

Aus der Klinik für Thorax-, Herz-und Gefäßchirurgie
(Prof. Dr. med. I. Kutschka)
Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Evaluation des Effektes einer neuartigen berührungsfreien
turbulenzmindernden Pumpensteuerung zum Absaugen
von Blut aus dem Operationsfeld bei Operationen mit
Herz-Lungen-Maschine

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jan Simon Böckhaus

aus Halle (Westf.)

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. W.Brück

Referent: Prof. Dr. T. Tirilomis

Ko-Referent: PD Dr. J. Riggert

Datum der mündlichen Prüfung: 27.04.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Evaluation des Effektes einer neuartigen berührungsfreien turbulenzmindernden Pumpensteuerung zum Absaugen von Blut aus dem Operationsfeld bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	3
2.1 Herz-Lungen-Maschine	3
2.1.1 Aufbau einer Herz-Lungen-Maschine	3
2.1.2 Aufgaben einer Herz-Lungen-Maschine	5
2.1.3 Minimierte Herz-Lungen-Maschine	5
2.2 Blut und dessen zelluläre Bestandteile	6
2.2.1 Erythrozyten	6
2.2.2 Leukozyten	7
2.2.3 Thrombozyten	7
2.3 Hämolyse	8
2.3.1 Hämolyse durch extrakorporale Zirkulation	8
2.3.2 Mechanische Hämolyse	9
2.3.3 Hämolyse durch Kontakt zu künstlichen Oberflächen	9
2.3.4 Osmotische Hämolyse	10
2.3.5 Chemische Hämolyse	10
2.3.6 Thermische Hämolyse	10
2.4 Subletale Erythrozyten-Schädigung	11
2.5 Folgen der extrakorporalen Zirkulation	11
2.5.1 Allogene Bluttransfusionen	11
2.5.2 Akutes Nierenversagen	12
3. Material und Methoden	13
3.1 Studiendesign	13
3.2 Akustisch kontrollierte Blutabsaugvorrichtung	13
3.3 Anästhesie	15
3.4 Extrakorporale Zirkulation	16
3.5 Aufbereitung der Aufzeichnungen der Operationen	16
3.6 Perikardsauger	16
3.7 Einsatzdauer der Perikardsauger	17
3.8 Zuordnung zu den Turbulenz-Leveln	17
3.9 Hämolyseparameter	18
3.10 Blutausstriche	19
3.10.1 Entnahmezeitpunkte der Blutausstriche	19
3.10.2 Anfertigung der Blutausstriche	19
3.10.3 Morphologische Untersuchung der Blutausstriche	19
3.11 Statistische Erhebung der Daten	19

4. Ergebnisse	20
4.1 Demographische Beschreibung der Studiengruppen	20
4.2 Einsatzdauer Herz-Lungen-Maschine	20
4.3 Gesamte Einsatzdauer der verschiedenen Perikardsauger	20
4.4 Einsatzdauer der Perikardsauger ohne messbare Turbulenzen.....	21
4.5 Einsatzdauer der Perikardsauger mit messbaren Turbulenzen	23
4.5.1 Turbulenzen im roten Perikardsaugers	23
4.5.2 Turbulenzen im blauen Perikardsauger.....	25
4.5.3 Turbulenzen in einer Drainage des linken Ventrikels	27
4.6 Untersuchungen zum freien Hämoglobin.....	30
4.7 Untersuchungen der Blutbilder.....	31
4.7.1 Mittlerer Erythrozytendurchmesser	31
4.7.2 Leukozyten.....	32
4.7.3 Thrombozyten	34
5. Diskussion	35
5.1 Einsatzdauer und Turbulenzen der Perikardsauger	35
5.2 Hämolysen	37
5.3 Effekt auf die Blutzellen	38
5.3.1 Erythrozyten	38
5.3.2 Leukozyten.....	38
5.3.3 Thrombozyten	39
5.4 Extrakorporale Zirkulation und allogene Bluttransfusionen	39
5.5 Perspektiven und weitere Einsatzmöglichkeiten	40
6. Zusammenfassung	42
7. Literaturverzeichnis	44

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACT	<i>Activated Clotting Time</i>
ANV	akutes Nierenversagen
CO ₂	Kohlendioxid
Da	Dalton
Db	Dezibel
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
K	Kontrollgruppe
MECC	<i>minimized extracorporeal circulation</i>
Min	Minute
MPS	Monozyten-Phagozyten-System
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
τ	Schubspannung
TCSS	<i>turbulence controll suction system</i> (akustisch kontrolliertes Blutabsaugesystem)

1. Einleitung

Intraoperative Blutungen sind ein häufig auftretendes Problem insbesondere bei großen chirurgischen Eingriffen. Große Blutverluste können sowohl zu der Notwendigkeit der Transfusion von allogenen Blut – mit den einhergehenden sofortigen und langfristigen Risiken - als auch zum hämorrhagischen Schock mit akutem Organversagen wie dem akuten Nierenversagen führen (Glance et al. 2011),(Pickering et al. 2015). Bei Herzoperationen mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine werden daher Perikardsauger eingesetzt, um Blut aus dem Operationsfeld zu entfernen und so eine Retransfusion des patienteneigenen Blutes zu ermöglichen. Gleichzeitig ist eine uneingeschränkte Sicht des Operateurs gewährleistet. Allerdings wurden seit den Anfängen der Herzchirurgie im Bereich der Perikardsauger im Bezug auf Design und Funktionalität wenig Fortschritte erzielt, obwohl Perikardsauger schon lange als Hämolyse-Quelle beschrieben wurden (Wright und Sanderson 1979). Herkömmliche Perikardsauger zerstören bei forciertem, turbulentem Einsaugen von Blut aus dem Operationsgebiet Blutbestandteile durch verschiedene Einflussfaktoren wie z. B. Scherkraft (Paul et al. 2003), Beimischen von Luft (El-Sabbagh et al. 2013) sowie durch Kontakt mit Fremdoberflächen und entlang von Kanten (Kameneva et al. 2004). Je länger ein Einsaugen des Blutes mit Hochlevel-Turbulenzen betrieben wird, desto größer ist der zu erwartende Schaden (Paul et al. 2003). Als alternativer Ansatz zur klassischen HLM können bestimmte herzchirurgische Operationen mit einer minimierten Herz-Lungen-Maschine (MECC) durchgeführt werden, was im Vergleich zu Herzoperationen mit Einsatz einer klassischen HLM zur Reduktion von Bluttransfusionen führt (El-Essawi et al. 2011). Beim Einsatz einer MECC wird durch Sauger gesammeltes Blut, unabhängig von einer extrakorporalen Zirkulation, durch eine maschinelle Autotransfusion (Cell Saver) von unerwünschten Fremdstoffen gereinigt und kann daraufhin bei Bedarf retransfundiert werden. Bei den zur Verbesserung der Blutqualität eingesetzten maschinellen Autotransfusionssystemen (Cell Saver) wird die Qualität des zu retransfundierenden Blutes aktuell allein von der Verfahrensqualität der Aufbereitungssysteme bestimmt. Ist vorab das eingesaugte Blut wesentlich geschädigt worden, kann ein anschließendes Aufbereiten nur eine Begrenzung des bereits erlittenen Schadens darstellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll daher die Evaluation des Effektes einer ersten Version einer neuartigen, berührungsfreien, turbulenzmindernden Pumpensteuerung zum Absaugen von Blut aus dem Operationsfeld bei Operationen mit Einsatz einer Herz-Lungen-

Maschine sein. Bei der ersten Version dieses akustisch kontrollierten Blutabsaugesystems handelt es sich um einen Perikard-Handsauger, der über einen im Schaft integrierten Sensor Vibrationen detektiert, die bei forciertem Saugen entstehen, woraufhin die Umdrehungszahl der Rollerpumpe der Herz- Lungen-Maschine reduziert wird, bis keine Vibrationen mehr gemessen werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen insbesondere die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

- A.) Die Einsatzdauer der verschiedenen Sauger soll erfasst werden, um eine Grundlage zu schaffen, wie lange verschiedene Perikardsauger eingesetzt werden und welche Einsatzdauer mit und ohne messbare Turbulenzen daraus resultieren.
- B.) Es soll so untersucht werden, ob durch den Einsatz einer ersten Version einer akustisch kontrollierten Pumpensteuerung Einsatzdauer mit messbaren Turbulenzen sowie deren Turbulenzintensität reduziert werden kann.
- C.) Es soll untersucht werden, ob eine verminderten Hämolyse und eine unterschiedliche Morphologie der Zellen im Blutausschuss sichtbar ist.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Herz-Lungen-Maschine

Durch Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurden verschiedene Eingriffe am Herzen wie Operationen mit aortokoronarem Bypass, mit Klappenersatz oder kombinierte Eingriffe überhaupt erst ermöglicht. Auch wenn ein Teil der Eingriffe heutzutage ohne HLM möglich ist (sogenanntes *off-pump*-Verfahren), werden doch die meisten Eingriffe mit Einsatz einer HLM durchgeführt. Weiterhin kommt eine HLM bei kongenitalen Herzfehlern, Herztransplantationen und Operationen an der herznahen Aorta zum Einsatz.

Vor Beginn einer extrakorporalen Zirkulation ist eine systemische Antikoagulation notwendig (Heparin 500 IE / kg Körpergewicht), welche über die *Activated Clotting Time* (ACT) kontrolliert wird (Ziel ACT: > 400 Sekunden). Eine Antagonisierung mit Protamin erfolgt nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (Ziel ACT < 130 Sekunden).

2.1.1 Aufbau einer Herz-Lungen-Maschine

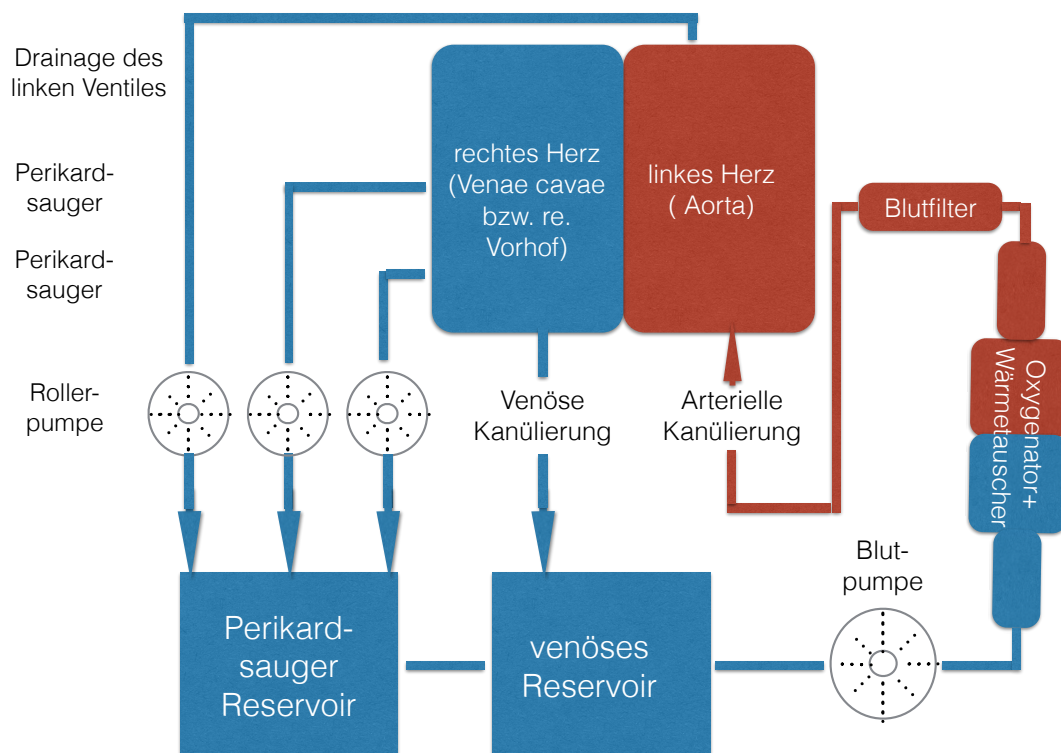


Abbildung 1 schematische Darstellung einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine

Grundsätzliche Komponenten einer HLM sind Blutpumpen, Oxygenatoren, Schlauchsysteme, Blutfilter, Kanülen, Perikardsauger sowie verschiedene Reservoirs zum Sammeln von Blut (Abb. 1). Eine venöse Kanülierung beider Venae cavae bzw. des rechten Vorhofs leitet passiv über ein hydrostatisches Druckgefälle über ein Schlauchsystem sauerstoffarmes Blut des rechten Herzens in ein Reservoir (venöses Reservoir), welches als Volumendepot dient. Durch unterschiedliche Höhenniveaus des venösen Reservoirs wird der Rückfluss von venösem Blut reguliert. Eine anschließende Blutpumpe (Rollerpumpe oder Zentrifugalpumpe) sorgt für einen kontrollierten Fluss durch einen Membranoxygenator, welcher das venöse Blut mit Sauerstoff anreichert und den Kohlendioxid-Gehalt reduziert. Vor Retransfusion über eine Verbindung zur Aorta (arterielle Kanülierung) passiert das nun sauerstoffreiche Blut einen Blutfilter, um potentielle schädliche Partikel wie Zellaggregate, Gewebstrümmer und Partikelabrieb von der HLM zu entfernen. Kardioplegiepumpen werden verwendet, um kardioplege Lösung über die Koronarien zu den Herzmuskelzellen zu befördern und so einen In-situ-Stillstand des Herzen herbeizuführen.

Perikardsauger entfernen aus dem Operationsfeld Blut und ermöglichen so eine Retransfusion des patienteneigenen Blutes sowie eine uneingeschränkte Sicht des Operateurs. Werden zwei Perikardsauger verwandt, tragen sie eine rote bzw. blaue Markierung (roter Sauger bzw. blauer Sauger). Zusätzlich kann eine Drainage des linken Ventrikels eingesetzt werden (Vent). Diese wird vor allem bei Operationen an den Herzklappen eingesetzt und schützt das Herz vor Überdehnung und sorgt gleichzeitig für eine verbesserte Sicht im OP-Feld. Blut, welches durch die Perikardsauger abgesaugt wird, wird in einem separaten Reservoir gesammelt. Am Ende eines herzchirurgischen Eingriffs werden so mehrere hundert Milliliter Patientenblut gesammelt, welche entweder retransfundiert oder verworfen werden können. Im Bezug auf Design und Funktionalität wurden bei den Perikardsaugern bisher wenig Fortschritte erzielt, obwohl Perikardsauger schon lange als Hämolyse-Quelle beschrieben wurden (Wright und Sanderson 1979). Herkömmliche Perikardsauger zerstören bei turbulentem Einsaugen von Blut Blutbestandteile durch verschiedene Einflussfaktoren wie z. B. Scherkraft (Paul et al. 2003), Beimischen von Luft (El-Sabbagh et al. 2013) sowie Kontakt mit Fremdoberflächen und entlang von Kanten (Kameneva et al. 2004).

Des Weiteren kommt ein chirurgischer Sauger zum Einsatz, der in kein Reservoir der HLM, sondern in einen Abwurf drainiert (scharfer Sauger). Dieser wird eingesetzt, wenn Spülflüssigkeiten eingesaugt werden oder eine Retransfusion des eingesaugten Blutes nicht

sinnvoll bzw. nicht mehr möglich ist, z. B. vor Aufhebung der Blutgerinnung oder nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation.

Weitere apparative Komponenten einer HLM sind Sensoren zur Messung des Perfusionsdrucks, Temperaturmesser zur Kontrolle von Patienten- und Kardioplegietemperatur, ein Detektor zur Erfassung von Luftblasen bei einer möglichen Luftförderung innerhalb des Schlauchsystems und Sensoren zur Regulierung der Blutmenge innerhalb des venösen Reservoir und des Membranoxygenators. Entlang sämtlicher Strecken eines Schlauchsystems sowie aller weiteren Komponenten sind Turbulenzen oder durch Fremdkörperkontakt induzierte Fehlaktivierungen von Blutzellen möglich.

2.1.2 Aufgaben einer Herz-Lungen-Maschine

Die Grundfunktion einer HLM besteht darin, venöses Blut zu sammeln, aus diesem CO₂ zu entfernen, es mit Sauerstoff anzureichern und es dem arteriellen System wieder zuzuführen, um so bei stehendem Herzen Perfusionsvolumen und Perfusionsdruck im Körperkreislauf aufrechtzuerhalten. Eine HLM überbrückt den kleinen Körperkreislauf und kann so für einen gewissen Zeitraum die Aufgaben von Lunge und Herz übernehmen. Damit existiert die Möglichkeit einer intraoperativen Blutleere innerhalb sowie eines Stillstandes des Herzen, was bestimmte chirurgische Eingriffe erst realisierbar macht. Des Weiteren kann über eine HLM die Temperatur des Blutes reguliert werden.

2.1.3 Minimierte Herz-Lungen-Maschine

Eine minimierte Herz-Lungen-Maschine (*minimized extracorporeal circulation* (MECC)) ermöglicht eine extrakorporale Zirkulation nach einem modellierten Prinzip der klassischen HLM. Ein wesentlicher Unterschied zur klassischen HLM ist das Fehlen eines Kardiotomiereservoir. Bei diesem Verfahren muss sämtliches durch Sauger gesammeltes Blut unabhängig von der extrakorporalen Zirkulation durch eine maschinelle Autotransfusion (Cell Saver) von unerwünschten Fremdstoffen gereinigt werden und daraufhin bei Bedarf retransfundiert werden.

