

**Einfluss modifizierter Herz-Lungen-Maschinen-Systeme
sowie einer selektiven Perfusion der Lungenstrombahn
zur Verminderung der inflammatorischen Reaktion
nach herzchirurgischen Operationen
im Vergleich zum OPCAB-Verfahren**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Anja Flister

geboren am 12.04.1983 in Zeitz

angefertigt am:

Herzzentrum Leipzig, Klinik für Herzchirurgie der Universität Leipzig

Direktor: Prof. Dr. med. F.W. Mohr

Betreuer:

Prof. Dr. med. S. Dhein und PD Dr. med. S. Lehmann

Leipzig, September 2014

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23.06.2015

Bibliographische Beschreibung

Flister, Anja

Thema: Einfluss modifizierter Herz-Lungen-Maschinen-Systeme sowie einer selektiven Perfusion der Lungenstrombahn zur Verminderung der inflammatorischen Reaktion nach herzchirurgischen Operationen im Vergleich zum OPCAB-Verfahren

Universität Leipzig, Dissertation

Diese Arbeit umfasst 84 Seiten und enthält 34 Abbildungen, 16 Tabellen sowie 141 Literaturstellen.

Referat:

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Herz-Lungen-Maschinen-Systeme miteinander sowie mit dem off pump coronary artery bypass (OPCAB) – Verfahren als Methode ohne Herz-Lungen-Maschine (HLM) verglichen. Dabei sollte geprüft werden, ob das OPCAB-Verfahren im Hinblick auf die Aktivierung der Entzündungsreaktion in der Lunge den Verfahren mit HLM überlegen ist. Weiterhin sollte untersucht werden, ob eine fremdoberflächenreduzierte HLM, ein Heparin-beschichtetes System sowie eine selektive Lungenperfusion (LP) die inflammatorische Reaktion in der Lunge nach kardiopulmonalem Bypass (CPB) vermindern können. Zudem sollte ein Beitrag zum besseren Verständnis des Pathomechanismus und des zeitlichen Ablaufs der Entzündungsreaktion während Operationen mit HLM geleistet werden. Die Studie erfolgte am Schweinemodell anhand von 5 Untersuchungsgruppen (OPCAB, große HLM, beschichtete HLM, kleine HLM ohne LP, kleine HLM mit LP) mit je 6 Versuchstieren. Neben der engmaschigen Kontrolle klinischer Parameter wurden zu 10 verschiedenen Zeitpunkten Lungenbiopsien entnommen, um postoperativ die Breite der Alveolarwände in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung sowie die peribronchiale, perivaskuläre und periphere Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Freisetzung in der Lunge

immunhistochemisch bestimmen zu können. Zusätzlich wurde das prä- und postoperative Nass-Trockengewicht-Verhältnis des Lungengewebes zur Bestimmung des pulmonalen Wassergehaltes ermittelt.

In Zusammenschau aller Ergebnisse konnte in der OPCAB-Gruppe keine wesentliche Aktivierung der Entzündungsreaktion nachgewiesen werden. Bei allen Verfahren mit HLM hingegen zeigten sich verschieden ausgeprägte Entzündungsreaktionen in der Lunge. Dabei konnten lineare Zusammenhänge zwischen der pulmonalen TNF- α -Freisetzung, dem pulmonalen Wassergehalt, der Alveolarwandbreite sowie der systemischen Laktatkonzentration festgestellt werden. Durch Verwendung der kleinen HLM wurde die inflammatorische Reaktion am stärksten aktiviert, durch das beschichtete System am geringsten. Die Ergebnisse ließen jedoch darauf schließen, dass der Pumpentyp der HLM als zusätzlicher Faktor einen großen Einfluss auf die Entstehung der inflammatorischen Reaktion zu haben schien. Bei Verwendung von Systemen mit Zentrifugalpumpen konnte eine stärkere Aktivierung der Entzündungsreaktion nachgewiesen werden als durch eine HLM, die mit Rollerpumpen betrieben wurde.

Ein Doktor kann wohl ein Narr, aber ein Narr kein Doktor sein.

(unbekannt)

...gewidmet den wichtigsten Anker in meinem Leben...

...meinen Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....

TABELLENVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| | 1.1. Historischer Überblick über die extrakorporale Zirkulation..... | 1 |
| | 1.2. Pathogenese der inflammatorischen Reaktion | 2 |
| | 1.2.1. Spezielle Aspekte der Lungenschädigung..... | 5 |
| | 1.2.2. Die Rolle von Tumornekrosefaktor- α | 6 |
| | 1.2.3. Laktat als intraoperativer Ischämieparameter | 7 |
| | 1.2.4. Zunahme der Alveolarwandbreite als Ausdruck von Lungenschädigung | 7 |
| | 1.3. Stand der Forschung zur Verminderung der inflammatorischen Reaktion..... | 8 |
| | 1.3.1. Drew-Anderson-Technik | 8 |
| | 1.3.2. Hypothermie | 9 |
| | 1.3.3. Modifizierte Ultrafiltration | 10 |
| | 1.3.4. Leukozytenfilter..... | 10 |
| | 1.3.5. Pharmakologische Strategien | 11 |
| | 1.3.6. OPCAB | 12 |
| | 1.3.7. Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme | 13 |
| | 1.3.8. Oberflächenbeschichtung | 13 |
| | 1.3.9. Ventilation | 14 |
| | 1.3.10. Lungenperfusion..... | 14 |
| | 1.3.11. Zentrifugal- und Rollerpumpe | 15 |
| | 1.4. Fragestellung..... | 17 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2 | MATERIAL UND METHODEN | 19 |
| 2.1. | Versuchstiere und Versuchsgruppen..... | 19 |
| 2.2. | Aufbau der Herz-Lungen-Maschine | 21 |
| 2.3. | Versuchsdurchführung..... | 23 |
| 2.3.1. | Anästhesie | 23 |
| 2.3.2. | Monitoring | 24 |
| 2.3.3. | Operatives Vorgehen..... | 25 |
| 2.3.4. | Bluttransfusion | 27 |
| 2.3.5. | Ende des Versuches..... | 28 |
| 2.4. | Probenentnahme | 29 |
| 2.5. | Postoperative Untersuchungen | 30 |
| 2.5.1. | Bestimmung von Nass- und Trockengewicht der Proben | 30 |
| 2.5.2. | Histologie | 30 |
| 2.5.2.1. | Verwendete Lösungen, Puffer und Antikörper | 31 |
| 2.5.2.2. | Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung)..... | 32 |
| 2.5.2.3. | Immunhistochemie..... | 33 |
| 2.5.3. | Bildauswertung | 34 |
| 2.6. | Statistik | 37 |
| 3 | ERGEBNISSE | 38 |
| 3.1. | Versuchsdurchführung..... | 38 |
| 3.1.1. | Versuchsgruppen..... | 38 |
| 3.1.2. | Versuchsablauf | 38 |
| 3.1.3. | Anästhesie | 39 |
| 3.2. | Kontrollwerte..... | 39 |
| 3.3. | Hämodynamische Parameter | 40 |
| 3.3.1. | Mittlerer arterieller Druck | 40 |
| 3.3.2. | Herzzeitvolumen | 41 |
| 3.4. | Laktat als Ischämieparameter..... | 42 |
| 3.5. | Nass- und Trockengewicht des Lungengewebes | 44 |

| | |
|--|-----------|
| 3.6. Breite der Alveolarwände..... | 45 |
| 3.7. Pulmonale TNF- α -Freisetzung..... | 48 |
| 3.7.1. Peribronchiale TNF- α -Freisetzung..... | 48 |
| 3.7.2. Perivaskuläre TNF- α -Freisetzung..... | 51 |
| 3.7.3. Periphere TNF- α -Freisetzung..... | 52 |
| 3.7.4. Gesamte pulmonale TNF- α -Freisetzung..... | 54 |
| 3.8. Zusammenhang zwischen peribronchialer, perivaskulärer und peripherer TNF- α -Freisetzung..... | 55 |
| 3.9. Zusammenhang zwischen Alveolarwandbreite und pulmonalem Wassergehalt..... | 57 |
| 3.10. Zusammenhang zwischen TNF- α und pulmonalem Wassergehalt..... | 57 |
| 3.11. Zusammenhang zwischen TNF- α und Alveolarwandbreite..... | 59 |
| 3.12. Zusammenhang zwischen Alveolarwandbreite und Laktat..... | 60 |
| 3.13. Zusammenhang zwischen TNF- α und Laktat..... | 60 |
| 4 DISKUSSION..... | 62 |
| 4.1. Thematik, Studienmodell und Versuchstiere..... | 62 |
| 4.2. Auswirkungen der HLM auf die inflammatorische Reaktion..... | 65 |
| 4.2.1. OPCAB-Verfahren..... | 65 |
| 4.2.2. Auswirkungen der HLM auf den Laktatspiegel..... | 67 |
| 4.2.3. Auswirkungen der HLM auf den pulmonalen Wassergehalt und die Alveolarwandbreite..... | 69 |
| 4.2.4. Auswirkungen der HLM auf die pulmonale TNF- α -Freisetzung..... | 70 |
| 4.3. Interaktionen verschiedener Parameter..... | 72 |
| 4.3.1. Zusammenhang zwischen TNF- α und pulmonalem Wassergehalt..... | 72 |
| 4.3.2. Zusammenhang zwischen TNF- α und Laktatkonzentration..... | 74 |
| 4.4. Einfluss verschiedener HLM-Modifikationen auf die inflammatorische Reaktion..... | 75 |
| 4.4.1. Einfluss einer kontinuierlichen Perfusion der Lunge..... | 75 |
| 4.4.2. Einfluss eines oberflächenbeschichteten HLM-Systems..... | 78 |
| 4.4.3. Einfluss der Reduzierung der Fremdoberfläche..... | 79 |

| | |
|--|------------|
| 4.5. Schlussfolgerung | 82 |
| 5 LIMITATIONEN | 85 |
| 6 ZUSAMMENFASSUNG | 87 |
| 7 LITERATURVERZEICHNIS..... | 91 |
| 8 ANHANG | 103 |
| Danksagung | 107 |
| Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit..... | 108 |
| Publikationen und Preise | 109 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abb. 1: schematischer Aufbau der Herz-Lungen-Maschine..... | 21 |
| Abb. 2: schematische Darstellung der Funktionsweise einer Rollerpumpe URL: http://chronopause.com/i293.photobucket.com/albums/mm55/mikedarwin1967/RollerCentrifugal.jpg (Stand: 28.04.2014)..... | 22 |
| Abb. 3: schematische Darstellung der Funktionsweise einer Zentrifugalpumpe URL: http://www.impellerpumpen.eu/resources/_wsb_524x286_Impeller+Pumpe+Funktion.jpg (Stand: 28.04.2014)..... | 22 |
| Abb. 4: Herzkanülierung kurz vor HLM– Anschluss. Implantierung des Needlevent für die Kardioplegie noch nicht erfolgt..... | 25 |
| Abb. 5: schematische Darstellung des Blutflusses während HLM URL: http://www.medfuehrer.de/cms/getimage.php?u966 (Stand 28.04.2014) | 26 |
| Abb. 6: chronologische Darstellung des Versuchsablaufs mit HLM..... | 27 |
| Abb. 7: zeitliche Darstellung der Biopsieentnahme..... | 29 |
| Abb. 8: Lungenalveolen in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung | 35 |
| Abb. 9: perivaskuläres (links) und peribronchiales (rechts) Lungengewebe, TNF- α -Immunhistochemie, AEC-Färbung, 20-fache Vergrößerung | 36 |
| Abb. 10: TNF- α -positives Lungengewebe, AEC-Färbung, 40-fache Vergrößerung..... | 36 |
| Abb. 11: vergleichende Darstellung der Veränderungen des MAP (mmHg) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation | 40 |
| Abb. 12: vergleichende Darstellung der Veränderungen des HZV (l/min) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation | 42 |
| Abb. 13: vergleichende Darstellung der Veränderungen der Laktatkonzentration (mmol/l) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation | 43 |
| Abb. 14: vergleichende Darstellung der Veränderungen des prä- und postoperativen pulmonalen Wassergehaltes (%) aller Gruppen..... | 44 |

| | |
|---|----|
| Abb. 15: vergleichende Darstellung der Veränderungen der Alveolarwandbreite (μm) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation..... | 45 |
| Abb. 16: Alveolarwände in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, OPCAB, Ausgangsbefund (Kontrolle) | 46 |
| Abb. 17: Alveolarwände in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, OPCAB, Zeitpunkt 180 min post-OPCAB..... | 46 |
| Abb. 18: Alveolarwand in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, beschichtete HLM, Ausgangsbefund (Kontrolle)..... | 47 |
| Abb. 19: Alveolarwände in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, beschichtete HLM, Zeitpunkt 150 min Reperfusion | 47 |
| Abb. 20: vergleichende Darstellung der Veränderungen des peribronchialen TNF- α -positiven Lungengewebes (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation | 49 |
| Abb. 21: peribronchiale Lungenalveolen, TNF- α -Immunhistochemie, AEC-Färbung, 40-fache Vergrößerung, kleine HLM ohne LP, Ausgangsbefund (Kontrolle) | 50 |
| Abb. 22: peribronchiale Lungenalveolen, TNF- α -Immunhistochemie, AEC-Färbung, 40-fache Vergrößerung, kleine HLM ohne LP, Zeitpunkt 180 min Reperfusion..... | 50 |
| Abb. 23: vergleichende Darstellung der Veränderungen des perivaskulären TNF- α -positiven Lungengewebes (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation | 52 |
| Abb. 24: vergleichende Darstellung der Veränderungen des peripheren TNF- α -positiven Lungengewebes (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation | 54 |
| Abb. 25: vergleichende Darstellung der Veränderungen des gesamten TNF- α -positiven Lungengewebes (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation | 55 |
| Abb. 26: grafische Darstellung der Korrelation zwischen peribronchialem, perivaskulärem und peripherem TNF- α -positiven Lungengewebe im 3D-Scatterplot, Zeitpunkt 180 min Reperfusion / post-OPCAB | 56 |
| Abb. 27: Korrelation zwischen peribronchialem und perivaskulärem TNF- α -positiven Lungengewebe aller Gruppen in der Regressionsanalyse | 56 |

| | |
|---|----|
| Abb. 28: Korrelation zwischen pulmonalem Wassergehalt und Alveolarwandbreite aller Gruppen in der Regressionsanalyse | 57 |
| Abb. 29: grafische Darstellung der Korrelation zwischen pulmonalem Wassergehalt und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen im 3D-Scatterplot, Zeitpunkt 180 min Reperfusion / post-OPCAB..... | 58 |
| Abb. 30: Korrelation zwischen pulmonalem Wassergehalt und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen in der Regressionsanalyse | 58 |
| Abb. 31: grafische Darstellung der Korrelation zwischen Alveolarwandbreite und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen im 3D-Scatterplot, Zeitpunkt 60 min Reperfusion / post-OPCAB | 59 |
| Abb. 32: Korrelation zwischen Alveolarwandbreite und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen in der Regressionsanalyse | 60 |
| Abb. 33: grafische Darstellung der Korrelation zwischen Laktatkonzentration und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen im 3D-Scatterplot, Zeitpunkt 180 min Reperfusion / post-OPCAB | 61 |
| Abb. 34: Korrelation zwischen Laktatkonzentration und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen in der Regressionsanalyse | 61 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| Tab. 1: Einteilung der Versuchsgruppen | 20 |
| Tab. 2: Biopsiezeiten bei Operationen mit HLM und die entsprechenden Zeitpunkte bei der OPCAB-Gruppe | 29 |
| Tab. 3: Übersicht und Zusammensetzung verwendeter Chemikalien und Antikörper | 31 |
| Tab. 4: Protokoll der durchgeführten HE-Färbung | 32 |
| Tab. 5: Protokoll der durchgeführten Immunhistochemie zum Nachweis von TNF- α | 33 |
| Tab. 6: Übersicht aller Kontrollwerte (Angabe als MW und SEM aller Gruppen) | 39 |
| Tab. 7: Anzahl der bei Versuchen im Zusammenhang mit Krankheiten von Mensch und Tier verwendeten Tiere, Auszug aus der Tierversuchstatistik 2011 des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung URL: http://wissenschaft.bmwf.w.gv.at/uploads/tx_contentbox/tvstatistik_2011.pdf (Stand 29.04.2014)..... | 64 |
| Tab. 8: MAP (mmHg) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)..... | 103 |
| Tab. 9: HZV (l/min) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)..... | 103 |
| Tab. 10: Laktatkonzentration (mmol/l) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe) | 104 |
| Tab. 11: pulmonaler Wassergehalt (%) aller Gruppen prä- und postoperativ und die prozentuale Angabe der Veränderung des pulmonalen Wassergehaltes (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe) | 104 |

| | |
|---|-----|
| Tab. 12: Alveolarwandbreite (μm) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe) | 104 |
| Tab. 13: Anteil peribronchiales TNF- α -positives Lungengewebe (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe) | 105 |
| Tab. 14: Anteil perivaskuläres TNF- α -positives Lungengewebe (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe) | 105 |
| Tab. 15: Anteil peripheres TNF- α -positives Lungengewebe (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe) | 105 |
| Tab. 16: Anteil gesamtes TNF- α -positives Lungengewebe (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe) | 106 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---------------------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ACT | Activated clotting time (aktivierte Gerinnungszeit) |
| AEC | 3-Amino-9-Ethylcarbazol, Farbstoff für AEC-Färbung |
| AK | Antikörper |
| ANOVA | Analysis of variance (univariate Varianzanalyse) |
| ARDS | Acute respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom des Erwachsenen) |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| C ₃ , C ₅ | Komplementfaktoren |
| C _{5b-9} | terminaler Komplementkomplex, Membran-Angriffs-Komplex |
| Ch | Charrière (Maßeinheit von Kathetern, Kanülen und Sonden) |
| Cl | Chlorid |
| CPB | Cardiopulmonary bypass (kardiopulmonaler Bypass) |
| CRP | C-reaktives Protein |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EKZ | Extrakorporale Zirkulation |
| h | Hours (Stunden) |
| HE | Hämatoxylin-Eosin |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| IE | Internationale Einheiten |

| | |
|-----------|---|
| ICAM | Intercellular adhesion molecule |
| IgG | Immunglobulin G, Antikörper der Klasse G |
| IL | Interleukin |
| iNOS | Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase |
| KG | Körpergewicht |
| LP | Lungenperfusion |
| MANOVA | Multivariate analysis of variance (multivariate Varianzanalyse) |
| MAP | Mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck) |
| MECC | Minimal extracorporeal circulation, miniaturisierte extrakorporale Kreislaufunterstützung |
| min | Minuten |
| MW | Mittelwert |
| Na | Natrium |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| OP | Operation |
| OPCAB | Off pump coronary artery bypass (Koronararterien-Bypassverfahren ohne HLM) |
| p | probability (Wahrscheinlichkeit) |
| PEEP | Positive endexpiratory pressure (Positiver endexpiratorischer Druck) |
| PiCCO | Pulse Contour Cardiac Output (Pulskontur-Herzeitvolumen) |
| p_aO_2 | Arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| p_aCO_2 | Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| pH | Potentia hydrogenii, negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration |

| | |
|---------------|--|
| r | Korrelationskoeffizient |
| SEM | Standard error of the mean (Standardabweichung des Mittelwertes) |
| Tab. | Tabelle |
| TBS | Tris-buffered saline (Tris-gepufferte Salzmischung) |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor alpha |
| TNFR | Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor |
| Tris | Tris(hydroxymethyl)-aminomethan |
| VCAM | Vascular adhesion molecule |
| ZVK | Zentralvenöser Katheter |

1 EINLEITUNG

1.1. Historischer Überblick über die extrakorporale Zirkulation

Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) war ein Meilenstein auf dem Gebiet der Herzchirurgie. Unter Verwendung dieser Maschine wandelte sich die Behandlung von angeborenen und erworbenen Herzkrankheiten vom gefährlichen Abenteuer zu einer hoch qualifizierten Wissenschaft, die vielen Menschen Hoffnung und Leben verschaffen konnte (Pastuszko und Edie, 2004). Bereits seit dem 19. Jahrhundert experimentierten Physiologen und Mediziner an einer isolierten Organperfusion. 1885 entwickelten Maximilian von Frey und Max Gruber am Physiologischen Institut (Carl-Ludwig-Institut) der Universität Leipzig das erste Modell einer Herz-Lungen-Maschine in Form eines geschlossenen extrakorporalen Kreislaufs mit einem Oxygenator (Böttcher et al., 2000).

Vor allem John H. Gibbon Jr. trug weit mehr zum Erfolg der Entwicklung der HLM bei als jeder andere (Stephenson, 2008). Bereits 1939 gelang Gibbon an der Universität von Pennsylvania der erste erfolgreiche komplette Herz-Lungen-Bypass mit Langzeitüberleben bei Katzen (Morgenstern et al., 1957). Clarence Dennis und seine Mitarbeiter von der Universität von Minnesota führten im April und Mai 1951 die wahrscheinlich ersten beiden Operationen mit einer HLM am Menschen durch, wengleich beide Patienten intraoperativ verstarben (Stephenson, 2008). Die erste erfolgreiche Operation konnte John H. Gibbon Jr. im Mai 1953 bei einem 18-jährigen Mädchen mit einem Vorhofseptumdefekt durchführen. Die Zeit an der Maschine betrug 26 Minuten und die Patientin erholte sich vollständig (Pastuszko und Edie, 2004). Bis 1958 wurden über 400 Operationen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) durchgeführt mit einer Gesamtmortalität von circa 25%. Die Indikation für diese Art von Eingriffen war damals fast ausschließlich auf angeborene Herzfehler beschränkt, wobei die am häufigsten operierten Defekte mit einem Gesamtanteil von über 60% der Ventrikelseptumdefekt und die Fallot-Tetralogie waren (Ellis und Kirklin, 1959).

Dank der zahlreichen engagierten Vorreiter in den 1950er Jahren werden heute weltweit mehr als 1 Millionen Operationen pro Jahr unter Verwendung der HLM durchgeführt mit einer Mortalitätsrate von teilweise nur 1%. Durch die stetige

Verbesserung der Operationsverfahren, der verwendeten Materialien, der Revaskularisierungstechniken sowie die enorme Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Lebenserhaltungssysteme und Herzersatzverfahren wurde und wird auch weiterhin versucht, Herzoperationen immer sicherer zu machen (Stephenson, 2008). In den 79 deutschen herzchirurgischen Zentren wurden im Jahr 2008 insgesamt 99.176 Herzoperationen durchgeführt, davon 89.773 mit HLM und 9.403 Operationen ohne HLM. Insgesamt 46,8% der Herzoperationen mit HLM entfielen auf die über 70-Jährigen und 10,3% der Patienten waren älter als 80 Jahre (Gummert et al., 2009). Dabei hatte sich in dem Zeitraum von 1990 bis 2007 die Anzahl der über 70-jährigen Patienten in der Herzchirurgie versiebenfacht, die Altersgruppe der über 80-Jährigen war sogar um das 24-Fache angestiegen (Friedrich et al., 2009). Im Jahr 2008 wurden 7.017 von insgesamt knapp 100.000 Herzoperationen zur Korrektur angeborener Herzfehler durchgeführt, was nur noch einem Anteil von 7% entsprach (Gummert et al., 2009).

Doch gerade wegen des Wandels zu immer älteren multimorbiden Patienten, gewann in den letzten 20 Jahren das off pump coronary artery bypass (OPCAB) – Verfahren wieder zunehmend an Popularität. In den 1950er Jahren von Murray und Longmire erstmals im Zusammenhang mit einer koronaren Endarterektomie beschrieben (Ascione et al., 2003), wurden 2008 11,3% der reinen Bypassoperationen mit dem OPCAB–Verfahren operiert (Gummert et al., 2009).

1.2. Pathogenese der inflammatorischen Reaktion

Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass (CPB) führen zu einer intensiven systemischen Entzündungsreaktion, die als „systemic inflammatory response syndrome“ bezeichnet wird (Asimakopoulos und Taylor, 1998). Diese kann zu zahlreichen postoperativen Komplikationen wie respiratorischer Insuffizienz, akutem Nierenversagen, myokardialer Dysfunktion, Blutgerinnungsstörungen oder neurologischen Komplikationen beitragen und letztendlich auch zum Multiorganversagen führen (Wan et al., 1997; Paparella et al., 2002). Dabei scheinen Lunge und Niere am häufigsten betroffen zu sein. Es wird angenommen, dass es nach nahezu jeder Herzoperation zu subklinischen pulmonalen und renalen Beeinträchtigungen kommt und dass pulmonale und renale Komplikationen einen

großen Anteil an der postoperativen Morbidität nach herzchirurgischen Eingriffen haben (Gaudino et al., 2003). Das Auftreten und die Schwere der Entzündungsreaktion werden durch zahlreiche spezifische und unspezifische Faktoren beeinflusst. Zu den unspezifischen gehören zum Beispiel das Trauma durch die Operation selbst, Blutverluste oder Bluttransfusionen und der Grad der Hypothermie (Raja und Dreyfus, 2005). Aber auch präoperative Risikofaktoren nehmen unspezifisch Einfluss auf das postoperative klinische Ergebnis. Vorbestehende Lungenerkrankungen, junges Alter und eine längere perioperative Perfusion an der HLM sind Risikofaktoren für ein akutes postoperatives Lungenversagen (Schlensak et al., 2002).

Der CPB aktiviert auch spezifisch die Entzündungskaskade durch mindestens vier wesentliche Mechanismen:

1. Der Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM (Wan et al., 1997; Raja und Dreyfus, 2005)
2. Das unphysiologische, durch Blutpumpen der HLM erzeugte Strömungsprofil sowie die direkte Traumatisierung des Blutes durch die Blutpumpen (Baufreton et al., 1999; Parolari et al., 2000; Voss et al., 2010)
3. Die Gewebeschädigung durch Ischämie und Reperfusion (Raja und Dreyfus, 2005)
4. Endotoxine, die aufgrund von Minderperfusion im Splanchnikusgebiet durch Translokation aus dem Darmlumen die Entzündungsantwort verstärken (Sinclair et al., 1995).

Die wichtigsten an der Entzündungsreaktion beteiligten Blutelemente sind das Komplementsystem, Neutrophile, Monozyten und Endothelzellen (Menasché und Edmunds, 2003). Das Komplementsystem wird während der CPB-Zeit zu verschiedenen Zeiten aktiviert. Der Kontakt des Blutes mit den nicht endothelialisierten Schlauchoberflächen der HLM und dem Wundexsudat sowie die Reperfusion des ischämischen Herzens aktivieren den klassischen und den alternativen Weg des Komplementsystems. Zusätzlich erfolgt durch die Gabe von Protamin mit Bildung des Heparin-Protamin-Komplexes die Aktivierung des klassischen Weges (Hammon, 2008a). Beide Wege münden in der Bildung von

Komplementfaktor-(C)-3-Konvertasen, die C3 zu C3a und C3b spalten, was wiederum zur Bildung von C5a und C5b führt. C3a und C5a sind potente vasoaktive Anaphylatoxine, die zur Freisetzung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren beitragen (Mojcik und Levy, 2001), die vaskuläre Permeabilität erhöhen und die Blutplättchen zur Bildung freier Radikale stimulieren (Wan et al., 1997). C5b initiiert die Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes C5b-9, der zum Beispiel in prokaryotischen Zellen wie Erythrozyten durch Porenbildung in der Zellmembran den Zelltod herbeiführen kann (Menasché und Edmunds, 2003). C5a und C5b-9 sowie andere Zytokine (Tumornekrosefaktor- α [TNF- α], Interleukin-[IL]-1 β oder IL-8) spielen eine große Rolle in der Interaktion zwischen Neutrophilen und Endothelzellen durch Erhöhung der Anzahl von spezifischen Adhäsionsmolekülen (Hammon, 2008a). Zunächst kommt es durch die Bildung von Selektinen auf Endothelzellen, Blutplättchen und Leukozyten zu einer lockeren Bindung dieser Zellen. Dadurch werden weitere Neutrophile zum Ort der Gewebeschädigung rekrutiert, durch regionale Vasokonstriktion gebremst und ins Rollen gebracht (Menasché und Edmunds, 2003; Hammon, 2008a). Nur so können die auf der Neutrophilenoberfläche freigesetzten Integrine (CD11/18) fest an die Endothelzellen über deren Adhäsionsmoleküle (intercellular adhesion molecule [ICAM], vascular adhesion molecule [VCAM]) binden (Paparella et al., 2002). Durch transzelluläre Migration erreichen Neutrophile und auch Monozyten den Ort der Entzündung, setzen toxische Substanzen, proteolytische Enzyme und Zytokine frei und phagozytieren fremdes oder zerstörtes Gewebe (Mojcik und Levy, 2001).

Das vorübergehende Abklemmen der Aorta bei Operationen mit CPB führt in Herz und Lunge zur Ischämie (Laffey et al., 2002). Durch den Sauerstoffmangel kommt in der mitochondrialen Atmungskette die Bildung des Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP) zum Erliegen. ATP wird verbraucht und über Adenosindi- und Adenosinmonophosphat zu Hypoxanthin abgebaut. Weiterhin führt eine Störung der ATP-abhängigen Ionentransportsysteme zu einer Überladung der Zellen mit Calcium, das wiederum eine elektrische Destabilisierung und in Muskelzellen eine Beeinträchtigung der Kontraktilität bewirkt (Bengel, 2005).

Ischämische Bedingungen führen über enzymatische Prozesse zur Freisetzung von reaktiven Sauerstoffverbindungen wie Superoxidanionen, Hydroxylradikalen und Wasserstoffperoxid. Ein entscheidender Prozess hierbei ist die Umwandlung von

Hypoxanthin zu Xanthin und dessen weiterer Abbau zu Harnsäure über die Xanthinoxidase. Diese reaktiven Sauerstoffverbindungen können Membranstrukturen zerstören, den Funktionsverlust von Enzymen und Proteinen bewirken oder auch direkt auf der Transkriptionsebene in den Zellstoffwechsel eingreifen (Denk und Zatloukal, 2001; Gilles, 2004; Hinkel, 2009). Zudem wird durch diese Schädigungen die Entzündungskaskade wie oben beschrieben aktiviert.

Eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet, wie sie bei Operationen mit CPB beschrieben wird, kann eine Barrierestörung der Darmschleimhaut zur Folge haben, was die Translokation von Darmbakterien ermöglicht. Beim Zerfall dieser gram-negativen Darmbakterien werden Zellwandbestandteile, die sogenannten Endotoxine, in die Blutbahn freigesetzt, die ebenfalls über Aktivierung des Komplementsystems die Entzündungsreaktion in Gang setzen (Sinclair et al., 1995; Haisjackl et al., 1998).

1.2.1. Spezielle Aspekte der Lungenschädigung

Pulmonale Dysfunktion nach Operationen mit CPB ist eine der häufigsten postoperativen Komplikationen, die zwar meist klinisch unbedeutend bleibt, aber in beinahe 2% der Fälle zum „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) mit einer Mortalitätsrate von über 50% führen kann (Ng et al., 2002). Unter Verwendung der HLM mit Abklemmen der Aorta werden Herz und Lungengefäße (Vasa publica) vom Kreislauf ausgeschlossen. Die Lungendurchblutung wird lediglich von den Bronchialarterien (Vasa privata) aufrechterhalten, die unter physiologischen Bedingungen einem Anteil von 6–8% der systemischen Gesamtperfusion entspricht (Suzuki et. al., 2000; Schiebler und Schmidt, 2003b; Zheng et al., 2004). Daraus resultiert, dass heparinisiertes Blut relativ statisch in den Lungengefäßen verbleibt und zu einer Beeinträchtigung der Endothelzellfunktion führt (Richter et al., 2000). Wahrscheinlich wird die respiratorische Insuffizienz sogar durch einen direkten Effekt von C5a und C5b-9 auf das Lungenendothel, Neutrophile und Monozyten verursacht (Asimakopoulos et al., 1999). Dreyer und Kollegen (1998) konnten in einer Studie zeigen, dass bei Hunden unter CPB auf dem Endothel der Lungenkapillaren vermehrt ICAM-1 exprimiert wurde, was auch eine erhöhte Anzahl von Neutrophilen zur Folge hatte. Eine andere Gruppe fand heraus, dass im Lungengewebe vor allem

die E-Selektin-Bildung erhöht war (Engelberts et al., 1992). Die Freisetzung von Adhäsionsmolekülen als Antwort auf proinflammatorische Zytokine weist also eine gewisse Organspezifität auf, die die Neigung zur organspezifischen Schädigung als Folge eines systemischen Prozesses erklären könnte (Mayers und Johnson, 1998).

Ein weiterer Aspekt der Lungenschädigung ist, dass das gesamte Auswurfvolumen des Herzens in der Phase der Reperfusion die Lunge passiert und diese somit sehr stark mit entzündlich aktivierten Blutbestandteilen belastet wird (Richter et al., 2000). Die Folgen der HLM-induzierten Entzündungsreaktion in Bezug auf die Lunge sind die Bildung von Atelektasen (Deblie et al., 2006) mit Zunahme des intrapulmonalen Shuntvolumens und einer Vergrößerung des alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten durch Verschlechterung des Gasaustausches (Tönz et al., 1995). Weiterhin gehen die Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes und der Endothelpermeabilität mit der Bildung eines Lungenödems einher. In den meisten Fällen sind die pulmonalen Endothelschädigungen erfreulicherweise nur vorübergehend und ohne klinische Bedeutung (Ng et al., 2002).

1.2.2. Die Rolle von Tumornekrosefaktor- α

TNF- α wird von zahlreichen Zellen wie Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten und Fibroblasten produziert. Es wirkt über die zwei spezifischen TNF-Rezeptoren TNFR1 und TNFR2. Während Rezeptor 1 von den meisten Geweben exprimiert wird, findet sich TNFR2 eher in den Zellen des Immunsystems. Die zuerst beschriebene Wirkung von TNF- α , die ihm auch als Namensgeber diente, war seine ausgeprägte zytotoxische Aktivität auf Tumorzellen in Mäusen (Wajant et al., 2003). Es beeinflusst die Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose (Naidu et al., 2004; An et al., 2007). Heute weiß man außerdem, dass TNF- α ein wichtiges proinflammatorisches Zytokin ist und eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Entzündungsreaktion besitzt. Es ist beteiligt an der Chemoattraktion von Leukozyten, der Stimulation von Phagozyten, der Modulation der Gefäßpermeabilität sowie an der Steigerung der Zytokinproduktion. TNF- α erhöht die Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1, E-Selektin und VCAM-1, was für die transzelluläre Migration von Neutrophilen zum Ort der Entzündung notwendig ist (Khimenko et al., 1998). In Bezug auf die Lunge induziert TNF- α eine Störung der pulmonalen Endothellzellintegrität gefolgt von

einem zunehmenden Wassergehalt der Lunge und einer daraus resultierenden schlechteren Oxygenierung (Worrall et al., 1997).

Dhein und Kollegen konnten in einer Studie am Schwein zeigen, dass es nach Operationen mit HLM zu einem signifikanten Anstieg der pulmonalen TNF- α -Freisetzung und auch einer signifikanten Zunahme der Alveolarwandbreite kam. Beeinträchtigungen im Gasaustausch waren jedoch in dem Studienmodell nach 3-stündiger Reperfusion noch nicht zu verzeichnen (Dhein et al., 2008).

1.2.3. Laktat als intraoperativer Ischämieparameter

In Abwesenheit von Sauerstoff kann mit Hilfe der anaeroben Glykolyse die ATP-Gewinnung aus der Metabolisierung von Glukose über Pyruvat zu Laktat erfolgen, wobei die Energiebilanz unter anaeroben Bedingungen wesentlich ungünstiger ist als unter aeroben (Löffler, 1998).

Nach herzchirurgischen Eingriffen ist das Auftreten einer Hyperlaktatämie als Ausdruck eines Missverhältnisses zwischen systemischem Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch im Gewebe relativ häufig. Extreme Hämodilution, Hypothermie, geringe Flussgeschwindigkeiten sowie eine starke Aktivierung von Stresshormonen und einem daraus resultierenden peripheren arteriovenösen Shunting spielen als Ursachen für die Laktatazidose unter CPB eine Rolle (Demers et al., 2000). Zahlreiche Studien suggerierten außerdem, dass vor allem die Minderperfusion des Splanchnikusgebietes zu einer Darmhypoxie mit folgender Barrierestörung der Darmmukosa und Translokation von Bakterien führte. Möglicherweise hat auch eine leichte, eventuell durch die Hypothermie induzierte Leberfunktionsstörung mit beeinträchtigtem Laktatmetabolismus Einfluss auf den erhöhten Laktatspiegel (Haisjackl et al., 1998; Mustafa et al., 2003). Ranucci und Kollegen (2006) konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine Hyperlaktatämie während CPB mit einer erhöhten postoperativen Morbidität einherging.

1.2.4. Zunahme der Alveolarwandbreite als Ausdruck von Lungenschädigung

Die strukturellen Schäden des Lungengewebes nach CPB sind noch nicht vollständig erforscht. Einige Studien, die sich mit diesen licht- und elektronenmikroskopischen Veränderungen beschäftigt haben, beschrieben perivaskuläre, interstitielle und

intraalveoläre Ödeme. Im Alveolarraum wurden ausgetretene zelluläre Blutbestandteile wie Erythrozyten und Neutrophile beobachtet. In vielen Alveolen konnten Schäden der Blut-Luft-Schranke festgestellt werden. Die Typ-I-Pneumozyten und Endothelzellen waren geschwollen oder nekrotisch verändert, das Zellplasma der Pneumozyten vom Typ II erschien aufgequollen und mehrere Kapillaren waren verstopft. Aufgrund des Ödems war oftmals eine optimale Verteilung des Surfactant auf der Alveolaroberfläche nicht möglich (Anyanwu et al., 1982; Wasowicz et al., 1999; Kim et al., 2001).

Nur sehr wenige Studien, wie zum Beispiel die von Schlensak und Kollegen (2002) sowie von Dhein et al. (2008), bezogen auch die Veränderungen der Alveolarwandbreite nach CPB mit in ihre Betrachtungen zur Lungenschädigung ein. Dabei stellten sie fest, dass durch eine kontinuierliche Lungenperfusion (LP) während des CPB auch die ultrastrukturellen Veränderungen wie verbreiterte Alveolarsepten reduziert werden konnten.

