

**Aus der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie
Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität**

Düsseldorf

Leiter: Prof. Dr. E. Gams

**Vergleich perioperativer Komplikationen nach
kardiochirurgischen Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine
im Hinblick auf verschiedene arterielle Antriebssysteme**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Heinrich Backmann

1999

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Prof. Dr. Häussinger

Dekan

Referent: Prof. Dr. Klein

Koreferent: Prof. Dr. Heering

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
1.1	Historischer Überblick	7
1.2	Fragestellung	11
2	METHODIK	17
2.1	Patienten	17
2.2	Ein- und Ausschlußkriterien	17
2.3	Definition der Studienkollektive	18
2.4	Randomisierte Zuteilung der Patienten zu den beiden Studienkollektiven	18
2.5	Einteilung der Patienten in Risikogruppen	19
2.6	Einteilung der Patienten in Therapiegruppen	21
2.7	Patientenversorgung während des stationären Aufenthaltes	22
2.7.1	Präoperative Versorgung der Patienten auf der Normalstation	22
2.7.2	Prämedikation und Anästhesie	24
2.7.3	Die extrakorporale Zirkulation	26
2.7.4	Zusammensetzung der Herz-Lungen-Maschine	28
2.7.5	Intraoperative Überwachung	30
2.7.6	Postoperative Versorgung der Patienten auf der Intensivstation	31
2.7.7	Postoperative Versorgung der Patienten auf der Normalstation	33
2.8	Datenerhebung	34
2.8.1	Allgemeine Datenerhebung und Datenverwaltung	34
2.8.2	Demographische Daten und Daten für die präoperative Letalitätsrisikoberechnung	34
2.8.3	Daten in Bezug auf die extrakorporale Zirkulation	35

2.8.4	Hämatologische Untersuchungen	36
2.8.4.1	Präoperative hämatologische Untersuchungen	36
2.8.4.2	Intraoperative hämatologische Untersuchungen	37
2.8.4.3	Postoperative hämatologische Untersuchungen	37
2.8.5	Postoperativer Blutverlust über die Wunddrainagen	37
2.8.6	Postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	37
2.8.7	Postoperative Komplikationen	38
2.8.7.1	Neurologische Komplikationen	38
2.8.7.1.1	Definition der neurologischen Komplikationen	38
2.8.7.1.2	Präoperativer neurologischer Status	38
2.8.7.1.3	Postoperative neurologische Untersuchungen	39
2.8.7.2	Nephrologische Komplikationen	39
2.8.7.2.1	Definition der nephrologischen Komplikationen	39
2.8.7.2.2	Laborchemische Untersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion	40
2.8.7.2.2.1	Präoperative laborchemische Untersuchungen	40
2.8.7.2.2.2	Postoperative laborchemische Untersuchungen	41
2.8.7.3	Myokardiale Komplikationen	42
2.8.7.3.1	Definition der myokardialen Komplikationen	42
2.8.7.3.2	Präoperative kardiale Untersuchungen	43
2.8.7.3.3	Postoperative kardiale Untersuchungen	43
2.9	Auswertung und Statistik	44
2.9.1	Prüfung auf Normalverteilung	44
2.9.2	Statistische Testverfahren	44
2.9.3	Einteilung der Patienten in Risikogruppen	44
3	ERGEBNISSE	45
3.1	Präoperative Letalitätsrisikoberechnung	45
3.1.1	Verteilung der Patientenpopulation auf die einzelnen Risikogruppen	45
3.1.2	Vergleich des präoperativ berechneten Letalitätsrisikos mit der tatsächlichen postoperativen Letalität	45

3.2	Demographische Daten	47
3.2.1	Alter	47
3.2.2	Geschlecht	47
3.2.3	Frühere kardiochirurgische Eingriffe	48
3.2.4	Präoperative dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkungen	49
3.2.5	Periphere Gefäßerkrankungen (pAVK)	49
3.2.6	Durchgeführte kardiochirurgische Operationsverfahren	50
3.3	Daten in Bezug auf die extrakorporale Zirkulation	51
3.3.1	Dauer des extrakorporalen Bypass	51
3.3.2	Durchschnittlicher Druck in der arteriellen Linie des EKZ-Systems	51
3.3.3	Komplikationen	52
3.4	Hämatologische Daten	53
3.4.1	Erythrozyten	53
3.4.2	Thrombozyten	56
3.4.3	Hämatokrit	59
3.4.4	Freies Hämoglobin	60
3.5	Postoperativer Blutverlust über die Wunddrainagen	61
3.6	Postoperativer Bedarf an Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten	62
3.7	Postoperative Komplikationen	63
3.7.1	Neurologische Komplikationen	63
3.7.2	Nephrologische Komplikationen	64
3.7.2.1	Laborchemische Untersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion	65
3.7.2.1.1	Kreatinin	65
3.7.2.1.2	Harnstoff	66
3.7.3	Myokardiale Komplikationen	68
4	DISKUSSION	69

5	ZUSAMMENFASSUNG	83
6	DANKSAGUNG	86
7	LITERATUR	87

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Die extrakorporale Zirkulation stellt heute einen wesentlichen Bestandteil der modernen Herzchirurgie dar und ist mit deren Entwicklung untrennbar verbunden. Am 5. April 1951 wurde in Minneapolis in der Universitätsklinik von Minnesota die erste Operation am offenen Herzen mit Hilfe eines kardio-pulmonalen Bypasses durchgeführt¹. Ein weiterer Patient wurde innerhalb des folgenden Monats operiert. In beiden Fällen verstarben die Patienten noch im OP. Hierfür wurde unter anderem die hohe Perfusionsrate mit verantwortlich gemacht. So lief in dem einen Fall das arterielle Reservoir leer, woraufhin es zu einer massiven Luftembolie kam². In dem anderen Fall war die präoperative Diagnose nicht korrekt. Intraoperativ erschwerte Blut, welches über den Sinus Coronarius und thebesianische Venen in den Operationssitus floß, die Sicht¹.

Am 2. September 1952 gelang es F. John Lewis, ebenfalls in Minneapolis an der Universitätsklinik von Minnesota tätig, einen ASD bei einem 5-jährigen Mädchen erfolgreich zu verschließen. Dies stellte die weltweit erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen dar. Er führte diesen Eingriff am offenen Herzen bei gemäßigter Ganz-Körper-Hypothermie und Unterbindung des Blutzufusses zum Herzen durch³. In der Folgezeit konnte Lewis mit einer Serie weiterer erfolgreicher ASD-Verschlüsse an diese geglückte Operation anknüpfen⁴.

Am 6. Mai 1953 wurde durch John Gibbon eine 18-jährige Frau erfolgreich an einem ASD Typ II operiert, wobei Herr Gibbon den von ihm entwickelten Pumpen-Oxygenator verwendete. Jedoch blieb dies die einzige erfolgreiche Operation einer Reihe von insgesamt mindestens 6 Eingriffen mit diesem Pumpen-Oxygenatoren^{5 6}.

Ein weiterer wesentlicher Schritt für die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation war die Entwicklung des sogenannten „Azygos Flow“- oder „Low Flow“-Konzeptes durch C.W. Lillehei. In Tierexperimenten wurden die beiden Hohlvenen für gewisse Zeit abgeklemmt um die Toleranzgrenzen von Herz und ZNS gegenüber Ischämie auszutesten⁷. Hierbei ergab sich, daß in dem Fall, wenn die Vena azygos als einziger Zufluß zum Herzen nicht abgeklemmt ist, das resultierende, sehr geringe Herzzeitvolumen⁸ (etwa 8-14 ml/kg Körpergewicht/min) ausreicht, um bei jedem Tier die Organe für eine Zeit von mindestens 30 Minuten bei Normothermie in vitalem Zustand zu erhalten. Es zeigte sich, daß lediglich 10% des normalen Herzzeitvolumens ausreichen, um Tiere in Normothermie über einen Zeitraum von 30 Minuten ohne physiologische Schäden zu erhalten⁹.

Auf dieser neuen Erkenntnis basierten die daraufhin folgenden Methoden der extrakorporalen Zirkulation.

Am 26. März 1954 wurde von C.W. Lillehei in Minneapolis die erste offene Herzoperation mit dem Prinzip der gekreuzten Zirkulation (crossed circulation) zwischen dem zu operierenden Patienten und einem weiteren, ebenfalls im Operationsraum liegenden sogenannten „Donor“, der für die Zeit des Eingriffs die Funktionen von Herz und Lunge für den Operierten mit übernimmt, durchgeführt¹⁰. Mit dieser Methode wurden insgesamt 45 Operationen bis Februar 1955 durchgeführt. Von diesen 45 Patienten verstarben 17 während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes, weitere 6 verstarben im Laufe der folgenden 30 Jahre. Nach 30 Jahren lebten also noch 22 Patienten¹¹. Damit stellte diese Technik einen gewaltigen Fortschritt auf dem Gebiet der offenen Herzchirurgie dar. Außerdem war der eindrucksvolle Erfolg ein Ansporn für die weitere Forschung auf dem Gebiet der extrakorporalen Zirkulation mit dem Ziel, auf einen „Donor“ in Zukunft verzichten zu können.

So gab es verschiedene Versuche, heterologe Lungen als Oxygenatoren zu benutzen. Spendertiere waren hierbei Hunde^{12 13} oder Affen^{14 15}, der Erfolg war unterschiedlich. Bei der Benutzung von Hundelungen an der Universität von Minnesota mit insgesamt 14 operierten Patienten gab es 5 Langzeit-Überlebende. Bei der Benutzung von Affenlungen mit insgesamt 21 Operierten überlebten 3 Patienten.

Im Jahre 1955 veröffentlichten dann Jones et al.¹⁶ und Donald et al.¹⁷ die Ergebnisse ihrer Versuche mit einem Pumpenoxygenator, der auf dem Modell von Gibbon basierte und an der Mayo Clinic modifiziert wurde. Am 22. März 1955 fand der erste klinische Einsatz dieses Pumpenoxygenators in der Mayo Clinic, Rochester statt. Von den ersten 8 mit dieser Herz-Lungen-Maschine operierten Patienten verstarben 4¹⁸, in der Folgezeit konnte diese anfänglich hohe Mortalität jedoch schnell deutlich gesenkt werden¹⁹.

Ein weiterer wichtiger Schritt für der Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine war die Entwicklung eines Einweg-Bubble-Oxygenators durch DeWall und Lillehei, der am 13. Mai 1955 zum ersten Mal klinisch eingesetzt wurde. Von den ersten 7 mit diesem Oxygenator operierten Patienten waren 5 Langzeit-Überlebende. In einem Nachtrag zur ihrer diesbezüglichen Veröffentlichung²⁰ berichteten Lillehei et al. über insgesamt 36 Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 21 Jahren, die mit extrakorporaler Zirkulation unter Benutzung des erwähnten Bubble-Oxygenators operiert wurden. Dieser Oxygenator hatte im Vergleich zur Mayo-Gibbon-Herz-Lungen-Maschine die Vorteile, wesentlich einfacher in der Handhabung und auch kostengünstiger zu sein.

Im Jahre 1956 entwickelten F. Cross und E. Kay einen Film-Oxygenator^{21 22}, der sich jedoch im Verlauf auch nicht gegen den Bubble-Oxygenator durchsetzen konnte, der im Jahre 1976 bei schätzungsweise 90% aller weltweit durchgeführten offenen Herzoperationen eingesetzt wurde²³.

Im weiteren zeitlichen Verlauf bis heute ist der Membran-Oxygenator immer mehr in den Vordergrund getreten. Der Membran-Oxygenator wurde erstmals im Jahre 1956 beschrieben²⁴, damals nur in experimentellem Gebrauch. Im Jahre 1967 wurde dann der erste Membran-Oxygenator für den klinischen Gebrauch beschrieben²⁵. Die theoretischen Vorteile des Membran-Oxygenators gegenüber dem Bubble-Oxygenator bestehen vor allem in der höheren hämatologischen Toleranz gegenüber der extrakorporalen Zirkulation, so zum Beispiel eine geringere Thrombozytenaktivierung und eine geringere Mikroembolisierung. So wurden in der Folgezeit zahlreiche Studien durchgeführt. Einige dieser Studien konnten diese Vorteile aufzeigen^{26 27}, andere wiederum nicht^{28 29 30}.

Als einer der wesentlichen Fortschritte in der Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation war die Erkenntnis, daß bei der präoperativen Füllung der Herz-Lungen-Maschine mit anderen Flüssigkeiten als Blut eine Verbesserung der Perfusion durch die erniedrigte Viskosität erzielt wurde. Außerdem konnte der Fremdblutbedarf hierdurch bedeutend gesenkt werden. Dieses Konzept der hypothermen Hämodilution wurde von Zuhdi et al. im Jahre 1961 entworfen^{31 32 33} und im weiteren Verlauf von verschiedenen Arbeitsgruppen weiterentwickelt^{34 35}.

Die ersten Herz-Lungen-Maschinen wurden von einer Sigmamotor-Pumpe angetrieben. Dann wurden rasch Rollerpumpen bevorzugt. Sie waren sehr einfach in der Handhabung und arbeiteten dabei zuverlässig. Im Jahre 1967 wurde dann erstmals die Zentrifugalpumpe von Rafferty und seinen Mitarbeitern beschrieben³⁶, die zunächst für stunden- oder gar tagelange Perfusion gedacht und benutzt wurde.

Mit zunehmender Attraktivität auch von finanziellen Standpunkt aus wird die Zentrifugalpumpe in den letzten Jahren zunehmend auch für herzchirurgische Routineeingriffe verwandt.

1.2 Fragestellung

Insgesamt ist festzustellen, daß die extrakorporale Zirkulation bis heute soweit optimiert wurde, daß die durch die Herz-Lungen-Maschine hervorgerufenen pathophysiologischen Veränderungen beim Patienten in der postoperativen Phase von einem gesunden Körper, der nicht durch andere Grunderkrankungen beeinträchtigt ist, ohne wesentliche Komplikationen kompensiert werden können.

In den letzten Jahren ist jedoch in der Herzchirurgie ein zunehmend älteres Patientengut zu verzeichnen. Waren in Deutschland im Jahre 1989 von den herzchirurgischen, mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation operierten Patienten noch 11,2% älter als 70 Jahre ³⁷, so betrug dieser Anteil im Jahre 1990 schon 13,4% ³⁸ und 1994 waren 23,6% der Patienten (Herzchirurgie mit Hilfe der EKZ) älter als 70 Jahre ³⁹. Dies ist von kardiologischer Seite zum einen durch verbesserte konservative, medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten bedingt. Zum anderen steht mit der PTCA ein invasives bzw. semi-invasives Verfahren zur Verfügung, mit dem bei einem großen Anteil der Patienten eine noch vor einigen Jahren unumgängliche Bypass-Operation auf einen späteren Zeitpunkt hinausgezögert oder gar vermieden werden kann.

Mit dem zunehmenden Alter der zu operierenden Patienten steigt deren Morbidität oder gar Multi-Morbidität stark an. Bei diesen Patienten mit Erkrankungen meist mehrerer Organsysteme wie beispielsweise Niere, Lunge oder Leber stellen die durch die Herz-Lungen-Maschine hervorgerufenen pathophysiologischen Veränderungen eine erhebliche Belastung dar. Diese Belastung kann durch die Patienten dann auf z.B. nephrologischem oder pulmonologischem Gebiet häufig nicht mehr kompensiert werden.

Daher stellt sich die Frage, ob diese Patienten von einer weiteren Modifikation der Technologie der extrakorporalen Zirkulation profitieren. Eine derartige Modifikation stellt der Einsatz einer anderen Blutpumpe als einer Rollerpumpe dar, beispielsweise einer Zentrifugalpumpe wie der BioPump BP80[®] von der Firma Medtronic (Medtronic Bio-Medicus Inc., Eden Prairie, MN, USA).

Die Vor- und Nachteile von Roller- und Zentrifugalpumpen (insbesondere der BioPump BP80[®]) sind in der folgenden Tabelle 1 gegenübergestellt:

Tabelle 1: Unterschiedliche Eigenschaften von Roller- und Zentrifugalpumpen

	<u>Zentrifugalpumpe</u>	<u>Rollerpumpe</u>
Absonderung von Plastikpartikeln („spallation“)	„spallation“ tritt nur in den zu- und abführenden Schläuchen auf, wo Partikel durch das Plasma ausgewaschen werden	zusätzlich zu den zu- und abführenden Schläuchen tritt „spallation“ vor allem bei dem in der Pumpe befindlichen Schlauch auf, der hier starken mechanischen Belastungen ausgesetzt ist; diese Partikel werden dann in der Körperperipherie als Emboli wirksam
Erzeugen von Mikroblasen („microbubbles“)	wenn Luft in den Pumpenkopf gelangt, können Mikroblasen durch die Turbulenzen entstehen und in den Körper des Patienten gelangen	Im Pumpenschlauch können negative Drücke von unter -760 mmHg entstehen, bei denen die im Blut gelösten Gase wieder in die gasförmige Phase übergehen unter Bildung von Blasen

	<u>Zentrifugalpumpe</u>	<u>Rollerpumpe</u>
erzeugbare Flußformen	erzeugt werden kann nur ein kontinuierlicher Fluß; es ist auch ein unerwünschter Blutrückfluß innerhalb der Pumpe möglich	pulsatiler und kontinuierlicher Fluß können erzeugt werden; bei vollständiger Okklusion ist ein Blutrückfluß nicht möglich
Pumpen von Luft	kleine und kleinste Luftblasen wandern aufgrund der im Vergleich zu Blut geringeren Dichte ins Zentrum des in der Pumpe erzeugten Wirbels und werden dort gleichsam eingefangen; gelangen größere Mengen Luft in den Pumpenkopf, geht die Pumpwirkung bis zum Stillstand zurück und die Luft wird nicht weiter transportiert	Luft wird genau wie Blut unmittelbar weiter gepumpt, da die Rollerpumpe nach dem Verdrängungsprinzip arbeitet
Kosten	Einweg-Pumpenkopf ist vergleichsweise teuer	Silikonschlauch ist kostengünstig

	<u>Zentrifugalpumpe</u>	<u>Rollerpumpe</u>
Traumatisierung der korpuskulären Blutbestandteile (z.B. Hämolyse, Thrombozytenschädigung)	Traumatisierung der korpuskulären Blutbestandteile ist sehr gering ausgeprägt	mehrfach höhere Hämolyse, die abhängig ist vom Okklusionsgrad, der Rollergröße und dem innerhalb der Pumpe erzeugten negativen Druck; möglicherweise auch früher auftretende Thrombozytenschädigung
Druckerzeugung	mit gleichbleibender Energie wird ein Wirbel erzeugt, so daß das Blut mittels Zentrifugalkraft fortbewegt wird; die Vorwärtsbewegung des Blutes nimmt ab oder sistiert gar bei verringerten Zustrom zur Pumpe oder bei der Entwicklung hoher Drücke in der Ausflußbahn, z.B. beim Abknicken der arteriellen Schläuche; der maximal erzeugbare Druck beträgt etwa 950 mmHg, also wesentlich weniger, als zur Beschädigung des Schlauchsystems notwendig sind	Rollerpumpen arbeiten nach dem Verdrängungsprinzip und erzeugen einen konstanten Fluß; der erzeugte Druck ist von der Okklusionseinstellung und dem Widerstand abhängig; der Druck kann beim Abknicken der arteriellen Schläuche zum Platzen von Verbindungsstücken führen; hohe Liniendrücke können Gewebe- und Gefäßschäden beim Patienten bedingen

Der Effekt der Absonderung oder Ablösung von Plastikpartikeln, die dann als Emboli in der Körperperipherie wirksam werden, aus den Schläuchen der Herz-Lungen-Maschine, als „spallation“ bezeichnet, wurde in mehreren Studien untersucht^{40 41 42}. Alle diese Studien kamen zu dem Ergebnis, daß „spallation“ vor allem bei dem in der Rollerpumpe befindlichen Schlauch auftritt, bedingt durch die ständige mechanische Beanspruchung. Dieser Effekt kommt im Pumpenkopf der Zentrifugalpumpe nicht vor. Die Absonderung von Partikeln aus den anderen Schläuchen der Herz-Lungen-Maschine unterscheidet sich bei den verschiedenen Pumpen nicht und ist im Vergleich zu der Absonderung aus dem Schlauch in der Rollerpumpe sehr gering.

Bezüglich der Erzeugung von gasförmigen Emboli („micro bubbles“) konnte gezeigt werden, daß Rollerpumpen eine größere embolische Aktivität als Zentrifugalpumpen haben. Als Grund wurden die größeren Druckschwankungen und kurze Episoden mit subatmosphärischem Druck im Schlauch der Rollerpumpe diskutiert⁴³, die in der Zentrifugalpumpe nicht vorkommen.

Die Einschätzung der Zentrifugalpumpe als weniger traumatisierend für die Erythrozyten und dadurch bedingte geringere Hämolyse konnte in mehreren experimentellen Untersuchungen eindeutig belegt werden^{44 45}. In diesen Studien wurde Blut für mehrere Stunden (6h bzw. 12 h) permanent durch einen Testkreislauf gepumpt. Bezüglich der Thrombozytenzahlen ergab sich jedoch kein Hinweis auf vermehrte Schädigung durch die Rollerpumpe⁴⁵.

Eine geringere Traumatisierung der Thrombozyten durch die Zentrifugalpumpe und ein daraus resultierender geringerer Abfall der Thrombozytenzahl wird jedoch durch die meisten klinischen Studien bestätigt^{46 47 48}.

Die bezüglich der intraoperativen Hämolyse bisher durchgeführten klinischen Studien, in denen die Perfusionszeiten in der Regel wesentlich unter sechs Stunden lagen, kamen

nicht zu einem übereinstimmenden Ergebnis. So lag die intraoperative Hämolyse in einer Studie ⁴⁹ bei den Patienten, die mit Hilfe der Zentrifugalpumpe operiert wurden, deutlich unter der Hämolyse bei den mit Hilfe einer Rollerpumpe operierten Patienten. In einer anderen Untersuchung wurde der Unterschied nach einer Perfusionszeit von 90 Minuten signifikant ⁴⁶, wobei im klinischen „outcome“ der Patienten kein Unterschied festzustellen war. In einer weiteren Studie fand sich jedoch bezüglich der Hämolyse zwischen beiden Patientenkollektiven (Roller-/Zentrifugalpumpe) kein wesentlicher Unterschied ⁴⁷.