2.2 Blut und dessen zelluläre Bestandteile

Das durch das Herz-Kreislaufsystem transportierte Blut ist an der Regulation verschiedener Körperfunktionen beteiligt (z. B. Sauerstofftransport, Wärmehaushalt, Transport von Nährstoffen) und so für den menschlichen Körper lebensnotwendig. Blut besteht aus einem flüssigen und einem festen Anteil. Im flüssigen Anteil, dem Blutplasma, finden sich vor allem Wasser und darin gelöste Stoffe wie Elektrolyte, Albumin, Glukose und Produkte des Stoffwechsels. An den festen Bestandteilen stellen Erythrozyten mit ca. 99% den größten Anteil. Dieser Anteil wird als Hämatokrit bezeichnet. Daneben finden sich Thrombozyten, die von besonderer Bedeutung für die Blutstillung sind und Leukozyten, die vor allen Dingen immunologische Aufgaben erfüllen.

Blut ist eine Flüssigkeit mit nicht linearem Fließverhalten, weshalb von einer nicht-newtonschen Flüssigkeit gesprochen wird und die klassischen Ansätze der Strömungsphysik keine Anwendung finden.

2.2.1 Erythrozyten

Ca. 45% des Blutvolumens und ca. 99 % der festen Bestandteile von Blutes bestehen aus Erythrozyten. Im Blut ist eine Zellzahl von ca. 4,5 - 5,5 Millionen pro μl physiologisch. Der Durchmesser eines Erythrozyten beträgt 7 - 8 μm . Aufbau von Membran und Zytoskelett sowie ein Überschuss an Zellmembran der Erythrozyten ermöglicht eine Verformbarkeit der kernlosen, bikonkaven Zellen. Die durchschnittliche Dicke einer Erythrozytenmembran beträgt 10 nm. Erythrozyten sind mit ihrem intrazellulären Bestandteil Hämoglobin (Hb) maßgeblich am Sauerstofftransport innerhalb des Herzkreislaufsystems beteiligt. Die mittlere Überlebenszeit der Erythrozyten beträgt 110 - 120 Tage, bevor überalterte Erythrozyten im Monozyten-Phagozyten-System (MPS) von Knochenmark und Milz abgebaut werden.

2.2.2 Leukozyten

Leukozyten sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems des Körpers. Im Blut ist eine Zellzahl von ca. 4000-10000 / μl physiologisch, wobei segmentkernige neutrophile Granulozyten den größten Anteil der Leukozyten (50 – 70 %) stellen.

Lymphozyten (25 – 45 %), Monozyten (2 – 6 %), eosinophile Granulozyten (0 – 5 %) und basophile Granulozyten (0 – 2 %) stellen die restlichen Leukozyten dar. Stabkernigen neutrophilen Granulozyten, die Vorstufe der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten, machen 3 – 5 % aller Leukozyten aus. Leukozyten besitzen durch Ausschüttung bzw. Bildung von Botenstoffen eine Fähigkeit zur Chemotaxis sowie Migration. Unter einer Einwirkung von Scherkräften, wie bei turbulentem Einsaugen von Blut, kommt es zu einer Fehlaktivierung und Änderung der Chemotaxis. Folge einer Fehlaktivierung kann ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) sein, bei dem es zu einer primär nicht-infektiös verursachten, überschießenden systemischen Entzündungsreaktion aufgrund einer gesteigerten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren durch aktivierte Leukozyten kommt.

2.2.3 Thrombozyten

Thrombozyten sind die kleinste Gruppe der korpuskulären Blutbestandteile und wie Erythrozyten kernlos. Die scheibenartigen Zellen haben einen Durchmesser von 1,5 – 3,5 μm und eine physiologische Zellzahl von 150.000 bis 380.000 pro μl Blut. Durch Adhäsion und Aggregation sind sie maßgeblich an der Blutstillung bei Gefäßverletzungen beteiligt, aber auch ein Kontakt zu Luft, künstlichen Oberflächen sowie hämolysierte Blutbestandteile können zu einer Aktivierung der Thrombozyten führen.

Thrombozyten werden durch Scherkräfte und Kontakt mit Bestandteilen einer extrakorporalen Zirkulation leichter verletzt als Erythrozyten (Kawahito et al. 1997), woraus eine gesteigerte Aktivierung und ein Absinken der Zellzahl resultiert (Paul et al. 2009). Folge einer gesteigerten Aktivierung, welche sich nach Einsatz einer HLM bei bis zu einem Drittel aller Thrombozyten nachweisen lässt (Varghese et al. 2005), ist eine Abnahme der Fähigkeit zur Adhäsion und Aggregation mit konsekutiver Lyse der Thrombozyten.

2.3 Hämolyse

Ein Zelluntergang von Erythrozyten, bei dem es zu einer Auflösung der Membran und Austritt von Hämoglobin kommt, wird als Hämolyse bezeichnet. Es wird zwischen einer physiologischen Hämolyse überalterter Zellen und einer gesteigerten Hämolyse unterschieden. Ursächlich einer gesteigerten Hämolyse können künstliche Oberflächen sowie mechanische, osmotische, chemische oder thermische Faktoren sein.

Während einer extrakorporalen Zirkulation wirken verschiedene Faktoren auf Erythrozyten ein und können zu einer Zerstörung dieser führen, wobei Scherkräfte von besonderer Bedeutung sind. Diese kann direkt oder zeitlich verzögert durch Verminderung der Verformbarkeit und Veränderungen der Membranen auftreten (Vercaemst 2008).

2.3.1 Hämolyse durch extrakorporale Zirkulation

Blut wird während einer extrakorporalen Zirkulation verschiedenen Einflüssen ausgesetzt, die es schädigen können. Durch den Kontakt des Blutes mit den Oberflächen von Schläuchen, Verbindungsstücken und den Pumpen kann es zu einer nicht kontrollierten Aktivierung der festen Bestandteile kommen.

Das Risiko für die Beschädigung von Erythrozyten wird durch Länge und schlechte Sichtverhältnisse der Operationen beeinflusst: Komplizierte Operationen, die einen langen Einsatz einer HLM nötig machen gehen genauso wie Operationen mit für den Operateur schwierigen Sichtverhältnissen (z. B. aufgrund von Blutungen) mit einem gesteigerten Risiko für vermehrte Hämolyse einher. Ebenfalls ist ein Kontakt zum Perikard für die Entstehung von Hämolyse von Bedeutung. So wurde nachgewiesen, dass Blut, welches Kontakt mit dem Perikard hatte, signifikant höhere freie Hämoglobin Werte hatte, als Blut, welches keinen direkten Kontakt zum Perikard hatte (Fabre et al. 2008).

Ebenfalls kann ein Kontakt von Blut und Luft Hämolyse mitbeeinflussen: Blutproben, welche Luftkontakt hatten und anschließend unter negativen Druck eingesaugt wurden, zeigten genauso wie Blutproben, die während Luftkontakt unter negativen Druck eingesaugt wurden, ein zu Kontrollproben signifikant erhöhtes freies Hämoglobin (El-Sabbagh et al. 2013). Jegger et. al. beschrieben jedoch, dass die Hauptquelle der Hämolyse während Operationen mit HLM die eingesetzten Perikardsauger sind und weitere, Hämolyse begünstigende Faktoren die Dauer der Operationen sowie die Art des herzchirurgischen Eingriffes (Herzklappen-Operationen gegen Koronarchirurgie) sind (Jegger et al. 2007). Je länger ein Einsaugen des Blutes mit Hochlevel-Turbulenzen betrieben wird, desto größer ist der hierdurch entstehende Schaden (Paul et al. 2003).

2.3.2 Mechanische Hämolyse

Ursache mechanischer Hämolyse können verschiedene Einflüsse wie Scherkräfte, unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten und Schubspannung sein. Eine Druckbelastung auf Erythrozyten wird dabei besser toleriert als ein, auf die Zellmembran wirkender Unterdruck. Scherkräfte können die Zellmembranen in unterschiedlichen Richtungen strecken und dadurch schädigen oder zerreißen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass sich Erythrozyten abhängig von der Einwirkungsdauer unter leichten Scherkräften als stabil erwiesen haben, es jedoch zu einem signifikanten Anstieg der Hämolyse bei einem Überschreiten einer Schwelle intensiver Scherkräfte kommt. So zeigten Paul et. al. in einer In-vitro-Versuchsanordnung, dass es erst bei einer Schubspannung von $\tau \geq 425 \text{ Pa}$ unter einer Einwirkungsdauer von $t_{\text{exp}} \geq 620 \text{ ms}$ zu einem signifikanten Anstieg der Erythrozyten-Schädigung kommt (Paul et al. 2003). Überschreiten Schubspannung und Einwirkungsdauer diese Grenzwerte, überdehnen die Membranen und reißen (Paul et al. 2003), wodurch es sowohl zu einem vollständiger Zelluntergang als auch zu einer „subletalen“ Schädigung der Erythrozyten kommt, deren Folge eine Veränderung der Zellmembran mit verzögerter Freisetzung von Hämoglobin sein kann (Bernstein et al. 1967).

2.3.3 Hämolyse durch Kontakt zu künstlichen Oberflächen

Während einer extrakorporalen Zirkulation kommt Blut in Kontakt mit verschiedenen künstlichen Oberflächen. Die Verträglichkeit zwischen lebenden Strukturen und künstlichen Materialien wird als Biokompatibilität bezeichnet. Eine hohe Biokompatibilität haben Stoffe, die keinen negativen Einfluss auf die umgebenden Lebewesen haben. Obwohl die künstlichen Oberflächen einer extrakorporalen Zirkulation stetig optimiert wurden, kann es durch den Kontakt des Blutes mit den Oberflächen von Schläuchen, Verbindungsstücken und den Pumpen zu einer Schädigung der festen Bestandteile kommen. So kann ein Kontakt eine sofortige oder subletale Schädigung der Membranen hervorrufen, was zu Hämolyse, einer gesteigerten Aktivierung von Thrombozyten und einer Aktivierung von Leukozyten führen kann. Bei schwacher Strömung innerhalb einer extrakorporalen Zirkulation besteht ein längerer Kontakt mit den künstlichen Oberflächen, wohingegen bei stärkerer Strömung Scherkräfte zunehmen, woraus Membran und Zellschädigungen resultieren können. Ebenso können entlang von Kanten feste Blutbestandteile durch Scherkräften geschädigt werden (Kameneva et al. 2004)

2.3.4 Osmotische Hämolyse

Weiterhin können osmotische Effekte eine vermehrte Lyse von Erythrozyten bewirken. Osmose beschreibt die Bewegung eines Lösungsmittels (z. B. Wasser) über eine Membran (z. B. eine Zellmembran von roten Blutkörperchen), bei der das Lösungsmittel, jedoch nicht die darin gelösten Stoffe die Membran überschreiten können. Liegt intrazellulär ein höherer Salzgehalt als extrazellulär vor, kommt es zu einem Wassereinstrom, welcher initial zum Anschwellen von roten Blutkörperchen und anschließend zur Lyse führen kann.

2.3.5 Chemische Hämolyse

Mit dem umgebenden Blutplasma stehen Erythrozyten in einem ständigen Kontakt und Austausch von Stoffen, wodurch eine Schädigung durch chemische Reaktionen möglich wird. Wird die Membran durch Zellgifte geschädigt, wodurch es zu einem Austritt von intrazellulären Bestandteilen kommt, wird dieser Prozess als chemische Hämolyse bezeichnet.

2.3.6 Thermische Hämolyse

Temperatur beeinflusst die Viskosität einer Erythrozytenmembran. Bei einer Erhöhung der Temperatur über 45 ° C kommt es zu einer kritischen Abnahme der Viskosität, woraus eine geringere Stabilität der Membranen resultiert. Leverett et. al. zeigten, dass bei einer Temperatur über 49 ° C eine signifikante Lyse sowie Fragmentation von Erythrozyten festzustellen ist (Leverett et al. 1972). Des Weiteren zeigten sie, dass abhängig von der ursprünglichen Temperatur, eine plötzliche Erhöhung der Temperatur, z. B. durch Einwirken von Scherkräften, ausreichend sein kann, um Membranen von roten Blutkörperchen nachhaltig zu schädigen (Leverett et al. 1972).

2.4 Subletale Erythrozyten-Schädigung

Neben einer vollständigen Hämolyse kann es zu einer „subletalen“ Schädigung der Erythrozyten kommen, bei der es erst verzögert zu einer Freisetzung von Hämoglobin kommen kann (Bernstein et al. 1967). Bei dieser Schädigung kommt es im Wesentlichen zu Veränderungen der Zellmembran. Von besonderer Bedeutung ist hierbei eine erhöhte Permeabilität für Kationen, da unter zunehmenden Scherkräften die Durchlässigkeit der Zellmembranen von Erythrozyten für Natrium- und Kaliumionen in linearer Abhängigkeit zunimmt (Johnson und Gannon 1990). Folge dieser subletalen Erythrozyten-Schädigung sind unter anderem eine ansonsten für die normale Mikrozirkulation essentielle geringere Verformbarkeit und eine verringerte osmotische Resistenz (Ekeström et al. 1983) .

2.5 Folgen der extrakorporalen Zirkulation

2.5.1 Allogene Bluttransfusionen

Allogene Bluttransfusionen werden aus Vollblut bzw. maschinell mittels Zellseparation gewonnen. Wirksame Bestandteile sind morphologisch intakte Erythrozyten sowie ein nach Verfahren schwankender Anteil an Thrombozyten, Plasma und Antikoagulantien. Ziel der Therapie mit einem solchen Erythrozytenkonzentrat (EK) ist die Verhinderung einer Hypoxie durch Hämoglobinmangel im Blut. Potentielle Komplikationen einer allogenen Bluttransfusion sind schon lange bekannte Risiken wie Infektionen mit viralen Krankheitserregern (HIV oder Hepatitis C) sowie schweren allergische Reaktionen durch Blutgruppen inkompatible Transfusion. Ebenso zeigten Studien, dass bereits eine Transfusion von ein bis zwei Erythrozytenkonzentraten das Risiko einer Entwicklung von Thrombosen, Wundheilungsstörungen sowie einer Sepsis erhöht (Glance et al. 2011). Ebenso besteht eine Risikoerhöhung für ischämische Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder anderen Infektionen (z. B. Lungenentzündungen) bei Herzoperationen (Murphy et al. 2007).

2.5.2 Akutes Nierenversagen

Bekannte, häufig auftretende und schwerwiegende Komplikationen bei Operationen mit HLM sind akute Nierenfunktionsstörungen. So finden sich postoperativ bei bis zu 18,2 % der Patienten Nierenfunktionsstörungen (Pickering et al. 2015) und bei Patienten mit Nierenversagen nach Operationen mit Einsatz einer HLM zeigt sich eine 90-Tage-Mortalität von bis zu 32,5 % (Kuitunen et al. 2006).

Als Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen nach Einsatz einer HLM wurden sowohl eine lange Dauer herzchirurgischer Operationen sowie ein zu niedriger Perfusionsdruck während Einsatz einer HLM diskutiert. Haase et al. beschrieben erstmals, dass ein erhöhtes freies Hämoglobin ursächlich eines akuten Nierenversagens bei Einsatz einer HLM sein könnte und formulierten den Begriff einer Pigmentnephropathie (Haase et al. 2007).

Vermeulen Windsant et. al. stellten ebenfalls eine Assoziation zwischen erhöhtem freiem Hämoglobin und einer Nierenschädigungen fest und bezeichneten freies Hämoglobin als neues therapeutisches Ziel (Vermeulen Windsant et al. 2010). Freigesetztes Hb aus Erythrozyten, mit einer Masse von 14 kDa, zerfällt in zwei Dimere ($\alpha_1\beta_1$; $\alpha_2\beta_2$) und wird bei intravasaler Hämolyse zunächst durch das Serumprotein Haptoglobin gebunden. Dieser Haptoglobin-Hb Komplex wird dem retikuloendotheliale System zugeführt. Bei starker und langanhaltender Hämolyse wird dieses System gesättigt und freie Hb-Dimere zirkulieren im Blutkreislauf. Eine Schlitzmembran in den Glomeruli der Nieren verhindert einen Übertritt von Proteinen, die ein Gewicht von 70 kDa überschreiten. Freie Hb-Dimere unterschreiten diesen Wert deutlich und können so frei in der Niere filtriert werden, wodurch es sowohl zu einer direkten Schädigung der Tubuluszellen durch oxidativen Stress als auch zu einer Obstruktion distaler Nephronabschnitte durch Hämoglobinbestandteile kommt (Billings et al. 2011),(Jaenike 1967). Beide schädlichen Mechanismen werden durch ein saures pH-Milieu verstärkt. Daher schlugen Haase et. al. eine Infusion mit Natriumbikarbonat während Einsatz einer HLM zu einer Nephroprotektion vor (Haase et al. 2007).

