

Zerebrale Oxygenierung und Auftreten von Mikroembolien unter minimierter EKZ

ZUSAMMENFASSUNG

Die aortokoronare Bypassoperation unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) kann aufgrund zerebraler Hypoperfusion und Mikroembolisation zu neurologischen Komplikationen führen. Ein geschlossenes minimiertes EKZ-System (MECC) soll dieses Risiko vermindern. In der vorliegenden Studie wurde bei 40 Patienten die Änderung des zerebralen oxygenierten Hämoglobin (O_2Hb) und des Gewebeoxygenationsindex (TOI) mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) bei Einsatz der MECC im Vergleich zur Standard-EKZ untersucht. Parallel dazu wurde die Anzahl der Mikroembolien in der rechten und linken Arteria cerebri media mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) gemessen.

Bei den Patienten der Standard-EKZ-Gruppe trat ein deutlicher Abfall des zerebralen oxygenierten Hämoglobins und des Gewebeoxygenationsindex auf. In der MECC-Gruppe zeigten sich bis auf den Zeitpunkt der Wiedererwärmung ($P < 0,01$) keine signifikanten Änderungen dieser Parameter. Die Anzahl der Mikroembolien sowie auch der gasförmigen Embolien waren in der MECC-Gruppe signifikant reduziert ($P < 0,05$). Vermehrte postoperative Blutungen ($P < 0,05$) und eine höhere Bluttransfusionsrate ($P < 0,05$) waren in der Standard-EKZ-Gruppe zu verzeichnen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Verwendung der MECC in der Bypasschirurgie die zerebrale Gewebeoxygenierung weitgehend erhalten bleibt und Mikroembolien signifikant reduziert werden können.

SCHLÜSSELWÖRTER

EKZ, MECC, Nah-Infrarot-Spektroskopie, transkranieller Doppler, zerebrale Oxygenierung, Mikroembolien

ABSTRACT

Coronary artery bypass grafting using cardiopulmonary bypass implies the risk of neurologic complications caused by cerebral hypoperfusion and microembolization. The application of a closed minimized perfusion system (MECC) aims in reducing those risks.

The present study investigates the change of cerebral oxygenated hemoglobin (O_2Hb) and tissue oxygenation index in 40 patients by using near-infrared spectroscopy while on extracorporeal circulation with MECC compared to conventional extracorporeal circulation (CECC). Additionally, the total microembolic count and gaseous embolic count in both median cerebral arteries were monitored with multifrequency transcranial Doppler.

The study shows a significant reduction in cerebral oxygenated hemoglobin and tissue oxygenation index in the standard-CPB group. The MECC-group demonstrated no significant changes, except at the beginning of rewarming ($P < 0.01$). The total microembolic and gaseous embolic count was lower in MECC-group (all $P < 0.05$). Postoperative bleeding and blood transfusion rate was lower as well in the MECC-group (both $P < 0.05$).

These results demonstrate superior cerebral tissue oxygenation and reduction of microembolization when a closed minimized cardiopulmonary bypass circuit is used.

KEY WORDS

CPB, MECC, near-infrared spectroscopy, transcranial Doppler, cerebral hypoperfusion, microembolization

EINLEITUNG

Trotz Verbesserung der EKZ-Systeme im Hinblick auf Biokompatibilität und Primingvolumen kann es nach Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu neurologischen Komplikationen kommen. Eine effektive Hirnprotektion ist deshalb unabdingbar, um das klinische Outcome der Patienten zu verbessern. Exzessive Hämodilution und Hypotonie sind eine Ursache für zerebrale Hypoperfusion und die daraus resultierenden Komplikationen. Um Fremdbluttransfusionen zu vermeiden, werden teilweise niedrigere Hämatokritwerte während und nach dem herzchirurgischen Eingriff akzeptiert. Daraus resultiert aber auch eine niedrigere Sauerstofftransportkapazität, welche zu Hypoxie und damit zu zerebralen Schäden führen kann. Die Verwendung eines offenen venösen Reservoirs sowie die Integration des Saugerblutes in

das Perfusionssystem beinhalten das Risiko von gasförmigen Mikroembolien. Diese Erkenntnisse führten vor einigen Jahren zur Entwicklung und klinischen Evaluation von minimierten extrakorporalen Systemen. [1] Das neue Konzept beruht auf einem geschlossenen System mit Zentrifugalpumpe und Membranoxygenator, reduziertem Primingvolumen und Separierung des Saugerblutes. Alle Komponenten haben eine Heparin-Beschichtung. Im Rahmen dieser prospektiv-randomisierten Studie vergleichen wir das MECC-System mit der konventionellen EKZ (CECC) hinsichtlich der zerebralen Gewebeoxygenierung und des Auftretens von Mikroembolien.

