., Deby Dupont G., Deby C., Albert A., Larbuisson R., Limet R., et al. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 102 (1991) 309-317.
47. Finn A., Naik S., Klein N., Levinsky R.J., Strobel S., Elliott M. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 105 (1993) 234-241.
48. Firrell J.C., Lewis G.P., Youlten L.J. The distribution of plasma albumin as determined by Evans blue dye and human serum albumin [proceedings]. *J Physiol Lond.* 278 (1978) 18p.
49. Fleck A., Raines G., Hawker F., Trotter J., Wallace P.I., Ledingham I.M., Calman K.C. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1(1985)781-784.
50. Foglia RP, Lazar HL, Steed DL, Follette DM, Manganaro AJ, Deland E, Buckberg GD: Iadrogenic myocardial edema with crystalloid primes: effects on left ventricular compliance, performance and perfusion. *Surg Forum* 1978; 29:312-5
51. Foldager N., Blomqvist C.G. Repeated plasma volume determination with the Evans Blue dye dilution technique: the method and a computer program [published erratum appears in *Comput Biol Med* 1991;21(3):181-91]. *Comput Biol Med.* 21 (1991) 35-41.
52. Foreman K.E., Vaporciyan A.A., Bonish B.K., Jones M.L., Johnson K.J., Glovsky M.M., Eddy S.M., Ward P.A. C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. *J Clin Invest.* 94 (1994) 1147-1155.
53. Freedman F.B., Johnson J.A. Equilibrium and kinetic properties of the Evans blue-albumin system. *Am J Physiol.* 216 (1969) 675-681.

54. Friedman M., Sellke F.W., Wang S.Y., Weintraub R.M., Johnson R.G. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 90 (1994) 262-268.
55. Fusco M.M., Hardy J.D., Hammel H.T. Interaction of central and peripheral factors in physiological temperature regulation. *Am J Physiol*. 200 (1961) 572-580.
56. Gaetgens P. Das Kreislaufsystem. In: "Lehrbuch der Physiologie", Klinke R, Silbernagl S (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996, 2. Auflage; S.141-184.
57. Gandhi R.R., Bell D.R. Influence of saline infusions on transvascular protein transport. *Am J Physiol*. 262 (1992) H443-450.
58. Gardlund B., Sjolín J., Nilsson A., Roll M., Wickerts C.J., Wretling B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis*. 172 (1995) 296-301.
59. Geissler HJ, Allen SJ. Myocardial fluid balance: Pathophysiology and clinical Implications. *Thorac Cardiovasc Surg* 42 (1998) 242-247.
60. Gibson J.G., Evans W.A.J. Clinical studies of the blood volume. I. Clinical application of a method employing the azo dye "evans blue" and the spectrophotometer. *J Clin Invest*. 16 (1937) 301-316.
61. Gosling P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Br J Hosp Med*. 54 (1995) 285-290.
62. Goto R, Tearle H, Steward DJ, Ashmore PG: Myocardial edema and ventricular function after cardioplegia with added mannitol. *Can J Anaesth* 1991, 28:7-14
63. Gregersen M.I., Gibson J.G. Conditions affecting the absorption spectra of vital dyes in plasma. *Am J Physiol*. 120 (1937) 494-513.
64. Gregersen M.I., Gibson J.G., Stead E.A. Plasma volume determination with dyes; errors in colorimetry; use of the blue dye T-1824. *Am J Physiol*. 133 (1935) 54.

65. Groeneveld A.B., Raijmakers P.G., Hack C.E., Thijs L.G. Interleukin 8-related neutrophil elastase and the severity of the adult respiratory distress syndrome. *Cytokine*. 7 (1995) 746-752.
66. Gu Y.J., Mariani M.A., Boonstra P.W., Grandjean J.G., van Oeveren W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest*. 116 (1999) 892-898.
67. Gu Y.J., van Oeveren W., Akkerman C., Boonstra P.W., Huyzen R.J., Wildevuur C.R. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg*. 55 (1993) 917-922.
68. Hall R.I., Smith M.S., Rucker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*. 85 (1997) 766-782.
69. Hammerschmidt D.E., Stroncek D.F., Bowers T.K., Lammi Keefe C.J., Kurth D.M., Ozalins A., Nicoloff D.M., Lillehei R.C., Craddock P.R., Jacob H.S. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 81 (1981) 370-377.
70. Harris D.N., Oatridge A., Dob D., Smith P.L., Taylor K.M., Bydder G.M. Cerebral swelling after normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 88 (1998) 340-345.
71. Haskell A., Nadel E.R., Stachenfeld N.S., Nagashima K., Mack G.W. Transcapillary escape rate of albumin in humans during exercise-induced hypervolemia. *J Appl Physiol*. 83 (1997) 407-413.
72. Hauser CJ, Shoemaker WC, Turbin I, Goldberg SJ. Oxygen transport response to colloids and crystalloids in critically ill surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 150: (1980) 811-816