Insgesamt ist also festzustellen, daß die bisher durchgeführten klinischen Studien keine eindeutige Beurteilung zulassen, ob der Einsatz einer Zentrifugalpumpe anstelle einer Rollerpumpe bei routinemäßigen Operationen am offenen Herzen mit einem beständig älter werdenden Patientenkollektiv tatsächlich einen Vorteil darstellt bezüglich der experimentell belegten geringeren Traumatisierung der Blutzellen und eines klinischen Benefit für den Patienten.

So ist das Ziel dieser Studie, die Unterschiede im klinischen „outcome“ von Patienten anhand der perioperativen myokardialen, nephrologischen und neurologischen Komplikationen zu untersuchen, bei denen sich das perioperative Vorgehen und Management nur in der Auswahl des arteriellen Pumpensystems der Herz-Lungen-Maschine unterscheidet. Hierbei liegt dieser Studie die Hypothese zugrunde, daß die Verwendung einer Zentrifugalpumpe als arteriellem Antriebssystem im Vergleich zum Gebrauch einer Rollerpumpe sich positiv im Sinne einer Erniedrigung der Komplikationsraten auswirkt.

2 Methodik

2.1 Patienten

Diese prospektive, randomisierte Studie umfaßt eine Fallzahl von 1000 Patienten, die sich kardiochirurgischen Eingriffen mit Unterstützung der extrakorporalen Zirkulation unterzogen. Alle diese Patienten wurden in der Abteilung für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf in der Zeit von März 1994 bis Juli 1995 operiert. Im Anschluß daran wurden die Datensätze in Unkenntnis der jeweiligen Zuteilung zur Roller- oder Zentrifugalpumpengruppe auf die Vollständigkeit der Primärdaten hin untersucht. 163 Patienten mußten wegen unvollständiger Datenerfassung wieder aus der Studie ausgeschlossen werden. Daraufhin wurden weitere Patienten randomisiert und in die Studie aufgenommen, bis die Gesamtzahl vom 1000 vollständigen Datensätzen zur Verfügung stand.

2.2 Ein- und Ausschlußkriterien

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten des Routine-Operationsprogramms mit koronar-arterielle Bypassoperationen (CABG), mit Herzklappenersatzoperationen, mit kombinierten Klappenersatz- und Bypassoperationen sowie mit andere Operationen wie Myektomien bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM), Resektionen von Ventrikulaneurysmen oder Korrekturen angeborener Herzfehler.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einem Herzminutenvolumen von weniger als 3 Liter, Notfall-mäßige Operationen, Patienten mit einer präoperativ bekannten Gerinnungsstörung, Patienten mit Aspirintherapie innerhalb der letzten 10

präoperativen Tage sowie Patienten, die am Operationstag das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten.

2.3 Definition der Studienkollektive

Die 1000 Patienten wurden in zwei Kollektive mit je 500 Personen eingeteilt. Die beiden Kollektive unterschieden sich nur in Bezug auf das arterielle Antriebssystem für die Herz-Lungen-Maschine. 500 Operationen wurden mit CAPS[®]-Rollerpumpen von der Firma Stöckert (Stöckert Instrumente, München, Deutschland) als arteriellem Antriebssystem für die extrakorporale Zirkulation durchgeführt, die anderen 500 Operationen mit Zentrifugalpumpen vom Typ BioPump BP80[®] der Firma Medtronic (Medtronic Bio-Medicus Inc., Eden Prairie, MN, USA). In allen weiteren Aspekten wurden beide Patientenkollektive in identischer Weise behandelt.

2.4 Randomisierte Zuteilung der Patienten zu den beiden Studienkollektiven

Die randomisierte Zuteilung der Patienten zu den beiden Studienkollektiven geschah in der Weise, dass zunächst 4 Gruppen à 250 gebildet wurden. Dann wurde für jede Gruppe im Losverfahren jede Zahl einem der beiden Kollektive zugeteilt, also je Gruppe 125 zum Zentrifugalpumpen-Kollektiv und 125 zum Rollerpumpen-Kollektiv. So war auf dieser Randomliste am Schluß jede Zahl von 1 bis 1000 einem der beiden Kollektive zugeordnet.

Die zu operierenden Patienten eines Tages wurden dann jeweils durchnummeriert und in dieser Reihenfolge in die Randomliste eingefügt und damit den beiden Kollektiven zugeteilt. Danach wurde dem zuständigen Kardiotechniker mitgeteilt, mit welchem

Pumpentyp die Herz-Lungen-Maschine bei den einzelnen Operationen zu bestücken war. Die Randomliste war keiner Person zugänglich, die an den Operationen oder an der Auswertung der Studie beteiligt war.

Wie oben erwähnt, mußten 163 Patienten wegen unvollständiger Erfassung der Primärdaten ausgeschlossen werden. Daraufhin wurde ermittelt, wieviel Patienten in jedem Kollektiv noch fehlten, um jeweils 500 vollständige Datensätze zu erhalten und entsprechend viele Lose erstellt, mit Hilfe derer dann die zweite Randomliste angefertigt wurde. Die Randomisierung der Patienten mittels dieser Randomliste entsprach dem oben erläuterten Vorgehen mit der ersten Randomliste. Die Erstellung dieser zweiten Randomliste wurde ebenfalls weder durch solche Personen durchgeführt noch war diese Randomliste solchen Personen zugänglich, die an den Operationen oder an der Auswertung der Studie beteiligt waren.

2.5 Einteilung der Patienten in Risikogruppen

Für jeden Patienten wurde ein Risiko-Score berechnet, der das individuelle Letalitätsrisiko für die geplante Operation in Prozent angibt. Diese Berechnung geschah mittels des Programms Cardiac RiskMaster[®], Version 3.2.1 der Firma Health Care Data Inc. (Portland, Oregon, USA). Die hierbei angewandte Rechenmethode basiert auf dem Theorem von Bayes^{50 51}. Das Programm ermittelt die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient mit seinen individuellen spezifischen Risikofaktoren im Gefolge eines kardiochirurgischen Eingriffs verstirbt.

Der RiskMaster[®]-Risikoscore basiert auf den Daten der internationalen „Merged Cardiac Registry“ (MCR). Die Datenbank des MCR enthält die Daten von 45

Einrichtungen in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Europa mit Informationen von mehr als

140 000 Patienten im Verlauf der vergangenen drei Jahre.

Die als Grundlage für die Risikoberechnung dienenden Risikofaktoren sind im folgenden aufgelistet:

- Alter
- Körperoberfläche
- Herzinsuffizienz
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- frühere kardiochirurgische Eingriffe
- Aortenklappenerkrankung
- chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Diabetes mellitus
- vorausgegangene erfolglose perkutane transluminäre Koronar-Angioplastie (PTCA)
- hämodynamischer Status
- Linksventrikuläre Funktion
- Myokardinfarkt
- arterielle Hypertension
- pulmonale Hypertension
- Adipositas
- Hauptstammstenose
- Mitralklappenerkrankung
- Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS)

Die Patienten wurden entsprechend ihrem Risiko-Score in drei Gruppen eingeteilt:

1. Patienten mit geringen Risiko (LOD): ermitteltes Letalitätsrisiko von $< 2\%$
2. Patienten mit mittlerem Risiko (MOD): ermitteltes Letalitätsrisiko von $2 - 10\%$
3. Patienten mit hohem Risiko (HOD): ermitteltes Letalitätsrisiko von $> 10\%$

2.6 Einteilung der Patienten in Therapiegruppen

Die Patienten wurden anhand ihrer Erkrankung (Einweisungsdiagnose) in vier Therapiegruppen unterteilt:

- Therapiegruppe 1: koronar-arterielle Bypassoperation (CABG) bei Patienten mit koronare Herzkrankheit (KHK)
- Therapiegruppe 2: Herzklappenoperation bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen
- Therapiegruppe 3: Kombination von Herzklappenoperation mit koronar-arterieller Bypassoperation bei Patienten mit kombinierter KHK und Herzklappen-Erkrankung
- Therapiegruppe 4: andere Operationsverfahren bei sonstigen Erkrankungen, zum Beispiel hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM), thorakalem Aortenaneurysma, u.s.w.

Die Behandlung der Patienten, speziell das intraoperative Management der extrakorporalen Zirkulation, wurde entsprechend der jeweiligen Therapiegruppe durchgeführt. Dies wird im Detail im nachfolgenden Kapitel 2.7, speziell 2.7.3, erläutert.

2.7 Patientenversorgung während des stationären Aufenthaltes

2.7.1 Präoperative Versorgung der Patienten auf der Normalstation

Die Patienten wurden präoperativ auf einer Normalstation aufgenommen, nachdem eine umfangreiche Vordiagnostik stattgefunden hatte. So lagen regelmäßig die folgenden Befunde vor:

- Koronarangiographie
- Echokardiographie (bei Klappenpatienten)
- HNO-ärztliche Fokusabklärung (bei Klappenpatienten)
- zahnärztliche Fokusabklärung (bei Klappenpatienten)
- Spirometrie
- neurologischer Untersuchungsbefund (siehe auch Zusatzuntersuchungen)
- Zusatzuntersuchungen: neurologische Untersuchungen (bei pathologischem neurologischen Befund oder entsprechender Anamnese)
 - ◆ Dopplersonographie der Karotiden
 - ◆ Computertomographie des Schädels (bei pathologischem fachneurologischen Befund)
 - ◆ Angiographie der Karotiden (gegebenenfalls bei pathologischem fachneurologischen Befund)

Weiterhin wurden die folgenden anamnestischen Daten dokumentiert:

- Geschlecht
- Alter
- Gefäß-Vorerkrankungen (pAVK)
- nephrologische Vorbefunde: z.B. Dialysepflichtigkeit; Niereninsuffizienz

- kardiologische Vorbefunde: z.B. abgelaufene Myokardinfarkte, frühere kardiochirurgische Eingriffe
- neurologische Vorbefunde: z.B. Zustand nach apoplektischem Insult
- pulmonologische Vorbefunde: z.B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Auf der Normalstation wurden dann routinemäßig eine körperliche Untersuchung am Aufnahmetag durchgeführt sowie folgende Befunde erhoben:

- Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen
- kardiologische Untersuchung durch eine Kardiologin mit EKG (Ableitungen: V1-V6; aVF, aVR, aVL; I - III) und Echokardiographie (regelmäßig bei Klappenpatienten, sonst nach Ermessen der Kardiologin)
- Spirometrie
- hämatologische Untersuchung der folgenden Parameter:
 - Erythrozyten
 - Thrombozyten
 - Leukozyten
 - Hämatokrit
 - freies Hämoglobin
- laborchemische Untersuchung der folgenden Parameter:
 - Kreatinin
 - Harnstoff

- weitere standardmäßige Blutuntersuchungen wie beispielsweise TPHA-Test, Hepatitis-B-Antigen- bzw. -Antikörpernachweis, HIV-Antikörpernachweis, Transaminasen, Quick-Wert
- bei einem auffälligen neurologischen Untersuchungsbefund in der oben genannten prästationären Diagnostik oder bei neurologischen Auffälligkeiten während des präoperativen stationären Aufenthaltes wurden die Patienten erneut konsiliarisch in der hiesigen neurologischen Klinik untersucht und gegebenenfalls eine weitergehende Diagnostik (s.o.) veranlaßt.

2.7.2 Prämedikation und Anästhesie

Die Prämedikation und Anästhesie der Patienten erfolgte routinemäßig und nach dem folgenden Standardvorgehen.

Prämedikation:

- am Abend vor der Operation: Diazepam (z.B. Valium[®]) 10 mg, per os
Phenobarbital (z.B. Luminal[®]) 0,2 mg, per os
- 90 Minuten vor Narkosebeginn: Diazepam 10 mg, per os
- 30 Minuten vor Narkosebeginn: Promethazin (z.B. Atosil[®]) 50 mg, intramuskulär
Pethidin (z.B. Dolantin[®]) 50 mg, intramuskulär
Droperidol 2,5 mg, intramuskulär

Narkose:

- 1 bis 2 peripher-venöse Verweilkanülen
- zentral-venöser Katheter, u.a. zur Bestimmung des zentral-venösen Druckes

- peripher-arterielle Kanüle (z.B. in die A. radialis), hierüber u.a. Bestimmung des arteriellen Druckes
- Urinblasenkatheter
- rektale Temperatursonde
- intravenöse Gabe von 0,3 mg Fentanyl und 8 mg Pancuronium
- Intubation
- kontrollierte Normoventilation mit 0,8 - 2 Vol.-% Ethrane, genaue Dosis entsprechend dem Bedarf
- nach dem Bypass-Ende bei Bedarf Katecholamine (z.B. Dobutamin, Dopamin, Epinephrin, Levarterenol), Glyceroltrinitrat
- regelmäßige, stündliche Kontrolle der folgenden Parameter:
 - ◆ Hämoglobin (Hb)
 - ◆ Hämatokrit
 - ◆ Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
 - ◆ Blutgasanalyse (BGA)
- nach Ende der Operation nach Möglichkeit Extubation auf dem OP-Tisch; die Kriterien für eine mögliche Extubation waren:
 - ◆ Blutgasanalyse
 - ◆ Herz-Kreislaufsituation
 - ◆ Atemmechanik

Im Falle der Extubation Gabe von 1,0 mg Atropin und 2,0 mg Neostigmin (Prostigmin[®]); diese Medikation entfiel, wenn die oben genannten Kriterien eine Extubation auf dem OP-Tisch nicht zuließen und die Patienten intubiert auf die Intensivstation gebracht wurden.

2.7.3 Die extrakorporale Zirkulation

Entsprechend der Therapiegruppe (siehe 2.6) wurden die Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation gewählt.

Bei den Patienten mit einer KHK (Therapiegruppe 1) wurde die extrakorporale Zirkulation unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

- mediale longitudinale Sterno- und Perikardiotomie
- Applikation von 3 IU/kg KG Heparin i.v.
- arterielle Kanülierung: vorderer, distaler Anteil der Aorta ascendens
- venöse Kanülierung: obere und untere Hohlvene mit zwei getrennten Kanülen
- Anlage der Linksherzdrainage: nach Stichinzision im Ansatzbereich zwischen beiden Lungenvenen Vorschub über den linken Vorhof, durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel
- mäßige Hypothermie (27 - 29°C Rektaltemperatur)
- Perfusionsrate: 2,4 l/min/m² Körperoberfläche (high flow perfusion)
- keine Kardioplegie
- Operation bei flimmernden Herzen und totalem Bypass nach dem Prinzip der intermittierenden Myokardischämie mittels „Cross Clamping“ der Aorta ascendens proximal der arteriellen Kanülierung
- Antagonisierung der Heparinwirkung nach Beendigung der EKZ durch Gabe von Protaminsulfat im Verhältnis von 1:1,5 zur initialen Heparindosis
- Anlage passagerer atrialer und ventrikulärer Schrittmacherelektroden
- Einlage einer retrosternalen sowie einer intraperikardialen Thoraxdrainage

- Einlage einer linksseitigen Pleuradrainage bei KHK-Patienten, bei denen eine End-zu-Seitanastomose der linken Arteria mammaria interna auf den Ramus interventricularis anterior angelegt wurde

Bei den Patienten mit einer Klappenerkrankung (Therapiegruppen 2 und 3; siehe 2.6) wurde die extrakorporale Zirkulation unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

- mediale longitudinale Sterno- und Perikardiotomie
- Applikation von 3 IU/kg KG Heparin i.v.
- arterielle Kanülierung: vorderer, distaler Anteil der Aorta ascendens
- venöse Kanülierung: obere und untere Hohlvene mit zwei getrennten Kanülen
- Anlage der Linksherzdrainage: nach Stichinzision im Ansatzbereich zwischen beiden Lungenvenen Vorschub über den linken Vorhof, durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel
- mäßige Hypothermie (24 - 29°C Rektaltemperatur)
- nach 5 Minuten Hypothermie Anzügen und anschließendes Drosseln der Hohlvenen
- Perfusionsrate: 2,4 l/min/m² Körperoberfläche (high flow perfusion)
- „Cross Clamping“ der Aorta ascendens proximal der arteriellen Kanülierung
- Kardioplegie: Einleitung der Kardioplegie (high volume cardioplegia) mit 3 - 4 Litern kristalloider Brettschneider-Lösung mit einer Temperatur von ca. 8°C
 - ◆ bei Aortenvitien werden nach Quereröffnung der Aorta oberhalb der Klappenebene die beiden Koronarostien selektiv perfundiert
 - ◆ bei Mitralvitien wird die Kardioplegie nach Einstich in den Bulbus aortae proximal der Querabklemmung der Aorta verabreicht
- Operation bei Herzstillstand (cardiac arrest) und totalem Bypass

- Antagonisierung der Heparinwirkung nach Beendigung der EKZ durch Gabe von Protaminsulfat im Verhältnis von 1:1,5 zur initialen Heparindosis
- Anlage passagerer atrialer und ventrikulärer Schrittmacherelektroden
- Einlage einer retrosternalen sowie einer intraperikardialen Thoraxdrainage

Bei den Patienten mit einer anderen Erkrankung (Therapiegruppe 4; siehe 2.6) wurden die Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation den Erfordernissen angepaßt. Falls die Eröffnung des Herzens erforderlich war, wie z.B. bei der HOCM zur Durchführung der Myektomie, wurden die Bedingungen wie bei den Eingriffen zur Korrektur von Klappenerkrankungen gewählt. Bei Eingriffen ohne Eröffnung des Herzens entsprachen die Bedingungen denen bei KHK-Patienten.

2.7.4 Zusammensetzung der Herz-Lungen-Maschine

Die Zusammensetzung der Herz-Lungen-Maschine unterschied sich bei den Operationen der beiden Gruppen lediglich im Bereich des Pumpenantriebs durch die Verwendung entweder eines Silikonschlauches für die Multiflow-Rollerpumpe der Firma Stöckert (Stöckert Instrumente, München, Deutschland) oder die Verwendung eines BioPump BP80[®]-Pumpenkopfes der Firma Medtronic (Medtronic Bio-Medicus Inc., Eden Prairie, MN, USA) für die Zentrifugalpumpe. In allen anderen Teilen war das Zubehör zur extrakorporalen Zirkulation für beide Gruppen identisch.

Die einzelnen Komponenten werden nachfolgend aufgelistet:

- ein extrakorporaler Membran-Oxygenator vom Typ CLM-Exel[®] der Firma Cobe (Cobe Laboratories, Lakewood, CO, USA), bei dem Wärmeaustauscher, Kardiotomie-Reservoir, venöses Reservoir und arterielles Reservoir integriert sind

- als Überwachungseinheit das Computerunterstützte Perfusions-System CAPS[®] der Firma Stöckert, welches die Rollerpumpe bei Unterschreitung festgelegter Grenzwerte automatisch anhält; dies ist aufgrund fehlender Kompatibilität mit der BioPump BP80[®]-Pumpe nicht möglich, es erfolgt hierbei nur ein akustischer Alarm; das CAPS[®] bestand regelmäßig aus den folgenden Bestandteilen:
 - ◆ zwei HLM-CAPS[®]-2-Kanal-Drucksteuerungen
 - ◆ zwei HLM-CAPS[®]-Zeitnehmer
 - ◆ ein HLM-CAPS[®]-Temperaturmessgerät
 - ◆ eine HLM-CAPS[®]-Wassermischbatterie
 - ◆ ein HLM-CAPS[®]-Niveau- und Bubble-Sensor
 - ◆ eine HLM-CAPS[®]-Gas-Blender-Steuerung
- ein SAT/HCT-Monitor[®] der Firma Cobe als online-Messgerät für die venöse O₂-Sättigung sowie den Hämatokrit des Patienten
- ein arterieller Filter M-40 der Firma Medtronic (Medtronic, Anaheim, CA, USA) als arterieller 40µ-Filter
- ein Ethrane-Verdampfer der Firma Engström als Narkosegas-Verdampfer
- als arterielle Kanüle eine 6 mm-Metallkanüle der Firma Stöckert
- als venöse Kanüle eine ⁵/₁₆ Zoll- Metallkanüle der Firma Stöckert
- das Schlauchsystem aus PVC als Komplett-Set der Firma Rehau
- die Primärfüllung des extrakorporalen Systems, mittels der die erwünschte Hämodilution für die Bypass-Phase erreicht wurde, bestand aus Ringerlaktat, wobei mindestens 2000 ml benötigt wurden, um vor dem Beginn der extrakorporalen Zirkulation alle Luft aus dem System entfernen zu können; dem Primärvolumen wurde 0,3 ml Heparin auf 500 ml Ringerlaktat zugesetzt

- ◆ bei Patienten mit einer Ausgangs-Hämoglobinkonzentration von mindestens 13 g/dl betrug das Volumen der Primärfüllung 35 ml Ringerlaktat / kg Körpergewicht
- ◆ bei Patienten mit einer Ausgangs-Hämoglobinkonzentration von weniger als 13 g/dl betrug das Primärvolumen 25 ml Ringerlaktat / kg Körpergewicht
- ◆ bei leichtgewichtigen Patienten, die das Mindestvolumen von 2000 ml nach diesem Schema nicht erreichten, wurde das Primärvolumen mit Erythrozyten-Konzentraten bis zum Erreichen der 2000 ml aufgefüllt

2.7.5 Intraoperative Überwachung

Intraoperativ stehen die Überwachung der Lungen-, Herz-, Kreislauf- und Nierenfunktion, des Gasaustausches und des Säure-Basen-Haushaltes im Vordergrund. Die diesbezüglichen hämodynamischen Funktionsparameter umfassen den arteriellen und den zentralvenösen Druck, die Oxygenierung des Blutes, den linken Vorhofdruck sowie das EKG hinsichtlich Frequenz, Rhythmus, Ablaufveränderungen und Ischämiezeichen.