METHODIK

Patientenselektion und Randomisierung

Zwischen Juni und November 2004 schlossen wir 40 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen, in die Studie ein.

Ausschlusskriterien waren eine mehr als 60%ige Karotisstenose, frühere zerebrovaskuläre oder psychiatrische Erkrankungen, frischer Myokardinfarkt (< 1 Monat), Nierenerkrankungen (chronische Dialyse), EF $< 30\%$, Notfalleingriffe, Reoperationen sowie Kombinationseingriffe. Die Patienten wurden entsprechend einer Randomisierungsliste einem der beiden kardiopulmonalen Bypassverfahren (CECC, MECC) zugeteilt. Die Studie war genehmigt durch die Ethikkommission der Universität Rostock, und alle Patienten wurden aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis.

Extrakorporale Zirkulation

Minimierte EKZ (MECC): Das MECC-System (Maquet Cardiopulmonary, Hirrlingen) ist ein vorkonnetiertes System mit Rotaflow-Zentrifugalpumpe und Quadrox^D-Diffusionsmembranoxygenator. Auf ein arterielles Filter wurde aufgrund der Priming- und Fremdoberflächenreduktion verzichtet. Das System ist Tip-to-Tip Heparin-beschichtet und benötigt ein Primingvolumen von 500 ml (kristalloid).

Konventionelle EKZ (CECC): Es wurde ein offenes Standardsystem benutzt, bestehend aus Quadrox Membranoxygenator

(Maquet Cardiopulmonary), Roller-Pumpe, arteriellem Filter und venösem Hartschalenreservoir. Das System ist nicht beschichtet und benötigt ein Primingvolumen von 1500 ml (kristalloid/kolloidal).

Der kardioplegische Herzstillstand wurde in beiden Gruppen mit Blutkardioplegie nach Calafiore [2] (30 ml KCl 14,9 % + 6 ml MgSO₄ 50 Vol.-%) eingeleitet, Replegie jeweils nach einer Anastomose. Das Blutgasmanagement erfolgte nach dem α -stat-Management. Die Operationen wurden in milder Hypothermie (34 °C ösophageal) durchgeführt.

Anästhesie und Monitoring

Es wurde bei allen Patienten eine Standardanästhesie durchgeführt, bestehend aus 0,3 µg/kg Sufentanil, 2 mg/kg Etomidate und 150 µg/kg Cisatracurium. Die Narkose wurde fortgeführt mit 1 mg/kg/h Midazolam, ergänzt durch Sufentanil und Cisatracurium. Volatile Anästhetika wurden nicht verwendet. Alle Patienten erhielten 2 Mio. Einheiten Aprotinin.

Die Antikoagulation wurde in der CECC-Gruppe mit 300 IU/kg Heparin erreicht (ACT mindestens 400 sec). In der MECC-Gruppe erhielten die Patienten 150 IU/kg Heparin (ACT mindestens 250 sec). Arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, zentralvenöser Druck, periphere Sättigung und Temperatur wurden durch das Patientenmonitoring-System (Hewlett Packard, Philips, Böblingen, Deutschland) aufgezeichnet.

Nah-Infrarot-Spektroskopie

Das Prinzip der Nah-Infrarot-Spektroskopie ist bereits hinlänglich beschrieben. [3] Wir detektierten die Änderungen des oxygenierten Hämoglobin (O₂Hb) und des Gewebeoxygenierungsindex (TOI) mit Hil-

fe des NIRO 300 (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu City, Japan). Nach Narkoseeinleitung wurden Optode und Detektor in der frontotemporalen Region unterhalb des Haaransatzes platziert. Das Monitoring startete nach Sternotomie und wurde kontinuierlich bis zur Hautnaht fortgesetzt. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte alle 0,5 sec, gemittelt alle 60 sec. Wir legten 12 Zeitpunkte zur Analyse der Daten fest (Tab. 1).

