

Aus dem Zentrum der Chirurgie
Klinik für
Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe – Universität
Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. A. Moritz

**Auswirkungen des
Off Pump Coronary Artery Bypass Grafting
(OPCAB)
auf die Kontraktilität des Herzmuskels**

Ein Vergleich mit der Schädigung durch
die extrakorporale Zirkulation am Tiermodell

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe – Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Michael Kneußel
aus Darmstadt

Frankfurt am Main
2003

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. G. Wimmer-Greinecker
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. T. Klingenheben

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2004

*meiner Frau Nurit
gewidmet*

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Vorbemerkung	1
1.2	Geschichtliche Hintergründe	3
1.3	Die extrakorporale Zirkulation: Leistung und Pathogenität	6
1.4	OPCAB (off pump coronary artery bypass)	11
1.5	Kontraktilität und Kontraktilitätsindices	14
1.5.1	ESPVR	16
1.5.2	EDPVR	20
1.5.3	PRSW	21
1.6	Zielsetzung dieser Arbeit	23
2	Material & Methoden	24
2.1	Versuchstiere	24
2.2	Versuchsgruppen	26
2.3	Versuchsvorbereitung	28
2.4	Versuchsdurchführung	29
2.4.1	Vorbereitung des Versuchstieres	29
2.4.2	Versuchsdurchführung EKZ-Gruppe	32
2.4.3	Versuchsdurchführung OPCAB-Gruppe	36
2.4.4	Versuchsdurchführung Kontroll-Gruppe	39
2.5	Postoperative Überwachungsphase	40
2.6	Messzeitpunkte zur Ermittlung von Druck-Volumen-Kurven	41
2.7	Hämodynamik	43
2.8	Aufzeichnung von Druck-Volumen-Kurven mittels des Conductance-Katheters	44
2.9	Statistische Auswertung	48

3	Ergebnisse	49
3.1	Prä- versus postoperativem Vergleich der Parameter aller drei Versuchsgruppen	50
3.1.1	Kontraktilitätsparameter	50
3.1.1.1	Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR)	50
3.1.1.2	Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit	52
3.1.1.3	Ejektionsfraktion	53
3.1.2	Volumenparameter	54
3.1.2.1	Endsystolischer Volumenindex	54
3.1.2.2	Enddiastolischer Volumenindex	55
3.1.2.3	Herzindex	56
3.2	OPCAB-Parameter im Versuchsverlauf	57
3.2.1	Kontraktilitätsparameter	57
3.2.1.1	Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR)	57
3.2.1.2	Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit	58
3.2.1.3	Ejektionsfraktion	59
3.2.2	Volumenparameter	60
3.2.2.1	Endsystolischer Volumenindex	60
3.2.2.2	Enddiastolischer Volumenindex	61
4	Diskussion	62
5	Zusammenfassung	72
	Literaturverzeichnis	75
	Anhang – Messergebnisse	87
	Ehrenwörtliche Erklärung	95
	Curriculum vitae	96

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	=	Grad Celsius
µm	=	Mikrometer
ACT	=	Activated Clotting Time [sec]
bzgl.	=	bezüglich
bzw.	=	beziehungsweise
ca.	=	circa
CFA	=	Cardiac Function Analyser
CI	=	Cardiac Index (Herzindex)
cm	=	Zentimeter
cm ²	=	Quadratzentimeter
CPPC	=	Continuous Positive Pressure Ventilation
$\frac{dp}{dt}_{max}$	=	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
EDPVR	=	End-Diastolic Pressure Volume Relationship
EDV	=	Enddiastolisches Volumen [ml]
E_{ES}	=	Endsystolische Elastance
EF	=	Ejektionsfraktion [%]
EKG	=	Elektrokardiogramm
EKZ	=	Extrakorporale Zirkulation
E_{max}	=	Maximale Elastance
ESPVR	=	End-Systolic Pressure-Volume Relationship
ESV	=	Endsystolisches Volumen [ml]
G(t)	=	gesamte Leitfähigkeit der fünf Segmente des Conductance-Katheters
ggf.	=	gegebenenfalls
$G_i(t)$	=	zeitlich abhängige Leitfähigkeit
G_i^P	=	Parallel-Leitfähigkeit (=Korrekturfaktor)
G^P	=	Summe der Parallel-Leitfähigkeiten
HLM	=	Herz-Lungen-Maschine
HR	=	Heart Rate
i.v.	=	intravenös
ID	=	Innendurchmesser
IE	=	internationale Einheiten

kg	=	Kilogramm
kHz	=	Kilohertz
L	=	Abstand zwischen zwei Elektroden des Conductance-Katheters
LAD	=	Left Anterior Descending (= RIVA)
LIMA	=	Arteria mammaria interna sinistra
LV	=	linksventrikuläres Volumen
mA	=	Milliampere
MIDCAB	=	Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass
min	=	Minute
ml	=	Milliliter
mm Hg	=	Millimeter Quecksilbersäule
mm	=	Millimeter
M_w	=	Steigung der PRSW-Geraden
n	=	Anzahl der Messungen
NaCl	=	Natrium-Chlorid
o.g.	=	oben genannten
OPCAB	=	Off Pump Coronary Artery Bypass
PEEP	=	positiv endexpiratorischer Druck
PRSW	=	Preload-Recruitable Stroke Work
PRWA	=	Preload-Recruitable Work Area
PV-Loop	=	Pressure-Volume-Loop
RIVA	=	Ramus interventricularis anterior (= LAD)
s	=	Standardabweichung
sec.	=	Sekunde
SIRS	=	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SV	=	linksventrikuläres Schlagvolumen
tPa	=	tissue plasminogen activator
u.a.	=	unter anderem
$V(t)$	=	zeitlich variierendes intraventrikuläres Volumen
V_0	=	Schnittpunkt der ESPVR mit der x-Achse
V_{ed}	=	Enddiastolisches Volumen [ml]
V_{es}	=	Endsystolisches Volumen [ml]
$V_i(t)$	=	zeitlich variierendes Volumen eines Segments des Conductance-Katheters

V_w	=	Schnittpunkt der PRSW-Geraden mit der x-Achse
\bar{x}	=	Arithmetisches Mittel
x_z	=	Median
z.B.	=	zum Beispiel
ZVD	=	zentralvenöser Druck
α	=	dimensionslose Korrekturkonstante beim Cardiac Function Analyser
σ	=	Leitfähigkeit des Blutes

FORMELN

BSA	=	Körperoberfläche (m ²)	= Körpergröße ^{0,725} x Gewicht ^{0,425} x 71,84
CI	=	Cardiac Index	= HZV / BSA
EF	=	Ejektionsfraktion [%]	= [(V _{ED} - V _{ES}) / V _{ED}] x 100
HZV	=	Herzzeitvolumen	= SV x HR
SV Index	=	Schlagvolumenindex	= HZV / (HR x BSA)
SV	=	Schlagvolumen [ml]	= V _{ED} - V _{ES}
V _{ed} Index	=	enddiastolischer Volumenindex	= V _{ED} / BSA
V _{es} Index	=	endsystolischer Volumenindex	= V _{ES} / BSA

DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn OA PD Dr. Gerhard Wimmer-Greinecker für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Prof. Dr. Anton Moritz, OA Dr. Tayfun Aybek, PD Dr. Georg Matheis sowie der gesamten Abteilung der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main für die stets freundliche, fachkundige und ermutigende Betreuung.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Gisela Winkelmaier sowie Frau Vera Beinrucker danke ich für die stets herzerfrischende Atmosphäre und Hilfsbereitschaft im Labor.

Herrn Dr. Kock danke ich für die Unterstützung bei sämtlichen Tierversuchen und für die Überlassung der tierexperimentellen Einrichtungen innerhalb der Tierversuchsanlage.

Den Kardiotechnikern, insbesondere Herrn Heinz Winkelmaier, danke ich für die freundliche und zuvorkommende Zusammenarbeit im Operationssaal der Tierversuchsanlage.

Nicht zuletzt gilt der Dank auch meiner gesamten Familie, vor allem meiner Frau Nirit Kneußel für die liebevolle und motivierende Unterstützung während der gesamten Studie sowie meinem Vater Karl-Heinz Kneußel für die sprachliche Durchsicht der schriftlichen Abfassung.

Kapitel 1

EINLEITUNG

1.1 Vorbemerkung

In den letzten Jahren etablierten sich im Bereich der Koronarchirurgie neue Möglichkeiten minimalinvasiver Operationstechniken und Operationsverfahren, welche aufgrund geringerer Traumatisierungen durch die Operationsmethoden selbst eine raschere Rehabilitation von Patienten zu erreichen versuchen.

Eines dieser Verfahren ist das OPCAB-Verfahren (off pump coronary artery bypass grafting), welches es erlaubt, Bypassoperationen ohne extrakorporale Zirkulation mit Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine durchzuführen.

Erfahrungen zeigen, dass die extrakorporale Zirkulation zu erheblichen pathogenen Reaktionen im Organismus führen kann.

Zum einen kann es zu einer systemischen Entzündungsreaktion und zu Veränderungen der korpuskulären Blutbestandteile kommen. Verursacht wird dies durch den Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen, durch den Kontakt mit Luft, durch Scherkräfte und eine veränderte Flussdynamik sowie durch Embolien. Zusätzlich kann es in Lunge und Herz nach Einsatz der extrakorporalen Zirkulation zum sogenannten Reperfusionsschaden kommen. Einige Studien zeigen, dass es nach Einsatz der extrakorporalen Zirkulation zu einer Abnahme der Ventrikelleistung des Herzens kommen kann ^[66].

Die Auswirkungen einer OPCAB-Operation auf den Herzmuskel sind allerdings bislang wenig untersucht. Dies liegt u.a. daran, dass eine kontinuierliche Messung der Ventrikelleistung bisher nicht möglich war.

Gerade in den letzten Jahren konnte man jedoch einen rapiden Anstieg an pharmakologischen und interventionellen Therapien sowie operativen Techniken zur Behandlung von

koronarer Herzkrankheit beobachten, so dass die Notwendigkeit besteht, die kardiale Leistung präzise zu beurteilen ^[59], um die unterschiedlichen Operationsmethoden vergleichen zu können.

Im Anschluss an die Beschreibung der Pathogenität der extrakorporalen Zirkulation sollen die zur Verfügung stehenden Messparameter beschrieben werden sowie die in diesem Zusammenhang stehende Entwicklung der Interpretation von Druck-Volumen-Kurven zur Beurteilung der Herzleistung.

Die Frage, die diese Arbeit behandelt, ist, inwieweit sich ein Operationsverfahren nach der OPCAB-Methode auf die Herzleistung, nämlich auf die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion, auswirkt. Hierbei soll ein Vergleich zur extrakorporalen Zirkulation gezogen werden.

Das Wissen um die kardialen Auswirkungen der Operationsmethoden gewinnt in dem Moment an Bedeutung, wo in bestimmten Situationen zwischen verschiedenen Operationsmethoden zu Gunsten des Patienten abgewogen werden muss.

1.2 Geschichtliche Hintergründe

Betrachtet man die Geschichte der Herzchirurgie, so erfährt man, dass schon Anfang des 19. Jahrhunderts einige Wissenschaftler die Idee hatten, Herz- und Lungenfunktion des menschlichen Körpers durch künstliche Apparate zu ersetzen.

Im Jahre 1812 überlegte der französische Mediziner Julien-Jean LeGallois, dass es möglich sein müsse, das Herz durch eine Pumpe zu ersetzen, die dann ein beliebiges isoliertes Organ mit dem arterialisierten Blut am Leben erhält. Allerdings gelang es ihm nicht, dies tierexperimentell nachzuvollziehen.

Zwei Deutsche, Ludwig und Schmitt, versuchten 1869 Blut künstlich zu oxygenieren.

1882 konstruierte Schraeder einen ersten funktionsfähigen Bläschenoxygenator, 1885 wurde von Frey und Gruber der erste Filmoxygenator entwickelt.

1896 führte der Frankfurter Chirurg Ludwig Rehn die erste erfolgreiche Herzoperation durch. Er vernähte ein durch eine Stichverletzung entstandenes Loch im Herzmuskel.

Allerdings mussten weitere Forschungen damals erst die Entwicklung modernerer Methoden der Anästhesie sowie chirurgischer Techniken abwarten. Viele Versuche scheiterten zu dieser Zeit daran, dass das Blut im extrakorporalen Kreislauf durch den Kontakt mit Fremdoberflächen schnell zu gerinnen begann. Der Durchbruch kam im Jahre 1916 mit der Entdeckung des Heparins durch McLean, welches die Gerinnungsfähigkeit des Blutes stark herabsetzt.

1934 entwickelte DeBakey die Rollerpumpe, welche dann über 60 Jahre als Perfusionsapparat die extrakorporale Zirkulation (EKZ) dominierte. 1937 stellte Gibbon in „Archives of Surgery“ einen Prototypen der Herz-Lungen-Maschine vor. Er berichtete über einige gelungene Tierexperimente mit dieser Maschine. Seine Arbeit wurde allerdings durch den 2. Weltkrieg unterbrochen.

In der Zwischenzeit begannen einige andere Wissenschaftler in den späten 1940er Jahren eine extrakorporale Zirkulation mit Pumpoxygenatoren durchzuführen. Hierunter ist Dennis an der Universität von Minnesota zu nennen. Er operierte zusammen mit Varco 1951 einen Patienten mit dem Verdacht auf einen Septumdefekt.

1952 führte Lewis eine erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen durch. Er verschloss einen Vorhofseptumdefekt.

1953 wurde von Gibbon an der Jefferson Medical School in Philadelphia eine erste gelungene Herzoperation unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Ebenfalls ein Verschluss eines Vorhofseptumdefektes bei einer jungen Frau.

1954 arbeitete Lillehei an der Universität von Minnesota bei Operationen mit der sogenannten „cross-circulation“. Hierbei fand die Oxygenierung des Blutes des operierten Patienten über Lunge und Kreislauf eines Gesunden statt. Lillehei vernähte einen Ventrikelseptumdefekt bei einem einjährigen Kind, wobei der Vater des Kindes als „extrakorporaler Oxygenator“ diente und Blut durch eine Sigmamotorpumpe gefördert wurde.

Die Arbeit mit der modifizierten Herz-Lungen-Maschine von Gibbon setzte Kirklin in den Jahren 1955-1958 an der Mayo Clinic in Rochester fort. Er operierte über 240 Patienten mit dieser Technik.

Im Jahre 1955 führten DeWall und Lillehei einen neuen Oxygenator in die klinische Praxis ein - einen Bläschenoxygenator. Schon ein Jahr später war dieses Gerät als Einmalartikel auf dem Markt erhältlich. Dieser Oxygenator-Typ dominierte dann die nächsten 25 Jahre der extrakorporalen Zirkulation.

Ab diesem Zeitpunkt entwickelte sich die Herzchirurgie recht stürmisch. Im gleichen Jahr operierte Zenker in Marburg zum ersten Mal in Deutschland einen herzkranken Patienten

unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine. Im selben Jahr stellten Kay und Cross einen neuen Oxygenator mit rotierenden Scheiben vor.

Neue Typen von Oxygenatoren wurden in den nachfolgenden Jahren entwickelt, keiner jedoch konnte sich mit dem Bläschenoxygenator von DeWall und Lillehei messen.

Erst im Jahre 1965 konstruierte Bramson einen Membranoxygenator. Oxygenatoren, die nach diesem Prinzip arbeiten, dominieren noch heute in der Herzchirurgie.

1968 berichteten Raffert et al. über eine Alternative zur Rollerpumpe - einer Zentrifugalpumpe ^[16, 47].

1.3 Die extrakorporale Zirkulation: Leistung und Pathogenität

Im Jahre 2001 waren in Deutschland 461 Herzchirurgen und Thorax-Kardiovaskularchirurgen an 80 herzchirurgischen Zentren tätig. Es wurden 96.593 Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine ^[15] sowie ca. 3600 OBCAB-Operationen bzw. andere Herzoperationen ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Dies entspricht fast 300 Operationen am Tag.

Dieser breite Einsatz der extrakorporalen Zirkulation zeigt, dass es ein gutes und sicheres Verfahren ist, Herzoperationen durchzuführen und deshalb bis heute den „goldenen standard“ bei Bypassoperationen darstellt.

Dennoch ist es von Natur aus ein invasives Verfahren, welches zu Morbidität und selten auch zur Mortalität eines Patienten führen kann ^[46].

Die extrakorporale Zirkulation wird für verschiedene Phänomene verantwortlich gemacht, die einerseits auf den Fremdkontakt zwischen Blut und Schlauchsystem sowie auf den Kontakt zwischen Blut und Luft, andererseits aber auch auf eine durch Scherkräfte entstehende mechanische Traumatisierung der korpuskulären Blutbestandteile, auf die veränderten hämodynamischen Verhältnisse während der extrakorporalen Zirkulation sowie auf Mikroembolien zurückgeführt werden.

Die Umleitung des Blutes durch nichtendothelialisierte Schlauchsysteme, durch Pumpen und einen Oxygenator lässt den Organismus erkennen, dass das extrakorporale System körperfremd ist. Dies führt zu einer Aktivierung von spezifischen Immunreaktionen und unspezifischen Entzündungsreaktionen. Die Immunreaktionen verlaufen langsam und führen praktisch kaum zu kritischen Phasen während der extrakorporalen Zirkulation oder in den Tagen danach. Hingegen können die Entzündungsreaktionen oft zu raschen Reaktionen im Organismus führen, welche dann die ersten Minuten, Stunden oder Tage nach einer Bypass-Operation dominieren.

Diese Wirkungen durch den kardiopulmonalen Bypass mit extrakorporaler Zirkulation auf einen Organismus werden auch als Postperfusionssyndrom bezeichnet: Es ist charakterisiert als ein Zustand, der durch Multiorgandysfunktion, Blutungsneigung, neurologische Veränderungen und Fieber ohne infektiöse Ursache bestimmt wird ^[81].

Die generalisierte Entzündungsreaktion (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) aktiviert u.a. das Komplementsystem, die Blutgerinnungskaskade, das Kallikrein- und Fibrinolytische System.

Eine multiple Organdysfunktion kann daraus resultieren, wobei neben den bereits genannten mehrere Organsysteme involviert sein können. Die Entstehung diffuser Gewebsödeme, Hämokonzentration, Lungendysfunktionen mit oder ohne Lungenödem, hämorrhagische Diathesen bei niedrig linksarteriellen Drücken, akute Nierenfunktionsstörungen, Fieber, Störungen der Herzfunktion, Beeinträchtigung mentaler Leistungen und generalisierte Blutungsercheinungen können die Folge sein ^[7].

Außerdem kann die extrakorporale Zirkulation Veränderungen in der Organdurchblutung und Organfunktion bewirken sowie zu Veränderungen der mikrovaskulären Permeabilität führen ^[46, 47].

Die initiale Reaktion auf die extrakorporale Zirkulation ist eine humorale Antwort. Sie ist, wie bereits erwähnt, die Antwort auf den Kontakt des Plasmas mit den fremden Oberflächen. Die Produkte, die durch die Aktivierung der o.g. Kaskaden entstehen, ziehen starke physiologische Effekte nach sich: entweder durch die Produkte selbst verursacht oder durch Aktivierung weiterer Systeme oder Zellen.

Wird die Komplementkaskade aktiviert, resultiert daraus die Produktion der Anaphylatoxine C3b und C5a, welche normalerweise die akute Entzündungsreaktion vermitteln. Sie erhöhen die vaskuläre Permeabilität, kontrahieren glatte Muskelzellen, stimulieren die Ausschüttung von Histamin und bewirken Leukozyten-Chemotaxis, welche letztlich die Degranulation und

Freisetzung von toxischen freien Sauerstoffradikalen verursachen ^[61]. Diese wiederum schädigen die Endothelzellen und erhöhen die Kapillarpermeabilität. Dies führt dann zu dem oben erwähnten interstitiellen Ödem in der Lunge, welches die Ventilation und Perfusion verschlechtert. Ähnliches kann auch in anderen Organen passieren. Die Komplementaktivierung erfolgt dabei durch den „klassischen“ Weg genauso wie durch den „alternativen“ Weg ^[42, 47].

Die Kontaktaktivierung des Hageman-Faktors (Faktor XII der Blutgerinnungskaskade) bewirkt die Initiierung der Kallikrein-Bradykinin-Kaskade. Bradykinin steigert ebenso die vaskuläre Permeabilität, kontrahiert glatte Muskelzellen und dilatiert Arteriolen. Kallikrein aktiviert wiederum den Hageman-Faktor und aktiviert Plasminogen, um Plasmin zu bilden. Dieses Beispiel zeigt, dass die einmal in Gang gebrachten Abläufe dieser Kaskaden bei Kontaktaktivierung sich selbst überwinden und die Antworten letztlich sogar verstärkt werden ^[47].

Die durch die Plasminbildung in Gang gebrachte Fibrinolyse zerstört gebildetes Fibrin, verringert die Anzahl der Thrombozyten und erschwert die Pfropfenbildung ^[20, 63]. Dies ist sicher ein Grund für eine verlängerte Blutungszeit nach kardiopulmonalem Bypass. Ein anderer ist, dass die Thrombozytenadhäsion durch Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels vermindert wird, einer weiteren Kaskade von Mediatorstoffen im Blut ^[44].

Neben dem interstitiellen Ödem der Lunge kann das akute Nierenversagen ein entscheidendes Problem der extrakorporalen Zirkulation darstellen. Besonders lange Bypasszeiten erhöhen hier die Gefahr. Ein verminderter mittlerer arterieller Blutdruck, wie er unter nichtpulsatilem Fluss während des Bypasses auftritt sowie eine erhöhte Konzentration an freiem Hämoglobin, welches durch Hämolyse entsteht, können dazu führen.

Bekannt ist, dass das während einer Operation aus dem Operationsfeld gesaugte Blut durch den Kontakt mit Luft reich an Thrombin, tissue plasminogen activator (tPa), Fibrin-Abbauprodukten und freiem Hämoglobin nach Retransfusion die Blutungszeit verlängert.

Ebenso führt der Blut-Luft-Kontakt zu einer Thrombozyten- und Leukozytenaktivierung, welche zu einer Freisetzung von vasoaktiven Substanzen und Cytokinen führt, die wiederum als Ursache der Hämolyse angesehen werden kann ^[26, 43].

Ein weiterer Grund für das Auftreten einer Hämolyse bei extrakorporaler Zirkulation stellen die durch den extrakorporalen Kreislauf entstehenden Scherkräfte dar. Durch Pumpen, Saugsysteme und Fremdoberflächen sowie durch den künstlich erzeugten unnatürlichen Blutfluss mit veränderten Strömungsbedingungen kommt es hier zu einer mechanischen Traumatisierung der Erythrozyten und somit zur Hämolyse. Mit steigenden Scherkräften nimmt diese Traumatisierung deutlich zu ^[47].

