

C. Bartels · J. Babin-Ebell
U. Boeken · T. Doerst · P. Feindt · A. Gerdes
M. Heiermann · C. Schlensak
Herausgeber

Extrakorporale Zirkulation – wissenschaftlich begründet?



STEINKOPFF
DARMSTADT

Extrakorporale Zirkulation – wissenschaftlich begründet?

Die Photographie auf dem Umschlag zeigt die erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen unter Einsatz einer humanen „cross-circulation“ als extrakorporale Unterstützung am 26. März 1954 am University of Minnesota Medical Center durch C. W. Lillehei.

Der Erfolg der Arbeitsgruppe um Professor Lillehei gab einen entscheidenden Impuls für die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschinen-Technik, wie wir sie heute kennen.

C. Bartels · J. Babin-Ebell
U. Boeken · T. Doenst · P. Feindt · A. Gerdes
M. Heiermann · C. Schlensak
Herausgeber

Extrakorporale Zirkulation – wissenschaftlich begründet?

STEINKOPFF
DARMSTADT



C. BARTELS, A. GERDES
Klinik für Herzchirurgie, Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

J. BABIN-EBELL
Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 6, 97080 Würzburg

U. BOEKEN, P. FEINDT
Klinik und Poliklinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

T. DOENST, C. SCHLENSAK
Herz- und Kreislaufzentrum der Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Straße 44, 79106 Freiburg

M. HEIERMANN
Herzzentrum Wuppertal, Herz- und Thoraxchirurgie,
Klinikum Wuppertal GmbH
Arrenberger Straße 20, 42117 Wuppertal

ISBN 978-3-662-21897-6 ISBN 978-3-662-21896-9 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-21896-9

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Ein Titeldatensatz für diese Publikation ist bei
Der Deutschen Bibliothek erhältlich

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001
Ursprünglich erschienen bei Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2001
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 2001

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Verlagsredaktion: Sabine Ibkendanz – Herstellung: Heinz J. Schäfer
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg

Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort der Vorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft Extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung

1953 führte Gibbon die erste erfolgreiche Herzoperation unter Einsatz einer künstlichen extrakorporalen Zirkulation durch und erzielte somit den Durchbruch auf dem Gebiet der „offenen“ Herzchirurgie. In der Zwischenzeit hat sich diese Technik zu einem Routineverfahren entwickelt. Auch heute noch ist mit dem Einsatz dieses künstlichen Systems der Kontakt des Blutes mit Fremdmaterialien verbunden. Hieraus resultiert eine Vielzahl von Interaktionen zwischen den künstlichen Oberflächen und dem Blut, die mehr oder weniger an der Entstehung inflammatorischer Reaktionen oder des sog. „Postperfusionssyndroms“ beteiligt sind. Obwohl umfangreiche Kenntnisse über die extrakorporale Zirkulation und die sie umfassenden Probleme vorhanden sind, bleiben viele Fragen offen.

Die 1997 gegründete Arbeitsgruppe für extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie hat sich, um weiteres Wissen über die Vorgänge während und nach der extrakorporalen Zirkulation zu erlangen, zu folgendem schrittweisen Vorgehen entschlossen: Zuerst wurde eine Umfrage durchgeführt, deren Ziel es war, Kenntnis über die alltägliche Handhabung der extrakorporalen Zirkulation in deutschen Herzzentren zu erhalten. Dieser Teil der Arbeit wurde 1999 abgeschlossen. Anschließend wurde dieses Handbuch erstellt, dessen Fragestellungen (wie z.B. die Anwendung von Aprotinin, die Überwachung der Antikoagulanzen-therapie oder die Myokardprotektion während der extrakorporalen Zirkulation) auf Themenbereichen der vorausgegangenen Umfrage basieren.

Gegenstand dieses Buches war in erster Linie, eine Evaluierung und Klassifizierung der erhältlichen Publikationen nach Evidence-based-medicine-Prinzipien vorzunehmen. Nach Lektüre der folgenden Seiten erwächst der Eindruck, dass der Anteil qualitativ hochrangiger Veröffentlichungen gering und unvollständig ist, obwohl die extrakorporale Zirkulation täglich bei Tausenden von Patienten angewendet wird.

Die 5 Gruppen, die an der Erstellung des Buches beteiligt waren, verdienen große Anerkennung für ihre Anstrengungen und ihr Engagement. Über 1500 Publikationen wurden gesichtet und beurteilt. Als Konsequenz dieser Ergebnisse sind weitere Aktivitäten, wie die Entwicklung eines Protokolls zur Qualitätssicherung und die Durchführung von Multi-Zenter-Studien, die sich mit ausgesuchten Fragestellungen dieses Handbuches befassen, geplant. Wir hoffen, dass dieses Buch dem Leser nicht nur Wissen ver-

mittelt, sondern auch Inspirationen für weitere Studien auf dem Gebiet der extrakorporalen Zirkulation weckt, um die Behandlung unserer Patienten zu verbessern.

H.-H. SIEVERS
H. VETTER
F. BEYERSDORF

Vorwort der Herausgeber

Ziel der Arbeitsgruppe für extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie war die Erstellung eines Konsensusdokumentes über die Anwendung der extrakorporalen Zirkulation.

Zur Verwirklichung dieses Projektes wurden 48 Fragen, die grundlegende Prinzipien der extrakorporalen Zirkulation betreffen, formuliert. Die diesbezüglich zur Verfügung stehende Literatur wurde gesichtet und eine Einschätzung des wissenschaftlichen Levels der vorhandenen Publikationen nach Evidence-based-medicine-Kriterien vorgenommen. Alle wesentlichen Manuskripte wurden gemäß eines modifizierten Klassifizierungsschemas der AHA/ACC graduiert.

Das vorliegende Buch reflektiert den aktuellen Wissensstand zu den 48 untersuchten Fragestellungen unter kritischer Berücksichtigung der wesentlichen Literatur. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass die Anwendung der extrakorporalen Zirkulation nicht auf einem nach Evidence-based-medicine-Kriterien notwendigen wissenschaftlichen Level begründet ist. Es wird die Aufgabe der nächsten Jahre sein, durch weiterführende Studien eine suffiziente wissenschaftliche Basis für dieses so häufig angewendete Verfahren zu erreichen.

Die Herausgeber bedanken sich bei allen Mitautoren für ihre hervorragende Arbeit und besonders bei der Mitherausgeberin Frau Dr. med. Anja Gerdes, die die gesamte Koordinierung der Arbeit durchgeführt und maßgeblich zum Gelingen des Vorhabens beigetragen hat.

Das Anliegen der Herausgeber war es, mit der Evaluierung der Prinzipien der extrakorporalen Zirkulation einen umfassenden Überblick über die wissenschaftlichen Grundlagen der extrakorporalen Zirkulation dargestellt zu haben. Wir hoffen, dass hieraus Initiativen für zukünftige, den Evidence-based-medicine-Anforderungen genügenden Studien entstehen werden.

Danksagung

Alle Autoren des vorliegenden Buches bedanken sich für die freundliche Unterstützung bei den Firmen: Medtronic GmbH; Palzer GmbH, Sorin Biomedica.

DIE HERAUSGEBER

Inhaltsverzeichnis

Vorwort der Vorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft Extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung	V
Vorwort der Herausgeber	VII
Autorenverzeichnis	XV
Darstellung und Zusammenfassung von Methoden und Resultaten	XIX

Kapitel 1: Apparative Ausstattung

Vorsitz: J. Babin-Ebell	1
1. Ist die Zentrifugalpumpe der konventionellen Rollerpumpe im klinischen Einsatz überlegen? M. MISOPH, W. REENTS, J. BABIN-EBELL	3
2. Gibt es einen Vorteil der pulsatilen Perfusion gegenüber der nicht-pulsatilen Perfusion hinsichtlich der Morbidität, Mortalität oder weiterer Surrogatparameter? T. HANKE, A. GERDES	10
3. Zeigen heparinbeschichtete Oberflächen einen Vorteil bezüglich der Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulation? J. BABIN-EBELL, M. MISOPH, W. REENTS	22
4. Welche klinische Relevanz hat die Benutzung von PVC im Pumpensystem? J. RÖTKER	32

5. Biokompatibilität, Praktikabilität und klinisch-pathophysiologische Bedeutung der Konfiguration des extrakorporalen Zirkulationssystems: offenes oder geschlossenes Perfusionssystem?	
F.-X. SCHMID, A. PHILIPP	37
6. Gibt es eine wissenschaftliche Begründung für den Einsatz arterieller Filter bei Verwendung von Membranoxygenatoren?	
G. MATHEIS	44
7. Welche Auswirkungen hat die intraoperative Autotransfusion von extravasalem Blut im Rahmen von Operationen mit kardiopulmonalem Bypass?	
W. REENTS, J. BABIN-EBELL	53
Kapitel 2: Vorbereitung der EKZ	
Vorsitz: P. Feindt, U. Boeken	59
8. Welche Art von Volumen und welche Menge sollte zwischen der Narkoseeinleitung und dem Beginn der EKZ verabreicht werden?	
S. CHRISTIANSEN, P. FEINDT	61
9. Welche Zusammensetzung und Menge des Primingvolumens der HLM ist bei Erwachsenen sinnvoll, und sollte in besonderen Fällen eine patientenspezifische Anpassung erfolgen?	
U. BOEKEN, A. MARKEWITZ	66
10. Welche Zusammensetzung und v. a. Menge des Primingvolumens der HLM ist bei Kindern und Neugeborenen sinnvoll?	
U. BOEKEN	77
11. Aprotiningabe bei Operationen mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation: Was kann als gesichert angesehen werden?	
P. FEINDT	82
12. Gibt es sinnvolle Indikationen zum Zusatz weiterer Substanzen (außer Aprotinin) zum Primingvolumen der HLM?	
U. BOEKEN	89

13. Gibt es eine „optimale“ Temperatur für die Primärfüllung der HLM?	
H. VETTER, J. CLEUZIOU	95
14. Wie sollte die Perfusionsvolumenberechnung an der Herz-Lungen-Maschine erfolgen?	
H. VETTER, J. CLEUZIOU	96
15. Sollte der arterielle Filter der HLM mit CO ₂ gespült werden?	
H. VETTER, J. CLEUZIOU	97
16. Ist eine Konnektorensicherung an der Herz-Lungen-Maschine sinnvoll?	
H. VETTER, J. CLEUZIOU	98
 Kapitel 3: Durchführung und Überwachung der EKZ I	
Vorsitz: C. Bartels, A. Gerdes	99
17. Wie soll die ACT bestimmt werden?	
M. BECHTEL	101
18. Welche Gerinnungsparameter außer der ACT sollen bei der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation bestimmt werden?	
A. ERASMI	106
19. Wie hoch soll der ACT-Level bei Anwendung der extrakorporalen Zirkulation sein, wenn keine Zusätze wie z.B. Aprotinin verwandt werden?	
A. ERASMI	119
20. Wie hoch soll der ACT-Level sein, wenn eine mittelgradige bzw. eine höhergradige Hämodilution durchgeführt wird?	
A. ERASMI	120
21. Wie hoch soll die ACT bei Aprotiningabe sein?	
M. BECHTEL	121
22. Wie hoch soll die ACT bei Aprotiningabe und Kreislaufstillstand in tiefer Körperhypothermie sein?	
M. BECHTEL	125

23. Soll Heparin als Bolus oder kontinuierlich verabreicht werden? M. BECHTEL	130
24. In wie weit ist die Heparinresistenz von Bedeutung für die Heparinisierung an der EKZ?	132
25. Ab wann soll bei einem AT III-Mangel eine Substitution bei der Anwendung der EKZ vorgenommen werden? S. PASCUCCI	137
26. Wie ist die optimale Dosierung von Protamin zu wählen, und wie ist die optimale Protaminmenge zur Antagonisierung zu bestimmen? S. VOGT, D. TROITZSCH, A. SAM SIRATH	141
27. Gibt es signifikante Unterschiede in der Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch die Priminglösung? E. JOUBERT-HÜBNER, A. GERDES	147
28. Gibt es signifikante Unterschiede in der Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch den Oxygenatortyp? E. JOUBERT-HÜBNER, A. GERDES	151
29. Gibt es signifikante Unterschiede in der Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch den Pumpentyp? E. JOUBERT-HÜBNER, A. GERDES	157
30. Reduziert die präoperative thrombozytenreiche Plasmapherese mit postoperativer Retransfusion den postoperativen Blutverlust bzw. die Applikation von Blut/Blutprodukten? A. GERDES	160
31. Ist eine Verringerung des Blutverlustes bzw. der Anzahl der applizierten Blutprodukte durch Verbesserung der Thrombozytenfunktion mittels der Applikation von Desmopressinacetat möglich? A. GERDES	164
32. Nach welchen Kriterien erfolgt eine sinnvolle Applikation von Thrombozytenkonzentraten? A. GERDES	169

33. Bei welchen Patienten ist der Einsatz von Tranexamsäure bzw. Epsilonaminokapronsäure indiziert?	
M. MISFELD	175
34. Welche Dosierung ist bei Tranexamsäure bzw. Epsilonaminokapronsäure sinnvoll?	
M. MISFELD	186
35. Wie schneidet Tranexamsäure bzw. Epsilonaminokapronsäure im Vergleich zu Aprotinin bei folgenden Patientengruppen ab:	
a) Patienten, die einer elektiven Primäroperation unterzogen werden,	
b) Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko?	
M. MISFELD	189
36. Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit tief hypothermem Kreislaufstillstand in der pädiatrischen Herzchirurgie angewandt werden?	
A. NÖTZOLD	197
37. Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit moderater Hypothermie in der pädiatrischen Herzchirurgie angewandt werden?	
A. NÖTZOLD	203
38. Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit tief hypothermem Kreislaufstillstand in der Erwachsenenherzchirurgie angewandt werden?	
A. NÖTZOLD	204
39. Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit moderater Hypothermie in der Erwachsenenherzchirurgie angewandt werden?	
A. NÖTZOLD	205

Kapitel 4: Durchführung und Überwachung der EKZ II

Vorsitz: C. Schlensak, T. Doenst	211
40. Myokardprotektion bei Herzoperationen. Was wird verwendet? Wo sind die Vorteile, wo die Nachteile?	
C. SCHLENSAK, T. DOENST, U. MEHLHORN	213

41. Welche Körperkerntemperatur wird bei den verschiedenen Operationsverfahren verwendet? T. TIRILOMIS, M. KEMPER, C. BENK	225
42. Welche Temperaturdifferenz wird in den Ab- und Aufwärmphasen bei operativen Eingriffen im Herz-Kreislauf-Stillstand verwendet? J. L. KOBBA, T. DOENST, H. DOERGE	239
43. Welcher mittlere, arterielle Perfusionsdruck/-fluss wird an der HLM bei verschiedenen Temperaturen angestrebt? S. JOHANSSON, M. KRAUSE, T. TIRILOMIS	243
44. Sollte eine selektive Hirnperfusion bei allen operativen Eingriffen im Herz-Kreislauf-Stillstand durchgeführt werden? M. KEMPER, C. SCHLENSAK, J. MARTIN	250
45. Wie sollte die selektive Hirnperfusion durchgeführt werden? M. KEMPER, C. SCHLENSAK, J. MARTIN	257
 Kapitel 5: Dokumentation, Qualitätssicherung und Personal	
Vorsitz: M. Heiermann	259
46. Ist eine automatische Datenerfassung der extrakorporalen Zirkulation sinnvoll, und welche Parameter sollten erfasst werden? M. HEIERMANN, C. VICOL	261
47. Welche Qualitätssicherungsverfahren für den EKZ-Einsatz sind notwendig? M. HEIERMANN	272
48. Welche personellen Ressourcen (Kardiotechnik) sind für den EKZ-Einsatz erforderlich? M. HEIERMANN	286
Literaturverzeichnis	295

Autorenverzeichnis

J. BABIN-EBELL

Klinik und Poliklinik für Herz-
und Thoraxchirurgie der
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 6
97080 Würzburg

C. BARTELS

Klinik für Herzchirurgie
Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

M. BECHTEL

Klinik für Herzchirurgie
Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

C. BENK

Herz- und Kreislaufzentrum
der Albert-Ludwigs-Universität
– Kardiotechnik –
Hugstetter Str. 44
79106 Freiburg

U. BOEKEN

Klinik und Poliklinik für Thorax-
und Kardiovaskuläre Chirurgie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

S. CHRISTIANSEN

Klinik für Thorax-, Herz-
und Gefäßchirurgie
Westfälische Wilhelms-Universität
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

J. CLEUZIOU

Klinik für Herz-
und Thoraxchirurgie
Klinikum Wuppertal GmbH
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

T. DOENST

Herz- und Kreislaufzentrum
der Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Str. 44
79106 Freiburg

H. DOERGE

Klinik für Thorax-, Herz-
und Gefäßchirurgie
Universitätsklinik Aachen
Pauwelstr. 30
52057 Aachen

A. ERASMI

Klinik für Herzchirurgie
Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

P. FEINDT
Klinik und Poliklinik für Thorax-
und Kardiovaskuläre Chirurgie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

A. GERDES
Klinik für Herzchirurgie
Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

T. HANKE
Klinik für Herzchirurgie
Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

M. HEIERMANN
Herzzentrum Wuppertal
Herz- und Thoraxchirurgie
Klinikum Wuppertal GmbH
Arrenberger Str. 20
42117 Wuppertal

S. JOHANSSON
Herz- und Kreislaufzentrum
der Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Str. 44
79106 Freiburg

E. JOUBERT-HÜBNER
Klinik für Herzchirurgie
– Kardiotechnik –
Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

M. KEMPER
Herz- und Kreislaufzentrum
der Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Str. 44
79106 Freiburg

J. L. KOBBA
Herz- und Kreislaufzentrum
der Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Str. 44
79106 Freiburg

M. KRAUSE
Herz- und Kreislaufzentrum
der Albert-Ludwigs-Universität
– Kardiotechnik –
Hugstetter Str. 44
79106 Freiburg

A. MARKEWITZ
Abteilung für Kardiochirurgie
Bundeswehrkrankenhaus Koblenz
Rübenacher Str. 170
56072 Koblenz

J. MARTIN
Herz- und Kreislaufzentrum
der Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Str. 44
79106 Freiburg

G. MATHEIS
Klinikum der Johann-Wolfgang-
Goethe-Universität
Klinik für Thorax-, Herz-
und Gefäßchirurgie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

U. MEHLHORN
Klinik und Poliklinik für Herz-
und Thoraxchirurgie
Universität Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln

M. MISFELD
Klinik für Herzchirurgie
Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

M. MISOPH
Klinik und Poliklinik für Herz-
und Thoraxchirurgie der
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 6
97080 Würzburg

A. NÖTZOLD
Klinik für Herzchirurgie
Uniklinikum Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

S. PASCUCCI
Herzzentrum Bad Krozingen
Postfach
79188 Bad Krozingen

A. PHILIPP
Klinik und Poliklinik für Herz-,
Thorax,- und herznahe
Gefäßchirurgie
Klinikum der Universität
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

W. REENTS
Klinik und Poliklinik für Herz-
und Thoraxchirurgie der
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 6
97080 Würzburg

J. RÖTKER
Klinik für Thorax,- Herz-
und Gefäßchirurgie
Westfälische Wilhelms-Universität
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

C. SCHLENSAK
Herz- und Kreislaufzentrum
der Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Str. 44
79106 Freiburg

F.-X. SCHMID
Klinik und Poliklinik für Herz-,
Thorax,- und herznahe
Gefäßchirurgie
Klinikum der Universität
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

T. TIRILOMIS
Klinik für Thorax-, Herz-
und Gefäßchirurgie
Universitätsklinik Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

D. TROITZSCH
Klinik für Herzchirurgie
Klinikum der Phillips-Universität
Baldingerstraße
35033 Marburg

A. SAM SIRATH
Klinik für Herzchirurgie
Klinikum der Phillips-Universität
Baldingerstraße
35033 Marburg

H. VETTER
Klinik für Herz-
und Thoraxchirurgie
Klinikum Wuppertal GmbH
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

C. VICOL
Herzchirurgische Klinik
Zentralklinikum
Stenglinstr. 1
86156 Augsburg

S. VOGT
Klinik für Herzchirurgie
Klinikum der Phillips-Universität
Baldingerstraße
35033 Marburg

Darstellung und Zusammenfassung von Methoden und Resultaten

Zu 48 ausgewählten Fragen um die extrakorporale Zirkulation wurde eine systematische Literatursuche in zwei Datenbanken (PubMed und MedLine), die die letzten zwanzig Jahre umfasste, vorgenommen. Die hierbei von dem jeweiligen Autor verwendeten Suchbegriffe wurden von je zwei unabhängigen weiteren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die insgesamt 38 Autoren umfasst, überprüft, um ein möglichst komplettes Resultat zu erzielen.

Nach Durchsicht der gefundenen Abstracta wurden alle für die jeweilige Fragestellung wesentlich erscheinenden Publikationen nach einem zuvor festgelegten Schema, das eine Übersicht über Zielsetzung, Fragestellung, Methodik, Resultate, Schlussfolgerungen gibt, zusammengefasst. Die adäquate Anwendung statistischer Methoden in den einzelnen Originalquellen wurde kritisch überprüft und mit beratenden Statistikern diskutiert. Abschließend wurde für jede Arbeit eine Einschätzung der wissenschaftlichen Evidenz gemäß eines modifizierten Klassifizierungsschemas der AHA/ACC vorgenommen:

Klasse 1

Untersuchungen mit einer klaren wissenschaftlichen Evidenz, dass ein Verfahren sinnvoll und effektiv ist (große randomisierte prospektive Studien mit niedrigem Falsch-Positiven (Alpha) und Falsch-Negativen (Beta) Fehler, Metaanalysen nach Evidence-based-medicine-Kriterien).

Klasse 2

Untersuchungen, die keine klare wissenschaftliche Evidenz über die Effektivität eines Verfahrens zeigen, z.B. aufgrund einer geringen untersuchten Fallzahl oder eines nicht perfekten Studiendesigns.

Klasse 3

Untersuchungen, die keine wissenschaftliche Evidenz über die Effektivität eines Verfahrens geben können (Untersuchungen mit niedrigem wissenschaftlichen Impact, Fallreportagen-Einzelbeobachtung).

Klasse 4

In-vitro-Studien, tierexperimentelle Studien, Reviews, die nicht Evidence-based-medicine-Kriterien entsprechen.

Tierstudien und laborexperimentelle Studien wurden, unabhängig von dem jeweiligen Studiendesign, in dem vorliegenden Schema unter der Vor-

stellung, dass die Übertragbarkeit auf den Menschen letztendlich immer verifiziert werden muss, stets als Klasse 4 eingestuft. Die gewählte Klasse der wissenschaftlichen Evidenz wurde von je zwei unabhängigen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe überprüft.

Die Fragen wurden in vier übergeordnete große Blöcke (Apparative Ausstattung; Vorbereitung; Durchführung und Überwachung; Dokumentation, Qualitätssicherung und Personal) zusammengefasst. Einleitungen führen in die Problematik der einzelnen untergeordneten Themenkomplexe ein. Abschließend wird in einer Zusammenfassung der wesentliche Stand der Wissenschaft bezüglich jeder einzelnen Frage resümeeartig dargestellt.

Um eine möglichst hohe Validität der getroffenen Aussagen zu gewährleisten, wurden alle Beiträge von weiteren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe auf sachliche Richtigkeit überprüft. Trotzdem sind für die Qualität, Vollständigkeit und korrekte Interpretation der einzelnen Quellen, wie auch der Einleitungen und Zusammenfassungen die jeweilige Vorsitzenden bzw. die Autoren der Gruppen verantwortlich.

Insgesamt wurden über 33000 Suchergebnisse erzielt, und über 14000 Abstracta wurden von den Autoren gesichtet. Von über 1500 Originalarbeiten, die begutachtet wurden, wurden schließlich 225 Publikationen ausgewählt und nach dem oben genannten Schema bearbeitet.

Tabelle: Evidenzklasse der bearbeiteten Publikationen

	n
Evidenzklasse 1	4
Evidenzklasse 2	97
Evidenzklasse 3	89
Evidenzklasse 4	35

Die Durchsicht der vorhandenen Literatur erlaubte für *keines* der untersuchten Prinzipien der extrakorporalen Zirkulation eine auf Evidence-based-medicine-Kriterien basierende Empfehlung.

Kapitel 1:

Apparative Ausstattung

Vorsitz: J. Babin-Ebell

Ist die Zentrifugalpumpe der konventionellen Rollerpumpe im klinischen Einsatz überlegen?

M. MISOPH, W. REENTS, J. BABIN-EBELL

■ Einleitung

Pro Jahr werden in Deutschland etwa 80 000 Eingriffe mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durchgeführt, wodurch sich ein erhebliches Interesse an den durch die EKZ ausgelösten Komplikationen ergibt. Bereits frühzeitig wurde der Begriff des sog. post-pump-Syndroms geprägt. Klinisch manifestiert sich dies in einer gesteigerten Kapillarpermeabilität, einer erhöhten Blutungsneigung, Nieren- und Lungendysfunktionen und neuropsychologischen Defiziten. Letztere liegen bei dem größten Teil der Patienten in Form von deutlichen Enzephalopathien hinsichtlich Gedächtnis, Konzentration, Aufmerksamkeit und psychomotorischen Fähigkeiten vor, die teilweise monatelang andauern.

Die Ursachen für all diese Reaktionen sind das Operationstrauma, der Fremdoberflächenkontakt des Blutes, die mechanische Schädigung des Blutes durch die Pumpe, die Retransfusion von *In-situ*-Blut und die Verletzungen von Herz und Lunge durch die Reperfusion. Dies sind letztendlich Auslöser der Aktivierung einer Vielzahl biologischer Systeme wie z. B. der Gerinnung, der Fibrinolyse, des Komplements und des humoralen und zellulären Immunsystems.

Um all diese negativen Effekte und Riskofaktoren der EKZ zu verringern, werden Modifikationen des EKZ-Systems wie z. B. der Einsatz verschiedener Oxygenatoren, unterschiedlicher Pumpsysteme, einer Heparinbeschichtung und einer Immunmodulation intensiv untersucht.

Zur Zeit werden in der Herzchirurgie vorwiegend 2 nicht-pulsatile Pumpen eingesetzt: die Roller- und die Zentrifugalpumpe. Die Rollerpumpe presst das Blut durch einen Schlauch. Hierbei können Turbulenzen entstehen, die eine Hämolyse erzeugen. Bei der Zentrifugalpumpe wird das Blut z. B. durch einen rotierenden glatten Kegel oder durch ein Flügelrad gefördert. Bei dieser Art der Blutpumpe wurde in In-vitro-Studien eine geringere Hämolyserate beschrieben. Ziel dieser Übersicht soll die Prüfung sein, ob sich durch den Einsatz einer Zentrifugalpumpe im klinischen Einsatz ein Vorteil im Vergleich zur konventionellen Rollerpumpe ergibt.

■ Literatur zur Frage

Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility

Moen O, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V et al. (1996) Ann Thorac Surg 62:1134-1140

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich des Einsatzes einer Rollerpumpe mit der einer Zentrifugalpumpe hinsichtlich Blutaktivierungsmarkern, unter Berücksichtigung des Einsatzes von heparinbeschichteten EKZ-Oberflächen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Randomisierte Zuteilung von 40 Patienten auf 4 Gruppen. In Gruppe I wurde eine Rollerpumpe (Gambro) und ein unbeschichteter Oxygenator (Maxima) verwendet, in Gruppe II ein heparinbeschichteter Oxygenator (Carmeda BioActive Surface) mit komplett beschichtetem EKZ-System. In Gruppe III wurde eine Zentrifugalpumpe (Biomedicus) und ein unbeschichteter Oxygenator, in Gruppe IV ein heparinbeschichteter Oxygenator (Carmeda) und ein komplett beschichtetes EKZ-System eingesetzt.

Patientenkollektiv: 40 Patienten mit CABG.

Parameter: Plasmahämoglobin, C3bc, terminaler Komplementkomplex (TCC), Vitronectin (lytischer Komplementinhibitor), Fibrinopeptid A, β -Thromboglobulin (β -TG), Lactoferrin. Blutproben wurden zu Beginn der EKZ aus der arteriellen Linie entnommen, 30 min nach EKZ-Beginn, 10 min nach Öffnen der Aortenklemme, 10 min nach Protamingabe, bei Hautverschluss und 6 h postoperativ.

Statistische Verfahren. Nichtparametrische Analysen, Vergleiche zwischen den Gruppen mit Kruskal-Wallis; Friedman-Test zur Identifizierung zeitabhängiger Veränderungen innerhalb der Gruppen.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug 77 min in Gruppe I, 72 min in Gruppe II, 69 min in Gruppe III, 70 min in Gruppe IV. Die Aortenabklemmzeit betrug entsprechend 32 min, 30 min, 29 min und 30 min.

Sowohl maximale Hämoglobinkonzentration als auch Hb-Freisetzung waren in den Rollerpumpengruppen signifikant höher als in den Zentrifugalpumpen, ein Unterschied zwischen beschichtetem und unbeschichtetem Material zeigte sich nicht. Auch beim C3bc-Spiegel zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 4 Gruppen. In den beschichteten Gruppen war die TCC-Bildung signifikant niedriger als in den unbeschichteten. Vitronectin fiel in allen Gruppen während der EKZ ab; signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es nicht, ebenso wenig bei dem Fibrinopeptid A. Signifikant niedrigere β -TG-Konzentrationen zeigten sich nur in der Rollerpumpengruppe mit Beschichtung (im Vergleich zur Nicht-

beschichtung), nicht in der Zentrifugalpumpengruppe. Die Laktoferrinkonzentration unterschied sich nicht zwischen den beiden Pumpengruppen, jedoch zwischen beschichteten und unbeschichteten Systemen.

Schlussfolgerungen. Die Zentrifugalpumpe verursacht weniger Hämolyse als die Rollerpumpe und eine Heparinbeschichtung reduziert die Komplementaktivierung, die Aktivierung der Granulozyten und die der Thrombozyten. Der kombinierte Einsatz von komplett heparinbeschichteten Oberflächen und einer Zentrifugalpumpe scheint die Beanspruchung des Blutes während EKZ zu verringern.

Klassifizierung: 3

Serum S100 β release after coronary artery bypass grafting: roller versus centrifugal pump

Ashraf S, Bhattacharya K, Zacharias S et al. (1998) Ann Thorac Surg 66:1958-1962

Zielsetzung/Fragestellung. Gibt es einen potentiellen neurologischen Vorteil der Zentrifugalpumpe gegenüber der Rollerpumpe, wenn man S100 β als Marker einer Hirnschädigung untersucht?

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie an 32 Patienten. Bei 17 Patienten wurde eine Stöckert-Rollerpumpe eingesetzt, bei 15 eine Medtronic-Biomedicus-Zentrifugalpumpe.

Patientenkollektiv: 32 Patienten mit CABG.

Parameter: S100 β -Serum-Konzentrationen. Blutproben wurden nach Induktion der Anästhesie, zum Ende der EKZ, 30 min, 2 h, und 24 h nach EKZ-Ende entnommen.

Statistische Verfahren. Student's t-Test für Gruppenvergleiche, gepaarter t-Test zum Vergleich von Zeitpunkten, zur Untersuchung von Korrelationen: Pearson'scher Korrelationskoeffizient.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug 80 min in der Rollerpumpengruppe und 89 min in der Zentrifugalpumpengruppe. Die Aortenabklemmzeit entsprechend 43 min und 50 min.

Signifikant erhöhte postoperative S100 β -Konzentrationen in beiden Gruppen; EKZ-Zeit korrelierte nicht mit dem Peak-S100 β -Spiegel. Zu keinem der Zeitpunkte gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerungen. Im Vergleich zu Rollerpumpen verringern Zentrifugalpumpen die S100 β -Freisetzung nicht signifikant (bei EKZ-Zeiten von etwa 90 min).