73. Hesse B., Parving H.H., Lund Jacobsen H., Noer I. Transcapillary escape rate of albumin and right atrial pressure in chronic congestive heart failure before and after treatment. *Circ Res.* 39 (1976) 358-362.
74. Higgins T.L., Estafanous F.G., Loop F.D., Beck G.J., Blum J.M., Parandhi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score [published erratum appears in *JAMA* 1992 Oct 14;268(14):1860] [see comments]. *JAMA.* 267 (1992) 2344-2348.
75. Hill G.E. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Int Anesthesiol Clin.* 34 (1996) 95-108.
76. Hill S.E., van Wermeskerken G.K., Lardenoye J.W., Phillips Bute B., Smith P.K., Reves J.G., Newman M.F. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part I. In-hospital mortality. *Ann Thorac Surg.* 69 (2000) 1070-1075.
77. Hoelt A., Korb H., Mehlhorn U., Stephan H., Sonntag H. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth.* 66 (1991) 73-80.
78. Holter J.F., Weiland J.E., Pacht E.R., Gadek J.E., Davis W.B. Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome. Loss of size selectivity of the alveolar epithelium. *J Clin Invest.* 78 (1986) 1513-1522.
79. Hurley P.J. Red cell and plasma volumes in normal adults. *J Nucl Med.* 16 (1975) 46-52
80. Igari T., Hoshino S., Iwaya F., Komatsu S. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during cardiopulmonary bypass with moderate hypothermic selective cerebral perfusion. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 106-111
81. Ikuta N., Taniguchi H., Kondoh Y., Takagi K., Hayakawa T. Sustained high levels of circulatory interleukin-8 are associated with a poor outcome in patients with adult respiratory distress syndrome [see comments]. *Intern Med.* 35 (1996) 855-860.

82. Iyer V.S., Russell W.J., Leppard P., Craddock D. Mortality and myocardial infarction after coronary artery surgery. A review of 12,003 patients. *Med J Aust.* 159 (1993) 166-170.
83. Jansen N.J., van Oeveren W., Gu Y.J., van Vliet M.H., Eijnsman L., Wildevuur C.R. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 54 (1992) 744-747.
84. Jansen PGM, Velthuis H, Wildevuur WR, Huybregts MAJM, Bulder ER, van der Spoel HI, Sturk A, Eijnsman L, Wildevuur CRH. Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits. *J Anästh* 76 (1996) 13-9
85. Kam P.C., Hines L., O'Connor E. Effects of cardiopulmonary bypass on systemic vascular resistance. *Perfusion.* 11 (1996) 346-350.
86. Kaplan J. *Cardiac Anesthesia.* 3. ed ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
87. Keiner. International committee for standardization in haematology. *British Journal of Haematology.* 13 Suppl. (1967) 68-70.
88. Kirklin J.K. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass [editorial; comment]. *Ann Thorac Surg.* 51 (1991) 529-531.
89. Kirklin J.K., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purif.* 5 (1987) 168-178.
90. Kirklin J.K., Westaby S., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Chenoweth D.E., Pacifico A.D. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 86 (1983) 845-857.
91. Kirkpatrick C.J., Mittermayer C. [Role of the endothelium in adult respiratory distress syndrome (ARDS): the present and future]. *Anasth Intensivther Notfallmed.* 24 (1989) 261-269.
92. Kirschfink M. Controlling the complement system in inflammation. *Immunopharmacology.* 38 (1997) 51-62.