Ebenso führen die Scherkräfte zu einer Aktivierung und damit Aggregation der Thrombozyten. Vermittelt wird dies durch den „von Willebrand“-Faktor, welcher an die Rezeptoren GPIIb sowie GPIIb/IIIa auf der Thrombozytenmembran bindet. Hierbei wird nicht nur die Aggregation der Thrombozyten untereinander, sondern auch die Aggregation der Thrombozyten mit Monozyten und neutrophilen Granulozyten eingeleitet, welche in der Folge Mikrothromben bilden und somit zur Organdysfunktion und inflammatorischen Reaktion beitragen können ^[26, 43].

Mikrothromben und Embolien können auch durch verschiedene Fremdmaterialien wie Partikel aus den Schlauchsystemen, den Filtern, aber auch durch körpereigene Stoffe wie z.B. Fett hervorgerufen werden. Auch gasförmige Embolien, welche durch Kanülierung der Gefäße oder durch veränderte Löslichkeitsbedingungen für Gase beim Wiedererwärmen nach Hypothermie entstehen, können dazu beitragen ^[28]. Nicht zuletzt ist ein Grund für Embolien, wie schon erwähnt, die Kontaktaktivierung der Thrombozyten. Sie verklumpen zu festen Aggregaten, welche letztlich immer weiter wachsen, um dann bei nächster Gelegenheit auseinanderzubrechen und sich loszureißen. Das Ausmaß neurologischer Dysfunktionen steht in engem Zusammenhang mit der Zahl an Mikroembolien ^[22]. Ein weiterer Mechanismus, wel-

cher zu einer Abnahme der Kontraktilität des Herzmuskels nach extrakorporaler Zirkulation führen kann, ist der Reperfusionsschaden. Er tritt überwiegend nach extrakorporaler Zirkulation in Herz und Lunge auf. Unter Sauerstoffmangel kommt es während des Zeitraumes der Aortenklammung durch den ATP-Verbrauch der Zelle zu einer Bildung von Hypoxanthin. Nach Reperfusion der Zellen entstehen daraus unter Sauerstoffzugabe hochtoxische Sauerstoffradikale, welche zu Veränderungen in der zellulären Struktur und der zellulären Funktion der myokardialen und pulmonalen Zellen führen. Neben der Kontraktilitätsabnahme am Herzen wird in der Lunge aufgrund des Kapillarmembranschadens ein Ödem beobachtet, welches zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führt ^[26, 43, 34, 30].

1.4 OPCAB (off pump coronary artery bypass)

Das Wissen um die potentiellen Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation auf den Organismus gewinnt in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung. Daher hat sich in den vergangenen Jahren ein Verfahren etabliert, welches eine Bypassoperation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erlaubt.

Das OPCAB-Verfahren (off pump coronary artery bypass) wurde Anfang der 1990er Jahre von Benetti und Buffolo in Südamerika etabliert. Da die ökonomischen Ressourcen für Bypassoperationen mit einer Herz-Lungen-Maschine begrenzt waren, wollten sie hierfür eine Alternative finden.

Mittlerweile hat sich das OPCAB-Verfahren aufgrund der vielen Vorteile, die es gegenüber der herkömmlichen Bypassoperation zeigt, deutlich hervorgetan. Aufgrund der Durchführung der Operation über eine Sternotomie am schlagenden Herzen werden die Morbiditäts- und Letalitätsrisiken der extrakorporalen Zirkulation vermieden ^[36].

Nach OPCAB-Operationen kam es zu weniger Nachblutungen; postoperativ zeigten sich im Blutbild deutlich höhere Werte für Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten ^[85]. Ebenso benötigten weniger Patienten Bluttransfusionen, bzw. fiel die Anzahl an Transfusionen, wenn diese benötigt wurden, geringer aus, als bei der extrakorporalen Zirkulation ^[45]. Schwere Komplikationen wie Lungenödem, Sepsis, Schlaganfall, andere neurologische Störungen und psychomotorische Beeinträchtigungen sowie Nierendysfunktionen, welche eine Hämodialyse nach sich zogen, waren reduziert ^[3, 14, 59, 60], systemische Entzündungsmediatoren wurden vermindert exprimiert, das C-reaktive Protein zeigte im Vergleich zu Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine signifikant niedrigere Werte ^[24, 67]. Insgesamt waren Morbidität und Mortalität deutlich reduziert ^[3].

Zu den weiteren Vorteilen gehören auch die geringeren Liegezeiten der Patienten auf der Intensivstation sowie insgesamt im Krankenhaus, was zu einer erheblichen Kostenreduktion führen kann ^[49].

Hinzu kommt, dass mit dem OPCAB-Verfahren auch sogenannte Hoch-Risiko-Patienten, welche aufgrund ihrer Risiken bisher einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine nicht zugeführt werden konnten, nun an einem koronaren Bypass operiert werden können ^[36]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass das OPCAB-Verfahren gerade für diese Patienten eine sichere Methode darstellt.

Zu den Hoch-Risiko-Patienten gehören vor allem Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion bzw. einer Auswurfraction $<$ oder $= 25\%$, mit zuvor abgelaufenen neurologischen Ereignissen und hohem Schlaganfallrisiko, mit eingeschränkter Nierenfunktion, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Patienten vor einer Re-Bypass-Op sowie Patienten über 80 Jahre ^[6, 12, 25, 56, 84].

Das OPCAB-Verfahren bei Patienten eingesetzt, welche gerade einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, zeigte eine akzeptable Mortalitätsrate bei ansonsten geringem Risiko für weitere Komplikationen sowie einer guten Aussicht auf schnelle Rehabilitation ^[79].

Zusätzlich kann das Anästhesieverfahren bei OPCAB variiert werden: Ist bei der herkömmlichen Bypass-Op eine Vollnarkose notwendig, konnten OPCAB-Operationen bereits am wachen Patienten mit einer thorakalen Epiduralanästhesie durchgeführt werden ^[8].

Eine Sonderform des OPCAB-Verfahrens ist die MIDCAB-Operation (minimally invasive direct coronary artery bypass grafting). Sie ist die Verbindung einer Operationstechnik mit minimalem Zugang zum Operationsfeld und der Operation am schlagenden Herzen. Die MIDCAB-Operation wird auch als sogenanntes Schlüsselloch-Prinzip bezeichnet. Sie wird

hauptsächlich eingesetzt, wenn nur ein Herzkranzgefäß (vornehmlich an der Herzvorderwand) einen Bypass benötigt.

Der Zugang zum Herzen wird hierbei durch eine kleine Inzision zwischen den Rippen gewählt. Neben dem Wegfall der extrakorporalen Zirkulation erfolgt hier auch keine Sternotomie. Durch diese Verringerung des Operationstraumas verspricht man sich eine deutlich raschere Rehabilitation des Patienten. Ebenso zeigt das Verfahren ein besseres kosmetisches Ergebnis.

Der Einzug der videoendoskopischen Chirurgie in mehreren Disziplinen bedeutete in der Herzchirurgie die Einführung eines Operationsroboters. Dieser Roboter ermöglicht totalendoskopische Eingriffe, wobei nur noch drei ca. 1 cm lange Stichinzisionen notwendig sind, um einen herzchirurgischen Eingriff durchzuführen. Der Chirurg steuert den Roboter dabei von einer Konsole mit einem dreidimensionalen Videosichtsystem. Seine Handbewegungen an den Instrumentengriffen der Konsole werden dann in Bewegungen der Instrumentenspitzen im Körper des Patienten umgesetzt. Bypassoperationen von bis zu zwei Gefäßen sind durchführbar; ebenso Operationen am schlagenden Herzen ^[27].

1.5 Kontraktilität und Kontraktilitätsindices

Ein wichtiger Parameter, um die Leistung des Herzens zu beschreiben, ist die Kontraktilität, also die Fähigkeit der Herzmuskelfasern, sich in einer bestimmten Zeit zusammenzuziehen^[48] und einen bestimmten Druck aufzubauen. Sie kann therapeutisch durch verschiedene Medikamente wie z.B. Katecholamine oder Digitalispräparate positiv beeinflusst werden. Die Kontraktilität des Herzmuskels nimmt zu, wenn dieser bei gleicher Muskellänge eine größere Kraft aufbaut oder wenn er die gleiche Kraft bei kürzerer Muskellänge entwickelt^[11].

Ischämische Erkrankungen, die zu einem Untergang von Myokardfasern führen sowie Medikamente wie z.B. β -Blocker können zu einer Abnahme der Kontraktilität führen.

Die Kontraktilität ist ein gutes Maß, den aktuellen Zustand des Herzens darzustellen, zu beurteilen und bei Bedarf auch darauf Einfluss zu nehmen.

Es stehen eine Reihe von Indices zur Beurteilung der Kontraktilität zur Verfügung. Leider sind die meisten von ihnen nicht nur abhängig von der Herzleistung, sondern oft auch von der Vorlast bzw. der Nachlast des Herzens.

Die Vorlast ist ein Maß für die Dehnung der Herzmuskelfasern des linken Ventrikels zu Beginn der Ventrikelkontraktion und steht im direkten Zusammenhang mit dem enddiastolischen Füllungsdruck des Herzens^[62]. Bestimmt wird sie dabei durch das enddiastolische Ventrikelvolumen. Die Größe dieses Volumens ist außer von der Ventrikelfunktion auch vom Blutvolumen, der Körperlänge, dem Venentonus, dem intrathorakalen Druck, dem intraperikardialen Druck sowie der Vorhofaktion abhängig^[5]. Nach dem Frank-Starling-Mechanismus ist die Auswurfleistung des Herzens abhängig von dem enddiastolischen Füllungsdruck. Dabei nimmt die Kontraktionskraft mit steigender Vorlast zu.

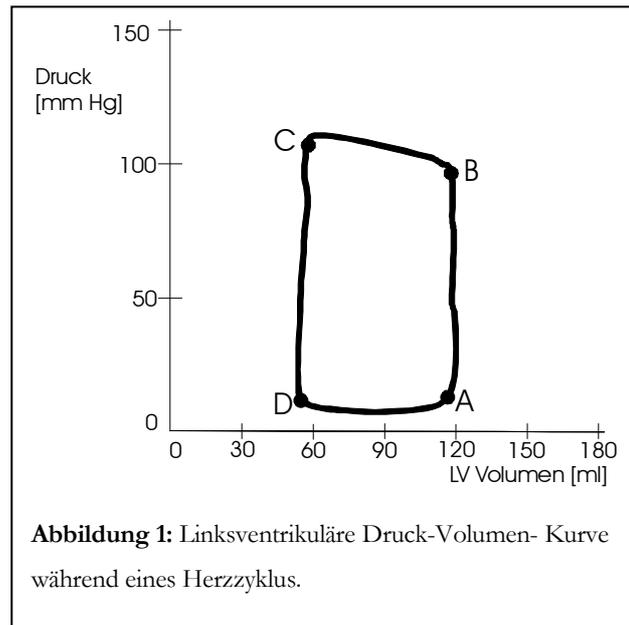
Die Nachlast bezeichnet den Widerstand, den die Herzmuskulatur bei der Entleerung der Kammer überwinden muss. Sie ist direkt von der myokardialen Wandspannung bzw. indirekt vom peripheren Gefäßwiderstand abhängig ^[62].

Die klassischen Parameter, welche die Kontraktilität beschreiben, wie z.B. die Ejektionsfraktion ($EF = \frac{EDV-ESV}{EDV} = \frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{enddiastolisches Volumen}}$) oder die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit ($\frac{dp}{dt_{max}}$) des linken Ventrikels, besitzen beide diesen Nachteil. Die Ejektionsfraktion ist nachlastabhängig, die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit vorlastabhängig ^[31, 38, 70]. Die isolierte Betrachtung der Kontraktilität ist also hier nicht möglich und lässt sich mit Hilfe dieser beiden Parameter praktisch nur näherungsweise beschreiben.

Mittlerweile haben sich zwei Parameter zur Beschreibung der Kontraktilität etabliert, die nahezu unabhängig von Vor- bzw. Nachlast sind. Zum einen ist dies die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (end-systolic pressure-volume relationship - ESPVR), zum anderen die preload-recruitable stroke work (PRSW) ^[1, 33, 73, 74, 77].

Diese beiden Parameter setzen die Registrierung von sogenannten Druck-Volumen-Kurven (pressure-volume-loops - P-V-Loops) voraus. Diese P-V-Loops erhält man, wenn man den Druck des linken Herzventrikels während der Herzaktion gegen das Ventrikelvolumen grafisch aufträgt. Es entsteht dadurch das Druck-Volumen-Diagramm, in dem die einzelnen Phasen des Herzzyklus abgelesen werden können (ABBILDUNG 1).

Die Strecke A-B stellt dabei die isovolumetrische Anspannungsphase dar. Hier steigt der Ventrikeldruck so lange an, bis sich die Aortenklappe öffnet und ein bestimmtes Volumen, das Schlagvolumen, ausgeworfen wird. Dies ist die auxotone Austreibungsphase (Abschnitt B-C). Anschließend fällt der Druck mit jetzt geringerem Restvolumen im Ventrikel stark ab - die Strecke C-D zeigt die isovolumetrische Erschlaffungsphase.



Die Füllphase des Herzzyklus wird durch die Strecke D-A dargestellt.

Die von den Punkten A, B, C und D umschriebene Fläche hat als Produkt von Druck und Volumen die Dimension einer Arbeit und entspricht somit der vom Herzen geleisteten Druck-Volumen-Arbeit ^[41, 48].

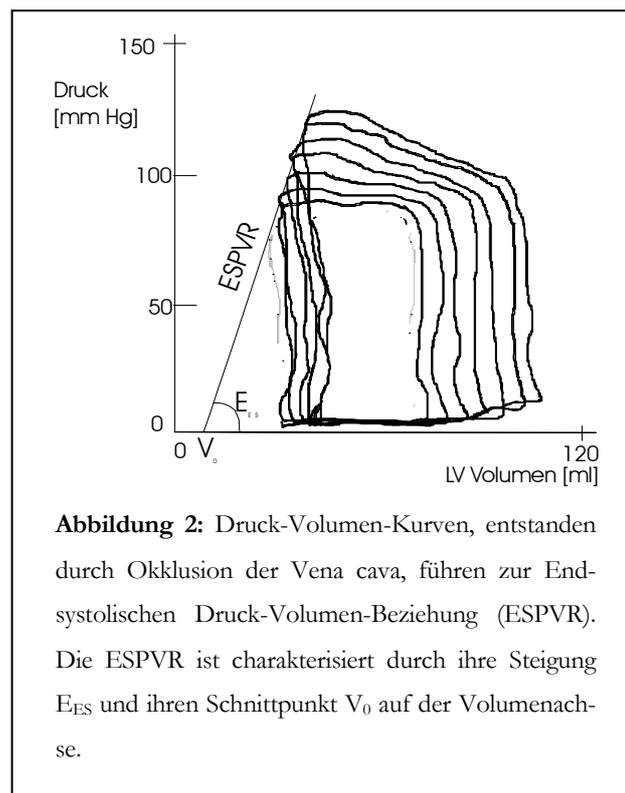
Diese Druck-Volumen-Beziehungen und die Erkenntnis, dass die Spannungsentwicklung des Herzmuskels entscheidend von seiner Vordehnung abhängig ist, wurde zuerst 1895 von Otto Frank beschrieben. Er arbeitete seinerzeit an isolierten Froschherzen. Ergänzt wurden Franks Arbeiten 1918 von dem englischen Physiologen Starling, der dessen gefundene Gesetzmäßigkeiten in gleicher Weise für das Warmblüterherz geltend machte. Heute spricht man daher von dem schon oben erwähnten Frank-Starling-Mechanismus ^[48, 64, 83].

1.5.1 ESPVR – end-systolic pressure-volume relationship

Die end-systolic pressure-volume relationship (ESPVR) wurde von Suga und Sagawa 1973 beschrieben. Sie arbeiteten mit isolierten Kaninchenherzen und benutzten einen intraventri-

kulär liegenden Ballon zur Volumenmessung^[73, 74]. In heutiger Zeit wird dazu meist ein sogenannter Conductance-Katheter benutzt, der mit Hilfe eines elektrischen Feldes und der Leitfähigkeit des Blutes das Ventrikelvolumen für jeden Herzzyklus berechnen kann^[10].

Die von den verschiedenen Herzzyklen abgeleiteten P-V-Loops erhalten ihre Hauptinformation, um die kontraktile Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels beschreiben zu können, von einem Punkt in der linken oberen Ecke der Druck-Volumen-Kurven: den Koordinaten des endsystolischen Drucks (P_{es}) und des endsystolischen Volumens (V_{es}) - dem endsystolischen Druck-Volumen-Punkt (P-V-point). Dieser Punkt spiegelt den maximal erreichten Druck des Ventrikels bei minimalem Volumen wider^[39].



Verschiedene P-V-Points erhält man, indem das enddiastolische Volumen des Ventrikels manipuliert wird. Dies kann z.B. durch einen in der Vena cava positionierten Ballon erreicht werden, der unterschiedlich stark aufgeblasen wird. Die Beziehung dieser P-V-Points untereinander ergibt die ESPVR, die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung.

Diese lineare Beziehung wird charakterisiert durch die Steigung der Geraden durch die Druck-Volumen-Punkte (ESPVRs) und durch den Schnittpunkt der Geraden mit der x-Achse (V_0) [39, 78].

Die Steigung der ESPVR wird auch als „Endsystolische Elastance“ (E_{ES}) oder „Maximale Elastance“ (E_{max}) bezeichnet. Die Elastance gibt den Druckzuwachs bei einem bestimmten Volumenzuwachs an [48, 68, 73]. Am Ende der Systole erreicht die Elastance ihren größten Wert [41, 64]. Der Schnittpunkt mit der x-Achse V_0 zeigt das kleinste Volumen des Ventrikels bei einem Druck von 0 mm Hg [37]. Die Elastance nimmt mit steigender Kontraktilität zu, d.h. die Steigung nimmt zu - die Gerade verläuft steiler. Sinkt die Kontraktilität, verläuft die Gerade entsprechend flacher.

Die meisten Studien in den 1970er Jahren propagierten eine lineare Beziehung der ESPVR über die Bereiche der gemessenen P-V-Loops bei teilweise stark variierenden enddiastolischen Volumina. Dies war zweckmäßig, weil man sie so recht einfach mit den nur zwei Parametern, E_{ES} und V_0 , beschreiben konnte. Allerdings galt diese Linearität nur für isolierte Herzen.

Einige Arbeiten zeigten, dass am Herzen in situ die ESPVR eher konkav zur Volumenachse zu verlaufen scheint. So führten hier linear extrapolierte ESPVRs plötzlich zu einem negativen Wert für V_0 . Da dies physiologisch nicht möglich ist, kam man zu der Annahme, dass die ESPVR in bestimmten Bereichen nicht linear verlaufen kann.

Andererseits wurden diese konkaven Kurvenverläufe der ESPVR allein unter extremen experimentellen Bedingungen bei Drücken unter 40 mmHg ermittelt. Sicherlich sind das aber Bedingungen, die in einem stabilen physiologischen System normalerweise nicht erreicht werden.

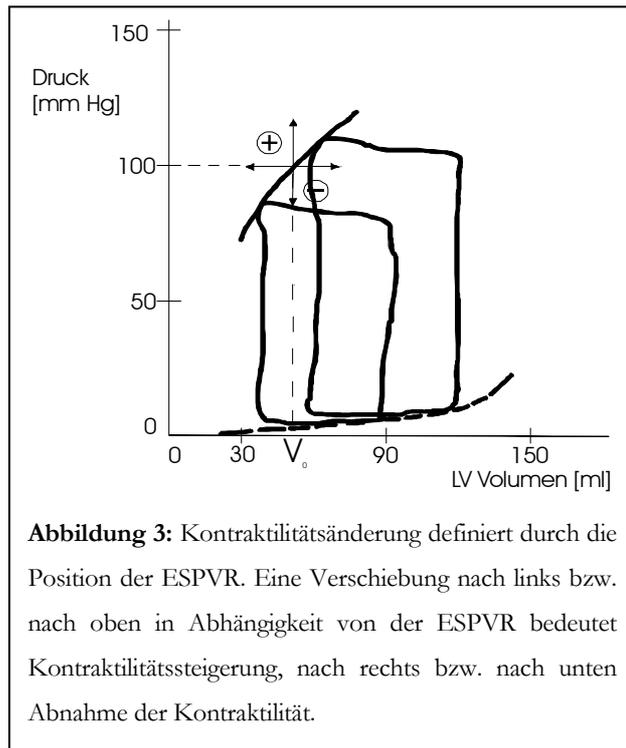
Durch Korrelation der preload-recrutable stroke work und der E_{ES} wird deutlich: Innerhalb normaler physiologischer Bedingungen kann die ESPVR ohne weiteres als lineare Beziehung dargestellt werden und ist hiermit ein gutes Maß zur Beschreibung von Kontraktilität ^[37, 39].

Ungeachtet dieser Schwierigkeiten kann die Änderung der Kontraktilität auch erfasst werden, wenn man von einem bestimmten endsystolischen Punkt der gemessenen P-V-Loops ausgeht und diesen mit seinem zugehörigen Volumen betrachtet. Die Veränderung der Kontraktilität wird dabei durch die Verlagerung des Schnittpunktes auf der Volumenachse bei vorgegebenem Druck oder durch die Verlagerung des Schnittpunktes auf der Druckachse bei vorgegebenem Volumen beschrieben.

Verlagert sich einer der Schnittpunkte endsystolisch weiter nach links, ist das gleichbedeutend mit einer Zunahme der Inotropie, da entweder der gleiche Druck mit einem geringeren Volumen erreicht wurde oder der Druck bei gleichem Volumen angestiegen ist.

Das bedeutet, dass entweder das Myokard bei kürzerer Muskellänge (geringeres Volumen) die gleiche Kraft erreichen kann, oder dass es eine stärkere Kraft (stärkerer Druck) bei gleicher Muskellänge entwickelt. Dies ist die Definition der Kontraktilitätssteigerung.

Umgekehrt ist eine Verschiebung der Punkte nach rechts oder unten einer Verringerung der Kontraktilität gleichzusetzen ^[11] (ABBILDUNG 3).



