

Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie

Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) ist ein Standardverfahren der Herzchirurgie. Obwohl Eingriffe mit EKZ jährlich hunderttausendfach durchgeführt werden, bestehen erhebliche Unterschiede bei der Anwendung dieses Verfahrens. Dieser Beitrag gibt einen Einblick in die Funktionsweise des kardiopulmonalen Bypasses („cardiopulmonary bypass“, CPB) sowie die systemischen und typischen organspezifischen Nebenwirkungen und stellt neue Entwicklungen vor.

Hintergrund

Der amerikanische Chirurg John H. Gibbon revolutionierte 1937 die Herzchirurgie durch die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Nachdem die HLM zunächst nur im Tierversuch kurzfristig eingesetzt werden konnte, gelang die erste erfolgreiche Anwendung am Menschen erst 1953 bei einer 18-jährigen Patientin mit Vorhofseptumdefekt [35]. In den folgenden Jahrzehnten entwickelte sich die extrakorporale Zirkulation zu einem Standardinstrument der Herzchirurgie und eröffnete bisher undenkbbare Therapieoptionen. Die anfänglich noch sehr hohe Morbidität und Letalität wurden durch ständige Verbesserungen von Ausrüstung und Technik erheblich gesenkt. Die systemischen und auch die organspezifischen Folgen, die durch die extrakorporale Zirkulation verursacht werden, sind weiterhin Gegenstand intensiver Untersuchungen. Obwohl Eingriffe unter extrakorporaler Zirkulation jährlich hunderttau-

sendfach durchgeführt werden, bestehen auch im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin erhebliche Unterschiede bei der Anwendung dieses Verfahrens [11].

Herz-Lungen-Maschine

Aufbau und Funktion

Das Grundprinzip der heute eingesetzten HLM ist seit den 1950er Jahren nahezu gleich geblieben. Das venöse Blut wird in der Regel über eine sog. Mehrstufenkanüle („Two-stage“-Kanüle) im rechten Vorhof drainiert. Ist eine Blutleere im Herzen notwendig, werden die Vv. cava superior und inferior getrennt voneinander kanüliert. Das Blut fließt, der Schwerkraft folgend, passiv in das venöse Reservoir. Von hier wird das Blut, unter Zwischenschaltung von Blasen- und Partikelfiltern sowie Messfühlern und Rückschlagventilen, mithilfe von Roller- oder Zentrifugalpumpen (■ **Abb. 3**) durch den Oxygenator getrieben. Nach Oxygenierung und Decarboxylierung wird das Blut in der Regel wieder über eine Kanüle der Aorta ascendens (AoA) zugeführt. Alternative arterielle Kanülierungspositionen sind die A. femoralis oder die A. subclavia. Diese „Hauptlinie“ wird bedarfsorientiert durch weitere Elemente ergänzt (■ **Abb. 1**).

Aufgrund der Kontaktfläche zwischen Blut und Fremdoberfläche ist die effektive Gerinnungshemmung des Bluts eine unabdingbare Voraussetzung vor Anwendung einer EKZ. Heute wird mithilfe von Heparin eine „activated clotting ti-

me“ (ACT) von >400 s angestrebt. In Abhängigkeit vom Hersteller des HLM-Systems und der gängigen Praxis des jeweiligen Zentrums wird eine ACT >400–480 s als sicher für den CPB angesehen.

Eine besondere Problematik ergibt sich bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT). Bei der immunologischen Variante HIT-Typ II werden Immunglobulin(Ig)G-Antikörper gegen den Plättchenfaktor 4 (PF4) gebildet, die neben einer Thrombozytopenie auch schwerwiegende thrombembolische Ereignisse verursachen können [110]. Obwohl bei bis zu 50% der Patienten nach CPB Antikörper gegen den Thrombozytenbestandteil PF4 nachgewiesen werden können [12, 66, 90], treten thrombembolische Ereignisse nur bei 1–3% der Fälle auf [66]. Hospitalisierte Patienten, die vor dem kardiochirurgischen Eingriff Heparin erhalten haben, weisen in einem hohen Prozentsatz präoperativ HIT-typische Antikörper auf, ohne dass klinische Zeichen einer HIT vorliegen oder diese sich nach erneuter Heparinexposition entwickeln [12, 90]. Bei Patienten, bei denen eine klinisch-manifeste HIT vorliegt, sollte der Eingriff bis zum Verschwinden der HIT-Antikörper verschoben werden. Dies kann mithilfe des „enzyme linked immunosorbent assay“ (ELISA) kontrolliert werden. Bei vielen Patienten sind bereits nach 6 Wochen keine HIT-Antikörper mehr nachweisbar. Bei negativem ELISA-Befund ist eine kurzfristige Reexposition mit Heparin gefahrlos möglich [89]. Andernfalls kann eine alternative Antikoagulation erwogen werden [77, 96, 119]. Hier-

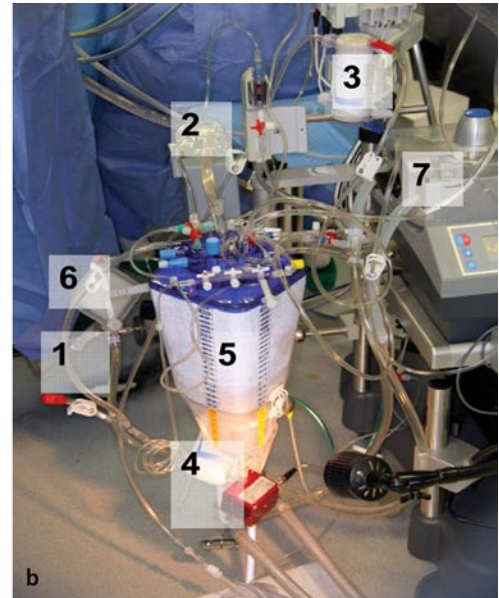
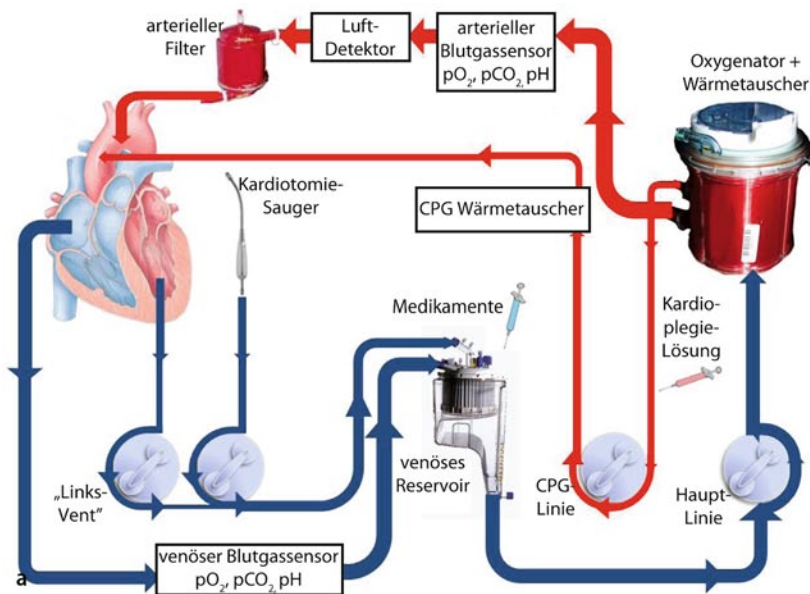


Abb. 1 ▲ Aufbau der Herz-Lungen-Maschine. **a** Schemazeichnung. CPG „cardioplegia“ (Kardioplegie). (Mit freundlicher Genehmigung Terumo Medical Corporation, Leuven, Belgien). **b** Aufbau eines konventionellen Modells: 1 arterieller Teil der Hauptlinie, 2 venöser Teil der Hauptlinie, 3 Hämofilter (optional), 4 Oxygenator mit Wärmetauscher, 5 venöses Reservoir, 6 arterieller Filter, 7 Rollerpumpe der Hauptlinie