Die Überwachung und Steuerung der EKZ erfolgt über die Blutgasanalyse, die Elektrolytkontrolle, die Kontrolle von Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration (freies Hb) sowie der Gerinnung, des Liniendrucks und über die Körpertemperatur.

Intraoperativ wurden Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate) verwandt bei einem Abfall des Hämoglobins auf weniger als 7,5 mg/dl beziehungsweise bei einem Hämatokrit von 25% oder weniger.

Bezüglich der Operation und der extrakorporalen Zirkulation wurden im Rahmen dieser Studie insbesondere die folgenden Parameter erfaßt:

- Therapie (ACVB, AKE, MKE, u.s.w.)
- Dauer des extrakorporalen Bypass

- durchschnittlicher Druck in der arteriellen Linie des EKZ-Systems
- freies Hämoglobin zu zwei Zeitpunkten:
 - ◆ fünf Minuten nach Bypass-Beginn
 - ◆ unmittelbar nach Bypass-Ende

2.7.6 Postoperative Versorgung der Patienten auf der Intensivstation

Unmittelbar nach dem Ende der Operation wurden die Patienten standardmäßig auf die Intensivstation gebracht und dort an das Monitoringsystem zur Überwachung der Lungen-, Herz-, Kreislauf- und Nierenfunktion angeschossen.

Direkt nach Ankunft des Patienten auf der Intensivstation und dem Anschluß an das Monitoring und gegebenenfalls an das Beatmungsgerät wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax im a.p.-Strahlengang angefertigt und ein EKG geschrieben.

Die folgenden Blutuntersuchungen wurden ebenfalls unmittelbar nach Ankunft des Patienten auf der Intensivstation durchgeführt und bei längerem Aufenthalt auf der Intensivstation täglich wiederholt: Blutgasanalyse, Elektrolyte, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Hämatokrit, Quick-Wert, Kreatinin, Harnstoff.

Bei der ersten Blutuntersuchung auf der Intensivstation wurden auch die Enzyme Gesamt-Creatin-Kinase (CK) und CK-MB bestimmt. Bei auffälligen Befunden wurden diese Werte täglich bis zur Normalisierung bzw. bis zur Verlegung auf die Normalstation kontrolliert. Bei initial unauffälligen Werten und im weiteren Verlauf klinisch sich verschlechterndem Zustand des Patienten wurden diese Parameter erneut bestimmt. Bei dann erhöhten Werten wurde ebenfalls täglich bis zur Normalisierung bzw. bis zur Verlegung auf die Normalstation kontrolliert.

In der postoperativen Phase wurden bei Patienten, die den Risikogruppen mit geringem oder mittlerem Letalitätsrisiko zugeteilt worden waren, Hämoglobinwerte von unter 8,0

mg/dl mit der Transfusion von Blutprodukten therapiert. Bei Patienten der Risikogruppe mit hohem Letalitätsrisiko wurden bereits Hämoglobinwerte von unter 9,5 mg/dl beziehungsweise Albuminwerte von unter 2,5 mg/dl entsprechend therapiert.

Eine genaue Flüssigkeitsbilanz wurde erstellt, wobei bezüglich der Ausfuhr die Urinausscheidung in den Blasenkatheter als nephrologischer Kontrollparameter sowie die Drainagemengen der Wunddrainagen erfaßt wurden.

Die Laborparameter zur Erfassung der Nierenfunktion wurden regelmäßig erfaßt und dokumentiert. Bei Komplikationen wurde die Therapie entsprechend umgestellt, beispielsweise auf medikamentöser Ebene oder durch Einsatz der extrakorporalen Hämodialyse.

Die hämodynamischen Funktionsparameter umfaßten den arteriellen und den zentralvenösen Druck, die Oxygenierung des Blutes sowie das EKG. Sie wurden ebenfalls regelmäßig dokumentiert. Bei Komplikationen wurde die Therapie entsprechend angepaßt, beispielsweise medikamentös durch Einsatz von Katecholaminen oder durch Anschluß eines externen Schrittmachers an die intraoperativ angelegten passageren Schrittmacherelektroden.

Die Patienten wurden standardmäßig dreimal am Tag neurologisch untersucht und dieser Befund dokumentiert. Bei auffälligen Befunden wurde eine konsiliarische Untersuchung durch einen neurologischen Facharzt und bei entsprechender Symptomatik eine weitergehende Diagnostik veranlaßt. Hierzu zählten Doppler-Sonographie der Karotiden oder eine Computertomographie des Schädels.

Prinzipiell wurde eine möglichst rasche Extubation der Patienten angestrebt, falls diese nicht schon im OP erfolgt war. Bei komplikationslosem Verlauf und weitgehender Stabilisierung der Kreislauf- und Nierenfunktion wurden die Patienten so rasch wie möglich, jedoch frühestens am ersten postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt.

Als Routine-Antibiotikum wurde Cefazolin (Gramaxin[®], Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland) verwandt, sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation.

2.7.7 Postoperative Versorgung der Patienten auf der Normalstation

Auf der Normalstation wurde bei den Patienten eine Frühmobilisation angestrebt. Die Drainagen wurden am dritten postoperativen Tag gezogen, wenn die Drainagemenge innerhalb der letzten 12 Stunden nicht mehr als 200 ml betragen hatte. Anderenfalls wurden die Drainagen erst dann gezogen, wenn die Drainagemenge ausreichend stark zurückgegangen war. Bei komplikationslosem Verlauf wurde standardmäßig zwischen dem siebten und dem zwölften postoperativen Tag eine Kontrolle der folgenden Parameter durchgeführt:

- EKG und Echokardiographie
- Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen
- hämatologische Parameter: Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Hämatokrit
- laborchemische Parameter: Kreatinin, Harnstoff, Quick-Wert, CK, CK-MB

Bei unauffälligem EKG-Befund wurden die Schrittmacherelektroden gezogen. Bei unauffälligem Befund auch der anderen Parameter wurden die Patienten entweder nach Hause entlassen, in ihr Heimatkrankenhaus verlegt oder sie gingen in eine Anschluß-Heilbehandlung.

Bei einem auffälligen neurologischen Befund wurde vor der Entlassung eine konsiliarische Untersuchung durch einen Fachkollegen veranlaßt.

2.8 Datenerhebung

2.8.1 Allgemeine Datenerhebung und Datenverwaltung

Für die Erfassung, Verwaltung und Verarbeitung der in dieser Studie erhobenen Daten wurde entsprechend dem klinischen Protokoll ein Datenbankprogramm entwickelt, welches ein unbefangenes und zuverlässiges Datenmanagement selbst bei hoher Patientenzahl mit allen prä-, peri- und postoperativen Routineparametern ermöglichte. Sämtliche hämatologischen und laborchemischen Daten wurden entsprechend den „Good Clinical Practice“(GCP)-Richtlinien ⁵² erhoben.

2.8.2 Demographische Daten und Daten für die präoperative

Letalitätsrisikoberechnung

Die im Rahmen dieser Studie ausgewerteten demographischen Daten wurden während des stationären Aufenthaltes, insbesondere im Zusammenhang mit der Anamnese (siehe 2.7.1) erhoben. Die einzelnen Parameter sind im folgenden aufgelistet:

- Alter
- Geschlecht
- frühere kardiochirurgische Eingriffe
- präoperative dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkung
- periphere Gefäßerkrankung (pAVK)
- durchgeführtes kardiochirurgisches Operationsverfahren

Des Weiteren wurden die für das mittels des Cardiac RiskMaster[®] zu berechnende Letalitätsrisiko darüber hinaus erforderlichen Risikofaktoren (siehe 2.5), falls bei dem jeweiligen Patienten vorhanden, erhoben.

Diese weiteren Risikofaktoren sind im folgenden aufgelistet:

- Körperoberfläche
- Herzinsuffizienz
- chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Aortenklappenerkrankung
- Diabetes mellitus
- vorausgegangene erfolglose perkutane transluminäre Koronar-Angioplastie (PTCA)
- hämodynamischer Status
- Linksventrikuläre Funktion
- Myokardinfarkt
- arterielle Hypertension
- pulmonale Hypertension
- Adipositas
- Hauptstammstenose
- Mitralklappenerkrankung
- Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS)

2.8.3 Daten in Bezug auf die extrakorporale Zirkulation

In Bezug auf die extrakorporale Zirkulation (EKZ) wurden die folgenden Daten erhoben:

- Dauer des extrakorporalen Bypass
- durchschnittlicher Druck in der arteriellen Linie des EKZ-Systems
- Komplikationen, bedingt durch die verwandte Blutpumpe oder durch anderes Zubehör für die extrakorporale Zirkulation

2.8.4 Hämatologische Untersuchungen

Die im Rahmen dieser Studie ausgewerteten hämatologischen Parameter wurden im Laufe des stationären Aufenthaltes der Patienten mit Ausnahme des freien Hämoglobins dreimal im venösen Blut bestimmt, und zwar einmal präoperativ und zweimal postoperativ.

Das freie Hämoglobin wurde nur intraoperativ untersucht, einmal unmittelbar zu Beginn des Bypass und einmal direkt nach Ende des Bypass.

Die untersuchten hämatologischen Parameter werden im folgenden mit Angabe ihrer Einheit aufgelistet:

- Erythrozyten ($10^6 / \mu\text{l}$)
- Thrombozyten ($10^3 / \mu\text{l}$)
- Hämatokrit (%)
- freies Hämoglobin (g / 100 ml)

Sämtliche Werte wurden routinemäßig in dem für die Herzchirurgie zuständigen hämatologischen Labor an der Heinrich-Heine-Universität mittels allgemein anerkannter und etablierter Standarduntersuchungsmethoden ermittelt.

2.8.4.1 Präoperative hämatologische Untersuchungen

Die präoperativen hämatologischen Untersuchungen wurden zwischen dem fünften und dem letzten präoperativen Tag (T_{-1}) während des Aufenthaltes auf der Normalstation durchgeführt.

2.8.4.2 Intraoperative hämatologische Untersuchungen

Der einzige hämatologische Parameter, der intraoperativ untersucht wurde, war das freie Hämoglobin im Plasma. Die Blutabnahmen für diese Untersuchung erfolgten fünf Minuten nach Beginn des Bypass und unmittelbar nach Bypassende.

2.8.4.3 Postoperative hämatologische Untersuchungen

Die Blutabnahme für die erste postoperative hämatologische Untersuchung erfolgte unmittelbar nach Ankunft des Patienten auf der Intensivstation (T_0). Die zweite postoperative hämatologische Untersuchung wurde zwischen dem siebten und dem zwölften postoperativen Tag (T_{+7}) während des Aufenthaltes auf der Normalstation durchgeführt.

2.8.5 Postoperativer Blutverlust über die Wunddrainagen

Das über die im Thoraxbereich angelegten Wunddrainagen abgeführte Blutvolumen wurde während des postoperativen Aufenthaltes sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation täglich protokolliert. Das Gesamtdrainagevolumen bis zum Zeitpunkt der Entfernung der Wunddrainagen wurde als Parameter für den postoperativen Blutverlust über die Wunddrainagen gewertet.

2.8.6 Postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Die postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation wurde in Form der insgesamt verbrauchten Einheiten (units), welche ein Volumen von 250 ml enthalten, erfaßt.

2.8.7 Postoperative Komplikationen

2.8.7.1 Neurologische Komplikationen

2.8.7.1.1 Definition der neurologischen Komplikationen

Als neurologische Komplikationen wurden postoperativ neu aufgetretene Ereignisse oder Störungen des Zentralnervensystems mit daraus resultierenden neurologischen Defiziten gewertet, die bei den in Kapitel 2.8.7.1.3 erläuterten standardmäßigen klinischen Untersuchungen auffällig wurden. Zu diesen zentralen neurologischen Komplikationen wurde zum einen ein hirnorganisches Psychosyndrom, zum anderen zentrale neurologische Defizite (z.B. halbseitige Ausfallsymptomatik) gezählt.

2.8.7.1.2 Präoperativer neurologischer Status

Der präoperative neurologische Status wurde als unauffällig gewertet, wenn die vor der stationären Aufnahme von einem niedergelassenen Facharzt für Neurologie durchgeführte Untersuchung ohne Befund war und während des präoperativen Aufenthaltes auf der Normalstation, unter anderem im Rahmen der körperlichen Untersuchung am Aufnahmetag, ebenfalls keine neurologischen Auffälligkeiten beobachtet wurden.

Bei einem auffälligen Befund in der prästationär durchgeführten neurologischen Diagnostik oder bei Auffälligkeiten während des präoperativen Aufenthaltes auf der Normalstation wurde regelmäßig eine konsiliarische Untersuchung in der hiesigen neurologischen Klinik mit gegebenenfalls weitergehender Diagnostik (Doppler-Sonographie der Karotiden, CCT, Angiographie der Karotiden) veranlaßt. Der hierbei erhobene Befund wurde dann als präoperativer neurologischer Status gewertet.

2.8.7.1.3 Postoperative neurologische Untersuchungen

Postoperativ wurden die Patienten auf der Intensivstation standardmäßig dreimal am Tag klinisch untersucht und dieser Befund dokumentiert. Bei einem auffälligen neurologischen Befund wurde eine konsiliarische neurologische Untersuchung durch einen fachärztlichen Kollegen veranlaßt. Gegebenenfalls wurde hieran eine weitergehende Diagnostik angeschlossen. Hierzu zählten eine Doppler-Sonographie der Karotiden oder eine Computertomographie des Schädels.

Auffällige Untersuchungsbefunde wurden nach Verlegung auf die Normalstation dort im Verlauf konsiliarisch durch Neurologen kontrolliert. Bei Persistenz der Beschwerden wurde vor Entlassung noch eine konsiliarische Untersuchung durch einen Neurologen durchgeführt. Im Falle des Auftretens derartiger Komplikationen wurde eine kraniale Computertomographie zum Nachweis eines eventuell vorliegenden morphologischen Korrelats durchgeführt.

2.8.7.2 Nephrologische Komplikationen

2.8.7.2.1 Definition der nephrologischen Komplikationen

Als nephrologische Komplikationen wurden postoperative pathologische Werte der Laborparameter Harnstoff und Kreatinin beziehungsweise akutes Nierenversagen mit erforderlicher Behandlung mit postoperativer Hämodialyse bei Patienten gewertet, die präoperativ unauffällige Befunde aufwiesen.

Bei Patienten mit einer schon präoperativ eingeschränkten Nierenfunktion wurden postoperativ erhobene pathologische Werte nicht im Sinne einer durch die extrakorporale Zirkulation bedingten nephrologischen Komplikation gewertet.

Als präoperative pathologische Werte im Sinne einer Nierenfunktionsstörung wurden Serum-Harnstoffkonzentrationen von mehr als 150 mg/100 ml beziehungsweise Serum-

Kreatininkonzentrationen von mehr als 2,2 mg/100 ml gewertet. Bei allen Patienten, die diese beiden Grenzwerte nicht überschritten, wurde also von einer uneingeschränkten Nierenfunktion ausgegangen.

Als postoperative pathologische Werte im Sinne einer Nierenfunktionsstörung wurden Serum-Harnstoffkonzentrationen von mehr als 150 mg/100 ml beziehungsweise Anstiege der Serum-Kreatininkonzentrationen gegenüber den präoperativen Werten von mehr als 2 mg/100 ml gewertet.

2.8.7.2.2 Laborchemische Untersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion

Die im Rahmen dieser Studie ausgewerteten laborchemischen Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden im Laufe des stationären Aufenthaltes der Patienten dreimal im Serum bestimmt, und zwar einmal präoperativ und zweimal postoperativ.

Die untersuchten laborchemischen Parameter werden im folgenden mit Angabe ihrer Einheit aufgelistet:

- Serum-Kreatinin (mg / 100 ml)
- Serum-Harnstoff (mg / 100 ml)

Sämtliche Werte wurden routinemäßig in den für die Herzchirurgie zuständigen Labors an der Heinrich-Heine-Universität mittels allgemein anerkannter und etablierter Standarduntersuchungsmethoden ermittelt.

2.8.7.2.2.1 Präoperative laborchemische Untersuchungen

Die präoperativen laborchemischen Untersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden zwischen dem fünften und dem letzten präoperativen Tag (T₋₁) während des Aufenthaltes auf der Normalstation durchgeführt.

2.8.7.2.2.2 Postoperative laborchemische Untersuchungen

Die Blutabnahme für die erste postoperative laborchemische Untersuchung zur Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte unmittelbar nach Ankunft des Patienten auf der Intensivstation (T_0).

Die zweite postoperative laborchemische Untersuchung wurde während des Aufenthaltes auf der Normalstation zwischen dem siebten und dem zwölften postoperativen Tag (T_{+7}) durchgeführt.

2.8.7.3 Myokardiale Komplikationen

2.8.7.3.1 Definition der myokardialen Komplikationen

Als myokardiale Komplikationen wurden mittels EKG-Veränderungen und Serum-Enzymanstieg diagnostizierte transmurale Myokardinfarkte, schwerwiegende Rhythmusstörungen mit der Notwendigkeit spezieller medikamentöser Therapie sowie das „Low Cardiac Output“-Syndrom mit der Notwendigkeit der Therapie mittels positiv-inotroper Substanzen über mehr als 24 Stunden gewertet.

Sämtliche elektrokardiographischen Untersuchungen wurden von einer Kardiologin durchgeführt, deren Beurteilung als Grundlage für die Datenerhebung diente.

Von einem „Low Cardiac Output“-Syndrom wurde dann ausgegangen, wenn eine Therapie mit positiv-inotropen Substanzen über mehr als 24 Stunden erfolgte.

Im Rahmen der kardialen Diagnostik wurden die Enzyme Creatin-Kinase (Gesamt-CK oder CK) und das myokard-typische Isoenzym CK-MB im Serum bestimmt.

Diese laborchemischen Parameter werden im folgenden mit Angabe ihrer Einheit aufgelistet:

- CK (U / l)
- CK-MB (U / l)

Sämtliche Werte wurden routinemäßig in den für die Herzchirurgie zuständigen Labors an der Heinrich-Heine-Universität mittels allgemein anerkannter und etablierter Standarduntersuchungsmethoden ermittelt.

Als sicherer enzymatischer Nachweis eines Infarktes galt folgendes Verhältnis: CK-MB/CK > 10%

Bei vorhandenen EKG-Veränderungen und einem Verhältnis CK-MB/CK > 8% galt ein Infarkt ebenfalls als nachgewiesen.

Diese im Rahmen der Studie ausgewerteten laborchemischen Parameter zur Beurteilung der myokardialen Funktion wurden im Laufe des stationären Aufenthaltes dreimal im Serum bestimmt, und zwar einmal präoperativ und zweimal postoperativ.

2.8.7.3.2 Präoperative kardiale Untersuchungen

Präoperativ während ihres Aufenthaltes auf der Normalstation wurden alle Patienten von einer Kardiologin untersucht. Bei dem hierbei erhobenen EKG wurden alle Auffälligkeiten wie z.B. eventuell vorbestehende elektrokardiographische Infarktresiduen erfaßt.

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik wurden zwischen dem fünften und dem letzten präoperativen Tag während des Aufenthaltes auf der Normalstation auch die Enzyme Creatin-Kinase (CK) und das myokard-typische Isoenzym CK-MB im Serum bestimmt.

2.8.7.3.3 Postoperative kardiale Untersuchungen

Unmittelbar postoperativ wurde auf der Intensivstation ein EKG geschrieben. Bei einem pathologischen Befund oder initial unauffälligem Ergebnis und im weiteren Verlauf klinisch sich verschlechterndem Zustand des Patienten und dann erhobenem pathologischen Befund wurde täglich bis zu viermal dieser Befund elektrokardiographisch kontrolliert. Dies geschah bis zur Normalisierung des EKG-Befundes bzw. bis zur Verlegung auf die Normalstation.

Auf der Normalstation wurde zwischen dem siebten und zwölften postoperativen Tag ein EKG durch die oben schon genannte Kardiologin erhoben.

Die Blutabnahme für die erste postoperative Bestimmung der beiden Enzyme CK und CK-MB im Serum zur Beurteilung der myokardialen Funktion erfolgte unmittelbar nach Ankunft des Patienten auf der Intensivstation. Bei auffälligen Befunden wurden diese

Werte täglich bis zur Normalisierung bzw. bis zur Verlegung auf die Normalstation kontrolliert. Bei initial unauffälligen Werten und im weiteren Verlauf klinisch sich verschlechterndem Zustand des Patienten wurden diese Parameter erneut bestimmt. Bei dann pathologischem Ergebnis wurde ebenfalls täglich bis zur Normalisierung bzw. bis zur Verlegung auf die Normalstation kontrolliert.

Auf der Normalstation wurden CK und CK-MB noch einmal zwischen dem siebten und zwölften postoperativen Tag bestimmt.

2.9 Auswertung und Statistik

2.9.1 Prüfung auf Normalverteilung

Alle im Rahmen dieser Studie ermittelten Variablen wurden mittels des „Normal-Range“-Tests auf Normalverteilung hin überprüft.

2.9.2 Statistische Testverfahren

Für alle Variablen mit stetiger Merkmalsausprägung wurde der Student-T-Test als statistisches Testverfahren verwandt. Für alle klassierten Variablen kam der χ^2 -Test zur Anwendung. Die hierbei ermittelten p-Werte wurden für $p < 0,05$ als signifikant gewertet. Falls $p < 0,01$ war, wurde dies als hochsignifikant gewertet.

2.9.3 Einteilung der Patienten in Risikogruppen

Siehe Kapitel 2.5.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Letalitätsrisikoberechnung

3.1.1 Verteilung der Patientenpopulation auf die einzelnen Risikogruppen

Die Verteilung der Patientenpopulation auf die einzelnen Risikogruppen geht aus der folgenden Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2: Patientenverteilung auf die Risikogruppen

	insgesamt		BioPump®		Rollerpumpe	
	n	%	n	%	n	%
LOD	356	35	181	36	175	35
MOD	457	46	224	45	233	47
HOD	187	19	95	19	92	18
LOD+MOD+HOD	1000	100	500	100	500	100

LOD (Patienten mit geringen Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von < 2 %

MOD (Patienten mit mittlerem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von 2 - 10 %

HOD (Patienten mit hohem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von > 10 %

Die jeweils entsprechenden Untergruppen der beiden Studienkollektive waren von vergleichbarer Größe.