93. Kirschner H. Effect of physical training on the permeability of vascular bed to albumin labelled with T-1824. *Acta Physiol Pol.* 27 (1976) 39-46.
94. Kleger G.R., Bartsch P., Vock P., Heilig B., Roberts L.J., Ballmer P.E. Evidence against an increase in capillary permeability in subjects exposed to high altitude. *J Appl Physiol.* 81 (1996) 1917-1923.
95. Laks H., Standeven J., Blair O., Hahn J., Jellinek M., Willman V.L. The effects of cardiopulmonary bypass with crystalloid and colloid hemodilution on myocardial extravascular water. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 73 (1977) 129-138.
96. Larson D.F., Bowers M., Schechner H.W. Neutrophil activation during cardiopulmonary bypass in paediatric and adult patients. *Perfusion.* 11 (1996) 21-27.
97. Laursen H., Bodker A., Andersen K., Waaben J., Husum B. Brain oedema and blood-brain barrier permeability in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 20 (1986) 161-166e.
98. LeGallois JJC., *Experience sur le principe de la vie, notammet sur le siege de ce principe; suivies du rapport fait a la premier classe de l'instituteur sur selles relatives aux mouvements du couer.* Paris France, D'Hautel, 1812
99. LeVeen H.H., Fishman W.H. Combination of Evans blue with plasma protein: its significance in capillary permeability studies, blood dye disappearance curves, and its use as a protein tag. *Am J Physiol.* 151 (1947) 26-33.
100. Levick J.R. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors [published erratum appears in *Exp Physiol* 1992 Mar;77(2):403]. *Exp Physiol.* 76 (1991) 825-857.
101. Lindberg H, Svennevig Lj, Vatne K, Lilleaasen P, Abdelnor E. Early postoperative changes with different priming solutions in open heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* (1985) 19:39-44

102. Linderkamp O., Mader T., Butenandt O., Riegel K.P. Plasma volume estimation in severely ill infants and children using a simplified Evans blue method. *Eur J Pediatr.* 125 (1977) 135-141.
103. Lindner V., Heinle H. Binding properties of circulating Evans blue in rabbits as determined by disc electrophoresis. *Atherosclerosis.* 43 (1982) 417-422.
104. London MJ, Franks M, Verrier M, Merrick SH, Levin J, Mangano DT. The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1992) 104:284-296
105. Ludwig C Schmidt A. Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blut durch die reizbaren saugethiermuskelz. *ARB Physiol Annst* 3:1-61, 1869
106. Macnaughton P.D., Braude S., Hunter D.N., Denison D.M., Evans T.W. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 20 (1992) 1289-1294.
107. Maggart M., Stewart S. The mechanisms and management of noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 43 (1987) 231-236
108. Mahy I.R., Tooke J.E., Shore A.C. Capillary pressure during and after incremental venous pressure elevation in man. *J Physiol (Lond).* 485 (1995) 213-219.
109. Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G., Aggarwal A., Herskowitz A., Mangano D.T. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 128 (1998) 194-203.
110. Marino P.L. *Das ICU-Buch: praktische Intensivmedizin.* 2. Auflage ed. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1999.
111. Martin T.R. Cytokines and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance [news; comment]. *Nat Med.* 3 (1997) 272-273.

112. Martin T.R. Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture. *Chest*. 116 (1999) 2S-8S.
113. Maruo N., Morita I., Shirao M., Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology*. 131 (1992) 710-714.
114. Mattar J.A. A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula [letter]. *Crit Care Med*. 17 (1989) 846-847.
115. Mc Lean J. The thromboplastic action of cephalin *Am J Physio* 41:250-257, 1916
116. Meduri G.U., Headley S., Kohler G., Stentz F., Tolley E., Umberger R., Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*. 107 (1995) 1062-1073.
117. Mehlhorn U., Allen S.J., Davis K.L., Geissler H.J., Warters R.D., Rainer de Vivie E. Increasing the colloid osmotic pressure of cardiopulmonary bypass prime and normothermic blood cardioplegia minimizes myocardial oedema and prevents cardiac dysfunction. *Cardiovasc Surg*. 6 (1998) 274-281.
118. Mellander S., Öberg B., Odelram H. Vascular adjustments to increased transmural pressure in cat and man with special reference to shifts in capillary fluid transfer. *Acta Physiol Scand*. 61 (1964) 34-48.
119. Messent M., Sinclair D.G., Quinlan G.J., Mumby S.E., Gutteridge J.M., Evans T.W. Pulmonary vascular permeability after cardiopulmonary bypass and its relationship to oxidative stress. *Crit Care Med*. 25 (1997) 425-429.
120. Michel C.C. Fluid movements through capillary walls. In: "Handbook of Physiology", Renkin EM, Michel CC (Hrsg.), American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1984, Section 2 The Cardiovascular System, Volume 4, Part 1; 375-409.
121. Michel C.C. The transport of albumin: a critique of the vesicular system in transendothelial transport. *Am Rev Respir Dis*. 146 (1992) S32-36.