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

In die Studie wurden von September 2011 bis März 2012 25 Patienten eingeschlossen, die sich in der Klinik für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen einer Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterziehen mussten. Es handelte sich um eine kontrollierte randomisierte Studie. Die Studie fand auf den Grundlagen der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärzteverbandes statt. Ein entsprechender Ethikantrag wurde genehmigt (Aktenzeichen 14/11/13). Die Patienten wurden gemäß den Richtlinien der Ethikkommission über die Studie aufgeklärt, willigten freiwillig schriftlich ein und wurden in zwei Gruppen randomisiert. In der Untersuchungsgruppe (TCSS) wurden fünf Operationen mit aortokoronaren Bypass, zwei Operationen mit Klappenersatz und drei kombinierte Eingriffe (n = 10) und in der Kontrollgruppe (K) drei Operationen mit aortokoronaren Bypass, zwei Operationen mit Klappenersatz und zehn kombinierte Eingriffe durchgeführt (n = 15).

3.2 Akustisch kontrollierte Blutabsaugevorrichtung

In die Kontrollgruppe (K) wurden 15 Patienten mit einer Operation mit HLM eingeschlossen (HL 20, Jostra, München, Deutschland; Schlauchset und FX25R Oxygenator Terumo, Tokio, Japan; Perikardsauger: Hex Handle Adult Sump Sucker, NovoSci, Conroe, USA; Vent: Ventrikular vent catheter, Sorin Group, Mailand, Italian).

In die Untersuchungsgruppe wurden 10 Patienten mit einer Operation mit HLM eingeschlossen und die gleichen Komponenten der HLM wie in der Kontrollgruppe verwandt, zusätzlich kam die erste Version einer akustisch kontrollierten Blutabsaugevorrichtung (TCSS) zur Anwendung (Abb. 2).

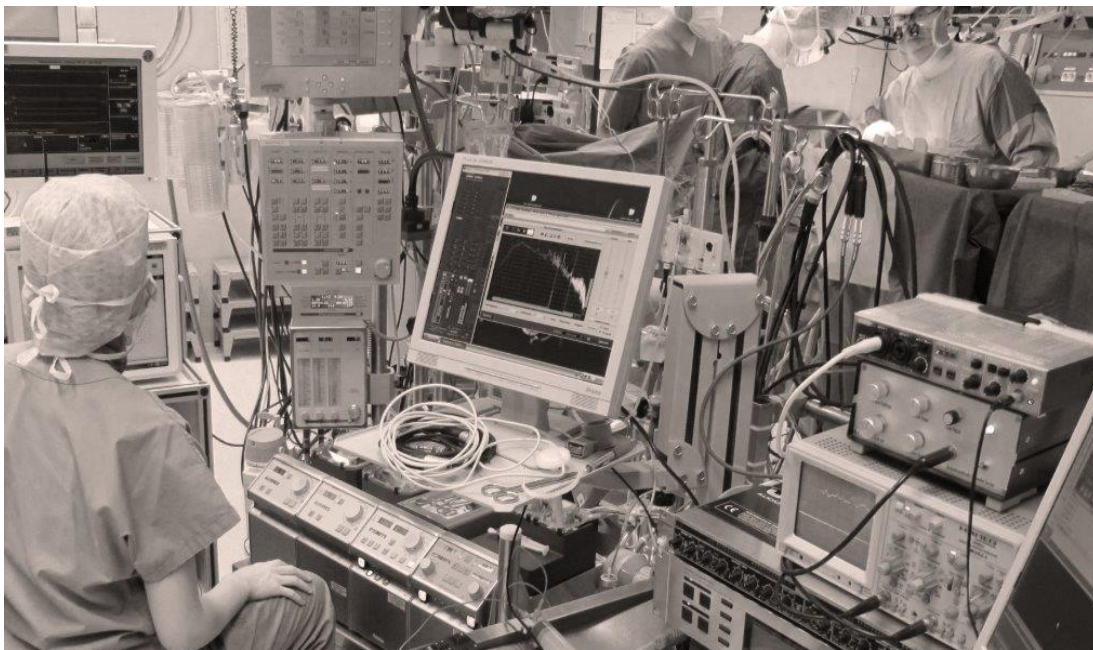
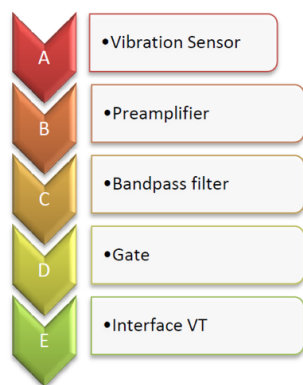


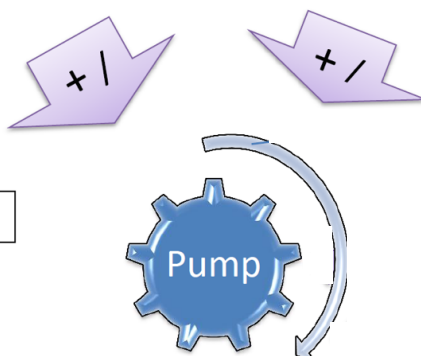
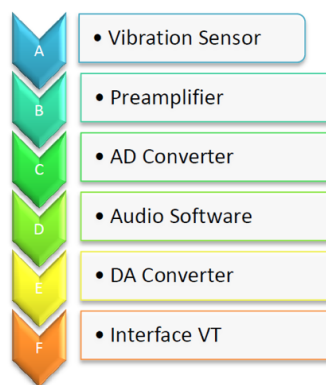
Abbildung 2 Herz-Lungen-Maschine mit akustisch kontrollierter Blutabsaugvorrichtung (TCSS)

Bei der TCSS handelte es sich um den identischen Perikard-Handsauger, der allerdings über einen im Schaft integrierten Sensor Vibrationen, die bei forciertem Saugen entstehen, detektiert. Es ist davon auszugehen, dass durch zunehmende Strömungsveränderungen (z. B. an Kanten und durch eine Durchmischung von Blut und Luft) hochfrequente Schwingungen (Turbulenzen) entstehen. Diese Signale werden in einem Piezo-Kristall in elektrische Spannung umgewandelt und über ein abgeschirmtes Kabel an die Steuereinheit weitergegeben. In einem ersten Schritt wird das Signal bei hohem Eingangswiderstand (200 Megaohm) vorverstärkt. Danach durchläuft das Signal einen steilflankigen Bandpassfilter, der Signale unterhalb und oberhalb eines Durchlassbereichs filtert und so nur Signale eines bestimmten Frequenzbandes passieren lässt (FFT 15-19 kHz) (Ultracurve pro, Behringer, Willich, Deutschland). Dieses Signal passiert ein Gate, welches eine Mindestsignalstärke definiert, um akustische Artefakte zu eliminieren. Durch einen nachgeschalteten Kompressor (Ultracurve, Behringer, Willich, Deutschland) wird die Signaldynamik verändert, um die Reaktionsstärke der Pumpensteuerung zu optimieren (Abb. 3). Insgesamt wird so durch dieses aufbereitete Steuersignal die Motorspannung und damit die Umdrehungszahl der Rollerpumpe der HLM modifiziert. Beim Auftreten von Vibrationen durch forciertes turbulentes Ansaugen des Blutes wird so die Umdrehungszahl der Rollerpumpe reduziert, bis keine Vibrationen mehr detektiert werden.

Hardware Solution



Software Solution



Modifying pumprate

Acoustically Controlled Sucker
Friedrich University Medicine
Göttingen, Germany

Abbildung 3 Schematische Darstellung der Pumpensteuerung der TCSS mit freundlichen Genehmigung von Dr. Martin Friedrich

3.3 Anästhesie

Die Narkoseführung erfolgte nach Standard der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Zur Prämedikation wurde bei Bedarf Midazolam (Rotexmedica GmbH, Trittau, Deutschland) verwendet. Die Einleitung der Narkose erfolgte mit 100–200 µg Sufentanil (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien) und 0-6 mg Midazolam. Als Muskelrelaxans wurden 0,9 mg / kg Körpergewicht Rocuronium (Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland) verwendet. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Sevofluran (AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, USA) und 1 µg / kg Körpergewicht Sufentanil. Zur Optimierung der Hämodynamik des Patienten erfolgte eine differenzierte Katecholamintherapie (Dobutamin (Hameln pharmaceuticals gmbh, Hameln, Deutschland), Arterenol (Sanofi, Paris, Frankreich)). Es erfolgte eine kontinuierliche Natriumbikarbonat-Gabe (15 ml / h, Natriumbicarbonat 8,4 %, B. Braun Melsungen, Deutschland) über die gesamte Dauer der Operation.

3.4 Extrakorporale Zirkulation

Nach medianer Sternotomie, Präparation des operativen Zielgebietes und systemischer Antikoagulation (500 IE / kg Körpergewicht Heparin (Rotexmedica GmbH, Trittau, Deutschland), *Activated Clotting Time* (ACT) von mehr als 400 Sekunden) erfolgte der Anschluss an die HLM. Die Körpertemperatur des Patienten wurde dabei regelhaft auf 32 ° - 34 ° Celsius gesenkt. Nach Kardioplegie des Herzens (Blutkardioplegie nach Buckberg, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) erfolgte der eigentliche chirurgische Eingriff am Herzen. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde die errechnete Protamindosis (MEDA Pharma, Solna, Schweden) appliziert, um die ACT wieder unterhalb von 130 Sekunden zu senken. Danach wurde die Körpertemperatur wieder auf 36 ° - 37 ° C angehoben.

3.5 Aufbereitung der Aufzeichnungen der Operationen

Alle Operationen wurden auf einem Digital Camcorder (DCR-TRV210E Pal, Sony, Tokio, Japan; Speichermedium: 60 min Digital 8, TDK, Tokio, Japan) aufgezeichnet, wobei der Kameraausschnitt das Operationsfeld aus der Sicht des Chirurgen darstellte.

Diese Aufzeichnung ermöglichte das Vermessen der Sauger-Einsatzdauer und der aus dem Einsaugen des Blutes resultierenden Turbulenzen der verschiedenen Perikardsauger.

Der Ton wurde über ein ultralineaes Messmikrofon (1 Meter Abstand; ECM8000, Behringer, Willich, Deutschland) aufgezeichnet. Die Tonaufnahme erfolgte mit standardisierter Verstärkung ohne Modulation von Frequenz oder Dynamik auf identischen Audiosystemen. Für den Zuschnitt und die Wiedergabe der Videos wurde das Programm Magix Video Deluxe 2013 (Magix GmbH & Co. KGaA, Lübbecke, Deutschland) verwendet.

3.6 Perikardsauger

Das im OP-Feld abgesaugte Blut wurde nur während aufgehobener Gerinnung über die HLM ohne Aufbereitung zurückgeführt. Daraus ergibt sich ein Betrachtungszeitraum von Heparingabe bis zur Antagonisierung mit Protamin.

Bei allen 25 Operationen wurde ein rot markierter Perikardsauger eingesetzt (Roter Sauger). Bei 12 von 25 Operationen wurde neben diesem ein zweiter, blau markierter Perikardsauger benötigt (blauer Sauger). In 15 der 25 Operationen wurde zusätzlich eine Drainage des linken Ventrikels eingesetzt (Vent). Diese wurde vor allem bei Operationen an den Herzklappen eingesetzt und entlastete die linke Herzkammer bzw. sorgte diese für eine zureichende Blutarmut im OP-Feld. Jeder dieser drei Sauger drainierte in ein gemeinsames

separates Blutreservoir. Da der zusätzliche chirurgische Sauger nicht in das separate Reservoir der HLM drainiert, wurde dessen Gebrauch nicht erfasst.

3.7 Einsatzdauer der Perikardsauger

Für jede Minute der Aufzeichnungen der Operationen wurde eine Dauer der Einsätze der verschiedenen Sauger (s / min) und die daraus resultierenden Qualitäten der Turbulenzen erfasst. Die „Einsatzdauer“ wurde festgelegt als Zeitpunkt, ab dem einer der Perikardsauger Kontakt zum Blut im Operationsgebiet hatte bis zu dem Zeitpunkt, in dem der Perikardsauger vom Operateur wieder entfernt wurde und so kein Kontakt zum Blut mehr bestand. Daraufhin wurde erfasst, wann es innerhalb der Einsatzdauer der Perikardsauger zu Turbulenzen durch forciertes Einsaugen des Blutes kam. Für die Intensität der Turbulenzen, mit der die verschiedenen Perikardsauger das Blut aus dem Operationsfeld entfernten, wurden drei verschiedene Qualitäten festgelegt (s. u.): Niedriglevel-Turbulenzen, Intermediärlevel-Turbulenzen und Hochlevel-Turbulenzen. Die Zeiten, in der Perikardsauger eingesetzt wurden, jedoch keine messbaren Turbulenzen verursachten, wurden als „Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen“ bezeichnet.

3.8 Zuordnung zu den Turbulenz-Leveln

Die Wiedergabe der Tonaufzeichnungen erfolgte mit dem Lautsprechersystem Z506 5.1 der Firma Logitech. In jedes Video wurde zuerst als Referenzton ein 60-Dezibel (dB)-Ton eingefügt. Die Grenzbereiche wurden für Niedriglevel-Turbulenzen bis einschließlich 70 dB, für Intermediärlevel-Turbulenzen im Bereich zwischen 71 bis 78 dB und für Hochlevel-Turbulenzen oberhalb 78 dB festgelegt. Die Auswertung erfolgte durch Readjustieren der 60-dB-Referenzpegels (Lautheitsmeter SL 400, Voltcraft, Hirschau, Deutschland, Kalibrator: SLC-100, Voltcraft, Hirschau, Deutschland). Das für den Zuschnitt und die Wiedergabe verwendeten Programm Magix Video Deluxe 2013 ermöglichte eine Farbcodierung der Frequenzspektren.

Parallel wurden zur Zuordnung zu den drei Qualitäten das Programm FFT Plot (ONYX Apps, Version 1.2.1) verwendet. Die drei Qualitäten der Turbulenzen lagen in unterschiedlichen Frequenzspektren: Hochlevel-Turbulenzen lagen in einem höheren Spektrum (bis zu 19 Kiloherz (kHz)) als Intermediärlevel- bzw. Niedriglevel-Turbulenzen (bis zu 15 - 17 kHz) (Abb. 4). Abschließend wurde Einsatzdauer mit messbaren Turbulenzen und Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen ins Verhältnis zur gesamten Einsatzdauer gesetzt.

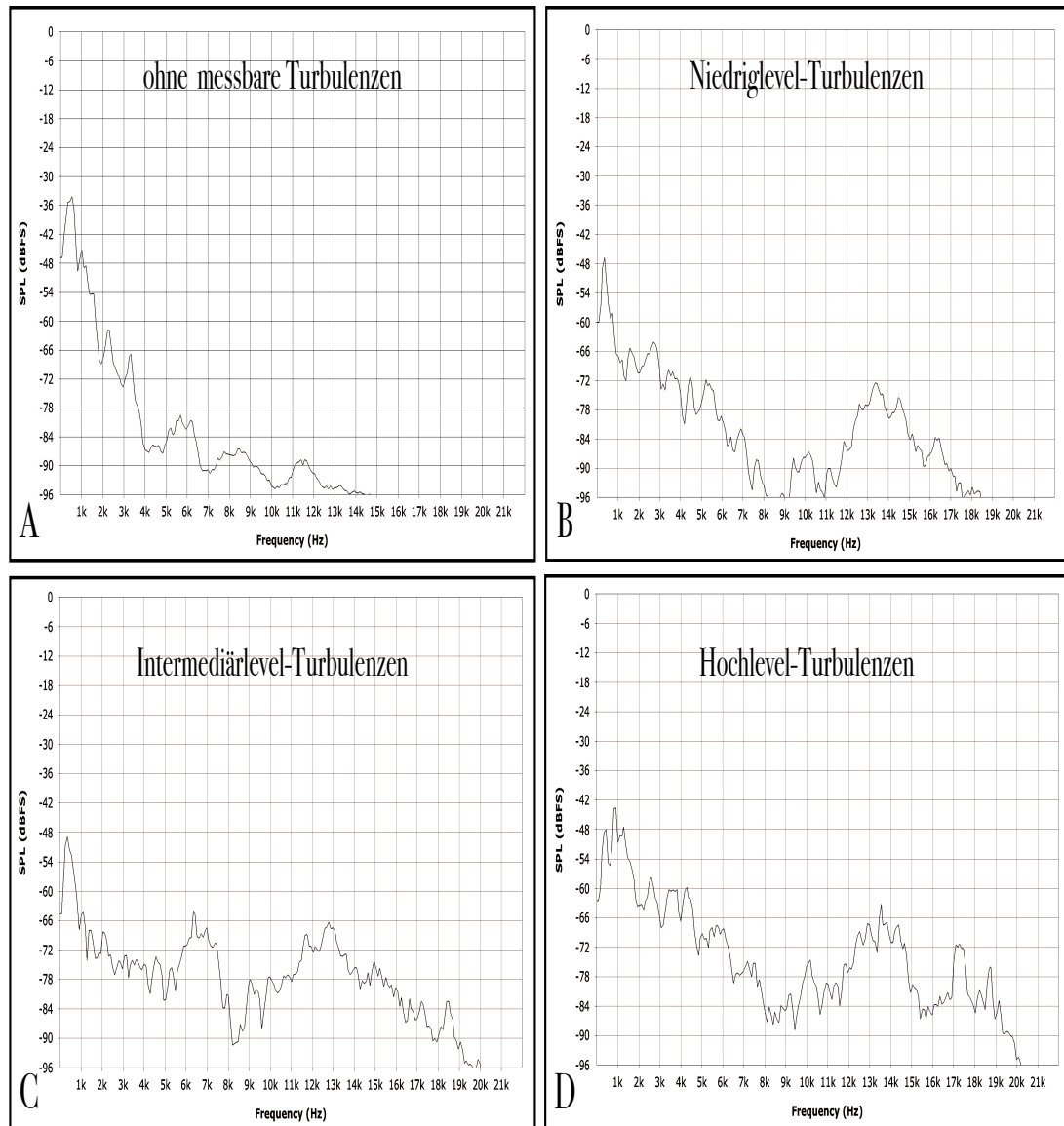


Abbildung 4 Darstellung der Frequenzspektren ohne messbare Turbulenzen (A), mit Niedriglevel-Turbulenzen (B), mit Intermediärlevel-Turbulenzen (C) und mit Hochlevel-Turbulenzen (D)

3.9 Hämolysparameter

Nach Narkoseeinleitung sowie 15 Minuten nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde freies Hämoglobin im Plasma nach der Methode der 3-Wellenlänge Direktphotometrie (415 / 380 / 450 nm) nach Harboe (Photometer 5010 V5, Robert Riele, Berlin, Deutschland) bei 37 ° C gegen Natriumbicarbonat bestimmt.