1.3. Stand der Forschung zur Verminderung der inflammatorischen Reaktion

In zahlreichen experimentellen und klinischen Studien wurden technische und pharmakologische Strategien entwickelt, die die inflammatorische Reaktion durch die HLM vermindern sollten. Im Folgenden werden die einzelnen Strategien und deren Auswirkungen näher erläutert.

1.3.1. Drew-Anderson-Technik

1959 stellten Drew und Anderson ein bilaterales Bypassverfahren in tiefer Hypothermie und ohne Verwendung eines Oxygenators vor (Richter et al., 2000). Der pulmonale und der systemische Kreislauf wurden separat perfundiert. Die Fremdoberfläche der HLM verringerte sich, da die Lunge des Patienten selbst als physiologischer Oxygenator diente. Massoudy und Kollegen (2000) konnten in Studien zeigen, dass durch diese Technik weniger Zytokine freigesetzt wurden als mit einem konventionellen CPB und durch die kontinuierliche Durchblutung der Lunge ein Reperfusionsschaden vermieden werden konnte. Richter und sein Team (2000) demonstrierten, dass durch Abwesenheit des Oxygenators weniger IL-6 und

IL-8 freigesetzt wurden. Eine verbesserte postoperative Lungenfunktion, die mit kürzeren Beatmungszeiten einherging, sowie weniger Blutverluste und Transfusionsbedarf waren das Ergebnis. Diese sehr aufwendige Methode konnte jedoch keine breite Akzeptanz erzielen, da das Operationsfeld durch die Notwendigkeit von zahlreichen Kanülierungen sehr unübersichtlich war (Menasché und Edmunds, 2003).

1.3.2. Hypothermie

Durch eine Absenkung der Körpertemperatur werden die Stoffwechselaktivität und der Sauerstoffverbrauch verringert und eine Organprotektion erreicht. Dabei spielt die Hirnprotektion eine wichtige Rolle. Eine einheitliche Einteilung der Hypothermiegrade findet man aufgrund der unterschiedlichsten Anwendungsgebiete in der Medizin kaum. Am häufigsten wird jedoch Hypothermie wie folgt eingeteilt: milde Hypothermie (bis 32°C), mäßige/moderate Hypothermie (32°C – 28°C) und tiefe Hypothermie (< 28°C) (Popp et al., 2005). Welche Form dabei den größten Vorteil verspricht, ist noch nicht eindeutig geklärt.

Studien zum Vergleich von normothermischen mit hypothermischen Herzoperationen ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Menasché et al. (1994) zeigten, dass bei Temperaturen von 26-28°C die Freisetzung von Entzündungsmediatoren verzögert werden konnte. Untersuchungen von Grünenfelder und Kollegen (2000) dagegen belegten, dass eine Hypothermie von 26-28°C sogar zur starken Aktivierung von Endothelzellen führte und höhere Werte für Zytokine und Adhäsionsmoleküle als unter Normothermie gemessen wurden. Birdi et al. (1999) fanden heraus, dass die normotherme Perfusion keine stärkere Entzündungsreaktion als eine milde oder moderate Hypothermie hervorrief. Viele Studienergebnisse kamen aber zu der gleichen Ansicht, dass die aktive Wiedererwärmung zu einer starken Zellaktivierung am Ende des Bypasses führte und die Hypothermie die inflammatorische Reaktion nur verzögern, nicht aber verhindern konnte (Le Deist et al., 1995; Tönz et al., 1995).

Eine milde Hypothermie mit Temperaturen zwischen 32 und 34°C scheint ein akzeptabler Kompromiss zu sein und wird in der Regel bei Operationen mit HLM durchgeführt (Hammon, 2008a). Durch moderate und milde Hypothermie werden neurologische Schäden deutlich verringert (Hypothermia after Cardiac Arrest Study

Group, 2002). Auch Walther und Kollegen (2012) konnten zeigen, dass durch eine moderate Hypothermie eine ähnlich suffiziente Hirnprotektion erreicht wurde wie durch eine tiefe Hypothermie.

1.3.3. Modifizierte Ultrafiltration

Die Vorfüllung der HLM führt durch die Volumenbelastung mit blutfreiem Priming zur Hämodilution. Die sinkende Serumalbuminkonzentration und der geringere kolloidosmotische Druck steigern den effektiven Filtrationsdruck in den Kapillaren, der zum Austritt von Flüssigkeit in den interstitiellen Raum führt. Somit wird die Lungencompliance vermindert und der alveoläre Gasaustausch verschlechtert (Huang et al., 2003). Die modifizierte Ultrafiltration entfernt nach der Trennung von der HLM überschüssiges Wasser und Substanzen mit geringem Molekulargewicht entlang eines hydrostatischen Gefälles. Diese Methode erwies sich als äußerst effektiv bei Kindern. In Studien führte dies zur Hämokonzentration, verringerten Blutungen und geringerem Gesamtkörperwasser bei Kindern (Luciani et al., 2001). Die Ergebnisse waren eine Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches (Mahmoud et al., 2005). Es konnte außerdem eine Reduzierung von einigen Entzündungsmediatoren wie IL-8, Komplement (Ungerleider, 1998) und TNF- α (Wan et al., 1997) und damit verbunden eine Abschwächung der inflammatorischen Reaktion gezeigt werden (Huang et al., 2003). Zur Hämofiltration bei Erwachsenen sind sehr unterschiedliche Angaben beschrieben. Eine Studie von Grünenfelder und Kollegen (2000) erbrachte keinen klinischen Nutzen, Luciani et al. (2001) dagegen zeigten eine geringere Krankenhausmorbidity und weniger respiratorische, neurologische und gastrointestinale Komplikationen nach Verwendung der modifizierten Ultrafiltration bei Erwachsenen.

1.3.4. Leukozytenfilter

Leukozyten spielen eine entscheidende Rolle in der inflammatorischen Reaktion. Aktivierte Leukozyten setzen zahlreiche freie Radikale wie Superoxidanionen, Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikale frei, die die Membranlipide angreifen und die Membranpermeabilität erhöhen. Vor allem neutrophile Leukozyten setzen nach Adhäsion an die Endothelzellwand toxische Substanzen aus ihren Granula frei

(Wan et al., 1997). Es wurden spezielle Leukozytenfilter entwickelt und in die arterielle Linie der HLM nach dem Oxygenator integriert. Die Filter arbeiten nach dem Adhäsionsprinzip und haben eine hohe Affinität zu Leukozyten. Sie sollen die Konzentration von zirkulierenden Leukozyten senken sowie Entzündungen und oxidativen Stress vermindern (Raja und Dreyfus, 2005). Vor allem in der frühen postoperativen Phase nach CPB kann dadurch die Oxygenation verbessert und die Beatmungsdauer verkürzt werden (Sheppard et al., 2004). Jedoch sind die Studienergebnisse auf diesem Gebiet sehr vielfältig und teils widersprüchlich. Auf der einen Seite scheint der Nutzen vor allem bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko wie Notfallpatienten, Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen oder aber auch bei langen Bypasszeiten an der HLM am größten zu sein (De Vries et al., 2005). Gott und Kollegen (1998) konnten andererseits nur bei Patienten mit geringem Operationsrisiko signifikante Effekte zum Beispiel auf Krankenhausliegedauer und –kosten feststellen. Durch Verwendung von leukozytendepletierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie der Möglichkeit, das Blut aus der Kardiotomiesaugung zu waschen, schwindet das Interesse an reinen Leukozytenfiltern (Hammon, 2008a).

1.3.5. Pharmakologische Strategien

Der Einsatz von Glukokortikoiden bei Herzoperationen zur Unterdrückung der inflammatorischen Reaktion ist mittlerweile sehr umstritten. Die präoperative Verabreichung von Methylprednisolon bewirkte eine Verringerung der Entzündungsmediatoren IL-6, IL-8 und TNF- α sowie eine Zunahme der antiinflammatorischen Zytokine IL-10 und IL-1ra (Raja und Dreyfus, 2005). Ein signifikanter klinischer Nutzen konnte jedoch nur selten nachgewiesen werden (Chaney, 2002). Dagegen kann die Gabe von Glukokortikoiden zur Exazerbation einer Glukoseintoleranz sowie zu Gastritis, beeinträchtiger Wundheilung und einem erhöhten Infektionsrisiko führen (Gott et al., 1998). Da sowohl der antiinflammatorische Effekt als auch das Auftreten von Nebenwirkungen dosisabhängig sind, bestehen in der Literatur viele Unstimmigkeiten in Bezug auf den sicheren Einsatz, Nutzen, Dosis und Applikationszeitpunkt von Glukokortikoiden in Zusammenhang mit dem CPB (Whitlock et al., 2008).

Um bei Operationen mit CPB Blutungen zu verringern, wurde Aprotinin lange Zeit eingesetzt. Dieser unspezifische Serin-Protease-Inhibitor bildet reversible Komplexe mit Plasmin und Kallikrein und reduziert somit die Fibrinolyse (Mojcik und Levy, 2001). Es wurden 30-63% weniger Bluttransfusionen und bis zu 63% weniger Re-Thorakotomien beobachtet (Van der Linden et al., 2007). Die Sicherheit von Aprotinin wurde aber 2006 stark angezweifelt, als Mangano und Kollegen (2006) in einer großen Studie mit über 4300 Patienten feststellten, dass durch die Verwendung von Aprotinin bei Bypass-Operationen häufiger Anzeichen von Multiorganschäden auftraten und es zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg des Risikos für dialysepflichtiges Nierenversagen kam. Die Umstellung auf andere Antifibrinolytika wie Tranexamsäure oder Aminocaprinsäure ist nach Meinung der Autoren die sicherere Alternative (Mangano et al., 2006; Takagi et al., 2009).

1.3.6. OPCAB

Bei OPCAB-Operationen wird auf die HLM verzichtet, die nachweislich den Hauptauslöser der inflammatorischen Reaktion darstellt. Im Vergleich zu Eingriffen mit HLM zeigten sich beim OPCAB-Verfahren geringere Erhöhungen der Zytokine IL-6, IL-8 und TNF- α (Wan et al., 2004). In verschiedenen Studien konnten in Bezug auf OPCAB-Eingriffe verkürzte Beatmungszeiten, weniger Blutverluste und Transfusionsbedarf (Matata et al., 2000) sowie kürzere Erholungszeiten bei älteren Patienten dargestellt werden (Hirose et al., 2001). Einer der wichtigsten Vorteile der Bypassoperation am schlagenden Herzen ist der geringere Myokardschaden durch den fehlenden kardioplegischen Herzstillstand (Ascione et al., 2003). Vor allem ältere Patienten und Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko profitieren davon. Bei vorbestehenden pulmonalen und zerebrovaskulären Erkrankungen konnten durch OPCAB-Operationen postoperative pulmonale und zerebrale Komplikationen verringert werden (Cleveland et al., 2001). Rastan et al. (2005) zeigten in einer prospektiven randomisierten Studie an 40 Patienten eine geringere Myokardschädigung der OPCAB-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe, in der die Operation mit HLM am schlagenden Herzen durchgeführt wurde. Dass die Entzündungsreaktion aber nicht vollständig verhindert werden kann, beweist die Vielfalt der auslösenden Faktoren wie das Operationstrauma, die Manipulation am Herzen sowie die Gabe von Heparin oder Protamin (Hammon, 2008a).

1.3.7. Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme

Eine Möglichkeit zur Optimierung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist die Reduzierung der Fremdoberfläche. Miniaturisierte EKZ (MECC) – Systeme haben eine kleinere Oberflächengröße und weisen mit circa 500 ml ein deutlich geringeres Füllvolumen auf als die herkömmliche HLM, die mit 1200 ml Füllvolumen eine Hämodilution bewirkt. Im Wesentlichen besteht das MECC–System aus einer Pumpe (meist Zentrifugalpumpe), einem Membranoxygenator und einem arteriellen Filter. Auf ein konventionelles Saugsystem mit Reservoir wird verzichtet, um den Blut-Luft-Kontakt in diesem geschlossenen Kreislaufsystem zu vermeiden (Philipp et al., 2006). Dennoch wird in den meisten Kliniken ein Auffangbeutel für größere Blutmengen und gegebenenfalls ein Cell-Saver-Reservoir angebracht, um bei Bedarf Volumen geben zu können. Es gibt komplett beschichtete und unbeschichtete Systeme. Die meisten Studien untersuchten das Jostra MECC–System der Firma Maquet. Es konnten stabilere Hämatokrit– und Hämoglobinwerte durch eine Verminderung des Blutverlustes und einem daraus resultierenden geringeren Transfusionsbedarf festgestellt werden (Remadi et al., 2004; Philipp et al., 2006; Panday et al., 2009). Zudem kam es zu einer Reduzierung der inflammatorischen Reaktion und einem besseren postoperativen Outcome (Fromes et al., 2002; Beghi et al., 2006; Bical et al., 2006).

1.3.8. Oberflächenbeschichtung

Während Operationen mit HLM tritt das gesamte Blut eines Erwachsenen mit mehr als 3 m² Fremdoberfläche in Kontakt, was zu einer massiven Abwehrreaktion führt (Wendel und Ziemer, 1999). Um die Hämokompatibilität zu verbessern, wurden verschiedene Beschichtungstechniken für das Kreislaufsystem der HLM entwickelt, wobei in der Klinik vor allem Heparin–beschichtete Systeme zum Einsatz kommen. Die am meisten verwendeten Techniken sind das Duraflo II – System und das Carmeda Bioactive Surface – System. Die allgemeine Wirkungsweise beruht auf der selektiven Adhäsion von Plasmaproteinen mit einer daraus resultierenden Bildung einer kompatibleren sekundären Schicht auf der Fremdoberfläche sowie einer geringeren Denaturierung und Aktivierung dieser anhaftenden Proteine (Wendel und Ziemer, 1999). Dadurch werden die Komplementaktivierung, Zytokinfreisetzung und Leukozytenaktivierung reduziert. Trotz dieser Beobachtungen konnte nicht immer ein

klinischer Vorteil nachgewiesen werden (Paparella et al., 2002). Dennoch zeigten einige Studien eine verbesserte Lungenfunktion, weniger neurologische Komplikationen und verkürzte Liegedauern. Der Grund dafür lag unter anderem an der Patientenauswahl für die Studien, denn wie sich herausstellte, waren vor allem bei Hochrisikopatienten signifikant bessere Ergebnisse zu erwarten (Jessen, 2006). Ob in Zusammenhang mit der Heparin-beschichteten HLM die zu applizierende Gesamtheparinmenge reduziert werden kann, ist noch Thema zahlreicher Forschungen. Durch geringere Heparinmengen, mit einer maximalen activated clotting time (ACT) zwischen 180–280 Sekunden, konnten im Vergleich zu unbeschichteten Systemen der Blutverlust und der Transfusionsbedarf signifikant verringert werden (Jessen, 2006).

1.3.9. Ventilation

Da während des Einsatzes der HLM die Oxygenierung des Blutes durch die Maschine erfolgt, ist eine Ventilation der Lungen nicht mehr erforderlich und würde außerdem die Sicht des Chirurgen einschränken. Einige Hinweise deuten aber darauf hin, dass die Hypoventilation unter CPB in Zusammenhang mit der Bildung von Mikroatelektasen, einem hydrostatischen Lungenödem, schlechterer Compliance und häufigeren postoperativen Infektionen steht (Ng et al., 2008). Die Studienergebnisse über eine kontinuierliche Ventilation während der HLM-Phase sind sehr widersprüchlich. Imura und Kollegen (2009) zeigten, dass bereits durch die zusätzliche Ventilation mit einer Atemfrequenz von 5 pro Minute der metabolische und histologische Gewebeschaden der Lunge reduziert und folglich auch der Gasaustausch verbessert werden konnten. In den meisten Studien konnte jedoch kein signifikanter Vorteil einer kontinuierlichen Ventilation während des CPB demonstriert werden. Es zeigten sich weder Veränderungen der Lungenfunktion noch des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der pulmonalen Epithelpermeabilität oder der systemischen Zytokinlevel (Ng et al., 2002; Koner et al., 2004).

1.3.10. Lungenperfusion

Die Durchblutung der Lunge wird während der Aortenklemmzeit an der HLM lediglich durch die Bronchialarterien aufrechterhalten. In experimentellen Studien konnte

demonstriert werden, dass sich dadurch der Blutfluss in der Lunge auf bis zu 11% des physiologischen Blutflusses vor dem Bypass verminderte, so dass die Lunge einer vorübergehenden Ischämie ausgesetzt war. Bei einem partiellen CPB mit erhaltener Perfusion über die Pulmonalarterie dagegen reduzierte sich die regionale Durchblutung nur auf 41% im Vergleich zum Blutfluss vor dem Bypass und auch die ATP-Konzentration blieb unverändert (Zheng et al., 2004). Schlensak und Kollegen (2002) konnten zeigen, dass die kontinuierliche Lungenperfusion (LP) während des CPB die metabolischen und ultrastrukturellen Gewebeschäden der Lunge verringerte und dass sie bei Kindern zur Aufrechterhaltung der Lungenfunktion beitrug.

Wie hoch der Blutfluss zum optimalen Schutz der Lunge sein sollte, ist noch unbekannt. Eine zu exzessive LP, wie sie beim persistierenden Ductus arteriosus vorliegt, führt zum Perfusionsschaden. Einige Studien haben gezeigt, dass eine Flussrate von 30 ml/kg Körpergewicht (KG)/min die Lungenfunktion verbessern (Zheng et al., 2004) sowie die neutrophil – endotheliale Interaktion vermindern konnte (Suzuki et al., 2000 und 2001).

1.3.11. Zentrifugal- und Rollerpumpe

In der Herz-Lungen-Maschine kommen hauptsächlich zwei verschiedene Blutpumpen zum Einsatz, die sich wesentlich in ihrer Funktionsweise unterscheiden. Rollerpumpen befördern das Blut durch Okklusion des Schlauchsystems, indem der elastische blutgefüllte Schlauch durch zwei gegenüberliegende rotierende Rollen zusammengedrückt wird und sich danach sofort wieder entfaltet und mit Blut füllt. Zentrifugalpumpen hingegen arbeiten non-okklusiv. Das Blut wird durch Rotation und Zentrifugalbeschleunigung transportiert.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich bereits mit den Vor- und Nachteilen dieser beiden Pumpentypen. Klar scheint zu sein, dass die okklusive Verfahrensweise der Rollerpumpen zur Traumatisierung und Hämolyse des Blutes führt (Baufreton et al., 1999; Parolari et al., 2000). Eine eindeutige Überlegenheit der Zentrifugalpumpen gegenüber Rollerpumpen konnte jedoch nicht gezeigt werden. Die Studienergebnisse hierzu sind widersprüchlich. Auf der einen Seite konnten Parolari et al. (2000) demonstrieren, dass Zentrifugalpumpen zu einem geringeren Bluttrauma sowie zu weniger Mikroembolien und neurologischen Komplikationen

führten. Die Verwendung von Zentrifugalpumpen trug zu einem besseren Outcome in Bezug auf die Nierenfunktion und Blutverluste bei (Klein et al., 1998). Bei Kindern konnte eine geringere Aktivierung des Komplementsystems gezeigt werden (Morgan et al., 1998).

Auf der anderen Seite existieren ebenso viele Studien, die eine stärkere Entzündungsaktivierung und Bluttraumatisierung durch Zentrifugalpumpen zeigten (Ashraf et al., 1998; Baufreton et al., 1999; Paparella et al., 2002). Baufreton und Kollegen (1999) erklärten sich diese Erkenntnis so, dass die pulsatile Perfusion, wie sie die Rollerpumpen in ihrem Versuchsaufbau erzeugten, die Mikrozirkulation der Organe besser aufrechterhalten konnte und dass es durch den nicht-pulsatilen Blutfluss der Zentrifugalpumpen in ihrer Studie zu einer relativen Hypoperfusion vor allem im intestinalen Bereich mit einer anschließend vermehrten Endotoxinausschüttung kam.

Es scheint also nicht nur die Art der Pumpe, sondern auch der von ihnen erzeugte Blutfluss eine Rolle für die Entstehung der Entzündungsreaktion zu spielen. Dem pulsatilen Fluss steht dabei der unphysiologischere nicht-pulsatile Fluss gegenüber. Durch intermittierende Beschleunigung kann ein pulsatiler Fluss erzeugt werden. Je höher dabei die Beschleunigung der Pumpe, desto höher ist auch der erzeugte Perfusionsdruck (Lauterbach, 2002a). Welches Flussprofil das Beste ist, wird jedoch kontrovers diskutiert. Durch Pulsatilität soll die Durchgängigkeit der Kapillaren und somit die Mikrozirkulation und Gewebedurchblutung verbessert werden. Der nicht-pulsatile Fluss führt dagegen durch eine verminderte Kapillardurchblutung zu arteriovenösen Shunts (Mischnick, 1999).

Eine Studie der TU München konnte jedoch keinen Vorteil einer pulsatilen Perfusion im Hinblick auf Organperfusion und Entzündungsreaktion zeigen. Es wurde sogar ein größeres Ausmaß an Hämolyse und capillary leaks beobachtet (Voss et al., 2010). Durch hohe Strömungsenergien ist eine Bluttraumatisierung denkbar. Weiterhin ist der pulsatile Betrieb technisch sehr viel aufwendiger als ein nicht-pulsatiler Betrieb und setzt eine weitlumige Kanüle voraus. Es bleibt außerdem fraglich, ob die durch Pumpensysteme erzeugte Pulswelle auch effektiv in den Gefäßen des Zielorgans ankommt. Arteriosklerotische Gefäßveränderungen könnten ein Hindernis für den Blutstrom darstellen (Birnbaum, 2001).

Inwieweit also die Erzeugung eines physiologischen pulsatilen Blutflusses unter EKZ wirklich die Mikrozirkulation und Oxygenierung der Gewebe verbessert, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschungen.

1.4. Fragestellung

Operationen am offenen Herzen unter Verwendung der HLM sind mit dem Auftreten einer systemischen Entzündungsreaktion assoziiert, die in Folge am häufigsten zu pulmonaler Dysfunktion, akutem Nierenversagen und neurologischen Komplikationen führt.

In dieser Studie wurden vier verschiedene HLM-Varianten gegenübergestellt und mit dem OPCAB-Verfahren verglichen. Hauptaugenmerk dieser Arbeit wurde auf das Organsystem Lunge gerichtet. Hierbei sollten allgemeine Aspekte des Pathomechanismus der Entzündungsreaktion in der Lunge genauer untersucht und besser verstanden werden. Besonders die Veränderungen der Alveolarwandbreite als Ausdruck einer Ödembildung sowie die Änderungen der TNF- α -Freisetzung im peribronchialen, perivaskulären und peripheren Lungengewebe sollten zum besseren Verständnis beitragen. Zusätzlich wurden hämodynamische Parameter (mittlerer arterieller Druck [MAP] und Herzzeitvolumen [HZV]) sowie Laktat als Ischämieparameter in die Untersuchungen einbezogen.

Mit Hilfe dieser Studie sollten folgende Fragen beantwortet werden können:

1. Ist das OPCAB-Verfahren im Hinblick auf die Entzündungsreaktion in der Lunge den Verfahren mit HLM wirklich überlegen?
2. Wenn die Verwendung einer HLM indiziert ist, bewirkt dann die Reduzierung der Fremdoberfläche auch eine geringere Aktivierung der inflammatorischen Reaktion?
3. Wird durch die Oberflächenbeschichtung der HLM-Schlauchsysteme eine bessere Organprotektion erreicht?

4. Kann durch eine kontinuierliche Perfusion der Lungenstrombahn bei Operationen mit HLM der Ischämie-Reperfusionsschaden in der Lunge vermindert werden?
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen der TNF- α -Freisetzung in der Lunge, dem pulmonalen Wassergehalt und der Alveolarwandbreite?
6. Korrelieren die lokalen Reaktionen in der Lunge auch mit dem systemisch bestimmten Ischämieparameter Laktat?
7. Wenn eine Operation mit HLM notwendig ist, welches Verfahren ist dann das Beste?

In vorangegangenen Studien wurden einzelne Verfahren wie OPCAB und CPB (Ascione et al., 2000; Wan et al., 2004), Zentrifugal- und Rollerpumpe (Baufreton et al., 1999; Parolari et al., 2000), Oberflächenbeschichtung und unbeschichtete Systeme (Gott et al., 1998; Videm et al., 1999) oder Verfahren mit bzw. ohne Lungenperfusion (Schlensak et al., 2002; Zheng et al., 2004) gegenübergestellt.

Bislang gibt es keine Studien, die alle häufigen Verfahren miteinander vergleichen, wie es in dem vorliegenden Studienmodell der Fall war. Außerdem beschränkten sich die meisten Untersuchungen auf prä- und postoperative Werte. Dieser Versuch dagegen umfasste 10 verschiedene Zeitpunkte der Datenerhebung und Probenentnahme, was eine präzisere Antwort auf die Frage geben sollte, wann genau im Operationsverlauf die stärkste Aktivierung der Entzündungsreaktion stattfand.

2 MATERIAL UND METHODEN

Die Planung, Organisation und Durchführung der Versuche stand unter der Leitung von PD Dr. med. Sven Lehmann, Oberarzt am Herzzentrum Leipzig.

2.1. Versuchstiere und Versuchsgruppen

Als Versuchstiere wurden Schweine der Deutschen Landrasse (ca. 30–40kg) gewählt, da das Schwein als Allesfresser dem Menschen hinsichtlich Anatomie und Physiologie sehr ähnlich ist. Es handelt sich dabei um eigens für Tierversuche gezüchtete Tiere aus dem Stall des Lehr- und Versuchsgutes Großpösna-Oberholz der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität Leipzig. Der Tierversuchsantrag wurde von der Landesdirektion, Freistaat Sachsen, Referat für Veterinärmedizin, Lebensmittelüberwachung und Pharmazie und dem Tierschutzbeauftragten der Universität Leipzig genehmigt.

Jeweils 6 Schweine wurden zufällig 5 Untersuchungsgruppen zugeordnet, deren Unterschiede im Folgenden bestanden (s. Tabelle [Tab.] 1):

Tab. 1: Einteilung der Versuchsgruppen

| | |
|-----------------------------|---|
| „OPCAB“ | Gruppe ohne HLM |
| „große HLM“ | HLM mit normaler Oberflächengröße (2956 cm ²) Rollerpumpe ohne Oberflächenbeschichtung ohne LP |
| „kleine HLM ohne LP“ | kleine, fremdoberflächenreduzierte HLM (2387 cm ²) Zentrifugalpumpe ohne Oberflächenbeschichtung ohne LP |
| „kleine HLM mit LP“ | kleine, fremdoberflächenreduzierte HLM (2387 cm ²) Zentrifugalpumpe ohne Oberflächenbeschichtung LP mit Blut |
| „beschichtete HLM“ | HLM mit normaler Oberflächengröße (2956 cm ²) Zentrifugalpumpe mit Heparin-beschichteter Oberfläche ohne LP |

Als Kontrolle dienten die direkt nach Narkoseeinleitung und Thoraxeröffnung erhobenen Ausgangswerte aller Gruppen.

Die OPCAB-Gruppe entsprach einem Schein-Operations-Verfahren, welches eine Operation ohne HLM darstellte. Die Tiere wurden narkotisiert, thorakotomiert und für weitere 270 min in Narkose belassen. Eine Kanülierung oder eine Operation am Herzen wurden dabei nicht durchgeführt.

Die Gruppen große HLM, beschichtete HLM und kleine HLM ohne LP waren Verfahren ohne Lungenperfusion. In der Gruppe kleine HLM mit LP hingegen wurde die Lunge mit 300-500 ml pro Minute (min) durchblutet.

2.2. Aufbau der Herz–Lungen–Maschine

Die HLM dient bei zahlreichen Herzoperationen am eröffneten, nicht schlagenden Herzen der Aufrechterhaltung des Körperkreislaufes und der Lungenfunktion. Dazu wird nach Vorfüllung der HLM (Priming) das gesamte venöse Blut über eine Zwei-Stufen-Kanüle in rechtem Vorhof und unterer Hohlvene oder über die getrennte Kanülierung beider Hohlvenen passiv entlang eines hydrostatischen Druckgefälles in ein venöses Reservoir abgeleitet. Mit Hilfe der arteriellen Blutpumpe wird das venöse Blut in einen Oxygenator geleitet, dort mit Sauerstoff angereichert und von Kohlenstoffdioxid befreit. Zusätzlich ist hier ein Wärmeaustauscher integriert, der eine kontrollierte, protektive Abkühlung und Wiedererwärmung des Blutes ermöglicht. Das nun mit Sauerstoff angereicherte arterielle Blut gelangt durch einen Filter, um es von mikroembolischen Prozessen wie Luftblasen und Mikropartikeln zu befreien, bevor es über eine Kanüle in der Aorta ascendens in den Körperkreislauf zurückgeleitet wird (Bock, 2002; Lauterbach, 2002a und 2002b; Lorenz und Erhardt, 2002). Die Abbildung (Abb.) 1 stellt den Aufbau einer HLM schematisch vereinfacht dar.

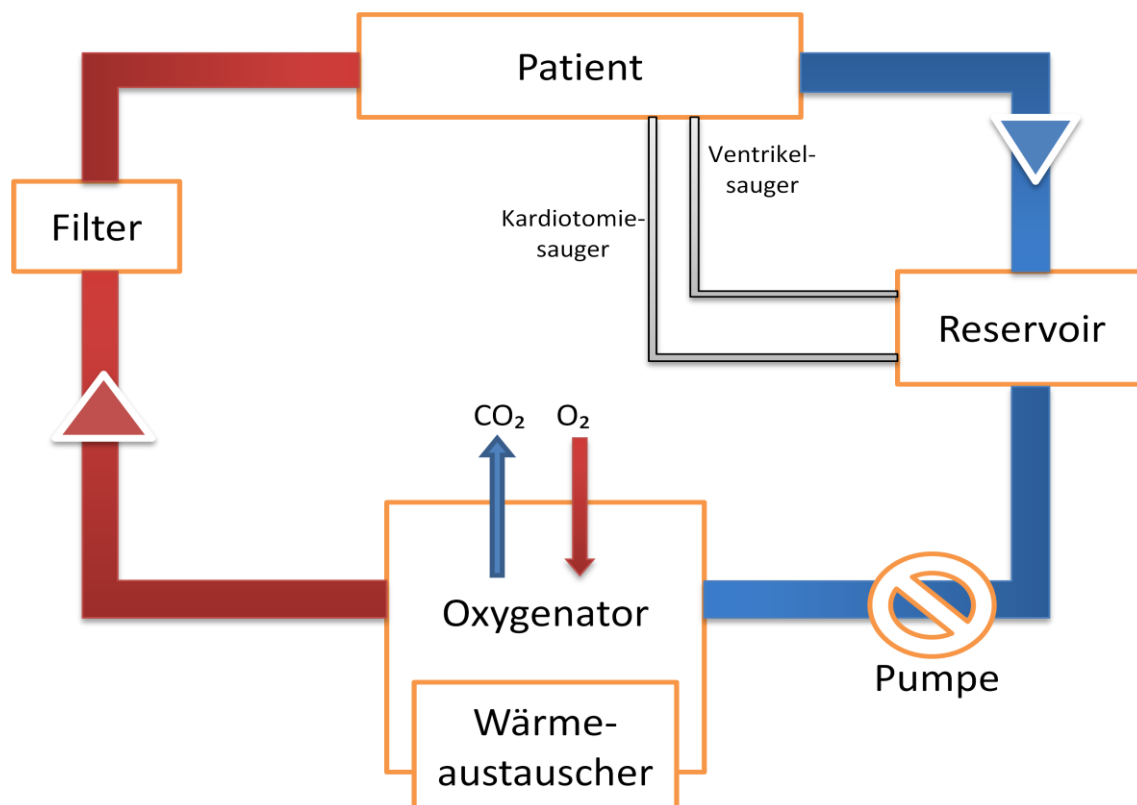


Abb. 1: schematischer Aufbau der Herz-Lungen-Maschine

Es kommen zwei verschiedene arterielle Blutpumpen zum Einsatz: die Roller- und die Zentrifugalpumpe (s. Abb. 2 und 3; Quelle lt. Abbildungsverzeichnis). Die Rollerpumpe befördert das Blut durch Okklusion des Pumpenschlauches. Die Zentrifugalpumpe dagegen arbeitet nach einem nicht-okklusiven Verfahren mit Hilfe von Zentrifugalkräften (Lauterbach, 2002a). In der hier vorliegenden Studie erzeugten beide Pumpen einen kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Blutfluss.

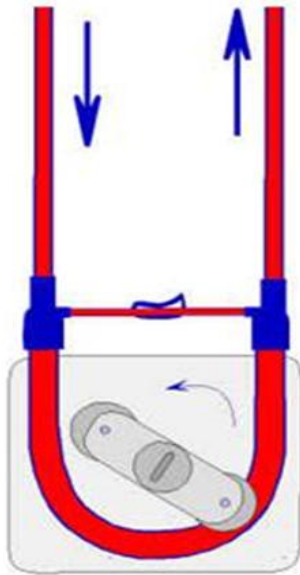


Abb. 2: schematische Darstellung der Funktionsweise einer Rollerpumpe



Abb. 3: schematische Darstellung der Funktionsweise einer Zentrifugalpumpe

Weitere Pumpen dienen zum Beispiel der Ventrikelentlüftung oder -entlastung, der Lungenperfusion über die Pulmonalarterie sowie der Kardiotomiesaugung. Über eine zusätzliche Kanüle im Bereich der Aortenwurzel kann die Kardioplegielösung zur Erzielung eines pharmakologischen Herzstillstandes in das Herz infundiert werden (Lauterbach, 2002a; Lorenz und Erhardt, 2002).

Zur Steuerung des Säure-Basen-Haushaltes findet die pH-stat-Messmethode Anwendung. Dabei gelten ein arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$) von 40 mmHg und ein pH-Wert von 7,4 bei 37°C als Normalwerte. Mit sinkender Temperatur nimmt die Löslichkeit für Gase zu und der Partialdruck sinkt bei gleicher Konzentration. Ein sinkender $p_a\text{CO}_2$ hat einen Anstieg des pH-Wertes zur Folge. Dem Oxygenator muss Kohlenstoffdioxid zugeführt werden, um den pH-Wert konstant halten zu können. Die bei 37°C in der Blutgasanalyse ermittelten Werte für $p_a\text{CO}_2$ und pH werden im Verlauf der Operation mittels Umrechnungstabellen auf die jeweils aktuelle Bluttemperatur korrigiert (Schelkle und Göriz, 2002).

2.3. Versuchsdurchführung

2.3.1. Anästhesie

Sämtliche chirurgische Eingriffe erfolgten unter reflexfreier Allgemeinanästhesie mit künstlicher Beatmung im halbgeschlossenen Kreislaufsystem (Narkosegerät CATO der Firma Dräger). Sedierung, Einleitung, Intubation und Narkoseführung wurden von Frau med. vet. Petra Bröske, Veterinärmedizinerin am Herzzentrum Leipzig, durchgeführt.

12 Stunden (h) vor der Operation erhielten die Tiere eine Nahrungskarenz und Wasser ad libitum. Die Schweine wurden bereits im Stall sediert und prämediziert mit intramuskulären Injektionen von 0,03 mg/kg KG Atropinsulfat, 2–4 mg/kg KG Azaperon und 10 mg/kg KG Ketamin, um so stressarm wie möglich per Transportfahrzeug ins Herzzentrum gebracht werden zu können. Zur Narkoseeinleitung wurde dem noch sedierten Versuchstier zunächst eine Verweilkanüle in eine Ohrvene gelegt und 4 mg/kg KG Thiopental injiziert. Anschließend wurde das Tier in Rückenlage auf dem Operationstisch platziert und es erfolgte unter ständiger Überwachung der Vitalparameter die Intubation mittels chirurgischer Tracheotomie. Zur Analgesie erhielten die Versuchstiere hierfür 0,1 mg Fentanyl intravenös. Von diesem Zeitpunkt an wurden die Tiere volumenkontrolliert und druckreguliert mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 mmHg und einem Zugvolumen von 300–400 ml beatmet. Eine Muskelrelaxation wurde mit einer intravenösen Gabe von 0,1 mg/kg KG Pancuronium erzielt. Die kontinuierliche Beatmung mit Sauerstoff und Raumluft orientierte sich an dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) und dem p_aCO_2 , wobei die Zielwerte für den p_aO_2 200 mmHg und den p_aCO_2 40 mmHg betragen. Anschließend wurden alle notwendigen Katheter und Messsonden angelegt und platziert, was detailliert unter 2.3.2. beschrieben wird.

Unmittelbar vor Beginn der Operation wurde erneut 0,1 mg Fentanyl zur Analgesierung intravenös appliziert. Als Narkosegas diente Isofluran, welches initial mit 1,5–2 Volumen% inhaliert wurde. Die weitere Narkoseführung erfolgte mit 0,5–1,5 Volumen% Isofluran (balancierte Anästhesie). Nach Übernahme des Kreislaufs durch die HLM wurde die Narkoseführung während der HLM-Phase auf eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) umgestellt mit einer kontinuierlichen Perfusor-gesteuerten intravenösen Infusion von 25 μ g/kg KG/h Fentanyl und

0,2 mg/kg KG/h Midazolam. Bei Bedarf wurde mit 0,1 mg/kg KG Pancuronium nachrelaxiert.

2.3.2. Monitoring

Die optimale intraoperative Überwachung der Vitalparameter erfolgte mittels Monitoring-System Infinity Delta der Firma Dräger. Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde über Klemmelektroden an den Extremitäten abgeleitet. Als Quelle zur Bestimmung der Herzfrequenz diente die II. Ableitung des Oberflächen-EKG's. Außerdem bekam das Tier einen Blasenkatheter zur Urinüberwachung und Uringewinnung sowie eine rektale Temperatursonde zur Temperaturkontrolle.

Das hämodynamische Monitoring erforderte die Platzierung von zwei Messkathetern in Seldingertechnik. Zum einen wurde im Anschluss an die offene Tracheotomie eine Vena jugularis interna frei präpariert und ein zentraler Venenkatheter (ZVK) eingeführt und fixiert. Zum anderen erfolgte die Punktion der rechten Arteria femoralis und Platzierung eines arteriellen Katheters zur Blutdruckmessung und Entnahme von arteriellen Blutgasanalysen. Über die Katheter konnten computergestützt arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck sowie das HZV mit Hilfe des Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO) – Systems der Firma Pulsion Medical Systems AG kontinuierlich abgeleitet werden.