122. Miller A.T.J. Excretion of the blue dye, T-1824, in the bile. *Am J Physiol.* 151 (1947) 229-233.
123. Mills S.A. Cerebral injury and cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 56 (1993) S86-91.
124. Misoph M., Babin Ebell J. Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels.* 12 (1997) 119-127.
125. Moore F.D., Jr., Warner K.G., Assousa S., Valeri C.R., Khuri S.F. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg.* 208 (1988) 95-103.
126. Mythen M.G., Webb A.R. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med.* 20 (1994) 99-104.
127. Nakane H., Balzarini J., De Clercq E., Ono K. Differential inhibition of various deoxyribonucleic acid polymerases by Evans blue and aurintricarboxylic acid. *Eur J Biochem.* 177 (1988) 91-96.
128. Nielsen M.H., Nielsen N.C. Spectrophotometric determination of evans blue dye in plasma with individual correction for blank density by a modified gaebler's method. *Scand J Clin Lab Invest.* 14 (1962) 605-617.
129. Nilsson L., Tyden H., Johansson O., Nilsson U., Ronquist G., Venge P., Aberg T., Nystrom S.O. Bubble and membrane oxygenators--comparison of postoperative organ dysfunction with special reference to inflammatory activity. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 24 (1990) 59-64.
130. Nitta S., Ohnuki T., Ohkuda K., Nakada T., Staub N.C. The corrected protein equation to estimate plasma colloid osmotic pressure and its development on a nomogram. *Tohoku J Exp Med.* 135 (1981) 43-49.

131. Ohqvist G., Settergren G., Lundberg S. Pulmonary oxygenation, central haemodynamics and glomerular filtration following cardiopulmonary bypass with colloid or non-colloid priming solution. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 15 (1981) 257-262.
132. Ohri S.K., Desai J.B., Gaer J.A., Roussak J.B., Hashemi M., Smith P.L., Taylor K.M. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 52 (1991) 826-831.
133. Olthof C.G., Jansen P.G., de Vries J.P., Kouw P.M., Eijnsman L., de Lange J.J., de Vries P.M. Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a non-invasive conductivity technique. *Acta Anaesthesiol Scand.* 39 (1995) 508-512.
134. Parving H.H., Klebe J.G., Ingomar C.J. Simultaneous determination of plasma volume and transcapillary escape rate with ¹³¹I-labelled albumin and T-1824 in the newborn. *Acta Paediatr Scand.* 62 (1973) 248-252.
135. Parving H.H., Nielsen S.L., Lassen N.A. Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG, and IgM during angiotensin-II-induced hypertension in man. *Scand J Clin Lab Invest.* 34 (1974) 111-118.
136. Parving H.H., Rossing N., Nielsen S.L., Lassen N.A. Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG, and IgM after plasma volume expansion. *Am J Physiol.* 227 (1974) 245-250.
137. Parving H.P., Gyntelberg F. Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. *Circ Res.* 32 (1973) 643-651.
138. Perl W. Convection and permeation and albumin between plasma and interstitium. *Microvasc Res.* 10 (1975) 83-94.
139. Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J., Alegre M., Kahn R.J., Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 103 (1993) 565-575.

140. Rampart M., Van Damme J., Zonnekeyn L., Herman A.G. Granulocyte chemotactic protein/interleukin-8 induces plasma leakage and neutrophil accumulation in rabbit skin. *Am J Pathol.* 135 (1989) 21-25.
141. Ratliff N.B., Young W.G., Jr., Hackel D.B., Mikat E., Wilson J.W. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 65 (1973) 425-432.
142. Rawson R.A. Binding of T-1824 and structurally related diazo dyes by the plasma proteins. *Am J Physiol.* 138 (1943) 708-717.
143. Reed R.K. Transcapillary extravasation rate of albumin in rat skeletal muscle. Effect of motor activity. *Acta Physiol Scand.* 125 (1985) 719-725.
144. Rein K.A., Semb K., Myhre H.O., Levang O.W., Christensen O., Stenseth R., Sande E. Transcapillary fluid balance in subcutaneous tissue of patients undergoing aortocoronary bypass with extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 22 (1988) 267-270.
145. Rein K.A., Stenseth R., Myhre H.O., Levang O.W., Kahn S. Time-related changes in the Starling forces following extracorporeal circulation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2 (1988) 561-568.
146. Renkin E.M. Cellular and intercellular transport pathways in exchange vessels. *Am Rev Respir Dis.* 146 (1992) S28-31.
147. Renkin E.M., Rew K., Wong M., O'Loughlin D., Sibley L. Influence of saline infusion on blood-tissue albumin transport. *Am J Physiol.* 257 (1989) H525-533.
148. Richter J.A., Meisner H., Tassani P., Barankay A., Dietrich W., Braun S.L. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 69 (2000) 77-83.