3.10 Blutausstriche

3.10.1 Entnahmezeitpunkte der Blutausstriche

Zu vier verschiedenen Zeitpunkten wurden Blutausstriche präpariert: Nach Narkoseeinleitung, nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation und vier Stunden nach Ende der Operationen wurden Ausstriche angefertigt. Zusätzlich wurden Ausstriche aus dem Reservoirs der Perikardsauger der HLM angefertigt.

3.10.2 Anfertigung der Blutausstriche

Ein EDTA Blutropfen wurde durch ein geschliffenes Ausziehglass zu einem Ausstrich gezogen und für zwei Stunden luftgetrocknet. Die Färbung wurde nach Pappenheim durchgeführt: die Ausstriche wurden zuerst für fünf Minuten mit einer May-Grünwald-Lösung (Eosin–Methylenblau) inkubiert, mit bidestilliertem Wasser gespült, daraufhin mit einem Phosphat-Puffer für weitere drei Minuten versetzt und dann mit einer, im Verhältnis 1 / 10 mit destilliertem Wasser verdünnten, Giemsa-Lösung (Azur–Eosin) überschichtet. Die Ausstriche wurden abschließend nach 15 Minuten erneut mit Phosphat-Puffer abgespült und luftgetrocknet.

3.10.3 Morphologische Untersuchung der Blutausstriche

Zur Untersuchung der Blutbilder wurde das Mikroskop BH2 (Olympus, Tokio, Japan) verwendet. Es wurden in jedem Blutausstrich der mittlere Erythrozytendurchmesser von 10 roten Blutkörperchen aus 10 Blickfeldern gemessen sowie innerhalb der selben Blickfelder Thrombozyten nach Zellzahl deskriptiv ausgewertet. Des Weiteren wurden 100 Zellen der weißen Reihe differenziert.

3.11 Statistische Erhebung der Daten

Die Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel (Microsoft, Redmond (Washington), USA) Version 15.16 gesammelt. Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit dem Programm Statistica Version 10 (StatSoft, Tulsa (Oklahoma), USA). An beschreibender Statistik wurden absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten, Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Median, Minimum und Maximum bestimmt. Als Signifikanzprüfung wurden 2 Stichproben T-test bzw. Chi2-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p=0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Beschreibung der Studiengruppen

Im Gesamtkollektiv befanden sich vorwiegend Männer ($n = 20$, 80 %). In der Untersuchungsgruppe waren alle Patienten männlich, während in der Kontrollgruppe 2 / 3 der Patienten männlich waren. Im Durchschnitt war das Gesamtkollektiv 69,4 Jahre alt. In der Untersuchungsgruppe waren die Patienten jünger als in der Vergleichsgruppe ($64,6 \pm 13,9$ Jahre vs. $72,7 \pm 8,6$ Jahre; $p = 0,085$). Der Body Mass Index (BMI) in der Untersuchungsgruppe war höher als in der Kontrollgruppe ($28 \pm 1,9$ kg / m² vs. $26,9 \pm 5,6$ kg / m²; $p = 0,55$).

4.2 Einsatzdauer Herz-Lungen-Maschine

In beiden Studiengruppen war die Dauer der extrakorporalen Zirkulation durch Einsatz einer HLM vergleichbar: Es wurde eine kürzere Einsatzdauer in der Untersuchungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen ($149,3 \pm 47,1$ min vs. $165,4 \pm 60,5$ min; $p = 0,485$).

4.3 Gesamte Einsatzdauer der verschiedenen Sauger

In beiden Studiengruppen wurde der rote Perikardsauger (roter Sauger) in jeder untersuchten Operation eingesetzt, woraus pro Operation eine geringgradig längere Einsatzdauer in der Untersuchungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe resultierte ($59,3 \pm 51,3$ min vs. $57 \pm 24,5$ min; $p = 0,884$). Ein blauer Perikardsauger (blauer Sauger) wurde in der Untersuchungsgruppe bei 7 von 10 Operationen und in der Kontrollgruppe bei 5 von 15 Operationen eingesetzt. Hieraus ergab sich pro Operation eine Einsatzdauer von 6,6 Minuten in der Untersuchungsgruppe und von 3 Minuten in der Kontrollgruppe ($6,6 \pm 8,4$ min vs. $3 \pm 6,9$ min; $p = 0,247$). Eine Drainage des linken Ventrikels (Vent) wurde in der Untersuchungsgruppe bei 5 von 10 Operationen und in der Kontrollgruppe bei 10 von 15 Operationen verwendet. Es resultierte eine für die Untersuchungsgruppe kürzere Einsatzdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe ($63 \pm 69,5$ min vs. $73,5 \pm 70,2$ min; $p = 0,715$) (Abb. 5).

Einsatzdauer der verschiedenen Perikardsauger

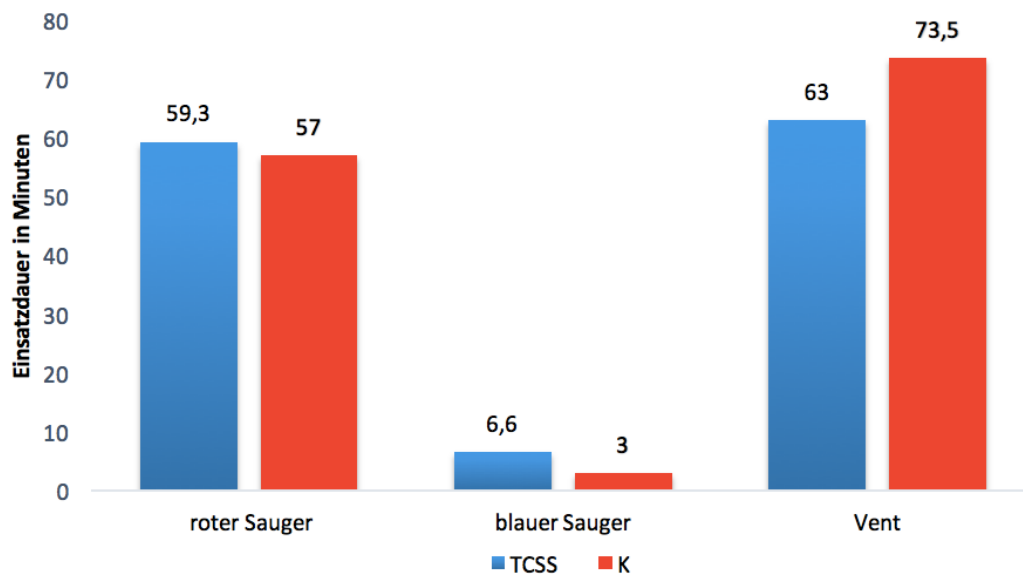


Abbildung 5 Einsatzdauer der verschiedenen Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

4.4 Einsatzdauer der Perikardsauger ohne messbare Turbulenzen

Beim roten Perikardsauger wurde in der Untersuchungsgruppe ein signifikant größerer Anteil an Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt ($46,68 \pm 18,6\%$ vs. $15,11 \pm 5,73\%$; $p = 0,001$) (Abb. 6). Ebenso wurde beim blauen Perikardsauger in der Untersuchungsgruppe ein signifikant größerer Anteil an Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen ($47,5 \pm 20,11\%$ vs. $8,5 \pm 7,02\%$; $p = 0,002$) (Abb. 7). Beim Vent war der Anteil der Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen an der gesamten Einsatzzeit in der Untersuchungsgruppe nicht signifikant größer als in der Kontrollgruppe ($84,89 \pm 18,07\%$ vs. $56,29 \pm 39,09\%$; $p = 0,149$) (Abb. 8).

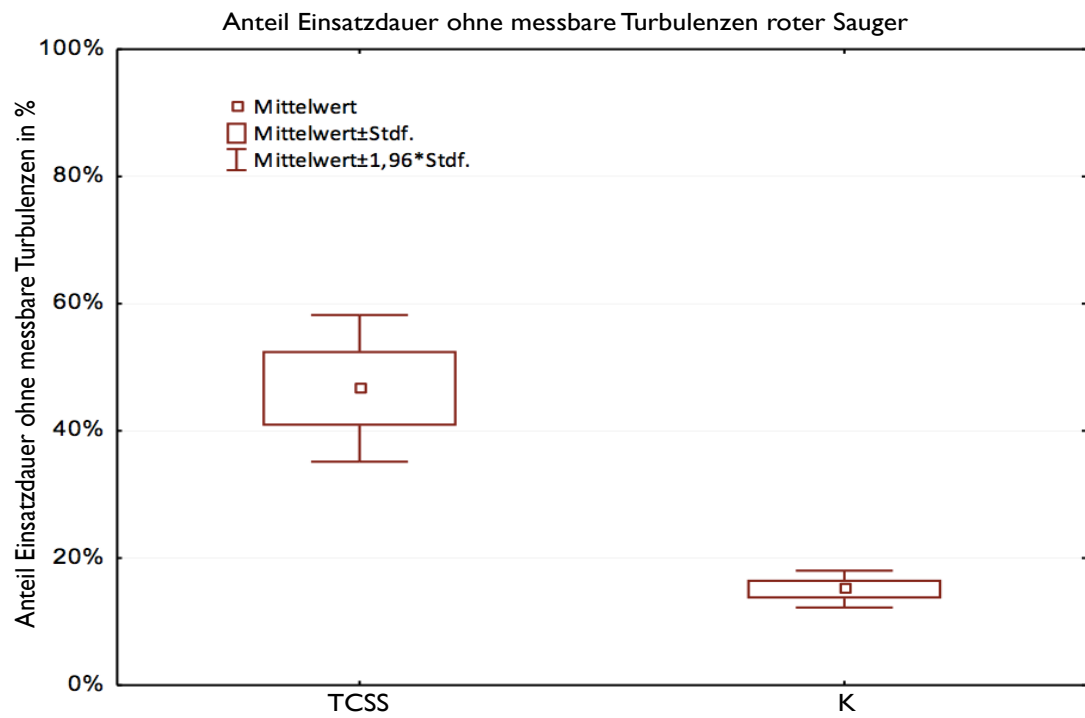


Abbildung 6 Anteil Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer roter Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

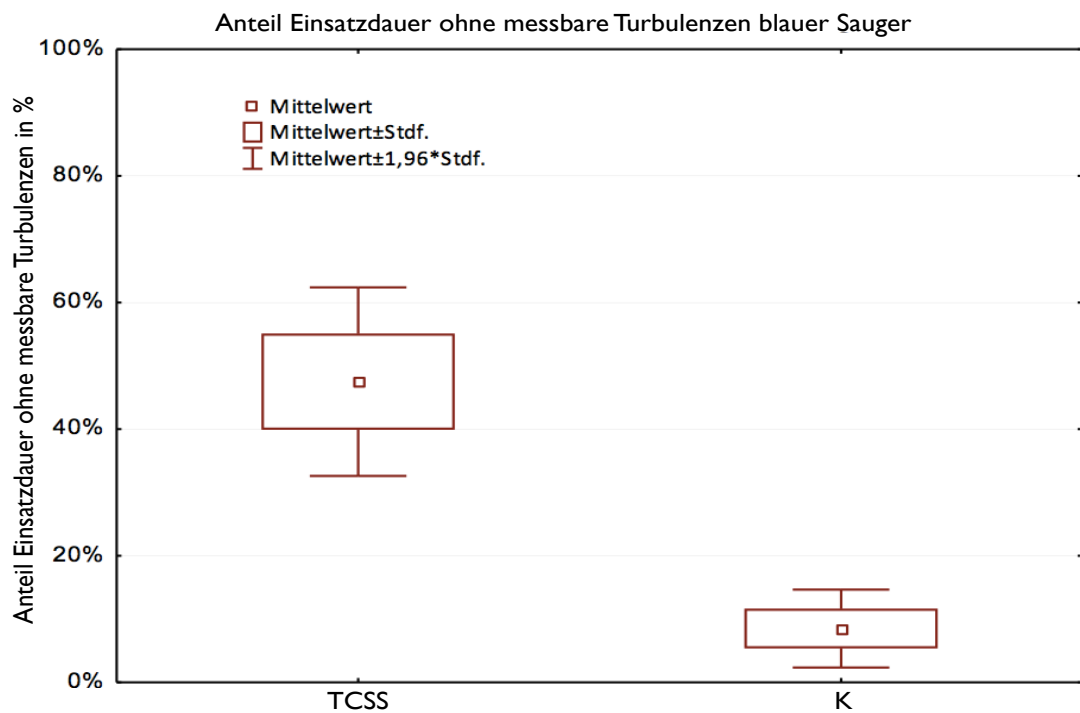


Abbildung 7 Anteil Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer blauer Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

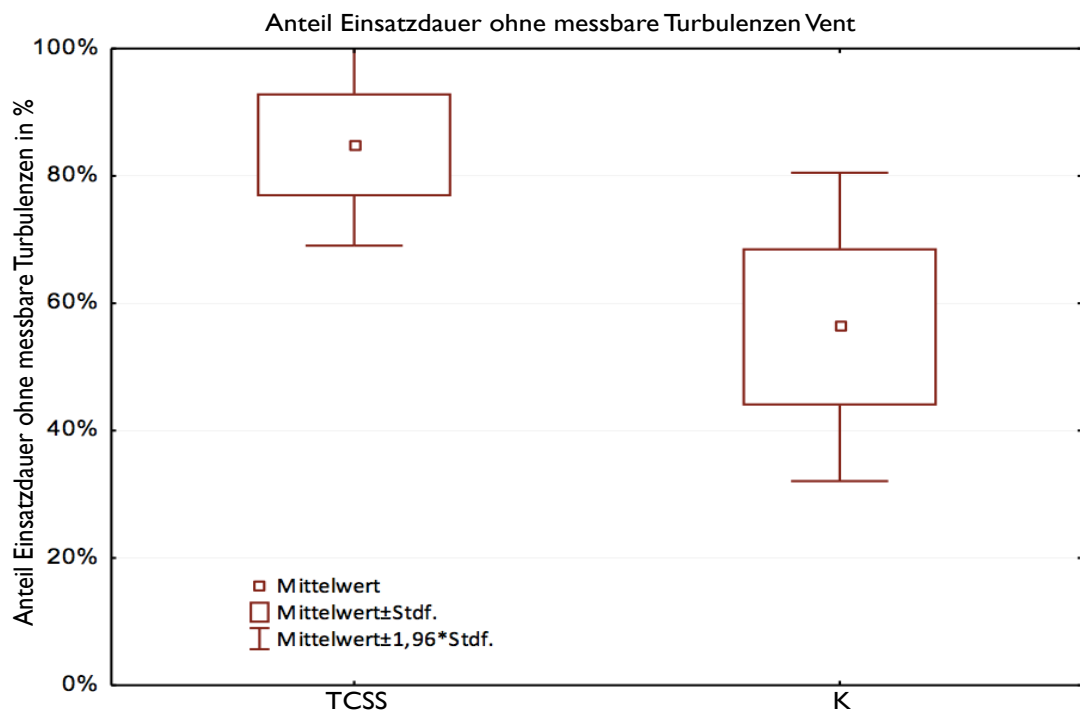


Abbildung 8 Anteil Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer Vent für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

4.5 Einsatzdauer der Perikardsauger mit messbaren Turbulenzen

4.5.1 Turbulenzen im roten Perikardsauger

In der Untersuchungsgruppe waren beim roten Perikardsauger Niedriglevel-Turbulenzen signifikant weniger zu beobachten als in der Kontrollgruppe ($18,46 \pm 12,64$ % vs. $32,58 \pm 14,89$ %; $p = 0,022$) (Abb. 9). Intermediärlevel-Turbulenzen wurden in der Untersuchungsgruppe ebenfalls weniger gemessen als in der Kontrollgruppe ($29,27 \pm 19,42$ % vs. $36,70 \pm 10,42$ %; $p = 0,226$) (Abb. 10). Auch Hochlevel-Turbulenzen waren in der Untersuchungsgruppe geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe ($5,59 \pm 4,66$ % vs. $15,60 \pm 11,15$ %; $p = 0,014$) (Abb. 11).