Klassifizierung: 2

Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial

Morgan I, Codispoti M, Sanger K, Mankad P (1998) Eur J Cardiothorac Surg 13:526-532

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zur Auswirkung des Einsatzes einer Zentrifugalpumpe im Vergleich zur Rollerpumpe hinsichtlich Hämolyse, Thrombozytenschädigung, immunologischer Aktivierung und klinischem „outcome“ bei Säuglingen und Kindern.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie an 42 Kindern. Bei 20 Kindern wurde eine Stöckert-Rollerpumpe, bei 19 eine Medtronic-Biomedicus-Zentrifugalpumpe eingesetzt.

Patientenkollektiv: 42 Kinder („elective open heart surgery“); wovon 3 im Folgenden ausgeschlossen werden mussten.

Parameter: Freies Plasmahämoglobin, Thrombozytenzahl, β -Thromboglobulin, C3a und C5a, IL-2, -6, -8, „outcome“. Blutproben wurden zu Beginn der Anästhesie, am Ende der EKZ, und 1 h, 2 h, und 20 h später entnommen.

Statistische Verfahren. Jeder Wert wurde als Prozentwert des Ausgangswertes angegeben. Einzelfaktorvarianzanalyse zum Vergleich der Gruppen. Nichtparametrische Daten wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert; Signifikanzniveau bei $p < 0,05$.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug etwa 139 min in der Rollerpumpengruppe und 121 min in der Zentrifugalpumpengruppe.

Das freie Hämoglobin erreichte in beiden Gruppen Maximalwerte zu Ende der EKZ, wobei die Werte in der Rollerpumpengruppe signifikant höher lagen. Die Zahl der Thrombozyten fiel in beiden Gruppen bis zum Ende der EKZ ab, in der Rollerpumpengruppe signifikant stärker als in der Zentrifugalpumpengruppe. β -TG-Konzentrationen stiegen in beiden Gruppen bis zum Ende der EKZ steil an, signifikante Gruppenunterschiede (Zentrifugalpumpengruppe niedriger) ergaben sich aber nur 1 h und 20 h postoperativ. Sowohl bei C3a als auch bei IL-6 hatte die Zentrifugalpumpengruppe 2 h nach EKZ-Ende signifikant niedrigere Werte als die Rollerpumpengruppe. Hinsichtlich des „outcome“ (Urinabgabe, Harnstoff, Ventilation, Tage auf der IST, Krankenhausaufenthalt) schnitt die Zentrifugalpumpengruppe signifikant besser ab.

Schlussfolgerungen. Die Studie zeigte, dass bei der Routineanwendung der EKZ bei Kindern die Zentrifugalpumpe der Rollerpumpe überlegen ist, da sie eine geringere Zellschädigung (weniger Hämolyse, kein Abfall in Thrombozyten- und Leukozytenzahl, geringere Thrombozytenaktivierung, geringere Aktivierung des Immunsystems) verursacht. Diese Überlegenheit

spiegelte sich auch in einem besseren klinischen „outcome“ (z.B. Nierenfunktion) wider.

Klassifizierung: 2

Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps

Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Lintin S, Saunders N, Watterson KG, Martin PG (1998) Ann Thorac Surg 65:480-484

Zielsetzung/Fragestellung. Welchen Effekt zeigt der Einsatz der Zentrifugalpumpe auf die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine?

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie mit 41 Patienten. Bei 21 Patienten wurde eine Stöckert-Rollerpumpe eingesetzt, in 20 Patienten eine Medtronic-Biomedicus-Zentrifugalpumpe.

Patientenkollektiv: 41 Patienten (33 männl., 8 weibl.), Durchschnittsalter etwa 65 Jahre, die sich einer CABG unterziehen mussten.

Parameter: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, C5b-9-Komplex, Neutrophilenzahl, Plasma-Leukozyten-Elastase; Blutproben wurden direkt nach Induktion der Anästhesie, 5 min nach EKZ-Beginn, nach Ende der EKZ und 30 min, 2 h, 24 h nach Protamingabe entnommen.

Statistische Verfahren. Werte wurden nicht um den Faktor der Hämodilution korrigiert. Zum Vergleich der Gruppen wurden die Flächen unter der Kurve analysiert. Der Spearmannsche Rangkorrelationskoeffizient diente zur Untersuchung von Zusammenhängen. Signifikanzniveau bei $p < 0,05$.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug 102 min in der Rollerpumpengruppe und 108 min in der Zentrifugalpumpengruppe, die Aortenabklemmzeit entsprechend 45 min und 54 min.

Keine großen Schwankungen im TNF- α -Spiegel in beiden Gruppen, keine Gruppenunterschiede, IL-1 β nicht zu detektieren; IL-6- und IL-8-Anstiege während EKZ in beiden Gruppen mit Maximum etwa 2 h nach Protamingabe. Zentrifugalpumpengruppe mit signifikant höherer IL-6-Freisetzung und höherem Wert direkt nach EKZ-Ende, bei IL-8 kein Gruppenunterschied. Signifikant höhere Werte beim C5b-9-Komplex, der Neutrophilenzahl und der Leukozytenelastase in der Zentrifugalpumpengruppe (Freisetzung und Maximalwerte). In der Zentrifugalpumpengruppe korrelierten Maximalwerte der Elastase und des C5b-9-Komplexes signifikant.

Schlussfolgerungen. Bestätigung einer proinflammatorischen Antwort auf die EKZ. Höhere IL-6, C5b-9, Elastasekonzentrationen bei Einsatz einer Zentrifugalpumpe, deshalb wird eine vermehrte Gewebsschädigung erwartet. Eventuell kommt es durch die Rollerpumpe zu einer geringeren Induk-

tion einer inflammatorischen Antwort bei relativ kurzer EKZ, d.h., Zentrifugalpumpen scheinen nur positiv bei langer EKZ.

Klassifizierung: 2

Reoperation and the centrifugal pump?

Jakob H, Hafner G, Iversen S, Hake U, Thelemann C, Prellwitz W, Oelert H (1992) Eur J Cardiothorac Surg 6 (suppl 1): S59-S63

Zielsetzung/Fragestellung. Ist der Einsatz einer Zentrifugalpumpe vorteilhaft gegenüber dem der Rollerpumpe?

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie an homogener Patientenpopulation und identischen Operationsbedingungen (Hypothermie, Einschränkung der Kardiotomiesaugung, kein Sammeln des abgesaugten Blutes, Maxima-Membranoxygenator, Dideco-Kardiotomiereservoir, arterieller Filter, nichtpulsatiler Pumpenfluss). In Gruppe 1 wurde eine Zentrifugalpumpe (Biomedicus 540, BP 80) eingesetzt, in Gruppe 2 eine Stöckert-Rollerpumpe.

Patientenkollektiv: 50 Patienten (42 männl., 8 weibl.), Durchschnittsalter 61 Jahre (53-74), die sich einer CABG unterziehen mussten.

Parameter: Blut- und Urinproben wurden bei Anästhesie, zu Beginn und alle 15 min während der EKZ, bei Erreichen der Intensivstation, und 1 h, 3 h, 6 h, 12 h, und 24 h danach entnommen.

Zelluläre Blutbestandteile, Plasmahämoglobin, PMN-Elastase, β -Thromboglobulin, D-Dimere, Thrombin-Antithrombin-Komplex als wichtigste Zielgrößen.

Statistische Verfahren. Werte wurden um den Faktor der Hämodilution korrigiert, Wilcoxon-Test für ungepaarte Proben; Signifikanzniveau bei $p < 0,05$.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug etwa 98 min in Gruppe 1 und 94 min in Gruppe 2.

Kein Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich des „outcomes“ (Transfusionsbedarf, Aufenthalt auf der Intensivstation, Intubationsdauer).

Die Anzahl an roten und weißen Blutzellen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen, jedoch waren sowohl das Plasmahämoglobin, als auch die PMN-Elastase in Gruppe 2 höher. Die Zahl der Thrombozyten nahm nur in Gruppe 2 nach Ende der EKZ weiterhin ab. Die Gruppe 2 erreichte signifikant höhere β -TG-Spiegel. Die Thrombin-Antithrombin-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, wohingegen die D-Dimere in Gruppe 2 signifikant höher anstiegen als in Gruppe 1.

Die bereits signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen werden bei EKZ-Zeiten > 90 min noch ausgeprägter.

Schlussfolgerungen. Die Studie zeigte, dass zelluläre Blutbestandteile bei Einsatz der Biomedicus-Pumpe weniger geschädigt werden (gezeigt an Plasma-Hämoglobin-Spiegel, Thrombozytenzahl, β -TG-Konzentration) und dies um so deutlicher wird, je länger die Bypasszeit ist. Ein klinisch signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings nicht.

Klassifizierung: 2

■ Zusammenfassung

Hinsichtlich der Hämolyserate, teilweise auch hinsichtlich einer Aktivierung der Thrombozyten, zeigt sich fast übereinstimmend ein Vorteil der Zentrifugalpumpe gegenüber der Rollerpumpe. Weiterhin ungeklärt bleibt jedoch die Auswirkung auf das klinische „outcome“ der Patienten. In einer Arbeit von *Jakob et al.* (1992) an Erwachsenen wurde das klinische „outcome“ (allerdings nur hinsichtlich Klinikaufenthalt, Extubationszeit) untersucht und kein Unterschied zwischen der Gruppe mit Zentrifugalpumpe und der mit Rollerpumpe festgestellt. Dagegen war in einer Studie von *Morgan et al.* (1998) an Kindern das „outcome“ (Nierenfunktion, Transfusionsbedarf, Klinikaufenthalt) in der Zentrifugalpumpengruppe deutlich besser.

Bezüglich des Ausmaßes der inflammatorischen Reaktion beobachteten *Ashraf et al.* (1998) einen deutlich negativen Einfluss der Zentrifugalpumpe (IL-6, C5b-9, Elastase, Neutrophile höher) und kam zu der Schlussfolgerung, dass die Zentrifugalpumpe eine stärkere Gewebsschädigung verursacht. *Morgan et al.* (1998) jedoch und auch *Moen et al.* (1996) fanden einen geringeren Anstieg inflammatorischer Parameter bei Einsatz der Zentrifugalpumpe. Zusätzlich zu dem Unterschied im Patientenkollektiv unterschieden sich diese Studien beim Einsatz der Kardiotomiesaugung. Nachdem in einer Studie von *Hansbro et al.* [1] an 60 Patienten nun selbst in der Hämolyserate keine Unterschiede zwischen den beiden Pumpen gefunden werden konnten und die Quelle des freien Hämoglobin dort v.a. das Blut aus der Kardiotomiesaugung war, liegt es nahe zu vermuten, dass die Kardiotomiesaugung einen erheblichen Einfluss auf das Studienergebnis hat.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich beim Standardeinsatz kein deutlicher Unterschied zwischen den Pumpen zeigt. Hinsichtlich eines Vorteils der Zentrifugalpumpe bei langen EKZ-Zeiten und bei ECMO gibt es keine gesicherten wissenschaftlichen Daten. Überzeugende Arbeiten hinsichtlich des klinischen „outcome“ der Patienten fehlen, sodass der jetzige Stand der Wissenschaft keine definitive Aussage erlaubt.

1. Hansbro SD, Sharpe DA, Catchpole R, Welsh KR, Munsch CM, McGoldrick JP, Kay PH (1999) Haemolysis during cardiopulmonary bypass: an in vivo comparison of standard roller pumps and centrifugal pumps. *Perfusion* 14(1):3–10

Gibt es einen Vorteil der pulsatilen Perfusion gegenüber der nicht-pulsatilen Perfusion hinsichtlich der Morbidität, Mortalität oder weiterer Surrogatparameter?

T. HANKE, A. GERDES

■ **Einleitung**

Mit der Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine wurde die im Rahmen einer Operation am „offenen“ Herzen notwendige Aufrechterhaltung des Kreislaufes während des kardioplegischen Herzstillstandes möglich. Neben dem nicht-pulsatilen Flussmodus wurde die technisch aufwendigere pulsatile Perfusion eingeführt, um die extrakorporale Zirkulation so physiologisch wie möglich zu gestalten und eine für den Patienten adäquate Hämodynamik zu erreichen. Diese der natürlichen Pumpfunktion des Herzens nachempfundene pulsatile Flussform wurde unter der Vorstellung eingesetzt, dass die damit gewonnenen hämodynamischen Vorteile im Vergleich zum nicht-pulsatilen Fluss zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität der Patienten führen könnten.

Im Gegensatz hierzu wiesen Wesolowski et al. [1] darauf hin, dass eine durch Rollerpumpen erzeugte pulsatile Perfusion zu einer vermehrten Hämolyserate und Thrombozytendestruktion und damit zu für den Patienten erhöhten Risiken im Vergleich zur nicht-pulsatilen Perfusion führen könnte. Weiterhin ergaben sich Hinweise darauf, dass der Perfusionsmodus den Hormon- und Katecholaminhaushalt, das Verhalten der einzelnen Organsysteme, die zerebrale Durchblutung und die kognitiven Fähigkeiten modulieren könnte [2–5].

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Fragestellung zu erörtern, ob die pulsatile Perfusion gegenüber der nicht-pulsatilen Perfusion hinsichtlich Morbidität, Mortalität oder weiterer Surrogatparameter klinische Vorteile für den Patienten erbringt.

■ Literatur zur Frage

Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion mode during extracorporeal circulation – a comparative clinical study

Dapper F, Neppel H, Wozniak G, Strube I, Zickmann B, Hehrlein FW, Neuhof H (1992) Thorac Cardiovasc Surg 40(6):345–351

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Einflusses der pulsatilen Perfusion auf die unter der extrakorporalen Zirkulation auftretenden Veränderungen von zellulären und humoralen Blutbestandteilen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, eine Gruppe nicht-pulsatil (n = 40), eine Gruppe pulsatil (n = 40);

Kollektiv: Patienten zur geplanten aortokoronaren Bypasschirurgie;

Parameter: Bestimmung von Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Plasmahämoglobin, Thromboxan B₂, 6-keto-Prostaglandin, Complement C3a, PMN-Elastase, Gerinnungsfaktor XII, Alpha₂-Antiplasmin, Antithrombin III, C1-Inaktivator, Laktat, arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, peripherem Widerstand.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler.

Resultate. In der Gruppe mit nicht-pulsatiler Perfusion war gegenüber der Gruppe mit pulsatiler Perfusion ein signifikant höherer Laktatanstieg zu verzeichnen.

Des weiteren war ein statistisch signifikant höherer Anstieg des freien Hämoglobins unter Verwendung der pulsatilen Perfusion nachzuweisen. Bezüglich der weiteren Parameter ließen sich keine signifikante Unterschiede feststellen.

Schlussfolgerungen. Die pulsatile Perfusionsform scheint allein Vorteile in Bezug auf die Mikrozirkulation zu besitzen, dies jedoch auf Kosten einer erhöhten Hämolyserate, sodass der Einsatz der technisch anspruchsvollen pulsatilen Perfusion laut Autoren nicht gerechtfertigt erscheint.

Klassifizierung: 2

Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference?

Louagie YA, Gonzales M, Collard E, Mayne A, Gruslin A, Jamart J, Buche M, Schoevaerds J-C (1992) J Thorac Cardiovasc Surg 104:1628–38

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Einflusses der pulsatilen Zirkulation auf die Hämodynamik, auf Flüssigkeits- und Blutbilanz, auf den Säurebasenhaushalt und auf die Funktion des Splanchnikus.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, eine Gruppe pulsatil (n=50), eine Gruppe nicht-pulsatil (n=50). Verwendet wurde ein Cobe-Stöckert-Rollerpumpensystem mit pulsatiler Kontrolleinheit;

Kollektiv: Patienten zur geplanten aortokoronaren Bypasschirurgie;

Parameter: Bestimmung des Herzindexes, des systemischen Widerstands, des arteriellen Mitteldruckes, des mittleren Flusses durch die angelegten Venenbypässe, des Blutverlustes, der Flüssigkeitsbilanz, der Urinausscheidung, der Kreatinin-, Amylase-, und Lipaseclearance, der Blutgasanalyse und des Laktats.

Statistische Verfahren. Mittelwert und Standardabweichung, Two-sample-t-Test, Mann-Whitney-Test, chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest, Pearson'scher Korrelationskoeffizient.

Resultate. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die beobachteten Parameter zwischen der pulsatilen und nicht-pulsatilen Zirkulation. Eine statistische Signifikanz wurde lediglich im Rahmen der Entstehung einer katecholaminpflichtigen Hypotonie in der Gruppe der pulsatilen Perfusion aufgezeigt.

Schlussfolgerung. Es scheint kein klinischer Vorteil der pulsatilen gegenüber der nicht-pulsatilen Perfusion bei Einsatz der extrakorporalen Zirkulation zu bestehen.

Klassifizierung: 2

Clinical comparison of pulsatile and nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass

Song Z, Wang C, Stammers AH (1997) Journ Extracorp Tech 29(4): 170–175

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich zwischen pulsatiler und nicht-pulsatiler Perfusion unter besonderer Beachtung der Hämatoilogie, der Nierenfunktion und der myokardialen Funktion.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, eine Gruppe pulsatil (n=35), eine Gruppe nicht-pulsatil (n=35). Verwendet wurde das Pumpsystem „Sarns 7400“;

Kollektiv: Patienten zur geplanten Herzklappenoperation oder Korrektur eines angeborenen Herzfehlers;

Parameter: Bestimmung des Hämatokrit, des Hämoglobins, der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, des Fibrinogens, des freien Hämoglobins, der Diuresemenge, der spontanen kardialen Konversionsrate, des Katecholaminbedarfs, der Aufwärmzeit bis zu einer Temperatur von 33 °C am linken Knöchel.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, chi-quadrat-Test.

Resultate. Nachgewiesen werden konnte eine signifikant höhere Rate an spontaner kardialer Konversion, ein signifikant niedrigerer Katecholaminbedarf, eine signifikant schnellere Erwärmung und eine signifikant verstärkte Diurese in der Gruppe der pulsatilen Perfusion, verglichen mit der Gruppe mit nicht-pulsatiler Perfusion.

Schlussfolgerungen. Die pulsatile Perfusion scheint zu einem besseren operativen Ergebnis für den Patienten durch Aufrechterhaltung einer erhöhten renalen Funktion und Erhalt einer adäquaten kardialen Funktion in der frühen postoperativen Phase zu führen.

Klassifizierung: 2

Stoeckert roller pump generated pulsatile flow: cerebral metabolic changes in adult cardiopulmonary bypass

Chow G, Roberts IG, Harris D, Wilson J, Elliott MJ, Edwards AD, Kirkham FJ (1997) *Perfusion* 12:113–119

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Einflusses der pulsatilen vs. der nicht-pulsatilen Perfusion auf den zerebralen Glukose-, Laktat-, Pyruvat- und β -Hydroxybutyratgehalt.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 5 min lang pulsatile Perfusion, gefolgt von 5 min nicht-pulsatiler Perfusion oder vice versa mit jeweils unterschiedlichen Flussraten;

Kollektiv: 7 Patienten zur geplanten Bypasschirurgie;

Parameter: Bestimmung der arteriovenösen Laktatdifferenz, der AV-Glukosedifferenz, der AV- β -Hydroxybutyratdifferenz, der AV-Pyruvatdifferenz, der Laktat-Pyruvat-Ratio und des systemischen Gefäßwiderstands.

Statistische Verfahren. Gepaarter t-Test.

Resultate. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der untersuchten Parameter innerhalb der beiden Gruppen konnte nicht aufgezeigt werden.

Schlussfolgerungen. Die pulsatile Perfusion gegenüber der nicht-pulsatilen Perfusion erbringt in Bezug auf die untersuchten Parameter keinen Vorteil.
Klassifizierung: 3

A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity

Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM et al. (1995) J Thorac Cardiovasc Surg 110(2):340–348

Zielsetzung/Fragestellung. Untersucht wurden die Unterschiede des post-operativen „outcome“ bei Bypasspatienten in Abhängigkeit von der Art des Perfusionsmodus.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Doppelblind randomisiert, eine Gruppe pulsatil und pH-stat (n=79), eine Gruppe pulsatil und alpha-stat (n=79), eine Gruppe nicht-pulsatil und pH-stat, (n=79), eine Gruppe nicht-pulsatil und alpha-stat (n=79). Verwendet wurde ein Roller-pumpensystem mit einem sog. Flussunterbrecher;

Kollektiv: Patienten zur geplanten Bypasschirurgie;

Parameter: Verglichen wurde das „outcome“ nach alpha-stat- oder pH-stat-Management und pulsatiler oder nicht-pulsatiler Perfusion während moderater Perfusionshypothermie bei bypasspflichtigen KHK-Patienten.

Statistische Verfahren. chi-Quadrat-Test, Fisher-Exakttest, „two way factorial analysis of variance for continuous variables“.

Resultate. Die gesamte In-hospital-Mortalität betrug 2,8%, wovon 8 der insgesamt 9 Todesfälle in der Gruppe der nicht-pulsatilen Perfusion auftraten (5,1% vs. 0,6%; $p=0,018$). Die Inzidenz des Myokardinfarkts betrug 5,7% in der nicht-pulsatilen und 0,6% in der pulsatilen Gruppe ($p=0,01$), die IABP wurde signifikant häufiger in der nicht-pulsatilen Gruppe eingesetzt (7% vs. 1,9%; $p=0,029$). Die Gesamtprozentzahl der Patienten mit sog. „major complications“ war signifikant höher in der nicht-pulsatilen Gruppe (15,2% vs. 5,7%; $p=0,006$). Die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, Alter und Einsatz der nicht-pulsatilen Perfusion korrelierten signifikant mit den perioperativen Komplikationen.

Schlussfolgerungen. Der Einsatz der pulsatilen Perfusion scheint zu einer geringeren postoperativen Morbidität und Mortalität zu führen.

Klassifizierung: 2

Comparative clinical study of pulsatile and non pulsatile perfusion in 350 consecutive patients

Taylor KM, Bain WH, Davidson KG, Turner MA (1982) Thorax 37(5): 324–330

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Unterschiede des postoperativen „outcomes“ bei Bypasspatienten in Abhängigkeit von der Art der Perfusion.

Matrrial, Methoden, Intervention. Studiendesign: Gruppe 1: pulsatiler Fluss (n = 175), Gruppe 2: nicht-pulsatiler Fluss (n = 175);

Kollektiv: Konsekutive Patienten zur geplanten Bypasschirurgie oder kardiochirurgische Notfälle;

Parameter: Untersucht wurden nach Einsatz der pulsatilen oder nicht-pulsatilen Perfusion mittels einer Rollerpumpe (Cobe-Stoeckert) die hämodynamische Morbidität, Anzahl der intraoperativ aufgetretenen Todesfälle, Todesfälle hervorgerufen im Rahmen eines Low-output-Syndroms, der Einsatz der IABP, hämatologische Daten, Anzahl der akuten Reoperationen, freies Hämoglobin.

Statistische Verfahren. Student–t-Test, Fisher-Exakttest für eine 2×2-Tafel.

Resultate. Die Gesamtmortalität in der Gruppe der pulsatilen Perfusion zeigte einen statistisch nicht signifikanten Unterschied ($p=0,06$). Die Inzidenz des postoperativ im Rahmen eines „low output“ aufgetretenen Todesfalls war signifikant niedriger in der Gruppe der pulsatilen Perfusion (1,1% vs. 6,3%, $p=0,02$), ebenso wurde die IABP in dieser Gruppe ($p=0,07$) seltener eingesetzt. Der Einsatz der pulsatilen Perfusion ging nicht mit einem signifikanten Anstieg einer Hämolyse oder postoperativer Nachblutungen einher.

Schlussfolgerungen. Die pulsatile Perfusion scheint eine geringere postoperative Morbidität als die nicht-pulsatile zur Folge zu haben.

Anmerkung. Der Autor bezeichnet ein p von 0,06 als statistisch signifikant.
Klassifizierung: 3

A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. neurologic and cognitive outcomes

Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ (1995)
J Thorac Cardiovasc Surg 110(2):349–362

Zielsetzung/Fragestellung. Untersucht wurden die Unterschiede des post-operativen neurologischen „outcomes“ bei Bypasspatienten in Abhängigkeit von der Art des Perfusionsmodus sowie des pH-Managements.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Doppelblind randomisiert, 316 herzchirurgische Patienten; Gruppe 1: pulsatil plus alpha-stat (n=79), Gruppe 2: nicht-pulsatil plus alpha-stat, (n=79), Gruppe 3: pulsatil plus pH-stat (n=79), Gruppe 4: nichtpulsatil plus pH-stat (n=79), 40 allgemeinchirurgische Kontrollpatienten. Verwendet wurde ein Rollerpumpensystem mit einem sog. Flussunterbrecher;

Kollektiv: Patienten zur geplanten Bypasschirurgie sowie als Referenzkollektiv Patienten zur geplanten Gefäß- oder Thorax-OP;

Parameter: Verglichen wurde das „outcome“ nach alpha-stat- oder pH-stat-Management und pulsatiler oder nicht-pulsatiler Perfusion während moderater Perfusionshypothermie bei bypasspflichtigen KHK-Patienten durch Überprüfung kognitiver Fähigkeiten mittels neuropsychologischer und neurologischer Testreihen zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten.

Statistische Verfahren. chi-Quadrat-Test, Fisher-Exakttest, „two way factorial analysis of variance for continuous variables“.

Resultate. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der neurologischen oder kognitiven Dysfunktion nach 7 Tagen oder 2 Monaten zwischen der Gruppe der pulsatilen oder der nicht-pulsatilen Perfusion, ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der alpha-stat oder der pH-stat-Gruppe.

Schlussfolgerungen. Der Einsatz der nichtpulsatilen Perfusion scheint zu keiner kognitiven oder neurologischen Dysfunktion zu führen.

Klassifizierung: 2

Pulsatile flow during routine cardiopulmonary bypass

Chiu IS, Chu SH, Hung CR (1984) J Cardiovasc Surg 25:530–536

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, den Effekt der pulsatilen Perfusion auf die Hämodynamik und den Metabolismus während Routineeingriffen am Herzen, jedoch ohne Bypasschirurgie, bei Patienten jünger als 50 Jahre zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive Studie, 22 Patienten unterteilt in 2 Gruppen; Gruppe 1: nicht-pulsatil ($n=11$), Gruppe 2: pulsatil ($n=11$). Verwendet wurden eine pulsatile Rollenpumpe sowie eine sog. „Routine-EKZ-Pumpe“;

Kollektiv: Patienten (<50 Jahre) zur geplanten Herzklappenoperation oder zur Operation eines angeborenen Herzfehlers;

Parameter: Bestimmung des systemischen Widerstands, des systemischen Widerstandsindex, der Urinausscheidung, des Sauerstoffverbrauchindex und der Transaminasen.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Es zeigte sich u.a. in der Gruppe der pulsatilen Perfusion ein signifikant niedrigerer systemischer Gefäßwiderstandsindex nach einer Perfusionsdauer von mindestens 40 min ($p<0,02$) wie auch eine signifikant erhöhte Diuresemenge ($p<0,001$) und ein signifikant niedrigerer Anstieg der GOT ($p<0,001$).

Schlussfolgerungen. Der Einsatz der pulsatilen Perfusion bei herzchirurgischen Patienten jünger als 50 Jahre und ohne Einsatz der Bypasschirurgie über einen Zeitraum von mindestens 40 min scheint für dieses Klientel vorteilhaft durch Reduktion des Gefäßwiderstandes zu sein. Eine Perfusionsdauer von weniger als 30 min erscheint diesbezüglich ohne wesentlichen Vorteil.

Klassifizierung: 3

Trankranielle Doppler-Sonographie während pulsatiler und nichtpulsatiler extrakorporaler Zirkulation

Thiel A, Russ W, Kaps M, Stertmann WA, Hempelmann G (1990)
Anaesthesist 39:226–230

Zielsetzung/Fragestellung. Wie verhält sich die mittlere Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (Vm-MCA) unter pulsatiler im Vergleich zu nicht-pulsatiler Perfusion?

Korreliert V-MCA in unterschiedlichen Phasen der EKZ mit dem arteriellen Blutdruck?

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, 25 Patienten, bei denen ein pulsatile Perfusionsregime verwendet wurde. Zum Einsatz kam ein Rollerpumpensystem mit pulsatiler Kontrolleinheit;

Patientenkollektiv: Patienten zur geplanten elektiven Herz-OP unter Ausschluss von Patienten mit einer erniedrigten EF ($<0,5$);

Parameter: Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media mittels eines gepulsten 2-MHZ-Doppler-Systems.

Statistische Verfahren. Friedmanns Rangvarianzanalyse, Lokationsdifferenztest nach Whitfeld, einfaktorielle Varianzanalyse für Messwiederholungen.

Resultate. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Vm-MCA nach Beginn der nicht-pulsatilen extrakorporalen Zirkulation; ein Umschalten auf den pulsatilen EKZ-Modus erbrachte einen signifikanten Abfall der Vm-MCA und des mittleren arteriellen Blutdrucks ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen. Der Einsatz der pulsatilen Perfusion scheint im Vergleich zur nicht-pulsatilen Perfusion in Bezug auf den zerebralen Blutfluss keinen Vorteil zu erbringen.

Klassifizierung: 3

The relation between pump flow rate and pulsatility on cerebral hemodynamics during pediatric cardiopulmonary bypass

Chow G, Roberts IG, Edwards AD, Lloyd-Thomas A, Wade A, Elliott MJ, Kirkham FJ (1997) J Thorac Cardiovasc Surg 114:568–577

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Einflusses der Pumpenflussrate und des Pumpmodus (pulsatil vs. nicht-pulsatil) auf den zerebralen Blutfluss bei pädiatrischen Patienten mit einem angeborenen Herzfehler.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, 40 Patienten, jeweils 5 min pulsatil/nicht-pulsatil in randomisierter Abfolge;

Patientenkollektiv: Pädiatrische Patienten zur geplanten Korrektur eines angeborenen Herzfehlers;

Parameter: Bestimmung des zerebralen Blutflusses mittels „near-infrared-spectroscopy“ sowie zusätzlich Untersuchung von Hämatokrit, Hämoglobin, Blutgasmanagement mittels alpha-stat, arteriellem Mitteldruck.

Statistische Verfahren. Multiple lineare Regression.

Resultate. Der zerebrale Blutfluss ist signifikant abhängig von der gewählten Flussrate ($p < 0,00005$) (36% pro $L\ m^{-2}\ min^{-1}$ Wechsel der Flussrate) und von dem arteriellen Mitteldruck ($2,2\%$ pro mmHg), ($p < 0,00005$). Durch Wechsel des pulsatilen zu nicht-pulsatilem Blutfluss konnte eine Erhöhung des CBF um nur $4,5\%$ erreicht werden (nicht signifikant).

Schlussfolgerungen. Der zerebrale Blutfluss bei pädiatrischen Patienten ist signifikant abhängig von der Flussrate der EKZ; der Modus (pulsatil vs. nicht-pulsatil) führt zu keiner statistisch relevanten Veränderung innerhalb dieser Patientenklientel. Ebenso ist der zerebrale Blutfluss bei pädiatrischen Patienten abhängig vom arteriellen Mitteldruck.