Transkranielle Dopplersonographie

Intraoperativ wurde das Auftreten von Mikroembolien an beiden Arteriae cerebri mediae mit Hilfe des transkraniellen Multifrequenzdopplers (TCD) gemessen (EmboDop, DWL, Singen). Das Prinzip der Doppleruntersuchung ist in den angegebenen Publikationen beschrieben. [4, 5] Die zerebralen Mikroembolien konnten kontinuierlich gemessen und automatisch in feste und gasförmige Embolien differenziert werden. Auch die TCD-Messungen erfolgten kontinuierlich in der rechten und linken Hemisphäre. Um den Einfluss von Anästhesie und Aortenklammung zu eliminieren, wurde für alle Patienten festgelegt, dass die Bestimmung der festen und gasförmigen Mikroembolien im Zeitraum von 2 Minuten nach Aortenklammung bis 1 Minute vor Aortenöffnung erfolgt.

Studienrichtlinien

Die Bypassoperationen wurden durch zwei erfahrene Chirurgen ausgeführt. Die Randomisierungsliste war diesen nicht bekannt. Als Grenzwerte wurde Folgendes festgelegt: Hämatokrit ≥ 28 % (sonst Gabe von Erythrozytenkonzentrat); mittlerer arterieller Blutdruck ≥ 50 mmHg (sonst Gabe von Norepinephrin als Bolus von 0,01 mg).

Statistik

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zeitabhängige Veränderungen von O₂Hb und

TOI wurden unter Verwendung des ANOVA-Tests analysiert, einhergehend mit einer Bonferroni-Korrektur, um falsch-positive Resultate zu vermeiden. Der Greenhouse-Geisser-F-Test wurde herangezogen, um Gruppenunterschiede und Veränderungen über die Zeit zu ermitteln. Vergleiche zwischen den Gruppen für prä-, peri- und postoperative Daten wurden unter Zuhilfenahme des Student-t-Test für kontinuierliche Variablen und des Fisher-Exakt-Tests durchgeführt. Die statistischen Berechnungen wurden mit der SPSS-Software (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois/USA) erhoben.

ERGEBNISSE

Die demografischen Daten der Patienten sind aus Tabelle 2 zu ersehen. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht, EF, Anzahl der Bypässe und Bypasszeiten. Alle Operationen verliefen ohne Komplikationen. Bei zwei Patienten der Standard-EKZ-Gruppe trat ein vorübergehendes postoperatives Psychosyndrom auf, welches sich bis zum Zeitpunkt der Entlassung vollständig zurückbildete. Während der EKZ fiel der mittlere arterielle Blutdruck in der CECC-Gruppe von $80,2 \pm 23,5$ mmHg auf $64,1 \pm 11,5$ mmHg ($P = 0,03$) und in der MECC-Gruppe von $75,5 \pm 14,8$ mmHg auf $73,4 \pm 7,6$ mmHg ($P = 0,50$). In der CECC-Gruppe benötigten 15 Patienten (15 %) Norepinephrin, in der MECC-Gruppe lediglich 5 Patienten (5 %, $P < 0,001$). Der Hämatokrit während der EKZ betrug in der CECC-Gruppe $29,3 \pm 2,8$ % gegenüber $34,5 \pm 5,1$ % in der MECC-Gruppe ($P = 0,003$). Bluttransfusionen benötigten 7 Patienten (35 %) der Standard-EKZ-Gruppe gegenüber keinem Patienten aus der MECC-Gruppe ($P < 0,001$).

Nah-Infrarot-Spektroskopie

Während in der MECC-Gruppe der O₂Hb weitgehend unverändert blieb, war in der

Zeitpunkt	Ereignis
T 0	10 min vor Sternotomie (Ausgangswerte)
T 1	Sternotomie
T 2	10 min nach Sternotomie
T 3	Aortenkanülierung
T 4	EKZ-Beginn
T 5	Aortenklammung
T 6	15 min nach Aortenklammung
T 7	Wiedererwärmung
T 8	Öffnen der Aortenklamme
T 9	EKZ-Ende
T 10	15 min nach EKZ-Ende
T 11	Hautnaht

