

R. Herzog, U. Brandl, A. Bauer¹,
L. Burdorf, E. Thein², P. Brenner,
B. Reichart, M. Schmoeckel

Herzchirurgische Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. Bruno Reichart)

¹Klinik für Anästhesiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler)

²Institut für Chirurgische Forschung
(Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Pohl)

Klinikum der Universität München

HLM-Set mit minimalem Füllvolumen für die experimentelle xenogene Herztransplantation

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer orthotopen Herztransplantations-Studie an Pavianen (10–25 kg) wurde es wegen der schlechten Fremdblutverfügbarkeit notwendig, ein Maschinenset mit minimalem Füllvolumen zu entwerfen. Es wurde initial ein bestehendes Kinderset Lilliput 2 [D902] (Dideco) optimiert, welches dann aber durch ein komplett neues System auf Basis eines Hilite-2800-Oxygenators (Medos AG) und einer Deltastream-Pumpe ersetzt wurde. Dabei wurde von einem halb geschlossenen System auf ein komplett geschlossenes System gewechselt.

Dadurch entstand ein System, welches bis zu einem Fluss von 2,8 l/min eingesetzt werden kann und dabei ein Primingvolumen von nur 196 ml aufweist.

SCHLÜSSELWÖRTER

Deltastream, extrakorporale Zirkulation, halb geschlossenes System, geschlossenes System, minimale EKZ-Systeme, Pavian, Tierversuch, Xenotransplantation

ABSTRACT

In an orthotopic xenogenic heart transplant study with baboons (weight 10–25 kg) it was necessary to create a low-prime heart-lung machine setup. As a first step we modified our standard Lilliput 2 [D902] set (Dideco). Facing the facts of using too much priming solution we changed from a half closed system to a totally closed system (no softbag reservoir, and the line to the hard shell reservoir is normally clamped and would be opened only for substitution).

KEY WORDS

Baboon, cardiopulmonary bypass, Deltastream, low-prime circuit, minimized ECC-system, xenotransplantation

EINLEITUNG

Im Rahmen einer orthotopen Xeno-Herztransplantations-Studie (oXHTX) entstand die Anforderung, Paviane mit einem Gewicht bis zu 25 kg zu perfundieren. Das Ziel der Versuchsreihe war es, in diese Tiere Herzen von hDAF-transgenen Schweinen

(Human decay accelerating factor) zu implantieren und dann eine möglichst lange Überlebenszeit zu erreichen. Während der Studie wurden verschiedene Präparate und Vorgehensweisen zur Verbesserung der Organakzeptanz getestet. Als Rahmenbedingungen wurden Anzahl der Versuche, das durchschnittliche Körpergewicht der Empfängertiere und die Forderung einer möglichst geringen Hämodilution festgelegt. Da aber, falls überhaupt, nur über geringste Mengen Fremdblut verfügt werden konnte, musste das Füllvolumen des Herz-Lungen-Maschinen-Sets reduziert werden. Unser Standard-Schlauchsystem für diese Gewichtsklasse bis 25 kg benötigt ein Primingvolumen von 480 ml [1]. Im ersten Schritt wurde ein bestehendes Kinderset Lilliput 2 [D902], ein halb geschlossenes System (Dideco), auf diese Bedürfnisse hin optimiert. Obwohl das Volumen auf 327 ml reduziert werden konnte, war dies noch nicht ausreichend. Eine deutliche Volumeneinsparung ließ sich nur noch durch eine komplette Umstellung des Perfusionssystems erreichen. Auf der Basis unserer Erfahrungen mit minimalen EKZ-Systemen entwickelten wir ein minimal-invasives geschlossenes EKZ-System für diese Versuchsreihe. Zudem wurde bei jedem Eingriff ein Cellsaver eingesetzt.

MATERIAL UND METHODE

Spendertiere

Als Spendertiere (n = 13) setzten wir homozygote hDAF-transgene Hausschweine ein (Imutran Ltd., Harlan, Italien). Das Gewicht lag zwischen 7,4 und 15 kg.