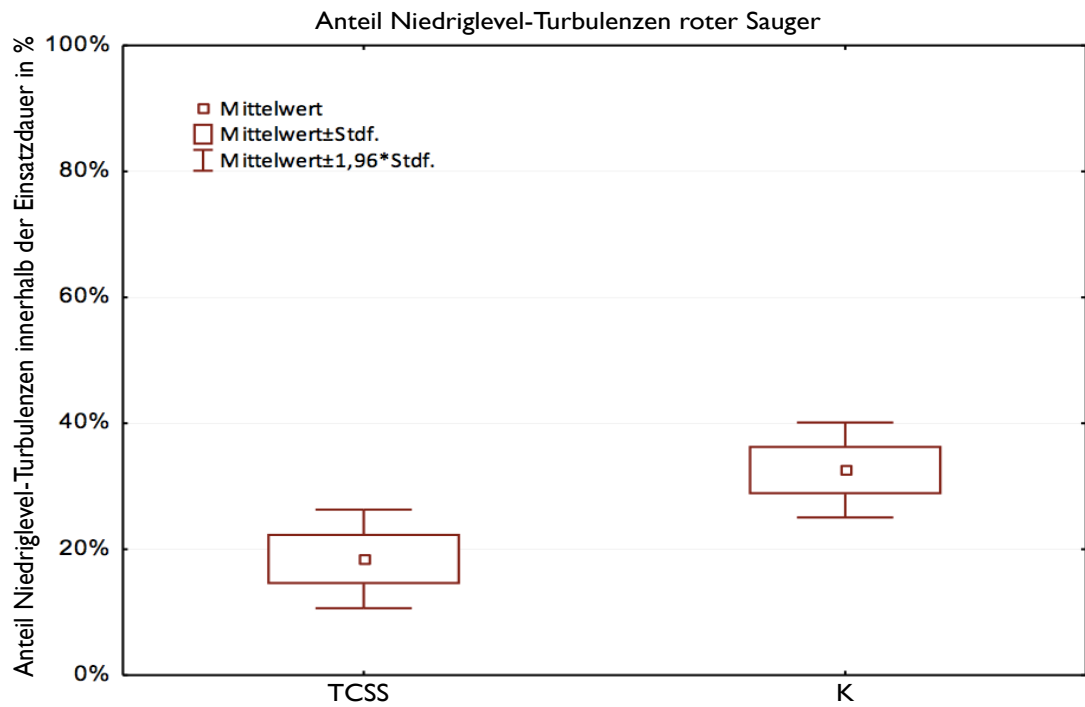


Abbildung 9 Anteil Einsatzdauer mit Niedriglevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im roten Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

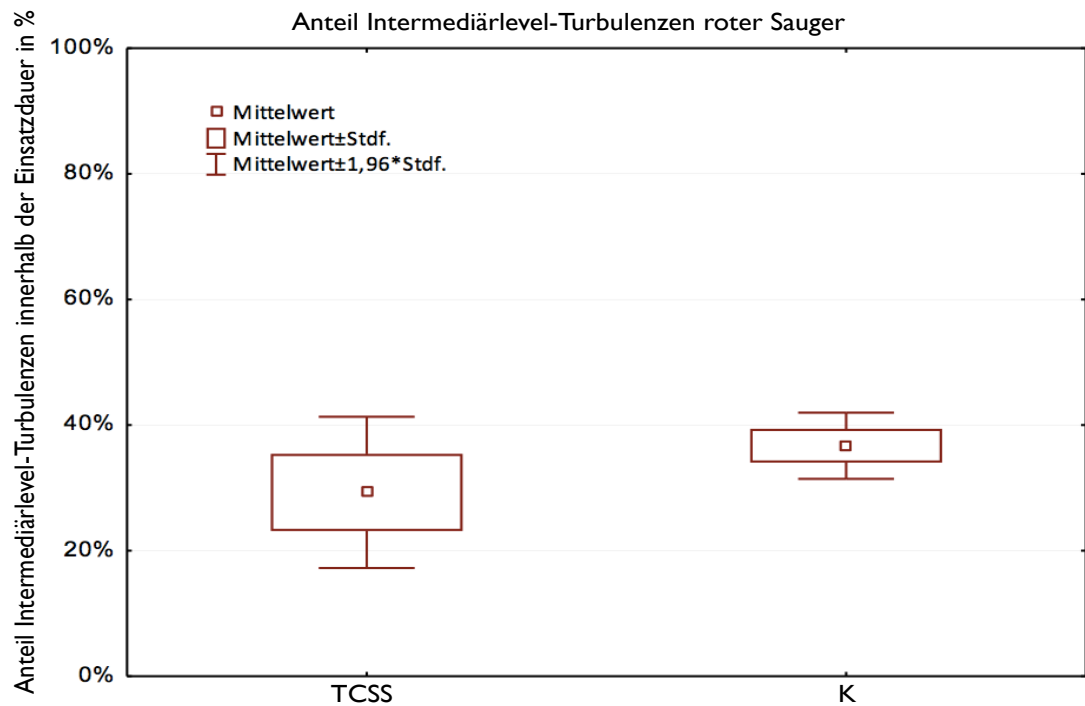


Abbildung 10 Anteil Einsatzdauer mit Intermediärlevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im roten Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

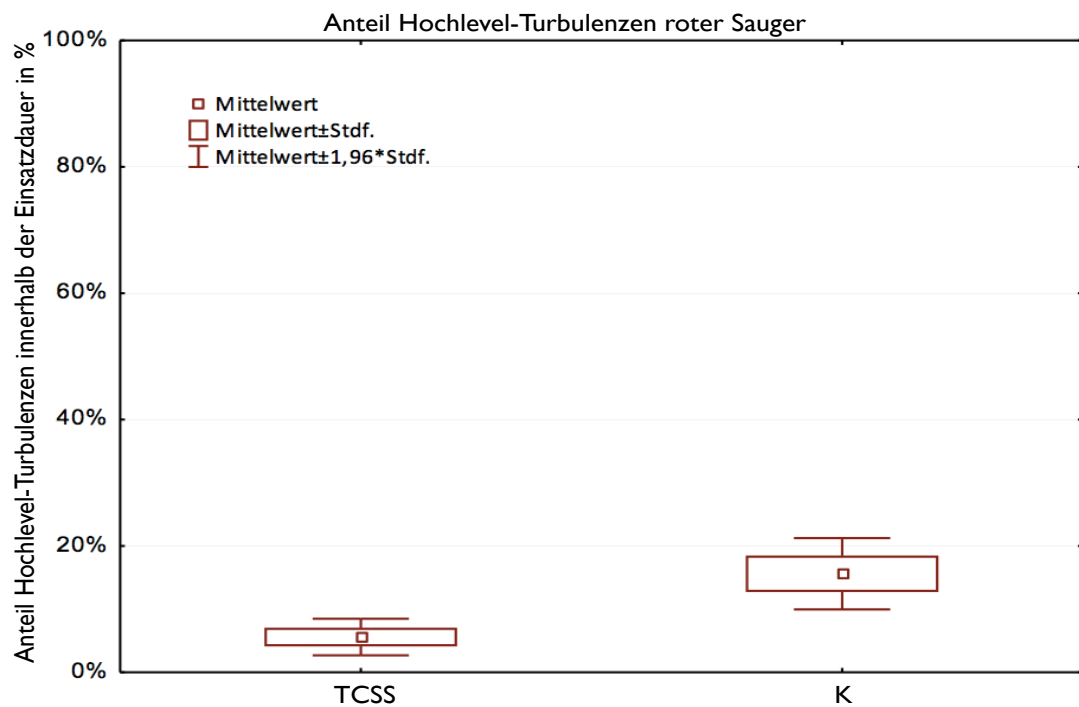


Abbildung 11 Anteil Einsatzdauer mit Hochlevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im roten Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

4.5.2 Turbulenzen im blauen Perikardsauger

In der Untersuchungsgruppe waren beim blauen Perikardsauger Niedriglevel-Turbulenzen weniger zu beobachten als in der Kontrollgruppe ($20,03 \pm 17,28\%$ vs. $46,98 \pm 34,55\%$; $p = 0,103$) (Abb. 12). Intermediärlevel-Turbulenzen wurden in der Untersuchungsgruppe geringer festgestellt als in der Kontrollgruppe ($27,33 \pm 20,17\%$ vs. $28,68 \pm 16,98\%$; $p = 0,906$) (Abb. 13). Auch Hochlevel-Turbulenzen waren in der Untersuchungsgruppe geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe ($5,15 \pm 7,43\%$ vs. $15,84 \pm 18,65\%$; $p = 0,194$) (Abb. 14).

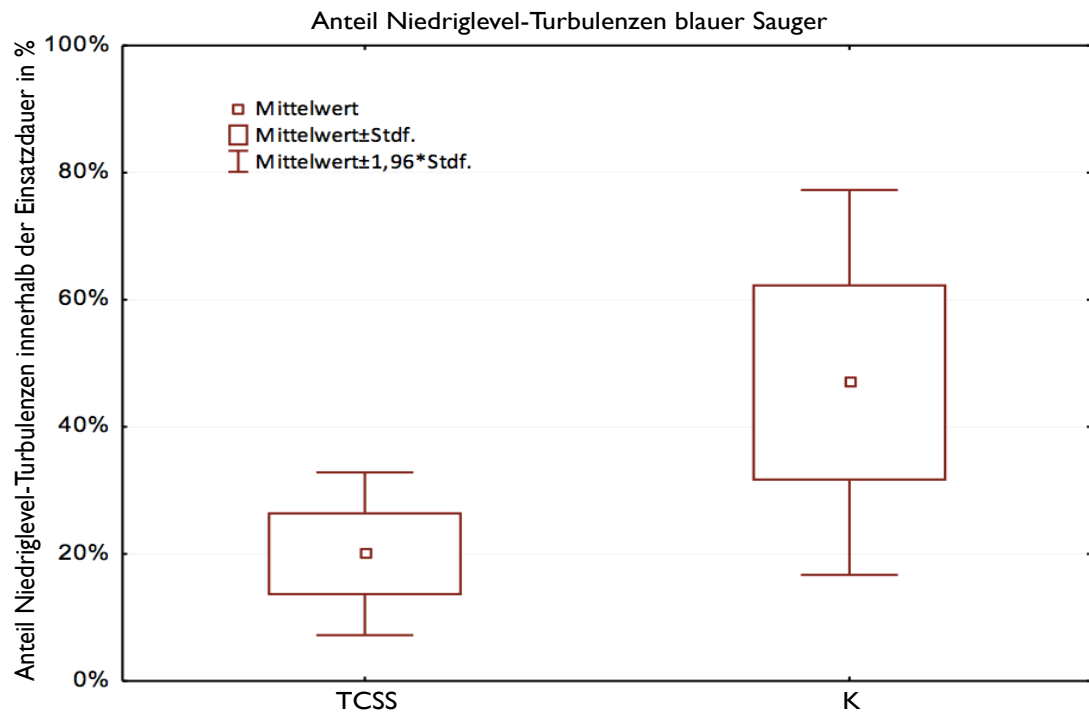


Abbildung 12 Anteil Einsatzdauer mit Niedriglevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im blauen Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

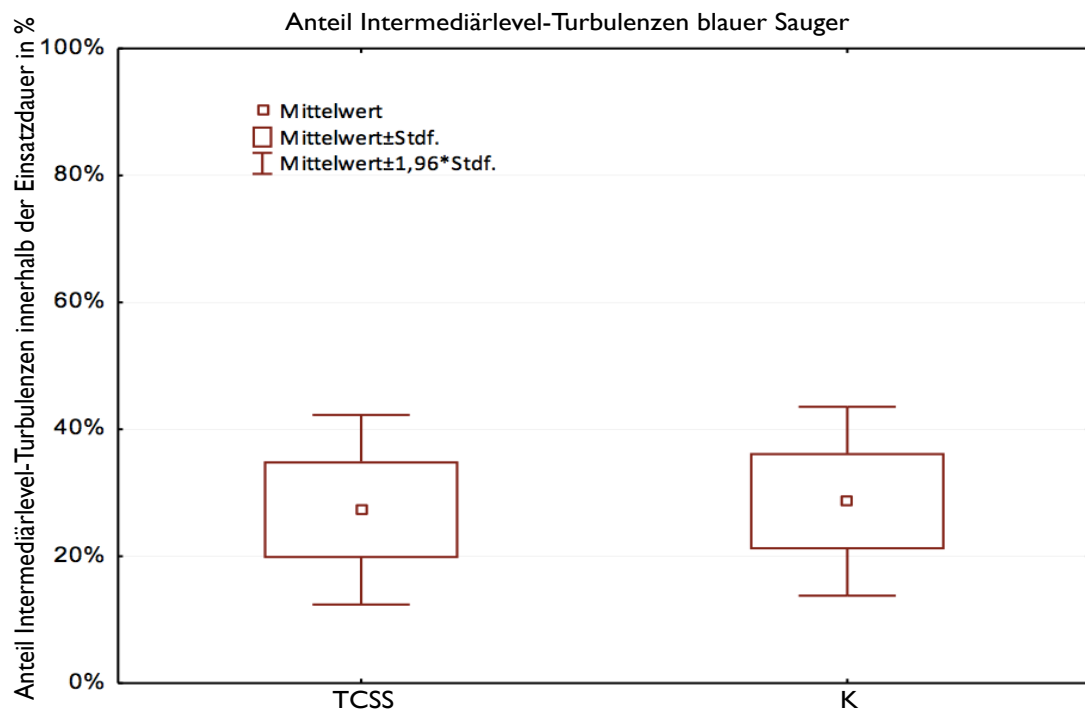


Abbildung 13 Anteil Einsatzdauer mit Intermediärlevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im blauen Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

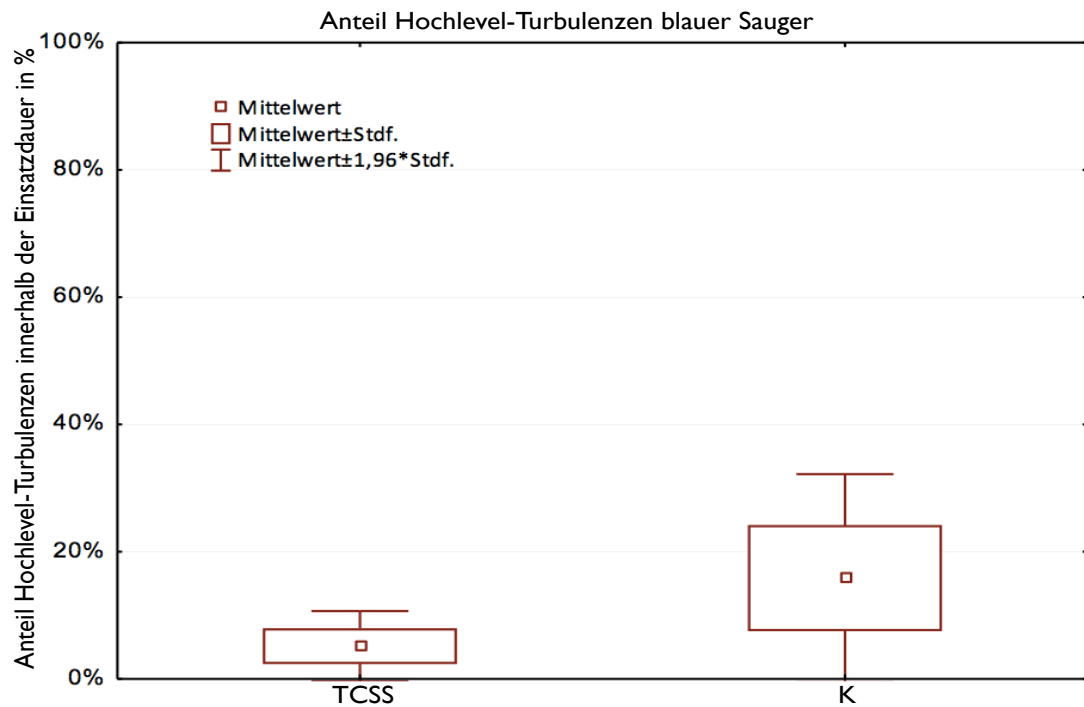


Abbildung 14 Anteil Einsatzdauer mit Hochlevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im blauen Perikardsauger für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

4.5.3 Turbulenzen in einer Drainage des linken Ventrikels

In der Untersuchungsgruppe waren bei der Drainage des linken Ventrikels (Vent) Niedriglevel-Turbulenzen weniger zu beobachten als in der Kontrollgruppe (0 % vs. $2,26 \pm 4,76$ %; $p = 0,318$) (Abb. 15). Intermediärlevel-Turbulenzen wurden ebenfalls in der Untersuchungsgruppe weniger gemessen als in der Kontrollgruppe ($14,84 \pm 17,83$ % vs. $36,87 \pm 35,03$ %; $p = 0,214$) (Abb. 16). Auch Hochlevel-Turbulenzen waren in der Untersuchungsgruppe geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe ($0,27 \pm 0,28$ % vs. $4,59 \pm 10,11$ %; $p = 0,365$) (Abb. 17).