Die Bestimmung des HZV erfolgte nach der Pulskonturanalyse. Zur Kalibrierung des Messsystems wurde in regelmäßigen Abständen das HZV nach dem Prinzip der Thermodilution bestimmt. Dazu wurden 10 ml kalte Kochsalzlösung schnell intravenös über den ZVK injiziert. Die kalte Flüssigkeit gelangte über rechten Herzvorhof und Herzkammer in den Lungenkreislauf und von hier weiter zum linken Herz und in den großen Körperkreislauf. Eine Sonde in der Arteria femoralis registrierte den Temperaturunterschied und zeichnete eine, vom HZV abhängige Thermodilutionskurve auf.

Alle 15 min wurden aus dem arteriellen Zugang und jede halbe Stunde aus dem ZVK Blutproben zur Blutgasanalyse mit speziellen 2 ml Spritzen (PICO 50, Radiometer, Kopenhagen) entnommen. Mit dem Analysator ABL 700 (Radiometer, Kopenhagen) konnten aus dem gewonnenen Blut folgende Parameter gemessen werden: pH-Wert, Sauerstoffsättigung, p_aO_2 , p_aCO_2 , Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Laktat, Glucose, Natrium (Na), Kalium, Calcium und Chlorid (Cl).

2.3.3. Operatives Vorgehen

Nachdem alle Katheter und Messsonden platziert waren, wurde der Thorax über eine mediane Sternotomie eröffnet und umgehend alle notwendigen Ausgangswerte (Kontrolle) erhoben. Die Versuchstiere der OPCAB-Gruppe wurden nach Eröffnung des Perikards für insgesamt 270 min, entsprechend der Narkosedauer der anderen Versuchsgruppen, in Narkose belassen. Die Implantation einer HLM sowie eine Operation am Herzen erfolgten nicht.

Bei allen anderen Gruppen wurde nach Eröffnung des Perikards die HLM implantiert (s. Abb. 4). Nach Vorlegen von Tabaksbeutelnähten wurde über das rechte Herzohr eine 28 Charrière (Ch) Zwei-Stufen-Kanüle so platziert, dass die distale Öffnung in der Vena cava inferior und die proximale Öffnung im rechten Vorhof lagen. In die Aorta ascendens wurde eine 22 Ch Kanüle platziert. Die Entlastung des linken Ventrikels erforderte eine weitere Kanüle (24 Ch) im linken Vorhof. Außerdem wurde zur Blutprobengewinnung und zur Lungenperfusion eine Kanüle (22 Ch) in die Pulmonalarterie implantiert. In die Aortenwurzel wurde ein Needlevent eingelegt, um die für den Herzstillstand benötigte Kardioplegielösung verabreichen zu können.

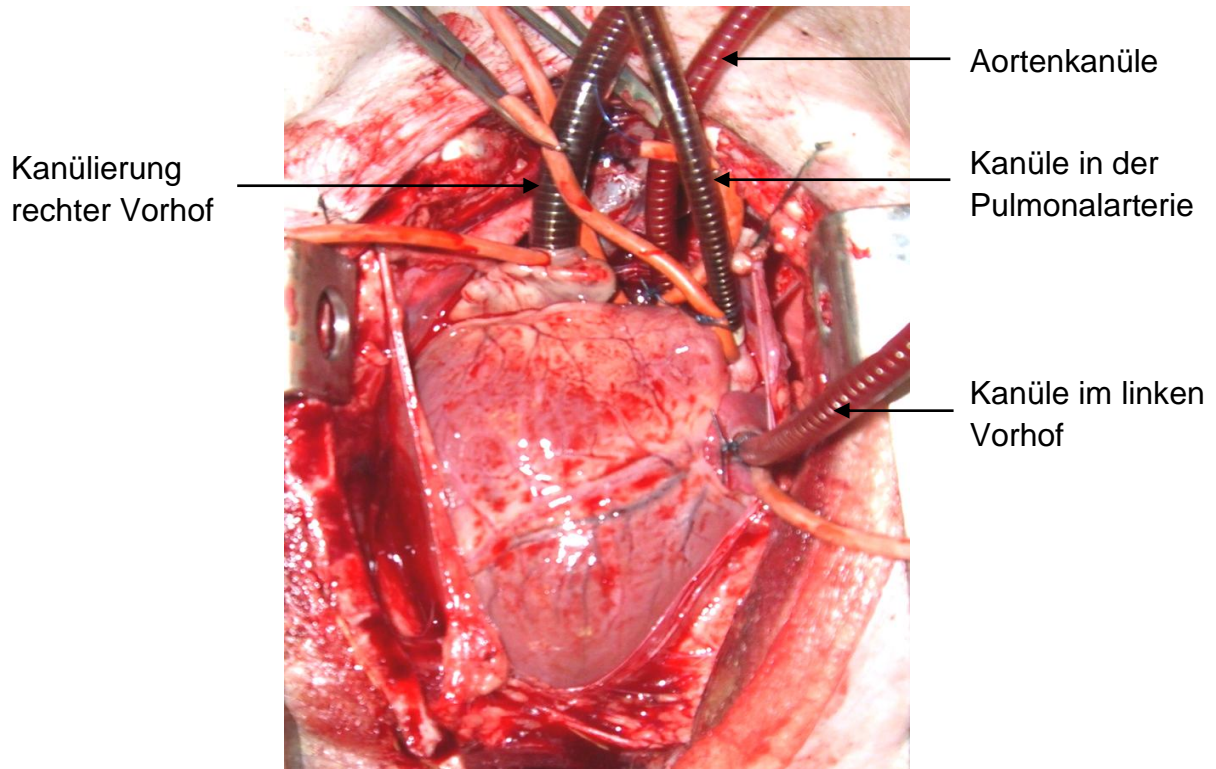


Abb. 4: Herzkanülierung kurz vor HLM-Anschluss. Implantierung des Needlevent für die Kardioplegie noch nicht erfolgt.

Die Tiere wurden für die EKZ vollheparinisiert mit 300 IE Heparin/kg KG, wobei die ACT einen Wert von 400 Sekunden nicht unterschreiten sollte. Nach korrekter Platzierung aller Kanülen konnten diese mit den Schläuchen der HLM konnektiert werden und die Maschine übernahm den Kreislauf. Die technische Bedienung der HLM übernahm Dipl.-Ing. Cris Ullmann, Kardiotechniker am Herzzentrum Leipzig. Zu Beginn wurde die Körpertemperatur des Versuchstieres nach pH-stat-Strategie auf 32°C (milde Hypothermie) gesenkt. Nach induziertem Kammerflimmern wurde die Aorta proximal der arteriellen Kanüle und distal des Needlevent mittels Aortenklemme abgeklemmt. Über den Needlevent wurde nun die Kardioplegielösung mit 30ml/kg KG in das Herz infundiert und somit ein Herzstillstand erzielt. Zu diesem Zeitpunkt begann die 90-minütige Ischämiezeit.

Das venöse, sauerstoffarme Blut wurde über die venöse Kanüle im rechten Vorhof aus dem Körper drainiert, in der HLM oxygeniert und über die arterielle Kanüle in der Aorta ascendens dem Körperkreislauf wieder zugeführt. Demnach waren nun das Herz und die Pulmonalarterie aus dem Kreislauf ausgeschlossen (s. Abb. 5; Quelle lt. Abbildungsverzeichnis). Lediglich in der Versuchsgruppe kleine HLM mit LP wurde auch die Pulmonalarterie über die darin platzierte Kanüle durchblutet.

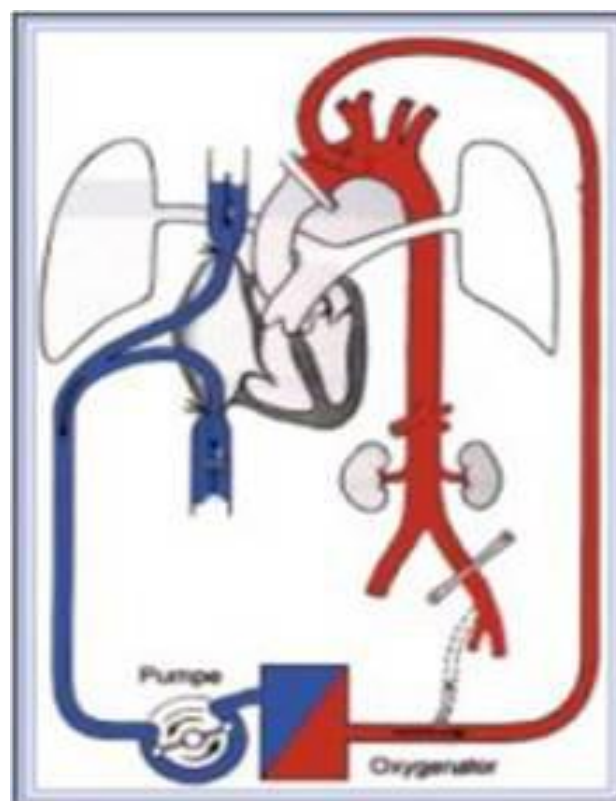


Abb. 5: schematische Darstellung des Blutflusses während HLM. Getrennte Kanülierung der oberen und unteren Hohlvene statt einer Zwei-Stufen-Kanüle. Farblose Bereiche sind vom Kreislauf ausgeschlossen.

Bei einem kontinuierlichen HLM-Flow von $2,4 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ (entspricht 100%) wurden mittels Digitalregler der $p_a\text{O}_2$ konstant bei 200 mmHg und der $p_a\text{CO}_2$ bei 40 mmHg gehalten. Während der Aortenklemmzeit an der HLM erfolgte eine kontinuierliche Ventilation der Lunge mit einem PEEP von 3 mmHg und einem Zugvolumen von 100 ml. Der MAP sollte 40 mmHg nicht unterschreiten. Nach Ablauf der 90 min wurde die Aortenklemme gelöst und es begann die Reperfusion mit Wiedererwärmung bei gleichbleibendem Flow von 100% und einem MAP von 40 mmHg. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen konnten die Schweine am Ende der Reperfusionzeit von der HLM entwöhnt und dekanüliert werden. Die Antagonisierung der Heparinwirkung erfolgte mit Protamin unter ACT-Kontrolle.

Für insgesamt 180 min nach Öffnen der Aortenklemme wurden die Tiere weiterhin in Narkose belassen und unter kontinuierlichem Monitoring Daten analysiert und Proben gewonnen (s. Abb. 6).

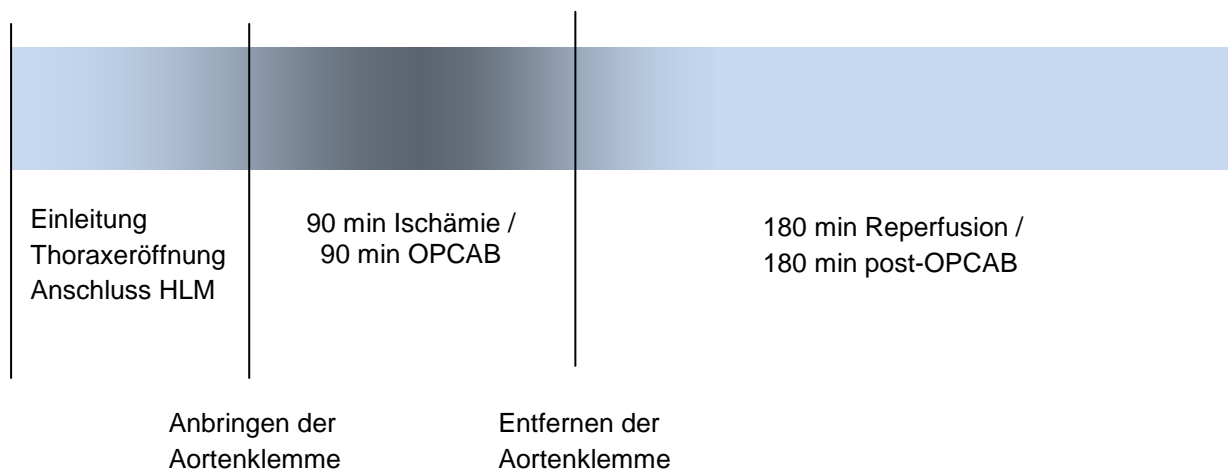


Abb. 6: chronologische Darstellung des Versuchsablaufs mit HLM

2.3.4. Bluttransfusion

Das Vorfüllen der HLM mit blutfreiem Priming bewirkte eine Hämodilution mit sinkenden Hämatokritwerten. Zu intraoperativen Volumenverlusten kam es durch Blutverluste während der Kanülierung, durch die perioperative Verdunstung von Flüssigkeit, durch häufige Blutentnahmen und relativ gesehen auch durch den Anteil des Blutes, der sich während der EKZ in den Schläuchen der HLM befand. Abhängig von der Kreislaufsituation des Versuchstieres musste in der Reperfusionphase eine

Bluttransfusion erfolgen. Das Blut stammte von Schlachtschweinen der Großschlächtereier Färber & Co. in Belgern. Es wurde dort unmittelbar nach Einstich mit einem Hohlmesser in die Halsgefäße der Tiere in sterilen 1-Liter-Flaschen aufgefangen.

Die Flaschen für die Blutkonserven enthielten jeweils 130 ml steril gefilterten Citrat-Puffer, der einen Tag vorher aus folgenden Komponenten hergestellt wurde:

- 26,3 g NaCitrat-Dihydrat
- 3,27 g Zitronensäure-Monohydrat
- 25,5 g Glukose-Monohydrat
- 2,51 g Na-Dihydrogenphosphat-Dihydrat
- Aqua ad injectabilia ad 1000 ml

Bis zur Transfusion wurde das Blut bei 5°C aufbewahrt und durfte zum Zeitpunkt der Transfusion nicht älter als 5 Tage sein.

Obwohl Schweine ebenfalls verschiedene Blutgruppen haben, sind die Titer der natürlichen Blutgruppen-Antikörper meist so niedrig, dass keine oder nur geringe Reaktionen bei der ersten Bluttransfusion ausgelöst werden (Gasthuys und De Moor, 2004). Dennoch sollte eine Kreuzprobe mit dem Blut des Versuchstieres direkt vor jeder Bluttransfusion eventuelle Agglutinationsreaktionen ausschließen, was im vorliegenden Versuch auch immer so durchgeführt wurde. Positive Agglutinationen im Kreuzblut wurden dabei aber nicht beobachtet.

2.3.5. Ende des Versuches

Am Ende der 180 min Nachbeobachtungszeit wurde bei den noch tief narkotisierten Tieren der schmerzfreie Tod durch die intrakardiale Gabe von 4–6 ml / 50 kg KG T61 (Kombinationspräparat aus 200 mg Embutramid, 50 mg Mebezonium und 5 mg Tetracain je ml) herbeigeführt. Nach Entfernung aller Katheter, Messsonden und Elektroden erfolgte die Entsorgung der Tiere über die Veterinärpathologie der Universität Leipzig.

2.4. Probenentnahme

Zu 10 verschiedenen Zeitpunkten wurden Lungenbiopsien entnommen (s. Abb. 7 und Tab. 2):

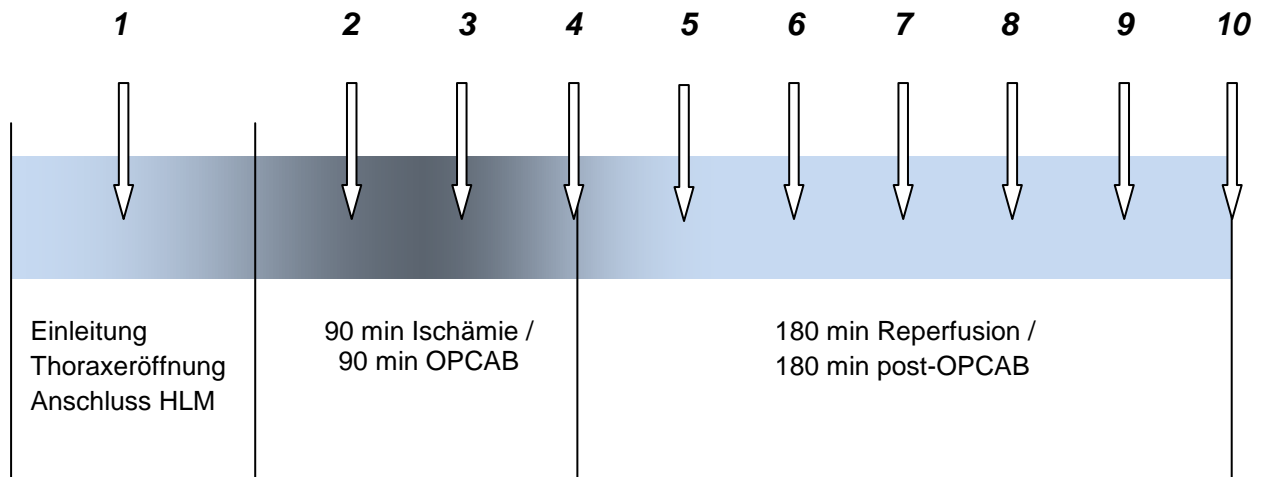


Abb. 7: zeitliche Darstellung der Biopsieentnahme

Tab. 2: Biopsiezeiten bei Operationen mit HLM und die entsprechenden Zeitpunkte bei der OPCAB-Gruppe

| | Versuchsgruppen mit HLM | OPCAB-Gruppe |
|-----------|--------------------------------|----------------------------|
| 1 | Ausgangsbefund / Kontrolle | Ausgangsbefund / Kontrolle |
| 2 | 30 min Ischämiezeit | 30 min OPCAB |
| 3 | 60 min Ischämiezeit | 60 min OPCAB |
| 4 | 90 min Ischämiezeit | 90 min OPCAB |
| 5 | 30 min Reperfusion | 30 min post-OPCAB |
| 6 | 60 min Reperfusion | 60 min post-OPCAB |
| 7 | 90 min Reperfusion | 90 min post-OPCAB |
| 8 | 120 min Reperfusion | 120 min post-OPCAB |
| 9 | 150 min Reperfusion | 150 min post-OPCAB |
| 10 | 180 min Reperfusion | 180 min post-OPCAB |

Die 10 Biopsien mussten für mindestens 24 h in 4%igem Formalin (nach Lillie) fixiert werden, bevor sie für die histologischen Untersuchungen aufbereitet werden konnten. Zusätzlich zur ersten und letzten Biopsie wurde eine größere Lungengewebsprobe entnommen, bei der nativ Nass- und Trockengewicht bestimmt wurden.

2.5. Postoperative Untersuchungen

2.5.1. Bestimmung von Nass- und Trockengewicht der Proben

Um den prä- und postoperativen Wassergehalt der Lunge zu bestimmen, wurde jeweils vor Anschluss an die HLM bzw. vor Beginn des OPCAB-Verfahrens und am Ende des Versuches eine Lungengewebsprobe entnommen. Nach sofortiger Bestimmung des Nassgewichtes wurde die Probe für 24 h bei 60°C im Wärmeschrank getrocknet, um anschließend das Trockengewicht bestimmen zu können. Aus beiden Werten konnte der prozentuale Wassergehalt der Lunge mit folgender Formel errechnet werden:

$$100 - (\text{Trockengewicht} \times 100 \div \text{Nassgewicht})$$

Die Differenz aus den ermittelten prä- und postoperativen Werten gab Aufschluss darüber, ob es intraoperativ zu einem Lungenödem kam, ob der Wassergehalt der Lunge abgenommen hatte oder aber gleichbleibend war.

2.5.2. Histologie

Die in 4%igem Formalin fixierten Proben wurden für die histologische Untersuchung in Paraffin eingebettet (Einbettautomat Tissue-Tek, VIP). Aus den Paraffinblöcken wurden mit Hilfe des Microtoms (MICROM HM 400) 5 µm schmale Schnitte gefertigt, auf Objektträgern fixiert, über Nacht im Wärmeschrank getrocknet und archiviert.

2.5.2.1. Verwendete Lösungen, Puffer und Antikörper

Tab. 3: Übersicht und Zusammensetzung verwendeter Chemikalien und Antikörper

| Chemikalie | Konzentration | Zusammensetzung / Hersteller |
|---|---------------|---|
| Formalinlösung nach Lillie | 4% | 200 ml Formalin (ca. 37%ig) 9 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ 16,2 g Na_2HPO_4 ad 2 l aqua dest. pH = 6,8 – 7,2 |
| Hämalaun nach MAYER | | Firma MERCK |
| Eosin G | | Firma MERCK |
| Tris-buffered saline (TBS) | 10-fach | 0,5 M Tris-HCl-Lösung (60,57 g Tris auf 1 l aqua dest.) 1,5 M NaCl-Lösung (87 g NaCl) pH = 7,6 |
| | 1-fach | 100 ml TBS 10-fach auf 1 l aqua dest. pH = 7 |
| Natrium-Citrat | 0,1 M | 29,41 g auf 1 l aqua dest. pH = 6 |
| | 0,01 M | 100 ml von NaCitrat 0,1 M auf 1l aqua dest. |
| Milch/TBS | 4% | 1 ml TBS 1-fach + 40 mg Milchpulver |
| | 1% | 500 ml TBS 1-fach + 5 g Milchpulver |
| TNF- α –Antikörper (AK) | | TNF- α (N-19), sc-1350, goat polyclonal Immunglobulin G (IgG), Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA |
| sekundärer AK | | Anti-goat IgG (whole molecule)- Peroxidase, produced in rabbit, Sigma, USA |
| 3-Amino-9-Ethylcarbazol- (AEC)–Färbung | | AEC + High Sensitivity Substrate Chromogen, Dako, Deutschland/USA |

2.5.2.2. Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung)

Von jeder Gewebeprobe (pro Versuchstier 10 Biopsien) wurde zur Übersicht die klassische HE-Färbung als Routinefärbemethode der Histologie entsprechend nachfolgendem Färbeprotokoll durchgeführt (s. Tab. 4). Die Schnitte durchliefen nach dem Entparaffinisieren in Xylol eine absteigende Alkoholreihe (100%, 96%, 70%, 50%). Nach der Färbung mit Hämalaun und Bläuen in Leitungswasser folgte die Eosinfärbung. Zum Entwässern der Schnitte durchliefen diese nun eine aufsteigende Alkoholreihe (70%, 96%, 100%) und wurden direkt nach dem Bad in Xylol mit Entellan eingedeckelt. Der Farbstoff Hämalaun färbt basophile Strukturen, insbesondere die DNS im Zellkern, blau. Durch den Farbstoff Eosin werden vor allem azidophile Strukturen wie Zytoplasmaproteine rot gefärbt (Schiebler und Schmidt, 2003a).

Tab. 4: Protokoll der durchgeführten HE-Färbung

| | | |
|-----------------------|-----------------|-----------------------------|
| 1. Entparaffinisieren | 10 min | Xylol 1 |
| | 3 min | Xylol 2 |
| 2. Waschen | je 3 min | 100%, 96%, 70%, 50% Ethanol |
| 3. Rehydrieren | 2 min | aqua dest. |
| 4. Kernfärbung | 10 min | Hämalaun |
| 5. Bläuen | 15 min | Leitungswasser |
| 6. Spülen | wenige Sekunden | 0,1% Salzsäure |
| 7. Gegenfärbung | 5 min | Eosin G wässrig (0,25%) |
| 8. Spülen | 1 min | aqua dest. |
| 9. Dehydrieren | je 2 min | 70%, 96%, 100% Ethanol |
| | je 3 min | Xylol 1 und Xylol 2 |
| Eindeckeln | | Entellan |

2.5.2.3. Immunhistochemie

Zum Nachweis von TNF- α im Gewebe wurde die indirekte Methode der Immunhistochemie gewählt. Nach Vorbereiten der Proben gemäß dem Protokoll in Tab. 5 wurde ein aus Ziegen gewonnener, spezifisch gegen das zu untersuchende Antigen reagierender, primärer AK (polyklonaler Ziege-anti-TNF- α -AK, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) in einer Verdünnung von 1:200 auf die Proben aufgebracht. Im nächsten Schritt wurde ein ebenfalls 1:200 verdünnter sekundärer AK (Kaninchen-anti-Ziege-IgG-AK, Sigma) aufgetragen, der nach Bindung an den Fc-Teil des Primär-AK durch den Farbstoff AEC sichtbar gemacht werden konnte. TNF- α -positive Areale stellten sich nach der Färbung kräftig rot dar.

Tab. 5: Protokoll der durchgeführten Immunhistochemie zum Nachweis von TNF- α

| | | |
|-----------------------------------|------------|---|
| 1. Entparaffinisieren | 3 x 10 min | Xylol |
| 2. Waschen | 3 x 5 min | 100%, 96%, 70% Ethanol |
| 3. Rehydrieren | 1 x 5 min | aqua dest. |
| 4. Waschen | 1 x 10 min | TBS 1-fach |
| 5. Permeabilisieren | 30 min | in NaCitrat 0,01 M bei 800 W in Mikrowelle |
| 6. Abkühlen | 30 min | im Behälter stehen lassen bei Raumtemperatur (ca. 20°C) |
| 7. Waschen | 2 x 10 min | TBS 1-fach |
| 8. Blocken | 1 h | 4% Milch/TBS bei Raumtemperatur |
| 9. Primärer AK anti-TNF- α | über Nacht | in Feuchtkammer bei Kühlschranktemperatur (ca. 4°C) |
| 10. Aufwärmen | 1 h | bei Raumtemperatur |
| 11. Waschen | 3 x 5 min | 1% Milch/TBS |
| 12. Sekundärer AK anti-goat | 1 h | bei Raumtemperatur |
| 13. Waschen | 2 x 5 min | TBS 1-fach |
| 14. AEC-Färbung | 20 min | bei Raumtemperatur |
| 15. Waschen | 2 x 5 min | aqua dest. |
| 16. Eindeckeln | | Glycerol Gelatine (vorgewärmt) |

2.5.3. Bildauswertung

Die histologischen Präparate wurden unter dem Lichtmikroskop Axioplan 2 der Firma Zeiss betrachtet. Vor jeder Benutzung des Mikroskops wurde die Beleuchtung nach Köhler neu justiert. Die integrierte Kamera (Axio Cam MRc 5) ermöglichte das Fotografieren der auszuwertenden Bereiche im Präparat. In jede Fotografie wurde mit Hilfe des Programms Axio Vision Release 4.6.3 (04/2007; Carl Zeiss Imaging) ein einheitlicher Maßstab projiziert. Die weitere Auswertung der Fotos erfolgte mit dem Programm SigmaScan Pro Version 5.

HE-gefärbte Objektträger wurden in 100-facher Vergrößerung (100x / 1,30 oil) mit Immersionsöl (Immersol 518F, Zeiss) betrachtet und pro Präparat 20 beliebige Alveolarwände abfotografiert. Die Alveolarwandbreite wurde an einer gut abgrenzbaren, möglichst schmalen Stelle im Gesichtsfeld nahe eines Zellkerns des Pneumozyten Typ I ermittelt (s. Abb. 8). Dies sind schmale, flach ausgezogene Zellen, die 95% der Alveolaroberfläche auskleiden und einen wesentlichen Bestandteil der Blut-Luft-Schranke darstellen. Pneumozyten vom Typ II hingegen sind größere Zellen, die sich eher in den Nischen der Alveolen befinden und Sekretgranula enthalten. Ihre Hauptaufgabe ist die Surfactantbildung und -freisetzung (Bungeroth, 2005).

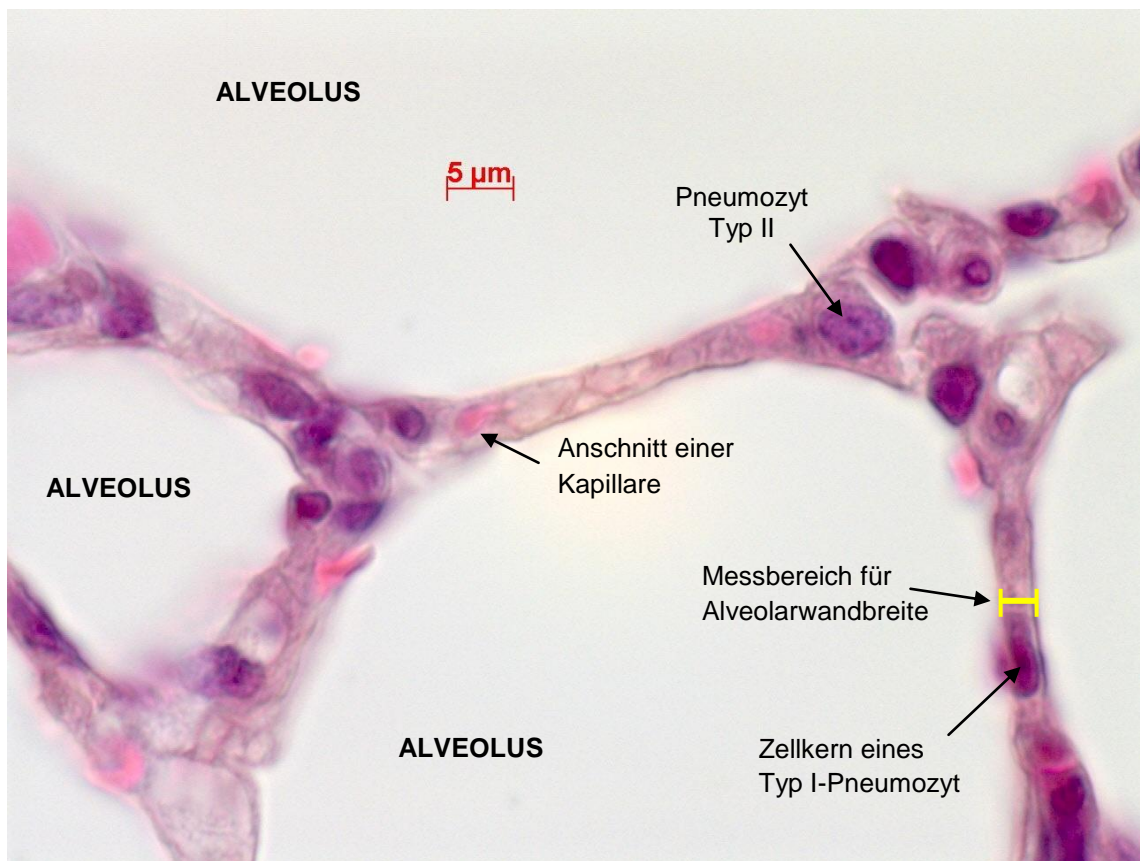


Abb. 8: Lungenalveolen in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung

Die immunhistologischen Präparate wurden in 40-facher Vergrößerung (40x / 0,75) ausgewertet. Dazu wurde der Objektträger zunächst nach Anschnitten von Bronchialästen und Gefäßen abgesucht, um eine Differenzierung der TNF- α -Freisetzung nach peribronchial, perivaskulär und peripher mit je 5 digitalen Aufnahmen des betreffenden Lungengewebes vorzunehmen (s. Abb. 9).

Als peribronchiales Gewebe wurde in dieser Studie ein Gesichtsfeld mit einem maximalen Abstand zum angeschnittenen Bronchialast von $\leq 200 \mu\text{m}$ festgelegt. Perivaskuläres Gewebe wurde ebenfalls nur in einer Entfernung von $\leq 200 \mu\text{m}$ zum Gefäßanschnitt ausgewertet. Lungengewebe, in dessen Umgebung ($\geq 500 \mu\text{m}$) sich mikroskopisch kein Gefäß oder Bronchialast befand, wurde als peripher definiert.

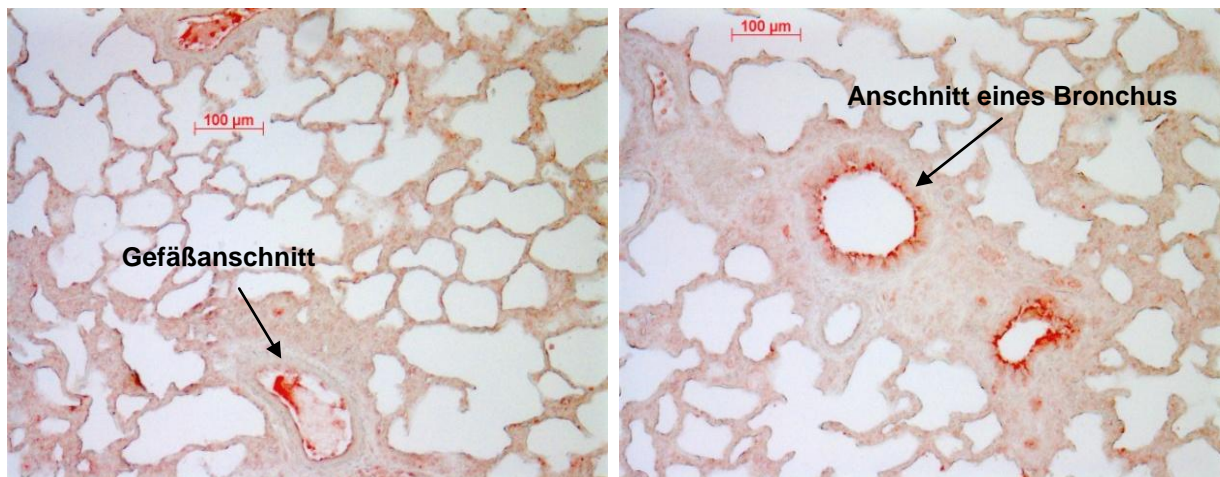


Abb. 9: perivaskuläres (links) und peribronchiales (rechts) Lungengewebe, TNF- α -Immunhistochemie, AEC-Färbung, 20-fache Vergrößerung

Wie Abb. 10 zeigt, stellte sich TNF- α -positives Gewebe kräftig rot dar und wurde im prozentualen Anteil zum Gesamtlungengewebe pro Gesichtsfeld analysiert und angegeben (Angabe in %).

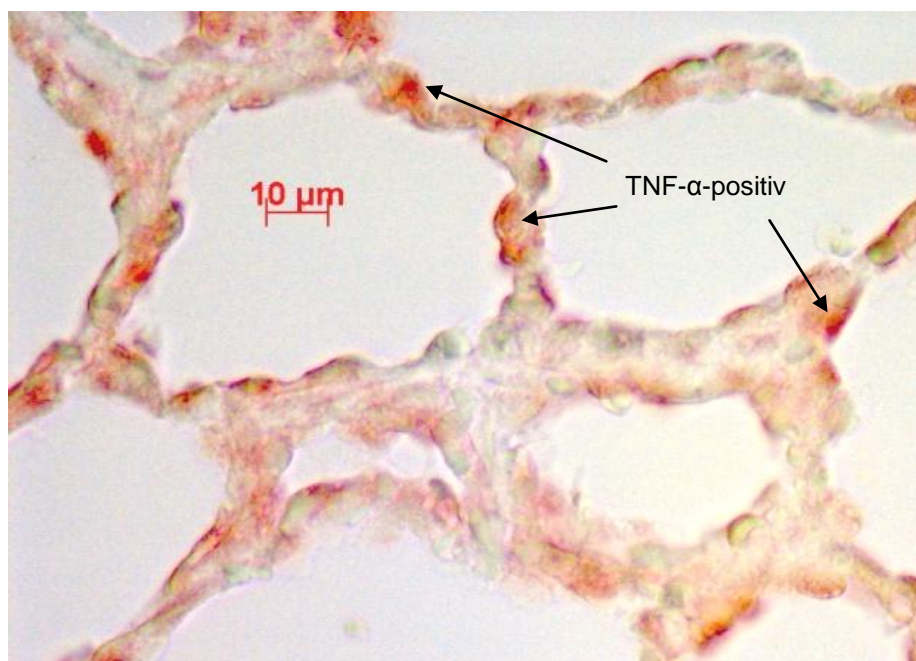


Abb. 10: TNF- α -positives Lungengewebe, AEC-Färbung, 40-fache Vergrößerung

2.6. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences). Ein signifikanter Unterschied wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

Die Studie beinhaltete 5 unabhängige Gruppen mit jeweils 6 Versuchstieren und Messwerte zu jeweils 10 verschiedenen Zeitpunkten entsprechend den Lungenbiopsien. Zum Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander wurden mithilfe des Programms SYSTAT 11.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) univariate (ANOVA) und multivariate Varianzanalysen (MANOVA) durchgeführt gefolgt von einem post-hoc t-Test.

Die grafische Darstellung und weitere Auswertung erfolgte mit dem Programm SigmaPlot Version 10 (Systat Software GmbH, Erkrath). Die Ergebnisse dieser Studie sind jeweils als Mittelwert (MW) mit dazugehöriger Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) in Balkendiagrammen dargestellt. Um Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern aufzeigen zu können, wurden 3D-Scatterplots angefertigt sowie mit Hilfe des Programms OriginPro 7 (OriginLab Corporation, Northampton, Massachusetts, USA) lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurde ab einem Korrelationskoeffizient (r) von 0,5 ein mittlerer linearer Zusammenhang und ab einem $r > 0,8$ ein stark linearer Zusammenhang angenommen.

3 ERGEBNISSE

3.1. Versuchsdurchführung

3.1.1. Versuchsgruppen

Die Versuchsgruppen waren im Hinblick auf Anzahl der Tiere, Körperlänge, Körpergewicht sowie Versuchsablauf vergleichbar. In die Auswertung wurden für jede Gruppe 6 Versuchstiere einbezogen. Tiere, die zu Beginn der Versuchsreihe zur Optimierung der Implantationsverfahren der HLM und Messsensoren dienten, wurden aus der Wertung ausgeschlossen (n=4). Ein Tier verstarb vorzeitig, ein weiteres musste noch vor Beginn der Operation reanimiert werden. Ein Schwein konnte aufgrund von Rechtsherzversagen nicht von der HLM entwöhnt werden. Auch diese Tiere wurden nicht in die Ergebnisse einbezogen.

Das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere lag bei $34,91 \text{ kg} \pm 0,88 \text{ kg}$. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich. Die durchschnittliche Körperlänge von $123,06 \text{ cm} \pm 1,99 \text{ cm}$ wies ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede auf.

3.1.2. Versuchsablauf

Alle Operationen, die in die Ergebnisse einbezogen wurden, verliefen nach Plan. Die Katheter, Messsonden und Kanülen konnten problemlos platziert werden. Das chirurgische Vorgehen entsprach dem bei herzchirurgischen Eingriffen mit EKZ üblichen Verfahren.

3.1.3. Anästhesie

Alle Versuchstiere erhielten das gleiche Anästhesieverfahren mit möglichst gleichen Beatmungsparametern, um einen Einfluss der Anästhesie und Beatmung auf die verschiedenen Gruppen ausschließen zu können. Dabei waren während des gesamten Versuches die Werte für p_aO_2 und p_aCO_2 in der Blutgasanalyse nicht wesentlich von den Zielwerten ($p_aO_2 = 200$ mmHg und $p_aCO_2 = 40$ mmHg) abweichend.