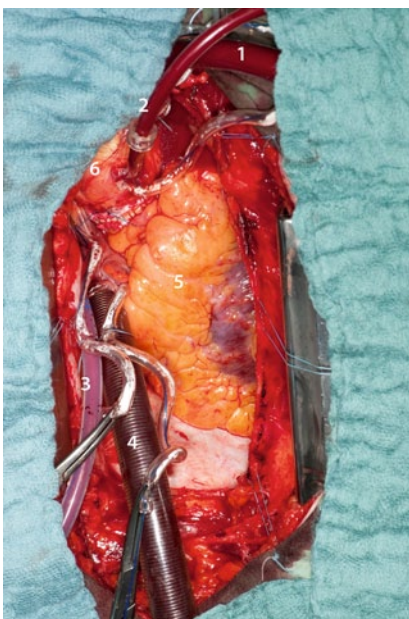


Abb. 2 ▲ Kardialer Situs mit Kanülierung während des CPB: 1 Aortenkanüle, 2 „needle vent“, 3 Linksvent, 4 venöse Kanüle, 5 rechter Ventrikel, 6 Aorta ascendens

für stehen Danaparoidnatrium und direkte Thrombininhibitoren wie Lepirudin, Argatroban und Bivalirudin zur Verfügung. Anhand von empirisch ermittelten Substitutionsprotokollen können diese Substanzen während des CPB im Rahmen eines „off label use“ eingesetzt werden [53, 77]. Allen ist gemeinsam, dass ein spezifi-

ches Antidot zur Neutralisation der Antikoagulation am Ende des CPB fehlt. Bivalirudin bietet aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit (25 min), der primären Elimination durch Proteolyse und Eliminierbarkeit durch Hämofiltration jedoch eine vielversprechende Alternative und ist in solchen Fällen derzeit Mittel der ersten Wahl [119]. Zum „point-of-care monitoring“ von Bivalirudin ist die „ecarin clotting time“ (ECT) die am besten geeignete Methode. Das Monitoring mithilfe der verbreiteten und preisgünstigen ACT ist nach den Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP) trotz der z. T. deutlichen Messungenauigkeit für den Zielbereich von 400–480 s während eines CPB möglich [119].

Nach Überprüfung der Heparinwirkung durch die oben erwähnte ACT sowie Kanülierung des rechten Vorhofs und der Aorta beginnt der CPB. Das venöse Reservoir füllt sich, und die Pumpenleistung der Hauptlinie wird schrittweise erhöht, bis ein Blutfluss von ca. 2,2–2,4 l/min/m²KOF erreicht wird [36]. Der Blutfluss der Hauptlinie kann anschließend in Abhängigkeit von klinischen Surrogatparametern wie mittlerer arterieller Druck („mean arterial pressure“, MAP), venöse Sauerstoffsättigung (S_vO₂), Urinproduktion oder Blutlaktat Spiegel angepasst

werden [76]. Zuweilen ist die Leistung der HLM durch technische Begrenzungen oder chirurgische Maßnahmen beeinträchtigt. Eine grundlegende Möglichkeit, um einer Sauerstoffunterversorgung des Organismus entgegenzuwirken, ist die Induktion einer systemischen Hypothermie zur Reduktion des Stoffwechsels. Mit dem im Oxygenator der HLM integrierten Wärmetauscher steht hierfür ein potentes Instrument zur Verfügung. Diese Form der Organprotektion durch Abkühlen über die HLM ermöglicht eine effektivere Anwendung als die in der Vergangenheit zusätzlich verwendete externe Kühlung mit Eis bzw. Eiswasser. Auch die früher angewandte tiefe Hypothermie ist heute lediglich einigen wenigen Spezialindikationen vorbehalten (z. B. Aortenbogensersatz), da durch diese Technik zahlreiche Komplikationen wie Störungen der Blutgerinnung, längere Bypasszeiten, höhere Infektionsraten und eine höhere Inzidenz von postoperativem Delir hervorgerufen werden [28].

Die Induktion des Herzstillstands erfolgt heute in der Regel durch kristalloide oder Blutkardioplegielösungen. Der Wirkmechanismus von Blutkardioplegielösungen basiert im Wesentlichen auf einer extrazellulären Hyperkaliämie, wodurch im Myokard ein diastolischer Herz-

stillstand verursacht wird. Andere Kardioplegielösungen wie die kristalloide Bretschneider-Lösung verhindern durch ihre niedrige Natrium- und Kalziumkonzentration eine zur Kontraktion führende Erregung der Membran und lösen so einen diastolischen Herzstillstand aus [18]. Die Kardioplegielösung kann entweder in die AoA, selektiv direkt in die Koronarostien oder retrograd über den Sinus coronarius infundiert werden. Die häufigste Applikation erfolgt über die AoA. Hierbei wird die Lösung über eine kleinkalibrige Kanüle, den „needle vent“, proximal der Aortenkanüle in die AoA eingebracht (Abb. 2). Zwischen Needle vent und Aortenkanüle wird das Herz durch das „cross clamping“ vom Systemkreislauf getrennt. Liegt eine höhergradige Aorteninsuffizienz vor, wird die AoA eröffnet und die Kardioplegielösung direkt in die Koronarostien infundiert. Hierzu werden die Koronarostien mit einer speziellen atraumatischen Infusionskanüle direkt sondiert. Manche Zentren favorisieren in Abhängigkeit vom Eingriff zusätzlich eine retrograde Perfusion der Koronargefäße über den Sinus coronarius. In dieser Phase der Operation kommt es durch die vasodilatatorische Wirkung der Kardioplegielösung zu einer Abnahme des systemischen vaskulären Widerstands und somit zum Blutdruckabfall.

Die Hauptlinie kann bedarfsorientiert um weitere Bestandteile ergänzt werden. Üblich ist die Verwendung eines Kardiotomiesaugers und bei intrakardialen Eingriffen eines linksventrikulären Saugers, der häufig vereinfacht als „Linksvent“ bezeichnet wird. Unter Zwischenschaltung eines Partikelfilters kann das Blut aus dem Operationssitus mithilfe des Kardiotomiesaugers in das venöse Reservoir gesaugt und so dem Kreislauf erneut zugeführt werden. Während des CPB wird das Lungenparenchym vorwiegend durch die Vasa privata der Lungen versorgt [101]. Über die Lungenvenen gelangt das Blut aus den Lungen in den linken Vorhof und den linken Ventrikel. Da der Ausfluss der linken Kammer durch das Cross clamping unterbunden ist, besteht die Gefahr einer Überdehnung des linken Ventrikels. Das Blut aus dem Ventrikel wird daher durch den Linksvent oder auch durch den Needle vent drainiert und dem Kreislauf ana-

Anaesthesist 2012 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00101-012-2050-0
© Springer-Verlag 2012

T. Baehner · O. Boehm · C. Probst · B. Poetzsch · A. Hoeft · G. Baumgarten · P. Kneuferrmann
Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie

Zusammenfassung

Der kardiopulmonale Bypass („cardiopulmonary bypass“, CPB) ist ein Standardverfahren der Herzchirurgie. Neben den therapeutischen Perspektiven, die dieses Verfahren eröffnet, ist es selbst Ausgangspunkt für systemische und organspezifische Komplikationen. Typische Organkomplikationen sind Herzinsuffizienz, renale und pulmonale Dysfunktionen, Gerinnungsalterationen sowie neurologische und kognitive Einschränkungen. Die immunologische Reaktion auf die extrakorporale Zirkulation (EKZ) löst eine systemische Inflammation aus, die häufig die Definitionskriterien eines „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) erfüllt. Die wesentlichen Ursachen hierfür sind der Kontakt des Bluts zur künstlichen Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine (HLM), der mechanische Stress, der auf die Blutbestandteile einwirkt, und das beträchtliche operative Trauma. Eine Vielzahl an technischen Veränderungen der HLM zielt auf eine Reduktion der In-

flammationsreaktion durch den CPB ab. Aus operationstechnischen Gründen kann heute bei einem Großteil des kardiochirurgischen Operationsspektrums noch nicht auf eine EKZ verzichtet werden. Es werden jedoch kontinuierlich Verfahren entwickelt, die das Ziel verfolgen, das operative Trauma und die negativen Auswirkungen des CPB zu reduzieren. Als positiv haben sich diesbezüglich verkleinerte Systeme mit biokompatiblen Oberflächen erwiesen. Alternative Verfahren wie die koronarchirurgische „Off-pump“-Chirurgie reduzieren CPB-assoziierte Organkomplikationen, werden jedoch aufgrund systemspezifischer Limitationen die konventionelle Bypasschirurgie nicht ersetzen können.