1.5.2 EDPVR – end-diastolic pressure-volume relationship

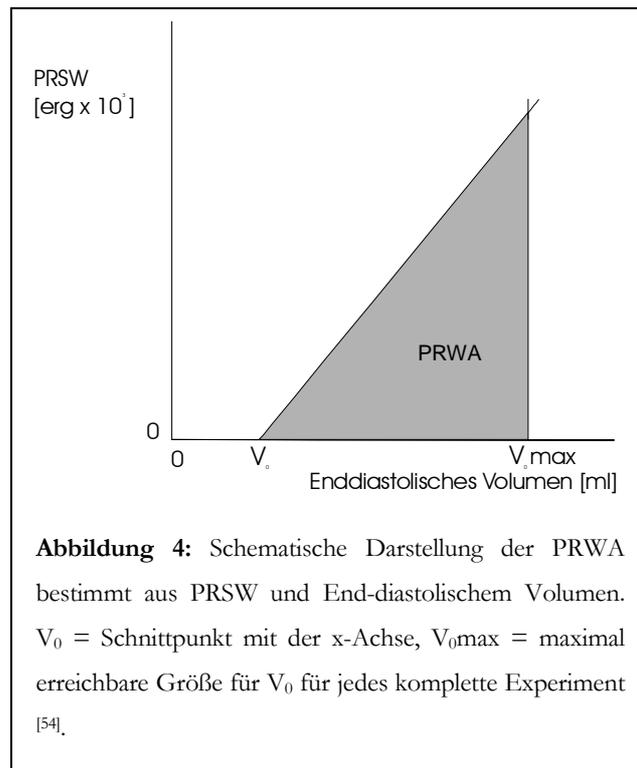
Aus den pressure-volume-loops, die zur Berechnung der ESPVR dienen, lässt sich außerdem die EDPVR ableiten. Dies ist die enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung und ist ein Maß für die Wandspannung des Ventrikels. Sie gibt somit Auskunft über dessen passive Eigenschaften. Die EDPVR wird ähnlich der ESPVR dargestellt. Die Gerade mit ihrer dazugehörigen Steigung wird hier allerdings durch die enddiastolischen Druck-Volumen-Punkte der P-V-Loops gelegt. Je größer die Steigung der EDPVR ist, desto steifer ist der Ventrikel während der Diastole und umso schwerer füllt er sich auch ^[39].

1.5.3 PRSW – preload-recruitable stroke work

Die preload-recruitable stroke work (PRSW) als weiterer Parameter lässt sich ebenfalls durch Bestimmung von Druck-Volumen-Kurven ermitteln. Sie ist definiert als die lineare Beziehung von linksventrikulärem Schlagvolumen (SV) und dem enddiastolischen Volumen (EDV). Die PRSW zeigt die vom Ventrikel zu verrichtende Schlagarbeit bei sich veränderndem enddiastolischem Volumen. Ähnlich der ESPVR wird auch die PRSW durch ihre Steigung (M_w) und ihren Schnittpunkt mit der x-Achse (V_w) charakterisiert.

Einige Studien konnten zeigen, dass die PRSW ohne weiteres als Kontraktilitätsparameter auf das menschliche Herz angewendet werden kann. Sie verläuft linear (sogar deutlich besser als die ESPVR) und ist weniger anfällig bzgl. leichter Variationen während der Bestimmung der Druck-Volumen-Kurven. Die PRSW ist ebenfalls unabhängig von Lastfaktoren, sie kann die systolische Funktion gut beschreiben. Charakteristische Änderungen der PRSW können Hinweise auf eine ischämische Erkrankung geben. Im Vergleich mit anderen Kontraktilitätsparametern hat die PRSW jedoch den Nachteil, dass sie auf Kontraktilitätsänderungen am wenigsten sensitiv reagiert ^[33, 51, 53, 54, 75, 76].

In Studien, welche die linksventrikuläre Funktion im Zusammenhang mit Myokardischämie untersuchten, zeigte sich, dass es unter einem ischämischen Ereignis zu einer Rechtsverlagerung der Druck-Volumen-Kurven kommt ^[51, 54]. Hier beschrieben einige Autoren die preload recruitable work area (PRWA) als einen Parameter, der ischämische Veränderungen des Myokards mit anschließender Reperfusion, wie es z.B. beim kardiopulmonalen Bypass vorkommt, sehr gut beschreiben kann ^[32].



Die PRWA ist definiert als die Fläche unterhalb der PRSW-Geraden. Kommt es zu einem ischämischen Ereignis, sinkt die Steigung der Geraden (M_w); ebenso kommt es zu einer Rechtsverschiebung von V_w , dem Schnittpunkt mit der x-Achse. Als Konsequenz daraus nimmt die PRWA ab [54].

Da in dieser Arbeit ischämische Ereignisse bewusst vermieden wurden, findet die PRSW sowie die aus ihr folgende PRWA im Weiteren keine Beachtung.

1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Mit dieser Arbeit sollte die Auswirkung der OPCAB-Methode auf das Herz erfasst werden. Insbesondere sollten hierbei die Einflüsse auf die Pumpfunktion des linken Myokardventrikels beurteilt werden. Gleichzeitig sollte auch ein Vergleich zu der herkömmlichen Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation sowie zu einer Kontrollgruppe ohne Manipulation am Herzen gezogen werden.

Dazu wurde die Durchführung eines herzchirurgischen Eingriffs mit extrakorporaler Zirkulation bzw. im OPCAB-Verfahren am Tiermodell simuliert. Untersucht wurde, ob die OPCAB-Methode neben den o.g. Vorteilen eventuell den Herzmuskel weniger schädigt als die extrakorporale Zirkulation. Die Aussagen wurden mit Hilfe der ESPVR als Kontraktilitätsparameter getroffen.

Unterschiede waren zu erwarten, da während der OPCAB-Operation die beschriebenen schädigenden Einflüsse der extrakorporalen Zirkulation nicht vorhanden sind.

Da in dieser Studie eine Ischämisierung des Herzens durch Aortenklammung nicht erfolgte, bezieht sich der zu erwartete Kontraktilitätsverlust des Herzmuskels allein auf die extrakorporale Zirkulation. Ein zusätzlicher Reperfusionsschaden war somit ausgeschlossen.

Kapitel 2

MATERIAL & METHODEN

2.1 Versuchstiere

Wir führten unsere Studie mit normalen Hausschweinen (Yorkshire Duroc, männlich & weiblich) durch. Es war geplant, einen herzchirurgischen Eingriff mit einem kardiopulmonalen Bypass an der Herz-Lungen-Maschine bzw. im OPCAB-Verfahren zu simulieren. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe ohne Manipulation untersucht.

Die Auswirkungen, die solche Operationen auf das Herz haben, können dabei nur an einem lebenden Modell erfahren werden. Dazu benötigten wir einen Organismus, der aufgrund seiner ausreichenden Größe überhaupt erst in der Lage ist, an eine extrakorporale Zirkulation angeschlossen zu werden und der auf eine extrakorporale Zirkulation ähnlich wie der Mensch reagiert. Hierzu eignet sich das Schwein sehr gut, da es in Physiologie und Anatomie dem Menschen ähnlich ist ^[23, 69].

Unsere Versuchstiere erhielten wir von einem ökologisch geführten Landwirtschaftsbetrieb. Sie wurden speziell für Forschungszwecke gezüchtet. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 27,5 kg und 82 kg. Angeliefert wurden die Tiere jeweils in Gruppen von je 4 Schweinen. Dies hatte den Vorteil, dass nie zu viele Schweine in unserer Tierversuchsanlage untergebracht werden mussten.

Präoperativ wurde versucht, dass die Tiere möglichst wenig Stress ausgesetzt waren. Schweine reagieren hierauf sehr sensibel und können dadurch schnell einen Herzinfarkt erleiden. Ein nur kurzer Aufenthalt in ungewohnter Umgebung sollte dazugehören, diesen Stress zu vermeiden.

Nach der Lieferung der Tiere wurden diese von einem Tierpfleger unter tierärztlicher Aufsicht bis zur bevorstehenden Operation betreut und versorgt. Die Versuchsdurchführung wurde ebenfalls von einem Tierarzt überwacht; die anschließende Narkoseführung zusätzlich von einem Anästhesisten. Vor OP-Beginn wurden die Tiere einer 24-stündigen Nahrungskarenz ausgesetzt.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den Bestimmungen der „principles of laboratory animal care“ (National Society for Medical Research, U.S.A.) und dem „guide for the care and use of laboratory animals“^[58].

2.2 Versuchsgruppen

Die Versuchstiere wurden in eine der drei Versuchsgruppen randomisiert.

Die Versuchsdurchführung erfolgte für jede Versuchsgruppe nach festgelegten Standards, welche in einem genauen zuvor ausgearbeiteten Ablaufprotokoll festgehalten wurden. In diesem Protokoll waren für alle Versuchsgruppen die Schritte der Versuchsdurchführung von der Vorbereitung bis zum OP-Ende chronologisch aufgeführt.

EKZ-Gruppe

11 Tiere wurden anästhesiert, thorakotomiert und an die extrakorporale Zirkulation angeschlossen. Die Bypasszeit betrug eine Stunde. Anschließend wurden die Tiere weitere 4 Stunden überwacht. Bestimmt wurden hämodynamische Parameter und Kontraktilitätsparameter (SIEHE 2.4.2).

OPCAB-Gruppe

8 Tiere wurden anästhesiert und thorakotomiert. Das Operationsfeld wurde für eine OPCAB-Operation entsprechend vorbereitet, dann wurde ein Bypass (LIMA-LAD) angelegt. Anschließend wurden die Tiere 4 Stunden überwacht. Bestimmt wurden hämodynamische Parameter und Kontraktilitätsparameter (SIEHE 2.4.3).

Kontroll-Gruppe

15 Tiere wurden anästhesiert und thorakotomiert. Diese Tiere wurden weder kanüliert und an die extrakorporale Zirkulation angeschlossen noch für eine OPCAB-Operation vorberei-

tet. Sie wurden insgesamt 4 Stunden kontinuierlich überwacht. Dabei wurden hämodynamische Parameter und Kontraktilitätsparameter bestimmt (SIEHE 2.4.4).

2.3 Versuchsvorbereitung

In der Zeit vor OP-Beginn wurde der Versuch genau vorbereitet. Dazu gehörte vor allem das Richten der Operationsinstrumente, die Bereitstellung der benötigten Katheter, das Eichen der Überwachungs- und Messgeräte sowie die Vorbereitung der Narkoseunterhaltung und der Volumensubstitution.

Zur maschinellen Beatmung der Versuchstiere wurde ein Servo Ventilator 900C (Siemens Elema, Solna, Schweden) benutzt. Zur hämodynamischen Überwachung stand ein Monitor-system Solar 8000 der Fa. Marquette (GE Medical Systems, Milwaukee, U.S.A.) zur Verfügung.

Für eventuelle Notfälle war ein Defibrillator (Lifepak 6; Medtronic Physio-Control, Redmond, U.S.A.) mit Löffelektroden vorhanden. Als Notfallmedikamente wurden 1ml Epinephrinhydrochlorid (Suprarenin[®], Hoechst) und 1ml Norepinephrin (Arterenol[®], Hoechst) jeweils in einer Verdünnung von 1:10 bereitgelegt, zusätzlich standen Lidocain (Xylocain 2%[®], Astra Chemicals), 100ml Natriumhydrogencarbonat (Natriumhydrogencarbonat 8,4%[®], Braun Melsungen) sowie 500mg Dopaminhydrochlorid (Dopamin Solvay[®], Giuliani Pharma) als 50ml-Perfusor zur Verfügung.

Unsere benötigten Daten erfassten wir online über ein Laptop mit dem Programm „File Marker Pro“, Version 4.1 (Filemaker Inc., Palo Alto, U.S.A.)

Nach Abschluss aller Vorbereitungen wurde das Versuchstier eine viertel Stunde vor Versuchsbeginn prämediziert.

2.4 Versuchsdurchführung

2.4.1 Vorbereitung des Versuchstieres

Die Prämedikation der Tiere wurde durch einen Tierpfleger unter tierärztlicher Überwachung durchgeführt.

Zunächst bekam das Tier eine intramuskuläre Injektion von 500mg Ketaminhydrochlorid (Ketavet[®], Pharmacia & Upjohn), nach kurzer Zeit eine weitere intramuskuläre Injektion von weiteren 300mg Ketaminhydrochlorid zusammen mit 70mg Xylazin (Rompun 2%[®], Bayer). Nachdem das Tier daraufhin bewusstlos war, wurde es gewogen und anschließend auf dem Operationstisch in Rückenlage fixiert.

Zur Narkoseeinleitung wurde eine Ohrvene punktiert. Hierüber wurden 0,3mg/kg Körpergewicht Etomidat (Hypnomidate[®], Janssen-Cilag) und 0,1mg/kg Pancuronium-bromid (Pancuronium duplex Curamed[®], Schwabe-Curamed) injiziert.

Anschließend erfolgte die chirurgische Tracheotomie und Einlage eines Beatmungstubus (ID 6-7 mm) und der Anschluss an die Beatmungsmaschine. Die Narkose wurde bei intermittierender Druckbeatmung mit 40% Sauerstoff eingeleitet. Die anschließende Beatmung wurde mit einem Atemzugvolumen von 10ml/kg Körpergewicht und einer Atemfrequenz von 12/min weitergeführt. Sie erfolgte nach der Thorakotomie als kontinuierliche positive Druckbeatmung (CPPV) mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 mmHg. Im Blut lag dabei der Sauerstoffpartialdruck zwischen 90-150 mmHg. Unter laufender Narkose führten wir regelmäßig Blutgas-Analysen durch und passten die Beatmungsparameter den individuellen Gegebenheiten an.

Das Versuchstier wurde mittels EKG-Elektroden an den Überwachungsmonitor angeschlossen.

Über den Halsschnitt der Tracheotomie wurde nun die Vena jugularis interna dargestellt und ein dreilumiger Katheter zur Messung des zentralvenösen Drucks (ZVD) sowie zur parenteralen Volumensubstitution und Narkoseunterhaltung implantiert. Die Narkoseunterhaltung erfolgte durch intravenöse Infusion mit 0,2mg/kg/h Etomidat und 0,08mg/kg/h Pancuroniumbromid über Perfusoren. Die Volumensubstitution erfolgte durch handelsübliche Elektrolytlösungen (Ringer-Lösung, Braun Melsungen / Tutofusin[®], Kabi Pharmacia). Die Schmerzmedikation erfolgte mit Ketaminhydrochlorid.

Anschließend wurde die Arteria carotis interna chirurgisch dargestellt, ein Katheter zur arteriellen Druckmessung eingebracht und mit dem Überwachungsmonitor verbunden. Ein Swan-Ganz-Katheter wurde nach Vorlegen einer Tabaksbeutelnaht direkt über die Pulmonalarterie eingeschwenkt. Hierüber war es möglich, den pulmonalarteriellen und pulmonalkapillären Druck ebenso wie das Herz-Zeit-Volumen mit Hilfe der Thermodilutionsmethode zu bestimmen. Dazu wurden die Signale via einem Vorverstärker (Modell 13-4615, Gould Inc. Eastlake OH, USA) von einem Rekorder (Astromed MT 9000, Astro Med West Warwick RI, USA) aufgenommen.

Es erfolgte nun die chirurgische Eröffnung der Harnblase und Einlage eines Katheters zur Harnableitung und -bilanzierung.

Die rektale Körpertemperatur wurde durch eine Wärmematte auf dem Operationstisch gleichmäßig auf 37°C gehalten.

Damit waren alle erforderlichen Maßnahmen durchgeführt, um das Versuchstier sicher in der Narkose zu führen und ordnungsgemäß zu überwachen.

Der Conductance-Katheter wurde über die a. Carotis communis rechts durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingelegt. Zur Aufzeichnung der Daten mit dem Conductance-Katheter benutzten wir einen Cardiac Function Analyser CFA 512 (Cardiodynamics, Lei-

den, Niederlande). Die Leitfähigkeit des Blutes σ konnte direkt am Gerät mit einer speziellen Küvette gemessen werden. Die Parallel-Leitfähigkeit G^p wurde mit der 10%NaCl-Verdünnungsmethode ermittelt. Zur Bestimmung von α wurde die Thermodilutionsmethode verwendet (SIEHE AUCH 2.8 „AUFZEICHNUNG VON DRUCK-VOLUMEN-KURVEN MITTELS DES CONDUCTANCE-KATHETERS“). Es erfolgte die Darstellung der ersten Druck-Volumen-Kurven mittels des Conductance-Katheters. Um die Vorlast bei der Messung der ESPVR variieren zu können, wurde die Vena cava inferior mit einem Zügel umschlungen, womit man die Cava-Okklusion einleiten kann.

2.4.2 Versuchsdurchführung – EKZ-Gruppe

Nach Durchführung einer Sternotomie und Eröffnung des Perikards erfolgte nach Anlegen von doppelten Tabaksbeutelnähten die Kanülierung von Aorta ascendens (23 Charrier) und rechtem Vorhof (32 Charrier Zweistufenkanüle).



In unseren Versuchen führten wir die extrakorporale Zirkulation nach den üblichen Standards durch. Dafür benutzten wir eine normale Herz-Lungen-Maschine (Fa. Jostra Modell Caps, Hirrlingen, Deutschland) mit den folgenden Basiskomponenten: einer venösen Kanüle, einem venösen Reservoir, einem Oxygenator, einer Pumpe, einem arteriellen Filter und einer arteriellen Kanüle. Das „Gefäßsystem“ der Maschine, die Schläuche und Kanülen, war aus biokompatiblen Materialien gefertigt, welche laut Definition nicht toxisch, nicht immunogen, nicht allergisierend und nicht mutagen sein sollen. Vorwiegend bestanden sie aus PVC, wobei in den Pumpenköpfen wegen der besseren Flexibilität Silikonschlauchsegmente verwendet wurden ^[28].

Das sauerstoffarme Blut gelangte über die venöse Kanüle aus dem rechten Vorhof in das ca. 3 Liter fassende Reservoir der Herz-Lungenmaschine. Dieses Reservoir diente zur „Aufbe-

wahrung“ des Blutes bei Volumenüberschuss. Es bestand aus durchsichtigem Hartschalenplastik und hatte ein Fassungsvermögen von ca. 3 Litern. Das Auslassventil war an der Unterseite angebracht, um eine schnell laufende Perfusion bei niedrigem Reservoirvolumen zu ermöglichen.

Eine Rollerpumpe mit zwei Walzen übernahm sozusagen die „Funktion des Herzens“. Die „künstliche Lunge“ stellte der Oxygenator dar. Wir benutzten Membranoxygenatoren. Hier sind Blut und Beatmungsgas durch eine semipermeable Membran aus Polypropylen getrennt. Aufgrund des Konzentrationsgefälles und des Transmembrandruckes (ca. 640 mmHg) diffundiert Sauerstoff aus dem Gasgemisch ins Blut. Kohlendioxid diffundiert im Gegenzug aus dem Blut ins Gas. Gesamtgasfluss und Sauerstoff waren je nach Bedarf des Versuchstieres regelbar.

In unserem Versuch benutzten wir zum einen das Fabrikat Biocor[®] 200 (Minntech, Minneapolis, U.S.A.) sowie das Fabrikat Hilite[®] 7000 (Medos, Aachen, Deutschland).

Nachdem das Blut den Oxygenator verlassen hatte, wurde es, weiterhin angetrieben mit der Rollerpumpe, durch einen arteriellen Filter in die Aorta des Versuchstieres gepumpt. Damit war der Hauptkreislauf des kardiopulmonalen Bypasses geschlossen.

Der arterielle Filter sollte verhindern, dass evtl. im Oxygenator entstandene Partikel in den Organismus gelangen und dort Embolien hervorrufen. Die Filter bestanden aus gewobenen Kunststoffäden mit einer Porengröße von 20 – 43 μm sowie einer Oberfläche zwischen 600 und 890 cm^2 .

Jeweils an der arteriellen und venösen Seite konnte der Säure-Basen-Haushalt aus dem Blut bestimmt werden.

Eine weitere Pumpe war mit einem Sauger am OP-Tisch verbunden. So musste das hier anfallende Blut nicht verworfen werden, sondern konnte dem Kreislauf über das Reservoir

wieder zugeführt werden. Ein im Reservoir eingebauter Filter verhinderte dabei die Verschleppung von Fett- und Gewebepartikeln.

Die Wartung und Vorbereitung der Herz-Lungen-Maschine übernahm ein Kardiotechniker.

Drei Minuten vor dem Start der extrakorporalen Zirkulation bekam das Versuchstier 450 IE/kg Heparin (Liquemin[®], Roche) intravenös als Bolus verabreicht. Erst nach Erreichen einer Activated Clotting Time (ACT) größer als 450 Sekunden (Gerät: Hemo Tec. Inc., Englewood, Colorado) wurde die Herz-Lungen-Maschine gestartet. Gleichzeitig wurden 150 IE/kg Heparin zum Priming der Herz-Lungen-Maschine dazugegeben.

Die extrakorporale Zirkulation wurde nun in Normothermie für eine Stunde fortgeführt. Der Flow an der Herz-Lungen-Maschine betrug dabei 70 ml/kg/min. Der arterielle Mitteldruck wurde zwischen 55 und 70 mmHg gehalten. Während dieser Zeit erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der hämodynamischen Parameter; bei Bedarf wurden Blutgase, Säure-Basen-Haushalt sowie Elektrolyte kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. In dieser Zeit war das Beatmungsgerät abgestellt.

Das Versuchstier wurde allein durch die extrakorporale Zirkulation geführt und oxygeniert. Die sichere Narkoseführung wurde dabei in Zusammenarbeit mit dem Herzchirurgen, dem Anästhesisten und dem Kardiotechniker während der Operation fortlaufend diskutiert, und gegebenenfalls wurden notwendige Maßnahmen ergriffen.

Entgegen der konventionellen Bypass-Operation wurde in unseren Versuchen auf eine Aortenklammung verzichtet. Einerseits wurde auf diese Weise ein Reperfusionsschaden verhindert, es konnten die gefundenen Ergebnisse anschließend allein auf die extrakorporale Zirkulation bezogen werden, andererseits sollte der durch die Aorta eingelegte Conductance-

Katheter nicht in seiner Lage verändert werden, um dadurch Veränderungen der Messergebnisse im Versuchsverlauf auszuschließen.



Abbildung 6: Op-Situs nach Anschluss der Herz-Lungen-Maschine

Die Ermittlung von Druck-Volumen-Kurven mittels des Conductance-Katheters erfolgte zu festgelegten Zeitpunkten.