3.1.2 Vergleich des präoperativ berechneten Letalitätsrisikos mit der tatsächlichen postoperativen Letalität

Für die Patienten in den einzelnen Risikogruppen wurde präoperativ das jeweils durchschnittliche Letalitätsrisiko innerhalb der Risikogruppe berechnet und mit der tatsächlich in dieser Risikogruppe beobachteten Letalität verglichen. Dies ist in der folgenden Abbildung 1 dargestellt.

Für die Risikogruppen mit niedrigem (LOD) und mittlerem (MOD) präoperativ berechnetem Letalitätsrisiko stimmten das durchschnittliche berechnete Letalitätsrisiko der Patienten recht gut mit der tatsächlich in dieser Risikogruppe beobachteten Letalität überein. In der Risikogruppe mit hohem präoperativ berechnetem Letalitätsrisiko (HOD) lag die tatsächliche Letalität nicht so hoch wie durch das berechnete Letalitätsrisiko vorausgesagt. Der Anteil an postoperativ verstorbenen, mit Hilfe der Zentrifugalpumpe operierten Patienten in der HOD-Risikogruppe war etwa vergleichbar mit der Letalität in der MOD-Risikogruppe. Zwischen den Studienkollektiven bestand jedoch in allen Risikogruppen kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl bezüglich des durchschnittlichen präoperativ berechneten Letalitätsrisikos als auch bezüglich des Anteils der tatsächlich postoperativ verstorbenen Patienten.

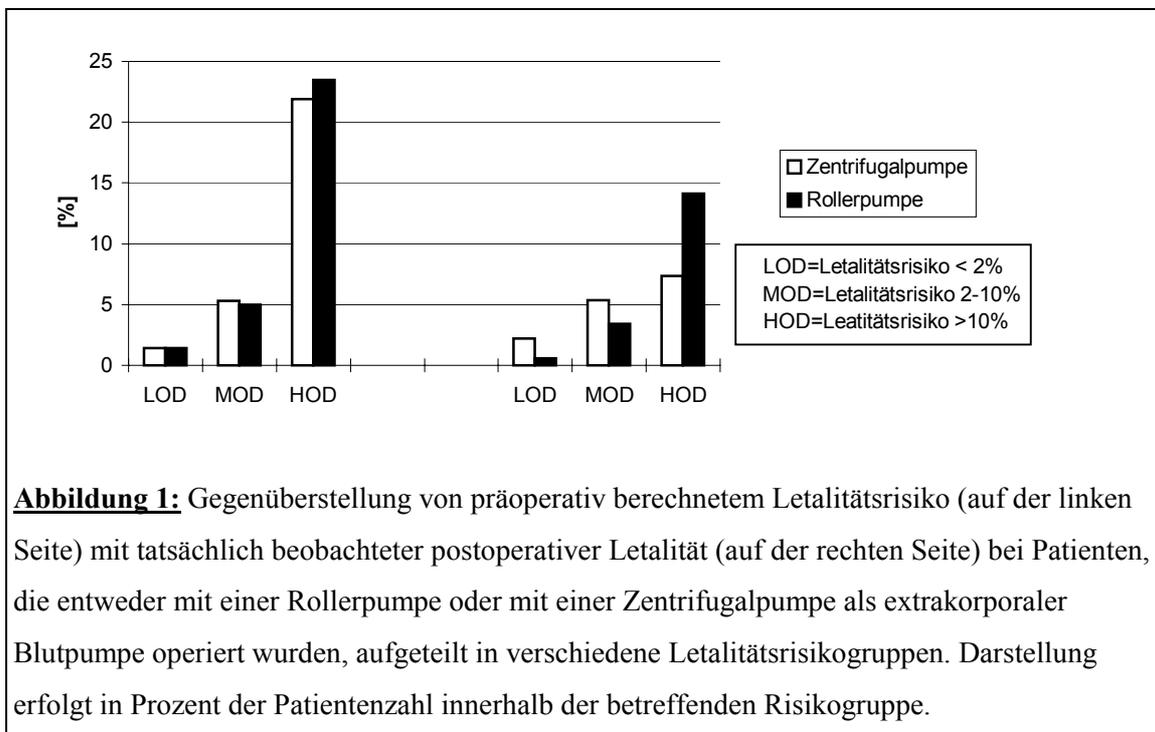


Abbildung 1: Gegenüberstellung von präoperativ berechnetem Letalitätsrisiko (auf der linken Seite) mit tatsächlich beobachteter postoperativer Letalität (auf der rechten Seite) bei Patienten, die entweder mit einer Rollerpumpe oder mit einer Zentrifugalpumpe als extrakorporaler Blutpumpe operiert wurden, aufgeteilt in verschiedene Letalitätsrisikogruppen. Darstellung erfolgt in Prozent der Patientenzahl innerhalb der betreffenden Risikogruppe.

3.2 Demographische Daten

3.2.1 Alter

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 63,1 Jahren. Ein Alter von 70 oder mehr Jahren hatten 289 Patienten, das entspricht 28,9 % aller Patienten. Und 24 Patienten, das entspricht 2,4 % aller Patienten, hatten ein Alter von 80 Jahren.

Das Durchschnittsalter der Patienten in den einzelnen Risikogruppen ist in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt. Hierbei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweils entsprechenden Untergruppen.

Tabelle 3: Durchschnittsalter der Patienten in den einzelnen Risikogruppen

Alter [Jahre]	BioPump®	Rollerpumpe
LOD	60,1	56,6
MOD	66,2	63,3
HOD	68,2	67,7

LOD (Patienten mit geringen Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von < 2 %

MOD (Patienten mit mittlerem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von 2 - 10 %

HOD (Patienten mit hohem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von > 10 %

3.2.2 Geschlecht

Von den 1000 Patienten dieser Studie waren 270 weiblich und 730 männlich. Die genaue Anzahl von Männern und Frauen in den einzelnen Risikogruppen ist in der folgenden Tabelle 4 aufgeführt. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils von Frauen und Männern zwischen den jeweils entsprechenden Untergruppen.

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung in den einzelnen Risikogruppen

Geschlecht	BioPump [®]				Rollerpumpe			
	m		w		m		w	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LOD	155	43	26	19	154	42	21	16
MOD	161	44	63	47	164	45	69	51
HOD	49	13	46	34	47	13	45	33
LOD+MOD+HOD	365	100	135	100	365	100	135	100

LOD (Patienten mit geringen Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von < 2 %

MOD (Patienten mit mittlerem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von 2 - 10 %

HOD (Patienten mit hohem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von > 10 %

n: absolute Patientenzahl in der jeweiligen Gruppe m: männlich w: weiblich

3.2.3 Frühere kardiochirurgische Eingriffe

35 Patienten (3,5 %) hatten sich vor Aufnahme in diese Studie bereits mindestens einmal einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen.

Die Verteilung dieser Patienten auf die einzelnen Risikogruppen ist in der folgenden Tabelle 5 aufgeführt. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich kardiochirurgischer Voroperationen zwischen den jeweils entsprechenden Untergruppen.

Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit kardiochirurgischen Voroperationen in den einzelnen Risikogruppen

	BioPump [®]	Rollerpumpe
LOD	1	2
MOD	8	8
HOD	9	7

LOD (Patienten mit geringen Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von < 2 %

MOD (Patienten mit mittlerem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von 2 - 10 %

HOD (Patienten mit hohem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von > 10 %

3.2.4 Präoperative dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkungen

Bei 25 Patienten (2,5 %) bestand präoperativ eine Nierenfunktionseinschränkung, welche die regelmäßige Behandlung mittels Hämodialyse erforderte. Die genaue Anzahl der Patienten mit derartiger Nierenfunktionsstörung in den einzelnen Risikogruppen ist der folgenden Tabelle 6 zu entnehmen. Bei der Verteilung dieser Patienten auf die jeweils entsprechenden Untergruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit präoperativen dialysepflichtigen Nierenfunktionseinschränkungen in den einzelnen Risikogruppen

	BioPump®	Rollerpumpe
LOD	3	0
MOD	7	4
HOD	4	7

LOD (Patienten mit geringen Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von < 2 %

MOD (Patienten mit mittlerem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von 2 - 10 %

HOD (Patienten mit hohem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von > 10 %

3.2.5 Periphere Gefäßerkrankungen (pAVK)

Bei 39 Patienten (3,9 %) lag eine Erkrankung der peripheren Gefäße (pAVK) vor. Die genaue Anzahl der Patienten mit peripherer Gefäßerkrankung in den einzelnen Risikogruppen ist in der folgenden Tabelle 7 aufgeführt. Bezüglich der Verteilung dieser Patienten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweils entsprechenden Untergruppen.

Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen in den einzelnen Risikogruppen

pAVK	BioPump®	Rollerpumpe
LOD	3	2
MOD	10	7
HOD	6	11

LOD (Patienten mit geringen Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von < 2 %

MOD (Patienten mit mittlerem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von 2 - 10 %

HOD (Patienten mit hohem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von > 10 %

3.2.6 Durchgeführte kardiochirurgische Operationsverfahren

Die unterschiedlichen Operationsverfahren wurden in die folgenden vier

Therapiegruppen eingeteilt (siehe auch Kapitel 2.6):

- Therapiegruppe 1: koronar-arterielle Bypassoperation (CABG)
- Therapiegruppe 2: Herzklappenoperation
- Therapiegruppe 3: Kombination von CABG und Herzklappenoperation
- Therapiegruppe 4: andere Operationsverfahren

Die folgende Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Therapiegruppen auf die beiden Studienkollektive:

Tabelle 8: Verteilung der Patienten auf die einzelnen Therapiegruppen in den beiden Studienkollektiven

	insgesamt		BioPump®		Rollerpumpe	
	n	%	n	%	n	%
Therapiegruppe 1	685	68,5	346	34,6	339	33,9
Therapiegruppe 2	214	21,4	111	11,1	103	10,3
Therapiegruppe 3	73	7,3	35	3,5	38	3,8
Therapiegruppe 4	28	2,8	8	0,8	20	2
Therapiegruppen 1 - 4	1000	100	500	50	500	50

n: absolute Patientenzahl in der jeweiligen Gruppe

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkollektiven bezüglich der Verteilung der Patienten auf die einzelnen Therapiegruppen.

3.3 Daten in Bezug auf die extrakorporale Zirkulation

3.3.1 Dauer des extrakorporalen Bypass

Die folgende Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die durchschnittliche Dauer des extrakorporalen Bypass bei den Patienten in den einzelnen Risikogruppen. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der durchschnittlichen Bypassdauer zwischen den jeweils entsprechenden Risikogruppen.

Tabelle 9: Durchschnittliche Dauer des extrakorporalen Bypass bei den Patienten in den einzelnen Risikogruppen

Bypassdauer [min]	BioPump®	Rollerpumpe
LOD	107,5	104,1
MOD	118,9	117,4
HOD	130	132,4

LOD (Patienten mit geringen Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von < 2 %

MOD (Patienten mit mittlerem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von 2 - 10 %

HOD (Patienten mit hohem Risiko): ermitteltes Letalitätsrisiko von > 10 %

3.3.2 Durchschnittlicher Druck in der arteriellen Linie des EKZ-Systems

Der durchschnittliche Druck in der arteriellen Linie des EKZ-Systems in den beiden Studienkollektiven ist nachfolgend in der Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Durchschnittlicher Druck in der arteriellen Linie des EKZ-Systems bei den Patienten in den beiden Studienkollektiven

Druck in der arteriellen Linie der EKZ [mmHg]	BioPump®	Rollerpumpe
	351,73	309,78

Der durchschnittliche Liniendruck war damit im Studienkollektiv mit der BioPump® als Blutpumpe für die extrakorporale Zirkulation statistisch hochsignifikant höher als der durchschnittliche Liniendruck im Studienkollektiv mit der Rollerpumpe.

3.3.3 Komplikationen

In keinem der beiden Studienkollektive kam es zu Komplikationen, die durch die verwandte Blutpumpe oder durch anderes Zubehör für die extrakorporale Zirkulation bedingt waren.

3.4 Hämatologische Daten

3.4.1 Erythrozyten

Die Erythrozytenzahlen der Patienten in den drei Risikogruppen beider Studienkollektive sind in der folgenden Abbildung 2 (2a und 2b) dargestellt.

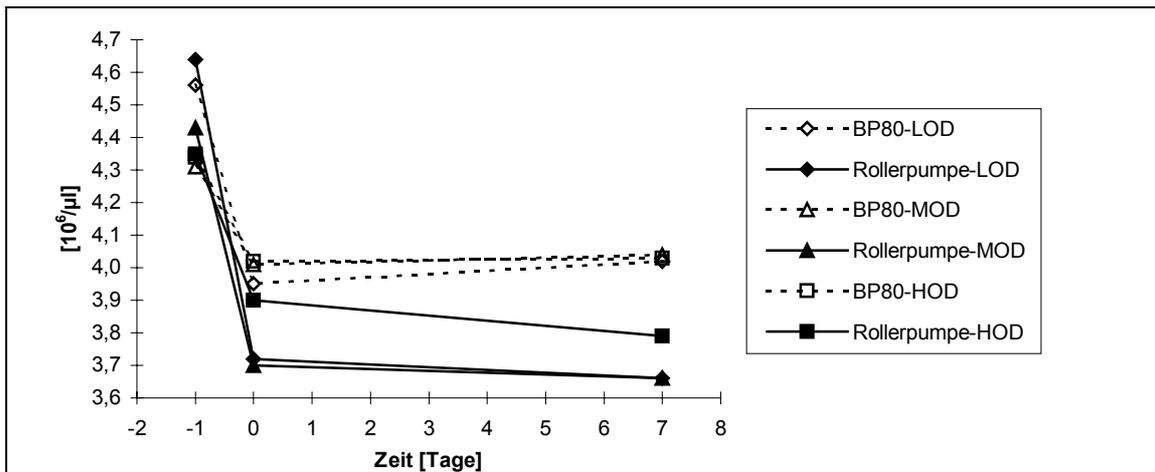


Abb 2a: Erythrozytenzahlen (nicht korrigiert bezüglich Hämodilution)

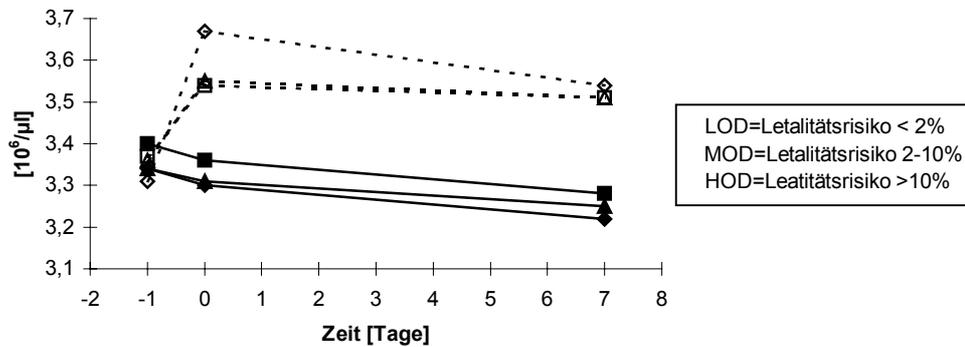
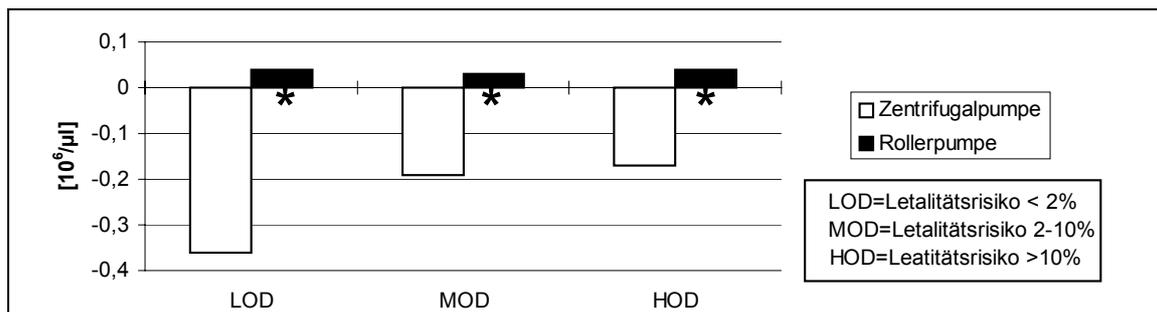


Abb. 2b: Erythrozytenzahlen (umgerechnet auf Hämatokrit von 30%)

Abbildung 2 (a + b): Erythrozytenzahlen von Patienten, die mit einer Zentrifugal- (BP80) oder einer Rollerpumpe als Blutpumpe operiert wurden, unterteilt in verschiedene Risikogruppen. Dargestellt sind die Durchschnittswerte der verschiedenen Risikogruppen. Tage sind relativ zum Operationstag (= Tag 0) gezählt.

Die präoperativen Werte (T_{-1}) für Erythrozyten waren in beiden Studienkollektiven vergleichbar. Die Werte unmittelbar postoperativ (T_0) waren um bis zu 20 % niedriger als präoperativ und sie kamen bis zum siebten postoperativen Tag (T_{+7}) nicht wieder auf das Ausgangsniveau. Im Rollerpumpen-Kollektiv waren die Erythrozytenzahlen in allen drei Risikogruppen für T_0 und T_{+7} statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$) niedriger als im Kollektiv mit der BioPump[®] als Blutpumpe.

Abbildung 2a zeigt die ursprünglichen, nicht umgerechneten Zahlen. Abbildung 2b zeigt die Erythrozytenzahlen, wie sie bei einem willkürlich auf 30 % gesetzten Hämatokrit aussehen würden. Mittels dieser Umrechnung wurde der Effekt der Hämodilution eliminiert. Hierbei zeigte sich ein noch größerer Unterschied, ebenfalls statistisch hochsignifikant in allen Risikogruppen, zwischen den Studienkollektiven mit einem Anstieg der Werte von T_{-1} nach T_0 im Kollektiv mit der BioPump[®] als Blutpumpe. Dieser Anstieg ist in der folgenden Abbildung 3 dargestellt, wobei die positiven Werte des Rollerpumpenkollektives einen intraoperativen Abfall der Erythrozytenzahlen, umgerechnet auf einen Hämatokrit von 30 %, und die negativen Werte des BioPump[®]-Kollektives einen intraoperativen Anstieg der umgerechneten Erythrozytenzahlen anzeigen.



*= statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen den Studienkollektiven ($p < 0,01$)

Abb. 3: intraoperativer Abfall der Erythrozytenzahlen, umgerechnet auf einen Hämatokrit von 30%, bei Patienten, die mit einer Zentrifugal- oder einer Rollerpumpe als Blutpumpe operiert wurden, unterteilt in verschiedene Risikogruppen (positive Werte = Abfall der Erythrozytenzahlen; negative Werte = Anstieg der Erythrozytenzahlen)

3.4.2 Thrombozyten

Die Thrombozytenzahlen der Patienten in den drei Risikogruppen beider Studienkollektive sind in der folgenden Abbildung 4 dargestellt.