3.2. Kontrollwerte

Als Kontrolle dienten alle Ausgangsbefunde, die unmittelbar nach Eröffnung des Thorax erhoben wurden. Die folgende Tabelle (Tab. 6) gibt lediglich einen orientierenden Überblick über die jeweiligen Mittelwerte der Ausgangsbefunde aller Gruppen. Mögliche Gruppenunterschiede werden im Folgenden bei der Einzeldarstellung der entsprechenden Parameter erläutert.

Tab. 6: Übersicht aller Kontrollwerte (Angabe als MW und SEM aller Gruppen)

| | |
|---|--------------|
| MAP [mmHg] | 50,00 ± 1,02 |
| HZV [l/min] | 3,32 ± 0,12 |
| Laktat [mmol/l] | 4,12 ± 0,35 |
| Pulmonaler Wassergehalt [%] | 81,20 ± 0,57 |
| Alveolarwandbreite [μ m] | 2,43 ± 0,10 |
| TNF- α -positives Lungengewebe peribronchial [%] | 1,09 ± 0,05 |
| TNF- α -positives Lungengewebe perivaskulär [%] | 1,18 ± 0,06 |
| TNF- α -positives Lungengewebe peripher [%] | 1,19 ± 0,07 |

3.3. Hämodynamische Parameter

3.3.1. Mittlerer arterieller Druck

Die Betrachtung des MAP diente der Beurteilung einer ausreichenden Perfusion während der Operation (OP). Die Ausgangswerte waren in allen Versuchsgruppen vergleichbar. Insgesamt betrachtet wurden für alle Gruppen MAP-Werte mit geringen Schwankungen zwischen ca. 50 und 65 mmHg registriert (s. Abb. 11). Ein MAP von 45 mmHg wurde zu keiner Zeit unterschritten. Die univariate und multivariate Varianzanalyse bestätigten lediglich signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf ($p < 0,05$). Wesentliche signifikante Gruppenunterschiede bestanden nicht. Nach 180 min Reperfusion konnten im Vergleich zum Ausgangswert (Kontrolle) für alle Gruppen außer kleine HLM mit LP signifikant höhere MAP-Werte verzeichnet werden ($p < 0,05$). Signifikante Unterschiede der Gruppen mit HLM im Vergleich zur OPCAB-Gruppe konnten jedoch nicht gezeigt werden.

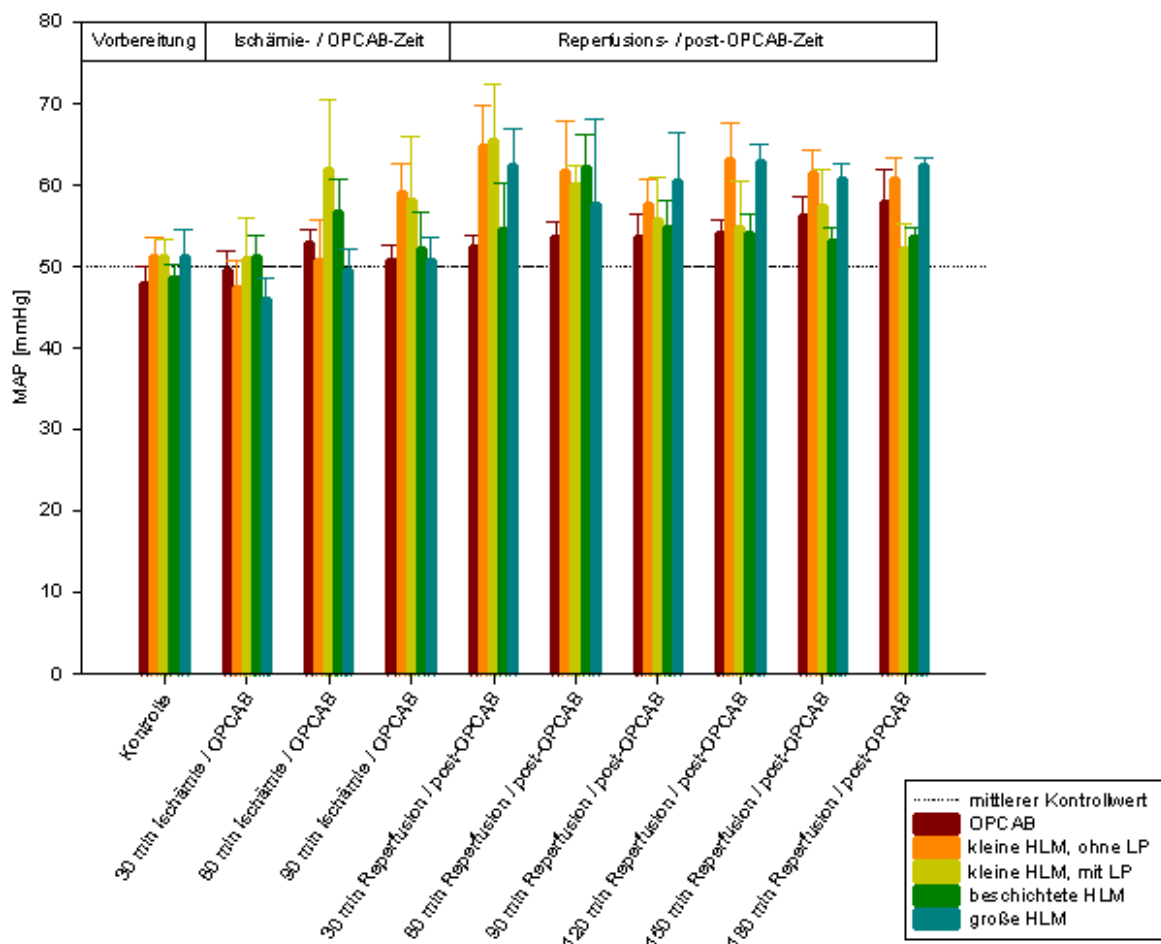


Abb. 11: vergleichende Darstellung der Veränderungen des MAP (mmHg) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (s.a. Tab.8)

3.3.2. Herzzeitvolumen

Bei Betrachtung des HZV als hämodynamischem Parameter für eine suffiziente Perfusion stellte sich, bei vergleichbaren Ausgangswerten, in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf dar ($p < 0,001$), der durch die Gruppe relevant beeinflusst wurde ($p < 0,05$). In der multivariaten Analyse konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden. Hier ergaben sich im Hinblick auf Verlauf und Gruppenbeeinflussung keine statistisch relevanten Unterschiede.

In der graphischen Darstellung (s. Abb. 12) zeigte sich ab dem Zeitpunkt 60 min Reperfusion in der Gruppe große HLM ein tendenzieller aber nicht signifikanter Anstieg des HZV auf $4,13 \pm 0,38$ l/min mit nahezu gleichbleibend hohen Werten bis zum Versuchsende ($4,55 \pm 0,47$ l/min bei 180 min Reperfusion). Das HZV der Gruppe, die mit kleiner HLM ohne LP operiert wurde, näherte sich am Ende des Versuches diesen höheren Werten der Gruppe große HLM an ($4,63 \pm 0,41$ l/min bei 180 min Reperfusion). Ein signifikanter Unterschied beider eben genannter Gruppen zur OPCAB-Gruppe bestand jedoch aufgrund der großen Streuung der Ergebnisse nicht. Das HZV der anderen 3 Gruppen blieb über den gesamten Zeitraum relativ konstant im Bereich von ca. 3,3 – 3,7 l/min mit leichten Schwankungen.

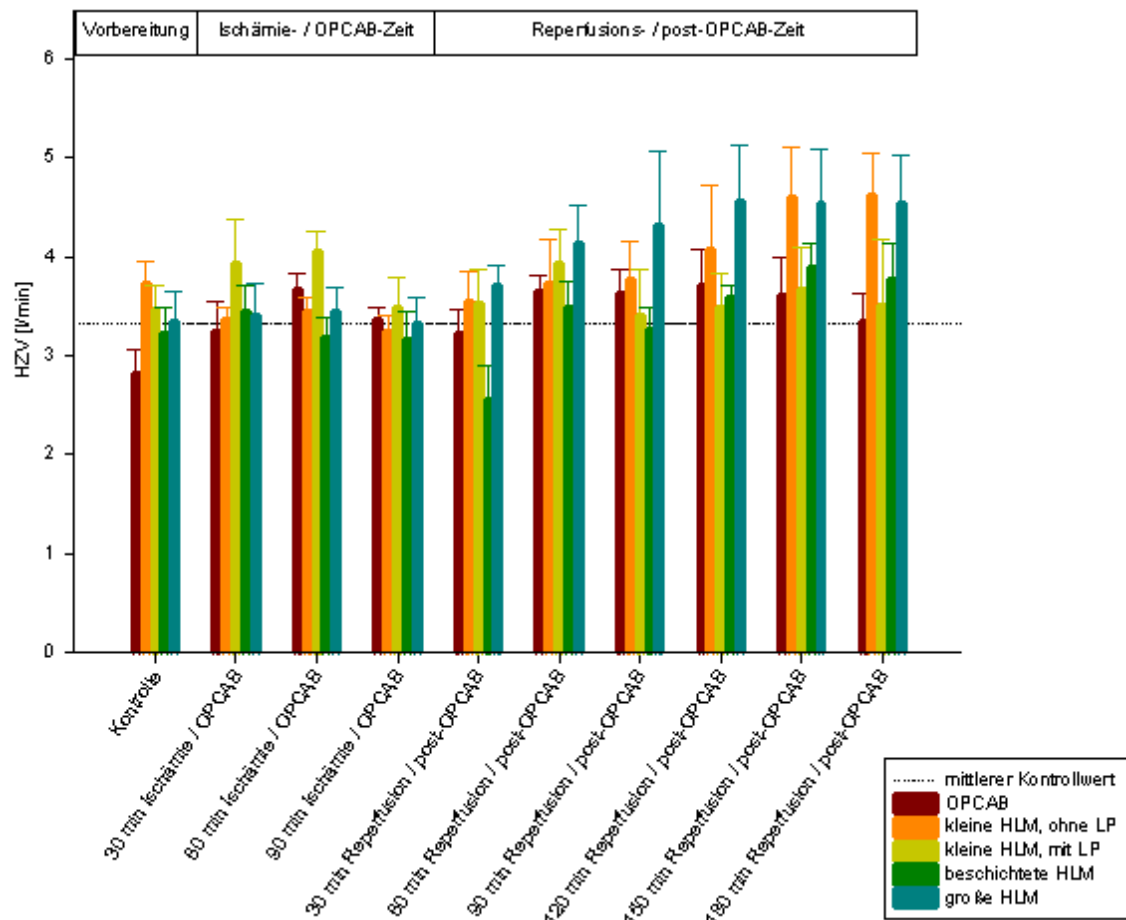


Abb. 12: vergleichende Darstellung der Veränderungen des HZV (l/min) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (s.a. Tab.9)

3.4. Laktat als Ischämieparameter

Zu Versuchsbeginn wurden in den einzelnen Gruppen keine einheitlichen Ausgangswerte für Laktat registriert. Im zeitlichen Verlauf der Operation zeigten sich in der multivariaten Analyse signifikante Unterschiede ($p < 0,01$), die zusätzlich eine deutliche Gruppenabhängigkeit ($p < 0,01$) aufwiesen.

Während die Laktatwerte der OPCAB-Gruppe über die gesamte Dauer des Versuches auf konstant niedrigem Niveau bei durchschnittlich 2,6 mmol/l blieben, stiegen sie bei fast allen Gruppen mit HLM bereits ab der Ischämiephase an, um am Ende der OP Höchstwerte zu erzielen (s. Abb 13). Lediglich bei den Versuchstieren der Gruppe beschichtete HLM konnte nach 180 min Reperfusion weder ein signifikanter Unterschied der Laktatkonzentration zum Ausgangswert (Kontrolle), noch zur OPCAB-Gruppe festgestellt werden.

Die Gruppe, die mit großer HLM operiert wurde, erreichte am Ende der OP die höchsten Laktatwerte ($10,37 \pm 2,81$ mmol/l [180 min Reperfusion]) bei einer signifikanten Änderung ($p < 0,05$) zum Ausgangswert ($5,18 \pm 0,99$ mmol/l) von über 100%. Zudem bestand bei dieser Gruppe ab der Ischämiephase zu jeder Zeit ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zur OPCAB-Gruppe.

Bei beiden Gruppen, die mit der kleinen HLM operiert wurden, zeigten sich im OP-Verlauf statistisch relevante Anstiege der Laktatkonzentrationen. Nach 180 min Reperfusion konnten für beide Gruppen signifikant höhere Werte als zu Beginn der OP (Kontrolle) und auch signifikant höhere Laktatkonzentrationen als bei der OPCAB-Gruppe verzeichnet werden ($p < 0,05$). In der Gruppe kleine HLM mit LP stieg die Laktatkonzentration nach 180 min Reperfusion auf $10,22 \pm 2,57$ mmol/l an, was sogar fast eine Vervielfachung im Vergleich zum Ausgangswert darstellte.

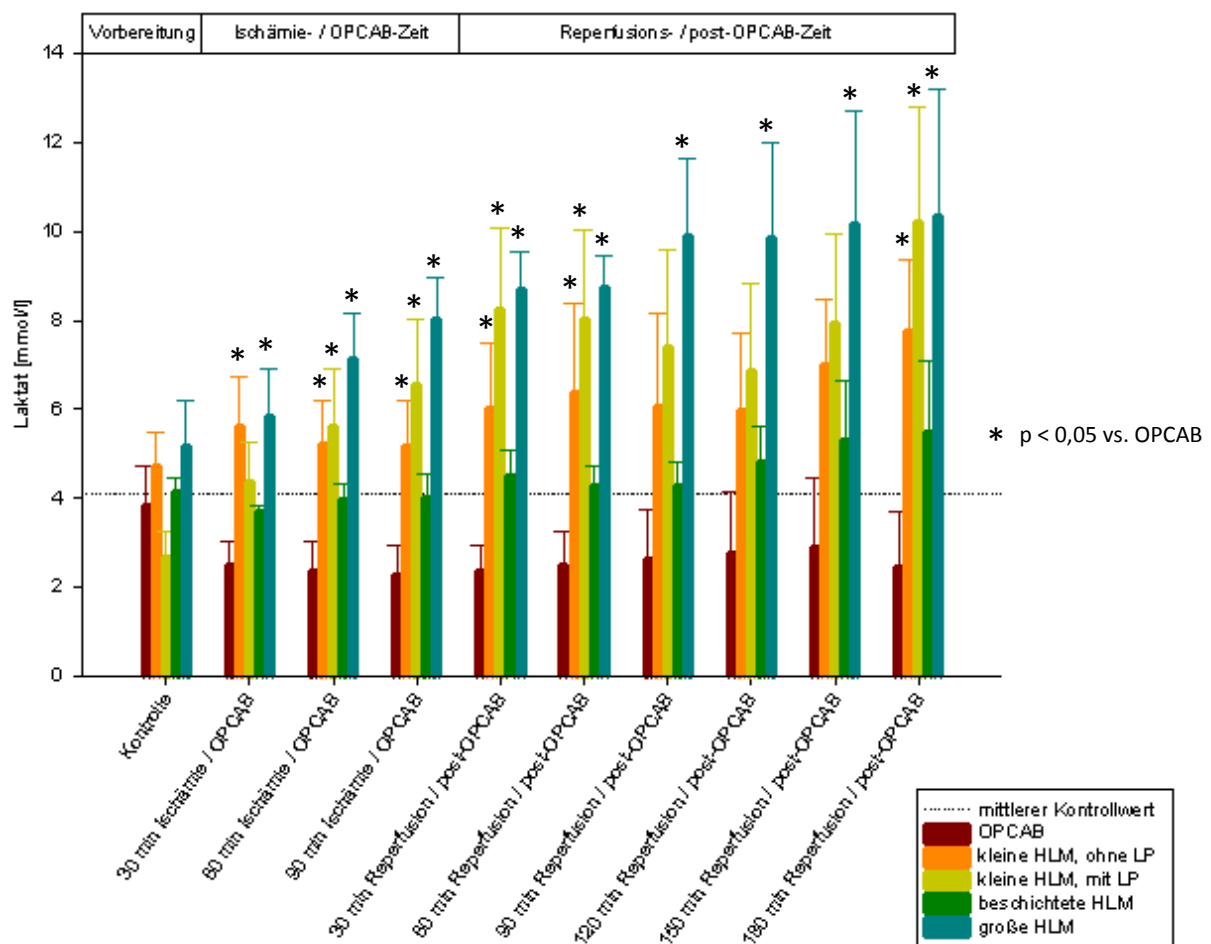


Abb. 13: vergleichende Darstellung der Veränderungen der Laktatkonzentration (mmol/l) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (s.a. Tab.10). Zur vereinfachten Übersicht sind lediglich die Signifikanzen $p < 0,05$ vs. OPCAB (*) in die Grafik eingetragen.

3.5. Nass- und Trockengewicht des Lungengewebes

Prinzipiell unterschieden sich die prä- und postoperativen pulmonalen Wassergehalte gruppenabhängig ($p < 0,05$), allerdings nur geringfügig.

Das Balkendiagramm (s. Abb. 14) stellt die Ergebnisse für die verschiedenen Gruppen dar. Während es in der OPCAB-Gruppe zu keiner signifikanten Änderung des Wassergehaltes im Lungengewebe kam, zeigte sich dagegen eine signifikante postoperative Zunahme des Wassergehaltes unter Verwendung der kleinen HLM ohne LP ($83,71 \pm 1,03\%$) sowie für die Gruppe beschichtete HLM ($84,64 \pm 1,22\%$) ($p < 0,05$). Bei den Versuchstieren, die mit der großen HLM operiert wurden, ließ sich postoperativ eine signifikante Abnahme des pulmonalen Wassergehaltes auf $76,33 \pm 1,86\%$ nachweisen ($p < 0,05$). Bei dem Verfahren kleine HLM mit LP kam es zu keiner statistisch relevanten Veränderung des pulmonalen Wassergehaltes.

Stellt man die Gruppen mit HLM dem OPCAB-Verfahren gegenüber, so konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

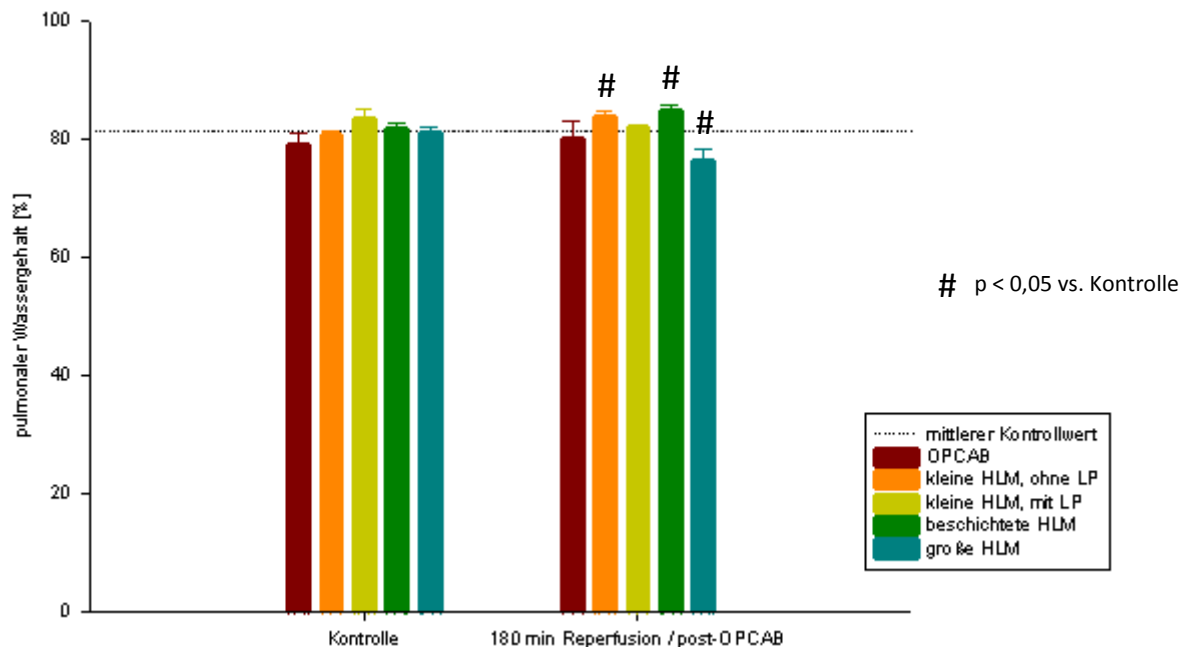


Abb. 14: vergleichende Darstellung der Veränderungen des prä- und postoperativen pulmonalen Wassergehaltes (%) aller Gruppen (s.a. Tab.11)

3.6. Breite der Alveolarwände

Für die Alveolarwandbreite ergaben die uni- und multivariaten Varianzanalysen signifikante Änderungen in Abhängigkeit von der Zeit ($p < 0,01$). Ein signifikanter Einfluss der Gruppe auf den zeitlichen Verlauf konnte nur in der univariaten Analyse ($p < 0,05$), jedoch nicht in der multivariaten Analyse demonstriert werden.

Abb. 15 zeigt die Alveolarwandbreiten aller Gruppen über den Verlauf der OP. Lediglich für die Gruppe beschichtete HLM konnte im Vergleich zum Kontrollwert eine signifikante Zunahme der Alveolarwandbreite ($p < 0,05$) ab 60 min Ischämiezeit bis zum Zeitpunkt 150 min Reperfusion ($2,81 \pm 0,10 \mu\text{m}$) gezeigt werden. Nach 150 min Reperfusion bestand für die Gruppe beschichtete HLM auch ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum OPCAB-Verfahren ($p < 0,05$). In allen anderen Gruppen kam es aufgrund von großer Streuung zu keinen signifikanten Änderungen der Alveolarwandbreite im Operationsverlauf.

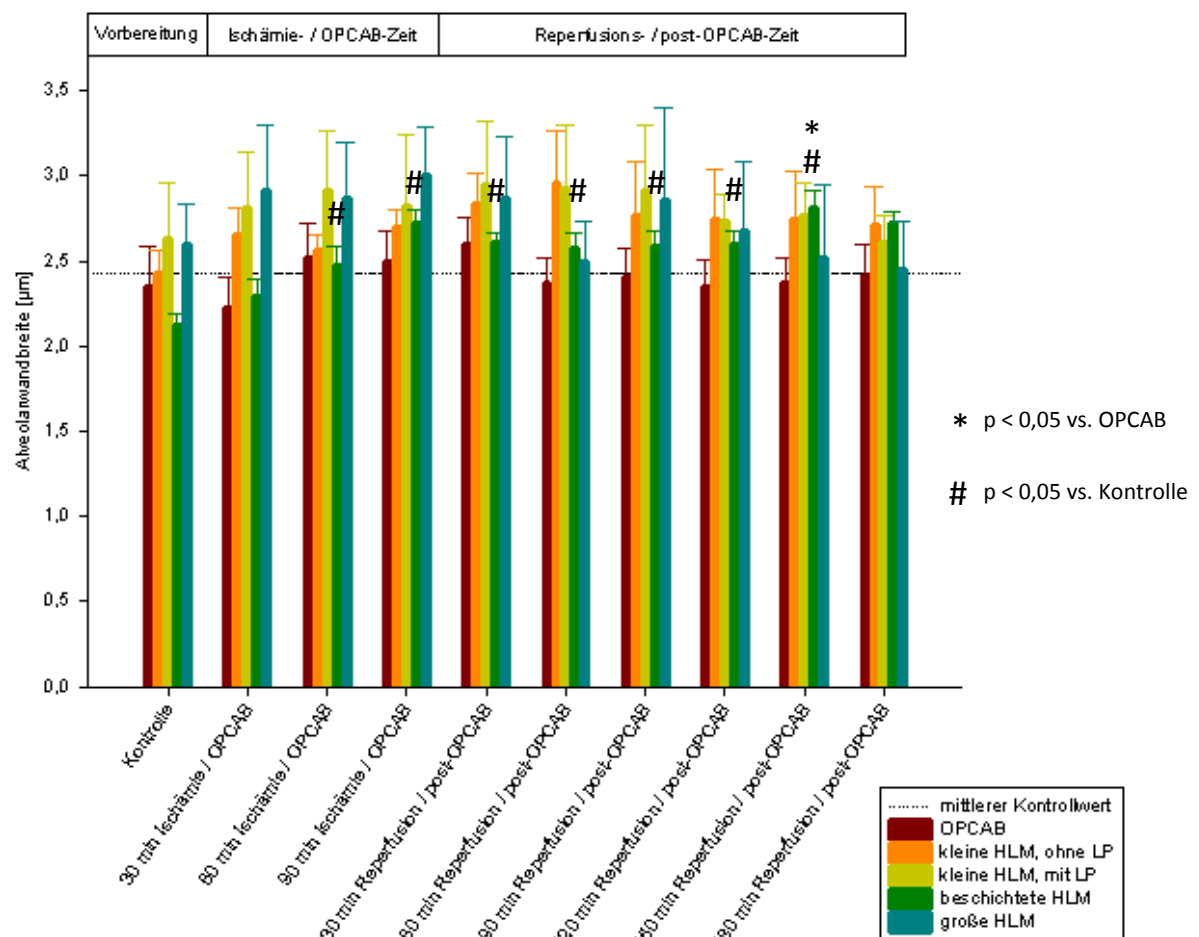


Abb. 15: vergleichende Darstellung der Veränderungen der Alveolarwandbreite (μm) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (s.a. Tab.12)

Auf den Abbildungen 16 und 17 sind Alveolarwände von Versuchstieren der OPCAB-Gruppe in HE-Färbung und 100-facher Vergrößerung zu sehen (Abb. 16 Kontrolle, Abb. 17 nach 180 min post-OPCAB). Es ist keine Änderung der Alveolarwandbreite erkennbar.

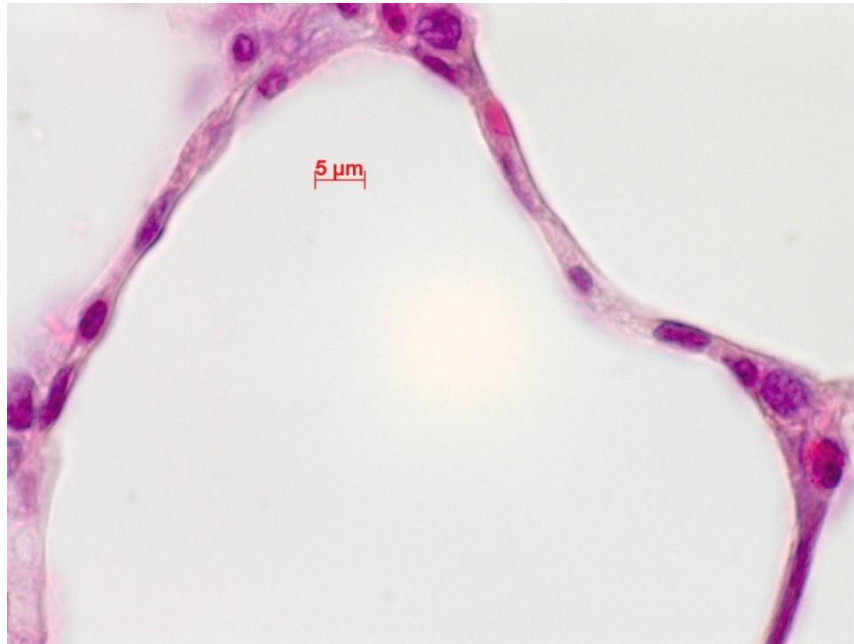


Abb. 16: Alveolarwände in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, OPCAB, Ausgangsbefund (Kontrolle)

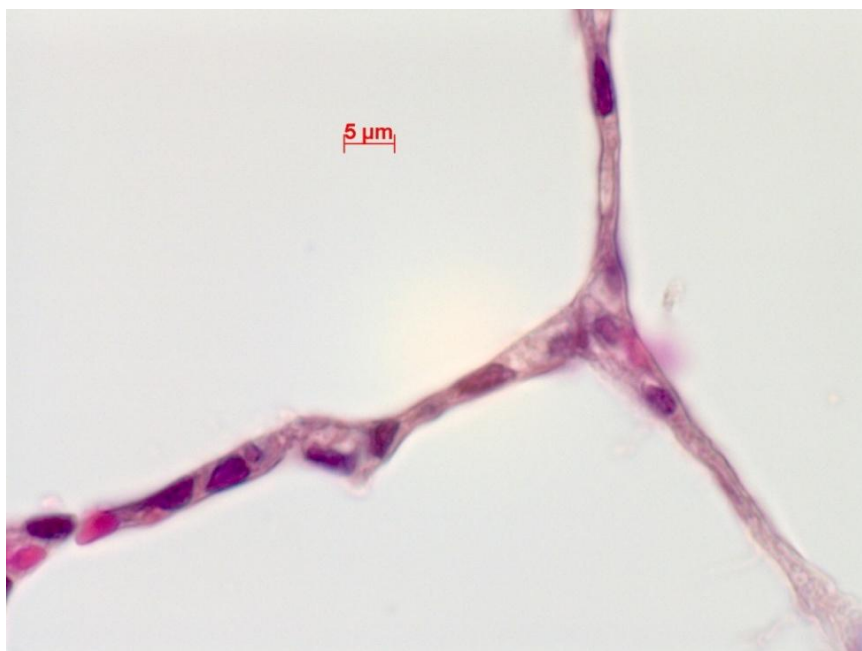


Abb. 17: Alveolarwände in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, OPCAB, Zeitpunkt 180 min post-OPCAB

Die folgenden Abbildungen zeigen Alveolarwände der Gruppe beschichtete HLM in HE-Färbung und 100-facher Vergrößerung. Auf Abb. 18 ist eine schmale Alveolarwand als Ausgangsbefund (Kontrolle) zu sehen. Abb. 19 zeigt deutlich verbreiterte Alveolarwände zum Zeitpunkt 150 min Reperfusion.



Abb. 18: Alveolarwand in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, beschichtete HLM, Ausgangsbefund (Kontrolle)

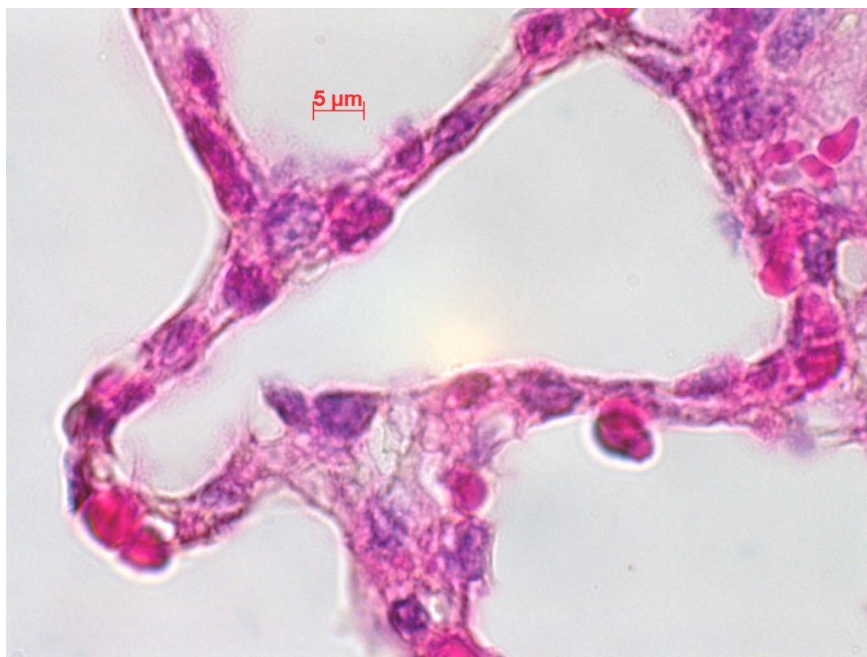


Abb. 19: Alveolarwände in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, beschichtete HLM, Zeitpunkt 150 min Reperfusion

3.7. Pulmonale TNF- α -Freisetzung

3.7.1. Peribronchiale TNF- α -Freisetzung

Bei der Auswertung des peribronchialen TNF- α -positiven Gewebes fielen zunächst unterschiedliche Ausgangswerte auf. Die Varianzanalysen konnten zeitabhängige Änderungen der peribronchialen TNF- α -Freisetzung zeigen ($p < 0,01$), die signifikant durch die Gruppe beeinflusst wurden ($p < 0,01$). Die multivariate Analyse ergab bei einem $p = 0,05$ eine Signifikanz für den Gruppeneinfluss auf den Verlauf der Ergebnisse. Die Abb. 20 zeigt die Ergebnisse im Balkendiagramm.

Für die OPCAB-Gruppe blieb der Anteil des peribronchialen TNF- α -positiven Gewebes über die gesamte OP-Zeit weitestgehend konstant niedrig. In allen Gruppen, die mit HLM operiert wurden, konnte ab dem Beginn der Reperfusion ein signifikanter Anstieg der peribronchialen TNF- α -Freisetzung verzeichnet werden. Die Werte waren ab 30 min Reperfusion bis zum Ende des Versuches signifikant höher als der Ausgangswert ($p < 0,05$).

Beim Einsatz der kleinen HLM zeigten sich für beide Gruppen (mit und ohne LP) mit Beginn der Reperfusion sowie nach 150 und 180 min Reperfusion signifikant höhere Werte als beim OPCAB-Verfahren ($p < 0,05$) mit einem Anteil an peribronchialen TNF- α -positiven Gewebe nach 180 min Reperfusion von $1,93 \pm 0,18\%$ in der Gruppe kleine HLM ohne LP und $1,71 \pm 0,11\%$ in dem Verfahren mit LP.

In der Gruppe große HLM stieg der Anteil des peribronchialen TNF- α -positiven Gewebes nach 30 min Reperfusion zunächst signifikant an ($p < 0,05$), erreichte nach 120 min Reperfusion sein Maximum ($2,01 \pm 0,14\%$) und fiel zum Ende der OP wieder ab auf $1,26 \pm 0,13\%$, so dass nach 180 min Reperfusion keine signifikant höheren Werte als beim OPCAB-Verfahren gezeigt werden konnten.

In der Gruppe beschichtete HLM ließen sich im OP-Verlauf nur geringe Änderungen der peribronchialen TNF- α -Freisetzung erkennen, die im Vergleich zum OPCAB-Verfahren zu keiner Zeit signifikant unterschiedlich waren.

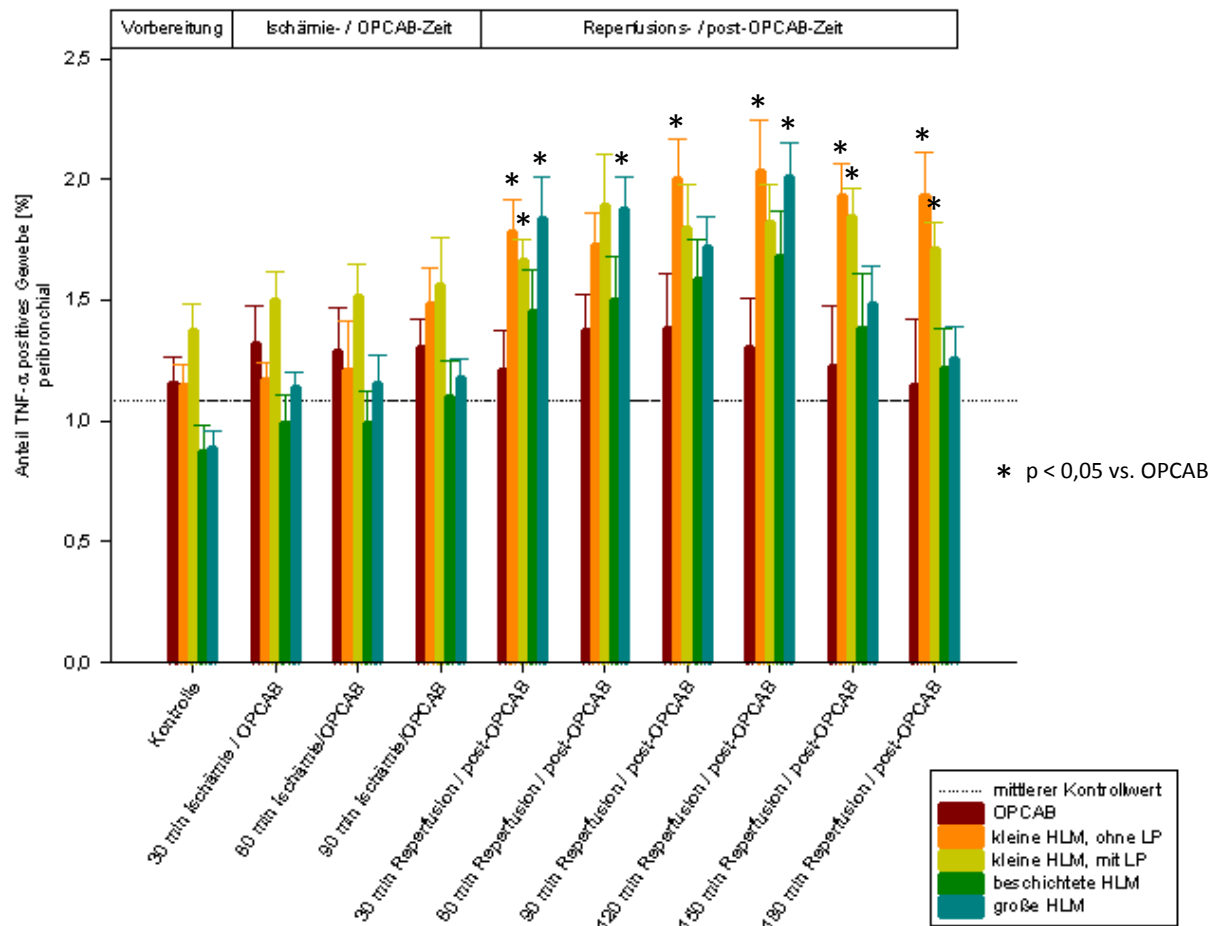


Abb. 20: vergleichende Darstellung der Veränderungen des peribronchialen TNF- α -positiven Lungengewebes (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (s.a. Tab.13). Zur vereinfachten Übersicht sind lediglich die Signifikanzen $p < 0,05$ vs. OPCAB (*) in die Grafik eingetragen.