Schlüsselwörter

Herz-Lungen-Maschine · Extrakorporale Zirkulation · „Off-pump“-Koronararterien-Bypass · Kardioplegie · Systemic inflammatory response syndrome

Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery

Abstract

Cardiopulmonary bypass (CPB) is a standard procedure in cardiac surgery; however, apart from its therapeutic options a CPB might also initiate systemic and organ-specific complications, such as heart failure, renal and pulmonary dysfunction, impaired coagulation as well as neurological and cognitive dysfunction. The immunological response to the extracorporeal circulation generates systemic inflammation which often meets the definition of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The main inducers of SIRS are contact of blood with the artificial surfaces of the CPB, mechanical stress which affects the blood components and the extensive surgical trauma. Hence, a number of technical and surgical developments aim at reduction of the inflammatory response caused by the CPB. By reason of surgical demands, the ma-

ajority of cardiothoracic procedures still depend on the use of CPB; however, there is an on-going development of new techniques trying to reduce the surgical trauma and the negative consequences of CPB. Here, minimized systems with biocompatible surfaces have been shown to be effective in attenuating the inflammatory response to CPB. Alternative procedures such as *off-pump* surgery may help to avoid CPB-associated complications but due to specific limitations will not replace conventional bypass surgery.

Keywords

Heart-lung machine · Extracorporeal circulation · Off-pump coronary artery bypass · Cardioplegia · Systemic inflammatory response syndrome

log zum Kardiotomiesauger zugeführt (Abb. 2).

Zur Aufhebung des kardioplegischen Herzstillstands werden die Koronargefäße durch Öffnen der Aortenklappe reperfundiert. Die Zeit, die für die Myokardperfusion aufgewendet werden muss, ist abhängig von der Dauer des kardioplegischen Stillstands, der verwendeten Kar-

dioplegielösung sowie der Ventrikelfunktion vor und nach dem Herzstillstand. Nach ausreichender Reperfusionzeit (in der Regel ca. 30% der Ischämiezeit) werden die venöse Drainage des rechten Herzens gedrosselt, die Pumpenleistung der Hauptlinie schrittweise reduziert und so der CPB beendet. Nach Beendigung des CPB werden die Heparinwirkung durch

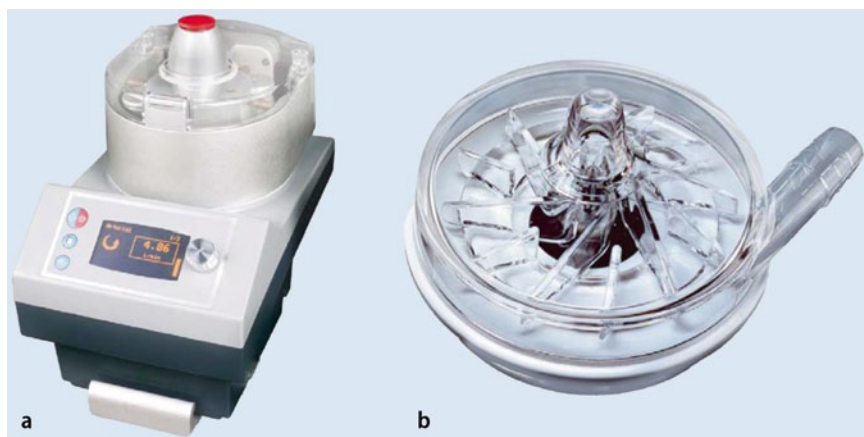


Abb. 3 ▲ a Rollerpumpe, b Zentrifugalpumpenkopf. (a,b Mit freundlicher Genehmigung Terumo Medical Corporation, Leuven, Belgien)

Protamin antagonisiert und im Verlauf die ACT kontrolliert.

Neben der klassischen Antikoagulation hat auch die Antifibrinolyse einen festen Stellenwert in der intra-/postoperativen Behandlung von kardiochirurgischen Patienten. Das in der Vergangenheit häufig verwendete Aprotinin ist in jüngerer Zeit in mehreren großen Studien in die Diskussion geraten. So wurde eine höhere Rate an akuten Endorganschäden nach Anwendung von Aprotinin postuliert [62, 102, 103]. Zur Validierung dieser Beobachtung wurde nachfolgend die randomisierte „Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial“ (BART, [30]) durchgeführt, die jedoch aufgrund einer erhöhten Mortalität in der Aprotinigruppe vorzeitig abgebrochen werden musste. Im November 2007 führte dies zum Zulassungsstopp für Aprotinin. Die Ergebnisse dieser Studie sind weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen, da es ohne die Anwendung von Aprotinin zu einem deutlich erhöhten Fremdblutbedarf gekommen ist [112]. Alternativ werden heute deshalb Präparate wie die Tranexamsäure eingesetzt, allerdings wurde unter dieser Therapie ein gehäuftes Auftreten von Krampfanfällen beschrieben [19, 64]. Weitere Substanzen, wie MDCO-2010 befinden sich zurzeit in der Phase der klinischen Testung.

Modifikationen

Neben dem chirurgischen Operationserfolg ist der CPB als wesentlicher Einflussfaktor für das Patienten-Outcome identi-

fiziert worden. Da die Dauer des CPB eng mit der postoperativen Morbidität und Letalität korreliert [6, 93, 94], beschäftigt sich eine große Zahl an Studien mit Optimierungsstrategien des CPB.

Während des CPB kann der Kontakt des Bluts mit der künstlichen Oberfläche eine die postoperative Phase prägende, systemische Inflammationsreaktion auslösen. Demzufolge wurde zunächst versucht, die Fremdoberfläche des HLM-Systems biokompatibel zu gestalten. Werden Schläuche, Filter und Oxygenatoren mit Heparin oder anderen biokompatiblen Substanzen beschichtet, fällt die inflammatorische Reaktion geringer aus [61, 115]. Dies hat positiven Einfluss auf die Beatmungsdauer sowie die Intensiv- und Krankenhausverweildauer [63], allerdings konnte ein klarer Effekt dieser Maßnahmen auf die Letalität noch nicht nachgewiesen werden [76].

In Deutschland wird ein Großteil der HLM-Systeme mit Rollerpumpen betrieben; dagegen arbeiten in Nordamerika ca. 70% der Kliniken mit Zentrifugalpumpen. Beide Pumpentypen verursachen durch Scherkräfte und direktes Trauma eine Schädigung der Blutbestandteile [45, 73, 122]. Die nachfolgende Hämolyse und/oder verringerte Erythrozytenlebensdauer erhöhen den Transfusionsbedarf. Dieser korreliert bei kardiochirurgischen Patienten direkt mit der Letalität [15, 47]. Ein Grund hierfür ist die direkte toxische Wirkung der Hämolyseprodukte, die die immunologische Reaktion auf den CPB verstärkt und zu Endorganschädigungen führt [25, 99].

Zentrifugalpumpen bieten bei längeren Bypasszeiten Vorteile bezüglich der Hämolyseeigenschaften und des neurologischen Outcome; dies ist ein Grund für den Einsatz dieses Pumpentyps in der Extrakorporale-Membranoxygenierung (ECMO)-Therapie [76, 85]. Die intraoperativen Vor- und Nachteile der beiden Pumpentypen werden weiterhin kontrovers diskutiert, sodass aktuell keine generelle Empfehlung für einen Pumpentyp gegeben werden kann ([32]; ■ **Abb. 3**).

Neben Aspekten der Biokompatibilität wurde die Reduktion der Gesamtfremdoberfläche als ein weiterer Ansatz zur Minimierung der Inflammation verfolgt. Die „minimized extracorporeal circulation systems“ (MECC) arbeiten vollständig ohne oder mit einem flexiblen venösen Reservoir. Da hier das Blut keinen Kontakt zur Atmosphäre hat, kann das MECC-System als geschlossenes System bezeichnet werden. Die Gesamtoberfläche der MECC-Systeme wurde von ca. 12 m² bei konventionellen Systemen auf 4 m² reduziert. Durch die Bauweise verringert sich das Vorfüllvolumen der HLM auf 0,4–0,7 l im Vergleich zu ca. 1,5–2 l bei konventioneller HLM. Hierdurch reduziert sich die zu Beginn des CPB einsetzende Hämodilution mit den nachfolgenden Komplikationen (■ **Abb. 4**).