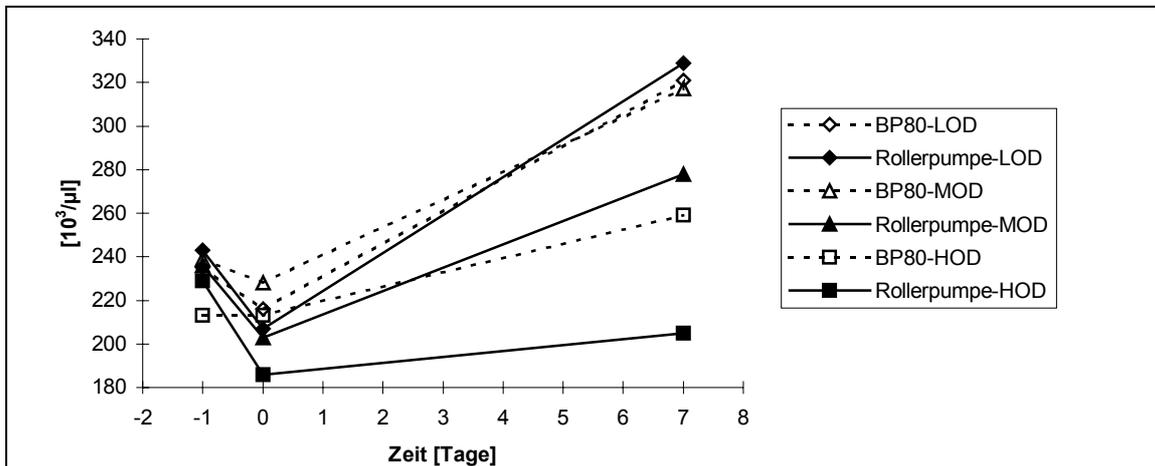


Abb 4a: Thrombozytenzahlen (nicht korrigiert bezüglich Hämodilution)

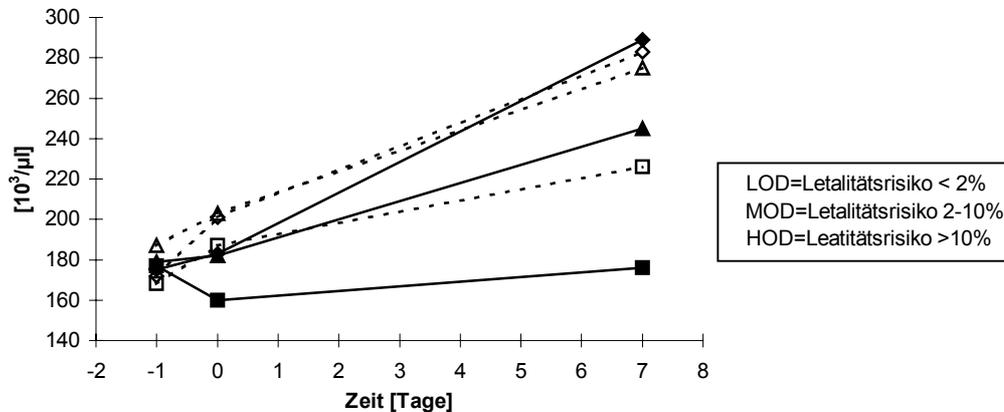


Abb. 4b: Thrombozytenzahlen (umgerechnet auf Hämatokrit von 30%)

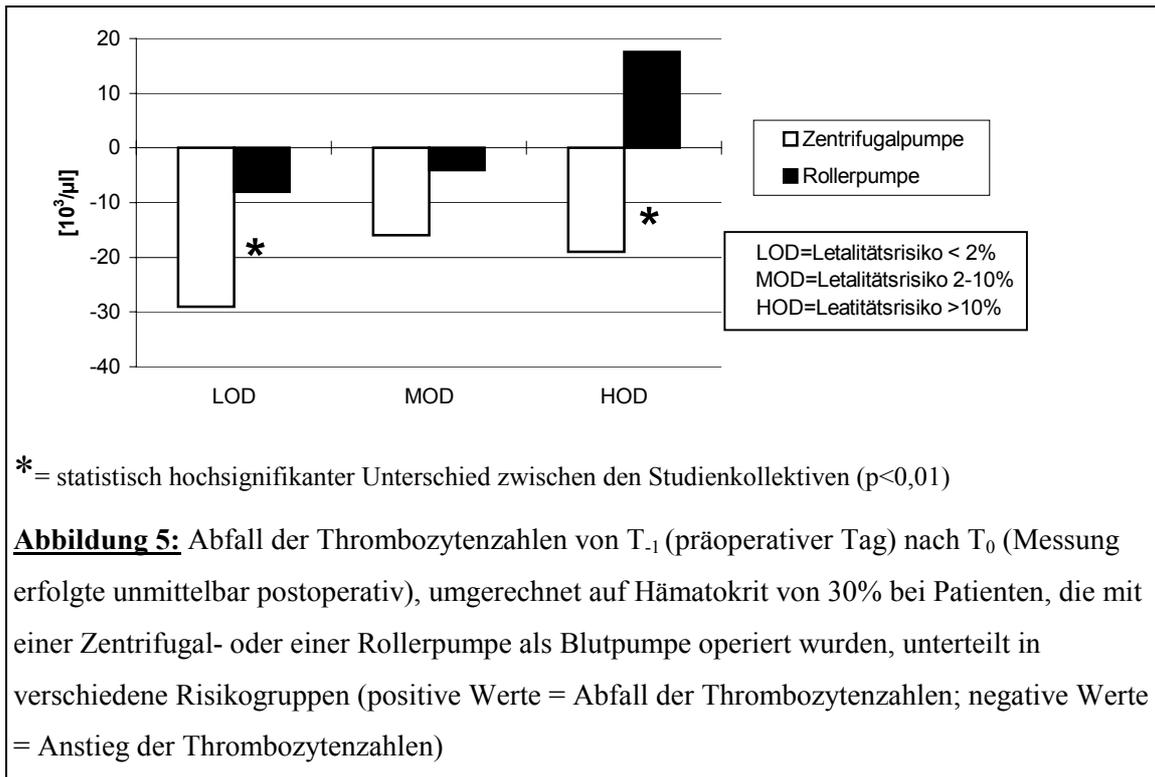
Abbildung 4 (a + b): Thrombozytenzahlen von Patienten, die mit einer Zentrifugal- (BP80) oder einer Rollerpumpe als Blutpumpe operiert wurden, unterteilt in verschiedene Risikogruppen. Dargestellt sind die Durchschnittswerte der verschiedenen Risikogruppen. Tage sind relativ zum Operationstag (= Tag 0) gezählt.

Die Thrombozytenzahlen waren für die beiden postoperativen Werte (T_0 und T_{+7}) in den Risikogruppen mit mittlerem (MOD) und hohem Letalitätsrisiko (HOD) waren im

Studienkollektiv mit der Rollerpumpe als Blutpumpe statistisch signifikant niedriger als im Zentrifugalpumpen-Kollektiv. Die postoperativen Thrombozytenzahlen waren um so niedriger und die Unterschiede zwischen den Studienkollektiven um so größer, je höher das präoperativ ermittelte Letalitätsrisiko war. Diese Beobachtung der umgekehrten Proportionalität zwischen postoperativen Thrombozytenzahlen und Letalitätsrisiko ist am deutlichsten im Rollerpumpen-Kollektiv beim Vergleich zwischen LOD- und HOD-Risikogruppe am siebten postoperativen Tag (T_{+7}) zu erkennen. Die vergleichbaren Unterschiede fallen im Zentrifugalpumpen-Kollektiv geringer aus.

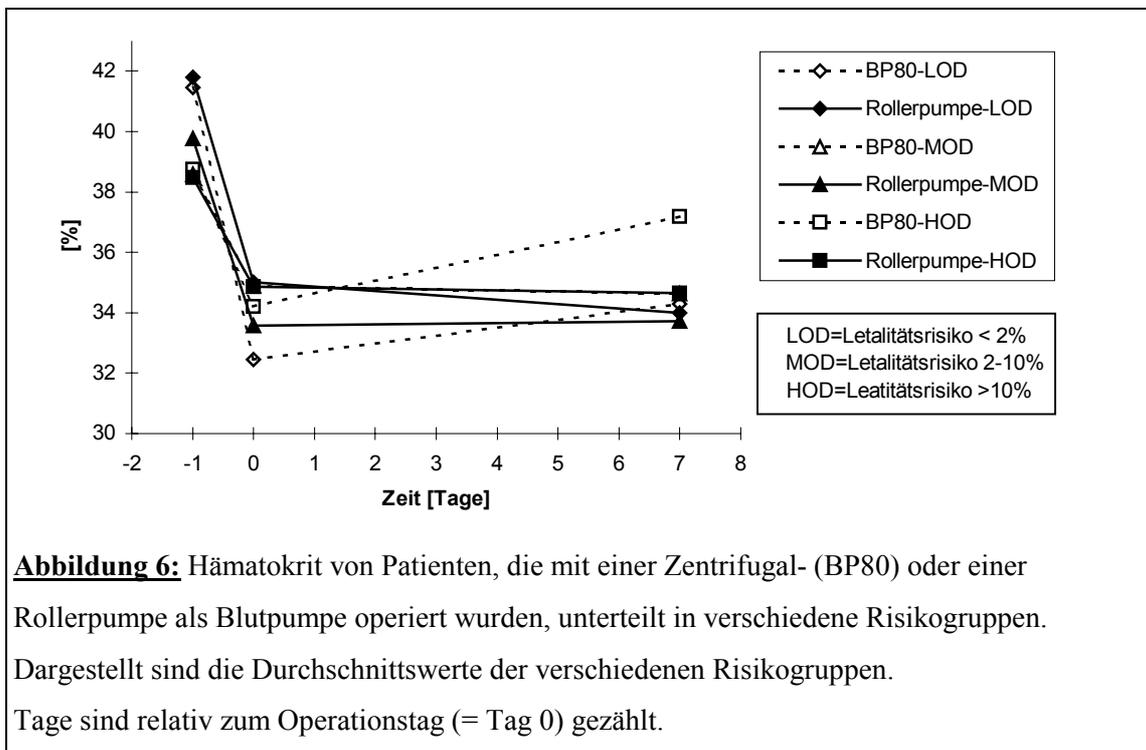
Abbildung 4a zeigt die ursprünglichen, nicht umgerechneten Zahlen. Abbildung 4b zeigt die Thrombozytenzahlen, wie sie bei einem willkürlich auf 30 % gesetzten Hämatokrit aussehen würden. Hierdurch konnte der Effekt der Hämodilution eliminiert werden und es ist ein Anstieg der Thrombozytenzahlen von T_{-1} nach T_0 bei diesen umgerechneten Werten in fast allen Untergruppen mit Ausnahme der HOD-Risikogruppe im Rollerpumpen-Kollektiv zu erkennen (siehe Abbildung 5).

Sowohl bei den ursprünglichen als auch bei den umgerechneten Werten ist ein starker Anstieg der Thrombozyten zum siebten postoperativen Tag (T_{+7}) auf Zahlen zu beobachten, die deutlich über den präoperativen Zahlen liegen.



3.4.3 Hämatokrit

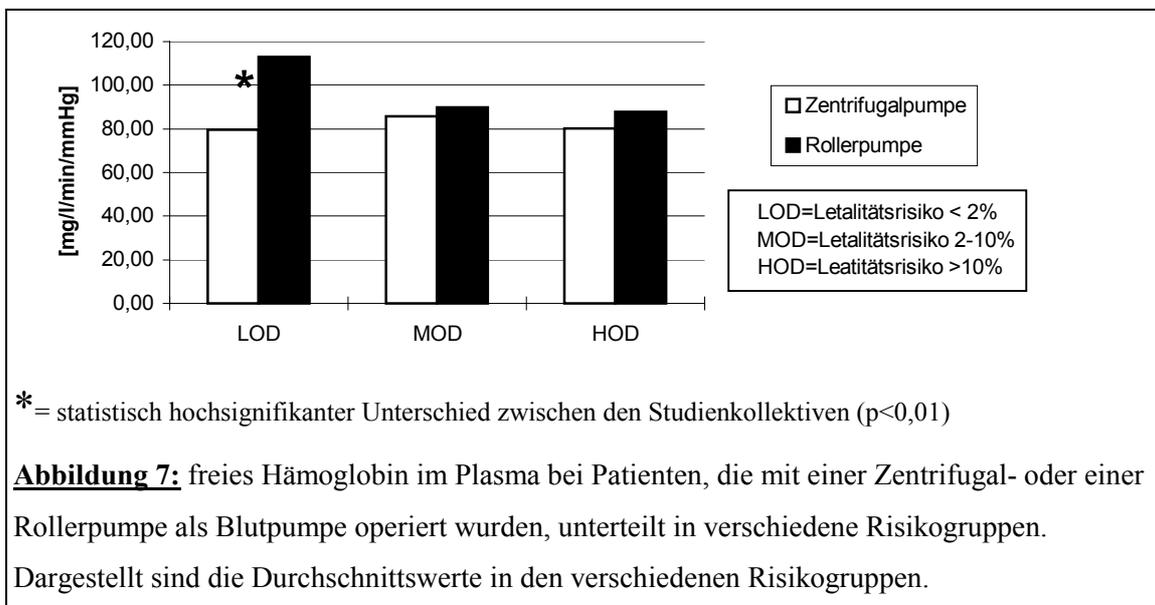
Die Hämatokritwerte der Patienten in den drei Risikogruppen beider Studienkollektive sind in der folgenden Abbildung 6 dargestellt.



Die Hämatokritwerte fiel von präoperativ (Tag -1) auf unmittelbar postoperativ (Tag 0) in allen Risikogruppen um durchschnittlich mindestens 3 %-Punkte und erreichte bis zum siebten postoperativen Tag (Tag +7) nicht wieder das präoperative Ausgangsniveau (Tag -1). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkollektiven ergab sich am siebten postoperativen Tag (Tag +7) für die MOD-Risikogruppe. Darüber hinaus fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkollektiven.

3.4.4 Freies Hämoglobin

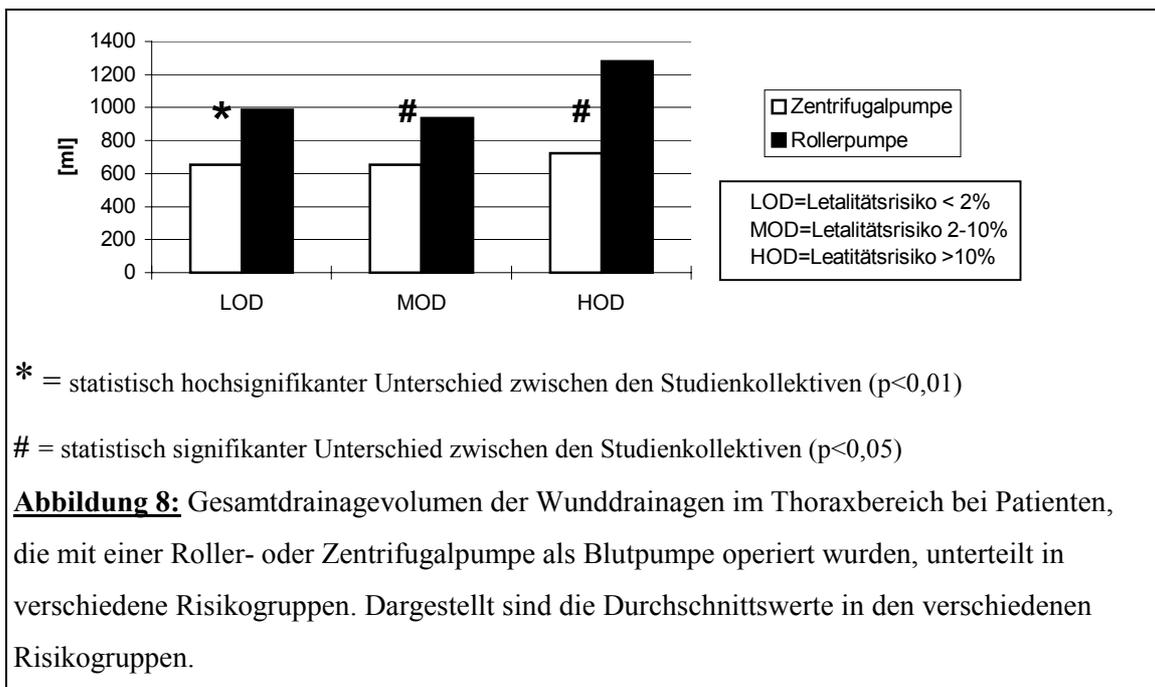
Das freie Hämoglobin im Plasma, zu Beginn und zu Ende der extrakorporalen Zirkulation gemessen, diente als Parameter für die intraoperative Hämolyse und wird in der folgenden Abbildung 7 in der Einheit mg/Liter/Minute/mmHg angegeben. Durch Einbeziehung der Bypasszeit und des arteriellen Liniendruckes in die Einheit wurden Verzerrungseffekte, die durch unterschiedliche Dauer des extrakorporalen Bypass und durch unterschiedliche Durchschnittsdrücke in der arteriellen Linie des EKZ-Systems bedingt sein können, eliminiert.



Das freie Hämoglobin im Plasma und damit die intraoperative Hämolyse wiesen nur in der LOD-Risikogruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienkollektiven auf. In den beiden anderen Risikogruppen war ein derartiger Unterschied nicht zu beobachten.

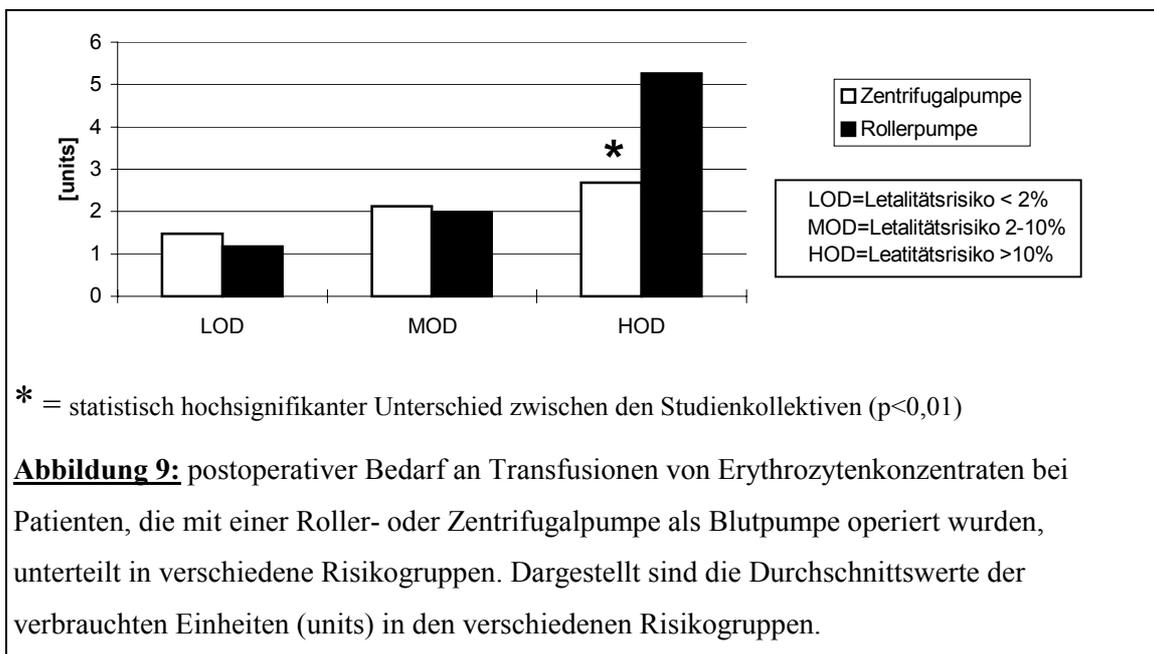
3.5 Postoperativer Blutverlust über die Wunddrainagen

Der postoperative Blutverlust über die Wunddrainagen im Thoraxbereich war bei den mit Hilfe der Zentrifugalpumpe operierten Patienten in der MOD- und in der HOD-Risikogruppe statistisch signifikant und in der LOD-Risikogruppe statistisch hochsignifikant niedriger als im Studienkollektiv mit den mit Rollerpumpen operierten Patienten. Dieser Unterschied ist am deutlichsten in der Risikogruppe mit hohem berechneten Letalitätsrisiko (HOD), in der das durchschnittliche Gesamtdrainagevolumen im Zentrifugalpumpen-Studienkollektiv um 50 Prozent niedriger war als im Rollerpumpen-Kollektiv.



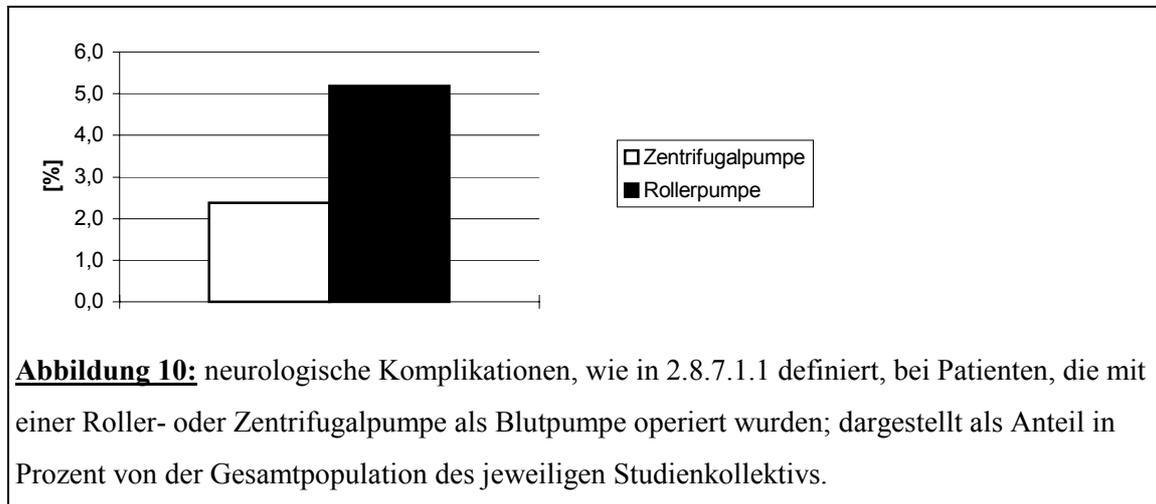
3.6 Postoperativer Bedarf an Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten

Der postoperative Bedarf an Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation wurde in Form der insgesamt verbrauchten Einheiten (units) erfaßt und ist in der folgenden Abbildung 9 dargestellt. Hierbei zeigte sich ein Unterschied zwischen den beiden Studienkollektiven in der Risikogruppe mit hohem berechneten Letalitätsrisiko (HOD), wobei der Transfusionsbedarf bei den Patienten im Zentrifugalpumpenkollektiv statistisch hochsignifikant niedriger war als im Rollerpumpenkollektiv. In den beiden anderen Risikogruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.



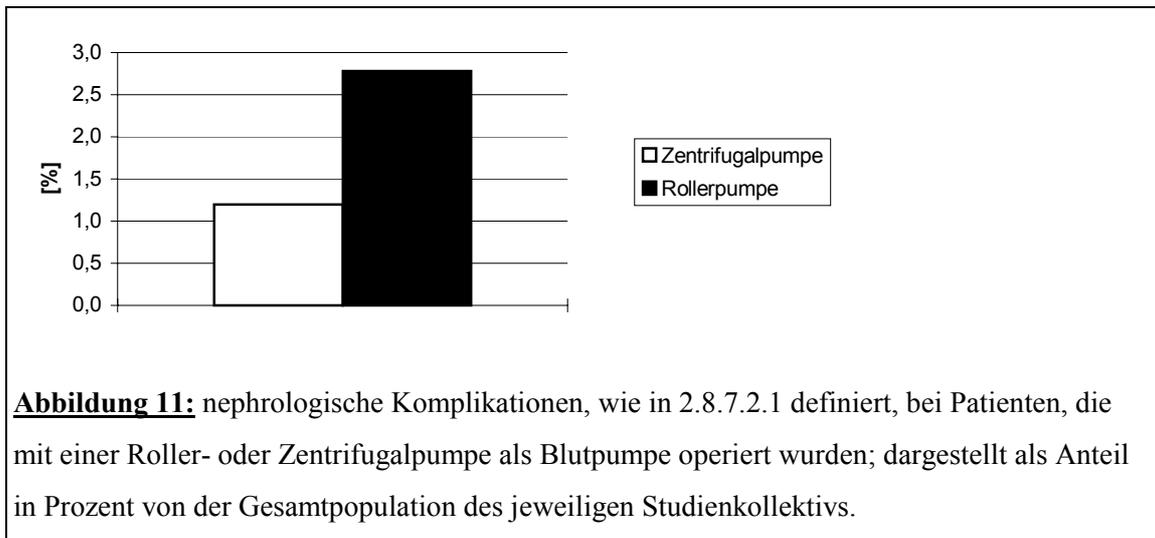
3.7 Postoperative Komplikationen

3.7.1 Neurologische Komplikationen



Neurologische Komplikationen, wie in Kapitel 2.8.7.1.1 definiert, traten im Studienkollektiv der mit Hilfe einer Rollerpumpe operierten Patienten statistisch signifikant häufiger auf als im Zentrifugalpumpenkollektiv. Dies ist in der Abbildung 10 graphisch dargestellt.