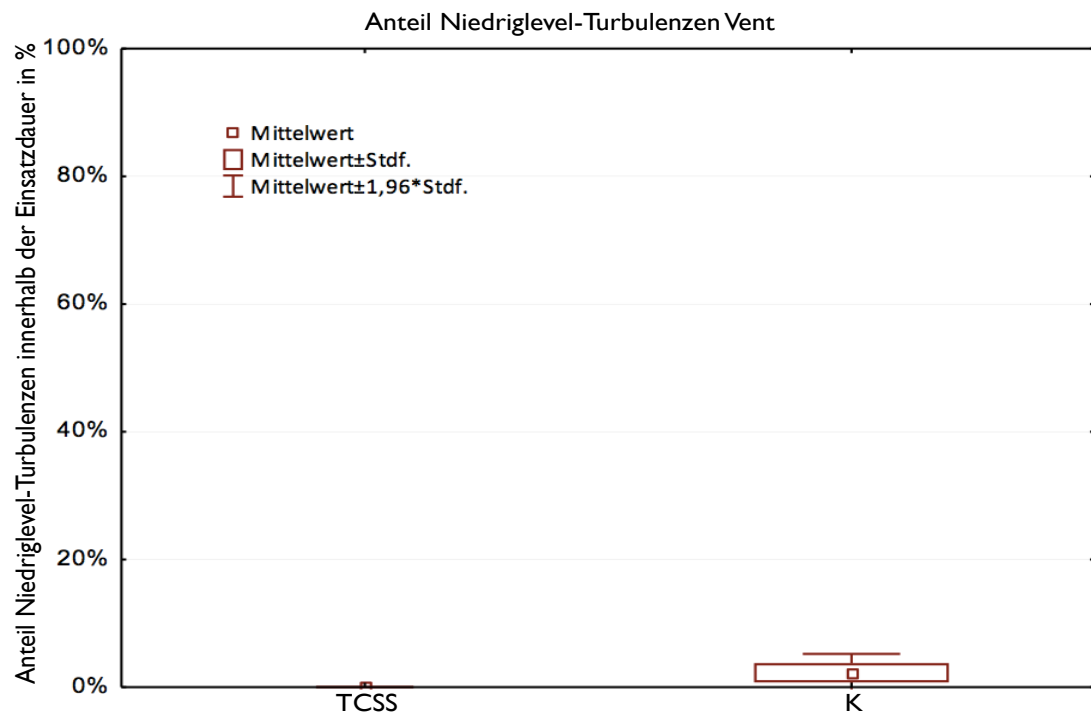


Abbildung 15 Anteil Einsatzdauer mit Niedriglevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im Vent für die Untersuchungs- (TCSS) und Kontrollgruppe (K)

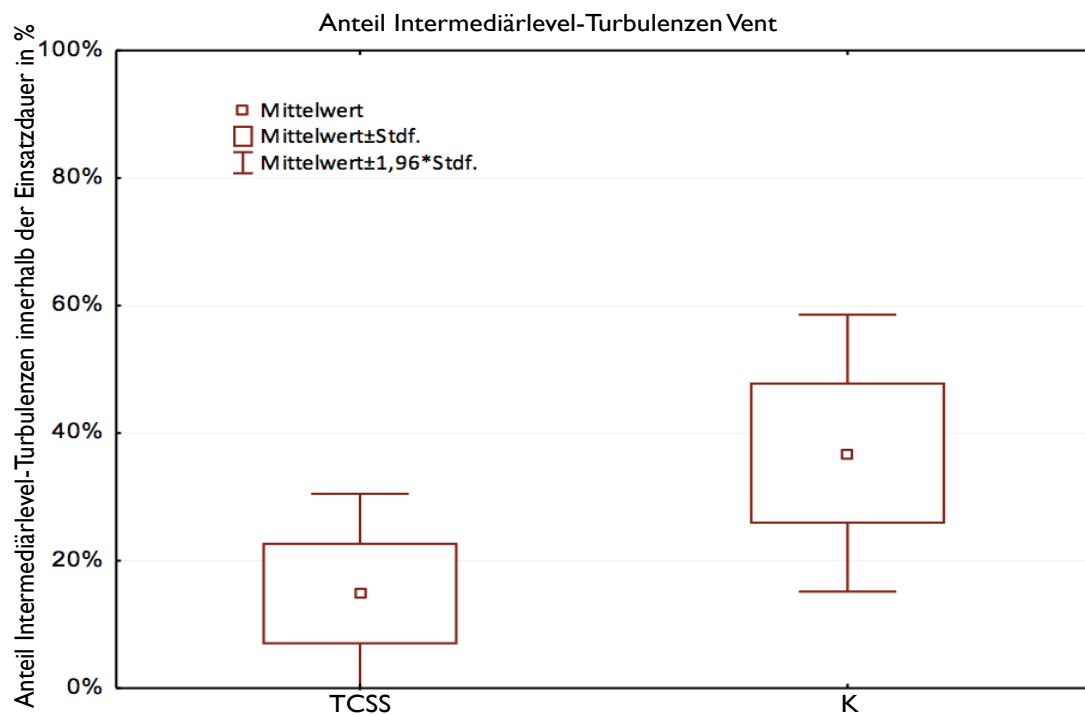


Abbildung 16 Anteil Einsatzdauer mit Intermediärlevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im Vent für die Untersuchungs- (TCSS) und Kontrollgruppe (K)

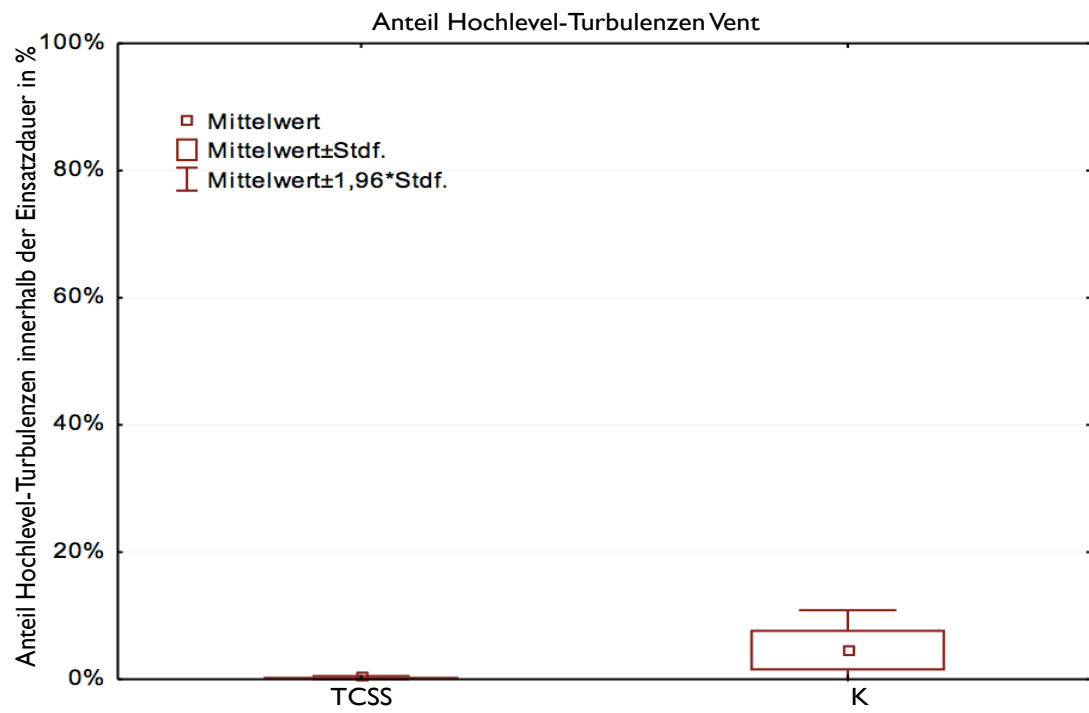


Abbildung 17 Anteil Einsatzdauer mit Hochlevel-Turbulenzen an der gesamten Einsatzdauer im Vent für die Untersuchungs- (TCSS) und Kontrollgruppe (K)

4.6 Untersuchungen zum freien Hämoglobin

Der Referenzbereich vom freien Hämoglobin im Plasma (fHb_p) wird im Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen unterhalb von 10 mg / dl als normwertig angegeben. Nach Narkoseeinleitung wurde ein Ausgangswert des fHb_p bestimmt („ fHb_p prä OP“), welcher in der Untersuchungsgruppe nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe gemessen wurde ($8,3 \pm 2,5$ mg / dl vs. 6 ± 3 mg / dl; $p = 0,068$). 15 Minuten nach Beendigung der extrakorporalen Perfusion wurde fHb_p gemessen („ fHb_p post OP“), welches ebenfalls in der Untersuchungsgruppe nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe war ($65,8 \pm 37,1$ mg / dl vs. $58,6 \pm 37,9$ mg / dl; $p = 0,658$) (Abbildung 18).

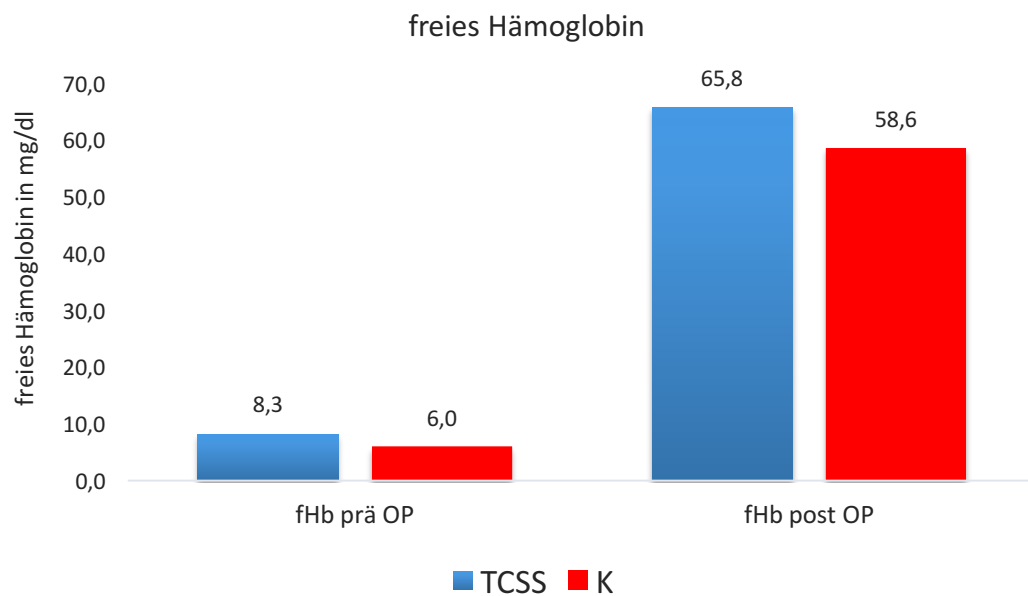


Abbildung 18 fHb_p (mg / dl) gemessen nach Narkoseeinleitung (fHb_p prä OP) und nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (fHb_p post OP) für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K). Ein signifikanter Gruppenunterschied ergab sich nicht.

4.7 Untersuchungen der Blutbilder

4.7.1 Mittlerer Erythrozytendurchmesser

Bezüglich des mittleren Durchmessers der Erythrozyten ergaben sich keine signifikanten Größenveränderungen zu den vier Entnahmezeitpunkten. Nach Narkoseeinleitung waren die Erythrozyten der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe annähernd gleich groß ($8,3 \pm 0,9 \mu\text{m}$ vs. $8,3 \pm 0,5 \mu\text{m}$; $p = 0,841$). 15 min nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation fanden sich zwar in der Untersuchungsgruppe kleinere Erythrozyten als in der Kontrollgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz ($8,1 \pm 0,7 \mu\text{m}$ vs. $8,4 \pm 0,5 \mu\text{m}$; $p = 0,238$). Vier Stunden nach Ende der Operationen fanden sich ebenfalls kleinere Erythrozyten in der Untersuchungsgruppe als der Kontrollgruppe, aber auch diese Unterschiede sind ohne statistische Signifikanz ($8,2 \pm 0,6 \mu\text{m}$ vs. $8,5 \pm 0,3 \mu\text{m}$; $p = 0,064$). In den Blutausstrichen aus dem Reservoir der Perikardsauger wurden ähnlich große Erythrozyten in der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe gemessen ($8,7 \pm 0,6 \mu\text{m}$ vs. $8,5 \pm 0,4 \mu\text{m}$; $p = 0,411$) (Abbildung 19).

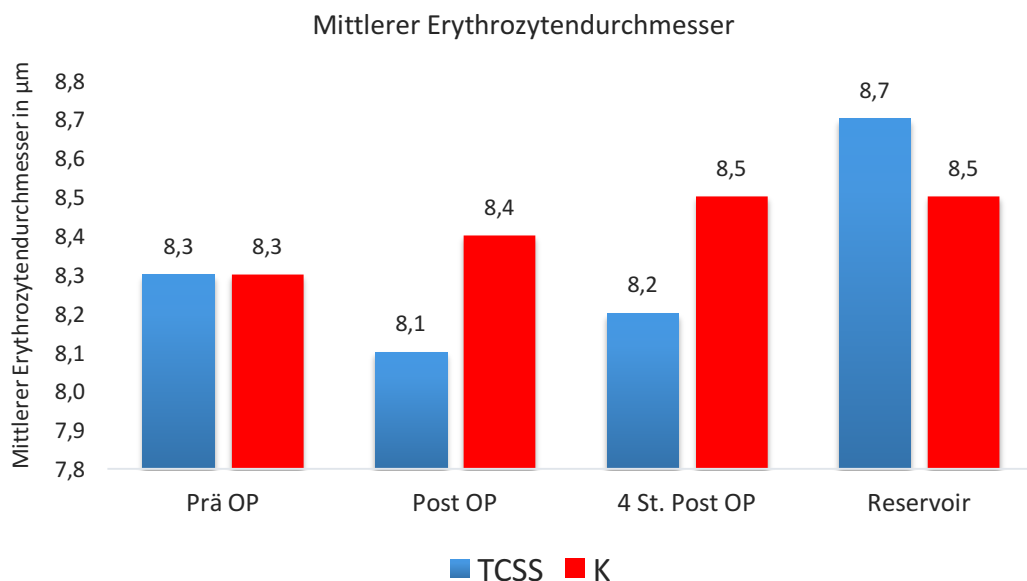


Abbildung 19 Mittlerer Erythrozytendurchmesser nach Narkoseeinleitung (Prä OP), nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (Post OP) und vier Stunden nach Ende der Operationen (4 St. Post OP) sowie aus dem Reservoir der Perikardsauger (Reservoir) für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K). Ein signifikanter Gruppenunterschied ergab sich nicht.

4.7.2 Leukozyten

Zu keinem der vier Entnahmezeitpunkte wich die Verteilung der differenzierten Leukozyten im Verlauf der Operationen innerhalb der beiden Gruppen signifikant voneinander ab. Segmentkernige Granulozyten, eosinophile Granulozyten, basophile Granulozyten und Monozyten waren in beiden Gruppen an allen vier Entnahmezeitpunkte innerhalb der Referenzwerte. Nach Narkoseeinleitung wurden in beiden Gruppen eine den Normwerten entsprechende Leukozytenverteilung gemessen. 15 min nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurden Lymphozyten in der Untersuchungsgruppe leicht vermindert ($20,1 \pm 7,5 \%$) und stabkernigen neutrophilen Granulozyten sowohl in der Untersuchungsgruppe als auch in der Kontrollgruppe erhöht bestimmt ($16,3 \pm 7,6 \%$ vs. $10,9 \pm 12,8 \%$). Vier Stunden nach Ende der Operationen waren in der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe Lymphozyten vermindert ($11,3 \pm 6,3\%$ vs. $11,2 \pm 7,4\%$) und stabkernigen neutrophilen Granulozyten erhöht ($15,6 \pm 8,1\%$ vs. $13,7 \pm 14,1\%$) (Abb. 20). In den Blutaussstrichen aus dem Reservoir der Perikardsauger waren in der Untersuchungsgruppe segmentkernigen neutrophilen Granulozyten leicht vermindert ($47,5 \pm 17,6 \%$) und stabkernigen neutrophilen Granulozyten sowohl in der Untersuchungsgruppe als auch in der Kontrollgruppe erhöht ($18 \pm 10,7 \%$ vs. $13,2 \pm 15,1 \%$) (Abb. 21).