149. Rippe B., Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *Physiol Rev.* 74 (1994) 163-219.
150. Ritz E., Andrassy K. Niere. Permeabilitätseigenschaften des glomerulären Filters. In: "Innere Medizin: verstehen - lernen - anwenden", Schettler G, Greten H (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1998, Band I, 9. Auflage; 210-218.
151. Rocker G.M., Rose D.H., Manhire A.R., Pearson D., Shale D.J. The radiographic differentiation of pulmonary oedema. *Br J Radiol.* 62 (1989) 582-586.
152. Rogers D.F., Boschetto P., Barnes P.J. Plasma exudation. Correlation between Evans blue dye and radiolabeled albumin in guinea pig airways in vivo. *J Pharmacol Methods.* 21 (1989) 309-315.
153. Roithmaier A., Arlettaz R., Bauer K., Bucher H.U., Krieger M., Duc G., Versmold H.T. Randomized controlled trial of Ringer solution versus serum for partial exchange transfusion in neonatal polycythaemia [see comments]. *Eur J Pediatr.* 154 (1995) 53-56.
154. Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, Helm R, Gomez M, Lang SJ, Altorki N, Ko W, Hartmann GS, Isom OW, Krieger KH. Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:426-38.
155. Roumen R.M., Hendriks T., van der Ven-Jongekrijg J., Nieuwenhuijzen G.A., Sauerwein R.W., van der Meer J.W., Goris R.J. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg.* 218 (1993) 769-776.
156. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 11 (1997) 341-354.

157. Royston D., Minty B.D., Higenbottam T.W., Wallwork J., Jones G.J. The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar-capillary barrier function in human beings. *Ann Thorac Surg.* 40 (1985) 139-143.
158. Sade R.M., Stroud M.R., Crawford F.A., Jr., Kratz J.M., Dearing J.P., Bartles D.M. A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 89 (1985) 713-722.
159. Schad H. Bau und Funktion des kardialen Lymphsystems. *Lymph Forschung* (1999) 3:65-71
160. Schad H. Physiologie der Lymphbildung und der Lymphströmung. *Phebol.* (1996) 25:213-221
161. Schad H., Brechtelsbauer H. The effect of saline loading and subsequent anaesthesia on thoracic duct lymph, transcapillary protein escape and plasma protein of conscious dogs. *Pflugers Arch.* 378 (1978) 127-133.
162. Schad H., Brechtelsbauer H. Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement. *Pflugers Arch.* 371 (1977) 25-31.
163. Schad H., Haider M., Brechtelsbauer H. [Determination of plasma volume with indocyanine green]. *Anaesthesist.* 36 (1987) 608-614.
164. Scholz W., McClurg M.R., Cardenas G.J., Smith M., Noonan D.J., Hugli T.E., Morgan E.L. C5a-mediated release of interleukin 6 by human monocytes. *Clin Immunol Immunopathol.* 57 (1990) 297-307.
165. Schultz A.L., Hammarsten J.F., Heller B.I., Ebert R.V. A critical comparison of the T-1824 dye and iodinated albumin methods for plasma volume measurement. *J Clin Invest.* 32 (1953) 107-112.

166. Schüpbach R., Pappova E., Schilt W., Lundsgaard-Hansen P. Influence of oncotic pressure during cardiopulmonary bypass on tissue edema, metabolic acidosis and renal function. In: Hagl S, Klövekorn WP, Mayr N, Sebening F, eds. *Thirty Years of Extracorporeal Circulation*. (1984) 247-253.
167. Schwartzkopff W., Hölzer K.H. Bestimmung der Bindungskapazität des Albumins für Evans-Blue (T-1824) mit der freien präparativen Elektrophorese nach Barrolier. *Clin Chim Acta*. 5 (1960) 845-849.
168. Seghaye M.C., Grabitz R.G., Duchateau J., Busse S., Dabritz S., Koch D., Alzen G., Hornchen H., Messmer B.J., Von Bernuth G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 112 (1996) 687-697.
169. Shapira OM, Aldea GS, Treanor PR, Chartrand RM, DeAndrade KM, Lazer HL, Shemin RJ. Reduction of allogenic blood transfusion after open heart operations by lowering cardiopulmonary bypass prime volume. *Ann Thorac Surg* 1998;65:724-30.
170. Shaw P.J., Bates D., Carlidge N.E., French J.M., Heaviside D., Julian D.G., Shaw D.A. Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q J Med*. 62 (1987) 259-268.
171. Shin'oka T, Shum-Tim D, Jonas RA, Lidov HG, Laussen PC, Miura T, du Plessis A. Higher hematocrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1610-20.
172. Shirley H.H., Wolfram C.G., Wasserman K., Mayerson H.S. Capillary permeability to macromolecules: stretched pore phenomenon. *Am J Physiol*. 190 (1957) 189-193.
173. Shore A.C., Sandeman D.D., Tooke J.E. Effect of an increase in systemic blood pressure on nailfold capillary pressure in humans. *Am J Physiol*. 265 (1993) H820-823.