3.7.2 Nephrologische Komplikationen

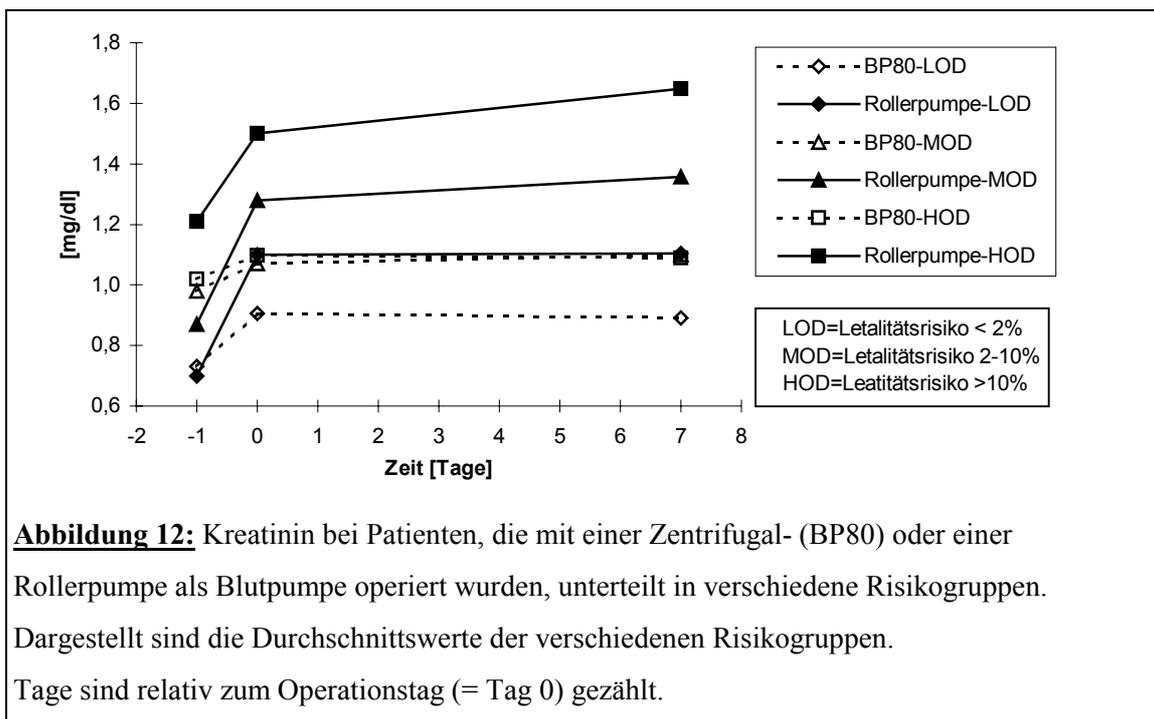


Nephrologische Komplikationen entsprechend der Definition in Kapitel 2.8.7.2.1 traten im Studienkollektiv der mit Hilfe einer Rollerpumpe operierten Patienten mehr als doppelt so häufig auf als wie im Zentrifugalpumpenkollektiv. Der Unterschied, in der Abbildung 11 graphisch dargestellt, zwischen den Studienkollektiven erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

3.7.2.1 Laborchemische Untersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion

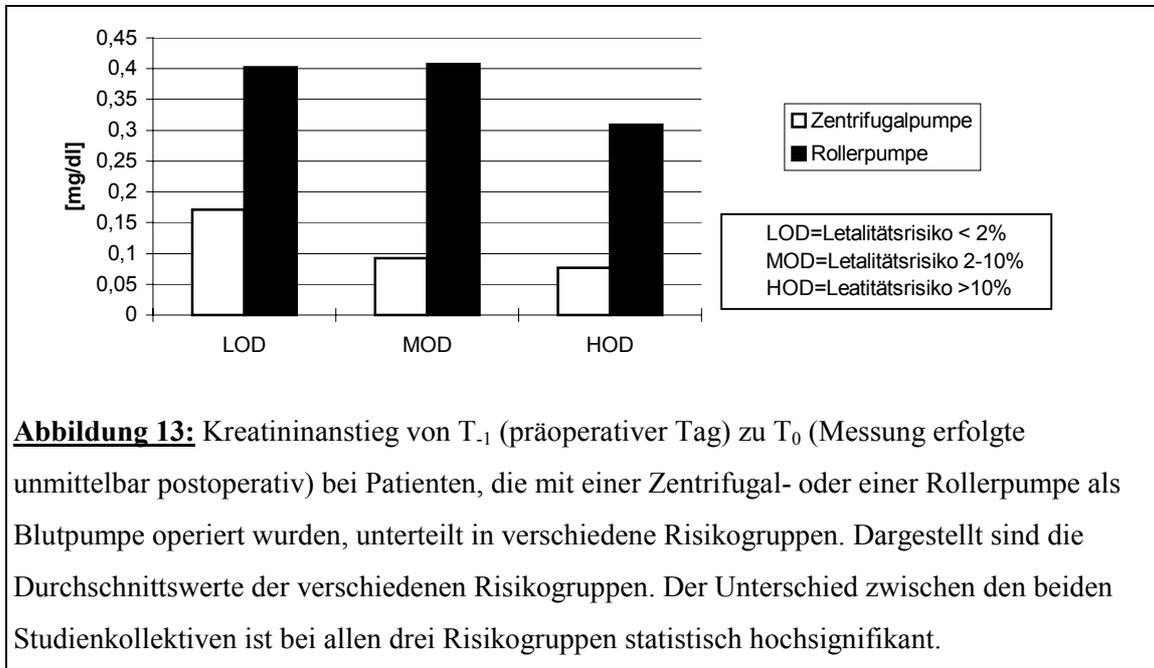
3.7.2.1.1 Kreatinin

Die präoperativen Kreatininwerte (T_{-1}) wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienkollektiven auf. Derartige Unterschiede bestanden bei den unmittelbar postoperativen Werten (T_0) in den LOD- und HOD-Risikogruppen sowie bei den Kreatininwerten am siebten postoperativen Tag (T_{+7}) in allen drei Risikogruppen, wobei die Werte im Rollerpumpen-Kollektiv höher waren. Die Kreatininwerte der Patienten in den drei Risikogruppen beider Studienkollektive sind in der folgenden Abbildung 12 dargestellt.



Bei allen Patienten war ein Anstieg des Kreatinins nach der Operation (T_0) zu beobachten, wobei die Werte bis zum siebten postoperativen Tag (T_{+7}) nicht wieder bis auf das präoperative Niveau zurückgingen. Dieser Anstieg ist in der folgenden

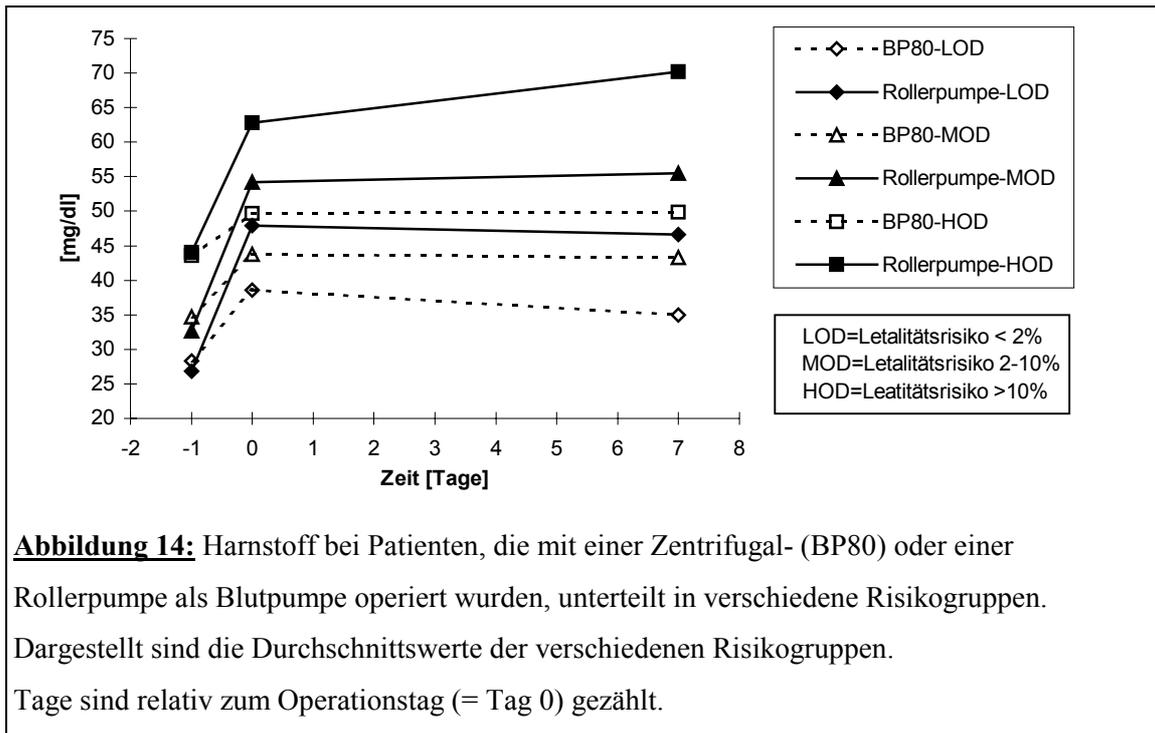
Abbildung 13 dargestellt. Hierbei war im Rollerpumpen-Kollektiv in allen Risikogruppen ein statistisch hochsignifikant stärkerer Anstieg der Kreatininwerte zu beobachten als im Studienkollektiv mit der Zentrifugalpumpe (BP80) als Blutpumpe.



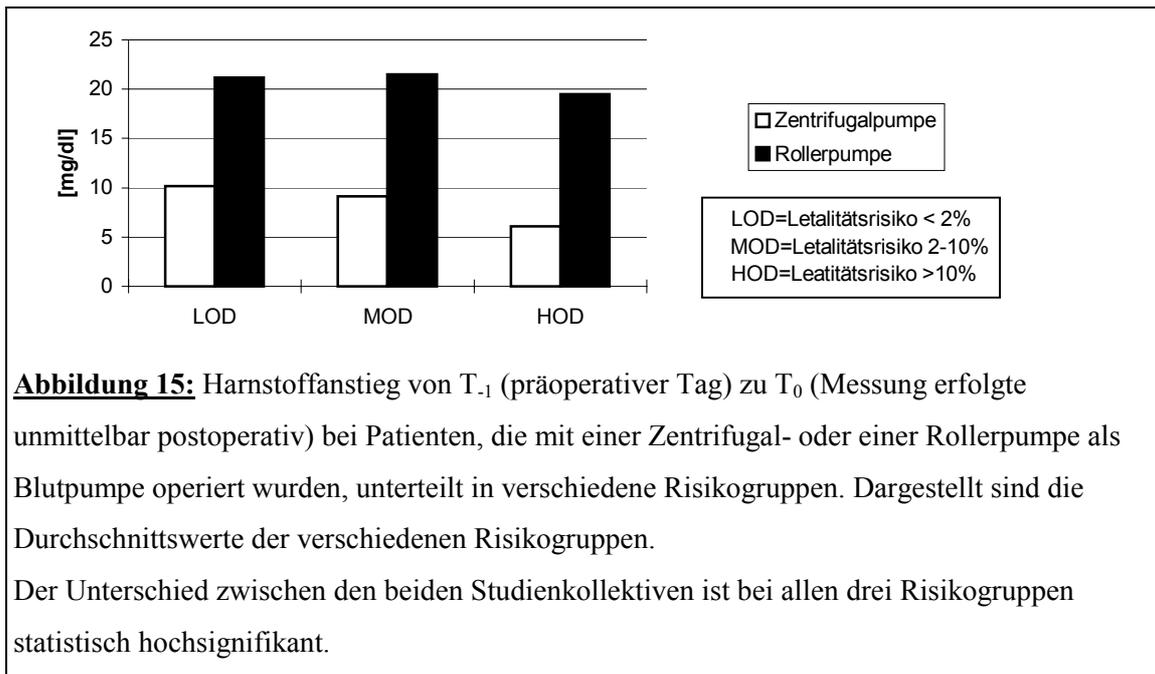
3.7.2.1.2 Harnstoff

Die präoperativen Harnstoffwerte (T₁) wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienkollektiven auf. Statistisch hochsignifikante Unterschiede bestanden bei den unmittelbar postoperativen Werten (T₀) sowie bei den Harnstoffwerten am siebten postoperativen Tag (T₊₇) in allen drei Risikogruppen, wobei die Werte im Rollerpumpen-Kollektiv höher waren.

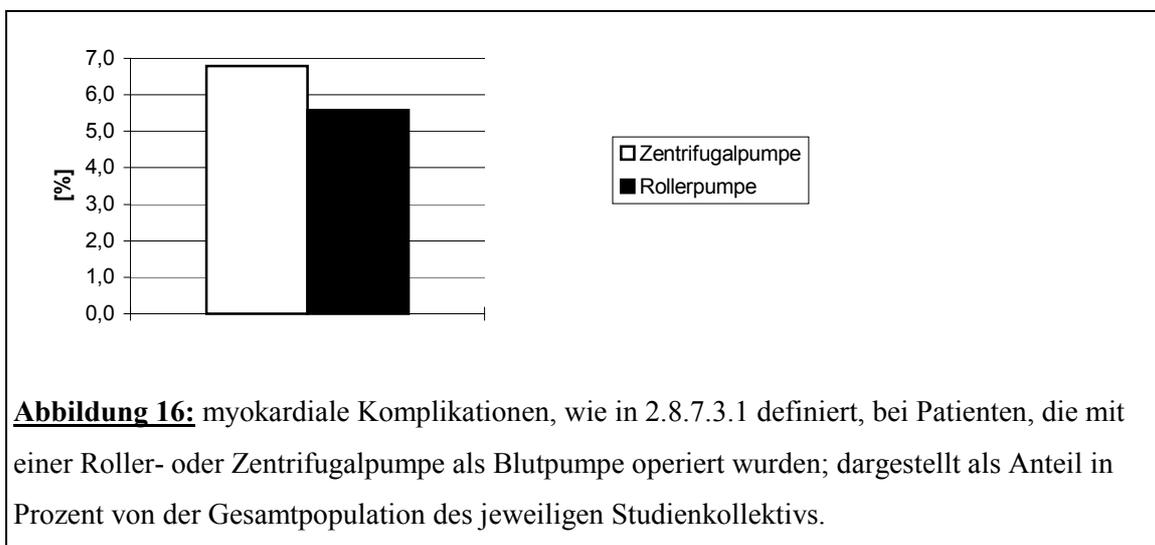
Die Harnstoffwerte der Patienten in den drei Risikogruppen beider Studienkollektive sind in der folgenden Abbildung 14 dargestellt.



Bei allen Patienten war ein Anstieg des Harnstoffs nach der Operation (T_0) zu beobachten, wobei die Werte bis zum siebten postoperativen Tag (T_{+7}) nicht wieder bis auf das präoperative Niveau zurückgingen. Dieser Anstieg ist in der folgenden Abbildung 15 dargestellt. Hierbei war in allen Risikogruppen im Rollerpumpen-Kollektiv ein statistisch hochsignifikant stärkerer Anstieg der Harnstoffwerte zu beobachten als im Studienkollektiv mit der Zentrifugalpumpe (BP80) als Blutpumpe.



3.7.3 Myokardiale Komplikationen



Myokardiale Komplikationen entsprechend der Definition in Kapitel 2.8.7.3.1 traten im Studienkollektiv der mit Hilfe einer Rollerpumpe operierten Patienten etwa gleich häufig auf wie im Zentrifugalpumpenkollektiv auf. Dieses Verhältnis ist der Abbildung 16 dargestellt.

4 Diskussion

In der Herzchirurgie hat sich der Anteil an Patienten, bei denen der operative Eingriff mit einem wesentlich erhöhten Letalitäts- und Komplikationsrisiko verbunden ist, in den letzten Jahren deutlich vergrößert.

Zur präoperativen Letalitätsrisikostratifikation wurde bei dieser Studie die Programmware Cardiac RiskMaster[®] verwandt, nachdem zunächst Sensitivität und Spezifität der zu berechnenden Größen in einer Pilotstudie validiert wurden.

Die Zielsetzung dieser Studie war, zu überprüfen, ob bei Einsatz von Zentrifugalpumpen oder Rollerpumpen als Blutpumpe für die extrakorporale Zirkulation Unterschiede aufzeigbar sind, besonders im Hinblick auf Patienten mit einem hohen Komplikationsrisiko.

Diese Studie wurde als prospektiv randomisierte Studie mit der Patientenzahl $n = 1000$ durchgeführt und die Patienten unselektiert einem von zwei Studienkollektiven zugeteilt. Das perioperative Vorgehen und Management unterschied sich zwischen beiden Studienkollektiven nur in der Auswahl des arteriellen Pumpensystems.

Um die beiden Studienkollektive miteinander vergleichen zu können, wurde, wie oben erläutert, mittels des Programms Cardiac RiskMaster[®] für jeden Patienten ein Risikoscore erstellt und jeder Patient einer von drei Risikogruppen mit willkürlich gewähltem Letalitätsrisikobereich zugeordnet. Bei einem ermittelten Letalitätsrisiko von $< 2 \%$ wurden die Patienten der Gruppe mit geringen Risiko (LOD) zugeordnet. Die Gruppe mit mittlerem Risiko (MOD) wurde durch ein ermitteltes Letalitätsrisiko von $2 - 10 \%$ definiert und die Gruppe mit hohem Risiko (HOD) durch ein ermitteltes Letalitätsrisiko von $> 10 \%$.

Der Vergleich von Patienten mit etwa gleichem Letalitätsrisiko zwischen den beiden Studienkollektiven sollte hierdurch ermöglicht werden.

Die jeweils entsprechenden Risikogruppen in den beiden Studienkollektiven waren von vergleichbaren Größe.

Das Alter der Patienten lag im Durchschnitt bei 63,1 Jahren und 28,9 % aller Patienten waren 70 Jahre oder älter. Diese Daten zeigen eine Fortsetzung des in der Einleitung aufgezeigten Trends, daß das herzchirurgische Patientengut immer älter wird^{37 38 39}.

In dieser Studie waren 27 % der Patienten Frauen und 73 % Männer. Diese Zahlen zeigen ebenfalls eine Fortsetzung des in den vergangenen Jahren in der Literatur nachvollziehbaren Trends, daß der Frauenanteil im herzchirurgischen Patientengut immer größer wird. So zeigt die QUADRA-Studie der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie aus den Jahren 1988/89 noch ein Frauenanteil von 17 %⁵³.

Der Anteil der Patienten, die sich vor der Aufnahme in diese Studie bereits mindestens einmal einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen hatten, lag bei 12,2 % und ist damit höher als bisher in der Literatur berichtet. Dieser Anteil betrug im Jahr 1994 in Deutschland 6,8 %³⁹.

Eine präoperativ dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkung lag bei 2,5 % aller Patienten in dieser Studie vor. Bei präoperativ bereits vorhandener Nierenfunktionseinschränkung ist aus früheren Untersuchungen bekannt, daß postoperative Nierenfunktionsstörungen schwerwiegender ausfallen^{54 55 56}. In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse einer Studie zu sehen, wonach die postoperative Kreatininkonzentration im Serum mit dem präoperativen Serum-Kreatininwert korreliert⁵⁷. Eine Erhöhung der postoperativen Kreatininkonzentration im Serum ist in einem großen Ausmaß durch die präoperative Nierenfunktion bedingt.

Daher wurden bei Patienten mit einer schon präoperativ eingeschränkten Nierenfunktion postoperativ erhobene pathologische Werte nur dann im Sinne einer durch die extrakorporale Zirkulation bedingten nephrologischen Komplikation gewertet, wenn eine weitere deutliche Verschlechterung festzustellen war, zum Beispiel in Form von neu aufgetretener Dialysepflichtigkeit.

Als operative therapeutische Maßnahme wurde bei 68,5 % eine koronar-arterielle Bypassoperation ohne weitere begleitende Maßnahmen durchgeführt. Der Anteil der Patienten, die eine operative Versorgung von einer oder mehreren Herzklappen ohne weitere operative Maßnahmen erhielten, betrug 21,4 %.

Bei 7,3 % wurde eine Kombination von Herzklappenoperation mit einer koronar-arteriellen Bypassoperation durchgeführt. Bei 2,8 % wurde eine andere operative therapeutische Maßnahme durchgeführt (zum Beispiel Myektomie bei Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie oder Aorto-Koronare Bypassoperation mit gleichzeitiger Korrektur eines Ventrikelseptumdefektes).

1994 betrug der Anteil der koronar-arteriellen Bypassoperationen 72 % und der Anteil der Herzklappenoperationen 16,7 % ³⁹.

Dieses Patientengut zeigt also einen Rückgang des Anteils der Operationen, bei denen ausschließlich eine koronar-arterielle Bypassoperation oder eine Herzklappenoperation durchgeführt wird. Statt dessen ist der Anteil der Operationen vergrößert, in denen kombiniert Herzklappen und Koronargefäße versorgt werden. Diese Operationen dauern aufgrund des größeren operativen Aufwands durchschnittlich länger und weisen ein höheres Komplikationspotential auf.

Für die demographischen Daten (Alter, Geschlechterverteilung, vorausgegangene kardiochirurgische Eingriffe, präoperative dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkung, periphere arterielle Gefäßerkrankung und durchgeführte

kardiochirurgische Operationsverfahren), die auch als Parameter für die Letalitätsrisikoberechnung dienen, ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den entsprechenden Risikogruppen in den beiden Studienkollektiven nachweisen. Die angestrebte Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studienkollektiven war damit gegeben.