Nach einer Stunde wurde die extrakorporale Zirkulation beendet. Die maschinelle Beatmung wurde wieder aufgenommen, und eine normale Kreislaufsituation wurde wieder hergestellt. Manche Tiere mussten, um in dieser Phase einen Eigenrhythmus zu entwickeln, ein- bis zweimal mit 25 Joule defibrilliert werden.

Zur Antagonisierung des Heparins verwendeten wir Protamin (Protamin 1000 Roche[®], Roche), wobei 1ml Protamin 1000 IE Heparin antagonisierten. Das Ziel war, die ACT auf einen Wert kleiner als 120 Sekunden zu senken.

2.4.3 Versuchsdurchführung – OPCAB-Gruppe

Nach Sternotomie und Eröffnung des Perikards wurde der Operationssitus ähnlich wie bei den Versuchen mit der extrakorporalen Zirkulation eingestellt. Anschließend wurde die Arteria mammaria interna sinistra (LIMA) freipräpariert. Ziel war es, diese auf den Ramus interventricularis anterior (RIVA, auch LAD = left anterior descending) zu anastomosieren. Des Weiteren wurde dem Versuchstier Heparin i.v. verabreicht (1–1,5 mg/kg Körpergewicht), bis eine ACT größer 300 (dies entspricht zwei Drittel der Standarddosis bei EKZ) erreicht war [19].

Mit einer speziellen Stabilisationshilfe wurde das Herz in dem zu operierenden Bereich still gehalten.

Diese Stabilisationshilfe, auch Octopus genannt, saugt sich dabei am Herzen fest und stabilisiert so die Gegend um das Herzkranzgefäß. Wir benutzten dazu den Stabilisationsarm Octobase[®] der Fa. Medtronic (Minneapolis, U.S.A.).

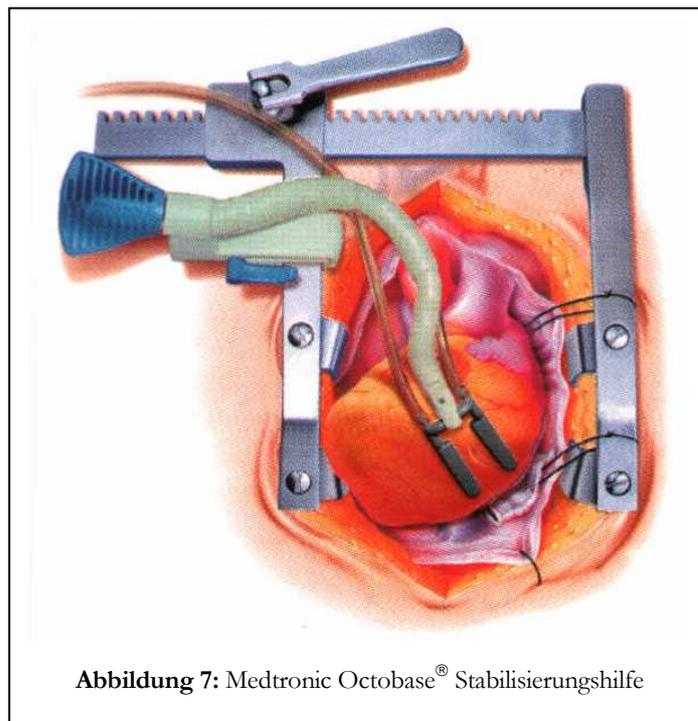
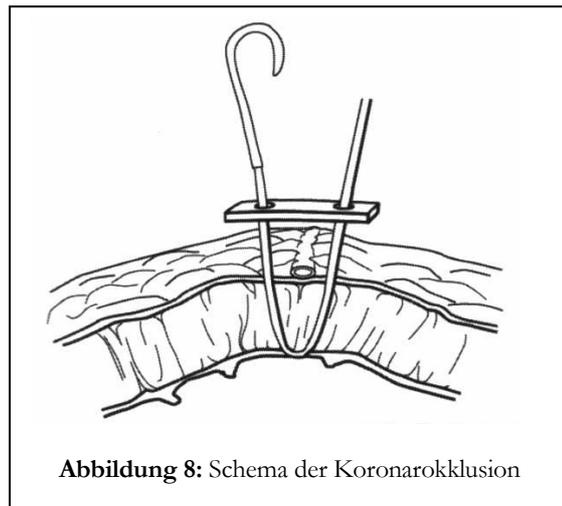


Abbildung 7: Medtronic Octobase[®] Stabilisierungshilfe

Um einen Blutverlust zu vermeiden, musste das Herzkranzgefäß für die Zeit des Einlegens eines Gefäßshunts eine kurze Zeit proximal verschlossen werden. So wurden Verhältnisse geschaffen, die der guten Sicht bei der herkömmlichen Bypass-Operation recht nahe kamen.

Das Herzkranzgefäß wurde hierzu mit einer Naht (4/0 Prolene SH, Ethicon, Hamburg, Deutschland) umschlungen und anschließend langsam abgeklemmt.



Da das Schweineherz im Gegensatz zum Menschenherz viel empfindlicher auf Sauerstoffmangel reagiert, benutzen wir das sogenannte „Preconditioning“, um den Herzmuskel an die Unterbrechung des Blutflusses zu gewöhnen. Hierzu wurde der Blutfluss zunächst eine kurze Zeit (20 Sekunden) unterbunden und anschließend wieder freigegeben. Diese Prozedur wiederholten wir drei bis viermal, bevor wir das Gefäß endgültig für eine bestimmte Zeit verschlossen. Auf eine distale Abklemmung des Gefäßes verzichteten wir.

Nach Inzision legten wir einen Koronarshunt in das Gefäß ein (Axius[®] Coronary Shunt, CTS, Guidant, Santa Clara, U.S.A., 1,5 – 2 mm). Der Shunt sollte das Myokard während der Gefäßnaht schützen, indem er einen weiteren Blutstrom in der Koronararterie ermöglichte. Die Anastomosennaht erfolgte anschließend mittels 8/0 Prolene (Ethicon, Hamburg, Deutschland).

Druck-Volumen-Kurven wurden zu festgelegten Zeitpunkten gemessen.

Während der gesamten Zeit erfolgte ebenfalls wie in der herkömmlichen Bypassgruppe ein kontinuierliches Monitoring der hämodynamischen Parameter, der Blutgase, des Säure-Basen-Haushaltes sowie der Elektrolyte. Gegebenenfalls wurden diese korrigiert. Die Beatmung wurde unter regelmäßiger Kontrolle weitergeführt.

Zum Versuchsende wurde das Heparin mit der entsprechenden Protamindosis antagonisiert.

2.4.4 Versuchsdurchführung – Kontroll-Gruppe

In der Kontrollgruppe wurden während des gesamten Versuches keine Manipulationen am Herzen durchgeführt.

Um vergleichbare Bedingungen zu schaffen, wurde wie bei den zuvor beschriebenen Versuchsgruppen eine Sternotomie mit Eröffnung des Perikards durchgeführt. Anschließend ließen wir das Herz eine Stunde lang schlagen und haben an festgelegten Zeitpunkten Druck-Volumen-Kurven gemessen.

Ein kontinuierliches Monitoring aller wichtigen Parameter wurde durchgeführt. Ebenso wurde die fortgeführte Beatmung des Versuchstieres kontrolliert und ggf. korrigiert.

2.5 Postoperative Überwachungsphase

An alle Versuche schloss sich eine vierstündige postoperative Überwachungsphase in Intubationsnarkose unter kontinuierlichem Monitoring von zentralvenösen und arteriellen Drücken, pulmonalarteriellen und pulmonalkapillären Drücken sowie Herz-Zeit-Volumen und EKG an. Die parenterale Volumensubstitution wurde unter Kontrolle des Elektrolythaushaltes weitergeführt, die Beatmungsparameter wurden dabei durch Analysen des Säure-Base-Haushaltes und der Blutgase individuell angepasst.

Kurz vor dem Ende des gesamten Versuchs erstellten wir zum letzten Mal Druck-Volumen-Kurven.

Anschließend wurde das Versuchstier mit einer Hochdosis Kaliumchlorid (Kaliumchlorid 7,45%[®], Braun) intravenös unter Narkose getötet. Nach Versuchsende wurden die Tiere sezziert, um vor allem bei den vorzeitig verstorbenen eine Todesursache feststellen zu können.

2.6 Messzeitpunkte zur Ermittlung der Druck-Volumen-Kurven

Zu bestimmten festgelegten Zeitpunkten wurden während des Versuches mit Hilfe des Conductance-Katheters die Druck-Volumen-Kurven ermittelt. Durch den Cardiac Function Analyser wurden die ESPVR, die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit, die Ejektionsfraktion sowie endsystolischer und enddiastolischer Volumenindex berechnet. Für die Volumenbestimmungen wurden jeweils drei Werte aufgezeichnet und gemittelt.

Zur Kalibrierung des Cardiac Function Analysers ermittelten wir über Thermodilution (Baxter Vigilance[®], Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, U.S.A.) zusätzlich den Herzindex, den systemisch-vaskulären Widerstand sowie den pulmonal-vaskulären Widerstand.

Der Cardiac Function Analyser berechnete aus den gemessenen Parametern die Kontraktilitätsparameter ESPVR sowie maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit.

EKZ-Gruppe:

Messung 1: Vor OP und Betrieb der extrakorporalen Zirkulation

Messung 2: Während der extrakorporalen Zirkulation (1h) mit einer Flussrate von 100%

Messung 3: Nach postoperativer Überwachungszeit vor Versuchsende

OPCAB-Gruppe:

Messung 1: Vor OP

Messung 2: Vor Anastomose

Messung 3: Nach Anastomose (5min)

Messung 4: Nach Anastomose (20 min)

Messung 5: Nach Anastomose (45 min)

Messung 6: Nach postoperativer Überwachungszeit vor Versuchsende

Kontroll-Gruppe:

Messung 1: Vor OP

Messung 2: Während OP (1h)

Messung 3: Nach postoperativer Überwachungszeit vor Versuchsende

2.7 Hämodynamik

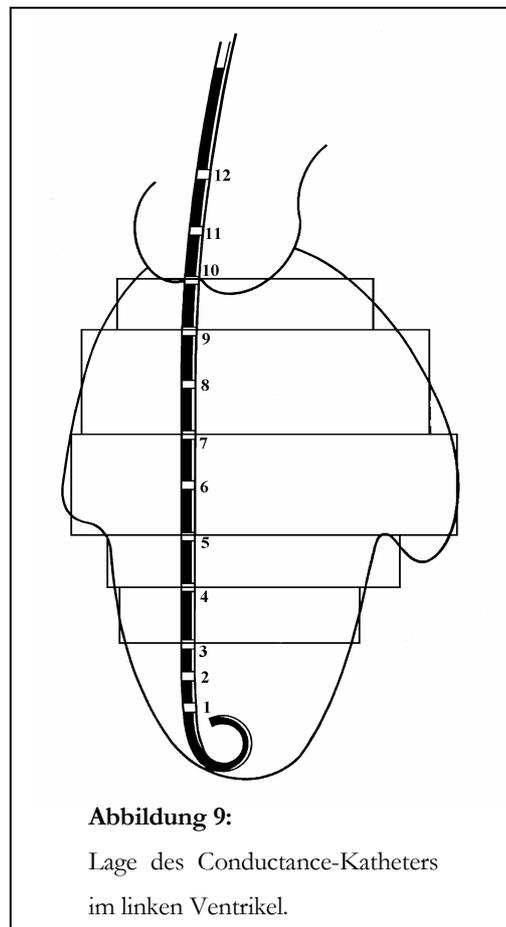
Die hämodynamischen Messungen wurden mit Hilfe des Swan-Ganz-Katheters und mit dem im linken Ventrikel liegenden Conductance-Katheter, der an den Cardiac Function Analyser angeschlossen war, durchgeführt.

Das Herzzeitvolumen wurde durch eine Doppelbestimmung mit Injektion von 5ml eiskalter (4°C) Kochsalzlösung in den Swan-Ganz-Katheter vorgenommen. Der Herzindex (CI) wurde berechnet, indem die Ausgangswerte auf die Körperoberfläche des jeweiligen Versuchstieres bezogen wurden.

2.8 Aufzeichnung von Druck-Volumen-Kurven mittels des Conductance-Katheters

Das Prinzip der Conductance-Katheter-Technik beruht auf einem Mehrfach-Elektroden-Katheter, welcher die elektrische Leitfähigkeit des Blutes misst. Der Katheter ermöglicht eine kontinuierliche Messung des linksventrikulären Volumens und die Registrierung hämodynamischer Parameter für jeden Herzzyklus.

Dazu mussten wir den Katheter entlang der Längsachse des linken Ventrikels einlegen, so dass die Katheterspitze im Apex zu liegen kam. Je nach Herzgröße kamen dabei Elektrode Nr. 10, 11 oder 12 oberhalb der Aortenklappe zu liegen (ABBILDUNG 9).



Durch Anlegen eines Wechselstroms mit einer Frequenz von 20 kHz und einer Amplitude von 0,07mA an die Elektroden in der Herzspitze und direkt über der Aortenklappe wurde ein elektrisches Feld im linken Herzventrikel erzeugt. Die Elektroden dazwischen (Nr. 3 bis 8) haben dann die elektrische Leitfähigkeit von fünf Segmenten gemessen.

Die Leitfähigkeit ist dabei definiert als die angelegte Stromstärke dividiert durch die gemessene Spannung zwischen zwei benachbarten Elektroden.

Das zeitlich variierende Volumen $V_i(t)$ eines Segmentes ($i = 1$ bis 5) konnte zusammengekommen mit der zeitlich abhängigen Leitfähigkeit $G_i(t)$ in der Formel

$$(1) \quad V_i(t) = (l/\alpha) (l^2/\sigma) [G_i(t) - G_i^p]$$

wiedergegeben werden. Hierbei ist α eine dimensionslose Konstante, σ die in einer Kalibrierungsküvette gemessene Leitfähigkeit des Blutes und l der Abstand zwischen zwei benachbarten Elektroden. G_i^p ist ein Korrekturfaktor, welcher durch die Leitfähigkeiten der umgebenden Strukturen wie z.B. der Ventrikelwand bestimmt werden kann; auch Parallel-Leitfähigkeit genannt ^[10].

Insgesamt wurden also fünf segmentale Volumina entlang einer festgelegten Basis gemessen. Hieraus konnte das zeitlich variierende intraventrikuläre Volumen $V(t)$ durch Addition der Einzelsignale ermittelt werden:

$$(2) \quad V(t) = (l/\alpha) (l^2/\sigma) [G(t) - G^p]$$

$G(t)$ entspricht hier nun der gesamten Leitfähigkeit der fünf Segmente und G^p der Summe der Parallel-Leitfähigkeiten durch das umgebende Gewebe.

Die Konstante α hat durchschnittlich einen Wert von $0,7$ ^[10, 57]. Dies reicht für die Bestimmung von Volumina, Druck-Volumen-Kurven und Druck-Volumen-Beziehungen bei einem einzelnen Versuchstier aus, wenn z.B. vor und nach therapeutischer Intervention gemessen wird.

Möchte man verschiedene Versuchstiere (-gruppen) bzgl. Schlagvolumen und Herz-Zeit-Volumen miteinander vergleichen, sollte α anhand einer unabhängigen Methode kalibriert werden. Dies ermöglicht eine unabhängige Berechnung von α .

Eine solche Methode, welche wir benutzten, ist die Thermodilutionsmethode. Hierbei wird, wie bereits erwähnt, das Herz-Zeit-Volumen über die Änderung der Bluttemperatur in Bezug auf die Zeit bestimmt. Der benötigte Temperatursensor wurde dazu in die Pulmonalarterie eingeschwenkt. Die Temperaturänderung konnte durch Gabe eines Bolus definierter Menge eiskalter (4°C) Natriumchloridlösung proximal des Sensors erreicht werden.

Der spezifische Widerstand des Blutes ($l/_{\text{Leitfähigkeit}}$) konnte in einer speziellen Küvette (rho-Küvette) des Cardiac Function Analysers gemessen werden. Dieser Wert wurde zusammen mit dem Wert von L (Abstand zwischen zwei Elektroden) in das Gerät eingegeben. Anschließend konnte die Software die segmentalen Volumina sowie das Gesamtvolumen des Ventrikels berechnen. Diese mussten allerdings noch durch die Parallel-Leitfähigkeit G^p korrigiert werden.

Zur Bestimmung von G^p benutzten wir die Verdünnungsmethode mit 10% Natriumchlorid-Lösung. Wir injizierten einen Bolus von 5ml NaCl 10% in die Pulmonalarterie. Dabei stieg die Leitfähigkeit σ im Ventrikel kurz an, während die Leitfähigkeit der Umgebungsstrukturen (Myokard, rechter Ventrikel, Lunge) gleich blieb. Da sich σ änderte, während $V(t)$, α und G^p gleich blieben, konnte aus der Gesamtleitfähigkeit $G(t)$ die Parallel-Leitfähigkeit G^p berechnet werden ^[10].

War der Conductance-Katheter komplett kalibriert, konnten kontinuierlich Schlagvolumen, Herz-Zeit-Volumen, Ejektionsfraktion sowie endsystolisches und enddiastolisches Volumen berechnet werden. Um den Kontraktilitätsparameter ESPVR zu bestimmen, musste das Vo-

lumensignal mit einem Drucksignal kombiniert werden. Dies ist auch während hämodynamischer, chirurgischer und pharmakologischer Interventionen möglich und erlaubt so die Analyse der linksventrikulären Funktion unter Zuhilfenahme der dargestellten Indices.

Zur Aufzeichnung und Auswertung der mit dem Conductance-Katheter gewonnenen Daten benutzen wir einen Cardiac Function Analyser „Leycom CFA 512“ der Firma Cardiodynamics (Leiden, Niederlande).

Die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) wurde mit einem Computergrafikprogramm (Spectrum, Bowman Gray School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA) analysiert.

Eine Serie von Druck-Volumen-Kurven wurde dabei unter verschiedenen Vorlastbedingungen erzeugt, indem die Vena cava mit Hilfe eines Zügels umschlungen okkludiert wurde.

2.9 Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „Stat View 5.0.1“ (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Die Messwerte der Versuche sind im Anhang angegeben.

Die Berechnungen von „p“ wurden mit Hilfe des gepaarten Student t-Testes durchgeführt. Unterschiede zwischen den Daten wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$) als signifikant angesehen.

Zur genaueren Auswertung wurden einige gewonnene Parameter nach der Körperoberfläche indexiert.

Die einzelnen Parameter der drei Gruppen werden in so genannten „Box Plots“ graphisch gegenübergestellt. Der Querstrich in der Box markiert den Median der Verteilung. Die Querstriche an den Enden der Box markieren die Quartile der Verteilungen (25% und 75%). Eine Box beinhaltet also (ungefähr) 50% der Werte einer Verteilung.

Die Länge der Box (Interquartilsabstand) ist völlig unabhängig von extremen Werten und ist somit ein resistentes Streuungsmaß. Die Abstände zwischen Median und oberer bzw. unterer Begrenzung der Box geben Aufschluss darüber, ob die Verteilung symmetrisch oder schief ist. Die Streubreite bis zur 10. bzw. 90. Perzentile wird durch vertikale Linien nach unten bzw. oben wiedergegeben. Die Symbole kennzeichnen die Werte oberhalb der 90. bzw. unterhalb der 10. Perzentile. Ausreißer sind in einem Box Plot so klar erkennbar.

Kapitel 3

ERGEBNISSE

Im Folgenden soll die Änderung der Pumpfunktion des Herzens anhand der in den Versuchen mittels P-V-Loops durch den Cardiac Function Analyser ermittelten Kontraktilitätsparameter sowie Volumen- und Druckparameter dargestellt werden.

Zusätzlich werden die Anzahl der Messungen (n), der Median ($\bar{\mathbf{x}}_z$), der Mittelwert ($\bar{\mathbf{x}}$), Minimum, Maximum, Standardabweichung (s) und der berechnete p -Wert tabellarisch aufgezeigt.

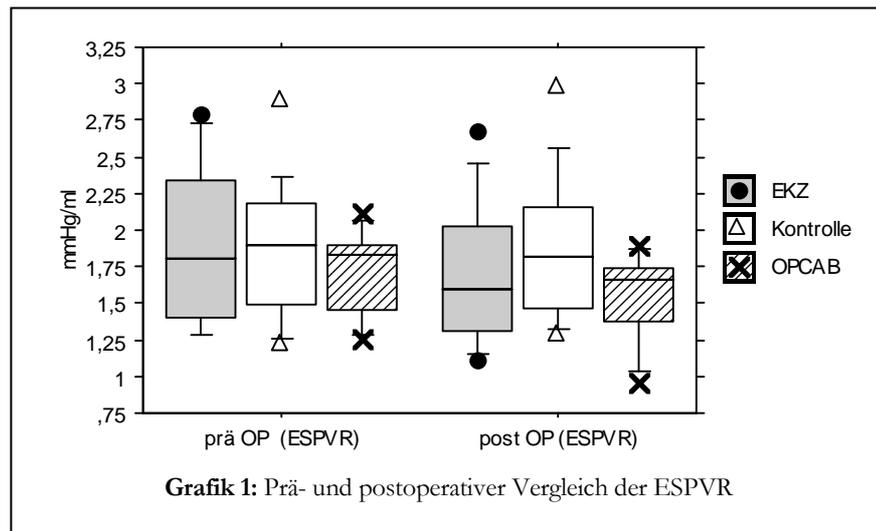
Zwei Versuchstiere wurden aus der Auswertung komplett ausgeschlossen, da sie bereits vor OP-Beginn verstarben.

Jeweils in der EKZ-Gruppe sowie in der OPCAB-Gruppe starb ein Tier vorzeitig während der Operation. Die weiteren Wertepaare der Messungen fehlen hier für die weitere Auswertung.