174. Sibbald W.J. Cardiopulmonary bypass and intestinal and pulmonary endothelial permeability. A need for understanding [editorial; comment]. *Chest*. 108 (1995) 598-599.
175. Silbernagl S., Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 4. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1991, S. 194.
176. Silbernagl S., Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 4. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1991, S. 6-17.
177. Silbernagl S., Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 4. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1991, S. 120-126.
178. Simon P., Mohl W., Neumann F., Owen A., Punzengruber C., Wolner E. Effects of coronary artery bypass grafting on global and regional myocardial function. An intraoperative echocardiographic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 104 (1992) 40-45.
179. Sinclair D.G., Braude S., Haslam P.L., Evans T.W. Pulmonary endothelial permeability in patients with severe lung injury. Clinical correlates and natural history. *Chest*. 106 (1994) 535-539.
180. Sinclair D.G., Haslam P.L., Quinlan G.J., Pepper J.R., Evans T.W. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability [see comments]. *Chest*. 108 (1995) 718-724.
181. Smith E.E., Naftel D.C., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 94 (1987) 225-233.
182. Smith P.L. The cerebral complications of coronary artery bypass surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 70 (1988) 212-216.

183. Sorensen H.R., Husum B., Waaben J., Andersen K., Andersen L.I., Gefke K., Kaarsen A.L., Gjedde A. Brain microvascular function during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 94 (1987) 727-732.
184. Sotaniemi K.A. Cerebral outcome after extracorporeal circulation. Comparison between prospective and retrospective evaluations. *Arch Neurol.* 40 (1983) 75-77.
185. Stammert AH, Historical aspects of cardiopulmonary bypass: from antiquity to acceptance. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 11 (3):266-274, 1997
186. Steinberg J.B., Kapelanski D.P., Olson J.D., Weiler J.M. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 106 (1993) 1008-1016.
187. Stoelinga G.B., Munster P.J.v. The behaviour of Evans blue (azo-dye T-1824) in the body after intravenous injection. *Acta Physiol Pharmacol Neerl.* 14 (1967) 391-409.
188. Surtshin A., Rolf D. Plasma dye concentration curves following two successive injections. *Am J Physiol.* 161 (1950) 483-488.
189. Tanita T., Song C., Kubo H., Hoshikawa Y., Chida M., Suzuki S., Ono S., Fujimura S. Superoxide anion mediates pulmonary vascular permeability caused by neutrophils in cardiopulmonary bypass. *Surg Today.* 29 (1999) 755-761.
190. Tassani P., Richter J.A., Barankay A., Braun S.L., Haehnel C., Spaeth P., Schad H., Meisner H. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 13 (1999) 165-172.
191. Tassani P., Richter J.A., Eising G.P., Barankay A., Braun S.L., Haehnel C.H., Spaeth P., Schad H., Meisner H. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 13 (1999) 285-291.

192. Taylor A.E., Granger D.N. Exchange of macromolecules across the microcirculation. In: "Handbook of Physiology", Renkin EM, Michel CC (Hrsg.), American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1984, Section 2 The Cardiovascular System, Volume 4, Part 1; 467-519.
193. Tennenberg S.D., Clardy C.W., Bailey W.W., Solomkin J.S. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg.* 50 (1990) 597-601.
194. Thomsen J.K., Fogh Andersen N., Bulow K., Devantier A. Blood and plasma volumes determined by carbon monoxide gas, ^{99m}Tc-labelled erythrocytes, ¹²⁵I-albumin and the T 1824 technique. *Scand J Clin Lab Invest.* 51 (1991) 185-190.
195. Tomashefski J.F. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 21 (2000) 435-466.
196. Tomashefski J.F., Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 11 (1990) 593-619.
197. Tomashefski J.F., Davies P., Boggis C., Greene R., Zapol W.M., Reid L.M. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol.* 112 (1983) 112-126.
198. Tsang G.M., Allen S., Pagano D., Wong C., Graham T.R., Bonser R.S. Pentoxifylline preloading reduces endothelial injury and permeability in cardiopulmonary bypass. *ASAIO J.* 42 (1996) M429-434.
199. Tsang G.M., Allen S., Pagano D., Wong C., Graham T.R., Bonser R.S. von Willebrand factor and urinary albumin excretion are possible indicators of endothelial dysfunction in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 13 (1998) 385-391.
200. Vaage J. Microvascular injury induced by intravascular platelet aggregation. An experimental study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 28 (1994) 127-133.