Die bisher publizierte Literatur zeigt ein uneinheitliches Bild bezüglich der möglichen Vorzüge der Zentrifugalpumpe gegenüber der Rollerpumpe. Die bisherigen Studien sind aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns schwer zu vergleichen. Dies betrifft unter anderem die Anzahl der inkludierten Patienten, den Ansatz als retrospektive oder prospektive Studie, die Einschluß- und Ausschlußkriterien, den Aufbau des extrakorporalen Kreislaufs und die angewandten chirurgischen Techniken.

Ein wichtiger Aspekt ist die häufig geringe Anzahl an inkludierten Patienten, also die Studiengröße (n). Durch Selektion der Patienten wurde in vielen Studie versucht, eine homogene Patientenpopulation zu erzeugen, um die jeweiligen Studiengruppen miteinander vergleichen zu können. So wurden beispielsweise ausschließlich Patienten mit ausgesprochen niedrigem oder hohem (Letalitäts-)Risiko in die jeweilige Studie aufgenommen. Hierdurch kann das Problem entstehen, daß die jeweilige Studie, bedingt durch die engen Einschlußkriterien, möglicherweise nicht mehr repräsentativ ist und die Ergebnisse nicht auf andere Patientenpopulationen übertragen werden können.

Diese Studie wurde, wie oben angeführt, als prospektive, randomisierte Studie mit der n-Zahl = 1000 geplant und durchgeführt. Es wurde eine unselektierte Patientenpopulation untersucht, ohne vorherige Berücksichtigung der präoperativen Risikofaktoren. Eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Studienkollektive wurde durch Einteilung in Letalitätsrisikogruppen mittels der Programmware Cardiac RiskMaster[®] erreicht. Es wurden, wie oben angeführt, drei Risikogruppen erstellt.

Gewöhnlicherweise werden Untergruppen nach den beiden Kriterien Alter des Patienten sowie Art des chirurgischen Eingriffs (siehe Kapitel 2.6, Therapiegruppen) gebildet.

Dies ergibt eine wesentlich höhere Anzahl an Untergruppen. Da diese Faktoren neben anderen vom Cardiac RiskMaster[®] als Variablen zur Berechnung des voraussichtlichen Letalitätsrisikos verwendet werden, ist eine Bildung von Untergruppen ausschließlich aufgrund des voraussichtlichen Letalitätsrisikos möglich. Ein ähnliches Vorgehen mit Hilfe der Risikoberechnung nach Parsonnet⁵⁸ wurde von Dickinson⁵⁹ beschrieben. In einer darauf folgenden Studie über den Vergleich von Zentrifugal- und Rollerpumpen⁶⁰ konnte er keinen signifikanten Unterschied im klinischen „outcome“ der Patienten aufzeigen. Bei dieser zitierten retrospektiven nicht-randomisierten Studie war jedoch ebenfalls das Patientenkollektiv mit 51 wesentlich kleiner als in dieser Studie.

Bezüglich der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) wurden die Dauer des extrakorporalen Bypass und der durchschnittliche Druck in der arteriellen Linie der EKZ-Systems ausgewertet.

In einer Studie von Jakob⁴⁶ konnte ab einer Bypasszeit von 90 Minuten in Bezug auf Plasma-Hämoglobin, Thrombozyten, β -Thromboglobulin und D-Dimere ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Zentrifugalpumpe im Vergleich zur Rollerpumpe gezeigt werden. Hierbei waren keine Unterschiede im klinischen „outcome“ nachweisbar. In dieser Studie wurden jedoch Hochrisiko-Patienten, bei denen ein solcher Unterschied insbesondere zu erwarten wäre, nicht gesondert betrachtet. Dies legt die Vermutung nahe, daß eine Zentrifugalpumpe als Blutpumpe Vorteile bietet, wenn die Bypasszeit verlängert ist. Mit verlängerter Dauer der extrakorporalen Zirkulation ließ sich in früheren Untersuchungen eine hierdurch bedingte gesteigerte Hämolyse⁶¹ nachweisen. Das hierbei vermehrt freigesetzte Hämoglobin ist einer der verantwortlichen Faktoren für die Korrelation von verlängerter

Dauer der extrakorporalen Zirkulation mit schlechter postoperativer Nierenfunktion, die sich in zahlreichen Studien nachweisen ließ^{54 55 62 56 63 64}. Dieses Hämoglobin wird zunächst durch Serumproteine, vor allem durch Haptoglobin, gebunden. Wenn diese Hämoglobin-bindenden Serumproteine gesättigt sind, wird freies Hämoglobin im Glomerulum der Niere filtriert. Dieses filtrierte Hämoglobin kann dann mit einer bestimmten Kapazität im proximalen Tubulus wiederaufgenommen und in Eisen, Globin und Porphyrin abgebaut werden. Beim Überschreiten der tubulären Transportkapazität kommt es dann zur Hämoglobinurie. Bei einem Urin-PH unter dem isoelektrischen Punkt des Hämoglobins von 6,99 ist das Hämoglobinmolekül positiv geladen und kann in diesem Zustand mit dem im distalen Tubulus vorkommenden, negativ geladenen Tamm-Horsfall-Protein präzipitieren. Die hierbei entstehenden Proteinzylinder verursachen Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen. Aus diesem Grunde wurde in dieser Studie ebenfalls die intraoperative Hämolyse erfaßt, wobei sich dieser Parameter an sich nicht unbedingt als Maß für die Bluttraumatisierung durch die Blutpumpe anbietet. In vitro-Studien haben gezeigt, daß die unmittelbare Hämolyse durch die Blutpumpe lediglich einen kleinen Anteil der Blutzellen repräsentiert, die durch den kardio-pulmonalen Bypass traumatisiert werden. Es scheint eher die Kardiotomie-Blutansaugung eine der Hauptursachen für intraoperative Bluttraumatisierung zu sein. Die Ursache ist vermutlich sowohl großer Scherstreß als auch erheblicher Blut-Luft-Kontakt^{65 66}. Das Ausmaß des Scherstresses auf die Erythrozyten ist sowohl von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation wie auch vom Liniendruck (Perfusionsdruck) abhängig, die damit als relative Indikatoren für das Ausmaß des Scherstresses angesehen werden können. In dieser Studie wurden die Hämolysewerte als abhängige Werte im Verhältnis zur jeweiligen Bypasszeit und zum jeweiligen durchschnittlichen Liniendruck ausgewertet.

Hierbei wurden für diesen „modifizierten Hämolyseindex“ in der LOD-Gruppe im Studienkollektiv der mit Hilfe einer Zentrifugalpumpe operierten Patienten statistisch signifikant niedrigere Werte erhoben als im Rollerpumpenkollektiv ($p < 0,001$). In der LOD-Gruppe lag die Hämolyse [mg/l/min/mmHg] im Zentrifugalpumpen (ZP)-Kollektiv bei 79,71 und im Rollerpumpen (RP)-Kollektiv bei 112,94. Dieser „modifizierte Hämolyseindex“ ist in früheren Studien nicht beschrieben worden. Für die Thrombozyten ließ sich ein signifikant niedrigerer Abfall in der absoluten Anzahl der zirkulierenden Blutplättchen vom letzten präoperativen Tag hin zur unmittelbar postoperativen Bestimmung für die Patienten der MOD- und HOD-Risikogruppe zugunsten des Zentrifugalpumpenkollektivs zeigen (**MOD**: $p = 0,009$; **HOD**: $p = 0,039$).

In der LOD-Risikogruppe ließ sich ein solcher Unterschied nicht aufzeigen ($p = 0,36$). Bei dieser Patientengruppe ist die Bypasszeit jedoch kürzer (**LOD**: ZP – 107,5 min, RP – 104,1 min; **MOD**: ZP – 118,9 min, RP – 117,4 min; **HOD**: ZP – 130 min, RP – 132,4 min).

Bei den Thrombozyten- und Erythrozytenzahlen wurden die ermittelten Werte zusätzlich auf einen Hämatokritwert von 30% umgerechnet. Hierbei wurden die Unterschiede noch deutlicher. Fast durchweg waren die Werte im RP-Kollektiv in allen drei Risikogruppen sowohl unmittelbar postoperativ (T_0) als auch am siebten postoperativen Tag (T_{+7}) statistisch signifikant niedriger als im ZP-Kollektiv (Erythrozyten: **LOD**: $T_0 p < 0,001$; $T_{+7} p < 0,001$; **MOD**: $T_0 p < 0,001$; $T_{+7} p < 0,001$; **HOD**: $T_0 p < 0,001$; $T_{+7} p < 0,001$; Thrombozyten: **LOD**: $T_0 p = 0,029$; $T_{+7} p = 0,674$; **MOD**: $T_0 p = 0,018$; $T_{+7} p = 0,018$; **HOD**: $T_0 p = 0,010$; $T_{+7} p = 0,003$).

Die Übereinstimmung von präoperativ berechnetem Letalitätsrisiko und postoperativ bestimmter Thrombozytenzahl weist darauf hin, daß Patienten, die dem

Hochrisikoprofil zuzuordnen sind, ein erhöhtes Risiko für postoperative Blutung und damit verbundene Komplikationen aufweisen.

Insgesamt deuten diese Ergebnisse übereinstimmend auf eine deutlich geringere Schädigung korpuskulärer Blutbestandteile, insbesondere von Thrombozyten und Erythrozyten durch die Zentrifugalpumpe im Vergleich zur Rollerpumpe im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) hin.

Bezüglich der Bypassdauer bestand zwischen den beiden Studienkollektiven innerhalb keiner Risikogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied.

Wie zu erwarten, nahm die Bypassdauer mit steigendem Letalitätsrisiko aufgrund der längeren Operationsdauer zu.

Der durchschnittliche Druck in der arteriellen Linie der EKZ-Systems lag im Zentrifugalpumpen-Studienkollektiv mit 351,73 mmHg statistisch signifikant höher als im Rollerpumpenkollektiv, in dem der durchschnittliche Druck 309,78 mmHg betrug. Dieses Phänomen wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben und konnte auch in von der Arbeitsgruppe durchgeführten experimentellen Untersuchungen nicht vollständig aufgeklärt werden.

Als Parameter für die Nierenfunktion und deren Veränderung im Zusammenhang mit dem jeweiligen kardiochirurgischen Eingriff wurden im Rahmen dieser Studie Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Hierbei zeigte sich, daß die Nierenfunktion postoperativ bei allen Patienten beeinträchtigt war. Diese Verschlechterung fiel im Rollerpumpen-Kollektiv deutlicher aus. Für Harnstoff war der Unterschied in allen drei Risikogruppen sowohl am ersten und am siebten postoperativen Tag statistisch hochsignifikant mit $p < 0,001$. Für Kreatinin war der Unterschied fast durchweg statistisch signifikant (**LOD**: $p < 0,001$; **MOD**: $p = 0,061$; **HOD**: $p = 0,024$). In beiden Studienkollektiven kam es bis zum siebten postoperativen Tag nicht zu einer Erholung der Nierenfunktion. Bei den

Patienten des ZP-Kollektivs kam es jedoch im Gegensatz zum RP-Kollektiv nicht zu einer weiteren Verschlechterung und die Kreatininwerte waren in allen Risikogruppen statistisch signifikant niedriger (**LOD**: $p=0,001$; **MOD**: $p=0,024$; **HOD**: $p=0,010$). Der deutliche Unterschied in der postoperativen nephrologischen Komplikationsrate zwischen den beiden Studienkollektiven läßt sich durch die signifikant niedrigere Erythrozytenschädigung und damit geringere intraoperative Hämolyse erklären.

Eine weitere mögliche Erklärung für postoperative nephrologische Komplikationen kann eine Parenchymschädigung durch Mikroemboli darstellen. Eine Quelle für derartige Mikroemboli stellen hierbei Plastikpartikel aus dem Schlauchsystem dar. Diese Absonderung derartiger Partikel, insbesondere aus den Schläuchen in der Rollerpumpe, ist als „spallation“ bekannt und in der Literatur vielfach beschrieben^{40 41 42}. Sie tritt in Zentrifugalpumpen im Gegensatz zu Rollerpumpen-Systemen kaum auf.

In allen drei Risikogruppen wiesen die Patienten des Zentrifugalpumpenkollektivs einen signifikant niedrigeren Blutverlust über die Wunddrainagen im Thoraxbereich auf.

Dieser Unterschied war am deutlichsten in der Hochrisiko-Gruppe (HOD), in der das Drainagevolumen um nahezu 50% geringer ausfiel als bei den Patienten des Rollerpumpenkollektivs. Der Unterschied in der Niedrigrisiko-Gruppe (LOD) war statistisch hochsignifikant (**LOD**: $p<0,001$; **MOD**: $p=0,014$; **HOD**: $0,020$).

Dieses deutlich geringere postoperative Drainagevolumen schlug sich in der HOD-Risikogruppe auch in einem statistisch hochsignifikant geringeren Bedarf an Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten nieder ($p=0,002$), der auch hier etwa 50% unter dem Bedarf der Patienten im RP-Kollektiv lag. Interessanterweise zeigte sich diese Übereinstimmung von niedrigerem postoperativen Drainagevolumen und geringerem Transfusionsbedarf nicht für die LOD- und MOD-Risikogruppe. Dies läßt sich möglicherweise durch Unterschiede bei den Kriterien, die der Indikationsstellung

für postoperative Transfusionen zugrunde liegen, für die verschiedenen Risikogruppen erklären. Routinemäßig erhalten in unserer Klinik Patienten, die dem unteren und mittleren Risikoprofil (LOD und MOD) dieser Studie entsprechen, bei Hämoglobinwerten von unter 8 g/dl beziehungsweise bei Hämatokritwerten, die unter 25% liegen, Erythrozytenkonzentrationsinfusionen. Bei multimorbiden beziehungsweise alten Patienten, entsprechend dem Hochrisikoprofil dieser Studie (HOD), liegt diese Grenze bei Hämoglobinwerten von unter 9,5 g/dl. Patienten entsprechend dem LOD-Risikoprofil erhalten hingegen während der Operation in der Regel keine heterologen Blutprodukte.

Ein wesentlicher Bestandteil dieser Studie war, möglicherweise bestehende Unterschiede bezüglich postoperativer neurologischer Komplikationen aufzuzeigen. Bei den Patienten in dieser Studie, bei denen im Rahmen der postoperativen Überwachung auf der Intensivstation und im weiteren Verlauf auf der Normalstation neurologische Defizite klinisch auffällig wurden, erfolgte eine konsiliarische Untersuchung durch einen Neurologen und gegebenenfalls ein Schädel-CT. Die hierbei erhobenen Befunde wurden in dieser Studie ausgewertet.

In der Literatur werden darüber hinaus noch weitere Untersuchungsmethoden zur Erfassung von perioperativ entstandenen neurologischen Komplikationen erwähnt. So wurde in zahlreichen Studien mit Tests zur Erfassung von neuropsychologischen Veränderungen gearbeitet. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß neurologische und neuropsychologische Untersuchungen nicht ohne weiteres zu übereinstimmenden Ergebnissen führen. So wurde in einigen Studien eine positive Korrelation zwischen diesen beiden Untersuchungen herausgefunden^{67 68}, in anderen wiederum konnte keine Übereinstimmung festgestellt werden^{69 70}. In weiteren zahlreichen Studien wurden neuropsychologische Veränderungen während der ersten postoperativen Tage

untersucht, welches auch der Zeitraum ist, den diese Studie erfaßt. Die Inzidenz für das Auftreten von pathologisch zu bewertenden neuropsychologischen Testergebnissen schwankt bei diesen Studien zwischen 13% und 79%^{71 72 73 74}.

Angesichts der großen Fallzahl in dieser Studie wurde auf eine (mehrfache) neuropsychologische Untersuchung aller Patienten verzichtet, da die Ergebnisse, wie oben angeführt, in Bezug auf die neurologische Situation der Patienten eventuell nicht sicher einzuordnen und der organisatorische und personelle Aufwand sehr hoch gewesen wäre.

Trotz entscheidender Verbesserungen im Hinblick auf die allgemeine Mortalität und Morbidität im Gefolge einer kardiochirurgischen Operation besteht nach wie vor ein bedeutsames Risiko für postoperative neurologische beziehungsweise neuropsychologische Komplikationen. Die Pathomechanismen, die diesen Komplikationen nach Operationen mit kardio-pulmonalem Bypass zu Grunde liegen, sind noch nicht vollständig aufgeklärt und nach wie vor Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Zum einen stellt das Alter einen bedeutenden Risikofaktor für das Erleiden eines perioperativen apoplektischen Insults als der wohl schwerwiegendsten neurologischen Komplikation dar^{75 76}. Die Inzidenz hierfür wird in der Literatur zwischen 1% und 5% angegeben^{77 78}. Hierbei treten schätzungsweise 70% dieser Schlaganfälle intraoperativ und etwa 30% während der frühen postoperativen Phase auf^{79 80 81}.

Die Inzidenz in dieser Studie mit 3,8% für alle inkludierten Patienten ist also mit den bisher veröffentlichten Daten vergleichbar. Hierbei traten bei den Patienten im Rollerpumpen-Kollektiv mit 5,2% statistisch signifikant häufiger neurologische Komplikationen ($p < 0,05$) auf als bei den Patienten des Zentrifugalpumpen-Kollektivs, bei denen eine Inzidenz von 2,4% festgestellt werden konnte.

In bisher veröffentlichten Studien konnte gezeigt werden, daß herzchirurgische Patienten häufiger zentrale neurologische Komplikationen erleiden als anderweitig, ohne kardio-pulmonalen Bypass operierte Patienten mit einem vergleichbaren Risikoprofil^{82 83 84}, und diese Komplikationen dann auch schwerer ausfallen. Dieses deutete auf den kardio-pulmonalen Bypass als eine der möglichen Ursachen hin. Das Ergebnis dieser Studie legt nahe, daß dem Antriebssystem, der Blutpumpe, des kardio-pulmonalen Bypass eine entscheidende Rolle im Rahmen der Genese dieser Komplikationen zufällt.

Wie in der Einleitung dargestellt, ist einer der allgemein anerkannten Vorteile der Zentrifugalpumpe, daß die als „spallation“ bezeichnete Absonderung von Plastikpartikeln aus dem Schlauchsystem nahezu nicht vorkommt^{40 41 42} und das Phänomen der Erzeugung von Mikroblasen, sogenannten „microbubbles“, wesentlich geringer ausgeprägt ist als bei Rollerpumpen⁴³. Trivedi hat in einer aktuellen Studie⁸⁵ die Produktion von derartigen Mikroemboli in Rollerpumpen und Zentrifugalpumpen im Rahmen des kardio-pulmonalen Bypass verglichen. Hierbei wurde die Anzahl der Mikroemboli mittels transkranieller Doppleruntersuchung in der Arteria cerebri media bestimmt. Es wurde eine signifikant niedrigere Anzahl an Mikroemboli bei Gebrauch einer Zentrifugalpumpe festgestellt. Die Patienten, bei denen eine Zentrifugalpumpe verwandt wurde, schnitten auch bei den postoperativen neuropsychologischen Tests tendenziell besser ab, jedoch wies dieser Unterschied keine statistische Signifikanz auf. Diese zitierte Studie war mit 61 Patienten recht klein dimensioniert, so daß der kleine Umfang möglicherweise den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes nicht zuließ.

In dieser Studie mit 1000 Patienten zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigeres Auftreten an postoperativ neu diagnostizierten neurologischen Defiziten im

Zentrifugalpumpen-Kollektiv. Hierbei muß betont werden, daß insbesondere Defizite im neurologischen Bereich ein wesentlicher Gesichtspunkt bei der Einschätzung der postoperativen Lebensqualität und damit des Nutzens eines kardiochirurgischen Eingriffs mit Hilfe eines kardio-pulmonalen Bypass darstellen. Neurologische Komplikationen sind ein sehr wichtiges Kriterium bei der Beurteilung des klinischen „outcome“.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine niedrigere Inzidenz für postoperative nephrologische und neurologische Komplikationen und einen niedrigeren Bedarf für die Transfusion von Blutprodukten bei den Patienten, die mit Hilfe eine Zentrifugalpumpe operiert wurden. Bei den Patienten in der Gruppe mit hohem Letalitätsrisiko (HOD) wurde dieser positive Effekt besonders deutlich.

Dieser mit Hilfe der Zentrifugalpumpe deutlich gesenkten Morbidität ließ sich in dieser Studie jedoch keine statistisch signifikant niedrigere postoperative Letalität zuordnen. Nun ist Tod im Gefolge einer kardiochirurgischen Operation ist ein seltenes Ereignis. Um Unterschiede zwischen Studiengruppen in der Inzidenz von seltenen Ereignissen nachzuweisen, sind prinzipiell sehr große Studienfallzahlen erforderlich.

Möglicherweise ist bei dieser Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Studienkollektiven nicht nachweisbar, weil die Patientenzahl mit $n=1000$ für ein so seltenes Ereignis wie Tod zu gering ist.

Im Hinblick auf den Vergleich zwischen vorausberechneter und tatsächlicher postoperativer Letalität ist zu bemerken, daß die Werte für die Patienten mit niedrigem und mittlerem Letalitätsrisiko gut übereinstimmen. Bei den Patienten mit hohem Letalitätsrisiko lagen die vorausberechneten Werte über den tatsächlich erhobenen Zahlen.

Das Theorem von Bayes, auf dem die Rechenmethode des Cardiac RiskMasters[®] beruht, setzt voraus, daß alle Risikofaktoren unabhängig voneinander sind. Die Summe aller Einzelrisiken ergibt das Gesamt-Letalitätsrisiko. Bei kardiochirurgischen Patienten stehen die verschiedenen Risikofaktoren jedoch häufig in klinischem und kausalem Zusammenhang. Daher führt hier eine Addition aller Einzelrisiken zu einer Überschätzung des tatsächlichen Letalitätsrisikos, wie in dieser Studie nachweisbar. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, daß der Cardiac RiskMaster[®] ein geeignetes Instrument ist, um das Operationsrisiko verschiedener Patientenpopulationen zu vergleichen. Dies gilt insbesondere, da die überwiegende Anzahl der Patienten der Kategorie mit niedrigem Letalitätsrisiko zuzuordnen ist.