Verteilung der differenzierten Leukozyten zu drei Zeitpunkten

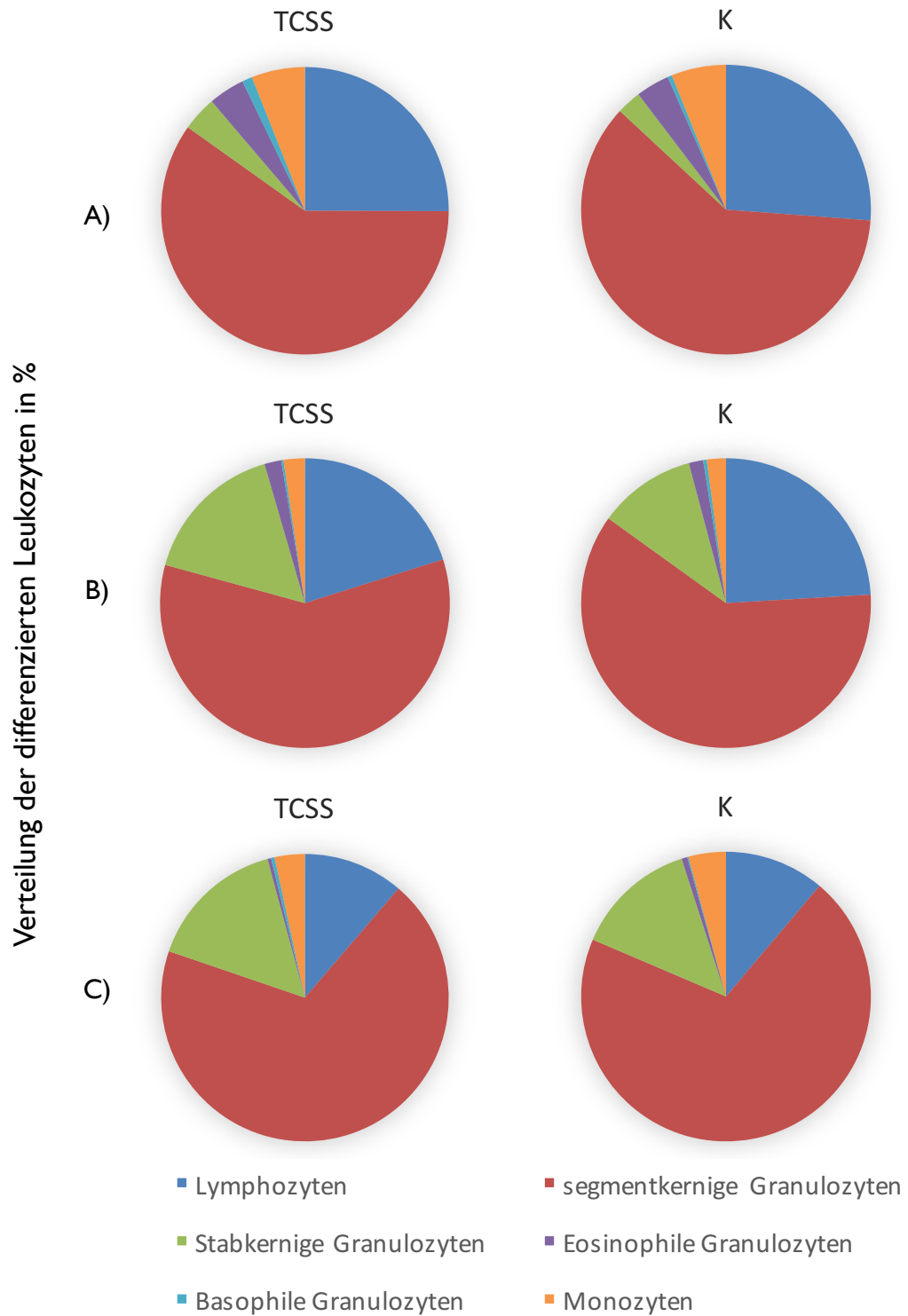


Abbildung 20 Verteilung der differenzierten Leukozyten nach Narkoseeinleitung (A), nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (B) und vier Stunden nach Ende der Operationen (C) für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

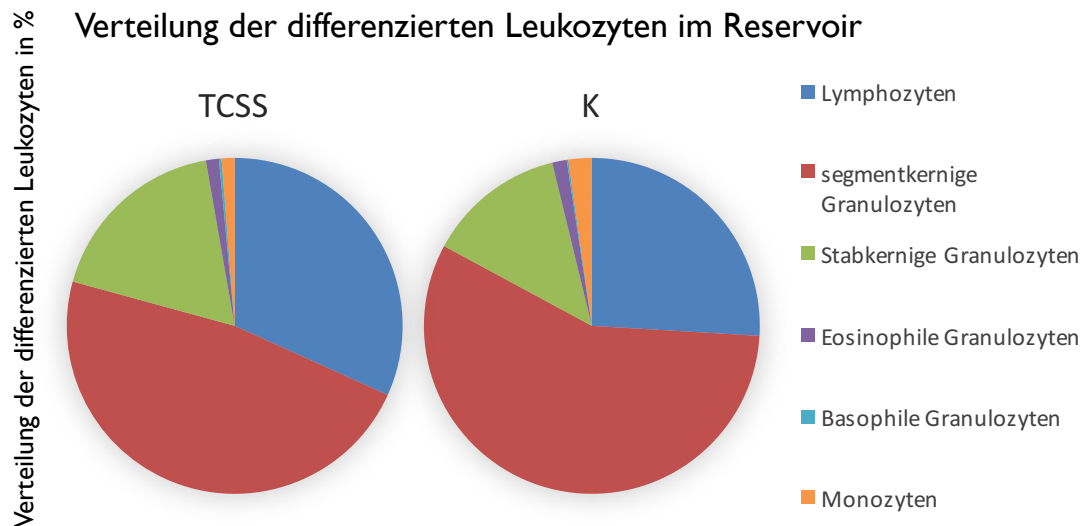


Abbildung 21 Verteilung der differenzierten Leukozyten aus dem Reservoir der Perikardsauger (Reservoir) für die Untersuchungs- (TCSS) und die Kontrollgruppe (K)

4.7.3 Thrombozyten

In den Blutausstrichen aus dem Reservoir der Perikardsauger der Kontrollgruppe fiel auf, dass die Thrombozyten im Vergleich zu den Ausstrichen der TCSS nicht sicher quantifiziert zahlenmäßig stark reduziert bis nicht mehr nachweisbar waren. Sowohl in der TCSS als auch in der Kontrollgruppe ergab sich der Eindruck, dass die Zellzahl der Thrombozyten im Verlauf der Operationen abnahm, wobei dieser Effekt bei der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt schien (Abb. 22).

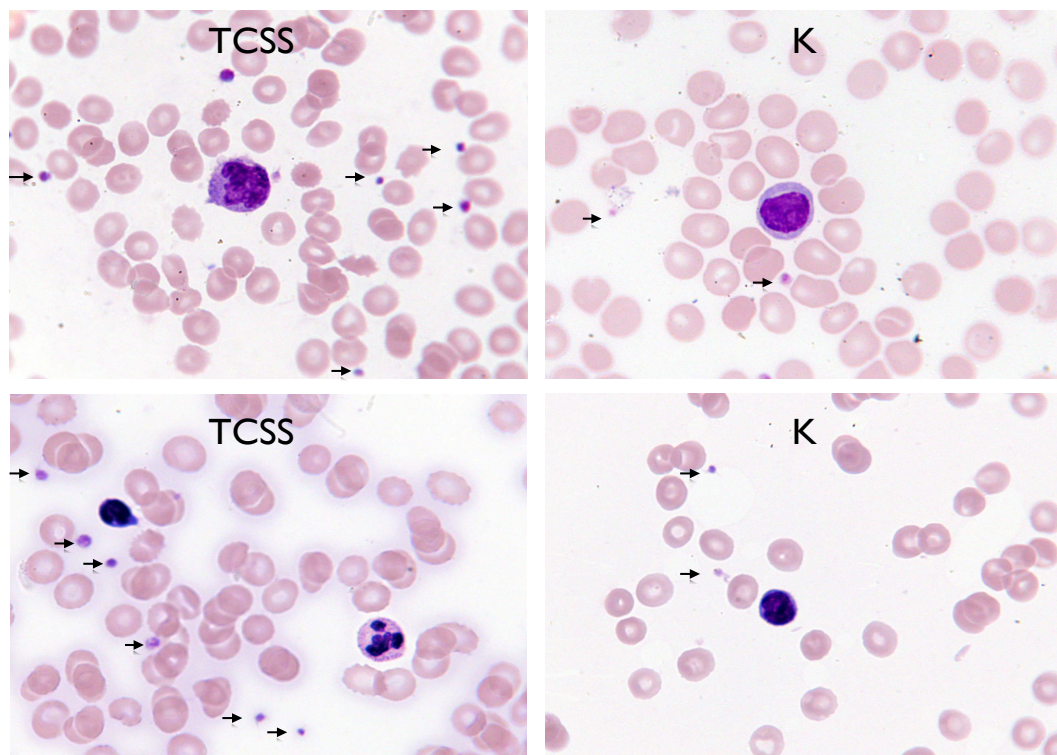


Abbildung 22: Thrombozyten (→) im Blut aus dem Reservoir der HLM von jeweils zwei beispielhaften Patienten der Untersuchungs- (TCSS) und der Kontrollgruppe (K)

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die erste Version einer neuartigen, berührungsfreien, turbulenzmindernden Pumpensteuerung (TCSS) zum Absaugen von Blut aus dem Operationsfeld bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine vergleichend mit einer Kontrollgruppe, in der herkömmliche, routinemäßig eingesetzte Perikardsauger intraoperativ verwendet wurden, untersucht. Die Einsatzdauer der verschiedenen Sauger und die daraus resultierenden Zeitabschnitte mit und ohne messbare Turbulenzen wurde erhoben. Ebenso wurde untersucht, inwiefern durch den Einsatz einer TCSS die Turbulenzintensität reduziert werden konnte. Des Weiteren wurden Effekte auf die Blutzellen untersucht (Hämolyse und Morphologie der Zellen).

5.1 Einsatzdauer und Turbulenzen der Perikardsauger

Der gesamte operative Verlauf wurde aufgezeichnet und die Einsatzdauer der verschiedenen Sauger erfasst, um eine Grundlage zu schaffen, wie lange verschiedene Perikardsauger eingesetzt werden und welche Einsatzdauer mit messbaren Turbulenzen daraus resultieren. Ebenso sollte so untersucht werden, ob durch den Einsatz der TCSS die Dauer von messbaren Turbulenzen reduziert werden kann und beurteilt werden, für welchen Perikardsauger der Einsatz einer akustisch kontrollierten Pumpensteuerung besonders sinnvoll erscheint.

In beiden Studiengruppen war die Dauer der extrakorporalen Zirkulation durch den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine ausgewogen. In beiden Studiengruppen wurde der rote Perikardsauger in jeder Operation eingesetzt, woraus eine vergleichbare Einsatzdauer resultierte. Der blaue Perikardsauger wurde weniger häufig eingesetzt mit einer im Vergleich zum roten Perikardsauger deutlich geringeren Einsatzdauer pro Operation. Aufgrund dieser Unterschiede erscheint eine routinemäßige Verwendung dieser neuartigen Pumpensteuerung besonders für den roten Perikardsauger sinnvoll. Ob die Pumpensteuerung trotz des unregelmäßigen Einsatzes auch bei dem blauen Perikardsauger verwendet werden soll, kann individuell entschieden werden.

Die Drainage des linken Ventrikels wurde zwar nicht bei allen Operationen eingesetzt, hatte jedoch bei Verwendung eine lange Einsatzdauer, weshalb ein Einsatz der neuartigen Pumpensteuerung ebenfalls sinnvoll erscheint.

Üblicherweise müssen zur permanenten Sicherung der intraoperativen Sichtverhältnisse Perikardsauger während der Operationen fortlaufend eingesetzt werden. Da hieraus die

Problematik von langen Einsatzdauern mit Turbulenzen resultiert, muss bei herkömmlichen Perikardsaugern ein Einsatz abgewägt werden. Es wurde die Einsatzdauer ohne messbare Turbulenzen erfasst, um zu evaluieren, ob die TCSS im Vergleich zu herkömmlichen Perikardsaugern länger ohne messbare Turbulenzen eingesetzt werden kann. In der Untersuchungsgruppe wurde bei allen drei Saugern ein größerer Anteil ohne messbare Turbulenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt. Diese Unterschiede waren für den roten und den blauen Perikardsauger statistisch signifikant. Insgesamt kann die TCSS im Vergleich zu herkömmlichen Perikardsaugern deutlich länger eingesetzt werden, ohne dass es zu messbaren Turbulenzen kommt. Hieraus ergibt sich insbesondere für die Sicherung der interoperativen Sicht ein Vorteil gegenüber der klassischen HLM, da beim Einsatz der TCSS durch die Reduzierung von messbaren Turbulenzen weniger zwischen einer guten Sicht auf das Operationsgebiet und der Gefahr von Hämolyse durch turbulentes Einsaugen von Blut abgewägt werden muss.

Beim roten Perikardsauger konnte die Einsatzdauer mit Niedriglevel-Turbulenzen in der Untersuchungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert werden. Intermediärlevel-Turbulenzen und Hochlevel-Turbulenzen traten in der Untersuchungsgruppe deutlich seltener auf. Beim blauen Perikardsauger waren Niedriglevel-Turbulenzen sowie Hochlevel-Turbulenzen in der Untersuchungsgruppe deutlich weniger zu beobachten und Intermediär-Level Turbulenzen leichtgradig geringer als in der Kontrollgruppe festgestellt worden. Sowohl beim regelmäßig und langen eingesetzten roten Perikardsauger als auch beim seltener eingesetzten blauen Perikardsauger konnten die Hochlevel-Turbulenzen in großem Umfang gesenkt werden, was zur Reduktion von Hämolyse von besonderer Bedeutung sein kann. Beim turbulenten Einsaugen von Blut werden in Abhängigkeit von Intensität und Wirkdauer Blutzellen zerstört. So zeigten Paul et. al. in einer In-vitro-Untersuchung, dass sich Erythrozyten abhängig von der Einwirkungsdauer unter leichten Scherkräften als stabil erwiesen haben, es jedoch zu einem signifikanten Anstieg der Hämolyse bei intensiven Scherkräfte kommt (Paul et al. 2003).

Die Drainage des linken Ventrikels (Vent) wird vor allem bei Operationen an den Herzklappen eingesetzt und entlastet die linke Herzkammer bzw. sorgt für eine zureichende Blutarmut im OP-Feld. Der Einsatz eines Vent zeigt vermehrt Intermediärlevel-Turbulenzen. Durch den Einsatz einer TCSS ist es gelungen, diese intermediären Turbulenzen deutlich zu reduzieren.

5.2 Hämolyse

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz der TCSS die Dauer des turbulenten Einsaugens von Blut reduziert werden kann. Einwirkende Scherkräfte können die Resistenz biologischer Membranen übersteigen und zu einer erhöhten Zerstörung von Zellen führen (Paul et al. 2003). Bei höherem Ausgangswert zeigte sich trotz Reduzierung dieser Kräfte kein Gruppenunterschied zu Gunsten der Untersuchungsgruppe. Bei Operationen mit HLM wird das Blut neben dem turbulenten Einsaugen durch Perikardsauger zusätzlichen Einflüssen ausgesetzt, die es schädigen können. Zum einen kommt es zum Kontakt von Blut mit den Oberflächen von Schläuchen, Verbindungsstücken und den Pumpen der HLM und zum anderen wirken in der HLM unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten, Schubspannung und Scherkräfte auf die Blutbestandteile. Besonders entlang von Kanten können so die festen Blutbestandteile durch Scherkräfte geschädigt werden (Kameneva et al. 2004). Ebenso können die zur Erhaltung des Patientenkreislaufes nötigen Pumpensysteme (Rollen bzw. Zentrifugalpumpen) der HLM schädigend auf das Blut wirken. Gleichzeitig ist der Kontakt zum Perikard ein weiterer Faktor für die Entstehung von Hämolyse. In-vitro konnte nachgewiesen werden, dass Blut, welches Kontakt mit einem Perikard hatte, signifikant höhere freie Hämoglobin Werte hatte, als Blut, welches keinen direkten Kontakt zu einem Perikard hatte (Fabre et al. 2008). El-Sabbagh et. al zeigten weiterhin in einem In-vitro-Modell, dass beim Einsaugen von Blutproben, die zuerst Luftkontakt hatten und anschließend unter negativen Druck eingesaugt wurden, und bei Blutproben, die während Luftkontakt unter negativen Druck eingesaugt wurden, ein zu Kontrollproben signifikant erhöhtes freies Hämoglobin gemessen wurde (El-Sabbagh et al. 2013), weshalb auch der Kontakt von Blut und Luft während herzchirurgischen Operationen Hämolyse mit beeinflussen kann. Ein Kontakt von Blut mit den Bestandteilen der HLM, wie auch ein Kontakt zum Perikard und dem umliegenden Gewebe, genauso wie ein Kontakt zur Luft lässt sich bei Operationen am Herzen nicht (vollständig) vermeiden. Durch den Einsatz der TCSS ist es jedoch gelungen, die Dauer von messbaren Turbulenzen sowie von Hochlevel-Turbulenzen gegenüber herkömmlichen Perikardsaugern deutlich zu reduzieren. Dadurch wurde eine der Hauptquellen der Hämolyse bei extrakorporaler Zirkulation gemindert.

In beiden Gruppen wurde 15 Minuten nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation ein deutlicher Anstieg vom freien Hb im Plasma gemessen. In der Untersuchungsgruppe waren die Werte nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation höher, jedoch waren initial in der Untersuchungsgruppe auch die Ausgangswerte deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ergab sich nicht.