201. van Kampen E.J., Zijlstra W.G. Standardization of Hemoglobinometry, II. the Hemiglobincyanide Method. *Clin Chim Acta.* 6 (1961) 538-544.
202. Verrier E.D., Boyle E.M., Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg.* 62 (1996) 915-922.
203. Verrier E.D., Morgan E.N. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 66 (1998) S17-19.
204. Vincent J.L. The colloid-crystalloid controversy. *Klin Wochenschr.* 69 Suppl 26 (1991) 104-111.
205. Voci P., Bilotta F., Aronson S., Scibilia G., Caretta Q., Mercanti C., Marino B., Thisted R., Roizen M.F., Reale A. Echocardiographic analysis of dysfunctional and normal myocardial segments before and immediately after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 75 (1992) 213-218.
206. Wagstaff A.J., Maclean I., Michell A.R., Holmes P.H. Plasma and extracellular volume in calves: comparison between isotopic and 'cold' techniques. *Res Vet Sci.* 53 (1992) 271-273.
207. Wan S., DeSmet J.M., Barvais L., Goldstein M., Vincent J.L., LeClerc J.L. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112 (1996) 806-811.
208. Wasserman K., Mayerson H.S. Mechanism of plasma protein changes following saline infusions. *Am J Physiol.* 170 (1952) 1-10.
209. Wassermann K., Loeb L., Mayerson H.S. Capillary permeability to macromolecules. *Circ Res.* 3 (1955) 594-603.
210. Weichselbaum T.E. Determination of Proteins in Blood Serum and Plasma. *Amer J Clin Path.* 16 (1946) 40.

211. Weiss Y.G., Merin G., Koganov E., Ribo A., Oppenheim-Eden A., Medalion B., Peruanski M., Reider E., Bar-Ziv J., Hanson W.C., Pizov R. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance [In Process Citation]. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 14 (2000) 506-513.
212. Wesselink R.M., de Boer A., Morshuis W.J., Leusink J.A. Cardio-pulmonary-bypass time has important independent influence on mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 11 (1997) 1141-1145.
213. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med.* 13 (1987) 89-95.
214. Wiig H., Reed R.K. Volume-pressure relationship (compliance) of interstitium in dog skin and muscle. *Am J Physiol.* 253 (1987) H291-298.
215. Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A., Rosi P., Calo M., Salandin V., Da Ros A., Michieletto F., Simini G. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 107 (1994) 1489-1495.
216. Zimmerman G.A., Albertine K.H., Carveth H.J., Gill E.A., Grissom C.K., Hoidal J.R., Imaizumi T., Maloney C.G., McIntyre T.M., Michael J.R., Orme J.F., Prescott S.M., Topham M.S. Endothelial activation in ARDS. *Chest.* 116 (1999) 18S-24S.

9 **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Tabellen:	Seite:
Tabelle 1: Füllungszusammensetzungen	13
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	14
Tabelle 3: Laborparameter und ihre Messzeitpunkte	29
Tabelle 4: Demographische, intraoperative und postoperative Daten	38
Tabelle 5: Hämodynamische und kardiopulmonale Parameter	41
Tabelle 6: Extravasales Lungenwasser	43
Tabelle 7: Kolloidosmotischer Druck	44
Tabelle 8: Hämoglobinwert im Verlauf der Messzeitpunkte	46
Tabelle 9: Flüssigkeitsbilanzen	47
Tabelle 10: Herzenzyme im Verlauf	48
Tabelle 11: Entzündungsmediatoren	49
Tabelle 12: Nierenfunktionsparameter	49
 Abbildungen:	
Abbildung 1: Schematische Zeichnung der RAP	21
Abbildung 2: Körpergewichtsentwicklung	40
Abbildung 3: Perioperativer Verlauf des Herzindex	42
Abbildung 4: Prozentuale Entwicklung des EVLW	44
Abbildung 5: Kolloidosmotischer Druck	45

10 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater PD Gregory Eising bedanken, der mich während der gesamten Bearbeitung der Fragestellung sowohl fachlich als auch moralisch unterstützt hat. Dr. Eising ist im Verlauf der Arbeit an dieser Promotion ein Vorbild in vielen Bereichen des beruflichen Lebens geworden und somit vielleicht auch weiterhin ein Begleiter in meinem medizinischen Werdegang.