3.1 Prä- versus postoperativem Vergleich der Parameter aller drei Versuchsgruppen

3.1.1 Kontraktilitätsparameter

3.1.1.1 Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) – [mmHg/ml]

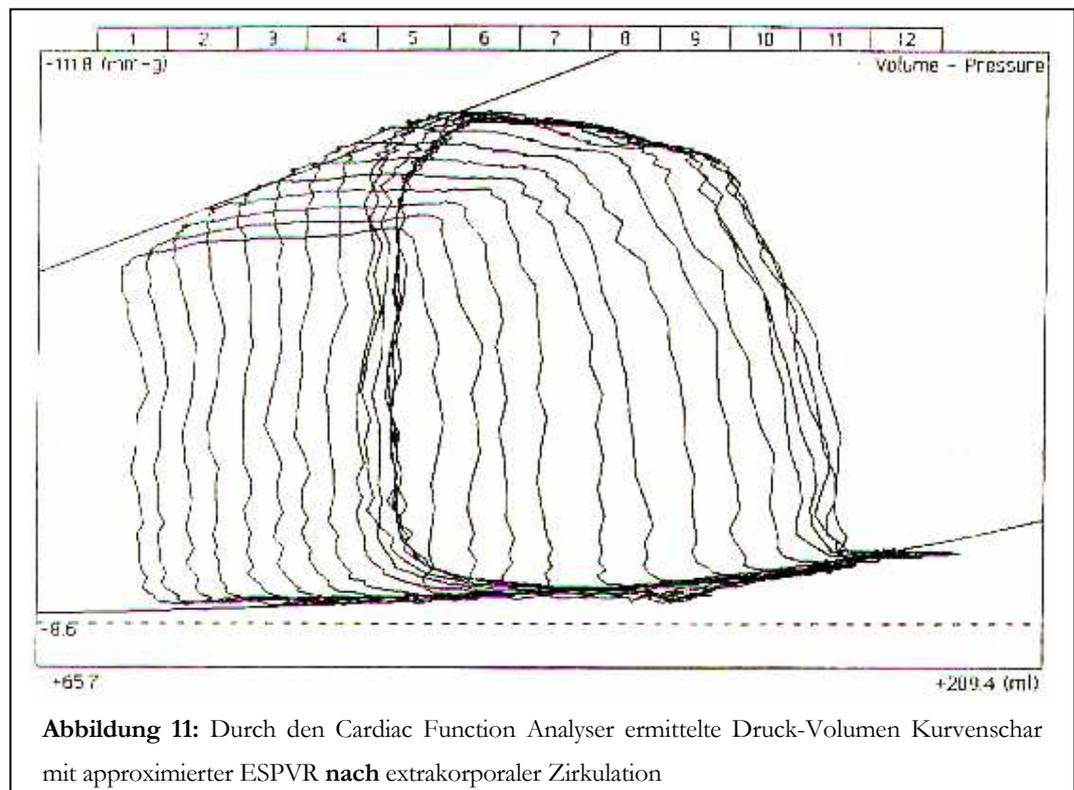
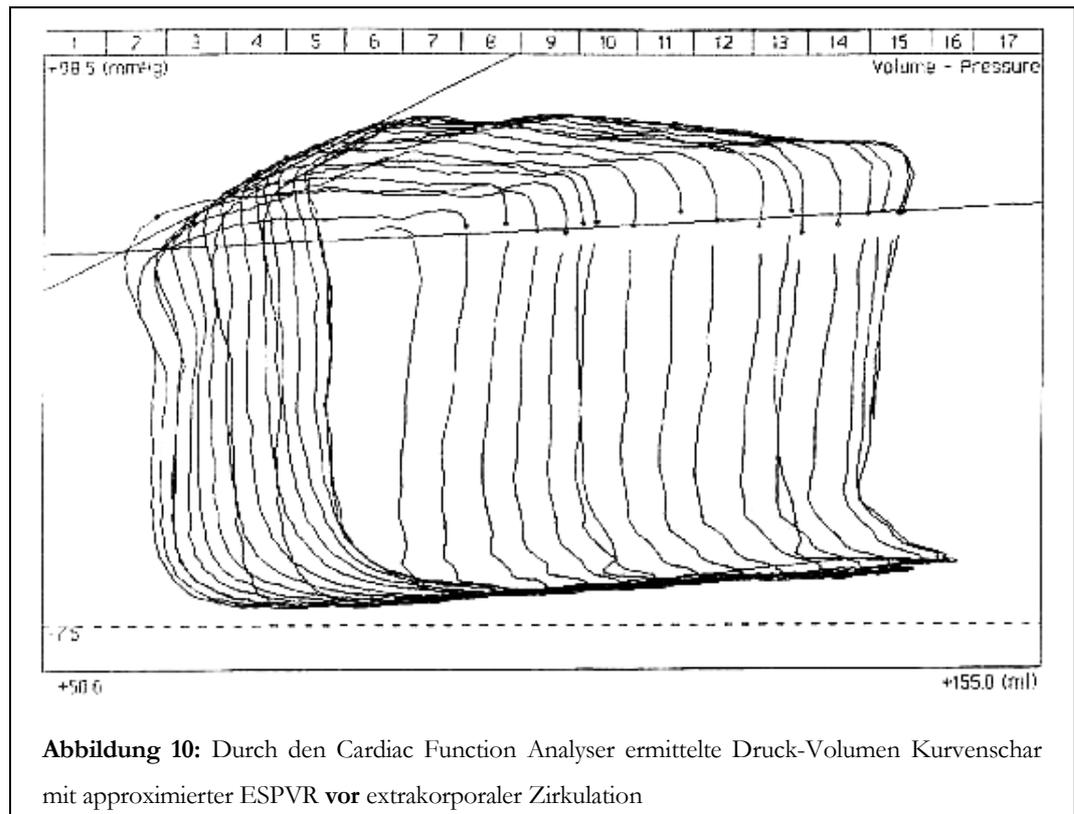


EKZ	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	11	1,80	1,90	1,28	2,80	0,55	0,01
post OP	10	1,60	1,67	1,12	2,68	0,51	

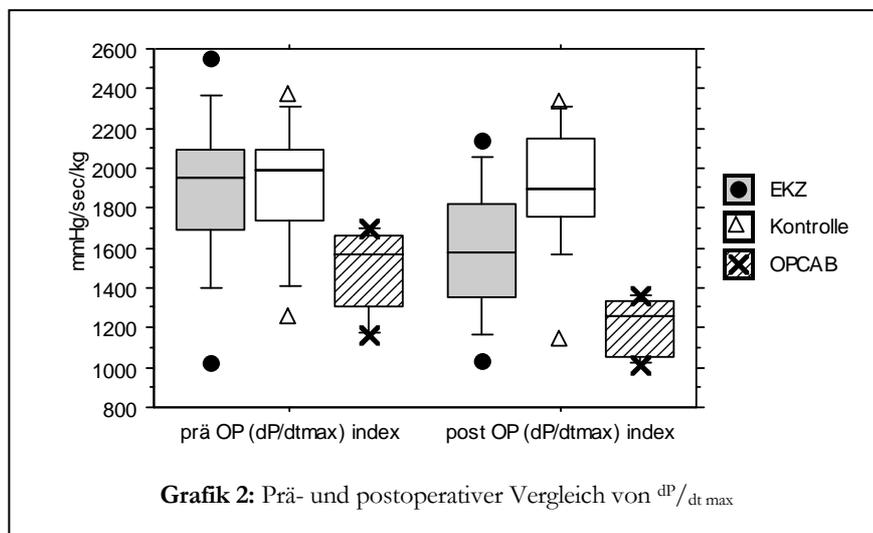
Kontrolle	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	S	p
prä OP	15	1,89	1,87	1,22	2,89	0,46	0,94
post OP	15	1,82	1,87	1,28	2,98	0,48	

OPCAB	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	S	p
prä OP	8	1,83	1,72	1,26	2,12	0,30	0,06
post OP	7	1,66	1,55	0,96	1,90	0,32	

Bezüglich der ESPVR zeigt sich in der EKZ-Gruppe prä- und postoperativ eine signifikante Senkung. In der Kontrollgruppe sowie in der OPCAB-Gruppe lässt sich dieser Unterschied nicht nachweisen. Hier jedoch zeigt sich eine Tendenz.



3.1.1.2 Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit ($\frac{dp}{dt_{max}}$) – [mmHg/sec/kg]



EKZ	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	11	1953,95	1903,50	1027,71	2548,83	390,61	<0,0001
post OP	10	1576,00	1596,10	1037,00	2140,00	339,51	

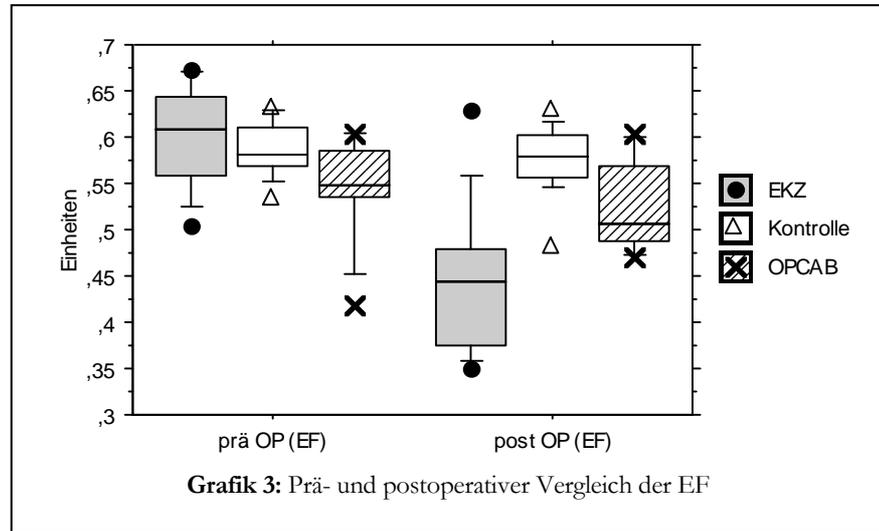
Kontrolle	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	15	1985,98	1919,68	1253,86	2368,63	309,07	0,75
post OP	15	1894,00	1910,87	1137,00	2330,00	316,90	

OPCAB	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	8	1568,63	1492,28	1161,10	1699,79	210,79	0,02
post OP	7	1259,00	1202,00	1017,00	1361,00	145,11	

Bezüglich der maximalen Druckerhöhungsgeschwindigkeit zeigen sich in der EKZ- und in der OPCAB-Gruppe signifikante Unterschiede prä- und postoperativ.

In der Kontrollgruppe ist kein signifikanter Unterschied nachzuweisen.

3.1.1.3 Ejektionsfraktion (EF) – [%]



<i>EKZ</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	11	0,61	0,60	0,50	0,67	0,05	0,0002
post OP	10	0,44	0,44	0,35	0,63	0,08	

<i>Kontrolle</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	P
prä OP	15	0,58	0,59	0,55	0,63	0,03	0,29
post OP	15	0,58	0,58	0,48	0,63	0,04	

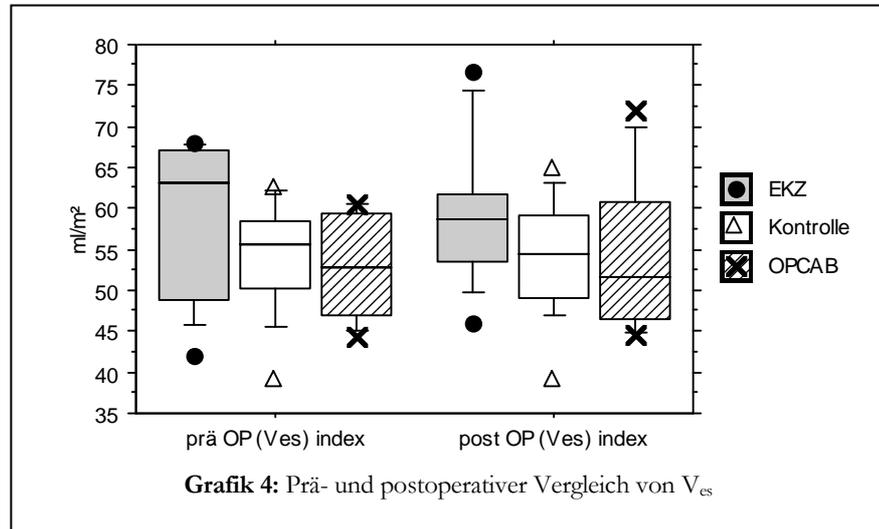
<i>OPCAB</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	8	0,55	0,55	0,42	0,61	0,06	0,65
post OP	7	0,51	0,52	0,47	0,61	0,05	

Bezüglich der Ejektionsfraktion zeigt sich in der EKZ-Gruppe ein signifikanter Unterschied prä- und postoperativ.

In der Kontrollgruppe sowie in der OPCAB-Gruppe ist kein signifikanter Unterschied nachzuweisen.

3.1.2 Volumenparameter

3.1.2.1 Endsystolischer Volumen Index (V_{es} index) – [ml/m²]



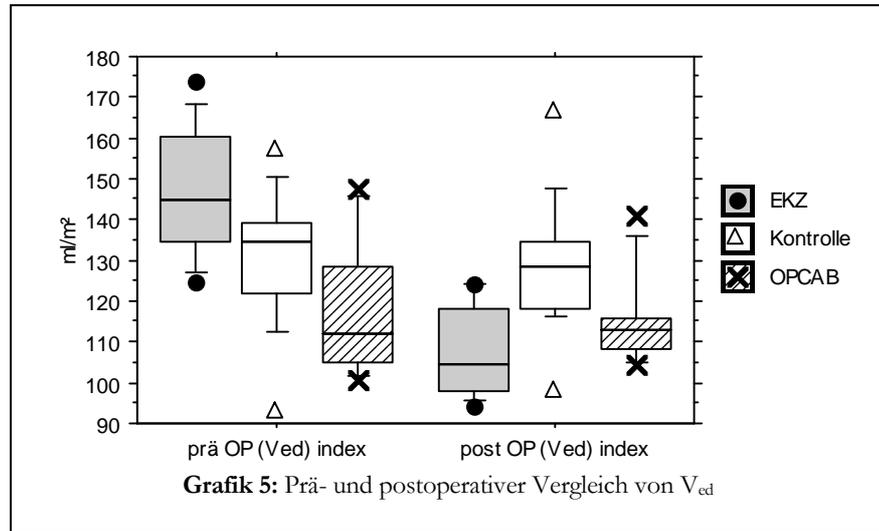
<i>EKZ</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	11	63,23	58,88	41,97	67,93	9,64	0,48
post OP	10	58,79	59,77	46,11	76,75	8,95	

<i>Kontrolle</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	15	55,71	54,28	38,91	62,33	6,59	0,86
post OP	15	54,46	54,43	38,91	64,73	7,01	

<i>OPCAB</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	8	52,87	52,92	44,37	60,62	6,43	0,25
post OP	7	51,53	55,02	44,72	72,08	9,84	

Bezüglich des endsystolischen Volumens lässt sich in keiner Gruppe eine signifikante Änderung nachweisen.

3.1.2.2 Enddiastolischer Volumen Index (V_{ed} index) – [ml/m²]



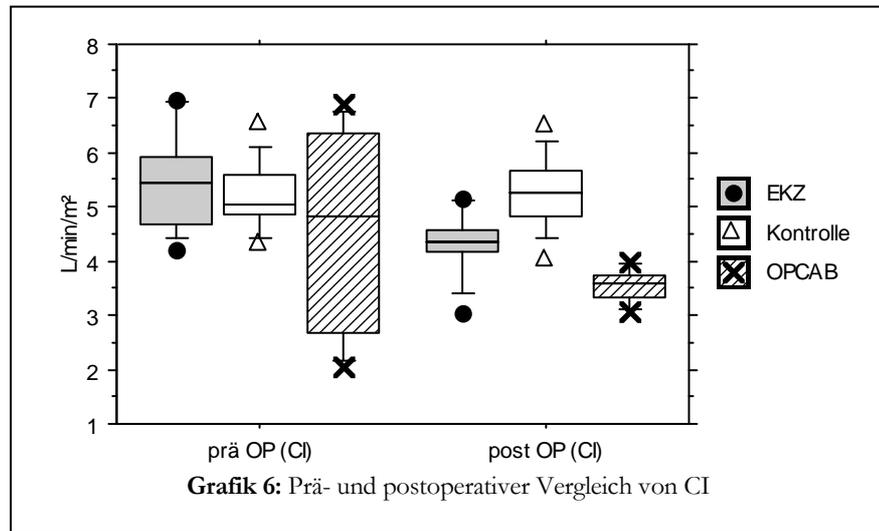
<i>EKZ</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	11	145,03	147,12	124,81	173,84	15,61	<0,0001
post OP	10	104,39	107,78	94,26	124,33	11,03	

<i>Kontrolle</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	14	134,91	134,13	112,39	157,14	12,23	0,43
post OP	15	128,55	128,86	97,90	166,39	15,72	

<i>OPCAB</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	8	112,02	117,46	100,99	147,57	17,30	0,44
post OP	7	113,20	115,21	104,49	140,89	12,07	

Bezüglich des enddiastolischen Volumens zeigt sich in der EKZ-Gruppe eine signifikante Senkung. In der Kontrollgruppe sowie in der OPCAB-Gruppe lassen sich keine signifikanten Änderungen nachweisen.

3.1.2.3 Herzindex (Cardiac Index – CI) – [l/min/m²]



<i>EKZ</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	11	5,43	5,46	4,22	6,99	0,90	0,0004
post OP	10	4,34	4,32	3,04	5,16	0,61	

<i>Kontrolle</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	15	5,06	5,22	4,32	6,53	0,61	0,78
post OP	15	5,25	5,27	4,01	6,51	0,66	

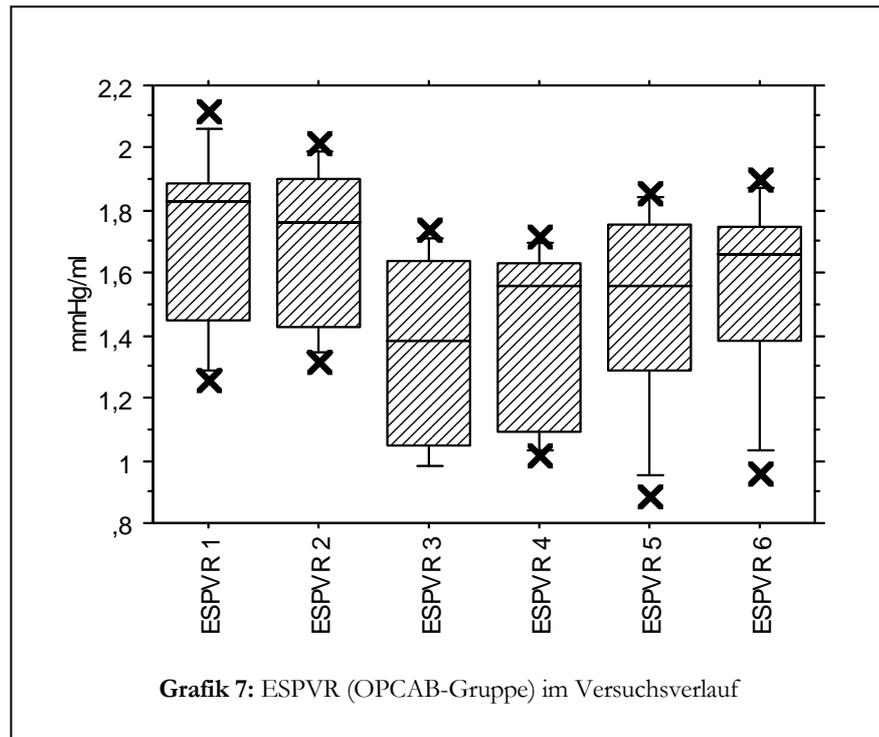
<i>OPCAB</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s	p
prä OP	8	4,84	4,58	2,05	6,92	1,94	0,34
post OP	7	3,57	3,56	3,07	3,99	0,310	

Bezüglich des Herzindex zeigt sich in der EKZ-Gruppe eine signifikante Senkung. In der Kontrollgruppe sowie in der OPCAB-Gruppe lassen sich keine signifikanten Änderungen nachweisen.

3.2 OPCAB – Parameter im Versuchsverlauf

3.2.1 Kontraktilitätsparameter

3.2.1.1 Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) – [mmHg/ml]

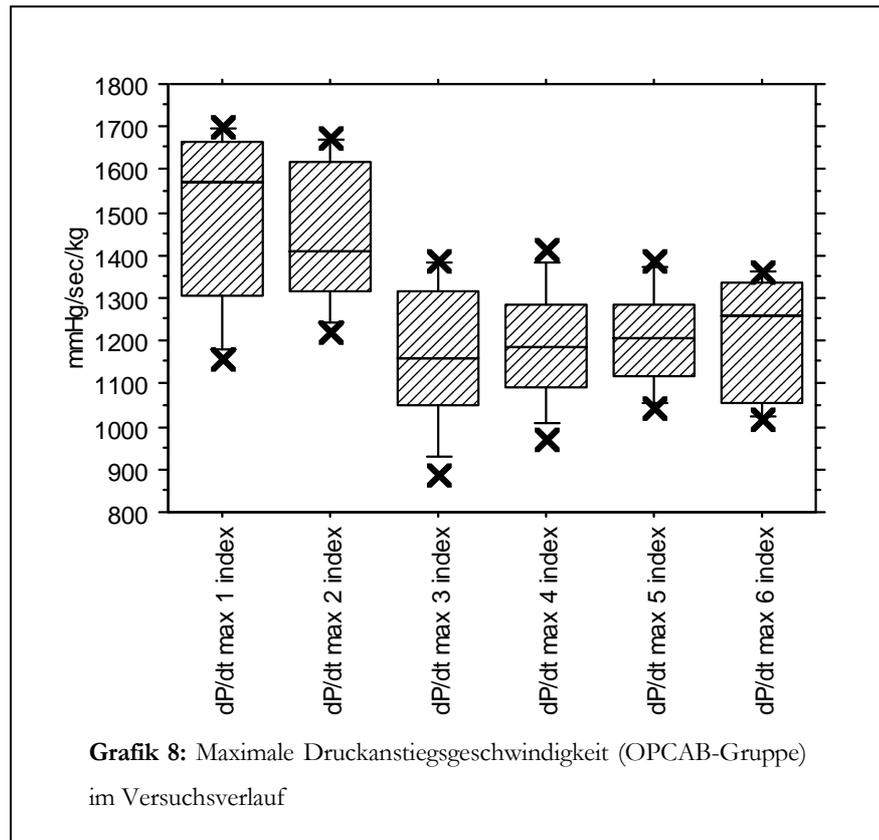


ESPVR		n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s
1	prä OP	8	1,83	1,72	1,26	2,12	0,30
2	prä Anastomose	8	1,76	1,69	1,32	2,02	0,26
3	post Anastomose (5min)	8	1,38	1,36	0,98	1,74	0,32
4	post Anastomose (20min)	8	1,56	1,41	1,02	1,72	0,29
5	post Anastomose (45min)	7	1,56	1,50	0,89	1,86	0,34
6	post OP	7	1,66	1,55	0,96	1,90	0,32

ESPVR	p
1 vs. 2	0,37
2 vs. 3	<0,0001
3 vs. 4	0,36
4 vs. 5	0,42
5 vs. 6	0,28
1 vs. 6	0,06

Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der ESPVR während des Anlegens der Anastomose.