Empfängertiere

Als Versuchstiere wurden männliche Paviane (n = 13) der Spezies Papio Anubis (1–2) und Papio Hamadryas (3–13) gewählt (Deutsches Primatenzentrum, Göttingen, und Zentrale Versuchstierhaltung, Ludwig-Maximilians-Universität, München). Das Gewicht lag in der Lilliput-2-Gruppe im Mittel bei $14,5 \pm 1,5$ kg (Pav. 1–7) und in der Hilite-Gruppe bei $15,11 \pm 4,5$ kg (Pav. 8–13).

Die Größe wurde im Mittel auf ca. 95 ± 19 cm (Pav. 1–3) geschätzt. Das mittlere errechnete HZV war $1,30 \pm 0,14$ l/min (Pav. 1–7) bzw. $1,36 \pm 0,2$ l/min (Pav. 8–13) bei 90 ml/kg [2, 3, 4].

Alle Tiere wurden nach dem „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“ der NIH behandelt.

Setup der HLM Lilliput 2 [D902]

- Oxygenator: Lilliput 2 [D902] (Dideco), Oxygenator mit mikroporöser Polypropylen-Hohlfasermembran, integriertem Wärmetauscher und variablem Beutelreservoir.
- Hämofilter: Modell DHF 0,2 (Dideco), zu- und abführende Linie $3/16$ Zoll, 0,10 m
- Kardiotomiereservoir: D 764 (Dideco)
- Schlauchset und Tischlinienset
- Modifikation aus dem HLM-Basisset, Konfiguration Großhadern, für Lilliput 2 [D902] und Tischlinienset OP-CP, Modell Großhadern, Säuglinge und Kinder (HMT Medizintechnik)

Modifikation: Um das Primingvolumen zu reduzieren, wurden die Schlauchlängen auf ein Minimum gekürzt und der arterielle Filter wurde weggelassen.

So hatten wir folgendes Setup:

- venöse Linie $3/8$ Zoll, 0,8 m
- arterielle Linie $1/4$ Zoll, 0,9 m
- Pumpen-Linie für Rollenpumpe $1/4$ Zoll, 1,4 m
- Entnahmeport (Dideco)
- Ventlinie $1/4$ Zoll x 3,0 m

Shunts am Oxygenator, diverse 3-Wege-Hähne, sind nicht gemessen, aber sollten doch mit mindestens 10 ml angesetzt werden.

Die eingesetzten Kanülen sowie auch der Vent waren gleich (Tab. 1).

Das Lilliput-2-[D902]-Set (Abb. 1) ist ein halb geschlossenes System, welches über ein Beutelreservoir und über ein zusätzliches Kardiotomiereservoir verfügt. Das Beutelreservoir ist mit einer $1/4$ -Zoll-Linie mit dem Kardiotomiereservoir verbunden. Da der Oxygenator und das am Oxygenator