Klassifizierung: 3

The influence of pulsatile and nonpulsatile extracorporeal circulation on fluid retention following coronary artery bypass grafting

Thompson T, Minami K, Dramburg W, Vyska K, Koerfer R (1992)
Perfusion 7:201–211

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Flüssigkeitshaushaltes durch Einsatz der pulsatilen oder der nicht-pulsatilen Perfusion im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation bei Patienten nach aorto-koronarer Bypassversorgung.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, 30 Patienten, die in 2 Gruppen geteilt wurden, Gruppe 1: pulsatil (n=15), Gruppe 2: nicht-pulsatil (n=15). Zum Einsatz kam eine Stöckert-Shiley-Rollerpumpe mit pulsatiler Kontrolleinheit;

Patientenkollektiv: Patienten zur geplanten Bypasschirurgie;

Parameter: Intra- und postoperative Flüssigkeitsbilanz (sämtliche Infusionen, Injektionen, orale Einfuhr, Blutverlust in OP-Tüchern, OP-Sauger, Drainageverlust, „perspiratio insensibilis“, Blutvolumen in HLM), Hämoglobin, freies Hämoglobin im Plasma, peripherer Widerstand.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Intraoperativ zeigte die Gruppe mit der pulsatilen Perfusion eine signifikant niedrigere Flüssigkeitsbilanz (66% im Vergleich zur nicht-pulsatilen Gruppe; $p < 0,001$), postoperativ ergab sich kein signifikanter Unterschied. In Bezug auf das Nettoflüssigkeitsvolumen zeigte die pulsatile Gruppe einen signifikant niedrigeren Wert auf ($p < 0,025$), eine signifikant höhere Urinausscheidung sowie einen signifikant geringeren Bedarf an Flüssigkeit in der Gruppe mit der pulsatilen Perfusion.

Schlussfolgerung. Der Einsatz der pulsatilen Perfusion führt zu einer geringeren Flüssigkeitsüberladung während der EKZ.

Klassifizierung: 3

Cerebral dysfunction following extracorporeal circulation for aorto-coronary bypass surgery: no differences in neuropsychological outcome after pulsatile versus nonpulsatile flow

Henze Th, Stephan H, Sonntag H (1990) Thorac Cardiovasc Surg 38:65–68

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Fragestellung, ob der Einsatz der pulsatilen Perfusion zu einer Verminderung der Anzahl postoperativer neurologischer Dysfunktionen führen kann.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, 22 Patienten; Gruppe 1: nicht-pulsatil ($n = 14$), Gruppe 2: pulsatil ($n = 8$);

Patientenkollektiv: Patienten zur geplanten Bypasschirurgie ohne vorbestehende neurologische Erkrankungen;

Parameter: Prä- und postoperative neurologische Untersuchung (Hirnnerven, Sehnenreflexe, Funktionsüberprüfung des visuellen, sensomotorischen, extrapyramidalen und zerebellaren Systems, Messung des zerebralen Blutflusses mittels „Argon inert gas technique“, der zerebralen Stoffwechselraten für Sauerstoff und Glukose, Dauer-EEG).

Statistische Verfahren. Nicht angegeben.

Resultate. Hinsichtlich neurologischer Dysfunktionen bestanden zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerungen. Der Einsatz der pulsatilen Perfusion bei herzchirurgischen Patienten zur Bypassversorgung scheint keine Vorteile hinsichtlich des Auftretens postoperativer neurologischer Symptome zu ergeben.

Klassifizierung: 3

■ Zusammenfassung

Nach Durchsicht der Literatur in Bezug auf die Vorteile der pulsatilen gegenüber der nicht-pulsatilen Perfusion gibt es 2 Arbeiten, in denen die Auswirkungen unterschiedlicher Perfusionskonzepte auf die Primärparameter Sterblichkeit und postoperative Morbidität hin untersucht werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass durch Einsatz der pulsatilen Perfusion eine Verringerung der Mortalität und Morbidität erreicht werden kann. Weitere Arbeiten, die primär auf einzelne Surrogatparameter hinzielen und fast ausschließlich geringe Patientenzahlen untersucht haben, sind im Vergleich zu den beiden o.a. Arbeiten eher von geringerer Bedeutung. Die Arbeiten von Murkin, Chow, Thiel und Henze zeigten hinsichtlich neurologischem „outcome“ und zerebraler Durchblutung übereinstimmend keinen Unterschied zwischen pulsatiler und nicht-pulsatiler Perfusion. In Bezug auf das hämodynamische Verhalten scheint ein Konsens darüber zu bestehen, dass mittels pulsatiler Perfusion eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht wird.

Als Nachteil ist zu werten, dass in den gesichteten Arbeiten keine Übereinstimmung darüber zu erkennen ist, auf welche Art und Weise ein pulsatiler Fluss mittels welchem Pumpsystem zu erzeugen ist; ein Vergleich der einzelnen Untersuchungsergebnisse aufgrund der teilweise sehr deutlichen methodischen Unterschiede ist somit nur bedingt möglich.

Um also definitiv die Frage klären zu können, ob die pulsatile Perfusion im Vergleich zur nicht-pulsatilen Perfusion einen Vorteil in Bezug auf

Morbidität und Mortalität erbringt, sind weitere Studien im Sinne der „evidence based medicine“ erforderlich.

-
1. Wesolowski SA, Sauvage LR, Pinc RD (1955) Extracorporeal circulation: Role of the pulse in maintenance of systemic circulation during heart lung bypass. *Surgery* 37:663–682
 2. Hamalu A, Atay Y, Yagid T et al. (1998) Effects of flow types in cardiopulmonary bypass on gastric intramucosal pH. *Perfusion* 2:129–135
 3. Minami K, Korner MM, Vyska K et al. (1990) Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* (99)(1):82–91
 4. Goto M, Kudoh K, Minami S, et al. (1993) The renin-angiotensin-aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif. Organs* 17(5):318–322
 5. Buket S, Alayunt A, Ozbaran M et al. (1994) Effect of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass on thyroid hormone metabolism. *Ann Thorac Surg* 58(1):93–96

Zeigen heparinbeschichtete Oberflächen einen Vorteil bezüglich der Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulation?

J. BABIN-EBELL, M. MISOPH, W. REENTS

■ **Einleitung**

Die Anwendung der EKZ führt zu der Aktivierung einer Reihe von biologischen Systemen (s. Einleitung Roller-/Zentrifugalpumpe). Die Morbidität von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen wurde mit dem Grad der Komplementaktivierung in Verbindung gebracht [1], daher wurde das Maß der Biokompatibilität der EKZ oft mit dem Ausmaß der Komplementaktivierung gleichgesetzt. Darüber hinaus wurde aber auch die Bedeutung der Aktivierung der Gerinnung [2], von intraoperativen Mikroembolien (z.B. [3]) und der Freisetzung von Zytokinen (z.B. [4]) als Ausdruck der Biokompatibilität definiert. Die Verwendung heparinbeschichteter Materialien bietet die theoretische Möglichkeit, dass durch geringere Kontaktaktivierung (Faktor XIIa/Kallikrein) eine verringerte Aktivierung der Komplementkaskade, des Kininsystems und des intrinsischen Gerinnungssystems erreicht werden könnte. In-vitro-Studien konnten eine deutliche Reduktion der Aktivierung vom Komplementsystem (z.B. [5]) und der Gerinnung (z.B. [6]) bei Verwendung heparinbeschichteter Oberflächen zeigen. Ziel dieser Übersicht soll die Prüfung sein, ob die Verwendung heparinbeschichteter Oberflächen zu einer Verbesserung der Biokompatibilität im klinischen Einsatz führt.

■ **Literatur zur Frage**

Heparin-coated equipment reduces the risk of oxygenator failure

Whaba A, Philipp A, Behr R, Birnbaum D (1998) Ann Thorac Surg 65:1310–1312

Zielsetzung/Fragestellung. Analyse von Risikofaktoren, die zu einem unnormalen Druckgradienten („abnormal pressure gradient“ APG, def. als Druckgradient über dem Oxygenator, der 2-mal so hoch ist wie der Durchschnittswert) über dem Oxygenator führen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie an 1959 Patienten in einem Zeitraum von 2 Jahren, bei denen verschiedene Membranoxygenatoren (heparinbeschichtet, nichtbeschichtet) eingesetzt wurden.

Patientenkollektiv: 1959 erwachsene Patienten mit EKZ.

Parameter: Durchschnittlicher Druckgradient über dem Oxygenator; Untersuchung des arteriellen Filters auf Fibrinablagerungen, Thrombozytenzahl.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Analyse für Daten in Kontingenztabellen, Mann-Whitney-Wilcoxon-Test zum Gruppenvergleich, logistische Regression.

Resultate. APG trat bei 44 unbeschichteten und bei 3 heparinbeschichteten Oxygenatoren auf (signifikant häufiger bei unbeschichteten Oxygenatoren). Eine pathologische Fibrinablagerung auf dem arteriellen Filter fand sich bei 45 Patienten. Die logistische Regression zeigte, dass nur Fibrinablagerungen auf dem arteriellen Filter und die Verwendung von unbeschichteten Oxygenatoren signifikant mit APG assoziierten.

Schlussfolgerungen. Heparinbeschichtete Oxygenatoren verhindern effektiv APG und somit einen möglichen Ausfall des Oxygenators während der EKZ.

Klassifizierung: 3

Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial

Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R, Grillone G, Casati V et al. (1999)
Ann Thorac Surg 67:994–1000

Zielsetzung/Fragestellung. Zeigt ein heparinbeschichtetes EKZ-System positive Auswirkungen auf das postoperative Befinden („outcome“) von Mittel- und Hochrisikopatienten?

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Multizenterstudie an 886 Patienten, die prospektiv randomisiert der Gruppe mit heparinbeschichtetem (Duraflo II) EKZ-System oder der Kontrollgruppe zugeteilt wurden.

Patientenkollektiv: 886 Patienten (40–100 Patienten pro Zentrum), ausgewählte Mittel-, Hochrisikopatienten mit EKZ.

Parameter: Blutverlust während der ersten 6 h, Transfusionsbedarf, Beatmungsdauer, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, postoperativer Klinikaufenthalt, Morbidität und Mortalität.

Statistische Verfahren. Zweiseitiger t-Test, Mann-Whitney-U-Test, 95%-Konfidenzintervall bei binären Variablen, multiple logistische Regression, „odds ratio“.

Resultate. Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und der postoperative Klinikaufenthalt waren in der beschichteten Gruppe signifikant niedriger; die Zahl der Patienten mit einem deutlich beeinträchtigten klinischen „outcome“ (länger als 5 Tage auf der Intensivstation oder Tod) war in der Kontrollgruppe signifikant höher. Eine Unterteilung der Gruppen bezüglich ihres präoperativen Risikos ergab für 9 von 13 Untergruppen keine Unterschiede zwischen der „beschichteten“ und der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerungen. Es scheint, dass Hochrisikopatienten vom Einsatz heparinbeschichteter Systeme profitieren, v.a. jene mit Risiko für eine Lungen- und/oder Nierendysfunktion.

Klassifizierung: 2

Clinical effects of the heparin coated surface in cardiopulmonary bypass

Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T et al. (1997) Eur J Cardiothorac Surg 11:957–964

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zur Auswirkung eines heparinbeschichteten EKZ-Systems auf Parameter der Hirnfunktion und des allgemeinen klinischen „outcome“.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie an 120 Patienten. In der Studiengruppe (n=56) wurde ein EKZ-System mit kovalent gebundenem Heparin eingesetzt, in der Kontrollgruppe (n=59) ein identisches Set-up, jedoch ohne Heparinbeschichtung. Die systemische Heparindosis wurde so eingestellt, dass in der Studiengruppe eine ACT von 250 s, in der Kontrollgruppe eine von 500 s erreicht wurde.

Patientenkollektiv: 120 Patienten (letztendlich 115, Durchschnittsalter 64 Jahre) mit erstmaliger Operation wegen koronarer Herzerkrankung.

Parameter: S100, Gedächtnisleistung, postoperative Komplikationen, genereller klinischer Zustand. Blutproben für die S-100-Bestimmung wurden vor Beginn der EKZ, zum Ende der EKZ, 7 h nach Ende und am 1. und 2. postoperativen Tag entnommen.

Statistische Verfahren. ANOVA für Vergleiche zwischen den Gruppen; Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test und Pearson-chi-quadrat für tabulierte Daten; Signifikanzniveau bei $p \leq 0,05$.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug 94 min in der Studiengruppe und 96 min in der Kontrollgruppe, die Aortenabklemmzeit entsprechend 55 min und 57 min.

Anzeichen eines verringerten operativen Traumas in der Studiengruppe: signifikant kürzerer Klinikaufenthalt, signifikant verringerter Drainagenblutverlust, signifikant niedrigere Körpertemperatur nach OP und am 2.

und 3. postoperativen Tag. Signifikant reduzierter perioperativer Kreatininanstieg. Signifikant weniger neurologische Ausfälle und signifikant reduzierte S-100-Konzentrationen zu Ende der EKZ und 7 h postoperativ.

Schlussfolgerungen. EKZ mit heparinbeschichteten Oberflächen, kombiniert mit einer reduzierten Heparindosis scheint den operativen Stress auf den Patienten effektiv und sicher zu senken, was zu einem besseren klinischen „outcome“ führt und zu einer besseren Erhaltung der Integrität des Zentralnervensystems beitragen könnte.

Klassifizierung: 2

**Completely heparinized cardiopulmonary bypass
and reduced systemic heparin: clinical and hemostatic effects**

Ovrum E, Am Hølen E, Tangen G et al. (1995) Ann Thorac Surg
60:365–371

Zielsetzung/Fragestellung. Auswirkungen von komplett heparinisierten Systemen und einer reduzierten (auf 30% der Normaldosis) systemischen Heparindosierung auf das klinische „outcome“ und die Hämostase.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie an 203 Patienten, 2 verschiedenen Gruppen zugeteilt. In Gruppe H (n=101) wurde ein heparinbeschichtetes System (Duraflo II) und eine Heparinbolusgabe von 100IU/kg und in Gruppe C (n=102) ein unbeschichtetes System und eine Heparinbolusgabe von 400IU/kg eingesetzt.

Patientenkollektiv: 210 (selektiv Niedrigrisiko) Patienten mit CABG.

Parameter: klinisches „outcome“ (postoperativer Blutverlust, Transfusionsbedarf) und an 34 Patienten (17 aus jeder Gruppe) Thrombinbildung (TAT, F1+2), Thrombozytenzahl, β -Thromboglobulin, D-Dimere, Fibrinogen, postoperativer Blutverlust). Blutproben wurden nach Anästhesie, direkt nach Beginn der EKZ, nach Öffnen der Aortenklammer, nach EKZ-Ende und 2 h postoperativ entnommen.

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der beiden Gruppen, Kontingenztafeln, Student-t-Test für gepaarte Proben; Signifikanzniveau bei $p \leq 0,05$.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug in beiden Gruppen 48 min, die Aortenabklemmzeit 29 min.

Signifikant reduzierte postoperative Blutung und signifikant niedrigerer Hämoglobinverlust in Gruppe H. Die Gruppe H zeigte bei EKZ-Ende sowohl signifikant höhere TAT als auch F1+2-Konzentrationen, beide Parameter erreichten jedoch in beiden Gruppen (ohne signifikante Unterschiede) 2 h postoperativ ihr Maximum. β -TG stieg in beiden Gruppen über die Zeit

an; kein signifikanter Gruppenunterschied, auch nicht hinsichtlich der Thrombozytenzahl. Keine signifikanten Unterschiede auch bei den D-Dimere und dem Fibrinogen, wobei erstere in beiden Gruppen 2 h postoperativ das Maximum erreichten.

Schlussfolgerungen. Selbst bei Standardheparinisierung kommt es zu einer beständigen Thrombinbildung, womit sich zeigt, dass Heparin nur bedingt als Antikoagulans während der EKZ wirkt. Die Abwesenheit einer Hyperfibrinolyse in Gruppe H zeigt eine adäquate Antikoagulation. Keine klinischen Hinweise auf eine gefährliche Thrombogenizität. Da auch weniger Protamin zum Einsatz kommen muss, scheint ein heparinbeschichtetes EKZ-System, kombiniert mit einer reduzierten Heparindosierung, für Risikopatienten von Vorteil.

Klassifizierung: 2

Cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits and reduced systemic anticoagulation

Kuitunen A, Lasse J, Salmenperä M (1997) Ann Thorac Surg 63:438–444

Zielsetzung/Fragestellung. Auswirkung eines komplett heparinbeschichteten Systems (Kanülen und Kardiotomiereservoir) und einer reduzierten systemischen Heparinisierung (30% der Normaldosis) auf die Hämostase und den frühpostoperativen klinischen Zustand der Patienten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie an 30 männlichen Patienten, 2 verschiedenen Gruppen zugeteilt. In der „beschichteten Gruppe“ (n=15) wurde ein heparinbeschichtetes System (Duraflo II) und eine Heparinbolusgabe von 100IU/kg (ACT = 200s) und in der „unbeschichteten Gruppe“ (n=15) ein unbeschichtetes System und eine Heparinbolusgabe von 300IU/kg (ACT > 400 s) eingesetzt.

Patientenkollektiv: 30 männliche Patienten mit CABG.

Parameter: Prothrombinfragment F1+2, Fibrinopeptid A, D-Dimere, Gewebsplasminogenaktivator, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), β -TG. Blutproben wurden präoperativ, 10 min und 2 h nach Protamingabe entnommen.

Statistische Verfahren. ANOVA („for repeated measures“) zum Vergleich der beiden Gruppen. Ergaben sich signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$), wurde der Sheffe-F-Test verwandt, um nach signifikanten Kontrasten zu suchen. Einzelne Kontraste wurden dann mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Kontingenztabellen, Student-t-Test für gepaarte Proben.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug in der „beschichteten Gruppe“ 89 min, in der „unbeschichteten Gruppe“ 78 min, die Aortenabklemmzeit entsprechend 64 min und 55 min.

2 Patienten in der beschichteten Gruppe hatten einen Schlaganfall postoperativ, woran einer 5 Tage später verstarb. Kein Unterschied im Blutverlust zwischen den beiden Gruppen, in der beschichteten Gruppe signifikant geringerer Hämoglobinverlust. Signifikant höhere F1+2 und D-Dimer-Konzentrationen in der beschichteten Gruppe postoperativ; kein Unterschied bei den Fibrinopeptid-A-Spiegeln, dem Gewebsplasminogenaktivator und dem PAI. Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Thrombozyten.

Schlussfolgerungen. Die Tatsache, dass Thrombin während der EKZ gebildet wird, zeigt, dass Heparin kein ideales Antikoagulans ist. Die höheren Konzentrationen an D-Dimeren und F1+2 könnten auf eine unzureichende Antikoagulation in der beschichteten Gruppe hinweisen, ebenso die beiden Schlaganfälle. Es scheint somit ratsam, auch bei Einsatz heparinbeschichteter EKZ-Systeme die Heparindosis nicht zu reduzieren.

Klassifizierung: 3

Heparinized cardiopulmonary bypass and full heparin dose marginally improve clinical performance

Ovrum E, Am Hølen E, Tangen G et al. (1996) Ann Thorac Surg 62:1128–1133

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des klinischen „outcome“ von Patienten mit heparinbeschichteter EKZ und kompletter systemischer Heparinisierung im Vergleich zu Patienten mit unbeschichteter EKZ.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Randomisierte, prospektive Studie an 220 Patienten, 2 verschiedenen Gruppen zugeteilt. In der „beschichteten“ Gruppe (n=107) wurde ein heparinbeschichtetes System (Duraflo II) und in der „unbeschichteten“ Gruppe (n=110) ein unbeschichtetes System eingesetzt. In beiden Gruppen wurde eine Standardheparingabe von 400IU/kg (ACT $\geq$ 480 s) gegeben.

Patientenkollektiv: 220 Patienten mit CABG (erstmaliger Eingriff).

Parameter: Postoperativer Blutverlust, Bedarf an homologen Bluttransfusionen, klinisches „outcome“ (z.B. postoperatives Vorhofflimmern).

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der beiden Gruppen. Kontingenztabellen für diskrete Variablen, „Yates correction und Fisher-Test; Signifikanzniveau bei $p \leq 0,05$.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug 50 min in der beschichteten Gruppe und 51 min in der unbeschichteten Gruppe, die Aortenabklemmzeit war in beiden Gruppen 31 min.

Der postoperative Blutverlust war nahezu identisch in beiden Gruppen, auch der Transfusionsbedarf unterschied sich nicht signifikant. Die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern war in der beschichteten Gruppe

signifikant niedriger; keine signifikanten Unterschiede bei der Extubationszeit, der Inzidenz eines perioperativen Myokardinfarktes, der Kreatininkonzentration, der Inzidenz einer neurologischen Dysfunktion, der physikalischen Rehabilitation oder der Hämoglobinkonzentration.

Schlussfolgerung. Es konnten keine klinischen Verbesserungen hinsichtlich der Organfunktionen beim Einsatz einer heparinbeschichteten EKZ mit kompletter systemischer Heparinisierung gezeigt werden.

Klassifizierung: 2

Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: a randomized, masked clinical trial

Muehrcke D, McCarthy P et al. (1996) J Thorac Cardiovasc Surg
112:472–83

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zur Auswirkung eines Duraflo-II-heparinbeschichteten EKZ-Systems.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 50 Patienten, prospektiv randomisiert 2 Gruppen zugeteilt. In der „beschichteten“ Gruppe (n=24) wurden heparinbeschichtete Oberflächen (Duraflo II; auch das Kardiotomiereservoir war beschichtet), in der Kontrollgruppe (n=26) ein unbeschichtetes System eingesetzt. In beiden Gruppen war der arterielle Filter heparinbeschichtet.

Patientenkollektiv: 50 Patienten, die sich einer CABG, eines Klappenersatzes oder beidem zum wiederholten Male unterziehen mussten.

Parameter: Thrombinbildung (TAT), Thrombozytenaktivierung (β -TG, P-Selektin), Leukozytenaktivierung (qualitative und quantitative Analyse der arteriellen Filter). Blutproben wurden nach Anästhesie, aber vor Heparin-gabe, nach 30 min EKZ-Zeit, 5 min nach Entfernen der Aortenklemme, und 5 min nach Protamingabe entnommen.

Statistische Verfahren. Die Patienten, die sich nur einer CABG unterzogen, wurden getrennt analysiert.

Wilcoxon-Rangsummentest zur Untersuchung von Gruppenunterschieden in den kontinuierlichen Variablen. Für Variablen, die über die Zeit gemessen wurden, wurde ANOVA für wiederholte Messungen eingesetzt. Signifikanzniveau bei $p < 0,05$.

Resultate. Nur CABG-Gruppe: keine signifikanten Unterschiede im TAT-Spiegel zwischen den Gruppen; auch nicht bei β -TG oder P-Selektin. Diese Ergebnisse wurden auch für die Gesamtgruppe gefunden. Bei der Untersuchung der Filter zeigte sich auch kein Gruppenunterschied hinsichtlich Granulozytenaktivierung und Thrombozytenablagerungen. Insgesamt eine enorme Variabilität bei der Reaktion der Patienten.

Klinisch gesehen waren beide Gruppen vergleichbar hinsichtlich Heparin- und Protamingabe, Bluttransfusionen, Zeit bis zur Extubation, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Sterblichkeit, Blutverlust.

Schlussfolgerungen. Die Heparinbeschichtung zeigt keinen signifikanten biochemischen oder klinischen Vorteil gegenüber dem Standardsystem bei Patienten mit wiederholtem herzchirurgischen Eingriff.

Es scheint vielmehr, dass die inflammatorische Antwort durch viele biomaterialunabhängige Faktoren beeinflusst wird.

Klassifizierung: 3

Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits

Aldea S, O'Gara P, Shapira O et al. (1998) Ann Thorac Surg 65:425–433

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Auswirkung des Antikoagulationsprotokolls auf das „outcome“ bei Patienten, die mit heparinbeschichteten EKZ-Systemen behandelt werden (unter Berücksichtigung des thrombogenen Risikos).

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie an 244 Patienten. Alle Patienten erhielten ein komplett heparinbeschichtetes EKZ-System und wurden entweder einem Volldosisheparinregime ($ACT > 450$ s = Gruppe FAP; $n = 120$) oder einem Niedrigdosisheparinregime ($ACT > 250$ s = Gruppe LAP; $n = 124$) zugeteilt. Bei beiden Gruppen wurden eine Zentrifugalpumpe, Membranoxygenator, geschlossenes venöses Reservoir, fast normotherme EKZ (keine aktive Kühlung) durchgeführt.

Patientenkollektiv: 244 Patienten mit erstmaliger CABG-Operation.

Parameter: Transfusionsbedarf, allgemeines „outcome“, Thrombinbildung, Mikroembolien (transkranieller Doppler; bei je 20 Patienten), neurologisches und neuropsychologisches „outcome“. Blutproben für die TAT und F1+2-Bestimmung wurden in der LAP-Gruppe von 30, in der FAP-Gruppe von 28 Patienten (ausgewählt durch Blockrandomisierung) entnommen: vor EKZ-Start (nach Heparingabe), 10 min nach EKZ-Start, nach Öffnen der Aortenklemme, 2 h und 5 h nach Operationsende. Bei 11 Patienten aus der LAP-Gruppe wurden die TAT-Spiegel zusätzlich noch vor Beginn der EKZ, zu Ende und 15 min nach Protamingabe bestimmt, außerdem im Blut aus dem „cell saver“ und in dem aus dem Thorax gesammelten Blut.

Statistische Verfahren. ANOVA, Student-t-test oder chi-quadrat-Test, multiple lineare Regression, logistische Regression, Signifikanzniveau bei $p < 0,05$.

Resultate. Die EKZ-Zeit betrug in beiden Gruppen etwa 80 min, die Aortenabklemmzeit etwa 44 min.

Geringerer Bedarf an Blutprodukten in der LAP-Gruppe, hinsichtlich des „outcomes“ waren beide Gruppen vergleichbar, es gab keine klinischen Probleme in der LAP-Gruppe; die Thrombinbildung war unabhängig vom Antikoagulationsprotokoll; keine Gruppenunterschiede auch bei der Zahl der Mikroembolien oder bei dem postoperativen neurologischen und neuropsychologischen „outcome“.

Schlussfolgerungen. Heparinbeschichtete EKZ-Systeme und ein reduziertes Antikoagulationsprotokoll scheinen Patienten keinem zusätzlichen Risiko für klinische, hämatologische, mikroskopisch thrombembolische oder neurologische Defizite auszusetzen.

Klassifizierung: 2

■ Zusammenfassung

Gemäß früheren Arbeiten [7] scheinen heparinbeschichtete Oberflächen die Aktivierung von Granulozyten, Thrombozyten und v.a. des Komplements zu reduzieren. Strittig blieb aber, welchen Einfluss die Reduktion der genannten Parameter auf den klinischen Verlauf hat. Bis dato konnte kein Vorteil der Heparinbeschichtung diesbezüglich festgestellt werden. Für den postoperativen Verlauf ist dies im Hinblick auf die Komplexität der Einflussgrößen jedoch auch schwer zu erfassen.

In vielen der neueren Untersuchungen wird nicht die Frage nach dem generellen Effekt eines heparinbeschichteten EKZ-Systems gestellt, sondern die Auswirkungen einer damit möglichen Reduktion des Antikoagulationsregimes beobachtet. Zumeist wird ein heparinbeschichtetes System mit einer auf 30% der Normaldosis reduzierten Heparingabe kombiniert. Bei diesen Studien zeigte sich übereinstimmend eine Reduktion des Blut- und Hämoglobinverlustes. Hinsichtlich des klinischen „outcome“ zeigen sich jedoch in der Literatur deutlich unterschiedliche Ergebnisse. Im Gegensatz zu *Svenmarker et al.* (1997), der Verbesserungen im „outcome“ und bei der Gedächtnisleistung beobachtete, kam es in der Studie von *Kuitunen et al.* (1997) zu 2 Schlaganfällen, einer davon mit tödlichem Ausgang. *Aldea et al.* (1998) konnte kein verbessertes „outcome“ und keine verbesserte psychoneurologische Leistungsfähigkeit finden. Hinzu kommt, dass bei den Studien, bei denen TAT und/oder F1+2 untersucht wurde, für diese Parameter deutlich höhere Konzentrationen in der beschichteten Gruppe mit niedriger Heparindosis beobachtet wurden, was für eine inadäquate Antikoagulation spricht. Die Studien, die die Heparinbeschichtung bei Einsatz der normalen Heparindosierung untersuchten, konnten keine eindeutig positiven Effekte (weder beim „outcome“, noch über eine Verringerung der Freisetzung relevanter Parameter) im Vergleich zum unbeschichteten System feststellen, auch nicht bei schwierigeren Eingriffen (wiederholte Ein-

griffe). Aufgrund der Ergebnisse einer Multizenterstudie (*Ranucci et al.* 1999) gibt es jedoch Hinweise, dass Hochrisikopatienten vom Einsatz heparinbeschichteter Systeme profitieren. Als indirekten Hinweis auf eine verringerte Thrombogenität heparinbeschichteter Systeme könnte das geringere Auftreten von APG („abnormal pressure gradient“, definiert als Druckgradient über dem Oxygenator, der 2-mal so hoch ist wie der Durchschnittswert) und damit einhergehendem Oxygenatorversagen durch den Einsatz heparinbeschichteter Oxygenatoren gewertet werden (*Whaba et al.* 1998).

Zusammenfassend zeigen die Mehrzahl der Studien, dass es bei einer Reduktion der Heparindosis zu einer verstärkten prokoagulatorischen Aktivität kommt. Eine Reduktion der systemischen Heparindosis bei Einsatz heparinbeschichteter Oberflächen erscheint somit nicht ratsam.

Heparinbeschichtete Oberflächen scheinen unter bestimmten Voraussetzungen (Risiko der Lungen- und Nierendysfunktion) vorteilhaft für den Patienten, jedoch ist ein genereller Vorteil klinisch bislang nicht nachgewiesen.

-
1. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD (1983) Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:845–857
 2. Grossmann R, Babin-Ebell J, Misoph M, Schwender S, Neukam K, Hickethier Th, Elert O, Keller F (1997) Changes in coagulation and fibrinolytic parameters caused by extracorporeal circulation. *Heart Vessels* 11:310–317
 3. Blauth CI, Arnold JV, Schulenberg WE, McCartney AC, Taylor KM (1988) Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. Retinal microvascular studies in vivo with fluorescein angiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:668–676
 4. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM (1993) Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:1008–1016
 5. Videm V, Mollnes TE, Garred P, Svennevig JL (1991) Biokompatibilität of extracorporeal circulation. In vitro comparison of heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101(4):654–660
 6. Elgue G, Blombäck M, Olsson P, Riesenfeld J (1993) On the mechanism of coagulation inhibition on surfaces with end point immobilized heparin. *Thromb Haemost* 70(2): 289–293
 7. Borowiec JW, Bozdayi M, Jaramillo A, Nilsson L, Venge P, Henze A (1997) Influence of two blood conservation techniques (cardiotomy reservoir versus cell-saver) on biocompatibility of the heparin coated cardiopulmonary bypass circuit during coronary revascularization surgery. *J Card Surg* 12(3):190–197

Welche klinische Relevanz hat die Benutzung von PVC im Pumpensystem?

J. RÖTKER

■ Einleitung

Die Verwendung von PVC-Materialien in Kliniken als Problem anzusehen, wurde durch eine breit angelegte Kampagne von Greenpeace zu Beginn bis Mitte der 90er Jahre thematisiert. Hierbei ging es zunächst um die Vermeidung von schwer recyclebaren Abfällen. Aus medizinischer Sicht besteht das Problem der Verwendung von PVC in erster Linie in den physiologischen Auswirkungen der sog. Weichmacher, die in PVC-Materialien enthalten sind.

Als sog. Weichmacher für PVC-Materialien wird in den meisten Fällen di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) verwendet. Dieser Bestandteil kann bis zu 40% des Gewichtes des Schlauchmaterials ausmachen. Während der extrakorporalen Zirkulation wird diese Substanz durch den Kontakt der PVC-Materialien mit Blut freigesetzt.

Die pathophysiologische Auswirkungen der Weichmacher auf den Organismus sind bislang erst unzureichend erforscht. Die in der internationalen Literatur vorhandenen Untersuchungsergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst.