Im Gegensatz zur konventionellen HLM befindet sich beim Einsatz eines MECC-Systems der Großteil des venösen Blutvolumens nicht extrakorporal, sondern verbleibt im Patienten. Der Vorteil des fehlenden Reservoirs kann sich zugleich auch als Nachteil bzw. Ausgangspunkt für eine bauartbedingte Komplikation erweisen. Sollte es während des kardioplegischen Stillstands durch eine chirurgisch notwendige Manipulation am Herzen oder an der venösen Kanüle zu einer abrupten Einschränkung des venösen Rückflusses kommen, steht dem Pumpenkopf plötzlich kein Volumen zur Aufrechterhaltung des Blutflusses zur Verfügung. Die Folge ist ein fulminanter Abfall des Blutflusses mit konsekutiver Minderperfusion. Die Möglichkeit einer maschinell bedingten Minderperfusion ist bei konventioneller HLM prinzipiell ebenfalls gegeben, tritt jedoch aufgrund des Volumens im venösen Reservoir extrem selten auf. Mehrere Studien belegen, dass

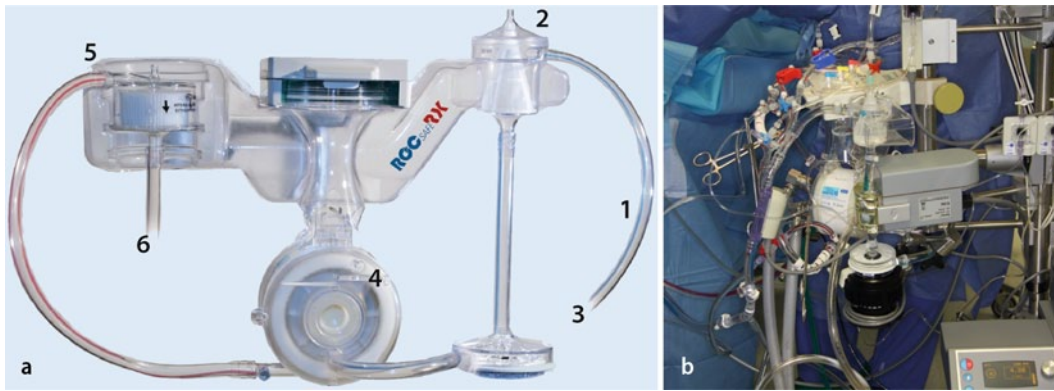


Abb. 4 ◀ „Minimized extracorporeal circulation systems“ (MECC; hier ROCsafe-System Fa. Terumo).
a Kerneinheit: 1 venöser Teil der Hauptlinie, 2 Luftfalle, 3 Zentrifugalpumpenkopf, 4 Oxygenator, 5 arterieller Filter, 6 arterieller Teil der Hauptlinie. **b** MECC im klinischen Aufbau

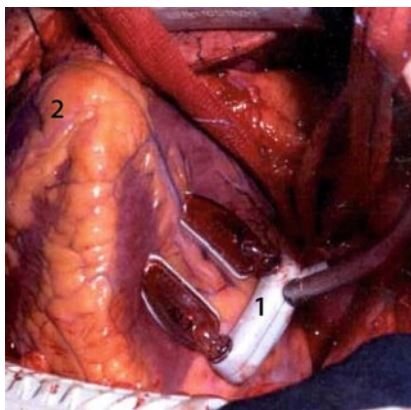


Abb. 5 ▲ „Off-pump coronary artery bypass“:
 1 Fixiervorrichtung, 2 Herzspitze

bei MECC-Systemen signifikant häufiger „Low-flow“-Phasen auftreten als bei konventionellen HLM-Systemen [113, 121]. Anästhesiologisch wird dieser Situation mit Lagerungsmanövern und Vasopressorgabe begegnet. Kann das Rückflussproblem jedoch innerhalb kurzer Zeit nicht beseitigt werden, entwickelt sich bei fehlender Möglichkeit einer mechanischen Reanimation schnell ein Circulus vitiosus. Für die MECC-Systeme wurde allerdings in monozentrischen Studien gezeigt, dass sie im Vergleich zur konventionellen HLM mit einer Abnahme der Hämolyserate, des Transfusionsbedarfs, der inflammatorischen Aktivierung sowie der Dreißigtageletalität assoziiert sind [14, 92]. Größere randomisierte kontrollierte, multizentrische Studien zu diesem Verfahren stehen allerdings noch aus.

Alternative Verfahren – „Off-pump“-Chirurgie

Vor der Jahrtausendwende kam es zu einer Neubelebung der Herzchirurgie ohne Verwendung einer HLM. In vergleichenden Studien war die HLM als ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen systemischen Inflammationsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS) und von Organdysfunktion bei herzchirurgischen Operationen identifiziert worden [6, 8, 9]. Des Weiteren sollten neurologische Komplikationen durch die Kanülierung der Aorta und das Cross clamping vermieden werden.

Bei diesen Off-pump-Verfahren handelt es sich zumeist um koronarchirurgische Eingriffe, bei denen das schlagende Herz mithilfe verschiedener Haltevorrichtungen lokal in seiner Bewegung eingeschränkt wird (▶ **Abb. 5**). Diese Eingriffe werden als „off-pump coronary artery bypass“ (OPCAB) mit klassischer medianer Sternotomie durchgeführt. Um das direkte operative Trauma weiterzuminimieren, folgte als Modifikation der „minimally invasive direct coronary artery bypass“ (MIDCAB). Bei diesem Verfahren wird das operative Trauma durch eine laterale Thorakotomie oder partielle Sternotomie weiterreduziert [9].

Ein Nachteil der Off-pump-Chirurgie ist die eingeschränkte Exposition des Operationsgebiets. Insbesondere die peripheren Versorgungsgebiete des R. circumflexus sowie der rechten Koronararterie an Seiten- und Hinterwand sind bei diesem Vorgehen nur teilweise oder gar nicht zugänglich. Die notwendige Luxation oder Kompression des schlagenden Herzens durch die Fixiervorrichtungen verursacht zudem eine teilweise beträchtliche hämodynamische Instabilität. Während der Naht der koronaren Anastomose wird der proximale Anteil der Koronararterie temporär mithilfe einer Ligatur unterbrochen; dies kann aufgrund der nachfolgenden distalen Ischämie ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der hämodynamischen Stabilität führen [55]. Letzterem wird heute z. T. durch die Verwendung von intravaskulären Shunts begegnet.

Diverse Studien belegen, dass es bei Patienten mit MIDCAB- oder OPCAB-Verfahren zu einer geringeren inflammatorischen Aktivierung kommt [26, 94]. Angelini et al. [6] berichteten im Rahmen der „Beating Heart against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS) 1 und 2“ von einem positiven Effekt der Off-pump-Chirurgie auf die Morbidität während des Krankenhausaufenthalts ohne Einfluss auf die kurz- und mittelfristige Letalität. Das 2009 von Shroyer et al. [105] publizierte „Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Trial“ konnte jedoch als bisher größte randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie erstaunlicherweise keine Beeinflussung der Morbidität während des Krankenhausaufenthalts nachweisen. Vielmehr wiesen die Patienten der Off-pump-Gruppe sogar eine höhere kardiale Letalität im ersten postoperativen Jahr auf. Als mögliche Ursache wurde diesbezüglich diskutiert, dass in der Off-pump-Gruppe weniger Bypässe angelegt worden waren, als präoperativ geplant war. Weiterhin zeigte sich in Kontrollangiographien eine höhere Verschlussrate der Bypässe in der Off-pump-Gruppe. Bei Eingriffen ohne Manipulation an der Aorta ist allerdings ein signifikant besseres neurologisches Outcome zu verzeichnen [72].

Neben den koronarchirurgischen Eingriffen werden seit einigen Jahren zunehmend auch Eingriffe an Herzklappen ohne CPB durchgeführt. Beispiele für diese Verfahren sind der transapikale oder

transfemorale Aortenklappenersatz (z. B. „trans-catheter aortic valve implantation“, TAVI) oder interventionelle Mitralklappenrekonstruktionen (z. B. MitraClip). Die Anwendung dieser Verfahren bleibt zurzeit noch auf ein selektiertes Hochrisikokollektiv beschränkt und ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Inflammatorische Antwort auf herzchirurgische Eingriffe

Der Organismus reagiert auf eine Vielzahl von Reizen in Form einer Immunantwort. Eine überschießende Immunantwort auf einen exogenen Reiz kann jedoch zur Organdysfunktion führen. Man spricht in diesem Zusammenhang vom „systemic inflammatory response syndrome“. Das SIRS ist ein Symptomenkomplex, vom dem primär im Zusammenhang infektiologischer Genese berichtet wurde. Die Definitionskriterien des SIRS sind deshalb bis auf den fehlenden Erregernachweis mit denen der Sepsis identisch. Ein SIRS liegt vor, wenn mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien erfüllt sind:

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$),
- Tachykardie ($\geq 90/\text{min}$),
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation [arterieller Kohlendioxidpartialdruck (p_{aCO_2}) $\leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$],
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild [59].