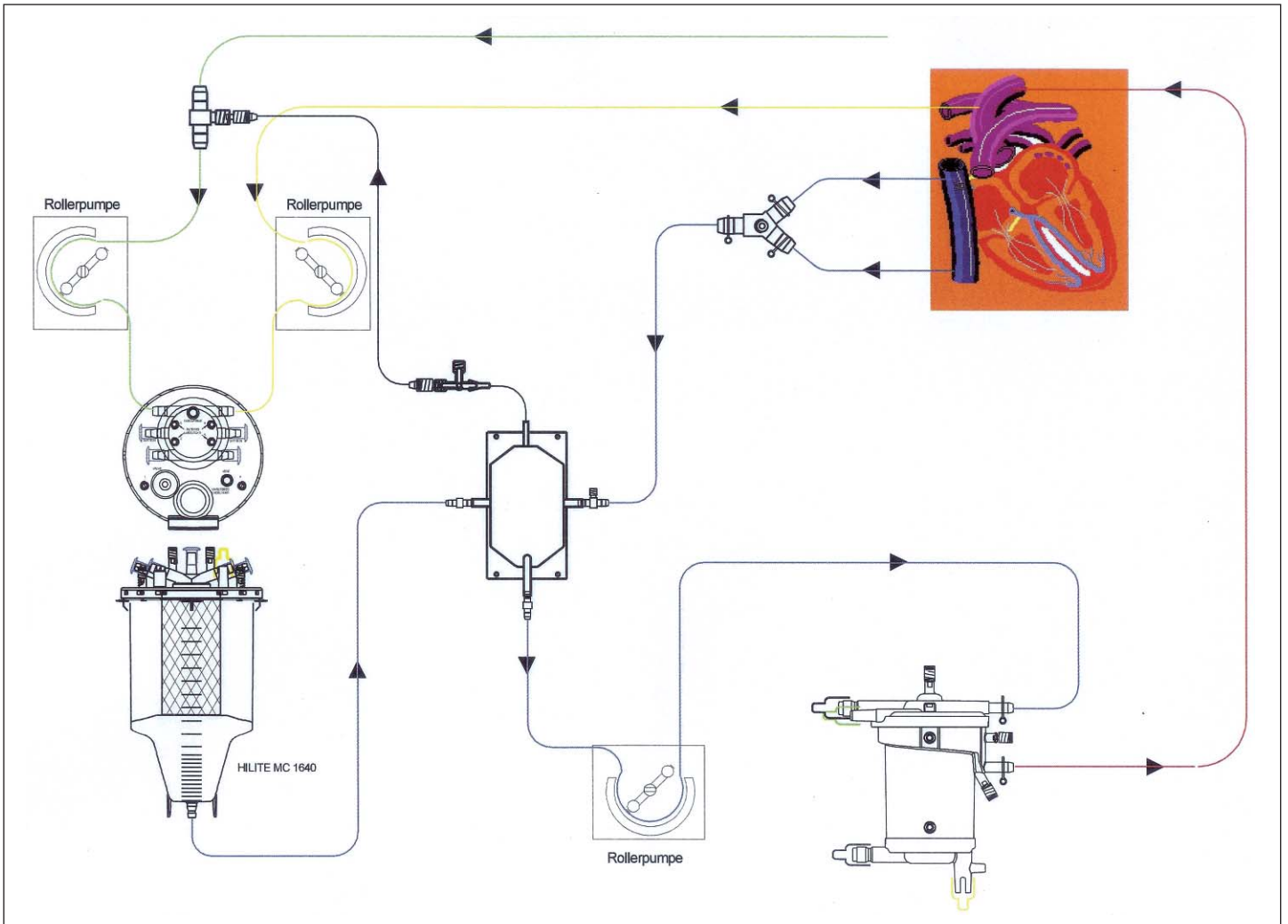


Abb. 1: Setup-Schema der HLM Lilliput 2 [D902]. Hier mit Medos-Komponenten dargestellt.

tor angebrachte Beutelreservoir den tiefsten Punkt des Systems ausmachen, wird das Beutelreservoir zum einen über die venöse Linie vom Versuchstier und über die Kommunikationslinie vom Kardiotomiereservoir aufgrund der Schwerkraft befüllt. Besteht ein größeres Volumenangebot wird dies nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren in das Kardiotomiereservoir geleitet. Eine dünne Linie, welche unter Sog steht, eliminiert etwaige Luft im Beutelreservoir. Als arterielle Pumpe, Vent-Pumpe und Pumpe für den Handsauger wird je eine Rollenpumpe Stöckert CAPS (Stöckert, Sorin Group Deutschland) verwendet. Der Vent (s. Tab. 1) Medtronic DLP 12 steckt als Needlevent in der A. ascendens und ist maschinenseitig an das Kardiotomiereservoir angeschlossen. Es wird zwischen

Kardiotomiereservoir und Beutelreservoir keine Klemme gesetzt, und so können Volumenschwankungen von beiden Reservoiren ausgeglichen werden.

Setup der HLM Hilite 2800

- Oxygenator: Hilite 2800 (Medos), Oxygenator mit mikroporöser Polypropylen-Hohlfasermembran
- Hämofilter: Modell MEHF 05025 (Medos), zu- und abführende Linie d = 4,8 mm, 0,3 m
- Kardiotomiereservoir: Hilite MC 1640 (Medos)
- Schlauchset und Tischlinienset: Tierversuchs-Set Modell Großhadern (Medos) und dazugehöriges Tischlinienset (Abb. 2)

Daraus ergab sich folgendes Setup:

- venöse Linie 1/4 Zoll, 0,6 m
- arterielle Linie 1/4 Zoll, 0,6 m
- 2 Trichterschläuche für Rotationspumpe Deltastream mit diagonal durchströmtem Laufrad

- Deltastream-Rotationspumpe mit diagonal durchströmtem Laufrad DP2
 - Reservoir Hilite MVC 1630 (Medos)
 - Ventlinie d = 4,8 mm, 2,0 m
- Shunts am Oxygenator, diverse 3-Wege-Hähne, sind nicht gemessen, aber sollten doch mit mindestens 10 ml angesetzt werden.