3.2.1.2 Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit ($\frac{dp}{dt_{max}}$) – [mmHg/sec/kg]

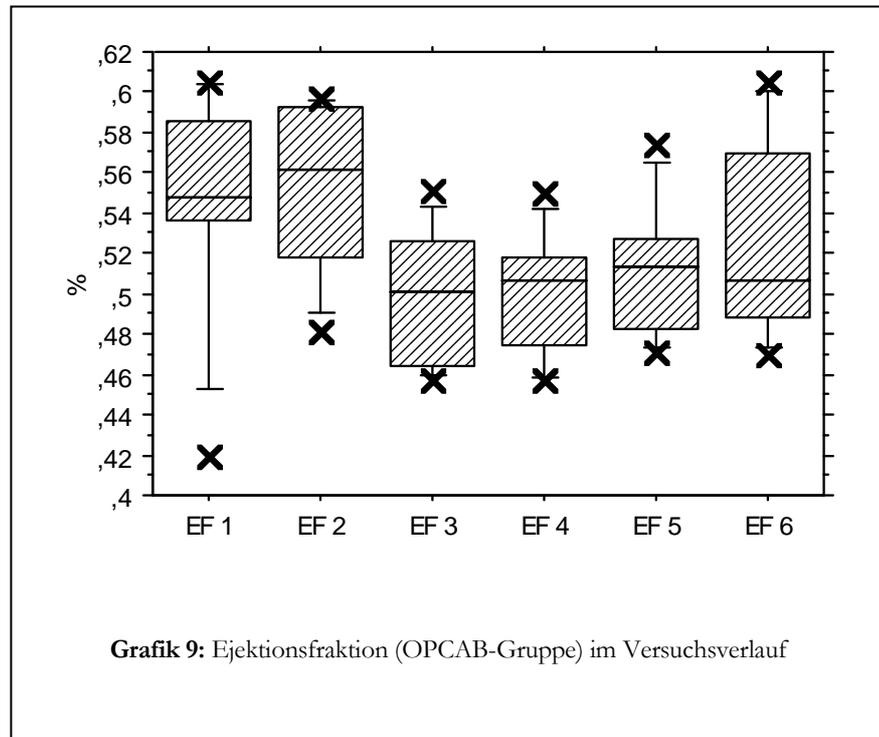


	$\frac{dp}{dt_{max}}$	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s
1	prä OP	8	1568,63	1492,28	1161,10	1699,79	210,79
2	prä Anastomose	8	1409,60	1447,72	1219,96	1677,60	172,00
3	post Anastomose (5min)	8	1157,23	1165,39	891,08	1390,71	171,01
4	post Anastomose (20min)	8	1187,00	1189,21	974,00	1416,21	142,87
5	post Anastomose (45min)	7	1204,75	1207,20	1046,53	1389,76	116,91
6	post OP	7	1259,00	1202,00	1017,00	1361,00	145,11

$\frac{dp}{dt_{max}}$	P
1 vs. 2	0,53
2 vs. 3	<0,0001
3 vs. 4	0,52
4 vs. 5	0,23
5 vs. 6	0,83
1 vs. 6	0,02

Es zeigt sich eine signifikante Senkung der maximalen Druckerhöhungsgeschwindigkeit während des Anlegens der Anastomose sowie, wie schon erwähnt, insgesamt prä- vs. postoperativ.

3.2.1.3 Ejektionsfraktion (EF) – [%]



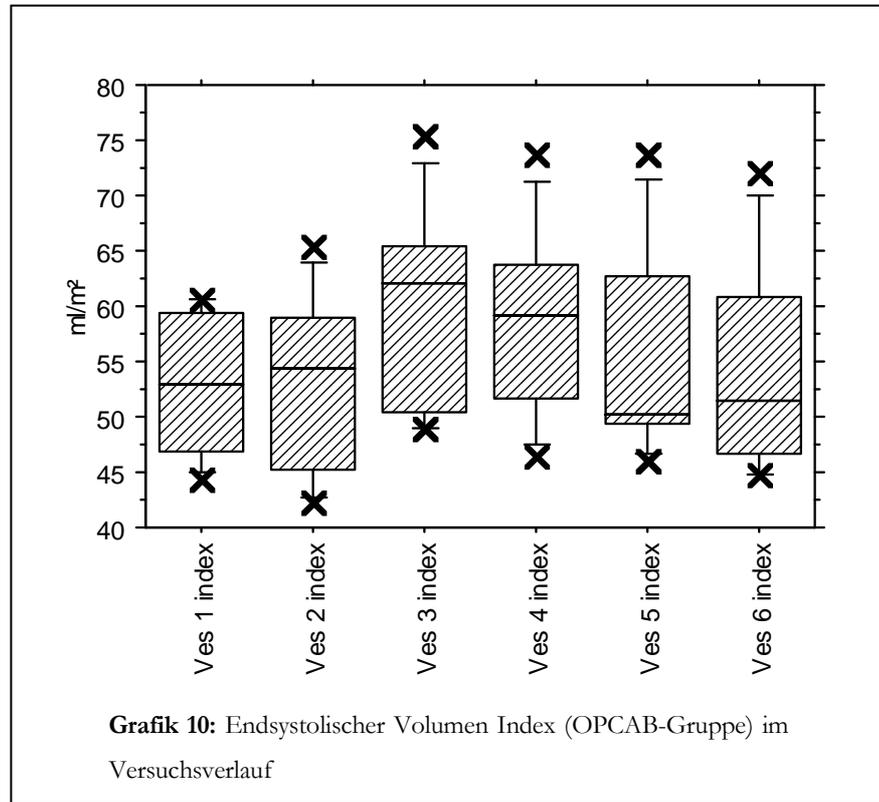
<i>EF</i>	n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s
1 prä OP	8	0,55	0,55	0,42	0,61	0,06
2 prä Anastomose	8	0,56	0,55	0,48	0,60	0,04
3 post Anastomose (5min)	8	0,50	0,50	0,46	0,55	0,04
4 post Anastomose (20min)	8	0,51	0,50	0,46	0,55	0,03
5 post Anastomose (45min)	7	0,51	0,51	0,47	0,57	0,04
6 post OP	7	0,51	0,52	0,47	0,61	0,05

dp / dt_{max}	P
1 vs. 2	0,60
2 vs. 3	0,0001
3 vs. 4	0,86
4 vs. 5	0,48
5 vs. 6	0,27
1 vs. 6	0,65

Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der Ejektionsfraktion während des Anlegens der Anastomose.

3.2.2 Volumenparameter

3.2.2.1 Endsystolischer Volumen Index (V_{es} index) – [ml/m²]

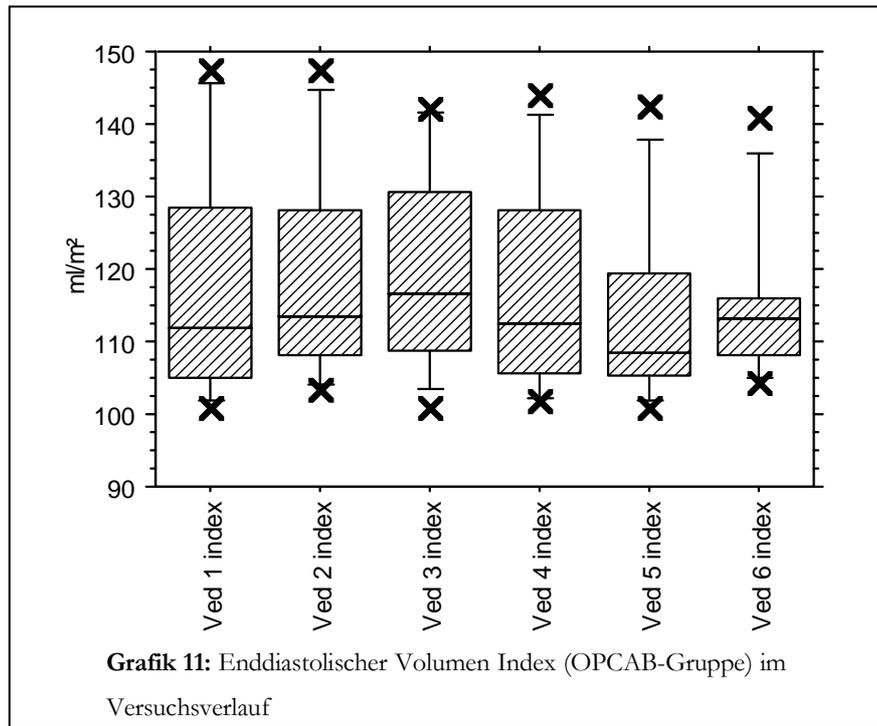


<i>Ves index</i>		n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s
1	prä OP	8	52,87	52,92	44,37	60,62	6,43
2	prä Anastomose	8	54,28	53,09	42,32	65,52	8,22
3	post Anastomose (5min)	8	62,05	59,97	48,92	75,35	9,43
4	post Anastomose (20min)	8	59,21	58,66	46,42	73,71	8,77
5	post Anastomose (45min)	7	50,11	56,23	46,12	73,71	10,11
6	post OP	7	51,53	55,02	44,72	72,08	9,84

<i>Ves index</i>	p
1 vs. 2	0,90
2 vs. 3	<0,0001
3 vs. 4	0,10
4 vs. 5	0,39
5 vs. 6	0,17
1 vs. 6	0,25

Es zeigt sich eine signifikante Zunahme des endsystolischen Volumens während des Anlegens der Anastomose.

3.2.2.2 Enddiastolischer Volumen Index (V_{ed} index) – [ml/m²]



<i>Ved index</i>		n	\bar{x}_z	\bar{x}	Min	Max	s
1	prä OP	8	112,02	117,46	100,99	147,57	17,30
2	prä Anastomose	8	113,50	118,80	103,42	147,54	15,73
3	post Anastomose (5min)	8	116,65	119,41	101,02	142,08	14,88
4	post Anastomose (20min)	8	112,40	117,32	102,03	144,14	15,20
5	post Anastomose (45min)	7	108,32	114,47	101,02	142,51	14,18
6	post OP	7	113,20	115,21	104,49	140,89	12,07

<i>Ved index</i>	p
1 vs. 2	0,35
2 vs. 3	0,76
3 vs. 4	0,27
4 vs. 5	0,84
5 vs. 6	0,66
1 vs. 6	0,44

Es zeigt sich keine signifikante Änderung des enddiastolischen Volumens im Versuchsverlauf.

Kapitel 4

DISKUSSION

Die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation mit der Herz-Lungen-Maschine war ein Meilenstein in der Geschichte der Herzchirurgie. Erst durch diese Methode war es möglich geworden, Patienten sicher während einer Operation zu führen und die für den Organismus wichtige Herz- und Lungenfunktion künstlich zu ersetzen. Die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation führte zu einem weiteren Ausbau der kardiochirurgischen Möglichkeiten; sei es über Herzklappenersatz, Korrektur frühkindlicher Fehlbildungen bis hin zur Herztransplantation.

In der Regel erholen sich Patienten nach einer extrakorporalen Zirkulation gut. Dennoch sind heute Mechanismen bekannt, welche zeigen, dass nicht nur die Herzoperation selbst, sondern auch das Verfahren der extrakorporalen Zirkulation zu Morbidität und Mortalität eines Patienten beitragen können ^[46].

So kommt es, dass der Organismus das extrakorporale System mit seinen künstlichen Oberflächen als körperfremd erkennt. Die Folge ist eine von ihm selbst eingeleitete systemische Entzündungsreaktion.

Mit Hilfe verschiedener Mediatoren versucht sich der Körper gegen die Fremdoberflächen zur Wehr zu setzen. Diese Fehlregulationen nehmen u.a. Einfluss auf verschiedene Organe - eine multiple Organdysfunktion kann resultieren.

Weitere Nebenwirkungen der extrakorporalen Zirkulationen sind die Aktivierung der Komplementkaskade sowie des Gerinnungssystems mit ebenfalls überschießenden Folgereaktio-

nen für den Organismus ^[7, 28, 46, 47, 81]. Hinzu kommen Embolien, welche nicht selten zu einer neurologischen Störung führen können.

Wegen all dieser Reaktionen und in Anbetracht der Tatsache, dass aufgrund der Entwicklungen innerhalb der interventionellen Kardiologie in den letzten Jahren immer mehr Patienten mit komplizierten Koronarmorphologien und mehreren Begleiterkrankungen sowie u.a. stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion einem herzchirurgischen Eingriff vorgestellt werden, stellt sich die Frage, inwieweit das Trauma einer Bypassoperation verringert werden kann.

In der Herzchirurgie haben sich mittlerweile so genannte minimalinvasive Operationstechniken etabliert, welche in der Koronarchirurgie ein Operieren ohne Herz-Lungen-Maschine ermöglichen. Ein bereits anerkanntes minimalinvasives Verfahren ist das OPCAB-Verfahren. Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei der OPCAB-Technik die Auswirkungen auf den Organismus, wie sie bei der extrakorporalen Zirkulation entstehen können, deutlich vermindert sind bzw. gar nicht auftreten ^[3, 14, 59, 60].

Dies trifft zum einen auf die so genannten Hochrisikopatienten zu, zum anderen aber auch auf Patienten, welche eine deutlich geringere „predicted mortality“ aufweisen. Auch hier zeigen einige Studien signifikant bessere Ergebnisse ^[52].

Schwere Komplikationen des Postperfusionssyndroms sowie neurologische Störungen bzw. Störungen des Blutgerinnungssystems waren z.B. deutlich vermindert aufgetreten ^[3, 14, 59]. Hinzu kamen die Vorteile einer verkürzten Liegezeit der Patienten im Krankenhaus ^[49].

Dennoch bietet die OPCAB-Technik nicht nur Vorteile. Ein Nachteil ist vor allem, dass das Verfahren praktisch nur von erfahrenen Herzchirurgen durchgeführt werden kann. Aufgrund der ständigen Bewegung des Herzmuskels kann es zu unpräzisen Stichen bei der Anastomo-

sennaht kommen. Gerade dies hängt sehr stark von der Erfahrung des Operateurs ab. Hinzu kommt, dass man in einigen Fällen eine inkomplette Revaskularisation in Kauf nehmen muss. Beispielsweise wenn eine Stenose weit distal im Gefäß liegt, das Gefäß an dieser Stelle jedoch schon ein so geringes Lumen aufweist, was eine Naht unter der Bewegung des Herzmuskels unmöglich macht. In manchen Fällen muss hier über Möglichkeit des Umstiegs auf die extrakorporale Zirkulation innerhalb der Operation nachgedacht werden.

Welche Auswirkungen jedoch die eine OPCAB-Operation auf die Myokardleistung an sich ausübt, wurde bisher in keiner Studie beschrieben.

Kann die OPCAB-Methode zu geringeren Schäden am Myokard führen als eine Bypass-Operation mit der Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen, so wie sie z.B. in den U.S.A. durchaus häufig durchgeführt wird?

Ein guter Parameter, welcher dabei die Myokardleistung beschreiben kann, ist die Kontraktilität des Herzmuskels. Sie gibt Auskunft über die Kraft des Herzmuskels zu einer bestimmten Zeit. Bei Schäden im Myokard verändert sie sich – sie nimmt ab. Zur Beschreibung der Kontraktilität eignet sich die endsystolische Druck-Volumen Beziehung (ESPVR), da sie lastunabhängig ist.

Um sie zu bestimmen, wurde in dieser Arbeit die Leitfähigkeitsmethode mittels eines Cardiac Function Analysers verwendet. Diese Technik zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus ^[54, 64] und ist deshalb anderen Methoden gegenüber wie z.B. der Echokardiographie oder der indirekten Kontraktiliätsbestimmung über den Cardiac Output mit Hilfe der Thermodilutionsmethode deutlich überlegen.

Die Genauigkeit der Volumenbestimmung mit dem Conductance-Katheter wurde schon mehrfach und unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Sie wurde einerseits in vitro an

isoliert schlagenden Herzen ^[18] und in vivo untersucht. Sie wurde verglichen mit anderen Methoden z.B. zur Bestimmung des Schlagvolumens (mittels elektromagnetischer Flow-Messung ^[9]) oder des Herz-Zeit-Volumens und des Ventrikelvolumens (Thermodilution bzw. Kontrast-Ventrikulographie) ^[10]. Ebenso wurde die mit dem Conductance-Katheter durchgeführte kontinuierliche intraventrikuläre Volumenmessung im Vergleich mit der intraventrikulären Volumenmessung durch einen Ballon am isolierten Hundeherzen untersucht ^[18].

Wie bereits erwähnt, zeigten diese Studien eine hohe Korrelation zwischen den mit dem Conductance-Katheter gemessenen Volumina verglichen mit den erwähnten Methoden.

Die Conductance-Katheter-Technik wird in der Literatur als eine im physiologischen Bereich genaue Methode zur Bestimmung von relativen Volumenänderungen und somit von Druck-Volumen-Beziehungen zur Erfassung der myokardialen Kontraktilität angesehen ^[2, 40, 50, 55, 77].

Ein Vorteil der Leitfähigkeitsmethode ist vor allem das kontinuierliche Echtzeitmonitoring des Herzens während des gesamten Versuchs. Ferner wurde sie bereits im Menschen validiert ^[82].

Dennoch herrscht keine völlige Übereinstimmung mit den realen intraventrikulären Volumina und den mit dem Conductance-Katheter gemessenen. U.a. ist dies abhängig von Faktor α . Dieser Faktor resultiert aus der Annahme, dass die elektromagnetischen Wellen nicht exakt parallel im Ventrikel verlaufen ^[57], was allerdings eine Voraussetzung für die Berechnung des linksventrikulären Volumens aus den gemessenen Spannungszuständen ist.

Dieses Problem konnte durch die Einführung eines zweiten elektrischen Feldes mit entgegengesetzter Polarität bei gleicher Frequenz und Phase verbessert werden. Baan beschrieb dies als „Dual Field“-Technik ^[71, 72].

Arbeiten zur Kontraktilitätsveränderung des Myokards mittels der Leitfähigkeitsmethode beschränkten sich jedoch auf Veränderungen nach Katecholaminapplikation. Die Frage der Veränderungen während einer OPCAB-Operation bzw. nach extrakorporaler Zirkulation blieb bisher unbeantwortet.

Um dieser Fragestellung auf den Grund zu gehen, führten wir Herzoperationen nach standardisiertem Versuchsablauf am Tiermodell durch. Besonders eignete sich hierfür das Schwein, da es aufgrund ähnlicher Anatomie und Physiologie zum Menschen eine gute Interpretation der Ergebnisse zulässt^[23, 69]. Die Durchführbarkeit einer extrakorporalen Zirkulation am Schwein wurde schon in mehreren Arbeiten beschrieben^[65, 80].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen im prä- und postoperativen Vergleich einen eindeutigen Unterschied in der EKZ-Gruppe. Bei allen drei bestimmten Kontraktilitätsparametern ist die Abnahme der Kontraktilität jeweils hochsignifikant. Dabei ist die Ejektionsfraktion (EF) stark abhängig von Veränderungen des endsystolischen Volumens (V_{es}) sowie der Abnahme des enddiastolischen Volumens (V_{ed}). In dieser Gruppe konnte eine signifikante Abnahme des enddiastolischen Volumens gezeigt werden. Insgesamt resultiert daraus eine deutlich verminderte Herzleistung, welche in einer Abnahme des Herzindex zum Ausdruck kommt (Der Herzindex bezieht das Herzminutenvolumen auf die Körperoberfläche).

In der Kontrollgruppe hingegen lässt sich bei keinem der Parameter eine Änderung nachweisen. Dies verdeutlicht den Einfluss, welchen die extrakorporale Zirkulation auf das Myokard ausübt.

Interessant stellt sich das Ergebnis des prä- und postoperativen Vergleichs in der OPCAB-Gruppe dar. Auch hier kommt es zu keiner Abnahme der Kontraktilität. Dies verdeutlichen die Werte ESPVR und Ejektionsfraktion, welche sich nicht signifikant verändern.

Allerdings zeigt sich in dieser Gruppe eine signifikante Abnahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit. Dieses Ergebnis ist im Vergleich jedoch nicht ganz eindeutig, da die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit vorlastabhängig ist, eine signifikante Änderung der Volumenparameter V_{es} vor allem aber V_{ed} allerdings nicht zu verzeichnen ist. Eventuell könnte hier ein Versuch mit höherer Versuchstierzahl eine eindeutigere Klärung bringen.

Betrachtet man die OPCAB-Gruppe im Versuchsverlauf, sieht man eine Abnahme der Kontraktilität des Herzmuskels in dem Moment, in dem die Anastomose angelegt wird. Gleichzeitig kommt es hier zu einem signifikanten Anstieg des endsystolischen Volumens V_{es} , da der Ventrikel das ankommende Volumen nicht mehr austreiben kann. Eine Änderung des enddiastolischen Volumens V_{ed} lässt sich im gesamten Versuchsablauf nicht nachweisen.

Während einer „OPCAB-Operation“ kommt es für kurze Zeit zu einer Ischämie des Myokards. Vor allem ist hier das Areal des Herzmuskels, welches innerhalb des Versorgungsgebietes des zu operierenden Herzkranzgefäßes liegt, besonders gefährdet. In der Phase, in der das Gefäß durch die so genannten „Okkluder“ abgeklemmt wird, kommt es zu einer Minderversorgung des Muskels hinter der abgeklemmten Stelle. Dies kann bereits ausreichen, den Herzmuskel zu schädigen. Trotz Einlage eines kleinen Shunts kann es weiterhin zu einer Beeinflussung der Kontraktilität kommen, falls es durch das verminderte Lumen zu einer weiteren Abnahme des Blutflusses hinter dem Shunt kommt. Beim Menschen kann dies durch arteriosklerotisch veränderte Koronarien weiter verstärkt werden.

Die Herzleistung (Herzindex) nimmt im prä- und postoperativen Verlauf in dieser Gruppe nicht ab. Der Ventrikel scheint sich zu erholen.

Der Grund für eine Abnahme der Kontraktilität innerhalb der EKZ-Gruppe ist sicherlich einem multifaktoriellen Geschehen zuzuordnen.

Eine verminderte Koronarperfusion, wie sie bei nichtpulsatilem Blutfluss während der extrakorporalen Zirkulation vorkommt sowie ein möglicher aufgrund der systemischen Entzündungsreaktion entstehender Membranschaden mit der Folge eines intrazellulären Ödems^[29] können zu einer Abnahme der Kontraktilität führen. Ebenso der in dieser Arbeit nicht untersuchte, aber bei der herkömmlichen Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine möglich vorkommende Reperfusionsschaden.