Die folgenden beiden Abbildungen zeigen Alveolen der Gruppe kleine HLM ohne LP in 40-facher Vergrößerung in AEC-Färbung nach immunhistochemischer Markierung von TNF- α . Kräftig rot gefärbte Bereiche sind als TNF- α -positiv definiert.

Abb. 21 stellt den Ausgangsbefund dar (Kontrolle) mit wenig kräftig rot gefärbten Arealen. Auf Abb. 22 (nach 180 min Reperfusion) dagegen ist eine deutliche Zunahme der TNF- α -positiven Bereiche erkennbar.

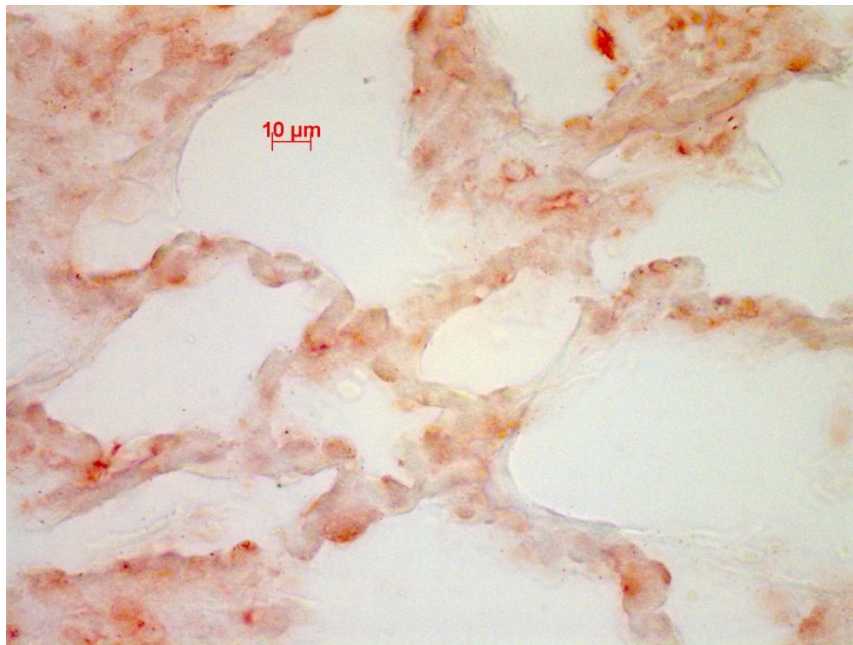


Abb. 21: peribronchiale Lungenalveolen, TNF- α -Immunhistochemie, AEC-Färbung, 40-fache Vergrößerung, kleine HLM ohne LP, Ausgangsbefund (Kontrolle)

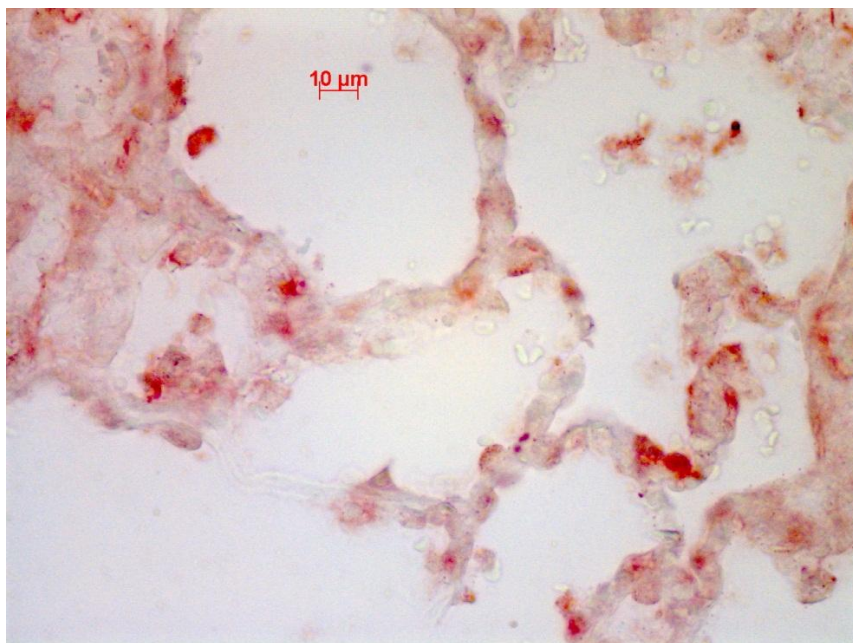


Abb. 22: peribronchiale Lungenalveolen, TNF- α -Immunhistochemie, AEC-Färbung, 40-fache Vergrößerung, kleine HLM ohne LP, Zeitpunkt 180 min Reperfusion

3.7.2. Perivaskuläre TNF- α -Freisetzung

Die statistische Analyse der Werte für den Anteil des TNF- α -positiven Lungengewebes im perivaskulären Bereich ergab in der uni- und multivariaten Analyse signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf der OP ($p < 0,001$), die zudem durch die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gruppe statistisch relevant beeinflusst wurden ($p < 0,05$). Die Ausgangswerte aller Gruppen waren signifikant unterschiedlich.

Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen (s. Abb. 23) zeigte die Gruppe, die mit dem OPCAB-Verfahren operiert wurde, konstant niedrige Werte für TNF- α im perivaskulären Lungengewebe über den gesamten OP-Verlauf. Die Verwendung einer HLM führte in all diesen Gruppen ab dem Beginn der Reperfusion zu einer signifikanten Zunahme des perivaskulären TNF- α -positiven Gewebes mit einem signifikanten Unterschied zum Ausgangswert ($p < 0,05$) ab 30 min Reperfusion bis zum OP-Ende.

In der Gruppe große HLM fiel jedoch der Anteil des perivaskulären TNF- α -positiven Lungengewebes ab 120 min Reperfusion wieder ab und erreichte am Ende des Versuches Werte von $1,44 \pm 0,07\%$. Im Vergleich zur OPCAB-Gruppe lagen bis auf einen Zeitpunkt (60 min Reperfusion) keine signifikanten Unterschiede vor.

Beim Verfahren mit der beschichteten HLM konnte ein ähnlicher Verlauf der perivaskulären TNF- α -Freisetzung beobachtet werden, jedoch mit insgesamt niedrigeren Werten. Ein signifikanter Unterschied zur OPCAB-Gruppe lag zu keiner Zeit vor.

Unter Verwendung der kleinen HLM (mit und ohne LP) kam es im zeitlichen Verlauf zu einer stetigen Zunahme des perivaskulären TNF- α -positiven Lungengewebes auf Werte von $2,09 \pm 0,19\%$ (kleine HLM ohne LP) und $1,81 \pm 0,13\%$ (kleine HLM mit LP) am Ende der OP. Nach 150 und 180 min Reperfusion waren die Werte beider Gruppen signifikant höher ($p < 0,05$) als in der OPCAB-Gruppe.

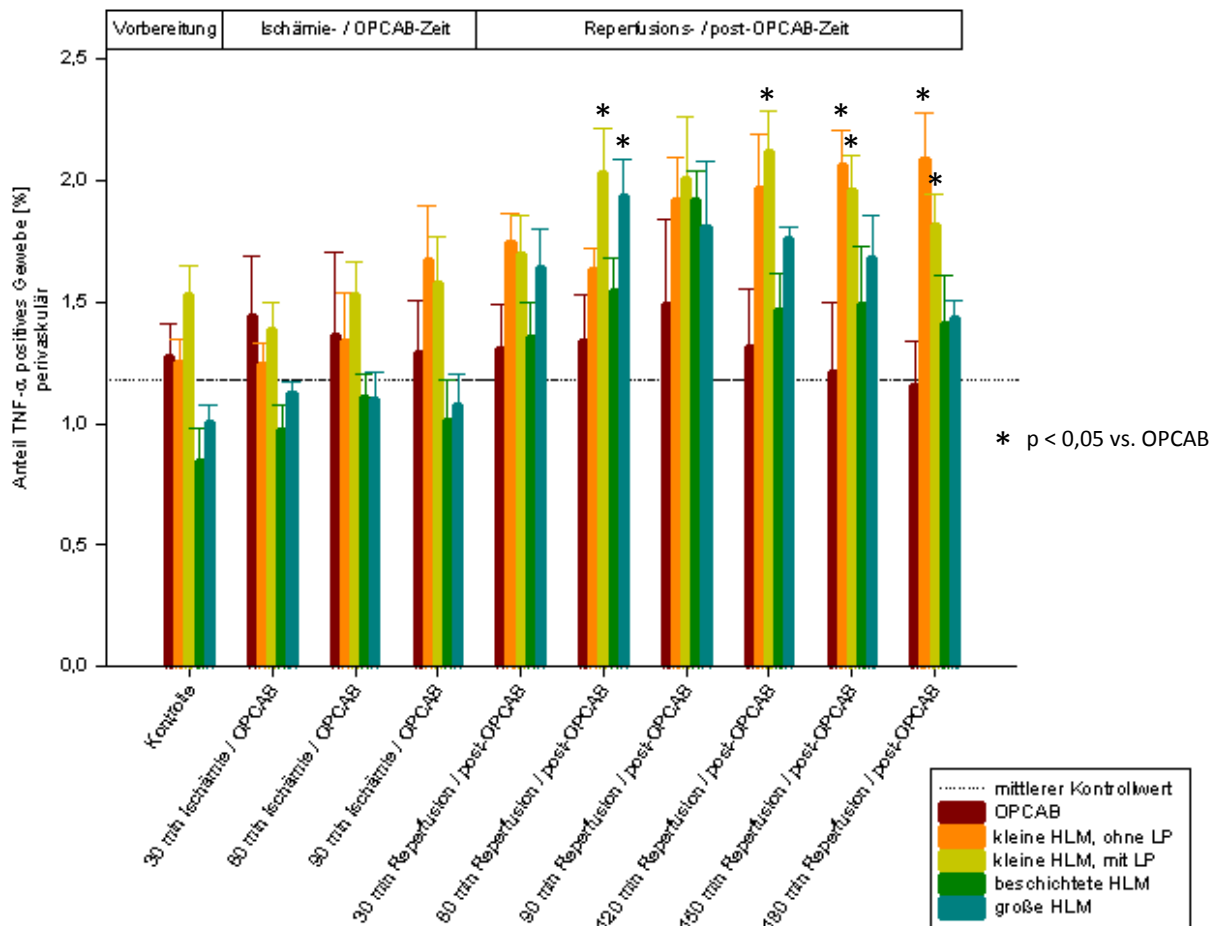


Abb. 23: vergleichende Darstellung der Veränderungen des perivaskulären TNF- α -positiven Lungengewebes (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (s.a. Tab.14). Zur vereinfachten Übersicht sind lediglich die Signifikanzen $p < 0,05$ vs. OPCAB (*) in die Grafik eingetragen.

3.7.3. Periphere TNF- α -Freisetzung

Die uni- und multivariate Analyse ergaben statistisch relevante Unterschiede des TNF- α -positiven Lungengewebes in der Peripherie im Hinblick auf die verschiedenen Biopsiezeitpunkte ($p < 0,001$) bei einer gleichzeitig deutlichen Gruppenabhängigkeit ($p < 0,01$).

Die vergleichende grafische Darstellung aller Gruppen liefert Abb. 24. Die Ergebnisse für die OPCAB-Gruppe wiesen über den gesamten OP-Verlauf nur geringe Schwankungen im Anteil des peripheren TNF- α -positiven Lungengewebes ohne statistische Relevanz auf.

Die Gruppen kleine HLM mit LP und ohne LP verhielten sich im Hinblick auf die periphere TNF- α -Freisetzung weitestgehend gleichsinnig mit einer Zunahme des

TNF- α -positiven Lungengewebes ab der Reperfusionphase bis auf Höchstwerte von $2,27 \pm 0,19\%$ (kleine HLM ohne LP) und $1,98 \pm 0,17\%$ (kleine HLM mit LP) nach 120 min Reperfusion. Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert konnten lediglich für die Gruppe ohne LP ab 30 min Reperfusion bis zum Ende der OP gezeigt werden. Beim Verfahren kleine HLM mit LP lag eine zu große Streuung der Werte vor. Nach 150 min Reperfusion waren die Anteile des peripheren TNF- α -positiven Lungengewebes beider Gruppen signifikant höher als in der OPCAB-Gruppe ($p < 0,05$).

Unter Verwendung der großen HLM stiegen die Werte für peripheres TNF- α -positives Lungengewebe signifikant zum Ausgangswert ($p < 0,05$) ab 30 min Reperfusion zunächst an und fielen zum Ende der OP wieder etwas ab auf $1,40 \pm 0,12\%$. Ein signifikanter Unterschied zu den Ergebnissen der OPCAB-Gruppe konnte bis auf einen Zeitpunkt ($p < 0,05$ nach 60 min Reperfusion) nicht festgestellt werden.

Die Gruppe, die mit der beschichteten HLM operiert wurde, führte nur zu einer geringen Erhöhung der peripheren TNF- α -Freisetzung. Die Werte fielen nach 180 min Reperfusion wieder auf $1,18 \pm 0,2\%$, ähnlich den Werten der OPCAB-Gruppe, ab. Nur zu wenigen Zeitpunkten bestand ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert ($p < 0,05$ nach 30, 90, 150 min Reperfusion) und zu keiner Zeit ein statistisch relevanter Unterschied zum OPCAB-Verfahren.

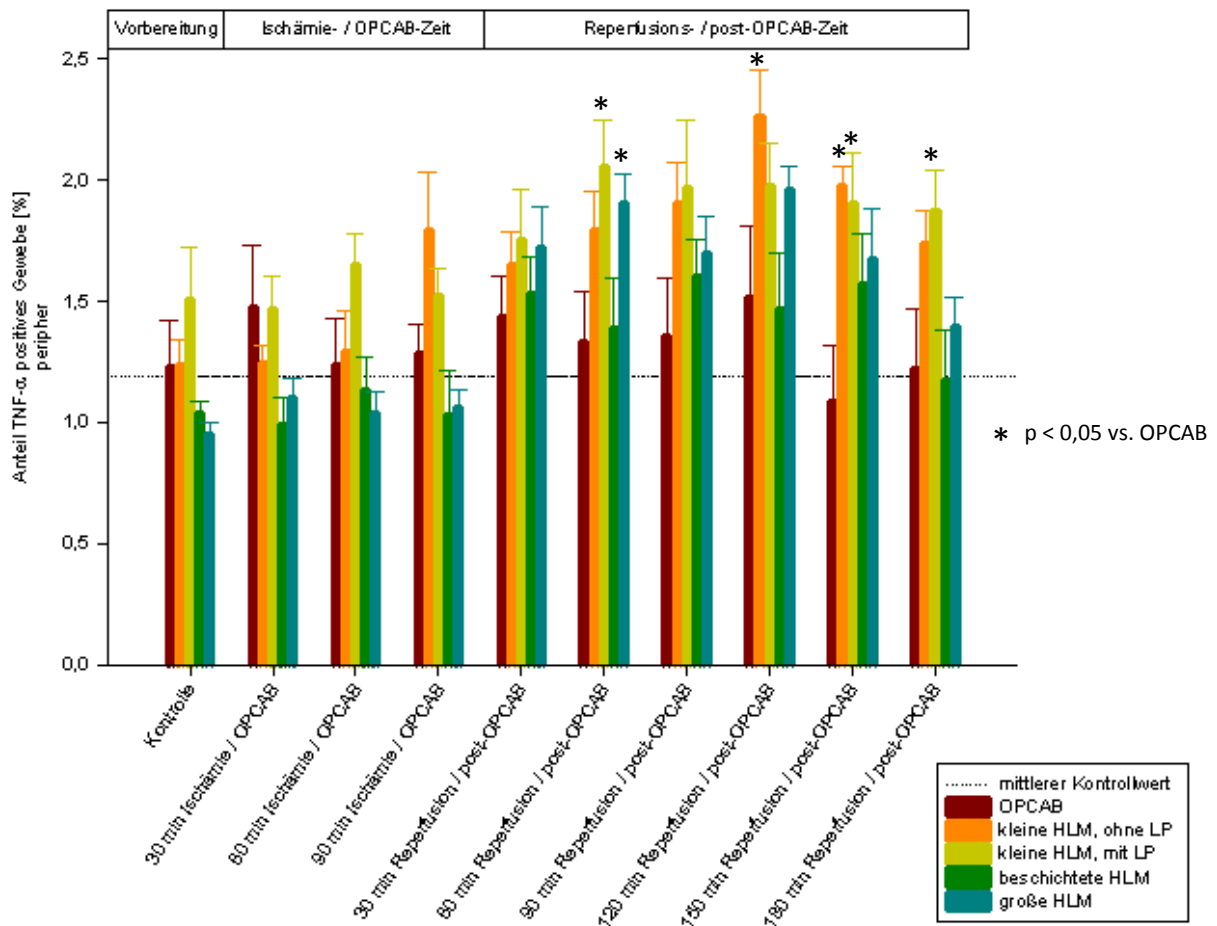


Abb. 24: vergleichende Darstellung der Veränderungen des peripheren TNF- α -positiven Lungengewebes (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (s.a. Tab.15). Zur vereinfachten Übersicht sind lediglich die Signifikanzen $p < 0,05$ vs. OPCAB (*) in die Grafik eingetragen.

3.7.4. Gesamte pulmonale TNF- α -Freisetzung

Die Summe aus peribronchialen, perivaskulärem und peripherem TNF- α -positiven Gewebe zu den jeweiligen Biopsiezeitpunkten stellt die gesamte TNF- α -Freisetzung im Lungengewebe ohne bestimmte Lokalisation dar (s. Abb. 25).

Anhand dieser Grafik war noch deutlicher zu erkennen, dass durch beide Verfahren mit kleiner HLM die TNF- α -Freisetzung mit Beginn der Reperusionsphase signifikant gesteigert wurde, wohingegen es in der Gruppe beschichtete HLM zu keiner statistisch relevanten Zunahme des TNF- α -positiven Lungengewebes im Vergleich zum OPCAB-Verfahren kam. In der Gruppe große HLM wurde die pulmonale TNF- α -Freisetzung im OP-Verlauf zwar gesteigert, sie konnte jedoch am Ende der Reperfusion keinen signifikanten Unterschied zur OPCAB-Gruppe mehr aufweisen.

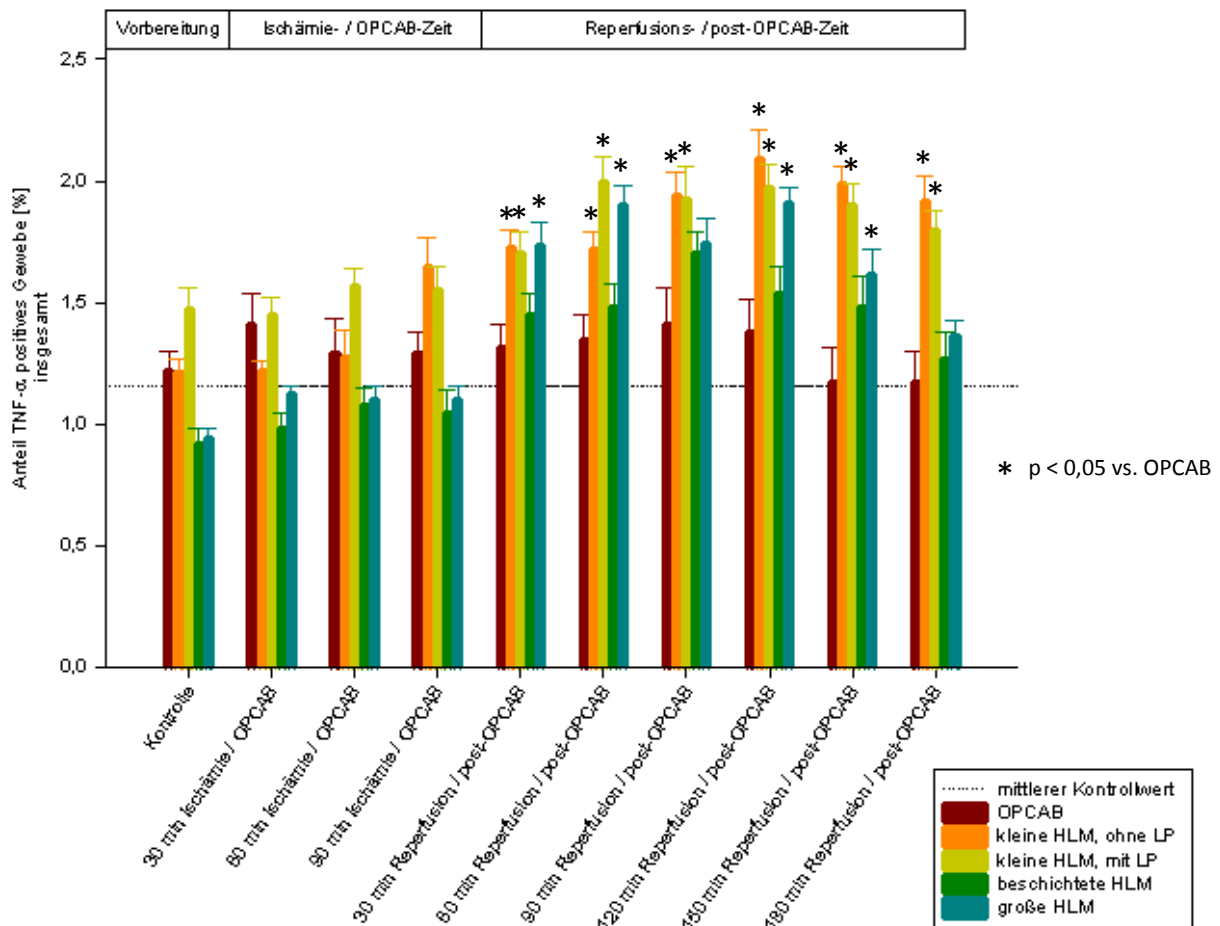


Abb. 25: vergleichende Darstellung der Veränderungen des gesamten TNF- α -positiven Lungengewebes (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (s.a. Tab.16). Zur vereinfachten Übersicht sind lediglich die Signifikanzen $p < 0,05$ vs. OPCAB (*) in die Grafik eingetragen.

3.8. Zusammenhang zwischen peribronchialer, perivaskulärer und peripherer TNF- α -Freisetzung

Abb. 26 stellt den Zusammenhang der TNF- α -Freisetzung in der Lunge an den 3 verschiedenen Lokalisationen peribronchial, perivaskulär und peripher im 3D-Scatterplot dar. Es war erkennbar, dass sich die TNF- α -Freisetzung in allen betrachteten Abschnitten ähnlich verhielt. Ein erhöhter Anteil an peribronchialen TNF- α -positiven Gewebe hatte demnach auch einen erhöhten Anteil in der Peripherie oder nahe einem Gefäß zur Folge. Aus dieser Grafik war ebenfalls der Unterschied der einzelnen Gruppen im Hinblick auf das gesamte pulmonale TNF- α -positive Gewebe ersichtlich. Während das OPCAB-Verfahren und die beschichtete HLM die Zytokinausschüttung nur gering aktivierten, kam es vor allem in den beiden Gruppen mit kleiner HLM zur stärksten TNF- α -Freisetzung.

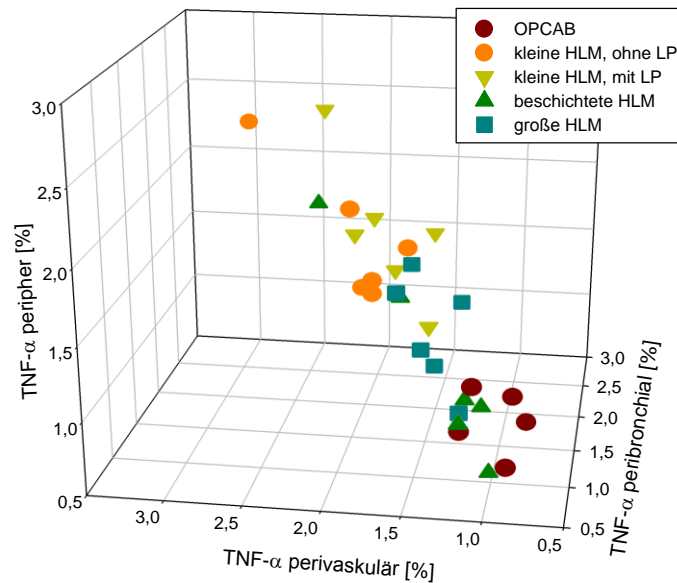


Abb. 26: grafische Darstellung der Korrelation zwischen peribronchiale, perivaskulärem und peripherem TNF- α -positiven Lungengewebe im 3D-Scatterplot, Zeitpunkt 180 min Reperfusion / post-OPCAB

Die Regressionsanalyse bestätigte die hohe Korrelation der TNF- α -Freisetzung in den einzelnen Lungengewebsabschnitten miteinander. Die Analyse ergab ein $r=0,87$, $p<0,0001$ für peribronchiales zu perivaskulärem (s. Abb. 27), ein $r=0,85$, $p<0,0001$ für peribronchiales zu peripherem sowie ein $r=0,87$, $p<0,0001$ für peripheres zu perivaskulärem TNF- α -positiven Lungengewebe.

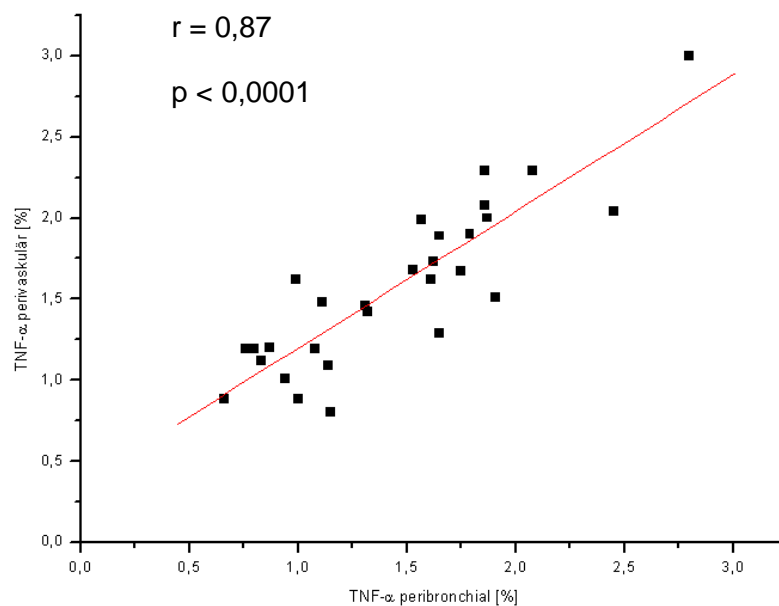


Abb. 27: Korrelation zwischen peribronchiale und perivaskulärem TNF- α -positiven Lungengewebe aller Gruppen in der Regressionsanalyse

3.9. Zusammenhang zwischen Alveolarwandbreite und pulmonalem Wassergehalt

Anhand der Regressionsanalyse (s. Abb. 28) zeigte sich, dass sich eine Zunahme des pulmonalen Wassergehaltes auch mikroskopisch in verbreiterten Alveolarwänden darstellte ($r=0,53$, $p=0,007$).

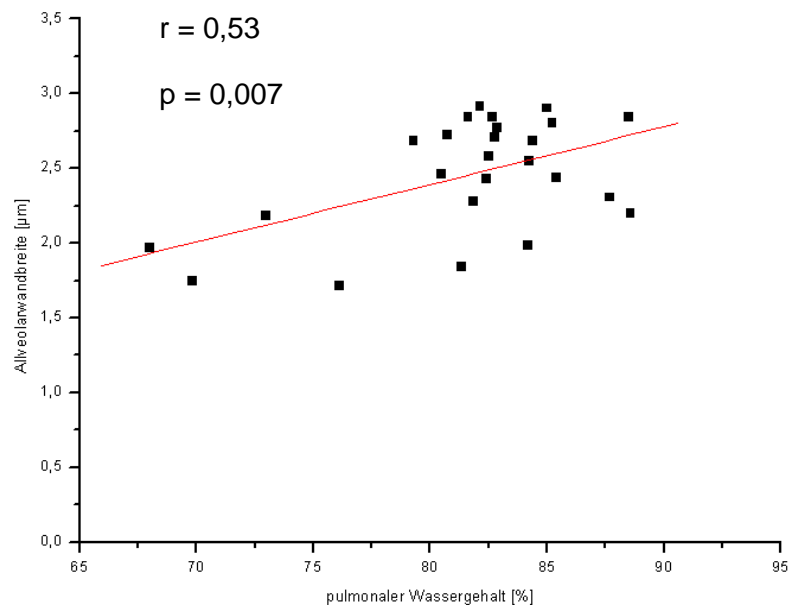


Abb. 28: Korrelation zwischen pulmonalem Wassergehalt und Alveolarwandbreite aller Gruppen in der Regressionsanalyse

3.10. Zusammenhang zwischen TNF- α und pulmonalem Wassergehalt

Die hier vorliegenden Ergebnisse konnten bestätigen, dass nicht nur die Alveolarwandbreite mit dem Wassergehalt korrelierte, sondern auch der Anteil an TNF- α -positivem Lungengewebe in linearem Zusammenhang mit dem pulmonalen Wassergehalt stand. Wie in Abb. 29 und 30 zu sehen ist, war eine erhöhte pulmonale TNF- α -Freisetzung demnach auch mit einer Zunahme des Lungenwassers assoziiert ($r=0,54$, $p=0,005$).

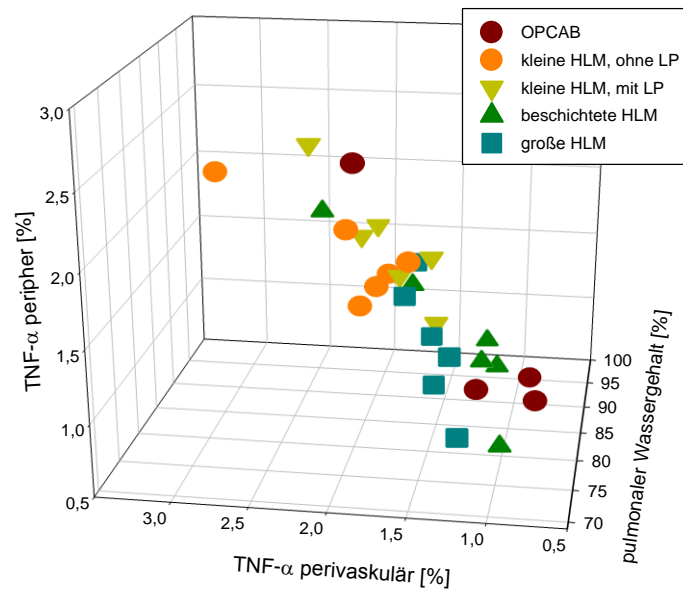


Abb. 29: grafische Darstellung der Korrelation zwischen pulmonalem Wassergehalt und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen im 3D-Scatterplot, Zeitpunkt 180 min Reperfusion / post-OPCAB

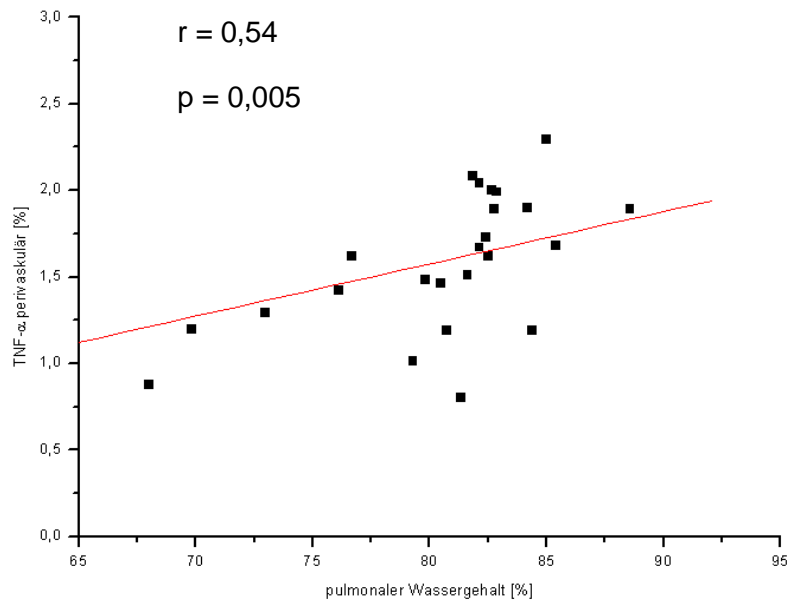


Abb. 30: Korrelation zwischen pulmonalem Wassergehalt und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen in der Regressionsanalyse

3.11. Zusammenhang zwischen TNF- α und Alveolarwandbreite

Da sowohl die Alveolarwandbreite als auch die TNF- α -Freisetzung in der Lunge mit dem pulmonalen Wassergehalt korrelierten, stellte sich nun die Frage nach dem direkten Zusammenhang beider Parameter.

Abb. 31 und 32 zeigen die Korrelation zwischen der Alveolarwandbreite und dem TNF- α -positiven Gewebe in der Lunge. Dabei ließ sich ein signifikanter linearer Zusammenhang erkennen. Bei einem hohen Anteil an TNF- α -positivem Lungengewebe konnten also auch breitere Alveolarwände gemessen werden ($r=0,60$, $p=0,001$). Dargestellt ist der Zeitpunkt 60 min Reperfusion.

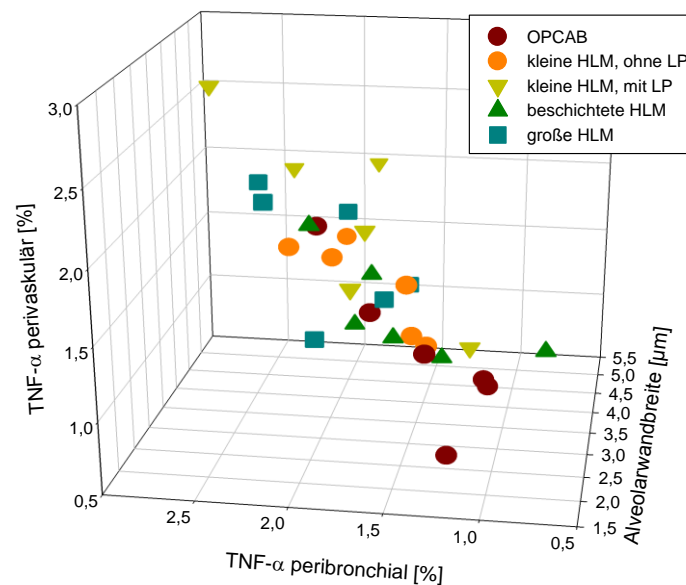


Abb. 31: grafische Darstellung der Korrelation zwischen Alveolarwandbreite und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen im 3D-Scatterplot, Zeitpunkt 60 min Reperfusion / post-OPCAB

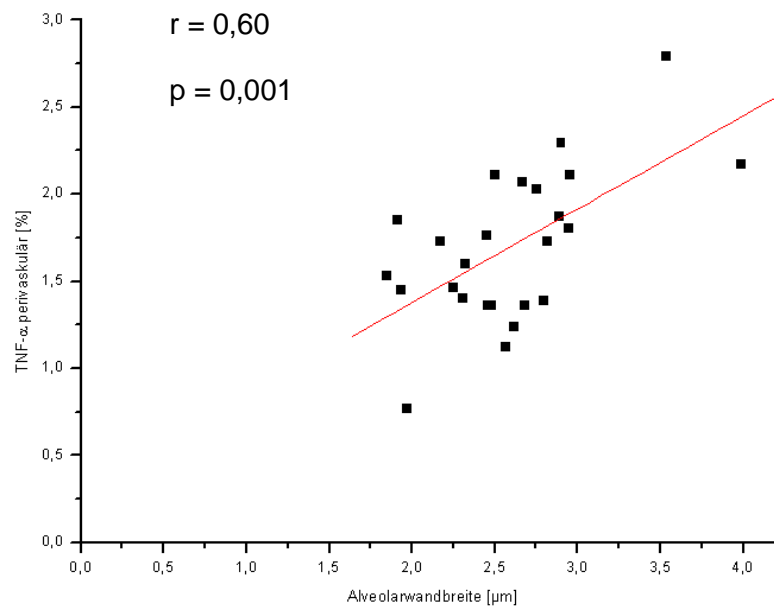


Abb. 32: Korrelation zwischen Alveolarwandbreite und TNF- α -positivem Lungengewebe aller Gruppen in der Regressionsanalyse

3.12. Zusammenhang zwischen Alveolarwandbreite und Laktat

Es konnte keine Korrelation zwischen dem Ischämieparameter Körperlaktat und der Breite der Alveolarwände festgestellt werden ($r=0,13$, $p=0,53$).

3.13. Zusammenhang zwischen TNF- α und Laktat

Die folgenden Grafiken (Abb. 33 und 34) stellen die pulmonale TNF- α -Freisetzung in Abhängigkeit von der systemischen Laktatkonzentration dar. Auch hier konnte ein linearer Zusammenhang festgestellt werden ($r=0,50$, $p=0,012$). Während durch das OPCAB-Verfahren und durch das beschichtete HLM-System bei geringen Laktatkonzentrationen auch niedrige Werte für TNF- α -positives Lungengewebe vorlagen, zeigten die anderen Gruppen deutlich höhere Anteile an TNF- α -positivem Gewebe bei höheren Laktatwerten.