Arteriell	Medtronic DLP 12	12 Fr.	75012 [14]
Venös VCS	Medtronic DLP 12	16 Fr.	66120 [14]
Venös VCI	Medtronic DLP 12	20 Fr.	66120 [14]
Vent	Medtronic DLP 12	5 Fr.	10016 [14]

Tab. 1: Kanülen

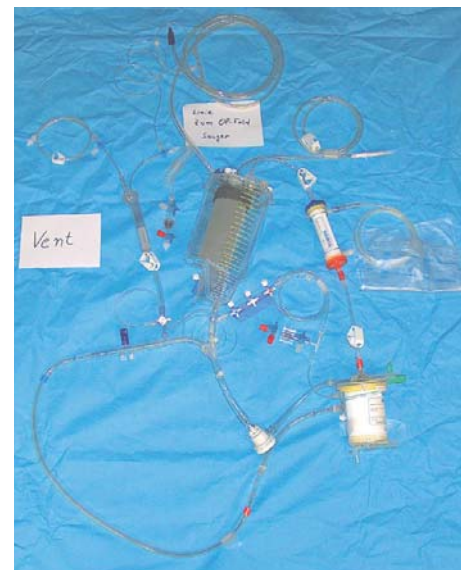


Abb. 2: Tierversuchsset Modell Großhadern

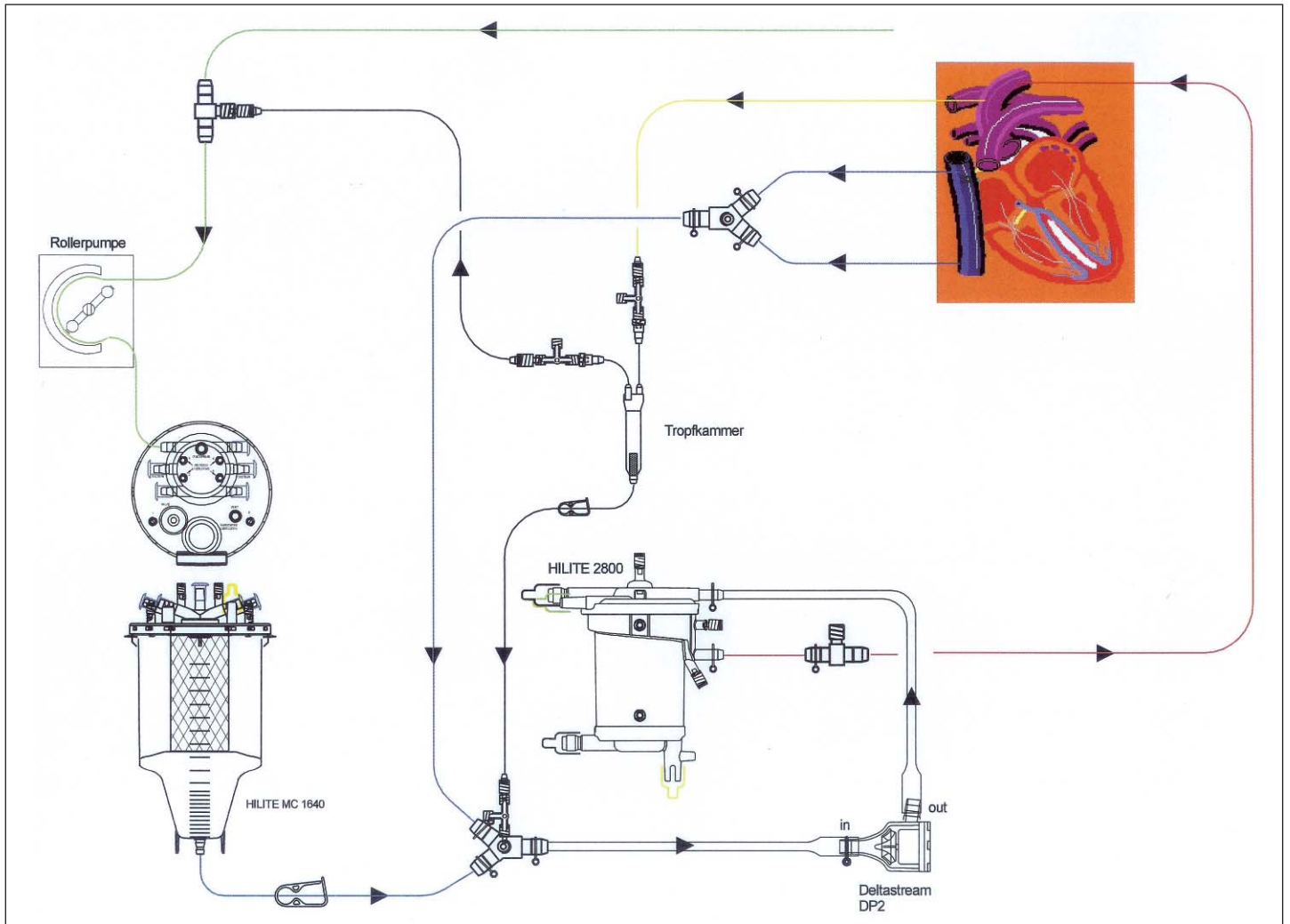


Abb. 3: Setup-Schema der HLM Hilite 2800

Die beiden Setups sind in Tabelle 2 vergleichend dargestellt.

Das Hilite-2800-Set (Abb. 3 und 4) ist ein geschlossenes System (kaum Blut-Luft-Kontakt und kein weiteres Reservoir zur Kompensation von Volumenschwankungen) mit einem Kardiotomiereservoir, das mit einer 1/4-Zoll-Linie an einen Y-Konnetektor in der venösen Linie angeschlossen ist. Dieser Schenkel ist üblicherweise geklemmt und wird nur zur Volumensubstitution bzw. zur Luftelimination (Kamin-effekt) geöffnet. Um die Sicherheit des Systems zu erhöhen, wurde ein Bubble-detektor an der venösen Linie installiert. Falls Luft in das System eintritt, wird die arterielle Pumpe sofort gestoppt und die Luft kann dann über einen Kamin entweichen. Am Ende der venösen Linie befindet sich eine Rotationspumpe mit diagonal durchströmtem Laufgrad (Deltastream), die zum einen Sog auf das drainierende System ausübt und zum anderen als arterielle Pumpe fungiert. Der Sog für den Needlevent DLP 12 (Medtronic) wird von der venösen Linie abgezweigt, und zur Elimination der Luft aus dem Needlevent ist eine Blasenfalle da-