Tab. 1: Messzeitpunkte für die Nah-Infrarot-Spektroskopie

Variable	CECC (n = 20)	MECC (n = 20)	P-Wert
Alter (Jahre)	63 \pm 8	67 \pm 8	0,16
Weibliches Geschlecht (%)	20	30	0,18
BMI (kg/m ²)	28,3 \pm 1,7	28,5 \pm 1,8	0,70
Hypertonus (%)	85	90	0,64
Hyperlipidaemie (%)	85	75	0,44
Diabetes mellitus (%)	30	40	0,28
EF (%)	61,8 \pm 12,6	57,4 \pm 14,7	0,28
Bypass/Patient	3,8 \pm 0,9	3,7 \pm 0,8	0,89
EKZ-Zeit (min)	89 \pm 22	83 \pm 16	0,38
Aortenabklammung (min)	51 \pm 13	52 \pm 12	0,62

Tab. 2: Patienten-Charakteristika

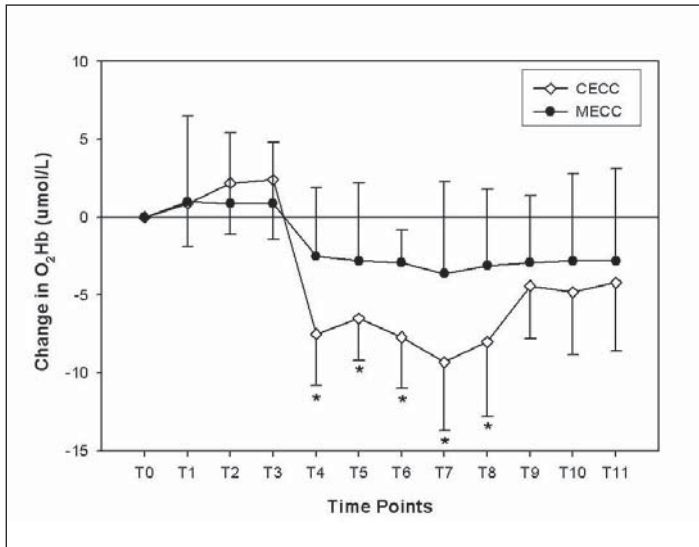


Abb. 1: Konzentrationsänderungen (Mittelwert und Standardabweichung) des zerebralen oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) während konventioneller EKZ (CECC) und minimierter EKZ (MECC). Dargestellt sind die Konzentrationsunterschiede im Vergleich zum Ausgangswert. Während der EKZ (T4–T9) ist ein deutlicher Abfall nur in der CECC-Gruppe zu sehen (F-Test = 9,03, P < 0,0001). Sternchen zeigen signifikante Gruppenunterschiede an.

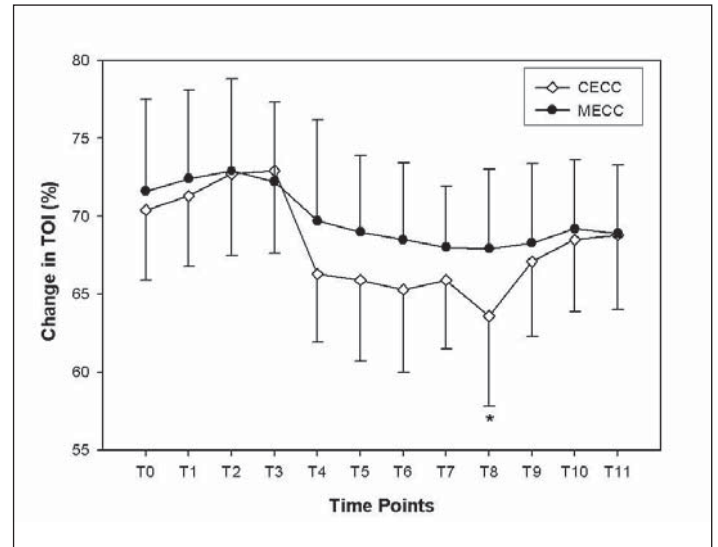


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf des Gewebeoxygenierungsindex (TOI), dem Verhältnis von desoxygeniertem zu oxygeniertem Hämoglobin, ausgedrückt in Prozent. Während EKZ (T4–T9) war ein signifikanter Abfall in der CECC-Gruppe zu verzeichnen (F = 406,5, P < 0,0001), während der Abfall in der MECC-Gruppe nur tendenziell ausfiel. Sternchen zeigen signifikante Gruppenunterschiede an.