Als nichtinfektiologische Ursachen für ein SIRS kommen große Operationen bzw. Traumata infrage. Auch das erhebliche operative Trauma eines herzchirurgischen Eingriffs (Sternotomie, Perikardiotomie, kardiale Ischämie) ist ausreichend, um ein SIRS zu induzieren. Im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Eingriffen manifestieren sich die Organdysfunktionen des SIRS klinisch auch als Koagulopathie, kardiopulmonale Insuffizienz und renale oder kognitive Dysfunktion [54]. Neben dem operativen Trauma ist der CPB als zweiter wesentlicher Faktor für die Auslösung einer pathologischen Immunantwort anzusehen. Die inflammatorische Reaktion auf den CPB ist hierbei multi-

faktoriell. Humorale und zelluläre Komponenten sind ebenso an der Pathogenese beteiligt wie makro- und mikrohämodynamische Veränderungen [120]. Da für den operativen Erfolg der meisten herzchirurgischen Eingriffe jedoch die Blutleere und der ruhende kardiale Situs unabdingbar sind, ist die HLM heute weiterhin ein Standardverfahren in der Herzchirurgie. Die Mehrzahl der herzchirurgischen Eingriffe und Operationen an herznahen Gefäßen ist ohne HLM nahezu nicht durchführbar.

Das SIRS nach herzchirurgischen Eingriffen ist für die postoperative Morbidität und Letalität mitbestimmend [58, 84]. Es wird in der Herzchirurgie durch patienten- und systemspezifische Faktoren der EKZ moduliert. Patienten mit vorbestehender Infektion wie z. B. Stauungspneumonie oder florider Endokarditis („first hit“) zeigen eine erhöhte inflammatorische Reaktion nach einem zusätzlichen Stimulus („second hit“). Notfallingriffe wie bei einem akuten, nichtinterventionell zu rekanalisierenden Myokardinfarkt wurden ebenso als Risikofaktor identifiziert wie auch eine vorbestehende Heparintherapie [13, 31, 41, 114].

In der Grundlagenforschung spricht man bei der sequenziellen Abfolge von Reizen in der Pathogenese der Erkrankung von „Multiple-hit“-Szenarien. Hierbei wirken einzelne Schädigungen nicht allein additiv, sondern z. T. multiplikatorisch in Bezug auf die Immunantwort [87, 100]. Obwohl beim postoperativen SIRS der Herzchirurgie möglicherweise vergleichbare Pathomechanismen zugrunde liegen, findet der Ansatz der Multiple-hit-Theorie hier bislang nur wenig Beachtung [54, 81].

Systemische Reaktion auf die extrakorporale Zirkulation

Der CPB aktiviert das Hämostasesystem und induziert immunologische Reaktionen. Das Ausmaß der Aktivierung dieser biologischen Systeme korreliert mit dem klinischen Outcome [4]. Die immunologische Antwort bei Verwendung einer EKZ erfolgt in folgenden 2 Phasen [120]:

- Die frühe Phase der Aktivierung wird durch den Kontakt des Bluts zur Fremdoberfläche verursacht.

- Die zweite Phase ist von makro- und mikrohämodynamischen Veränderungen geprägt.

In der ersten Phase kommt es durch den Kontakt zwischen Blut und Fremdoberflächen zur Aktivierung eines komplexen Netzwerks aus humoralen und zellgebundenen Bestandteilen des Gerinnungssystems. Im „Kontaktsystem“ erfolgt initial die Konversion von Faktor XII (Hageman-Faktor) zu FXIIa. Anschließend werden sequenziell die Faktoren XI, IX und X in ihre aktiven Formen XIa, IXa und Xa umgewandelt. Die Faktor-X-Aktivierung wird durch die Anwesenheit von FVIIIa beschleunigt. Auch der „tissue factor (TF) pathway“ spielt eine wichtige Rolle in der CPB-assoziierten Gerinnungsaktivierung. Der aus dem Wundgebiet freigesetzte TF bildet mit im Blut zirkulierendem aktiviertem FVII (FVIIa) einen Komplex, der die Faktoren X und IX aktiviert. Faktor Xa katalysiert in der gemeinsamen Endstrecke des Gerinnungssystems die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin, das letztendlich Fibrinogen in Fibrin spaltet. Die Bildung des Thrombus wird durch eine parallel stattfindende Thrombozytenaktivierung beschleunigt. Weiterhin werden durch Faktor XIIa Präkallikrein zu Kallikrein und „High-molecular-weight“-Kininogen zu Bradykinin konvertiert. Auf diese Weise werden durch Vasodilatation der Blutfluss verlangsamt und die Thrombusbildung weiterbegünstigt.

Das Fibrinolyse-System verhindert unter physiologischen Bedingungen ein Überschießen der Gerinnung. Bei einer Gefäßverletzung agiert das Fibrinolyse-System langsam und lokal begrenzt, um einen gebildeten Thrombus nach beendeter Reparatur des verletzten Gewebes aufzulösen und das distale Gewebe so vor Minderperfusion zu schützen. Während des CPB kann es allerdings zu einer kontinuierlichen systemischen Aktivierung des Fibrinolyse-Systems kommen; zirkulierendes Thrombin stimuliert Endothelzellen zur Produktion und Freisetzung von „tissue plasminogen activator“ (t-PA), der wiederum die Bildung von Plasmin aus Plasminogen katalysiert [27]. Weiterhin kommt es zu einer direkten Aktivierung der Fibrinolyse in der perikardial-

len Wunde [50, 111]. Die Folge einer solchen Überaktivierung der Fibrinolyse imponiert klinisch als Nachblutung und ist mit einer erhöhten postoperativen Letalität assoziiert.

Das Komplementsystem ist ein angeborenes humorales System zur Abwehr von mikrobiellen Infektionen. Es besteht aus über 30 membranständigen und plasmatischen Proteinen, die auf 3 verschiedenen Wegen aktiviert werden können. Der klassische Weg wird durch Antigen-Antikörper-Komplexe, der alternative Weg antikörperunabhängig durch Kontakt zur Fremdoberfläche und der Lectinweg über die Bindung von Mannoseresen aus der bakteriellen Zellwand initiiert. Während des CPB wird das Komplementsystem auf allen 3 möglichen Wegen aktiviert [42, 65]. Diese münden in einer finalen gemeinsamen Kaskade, an deren Ende der Membranangriffskomplex („membrane attack complex“, MAC) steht. Der MAC verursacht außer der Lyse der anzugreifenden Fremdzelle auch eine Aktivierung von Thrombozyten, Endothelzellen und Leukozyten [97]. Die in der Komplementkaskade entstandenen Faktoren C3a und C5a werden auch als Anaphylatoxine bezeichnet; sie haben eine erhebliche Wirkung auf den Tonus der glatten Muskulatur und steigern die Permeabilität von Gefäßen. Folgen können Bronchokonstriktion, Hypotension und Ödeme sein [51].

Neben der humoralen Reaktion auf den CPB ist eine erhebliche, zellgebundene Immunantwort zu verzeichnen. Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen werden sowohl durch eine komplexe Interaktion mit den oben beschriebenen humoralen Systemen als auch durch direkte Stimuli wie Lipopolysaccharid (LPS, Endotoxin), Ischämie oder mechanische Affektion von Blutbestandteilen im CPB aktiviert.

Unter den Leukozyten sind neutrophile Granulozyten und Monozyten die Haupteffektoren der zellulären Immunantwort auf den CPB [75]. Nach einem initialen Abfall der Leukozytenzahl kommt es mit zunehmender Bypasszeit zu ihrem Anstieg, einer vermehrten Freisetzung von Neutrophilenelelastase und dem gehäuftem Auftreten von Thrombozyten-Leukozyten-Konjugaten als Zeichen einer leukozytären Aktivierung [94]. Die Akti-

vierung der Leukozyten ist komplex und beinhaltet u. a. Komponenten aus Gerinnung (Faktor XIIIf), Kontaktsystem (Kalikrein) und Komplementsystem (C3a sowie C5a). Die Aktivierung der Leukozyten resultiert in einer Induktion und Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren sowie einer Interaktion mit dem Endothel und Thrombozyten [94]. Vermittelt durch die Adhäsionsmoleküle kommt es zu einer Leukozytenadhäsion, -diapedese und nachfolgender gesteigerter Permeabilität, die ein interstitielles Ödem und Gewebeerkrankung bedingen [86].

Insgesamt kann der Einsatz der HLM also aufgrund einer systemischen, parallel stattfindenden und übersteigerten Aktivierung zahlreicher Kaskaden der inflammatorischen Antwort zu schweren Störungen der Mikrozirkulation mit nachfolgender Organdysfunktion, Hyperfibrinolyse mit Blutungsneigung und schließlich auch zur Destabilisierung der Makrozirkulation mit Schocksymptomatik führen (Vasoplegie). Parallel erfolgt eine Transmigration von aktivierten Entzündungszellen nach extrazellulär mit konsekutiver Zerstörung des Parenchyms und Ödembildung. Klinisch imponiert die Endstrecke dieser immunologischen Reaktion als SIRS, das bei Auftreten von Organdysfunktion mit einer erhöhten Letalität einhergeht.