zwischen geschaltet, welche über eine Verbindung zur Saugerlinie entlüftet werden kann. Diese Konstruktion wird während des Füllvorgangs mit 50 ml Priminglösung gefüllt und nach Beendigung des Ventens beim Zurücknehmen mit 50 ml Volumenzugabe bilanziert. Als Pumpe für den



Abb. 4: HLM Hilite 2800

Handsauger wird eine Rollerpumpe Stöckert CAPS verwendet.

Der Hämofilter wurde in jedem Fall nur bei Bedarf genutzt.

CHIRURGISCHES VORGEHEN

Nach der medianen Sternotomie und Gabe von Heparin (400 IU/kg) erfolgte die Kanülierung der A. ascendens. Im nächsten Schritt wurden die V. cava superior und inferior kanüliert und angeschlossen. Während der Explantation des Pavianherzens und der Transplantation des Schweineherzens, in der Technik nach Lower und Shumway, befanden wir uns durch Zuzug der Anschlingungen im totalen Bypass. Zur Reperfusion löste der Operateur die Anschlingung, so dass sich das Herz füllen konnte.

Nach dem Entlüften über den Apex und Einbringen eines Needlevents in die A. ascendens wurde der Blutstrom wieder freigegeben. Nach Erreichen der Zieltemperatur und guter Kreislaufverhältnisse konnten wir den Bypass beenden.