■ Literatur zur Frage

Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate

Karle VA, Short BL, Martin GR, Bulas DI, Getson PR, Luban NL, AM OB, Rubin RJ (1997) Crit Care Med 25:696–703

Zielsetzung/Fragestellung. Bestimmung des Ausmaßes von Exposition und Toxizität der Weichmacher bei Kindern, die eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erhalten haben. Die toxischen Auswirkungen auf Herz (anhand von Echokardiogrammen), Lunge (Röntgenthoraxaufnahmen) und Leber (Leberfunktionsteste) wurden untersucht.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign und Patientenkollektiv: Klinische Studie an 18 Kindern, die eine extrakorporale Membranoxygenie-

nung erhielten, (verglichen mit einer Gruppe von 10 Kindern, die zwar für eine ECMO überwiesen wurden, aber keine erhielten, da der klinische Zustand sich auch ohne ECMO stabilisierte). Zielparameter sind die Konzentration und die Menge an DEHP.

Methoden: ECMO: venoarterielle ECMO, Rollerpumpen, 50 ml silikonisiertes Reservoir, Membranoxygenator, Flussrate: 120–150 mL/kg/min (entsprechend 50–60% errechnetes „cardiac output“)

Parameter der Toxizität: Leberfunktionsparameter, Röntgenthoraxaufnahmen, „respiratory distress severity score“, Echokardiogramm.

Statistische Verfahren. T-Test, chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest, Mann-Whitney-U-Test, F-Test.

Resultate. DEHP entwich aus den Standardsets des extrakorporalen Bypasses in linearer Weise entsprechend der Oberfläche des Bypass-Sets. Die maximale Konzentration an DEHP während extrakorporaler Membranoxygenierung betrug 2 mg/kg Körpergewicht.

Der Nachweis einer signifikanten Toxizität konnte anhand der unter Methoden, Material, Intervention angegebenen Parameter nicht erbracht werden.

Schlussfolgerungen. DEHP entweicht aus den Standardsets des extrakorporalen Bypasses in linearer Weise entsprechend der Oberfläche des Bypass-Sets. Eine hierdurch begründete Toxizität konnte nicht nachgewiesen werden.

Klassifizierung: 3.

Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass

Barry YA, Labow RS, Keon WJ, Tocchi M, Rock G (1989) J Thorac Cardiovasc Surg 97:900–905

Zielsetzung/Fragestellung. Ausmaß der Exposition von Weichmachern bei Erwachsenen, die mit einem kardio-pulmonalen Bypass operiert wurden.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive Bestimmung von DEHP (di(2-ethylhexyl)phthalat) und MEHP (mono(2-ethylhexyl)phthalat) am Ende der EKZ.

Patientenkollektiv: Klinische Studie unter der Verwendung der extrakorporalen Zirkulation an 10 Erwachsenen, die eine Bypassoperation und 9 Patienten, die eine orthotope Herztransplantation erhielten, sowie bei 7 Kindern, die eine Korrektur kongenitaler Vitien erhielten.

EKZ: Keine näheren Angaben über das verwendete EKZ-System.

Statistische Verfahren. Keine.

Resultate. DEHP leckt aus den Standardsets des extrakorporalen Bypasses und ist im Blut der Patienten nachweisbar. Die Belastung an MEHP (mono-(2-ethylhexyl)phthalat) betrug 0,15–1,7 µg/ml und für DEHP 1,8–2,3 µg/ml.

Schlussfolgerungen. DEHP und MEHP entweichen aus den Standardsets des extrakorporalen Bypasses.

Die Konzentration an MEHP, die im Blut nachgewiesen werden kann, entspricht dem 1/20–1/35 einer Konzentration, die eine 50%ige Reduktion der Kardiomyozytenkontraktionskraft im In-vitro-Versuch bedingt [4].

Die Exposition von Herzen, die aufgrund der Grunderkrankung bereits geschädigt sind, mit DEHP und MEHP ist nicht zu vernachlässigen, zumal generell akzeptierte Sicherheitsmargen bei Toxizitätsbetrachtungen eine Sicherheitsmarge von 1:100 ansetzen.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Die Freisetzung von DEHP erfolgt kontinuierlich bei Kontakt der PVC-Materialien mit Blut entsprechend der Kontaktzeit und der Größe der Oberfläche [1]. Aus diesem Grunde ist insbesondere bei längeren Bypasszeiten, wie z. B. bei einer extrakorporalen Membranoxygenierung, mit hohen Belastungen an DEHP zu rechnen.

Karle et al. [2] bestimmten bei Kindern, die eine extrakorporale Membranoxygenierung erhielten, eine Extraktionsrate von 15–30 µg/cm² Schlauchoberfläche. Wenn diese Menge an DEHP auf das Körpergewicht der Kinder umgerechnet wurde, ergab sich eine Belastung von 10–35 mg/kg Körpergewicht im Verlaufe einer extrakorporalen Membranoxygenierung (Zeitraum: 4–11 Tage). Bei Kindern, die mit PVC-Materialien keine extrakorporale Membranoxygenierung, sondern einen kardiopulmonalen Bypass erhielten, konnte im Blut kein DEHP nachgewiesen werden. Dieser Befund wird dahingehend interpretiert, dass DEHP entweder sehr schnell metabolisiert wird oder sehr schnell aus dem Blut in andere Körpergewebe übertritt.

Bei erwachsenen Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen, konnten Barry et al. [3] zu Ende des Bypasses Konzentrationen an DEHP (di(2-ethylhexyl)phthalat) von 2 µg/ml nachweisen.

Eine chronische Exposition mit DEHP in hohen Dosen ist mit toxischen Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System [4], die Leber [5] und die Lunge [6] im Sinne eines pulmonal hypertensiven Effektes verbunden. Diese Ergebnisse wurden in Tierversuchen erhoben. Klinische Studien liegen zu diesen Themen nicht vor. Des Weiteren gibt es Hinweise auf karzinogene Wirkungen von DEHP (Niere, Leber, Reproduktionstrakt). Das Problem vieler Studien besteht darin, dass es zwischen verschiedenen Spezies Unterschiede in der Metabolisation von DEHP gibt. So glukoronidieren Menschen, Affen und einige Nagerspezies DEHP und scheiden innerhalb von

24 Stunden über 70% des aufgenommenen DEHP über die Niere aus [7], während Ratten einen anderen Abbauweg besitzen [8].

El Habbal et al. [9] konnten einen Anstieg des neutrophilen Adhäsionsmoleküls CD 11b und eine Abnahme von L-Selektin, d.h. eine Aktivierung von neutrophilen Zellen nachweisen, wenn Blut mit PVC-Schläuchen in Kontakt kommt. Das Abbauprodukt von DEHP, MEHP mono(2-ethylhexyl)phthalat, inhibiert die Phospholipase A₂, ein Enzym, das zur Freisetzung von Arachidonsäure führt, welches wiederum das Muttermolekül bei der Synthese von Prostaglandinen im Zusammenhang mit der Aktivierung von Thrombozyten bei der Blutgerinnung ist [13]. Welches Ausmaß diese mögliche Beeinträchtigung der Plättchenfunktion durch akkumuliertes MEHP in der Klinik besitzt, ist bisher nicht geklärt.

Neben dem DEHP wirkt auch das Abbauprodukt MEHP depressiv auf die kardiale Kontraktionskraft. In vitro konnte an isolierten menschlichen Vorhofmuskulsträngen nachgewiesen werden, dass bei einer Konzentration von 85 µg/ml die Inotropie der Herzmuskelzellen auf 50% reduziert ist [4]. Akzeptierte Grenzen für die Sicherheit bei der Anwendung bekanntermaßen schädlicher Stoffe liegen bei einem Hunderstel der Konzentration, bei der der schädigende Effekt auftritt. Bei Patienten nach Bypassoperation konnten Konzentrationen an DEHP bzw. MEHP von 2 µg/ml bzw. bei Kindern nach und während extrakorporaler Membranoxygenierung von 5–15 µg/ml gemessen werden [3].

Ob und in welchem Ausmaße der oben beschriebenen Freisetzung von DEHP aus PVC-Materialien ein toxischer Effekt zukommt und ob die nachgewiesene Freisetzung eine klinische Relevanz im Sinne postoperativer Schäden besitzt, ist bisher nicht bekannt. Karle et al. [2] konnten in ihrer Studie in Bezug auf die Organsysteme Leber, Herz und Lunge keine Schädigung nachweisen bei Kindern, die einer extrakorporalen Membranoxygenierung ausgesetzt waren. Bei nur 28 Patienten in der Studie und sehr groben Untersuchungsmethoden im Hinblick auf ein mögliches Schädigungsmuster kann bei den in der Literatur nur spärlichen Untersuchungen ein Typ-2-Fehler jedoch nicht ausgeschlossen werden und den veröffentlichten negativen Befunden kommt somit nur eine marginale Beweiskraft zu.

Ein weiteres Problem stellt die Verwendung von Anästhetikavaporisierern im Bypass dar, da gerade halogenierte Anästhetika zur Auslösung von DEHP aus PVC-Schläuchen befähigt sind [12].

Von der „Environmental Protection Agency“ der US Regierung wird DEHP als wahrscheinlich karzinogen eingestuft. Bei Ratten und Mäusen führt es zu Lebertumoren und Hodenatrophie.

Aufgrund dieser Befunde scheint es rational zu sein, alternative Materialien als sog. Weichmacher bei der Herstellung von PVC-Schlauchsystemen zu verwenden bzw. die bisher verwendeten PVC-Materialien so zu beschichten, dass ein Austritt des DEHP verhindert wird.

Einen alternativen Weichmacher stellt das Butyryl-n-Trihexyl-zitrat [10] dar, das zu Buttersäure, Hexanol und Zitrat abgebaut wird, für die Herstel-

lung von Blutkonservenbeuteln zugelassen ist und aufgrund seines Abauweges eine geringere Toxizität erwarten lässt. Dieser Weichmacher wird jedoch in für die extrakorporale Zirkulation verwendeten Schlauchsystemen nicht benutzt.

Die eigentliche Alternative besteht in der Verwendung von TEHTM (Tri-(2-ethylhexyl)-trimellitat) als Weichmacher. Die Migrationsneigung ist gegenüber DEHP um den Faktor 100 geringer, ohne dass die Handlingeigenschaften der PVC-Schläuche verändert wären. Die toxikologische Untersuchung zeigt, dass TEHTM eine um den Faktor 100 geringere Toxizität gegenüber HeLa-Zellen aufweist (IC₅₀ = 26,00 mg/ml nl für DEHP und 0,27 mg/ml nl für TEHTM). Studien über PVC-Bypassmaterialien mit TEHTM liegen bisher nicht vor. Bei hämodialysierten Patienten konnte im Gegensatz zu mit DEHP hergestellten PVC-Materialien bei mit TEHTM hergestellten Schläuchen kein TEHTM im Blut nachgewiesen werden [11].

1. Myhre B (1988) Toxicological quandary of the use of bis(2-diethylhexyl) phthalat (DEHP) as aplasticizer for blood bags. *Ann Clin Lab Sci* 18:131–140
2. Karle VA, Short BL, Martin GR et al. (1997) Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate. *Crit Care Med* 25(4):696–703
3. Barry YA, Labow RS, Keon WJ, Tocchi M, Rock G (1989) Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97(6):900–905
4. Barry YA, Labow RS, Rock G, Keon WJ (1988) Cardiotoxic effects of the plasticizer metabolite, mono (2-ethylhexyl)phthalate (MEHP), on human myocardium [letter]. *Blood* 72(4):1438–1439
5. Jacobson MS, Kevy SV, Grand RJ (1977) Effects of a plasticizer leached from polyvinyl chloride on the subhuman primate: a consequence of chronic transfusion therapy. *J Lab Clin Med* 89(5):1066–1079
6. Labow RS, Barry YA, Tocchi M, Keon WJ (1990) The effect of mono(2-ethylhexyl)phthalate on an isolated perfused rat heart-lung preparation. *Environ Health Perspect* 89:189–193
7. Peck CC, Albro PW (1982) Toxic potential of the plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate in the context of its disposition and metabolism in primates and man. *Environ Health Perspect* 45:11–17
8. Kluwe WM (1982) Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. *Environ Health Perspect* 45:3–9
9. el Habbal MH, Smith LJ, Elliott MJ, Strobel S (1997) Cardiopulmonary bypass tubes and prime solutions stimulate neutrophil adhesion molecules. *Cardiovasc Res* 33(1):209–215
10. Hogman CF, Eriksson L, Ericson A, Reppucci AJ (1991) Storage of saline-adenine-glucose-mannitol-suspended red cells in a new plastic container: polyvinylchloride plasticized with butyryl-n-trihexyl-citrate. *Transfusion* 31(1):26–29
11. Christensson A, Ljunggren L, Nilsson Thorell C et al. (1991) In vivo comparative evaluation of hemodialysis tubing plasticized with DEHP and TEHTM. *Int J Artif Organs* 14(7):407–410
12. (1996) Leaching of the plasticizer from PVC tubing in heart-lung bypass unit tubing circuits. *Health Devices* 10:393–395
13. Labow RS, Meek E, Adams GA, Rock G (1988) Inhibition of human platelet phospholipase A2 by mono(2-ethylhexyl)phthalate. *Environ Health Perspect* 78:179–183

Biokompatibilität, Praktikabilität und klinisch-pathophysiologische Bedeutung der Konfiguration des extrakorporalen Zirkulationssystems: offenes oder geschlossenes Perfusionssystem?

F.-X. SCHMID, A. PHILIPP

■ Einleitung

Extrakorporale Perfusionssysteme in der Kardiochirurgie bestehen aus einer Reihe miteinander konnektierter Elemente, die im Wesentlichen durch Aufrechterhaltung der Oxygenierung und der Blutzirkulation in der Lage sind, die Funktionen von Herz und Lunge temporär zu ersetzen. Zu den Hauptkomponenten dieser künstlichen Kreisläufe zählt neben der Pumpe und dem Oxygenator das sog. venöse Reservoir. Die prinzipielle Funktion des venösen Reservoirs besteht in der Akkumulation des Blutes aus dem venösen System des Patienten, der Vorhaltung eines Volumendepots sowie der Elimination von Luftblasen und/oder von Mikroaggregaten und Debris. Die Konfiguration moderner Oxygenationsmodule integriert heutzutage in der Regel die Komponenten Kardiotomiereservoir und -filter, venöses Reservoir, Oxygenator und Wärmetauschereinheit.

In Abhängigkeit vom Aufbau des venösen Reservoirs stehen zwei fundamental unterschiedliche Kreislaufprinzipien in Konkurrenz: offenes und geschlossenes Zirkulationssystem. Offene Systeme beinhalten ein venöses Hartschalenreservoir mit integriertem Kardiotomiefilter, sodass ein zusätzliches Kardiotomiereservoir für die Sauger- und Vent-Drainage entfällt. Dieses aus rigidem und transparentem Material bestehende und mit entschäumenden Substanzen versehene Reservoir bietet eine Aufnahmekapazität zwischen 500 ml und 4,8 Litern. Die Luftabscheidung erfolgt im Kardiotomiereservoir unter Verwendung eines Entschäumers, Niveau- und Blasen-sensoren verhindern bei unerwartetem Ausbleiben des venösen Rückstromes die Verschleppung von Luft in den Patientenkreislauf.

Bei geschlossenen Systemen dient ein kollabierbarer, mit einer Entlüftungslinie ausgestatteter Weichteilbeutel als venöses Reservoir. Zwar kann hier auf Entschäumungssubstanzen im venösen Reservoir verzichtet werden, doch ist ein zusätzliches Kardiotomiereservoir erforderlich. Bei fehlendem venösem Rückstrom kollabiert der Weichteilbeutel und verhindert dadurch die systemische Embolisierung von Luft. Die Entlüftung des extrakorporalen Zirkulationssystems vor Bypassbeginn ist bei geschlossenen Systemen anspruchsvoller, diffiziler und zeitaufwendiger. Die Lufteliminati-

on erfolgt über eine im Nebenschluss integrierte Entlüftungslinie zum Kardiotomiereservoir. Bei Verwendung von Membranoxygenatoren in geschlossenen Perfusionseinheiten ist kein intensiver, direkter Blut-Luft-Kontakt möglich. Nicht zuletzt deshalb wird diesen Systemen eine geringere Aktivierung inflammatorischer und immunologischer Reaktionskaskaden zugeschrieben [1–5]. Im Bestreben, diese Nebenwirkungen wie auch das Füllvolumen des extrakorporalen Kreislaufs zu reduzieren, wurde neuerdings in der eigenen Klinik ein System der minimierten extrakorporalen Zirkulation (MECC) etabliert [6]. Erste klinische Erfahrungen hiermit sind sehr vielversprechend.

Die Frage, ob dem offenen oder geschlossenen System der Vorzug gegeben werden soll, ist offen. Einer Umfrage der Arbeitsgemeinschaft für extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie aus dem Jahre 1998 entsprechend wurden in 82,5% der antwortenden Kliniken (72 von 75 Kontaktierten) offene Systeme aber auch in 70,2% der befragten Institutionen geschlossene Systeme verwendet. Diese Daten weisen darauf hin, dass einerseits in der Mehrzahl herzchirurgischer Kliniken kein einheitliches Perfusionskonzept verfolgt wird und dass es andererseits an klaren Richtlinien und Indikationskriterien für oder gegen offene bzw. geschlossene Systeme mangelt.

■ Literatur zur Frage

Comparative study of biocompatibility between the open circuit and closed circuit in cardiopulmonary bypass

Nishida H, Aomi S, Tomizawa Y et al. (1999) *Artif Organs* 23(6):547–551

Zielsetzung/Fragestellung. 1. Einfluss des Blut-Luft-Kontaktes im offenen Perfusionssystem im Vergleich zum geschlossenen System auf die Dynamik von Leukozyten und Thrombozyten, auf Zellaktivierungsmechanismen und auf die Eiweißabscheidung im Oxygenator.

2. Einfluss der Systemkonfiguration (offenes oder geschlossenes Zirkulationssystem) und deren relative Bedeutung im Vergleich mit der Heparinbeschichtung des Perfusionssystems hinsichtlich einer systemischen Inflamationsreaktion.

Material, Methoden, Intervention. Experimentelle in-vitro-Vergleichsstudie an einem Modell der simulierten extrakorporalen Zirkulation.

Statistische Verfahren. ANOVA.

Resultate. Während für die Heparinbeschichtung eine signifikant bessere Biokompatibilität nachgewiesen werden konnte, zeigte sich ein überras-

schend geringer und statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen offenen und geschlossenen Perfusionssystemen unabhängig davon, ob heparinbeschichtete oder unbeschichteten Kreislaufsysteme zum Einsatz kamen. Zwar lag der Plasmaspiegel des Komplementfragments C3a in geschlossenen Systemen deutlich höher, doch wurde in diesen Systemen signifikant weniger Eiweiß, und hier insbesondere Fibrinogen und Fibrin im Oxygenator adsorbiert ($0,7 \text{ mcg/cm}^2$ vs. $11,1 \text{ mcg/cm}^2$).

Schlussfolgerungen. Geschlossene Perfusionssysteme bieten tendenziell im Vergleich zu offenen Systemen eine überlegene Biokompatibilität. Um eine eindeutige Aussage treffen zu können, werden umfangreichere Untersuchungen und extremere Perfusionsbedingungen unter Elimination des Heparineinflusses gefordert.

Klassifizierung: 4.

Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs

Schönberger JP, Everts PA, Hoffmann JJ (1995) Ann Thorac Surg
59:1549–1555

Zielsetzung/Fragestellung. Führt die Verwendung eines offenen Reservoirs zu einer verstärkten, materialabhängigen, humoralen und zellulären Blutaktivierung, zu vermehrtem Blutverlust und zu erhöhtem Transfusionsbedarf an Blutkomponenten als bei Einsatz eines geschlossenen venösen Reservoirs?

Material, Methoden, Intervention. Kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie an 20 Patienten mit elektiver und ausschließlicher Myokardrevaskularisationsoperation: Es wurden nur Patienten mit präoperativ vergleichbarer Hämoglobinkonzentration und Körperoberfläche in die Untersuchungen einbezogen. Die EKZ-Einheit umfasste entweder ein venöses Hartschalenreservoir mit integriertem Kardiotomiereservoir oder aber ein kollabierbares Weichbeutelreservoir in einem geschlossenen System mit separatem Kardiotomiereservoir.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse, Bonferroni-Korrektur, chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest.

Resultate. In beiden Gruppen zeigte sich eine biphasische Erhöhung der Plasmakonzentration an Complement C3a, Elastase, Thromboxan B2 und Fibrindeggradationsprodukten, deren Maximalwerte bei Verwendung eines offenen Systems deutlich höher lagen. Ebenso fand sich in geschlossenen Systemen eine signifikant niedrigere Hämolyserate. Die ausgeprägte Aktivierungsreaktion bei Perfusion im offenen Kreislauf stand in direktem Zusammenhang mit einem signifikant erhöhten postoperativen Blutverlust, In-

fusion von kolloidem und kristalloidem Volumenersatz und Bedarf an Bluttransfusionen.

Schlussfolgerungen. Der routinemäßige Einsatz eines offenen Reservoirs im Aufbau der extrakorporalen Zirkulationseinheit wird von den Autoren in Kenntnis der erhobenen Befunde nicht mehr empfohlen.

Klassifizierung: 2.

The impact of closed versus open venous reservoirs on patient outcomes in isolated CABG surgery

Mahoney CB, Donnelly JE (1999) Proc Am Acad Cardiovasc Perfusion 20:94–96

Zielsetzung/Fragestellung. Welchen Einfluss hat die Perfusionstechnik während koronarer Bypasschirurgie auf das klinische Ergebnis der Operation und auf den damit verbundenen Kostenaufwand?

Material, Methoden, Intervention. Retrospektive Datenanalyse von insgesamt 1681 konsekutiven und isolierten Myokardrevaskularisationseingriffen, davon 616 mit offenem und 1065 mit geschlossenem Perfusionssystem. Keine Ausschlusskriterien.

Statistische Verfahren. t-Test, multiple lineare Regression.

Resultate. Die Verwendung eines offenen extrakorporalen Zirkulationssystems erwies sich als signifikanter und unabhängiger Vorhersageparameter für einen gesteigerten Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (1,90 gegenüber 2,33 Einheiten) und Gesamtverbrauch an Blutprodukten (Mehrbedarf von 3,8 Einheiten), sowie einem verlängerten Krankenhausaufenthalt (2,3 zusätzliche Tage). Weiterhin unterschieden sich folgende ergebnisrelevanten Daten signifikant zugunsten geschlossener Systeme: Lungenfunktion, postoperative Thrombozyten- und Erythrozytenzahl der Patienten und Erfordernis zur Verabreichung von Gerinnungsfaktoren.

Schlussfolgerungen. Aufbau, Technik und Durchführung der extrakorporalen Zirkulation, insbesondere die Verwendung eines offenen Kreislaufsystems während isolierter koronarer Bypassoperation haben im Vergleich mit geschlossenen Systemen einen negativen Einfluss auf das klinische Ergebnis der Myokardrevaskularisation und auf die dabei entstehenden Kosten.

Klassifizierung: 3.

Influence of two blood conservation techniques (cardiotomy reservoir versus cell-saver) on biocompatibility of the heparin coated cardiopulmonary bypass circuit during coronary revascularisation surgery

Borowiec JW, Bozdayi M, Jaramillo A, Nilson L, Venge P, Henze A (1997)
J Card Surg 12/3:190–197

Zielsetzung/Fragestellung. Beeinflusst die Technik der Blutrückgewinnung (Kardiotomiereservoir vs. Cellsaver) während koronarer Bypassoperationen Parameter der Biokompatibilität eines heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulationskreislaufts?

Material, Methoden, Intervention. Kontrollierte, prospektive, nichtrandomisierte Studie an jeweils acht elektiv operierten Koronarpatienten unter Verwendung eines komplett heparinbeschichteten EKZ-Systems mit unbeschichtetem Kardiotomiereservoir bzw. ohne Reservoir aber mit Cellsaver-einsatz.

Statistische Verfahren. ANOVA.

Resultate. In der Gruppe mit Kardiotomiereservoir kam es im Vergleich zu einer signifikant stärkeren Einschränkung der oxidativen Burst-Reaktion neutrophiler Granulozyten einhergehend mit einer erhöhten Freisetzung von granulozytärer Myeloperoxidase sowohl 3 als auch 20 Stunden nach Beendigung des Eingriffs.

Schlussfolgerungen. Heparinbeschichtete Systeme in Kombination mit einem unbeschichteten Kardiotomiereservoir im offenen System sind weniger biokompatibel hinsichtlich der Granulozytenaktivierung und Sauerstoffradikalbildung als vergleichbare geschlossene Systeme mit Cellsavereinsatz.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Die humorale und zelluläre Blutaktivierung während extrakorporaler Zirkulation wird vornehmlich durch materialabhängige Stimuli initiiert. Auf der Grundlage der wenigen Mitteilungen im Schrifttum zum Thema „offenes oder geschlossenes Perfusionssystem“ kann man schlussfolgern, dass die Verwendung eines offenen venösen Reservoirs während kardiopulmonalem Bypass in der Herzchirurgie die systemische Inflamationsreaktion steigern, zu verstärkter Hämolyse und postoperativem Blutverlust führen und damit den Transfusionsbedarf erhöhen kann. Offensichtlich findet diese Aktivierung im Kreislauf von Patienten, deren Blut einer größeren

körperfremden Oberfläche ausgesetzt wird, in verstärktem Maße statt. Darüberhinaus kommt es bei Verwendung eines offenen Reservoirs zu einem intensiven Blut-Luft-Kontakt und unvermeidlich zur Passage des akkumulierten Blutes durch das integrierte Filter. Infolgedessen resultiert bei Einsatz eines offenen Zirkulationssystems eine intensivere, materialabhängige Aktivierung. Diese Reaktion wird durch unterschiedliche Mengen an rückgewonnenem Kardiotomiesaugerblut, das nachweislich extreme Mengen an Mediatoren der humoralen und zellulären Aktivierung beinhaltet, zusätzlich beeinflusst. Die Technik des Cellsavings ermöglicht es, aktivierte und aktivierende Mediatoren dieser Inflammationsreaktion auszuwaschen und so den nachteiligen Effekt offener Systeme teilweise zu kompensieren.

Es muss in diesem Zusammenhang betont werden, dass Resultate umfangreicher, randomisiert und kontrolliert durchgeführter Studien nicht vorliegen. Die Vergleichbarkeit der verfügbaren Studien ist nur mit Einschränkungen gegeben, da neben gravierenden Unterschieden in der Zusammenstellung der EKZ-Komponenten (Oxygenatortyp, Beschichtung, Art des Pumpenantriebes, etc.) auch systemisch wirkende, antiinflammatorische Therapiestrategien wie Kortikoidgabe und Aprotininverabreichung in unterschiedlichen Dosierungen als störende Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen oder gar einen Vergleich ausschließen.

Die Auswahl des Systemtyps erfolgt häufig primär aus Gründen der Praktikabilität und des Bediener- und Nutzerkomforts. Zweifellos ermöglicht die Verwendung eines offenen Systems aufgrund eines geringeren Abstromwiderstandes eine effektivere venöse Drainage und damit eine bessere Entlastung des Herzens am kardiopulmonalen Bypass. Die Luftabscheidung im Perfusionssystem ist problemlos und effizient durchführbar. Geschlossene Systeme bieten in diesem Zusammenhang ein höheres Sicherheitsniveau, ermöglichen eher eine Reduktion des Vorfüllvolumens und gewährleisten eine mehr der natürlichen Physiologie entsprechende periphere Durchblutung.

Unter pathophysiologischer Sicht ist ohnehin das Ideal des geschlossenen Perfusionssystems anzustreben, dies umso mehr unter dem Aspekt neuerer Operations- und Perfusionsstrategien wie minimierter extrakorporaler Kreislauf und minimalinvasive Zugangswege mit z.T. aktiver venöser Drainage. Die Effektivität und Überlegenheit der geschlossenen gegenüber der offenen Reservoir- und Perfusionstechnik hinsichtlich klinisch wichtiger Endgrößen ist bislang nicht umfassend untersucht. Empfehlungen und Richtlinien lassen sich derzeit aus den verfügbaren Erkenntnissen nicht formulieren.

-
1. Bigi L, Ghelli N, Menghini A, Panzani I (1992) Design and principles of the extracorporeal circuit. In: Kay PH, ed. *Techniques in extracorporeal circulation*, 3rd ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, pp 33–41
 2. Butler J, Rocker G, Westaby S (1993) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55: 552–559
 3. Mehra AP, Akins A, Maisuria A, Glenville BE (1994) Air handling of five membrane oxygenators. *Perfusion* 9/5:357–362

4. Oeveren W, Dankert J, Wildevuur CRH (1997) Bubble oxygenation and cardiomyocyte suction impair the host defense during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 44:523–528
5. Tevaearai HT, Mueller XM, Horisberger J, Augstburger M, Bock H, Knorr H, von Segesser L (1998) In situ control of cardiomyocyte suction reduces blood trauma. *ASAIO J* 44/5:380–383
6. Philipp A et al. (1999) MECC ein minimiertes EKZ-System für ACB-Operationen am schlagenden Herzen. XXIII. Int. Fortbildungs- und Arbeitstagung der Dt. Gesellschaft für Kardiotechnik. Kongressband S 13–15

Gibt es eine wissenschaftliche Begründung für den Einsatz arterieller Filter bei Verwendung von Membranoxygenatoren?

G. MATHEIS

■ **Einleitung**

Bei der Anwendung des extrakorporalen Kreislaufs kommt es zur Entstehung und/oder Verschleppung einer Vielzahl von festen Partikeln und gasförmigen Substanzen. Dieses Geschehen findet während der gesamten extrakorporalen Zirkulationsphase statt, ist jedoch während bestimmter Zeiträume besonders ausgeprägt. In Abhängigkeit von Größe, Beschaffenheit und Entstehungsort können diese Partikel in die arterielle Strombahn des Systemkreislaufs oder in das Pulmonalisbett embolisieren.

Der zwischen Kardiotomiereservoir und Oxygenator geschaltete Dacronwollefilter von Swank leitete in den frühen sechziger Jahren etwa zeitgleich mit Patterson die Filteranwendung für die EKZ ein. Patterson hatte den Oxygenator als Emboliequelle erkannt und einen 25- μ -Filter für die arterielle Linie entwickelt [1], der allerdings für den Routineeinsatz noch nicht geeignet war.

In den siebziger Jahren wurde eine intensive Diskussion um die Auswirkungen der arteriellen Filter geführt. Diese Diskussion ist für die Bewertung arterieller Filter im Einsatz mit aktuellen Membranoxygenatoren weitgehend nicht mehr relevant, weil die zugrunde liegenden Resultate in Untersuchungen mit Bubbleoxygenatoren erzielt wurden [1, 2], die in Anbetracht ihrer höheren Embolierate vom Einsatz arterieller Filter stärker profitieren dürften. Die heute üblichen arteriellen Filter sind sog. Nylonnetzfilter mit einer Porengröße von 40 μ . Diese Porengröße stellt einen Kompromiss dar zwischen der Erfassung möglichst kleiner Emboli ohne Filtration von Blutzellen einerseits und akzeptablem Druckgradienten mit entsprechendem Blutflusswiderstand andererseits.

Die vorliegenden Untersuchungen befassen sich anhand von klinischen Endpunkten und Surrogatparametern zum einen mit dem Effekt arterieller Filter im Vergleich zur EKZ ohne solche Filter, zum anderen mit vergleichenden Untersuchungen zwischen Filtern unterschiedlicher Porengröße (20 μ vs. 40 μ).

Die Literatur wurde gesichtet im Hinblick auf die Beantwortung der Frage, ob der Einsatz von Filtern in der arteriellen Linie bei Verwendung heutiger Membranoxygenatoren generell empfohlen werden kann.

Filtertechnologie für die EKZ. Im extrakorporalen Kreislauf werden heute verschiedene Filter eingesetzt, deren Wirkungen z.T. in Wechselwirkung mit Filtern in der arteriellen Linie treten bzw. diese ergänzen. Auch wenn die übrigen Filtersysteme für den extrakorporalen Kreislauf nicht Gegenstand der vorliegenden Recherche sind, soll aus Gründen der Abgrenzung eine Auflistung dieser Filter erfolgen.