Pathomechanismen der Organdysfunktionen

Lungen

Die pulmonale Dysfunktion („acute lung injury“, ALI) ist eine häufig auftretende Komplikation nach CPB [23, 44, 95]. Die Inzidenz eines „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) wird demgegenüber nur mit 0,5–1,7% angegeben, ist jedoch mit einer hohen Letalität zwischen 15 und 50% assoziiert [10, 71]. Ein Pathomechanismus der pulmonalen Dysfunktion ist die minimierte oder ausgesetzte Ventilation während des CPB [74]. Studien zu verschiedenen Ventilationsstrategien und Rekrutierungsmanövern während oder nach dem CPB konnten die postoperative pulmonale Dysfunktion allerdings nur gering reduzieren [7, 33, 95]. Ein weiterer Faktor ist die kompromittierte Oxy-

genierung des Lungengewebes während des CPB [22]. Schlensak et al. [101] konnten im Tiermodell zeigen, dass während des CPB die Lungenperfusion auf 13% der Ausgangsdurchblutung abnahm. Als Folge hiervon fanden sich am Ende des CPB eine Verdreifachung des Laktatspiegels im Lungengewebe und eine Verdopplung der Alveolarseptendicke. Die Autoren postulierten, dass der hieraus folgende Ischämie-Reperfusion-Schaden ein wesentlicher Mechanismus bei der Entstehung der postoperativen pulmonalen Dysfunktion ist [101].

Die systemische Inflammationsreaktion selbst verursacht durch die zirkulierenden inflammatorischen Mediatoren zusätzlich eine indirekte („remote“) Schädigung der Lungen.

Die gemeinsame Endstrecke der direkten und der indirekten Schädigungen ist eine erhöhte pulmonalvaskuläre Permeabilität mit nachfolgendem erhöhtem interstitiellem Wassergehalt. Die Ausbildung von Atelektasen, die Erhöhung der Shunt-Fraktion und ein steigender pulmonalvaskulärer Widerstand führen zum klinischen Bild einer pulmonalen Dysfunktion.

Herz

Beim Vergleich von „On-pump“- und Off-pump-Operationen zeigt sich, dass Off-pump-Eingriffe mit einem geringeren Anstieg der kardialen Enzyme assoziiert sind [Kreatinkinase (CK), ihr Isoenzym vom Myokardtyp (CK-MB) und Troponine, [52, 67, 88, 93, 117]]. Die Höhe des postoperativen Plasmaspiegels der herzspezifischen Enzyme ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen und korreliert mit der Krankenhaussterblichkeit [29, 40].

Im Vergleich zu Off-pump-Eingriffen ist nach Eingriffen mit CPB und kardioplegischem Herzstillstand eine höhere Laktatkonzentration im Serum zu verzeichnen [88]. Im Herzmuskel werden zusätzlich folgende Phänomene beobachtet [21, 116]:

- erhöhte Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie dem „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“ (NF- κ B),

- erhöhte Expressionen von
 - Adhäsionsmolekülen der Leukozytendiapedese,
 - Signalproteinen wie „intercellular adhesion molecule“ (ICAM) und „toll-like receptor“ (TLR),
 - proinflammatorischen Zytokinen wie „Tumor-Nekrose-Faktor- α “ (TNF- α), Interleukin(IL)-1 β und IL-6.

Betrachtet man die systemische Inflammationsreaktion nach kardioplegischem Herzstillstand, ist das Myokard selbst als eine quantitativ bedeutende Quelle der systemischen proinflammatorischen Zytokine identifiziert worden [34, 116, 118]. Nach kardioplegischem Stillstand kommt es zu einer myokardialen Leukozyteninvasion mit nachfolgender Endothelzellschädigung und myokardialem Zellödem. Der nach Beendigung des CBP auftretende kardiale Reperfusionsschaden verstärkt die postoperative myokardiale Inflammationsreaktion, aus der eine klinisch relevante kardiale Dysfunktion resultiert. Ein Großteil der Patienten bedarf daher postoperativ transient einer inotropen oder in seltenen Fällen auch einer mechanischen Unterstützung mithilfe der intraortalen Ballonpumpe (IABP, [1, 70]), obwohl die zugrunde liegende kardiale Erkrankung (z. B. gestörte Koronarperfusion oder Klappendysfunktion) operativ verbessert worden ist. Der kardioplegische Herzstillstand kann demnach also keinesfalls als schützender Ruhezustand des Herzens betrachtet werden, sondern ist vielmehr eine verlangsamte Ischämiephase.

Nieren

Im Verlauf des CPB wird ein kontinuierlicher Anstieg nierenspezifischer Proteine im Plasma beobachtet [17]. Eine klinisch relevante Nierenschädigung tritt bei herzchirurgischen Eingriffen in Abhängigkeit vom präoperativen Risikoprofil in bis zu 30% der Fälle auf [17, 91, 98, 99]. Ein dialysepflichtiges Nierenversagen ist nach Eingriffen mit CPB mit 0,7–5% deutlich seltener, ist jedoch mit einer hohen Letalität zwischen 28 und 58% verbunden [24, 56, 91]. Alle Ausprägungen der Nierenschädigung korrelieren jedoch mit Morbidi-

tät und Letalität [48, 60, 78, 98]. Patientenspezifische Risikofaktoren für eine perioperative Verschlechterung der Nierenfunktion sind bestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, reduzierte linksventrikuläre Funktion, hohes Alter, Vorhofflimmern, Thrombozytopenie und IABP-Therapie [56, 98, 109].

Der Pathomechanismus der renalen Schädigung während des CPB ist multifaktoriell. Neben den angesprochenen patientenspezifischen Risikofaktoren ist der CPB selbst wesentlich an der renalen Schädigung beteiligt. Zu Beginn des CPB tritt durch die „Priming“-Lösung der HLM eine bedeutende Hämodilution ein. Zum Teil ist die Hämodilution erwünscht, um die Blutviskosität bei hypothermer Perfusion zu reduzieren [32]; auf der anderen Seite treten hierdurch Nachteile in Form von raschen Volumenverschiebungen und reduzierter O₂-Transportkapazität auf. Karkouti et al. [46] konnten zeigen, dass ein Abfall des Hämatokrits unter 21% während des CBP ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer renalen Dysfunktion ist. Pathogenetisch wird in diesem Zusammenhang eine endotheliale und relative tubuläre Ischämie zugrunde gelegt [48]. Möglicherweise sind auch das veränderte Blutflussprofil (pulsatil vs. nichtpulsatil) während des CPB oder der Grad der artifiziellen Hypothermie während des CPB Faktoren des renalen Schädigungsmechanismus [2, 91].

Neben der ischämischen Komponente während des CPB ist die systemische inflammatorische Aktivierung ein weiterer Faktor für die renale Schädigung. Proinflammatorische Zytokine und reaktive Sauerstoffspezies verursachen eine direkte renaltubuläre Schädigung [104].

Die heute verwendeten Roller- und Zentrifugalpumpen bewirken eine kontinuierliche Hämolyse [73]. Kardiotomiesauger und Oxygenatoren üben zusätzlich mechanischen Stress auf die korpuskulären Blutbestandteile aus [122]. Das durch die Hämolyse freigesetzte Eisen hat einen direkt schädigenden Einfluss auf Tubuluszellen [39]. Ferner wird postuliert, dass während des CPB eine Endotoxinämie auftritt [79]. Initial wurde vermutet, dass die Endotoxine aus der Priming-Lösung der HLM und dem chirurgischen Material stammen [5, 82]. Jedoch kommt es

mit fortschreitender Bypassdauer durch Translokation von Darmbakterien aufgrund einer intestinalen Schrankenstörung zu einer zusätzlichen Freisetzung von Bakterienwandbestandteilen [49]. Diese und weitere exogene Nephrotoxine, wie z. B. perioperative Antibiotikatherapie, werden als Faktoren in der Pathogenese der renalen Schädigung während des CPB diskutiert [106].