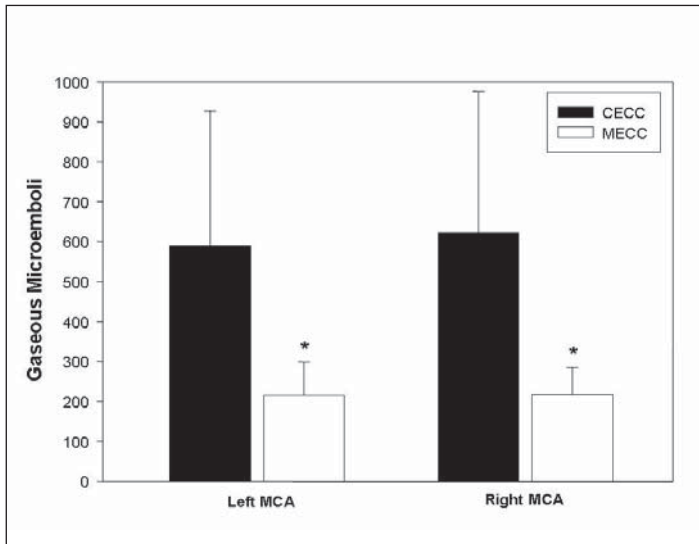


Abb. 3: Gasförmige Mikroembolien (Mittelwert und Standardabweichung), detektiert mittels Multifrequenz-Transkraniell-Doppler in der linken und rechten A. cerebri media (MCA). Gasförmige Mikroembolien traten signifikant seltener in der MECC-Gruppe auf (*P < 0,05, Student-t-Tests).

CECC-Gruppe mit Beginn der EKZ ein signifikanter Abfall des O₂Hb zu vernehmen, mit punctum maximum zum Zeitpunkt der Wiedererwärmung (s. Abb. 1, F = 9,03, P < 0,0001). Der Gewebeoxygenierungsindex fiel in beiden Gruppen signifikant unter die entsprechenden Ausgangswerte (p < 0,0001). Obwohl sich die Reduktionsrate nicht wesentlich in beiden Gruppen unterschied, waren zum Zeitpunkt der Wiedererwärmung die mittleren Gewebeoxygenierungsindizes in der MECC-Gruppe höher als in der CECC-Gruppe (Abb. 2). Verglichen mit den Ausgangswerten waren unter Standard-EKZ die Oxygenierungs-

indizes stets signifikant niedriger, während unter MECC die Indizes nur zu Beginn der Wiedererwärmungsphase und bei Aortenöffnung niedriger waren (beide p < 0,01). Operationen zerebrale Mikroembolien registriert. Dabei wurden in der Standard-EKZ-Gruppe im Mittel 1591 ± 555 Mikroembolien gezählt, in der MECC-Gruppe 733 ± 162 (P = 0,02). 76 % der Mikroembolien in der CECC-Gruppe und 77 % in der MECC-Gruppe wurden automatisch als gasförmig identifiziert (P = 0,85). Das Auftreten von gasförmigen Mikroembolien war in der rechten und linken Zerebralarterie ähnlich verteilt. In der CECC-Gruppe wurden rechts 623 ± 353 und links 589 ± 338 registriert, in der MECC-Gruppe rechts 216 ± 69 und links 215 ± 84 (p = 0,02; s. Abb. 3).

DISKUSSION

Die Verminderung neurologischer Komplikationen gehört noch immer zu den Herausforderungen der modernen Herzchirurgie. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie zur zerebralen Gewebeoxygenierung und zum Auftreten von zerebralen Mikroembolien bei zwei unterschiedlichen Perfusionssystemen dargelegt. Das minimierte, geschlossene System zeigte sich hier eindeutig dem konventionellen offenen kardiopulmonalen Bypass überlegen. Hämodilution, Hypotonie und Mikroembolisation beeinflussen die zerebrale Perfusion während der EKZ. Das MECC-System konnte diesbezüglich nicht nur mit einer signifikant verbesserten Gewebeoxygenierung aufwarten, sondern auch mit deutlich weniger zerebralen Mikroembolien. Frühere Studien weisen auf den Vorteil des fehlenden Blut-Luft-Kontaktes [6] und die Heparin-Beschichtung [7] beim MECC-System gegenüber dem offenen System hin. Ein weiterer Vorteil für die Hirnprotektion könnte auch der höhere arterielle Mitteldruck aufgrund der volumenkonstanten Perfusion sein. Während in der Standard-EKZ-Gruppe zur Aufrechterhaltung des systemischen Blutdruckes Norepinephrin verabreicht werden musste, war der mittlere Blutdruck in der MECC-Gruppe weitgehend konstant. Zur Aufrechterhaltung eines Hämatokrit von mindestens 28 % war in der Standard-EKZ-Gruppe bei 35 % der Patienten Fremdblutgabe notwendig, wohingegen kein Patient in der MECC-Gruppe intraoperativ Fremdblut benötigte. Habib et al.