Sogenannte Prebypassfilter (Porengröße 0,2–ca. 5 μ) entfernen nichtbiologische, herstellungsbedingte Partikel [3] aus dem mit kristalloidem Priming gefüllten extrakorporalen System. Sie müssen wegen ihrer geringen Porengröße aus dem Blutstrom entfernt werden, bevor dem Priming Blut zugegeben wird oder der extrakorporale Kreislauf beginnt.

Der Filter im Kardiotomiereservoir kann entweder diesem vorgeschaltet oder integriert sein, um den venösen Rückfluss einschließlich Vent- und Kardiotomiesaugerflüssigkeit zu filtern (20–40 μ).

In der arteriellen Linie des extrakorporalen Kreislaufs wird in den meisten Zentren ein 40- μ -Filter verwendet. Diesen Filtertyp gibt es auch als Leukozytenfilter, um besonders die pathogenen aktivierten neutrophilen Granulozyten aus der Strombahn entfernen zu können. Die Leukozytenfiltration ist jedoch nicht Bestandteil der oben genannten Fragestellung.

Verschiedene Filtersysteme werden für kristalloide Kardioplegie (z.B. 0,2- μ -Filter) bzw. Blutkardioplegie (z.B. 40- μ -Filter) verwendet.

Gasfilter vor dem Oxygenator eliminieren bakterielle Kontamination und Staub- oder Metallpartikel, die aus Schläuchen, Gasflaschen und Sauerstoffleitungen bzw. -armaturen stammen.

Transfusionsfilter, die auch als Leukozytenfilter ausgebildet sein können (40–170 μ), entfernen Thromben und Aggregate aus dem transfundierten Blut bzw. aus Blutprodukten.

Eine neue Variante von Filtern wird derzeit klinisch getestet und vermag nach temporärer intraaortaler Platzierung durch einen Port in der Aortankanüle oder durch kanülenunabhängige Platzierung in die arterielle Strombahn fortgeschwemmte Partikel zu eliminieren, welche aus der Aorta ascendens und dem linken Herzen stammen (EmbolX-Filter).

■ Literatur zur Frage

Arterial line filtration during cardiopulmonary bypass. Neurologic, neuropsychologic and hematologic studies

Aris A, Solanes H, Camara ML, Junque C, Escartin A, Caralps JM (1986)
J Thorac Cardiovasc Surg 91(4):526–533

Zielsetzung/Fragestellung. Die Studie will klären, ob kleinporige (20 μ) arterielle Filter neurologische und neuropsychologische Folgen („Wechslermemory“ und „adult intelligence scale“) des extrakorporalen Kreislaufs re-

duzieren können oder Einfluss auf Thrombozytenzahl, Hb oder Gesamtprotein im Blut haben.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Kontrollierte randomisierte prospektive Studie an 100 elektiven herzchirurgischen Patienten. Jeweils 50 Patienten wurden ohne arteriellen Filter bzw. mit einem 20 μ Nylonnetzfilter in der arteriellen Linie behandelt. EKZ mit Bubbleoxygenator.

Statistische Verfahren. ANOVA („analysis of variance“) diente zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den unabhängigen Gruppen, während der gepaarte-t-Test für Vergleiche innerhalb der Gruppen verwendet wurde. Der chi-quadrat-Test wurde wenn erforderlich mit Yates-Korrektur eingesetzt. Für die Vorhersage von Ergebnissen wurde die iterative multiple Korrelationsanalyse eingesetzt. Signifikanzniveaus wurden mit dem F-Test bestimmt.

Resultate. In keinem der oben genannten Endpunkte fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die neurologischen und neuropsychologischen Endpunkte waren dagegen mit der Bypasszeit korreliert.

Schlussfolgerungen. Der Einsatz eines arteriellen Filters wird aufgrund der Ergebnisse als ineffektiv abgelehnt.

Klassifizierung 3.

**Serum S-100 protein concentration after cardiac surgery:
a randomized trial of arterial line filtration**

Taggart DP, Bhattacharya K, Meston N, Standing SJ, Kay JD, Pillai R, Johnson P, Westaby S (1997) Eur J Cardiothorac Surg 11(4):645–649

Zielsetzung/Fragestellung. Es soll die Frage geklärt werden, ob arterielle Filter, zusammen mit Membranoxygenatoren verwendet, den zerebralen Schaden durch den extrakorporalen Kreislauf vermindern können.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Kontrollierte prospektive randomisierte klinische Studie an 40 ACB-Patienten. Jeweils 20 Patienten wurden ohne arteriellen Filter bzw. mit einem heparinbeschichteten 43- μ -Nylonnetzfilter (COBE sentry) in der arteriellen Linie behandelt. Die Operationen wurden mit intermittierender Aortenklammung bei 34 °C durchgeführt. Neurologische Untersuchung und sequentielle Bestimmungen von S-100-Protein im Serum dienten als Marker der zerebralen Schädigung.

Statistische Verfahren. Vergleiche zwischen den Gruppen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Zahl der Patienten mit erhöhten S-100-Konzentrationen in den 2 Gruppen wurde mit dem Fisher-Exakttest verglichen.

Resultate. Klinisch neurologisch zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. In der nicht mit arteriellem Filter behandelten Gruppe zeigten signifikant mehr Patienten erhöhte S-100-Konzentrationen 5 und 24 h postoperativ.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schließen aus ihrer Arbeit, dass arterielle Filter zerebrale Folgen des Eingriffs mit HLM vermindern aber nicht beseitigen.

Anmerkung. Die Stichprobengröße war für die groben neurologischen Endpunkte zu klein. S100 wurde mit dem älteren Test (IRMA) bestimmt, mit dem sensitiveren luminometrischen S-100-Test stellt sich a) der zeitliche S-100-Verlauf in aktuellen Studien anders dar und b) zeigen fast alle Patienten nach HLM mit der neuen Methode einen S-100-Anstieg bis 1–6 h nach Operation.

Klassifizierung 3.

Magnetic resonance imaging of the brain before and after open heart operations

Sellman M, Hindmarsh T, Ivert T, Semb BK (1992) Ann Thorac Surg 53(5):807–812

Zielsetzung/Fragestellung. Die vorliegende Studie sollte die Rate der im MRT erfassbaren zerebralen Komplikationen nach ACB-Operation untersuchen und klären, ob der Oxygenatortyp und/oder der Einsatz eines arteriellen Filters diese beeinflusst.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive Studie an 29 erwachsenen männlichen ACB-Patienten unter 70 Jahren. 9 Patienten erhielten einen Bubbleoxygenator ohne arteriellen Filter, 10 Patienten wurden mit einem Bubbleoxygenator mit arteriellen Filter und die verbleibenden 10 Patienten mit einem Membranoxygenator ohne arteriellen Filter behandelt. Vor und 1 Woche nach ACB-Operation wurde eine Magnetresonanztomographie des Gehirns durchgeführt.

Statistische Verfahren. Der gepaarte Student-t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test wurden zum Vergleich zwischen 2 Gruppen verwendet. Der nicht-parametrische einseitige Kruskal-Wallis-Test wurde für 3 Gruppenvergleiche benutzt. Diskrete Variable wurden mit dem Fisher-Exakttest analysiert.

Resultate. MRT-Marker wie Vorderhornindizes, bikaudale Durchmesser und Weite des dritten Ventrikels unterschieden sich weder zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Oxygenatortyp noch bezüglich der Ver-

wendung eines arteriellen Filters. Signifikante klinisch-neurologische Unterschiede wurden ebenso nicht beobachtet, jedoch erlitten 2 Patienten, die mit Bubbleoxygenator behandelt wurden (1 mit, 1 ohne arteriellen Filter) einen zerebralen Insult.

Schlussfolgerungen. Embolische Ereignisse können auch bei Einsatz eines arteriellen Filters vorkommen, aber die Stichprobengröße war zu gering, um einen Unterschied zwischen den Oxygenatortypen bzw. einen Effekt des arteriellen Filters nachzuweisen.

Anmerkung. Zwei Jahre nach der Veröffentlichung dieser Arbeit konnten Harris und Mitarbeiter in „The Lancet“ frühpostoperative Hirnödeme bei einem vergleichbaren Patientengut zeigen. Ein zusätzlicher Untersuchungszeitpunkt unmittelbar postoperativ wäre zwar logistisch schwierig, aber zumindest bezüglich passagerer Veränderungen aussagekräftig.

Klassifizierung: 3.

Events related to microembolism during extracorporeal perfusion in man: effectiveness of in-line filtration recorded by ultrasound

Loop FD, Szabo J, Rowlinson RD, Urbanek K (1976) Ann Thorac Surg 21(5):412–420

Zielsetzung/Fragestellung. Die Studie diente zur Untersuchung der Effektivität von 4 in Porengröße und Aufbau verschiedenen Filtern ohne oder mit zusätzlicher Anwendung von Kardiotomiefiltern bezüglich der Emboliecounts distal des Filters und hämatologischer und klinischer Variablen.

Material, Methoden und Intervention. Studiendesign: In 60 ACB-Patienten wurden 4 arterielle Filter untersucht, indem ein Ultraschalltransducer (5 MHz) in der arteriellen Linie proximal und distal des arteriellen Filters installiert wurde, welcher kontinuierlich die Emboliecounts $>80 \mu$ (Detektionslimit) erfasste. Thrombozyten- und Leukozytenzahl sowie Hb und Blutgase wurden präoperativ, am Ende und am Morgen nach der Operation erfasst.

Die 4 Filter waren 1) ein 40- μ -Polyesternetzfilter, 2) ein 27- μ -Polyesterurethanfilter, 3) ein 20- μ -gewebter Nylonnetzfilter und 4) ein Dacron-wool-Filter. Jede Gruppe war unterteilt in Patienten mit und eine Subgruppe ohne Kardiotomiefilter. Alle Patienten wurden mit dem gleichen Bubbleoxygenator behandelt (Travenol 6LF).

Statistische Verfahren. Daten als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben, keine ersichtliche Anwendung vergleichender statistischer Verfahren.

Resultate. Emboliecounts waren während bestimmter Interventionen (Kanülieren, Öffnen der Aortenklammer etc.) vermehrt. Alle untersuchten Filter verminderten die proximal des Filters gemessenen Counts. 20- μ -Nylonnetzfilter und Dacron-wool-Filter reduzierten die Counts um >90%. Postoperative Beatmungsprobleme, diffuse pulmonale Flüssigkeitseinlagerung oder eingeschränkte Oxygenierung wurden nicht beobachtet. Ein zusätzlicher Filter im Kardiotomiereservoir führte zu keiner signifikanten Reduzierung der Counts distal des arteriellen Filters.

Schlussfolgerungen. Trotz fehlender heutiger Standards genügender statistischer Auswertung zeigt die Studie, dass die verschiedenen Filter mit graduellen Unterschieden zwischen 75% (Polyesterurethan) und 99% (Dacron-wool) der vor dem Filter gemessenen Emboliecounts eliminieren.

Klassifizierung: 3.

Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in man: effect of arterial filtration

Henriksen L, Hjelms E (1986) Thorax 41(5):386–395

Zielsetzung/Fragestellung. Die vorliegende Studie sollte klären, ob arterielle Filter die zerebrale Überperfusion während EKZ vermeiden können.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Bei 39 herzchirurgischen Patienten wurden zerebrale Blutflussmessungen vorgenommen (intraarterielle Injektion von Xenon 133 in die rechte A. carotis communis oder interna, Erfassung über NaI-Kristall rechts parietal). 10 Patienten erhielten einen 20- μ -Filter (Johnson), 11 einen 40- μ -Filter (PALL) und 18 Patienten wurden ohne arteriellen Filter behandelt.

Statistische Verfahren. Kruskal-Wallis-Test

Resultate. Der zerebrale Gesamtblutfluss in allen Patientengruppen stieg während EKZ signifikant an. Sowohl 20- μ - als auch 40- μ -Filter gingen mit geringerem zerebralem Blutfluss einher als in ohne Filter behandelten Patienten, sie konnten dadurch nur das Ausmaß der Hyperämie begrenzen, diese aber nicht vermeiden. Die zerebrale Autoregulation blieb von beiden arteriellen Filtertypen unbeeinflusst.

Schlussfolgerungen. Der Anstieg des zerebralen Blutflusses während EKZ wird auf die Kombination von erhöhtem $p\text{CO}_2$ und diffuser Mikroembolisation zurückgeführt. Dies kann durch beide eingesetzten arteriellen Filter in gleicher Weise signifikant limitiert werden.

Klassifizierung: 3.

The effect of a nylon mesh blood filter in the arterial line during extracorporeal circulation

Bergdahl L, Bjork VO (1980) Scand J Thorac Cardiovasc Surg
14(3):263–266

Zielsetzung/Fragestellung. Die Studie sollte klären, ob Veränderungen von Thrombozyten-, Hämoglobin-, oder Hämatokritwerten oder neurologische Komplikationen durch arterielle Filter verringert werden können.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 80 Patienten, die sich verschiedenen herzchirurgischen Eingriffen unterzogen, wurden nicht randomisiert mit (40 Pat.) bzw. ohne (40 Pat.) arteriellen Filter (20- μ -Intersept-Nylonnetzfilter) behandelt. Ein Shiley-Bubbleoxygenator wurde eingesetzt.

Statistische Verfahren. Nicht angegeben, Mittelwerte sind ohne Standardabweichung oder -fehler angegeben. Signifikanzangaben „ $p < 0,05$ “ werden gemacht.

Resultate. Der Drainageblutverlust in den ersten 24 h postoperativ war ohne Filter mit 361 ml/m² KOF signifikant geringer als in der Gruppe mit Filter (414 ml). Ein Patient mit Filter verstarb im „low output“. Je ein Patient pro Gruppe hatte eine verzögerte Aufwachphase, jeweils ohne fokale neurologische Ausfälle. Hämatokrit, Hb und Leukozytenzahl am Ende der EKZ und 1 sowie 24 h postoperativ waren nicht signifikant unterschiedlich. Nach 1h EKZ war die Thrombozytenzahl mit $55,8 \times 10(9)/l$ mit Filter signifikant niedriger als ohne Filter ($80,4 \times 10(9)/l$). Dieser Unterschied war 1 und 24 h nach dem Eingriff jedoch nicht mehr festzustellen.

Schlussfolgerungen. Die Autoren sehen aufgrund ihrer Daten keine Indikation zur Anwendung eines arteriellen Filters.

Anmerkung. Zu kleine inhomogene Gruppen, um diese Empfehlung zu treffen, insbesondere in Bezug auf die relativ groben klinisch-neurologischen Endpunkte. Die geringere Thrombozytenzahl mit arteriellem Filter ist unter dem Aspekt, dass a) ein Bubbleoxygenator eingesetzt wurde und b) der Filter nicht dem heute üblichen Standard entsprach, nicht auf aktuelle Oxygenatortechnologie übertragbar.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Bei der Verwendung der Daten aus Studien zur Anwendung arterieller Filter in der arteriellen Linie des extrakorporalen Kreislaufs sind nach unserer Recherche folgende Probleme zu berücksichtigen:

1. Die frühen Studien zum Einsatz arterieller Filter stammen aus der Bubbleoxygenatorära und die daraus gewonnenen Daten sind nicht ohne weiteres auf die Kombination arterieller Filter mit Membranoxygenatoren aktueller Bauart zu übertragen.
2. Zahlreiche aktuelle Studien befassen sich mit der Anwendung von Leukozytenfiltern in der arteriellen Linie. Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Untersuchungen um den Pall-LG-6-Filter. Diese Studien verdienen neben der Evaluierung konventioneller arterieller Filter Beachtung, müssen jedoch gesondert evaluiert werden, da sie einen zusätzlichen Präventionsansatz zur Leukozytenpathogenität an der HLM darstellen und damit über die weniger selektive Partikelfiltration konventioneller Filter hinausgehen.
3. Zusammen mit Filtern im arteriellen Schenkel werden weitere Filter im extrakorporalen Kreislauf eingesetzt, welche ggf. die Wirkung der arteriellen Filter ergänzen oder beeinflussen können. Dazu zählen Filter im Kardiotomiereservoir, Filter (auch Leukozytenfilter) für die Blutkardioplegie, und Transfusionsfilter verschiedener Bauart. Zu erwähnen sind ebenfalls die Prebypassfilter, welche eine andere Partikelgröße und -qualität erfassen sollen.

Die gesichteten Studien erlauben keine eindeutige Empfehlung der Anwendung arterieller Filter zusammen mit den aktuell eingesetzten Membranoxygenatoren. In Evidenzklasse I lässt sich keine der gesichteten Arbeiten einordnen. Dies bedeutet, dass es zwar anhand einzelner Parameter Hinweise auf Vorteile für einen Filter in der arteriellen Linie gibt, aber groß angelegte Studien mit klinischen Endpunkten („evidence-level“ I oder II) insbesondere mit heutiger Oxygenator- und Filtertechnik nicht zur Verfügung stehen. Die Arbeit von Bergdahl und Bjork dokumentiert in Abwesenheit des arteriellen Filters sogar höhere postoperative Thrombozytenzahlen und einen signifikant niedrigeren Drainageblutverlust in den ersten 24 h nach dem Eingriff. Der von Henriksen und Hjelms beschriebene geringere Anstieg des zerebralen Blutflusses bei Anwendung arterieller Filter geht nicht mit einem klinisch-neurologischen oder neuropsychologischen Benefit einher. Auch die von Loop und Kollegen dokumentierte Verringerung der Emboliecounts über den arteriellen Filter beweist keine klinischen Vorteile des arteriellen Filters. Die Arbeit von Taggart und Kollegen zeigt, dass postoperativ in der nicht mit arteriellem Filter behandelten Gruppe signifikant mehr Patienten erhöhte S-100-Konzentrationen aufwiesen. Dies wird jedoch nicht von einem klinischen Korrelat begleitet. Zudem ist die Selektivität von S100 als zerebraler Schadensmarker nach Operationen mit HLM umstritten.

Die Frage, ob ein 20- μ - oder ein 40- μ -Filter bevorzugt werden soll, ist wissenschaftlich ebenfalls unbeantwortet, da auch zu dieser Frage qualitativ und von der Stichprobengröße ausreichende Studien nicht vorliegen.

Die Tatsache, dass eine von der großen Mehrheit der Zentren eingesetzte Technologie wie der arterielle Filter zwar oft in relativ kleinen Stichproben

untersucht, aber wissenschaftlich nicht mit hinreichenden klinischen Daten hinterlegt ist, erscheint für viele Medizinprodukte und Techniken zur EKZ bezeichnend. Sie belegt die Notwendigkeit multizentrischer Studien mit klinischen Endpunkten. Das Fehlen solcher Studien mag zum Teil mit der großen Vielfalt der Perfusions-, Myokardprotektions- und Operationstechniken erklärt werden.

-
1. Patterson RH, Twichell JB (1971) Disposable filter for microemboli. JAMA 1:76–80
 2. Guidoin R, Laperche Y, Martin L, Aawad J, Winchester J (1976) Disposable filters for microaggregate removal from extracorporeal circulation. J Cardiovasc Thorac Surg 4: 502–516
 3. Gaillard D, Barthelmy R, Bouilhac M (1984) Particulate Contamination of Priming Solutions and their Manipulations. CECEC (abstract), 65–67

Welche Auswirkungen hat die intraoperative Autotransfusion von extravasalem Blut im Rahmen von Operationen mit kardiopulmonalem Bypass?

W. REENTS, J. BABIN-EBELL

■ **Einleitung**

Die intraoperative Rückgewinnung von Blut bei herzchirurgischen Eingriffen ist ein Teil des perioperativen Managements zur Einsparung von Fremdblut. Weitere Maßnahmen beinhalten die präoperative Eigenblutspende, Hämodilution, die Entnahme von autologem Blut vor EKZ-Beginn und postoperativ die Retransfusion des Drainageblutes. Bei vollständiger Antikoagulation während der EKZ ist es gängige Praxis, das Blut, welches sich in Perikard und Pleura ansammelt, mit dem Kardiotomiesauger abzusaugen und in das venöse Reservoir einzuleiten. Unter dem Aspekt der Biokompatibilität der EKZ wird die intraoperative Retransfusion von einigen Gruppen kritisch betrachtet, da durch den Kontakt des Blutes mit Luft und Perikard sowie durch die mechanische Beanspruchung der Kardiotomiesaugung eine Aktivierung biologischer Systeme zu erwarten ist.

■ **Literatur zur Frage**

Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood

Reents W, Babin-Ebell J, Misoph M, Schwarzkopf A, Elert O (1999) Ann Thorac Surg 68(1):58–62

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Einflusses zweier Autotransfusionssysteme (Kardiotomiesauger; Haemonetics „cell-saver“) auf proinflammatorische Zytokine, Hämostaseparameter, Hämolyse und bakterielle Kontamination bei der intraoperativen Blutrückgewinnung.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive Studie bei 10 konsekutiven Patienten.

Patientenkollektiv: 10 Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz unterziehen mussten.

Parameter: Bestimmung von IL-6, IL-8, TNF- α , TAT, PAP, CD62-positiven Thrombozyten, freiem Hb sowie mikrobiologische Untersuchungen aus dem mittels „cell-saver“ gewonnenen Blut. Entnahme von Blutproben aus der systemischen Zirkulation im Operationsverlauf (bei Narkoseeinleitung, nach Öffnen der Aortenklemme, nach Protamingabe), aus dem Kardiotomiesaugerschlauch (nach Öffnen der Aortenklemme) sowie aus dem mittels „cell-saver“ gewonnenen Blut vor und nach Aufbereitung.

Statistische Verfahren. Verglichen wurden die zeitgleich entnommenen, medianen Werte aus der systemischen Zirkulation und aus dem Kardiotomiesaugerschlauch mittels Wilcoxon-Rangsummentest, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

Resultate. Es zeigten sich hochsignifikant höhere Konzentrationen von IL-6, TNF- α , TAT, fHb ($p=0,005$), signifikant höhere Konzentrationen von IL-8 ($p=0,017$) und PAP ($p=0,022$) in dem durch die Kardiotomiesaugung gewonnenen Blut; kein Einfluss auf die prozentuale Expression von CD62 auf den Thrombozyten. Die Konzentrationen von IL-6, TNF- α und PAP waren nach Aufbereitung des Cell-saver-Blutes im Referenzbereich, die Konzentrationen von IL-8, TAT und fHb lagen nach Aufbereitung oberhalb des Referenzbereiches. Nach Aufbereitung waren in 9 von 10 Proben Bakterien nachweisbar, die Keimzahl war jedoch gering ($<10/\text{ml}$).

Schlussfolgerungen. Die Rückgewinnung von Blut mit der Kardiotomiesaugung führt zur verstärkten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, vermehrter Aktivierung von Gerinnung und Fibrinolyse und vermehrter Hämolyse → zurückhaltender Einsatz der Kardiotomiesaugung. Rückgewinnung und Aufbereitung des Blutes führt zur Normalisierung von einigen, jedoch nicht allen Parametern bei hoher Rate bakterieller Kontamination → alternativer Einsatz des „cell-savers“ zumindest fragwürdig.

Klassifizierung: 3.

Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis

de Haan J, Boonstra PW, Monnick SHJ, Ebels T, van Oeveren W (1995)
Ann Thorac Surg 59:901–907

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss intraoperativer Blutrückgewinnung auf Hämostase, Drainageblutverlust und Gabe von Blutprodukten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert. Intraoperativ Absaugen des Blutes mit Kardiotomiesauger in ein separates Reservoir. In der einen Gruppe (I; $n=19$) Retransfusion dieses Blutes über

das venöse Reservoir, in der zweiten Gruppe (II; $n=21$) Zurückhalten dieses Blutes.

Patientenkollektiv: 40 Patienten (CABG) mit Bypasszeit < 120 min.

Parameter: Bei je 6 Patienten/Gruppe Entnahme von Blutproben vor EKZ-Beginn, vor und nach Lösen der Aortenklemme, nach Retransfusion des abgesaugten Blutes und nach Protamingabe; zudem Probenentnahme aus abgesaugtem Blut nach Lösen der Aortenklemme; Bestimmung von TAT, FbDP, t-PA und freiem Hb. Messen der intraoperativ abgesaugten Blutmenge, Drainageblutverlust und Fremdblutgabe innerhalb 24 h.

Statistische Verfahren. Vergleich beider Gruppen mittels Mann-Whitney-Test für nicht verbundene Stichproben, Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Resultate. Gruppen vergleichbar bezüglich demographischer Daten, Anzahl der Anastomosen/Verwendung A. mammaria, EKZ- und Aortenabklemmzeit; mittleres intraoperativ abgesaugtes Blutvolumen ebenfalls vergleichbar (I: 842 ml; II: 780 ml). Gabe von Fremdblut: in Gruppe I bei 13 von 19 Patienten (im Mittel 513 ml), in Gruppe II bei 9 von 21 Patienten (im Mittel 414 ml); Unterschied nicht signifikant; signifikant höherer Drainageblutverlust in der Retransfusionsgruppe (I: 822 ml; II: 611 ml; $p < 0,05$). Signifikant höhere Konzentrationen von TAT ($p < 0,01$), FbDP ($p < 0,05$) und fHb ($p < 0,05$) in Gruppe I direkt nach Retransfusion und auch noch nach Protamingabe; signifikant höhere Konzentrationen von t-PA ($p < 0,05$) direkt nach Retransfusion.

Schlussfolgerungen. Das intraoperative Zurückhalten eines Blutvolumens von ca. 800 ml führt nicht zu einer Erhöhung, sondern eher zu einer Verminderung des Bedarfs an Fremdblut und zu einem signifikant vermindernden Blutverlust über die Drainagen. Die intraoperative Retransfusion bewirkt erhöhte Konzentrationen von TAT, FbDP, fHb und kurzzeitig von t-PA. Der Anstieg von TAT, FbDP und t-PA ist hierbei höher, als rechnerisch durch die Gabe des entsprechenden Volumens zu erwarten wäre. Daher wird eine aktive Alteration der Hämostase durch die Retransfusion des abgesaugten Blutes vermutet.

→ Intraoperativ gewonnenes Blut sollte entweder verworfen oder vor Retransfusion aufbereitet werden.

Klassifizierung: 2.

Cardiotomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass

Brooker RF, Brown WR, Moody DM, Hammon JW Jr, Reboussin DM, Deal DD, Ghazi-Birry HS, Stump DA (1998) *Ann Thorac Surg* 65(6):1651–1655

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss verschiedener Komponenten der Herz-Lungen-Maschine auf das Auftreten von zerebralen Lipidembolien

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Tierexperimentelle Untersuchung an Hunden. Aufteilung in 4 Gruppen: Gruppe I (n=3): Rechts-herzbypass; Gruppe II (n=2): kardiopulmonaler Bypass der unteren Extremitäten (venöse Kanülierung rechter Vorhof, arterielle Kanülierung A. femoralis, Abklemmen der Aorta descendens auf Zwerchfellhöhe → 50% des venösen Rückstromes über HLM in A. femoralis); Gruppe III (n=3): hypothermer (25°C) kardiopulmonaler Bypass; Gruppe IV (n=5): hypothermer CPB mit Kardiotomiesauger, künstliche Verletzung von Interkostalgefäßen und Retranfusion des abgesaugten Blutes.

Für alle Gruppen: Bypassdauer 60 min, arterieller 25-µm-Filter, ACT > 400 sec, pH und pCO₂-Management mittels α-Stat-Verfahren; nach 60 min Töten der Tiere, histologische Untersuchung der Gehirne hinsichtlich der Dichte an dilatierten Arteriolen und Kapillaren („small capillary and arterial dilatations“ SCAD) in definierter Fläche.

Statistische Verfahren. Gruppenunterschiede wurden mittels t-Test für unverbundene Stichproben bestimmt.

Resultate. In Gruppe IV signifikant höhere Dichte an SCADs bei großer Varianz der Werte (Gruppe IV im Mittel 46,5 SCADs/cm² vs 0,8–4,5 SCADs/cm² in Gruppen I–III; Varianz der Werte in Gruppe IV von 7,8–72,3 SCADs/cm²).

Schlussfolgerungen. Wenn SCADs zerebrale arterielle Mikroembolien widerspiegeln, ist die Retransfusion von Blut mit der Kardiotomiesaugung eine wesentliche Quelle dieser lipidhaltigen Mikroembolien. Durch einen 25-µm-Filter lassen sich diese Embolien nicht ausreichend verhindern.

Klassifizierung: 4.

■ Zusammenfassung

Der Einfluss der Kardiotomiesaugung wurde in einigen kleinen klinischen Studien untersucht. In dem mit dem Kardiotomiesauger abgesaugten Blut wurden höhere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine sowie

erhöhte Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Hämolyseparameter im Vergleich zur systemischen Zirkulation nachgewiesen (Reents et al. 1999). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der Kontakt des Blutes zu Luft und Gewebe sowie der nachfolgende mechanische Stress durch das Absaugen diese Aktivierung des Blutes verursacht. Nach Aufbereitung des Blutes vor Retransfusion mit einem „cell-saver“ wurden eine besser erhaltene Funktionsfähigkeit von Granulozyten für die Freisetzung freier Sauerstoffradikale sowie eine verringerte Granulozytenaktivierung beobachtet [1]. In einer weiteren Arbeit, die Zentrifugal- und Rollerpumpen miteinander verglich, wurde die Rückgewinnung von Blut mit der Kardiotomiesaugung als hauptsächliche Quelle für freies Hämoglobin in der systemischen Zirkulation angesehen [2]. *De Haan et al.* (1995) konnten zeigen, dass der Verzicht auf die Retransfusion des intraoperativ abgesaugten Blutes zu einer Verbesserung der Hämostase mit niedrigerem Drainageblutverlust sowie niedrigeren Konzentrationen von Gerinnungs- und Fibrinolyseparametern führt. Bei einem intraoperativ abgesaugten Blutvolumen von ca. 800 ml führte der Verzicht auf die Retransfusion dieses Blutes nicht zu einer vermehrten, sondern eher verminderten Gabe von Fremdblut. Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Studie die Rate von Patienten, die keine Blutprodukte erhielten, mit 45% relativ gering war. In einer tierexperimentellen Untersuchung führte die Retransfusion intraoperativ mit der Kardiotomiesaugung gewonnenen Blutes histologisch zu einer größeren Dichte an zerebralen kapillären Dilatationen (*Moody et al.* 1998). Diese intrazerebralen Erweiterungen von kleinen Arteriolen und Kapillaren wurden erstmals von *Moody et al.* [3, 4] bei obduzierten, nach Herzoperationen verstorbenen Patienten beschrieben. Als Ursache für diese Veränderungen wurden lipidhaltige Mikroembolien angesehen. In einigen Arbeiten führte die Aufbereitung des intraoperativ abgesaugten Blutes vor Retransfusion zu einer Reduktion von S-100- β im Serum (als Marker für eine zerebrale Schädigung) bei Patienten mit einer koronaren Bypassoperation [5, 6]. Die Konzentration von S-100- β in dem mediastinalen Blut war deutlich erhöht, sodass erhöhte Konzentrationen von S-100- β nach Herzoperationen mit Einsatz der Kardiotomiesaugung nicht notwendigerweise Hinweis auf eine zerebrale Schädigung sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die direkte Retransfusion von Blut mittels der Kardiotomiesaugung potentiell negative Auswirkungen auf verschiedene Surrogatparameter (inflammatorische Reaktion, Hämostase, Hämolyse, Drainageblutverlust, Mikroembolien) hat. Die Aufbereitung des Blutes vor Retransfusion erscheint als eine Möglichkeit zur Verbesserung dieser Parameter. Ob damit ein klinisch bedeutsamer Vorteil hinsichtlich Morbidität/Mortalität und bezüglich der Gabe von Blut und Blutprodukten zu erreichen ist, lässt sich aufgrund fehlender größerer Studien nicht sagen. Ein genereller Verzicht auf die Kardiotomiesaugung erscheint nicht sinnvoll, da im Falle einer intraoperativ auftretenden, massiven Blutung die direkte, unverzügliche Retransfusion des Blutes unter Umständen lebensrettend ist. Auch bei größeren Blutmengen wäre bei vollständigem Verzicht

auf die Retransfusion dieses Blutes mit hoher Wahrscheinlichkeit die vermehrte Gabe von Fremdblut zu erwarten. Aufgrund der bisherigen Daten erscheint ein zurückhaltender Einsatz der Kardiotomiesaugung mit dem Verzicht auf das Absaugen kleinerer Blutmengen sinnvoll.