Gehirn

Der herzchirurgische Patient weist im Vergleich zu Patienten, die sich anderen Operationen unterziehen, ein hohes neurologisches Gefährdungspotenzial auf. Die schwerwiegendste neurologische Komplikation ist der Schlaganfall, der mit einer Inzidenz von 1–3% der On-pump-Eingriffe auftritt [16, 83]. Eine nahezu regelhaft auftretende Komplikation ist die postoperative kognitive Dysfunktion. Newman et al. [80] berichteten, dass ca. 50% der Patienten nach On-pump-Chirurgie früh postoperativ und noch 24% der Patienten nach 6 Monaten eine kognitive Dysfunktion aufwiesen. Weitere Studien konnten vergleichbare Befunde erheben und fanden darüber hinaus eine fortbestehende kognitive Einschränkung auch nach 5 Jahren [80, 107, 108]. Als Risikofaktoren wurden diesbezüglich hohes Alter, Bluthochdruck, zurückliegender Schlaganfall, weibliches Geschlecht und Arteriosklerose der Aorta sowie der A. carotis interna identifiziert (Übersicht: [43, 57, 69]).

Es gilt als belegt, dass in der On-pump-Chirurgie mit ansteigender Zeit am CPB die Plasmakonzentration an S-100B-Protein als Zeichen eines zerebralen Zellschadens steigt [3, 38]. Magnetresonanztomographieuntersuchungen erbrachten in 45% der On-pump-Eingriffe den bildmorphologischen Nachweis einer zerebralen Embolie und eines generalisierten erhöhten extrazellulären Wassergehalts [43, 57]. Die Hauptquelle an Mikroembolien sind Fettpartikel aus dem Kardiotomiesauger, Leukozytenplättchenaggregate und Gasembolien aus dem CPB [20, 69]. Die Quelle für Makroembolien sind zumeist arteriosklerotische Veränderungen der Aorta, die beim Kanülieren oder Präparieren gelöst werden. Weitere Ursachen der postoperativen Enzephalopathie

sind neben den embolischen Ereignissen auch die CPB-assoziierte Endotoxinämie [68] und ein Ischämie-Reperfusion-Schaden [43, 54]. Die hier zugrunde liegenden inflammatorischen Prozesse sind z. T. mit denen der pulmonalen und der kardialen Dysfunktion identisch. Eine Anzahl an Studien beschäftigt sich mit Interventionsstrategien zur Minimierung der neurologischen Komplikationen. Als modulierende Faktoren sind Säure-Basen-Management am CPB, der Perfusionsdruck/-Flow, Hämatokrit und Hypothermiemanagement zu nennen [37].

In jüngerer Vergangenheit wurden auch die Lysinanaloga ϵ -Aminocapronsäure und Tranexamsäure, die im Rahmen von Herzoperationen häufig prophylaktisch eingesetzt werden, um einer Störung der Hämostase entgegenzuwirken, mit der Entstehung von zerebralen Krampfanfällen in Zusammenhang gebracht [64]. Vor dem Einsatz dieser Substanzen sollten deshalb stets Risiko und Nutzen gegeneinander abgewogen werden.

Fazit für die Praxis

- Neben den therapeutischen Perspektiven des CPB ist diese selbst Ursprung für systemische und organspezifische unerwünschte Wirkungen. Typische Organkomplikationen sind Herzinsuffizienz, renale und pulmonale Dysfunktionen, Gerinnungsalterationen sowie neurologische und kognitive Einschränkungen.
- Die systemische Inflammationsreaktion durch den CPB ist ein wesentlicher Faktor der perioperativen Letalität. Verkleinerte HLM-Systeme mit biokompatiblen Oberflächen reduzieren sowohl den Transfusionsbedarf wie auch die systemische Inflammationsreaktion.
- Alternative Verfahren wie die Off-pump-Chirurgie können die CPB-assoziierten Komplikationen reduzieren. Aussagen zur Qualität der operativen Ergebnisse und zur mittelfristigen Letalität werden zurzeit noch kontrovers diskutiert.
- Der operative Erfolg der Mehrzahl der herzchirurgischen Eingriffe ist vom

ruhenden kardialen Situs abhängig oder erfordert essenziell die Blutleere in den Herzhöhlen. Operationen an herznahen Gefäßen sind ohne HLM nahezu nicht durchführbar, sodass der CPB ein essenzieller Bestandteil der Herzchirurgie bleibt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. P. Knuefermann

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
Pascal.Knuefermann@ukb.uni-bonn.de

Danksagung. Die Autoren danken Frau Angela Frintrup, Herrn Priv.-Doz. Dr. Jörg Linneweber (Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin) und Harald Keller (Universitätskliniken Frankfurt a. M.) für die konstruktive Kritik bei der Erstellung des Beitrags.

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

1. Ahmed I, House CM, Nelson WB (2009) Predictors of inotrope use in patients undergoing concomitant coronary artery bypass graft (CABG) and aortic valve replacement (AVR) surgeries at separation from cardiopulmonary bypass (CPB). *J Cardiothorac Surg* 4:24
2. Alghamdi AA, Latter DA (2006) Pulsatile versus nonpulsatile cardiopulmonary bypass flow: an evidence-based approach. *J Card Surg* 21:347–354
3. Ali MS, Harmer M, Vaughan R (2000) Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 85:287–298
4. Allan CK, Newburger JW, McGrath E et al (2010) The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 111:1244–1251
5. Andersen LW, Baek L, Degn H et al (1987) Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:115–119
6. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC et al (2002) Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 359:1194–1199
7. Apostolakis EE, Koletsis EN, Baikoussis NG et al (2010) Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* 5:1
8. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ et al (2000) Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 69:1198–1204
9. Asimakopoulos G (2001) Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 16:353–360

10. Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP et al (1999) Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 68:1107–1115
11. Bartels C, Gerdes A, Babin-Ebell J et al (2002) Cardiopulmonary bypass: evidence or experience based? *J Thorac Cardiovasc Surg* 124:20–27
12. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA et al (1997) Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 95:1242–1246
13. Biancari F, Lahtinen J, Lepojarvi S et al (2003) Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 76:2007–2012
14. Biancari F, Rimpilainen R (2009) Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart* 95:964–969
15. Bilgin YM, Brand A (2008) Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sang* 95:261–271
16. Boeken U, Litmathe J, Feindt P et al (2005) Neurological complications after cardiac surgery: risk factors and correlation to the surgical procedure. *Thorac Cardiovasc Surg* 53:33–36
17. Boldt J, Brenner T, Lehmann A et al (2003) Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 75:906–912
18. Bretschneider HJ (1980) Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 28:295–302
19. Breuer T, Martin K, Wilhelm M et al (2009) The blood sparing effect and the safety of aprotinin compared to tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 35:167–171
20. Brooker RF, Brown WR, Moody DM et al (1998) Cardiomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 65:1651–1655
21. Cha J, Wang Z, Ao L et al (2008) Cytokines link Toll-like receptor 4 signaling to cardiac dysfunction after global myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 85:1678–1685
22. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ et al (1999) Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 67:731–735
23. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP et al (2000) Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14:514–518
24. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD et al (1999) Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 14:1158–1162
25. Das DK, Engelman RM, Liu X et al (1992) Oxygen-derived free radicals and hemolysis during open heart surgery. *Mol Cell Biochem* 111:77–86
26. Diegeler A, Doll N, Rauch T et al (2000) Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: a comparison of limited approach, off-pump-technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 102:III95–100
27. Edmunds LH Jr, Colman RW (2006) Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 82:2315–2322
28. Elmistekawy EM, Rubens FD (2011) Deep hypothermic circulatory arrest: alternative strategies for cerebral perfusion. A review article. *Perfusion* 26(Suppl 1):27–34