konnten zeigen, dass ein niedriger Hämokrit während der EKZ zu ischämischen Organschäden, neurologischen Komplikationen und Sepsis führen kann. [8]

KARDIOTECHNISCHE ASPEKTE

Minimierte EKZ-Systeme sind in der Bypasschirurgie seit mehreren Jahren in einigen Herzzentren etabliert. Wir arbeiten seit zwei Jahren mit der MECC, so dass alle Kardiotechniker eine gewisse Routine mit dem geschlossenen System entwickeln konnten. Wichtig sind eine sichere venöse Kanülierung und ein optimaler Setaufbau (verschlossene Dreivegeähne und Hahnbank), um die Gefahr von Lufteintritt in das System zu verhindern. Negative Drücke in der venösen Linie können theoretisch zu vermehrten Mikroembolien führen, wobei dies durch unsere Ergebnisse nicht gestützt werden kann. Auf der Suche nach weiteren methodischen Unterschieden ist sicherlich die Kardiomie-Saugung und die damit verbundene Rückführung von Perikardblut in den systemischen Kreislauf zu nennen. Gleich mehrere Arbeiten sahen hierin den Anlass für vermehrt ablaufende Entzündungsreaktionen. [9, 10] Auch der Pumpentyp könnte das operative Outcome beeinflussen. So besitzen Zentrifugalpumpen Vorteile hinsichtlich Blutzellschädigung und -aktivierung. [11, 12]

Ein minimiertes, geschlossenes EKZ-System, wie das MECC-System mit seinen blutsparenden und organprotektiven Eigenschaften, stellt eine ernstzunehmende und

vielleicht sogar vorzuziehende Alternative für eine multimorbide und immer älter werdende Patientenpopulation dar. Eine multizentrische Erfassung der Erfahrungen im Umgang mit solchen Systemen erscheint daher wünschenswert.

LITERATUR

[1] Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum DE et al: Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs* 2004; 28: 1082–1088

[2] Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D: Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 398–402

[3] Suzuki STS, Osaki T, Kobayaashi Y: A tissue oxygenation monitoring system using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc SPIE* 1999; 3597: 582–592

[4] Russell D, Brucher R: Online automatic discrimination between solid and gaseous cerebral microemboli with the first multifrequency transcranial Doppler. *Stroke* 2002; 33: 1975–1980

[5] Brucher R, Russell D: Automatic online embolus detection and artifact rejection with the first multifrequency transcranial Doppler. *Stroke* 2002; 33: 1969–1974

[6] Joharchi M, Khosravi A, Westphal B, Steinhoff G: Influence of cardiomy suction blood separation during CPB. *Heart Surgery Forum* 2003; 6: 201

[7] Van Boven WJ, Gerritsen WB, Waanders FG, Haas FJ, Aarts LP: Mini extra-corporeal circuit for coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results: a comparison with conventional and off-pump

coronary artery bypass grafts concerning global oxidative stress and alveolar function. *Perfusion* 2004; 19: 239–246

[8] Habib RH, Zacharias A, Schwaan TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A: Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438–1450

[9] Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL et al: Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 742–755

[10] Westerberg M, Bengtsson A, Jeppsson A: Coronary surgery without cardiomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 54–59

[11] Andersen KS, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B, Holmsen H: Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery – a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37: 356–362

[12] Linneweber J, Chow TW, Kawamura M, Moake JL, Nose Y: In-vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 549–555a

Kirsten Wegner, ECCP
Universität Rostock
Klinik für Herzchirurgie
Kardiotechnik
Schillingallee 35
18055 Rostock
E-Mail:
kirsten.wegner@med.uni-rostock.de