-
1. Borowiec JW, Bozdayi M, Jaramillo A, Nilsson L, Venge P, Henze A (1997) Influence of two blood conservation techniques (cardiotomy reservoir versus cell-saver) on biocompatibility of the heparin coated cardiopulmonary bypass circuit during coronary revascularization surgery. *J Card Surg* 12(3):190–197
 2. Hansbro SD, Sharpe DA, Catchpole R, Welsh KR, Munsch CM, McGoldrick JP, Kay PH (1999) Haemolysis during cardiopulmonary bypass: an in vivo comparison of standard roller pumps and centrifugal pumps. *Perfusion* 14(1):3–10
 3. Moody DM, Bell MA, Challa VR, Johnston WE, Prough DS (1990) Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol* 28:477–486
 4. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C (1995) Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 59:1304–1307
 5. Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Backstrom M, Bergh C, Blomquist S (1999) S 100- β after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg* 68:2202–2208
 6. Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J (2000) The effect of cardiotomy suction on the brain injury marker S 100- β after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 69:847–850

Kapitel 2: Vorbereitung der EKZ

Vorsitz: P. Feindt, U. Boeken

Welche Art von Volumen und welche Menge sollte zwischen der Narkoseeinleitung und dem Beginn der EKZ verabreicht werden?

S. CHRISTIANSEN, P. FEINDT

■ Einleitung

Die Volumentherapie ab Narkoseeinleitung bis zum Beginn der EKZ ist in allen Kliniken in ein Gesamtkonzept eingebunden und kann deshalb nicht isoliert betrachtet werden. Sowohl die Art (freie Flüssigkeit, Kolloide usw.) als auch die Menge ist von vielen Faktoren abhängig (Art der Erkrankung, Nierenfunktion, Hb, Narkoseverfahren etc.) und muss im Einzelfall variiert werden. Gleichzeitig bestehen enge kausale Zusammenhänge dieses Managements zu der gesamten perioperativen Phase (Hämodynamik, Flüssigkeitsbilanz, Mikrozirkulation).

■ Literatur zur Frage

Kardiorespiratorische und mikrozirkulatorische Effekte nach Volumenersatz mit einer neuen Hydroxyethylstärkepräparation

Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Ballesteros M, Zeiler D, Dapper F, Hempelmann G (1992) *Anaesthesist* 41(6):316–323

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich zweier 10-%-Hydroxyethylstärkelösungen (MG 130 000 und 200 000) in Bezug auf kardiorespiratorische und mikrozirkulatorische Effekte.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie mit insgesamt 45 Patienten, die zu einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation anstanden, angeordnet in 3 Gruppen mit je 15 Patienten; die Zuordnung erfolgte nach dem PCWP.

Im Rahmen von elektiven aortokoronaren Bypassoperationen mit HLM wurden 3 Gruppen gebildet:

Gruppe 1: Applikation von 10-%-HAES-Lösung (MG 130 000) innerhalb von 20 min zur Verdoppelung des PCWP;

Gruppe 2: Applikation von 10-%-HAES-Lösung (MG 200 000) innerhalb von 20 min zur Verdoppelung des PCWP;

Gruppe 3: Kontrollgruppe ohne zusätzliche Volumenapplikation.

Zielparameter. Hämodynamik, BGA, Flüssigkeitsbilanz, Nitro-, Katecholaminverbrauch, Mikrozirkulationsmessungen mittels Laser-Doppler-Flowmeter.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse, Scheffe-Test, Kruskal-Wallis-Test.

Resultate. Die Flüssigkeitsbilanz während der EKZ war in den Gruppen 1 und 2 negativ, in der Kontrollgruppe dagegen positiv ($p < 0,01$).

Der „cardiac index“ (CI) und die Plasmaviskosität stieg in den Gruppen 1 und 2 signifikant an, der SVR (peripherer Widerstand) fiel hier signifikant ab. Die Mikrozirkulation stieg in Gruppe 2 am deutlichsten an ($p < 0,05$); hier waren auch alle anderen Unterschiede ausgeprägter und hielten am längsten an. Alle anderen gemessenen Parameter zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerungen. Die länger anhaltende volumenstabilisierende Wirkung sowie die verbesserte Mikroperfusion lassen die HAES-200-Lösung im Vergleich zur HAES-130-Lösung von Vorteil erscheinen.

Anmerkung. Insgesamt jedoch ist die Studie aufgrund des Ansatzes und der Methodik von nur sehr eingeschränkter Aussagefähigkeit.

Klassifizierung: 2.

Hyperosmolarer Volumenersatz in der Herzchirurgie

Boldt J, Zickmann B, Thiel A, Herold C, Dapper F, Hempelmann G (1990) Anaesthesist 39(8):412–419

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich einer hypertonen NaCl-HAES-Lösung mit einer 6%-HAES-200-Lösung.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie an 90 Patienten.

Im Rahmen von elektiven aortokoronaren Bypassoperationen mit HLM wurden - präoperativ randomisiert - 9 Gruppen mit je 10 Patienten gebildet, bei denen vor, während oder nach EKZ zur Verdoppelung des PCWP entweder

NaCl-HAES-Lösung,

HAES-Lösung (MG 200 000) oder

als Kontrollgruppen, kein zusätzliches Volumen verabreicht wurde.

Zielparameter. Hämodynamik, Flüssigkeitsbilanz, Nitro-, Katecholaminverbrauch.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse, Scheffe-Test.

Resultate. Die Flüssigkeitsbilanz bei der NaCl-HAES-Gruppe war negativ, in den beiden anderen Gruppen positiv. Der CI stieg in der NaCl-HAES-Gruppe am ausgeprägtesten mit der längsten Wirkung, der SVR fiel sowohl in der NaCl-HAES-Gruppe als auch in der HAES-Gruppe signifikant ab. Der Perfusionsdruck während der EKZ fiel nach Gabe von NaCl-HAES-Lösung am deutlichsten ab; alle anderen Parameter zeigten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Schlussfolgerungen. Die NaCl-HAES-Lösung erwies sich als effektiv in Bezug auf Steigerung der Füllungsdrucke und des CI, die Flüssigkeitsbilanz konnte negativ gehalten werden. Die Lösung sollte protrahiert verabreicht werden, da es sonst über eine periphere Vasodilatation zu einem deutlichen Blutdruckabfall kommt.

Anmerkung. Insgesamt jedoch ist die Studie aufgrund des Ansatzes und der Methodik von nur eingeschränkter Aussagefähigkeit.

Klassifizierung: 2.

Volume loading with hypertonic saline solution: endocrinologic and circulatory responses

Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Hammermann H, Stertmann WA, Hempelmann G (1994) J Cardiothoracic Vasc Anaesth 8(3):317–323

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich einer hypertonen NaCl-HAES-Lösung mit einer 6%-HAES-200-Lösung.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie an 45 Patienten.

Im Rahmen von elektiven aortokoronaren Bypassoperationen mit HLM wurden – präoperativ randomisiert – 3 Gruppen mit je 15 Patienten gebildet, bei denen nach Einleitung der Anästhesie zur Verdoppelung des PCWP entweder

NaCl-HAES-6% (MG 200 000)-Lösung,

HAES-Lösung (MG 200 000) oder,

als Kontrollgruppen, kein zusätzliches Volumen verabreicht wurde.

Zielparameter. Hämodynamik, Flüssigkeitsbilanz, systemischer Katecholaminlevel, endokrine Serumparameter (atriales natriuretisches Peptid, Endothelin, Vasopressin).

Statistische Verfahren. Varianzanalyse, Scheffe-Test, Kruskal-Wallis-Test.

Resultate. Die Flüssigkeitsbilanz bei der NaCl-HAES-Gruppe war negativ, in den beiden anderen Gruppen positiv. Der „cardiac index“ stieg in der

NaCl-HAES-Gruppe am ausgeprägtesten mit der längsten Wirkung, der periphere Widerstand fiel sowohl in der NaCl-HAES-Gruppe als auch in der HAES-Gruppe signifikant ab. Der endogene Plasmakatecholaminlevel war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in den Interventionsgruppen. Der Perfusionsdruck während der EKZ fiel nach Gabe von NaCl-HAES-Lösung am deutlichsten ab; alle anderen Parameter zeigten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Schlussfolgerungen. Die NaCl-HAES-Lösung erwies sich als effektiv in Bezug auf Steigerung der Füllungsdrucke und des CI; die Flüssigkeitsbilanz konnte negativ gehalten werden. Die Lösung sollte protrahiert verabreicht werden, da es sonst über eine periphere Vasodilatation zu einem deutlichen Blutdruckabfall kommt.

Anmerkung. Insgesamt ist die Studie aufgrund des Ansatzes, der Methodik und der Ähnlichkeit mit anderen Publikationen dieser Arbeitsgruppe von nur eingeschränkter Aussagefähigkeit.

Klassifizierung: 2.

Volume replacement with hydroxyethyl starch solution in children

Boldt J, Knothe C, Schindler E, Hammermann H, Dapper F, Hempelmann G (1993) Br J Anaesth 70(6):661–665

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich einer 6%-HAES-200-Lösung mit einer 20%-Humanalbuminlösung.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie an 30 Kindern.

Im Rahmen von elektiven herzchirurgischen Eingriffen mit HLM wurden – präoperativ randomisiert – 2 Gruppen mit je 15 Patienten gebildet, bei denen nach Einleitung der Anästhesie bis zum Beginn der EKZ entweder

HA-Lösung, 20%, oder

HAES-Lösung (MG 200 000), 6%, verabreicht wurde.

Zielparameter. Hämodynamik, Gerinnungsparameter, Blutverlust und Blutverbrauch, KOD, Flüssigkeitsbilanz, Nitro-, Katecholaminverbrauch, Urinausscheidung, Nierenwerte.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Für keinen der gemessenen Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Schlussfolgerungen. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass HAES-Lösung einen sicheren und effektiven Volumenersatz bei Kleinkindern im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe darstellt, da im Vergleich mit Humanalbumin keine Nachteile gesichert werden konnten.

Anmerkung. Insgesamt ist die Studie aufgrund der Methodik und der geringen Fallzahl (n=15 pro Gruppe) von nur eingeschränkter Aussagefähigkeit.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Strengere EBM-Kriterien (Validität, Fragestellung, „publication bias“, Suchstrategien, Konfidenzintervalle, Offenlegung usw.) erfüllte keine der Arbeiten; lediglich einige Arbeiten erfüllten Level II, alle anderen sind entweder Mehrfachpublikationen der gleichen Studie bzw. ein „Review“ der gleichen Arbeitsgruppe, der aber lediglich einige Ergebnisse aufzählt (Level III).

Die Literaturrecherche zeigte letztendlich nur wenige Arbeiten, die überhaupt zur weiteren Auswahl und Einstufung gelangten. Da diese Arbeiten nur einen Evidenzlevel von II aufwiesen, sind so gut wie keine gesicherten Ergebnisse über diesen gesamten Fragenkomplex vorhanden. Anhand der Arbeiten kann festgestellt werden, dass statistisch signifikante Veränderungen der Hämodynamik, der Flüssigkeitsbilanz, des pulmonalen Gasaustauschs und der Mikrozirkulation durch Variation der Substanzen erreicht werden können. EBM-gesicherte Aussagen können anhand der Literatur nicht getroffen werden; ebenso ist zu beachten, dass die Fallzahlen der begutachteten Arbeiten sehr klein waren.

Die Volumentherapie kann nicht isoliert betrachtet werden, da sie u.a. von der Grunderkrankung des Patienten und vom Gesamt- bzw. Anästhesiemanagement abhängig ist. Aus diesem Grund sollte angeregt werden, zusammen mit Anästhesisten und Kardiotechnikern Studien zu initiieren, um evtl. mögliche Standards zu erhalten.

Welche Zusammensetzung und Menge des Primingvolumens der HLM ist bei Erwachsenen sinnvoll, und sollte in besonderen Fällen eine patientenspezifische Anpassung erfolgen?

U. BOEKEN, A. MARKEWITZ

■ Einleitung

Für herzchirurgische Eingriffe mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei Erwachsenen werden heute etwa 2000 ml isotonischer Flüssigkeit als Füllvolumen der HLM benötigt. Dabei wird aufgrund theoretischer Überlegungen überwiegend akzeptiert, dass die Primärfüllung möglichst blutfrei sein sollte (Erniedrigung der Viskosität, Verbesserung der Mikrozirkulation, Vermeidung der Risiken von Fremdblutgaben).

Bis jetzt gibt es noch keine einheitliche Meinung, welche Substanz die ideale Priminglösung darstellt. Häufig handelt es sich hierbei um kristalloide Lösungen. Bei Verwendung von ausschließlich kristalloiden Füllvolumina besteht die Gefahr einer Flüssigkeitsverschiebung als Folge einer Abnahme des kolloid-osmotischen Druckes (KOD). Hierdurch kann es zu Flüssigkeitsverschiebungen ins Gewebe kommen, wobei bei herzchirurgischen Patienten v.a. die Lunge eine entscheidende Rolle spielt. Aus diesem Grunde ist die Verwendung einer kolloidalen Substanz als Zusatz zum gesamten Füllvolumen der HLM zu erwägen. Neben dem natürlichen „Plasmakolloid“, dem Humanalbumin (HA), gibt es heute eine Reihe von künstlichen Kolloiden, die zum Einsatz kommen. Als Vorteil dieser synthetischen Kolloide ist der niedrigere Preis im Vergleich zum HA zu sehen, wogegen negative Auswirkungen auf die Blutgerinnung als Nachteil dieser Substanzen anzusehen sind. Diese Veränderungen der Hämostase treten v.a. auf, wenn höhere Konzentrationen der artifiziellen Kolloide benötigt werden, wie z.B. beim Primingvolumen der HLM.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt bei der Zusammensetzung des Primingvolumens ist die Notwendigkeit einer Anpassung an patientenspezifische Besonderheiten, wie z.B. eine Reduktion des Gesamtvolumens und Elektrolytanpassung bei niereninsuffizienten Patienten, oder die Vermeidung von Kolloiden bei Patienten mit Gerinnungsstörungen.

Literatur zur Frage

Hemostatic effects of three colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass

Tigchelaar I, Gallandat Huet RC, Korsten J, Boonstra PW, van Oeveren W (1997) Eur J Cardiothorac Surg 11(4):626–632

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss von 3 verschiedenen kolloidalen Plasmaersatzstoffen als Zusatz zum Füllvolumen der HLM auf die Blutgerinnung bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-OP.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

3 Gruppen:

- 2,5% Hydrox-Ethyl-Stärke (n = 12),
- 3% Gelatine (n = 12),
- 4% Humanalbumin (n = 12)

Messung von Thrombozytenfunktion und Gerinnungsanalysen während und nach EKZ.

Statistische Verfahren. ANOVA, „Bonferoni correction“.

Resultate.

- vW-Faktor höher in der HA-Gruppe ($p < 0,05$),
- Plättchenagglutination besser bei HA und HAES ($p < 0,05$),
- Aggregation in allen 3 Gruppen gleich eingeschränkt,
- Gerinnungsanalysen (PTZ, PTT) vergleichbar in allen Gruppen,
- Blutverlust intra- und postoperativ vergleichbar in allen Gruppen,
- HAES als kostengünstigste Möglichkeit des kolloidalen Zusatzes zum Primingvolumen

Schlussfolgerungen. Nach dem HA scheint HAES als künstliches Kolloid die beste und billigste Möglichkeit des kolloidalen Volumenzusatzes zum Füllvolumen der HLM zu sein.

Klassifizierung: 2.

Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery

Boldt J, Zickmann B, Ballesteros BM, Stertmann F, Hempelmann G (1992) *Anaesth Analg* 74(2):219–225

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss von 5 verschiedenen Primingvolumen auf die Thrombozytenfunktion bei aortokoronaren Bypasspatienten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

5 Gruppen a 12 Patienten:

1. 1000 ml Dextrose + 1000 ml Ringerlösung (RL) + 250 ml HA 5%,
2. 1850 ml RL + 400 ml HA 20%,
3. 1750 ml RL + 500 ml HAES 10%,
4. 1750 ml RL + 500 ml Gelatine 3,5%,
5. 2250 ml RL

Messung von Thrombozytenfunktion perioperativ, Analyse von Blutverlust und Transfusionsmenge.

Statistische Verfahren. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, ANOVA, Varianzanalyse.

Resultate ($p < 0,05$).

- Beste Plättchenaggregation während EKZ in Gr. 1 und Gr. 4.
- beste Plättchenaggregation zum Ende der OP und am 1. postoperativen Tag in Gr. 1.

Schlussfolgerungen. Primingvolumen bestehend aus RL, Dextrose und 250 ml HA 5% scheint die Thrombozytenfunktion am wenigsten zu beeinflussen. Der Zusatz von Gelatine hat hier keinen positiven Effekt gezeigt. Andere Aspekte (Materialien der EKZ, Fluss, Temperatur) scheinen hier eine größere Rolle zu spielen.

Klassifizierung: 2.

**The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution.
A randomized clinical trial**

London MJ, Franks M, Verrier ED, Merrick SH, Levin J, Mangano DT
(1992) J Thorac Cardiovasc Surg 104(2):284–296

Zielsetzung/Fragestellung. 10%ige HAES als niedermolekulare Hydroxy-äthylstärke weist einen höheren onkotischen Druck und eine kürzere intravasale Verweildauer auf als 6%ige HAES. Es sollte die Sicherheit und Wirksamkeit von HAES 10% als Bestandteil des Füllvolumens der HLM untersucht werden.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

3 Gruppen:

- Gr. P (n=30): 750 ml HAES 10% in 0,9% NaCl + 1250 ml Ringerlaktat (RL),
- Gr. A (n=30): 300 ml Humanalbumin (HA) + 1700 ml RL,
- Gr. C (n=30): 2000 ml RL.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse, chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest.

Resultate.

- Intravasaler kolloidosmotischer Druck (KOD) in Gr. P und A signifikant höher als in Gr. C;
- niedrigerer Volumenbedarf in den Gr. A und P intraoperativ ($p < 0,05$);
- Urinausscheidung intraoperativ vergleichbar in allen Gruppen;
- Herzindex unmittelbar nach EKZ-Ende am höchsten in Gr. P ($p < 0,05$);
- niedrigste Hämoglobinwerte in der Gruppe P;
- PTZ in Gr. P signifikant verlängert im Vergleich zu A und C;
- ACT vergleichbar in allen Gruppen;
- klinische Parameter, wie z.B. Drainagemengen, unterschieden sich nicht in den 3 Gruppen.

Schlussfolgerungen. 10%ige HAES weist im Vergleich zu HA oder RL alleine keine entscheidenden Nachteile auf, scheint bezüglich KOD und hämodynamischer Parameter sogar bessere Ergebnisse zu erzielen.

Klassifizierung: 2.

Benefits of a glucose-containing priming solution for cardiopulmonary bypass

Metz S, Keats AS (1991) Anaesth Analg 72(4):428–434

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss eines glukosehaltigen Füllvolumens der HLM auf den weiteren Verlauf der Patienten, insbesondere auf die Inzidenz neurologischer Komplikationen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

2 Gruppen:

- (Gr. D5LR): n=54: Füllvolumen: 5%ige Dextrose in RL,
- (Gr. LR): n=53: Füllvolumen: nur RL.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate ($p < 0,05$)

- Während EKZ signifikant niedrigerer Bedarf an zusätzlicher kristalloider Flüssigkeit in der Dextroseguppe;
- höhere Urinausscheidung während EKZ in der Dextroseguppe;
- 24 h postoperativ war die Flüssigkeitsbilanz um 2 Liter positiver in der Gruppe mit RL alleine;
- Am 5. postoperativen Tag war die Gr. D5LR unter Ausgangsgewicht, wogegen die Patienten der Gr. LR im Mittel 1 kg zugenommen hatten.

Schlussfolgerungen. Die Verwendung von glukosehaltigen Füllvolumina der HLM hat einen positiven Einfluss auf die perioperative Flüssigkeitsbilanz i. S. von Reduktion des Flüssigkeitsbedarfs und der Retention. Es traten keine neurologischen Komplikationen auf.

Klassifizierung: 2

Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water

Hoefl A, Korb H, Mehlhorn U, Stephan H, Sonntag H (1991)
Br J Anaesth 66(1):73–80

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss von 2 verschiedenen Zusammensetzungen des Füllvolumens der HLM (Ringerlaktat verglichen mit Humanalbumin) auf den KOD und das extravasale Lungenwasser.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

2 Gruppen:

- Gr. RL: 1400 ml RL + 500 ml Glukose 5% + 100 ml Bikarbonat (n = 10).
- Gr. HA: 1000 ml RL + 400 ml HA 20% + 500 ml Glukose 5% + 100 ml Bikarbonat (n = 10).

Messung des extravasalen Lungenwassers (modifizierte Thermoverfärbung und zusätzliche Detektion von Tracersignalen in der A. pulmonalis).

Statistische Verfahren. ANOVA, Varianzanalyse, Student-t-Test.

Resultate.

- KOD in der Gr. RL unmittelbar nach EKZ-Beginn signifikant niedrigerer;
- signifikanter Anstieg des extravasalen Lungenwassers in der Gr. RL;
- keine signifikanten Unterschiede bezüglich hämodynamischer oder respiratorischer Parameter.

Schlussfolgerungen. Aufgrund höherer Kosten und der nicht vorhandenen klinischen Unterschiede scheint der Zusatz von Kolloiden zur Anhebung des KOD des Füllvolumens der HLM nur bei Patienten mit stärkerer pulmonaler Beeinträchtigung gerechtfertigt zu sein.

Klassifizierung: 2.

A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass

Sade RM, Stroud MR, Crawford FA Jr, Kratz JM, Dearing JP, Bartles DM (1985) J Thorac Cardiovasc Surg 89(5):713–722

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich der klinischen Effekte von HAES und Humanalbumin als Bestandteile des Primingvolumens der HLM.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

3 Gruppen:

- Gr. HAES (n = 26): Füllvolumen: HAES,
- Gr. ALB (n = 28): Füllvolumen: HA,
- Gr. LRS (n = 29): Füllvolumen Ringerlaktat (RL).

Messung von 41 Variablen, wie z.B. Flüssigkeitsbilanz, Drainagemengen und Organfunktionen.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse.

Resultate

- Kolloidosmotischer Druck (KOD) in der Gr. LRS signifikant niedrigerer;
- Viskosität in der Gr. HAES signifikant höher;
- partielle Thrombinzeit (PTZ) signifikant niedrigerer in der LRS-Gruppe;
- Thrombozytenzahl in der HAES-Gr. signifikant niedrigerer;
- keine klinischen Unterschiede (Drainagemenge, Flüssigkeitsbilanz) zwischen den Gruppen;
- postoperatives Körpergewicht stieg in der Gr. LRS signifikant mehr an;
- keine Unterschiede beim Vergleich von HAES und ALB in Bezug auf PTT, Thrombozytenzahl und Plasmaviskosität.

Schlussfolgerungen. HAES und HA sind bei Verwendung als Zusatz zum Füllvolumen vergleichbar und aufgrund der günstigeren Flüssigkeitsbilanz dem RL vorzuziehen.

Klassifizierung: 2.

Hydroxyethyl starch in priming fluid for cardiopulmonary bypass

Sade RM, Crawford FA Jr, Dearing JP, Stroud M (1982) J Thorac Cardiovasc Surg 84(1):35–38

Zielsetzung/Fragestellung. Verwendbarkeit von HAES als Zusatz zum Füllvolumen der HLM, Einfluss auf die Blutgerinnung, Häufigkeit von Bluttransfusionen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Untersuchung von 760 Patienten, die mit HLM operiert wurden.

Bei allen Patienten gleiche Zusammensetzung des Primingvolumens:
500 ml 6% ige HAES + 2000 ml RL.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse, chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest.

Resultate.

- Mittlerer Blutverlust in den ersten 24 h postoperativ: 578 ml;
- im Mittel Transfusion von 4 Einheiten EKs perioperativ;
- Reoperation wegen Nachblutung bei 2% der Patienten.

Schlussfolgerungen. Im Vergleich mit anderen Kliniken, die kein HAES im Primingvolumen benutzt haben, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, v.a. nicht bezüglich postoperativer Nachblutung. Aufgrund der niedrigen Kosten ist HAES daher ein geeignetes Kolloid als Zusatz zum Primingvolumen.

Klassifizierung: 3.

Hydroxyethyl starch as a prime for cardiopulmonary bypass: effects of two different solutions on haemostasis

Kuitunen A, Hynynen M, Salmenperae M, Heinonen J, Vahtera E, Verkkala K, Myllylae G (1993) Acta Anaesthesiol Scand 37(7):652–658

Zielsetzung/Fragestellung. Einsatz von 6%iger Hydroxyethylstärke (HAES) als Primingvolumen der HLM, dabei insbesondere Berücksichtigung des Einflusses auf die Hämostase. Unterscheidung zwischen niedrig- und hochmolekularem HAES.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

3 Gruppen a 15 Patienten:

- Gr. I: 20 ml/kg KG LMW-HAES (MW 120 000) + Ringerlösung (RL) auf 2000 ml,
- Gr. II: 20 ml/kg KG HMW-HAES (MW 400 000) + Ringerlösung auf 2000 ml,
- Gr. III: 2000 ml RL.

Statistische Verfahren. ANOVA, „Bonferroni-correction“, chi-quadrat-Test.

Resultate.

- vW-Faktor nach EKZ signifikant niedriger in den HAES-Gruppen;
- Faktor 8 3 h nach EKZ signifikant niedriger in den HAES-Gruppen;
- PTT 3 h nach EKZ signifikant verlängert in den HAES-Gruppen;
- Thrombozytenfunktion eingeschränkt nach EKZ in den HAES-Gruppen;
- Plättchenadhäsion 3 h nach EKZ in der niedermolekularen HAES-Gruppe signifikant niedriger als in den anderen beiden Gruppen.

Schlussfolgerungen. Vermeidung von HAES als Füllvolumen der HLM erscheint sinnvoll, v.a. bei Patienten mit erwarteten Blutungskomplikationen.

Klassifizierung: 2.

Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits

Jansen PG, te Velthuis H, Wildevuur WR, Huybregts MA, Bulder ER, van der Spoel HI, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CR (1991) Br J Anaesth 76(1):13–19; As Anaesth Analg 72(4):428–434

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich von kristalloidem und kolloidalem Primingvolumen der HLM mit Verwendung von heparinbeschichteten Schlauchsystemen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

2 Gruppen:

- Gr. Kr. (n=10): 1650 ml kristalloides Füllvolumen,
- Gr. Ko. (n=10): 1650 ml kolloidales Füllvolumen (modifizierte Gelatine).

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Mann-Whitney-U, Fisher-Exakttest, ANOVA.

Resultate.

- Signifikanter Abfall des kolloidosmotischen Druckes (KOD) während EKZ in der Gr. Kr. gegenüber der Gr. Ko.;
- Anstieg von Komplementfaktoren, TNF und Elastase in beiden Gruppen;
- Flüssigkeitsbilanz signifikant günstiger in der Gr. Ko.;
- signifikant kürzerer Krankenhausaufenthalt in der Gr. Ko.

Schlussfolgerungen. Die Verwendung von Gelatine als Primingvolumen in Kombination mit heparinbeschichteten Schlauchsystemen der HLM führt zu einem günstigeren postoperativen Verlauf und einer kürzeren Verweildauer im Krankenhaus.

Klassifizierung: 2.

**Does the addition of albumin to the prime solution
in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome?
A prospective randomized study**

Marelli D, Paul A, Samson R, Edgell D, Angood P, Chiu RC (1989)
J Thorac Cardiovasc Surg 98(5,1):751-756

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich der klinischen Effekte von Ringerlösung und Ringerlösung kombiniert mit Albumin als Primingvolumen der HLM.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

2 Gruppen:

- Gr. A (n=49): Füllvolumen: Ringerlaktat (RL) + 200 ml 25%iges Humanalbumin (HA),
- Gr. B (n=51): Füllvolumen: nur Ringerlaktat.

Messung von 40 klinischen Parametern (Flüssigkeitsbilanz, Herz-, Lungen-, Nierenfunktion).

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate.

- Signifikant höherer kristalloider Volumenbedarf intraoperativ in Gr. B;
- signifikant niedrigere kardiale Füllungsdrucke intraoperativ in Gr. B;
- signifikant höhere Hämatokritwerte postoperativ in Gr. B;
- keine klinischen Unterschiede (Herz-, Nierenfunktion, Flüssigkeitsbilanz) zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerungen. Keine nachweisbaren Vorteile durch den Zusatz von HA zum Primingvolumen der HLM, lediglich höhere Kosten.

Klassifizierung: 2.

Changes in the plasma protease systems during open-heart surgery with dextran vs. Ringer acetate as priming solution

Kongsgaard UE, Smith-Erichsen N, Geiran O, Bjornskau L (1989) Scand J Thorac Cardiovasc Surg 23(3):253–258

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich von Dextran und Ringerlösung als Primingvolumen der HLM. Einfluss auf das Plasma-Protease-System.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive klinische Studie.

2 Gruppen:

- Gr. D (n=10): Füllvolumen: 1000 ml Dextran 70 + 100 ml Glukose 25% + 200 ml Mannitol 15% + 600 ml Ringerlösung (RL) + 100 ml Bikarbonat 4,2%,
- Gr. RL (n=10): Füllvolumen: nur RL.

Messung von Faktoren des Kallikrein-Kinin-Systems, der Fibrinolyse und der Blutgerinnung.

Statistische Verfahren. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Wilcoxon-Rangsummentest.

Resultate.

- Antiplasminaktivität war signifikant erniedrigt in der Dextrangruppe nach EKZ;
- kein signifikanter Unterschied bezüglich aller andern gemessenen Parameter: Kallikreinaktivität, Plasma-Kallikrein, Plasminaktivität, Plasminogen, Antithrombin III, Prothrombin.

Schlussfolgerungen. Es ließ sich kein klinisch relevanter Einfluss der beiden verwendeten Priminglösungen auf die Plasmaproteasen sowie auf Gerinnung und Fibrinolyse nachweisen. Laborchemisch ergab sich ebenfalls kein Anhalt für vermehrte Blutungstendenzen bei der Verwendung von Dextran.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Aufgrund der bewerteten Studien können unserer Meinung nach folgende Schlüsse gezogen werden:

1. In fast allen Literaturstellen wird gezeigt, dass der Zusatz von kolloidalen Flüssigkeiten zum Füllvolumen der HLM in jedem Fall sinnvoll ist, da sich so die perioperative Flüssigkeitsbilanz beeinflussen lässt: Dies gilt v.a. bei Patienten mit zu erwartenden pulmonalen Komplikationen im postoperativen Verlauf. Der kristalloide Flüssigkeitsbedarf ist niedriger ebenso wie die Flüssigkeitsretention. Dies drückt sich sowohl in einer negativen Bilanz früh-postoperativ als auch in einer signifikanten Abnahme des Körpergewichtes nach einigen Tagen aus. Klinische Unterschiede, die hieraus resultieren, ließen sich eigentlich in keiner Untersuchung nachweisen. Trotz teilweise signifikanter Unterschiede im Bereich der Gerinnungsparameter waren Drainagemengen und Transfusionshäufigkeit bei allen verwendeten Primingvolumina vergleichbar. Auch bezüglich der pulmonalen Parameter ließen sich, trotz niedrigerem extravasalen Lungenwasser bei Patienten mit teilweise kolloidalem Füllvolumen, keine Unterschiede feststellen.
2. Wenn Kolloide zum Einsatz kommen, scheint die Verwendung von HAES am sinnvollsten, da die Kosten gering sind, und bezüglich Sicherheit, Nebenwirkungen und Effektivität keine Unterschiede zum Humanalbumin oder zur Gelatine nachgewiesen werden konnten.
3. Die Verwendung von glukosehaltigen Füllvolumina der HLM kann bei nur einer vorliegenden Studie der EBM-Klasse II als nicht gesichert angesehen werden, obwohl ein positiver Einfluss auf die perioperative Flüssigkeitsbilanz nachgewiesen werden konnte.
4. Keine uns bekannte Studie befasst sich mit der Fragestellung, ob eine Anpassung des Füllvolumens im Hinblick auf die Zusammensetzung und die Gesamtmenge bei ausgesuchten Patienten sinnvoll erscheint. Es lässt sich somit keine Aussage treffen, in welchen Fällen eine Adaptation des Primingvolumens vorgenommen werden sollte.