Das bei erniedrigtem Herzindex zusätzlich abnehmende enddiastolische Volumen ist pathognomisch für die verminderte linksventrikuläre Myokardkontraktilität und dokumentiert die Unfähigkeit des Ventrikels, über eine enddiastolische Volumensteigerung eine Steigerung der Kontraktilität zu erreichen.

Die gefundenen Ergebnisse dieser Arbeit am Tiermodell lassen sich insgesamt sicherlich nur eingeschränkt auf das menschliche Herz übertragen. In der Studie wurden teilweise sehr kleine Schweine mit einem geringen Körpergewicht und kleiner Körperoberfläche operiert. Aufgrund des kleinen Schweineherzens war es dann nicht möglich, den kompletten Ventrikel mit fünf Segmenten auszumessen. Hier wurde der Ventrikel in vier Segmente „zerlegt“ und mit der Leitfähigkeitsmethode ausgemessen. Möglicherweise impliziert dies eine gewisse Ungenauigkeit der Ergebnisse.

Weitere Ungenauigkeiten ergeben sich aus der Geometrie des linken Ventrikels. Zum einen ist der Ventrikel selbst unsymmetrisch, zum anderen interindividuell verschieden. Um diese Abweichungen zu minimieren, wurde α mittels einer unabhängigen Methode für jedes Tier neu bestimmt. Dies war mit der Kalibrierung des Herz-Zeit-Volumens, welches mit der

Conductance-Katheter Methode ermittelt wurde und dem Herz-Zeit-Volumen, welches mittels der Thermodilutionsmethode bestimmt wurde, möglich.

Verschiedene Arbeiten über die Conductance-Katheter-Technik zeigen bei extremen Volumina Ungenauigkeiten in den Werten, welche der Conductance-Katheter errechnet ^[4, 13]. Ein nicht lineares Verhalten von α wurde bei sehr großen Vorlaständerungen beschrieben ^[17]. Auch das sind Beispiele, welche zu Ungenauigkeiten durch die Conductance-Katheter-Technik führen könnten.

Insgesamt zeigte sich das Schwein als ein äußerst sensibles Tier, welches schon bei geringsten Anzeichen von Stress aus voller Gesundheit heraus einen Herzinfarkt erleiden konnte.

Zwei Versuchstiere mussten deshalb komplett aus der Auswertung ausgeschlossen werden, da sie bereits vor Versuchsbeginn, direkt nach der Prämedikation, verstarben.

Bei zwei weiteren Versuchstieren trat während der extrakorporalen Zirkulation plötzlich Kammerflimmern auf. Diese Tiere mussten bis zur Wiederherstellung der vollen Kreislauf-tätigkeit teilweise mehrfach defibrilliert werden. Hier ist eine Ischämie des Herzmuskels mit Auswirkungen auf die Kontraktilität denkbar.

In der EKZ-Gruppe sowie in der OPCAB-Gruppe verstarb jeweils ein Tier vorzeitig innerhalb des Versuches, so dass die vollständigen Wertepaare zur weiteren Auswertung fehlen.

Möglicherweise reagiert das menschliche Herz diesbezüglich weniger sensibel und führt deshalb zu anderen Resultaten. Insbesondere in der OPCAB-Gruppe wären weitere Studien am Menschen von Interesse, um zu prüfen, ob es auch hier zu einer Abnahme der Kontraktilität kommt, wenn eine Anastomose angelegt wird.

Trotz „Preconditioning“ (Gewöhnung des Herzmuskels an Ischämiezeiten durch mehrfach kurze Unterbrechung des Blutflusses) kam es in unseren Versuchen zu einer Abnahme der Kontraktilität innerhalb der sicherlich sensibelsten Phase während einer OPCAB-Operation.

Eine Operation am Menschen läuft diesbezüglich unter anderen Voraussetzungen ab: Oftmals ist das Myokard aufgrund der zu operierenden Stenose der Koronararterie schon vorgeschädigt; zum anderen ist es dadurch zusätzlich bereits an eine Minderversorgung gewöhnt. Möglich ist also, dass Versuche am Menschen zu gar keiner Abnahme der Kontraktilität führen, während die Anastomose angelegt wird.

Die Ergebnisse dieser Arbeit implizieren, dass die extrakorporale Zirkulation alleine schon den Herzmuskel schädigt.

Die Risiken dazu, wie z.B. der non-pulsatile Fluss während der extrakorporalen Zirkulation, die Veränderungen im Komplement- und Gerinnungssystem, die Mikroembolien sowie der möglicherweise entstehende Reperfusionsschaden, sind bekannt. Hinzu kommen die bereits erwähnten Gefahren des Postperfusionssyndroms für den Organismus.

Betrachtet man sich dies insgesamt, ist es sicherlich erstrebenswert, auf die extrakorporale Zirkulation so weit wie möglich zu verzichten ^[19, 26].

Diese Überlegungen führten bereits zur Erweiterung der kardiochirurgischen Operationstechniken hin zur minimalinvasiven Chirurgie.

Die OPCAB-Methode bietet den Vorteil einer sofortigen Wiederherstellung der Koronarperfusion nach Anlage der zu operierenden Gefäßanastomose und zwar für jedes einzelne zu operierende Koronargefäß. In der herkömmlichen Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation ist die Wiederherstellung der Koronarperfusion dagegen erst nach Anastomose aller zu operierenden Koronarien nach anschließender Reperfusionphase möglich. Dabei kann

die Freisetzung von Sauerstoffradikalen während der Reperfusionphase zu einer zusätzlichen inflammatorischen Reaktion im gesamten Organismus sowie am Herzen selbst führen [35, 61].

Sicherlich kann in der Herzchirurgie nicht ganz auf die extrakorporale Zirkulation verzichtet werden. Dazu hat sich diese Methode auch über viele Jahre als eine gute Methode vor allem bei komplexen oder schwierigen Herzoperationen bewährt. Dennoch eröffnet die OPCAB-Methode, welche bisher zumindest in der Koronarchirurgie einen Verzicht auf die extrakorporale Zirkulation erlaubt, in der Überlegung möglichst geringe Operationstraumata zu setzen, neue Chancen und Möglichkeiten, das kardiale Risiko sowie das Risiko für den gesamten Organismus zu senken.

Die Weiterentwicklung der OPCAB-Methode durch z.B. verbesserte Shunts könnte dazu führen, dass die hier gefundene Kontraktilitätsminderung während des Anlegens der Anastomose in Zukunft vermieden werden kann.

Langzeitergebnisse hinsichtlich einer Bypass-Offenheitsrate sowie der Nachweis der Qualität einer am schlagenden Herzen angefertigten Gefäßverbindung bleiben jedoch noch abzuwarten.

Kapitel 5

ZUSAMMENFASSUNG

ZIELSETZUNG:

In heutiger Zeit beobachtet man in allen Bereichen der Chirurgie den Trend zu weniger traumatischen Operationen im Sinne einer minimalinvasiven Chirurgie.

In der Herzchirurgie ist eines dieser Verfahren die OPCAB-Methode, eine Bypassoperation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (off pump coronary artery grafting).

Um eventuelle Vorteile dieser Methode auf die Kontraktilität des Herzmuskels zu untersuchen, wurde sie mit einer Bypassoperation unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation verglichen. Dazu wurde ein Leitfähigkeitskatheter verwendet, welcher die linksventrikuläre Funktion mit Hilfe von Druck-Volumen-Beziehungen vor und nach der Operation erfassen kann.

METHODEN:

34 Yorkshire Duroc Schweine wurden sternotomiert und anschließend der jeweiligen OP-Methode zugeführt. Der Leitfähigkeitskatheter wurde in den linken Ventrikel eingeführt. Die Kontraktilitätsparameter wurden prä- und postoperativ gemessen. Eine Gruppe (n=11) wurde für eine Stunde einer normothermen extrakorporalen Zirkulation ausgesetzt. Eine zweite Gruppe (n=8) wurde nach der OPCAB-Methode operiert. Die dritte Gruppe (n=15) diente als Kontrollgruppe ohne Operation und extrakorporale Zirkulation.

ERGEBNISSE:

In der EKZ-Gruppe zeigt sich postoperativ bei allen bestimmten Kontraktilitätsparametern (ESPVR [$p=0,01$], dp/dt_{max} [$p<0,0001$] & EF [$p<0,0002$]) ein signifikanter Kontraktilitätsverlust des Herzmuskels. Hinzu kommt ein signifikanter Abfall des Herzindex [$p=0,0004$].

In der OPCAB-Gruppe ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der ESPVR [$p=0,06$] sowie der EF [$p<0,65$] nachzuweisen. Ebenso kommt es nicht zu einem Abfall des Herzindex [$p=0,34$].

Nicht ganz eindeutig stellt sich in unseren Versuchen das Ergebnis von dp/dt_{max} [$p=0,02$] dar. Es zeigt einen signifikanten Unterschied, obwohl dieser von der ESPVR sowie der EF nicht wiedergegeben wird.

Im intraoperativen Vergleich zeichnet sich insgesamt ein signifikanter Abfall der Herzmuskelkontraktilität während des Anlegens der Anastomose ab.

In der Kontrollgruppe ist bei keinem der bestimmten Parameter im prä- und postoperativen Vergleich eine Änderung nachzuweisen (ESPVR [$p=0,94$], dp/dt_{max} [$p=0,75$], EF [$p=0,65$], CI [$p=0,78$]).

SCHLUSSFOLGERUNG:

Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation führt zu einer signifikanten postoperativen Einschränkung der linksventrikulären Funktion.

Die OPCAB-Methode führt in der sensiblen Phase des Anlegens der Gefäßanastomose ebenfalls zu einer Einschränkung der Herzmuskelkontraktilität, dennoch sind die Auswirkungen im Vergleich zur extrakorporalen Zirkulation deutlich reduziert. Im prä-

/postoperativen Vergleich lässt sich kein Kontraktilitätsverlust nachweisen. Es kommt nicht zu einem Abfall der Herzleistung.

Diese Studie zeigt somit einen eindeutigen Vorteil der OPCAB-Methode hinsichtlich Kontraktilität und liefert damit ein zusätzliches Argument zur weiteren Verbesserung dieser OP-Methode.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aevermann, D.: **Eingeschränkte myokardiale Kontraktilität bei Patienten mit Aorteninsuffizienz und grenzwertiger Pumpfunktion. Eine nicht-invasive Bestimmung der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung.** Dissertation, Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie) der Medizinischen Universität Heidelberg (1981)
2. Al-Khalidi, A.H., Townend, J.N., Bonser, R.S., Coote, J.H.: **Validation of the conductance catheter method for measurement of ventricular volumes under varying conditions relevant to cardiac surgery.** Am J Cardiol 82: 1248-1252 (1998)
3. Al-Ruzzeh, S., George, S., Yacoub, M., Amrani, M.: **The clinical outcome of off-pump coronary artery bypass surgery in the elderly patients.** Eur J Cardiothorac Surg 20(6): 1152-1156 (2001)
4. Applegate, R.J., Cheng, C.P., Little, W.C.: **Simultaneous conductance catheter and dimension assessment of left ventricular volume in the intact animal.** Circ 81: 638-648 (1990)
5. Arentzen, C.R., Rankin, J.S., Anderson, P.A., Feezor, M.D., Anderson, R.W.: **Force-frequency characteristics of the left ventricle in the conscious dog.** Circ Res 42: 64-71 (1978)
6. Asai, T., Tabata, S., Shiozawa, H.: **Early results and new indication of the off-pump coronary artery bypass (OPCAB).** Kyobu Geka 54(4): 293-7 (Apr 2001)

7. Asimakopoulos, G., Smith, P.L.C., Ratnatunga, C.P., Taylor, K.M.: **Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass.** *Ann Thorac Surg* 68: 1107-1115 (1999)
8. Aybek, T.: **Patient wach – Bypassoperation am offenen Herzen.** *Hessisches Ärzteblatt* 2/2002: 86-87
9. Baan, J., Aouw Joung, T.T., Kerkhof, P.L.M., Moene, R.J., Van Fijk, A.D., van der Velde, E.T., Koops, V.J.: **Continuous stroke volume and cardiac output from intraventricular dimensions obtained with impedance catheter.** *Cardiovasc Res* 15: 328-334 (1981)
10. Baan, J., van der Velde, E.T., Bruin, H.G., Smeenk, G.J., Koops, J., van Duk, A.D., Temmermann, D., Senden, J., Buis, B.: **Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter.** *Circulation* 70, No.5: 812-823 (1984)
11. Baan, J., van der Velde, E.T., Steendijk, P.: **Ventricular pressure-volume relations in vivo.** *Eur Heart J.* 13: Suppl. E 2-6 (1992)
12. Biswas, S., Clements, F., Diodato, L., Hughes, G.C., Landolfo, K.: **Changes in systolic and diastolic function during multivessel off-pump coronary bypass grafting.** *Eur J Cardiothorac Surg* 20(5): 913-7 (Nov 2001)
13. Boltwood, C.M., Appleyard, R.F., Glantz, S.A.: **Left ventricular volume measurement by conductance catheter in intact dogs.** *Circ* 80: 1360-1377 (1989)
14. Bowles, B.J., Lee, J.D., Dang, C.R., Taoka, S.N., Johnson, E.W., Lau, E.M., Nekomoto, K.: **Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results.** *Chest* 119(1): 25-30 (Jan 2001)

15. Bruckenberger, E.: **Herzbericht 2001 mit Herztransplantationchirurgie.** 14. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesbehörden der Länder (AOLG), Hannover, September 2002, 174 Seiten, kartoniert
16. Buchwald, D., Klak, K.: **Historie zur Extrakorporalen Zirkulation.** Ruhr-Universität Bochum
17. Burkhoff D.: **The conductance method of left ventricular volume estimation: Methodologic limitations put into perspective.** *Circulation* 81,703-706 (1990).
18. Burkhoff, D., van der Velde, E.T., Kass, D., Baan, J., Maughan, W.L.: **Accuracy of volume measurement by conductance catheter in isolated, ejecting canine hearts.** *Circ* 72: 440-447 (1985)
19. Calafiore, A.M., Di Mauro, M., D'Alessandro, S., Pano, M., Bivona, A., Pelini, P.: **Myocardial Revascularization with and without Cardiopulmonary Bypass. Impact of the strategy on early outcome.** CTT Cardiothoracic Techniques and Technologies VII, oral presentation
20. Campbell, F. W.; Addonizio, V. P.: **Platelet function alterations during cardiopulmonary bypass.** Ellison, Jobes ed.: *Effective Hemostasis in cardiac surgery* 1 Ed. Philadelphia: Sanders 85 (1985)
21. Cassidy, S.C., Teitel, D.F.: **The conductance catheter technique for measurement of left ventricular volume in young piglets.** *Pediatr Res* 31: 85-90 (1992)
22. Clark, R. E.; Brillman J.; Davis D. A.; et. al. : **Microemboli during coronary artery bypass grafting : Genesis and effect on outcome.** *J Thorac Surg* 51: 529 (1991)
23. Corin, W.J., Swindle, M.M., Spann, J.F. Jr., Nakano, K., Frankis, M., Biedermann, R.W., Smith, A., Taylor, A., Carabello, B.A.: **Mechanism of decreased forward**

- stroke volume in children and swine with ventricular septal defect and failure to thrive.** J Clin Invest, 82(2): 544-51 (Aug 1988)
24. Czerny, M., Baumer, H., Kilo, J., Lassnigg, A., Hamwi, A., Vukovich, T., Wolner, E., Grimm, M.: **Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass.** Cardio Thoracic Surg 17: 737-742 (2000)
25. D'Ancona, G., Karamanoukian, H., Kawaguchi, A.T., Ricci, M., Salerno, T.A., Bergsland, J.: **Myocardial revascularization of the beating heart in high-risk patients.** J Card Surg 16 (2): 132-139 (Mar-Apr 2001)
26. Daniel, S.: **Review on the multifactorial aspects of biocompatibility in CPB.** Perfusion 11: 246-255 (1996)
27. Dogan, S., Aybeck, T., Andressen, E., Byhahn, C., Mierdl, S., Westphal, K., Matheis, G., Moritz, A., Wimmer-Greinecker, G.: **Totally endoscopic coronary artery bypass grafting on cardiopulmonary bypass with robotically enhanced telemanipulation: report of forty-five cases.** J Thorac Cardiovasc Surg. 123 (6): 1029-30 (Jun 2002)
28. Edmunds Jr., L.H.: **Cardiac surgery in the adult.** The McGraw-Hill Company (1997)
29. Edmunds, L.H. Jr.: **Inflammatory response to cardiopulmonary bypass.** Ann Thorac Surg 66 (5 Suppl): S12-6; discussion S25-8 (Nov 1998)
30. Endara, S. A., Boldery, J. O., Bidstrup, B. P.: **Ischemia and Reperfusion Injury of the Myocardium.** The Heart Surgery Forum Supplement #2000-034934 (Supp 1): S40-S42 (2001)

31. Freeman, G.L., Little, W.C., O'Rourke, R.A.: **Influence of heart rate on left ventricular performance in conscious dogs.** *Circulation Research* 61: 455-464 (1987)
32. Glower, D.D., Spratt, J.A., Kabas, J.S., Davis J.W., Rankin, J.S.: **Quantification of regional myocardial dysfunction after acute ischemic injury.** *Am J Physiol* 255 (1 Pt 2): H85-H93 (Jul 1988)
33. Glower, D.D., Spratt, J.A., Snow, N.D., J. Kabas, J.S., Davis, J.W., Olsen, C.O., Tyson, G.S., Sabiston Jr., D.C., Rankin, J.S.: **Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work.** *Circulation* 71, No. 5: 994-1009 (1985)
34. Gross, G. J., Kersten, J. R., Warltier, D. C.: **Mechanisms of postischemic contractile dysfunction.** *Ann Thorac Surg* 68 (5): 1898–904 (1999)
35. Inal, M., Alatas, O., Kural, T., Sevin, B.: **Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation.** *J Cardiovasc Surg* 35 (2): 147-150 (Apr 1994)
36. Jegaden, O., Mikaeloff, P.H.: **Off-pump coronary artery bypass surgery. The beginning of the end?** *Eur J Cardiothorac Surg* 19: 237-8 (2001)
37. Kass, D.A., Beyar, R., Lankford, E., Heard, M., Maughan, W.L., Sagawa, K.: **Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations.** *Circulation* 79, No. 1: 167-178 (1989)
38. Kass, D.A., Maughan, W.L., Guo, Z.M., Kono, A., Sunagawa, K., Sagawa, K.: **Comperative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships.** *Circulation* 76, No. 6: 1422-1436 (1987)
39. Kass, D.A., Maughan, W.L.: **From `Emax` to pressure-volume relations: a broader view.** *Circulation*, Vol 77, No. 6: 1203-1212 (June 1988)

40. Kass, D.A., Yamazaki, T., Burkhoff, D., Maughan, W.L., Sagawa, K.: **Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique.** *Circ* 73: 586-595 (1986)
41. Kass, D.A.: **Assessing cardiac performance and vascular interaction by pressure-volume relations.** *Heart Failure*, Vol. 4, No. 6: 195-197 (1988)
42. Khabar, K.S., El Barbary, M.A., Khouqeer, F., Devol, E., Al-Gain, S., Al-Halees: **Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes.** *Clin Immunol Immunopathol* 85 (1): 97-103 (Oct 1997)
43. Khan, M.F.: **Veränderung der systolischen und diastolischen Pumpfunktion des linken Ventrikels nach kardiopulmonalem Bypass im Tiermodell – Analyse mittels PV-Loops.** Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt a.M. (2003)
44. Khuri, S.F., Wolfe, J.A., Josa, M., Axford, T.C., Szymanski, I., Assousa, S., Ragno, G., Patel, M., Silverman, A., Park, M., Valeri R.: **Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss.** *J Thor Cardiovasc Surg*, No1, Volume 104: 94-107 (July 1992)
45. Kirk, K.C., Aldridge, R.A., Sistino, J.J., Zellner, J.L., Crumbley, A.J., Kratz, J.M., Crawford F.A. Jr., Reeves, S.T.: **Coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass: a comparison analysis.** *J Extra Corpor Technol* 33(2): 86-90 (May 2001)

46. Kirklin, J.K., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W.: **Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects.** Blood-Membrane Interaction in Extracorporeal Circuits. Blood Purification 5. 168-178 (1987)
47. Kirklin, J.W., Barratt-Boyes, B.G.: **Cardiac Surgery – Second Edition, Volume 1.** Churchill Livingstone New York 1993: 75
48. Klinke, R., Silbernagl, S.: **Lehrbuch der Physiologie.** Thieme-Verlag Stuttgart: 83
49. Lancey, R.A., Soller, B.R., Vander Salm, T.J.: **Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a case-matched comparison of clinical outcomes and costs.** Heart Surg Forum 3 (4): 277-281 (2000)
50. Leatherman, G.F., Shook, T.L., Leatherman, S.M., Colucci, W.S.: **Use of a conductance catheter to detect left ventricular inotropic state by end-systolic pressure-volume analysis.** Basic Res Cardiol 84 (Suppl. 1): 247-256 (1989)
51. Little, W.C., Cheng, C.P., Mumma, M., Igarashi, Y., Vinten-Johansen, J., Johnston, W.E.: **Comparison of measures of left ventricular contractile performance derived from pressure-volume loops in conscious dogs.** Circulation 80, No.5: 1378-1387 (1989)
52. Mack, M.J.: **Pro: beating-heart surgery for coronary revascularisation: is it the most important development since the introduction of the heart-lung machine.** Ann Thorac Surg 70: 1774-1778 (2000)
53. Matsuwaka, R., Matsuda, H., Nakano, S., Shirakura, R., Kaneko, M., Taniguchi, K., Matsuki, O., Masai, T., Fukushima, N., Kawashima, Y.: **A new method of assessing left ventricular function under assisted circulation using a conductance catheter.** ASAIO Transactions 35: 449-451 (1989)