Das Prozedere unterschied sich beim Hilite-System dahingehend, dass die venö-

Komponente	Lilliput 2 [D902]	Hilite 2800
	Füllvolumen in ml	
3-Wege-Hähne, Shuntlinien	10	10
Oxygenator	105	98
Beutelreservoir	40	
Kardiotomiereservoir	0	0
Arterielle Linie	27,4	18,6
Venöse Linie	56,8	18,6
Pumpenlinie	43,4	
2 Trichterschläuche à 5,1 ml		10,2
DP2		17
primäres HLM-Setup	282,6	172,4
Hämofilter	25	18
Filterlinien	19	5,4
Hämofilter gesamt	44	23,4
Priming gesamt	326,6	195,8
Vent		
Ventlinie	93	36
Bubbletrap im Vent		14
Vent gesamt	93	50

Tab. 2: Setups der HLM Lilliput 2 und Hilite 2800

sen Kanülen doppelt angeschlossen wurden und dass während der Reperfusion die Kanüle der VCS in den rechten Vorhof repositioniert wurde.

Cellsaver

Bei jedem Eingriff setzten wir einen Cellsaver der Fa. Fresenius ein: C.A.T.S (Continuous Autotransfusion System).

ERGEBNISSE

Durch den Einsatz kleinerer Komponenten und den Systemwechsel konnten knapp 131 ml Primingvolumen eingespart werden (ca. -40 %). Dabei konnte die Leistungsfähigkeit von 2300 ml/min auf 2800 ml/min angehoben werden (ca. +22 %).

Die Volumenverschiebungen zu Beginn des Ventens (relativer Volumenmangel) und am Ende des Ventvorgangs (Volumenüberschuss) konnten auf ein Minimum reduziert werden.

Daraus ergibt sich ein deutlich geringerer Hb-Abfall von 1,6 g/dl, was trotz schlech-

terer Ausgangs-Hb in der zweiten Gruppe während der Perfusion zu einem höheren Hämoglobingehalt im Blut führte (Tab. 3).

DISKUSSION

Aufgrund des Fortschritts in der Medizintechnik durch verbesserte Komponenten und kürzere Schlauchwege konnte das Verhältnis Patientenblutvolumen zu Primingvolumen deutlich optimiert werden. In der Gewichtsklasse, in der

sich unsere Versuchstiere befanden, ist zwar beim Menschen ein Blutpriming unüblich, aber dennoch treten häufig intraoperativ und postoperativ grenzwertig niedrige Hb-Werte auf. Falls dann die Gabe von Fremdblut notwendig wird, steht es für Menschen in ausreichenden Mengen zur Verfügung. Genau das trifft aber leider nicht bei unserer Spezies an Versuchstieren zu. Auf diesem Weg war es möglich, bei schlechter Verfügbarkeit von Fremdblut das Überleben unserer Primaten zu sichern.

In Anbetracht der Ergebnisse unserer ersten Versuchstiergruppe und dem Wunsch nach Optimierung gestalteten wir das Maschinenset hinsichtlich folgender Kriterien neu:

- Erhöhung des Perfusionsvolumens von 50 ml/kg [4] auf 90 ml/kg [2], Reduzierung des Primingvolumens [2, 5]
- Reduzierung der inflammatorischen Reaktionen [6, 7]
- Reduktion gasförmiger Mikroembolien durch Einsatz eines Mini-EKZ-Systems [8]

Parameter	Lilliput 2 [D902], Dideco		Hilite 2800, Medos	
	Mittelwert		Mittelwert	
Gewicht [kg]	14,5	±1,5	15,11	±4,6
Perfusionsvolumen [L/min]	1,168	±0,3	1,68	±0,2
Ausgangs-Hb [g/dl]	13,91	±2,1	11,71	±0,8
Hb-Abfall (Ausgang/1tesGas) [g/dl]	4,6	±1,9	3,03	±0,4
Mittlerer Hb [g/dl]	8,36	±1,8	8,52	±0,7
Fremdblut [ml]	28,57	±45,2	8,33	±21,6
MAP [mmHg]	71,74	±8,6	68,88	±7,9

Tab. 3: Ergebnisse

Inspiriert durch die Erfahrungen [9] der Bypasschirurgie unseres Hauses mit Mini-EKZ-Systemen und den weltweit anerkannten Vorteilen dieser Systeme (z. B. geringeres Primingvolumen, Reduktion inflammatorischer Reaktion, geringerer Bedarf an Blutprodukten) [10, 11, 12] wollten wir den Schritt zum Einsatz bei Transplantationen gehen.