Welche Zusammensetzung und v. a. Menge des Primingvolumens der HLM ist bei Kindern und Neugeborenen sinnvoll?

U. BOEKEN

■ Einleitung

Für herzchirurgische Eingriffe mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei Erwachsenen werden heute etwa 2000 ml isotonischer Flüssigkeit als Füllvolumen der HLM benötigt. Eine deutliche Reduktion dieser Menge erscheint für herzchirurgische Eingriffe bei Neugeborenen oder Kindern sinnvoll, weil eine ausgeprägte Hämodilution und damit die Notwendigkeit von Fremdbluttransfusionen hier unbedingt vermieden werden sollten. Die konventionelle Durchführung der extrakorporalen Zirkulation mit den o.g. Primingvolumina und eventuellen Transfusionen erhöht ebenfalls das Risiko von perioperativen inflammatorischen Komplikationen, mit nachfolgender myokardialer oder pulmonaler Funktionsbeeinträchtigung.

Trotz dieser Probleme gibt es bis heute nur geringe Fortschritte in der Durchführung der EKZ bei Kindern oder Neugeborenen. Es muss das Ziel sein, mit technischen Modifikationen das benötigte Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine auf ein Minimum zu reduzieren.

Natürlich ist auch hier die Zusammensetzung des verwendeten Füllvolumens von großer Bedeutung. Wie bereits im Kapitel über Primingvolumina bei Erwachsenen erwähnt, muss auch hier der Einsatz von rein kristalloiden Füllungen der Kombination mit kolloidalen Lösungen, wie z.B. Humanalbumin oder HAES, gegenübergestellt werden.

■ Literatur zur Frage

Fetal cardiac bypass using an in-line axial flow pump to minimize extracorporeal surface and avoid priming volume

Reddy VM, Liddicoat JR, Klein JR, McElhinney DB, Wampler RK, Hanley FL (1996) Ann Thorac Surg 62(2)393–400

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Effekte einer Reduktion des Primingvolumens und der Gesamtoberfläche der HLM auf Hämodynamik und Funktion der Plazenta bei der Durchführung einer fetalen EKZ.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Randomisierte Tierstudie.

2 Gruppen à 8 fetale Schafe:

- Hemopumpgruppe (H), kein Primingvolumen,
- Rollerpumpe mit venösem Reservoir (Kontrollgruppe) (Primingvolumen 150 ml).

Untersuchung der Schafe für 90 min nach der EKZ, Analyse von plazentarem Blutfluss, Herzzeitvolumen und Blutgasen.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate.

- 3 Schafe in der Kontrollgruppe verstarben, alle 8 in der Hemopumpgruppe überlebten die Untersuchungen;
- während und nach EKZ plazentarer Blutfluss in der Gr. H signifikant höher, plazentarer Gefäßwiderstand signifikant niedriger;
- geringerer Abfall von pH und pO_2 in der Gr. H ($p < 0,0001$);
- geringerer Anstieg von pCO_2 in der Gr. H ($p = 0,0002$).

Schlussfolgerungen. Die Reduktion des Primingvolumens und der Gesamtoberfläche der HLM mittels Verwendung einer Hemopump verbessert die Hämodynamik der Plazenta nach Durchführung einer fetalen extrakorporalen Zirkulation.

Klassifizierung: 4.

Mini-circuit cardiopulmonary bypass with vacuum assisted venous drainage: feasibility of an asanguineous prime in the neonate

Lau CL, Posther KE, Stephenson GR, Lodge A, Lawson JH, Darling EM, Davis RD Jr, Ungerleider RM, Jaggers J (1999) Perfusion 14(5):389–396

Zielsetzung/Fragestellung. Die konventionelle Durchführung einer EKZ bei Neugeborenen führt aufgrund der Hämodilution häufig zur Notwendigkeit von Transfusionen. Es sollte eine neue, verkleinerte HLM mit einer vakuumassistierten venösen Drainage (VAVD) untersucht werden, mit dem Ziel, das benötigte Primingvolumen und die Inzidenz von Transfusionen zu reduzieren.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Randomisierte Tierstudie.

2 Gruppen zu je 5 Schweinen (1 Woche alt):

1. konventionelle EKZ,
2. „Mini-EKZ“ (Gr. M).

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate.

- Geringerer Blutbedarf in der Gruppe mit Mini-EKZ ($p < 0,0001$);
- signifikant höherer Hämatokrit nach EKZ in der Gr. M ($p = 0,006$);
- keine signifikanten Unterschiede für alle anderen bestimmten Parameter zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerungen. VAVD ermöglicht die Durchführung einer EKZ mit blutfreiem Primingvolumen bei neugeborenen Schweinen. Es war möglich, die Primingvolumina und die Transfusionshäufigkeit signifikant zu reduzieren. Ob dies auch beim Menschen möglich ist, muss in weiteren klinischen Studien geprüft werden.

Klassifizierung: 4.

Low extracorporeal priming volumes for infants: a benefit?

De Somer F, Foubert L, Poelaert J, Dujardin D, Van Nooten G, Francois K (1996) Perfusion 11(6):455–60

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung eines EKZ-Systems mit einem speziell für Neugeborene konzipierten Oxygenator und angepasstem Schlauchsystem. Dadurch war eine Reduktion des Primingvolumens auf 205 ml möglich.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Klinische Studie, 1 Gruppe. Anwendungsbeobachtung.

Patientenkollektiv: 80 Kinder mit HLM-Operationen wegen angeborener Herzfehler.

Bestimmung des Primingvolumens und der Oberfläche der EKZ.

Resultate.

- Reduktion der Gabe von Blutbestandteilen während des gesamten Klinikaufenthaltes im Vergleich zur Literatur;
- Reduktion des Blutverlustes (= Drainagemenge) im Vergleich zur Literatur;
- Reduktion des Primingvolumens um 62% im Vergleich zur Literatur.

Schlussfolgerungen. Reduktion des Primingvolumens auf die beschriebene Art und Weise führt zu einer Reduktion der Notwendigkeit, Blutbestandteile zu substituieren.

Klassifizierung: 3.

Impact of a remote pump head on neonatal priming volumes

Horisberger J, Jegger D, Boone Y, Seigneul I, Pierrel N, Hurni M, Corno AF, von Segesser LK (1999) *Perfusion* 14(5):351–356

Zielsetzung/Fragestellung. Zur Reduktion des Füllvolumens der HLM bei Neugeborenen und damit der Hämodilution und nachfolgender Transfusionshäufigkeit sollte ein neuer Pumpenkopf mit kürzeren Schlauchsystemen im klinischen Einsatz getestet werden.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

2 Gruppen:

- Gr. P (n=4): neue Pumpenkonfiguration,
- Gr. S (n=4): Standardkonfiguration.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate.

- In Gr. P 29% weniger Primingvolumen ($p < 0,05$);
- in Gr. P 58% weniger Blutbedarf während EKZ ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen. Reduktion des Primingvolumens durch abgewandelte Pumpenkonfiguration; hierdurch Reduktion des Blutbedarfs.

Klassifizierung: 3.

Vacuum-assisted venous return in pediatric cardiopulmonary bypass

Berryessa R, Wiencek R, Jacobson J, Hollingshead D, Farmer K, Cahill G (2000) *Perfusion* 15(1):63–67

Zielsetzung/Fragestellung. Verwendung einer vakuumassistierten venösen Drainage (VAVR) und kleinerer venöser Kanülen zur Verbesserung des venösen Rückflusses und zur Reduktion des notwendigen Primingvolumens.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Keine Studie, lediglich Beschreibung der Anwendung einer VAVR und neuer venöser Kanülen in der Kinderherzchirurgie. Als Vergleich dienten die Werte der gleichen Klinik in den Vorjahren bei Verwendung einer „konventionellen“ Kinder-EKZ.

Resultate. Bei Verwendung der VAVR waren eine Reduktion des Primingvolumens und die Verwendung kleinerer venöser Kanülen möglich. Der venöse Rückstrom war unter diesen Bedingungen verbessert. Als Vergleich dien-

ten die Werte der gleichen Klinik in den Vorjahren bei Verwendung einer „konventionellen“ Kinder-EKZ.

Schlussfolgerung. Entfällt.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Aufgrund der bewerteten Studien können unserer Meinung nach folgende Schlüsse gezogen werden:

Bei Durchführung einer extrakorporalen Zirkulation bei Kindern oder sogar bei Neugeborenen scheint es von großer Bedeutung zu sein, das Füllvolumen der HLM möglichst gering zu halten. In mehreren Studien, die allerdings maximal einen EBM-Level III aufweisen, konnte gezeigt werden, dass durch die Reduktion des Primingvolumens eine signifikante Reduktion der Transfusionshäufigkeit zu erreichen ist. Hier müssen allerdings noch weitere prospektiv randomisierte Studien mit einer größeren Fallzahl erfolgen, um diese Aussage zu validieren.

Auch bezüglich der technischen Modifikationen, die zur Erreichung dieser Füllvolumenreduktion zum Einsatz kommen, gibt es nach EBM-Kriterien eigentlich keine ausreichenden Untersuchungen; so können die oben beschriebenen Studien nur als Anhaltspunkt für noch folgende Untersuchungen dienen. Es scheint, dass die Verwendung einer vakuumassistierten venösen Drainage am ehesten geeignet ist, die notwendigen Füllvolumina, ggf. in Kombination mit kleineren venösen Kanülen und kürzeren Schlauchsystemen, klinisch relevant zu reduzieren.

Bezüglich der Zusammensetzung des Primingvolumens bei Kindern/Neugeborenen gibt es keine Studien, die grundlegend von den Empfehlungen für die HLM bei Erwachsenen abweichen. Auch hier muss die Verwendung von kristalloiden und kolloidalen Substanzen in Betracht gezogen werden.

Aprotiningabe bei Operationen mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation: Was kann als gesichert angesehen werden?

P. FEINDT

■ **Einleitung**

Obwohl die extrakorporale Zirkulation mittels der Herz-Lungen-Maschine ein sicheres Standardverfahren in der Herzchirurgie darstellt, führt sie zu einer Reihe möglicher Komplikationen, die durch den Kontakt von Blut mit körperfremden Oberflächen, durch die Gabe von Heparin bzw. Protamin und die Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile durch die Pumpen ausgelöst werden. In ca. 3–5% machen sich diese EKZ-spezifischen Vorgänge als Blutungen bemerkbar, ca. 20% der Patienten benötigen die Substitution von Blut bzw. Blutbestandteilen. Diese Gabe von Blut wiederum beinhaltet infektiöse (Hepatitis A, B, C, AIDS usw.), finanzielle und logistische Probleme.

Ein Ansatz, diese Probleme zu verringern, ist die medikamentöse Hemmung der an diesen Vorgängen beteiligten Systeme. Aprotinin ist ein Proteaseinhibitor, der seine Wirkung durch die Hemmung von Trypsin, Plasmin und Kallikrein entwickelt. Zusätzlich sind proktective Effekte dieser Substanz auf die Thrombozyten beschrieben, ebenso wie eine Schutzwirkung bei inflammatorischen und ischämischen Reaktionen. In einer Vielzahl von Einzelstudien konnte immer wieder nachgewiesen werden, dass Aprotinin zu einer Verringerung des perioperativen Blutverlusts und damit der perioperativen Blutgabe führt. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse können jedoch viele Fragen in diesem Zusammenhang nicht eindeutig beantwortet werden, so z.B. die Fragen nach der optimalen Aprotinindosierung, den Nebenwirkungen dieser Substanz (erhöhte Bypassverschlussrate?) oder der Kosteneffizienz dieser Therapie. Aus diesem Grund wurde von uns die bisherige Literatur zu Aprotinin gesichtet und nach Evidence-based-medicine-Kriterien untersucht.

■ Literatur zur Frage

Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators

Laupacis-A, Fergusson-D (1997) Anaesth Analg 85(6):1258–1267

Zielsetzung/Fragestellung. Der Transfusionsbedarf wurde als primäres „outcome“ angesehen; es erfolgte ein Vergleich zwischen Aprotinin, Desmopressin, Tranexamsäure und Epsilonaminokapronsäure.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Metaanalyse, Auswertung von 60 prospektiv randomisierten Studien, n für Aprotinin = 5808.

Alle Stoffe wurden im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen mit HLM gegen Placebogruppen geprüft, als primäres „outcome“ wurde der Transfusionsbedarf angesehen.

Statistische Verfahren. Metaanalyse, Odds-Ratio, Konfidenzintervalle.

Resultate.

Aprotinin (High-dose-Dosierung, ca. 5 Mill. Einheiten, s.u.) war wirksam unabhängig von: Art des Eingriffs, Erst- oder Rezidiveingriff, Aspirinmedikation;

- signifikante Verminderung blutungsbedingter Rethorakotomien;
- signifikante Verminderung der postoperativen Blutungsmengen;
- signifikante Verminderung der Zahl der Patienten mit Transfusionen;
- signifikante Verminderung der Gesamtmenge an Transfusionen;
- zu geringe Menge an Myokardinfarkten, um hierzu eine Aussage machen zu können. Diese wurden registriert, konnten aber nicht weiter berechnet werden.

Anmerkung. Hohe Validität, Ergebnisse und Aussagen nachvollziehbar.

Klassifizierung: 1.

Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery? A meta-analysis

Munoz-JJ, Birkmeyer-NJ, Birkmeyer-JD, O'Connor-GT, Dacey-LJ (1999) Circulation 99(1):81–89

Zielsetzung/Fragestellung. Sind Epsilonaminokapronsäure und Aprotinin bei der Einsparung von Blut gleich wirksam? Hintergrund: Epsilonaminokapronsäure ist wesentlich preiswerter. Überprüfung beider Substanzen gegen ein Placebo.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 52 prospektiv randomisierte klinische Studien von 1985–1998 wurden analysiert (Aprotinin=46 Studien, Epsilonaminokapronsäure=9 Studien).

Primäres „outcome“ waren: totaler Blutverlust, Transfusionsrate und -menge, die Zahl an Rethorakotomien, Hirninfarkten und Herzinfarkten sowie die Mortalität.

Statistische Verfahren. Metaanalyse, Odds-Ratio, Konfidenzintervalle.

Resultate. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des totalen Blutverlustes durch beide Substanzen (Epsilonaminokapronsäure: 35%, Low-dose-Aprotinin: 35%, High-dose-Aprotinin: 53%), außerdem eine signifikante Reduktion der postoperativen Transfusionen (Epsilonaminokapronsäure: 61%, High-dose-Aprotinin: 62%). Zusätzlich kam es zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der transfundierten Patienten und zu einer signifikanten Reduktion der Rethorakotomien durch beide Substanzen.

Keine Effekte konnten bei der postoperativen Myokardinfarktrate und bei der Mortalität nachgewiesen werden (keine Angabe von Odds-Ratios oder Konfidenzintervallen).

Anmerkung. Hohe Validität! Ergebnisse und Aussagen nachvollziehbar bis auf die fehlenden Angaben für Myokardinfarkte und Mortalität.

Klassifizierung: 1.

Aprotinin (see comments)

Robert S, Wagner BK, Boulanger M, Richer M (1996) Ann Pharmacother 30(4):372–380

Zielsetzung/Fragestellung. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Aprotinin hinsichtlich einer Bluteinsparung bei aortokoronaren Bypassoperationen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Es erfolgte eine Medline-abfrage, alle gefundenen Arbeiten wurden gesichtet, nur die prospektiv randomisierten Studien wurden danach bearbeitet.

Gesamtblutverlust und Transfusionsbedarf im perioperativen Verlauf als Vergleich zwischen Aprotinigruppen gegen Placebogruppen.

Statistische Verfahren. „Review literature“, Konfidenzintervalle.

Resultate. High-dose-Aprotinin reduziert signifikant den Blutverlust und den Transfusionsbedarf nach aortokoronaren Bypassoperationen. High-dose-Aprotinin wird sehr gut toleriert; es fanden sich nur wenige Berichte über allergische Reaktionen, ausgelöst durch diese Substanz. Als Nebenwirkung wird über einen prothrombotischen Status durch die Gabe von High-

dose-Aprotinin diskutiert; dieser kann aber mit diesem Studiendesign nicht nachgewiesen werden.

Anmerkung. Leider etwas zu alte Arbeit! Ergebnisse nachvollziehbar, Statistikteil mit Schwächen (Evidenz, Validität usw.).

Klassifizierung: 2.

Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery

Peters DC, Noble S (1999) Drugs 57(2):233–260

Zielsetzung/Fragestellung. Wirksamkeit (incl. Vor-, Nachteilen) von Aprotinin in der Herzchirurgie, speziell bei aortokoronaren Bypassoperationen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Datenbankrecherchen ab 1966; in die Auswertung kamen nur klinisch kontrollierte Studien.

Eingeschlossen wurden alle mit Aprotinin behandelten Patienten, auch Studien ohne Plazebogruppe.

Statistische Verfahren. „Review literature“, Konfidenzintervalle, Odds-Ratio.

Resultate. High-dose-Aprotinin reduziert signifikant den Blutverlust und Transfusionsbedarf, wobei die einsparende Wirkung parallel mit der Dosierung des Aprotinins verläuft (High-dose – ca. 5 Mill. Einheiten – hohe Wirksamkeit, Low-dose – ca. 2 Mill. Einheiten – niedrigere Wirksamkeit).

Aprotinin wird sehr gut toleriert, es kam nur bei 0,1–0,6% der Patienten zu einer hypersensitiven Reaktion im Rahmen des Erstkontaktes. Berichtet wird auch über eine Tendenz zu frühen Venengraftverschlüssen, die jedoch statistisch und aufgrund des Versuchsdesigns nicht eindeutig ist.

Schlussfolgerungen. Aprotinin sollte bei einem hohen Blutungsrisiko, bei der Unmöglichkeit von Transfusionen und einer präoperativen Aspirintherapie eingesetzt werden.

Anmerkung. Mangelhafte Statistik (es fehlt die Validität), ansonsten sind die Ergebnisse und Empfehlungen nachvollziehbar.

Klassifizierung: 3.

Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial

Alderman EL, Levy JH, Rich JB, Nili M, Vidne B, Schaff H, Uretzky G, Pettersson G, Thijs JJ, Hantler CB, Chaitman B, Nadel A (1998) J Thorac Cardiovasc Surg 116(5):716–730

Zielsetzung/Fragestellung. Es werden die Wirkungen von Aprotinin (High-dose-Schema) auf die Bypassoffenheitsrate, die Myokardinfarktrate und den Blutverlust bei primären aortokoronaren Bypassoperationen untersucht.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Multizenterstudie mit einer Fallzahl von $n=870$. Insgesamt nahmen 13 internationale Zentren an der Studie teil, die Kontrolle der Bypassoffenheitsrate erfolgte durch eine Angiographie am 11. postoperativen Tag.

Primäres „outcome“: Blutverlust, Myokardinfarktrate und Bypassoffenheitsrate.

Statistische Verfahren. Konfidenzintervalle, Odds-Ratio, Kovarianzanalyse, logistische Regressionsanalyse.

Resultate. Aprotinin führte zu einer signifikanten Reduktion des Blutverlusts und der Blutgabe. Es zeigte sich aber auch eine signifikant höhere Venenbypassverschlussrate (15,4% vs. 10,9%, $p<0,03$) in der Aprotinigruppe. Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte in Bezug auf die Myokardinfarktrate und die Mortalität gefunden werden.

Anmerkung. Diese Studie wurde von der Bayer-AG finanziert. Es wurde im Statistik- und Ergebnisteil eine mangelhafte Aufarbeitung der Daten durchgeführt: Es erfolgte eine „Anpassung“ der Risikofaktoren in beiden Gruppen bzw. eine Trennung der amerikanischen von den europäischen Daten, solange, bis eine gleich hohe Verschlussrate in beiden Gruppen vorlag.

Klassifizierung: 1 für die 3 Hauptaussagen (s.o.).

Cost-benefit and efficacy of aprotinin compared with epsilon-aminocaproic acid in patients having repeated cardiac operations: a randomized, blinded clinical trial

Bennett-Guerrero E, Sorohan JG, Gurevich ML, Kazanjian PE, Levy RR, Barbera AV, White WD, Slaughter TF, Sladen RN, Smith PK, Newman MF (1997) *Anaesthesiology* 87(6):1373–1380

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich zwischen Aprotinin und Epsilonaminokapronsäure in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Kosten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Multizenterstudie, prospektiv randomisierte Doppelblindstudie, Aprotiningruppe (High-dose-Schema) gegen Epsilonaminokapronsäure bei Rezidiveingriffen, Fallzahl n = 204.

Zielgrößen: postoperativer Blutverlust, indirekte und direkte blutungsassoziierte Kosten.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Aprotinin war signifikant wirksamer als Epsilonaminokapronsäure in Bezug auf den postoperativen Drainageverlust und die perioperative Gabe von Thrombozytenkonzentraten. Die gleiche Wirksamkeit beider Substanzen zeigte sich für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, die Thoraxverschlusszeiten und alle anderen gemessenen Daten.

Signifikant geringere Kosten wurden für die Epsilonaminokapronsäuretherapie gegenüber der Gabe von Aprotinin pro Fall festgestellt.

Schlussfolgerungen. Die höhere Wirksamkeit von Aprotinin wird durch höhere Kosten erkauft.

Anmerkung. In der Studie fehlt eine Plazebogruppe, außerdem sind die Zielparameter (Drainageverlust, Gabe von Thrombozytenkonzentraten, Kosten usw.) von eingeschränkter Aussagekraft. Hauptkritikpunkt ist der unvollständige Statistikteil (nur t-Test!).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist durch große Unterschiede im Management zwischen den einzelnen Zentren nur bedingt gegeben.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Anhand der ausgewerteten Literatur können folgende Ergebnisse zusammengefasst werden:

Als sichere Wirkungen von Aprotinin (belegt durch Level-I-Arbeiten) müssen zum heutigen Zeitpunkt gelten:

Aprotinin führt zu einer Verminderung der perioperativen Blutungsmenge, unabhängig von der Art des Eingriffs.

Aprotinin vermindert die Gesamtmenge an perioperativen Transfusionen (Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und Fresh-frozen-Plasma) und die Anzahl der Patienten, bei denen Transfusionen erforderlich sind. Außerdem wird die Anzahl an blutungsbedingten Rethorakotomien signifikant vermindert.

Dem gegenüber stehen seltene hypersensitive Reaktionen und somit eine gute Verträglichkeit.

Diese Wirkungen sind abhängig von der Höhe der verwendeten Aprotinindosierung. Am wirkungsvollsten ist das High-dose-Schema mit einer Dosis von 2 Mill. Einheiten bei Narkoseeinleitung, 2 Mill. Einheiten in das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine und 500 000 Einheiten pro Stunde während der Operation (gesamt ca. 5 Mill. Einheiten).

Als weiterhin fragliche Wirkungen von Aprotinin (unterschiedliche Ergebnisse in Level-I- und -II-Arbeiten) müssen zum heutigen Zeitpunkt gelten:

Aprotinin kann zu einer erhöhten Venenbypassverschlussrate, zu einer erhöhten Myokardinfarktrate und zur Auslösung eines prothrombotischen Status führen. Die Frage der Kostenerrhöhung durch Aprotinin kann nicht pauschal beantwortet werden.

Der Einsatz von Aprotinin im Rahmen von Routineeingriffen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation ist umstritten, hier sollten herkömmliche Maßnahmen genügen (präoperative Optimierung, Abklärung usw.), um optimale Ergebnisse zu erzielen.

Die Vorteile eines Einsatzes von Aprotinin können als gesichert angesehen werden bei Eingriffen, bei denen bereits präoperativ mit erhöhten Blutungskomplikationen gerechnet werden muss, entweder von Seiten des Patienten (bek. Gerinnungsstörung, Aspirintherapie oder ähnlich wirkende Medikamente, Endokarditis etc.) oder von Seiten des Eingriffs (Rezidiv-OP, Aortendissektionen und -aneurysmen).

Wenn der Einsatz von Aprotinin für erforderlich gehalten wird, sollte das High-dose Schema verwendet werden, da hiermit die höchste Wirkung erzielt werden kann.

Ob dann eine positive Kosten-Nutzen-Relation vorliegt, muss von jedem Zentrum selbst überprüft werden, da dabei lokale und individuelle Faktoren eine große Rolle spielen.

Gibt es sinnvolle Indikationen zum Zusatz weiterer Substanzen (außer Aprotinin) zum Primingvolumen der HLM?

U. BOEKEN

■ Einleitung

Es ist bis heute nicht geklärt, ob der Zusatz weiterer Substanzen zur eigentlichen Primärfüllung der HLM einen Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf der Patienten hat und somit sinnvoll sein könnte.

So wird u.a. kontrovers diskutiert, ob schon im Primingvolumen der Zusatz diuretisch wirksamer Substanzen, wie z.B. Mannit, notwendig und sinnvoll ist.

Neuerdings wird zunehmend der Einsatz von Substanzen, die als Hämoglobinersatz dienen sollen und somit die Möglichkeit der Fremdbluteinsparung eröffnen, diskutiert. Hier sind bisher nur theoretische Ansätze beschrieben.

Auch die Zugabe eines Antibiotikums zum Primingvolumen der HLM wird nicht einheitlich gehandhabt.

Zur Verhinderung des sog. „Postperfusionssyndroms“, also einer inflammatorischen Reaktion als Folge der extrakorporalen Zirkulation, werden dem Primingvolumen in einigen Kliniken „antiinflammatorische“ Substanzen zugesetzt, wie z.B. Kortison oder Radikalfänger.

Es ergibt sich hieraus die Frage, ob der routinemäßige Zusatz bestimmter Substanzen zum Primingvolumen der HLM einen günstigen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Patienten hat.

■ Literatur zur Frage

The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery

Fisher AR, Jones P, Barlow P et al. (1998) Perfusion 13:181–186

Zielsetzung/Fragestellung. Effekt verschiedener Mannitdosens im Primingvolumen der HLM bei Patienten mit elektiver aortokoronarer Bypassoperation.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte klinische Studie.

4 Gruppen: kein Mannit (n=19); 10 g Mannit (18); 20 g Mannit (19); 30 g Mannit (20).

Statistische Verfahren. Student-t-Test oder Varianzanalyse.

Resultate. Diurese steigt bei Gabe von 10 g Mannit in das Primingvolumen nur während der EKZ an; bei Gabe von 20 g bzw. 30 g Mannit ist auch post-EKZ (3 h bzw. 4 h) eine Zunahme der Diurese zu verzeichnen.

Die Diurese ist insgesamt signifikant erhöht bei den Mannitgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe bis 12 h post OP ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen. Der Zusatz von Mannit zum Primingvolumen der HLM führt zu einer verbesserten Nierenfunktion und einer gesteigerten Diurese nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation.

Klassifizierung: 2.

Perfluorocarbon emulsion in the cardiopulmonary prime reduces neurologic injury

Cochran RP, Kunzelman KS, Vocolka CR (1997) Ann Thorac Surg 63:1326–1332

Zielsetzung/Fragestellung. Reduktion der Inzidenz und Schwere von neurologischen Schäden nach massiven Luftembolien während EKZ durch den Zusatz von Perfluorokarbon zum Primingvolumen der EKZ.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Randomisierte Studie.

14 Schweine randomisiert in 2 Gruppen zu je 7 Tieren:

1. Gruppe mit kristalloidem Primingvolumen, die 2. Gruppe mit Zusatz von Perfluorokarbon (10 mL/kg); nach 10 min EKZ Injektion von Luft (5 mL/kg) in die A. carotis.

Messung des zerebralen Blutflusses, EEG, Bestimmung der Infarktgröße bei Sektion.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Kein Infarkt in der Gruppe mit Perfluorokarbon, allerdings bei 60% der Kontrollgruppe.

Signifikant höherer Blutfluss und signifikant weniger ausgeprägte EEG-Veränderungen bei Perfluorokarbon.

Schlussfolgerungen. Der Zusatz von Perfluorokarbon zum Primingvolumen der EKZ scheint die Inzidenz und die Schwere der neurologischen Schäden nach Luftembolien im Tierversuch zu reduzieren.

Klassifizierung: 4.

The combination of mannitol and albumin in the priming solution reduces positive intraoperative fluid balance during CPB

Jenkins IR, Curtis AP (1995) Perfusion 10:301–305

Zielsetzung/Fragestellung. Effekt der Zugabe von Albumin, Mannit oder beider Substanzen zum Primingvolumen der HLM auf die perioperative Flüssigkeitsbalance bei Patienten mit elektiver aortokoronarer Bypassoperation.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Klinische, prospektiv randomisierte, Einfachblindstudie.

103 herzchirurgische Patienten, die sich einer OP mit HLM unterzogen, Aufteilung in 3 Gruppen: 1.: 75 g Albumin zum Primevolumen, 2.: 50 g Mannit zum Primevolumen und weitere 50 g zu Beginn der Aufwärmphase, 3.: Albumin und Mannitgabe.

Messung der intraoperativen Flüssigkeitsbalance, Oxygenierungsparameter ($AaDo_2$, PaO_2), Zeit bis zu Extubation.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse, Newman-Keul-Test, Regressionsanalyse.

Resultate. Signifikante Unterschiede bezüglich intra- und perioperativer Flüssigkeitsbalance zwischen der Kontrollgruppe (nur Ringer-Lösung) und der Gruppe mit Mannit und Albumin, aber keine Unterschiede der Oxygenierungsparameter und der Zeit bis zur Extubation.

Schlussfolgerungen. Durch die Gabe von Mannit und Albumin kann die positive perioperative Flüssigkeitsbilanz gesenkt werden durch einen niedrigeren Volumenbedarf, ohne Einfluss auf die Oxygenierungsparameter oder die ITN-Dauer zu haben.

Klassifizierung: 2.

Use of current generation perfluorocarbon emulsions in cardiac surgery

Holman WL, McGiffin DC, Vicente WV et al. (1994) Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 22:979–990

Zielsetzung/Fragestellung. Zusammenfassung der Literatur zum Thema Perfluorokarbon.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Review.

Beschreibung der Wirkungen von Perfluorokarbonen anhand vorliegender Literatur.

Statische Verfahren. Es handelt sich um einen Literaturreview, in dem die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten deskriptiv übernommen werden, ohne eine eigene Statistik zu berechnen.

Resultate. Perfluorokarbonate können den Sauerstoffgehalt des Perfusates erhöhen und somit die Kapazität der HLM zur Oxygenierung während der EKZ. Dies ermöglicht eine isovolämische Hämodilution vor EKZ-Beginn, mit der Möglichkeit der Retransfusion nach EKZ und einem geringeren Bedarf an homologer Bluttransfusion.

Schlussfolgerungen. Weitere klinische Studien sind notwendig, um die bisher beschriebenen Vorteile der Verwendung von Perfluorokarbonen auf den klinischen Alltag übertragen zu können.

Klassifizierung: 4.