Obwohl ein statistisch signifikanter Unterschied in der postoperativen Letalität zwischen den Studienkollektiven nicht nachweisbar war und die tatsächlich beobachtete Letalität für die Hochrisiko-Patienten deutlich niedriger als vorausberechnete Letalität war, so zeigen die erhobenen Daten doch einen deutlichen Trend zugunsten der Zentrifugalpumpe. Die beobachtete Letalitätsrate der Patienten im Zentrifugalpumpen-Kollektiv liegt für die Hochrisiko-Patienten in der gleichen Größenordnung wie für die Patienten in der MOD-Risikogruppe. Diese Ergebnisse zeigen, daß Patienten, die präoperativ aufgrund ihres Risikoprofils der HOD-Risikogruppe zugeordnet werden, durch Verwendung einer Zentrifugalpumpe auf das Risiko-Niveau der Patienten mit mittlerem Letalitätsrisiko heruntergestuft werden können. Dies bedeutet einen klaren Benefit für diese Patienten.

5 Zusammenfassung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektiv randomisierte Untersuchung an 1000 unselektionierten Patienten, eingeteilt in zwei Studienkollektive. Mittels des Programms Cardiac RiskMaster[®] wurde für jeden Patienten ein Letalitäts-Risikoscore erstellt und der Patient einer von drei Risikogruppen zugeordnet, der Gruppe mit geringen Risiko (LOD, ermitteltes Letalitätsrisiko von <2%), der Gruppe mit mittlerem Risiko (MOD, ermitteltes Letalitätsrisiko von 2–10%) oder der Gruppe mit hohem Risiko (HOD, ermitteltes Letalitätsrisiko von >10%).

Fragestellung dieser Studie war, ob sich die Verwendung einer Zentrifugalpumpe als arteriellem Antriebssystem der Herz-Lungen-Maschine im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation bei kardiochirurgischen Eingriffen im Vergleich zur Verwendung einer Rollerpumpe positiv im Hinblick auf die perioperativen Komplikationsraten auswirkt. Das perioperative Vorgehen und Management unterschied sich zwischen beiden Studien-kollektiven nur in der Auswahl des arteriellen Pumpensystems. Zielpunkte dieser Untersuchung waren die Bluttraumatisierung sowie nephrologische und neurologischen Komplikationen.

An hämatologischen Parametern wurden die Thrombozyten- und Erythrozytenzahlen präoperativ, unmittelbar postoperativ sowie am siebten postoperativen Tag sowie freies Hämoglobin in Relation zur Bypassdauer und zum Liniendruck der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) bestimmt. In der LOD-Gruppe wurden für den „modifizierten Hämolyseindex“ im Zentrifugalpumpen(ZP)-Studienkollektiv statistisch signifikant niedrigere Werte erhoben als im Rollerpumpen(RP)-Kollektiv ($p < 0,001$). Für die Thrombozyten ließ sich ein signifikant niedrigerer Abfall in der absoluten Anzahl der zirkulierenden Blutplättchen vom letzten präoperativen Tag hin zur unmittelbar

postoperativen Bestimmung für die Patienten der MOD- und HOD-Risikogruppe zugunsten des ZP-Kollektivs zeigen (**MOD**: $p=0,009$; **HOD**: $p=0,039$).

Bei den Thrombozyten- und Erythrozytenzahlen wurden die ermittelten Werte zusätzlich auf einen Hämatokritwert von 30% umgerechnet. Hierbei waren fast durchweg die Werte im RP-Kollektiv in allen drei Risikogruppen sowohl unmittelbar postoperativ (T_0) als auch am siebten postoperativen Tag (T_{+7}) statistisch signifikant niedriger als im ZP-Kollektiv (Erythrozyten: **LOD**: $T_0 p<0,001$; $T_{+7} p<0,001$; **MOD**: $T_0 p<0,001$; $T_{+7} p<0,001$; **HOD**: $T_0 p<0,001$; $T_{+7} p<0,001$; Thrombozyten: **LOD**: $T_0 p=0,029$; $T_{+7} p=0,674$; **MOD**: $T_0 p=0,018$; $T_{+7} p=0,018$; **HOD**: $T_0 p=0,010$; $T_{+7} p=0,003$).

Insgesamt deuten diese Ergebnisse übereinstimmend auf eine deutlich geringere Schädigung korpuskulärer Blutbestandteile, insbesondere von Thrombozyten und Erythrozyten durch die Zentrifugalpumpe im Vergleich zur Rollerpumpe im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) hin.

Als Parameter für die Nierenfunktion wurden Kreatinin und Harnstoff sowohl unmittelbar postoperativ als auch am siebten postoperativen Tag bestimmt. Die Nierenfunktion war postoperativ bei allen Patienten beeinträchtigt. Diese Verschlechterung fiel im RP-Kollektiv deutlicher aus. Für Harnstoff war der Unterschied durchweg statistisch hochsignifikant mit $p<0,001$. Für Kreatinin war der Unterschied fast durchweg statistisch signifikant (**LOD**: $T_0 p<0,001$, $T_{+7} p=0,001$; **MOD**: $T_0 p=0,061$, $T_{+7} p=0,024$; **HOD**: $T_0 p=0,024$, $T_{+7} p=0,010$). In allen drei Risikogruppen wiesen die Patienten des ZP-Kollektivs einen signifikant niedrigeren Blutverlust über die Wunddrainagen im Thoraxbereich auf (**LOD**: $p<0,001$; **MOD**: $p=0,014$; **HOD**: $0,020$).

In der HOD-Risikogruppe zeigte sich ein statistisch hochsignifikant geringerer Bedarf an Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten ($p=0,002$). Bei den Patienten im RP-Kollektiv traten mit 5,2% statistisch signifikant häufiger neurologische Komplikationen ($p<0,05$) auf als bei den Patienten des ZP-Kollektivs (2,4%).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine niedrigere Inzidenz für postoperative nephrologische und neurologische Komplikationen und einen geringeren Grad an Bluttraumatisierung sowie einen niedrigeren Bedarf für die Transfusion von Blutprodukten bei den Patienten, die mit Hilfe einer Zentrifugalpumpe operiert wurden. Bei den Patienten in der Gruppe mit hohem Letalitätsrisiko (HOD) wurde dieser positive Effekt besonders deutlich. Dies trug zu einer insgesamt niedrigeren Komplikationsrate und einem besserem klinischen „outcome“ der mit Hilfe einer Zentrifugalpumpe operierten Patienten bei.

Weiterhin ist davon auszugehen, daß durch den reduzierten postoperativen Blutverlust über die Wunddrainagen und den höchstwahrscheinlich hiermit in Zusammenhang stehenden herabgesetzten Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten sowie durch die seltener eintretenden postoperativen Komplikationen finanzielle Mittel eingespart werden, welche die erhöhten Aufwendungen für die Zentrifugalpumpe ausgleichen und darüber hinaus zu einer Reduzierung der Behandlungskosten führen. Die positiven Effekte ließen sich insbesondere für Patienten der Hochrisiko-Gruppe (HOD) zeigen. Und für diese Patientengruppe zeichnete sich in unserer Studie ab, daß die Letalität durch Verwendung der Zentrifugalpumpe auf das Niveau der Patienten mit mittlerem Risikoprofil abgesenkt werden konnte.

6 Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Professor Doktor E. Gams, dem Leiter der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie an den Medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die Unterstützung bei dieser Dissertation bedanken. Weiterhin danke ich Herrn Professor Doktor Michael Klein als meinem „Doktorvater“ und dem wissenschaftlichen Mitarbeiter Doktor Hans-Peter Dauben für die allzeit freundliche Hilfe und Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, der Abteilung für Anästhesie, der Abteilung Kardiotechnologie sowie den Damen des Sekretariates der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie für die kooperative und wohlwollende Unterstützung.

7 Literatur

¹ Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE, et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one case. *Ann Surg* 1951; 134: 709-721

² Dennis C. Perspective in review: one group's struggle with development of a pump-oxygenator. *Tran Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31:1-11

³ Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953; 33:52-59

⁴ Lewis FJ. In discussion: Watkins E, Gross RE: Experiences with surgical repair of atrial septal defects. *J Thorac Surg* 1955; 30:469-491

⁵ Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171-185

⁶ Kirklin JW. Open heart surgery at the Mayo Clinic - the 25th Anniversary. *Mayo Clinic Proc* 1980; 50:339

⁷ Cohen M, Hammerstrom RW, Spellman MW, Varco RL, Lillehei CW. Trh tolerance of the canine heart to temporary complete vena caval occlusion. *Surg Forum* 1952; 3:172

⁸ Cohen M, Lillehei CW. A quantitative study of the "Azygos factor" during vena caval occlusion in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98:225

⁹ Andreason AT, Watson F. Experimental cardiovascular surgery. *Br J Surg* 1952; 39:548

-
- ¹⁰ Warden HE, Cohen M, Read RC, Lillehei CW. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery. *J Thorac Surg* 1954; 28:331
- ¹¹ Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, et al. The first open heart repairs of ventricular septal defect, atrioventricular communis, and tetralogy of Fallot using extracorporeal circulation by cross circulation: a 30-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1986, 41:4-21
- ¹² Campbell GS, Crisp NW, Brown EB. Total cardiac byoass in humans utilizing a pump and heterologous lung oxygenator (dog lungs). *Surgery* 1956; 40:364
- ¹³ Campbell GS, Vernier R, Varco RL, Lillehei CW. Traumatic ventricular septal defect. Report of two cases. *J Thorac Surg* 1959; 37:496
- ¹⁴ Mustard WT, Thomson JA. Clinical experience with the artificial heart lung preparation. *J Can Med Assoc* 1957; 76:265-269
- ¹⁵ Mustard WT, Chute AL, Keith JD, Sirek A, Rowe RD, Valad P. A surgical approach to transposition of the great vessels with extracorporeal circuit. *Surgery* 1954; 36:39
- ¹⁶ Jones RE, Donald DE, Swan HJC, Harshbarger HG, Kirklin JW, Wood EH. Apparatus of the Gibbon type for mechanical bypass of the heart and lungs. *Majo Clinic Proc* 1955; 30:105
- ¹⁷ Donald DE, Harshbarger HG, Hetzel PS, Patrick RT, Wood EH, Kirklin JW. Experiences with a heart lung bypass (Gibbon type) in the experimental laboratory. *Mayo Clinic Proc* 1955; 30:113
- ¹⁸ Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Mayo Clinic Proc* 1955; 30:201

-
- ¹⁹ Kirklin JW, McGoon DC, Patrick RT, Theye RT. What is adequate perfusion. In: Moore FD, Morrow AG, Swan H, eds. Extracorporeal Circulation. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1958
- ²⁰ Lillehei CW, DeWall RA, read RC, Warden HE, Varco RL. Direct vision intracardiac surgery in man using a simple, disposable artificial oxygenator. *Dis Chest* 1956; 29:1-8
- ²¹ Cross FS, Berne RM, Hirsoe Y, Kay EB. Description and evaluation of a rotating disc type reservoir oxygenator. *Surgical Forum* 1956; 7:274
- ²² Kay EB, Zimmermann HA, Berne RM, Hirsoe Y, Jones RD, Cross FS. Certain clinical aspects in the use of the pump oxygenator. *JAMA* 1956; 162:639
- ²³ Bartlett RH, Harken DE. Instrumentation for cardiopulmonary bypass - past, present and future. *Med Instrum* 1976; 10:119-124
- ²⁴ Kolff WJ, Effler DB, Groves LJ, Peereboom G, Moraca PP. Disposable membrane oxygenator (heart-lung machine) and its use in experimental surgery. *Cleve Clin Q* 1956; 23:69-97
- ²⁵ Lande AJ, Dos SJ, Carlson RG, et al. A new membrane oxygenator-dialyser. *Surg Clin North Am* 1967; 47:1461-1470
- ²⁶ van den Dungen JAM, Karlicek GF, Brenken U, Homan van der Heide JN, Wildevuur CRH. Clinical study of blood trauma during perfusion with membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:108-116
- ²⁷ Van Deveren W, Kazatchkine VDW, Descamps-Latscha B, et al. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:888-889
- ²⁸ Edmunds LH Jr, Elison N, Colman RW, et al. Platelet function during cardiac operations. Comparison of membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:805-812

-
- ²⁹ Sade RM, Bartls DM, Dearing JP, Campbell LJ, Loadholt CB. A prospective randomized study of membrane and bubble oxygenators in children. *Ann Thorac Surg* 1980; 29:502-511
- ³⁰ Trumbell HR, Howe J, Mottl K, Nicoloff DM. A comparison of the effects of membrane and bubble oxygenators on platelet counts and platelet size in elective cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:52-57
- ³¹ Zuhdi N, McCollough B, Carey J, Krieger K, Greer A. Hypothermic perfusion for open heart surgical procedures - report of the use of a heart lung machine primed with five percent dextrose in water inducing hemodilution. *J Int Coll Surg* 1961; 35:319
- ³² Zuhdi N, McCollough B, Carey J, Greer A. double helical reservoir heart lung machine designed for hypothermic perfusion primed with five percent glucose in water inducing hemodilution. *Arch Surg* 1961; 82:320
- ³³ Zuhdi N. Discussion of paper by YEH TJ, Ellison LT, Ellison RG. Hemodynamic and Metabolic responses to Cardiopulmonary Bypass (JHT & C.V Surg 1961; 2:782-792.) *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42:827
- ³⁴ Nakib A, Lillehei CW. Assessment of different priming solutions for oxygenators by renal blood flow and metabolism. *Ann Thorac Surg* 1966; 2:814-822
- ³⁵ Todd DB Jr, Indeglia RA, Lillehei RC, Lillehei CW. An analysis of some factors influencing renal function following open heart surgery utilizing hemodilution and antiadrenergic drugs. *Am J Cardiol* 1967; 19:154
- ³⁶ Rafferty EH, Kletschka HD, Wynyard M, Larkin JT, Smith LV, Cheatem B. Artificial heart: application of nonpulsatile force-vortex principle. *Minn Med* 1968; 51:11
- ³⁷ Kalmar P, Irrgang E. Cardiac surgery in the Federal Republic of Germany during 1989. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon* 1990; 38:198-200

-
- ³⁸ Kalmar P, Irrgang E. Cardiac surgery in the Federal Republic of Germany during 1990. *Thorac. cardiovasc. Surgeon* 1991; 39:167-169
- ³⁹ Kalmar P, Irrgang E. Cardiac surgery in Germany during 1994. *Thorac. cardiovasc. Surgeon* 1995; 43:181-183
- ⁴⁰ Hubbard L, Kletschka H, Olsen D, Rafferty E; Clausen E, Robinson A. Spallation - Using roller pumps and its clinical implications. *AmSECT Proc* 1975; 3:27-32
- ⁴¹ Kurusz M, Christman EW, Williams EH, Tyers GF. Roller pump induced tubing wear: another argument in favour of arterial line filtration. *J Extracorp Technol* 1980; 12:49-59
- ⁴² Uretzky G, Landsburg G, Cohn D, Wax Y, Borman JB. Analysis of microembolic particles originating in extracorporeal circuits. *Perfusion* 1987; 2:9-17
- ⁴³ Mandl JP. Comparison of emboli production between a constrained force vortex pump and a roller pump. *AmSECT Proc* 1977; 5:27-31
- ⁴⁴ Oku T, Harasaki H, Smith W, Nosé Y. A comparative study of four nonpulsatile pumps. *ASAIO Transactions* 1988; 34:500-504
- ⁴⁵ Koja K, Kuniyoshi Y, Ikemura F, Iha K, Kusaba A, Shimabukuro M, Kamizato T, Toyoda Y. Comparison of hematology between Bio-Pump and roller pump. *Jpn J Artif Organs* 1986; 15(2):545-548
- ⁴⁶ Jakob HG, Hafner G, Thelemann C, Stürer A, Prellwitz W, Oelert H. Routine extracorporeal circulation with a centrifugal or roller pump. *ASAIO Transactions* 1991; 37:M487-M489
- ⁴⁷ Wheeldon DR, Bethune DW, Gill RD. Vortex pumping for routine cardiac surgery: a comparative study. *Perfusion* 1990; 5:135-143

-
- ⁴⁸ Hollingsworth JF, Tyler HB. Improved extracorporeal circulation with centrifugal perfusion and the membrane oxygenator. In: Hagl S, Klövekorn WP, Mayr N, Sebening F (eds). Thirty years of extracorporeal circulation. Deutsches Herzzentrum München, pp 479-485
- ⁴⁹ Lynch MF, Peterson D, Baker V. Centrifugal blood pumping for open heart surgery. *Minn Med* 1978; 61:536-537
- ⁵⁰ Yasnoff WA, Page US. Effective use of outcome data in cardiovascular surgery. *SPIE Proceedings* 1994; 2307:212-222
- ⁵¹ Edwards F, Albus RA, Zajtchuk R, Graeber GM, Barry MJ, Rumisek JD, Arishita G. Use of a bayesian model for risk assessment in coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:437-440
- ⁵² Department of Health, Education, and Welfare Food and Drug Administration. Clinical investigations; proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. Washington, DC: Federal Register part IV. FDA, 1977
- ⁵³ Struck E, De Vivie ER, Hehrlein F, Hügel W, Kalmar P, Sebening F, Wilde E. Multicentric quality assurance in cardiac surgery. *Thorac cardiovasc Surgeon* 1990; 38:123-134
- ⁵⁴ Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH Jr, Fischer JE. Acute postoperative renal failure in cardiac surgical patients. *J Surg Res* 1976; 20:341-348
- ⁵⁵ Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH Jr, Fischer JE. Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Surg Res* 1976; 71:32-33
- ⁵⁶ Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J* 1972; 1:415-418

-
- ⁵⁷ Koning HM, Koning AJ, Defauw JJAM. Optimal perfusion during extra-corporeal circulation. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1987; 21:207-213
- ⁵⁸ Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform risk stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79 (Suppl I):3-12
- ⁵⁹ Dickinson TA. How to do it: Utilizing risk stratification to evaluate outcomes in adult open-heart operations. *J Extra-Corpor Technol* 1993; 24(4):135-140
- ⁶⁰ Dickinson TA, Prichard J, Rieckens F. A comparison of the benefits of roller pump versus constrained vortex pump in adult open-heart operations utilizing outcomes research. *J Extra-Corpor Technol* 1994; 26(3): 108-113
- ⁶¹ Osborn JJ, Cohn K, Hait M, et al. Hemolysis during perfusion: sources and means of reduction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 43:459-464
- ⁶² Krian A. Incidence, prevention, and treatment of acute renal failure following cardiopulmonary bypass. *Int Anesth Clin* 1976; 14:87-101
- ⁶³ Moghissi K, McMillan IKR. Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J* 1972; 32:228-229
- ⁶⁴ Utley JR, Leyland SA, Johnson HD, et al. Correlation of preoperative factors, severity of disease, type of oxygenator and perfusion times with mortality and morbidity of coronary bypass. *Perfusion* 1991; 6:15-22
- ⁶⁵ Bernstein EF, Indeglia RA, Shea MA, Varca RL. Sublethal damage to red blood cell from pumping. *Circulation* 1967; 35-36(suppl I):226-233
- ⁶⁶ Indeglia RA, Shea MA, Forstrom R, Bernstein EF. Influence of mechanical factors on erythrocyte sublethal damage. *Trans ASAIO* 1968; 14:264-271

-
- ⁶⁷ Sotaniemi KA, Juolasmaa A, Hokkanen ET. Neuropsychologic outcome after open-heart surgery. *Arch Neurol* 1981; 38:2-8
- ⁶⁸ Slogoff S, Girgis KZ, Keats AS. Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1982; 61:903-911
- ⁶⁹ Lee WH, Miller W, Rowe J, Hairston P, Brady MP. Effects of extracorporeal circulation on personality and cerebration. *Ann Thorac Surg* 1969; 7:562-570
- ⁷⁰ Tufo HM, Ostfeld AM, Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *JAMA* 1970; 212:1333-1340
- ⁷¹ Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987; 18:700-707
- ⁷² Newman S, Smith P, Treasure T, Joseph P, Ell P, Harrison M. Acute neuropsychological consequences of coronary artery bypass surgery. *Curr Psychol Res Rev* 1987; 6:115-124
- ⁷³ Bethune DW. Focal neurological lesions and diffuse brain damage in open-heart surgery patients. In: Becker R, Katz J, eds. *Psychopathological and neurological dysfunctions following open heart surgery*. Berlin: Springer-Verlag 1982: 300-306
- ⁷⁴ Hammeke TA, Hastings JE. Neuropsychologic alterations after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:326-331
- ⁷⁵ Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA, et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:574-581
- ⁷⁶ Acinapura AJ, Rose DM, Cunningham JN Jr, Jacobowitz IJ, Kramer MD, Zisbrod Z. Coronary artery bypass in septuagenarians. Analysis of mortality and morbidity. *Circulation* 1988; 78(suppl I):I 179 - I 184

-
- ⁷⁷ Breuer AC, Furlan AJ, Hanson MR, et al. Central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery: prospective analysis of 421 patients. *Stroke* 1983; 14:682-687
- ⁷⁸ Zaidan JR, Klochany A, Martin WM, Ziegler JS, Harless DM, Andrews RB. Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1991; 74:406-411
- ⁷⁹ Coffey CE, Massey EW, Roberts KB, Curtis S, Jones RH, Pryor DB. Natural history of cerebral complications of coronary artery bypass graft surgery. *Neurology* 1983; 33:1416-1421
- ⁸⁰ Martin WRW, Hashimoto SA. Stroke in coronary bypass surgery. *Can J Neurol Sci* 1982; 9:21-26
- ⁸¹ Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br Med J* 1985; 291:1384-1387
- ⁸² Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987; 18:700-707
- ⁸³ Aberg T, Ronquist G, Tyden H, et al. Adverse effects on the brain in cardiac operations as assessed by biochemical, psychometric, and radiologic methods. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:99-105
- ⁸⁴ Smith PL, Treasure T, Newman SP, et al. Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1986; 1:823-825

⁸⁵ Trivedi U, Timerlake N, Bennywith O, Chambers D, Venn G, Newman S. The impact of centrifugal and roller pump in CABG on microemboli and neuropsychological outcome. *Perfusion* 1997; 12(1):67