Durch den aktiven Sog konnten wir sowohl kleinere Schlauchlumina wählen als auch ein höheres Perfusionsvolumen erzielen.

Als problematisch sahen wir initial die Entlüftung des Herzens an. Aber durch Anheben des ZVD und das anschließende Lösen der Tourniquets der Cavae konnten wir auf klassischem Weg entlüften.

Das System lässt sich hervorragend im tierexperimentellen Bereich einsetzen und hat sich dort auch bewährt. Es stellt eine solide Grundlage für Perfusionen ohne Einsatz von Fremdblut in dieser Gewichtsklasse dar.

LITERATUR

- [1] Herzog R, Schütze U, Brandt R, Holdenried H: Vorstellung der Säuglings-, Kleinkinder- und Jugendlichen-Perfusionssets Modell Grosshadern. Poster. 32. Internationale Fortbildungs- und Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V. 2003, Abstract zum Poster 17
- [2] Gomez D, Olshove VF, Weinstein S, Davis JT, Michler RE: Use of a low-prime circuit for bloodless heart transplantation in xenotransplant of 5-7 kilogram primates. *J Extra Corpor Technol* 2000; 32(3): 138-141
- [3] Bauer A, Baschenegger H, Abicht et al: hDAF porcine cardiac xenograft maintains cardiac output after orthotopic transplantation into baboons - a perioperative study. *Xenotransplantation* 2005; 12(6): 444-449
- [4] Hiramatsu Y, Gikakis N, Gorman J, Khan M: A baboon model for hematologic studies of cardiopulmonary bypass. *J Lab Clin Med* 1997, Volume 130, Number 4: 412-420

- [5] Elliott M: *Minimizing the bypass circuit: A rational step in the development of paediatric perfusion.* *Perfusion* 1993; 8: 81–6
- [6] Hickey E, Karamlou T, You J, Ungerleider M: *Effects of circuit miniaturization in reducing inflammatory response to infant cardiopulmonary bypass by elimination of allogeneic blood products.* *Ann Thorac Surg* 2006; 81: S2367–S2372
- [7] Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chuffert M, Gerhardt MF: *Reduction of inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation.* *Eur J Cardiothor Surg* 2002; 22 (4): 527–533
- [8] Wegner K, Khosravi A, Birken T, Alms A, Westphal B, Steinhoff G, Liebold A: *Monitoring der zerebralen Oxygenierung und gasförmiger Mikroembolien während minimaler EKZ im Vergleich zu konventioneller EKZ.* 34. Internationale Fortbildungs- und Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V. 2005, Abstract zum Vortrag 28
- [9] Herzog R, Schütze U, Nollert G, Schwabenland I, Christ F, Reichart B, Vicol C: *Vermeidung von Inflammation und Gerinnungsaktivierung während koronarchirurgischen Eingriffen durch Einsatz einer minimalen extrakorporalen Zirkulation.* 33. Internationale Fortbildungs- und Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V. 2004, Abstract zum Vortrag 13
- [10] Mazzei V, Nasso G, Salamone G, Castorino F, Tommasini A, Anselmi A: *Prospective randomized comparison of coronary bypass grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off-pump coronary surgery*
- [11] Immer F, Ackermann A, Gyax E, Stalder M, Engelberger L, Eckstein F, Tevaeerai H, Schmidli J, Carrel T: *Minimal extracorporeal circulation is a promising technique for coronary artery bypass grafting.* *Ann Thorac Surg* 2007; 84(5): 1515–1520
- [12] Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum D, Keyl C: *Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome.* *Artificial Organs.* 2004 Dec; 28(12): 1082-1088

Rudolf Herzog
 Herzchirurgische Klinik
 Klinikum Großhadern
 Ludwig-Maximilians-Universität
 Marchioninistraße 15
 81377 München