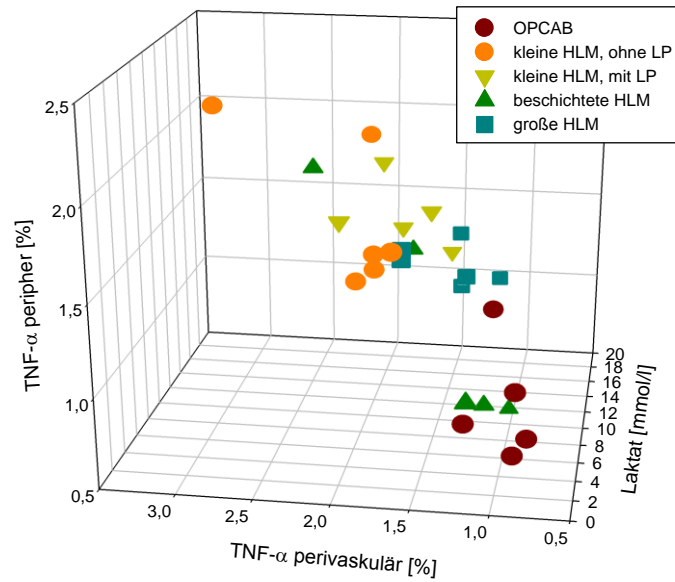


Abb. 33: grafische Darstellung der Korrelation zwischen Laktatkonzentration und TNF-α-positivem Lungengewebe aller Gruppen im 3D-Scatterplot, Zeitpunkt 180 min Reperfusion / post-OPCAB

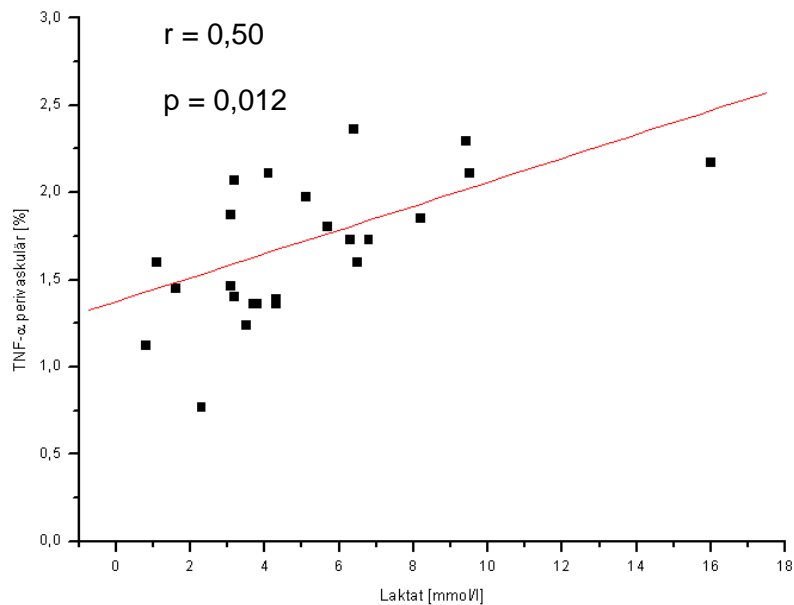


Abb. 34: Korrelation zwischen Laktatkonzentration und TNF-α-positivem Lungengewebe aller Gruppen in der Regressionsanalyse

4 DISKUSSION

4.1. Thematik, Studienmodell und Versuchstiere

Die Entwicklung der HLM revolutionierte das Gebiet der Herzchirurgie und machte die Behandlung zahlreicher Herzerkrankungen überhaupt erst möglich. In den meisten Fällen erholen sich die Patienten nach einer Operation mit CPB gut. Dennoch gibt es immer wieder postoperative Komplikationen wie neurologische Auffälligkeiten, Blutungskomplikationen, Lungenversagen oder renale Dysfunktion, die nicht nur durch das Trauma der Herzoperation selbst, sondern vor allem durch die EKZ verursacht werden (Wan et al., 1997; Wan et al., 2004). Dabei stehen, neben anderen, vor allem 4 Mechanismen im Fokus der Betrachtungen: 1. Der Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM (Wan et al., 1997; Raja und Dreyfus, 2005), 2. Das unphysiologische, durch Blutpumpen der HLM erzeugte Strömungsprofil sowie die direkte Traumatisierung des Blutes durch die Blutpumpen (Baufreton et al., 1999; Parolari et al., 2000; Voss et al., 2010), 3. Die Gewebeschädigung durch Ischämie und Reperfusion (Raja und Dreyfus, 2005), 4. Endotoxine, die aufgrund von Minderperfusion im Splanchnikusgebiet durch Translokation aus dem Darmlumen die Entzündungsantwort verstärken (Sinclair et al., 1995).

Alle 4 Mechanismen aktivieren das Komplementsystem direkt oder indirekt und führen über die Freisetzung verschiedener Mediatoren zu einer systemischen Entzündungsreaktion, die bis zum Multiorganversagen führen kann (Wan et al., 1997; Paparella et al., 2002).

Pulmonale Dysfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen ist ein häufiges Problem im Klinikalltag. Fast 2% der Patienten entwickeln nach EKZ sogar ein ARDS, dessen Mortalitätsrate bei 50% liegt (Ng et al., 2002). In Anbetracht der präoperativen Risikofaktoren steht die chronisch obstruktive Lungenerkrankung durch Nikotinabusus bei einem Großteil der am Herzen operierten Patientenpopulation im Vordergrund. Weiterhin führen auch chronische Bronchitis, okkulte Pneumonien und andere Lungenerkrankungen zum vermehrten Auftreten postoperativer pulmonaler Dysfunktion (Hammon, 2008b). Um den Entstehungsmechanismus dieser

Komplikation besser verstehen zu können, sollte das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf dem Organ Lunge liegen.

Bei der Literaturrecherche zu diesem Thema fiel auf, dass die meisten Studien klinisch an Patienten durchgeführt wurden und demnach die inflammatorische Reaktion anhand von Zytokinen im Blut, klinischen Parametern oder Lungenfunktionsprüfungen beurteilt wurde (Brasil et al., 1998; Gott et al., 1998; Videm et al., 1999; Matata et al., 2000). Die dieser Studie zugrunde liegenden Untersuchungen dagegen beruhten auf mikroskopischen Veränderungen speziell des Lungengewebes, was Lungenbiopsien erforderlich machte, die in diesem Umfang am Menschen ethisch nicht vertretbar gewesen wären.

Als Versuchstier diente in dieser Studie das Schwein. Dies erschien aufgrund des operationstechnischen Vorgehens und der zahlreichen Erfahrungen am Herzzentrum Leipzig sowie aufgrund der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit vielen anderen experimentellen Studien an Schweinen die geeignetste Tierart zu sein. Ein Blick auf die Tierversuchstatistik 2011 des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung (s. Tab. 7; Quelle lt. Tabellenverzeichnis) zeigte, dass das Schwein als Versuchstier in der medizinischen Forschung einen hohen Stellenwert hat und 2011 sogar das am häufigsten verwendete Großtier war.

Laut dieser Statistik wurden die meisten Versuche an Kleintieren wie Mäusen, Ratten und Fischen durchgeführt. Die Verwendung von Kleintieren war für den hier vorliegenden Versuch jedoch keine Option, da das operative Vorgehen, die Verwendung der HLM-Systeme sowie die hohe Anzahl von Blutentnahmen und Lungenbiopsien nicht möglich gewesen wären.

Tab. 7: Anzahl der bei Versuchen im Zusammenhang mit Krankheiten von Mensch und Tier verwendeten Tiere, Auszug aus der Tierversuchstatistik 2011 des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung, 1. Insgesamt, Tabelle 4

| 4.1 Art | 4.2 Herz-Kreislauf- Erkrankungen des Menschen | 4.3 Nervenleiden und Geisteskrankheiten des Menschen | 4.4 Krebserkrankungen beim Menschen (unter Ausschluss von Prüfungen auf Kanzerogenität) | 4.5 Sonstige Krankheiten des Menschen | 4.6 Spezielle Tierkrankheiten betreffende Untersuchungen | 4.7 Gesamt |
|--|--|---|---|---|--|---------------|
| 4.a. Mäuse (<i>Mus musculus</i>) | 4.578 | 8.013 | 22.611 | 49.401 | 24 | 84.627 |
| 4.b. Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) | 378 | 1.586 | 1.269 | 3.624 | 4 | 6.861 |
| 4.c. Meerschweinchen (<i>Cavia porcellus</i>) | 6 | 5 | 0 | 363 | 0 | 374 |
| 4.d. Hamster (<i>Mesocricetus</i>) | 49 | 0 | 0 | 78 | 0 | 125 |
| 4.e. Andere Nager (<i>andere Rodentia</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.f. Kaninchen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) | 18 | 27 | 1 | 820 | 8 | 874 |
| 4.g. Katzen (<i>Felis catus</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 14 |
| 4.h. Hunde (<i>Canis familiaris</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| 4.i. Marder (<i>Mustela putorius furo</i>) | 0 | 0 | 0 | 12 | 0 | 12 |
| 4.j. Andere Fleischfresser (<i>andere Carnivora</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.k. Pferde, Esel und Kreuzungen (<i>Equidae</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.l. Schweine (<i>Sus</i>) | 180 | 0 | 1 | 349 | 474 | 1.004 |
| 4.m. Ziegen (<i>Capra</i>) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 4.n. Schafe (<i>Ovis</i>) | 18 | 0 | 0 | 16 | 9 | 43 |
| 4.o. Rinder (<i>Bos</i>) | 4 | 0 | 0 | 0 | 204 | 208 |
| 4.p. Halbaffen (<i>Prosimia</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.q. Neuweltaffen (<i>Cebioidea</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.r. Meerkatzen (<i>Cercopithecoidea</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.s. Menschenaffen (<i>Hominoidea</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.t. Andere Säugetiere (<i>andere Mammalia</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.u. Wachtel (<i>Coturnix coturnix</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.v. Andere Vögel (<i>andere Aves</i>) | 0 | 0 | 0 | 30 | 1.570 | 1.600 |
| 4.w. Reptilien (<i>Reptilia</i>) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.x. Amphibien (<i>Amphibia</i>) | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 4.y. Fische (<i>Pisces</i>) | 1.152 | 0 | 0 | 1.115 | 210 | 2.477 |
| 4.z. GESAMT | 6.383 | 9.641 | 23.882 | 55.808 | 2.528 | 98.242 |

Das Schwein als Allesfresser ist dem Menschen hinsichtlich Anatomie und Physiologie sehr ähnlich. Vor allem im Hinblick auf das Verhältnis Herzgröße zu Körpergröße scheinen Schweine mit einem Körpergewicht von 30-40 kg, wie sie auch in dieser Studie verwendet wurden, dem Menschen am ähnlichsten zu sein (Pressmar, 2003).

Ein weiterer Aspekt bei der Wahl des Versuchstieres Schwein war die Beschaffung von Fremdblut. Da generell bei Operationen mit HLM durch die Blutverluste bei der Kanülierung und den relativen Blutverlust über das Schlauchsystem der HLM gelegentlich Bluttransfusionen nötig sind, war das Vorhandensein von Fremdblut für das OP-Verfahren essentiell. Das Schweineblut wurde direkt vom Schlachthof Belgern bezogen und in sterilen Citrat-gepufferten Flaschen transportiert und kühl gelagert.

Das hier vorliegende Studienmodell sollte einen detaillierteren Aufschluss über den Pathomechanismus und die auslösenden Ereignisse und Faktoren der systemischen Entzündungsreaktion nach CPB geben. Dabei sollten vor allem die Auswirkungen in

der Lunge genauer betrachtet werden. Schlensak und Kollegen (2002) beschäftigten sich in einem Ferkelmodell ebenfalls mit den strukturellen Veränderungen des Lungengewebes nach CPB, indem sie die Alveolarwandbreiten und die Oberflächengrößen der Alveolen mikroskopisch bestimmten. In einer Studie von Zheng et al. (2004) an Ferkeln sollte der Einfluss einer kontinuierlichen LP unter anderem anhand von mikroskopischen Untersuchungen der Lunge und durch Bestimmung des Wassergehaltes des Lungengewebes beurteilt werden. Beide Studien, und viele andere ebenfalls, berücksichtigten aber nur das absolute Ergebnis der inflammatorischen Reaktion, indem sie prä- und postoperative Werte einander gegenüberstellten. Nur wenige Studien beschäftigten sich mit dem zeitlichen Verlauf der Entzündungsreaktion und betrachteten mehrere Zeitpunkte während und teilweise auch noch lange nach der Operation (Ascione et al., 2000; Wan et al., 2004).

Ein weiterer Unterschied zu anderen Studien war, dass bisher jeweils nur einzelne HLM-Modelle als auslösende Faktoren der Entzündungsreaktion betrachtet wurden. So beschäftigten sich einige mit der Frage, inwiefern oberflächenbeschichtete Systeme die inflammatorische Reaktion reduzieren können (Gott et al., 1998; Videm et al., 1999). Andere untersuchten den Einfluss einer kontinuierlichen LP auf den Ischämie-Reperfusionsschaden im Lungengewebe (Chai et al., 1999; Suzuki et al., 2000; Schlensak et al., 2002; Zheng et al., 2004). Sehr viele Studienmodelle betrachteten allein die Auswirkungen der HLM und stellten Operationen mit CPB dem OPCAB-Verfahren gegenüber (Strüber et al., 1999; Czerny et al., 2000; Cleveland et al., 2001). Bisher gibt es keine Vergleiche aller erwähnten Gruppen miteinander.

4.2. Auswirkungen der HLM auf die inflammatorische Reaktion

4.2.1. OPCAB-Verfahren

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie konnten zeigen, dass es bei Operationen mit dem OPCAB-Verfahren als Verfahren ohne HLM zu keiner wesentlichen Aktivierung der systemischen und pulmonalen Entzündungsreaktion kam. Der Laktatspiegel blieb über den gesamten OP-Verlauf konstant im Normbereich, so dass im Gesamtkörper offenbar keine Minderperfusion auftrat. Bei

der Betrachtung des pulmonalen Wassergehaltes und der Alveolarwandbreite konnten keine signifikanten Änderungen im zeitlichen Verlauf festgestellt werden. Im Hinblick auf die TNF- α -Freisetzung zeigten sich keine statistisch relevanten Änderungen des peribronchialen, perivaskulären und peripheren TNF- α -positiven Lungengewebes im Vergleich zum Ausgangswert.

Heijmans et al. (2007) stellten in einer klinischen Studie OPCAB- und CPB-Verfahren gegenüber und konnten aufzeigen, dass es in der Gruppe ohne CPB weder zu einem Anstieg der Serum-TNF- α -Konzentration, noch zu einer Zunahme des extravasalen Lungenwassers kam. Durch das OPCAB-Verfahren konnte die Aktivierung der inflammatorischen Reaktion reduziert werden, wie andere Studiengruppen anhand von niedrigeren Blutserumspiegeln für TNF- α , IL-6, IL-8 und IL-10 belegen konnten (Matata et al., 2000; Schulze et al., 2000; Hazama et al., 2004; Wan et al., 2004).

Zahlreiche Studien beschäftigten sich hauptsächlich mit dem klinischen Aspekt von Operationen mit oder ohne HLM. Vor allem die zunehmende Anzahl älterer Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko aufgrund von Niereninsuffizienz, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder zerebrovaskulärer Insuffizienz profitierten von dem Revaskularisationsverfahren am Herzen ohne den Einsatz der HLM (Hake et al., 2007). Durch das OPCAB-Verfahren konnte die Häufigkeit von pulmonalem und renalem Versagen sowie die Notwendigkeit von Re-Operationen aufgrund von Blutungen (Cleveland et al., 2001) ebenso wie der Blutverlust und Transfusionsbedarf (Ascione et al., 2003) reduziert werden. Das perioperative Risiko eines Schlaganfalls konnte durch den Verzicht auf die HLM deutlich reduziert werden, da die Aortenabklemmung wie bei konventionellen Verfahren mit HLM entfiel (Hake et al., 2007). Zudem wurden durch den Einsatz des OPCAB-Verfahrens geringere Nachbeatmungszeiten sowie kürzere Intensivaufenthalte und reduzierte postoperative Liegedauern verzeichnet (Hirose et al., 2001).

Da die Anzahl der über 70- und 80-jährigen herzchirurgischen Patienten in den letzten Jahrzehnten gravierend zugenommen hat (Friedrich et al., 2009), stellt die Weiterentwicklung und Forschung auf dem Gebiet der Bypasschirurgie am schlagenden Herzen eine wichtige Aufgabe dar.

Trotz der zahlreichen Vorteile stehen einige Kollegen dem OPCAB-Verfahren kritisch gegenüber. Es wurde über niedrigere Bypassöffenheitsraten (Lim et al. 2006; Takagi et al., 2007) sowie über die Notwendigkeit erneuter invasiver Revaskularisationen

berichtet (Cremer et al., 2005). Weiterhin kommt einschränkend hinzu, dass sich nicht alle kardialen Bypassversorgungen am schlagenden Herzen durchführen lassen.

Für viele herzchirurgische Eingriffe, bei denen ein frei einsehbares und blutfreies Operationsgebiet am ruhigen Herzen in Kardioplegie unabdingbar ist, bleibt das Verfahren mit HLM der Goldstandard. Im Folgenden werden die in der Studie beobachteten Auswirkungen der HLM auf die lokale pulmonale und systemische Entzündungsreaktion diskutiert. Weiterhin soll anhand der Ergebnisse das bestmögliche Verfahren für den Fall einer Operation mit HLM gefunden werden.

4.2.2. Auswirkungen der HLM auf den Laktatspiegel

Eine selektive Beurteilung des Einflusses der HLM auf den Laktatspiegel setzt eine konstante perioperative Perfusion in allen Gruppen mit relativ konstanten und ausreichend hohen Werten für MAP und HZV voraus, um eine Minderperfusion der Peripherie mit daraus resultierender Gewebshypoxie und vermehrtem Laktatanstieg zu vermeiden. Diese Voraussetzungen konnten in der vorliegenden Studie erfüllt werden. Die Analysen im Ergebnisteil für MAP und HZV zeigten, dass es zu keiner Zeit zu einer Minderperfusion kam. Durch regulatorische Maßnahmen wie der Gabe von Natriumbicarbonat oder der Optimierung der Beatmungsparameter wurde der pH-Wert weitestgehend konstant gehalten, um azidotische oder basische Verhältnisse zu vermeiden.

Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Einfluss der HLM im Gegensatz zur OPCAB-Gruppe zu einer kontinuierlichen, signifikanten Erhöhung des systemischen Laktatspiegels führte mit höchsten Konzentrationen am Ende des Versuches ($p < 0,05$). Lediglich in der Gruppe beschichtete HLM konnte keine signifikante Erhöhung der Laktatkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt werden.

Die Ergebnisse für die einzelnen Gruppen sowie bestehende Zusammenhänge mit anderen Parametern werden an anderer Stelle diskutiert (s. 4.3. und 4.4.).

Ähnliche Ergebnisse zeigten Munoz und Kollegen (2000), die in einer Studie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern einen stetigen Anstieg der Laktatkonzentration

bis zum Ende der OP und einen leichten Abfall erst nach Aufnahme der Patienten auf die Überwachungsstation verzeichneten. Andere Versuche bestätigten diese Ergebnisse und registrierten auch 24 h nach der Operation mit CPB noch höhere Laktatwerte als zu Beginn (De Backer et al., 2009). Kollegen der Charité Berlin demonstrierten sogar einen kontinuierlichen Konzentrationsanstieg über den gesamten Operationsverlauf und noch bis 7 h postoperativ (Haisjackl et al., 1998). Anhand der Anstiegskurven der hier vorliegenden Laktatwerte wäre denkbar, dass zum Ende der Operation noch keine Maximalwerte erreicht wurden. Dieses Studienmodell sah jedoch keine längerfristige postoperative Überwachung der Werte vor.

Zahlreiche Untersuchungen sahen die Ursache der Hyperlaktatämie in einer verminderten Darmperfusion und der daraus folgenden Darmischämie unter den Bedingungen einer EKZ. Der genaue Mechanismus bleibt weiterhin unklar. Hämodilution, das abweichende Flussprofil, Hypothermie oder die Stresshormonvermittelten Gefäßtonusänderungen können eventuell zu einer Minderperfusion im Splanchnikusgebiet oder zu Veränderungen im hepatischen Laktatmetabolismus führen (Haisjackl et al., 1998; Demers et al., 2000; Mustafa et al., 2003). De Backer und Kollegen (2009) untersuchten intraoperativ die sublinguale Mikrozirkulation und stellten eine inverse Korrelation der Laktatkonzentration zum Anteil der durchbluteten kleinen Gefäße fest. Klar scheint aber zu sein, dass der Anstieg der Laktatkonzentration in direktem Zusammenhang mit der CPB-Dauer steht (Demers et al., 2000; Munoz et al., 2000). Ranucci und sein Team (2006) konnten eine sprunghafte Laktaterhöhung ab 96 min Ischämie feststellen. In der hier vorliegenden Studie betrug die Ischämiezeit immer 90 min mit kontinuierlich steigenden statt sprunghaft erhöhten Laktatkonzentrationen.

Einige Studien beschäftigten sich auch mit klinischen Auswirkungen dieser Hyperlaktatämie nach CPB mit sehr ähnlichen Ergebnissen. Erhöhte Morbidität und Mortalität, eine längere Beatmungsdauer und längere Liegezeiten auf der Überwachungsstation waren mit einer Hyperlaktatämie assoziiert (Demers et al., 2000; Munoz et al., 2000; Ranucci et al., 2006). Charpie und Kollegen (2000) fanden heraus, dass nicht der initiale Wert, sondern vor allem Konzentrationserhöhungen im Operationsverlauf eine hohe Sensitivität und Spezifität für ein schlechtes Outcome der Patienten hatten.

4.2.3. Auswirkungen der HLM auf den pulmonalen Wassergehalt und die Alveolarwandbreite

Um die Veränderungen des pulmonalen Wassergehaltes zu ermitteln, wurden das Verhältnis von Nass- zu Trockengewicht des Lungengewebes und die Breite der Alveolarwände bestimmt. Es konnten nur geringfügige, aber signifikante Änderungen des pulmonalen Wassergehaltes im OP-Verlauf unter Einfluss der HLM festgestellt werden. Eine signifikante Abnahme des pulmonalen Wassergehaltes wurde lediglich in der Gruppe große HLM festgestellt. Möglicherweise könnte die Ursache hierfür in einer relativen Hypovolämie durch Umverteilung des Blutes in das größere Schlauchsystem der großen HLM liegen, was wiederum durch Infusionen oder auch Transfusionen ausgeglichen werden müsste.

Die mikroskopischen Änderungen der Alveolarwandbreite waren weniger ausgeprägt und lediglich für die Gruppe beschichtete HLM signifikant ($p < 0,05$). Dennoch konnte gezeigt werden, dass der pulmonale Wassergehalt mit der Breite der Alveolarwände positiv korrelierte ($r = 0,53$ / $p = 0,007$). Das bedeutete, dass sich eine Zu- oder Abnahme des Nass-Trocken-Gewicht-Verhältnisses auch in der Breite der Pneumozyten Typ I widerspiegelte. Da das Studienmodell nur eine Bestimmung des prä- und postoperativen pulmonalen Wassergehaltes vorsah, konnten zur Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Alveolarwandbreite und pulmonalem Wassergehalt lediglich die Biopsiezeitpunkte Kontrolle und 180 min Reperfusion/post-OPCAB hinzugezogen werden.

Nur wenige vergleichbare Studien beschäftigten sich mit den mikroskopischen Veränderungen des Lungengewebes nach CPB. Einige Kollegen sahen geschwollene Pneumozyten, interstitielle und intraalveoläre Ödeme (Anyanwu et al., 1982; Wasowicz et al., 1999; Kim et al., 2001) und dementsprechend eine leichte Zunahme des pulmonalen Wassergehaltes, wenn auch ohne statistische Relevanz (Kim et al., 2001). In einer Versuchsreihe an Ferkeln von Kollegen aus dem Forschungslabor im Herzzentrum Leipzig konnten nach Operationen mit HLM breitere Alveolarwände ($3,2 \mu\text{m}$) als präoperativ ($2,4 \mu\text{m}$) festgestellt werden (Dhein et al., 2008). Die Ergebnisse in der hier vorliegenden Studie lagen ebenfalls durchschnittlich bei $2 - 3,5 \mu\text{m}$, zeigten jedoch über den zeitlichen Verlauf der Operation sowohl Zu- als auch Abnahmen der Alveolarwandbreite. Am Ende der Reperfusion konnten lediglich für das Verfahren mit beschichteter HLM signifikant breitere Alveolarwände verzeichnet werden ($p < 0,05$). Allerdings wurden in der hier

vorliegenden Arbeit größere Schweine (30-40 kg) verwendet, so dass die Ergebnisse nur bedingt mit denen von Dhein et al. (2008) vergleichbar waren.

Optimal wäre keine Zunahme des pulmonalen Wassergehaltes und der Alveolarwandbreite, wie es in dieser Studie lediglich für das OPCAB-Verfahren und die Gruppe kleine HLM mit LP gezeigt werden konnte.

Die klinischen Auswirkungen eines erhöhten pulmonalen Wassergehaltes sind vor allem eine schlechtere Oxygenierung durch einen beeinträchtigten Gasaustausch (Worrall et al., 1997; Paparella et al., 2002; Guzik et al., 2003; Ruel et al., 2004). Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen bezogen jedoch eine Betrachtung der klinischen Auswirkungen nicht ein. Dieser Punkt bleibt Gegenstand zukünftiger Forschungen.

Der Einfluss der einzelnen Gruppen auf den pulmonalen Wassergehalt und die Alveolarwandbreite sowie mögliche Zusammenhänge mit anderen Parametern werden detailliert an anderer Stelle in Zusammenschau mit vergleichbaren Studien diskutiert (s. 4.3. und 4.4).

4.2.4. Auswirkungen der HLM auf die pulmonale TNF- α -Freisetzung

TNF- α spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung der systemischen inflammatorischen Reaktion. Viele Studien haben sich mit der Aktivierung dieses Zytokins durch die HLM beschäftigt. Die Ergebnisse waren teilweise widersprüchlich. Während Untersuchungen wie die von Steinberg und Kollegen (1993) keine signifikanten Veränderungen der TNF- α -Konzentration durch den CPB finden konnten, beschrieben andere sogar einen kontinuierlichen Abfall des TNF- α -Spiegels nach Höchstwerten bereits direkt nach Einleitung der Anästhesie (Sason-Ton et al., 2002). Die Ursache dafür könnte vielleicht in der Auswahl der Patienten liegen. In der Studie von Sason-Ton et al. (2002) wurden 10 Kinder mit angeborenem Herzfehler untersucht. Eventuell lag der TNF- α -Spiegel durch die Anomalie von Geburt an relativ hoch und nahm durch die Korrektur des Herzfehlers kontinuierlich ab. Außerdem ist das Immunsystem bei Kindern noch nicht vollständig ausgereift, wie eine Studie aus England bestätigen konnte. Auf einen maximalen Stimulationsreiz zeigte sich eine geringere Zytokinproduktion bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen (Lilic et al., 1997). Eine weitere Erklärung für die widersprüchlichen

Ergebnisse wäre, dass TNF- α ein relativ kurzlebiges Molekül ist und schnell vom Retikuloendothelialen System abgebaut wird (Brasil et al., 1998). Durch zu groß gewählte Zeitabstände der Biopsie- oder Blutentnahmen könnten Konzentrationsänderungen verkannt werden. Dies war ein Grund, warum in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie sehr engmaschig Proben entnommen wurden.

Die hier vorliegenden Ergebnisse deckten sich mit denen vieler anderer Studien. Es konnte gezeigt werden, dass die TNF- α -Freisetzung durch den Einfluss der HLM im gesamten Lungengewebe mit dem Einsetzen der Reperfusion zunahm. Diese Beobachtung war für beide Verfahren mit kleiner HLM und teilweise auch für die Gruppe große HLM signifikant unterschiedlich zum OPCAB-Verfahren ($p < 0,05$). Auch Dhein und Kollegen konnten in einer Studie am Schwein zeigen, dass es bei Operationen mit HLM zu einem signifikanten Anstieg der pulmonalen TNF- α -Freisetzung kam (Dhein et al., 2008).

Da sich die meisten anderen Studien jedoch auf die Serum-TNF- α -Konzentration und nicht auf die immunhistochemisch bestimmten Veränderungen des TNF- α -positiven Lungengewebes bezogen, ist ein Vergleich mit diesen Studien sicher nur bedingt möglich.

In einem Ischämie-Reperfusions-Versuch an Rattenlungen stellten Krishnadasan und Kollegen (2003) fest, dass TNF- α nach 1 h Reperfusion im Blut und bereits nach 15 min histologisch nachgewiesen werden konnte mit einer maximalen Konzentration nach 2 h Reperfusion und darauffolgendem Wiederabfall in den nächsten 2 h. Ähnliche Ergebnisse konnten andere Studien zeigen (Baufreton et al., 1998; Doguet et al., 2004; Naidu et al., 2004). Der frühe Konzentrationsanstieg ließ darauf schließen, dass TNF- α zu den Auslösern der Entzündungskaskade gehört. Der Ischämie-Reperfusions-Schaden entsteht biphasisch durch eine frühe Makrophagen-abhängige Phase und eine darauffolgende spätere Phase, die durch die Rekrutierung und Aktivierung von Neutrophilen bestimmt ist (Sharma et al., 2007). Das von den Alveolarmakrophagen produzierte TNF- α steigert die Expression von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1, E-Selektin und VCAM-1 (Khimenko et al., 1998; Krishnadasan et al., 2003), was zur Adhäsion und anschließenden transzellulären Migration von Neutrophilen zum Ort der Entzündung führt, wo sie weitere Zytokine, proteolytische und zytotoxische Substanzen freisetzen (Hammon, 2008a). Auch Pneumozyten vom Typ II sind in diese initiale Reaktion der

Lungenschädigung involviert. Sie werden teilweise durch das von Makrophagen produzierte TNF- α aktiviert, aber auch direkte Zell-Zell-Kontakte zwischen Makrophagen und Pneumozyten Typ II scheinen eine Rolle zu spielen. Sie setzen weitere spezifische Zytokine frei und tragen ebenfalls zur Neutrophilenrekrutierung bei (Sharma et al., 2007).

Zhao und Kollegen (2006) zeigten in einem Versuch an Mäuselungen, dass durch Makrophagendepletion weniger Zytokine freigesetzt wurden und eine Reduktion der Lungenschädigung erreicht werden konnte. Außerdem stellten sie eine positive Korrelation zwischen TNF- α -Freisetzung und Lungenfunktionsstörung fest. Durch die Blockade des TNF- α -konvertierenden Enzyms konnte bei transplantierten Lungen die Abstoßungsreaktion verhindert und die Zytokinproduktion verringert werden.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurden die histologischen Betrachtungen nach peribronchialem, perivaskulärem und peripherem TNF- α -positiven Lungengewebe differenziert. Eine weitere Differenzierung nach dem für die TNF- α -Freisetzung verantwortlichen Zelltyp war nicht vorgesehen.

Dabei zeigte sich, dass die Produktion dieses Zytokins in den 3 verschiedenen Lungengewebsabschnitten gleichermaßen aktiviert wurde. Es bestand ein linearer Zusammenhang zwischen allen 3 Lokalisationen.

Der genaue Einfluss der einzelnen Gruppen auf die pulmonale TNF- α -Freisetzung und eventuelle Zusammenhänge werden im Folgenden diskutiert.

4.3. Interaktionen verschiedener Parameter

4.3.1. Zusammenhang zwischen TNF- α und pulmonalem Wassergehalt

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten zeigen, dass der pulmonale Wassergehalt und die Alveolarwandbreite in Zusammenhang mit dem Anteil an TNF- α -positivem Lungengewebe standen. Je stärker dieses Zytokin freigesetzt wurde, desto höher war auch der Wassergehalt des Lungengewebes ($r=0,54$ / $p=0,005$) und desto breiter waren die Alveolarwände ($r=0,60$ / $p=0,001$).

Eine mögliche Erklärung für diesen beobachteten Zusammenhang könnte in einem Stickstoffmonoxid- (NO-) vermittelten Effekt liegen. Unter physiologischen

Bedingungen wird eine geringe Menge NO bei der Umwandlung von L-Arginin zu L-Citrullin durch die endotheliale NO-Synthase produziert und reguliert die Vasomotorik (Worrall et al., 1997; Ruel et al., 2004). Unter entzündlichen oder postischämischen Bedingungen wird die induzierbare Form der NO-Synthase (iNOS) vermehrt exprimiert. Dies geschieht teils direkt durch den Einfluss proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α oder IL-1, aber auch das Endotoxin von *Escherichia coli*, das bei Minderperfusion des Darmes durch Translokation in den Kreislauf gelangt, initialisiert die iNOS-Expression (Guzik et al., 2003; Ruel et al., 2004). iNOS katalysiert die Produktion einer bedeutend größeren Menge NO durch Makrophagen und andere Entzündungszellen. NO bewirkt eine Guanylatzyklase-vermittelte Vasorelaxation, die zum Beispiel in der Lungenstrombahn zur erhöhten Gefäßpermeabilität mit vermehrtem Übertritt von Wasser ins Gewebe führt. Die Folge ist eine schlechtere Oxygenierung durch einen beeinträchtigten Gasaustausch (Worrall et al., 1997; Paparella et al., 2002; Guzik et al., 2003; Ruel et al., 2004). Eine zusätzliche Darstellung der iNOS wäre hier eventuell weiterführend gewesen, lag aber nicht im primären Fokus dieser Arbeit.

Zhao und Kollegen (2006) bestimmten in einem Ischämie-Reperfusionen-Modell das Nass-Trocken-Gewicht-Verhältnis als Indikator eines Lungenödems. Dabei zeigte sich, dass durch Entfernung der Makrophagen ein Ischämie-Reperfusionen-induziertes Lungenödem verhindert werden konnte. Die Ischämiegruppe ohne Makrophagendepletion dagegen verzeichnete einen deutlichen Anstieg im pulmonalen Wassergehalt. Dies lässt darauf schließen, dass ein Zusammenhang zwischen Makrophagenaktivierung, TNF- α -Freisetzung, NO-vermittelter Vasodilatation und Lungenschädigung im Sinne ödematöser Veränderungen besteht. Bei dem in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Zusammenhang zwischen TNF- α und pulmonalem Wassergehalt wären ebenso NO-vermittelte Effekte denkbar, jedoch bleibt dies Ausgangspunkt für zukünftige Studien.

Einige Kollegen beschäftigten sich mit der Frage, ob die NO-vermittelte Vasodilatation auch mit einer Verminderung des Blutdrucks assoziiert ist. Westerberg und Kollegen (2006) konnten diesen Effekt in ihrer Studie beobachten. Hier kam es durch die schnelle Retransfusion von entzündlich aktiviertem Blut aus der Kardiotomiesaugung zu einer vorübergehenden Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes und des MAP. Eine direkte Korrelation von TNF- α -Konzentration und der relativen Änderung des systemischen Gefäßwiderstandes konnte gezeigt

werden. Auch Brasil et al. (1998) suggerierten in einer Vergleichsstudie von Bypassoperationen mit und ohne HLM, dass der Einfluss des CPB häufiger zu schweren Hypotonien und vermehrtem Einsatz inotrop wirkender Medikamente führte. Sason-Ton und Kollegen (2002) bestätigten die umgekehrte Korrelation zwischen TNF- α -Konzentration und MAP.

Während der dieser Arbeit zugrunde liegenden Operationen wurde der MAP weitestgehend konstant gehalten. Desweiteren endete das vorliegende Versuchsprotokoll nach 180 min Reperfusion. Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Ergebnisse anderer Kollegen bezüglich des TNF- α -assoziierten MAP-Abfalls könnte im Zeitraum der Datenerhebung liegen. Brasil et al. (1998) und Sason-Ton et al. (2002) bezogen Ergebnisse bis 24 h oder sogar 48 h nach der Operation ein. Westerberg und Kollegen (2006) dagegen betrachteten den unmittelbaren Effekt auf den MAP in den ersten 90 Sekunden. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse wäre demnach nicht sinnvoll.

4.3.2. Zusammenhang zwischen TNF- α und Laktatkonzentration

Bei Betrachtung der pulmonalen TNF- α -Freisetzung und der systemischen Laktatkonzentration konnte eine Korrelation der beiden Parameter festgestellt werden ($r=0,50$ / $p=0,012$). Unter ischämischen oder postischämischen Bedingungen, die sich in einem Anstieg der Laktatkonzentration widerspiegelten, zeigte sich auch ein erhöhter Anteil an TNF- α -positivem Gewebe in der Lunge.

Wie bereits unter 1.2.3. und 4.2.2. beschrieben, sehen viele Autoren die Ursache für den Laktatanstieg vor allem in der Minderperfusion des Splanchnikusgebietes. Die daraus folgende Translokation von Endotoxinen aktivierte ebenfalls die systemische Entzündungsreaktion und damit auch die Zytokinfreisetzung (Raja und Dreyfus, 2005). Jedoch haben sich bisher nur wenige Studien mit dem direkten Zusammenhang zwischen der TNF- α - und Laktatkonzentration während Herzoperationen mit CPB beschäftigt. Die Studie von Sason-Ton und Kollegen (2002) konnte zeigen, dass hohe TNF- α -Konzentrationen eine umgekehrte Korrelation zum Bicarbonatspiegel und zum Base Excess aufwiesen. Sie schlossen darauf, dass hohe TNF- α -Konzentrationen den Grad der Minderperfusion und der metabolischen Azidose, gemessen in niedrigen pH- und Bicarbonat-Werten,

widerspiegeln (Sason-Ton et al., 2002). Bereits 1990 wurde in einem in-vitro-Versuch gezeigt, dass eine Laktatazidose die TNF- α -Produktion auf der Ebene der Transkription beeinflussen konnte und höhere Konzentrationen dieses Zytokins in dieser Gruppe gemessen werden konnten (Jensen et al., 1990). Hohe Laktatkonzentrationen könnten also einen Hinweis auf die Schwere der Entzündungsreaktion und das postoperative Outcome der Patienten geben, wie es bereits einige klinische Untersuchungen zeigen konnten (Charpie et al., 2000; Demers et al., 2000; Munoz et al., 2000; Ranucci et al., 2006).

4.4. Einfluss verschiedener HLM-Modifikationen auf die inflammatorische Reaktion

Wie bereits unter 4.2.1. erläutert, stellte sich für diese Studie das OPCAB-Verfahren als das beste Verfahren heraus, da es hier zu keiner wesentlichen Aktivierung der Entzündungsreaktion kam. Da aber nicht alle kardiochirurgischen Eingriffe am schlagenden Herzen durchführbar sind, bleibt die Verwendung der HLM für viele Operationen Goldstandard. Im Folgenden werden die in dieser Studie verwendeten Modifikationen der HLM einzeln betrachtet und deren Auswirkungen auf die systemische und pulmonale Entzündungsreaktion diskutiert, um das bestmögliche Verfahren für den Fall einer Operation mit HLM herauszufinden.

4.4.1. Einfluss einer kontinuierlichen Perfusion der Lunge

Hierfür wurden die Versuchsgruppen kleine HLM mit LP und kleine HLM ohne LP miteinander verglichen. In Zusammenschau aller Ergebnisse ließ sich erkennen, dass durch eine kontinuierliche LP während CPB die inflammatorische Reaktion nicht deutlich verringert werden konnte. In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$) der Laktatkonzentration sowie der pulmonalen TNF- α -Freisetzung im Operationsverlauf. In der Gruppe ohne LP fiel zwar eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$) des pulmonalen Wassergehaltes auf, jedoch für beide Gruppen ohne statistisch relevante Änderung der Alveolarwandbreite.

Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass durch eine kontinuierliche LP der Schaden in der Lunge nicht wesentlich verhindert werden konnte. Sie nahm lediglich einen günstigen Einfluss auf den pulmonalen Wassergehalt.

Ischämische Verhältnisse in anderen Organen führen dort zur Aktivierung des Komplementsystems und setzen die Entzündungsreaktion in Gang. Dabei scheinen vor allem die Myokardischämie (Liebold et al., 1999) sowie die Ischämie im Splanchnikusgebiet (Sinclair et al., 1995) entscheidende pathogene Faktoren zu sein. Die freigesetzten Zytokine werden in der Reperfusionsphase im Körper verteilt und passieren ebenfalls die Lunge. Zusätzlich zu den lokal freigesetzten Zytokinen werden also die Entzündungsmediatoren aus dem systemischen Kreislauf angeschwemmt und lösen weitere Entzündungskaskaden aus, unabhängig davon, ob die Lunge in der Ischämiephase besser perfundiert wurde oder nicht. Eine selektive LP scheint demnach zur Verringerung des Schadens in der Lunge nicht auszureichen, da dieser auch in anderen, weitaus größeren Organen, wie dem Darmtrakt, stattfindet.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Kollegen stellten sich wesentliche Unterschiede im Studienaufbau heraus, die einen direkten Vergleich der Werte nicht möglich machten. Es ergaben sich Unterschiede in den Zeitpunkten der Datenerhebung sowie in der Definition der Messpunkte. Bei einer Versuchsreihe an Ferkeln von Schlensak et al. (2002) wurde festgestellt, dass der CPB ohne LP nach 60 min Reperfusion nahezu zu einer Verdopplung der Alveolarwandbreite führte, wohingegen es beim Verfahren mit LP zu einer deutlich geringeren Zunahme der Alveolarwandbreite kam. Dabei betrachteten Schlensak und Kollegen Werte unmittelbar vor und nach dem 120-minütigen CPB sowie nach 60 min Reperfusion. Das Studienmodell der hier vorliegenden Arbeit hingegen sah eine weitaus detailliertere Betrachtung der pulmonalen Veränderungen bis 180 min Reperfusion vor. Im Hinblick auf die Alveolarwandbreite zeigten sich zudem bei den Kollegen insgesamt deutlich höhere Werte im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie. Verschieden definierte Messpunkte der Alveolarwand könnten zu diesen Unterschieden führen. Während Schlensak und Kollegen (2002) keine Angaben zum Messpunkt machten, wurde er in dieser Studie klar definiert als geringste Breite unmittelbar neben einem Zellkern der Pneumozyten Typ I. Ein weiterer Aspekt war, dass die Studie von Schlensak an Ferkeln durchgeführt wurde und abweichende Ergebnisse möglicherweise auch aufgrund der unausgereiften Lungen entstanden sein könnten. Zheng et al. (2004) konnten bei Operationen mit und ohne Perfusion der Lungen keine signifikanten Unterschiede im prä- und postoperativen pulmonalen Wassergehalt feststellen. Die Kollegen verwendeten jedoch eine Rollerpumpe in

ihren Versuchen. Auch die Studie von Ege et al. (2004) basierte auf Operationen mit einer Rollerpumpe. Sie konnten zeigen, dass es ohne LP zu deutlich stärker ausgeprägten ultrastrukturellen Veränderungen in der Lunge kam als bei Operationen mit LP. Es wurden destruktive Veränderungen in den Pneumozyten, im Gefäßendothel sowie zunehmende alveoläre Ödeme beobachtet.

Folglich muss dies nicht den hier vorliegenden Ergebnissen widersprechen, die keine Reduzierung der Entzündungsreaktion durch eine kontinuierliche LP zeigen konnten. Da in diesem Versuch für die hier zu betrachtenden Gruppen kleine HLM mit und kleine HLM ohne LP eine Zentrifugalpumpe zum Einsatz kam, ist ein Vergleich mit den genannten Studien nicht möglich. Es wäre durchaus denkbar, dass die Verwendung einer Rollerpumpe zu anderen Ergebnissen im Hinblick auf den Nutzen der LP geführt hätte. Weiterhin ließ diese Tatsache vermuten, dass bei erhaltener Lungenperfusion der Pumpentyp der HLM einen großen Einfluss zu haben schien, was die erhöhten Entzündungs- und Ischämieparameter in der vorliegenden Studie trotz erhaltener LP erklären könnte. Die Zentrifugalpumpe führte in einigen Studien zu Mikrozirkulationsstörungen (Baufreton et al., 1999), die möglicherweise auch in der Lunge zu einer erhöhten Aktivierung des Komplementsystems führen könnten.

Zahlreiche Studiengruppen belegten die Vorteile einer kontinuierlichen LP während CPB in Bezug auf eine verbesserte Lungenfunktion, kürzere Beatmungsdauern und einen geringeren Reperfusionsschaden (Suzuki et al., 2000; Zheng et al., 2004; Carvalho et al., 2008). Außerdem könnten vor allem bestimmte Patientengruppen davon profitieren. Wie bereits erwähnt, wird während der Ischämiezeit an der HLM die Lunge nicht über die Pulmonalarterie versorgt, sondern eine Restdurchblutung über die Bronchialarterien aufrechterhalten. Eine Studie von Dodd-o und Kollegen (2004) belegte, dass der Lungenschaden bei einer nicht perfundierten Pulmonalarterie umso größer ausfiel, je geringer die Restdurchblutung über die Bronchialarterien war. Präoperative Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder chronischer Nikotinabusus könnten aufgrund von geringem Perfusionsdruck oder arteriosklerotischen Veränderungen zu einer Minderdurchblutung der Bronchialarterien führen, was eine Ursache für das vermehrte Auftreten pulmonaler Dysfunktion nach CPB bei diesen Patienten sein könnte (Dodd-o et al., 2004). Dodd-o und sein Team (2004) stellten eine deutliche Zunahme des extravasalen Lungenwassers sowie einen Anstieg der TNF- α -Konzentration während der CPB-Zeit bei Operationen mit HLM und zusätzlich

ligierter Bronchialarterie fest. Es bedarf sicher auch klinischer Untersuchungen, um den Vorteil einer kontinuierlichen LP vor allem bei Patienten mit den genannten Risikofaktoren und einer vermuteten Minderdurchblutung der Bronchialarterien zu zeigen.

Auch die Verringerung des Reperfusionsschadens war Ziel vieler Studienmodelle. Miller und Roberts (1999) beschrieben eine vorübergehende Vasokonstriktion der Pulmonalarteriolen als Reaktion auf die Reperfusion, die mit einer Verringerung des Gasaustausches einherging. Eine Forschergruppe aus den USA konnte durch die kontrollierte Reperfusion der Lunge eine signifikante Reduzierung des Reperfusionsschadens mit deutlicher Verbesserung der Compliance feststellen. Dabei infundierten sie vor dem Öffnen der Pulmonalarterienklemme eine modifizierte Reperfusionslösung aus Blut und einer kristalloiden Lösung mit einem definierten Perfusionsdruck zwischen 20 und 30 mmHg in die ischämischen Lungen. Im Gegensatz dazu standen Versuchsgruppen mit höheren Perfusionsdrücken (40-50 mmHg) sowie mit einer unkontrollierten Reperfusion durch alleiniges Öffnen der Klemmen (Halldorsson et al., 2000). Auch dies bleibt ein Ansatz für zukünftige Forschungen.

4.4.2. Einfluss eines oberflächenbeschichteten HLM-Systems

In der Literatur zeigten sich verschiedenste Meinungen zum Nutzen einer HLM-Oberflächenbeschichtung zur Reduzierung der Entzündungsreaktion. Defraigne und Kollegen (2000) konnten keine Verminderung der Zytokinfreisetzung und Granulozytenaktivierung durch die Oberflächenbeschichtung feststellen. Andere scheiterten daran, kürzere Liegedauern, verkürzte Beatmungszeiten und andere Faktoren eines besseren postoperativen Outcome durch die beschichtete HLM zu demonstrieren (Videm et al., 1999; Svenmarker et al., 2001; De Vroege et al., 2004; Taneja und Cheng, 2006). Einige Gruppen, die Vorteile der Beschichtung zeigen konnten, nutzten weitere Modifikationen im Operationsablauf (Taneja und Cheng, 2006). Diese Erkenntnisse bestärkten die Annahme, dass die Aktivierung der inflammatorischen Reaktion während CPB ein multifaktorieller Prozess ist und nicht allein durch Verbesserung der Biokompatibilität des HLM-Systems vermindert werden kann. Viele Studien sahen die Vorteile des beschichteten Systems vor allem in der Reduzierung der systemischen Heparinabgabe mit einer Ziel-ACT zwischen

180 – 280 Sekunden statt über 400 Sekunden. Dadurch ließen sich Blutverluste und der Transfusionsbedarf minimieren (Svenmarker et al., 2001; Jessen, 2006). Da das Komplementsystem bekanntlich auch durch den Heparin-Protamin-Komplex aktiviert wird, scheint hier ein weiterer Vorteil geringerer systemischer Heparinisierung zu liegen (Videm et al., 1999).

In der hier vorliegenden Arbeit sollte der direkte Vergleich der Gruppen beschichtete HLM und große HLM den möglichen Einfluss der Oberflächenbeschichtung auf die Entzündungsreaktion aufzeigen. Durch das oberflächenbeschichtete HLM-System konnte eine signifikant geringere Aktivierung der Entzündungsreaktion im Hinblick auf die systemische Laktatkonzentration und die pulmonale TNF- α -Freisetzung im Operationsverlauf gezeigt werden. Der pulmonale Wassergehalt und die Alveolarwandbreite nahmen jedoch im Vergleich zum unbeschichteten System (große HLM) signifikant zu, so dass insgesamt kein klarer Vorteil der Beschichtung allein gesehen werden konnte.

Die beiden hier betrachteten Gruppen unterschieden sich nicht nur in der Oberflächenbeschichtung, sondern auch im Pumpentyp der HLM. Während die große HLM mit Rollerpumpen betrieben wurde, war bei dem beschichteten System eine Zentrifugalpumpe Bestandteil der HLM. Man konnte also auch hier vermuten, dass der Pumpentyp einen Einfluss auf die Entzündungsreaktion zu haben schien. Demnach ist eine klare Aussage zum Einfluss der Oberflächenbeschichtung allein hier nicht möglich.

4.4.3. Einfluss der Reduzierung der Fremdoberfläche

Um den alleinigen Einfluss der Oberflächengröße bestimmen zu können, wurden die Gruppen große HLM und kleine HLM ohne LP miteinander verglichen. Die Vermutung, dass die Reduktion der Fremdoberfläche zu einer Verminderung der inflammatorischen Reaktion führt, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Vor allem bei Betrachtung der pulmonalen TNF- α -Freisetzung und des pulmonalen Wassergehaltes zeigte sich, dass die kleine HLM sogar eine stärkere Entzündungsreaktion hervorrief als die HLM mit normaler Oberflächengröße. In beiden Gruppen kam es zur signifikanten Zunahme der Laktatkonzentration,

wenngleich durch Verwendung der kleinen HLM ohne LP insgesamt geringere Laktatkonzentrationen als in der Gruppe große HLM verzeichnet wurden.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie widersprechen teilweise einigen bisherigen Studienergebnissen, die durch Verwendung von miniaturisierten Herz-Lungen-Maschinen geringere Konzentrationen für TNF- α , IL-6 und C-reaktives Protein (CRP) als mit dem Standardverfahren demonstrieren konnten (Fromes et al., 2002; Bical et al., 2006), wobei die Bestimmung aller Parameter in den genannten Studien jedoch im Blut erfolgte und nicht wie in dieser Arbeit für TNF- α direkt immunhistochemisch im Lungengewebe.

Klinisch zeigten sich weniger Blutverluste und Transfusionsbedarf sowie eine geringere postoperative Morbidität und Mortalität gegenüber dem konventionellen CPB (Remadi et al., 2004; Panday et al., 2009). Panday und Kollegen (2009) sahen das miniaturisierte System in der Koronarchirurgie sogar dem OPCAB-Verfahren überlegen, vor allem im Hinblick auf den längerfristigen Erfolg der Revaskularisierung. Eine Studie von Beghi et al. (2006) konnte ebenfalls klinische Vorteile nach Operationen mit der kleineren EKZ aufweisen. Sie scheiterten jedoch daran eine Verminderung der systemischen Entzündungsreaktion hinsichtlich IL-6- und CRP-Konzentration im Vergleich zum konventionellen Verfahren zu belegen. In den meisten für diese Arbeit recherchierten Studien wurden allerdings fremdoberflächenreduzierte HLM-Systeme mit kompletter Oberflächenbeschichtung verwendet, was eine Differenzierung zwischen den Auswirkungen der Oberflächengröße und der Heparin-Beschichtung und demnach auch einen direkten Vergleich mit dieser Studie unmöglich machte.

Bisher gibt es keine vergleichbaren Studien, die die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen. Obwohl das hier vorliegende, rein experimentelle Studienmodell die Untersuchung der offenbar vorhandenen klinischen Vorteile der fremdoberflächenreduzierten HLM nicht einbezog, konnte bei reiner Betrachtung der Ergebnisse zumindest experimentell kein Nutzen der kleinen HLM zur Reduzierung der inflammatorischen Reaktion gesehen werden. Vor allem die pulmonale TNF- α -Freisetzung wurde im Vergleich zu allen anderen Gruppen am stärksten aktiviert.

Alle Versuchsgruppen dieser Studie wurden nach dem gleichen chirurgischen Vorgehen und mit dem gleichen Anästhesieverfahren operiert. Ein Vergleich des

Aufbaus der HLM-Systeme zeigte jedoch Unterschiede im Pumpentyp. Es könnte also sein, dass die Ursache für die Verstärkung der inflammatorischen Reaktion durch die kleine, fremdoberflächenreduzierte HLM im modifizierten Pumpensystem lag. Demnach schien die Zentrifugalpumpe in dieser Studie die Entzündungsreaktion stärker zu aktivieren als die Rollerpumpe. Ergebnisse einiger anderer Kollegen untermauerten diese Vermutung. Durch Verwendung der Zentrifugalpumpe wurden Komplementsystem und neutrophile Granulozyten stärker aktiviert als durch die Rollerpumpe (Ashraf et al., 1998; Baufreton et al., 1999). Baufreton und Kollegen (1999) machten den unphysiologischen nicht-pulsatilen Blutfluss, wie er von den Zentrifugalpumpen in ihren Versuchen erzeugt wurde, dafür verantwortlich, da er zu einer relativen Minderdurchblutung der Organe zu führen schien, was unter anderem mit einer erhöhten Endotoxinämie durch Schäden in der Darmmukosa assoziiert war. In der hier vorliegenden Studie erzeugten aber alle Pumpen einen kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Fluss, was wiederum vermuten ließ, dass die Zentrifugalkräfte ein größeres Bluttrauma verursachten als die Kräfte, die bei den Rollerpumpen auf das Blut wirkten.

Dennoch existieren ebenso viele Studien, die bei Betrachtung von klinischen Aspekten eine klare Überlegenheit der Zentrifugalpumpe zeigen konnten (Klein et al., 1998; Morgan et al., 1998; Parolari et al., 2000).

Die Erkenntnis, dass der Pumpentyp in dieser Studie möglicherweise einen großen Einfluss auf die inflammatorische Reaktion hatte, ließ eine andere Betrachtungsweise der hier erhaltenen Ergebnisse zu. Die Verwendung einer Zentrifugalpumpe hatte trotz Reduktion der Fremdoberfläche eine stärkere Zytokinfreisetzung zur Folge als bei der großen HLM mit Rollerpumpe. Durch die beschichtete HLM hingegen konnte trotz Zentrifugalpumpe eine weitaus geringere pulmonale TNF- α -Freisetzung als durch die kleinen Maschinen und sogar auch als in der Gruppe große HLM mit Rollerpumpe verzeichnet werden. Das System mit der Oberflächenbeschichtung könnte also die erfolgversprechendste Methode bei Operationen mit HLM zur Reduktion der inflammatorischen Reaktion sein. Der signifikante Anstieg des pulmonalen Wassergehaltes mit korrelierender Verbreiterung der Alveolarwände stellte in diesem Versuch den einzigen gravierenden Nachteil des Verfahrens mit beschichteter HLM dar. Hierzu könnte die Verwendung einer Rollerpumpe, bei der es zu einer Abnahme des pulmonalen Wassergehaltes kam, in Kombination mit einem Heparin-beschichteten System eine

vielversprechende Alternative darstellen, was Gegenstand zukünftiger Forschungen sein könnte.

4.5. Schlussfolgerung

Ziel dieser Studie sollte die Beantwortung folgender Fragen sein:

1. *Ist das OPCAB-Verfahren im Hinblick auf die Entzündungsreaktion in der Lunge den Verfahren mit HLM wirklich überlegen?*

Ja. Bei Operationen mit dem OPCAB-Verfahren kam es zu keiner wesentlichen Aktivierung der systemischen und pulmonalen Entzündungsreaktion. Es konnten keine signifikanten Änderungen im pulmonalen Wassergehalt, der Alveolarwandbreite, der pulmonalen TNF- α -Freisetzung oder der systemischen Laktatkonzentration festgestellt werden.

2. *Wenn die Verwendung einer HLM indiziert ist, bewirkt dann die Reduzierung der Fremdoberfläche auch eine geringere Aktivierung der inflammatorischen Reaktion?*

Diese Frage konnte anhand der vorliegenden Studie nicht eindeutig beantwortet werden. Die hierfür betrachteten Gruppen unterschieden sich in der Art der verwendeten HLM-Pumpe. Es zeigte sich eine deutlich stärkere Aktivierung der Entzündungsreaktion unter Verwendung der kleinen HLM mit Zentrifugalpumpe im Vergleich zur großen HLM mit Rollerpumpe. Es sind also Folgestudien notwendig, die eine selektive Beurteilung der Fremdoberflächenreduzierung ohne den Einfluss der verwendeten Pumpe möglich machen.

3. *Wird durch die Oberflächenbeschichtung der HLM-Schlauchsysteme eine bessere Organprotektion erreicht?*

Teilweise. Die Verwendung einer Heparin-beschichteten HLM führte nur zu geringen Anstiegen der Laktatkonzentration und pulmonalen TNF- α -Freisetzung ohne signifikanten Unterschied zur OPCAB-Gruppe. Der Nachteil dieses Verfahrens bestand jedoch in einer signifikanten Zunahme des pulmonalen

Wassergehaltes, die sogar mit einer statistisch relevanten Zunahme der Alveolarwandbreite einherging. Da jedoch auch bei diesem Verfahren eine Zentrifugalpumpe verwendet wurde, ist eine klare Aussage zum Einfluss der Oberflächenbeschichtung allein nicht möglich.

4. Kann durch eine kontinuierliche Perfusion der Lungenstrombahn bei Operationen mit HLM der Ischämie-Reperfusionsschaden in der Lunge vermindert werden?

Nein. Die kontinuierliche LP zeigte keinen klaren Vorteil gegenüber dem Verfahren ohne LP. Möglicherweise könnte der Ischämieschaden in anderen Organen des Körpers, wie zum Beispiel im Darmtrakt, einen großen Einfluss auf die Entzündungsreaktion haben, so dass eine selektive LP zur Verringerung des Ischämieschadens nicht auszureichen scheint. Weiterhin könnte auch die Zentrifugalpumpe von Bedeutung sein, die möglicherweise bei kontinuierlicher LP in der Lunge eher zu Schäden führt als einen Nutzen bringt. Inwiefern Patienten mit präoperativen Risikofaktoren von einer kontinuierlichen LP profitieren, bleibt Gegenstand zukünftiger klinischer Studien.

5. Besteht ein Zusammenhang zwischen der TNF- α -Freisetzung in der Lunge, dem pulmonalen Wassergehalt und der Alveolarwandbreite?

Ja. Ein erhöhter Anteil an TNF- α -positivem Gewebe in der Lunge war sowohl mit einer Zunahme des pulmonalen Wassergehaltes als auch mit einer Zunahme der Alveolarwandbreite assoziiert. Weiterhin ging ein erhöhter pulmonaler Wassergehalt auch mit verbreiterten Alveolarwänden einher. Die Ursache für diesen Zusammenhang konnte anhand dieser Studie nicht geklärt werden.

6. Korrelieren die lokalen Reaktionen in der Lunge auch mit dem systemisch bestimmten Ischämieparameter Laktat?

Ja. Es konnte eine positive Korrelation der TNF- α -Freisetzung in der Lunge mit der systemischen Laktatkonzentration festgestellt werden. Vermutlich spielte hierbei die Minderperfusion im Splanchnikusgebiet eine Rolle. Dies zu untersuchen war jedoch nicht Bestandteil der hier vorliegenden Arbeit.

7. Wenn eine Operation mit HLM notwendig ist, welches Verfahren ist dann das Beste?

In Zusammenschau aller Ergebnisse dieser Studie wäre eine HLM mit Heparin-beschichteter Oberfläche unter Verwendung einer Rollerpumpe das beste Verfahren, um eine möglichst geringe Entzündungsreaktion hervorzurufen. Ob in dieser Konstellation die Reduzierung der Fremdoberfläche oder eine kontinuierliche Lungenperfusion ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die inflammatorische Reaktion haben, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschungen.

5 LIMITATIONEN

Diese Studie basierte auf Versuchen am Schwein, da Untersuchungen in diesem Ausmaß an Menschen ethisch nicht vertretbar gewesen wären. Eine 100%ige Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Mensch ist demnach nicht möglich. Klinische Folgestudien mit abgewandeltem Versuchsaufbau sind daher notwendig.

Bei den Versuchstieren handelte es sich um junge, gesunde Schweine. Patienten der Kardiochirurgie sind meist älter und entsprechend vorerkrankt. Zudem hat der durchschnittliche Patient ein Körpergewicht von circa 70-80 kg, die Versuchstiere hingegen von circa 40 kg. Daraus ergeben sich prozentual zur Körperoberfläche Unterschiede zum Beispiel im Hinblick auf Volumengabe, Transfusionen und dem Primingvolumen der HLM. Weiterhin wurden in dieser Versuchsreihe 6 Tiere pro Gruppe involviert. Eine größere Anzahl an Versuchstieren könnte möglicherweise eindeutigere Ergebnisse erzielen. Auch wenn nach dem gleichen Operations- und Anästhesieverfahren vorgegangen wurde, sind Abweichungen durch das Versuchstier als Individuum selbst sowie durch menschlichen Einfluss der beteiligten Operateure, Anästhesisten und Kardiotechniker unvermeidlich. Dazu gehört auch das Volumen- und Transfusionsregime, da zum Beispiel nicht bei allen Tieren Transfusionen notwendig waren. Eine Vereinheitlichung ist hierbei kaum möglich.

Am Versuchsaufbau selbst war aufgefallen, dass nicht alle Herz-Lungen-Maschinen mit identischen Pumpen betrieben wurden. Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, sollte dieser, möglicherweise sehr große Einflussfaktor vermieden werden und ein einheitlicher Pumpentyp gewählt werden. Der direkte Vergleich von Roller- und Zentrifugalpumpe wäre Grundlage für eine weiterführende Studie. Auch sollte in Folgeuntersuchungen eine Kombination von Heparin-beschichteter HLM mit Rollerpumpe in Erwägung gezogen werden, da dies anhand der hier vorliegenden Studie erfolgsversprechend zu sein schien.

Die Auswertung der mikroskopischen Veränderungen unterlag gewissen Ungenauigkeiten, da sie durch das menschliche Auge und die subjektive Wahrnehmung und nur unterstützend durch computergesteuerte Messungen erfolgte. Sie war zudem abhängig vom Färbegrad der Präparate und der

Mikroskopeinstellung. Da alle Präparate von nur einer Person (Anja Flister, Doktorandin) hergestellt, gefärbt und mikroskopisch ausgewertet wurden, ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegeben. Die Datenauswertung erfolgte nicht verblindet, da in die eben genannten Prozesse nur 1 Person involviert war. Eine mögliche Verblindung verschiedener Abläufe und Auswertungen wäre für Folgestudien zu diskutieren.

Die Recherche zu diesem Thema ergab häufig widersprüchliche Ergebnisse, die unter anderem auch durch verschiedene Messzeitpunkte und Beobachtungszeiträume bedingt waren. Diese Studie endete nach 180 min Reperfusion, was nur einen sehr geringen Zeitraum darstellt. Eine weiterführende Betrachtung zum Beispiel der ersten 24 oder 48 Stunden nach der Operation wäre sicherlich sinnvoll und könnte zum besseren Verständnis früher postoperativer Komplikationen beitragen.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass vorrangig nur die strukturellen und immunhistochemischen Veränderungen der Entzündungsreaktion betrachtet wurden. Interessant wäre gewesen, ob die beobachteten Veränderungen auch schon zu funktionellen Auswirkungen wie einer Störung des Gasaustausches geführt haben. Eine Betrachtung der Blutgasanalysen zu den entsprechenden Zeitpunkten der Biopsieentnahme und Datenerhebung erscheint hier sinnvoll und könnte zusätzliche Erkenntnisse zu funktionellen Störungen bringen, würde dann aber ein abgewandeltes Studiendesign im Hinblick auf die Beatmungsparameter erfordern, da die Ergebnisse durch gegenregulatorische Maßnahmen beeinflusst werden können.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie ließen vermuten, dass nicht nur die Ischämiezeit in der Lunge, sondern auch in anderen Organen, wie zum Beispiel dem Gastrointestinaltrakt, ausschlaggebend für die Aktivierung der Entzündungsreaktion in der Lunge war. Die selektive Lungenperfusion allein konnte die Entzündungsreaktion in der Lunge nicht verringern. Zur besseren Interpretierbarkeit sollten auch Ischämieparameter aus dem Splanchnikusgebiet erfasst werden, um eine mögliche Minderperfusion in diesem Bereich feststellen zu können.

Denkbar wäre sicherlich auch die Bestimmung weiterer Parameter zu Differenzierung der Ischämie (HIF-1 α oder HSP70) und Entzündungsreaktion (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 oder Adhäsionsmoleküle wie ICAM, VCAM).

6 ZUSAMMENFASSUNG

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel: Einfluss modifizierter Herz-Lungen-Maschinen-Systeme sowie einer selektiven Perfusion der Lungenstrombahn zur Verminderung der inflammatorischen Reaktion nach herzchirurgischen Operationen im Vergleich zum OPCAB-Verfahren

eingereicht von Anja Flister

angefertigt am Herzzentrum Leipzig der Universität Leipzig
Klinik für Herzchirurgie

betreut von Prof. Dr. med. S. Dhein und PD Dr. med. S. Lehmann

eingereicht im September 2014

Viele Operationen am offenen Herzen sind nur durch die Umleitung des Blutes in einen extrakorporalen Kreislauf möglich. Dabei wird zu verschiedensten Zeiten das Komplementsystem aktiviert, was über die Freisetzung zahlreicher Mediatoren zu einer systemischen Entzündungsreaktion führt. Wichtige Auslöser dieser Kaskade sind vor allem der Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM sowie die Gewebeschädigung durch Ischämie und Reperfusion.

Die klinische Manifestation der systemischen inflammatorischen Reaktion ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Die pulmonale Dysfunktion zählt dabei zu den häufigsten postoperativen Komplikationen nach Operationen mit Herz-Lungen-Maschine (HLM).

In einer experimentellen Studie am Schwein wurden vier verschiedene Modifikationen von HLM-Systemen (große HLM, beschichtete HLM, kleine HLM mit Lungenperfusion [LP], kleine HLM ohne LP) gegenübergestellt und mit dem off pump

coronary artery bypass (OPCAB) – Verfahren als Methode ohne HLM verglichen. Jeder dieser 5 Gruppen wurden jeweils 6 Versuchstiere zugeordnet. Hauptaugenmerk wurde auf das Organsystem Lunge gelegt. Dabei sollte eine Möglichkeit zur Reduzierung der Entzündungsreaktion in der Lunge gefunden werden.

Alle Versuchstiere wurden narkotisiert und unter optimalem Monitoring thorakotomiert. In 4 Gruppen wurde die entsprechende HLM angeschlossen und es folgte eine 90-minütige Ischämiephase sowie eine anschließende 180-minütige Reperfusion- und Nachbeobachtungsphase. Die OPCAB-Gruppe stellte ein Schein-OP-Verfahren ohne HLM dar. Nach der Thorakotomie wurden die Tiere für 270 min in Narkose belassen, um dem zeitlichen Ablauf der Verfahren mit HLM zu entsprechen. Bei allen Tieren erfolgten zu 10 verschiedenen Zeitpunkten Lungenbiopsien und Blutentnahmen: Ausgangsbefund, nach 30, 60 und 90 min Ischämie bzw. OPCAB, nach 30, 60, 90, 120, 150 und 180 min Reperfusion bzw. post-OPCAB. Die Lungenbiopsien wurden aufbereitet und jeweils eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung zur Bestimmung der Alveolarwandbreite sowie ein immunhistochemischer Nachweis von Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) durchgeführt. Dabei wurden Veränderungen des Anteils an TNF- α -positivem Gewebe im peribronchialen, perivaskulären und peripheren Lungengewebe unterschieden. Zusätzlich wurde das prä- und postoperative Nass-Trockengewicht-Verhältnis des Lungengewebes bestimmt.

Die Auswertung der intraoperativ gewonnenen klinischen Parameter ergab für den mittleren arteriellen Druck und das Herzzeitvolumen weitestgehend konstante Werte in allen Gruppen. Signifikante Unterschiede stellten sich dagegen bei Betrachtung der Laktatkonzentrationen im Blut sowie bei der Auswertung der Lungenbiopsien dar. Die OPCAB-Gruppe zeigte bei Betrachtung der Laktatkonzentration, des pulmonalen Wassergehaltes, der Breite der Alveolarwände sowie der pulmonalen TNF- α -Freisetzung keine Veränderungen im Operationsverlauf. In der Gruppe große HLM dagegen kam es zum signifikanten Anstieg der Laktatkonzentration. Der pulmonale Wassergehalt nahm im Operationsverlauf signifikant ab. Die pulmonale TNF- α -Freisetzung stieg mit Beginn der Reperfusion signifikant an, erreichte aber am Ende des Versuches wieder Konzentrationen ohne signifikanten Unterschied zum OPCAB-Verfahren. Bei den Versuchstieren der Gruppe beschichtete HLM konnten im

Wesentlichen keine statistisch relevanten Änderungen der Laktatkonzentration und pulmonalen TNF- α -Freisetzung nachgewiesen werden. Jedoch wurde eine im Vergleich zur OPCAB-Gruppe signifikante Zunahme des pulmonalen Wassergehaltes mit signifikanter Verbreiterung der Alveolarwände im zeitlichen Verlauf der Operation festgestellt. Operationen mit der kleinen HLM (mit und ohne LP) führten zu einem signifikanten Anstieg der Laktatkonzentration sowie zu einer signifikanten Zunahme des TNF- α -positiven Lungengewebes mit jeweils statistisch relevanten Unterschieden zur OPCAB-Gruppe. Im Hinblick auf den pulmonalen Wassergehalt konnte lediglich bei dem Verfahren ohne LP eine signifikante Zunahme des Lungenwassers verzeichnet werden, die jedoch keine Auswirkung auf die Alveolarwandbreite hatte.

Zusammenfassend kam es in der OPCAB-Gruppe zur keiner wesentlichen Aktivierung der Entzündungsreaktion, dafür aber bei beiden Verfahren mit kleiner HLM zur stärksten Aktivierung der inflammatorischen Reaktion. Die kontinuierliche Lungenperfusion konnte dabei keinen Vorteil aufzeigen. Weiterhin war das Heparinbeschichtete System den anderen HLM-Verfahren hinsichtlich der Aktivierung der Entzündungsreaktion überlegen mit signifikant geringeren Werten für Laktat und TNF- α -positives Lungengewebe, führte aber zu einer relevanten Zunahme des pulmonalen Wassergehaltes.

Am Ende dieser Arbeit sollte die Beantwortung folgender Fragen möglich sein:

1. Ist das OPCAB-Verfahren im Hinblick auf die Entzündungsreaktion in der Lunge den Verfahren mit HLM wirklich überlegen?

Ja. Bei diesem Verfahren ohne HLM kam es zu keiner wesentlichen Aktivierung der systemischen und pulmonalen Entzündungsreaktion.

2. Wenn die Verwendung einer HLM indiziert ist, bewirkt dann die Reduzierung der Fremdoberfläche auch eine geringere Aktivierung der inflammatorischen Reaktion?

In der hier vorliegenden Studie kam es trotz Reduzierung der Fremdoberfläche zu einer verstärkten Aktivierung der Entzündungsreaktion. Eine mögliche Erklärung könnte der Pumpentyp der HLM sein, der in beiden Gruppen unterschiedlich war. Es zeigte sich eine deutlich stärkere Aktivierung

der Entzündungsreaktion unter Verwendung der kleinen HLM mit Zentrifugalpumpe als durch die große HLM mit Rollerpumpe.

3. Wird durch die Oberflächenbeschichtung der HLM-Schlauchsysteme eine bessere Organprotektion erreicht?

Teilweise. Durch die Verwendung einer Heparin-beschichteten HLM konnten zwar signifikant geringere Laktatkonzentrationen und eine geringere TNF- α -Freisetzung in der Lunge, aber auch eine Zunahme des pulmonalen Wassergehaltes verzeichnet werden. Jedoch zeigten die Vergleichsgruppen ebenfalls Unterschiede im HLM-Pumpentyp.

4. Kann durch eine kontinuierliche Perfusion der Lungenstrombahn bei Operationen mit HLM der Ischämie-Reperfusionsschaden in der Lunge vermindert werden?

Nein. Die kontinuierliche LP konnte keinen klaren Vorteil gegenüber dem Verfahren ohne LP zeigen. Jedoch könnte auch hier der Pumpentyp eine entscheidende Rolle spielen und die Zentrifugalpumpe bei kontinuierlicher LP in der Lunge eher zu Schäden führen.

5. Besteht ein Zusammenhang zwischen der TNF- α -Freisetzung in der Lunge, dem pulmonalen Wassergehalt und der Alveolarwandbreite?

Ja. Zwischen allen drei Parametern bestand eine positive Korrelation, deren Ursache anhand dieser Studie nicht geklärt werden konnte.

6. Korrelieren die lokalen Reaktionen in der Lunge auch mit dem systemisch bestimmten Ischämieparameter Laktat?

Ja, es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Inwiefern die Minderperfusion des Darms hierbei eine Rolle spielen könnte, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

7. Wenn eine Operation mit HLM notwendig ist, welches Verfahren ist dann das Beste?

Eine HLM mit Heparin-beschichteter Oberfläche unter Verwendung einer Rollerpumpe wäre das beste Verfahren, um eine möglichst geringe Entzündungsreaktion hervorzurufen.

Die Bestätigung dieser Hypothese bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.

7 LITERATURVERZEICHNIS

An S, Hishikawa Y, Liu J, Koji T. Lung injury after ischemia-reperfusion of small intestine in rats involves apoptosis of type II alveolar epithelial cells mediated by TNF- α and activation of Bid pathway. *Apoptosis* 2007;12(11):1989–2001.

Anyanwu E, Dittrich H, Giesecking R, Enders HJ. Ultrastructural changes in human lung following cardiopulmonary bypass. *Basic Res Cardiol* 1982;77(3):309–322.

Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69(4):1198–1204.

Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: not a flash in the pan. *Ann Thorac Surg* 2003;75(1):306–313.

Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Lintin S, Saunders NR, Watterson KG, Martin PG. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg* 1998;65(2):480–484.

Asimakopoulos G, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6):2135–2144.

Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68(3):1107–1115.

Baufreton C, Moczar M, Intrator L, Jansen PG, te Velthuis H, Le Besnerais P, Farcet JP, Wildevuur CR, Loisanse DY. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using two different types of heparin-coated extracorporeal circuits. *Perfusion* 1998;13(6):419–427.

Baufreton C, Intrator L, Jansen PG, te Velthuis H, Le Besnerais P, Vonk A, Farcet JP, Wildevuur CR, Loisanse DY. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):972–977.

Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, Borrello B, Budillon AM, Bacciottini F, Friggeri M, Costa A, Belli L, Battistelli L, Gherli T. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2006;81(4):1396–1400.

Bengel D. Auswirkung von Ischämie und Reperfusion auf die Aktivität antioxidativer Enzyme, den Glutathiongehalt und die Lipidperoxidation im Rattenherz nach heterotoper Transplantation. Dissertation der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Medizinische Fakultät; 2005:16-19.

Bical OM, Fromes Y, Gaillard D, Fischer M, Ponzio O, Deleuze P, Gerhardt MF, Trivin F. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(5):699–702.

Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(5):540–545.

Birnbaum DE. Extrakorporale Zirkulation. In: Hombach V (Hrsg.), Bartel T. *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie*. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag 2001:210-211.

Bock H. Blutfiltration. In: Lauterbach G (Hrsg.). *Handbuch der Kardiotechnik*. 4. Auflage. München, Jena:Urban & Fischer Verlag 2002:206–213.

Böttcher W, Alexi-Meskishvili VV, Hetzer R. Geschichtliche Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation. Isolierte Organperfusion im 19. Jahrhundert. *Z Herz-Thorax- Gefäßchir* 2000;14:93–99.

Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66(1):56–59.

Bungeroth U. *Basics Pulmologie*. 1. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag 2005:2.

Carvalho EMF, Gabriel EA, Salerno TA. Pulmonary protection during cardiac surgery: systematic literature review. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16(6): 503–507.

Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Daggett CW, Scarborough JE, Meliones JN, Cheifetz IM, Jaggars JJ, Ungerleider RM. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;67(3):731–735.

Chaney MA. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: a review of clinical investigations. *Chest* 2002;121(3):921–931.

Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(1):73–80.

Cleveland JC Jr, Shroyer ALW, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72(4):1282–1288.

Cremer J, Schöttler J, Fraund S, Schöneich F, Böning A. Stand der minimalinvasiven Herzchirurgie. *Dtsch Arztebl* 2005;102(16):A-1137-1141.