Bedanken möchte ich mich bei Prof.Lange und seinem Team der Klinik für Herz-und Gefäßchirurgie für die Geduld und Unterstützung bei den prä-, intra- und postoperativen Messungen im Rahmen der koronaren Bypassoperationen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei dem Team des Instituts für Anästhesiologie des Deutschen Herzzentrums mit den MTA's im Blutdepot, die mich ebenfalls bei der Datenerhebung sehr gefördert haben.

Meinen Eltern Anni und Werner Niemeyer danke ich sehr für Ihre unermüdliche und selbstlose Unterstützung auf meinem Lebensweg.

Zuletzt möchte ich mich besonders bei meinem Bruder Dr.Axel Niemeyer für seine ausdauernde Motivationsförderung und Korrekturarbeit bedanken. Ihm verdanke ich den entscheidenden Impuls diese Arbeit nun einzureichen und abzugeben.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Namen: Niemeyer
Vornamen: Markus
Geburtsdatum/-ort: 07.05.1974, München
Anschrift: Jahnstraße 9
80469 München
Telefon/Fax: 089-26949141
E-Mail: markus.niemeyer@gmx.net
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1980-1984: Grundschule Eichenau
1984-1988: Gymnasium 'Graf-Rasso-Gymnasium' in Fürstenfeldbruck
1988-1991: Gymnasium und Internat 'Maristenkolleg' in Mindelheim
1991-1995: Gymnasium 'Carl-Spitzweg Gymnasium' in Germering
1995: Allgemeine Hochschulreife: Biologie, Deutsch, Chemie, Geschichte

Hochschulbildung:

1996-1999: Universität Leipzig, Humanmedizinische Fakultät
März 1999: Ärztliche Vorprüfung Universität Leipzig
Seit 1999: Technische Universität München, Humanmedizinische Fakultät
März 2000: 1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Technischen Universität München
März 2002: 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Technischen Universität München
März 2003: 3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Technischen Universität München

Veröffentlichungen im Rahmen der Promotion:

August 2001: Veröffentlichung im 'European Journal of Cardio-Thoracic Surgery'
März 2002: Veröffentlichung in 'Zeitschrift f. Herz-,Thorax-und Gefäßchirurgie'
August 2002: Veröffentlichung in 'The Annals of Thoracic Surgery'

Vorklinische Praktika:

August 1993: Krankenpflegepraktikum 'Wolfartklinik, Gräfelfing', Chirurgie

1995-1996: Zivildienst im Operationssaal der 'Wolfartklinik Gräfelfing'

September 1996: Einführung Intensivmedizin, 'Herzzentrum Leipzig'

Famulaturen:

März/April 2000: Deutsches Herzzentrum München' Herzchirurgie, Prof.Lange

August 2000: Praxis: Dermatologie/Allergologie, Dr.Schoppelrey

September 2000: Krabi Hospital, Muang Krabi, Siam/Thailand, Chirurgie

März/April 2001: Kilimanjaro Christian Medical Center' Moshi/Tanzania, Gynäkologie

August 2001: LMU München, Frauenklinik Innenstadt, Gynäkologie

Praktisches Jahr:

April-Juni 2002: Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, Cornell-University, New York', Brustchirurgie und Plastische Chirurgie

Juni-August 2002: Klinikum Rechts der Isar der TU München, Gefäßchirurgie

August-Dez. 2002: Klinikum Rechts der Isar der TU München, Gynäkologie/Geburtshilfe

Dez.2002-März 2003:Klinikum Rechts der Isar der TU München, Innere Medizin

Arzt im Praktikum:

Juni 2003-Okt. 2004: Klinikum Rechts der Isar der TU München, Gynäkologie/Geburthilfe

Assistenzarzt:

Seit Okt.2004: Klinikum Rechts der Isar der TU München, Gynäkologie/Geburtshilfe

Sonstige Kenntnisse:

Fremdsprachen: Englisch, Französisch, Italienisch

EDV: Word, Excel, Power Point, SPSS