54. Matsuwaka, R., Matsuda, H., Shirakura, R., Kaneko, M., Fukushima, N., Taniguchi, K., Nakano, S., Kawashima, Y.: **Changes in left ventricular performance after global ischemia: assessing LV pressure-volume relationship.** *Ann Thorac Surg* 57: 151-156 (1994)
55. Mc Kay, R.G., Spears, J.R., Aroesty, J.M., Baim, D.S., Royal, H.D., Heller, G.V., Lincoln, W., Salo, R.W., Braunwald, E., Grossman, W.: **Instantaneous measurement of left and right ventricular stroke volume and pressure-volume relationships with an impedance catheter.** *Circ* 69: 703-710 (1984)
56. Meharwal, Z.S., Trehan, N.: **Off-pump coronary bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction.** *Heart Surg Forum* 5(1): 41-5 (2002)
57. Mur, G., Baan, J.: **Computation of the volume impedance of a catheter for cardiac volumetry.** *IEEE Trans Bio-med Eng BME* 31: 448-453 (1984)
58. National Academy of Sciences herausgegeben von den National Institutes of Health, NIH publication No. 86-23,1985
59. Patel, N.C., Pullan, D.M., Fabri, B.M.: **Does off-pump total arterial revascularization without aortic manipulation influence neurological outcome? A study of 226 consecutive, unselected cases.** *Heart Surg Forum* 5(1): 28-32 (2002)
60. Petro, K.R., Dullum, M.K., Garcia, J.M., Pfister, A.J., Qazi, A.G., Boyce, S.W., Bafi, A.S., Stamou, S.C., Corso, P.J.: **Minimally invasive coronary revascularization in women: A safe approach for a high-risk group.** *Heart Surg Forum* 3 (1): 41-46 (2000)
61. Prasad, K., Kalra, J., Bharadwaj, B., Chaudhary, A.K.: **Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery.** *Am Heart J* 123 (1): 37-45 (Jan 1992)

62. **Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch.** De Gruyter-Verlag Berlin, 257. Auflage 1994
63. Ray, M. J.; Hawson, G. A. T.; Just, S. L. E.; et. al.: **Relationship of platelet aggregation to bleeding after cardiopulmonary bypass.** J Thorac Cardiovasc Surg 86: 845 (1983)
64. Sagawa, K.: **The ventricular pressure-volume diagram revisited.** Circulation Research, Vol. 43, No. 5:677-687 (November 1978)
65. Schouten, V.J., Schipperheyn, J.J., van Rijk-Zwikker, G.L., Swier, G.P.: **Calcium metabolism and depressed contractility in isolated human and porcine heart muscle.** Basic Res Cardiol, 85(6): 563-74 (Nov-Dec 1990)
66. Schreuder, J.J., Biervliet, J.D., van der Velde, E.T., ten Have, K., van Dijk, A.D., Meye, N.G., Baan, J.: **Systolic and diastolic pressure-volume relationships during cardiac surgery.** J Cardiothorac Vasc Anest 1991 Dec; 5 (6): 539-45
67. Schulze, C., Conrad, N., Schutz, A., Egi, K., Reichenspurner, H., Reichart, B., Wildhirt, S.M.: **Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting.** Thorac Cardiovasc Surg 48(6): 364-9 (Dec 2000)
68. Senzaki, H., Chen, C.H., Kass, D.A.: **Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application.** Circulation 94, No. 10: 2497-2506 (November 1996)
69. Setser, R., Henson, R.E., Allen J.S., Fischer, S.E., Wickline, S.A., Loren, C.H.: **Left ventricular contractility is impaired following myocardial infarction in the pig and rat: assessment by the end systolic pressure-volume relation using a sin-**

- gle-beat estimation technique and cine magnetic resonance imaging.** *Ann Biomed Eng*, 28(5): 484-94 (May 2000)
70. Sodums, M.T., Badke, F.R., Starling, M.R., Little, W.C., O'Rourke, R.A.: **Evaluation of left ventricular contractile performance utilizing end-systolic pressure-volume relationships in conscious dogs.** *Circ Res* 54: 731-739 (1984)
71. Steendijk, P., van der Velde, E.T., Baan, J.: **Left ventricular stroke volume by single and dual excitation of conductance catheter in dogs.** *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 33: H2198-H2207 (1993)
72. Steendijk, P., van der Velde, E.T., Baan, J.: **Single and dual excitation of the conductance-volume catheter analysed in a spheroidal mathematical model of the canine left ventricle.** *Eur Heart J* 13 (Suppl. E): 28-34 (1992)
73. Suga, H., Sagawa, K., Shoukas, A.: **Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio.** *Circulation Research*, Vol. 32: 314-322 (March 1973)
74. Suga, H., Sagawa, K.: **Instantaneous pressure volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle.** *Circulation Research*, Vol 35: 117-126 (July 1974)
75. Takaoka, H., Suga, H., Goto, Y., Hata, K., Takeuchi, M.: **Cardiodynamic conditions for the linearity of preload recruitable stroke work.** *Heart Vessels* 10(2): 57-68 (1995)
76. Takeuchi, M., Odake, M., Takaoka, H., Hayashi, Y., Yokoyama, M.: **Comparison between preload recruitable stroke work and the end-systolic pressure-volume relationship in man.** *European Heart Journal* 13, Suppl. E: 80-84 (1992)

77. Teitel, D.F., Klautz, R., Steendijk, P., van der Velde, E.T., van Bel, F., Baan, J.: **The end-systolic pressure-volume relationship in the newborn lamb: effects of loading and inotropic interventions.** *Pediatric Research* Vol. 29, No. 5: 473-482 (1991)
78. Van der Velde, E.T., Burkhoff, D., Steendijk, P., Karsdon, J., Sagawa, K., Baan, J.: **Nonlinearity and load sensitivity of end-systolic pressure-volume relation of canine left ventricle in vivo.** *Circulation* 83, No. 1: 315-327 (1991)
79. Vlassov, G.P., Deyneka, C.S., Travine, N.O., Timerbaev, V.H., Ermolov, A.S.: **Acute myocardial infarction: OPCAB is an alternative approach for treatment.** *Heart Surg Forum* 4 (2): 147-150; discussion 150-151 (2001)
80. Weisser, J., Martin, J., Bisping, E., Maier, L.S., Beyersdorf, F., Hasenfuss, G., Pieske, B.: **Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function.** *Basic Res Cardiol* 96 (2): 198-205 (Apr 2001)
81. Westaby, S.: **Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit.** *Intensive Care Medicine* 1987; 13: 89
82. White, P.A., Brookes, C.I., Ravn, H., Hjortdal, V., Chaturvedi, R.R., Redington, A.N.: **Validation and utility of novel volume reduction technique for determination of parallel conductance.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280 (1): H475-82 (Jan 2001)
83. Wortmann, A.: **Linksventrikuläre Funktionsanalyse durch kontinuierliche Druck-Volumen-Registrierung. Untersuchungen mit dem Katheter-Tipmanometer und dem Conductance-Katheter.** Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (1995)

84. Yokoyama, T., Baumgartner, F.J., Gheissari, A., Capouya, E.R., Panagiotides, G.P., Declusin, R.J.: **Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups.** Ann Thorac Surg 70 (5): 1546-1550 (Nov 2000)
85. Zarro, D.L., Palanzo, D.A., Montesano, R.M.: **A comparison of several variables of off-pump coronary artery bypass procedures versus myocardial revascularization utilizing cardiopulmonary bypass.** Perfusion 17 (1): 9-14 (Jan 2002)

ANHANG

Messergebnisse

Versuchstiere – EKZ-Gruppe:

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BSA (m ²)
1	33,00	104	0,921
2	27,50	98	0,816
3	29,00	100	0,847
4	27,50	95	0,798
5	29,00	100	0,847
6	46,00	125	1,211
7	35,00	104	0,944
8	28,00	100	0,834
9	29,00	105	0,878
10	33,00	102	0,908
11	27,50	98	0,816

Präoperative Messungen:

Tier Nr.	ESPVR (mmHg/ml)	dP/dt max (mmHg/sec/kg)	dP/dt max Index	EF (%)	VES (ml)	VES Index	VED (ml)	VED Index	CI (l/min/m ²)
1	1,52	1935	2102	0,50	60,80	66,04	122,50	133,06	4,56
2	2,68	1586	1943	0,62	51,60	63,23	134,60	164,94	5,49
3	2,12	1655	1954	0,59	57,10	67,41	138,40	163,40	6,91
4	2,80	1786	2238	0,61	54,20	67,93	138,70	173,84	6,99
5	1,36	1433	1692	0,65	42,40	50,06	122,10	144,16	5,46
6	1,28	1245	1028	0,61	58,70	48,46	151,20	124,81	4,58
7	1,62	1562	1655	0,67	45,50	48,20	136,90	145,03	5,04
8	1,80	1688	2023	0,55	56,50	67,71	125,20	150,04	5,43
9	1,28	1490	1698	0,59	54,90	62,56	132,60	151,11	5,31
10	2,42	1867	2057	0,67	38,10	41,97	116,60	128,45	6,05
11	2,06	2080	2549	0,54	52,30	64,09	113,80	139,45	4,22

Postoperative Messungen:

Tier	ESPVR	dP/dt max	dP/dt max	EF	VES	VES	VED	VED	CI
Nr.	(mmHg/ml)	(mmHg/sec/kg)	Index	(%)	(ml)	Index	(ml)	Index	(l/min/m²)
1	1,32	1648	1790	0,38	54,23	58,91	86,78	94,26	3,04
2	2,02	1322	1620	0,35	58,78	72,03	90,41	110,79	4,34
3									
4	2,68	1578	1978	0,38	61,24	76,75	98,84	123,88	5,09
5	1,12	1146	1353	0,37	52,20	61,63	82,36	97,24	4,49
6	1,31	1256	1037	0,45	64,82	53,51	118,46	97,79	4,34
7	1,82	1312	1390	0,48	50,46	53,46	96,78	102,53	4,22
8	1,68	1278	1532	0,43	48,95	58,66	86,48	103,64	4,59
9	1,18	1140	1299	0,46	49,45	56,35	92,26	105,14	3,81
10	2,24	1654	1822	0,63	41,86	46,11	112,86	124,33	5,16
11	1,78	1746	2140	0,49	49,22	60,31	96,42	118,15	4,16

Versuchstiere – OPCAB-Gruppe:

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BSA (m ²)
1	70,00	120	1,406
2	72,00	120	1,423
3	73,00	120	1,431
4	74,00	123	1,465
5	73,00	120	1,431
6	54,00	115	1,221
7	69,00	120	1,397
8	44,00	112	1,098

ESPVR – [mmHg/ml]:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	1,80	1,72	1,22	1,64	1,56	1,76
2	1,26	1,32	0,98	1,12	1,22	1,34
3	1,92	1,88	1,64	1,62	1,74	1,70
4	1,86	1,92	1,74	1,72	1,86	1,90
5	2,12	2,02	1,64	1,60	1,76	1,66
6	1,86	1,80	1,54	1,52	1,48	1,50
7	1,36	1,42	0,98	1,02	0,89	0,96
8	1,54	1,44	1,12	1,06		

$\frac{dP}{dt}_{max}$ – [mmHg/sec/kg]:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	2234	1933	1448	1754	1678	1770
2	1652	1736	1268	1386	1556	1480
3	2422	1846	1624	1566	1868	1946
4	1788	2116	1864	1922	2036	1994
5	2344	2280	1688	1612	1724	1590
6	1890	2008	1660	1529	1486	1545
7	1942	1868	1488	1524	1462	1421
8	1866	1842	1527	1555		

$\frac{dp}{dt_{\max}}$ Index – [mmHg/sec/kg]:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	1589,07	1374,82	1029,87	1247,51	1193,46	1258,89
2	1161,10	1219,96	891,08	974,00	1093,46	1040,06
3	1692,35	1290,01	1134,87	1094,34	1305,38	1359,89
4	1220,10	1444,37	1272,35	1311,95	1389,76	1361,09
5	1637,84	1593,29	1179,59	1126,48	1204,75	1111,11
6	1548,18	1644,55	1359,54	1252,25	1217,04	1265,36
7	1389,84	1337,15	1065,14	1090,91	1046,53	1017,18
8	1699,79	1677,60	1390,71	1416,21		

EF – [%]:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	0,53	0,51	0,46	0,46	0,53	0,53
2	0,42	0,48	0,46	0,46	0,48	0,49
3	0,55	0,58	0,55	0,51	0,57	0,60
4	0,54	0,60	0,51	0,55	0,51	0,58
5	0,54	0,54	0,49	0,51	0,47	0,47
6	0,57	0,52	0,47	0,49	0,48	0,49
7	0,60	0,59	0,53	0,52	0,53	0,51
8	0,60	0,59	0,53	0,51		

Ves – [ml]:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	74	76	88	82	70	72
2	86	82	90	88	88	84
3	68	62	70	72	66	64
4	68	62	72	68	72	66
5	76	78	88	86	90	88
6	74	80	92	90	90	88
7	62	66	72	74	70	72
8	64	66	74	72		

Ves Index:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	52,64	54,05	62,59	58,32	49,79	51,21
2	60,44	57,62	63,25	61,84	61,84	59,04
3	47,51	43,33	48,92	50,31	46,12	44,72
4	46,40	42,32	49,15	46,42	49,15	45,04
5	53,10	54,51	61,50	60,10	62,89	61,49
6	60,62	65,52	75,35	73,71	73,71	72,08
7	44,37	47,24	51,54	52,97	50,11	51,53
8	58,30	60,11	67,47	65,57		

Ved – [ml]:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	158	156	164	152	148	153
2	148	158	166	162	170	164
3	152	148	156	146	155	162
4	148	154	148	151	148	158
5	166	170	172	174	170	166
6	172	168	172	176	174	172
7	156	162	152	155	148	146
8	162	162	156	148		

Ved Index:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	112,39	110,95	116,64	108,110	105,26	108,83
2	104,02	111,03	116,65	113,84	119,47	115,27
3	106,21	103,42	109,01	102,03	108,32	113,20
4	100,99	105,12	101,02	103,07	101,02	107,82
5	115,99	118,80	120,20	121,59	118,80	115,99
6	140,89	137,59	140,87	144,14	142,51	140,89
7	111,65	115,96	108,80	110,95	105,94	104,49
8	147,57	147,54	142,08	134,79		

CI – [l/min/m²]:

Tier Nr.	prä OP	prä Anastomose	post Anastomose (5min)	post Anastomose (20min)	post Anastomose (45min)	post OP
1	4,30					3,57
2	2,05					3,26
3	2,88					3,56
4	2,46					3,77
5	6,92					3,71
6	5,38					3,99
7	6,26					3,07
8	6,43					

Versuchstiere – Kontroll-Gruppe:

Tier Nr.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BSA (m ²)
1	28,00	96	0,810
2	30,00	106	0,896
3	32,00	108	0,934
4	29,00	105	0,878
5	32,00	110	0,946
6	26,00	110	0,995
7	32,00	108	0,934
8	42,00	110	1,062
9	36,00	108	0,982
10	44,00	120	1,154
11	30,00	108	0,909
12	59,00	116	1,276
13	56,00	116	1,248
14	70,00	120	1,406
15	82,00	130	1,593

Präoperative Messungen:

Tier Nr.	ESPVR (mmHg/ml)	dP/dt max (mmHg/sec/kg)	dP/dt max Index	EF (%)	VES (ml)	VES Index	VED (ml)	VED Index	CI (l/min/m ²)
1	1,47	1667	2058	0,55	48,60	59,99	108,70	134,18	4,60
2	1,89	1886	2104	0,62	46,64	52,03	122,24	136,37	4,89
3	2,89	2212	2369	0,63	54,38	58,23	146,75	157,14	6,53
4	1,68	1930	2199	0,53	47,86	54,54	102,56	116,88	4,86
5	1,22	1658	1752	0,59	58,84	62,17	142,26	150,32	5,64
6	1,38	1724	1733	0,56	55,43	55,71	125,60	126,24	5,36
7	1,96	1922	2058	0,59	52,26	55,96	126,22	135,16	5,54
8	2,08	1956	1841	0,58	62,26	58,61	148,80	140,07	4,89
9	2,22	2264	2306	0,57	61,20	62,33	141,30	143,92	5,06
10	2,34	2292	1986	0,58	64,20	55,63	154,40	133,78	5,47
11	1,26	1876	2065	0,57	52,64	57,93	123,60	136,03	6,09
12	1,92	2196	1722	0,62	58,00	45,47	154,00	120,73	5,04
13	2,36	2418	1938	0,63	62,00	49,70	168,00	134,66	5,61
14	1,76	1984	1411	0,58	66,00	46,95	158,00	112,39	4,32
15	1,56	1998	1254	0,58	62,00	38,91	148,00	92,88	4,43

Postoperative Messungen:

Tier	ESPVR	dP/dt max	dP/dt max	EF	VES	VES	VED	VED	CI
Nr.	(mmHg/ml)	(mmHg/sec/kg)	Index	(%)	(ml)	Index	(ml)	Index	(l/min/m²)
1	1,44	1824	2251	0,61	52,44	64,73	134,80	166,39	6,51
2	1,82	1910	2131	0,60	48,82	54,46	120,90	134,88	4,82
3	2,98	2156	2309	0,55	52,12	55,81	116,78	125,05	6,23
4	1,62	1889	2153	0,48	55,28	63,00	106,60	121,48	4,44
5	1,38	1710	1807	0,57	59,66	63,04	139,60	147,51	5,91
6	1,32	1738	1747	0,56	50,48	50,74	115,60	116,19	5,50
7	1,88	1736	1859	0,55	49,60	53,11	109,20	116,93	5,23
8	2,02	2012	1894	0,58	60,46	56,91	142,60	134,23	4,79
9	2,20	2288	2330	0,58	58,24	59,32	138,80	141,37	5,25
10	2,56	2262	1960	0,58	62,68	54,31	148,70	128,85	4,92
11	1,28	1866	2054	0,54	53,15	58,50	116,80	128,55	5,46
12	1,94	2156	1690	0,62	62,00	48,61	162,00	127,00	5,33
13	2,22	2216	1776	0,63	60,00	48,09	162,00	129,85	5,72
14	1,80	2200	1565	0,60	66,00	46,95	164,00	116,66	4,88

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Auswirkungen des Off Pump Coronary Artery Bypass Grafting (OPCAB) auf die Kontraktilität des Herzmuskels

**Ein Vergleich mit der Schädigung durch
die extrakorporale Zirkulation am Tiermodell**

in der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn PD Dr. med G. Wimmer-Greinecker mit Unterstützung durch Dr. med. T. Aybeck ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

M. Kneußel

Mühlthal, den 22. September 2003

CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten:	Name:	Michael Kneußel
	geboren am:	10. Juli 1970 in Darmstadt
	Familienstand:	verheiratet
	Ehefrau:	Nurit Kneußel, geb. Kranz, Erzieherin
	Kinder:	Noa Anouk Kneußel, * 10. August 2001
	Eltern:	Karl-Heinz Kneußel, Lehrer (in Pension) Bärbel Kehr, geb. Sponholz, Zahntechnikerin
	Geschwister:	PD Dr. rer. nat. Matthias Kneußel (4 Jahre älter)
Schulbildung:	1977 – 1981	Grundschule in Mühlthal, Nieder-Ramstadt
	1981 – 1983	Pfaffenbergschule in Mühlthal, Nieder-Ramstadt (Förderstufe)
	1983 – 1990	Georg-Büchner-Schule in Darmstadt (Gymnasium)
	Schulabschluss:	Allgemeine Hochschulreife
Zivildienst:	12/1990 – 02/1992	Arbeiter-Samariter-Bund Darmstadt Rettungsdienst
	03/1991 – 11/1991	Ausbildung zum Rettungssanitäter
Hochschulausbildung:	10/1992 – 07/1993	Pädagogik und Psychologie Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
	10/1994 – 07/1996	Humanmedizin, Vorklinisches Studium Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
	10/1996 – 07/1999	Humanmedizin, Klinisches Studium Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
	04/2000 – 03/2001	Humanmedizin, Praktisches Jahr Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
	18. Mai 2001	Abschluss des Studiums für Humanmedizin
Praktische Erfahrung: (vor und während des Studiums)	03/1992 – 07/1992	Pflegehelfer, Städtische Kliniken Darmstadt Intensivstation, Medizinische Klinik I, Kardiologie
	03/1993 – 04/1993	Pflegehelfer, Nieder-Ramstädter Heime, Mühlthal
	02/1994 – 09/1994	Pflegehelfer, Städtische Kliniken Darmstadt Operationsabteilung Hals-Nasen-Ohren-Klinik

	10/1994 – 11/1994	Pflegehelfer, Wilhelm-Röhrich-Haus, Darmstadt Altenpflegeheim (Pflegetraktikum Vorklinik)
	03/1995 – 04/1995	Pflegehelfer, Städtische Kliniken Darmstadt Medizinische Klinik V, Onkologie
	02/1997 – 03/1997	Famulatur, Innere Medizin Klinikum Darmstadt, Med. Klinik I, Kardiologie
	09/1997 – 10/1997	Famulatur, Innere Medizin Praxis Rudolf Weygand, Internist, Egelsbach
	09/1998 – 10/1998	Famulatur, Anästhesie Ev. Krankenhaus Elisabethenstift, Darmstadt
	02/1999 – 03/1999	Famulatur, Neurologie und Klin. Neurophysiologie Klinikum Darmstadt
	04/2000 – 08/2000	1. Tertial des Praktischen Jahres: Pädiatrie Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
	08/2000 – 12/2000	2. Tertial des Praktischen Jahres: Chirurgie Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
	12/2000 – 03/2001	3. Tertial des Praktischen Jahres: Innere Medizin Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
Berufliche Erfahrung:	07/2001 – 12/2002	Arzt im Praktikum Medizinische Klinik V, Klinikum Darmstadt Hämatologie & Onkologie
	07/2002 – 04/2003	verantwortlicher Arzt für die Betreuung der onkologischen Studien und Studienpatienten am Klinikum Darmstadt, die Integration der hiermit verbundenen speziellen Anforderungen, die Kom- munikation mit den Studienzentralen sowie die Do- kumentation und regelmäßige Teilnahme an Stu- dientreffen
	seit 01/2003	Assistenzarzt der Medizinischen Kliniken, Klinikum Darmstadt, in der Facharztweiterbildung zum Internisten
Sonstige Erfahrungen:	EDV:	Standard-Office-Programme Microsoft Word, Microsoft Excel Microsoft Windows XP, Microsoft DOS 6.2 Internet-Programmiersprache: HTML

Interessen:	Sprachen:	Englisch in Wort und Schrift
	Reisen:	08/1992 – 09/1992: Israel und Ägypten 08/1993 – 10/1993: Philippinen und Thailand 11/1993 – 01/1994: Sierra Leone, Westafrika - Besuch eines Basis-Gesundheits-Projektes 09/1999 – 12/1999: Australien und Neuseeland
	Sport:	Fahrrad fahren
	Musik:	Gitarre spielen
	Sonstiges:	seit 1988: Ehrenamtliche Mitarbeit in der Evangelisch-Freikirchlichen Gemeinde Mühlthal Jugendarbeit und Öffentlichkeitsarbeit 1992 – 2001: Ehrenamtliche Mitarbeit im Arbeiter-Samariter-Bund Darmstadt Rettungsdienst