- 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. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(6):737–742.
- De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, Vincent JL. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2009;88(5):1396–1403.
- Deblie I, Sadowska AM, Janssens A, Rodrigus I, DeBacker WA. Markers of inflammation and oxidative stress in patients undergoing CABG with CPB with and without ventilation of the lungs: a pilot study. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5(4):387–391.
- Defraigne JO, Pincemail J, Larbuisson R, Blaffart F, Limet R. Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. *Ann Thorac Surg* 2000;69(4):1084–1091.
- Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2000;70(6):2082–2086.
- Denk H, Zatloukal K. Zell- und Gewebsreaktionen. In: Böcker W, Denk H, Heitz P. *Pathologie*. 2. Auflage. München, Jena:Urban & Fischer Verlag 2001:53–54.
- De Vries AJ, Gu JDY, van Oeveren W. The clinical effects and mechanisms of leucocyte depletion filters during cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2005;8(2):117–124.
- De Vroege R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stoker W, Huybregts MA, Hack CE, van Barneveld L, Eijssman L, Wildevuur CR. The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004;98(6):1586–1594.
- Dhein S, Krause N, Ullmann C, Flister A, Lehmann S, Muth P, Walther T, Kostelka M, Mohr FW. Ischemic and inflammatory lung impairment by extracorporeal circulation: effect of PARP-inhibition by INO1001. *Pharmacol Res* 2008;58(5-6):332–339.
- Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD, Walinsky PL, Peck EA, Shake JG, Caparrelli DJ, Bethea BT, Cattaneo SM, Baumgartner WA, Pearse DB. Effect of bronchial artery blood flow on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(2):H693–H700.
- Doguet F, Litzler PY, Tamion F, Richard V, Hellot MF, Thuillez C, Tabley A, Bouchart F, Bessou JP. Changes in mesenteric vascular reactivity and inflammatory response after cardiopulmonary bypass in a rat model. *Ann Thorac Surg* 2004;77(6):2130–2137.

Dreyer WJ, Burns AR, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Kukielka GL. Intercellular adhesion molecule-1 regulation in the canine lung after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(3):689–698.

Ege T, Huseyin G, Yalcin O, Us MH, Arar C, Duran E. Importance of pulmonary artery perfusion in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(2):166–174.

Ellis FH Jr, Kirklin JW. The use of extracorporeal circulation in cardiac surgery. *Chest* 1959;36(2):173–178.

Engelberts I, Samyo SK, Leeuwenberg JF, van der Linden CJ, Buurman WA. A role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF during septic shock. *J Surg Res* 1992;53(2):136–144.

Friedrich I, Simm A, Kötting J, Thölen F, Fischer B, Silber RE. Der alte Patient in der Herzchirurgie. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(25):416–422.

Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(4):527–533.

Gasthuys F, De Moor A. Bluttransfusion. In: Dietz O, Litzke LF (Hrsg.). *Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner*. 6. Auflage. Stuttgart: Enke Verlag 2004: 81–82.

Gaudino M, Di Castelnuovo A, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, Glieca F, Alessandrini F, Nasso G, Donati MB, Maseri A, Schiavello R, Possati G. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(4):1107–1112.

Gilles S. TNF- α -Freisetzung bei myokardialer Ischämie/Reperfusion:Rolle von TACE und kardialen Mastzellen. Dissertation der Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Fakultät; 2004:2-4.

Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE Jr, Brown MW III., Wright CE, Merlino JD, Fortenberry JD, Clark WS, Guyton RA. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998;66(3):747–753.

Grünenfelder J, Zünd G, Schoeberlein A, Maly FE, Schurr U, Guntli S, Fischer K, Turina M. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(1):77–83.

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A. Cardiac surgery in Germany during 2008. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57(6): 315–323.

Guzik TJ, Korbut R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol* 2003;54(4):469–487.

Haisjackl M, Birnbaum J, Redlin M, Schmutzler M, Waldenberger F, Lochs H, Konertz W, Kox W. Splanchnic oxygen transport and lactate metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1998;86(1):22–27.

Hake U, Dahm M, Böning A, Massoudy P, Schmitz C, Tzanova I. Koronaroperationen ohne Herz-Lungen-Maschine. *Dtsch Arztebl* 2007;104(30):2127–2132.

Halldorsson AO, Kronon MT, Allen BS, Rahman S, Wang T. Lowering reperfusion pressure reduces the injury after pulmonary ischemia. *Ann Thorac Surg* 2000;69(1):198–203.

Hammon JW. Extracorporeal circulation: the response of humoral and cellular elements of blood to extracorporeal circulation. In: Cohn LH (Hrsg.). *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill 2008a:370–389.

Hammon JW. Extracorporeal circulation: organ damage. In: Cohn LH (Hrsg.). *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill 2008b:389–414.

Hazama S, Eishi K, Yamachika S, Noguchi M, Ariyoshi T, Takai H, Odate T, Matsukuma S, Onohara D, Yanatori M. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10(2):90–96.

Heijmans JH, Liem KS, Damoiseaux GM, Maessen JG, Roekaerts PM. Pulmonary function and inflammatory markers in patients undergoing coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2007;62(12):1233–1240.

Hinkel R. Kardioprotektion nach Ischämie/Reperfusion durch embryonale endotheliale Progenitorzellen: Ergebnisse aus einem präklinischen Schweinmodell. Dissertation der Ludwig-Maximilians-Universität München, Tiermedizinische Fakultät; 2009:7–8.

Hirose H, Amano A, Takahashi A. Off-pump coronary artery bypass grafting for elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2001;72(6):2013–2019.

Huang H, Yao T, Wang W, Zhu D, Zhang W, Chen H, Fu W. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1):136–140.

Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):549–556.

Imura H, Caputo M, Lim K, Ochi M, Suleiman MS, Shimizu K, Angelini GD. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: beneficial effects of low-frequency mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(6):1530–1537.

Jensen JC, Buresh C, Norton JA. Lactic acidosis increases tumor necrosis factor secretion and transcription in vitro. *J Surg Res* 1990;49(4):350–353.

Jessen ME. Pro: Heparin-coated circuits should be used for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006;103(6):1365–1369.

Khimenko PL, Bagby GJ, Fuseler J, and Taylor AE. Tumor necrosis factor- α in ischemia and reperfusion injury in rat lungs. *J Appl Physiol* 1998;85(6):2005–2011.

Kim WG, Lee BH, Seo JW. Light and electron microscopic analyses for ischaemia-reperfusion lung injury in an ovine cardiopulmonary bypass model. *Perfusion* 2001;16(3):207–214.

Klein M, Dauben HP, Schulte HD, Gams E. Centrifugal pumping during routine open heart surgery improves clinical outcome. *Artif Organs* 1998;22(4):326–336.

Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004;30(4):620–626.

Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, Fraga C, Verrier ED, Mulligan MS. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(2):261–272.

Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215–252.

Lauterbach G. Herz-Lungen-Maschine. In: Lauterbach G (Hrsg.). *Handbuch der Kardiotechnik*. 4. Auflage. München, Jena:Urban & Fischer Verlag 2002a:181–184.

Lauterbach G. Oxygenatoren. In: Lauterbach G (Hrsg.). *Handbuch der Kardiotechnik*. 4. Auflage. München, Jena:Urban & Fischer Verlag 2002b:185–200.

Le Deist F, Menasché P, Kucharski C, Bel A, Piwnica A, Bloch G. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil–endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation* 1995(Suppl II);92:354–358.

Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(3):340–345.

Lilic D, Cant AJ, Abinun M, Calvert JE, Spickett GP. Cytokine production differs in children and adults. *Pediatr Res* 1997;42(2):237–240.

Lim E, Drain A, Davies W, Edmonds L, Rosengard BR. A systematic review of randomized trials comparing revascularization rate and graft patency of off-pump and conventional coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(6):1409–1413.

Löffler G. Stoffwechsel der Kohlenhydrate. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg.). *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York:Springer-Verlag 1998:378–384.

Lorenz D, Erhardt G. Kanülen und Kanülierungsarten. In: Lauterbach G (Hrsg.). Handbuch der Kardiotechnik. 4. Auflage. München, Jena:Urban & Fischer Verlag 2002:214–220.

Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations. a prospective, randomized clinical trial. *Circulation* 2001;104(12 Suppl I):I-253–I-259.

Mahmoud AB, Burhani MS, Hannef AA, Jamjoom AA, Al-Githmi IS, Baslaim GM. Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005;128(5):3447–3453.

Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group, Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354(4):353–365.

Massoudy P, Zahler S, Tassani P, Becker BF, Richter JA, Pfaueder M, Lange R, Meisner H. Reduction of pro-inflammatory cytokine levels and cellular adhesion in CABG procedures with separated pulmonary and systemic extracorporeal circulation without an oxygenator. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(6):729–736.

Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000;69(3):785–791.

Mayers I, Johnson D. The nonspecific inflammatory response to injury. *Can J Anaesth* 1998;45(9):871–879.

Menasché P, Peynet J, Larivière J, Tronc F, Piwinca A, Bloch G, Tedgui A. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil–endothelium interactions? *Circulation* 1994;90(part II):II-275–II-279.

Menasché P, Edmunds LH Jr. Extracorporeal circulation: the inflammatory response. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr (Hrsg.). *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill 2003:349–360.

Miller DL, Roberts AM. Pulmonary artery occlusion and reperfusion causes microvascular constriction in the rabbit lung. *Ann Thorac Surg* 1999;67(2):323–328.

Mischnick I. Einfluss eines dynamisch pulsatilen Perfusionsmodus bei extrakorporaler Zirkulation auf die Funktion des Gehirns. Dissertation der Justus-Liebig-Universität Gießen, Medizinische Fakultät; 1999:9–11.

Mojcik CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71(2):745–754.

Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13(5):526–532.

Morgenstern L, Salisbury PF, Hyman MM, Shore JM, State D. Intracardiac operations – use of a mechanical pump oxygenator. *Calif Med* 1957;86(1):29–31.

Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(1):155–162.

Mustafa I, Roth H, Hanafiah A, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Lerverve XM. Effect of cardiopulmonary bypass on lactate metabolism. *Intensive Care Med* 2003;29(8):1279–1285.

Naidu BV, Woolley SM, Farivar AS, Thomas R, Fraga CH, Goss CH, Mulligan MS. Early tumor necrosis factor- α release from the pulmonary macrophage in lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(5):1502–1508.

Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121(4):1269–1277.

Ng CS, Arifi AA, Wan S, Ho AM, Wan IY, Wong EM, Yim AP. Ventilation during cardiopulmonary bypass: impact on cytokine response and cardiopulmonary function. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):154–162.

Panday GFV, Fischer S, Bauer A, Metz D, Schubel J, El Shouki N, Eberle T, Hausmann H. Minimal extracorporeal circulation and off-pump compared to conventional cardiopulmonary bypass in coronary surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;9(5):832–836.

Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(2):232–244.

Parolari A, Alamanni F, Naliato M, Spirito R, Franzè V, Pompilio G, Agrifoglio M, Biglioli P. Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(5):575–582.

Pastuszko P, Edie RN. John H. Gibbon, Jr., the inventor of the first successful heart-lung machine. *J Card Surg* 2004;19(1):65–73.

Philipp A, Schmid FX, Foltan M, Gietl M, Thrum A, Kobuch R, Rupprecht L, Arlt M, Birnbaum DE. Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme. *Kardiotechnik* 2006;1:3–8.

Popp E, Sterz F, Böttiger BW. Therapeutische milde Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand. *Anaesthesist* 2005;54:96–106.

Pressmar D. Vasopressin zur Therapie eines penetrierenden Lebertraumas mit unkontrolliertem hämorrhagischem Schock im Tiermodell. Dissertation der Universität Ulm, Medizinische Fakultät; 2003:19–20.

Raja SG, Dreyfus GD. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13(4):382–395.

Ranucci M, De Toffol B, Isgro G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care* 2006;10(6):R167.

Rastan AJ, Bittner HB, Gummert JF, Walther T, Schewick CV, Girdauskas E, Mohr FW. On-pump beating heart versus off-pump coronary artery bypass surgery—evidence of pump-induced myocardial injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:1057–1064.

Remadi JP, Marticho P, Butoi I, Rakotoarivelo Z, Trojette F, Benamar A, Beloucif S, Foure D, Poulain HJ. Clinical experience with the mini-extracorporeal circulation system: an evolution or a revolution? *Ann Thorac Surg* 2004;77(6):2172–2175.

Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69(1):77–83.

Ruel M, Khan TA, Voisine P, Bianchi C, Sellke FW. Vasomotor dysfunction after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(5):1002–1014.

Sason-Ton Y, Ben Abraham R, Lotan D, Dagan O, Prince T, Barzilay Z, Paret G. Tumor necrosis factor and clinical and metabolic courses after cardiac surgery in children. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2002;124(5):991–998.

Schelkle H, Göritz S. Die EKZ beim Erwachsenen – Blutsparende Maßnahmen. In: Lauterbach G (Hrsg.). *Handbuch der Kardiotechnik*. 4. Auflage. München, Jena:Urban & Fischer Verlag 2002:223–238.

Schiebler TH, Schmidt W. Histologie, Gewebelehre. In: *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 8. Auflage. Berlin:Springer-Verlag 2003a:96–97.

Schiebler TH, Schmidt W. Allgemeine Anatomie des Blutkreislaufs. Blut und Blutbildung. In: *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 8. Auflage. Berlin:Springer-Verlag 2003b:154.

Schlensak C, Doenst T, Preusser S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(6):1199–1205.

Schulze C, Conrad N, Schütz A, Egi K, Reichenspurner H, Reichart B, Wildhirt SM. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48(6):364–369.

Sharma AK, Fernandez LG, Awad AS, Kron IL, Laubach VE. Proinflammatory response of alveolar epithelial cells is enhanced by alveolar macrophage-produced TNF- α during pulmonary ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293(1):L105–L113.

Sheppard SV, Gibbs RV, Smith DC. Does leucocyte depletion during cardiopulmonary bypass improve oxygenation indices in patients with mild lung dysfunction? *Br J Anaesth* 2004;93(6):789–792.

Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995;108(3):718–724.

Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(6):1008–1016.

Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Cohn LH (Hrsg.). *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill 2008:3–28.

Strüber M, Cremer JT, Gohrbandt B, Hagl C, Jankowski M, Völker B, Rückoldt H, Martin M, Haverich A. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68(4):1330–1335.

Suzuki T, Fukuda T, Ito T, Inoue Y, Cho Y, Kashima I. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants. *Ann Thorac Surg* 2000;69(2):602–606.

Suzuki T, Ito T, Kashima I, Teruya K, Fukuda T. Continuous perfusion of pulmonary arteries during total cardiopulmonary bypass favorably affects levels of circulating adhesion molecules and lung function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(2):242–248.

Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, Häggmark S, Jansson E, Appelblad M, Lindholm R, Aberg T. Neurological and general outcome in low-risk coronary artery bypass patients using heparin coated circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(1):47–53.

Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(1):e2–3.

Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;9(1):98–101.

Taneja R, Cheng DC. Con: Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits should be routine for all cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 2006;103(6):1370–1372.

Tönz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Fehr J, Schmid ER, Turina MI. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest* 1995;108(6):1551–1556.

Ungerleider RM. Effects of cardiopulmonary bypass and use of modified ultrafiltration. *Ann Thorac Surg* 1998;65(6 Suppl):S35–38.

Van der Linden PJ, Hardy JF, Daper A, Trenchant A, De Hert SG. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: does aprotinin affect outcome? *Br J Anaesth* 2007;99(5):646–652.

Videm V, Mollnes TE, Fosse E, Mohr B, Bergh K, Hagve TA, Aasen AO, Svennevig JL. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. I. Biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(4):794–802.

Voss B, Krane M, Jung C, Brockmann G, Braun S, Günther T, Lange R, Bauernschmitt R. Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary! *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(1):223-232.

Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003;10(1):45–65.

Walther T, Dhein S, Ullmann C, Schneider K, Bilz T, Rastan A, Garbade J, Falk V, Emrich FC, Muth P, Mohr FW, Kostelka M. Cerebral Protection during Controlled Hypoperfusion in a Piglet Model: Comparison of Moderate (25°C) versus Deep (18°C) Hypothermia at Various Flow Rates Using Intraoperative Measurements and Ex vivo Investigation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 Nov 8. [Epub ahead of print]

Wan IYP, Arifi AA, Wan S, Yip JHY, Sihoe ADL, Thung KH, Wong EMC, Yim APC. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(6):1624–1631.

Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112(3):676–692.

Wasowicz M, Sobczynski P, Biczysko W, Szulc R. Ultrastructural changes in the lung alveoli after cardiac surgical operations with the use of cardiopulmonary bypass (CPB). *Pol J Pathol* 1999;50(3):189–196.

Wendel HP, Ziemer G. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(3):342–350.

Westerberg M, Gäbel J, Bengtsson A, Sellgren J, Eidem O, Jeppsson A. Hemodynamic effects of cardiotomy suction blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(6):1352-1357.

Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, Teoh KHT. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29(21):2592–2600.

Worrall NK, Chang K, LeJeune WS, Misko TP, Sullivan PM, Ferguson Jr BT, Williamson JR. TNF- α causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol* 1997;273(6 Pt 2):H2565–H2574.

Zhao M, Fernandez LG, Doctor A, Sharma AK, Zarbock A, Tribble CG, Kron IL, Laubach VE. Alveolar macrophage activation is a key initiation signal for acute lung ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291(5):L1018–L1026.

Zheng JH, Xu ZW, Wang W, Jiang ZM, Yu XQ, Su ZK, Ding WX. Lung perfusion with oxygenated blood during aortic clamping prevents lung injury. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12(1):58–60.

8 ANHANG

Tab. 8: MAP (mmHg) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| | OPCAB | Kleine HLM, ohne LP | Kleine HLM, mit LP | Beschichtete HLM | Große HLM |
|----|--------------|---------------------|--------------------|------------------|---------------|
| 1 | 47,83 ± 2,24 | 51,17 ± 2,36 | 51,17 ± 2,20 | 48,50 ± 1,69 | 51,33 ± 3,13 |
| 2 | 49,50 ± 2,45 | 47,50 ± 3,34 | 51,00 ± 4,97 | 51,33 ± 2,40 | 46,00 ± 2,58 |
| 3 | 52,83 ± 1,82 | 50,67 ± 5,16 | 62,00 ± 8,55 | 56,67 ± 3,95 | 49,67 ± 2,38 |
| 4 | 50,83 ± 1,85 | 59,17 ± 3,45 | 58,17 ± 7,80 | 52,17 ± 4,56 | 50,83 ± 2,64 |
| 5 | 52,33 ± 1,43 | 64,67 ± 5,04 | 65,50 ± 6,94 | 54,50 ± 5,81 | 62,50 ± 4,36 |
| 6 | 53,67 ± 1,93 | 61,67 ± 6,26 | 60,00 ± 2,39 | 62,17 ± 3,98 | 57,67 ± 10,37 |
| 7 | 53,50 ± 3,02 | 57,67 ± 3,16 | 55,83 ± 5,03 | 54,67 ± 3,35 | 60,50 ± 5,93 |
| 8 | 54,17 ± 1,68 | 63,00 ± 4,54 | 54,83 ± 5,56 | 54,17 ± 2,34 | 62,83 ± 2,12 |
| 9 | 56,33 ± 2,17 | 61,50 ± 2,83 | 57,33 ± 4,69 | 53,17 ± 1,66 | 60,83 ± 1,74 |
| 10 | 58,00 ± 3,83 | 60,67 ± 2,59 | 52,17 ± 3,03 | 53,50 ± 1,36 | 62,33 ± 0,95 |

Tab. 9: HZV (l/min) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| | OPCAB | Kleine HLM, ohne LP | Kleine HLM, mit LP | Beschichtete HLM | Große HLM |
|----|-------------|---------------------|--------------------|------------------|-------------|
| 1 | 2,82 ± 0,24 | 3,73 ± 0,21 | 3,48 ± 0,24 | 3,22 ± 0,27 | 3,35 ± 0,31 |
| 2 | 3,25 ± 0,30 | 3,37 ± 0,12 | 3,93 ± 0,44 | 3,45 ± 0,25 | 3,41 ± 0,32 |
| 3 | 3,67 ± 0,16 | 3,46 ± 0,13 | 4,06 ± 0,20 | 3,19 ± 0,20 | 3,46 ± 0,23 |
| 4 | 3,36 ± 0,13 | 3,24 ± 0,15 | 3,49 ± 0,30 | 3,17 ± 0,28 | 3,32 ± 0,26 |
| 5 | 3,22 ± 0,25 | 3,55 ± 0,31 | 3,52 ± 0,36 | 2,55 ± 0,34 | 3,71 ± 0,19 |
| 6 | 3,66 ± 0,16 | 3,73 ± 0,46 | 3,94 ± 0,34 | 3,50 ± 0,25 | 4,13 ± 0,38 |
| 7 | 3,63 ± 0,24 | 3,77 ± 0,39 | 3,41 ± 0,47 | 3,26 ± 0,23 | 4,31 ± 0,75 |
| 8 | 3,71 ± 0,36 | 4,07 ± 0,65 | 3,50 ± 0,33 | 3,59 ± 0,12 | 4,56 ± 0,56 |
| 9 | 3,62 ± 0,37 | 4,60 ± 0,50 | 3,67 ± 0,42 | 3,90 ± 0,23 | 4,55 ± 0,53 |
| 10 | 3,35 ± 0,29 | 4,63 ± 0,41 | 3,50 ± 0,67 | 3,76 ± 0,37 | 4,55 ± 0,47 |

Tab. 10: Laktatkonzentration (mmol/l) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| | OPCAB | Kleine HLM, ohne LP | Kleine HLM, mit LP | Beschichtete HLM | Große HLM |
|----|-------------|---------------------|--------------------|------------------|--------------|
| 1 | 3,85 ± 0,88 | 4,72 ± 0,77 | 2,68 ± 0,58 | 4,15 ± 0,33 | 5,18 ± 0,99 |
| 2 | 2,48 ± 0,56 | 5,62 ± 1,10 | 4,37 ± 0,90 | 3,70 ± 0,14 | 5,83 ± 1,06 |
| 3 | 2,38 ± 0,65 | 5,22 ± 0,97 | 5,62 ± 1,28 | 3,97 ± 0,36 | 7,13 ± 1,04 |
| 4 | 2,27 ± 0,66 | 5,17 ± 1,05 | 6,55 ± 1,49 | 4,03 ± 0,51 | 8,02 ± 0,93 |
| 5 | 2,38 ± 0,55 | 6,02 ± 1,48 | 8,25 ± 1,84 | 4,50 ± 0,59 | 8,68 ± 0,86 |
| 6 | 2,48 ± 0,77 | 6,37 ± 2,01 | 8,02 ± 2,00 | 4,27 ± 0,45 | 8,75 ± 0,70 |
| 7 | 2,62 ± 1,11 | 6,08 ± 2,06 | 7,40 ± 2,20 | 4,30 ± 0,50 | 9,92 ± 1,73 |
| 8 | 2,78 ± 1,38 | 5,98 ± 1,71 | 6,85 ± 1,97 | 4,80 ± 0,83 | 9,85 ± 2,13 |
| 9 | 2,90 ± 1,57 | 6,98 ± 1,47 | 7,95 ± 1,99 | 5,32 ± 1,32 | 10,17 ± 2,54 |
| 10 | 2,47 ± 1,22 | 7,75 ± 1,63 | 10,22 ± 2,57 | 5,50 ± 1,57 | 10,37 ± 2,81 |

Tab. 11: pulmonaler Wassergehalt (%) aller Gruppen prä- und postoperativ und die prozentuale Angabe der Veränderung des pulmonalen Wassergehaltes (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| Gruppe | MW Wassergehalt vor OP [%] | MW Wassergehalt nach OP [%] | p | MW Differenz |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------|------|--------------|
| OPCAB | 79,20 ± 1,70 | 79,98 ± 3,24 | 0,84 | 5,89 ± 1,95 |
| kleine HLM, ohne LP | 80,72 ± 0,74 | 83,71 ± 1,03 | 0,04 | 2,98 ± 1,68 |
| kleine HLM, mit LP | 83,48 ± 1,70 | 81,95 ± 0,63 | 0,42 | 2,84 ± 0,79 |
| beschichtete HLM | 81,84 ± 0,79 | 84,64 ± 1,22 | 0,04 | 3,22 ± 0,70 |
| große HLM | 81,21 ± 0,98 | 76,33 ± 1,86 | 0,04 | 4,88 ± 2,10 |

Tab. 12: Alveolarwandbreite (µm) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| | OPCAB | Kleine HLM, ohne LP | Kleine HLM, mit LP | Beschichtete HLM | Große HLM |
|----|-------------|---------------------|--------------------|------------------|-------------|
| 1 | 2,35 ± 0,24 | 2,42 ± 0,14 | 2,63 ± 0,33 | 2,12 ± 0,07 | 2,60 ± 0,23 |
| 2 | 2,23 ± 0,17 | 2,66 ± 0,15 | 2,81 ± 0,33 | 2,29 ± 0,10 | 2,92 ± 0,38 |
| 3 | 2,51 ± 0,21 | 2,56 ± 0,09 | 2,91 ± 0,35 | 2,47 ± 0,11 | 2,87 ± 0,33 |
| 4 | 2,49 ± 0,18 | 2,70 ± 0,10 | 2,82 ± 0,42 | 2,72 ± 0,08 | 3,00 ± 0,28 |
| 5 | 2,59 ± 0,16 | 2,83 ± 0,18 | 2,95 ± 0,37 | 2,61 ± 0,05 | 2,87 ± 0,35 |
| 6 | 2,38 ± 0,15 | 2,95 ± 0,31 | 2,93 ± 0,37 | 2,58 ± 0,09 | 2,50 ± 0,23 |
| 7 | 2,40 ± 0,17 | 2,77 ± 0,32 | 2,91 ± 0,38 | 2,59 ± 0,09 | 2,86 ± 0,54 |
| 8 | 2,34 ± 0,17 | 2,75 ± 0,29 | 2,73 ± 0,17 | 2,60 ± 0,07 | 2,67 ± 0,41 |
| 9 | 2,37 ± 0,15 | 2,75 ± 0,27 | 2,77 ± 0,19 | 2,81 ± 0,10 | 2,52 ± 0,42 |
| 10 | 2,41 ± 0,18 | 2,71 ± 0,22 | 2,61 ± 0,16 | 2,72 ± 0,07 | 2,45 ± 0,29 |

Tab. 13: Anteil peribronchiales TNF- α -positives Lungengewebe (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| | OPCAB | Kleine HLM, ohne LP | Kleine HLM, mit LP | Beschichtete HLM | Große HLM |
|----|-----------------|---------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| 1 | 1,15 \pm 0,11 | 1,15 \pm 0,08 | 1,38 \pm 0,11 | 0,87 \pm 0,11 | 0,89 \pm 0,07 |
| 2 | 1,32 \pm 0,16 | 1,17 \pm 0,07 | 1,50 \pm 0,12 | 0,99 \pm 0,12 | 1,14 \pm 0,06 |
| 3 | 1,29 \pm 0,18 | 1,21 \pm 0,21 | 1,52 \pm 0,13 | 0,99 \pm 0,14 | 1,16 \pm 0,12 |
| 4 | 1,30 \pm 0,12 | 1,48 \pm 0,15 | 1,56 \pm 0,19 | 1,10 \pm 0,15 | 1,18 \pm 0,08 |
| 5 | 1,21 \pm 0,17 | 1,78 \pm 0,14 | 1,67 \pm 0,09 | 1,45 \pm 0,17 | 1,84 \pm 0,17 |
| 6 | 1,38 \pm 0,15 | 1,73 \pm 0,14 | 1,89 \pm 0,21 | 1,50 \pm 0,18 | 1,88 \pm 0,13 |
| 7 | 1,38 \pm 0,23 | 2,00 \pm 0,17 | 1,80 \pm 0,18 | 1,59 \pm 0,16 | 1,72 \pm 0,12 |
| 8 | 1,31 \pm 0,20 | 2,03 \pm 0,21 | 1,82 \pm 0,16 | 1,68 \pm 0,19 | 2,01 \pm 0,14 |
| 9 | 1,23 \pm 0,25 | 1,93 \pm 0,14 | 1,85 \pm 0,12 | 1,39 \pm 0,23 | 1,48 \pm 0,16 |
| 10 | 1,15 \pm 0,27 | 1,93 \pm 0,18 | 1,71 \pm 0,11 | 1,22 \pm 0,17 | 1,26 \pm 0,13 |

Tab. 14: Anteil perivaskuläres TNF- α -positives Lungengewebe (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| | OPCAB | Kleine HLM, ohne LP | Kleine HLM, mit LP | Beschichtete HLM | Große HLM |
|----|-----------------|---------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| 1 | 1,27 \pm 0,13 | 1,25 \pm 0,10 | 1,53 \pm 0,12 | 0,85 \pm 0,14 | 1,00 \pm 0,08 |
| 2 | 1,44 \pm 0,25 | 1,25 \pm 0,08 | 1,39 \pm 0,11 | 0,97 \pm 0,11 | 1,12 \pm 0,05 |
| 3 | 1,36 \pm 0,34 | 1,34 \pm 0,20 | 1,53 \pm 0,14 | 1,11 \pm 0,10 | 1,10 \pm 0,12 |
| 4 | 1,29 \pm 0,21 | 1,68 \pm 0,22 | 1,58 \pm 0,19 | 1,02 \pm 0,16 | 1,07 \pm 0,13 |
| 5 | 1,31 \pm 0,18 | 1,75 \pm 0,11 | 1,70 \pm 0,16 | 1,35 \pm 0,14 | 1,65 \pm 0,15 |
| 6 | 1,34 \pm 0,19 | 1,63 \pm 0,09 | 2,03 \pm 0,19 | 1,55 \pm 0,13 | 1,94 \pm 0,15 |
| 7 | 1,49 \pm 0,35 | 1,92 \pm 0,17 | 2,01 \pm 0,25 | 1,92 \pm 0,12 | 1,81 \pm 0,27 |
| 8 | 1,32 \pm 0,24 | 1,97 \pm 0,22 | 2,12 \pm 0,17 | 1,46 \pm 0,15 | 1,76 \pm 0,05 |
| 9 | 1,21 \pm 0,29 | 2,06 \pm 0,14 | 1,96 \pm 0,15 | 1,49 \pm 0,24 | 1,69 \pm 0,17 |
| 10 | 1,15 \pm 0,19 | 2,09 \pm 0,19 | 1,81 \pm 0,13 | 1,41 \pm 0,20 | 1,44 \pm 0,07 |

Tab. 15: Anteil peripheres TNF- α -positives Lungengewebe (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| | OPCAB | Kleine HLM, ohne LP | Kleine HLM, mit LP | Beschichtete HLM | Große HLM |
|----|-----------------|---------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| 1 | 1,23 \pm 0,19 | 1,24 \pm 0,10 | 1,51 \pm 0,21 | 1,04 \pm 0,05 | 0,95 \pm 0,05 |
| 2 | 1,48 \pm 0,26 | 1,25 \pm 0,07 | 1,47 \pm 0,13 | 1,00 \pm 0,11 | 1,11 \pm 0,08 |
| 3 | 1,24 \pm 0,19 | 1,29 \pm 0,17 | 1,65 \pm 0,13 | 1,14 \pm 0,13 | 1,04 \pm 0,09 |
| 4 | 1,29 \pm 0,12 | 1,80 \pm 0,24 | 1,52 \pm 0,11 | 1,04 \pm 0,18 | 1,07 \pm 0,07 |
| 5 | 1,44 \pm 0,16 | 1,65 \pm 0,14 | 1,76 \pm 0,20 | 1,53 \pm 0,15 | 1,72 \pm 0,17 |
| 6 | 1,34 \pm 0,21 | 1,79 \pm 0,16 | 2,06 \pm 0,18 | 1,39 \pm 0,20 | 1,90 \pm 0,13 |
| 7 | 1,36 \pm 0,24 | 1,91 \pm 0,16 | 1,97 \pm 0,28 | 1,61 \pm 0,15 | 1,70 \pm 0,16 |
| 8 | 1,52 \pm 0,29 | 2,27 \pm 0,19 | 1,98 \pm 0,17 | 1,47 \pm 0,23 | 1,96 \pm 0,10 |
| 9 | 1,09 \pm 0,23 | 1,98 \pm 0,08 | 1,91 \pm 0,20 | 1,58 \pm 0,20 | 1,67 \pm 0,21 |
| 10 | 1,22 \pm 0,25 | 1,74 \pm 0,13 | 1,88 \pm 0,16 | 1,18 \pm 0,20 | 1,40 \pm 0,12 |

Tab. 16: Anteil gesamtes TNF- α -positives Lungengewebe (%) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der Operation (Angabe von MW und SEM aller Versuchstiere einer Gruppe)

| | OPCAB | Kleine HLM, ohne LP | Kleine HLM, mit LP | Beschichtete HLM | Große HLM |
|----|-----------------|---------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| 1 | 1,22 \pm 0,08 | 1,21 \pm 0,05 | 1,47 \pm 0,09 | 0,92 \pm 0,06 | 0,95 \pm 0,04 |
| 2 | 1,41 \pm 0,12 | 1,22 \pm 0,04 | 1,45 \pm 0,07 | 0,99 \pm 0,06 | 1,12 \pm 0,03 |
| 3 | 1,30 \pm 0,14 | 1,28 \pm 0,10 | 1,57 \pm 0,07 | 1,08 \pm 0,07 | 1,10 \pm 0,06 |
| 4 | 1,29 \pm 0,08 | 1,65 \pm 0,12 | 1,56 \pm 0,09 | 1,05 \pm 0,09 | 1,10 \pm 0,05 |
| 5 | 1,32 \pm 0,09 | 1,73 \pm 0,07 | 1,71 \pm 0,08 | 1,45 \pm 0,09 | 1,73 \pm 0,09 |
| 6 | 1,35 \pm 0,10 | 1,72 \pm 0,07 | 2,00 \pm 0,11 | 1,48 \pm 0,10 | 1,90 \pm 0,07 |
| 7 | 1,41 \pm 0,15 | 1,94 \pm 0,09 | 1,93 \pm 0,13 | 1,70 \pm 0,09 | 1,74 \pm 0,10 |
| 8 | 1,38 \pm 0,14 | 2,09 \pm 0,12 | 1,97 \pm 0,09 | 1,54 \pm 0,11 | 1,91 \pm 0,06 |
| 9 | 1,17 \pm 0,14 | 1,99 \pm 0,07 | 1,90 \pm 0,09 | 1,48 \pm 0,12 | 1,61 \pm 0,10 |
| 10 | 1,17 \pm 0,13 | 1,92 \pm 0,10 | 1,80 \pm 0,07 | 1,27 \pm 0,11 | 1,36 \pm 0,06 |

Danksagung

Ich danke Herrn **Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Mohr**, Klinikdirektor des Herzzentrums Leipzig, dass ich diese Dissertation in seiner Forschungsabteilung durchführen konnte.

Mein besonderer Dank gilt **Herrn Prof. Dr. Stefan Dhein** für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die gute Betreuung und wissenschaftliche Anleitung. Ich danke ihm weiterhin für die äußerst hilfreiche und konstruktive Korrektur dieser Arbeit und der ausdauernden Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn PD Dr. Sven Lehmann danke ich ganz besonders für die Organisation, Leitung und Durchführung der Tierversuche und für die vielen Ratschläge und Hilfestellungen weit über die Experimente hinaus.

Ebenso bedanke ich mich bei **Frau Dr. Petra Muth (ehem. Bröske)**, Tierärztin, bei **Herrn Dipl. Ing. Cris Ullmann**, Kardiotechniker, sowie bei den vielen beteiligten kardiochirurgischen Kollegen, ohne die diese Versuchsreihe nie möglich gewesen wäre.

Mein herzlicher Dank gilt **Frau Silke Krabbes** und **Frau Claudia Weiß**, die mich in allen Bereichen der für mich anfangs noch befremdlichen Laborarbeit angeleitet haben und mir immer mit Tipps und Tricks helfend zu Seite standen und mich stets wieder aufmuntern konnten. Danke auch an **das ganze Team des Versuchslabors** für die freundliche und nette Atmosphäre.

Ich möchte mich bei **Frau Dr. Nicole Krause** bedanken, die vor allem bei Problemen in der Startphase der Versuche und der Laborarbeit immer ein offenes Ohr hatte.

Ebenso danke ich **meinem Lebenspartner Boris Griemsmann** für sein Verständnis und die liebevolle Unterstützung vor allem in der Endphase der Dissertation.

Mein größter Dank gilt **meinen lieben Eltern Elke und Dirk Flister**, die nie an mir gezweifelt haben und in jeder Lebenslage für mich da waren und auch weiterhin sind. Sie motivierten mich unermüdlich zur Fertigstellung dieser Dissertation. Ohne sie wäre mein ganzes Medizinstudium gar nicht erst möglich gewesen.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

.....

Publikationen im Zusammenhang mit dieser Arbeit

Dhein S, Krause N, Ullmann C, Flister A, Lehmann S, Muth P, Walther T, Kostelka M, Mohr FW. Ischemic and inflammatory lung impairment by extracorporeal circulation: effect of PARP-inhibition by INO1001. *Pharmacol Res* 2008;58(5-6):332–339.

Beiträge bei der 2. Fokustagung Herz: Intensivmedizin, Rhythmustherapie und EKZ, in Duisburg von der DGTHG

Poster:

Alveolar fluid concentration and wall thickness after on- versus off pump cardiac surgery. S. Lehmann, A. Flister, S. Leontyev, J. Kempfert, C. Zschocke, J. Garbade, A. Rastan, S. Dhein, F.W. Mohr, M. Kostelka (Leipzig)

➔ Gewinner des Posterpreises der DGTHG bei dieser Fokustagung

Poster:

Circulatory inflammatory response in relation to on- versus off pump cardiac surgery. S. Lehmann, S. Leontyev, J. Kempfert, A. Flister, C. Zschocke, A. Rastan, J. Garbade, S. Dhein, F.W. Mohr, M. Kostelka (Leipzig)

Abstract:

Pulmonary TNFa concentration and wall thickness after on- versus off pump cardiac surgery. S. Lehmann, A. Flister, S. Leontyev, J. Seeburger, J. Garbade, S. Dhein, F.W. Mohr, M. Kostelka (Leipzig)

Hans Georg Borst Preis 2012

Pulmonary TNFa concentration and wall thickness after on- versus off pump cardiac surgery. S. Lehmann, A. Flister, S. Leontyev, J. Seeburger, J. Garbade, S. Dhein, F.W. Mohr, M. Kostelka (Leipzig)