Da eine Vielzahl von Faktoren die Entstehung von Hämolyse beeinflusst und es somit viele verschiedene Einflussgrößen gibt, könnte die Anzahl von Patienten in der Studie zu gering gewesen sein, um einen signifikanten Unterschied zeigen zu können.

5.3 Effekt auf die Blutzellen

5.3.1 Erythrozyten

Eine Zunahme des mittleren Erythrozytendurchmessers kann hinweisend auf eine Störung der Membranen von Erythrozyten sein, da die Permeabilität der Zellmembran von Erythrozyten für Natrium- und Kaliumionen infolge subletaler Erythrozyten-Schädigung durch Scherkräfte gesteigert sein kann (Johnson und Gannon 1990). Präoperativ waren die Erythrozyten der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe annähernd gleich groß. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation waren die Erythrozyten in der Untersuchungsgruppe kleiner als in der Kontrollgruppe, ebenso fanden sich vier Stunden postoperativ kleinere Erythrozyten in der Untersuchungsgruppe als in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant. Eine Zunahme des mittleren Erythrozytendurchmessers in der Kontrollgruppe könnte für eine erhöhte subletale Schädigung sprechen, was für einen gewissen Vorteil der TCSS gegenüber der klassischen HLM sprechen würde. In den Blutaussstrichen aus dem Reservoir der Perikardsauger wurden ähnlich große Erythrozyten in beiden Gruppen gemessen.

5.3.2 Leukozyten

Bei keinem der vier Meßpunkte wich die Verteilung der differenzierten Leukozyten im Verlauf der Operationen zwischen den beiden Gruppen signifikant voneinander ab. Auffällig war jedoch ein Anstieg der neutrophilen Granulozyten unmittelbar nach Perfusionsende sowie vier Stunden postoperativ in beiden Gruppen. Dies lässt sich durch das Operationstrauma und die extrakorporale Zirkulation als Teil einer Entzündungsreaktion erklären. Eine unterschiedliche Schädigung bzw. Aktivierung der Leukozyten durch die verschiedenen Saugersysteme ist jedoch möglich. Leukozyten werden schon durch niedrige Schubspannungen (und somit geringere Turbulenzen beim Einsaugen von Blut) in ihrem Verhalten verändert, was zu einer erhöhten Adhäsionsbereitschaft und verminderten Chemotaxis führt (Dewitz et al. 1977). Durch die Reduktion von Turbulenzen durch den Einsatz der TCSS könnte, zumindest theoretisch, ein unterschiedlicher Grad an Aktivierung der Leukozyten erfolgen. Um dies zu zeigen, sind deswegen weitere Studien erforderlich.

5.3.3 Thrombozyten

Thrombozyten werden durch Scherkräfte leichter verletzt als Erythrozyten, woraus eine gesteigerte Aktivierung und ein Absinken der Zellzahl resultiert (Kawahito et al. 1997),(Paul et al. 2009). Folge einer gesteigerten Aktivierung der Thrombozyten ist eine Abnahme der Fähigkeit zur Adhäsion und Aggregation mit konsekutiver Lyse der Thrombozyten. In den Blutaussstrichen aus dem Reservoir der Perikardsauger der Kontrollgruppe fiel auf, dass die Thrombozyten im Vergleich zur Untersuchungsgruppe stark reduziert bis nicht mehr nachweisbar waren. Mit Einsatz der TCSS ist es durch die Reduktion von Turbulenzen gelungen, die auf die Thrombozyten wirkenden Scherkräfte zu reduzieren. Dadurch könnten postoperative Blutungen gemindert und der Bedarf von Bluttransfusionen reduziert werden.

5.4 Extrakorporale Zirkulation und allogene Bluttransfusionen

Operationen, die eine extrakorporale Zirkulation brauchen, gehen mit einem Risiko für größere Blutverluste einher. Zusätzlich führen z. B. neuere Antikoagulanzen, welche sehr potent und zum Teil nicht antagonisierbar sind, regelhaft zu höheren intraoperativen Blutverlusten. Deswegen werden Perikardsauger eingesetzt, um eine Retransfusion des patienteneigenen Blutes zu ermöglichen. Häufig werden auch Blutkonserven transfundiert, deren Anzahl bei Operationen mit großem Blutverlust deutlich ansteigen kann. Eine Fremdblutgabe ist jedoch mit einer Reihe von potentiellen Komplikationen assoziiert, weshalb die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sorgsam abgewägt werden muss. Neben schon lange bekannte Risiken wie Infektionen mit viralen Krankheitserregern (HIV oder Hepatitis C) sowie schweren allergische Reaktionen, zeigten Studien, dass bereits eine Transfusion von ein bis zwei Erythrozytenkonzentrate das Risiko für Thrombosen, Wundheilungsstörungen und Sepsis erhöht (Glance et al. 2011). Bluttransfusionen bei Patienten mit Herz-Operationen sind sowohl mit ischämischen Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall) als auch mit anderen Infektionen (z. B. Lungenentzündungen) hochgradig assoziiert (Murphy et al. 2007). Des Weiteren erhöhen allogene Bluttransfusionen das Risiko für Tumorerkrankungen (Atzil et al. 2008). Marik et. al. stellten in einer Metaanalyse heraus, dass bei 42 von 45 Studien, bei denen Patienten eine Bluttransfusion erhalten hatten, die Risiken der Transfusion gegenüber den Vorteilen überwogen (Marik und Corwin 2008). Aufgrund der Nachteile der Bluttransfusionen ist es sinnvoll, bei aufwendigen Operationen mit Einsatz einer HLM möglichst das patienteneigene Blut zu retransfundieren. Der Einsatz der TCSS schont hierbei das gesammelte Patientenblut.

5.5 Perspektiven und weitere Einsatzmöglichkeiten

Neben Operationen, die den Einsatz einer HLM nötig machen, bekommt das Retransfundieren von patienteneigenem Blut zunehmend auch bei anderen Eingriffen Bedeutung. Bei Operationen mit mittlerem bis großem Blutverlust wie z. B. in der Trauma-chirurgie oder bei großen orthopädischen Eingriffen werden zur Wiederaufbereitung von Blut zunehmend maschinelle Autotransfusionssysteme (Cell Saver) eingesetzt. Hierbei wird abgesaugtes patienteneigenes Blut nach einer Gerinnungshemmung in einem Reservoir gesammelt. Zur Aufbereitung wird es anschließend zentrifugiert, mit einer Spüllösung (zu meist Kochsalzlösung) versetzt und von Fremdmaterial (wie z. B. Geweberesten) gereinigt. Das aufbereitete Blut wird dann dem Patienten retransfundiert. Die Qualität des zu retransfundierenden Blutes wird aktuell allein von der Verfahrensqualität von Aufbereitungssystemen bestimmt. Ist bereits das gesaugte Blut wesentlich geschädigt, kann das sich nun anschließende Aufbereiten nur eine Schadensbegrenzung darstellen. So zeigte sich bei herzchirurgischen Operationen mit Einsatz der HLM ein doppelt so hohes fHb im Reservoir der HLM wie im Blut der Patienten (Schotola et al. 2016). Auch in diesen Einsatzgebieten erscheint es daher sinnvoll zu sein, das Blut möglichst turbulenzfrei abzusaugen, um Blut mit einer höheren Zahl an intakten roten Blutkörperchen sowie geringeren, durch Hämolyse entstandenen Schadstoffen dem anschließenden Aufbereitungsprozess zuzuführen.

Ein alternativer Ansatz bei Operationen mit HLM ist die minimierte Herz-Lungen-Maschine (*minimized extracorporeal circulation* (MECC)). Ein wesentlicher Unterschied zur klassischen HLM ist das Fehlen eines Kardiotomiereservoir. Bei diesem Verfahren wird sämtliches durch Sauger gesammeltes Blut durch einen Cell Saver aufbereitet und kann daraufhin bei Bedarf retransfundiert werden. Mit Einsatz der TCSS kann die Qualität des intraoperativ abgesaugten Blutes gebessert werden, so dass damit auch ein Einsatz der TCSS bei einer MECC von Vorteil wäre.

Durch Saugen an Grenzflächen zwischen Luft und Flüssigkeit wird aufgrund der Viskositätsunterschiede zunehmend Luft eingesaugt. Bei den vorliegenden Untersuchungen der ersten Version der TCSS wurde eine Mischung von Luft und Blut bei turbulenten Einsaugen von Blut nicht miterfasst. In der weiterentwickelten Version der TCSS wird daher an mehreren Punkten gemessen, ob eine geschlossene Blutsäule vorliegt (Idealzustand) oder eine wandernde Blutsäule innerhalb des Schlauchsystem der Perikardsauger durch Luftblasen unterschiedlicher Größe unterbrochen wird. Wenn eine Durchmischung mit Luft detektiert wird, soll bei der neueren Version der TCSS die Drehzahl reduziert werden, um ein Absaugen des Blutes möglichst ohne Luftbeimischung und Aufschäumen zu erreichen.

Zudem soll die geometrische Architektur der Perikardsauger modifiziert werden, um die Mischung von Luft und Blut zu reduzieren.

6. Zusammenfassung

Ein Einsatz von Perikardsaugern bei herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine ermöglicht eine Retransfusion des patienteneigenen Blutes und eine gleichzeitige Sicherung der Sicht des Operateurs. Herkömmliche Perikardsauger zerstören bei forciertem, turbulentem Einsaugen von Blut aus dem Operationsgebiet Blutbestandteile durch verschiedene Einflussfaktoren (Scherkraft, Beimischen von Luft, Kontakt mit Fremdoberflächen). Je länger ein Einsaugen des Blutes mit Hochlevel-Turbulenzen betrieben wird, desto größer ist der zu erwartende Schaden.

In der vorliegenden Arbeit werden die Einsatzdauer und die daraus resultierenden Turbulenzen der ersten Version einer neuartigen Pumpensteuerung (TCSS) zum Absaugen von Blut aus dem Operationsfeld bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit herkömmlichen Perikardsaugern untersucht. Bei der TCSS handelt es sich um einen Perikard-Handsauger, der über einen im Schaft integrierten Sensor Vibrationen, die bei forciertem Saugen entstehen, detektiert. Durch ein aufbereitetes Steuersignal wird beim Auftreten von Vibrationen durch forciertes, turbulentes Ansaugen des Blutes die Umdrehungszahl der Rollerpumpe der Herz-Lungen-Maschine reduziert, bis keine Vibrationen mehr detektiert werden. Der operative Verlauf von 25 Operationen mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine wurde aufgezeichnet und die Einsatzdauer der verschiedenen Sauger erfasst, wobei sich für die unterschiedlichen Perikardsauger eine ausgeglichene Einsatzdauer ergibt. Eine Messung der Einsatzdauer mit messbaren Turbulenzen von drei unterschiedlichen Niveaus ergibt, dass Niedriglevel-Turbulenzen, Intermediärlevel-Turbulenzen und Hochlevel-Turbulenzen bei der TCSS deutlich seltener als bei herkömmlichen Perikardsaugern auftreten. Als Maß für Hämolyse wurde freies Hämoglobin im Plasma nach Narkoseeinleitung sowie 15 Minuten nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation bestimmt. In beiden Gruppen zeigt sich postoperativ ein deutlicher Anstieg des freien Hämoglobins ohne signifikanten Gruppenunterschied. Zur Prüfung, ob unterschiedliche Morphologien der Blutzellen innerhalb der beiden Gruppen zu finden sind, wurden Blutausrichungen angefertigt. Es zeigen sich im Verlauf der Operationen kleinere Erythrozyten in der Untersuchungsgruppe ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied. In beiden Gruppen wird ein Differentialblutbild mit Zeichen einer Entzündungsreaktion bestimmt. Die Zellzahl der differenzierten Leukozyten weicht innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ab. Bei der Untersuchung der Thrombozyten ergibt sich der Eindruck, dass die

Zellzahl im Verlauf der Operationen abnimmt, wobei dieser Effekt bei der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt scheint.

Durch den Einsatz einer ersten Version der akustisch kontrollierten Blutabsaugvorrichtung TCSS ist es gelungen, die Einsatzdauer mit messbaren Turbulenzen bei allen eingesetzten Perikardsaugern zu mindern. Die TCSS kann im Vergleich zu herkömmlichen Perikardsaugern deutlich länger eingesetzt werden, ohne dass es zu messbaren Turbulenzen kommt. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind erforderlich, um die klinischen Effekte genauer zu analysieren. Sollte sich die TCSS im Langzeitverlauf bewähren, wären damit wesentliche Probleme des Blutmanagements im Rahmen größerer blutungsintensiver Operationen gelöst oder zu mindestens reduziert.

7. Literaturverzeichnis

Atzil S, Arad M, Glasner A, Abiri N, Avraham R, Greenfeld K, Rosenne E, Beilin B, Ben-Eliyahu S (2008): Blood Transfusion Promotes Cancer Progression: A Critical Role for Aged Erythrocytes. *Anesthesiology* 109, 989–997

Bernstein EF, Indeglia RA, Shea MA, Varco RL (1967): Sublethal damage to the red blood cell from pumping. *Circulation* 35, 1226-233

Billings FT, Ball SK, Roberts LJ, Pretorius M (2011): Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response. *Free Radic Biol Med* 50, 1480–1487

Dewitz TS, Hung TC, Martin RR, McIntire LV (1977): Mechanical trauma in leukocytes. *J Lab Clin Med* 90, 728–736

Ekeström S, Koul BL, Sonnenfeld T (1983): Decreased red cell deformability following open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 17, 41–44

El-Essawi A, Hajek T, Skorpil J, Boning A, Sabol F, Ostrovsky Y, Hausmann H, Harringer W (2011): Are minimized perfusion circuits the better heart lung machines? Final results of a prospective randomized multicentre study. *Perfusion* 26, 470–478

El-Sabbagh AM, Toomasian CJ, Toomasian JM, Ulysse G, Major T, Bartlett RH (2013): Effect of air exposure and suction on blood cell activation and hemolysis in an in vitro cardiotomy suction model. *ASAIO J* 1992 59, 474–479

Fabre O, Vincentelli A, Corseaux D, Juthier F, Susen S, Bauters A, Van Belle E, Mouquet F, Le Tourneau T, Decoene C, et al. (2008): Comparison of blood activation in the wound, active vent, and cardiopulmonary bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 86, 537–541

Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, Salloum R, Meredith UW, Osler TM (2011): Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 114, 283–292

Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R (2007): Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol* 156, 340–353

Jaenike JR (1967): The Renal Lesion Associated with Hemoglobinemia: A Study of the Pathogenesis of the Excretory Defect in the Rat*. *J Clin Invest* 46, 378–387

Jegger D, Horisberger J, Jachertz M, Seigneul I, Tozzi P, Delay D, Von Segesser LK (2007): A Novel Device for Reducing Hemolysis Provoked by Cardiomy Suction During Open Heart Cardiopulmonary Bypass Surgery: A Randomized Prospective Study. *Artif Organs* 31, 23–30

Johnson RM, Gannon SA (1990): Erythrocyte cation permeability induced by mechanical stress: a model for sickle cell cation loss. *Am J Physiol* 259, C746-751

Kameneva MV, Burgreen GW, Kono K, Repko B, Antaki JF, Umezu M (2004): Effects of turbulent stresses upon mechanical hemolysis: experimental and computational analysis. *ASAIO J* 1992 50, 418–423

Kawahito K, Mohara J, Misawa Y, Fuse K (1997): Platelet damage caused by the centrifugal pump: in vitro evaluation by measuring the release of alpha-granule packing proteins. *Artif Organs* 21, 1105–1109

Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V (2006): Acute Renal Failure After Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification. *Ann Thorac Surg* 81, 542–546

Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC (1972): Red Blood Cell Damage by Shear Stress. *Biophys J* 12, 257–273

Marik PE, Corwin HL (2008): Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 36, 2667–2674

Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD (2007): Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116, 2544–2552

Paul A, Straub A, Weber N, Ziemer G, Wendel HP (2009): CD41 Western blotting: a new method to detect platelet adhesion to artificial surfaces used in extracorporeal circulation procedures. *J Mater Sci Mater Med* 20, 373–378

Paul R, Apel J, Klaus S, Schügner F, Schwindke P, Reul H (2003): Shear Stress Related Blood Damage in Laminar Couette Flow. *Artif Organs* 27, 517–529

Pickering JW, James MT, Palmer SC (2015): Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 65, 283–293

Schotola H, Wetz AJ, Popov AF, Bergmann I, Danner BC, Schöndube FA, Bauer M, Bräuer A (2016): The effects of residual pump blood on patient plasma free haemoglobin levels post cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 44, 587–592

Varghese S, Unni M, Mukundan N, Rai R (2005): Platelet Functions in Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Med J Armed Forces India* 61, 316–321

Vercaemst L (2008): Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol* 40, 257–267

Vermeulen Windsant IC, Snoeijs MG, Hanssen SJ, Altintas S, Heijmans JH, Koeppel TA, Schurink GWH, Buurman WA, Jacobs MJ (2010): Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney Int* 77, 913–920

Wright G, Sanderson JM (1979): Cellular aggregation and trauma in cardiotomy suction systems. *Thorax* 34, 621–628