29. Fellahi JL, Gue X, Richomme X et al (2003) Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 99:270–274
30. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD et al (2008) A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 358:2319–2331
31. Fontes ML, Amar D, Kulak A et al (2009) Increased preoperative white blood cell count predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 23:484–487
32. Gravlee RFD GP, Stammers AH, Ungerleider RM (2007) *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
33. Gagnon J, Laporta D, Beique F et al (2010) Clinical relevance of ventilation during cardiopulmonary bypass in the prevention of postoperative lung dysfunction. *Perfusion* 25:205–210
34. Gasz B, Lenard L, Racz B et al (2006) Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine network and myocardial cytokine production. *Clin Cardiol* 29:311–315
35. Gibbon JH Jr (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37:171–185
36. Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider RM (2007) *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
37. Grogan K, Stearns J, Hogue CW (2008) Brain protection in cardiac surgery. *Anesthesiol Clin* 26:521–538
38. Groom RC, Quinn RD, Lennon P et al (2010) Microemboli from cardiopulmonary bypass are associated with a serum marker of brain injury. *J Extra Corpor Technol* 42:40–44
39. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A (2010) Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 55:2024–2033
40. Hashemzadeh K, Dehdilani M (2009) Postoperative cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 50:403–409
41. Hedman A, Larsson PT, Alam M et al (2007) CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *Int J Cardiol* 120:108–114
42. Hoedemaekers C, Van Deuren M, Sprong T et al (2010) The complement system is activated in a biphasic pattern after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 89:710–716
43. Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE (2006) Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg* 103:21–37
44. Johnson D, Hurst T, Thomson D et al (1996) Respiratory function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10:571–577
45. Just SS, Muller T, Hartrumpf M et al (2006) First experience with closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: cellular trauma, coagulatory, and inflammatory response. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5:646–648
46. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN et al (2005) Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:391–400
47. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM et al (2004) The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 44:1453–1462
48. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM et al (2009) Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 119:495–502
49. Kats S, Schonberger JP, Brands R et al (2011) Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 39:451–458
50. Khalil PN, Ismail M, Kalmar P et al (2004) Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemostasis* 92:568–574
51. Klos A, Tenner AJ, Johswich KO et al (2009) The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol Immunol* 46:2753–2766
52. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M et al (2005) Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 112:1338–343
53. Kozek-Langenecker SA (2008) Direct thrombin inhibitors: pharmacology and application in cardiovascular anesthesia. *Anaesthesiol* 57:597–606
54. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC (2002) The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 97:215–252
55. Lampa M, Ramsay J (1999) Anesthetic implications of new surgical approaches to myocardial revascularization. *Curr Opin Anaesthesiol* 12:3–8
56. Landoni G, Bove T, Crivellari M et al (2007) Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. *Minerva Anestesiol* 73: 559–565
57. Leary MC, Caplan LR (2007) Technology insight: brain MRI and cardiac surgery – detection of postoperative brain ischemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:379–388
58. Levy JH, Tanaka KA (2003) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 75:715–720
59. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250–1256
60. Li SY, Chen JY, Yang WC et al (2011) Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 39:323–328
61. Maharaj C, Laffey JG (2004) New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 17:35–48
62. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C (2006) The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 354:353–365
63. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S et al (2007) Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 31:1058–1069
64. Manji RA, Grocott HP, Leake J et al (2012) Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth* 59:6–13
65. Marcheix B, Carrier M, Martel C et al (2008) Effect of pericardial blood processing on postoperative inflammation and the complement pathways. *Ann Thorac Surg* 85:530–535
66. Martel N, Lee J, Wells PS (2005) Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 106:2710–2715
67. Masuda M, Morita S, Tomita H et al (2002) Off-pump CABG attenuates myocardial enzyme leakage but not postoperative brain natriuretic peptide secretion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 8:139–144
68. Mathew JP, Grocott HP, Phillips-Bute B et al (2003) Lower endotoxin immunity predicts increased cognitive dysfunction in elderly patients after cardiac surgery. *Stroke* 34:508–513
69. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr et al (2006) Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 37:562–571
70. McKinlay KH, Schindler DB, Swaminathan M et al (2004) Predictors of inotrope use during separation from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:404–408
71. Milot J, Perron J, Lacasse Y et al (2001) Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 119:884–888
72. Misfeld M, Potger K, Ross DE et al (2010) „Anatomic“ off-pump coronary artery bypass grafting significantly reduces neurological complications compared to off-pump and conventional on-pump surgery with aortic manipulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 58:408–414
73. Mulholland JW, Shelton JC, Luo XY (2005) Blood flow and damage by the roller pumps during cardiopulmonary bypass. *J Fluids Struct* 20:129–140
74. Muller H, Hugel W, Reifschneider HJ et al (1989) Lysosomal enzyme activity influenced by various types of respiration during extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 37:65–71
75. Murphy GJ, Angelini GD (2004) Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg* 19:481–488
76. Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC (2009) Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg* 108:1394–1417
77. Murphy GS, Marymont JH (2007) Alternative anticoagulation management strategies for the patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21:113–126
78. Nakayama Y, Sakata R, Ura M et al (2003) Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 75:496–500
79. Neuhofer C, Wendling J, Dapper F et al (2001) Endotoxemia and cytokine generation in cardiac surgery in relation to flow mode and duration of cardiopulmonary bypass. *Shock* 16(Suppl 1):39–43
80. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al (2001) Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 344:395–402
81. Nieman G, Searles B, Carney D et al (1999) Systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass: a review of pathogenesis and treatment. *J Extra Corpor Technol* 31:202–210
82. Nilsson L, Kulander L, Nyström SO et al (1990) Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:777–780

83. Nishiyama K, Horiguchi M, Shizuta S et al (2009) Temporal pattern of strokes after on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 87:1839–1844
84. Paparella D, Yau TM, Young E (2002) Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:232–244
85. Parolari A, Alamanni F, Naliato M et al (2000) Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type. *Eur J Cardiothorac Surg* 18:575–582
86. Patel KD, Cuvelier SL, Wiehler S (2002) Selectins: critical mediators of leukocyte recruitment. *Semin Immunol* 14:73–81
87. Pavord ID, Birring SS, Berry M et al (2006) Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease. *Eur Respir J* 27:884–888
88. Penttila HJ, Lepojarvi MV, Kiviluoma KT et al (2001) Myocardial preservation during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 71:565–571
89. Potzsch B, Klovekorn WP, Madlener K (2000) Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 343:515
90. Pouplard C, May MA, Regina S et al (2005) Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 128:837–841
91. Provenchere S, Plantefeve G, Hufnagel G et al (2003) Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth Analg* 96:1258–1264
92. Puehler T, Haneya A, Philipp A et al (2011) Miniaturized extracorporeal circulation system in coronary artery bypass surgery: a 10-year single-center experience with 2243 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 39:459–464
93. Puskas JD, Williams WH, Duke PG et al (2003) Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:797–808
94. Raja SG, Berg GA (2007) Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J Card Surg* 22:445–455
95. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A et al (2005) Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:889–895
96. Riess FC (2005) Anticoagulation management and cardiac surgery in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 17:85–96
97. Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ et al (1999) Selective blockade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leukocyte activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118:460–466
98. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ et al (2010) Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg* 90:1939–1943
99. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD (2008) Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med* 23:3–18
100. Saadia R, Schein M (1999) Multiple organ failure. How valid is the „two hit“ model? *J Accid Emerg Med* 16:163–166
101. Schlensak C, Doenst T, Preusser S et al (2002) Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:1199–1205
102. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J et al (2008) Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med* 358:771–783
103. Shaw AD, Stafford-Smith M, White WD et al (2008) The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 358:784–793
104. Sheridan AM, Bonventre JV (2000) Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:427–434
105. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B et al (2009) On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 361:1827–1837
106. Sreeram GM, Grocott HP, White WD et al (2004) Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:548–551
107. Stroobant N, Van Nooten G, De Bacquer D et al (2008) Neuropsychological functioning 3–5 years after coronary artery bypass grafting: does the pump make a difference? *Eur J Cardiothorac Surg* 34:396–401
108. Stroobant N, Van Nooten G, Van Belleghem Y et al (2005) Relation between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 127:1967–1976
109. Suen WS, Mok CK, Chiu SW et al (1998) Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology* 49:789–800
110. Suh JS, Aster RH, Visentin GP (1998) Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis recognize different epitopes on heparin: platelet factor 4. *Blood* 91:916–922
111. Tabuchi N, De Haan J, Boonstra PW et al (1993) Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:828–833
112. Tempe DK, Hasija S (2012) Are tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid adequate substitutes for aprotinin? *Ann Card Anaesth* 15:4–5
113. Ti LK, Goh BL, Wong PS et al (2008) Comparison of mini-cardiopulmonary bypass system with air-purge device to conventional bypass system. *Ann Thorac Surg* 85:994–1000
114. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Balaram SK et al (2006) Assessment of independent predictors for long-term mortality between women and men after coronary artery bypass grafting: are women different from men? *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:343–351
115. Ueyama K, Nishimura K, Nishina T et al (2004) PMEAC coating of pump circuit and oxygenator may attenuate the early systemic inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery. *ASAIO J* 50:369–372
116. Valen G, Paulsson G, Vaage J (2001) Induction of inflammatory mediators during reperfusion of the human heart. *Ann Thorac Surg* 71:226–232
117. Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW et al (2001) Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 104:1761–1766
118. Wan S, Desmet JM, Barvais L et al (1996) Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:806–811
119. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al (2008) Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:340–380
120. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C et al (2009) The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 – mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 23:223–231
121. Wiesenack C, Liebold A, Philipp A et al (2004) Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs* 28:1082–1088
122. Wright G (2001) Haemolysis during cardiopulmonary bypass: update. *Perfusion* 16:345–351