The inhibitory effects of ulinastatin on the increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery

Kawamura T, Inada K, Kimura O et al. (1994) Jpn J Anaesth 43:1818–1823

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss der Gabe von Ulinastatin zum Primingvolumen auf Interleukin-6, -8, Granulozytenelastase (GEL) und CK-MB.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Klinische, prospektiv randomisierte Studie.

3 Gruppen von Patienten mit EKZ-Operationen: 1.: Kontrolle (n=11); 2.: Ulinastatin i.v. (n=11) vor EKZ (600 000 IE) und vor Öffnung der Aorta (600 000 IE); 3.: wie 2, zusätzlich 300 000 IE zum Primingvolumen.

Messung von IL-6, IL-8, GEL, CK, CK-MB präoperativ und 60, 120, 180 min nach Reperfusion.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse.

Resultate. IL-6- u. IL-8-Anstiege in allen Gruppen nach Reperfusion, in Gruppe 2 u. 3 jedoch signifikant geringer als in Gruppe 1. GEL-Anstieg in allen 3 Gruppen, kein signifikanter Unterschied bzgl. CK und CK-MB.

Schlussfolgerungen. Ulinastatin kann eventuell durch Suppression von IL-6 und IL-8 den Reperfusionsschaden nach Myokardischämie vermindern, obwohl CK und CK-MB-Werte nicht signifikant gesenkt werden konnten.

Klassifizierung: 2.

Effect of ulinastatin on renal function and lactic acidosis during open-heart surgery: comparison with aprotinin

Oshima N, Yamada T, Nakahara H et al. (1990) Jpn J Thorac Surg 43:357–363

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich von Nierenfunktion und Laktazidose während EKZ nach Ulinastatin- und Aprotiningabe.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Klinische, prospektiv randomisierte Studie.

2 Gruppen (elektive ACB-Operationen):

1. Ulinastatin (UI)-Gruppe (n=15): je 300 000 Einheiten UI i.v. vor EKZ und zum Primingvolumen,
2. Aprotinin (AP)-Gruppe (n=27): 300 000 Einheiten AP zum Primingvolumen.

Messung der Urinausscheidung, Lasixgabe, Clearance, Laktatbestimmung, Natriumbikarbonatgabe.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Varianzanalyse.

Resultate. Kein signifikanter Unterschied in der Urinausscheidung; Weniger Lasix notwendig in der UI-Gruppe (nicht signifikant); Laktatanstieg während EKZ, aber am Ende der EKZ signifikant geringer in der UI-Gruppe; Weniger Natriumbikarbonat notwendig zur Pufferung in der UI-Gruppe (nicht signifikant).

Schlussfolgerungen. Der Zusatz von UI zum Primingvolumen zeigte positive Effekte auf die Nierenfunktion und die Laktazidose während der EKZ.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Aufgrund der bewerteten Studien können unserer Meinung nach folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Der Einsatz von **Mannit** als Zusatz zum Primingvolumen der EKZ erscheint sinnvoll, da auch in den beiden bewerteten Studien (EBM-Klasse

II) gezeigt werden konnte, dass die perioperative Flüssigkeitsbilanz beeinflusst wird, ggf. durch eine verbesserte Nierenfunktion. Durch einen niedrigeren Volumenbedarf und eine gesteigerte Diurese verhindert Mannit eine positive Flüssigkeitsbilanz und somit eventuell einen prolongierten Verlauf aufgrund pulmonaler Probleme.

2. **Perfluorokarbon** als Zusatz zum Primingvolumen erscheint zum jetzigen Zeitpunkt nicht indiziert, da die Reduktion von neurologischen Komplikationen nach Luftembolien bisher nur in einer Tierstudie gezeigt werden konnte. Es existiert außerdem lediglich ein Review zur Wirkungsweise von Perfluorokarbon.
3. Zur Beurteilung der Indikation zum Einsatz von **Ulinastatin** sind unserer Meinung nach weitere prospektiv randomisierte Studien notwendig, da die Verminderung des Reperfusionsschadens durch Suppression von Il-6 und Il-8 und die positiven Effekte auf Nierenfunktion und Laktatdosis bisher nur je in einer Studie der EBM-Klasse II nachgewiesen werden konnten.

Gibt es eine „optimale“ Temperatur für die Primärfüllung der HLM?

H. VETTER, J. CLEUZIOU

■ Einleitung (zu den Fragen 13–16)

Bei den 4 Fragen: Gibt es eine „optimale“ Temperatur für die Primärfüllung der HLM? Sollte der arterielle Filter der HLM mit CO₂ gespült werden? Ist eine Konnektorensicherung an der HLM sinnvoll? Wie sollte die Perfusionsvolumenberechnung an der HLM erfolgen? handelt es sich um Themen, die, wenn man die Ergebnisse der Umfrage der Arbeitsgemeinschaft für EKZ und mechanische Kreislaufunterstützung betrachtet, allesamt von den befragten Zentren eindeutig beantwortet wurden. So beträgt die Temperatur der Primärfüllung ca. 32 °C, 78% spülen den arteriellen Filter vor dem Füllen mit CO₂, 94% sichern die druckseitigen Konnektoren mit Kunststoffbindern o. ä., und sogar 100% aller befragten Zentren berechnen das Perfusionsvolumen nach der Körperoberfläche. Ob dieses Vorgehen durch Studien gesichert wurde, ob dieses Vorgehen in den letzten beiden Jahrzehnten der sich immer stärker wandelnden EKZ-Technologie (Oxygenatoren, Pumpen, Materialien usw.) angepasst wurde, oder ob es sich hier ausschließlich um Erfahrungswerte handelt, sollte anhand dieser Literaturrecherche untersucht werden.

■ Zusammenfassung

Mit Hilfe der gängigen Datenbanken konnte keine einzige Arbeit gefunden werden, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt. Auch in allen Arbeiten, die sich generell mit der Primärfüllung der HLM beschäftigen, konnten keinerlei Angaben zu Temperaturen gesichtet werden. Auch in speziellen Monographien (z. B. [1]) waren keine Hinweise erhältlich.

Aus der Umfrage der AG geht hervor, dass die meisten Zentren mit ca. 32 °C an den Bypass gehen. Eine zu große Temperaturdifferenz zwischen Primärfüllung und Körperkerntemperatur sollte zu Beginn der EKZ vermieden werden, um keine akuten Rhythmusstörungen auszulösen (z. B. Kammerflimmern bei Aortenklappeninsuffizienz!). Im Weiteren richtet sich die Temperatur natürlich nach der Art des Eingriffs und der bevorzugten Temperatur während dieses Eingriffs.

Wie sollte die Perfusionsvolumenberechnung an der Herz-Lungen-Maschine erfolgen?

H. VETTER, J. CLEUZIOU

■ Einleitung (s. Frage 13)

■ Zusammenfassung

Mit Hilfe der gängigen Datenbanken konnte keine einzige Arbeit gefunden werden, die sich unter EBM-Kriterien mit dieser Fragestellung beschäftigt. Laut Umfrage (s. o.) wird von 100% aller Zentren das Perfusionsminutenvolumen nach der Körperoberfläche (KO) errechnet, basierend auf einer Flussrate von 2,2–2,4 l/qm KO, bzw. 40–60 ml/kg Körpergewicht. Diese Flussrate soll einen Perfusionsmitteldruck zwischen 40 und 80 mmHg erzeugen, die Anpassung der Mitteldrucke erfolgt patientenspezifisch (z.B. Erhöhung des Perfusionsdrucks bei Karotisstenose usw.).

Sollte der arterielle Filter der HLM mit CO₂ gespült werden?

H. VETTER, J. CLEUZIOU

■ Einleitung (s. Frage 13)

■ Zusammenfassung

Mit Hilfe der gängigen Datenbanken konnte keine einzige Arbeit gefunden werden, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt. In einer speziellen Monographie [1] wurden 2 Arbeiten gefunden, die aufgrund von Berichten belegen, dass ein Vorspülen mit CO₂ das Luftabscheideverhalten der Filter verbessern soll [2, 3].

-
1. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds) (2000) Cardiopulmonary bypass, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA
 2. Friedel N, Kopitz M (1991) Luftabscheideverhalten verschiedener arterieller Filter. ECC International
 3. Wellons H, Nolan S (1973) Prevention of air embolism due to trapped air in filters used in extracorporeal circuits. J Thorac Cardiovasc Surg 65:476–478

Ist eine Konnektorensicherung an der Herz-Lungen-Maschine sinnvoll?

H. VETTER, J. CLEUZIOW

■ Einleitung (s. Frage 13)

■ Zusammenfassung

Mit Hilfe der gängigen Datenbanken konnte keine einzige Arbeit gefunden werden, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt. In den meisten Monographien (z. B. [1]) wird eine Sicherung (Plastikbänder) der Konnektoren für sinnvoll erachtet, es handelt sich hierbei um Erfahrungsberichte. Dabei muss jedoch erwähnt werden, dass heute eine völlig andere EKZ-Technologie vorhanden ist als in der Zeit, aus der diese Berichte stammen. Die heutigen Sicherheitskonnektoren (Überwurf Schlauchverbindungen, Drei- bis Vierfachüberlappung) lassen eine generell zusätzliche Sicherung eher fragwürdig erscheinen.

Alle hier gestellten 4 Fragen (13–16) sind nicht mit Hilfe von aussagekräftigen oder gar EBM-Kriterien erfüllenden Arbeiten zu beantworten. Die klinische Anwendung der HLM erfolgt bei diesen Fragestellungen auf dem Boden von Erfahrungen. Die Initiierung klinischer Studien erscheint notwendig, insbesondere auch im Hinblick auf die Tatsache, dass die heutige EKZ-Technologie mit dem Stand der Technik in der Zeit, in der diese Erfahrungen gemacht wurden (vor 20–30 Jahren), nur noch wenige Gemeinsamkeiten hat.

1. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds) (2000) Cardiopulmonary bypass, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA

Kapitel 3: Durchführung und Überwachung der EKZ I

Vorsitz: C. Bartels, A. Gerdes

M. BECHTEL

■ Einleitung

Die „activated clotting time“ (ACT) ist der gebräuchlichste Parameter zur *On-site*-Messung der Antikoagulation während Operationen mit extrakorporaler Zirkulation. Zur ACT-Messung werden, je nach Gerät, zur Aktivierung der Gerinnungskaskade 2 verschiedene Substanzen verwendet: Celite und Kaolin. Die gemessenen ACT-Werte unterscheiden sich, je nachdem welche der beiden Substanzen als Aktivator angewandt wird, wobei die Celite-ACT etwas höher als die Kaolin-ACT ausfällt. „*Wie soll die ACT bestimmt werden?*“ reflektiert die Frage, ob diese Unterschiede unter bestimmten Bedingungen klinisch relevant werden können.

■ Literatur zur Frage**The prolonged activated clotting time (ACT) with aprotinin depends on the type of activator used for measurement**

Wendel HP, Heller W, Gallimore MJ, Bantel H, Müller-Beissenhirtz H, Hoffmeister HE (1993) Blood Coagul Fibrinolysis 4:41–45

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es, die Interaktion von Aprotinin und verschiedener Heparine ($n=3$, Schweinedarmmukosa) sowie den Einfluss der Aktivatoren Celite und Kaolin auf Vollblutgerinnungstests zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: In-vitro-Studien mit Blut von gesunden Probanden ($n=12$) und von Patienten ($n=20$) während einer koronaren Bypass-Op.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Wird Celite als Aktivator genommen, ergeben sich im heparinierten Blut höhere ACTs als mit Kaolin. Ob dieser Unterschied statistisch signifikant ist, bleibt unbeantwortet. Untersucht man mit Heparin (3 IE/ml)

und Aprotinin (220 KIU/ml) versehenes Blut, ergibt sich mit Celite als Aktivator, nicht aber mit Kaolin, eine signifikante zusätzliche Erhöhung der ACT. Diese Ergebnisse waren bei 3 verschiedenen untersuchten Heparinpräparaten und verschiedenen Methoden, die ACT zu messen, und bei gesunden wie kranken Probanden gleich.

Schlussfolgerungen. Die Bestimmung der ACT bei Verwendung von high-dose-Aprotinin ist nur mit Kaolin als Aktivator akkurat.

Klassifizierung: 4.

In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators

Wang JS, Lin CY, Hung WT, Thisted RA, Karp RB (1992) J Thorac Cardiovasc Surg 104:1135–1140

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es, das Verhalten der ACT mit verschiedenen Aktivatoren über eine Spannbreite verschiedener Aprotininkonzentrationen zu bestimmen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Verblindete (Aprotinin vs. physiologische Kochsalzlösung), prospektive, randomisierte In-vitro-Studie mit dem Blut von 21 herzchirurgischen Patienten. Das heparinisierte Blut der Patienten wurde intraoperativ zu 7 verschiedenen Zeitpunkten (vor Heparingabe, 5× während der EKZ, nach Antagonisierung) gewonnen. Aprotinin wurde in definierten Konzentrationen (80 [n=6], 120 [n=7], 180 [n=8] KIU/ml) in vitro addiert.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse mit den unabhängigen Variablen Messzeitpunkt, Typ des Aktivators und Aprotinin/Kontrolle; lineare Regressionsanalyse.

Resultate. Bei nichtheparinisertem Blut, bei heparinisertem Blut ohne Aprotinin und bei antagonisiertem Blut unterscheidet sich die ACT nicht signifikant, gleich ob Celite oder Kaolin als Aktivator gewählt werden. Die Celite-ACT von heparinisertem Blut mit Aprotinin ist signifikant gegenüber der Celite-ACT von heparinisertem Blut ohne Aprotinin erhöht. Die Kaolin-ACT zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Heparin vs. Heparin + Aprotinin. Diese Ergebnisse waren über alle untersuchten Aprotininkonzentrationen stabil.

Schlussfolgerungen. Der Antikoagulationseffekt von Heparin sollte bei Patienten, die Aprotinin erhalten, mit Kaolin als Aktivator für die ACT gemessen werden.

Klassifizierung: 4.

Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin

de Smet AAEA, Joen MCN, van Oeveren W et al. (1990) J Thorac Cardiovasc Surg 100:520–527

Zielsetzung/Fragestellung. Aprotinin ist ein Kallikreininhibitor und mag daher Einfluss auf die frühe Phase des intrinsischen Gerinnungssystems haben. Um dies zu überprüfen, wurden die Kallikreininhibitionskapazität, der ATIII-Verbrauch und Fibrinopeptid A (als Marker der Thrombingeneration) bestimmt.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Randomisierte, doppelblinde Studie mit je 25 Patienten: Aprotinin (2 KIU nach Anästhesiebeginn, 2 KIU in HLM, 0,5 KIU/h bis zum Ende der Op) vs. Placebo.

Statistische Verfahren. Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte bzw. ungepaarte Stichproben.

Resultate. Die Kallikreininhibitionskapazität war signifikant höher in der Aprotinigruppe, der ATIII-Verbrauch signifikant geringer. Fibrinopeptid A zeigte einen signifikanten Anstieg in der Kontrollgruppe nach Eröffnung des Aortenclamps, der in der Aprotinigruppe ausblieb. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten signifikant mehr Heparin als die Patienten der Aprotinigruppe.

Schlussfolgerungen. Aprotinin augmentierte die durch Heparin induzierte Antikoagulation synergistisch, was eine verminderte Heparinisierung möglich machte.

Klassifizierung: 2.

Activated clotting time, anticoagulation, use of heparin, and thrombin activation during extra-corporeal circulation: changes under aprotinin therapy

Feindt P, Volkmer I, Seyfert U, Huwer H, Kalweit G, Gams E (1993) Thorac Cardiovasc Surg 41:9–15

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es (u.a.), die Wirkung von Aprotinin auf die Thrombinformation, auf Marker der Fibrinolyse und auf den Heparinverbrauch zu bestimmen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: (u.a.) Randomisierte, doppelblinde Studie mit je 10 Patienten: Aprotinin (2 KIU nach Anästhesiebeginn, 2 KIU in HLM, 0,5 KIU/h bis zum Ende der Op) vs. Placebo. Be-

stimmung der totalen Menge an appliziertem Heparin, der Heparin- und Aprotininkonzentration, sowie von Thrombin-Anti-Thrombin-III-Komplexen (TAT), D-Dimeren und totalen Fibrindeggradationsprodukten (TDP).

Statistische Verfahren. Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test.

Resultate. Die Menge von totalem applizierten Heparin ist unter Aprotininentherapie, trotz identischer initialer Heparin-gabe, signifikant geringer als unter Placebo. Dies ist Folge einer nach Aprotininentgabe signifikant erhöhten (Celite)-ACT und einem geringeren Bedarf an erneuten Heparin-gaben, wenn die Indikation zur zusätzlichen Heparin-gabe an der ACT festgemacht wird. Gegen Ende der EKZ und nach Protamingabe zeigen sich signifikant höhere Heparinkonzentrationen in der Placebogruppe. Die Aprotininkonzentration erreicht ihren Höhepunkt kurz nach der Initiierung der EKZ und fällt danach bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages ab. Als Ausdruck einer geringeren Thrombinaktivierung in der Aprotininentherapie kann während der EKZ eine signifikant geringere Menge an TAT gemessen werden, post EKZ liegen in dieser Studie keine signifikant unterschiedlichen Werte vor. Bezüglich der Fibrinolyse: Die D-Dimere sind von Beginn der EKZ bis zum OP-Ende signifikant geringer in der Aprotininentherapie. TDP ist während der EKZ signifikant geringer als in der Placebogruppe, zum weiteren Verlauf fehlen Angaben.

Schlussfolgerungen. Aprotinin hemmt signifikant die trotz Heparinisierung gesteigerte Thrombinbildung während der EKZ. Gleichzeitig konnte Heparin eingespart werden. Aufgrund der fehlenden Korrelation der C-ACT mit der Heparinkonzentration unter Aprotininentherapie darf sich die Antagonisierung des Heparins nur auf die verabreichte Heparinmenge beziehen.

Klassifizierung: 2.

Effect of celite and kaolin on activated clotting time in the presence of aprotinin: activated clotting time is reduced by binding of aprotinin to kaolin

Dietrich W, Jochum M (1995) J Thorac Cardiovasc Surg 109:177–178

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es, die Aprotininkonzentrationen in den ACT-Röhrchen zu bestimmen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: In-vitro-Studie. Bei 11 Patienten, die Aprotinin (insg. 6×10^6 KIU) während einer EKZ-OP erhielten, wurden Blutproben entnommen und 10 min in handelsüblichen ACT Geräten rotiert. Anschließend wurden die Proben zentrifugiert und im Überstand die Aprotinin-Konzentration bestimmt.

Statistische Verfahren. Gepaarter Student-t-Test mit Bonferroni-Korrektur.

Resultate. Die höchsten Konzentrationen fanden sich in den Proben ohne Aktivator. Verglichen damit war die Aprotininkonzentration in den Celiteröhrchen signifikant geringer. Die Aprotininkonzentration in den Kaolinröhrchen hingegen war signifikant geringer als die Konzentration in den Celiteröhrchen und war nur knapp über der Nachweisgrenze.

■ **Schlussfolgerungen.** Das elektrisch positiv geladene Aprotinin bindet an das elektrisch negativ gebundene Kaolin (Celite ist ebenfalls negativ geladen, aber „weniger“). Deshalb liegen für die Messung der ACT in den Kaolin- und Celiteröhrchen unterschiedliche (freie) Aprotininkonzentrationen vor. Es ist deshalb denkbar, dass nicht die C-ACT zu hoch, sondern die K-ACT zu niedrig ausfällt.

Klassifizierung: 4.

■ Zusammenfassung

Die Kaolin- und Celite-ACT sind als gleichwertig zu beurteilen, wenn außer nichtfraktioniertem Heparin keine weiteren gerinnungs- oder fibrinolysewirksamen Substanzen Einsatz finden. Die Celite-ACT (C-ACT) fällt etwas höher als die Kaolin-ACT (K-ACT) aus, weswegen der verwendete Aktivator während einer Operation nicht gewechselt werden darf. Wird Aprotinin als Zusatz verwendet, misst man mit der C-ACT signifikant höhere Werte als mit der K-ACT. Die bekannten hemmenden Wirkungen von Aprotinin auf das Kallikreinsystem und die Daten von de Smet et al. und Feindt et al. sowie von Dietrich und Mitarbeitern legen nahe, dass Aprotinin tatsächlich einen signifikanten antikoagulatorischen Effekt aufweist und dass die K-ACT artifiziell niedrig ausfällt. Im Widerspruch dazu deutet eine Reihe anderer Arbeiten daraufhin, dass die C-ACT falsch-hoch gemessen wird. Da dies zu einer Überschätzung der Höhe der Antikoagulation während Operationen mit Aprotiningabe und konsekutiven thrombotischen Komplikationen führen könnte, enthält die Packungsbeilage von Trasylol® die Empfehlung, bei der Bestimmung der ACT celiteunabhängig vorzugehen. Es existieren jedoch keine klinische Studien, deren Design geeignet ist zu überprüfen, ob der Verdacht berechtigt ist, die Steuerung der Heparinalgaben mit der C-ACT bei Verwendung von Aprotinin führe zu inadäquater Antikoagulation. Dennoch sollte die Antikoagulation bei Aprotiningabe sicherheitshalber nur mit der K-ACT (oder ACT-unabhängig) überwacht werden.

Es konnten keine Studien eruiert werden, die systematisch überprüfen, ob andere Substanzen (z. B. Tranexamsäure, ε -Aminocapronsäure), die zur Verringerung des perioperativen Blutverlusts in der Herzchirurgie Einsatz finden, einen ähnlichen (oder möglicherweise entgegengesetzten) Einfluss wie Aprotinin besitzen. Ebenso wenig konnten Studien eruiert werden, die systematisch untersuchen, ob eine Interaktion dieses Aprotinineffektes mit der Art des verwendeten Heparins (Rinderlunge, Schweinedarmmukosa) besteht.

Welche Gerinnungsparameter außer der ACT sollen bei der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation bestimmt werden?

A. ERASMI

■ Einleitung (zu den Fragen 18 bis 20)

Bei Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wird zur Hemmung der Blutgerinnung bis auf wenige Ausnahmen Heparin verabreicht. Aus den Erfahrungen der ersten herzchirurgischen Lehrjahre wurde die Notwendigkeit zur Überwachung der Gerinnungshemmung durch das Heparin imminent. Ausgehend von der Gerinnungskaskade lassen sich für den spezifischen therapeutischen Bereich der Heparinisierung bei extrakorporaler Zirkulation unterschiedliche Testmethoden mit vorwiegender Überwachung des extrinsischen, des intrinsischen Aktivierungsweges oder der gemeinsamen Endstrecke anwenden. Üblich ist die Verwendung der ACT („activated clotting time“), die heute als Bed-side-Test mit 2 unterschiedlichen Aktivatoren des intrinsischen Systems, Celite und Kaolin, zur Verfügung steht. Empfehlungen zur Einhaltung eines bestimmten Wertes der ACT beziehen sich auf Arbeiten von Bull et al. [1, 2] Mitte der siebziger Jahre, in denen eine ACT von 400 s bzw., die Variabilität der Messwerte hinzugerechnet, eine von 480 s vorgeschlagen wird. Dies wird von den Herstellern von Schlauchsystemen und Oxygenatoren genauso übernommen. Daraus folgt, dass die Überwachung der Gerinnungshemmung mittels Heparin durch die ACT weitestgehend auf Empirik und Fortschreibung alter Gewohnheiten beruht. Hieraus ergeben sich folgende Fragen:

1. Welche Gerinnungsparameter außer der ACT sollen bei der Anwendung der EKZ bestimmt werden?
2. Wie hoch soll der ACT-Level bei Anwendung der extrakorporalen Zirkulation sein, wenn keine Zusätze wie z. B. Aprotinin verwandt werden?
3. Wie hoch soll der ACT-Level sein, wenn eine mittelgradige bzw. eine höhergradige Hämodilution durchgeführt wird?

■ **Literatur zur Frage****Thrombin generation during cardiac surgery: is heparin the ideal anticoagulant?**

Brister SJ, Oforu FA, Buchanan MR (1993) Thromb Haemost
70(2):259–262

Zielsetzung/Fragestellung. Es soll das Ausmaß der Thrombinaktivierung während der Vollheparinisierung im Rahmen der EKZ ermittelt werden.

Material, Methoden, Intervention. 43 erwachsene Patienten, prospektiv, elektive Eingriffe am Herzen mit Herz-Lungen-Maschine unter konsequenter Beachtung eines unteren Grenzwertes der ACT von 400'', intraoperative Bestimmung von Prothrombinfragmenten F1+F2 sowie Thrombin-Antithrombin-III (TAT).

Statistische Verfahren. 43 Patienten, einfache Analyse.

Resultate. Die Thrombinbildung steigt mit der EKZ-Zeit, folgend auch nach Protaminisierung mit einer Kontinua über die nächsten 24 h.

Schlussfolgerungen. Eine High-dose-Heparinisierung verhindert nicht die Thrombinbildung.

Klassifizierung: 3.

Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass

Culliford AT, Gitel SN, Starr N, Thomas ST, Baumann FG, Wessler S, Spencer FC (1981) Ann Surg 193(1):105–111

Zielsetzung/Fragestellung. ACT-Spiegel und Heparinspiegel.

Material, Methoden, Intervention. Prospektiv, keine Gruppentrennung.

28 Patienten, Vollheparinisierung zur EKZ (300 units/kg prebypass, 8000 units in the pump prime and 100 units/kg hourly during CPB).

Intervention: Keine Intervention.

Wichtigste Zielgrößen: Überwachung der ACT mittels Heparinkonzentration.

Statistische Verfahren. Einfacher Messwertvergleich.

Resultate. Heparin fällt von initial 4 U/L auf 3,1 U/L, die ACT steigt im gleichen Zeitraum von initial 493'' auf 673''. Die prediktive Protamindosis, ermittelt durch die ACT, liegt signifikant über derjenigen, ermittelt durch die gemessene Heparinkonzentration.

Schlussfolgerungen. Die ACT reflektiert nicht akkurat den aktuellen Heparinspiegel wider und prediktiert nicht exakt die benötigte Protamindosis.

Klassifizierung: 3.

The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation (see comments)

Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW Jr, Alsoufiev A, Kater K, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, Rosenblum M, Lappas DG (1995) J Thorac Cardiovasc Surg 110(1):46-54

Zielsetzung/Fragestellung. Die automatisierte und parallele Überwachung von ACT und Heparinkonzentration mittels Hepcon®-System soll evaluiert und die postoperativen Blutungskomplikationen in die Analyse einbezogen werden.

Material, Methoden, Intervention. Patienten: 254 Patienten zur Herzoperation mit EKZ ohne antifibrinolytische Medikation.

1. Kontrollgruppe: n=127, initiale Heparindosis 250 IU/L, zusätzliche Gaben (5000 IU) bei ACT<480'', Antagonisierung mit Protamin (0,8 mg/mg Gesamtheparin).

2. Interventionsgruppe: n=127, Initialdosis mittels „heparin dose-response assay“, zusätzliche Dosen bei ACT<480'', Antagonisierung entsprechend der verbliebenen Heparinkonzentration (1,3 mg Protamin/mg verbliebenes Heparin).

Behandlung von Blutungen entsprechend einem Algorithmus basierend auf PTT, aPTT, Heparinase-ACT und Thrombozytenzahl.

Ausschlusskriterien: Notfalloperationen, Antifibrinolytika, Patienten mit chirurgischer Blutung.

OP: 28 °C.

Untergruppe: n=31 mit Hochrisikoeingriff (Re-OP; Kombinationseingriffe).

Intervention: ACT (Kaolin) Zielwert $\geq 480''$, Standard-OP-Verfahren.

Parameter: Monitoring der Gerinnungsparameter, einschließlich Heparin, sowie allgemeiner OP-Parameter (Zeiten, Blutungsmenge etc.).

Statistische Verfahren. t-Test nach Student, chi-quadrat-Test, Fisher-Analyse.

Resultate. Patienten der Interventionsgruppe erhielten größere Dosen Heparin (612 ± 147 gegenüber 462 ± 114 IU/kg, $p < 0,0001$), hatten eine niedrigere Protamin-Heparin-Ratio ($0,70 \pm 0,64$ zu $0,94 \pm 0,21$, $p = 0,0001$), erhielten weniger TK ($1,7 \pm 3,6$ U zu $3,7 \pm 6,7$ U, $p = 0,003$), FFP ($0,4 \pm 1,3$ U zu $1,4 \pm 2,5$ U, $p = 0,0001$), EK ($0,0 \pm 0,0$ zu $0,2 \pm 1,2$ U, $p = 0,04$). Patienten der Kontrollgruppe benötigten mehr „hemostatic transfusions“ (17 zu 33%, $p = 0,005$), hatten längere Thoraxverschlusszeiten (92 ± 32 zu $102 \pm 34'$, $p = 0,02$). Beide Gruppen hatten gleiche Drainageverluste in den ersten 24 h (839 ± 377 zu 924 ± 520 mL, $p = 0,14$).

Schlussfolgerungen. Die Heparindosierung entsprechend der patientenspezifischen Heparinkonzentration führt zu höheren Heparindosen und relativ niedrigeren Protamindosen. Höhere Heparindosen sind nicht mit höheren Blutverlusten assoziiert, führen jedoch zu einem niedrigeren Verbrauch an Blutprodukten. Dies könnte an einer besseren Protektion des Gerinnungssystems liegen.

Klassifizierung: 2.

More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT

Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, Jr., Alsoufiev A, Joiner-Maier D, Santoro SA, Spitznagel E, Weitz JI, Goodnough LT (1996) Thromb Haemost 76(6):902–908

Zielsetzung/Fragestellung. Ist ein intraoperatives Monitoring der Heparinkonzentration im Vergleich zur Celite-ACT mit einer effektiveren Suppression des hämostatischen Systems verbunden?

Material, Methoden, Intervention. Patienten: prospektiv, randomisiert; insgesamt 31 Patienten zur Herzoperation mit EKZ ohne antifibrinolytische Medikation, die als Hochrisikoeingriff eingestuft wurden (Re-ACVB, Kombinationseingriffe mit Klappeneingriffen); verwendet wird Schweineheparin

1. Kontrollgruppe: $n = 16$, initiale Heparindosis 250 IU/L, zusätzliche Gaben (5000 IU) bei $ACT < 480''$, Antagonisierung mit Protamin (0,8 mg/mg Gesamtheparin),
2. Interventionsgruppe: $n = 15$, Kaolin-ACT UND Heparinkonzentration, Initialdosis mittels „heparin-dose-response-assay“, zusätzliche Dosen bei $ACT < 480''$, Antagonisierung entsprechend der verbliebenen Heparinkonzentration (1,3 mg/mg verbliebenes Heparin).

Ausschlusskriterien: Notfalloperationen, Antifibrinolytika, Patienten mit chirurgischer Blutung.

Intervention: ACT (Kaolin + Celite) Zielwert $\geq 480''$, Standard-OP Verfahren.

Untergruppe einer anderen Arbeit: Despotis et al. (s. nachfolgende Literaturbesprechung).

Statistische Verfahren. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, t-Test nach Student, chi-quadrat-Test, Fisher-Analyse, Wilcoxon-Rangsummentest und/oder Analyse nach Logtransformation, Korrelation.

Resultate. Patienten der Interventionsgruppe erhielten größere Dosen Heparin (678 ± 193 zu 479 ± 90 IU/kg, $p=0,001$) mit resultierend höheren Spiegeln an Anti-Xa-Heparin zum Ende der EKZ ($5,6 \pm 0,9$ zu $3,8 \pm 1,0$, $p=0,0001$). Konzentrationen von Fibrinopeptid A und D-Dimere lagen in der Kontrollgruppe zum Ende der EKZ höher. Der Abfall von Faktor V, Faktor VIII, Fibrinogen und ATIII fiel in der Kontrollgruppe höher aus. Die Blutungszeit war in der Kontrollgruppe nach Erreichen der Intensivstation deutlich verlängert gegenüber der Interventionsgruppe.

Schlussfolgerungen. Eine höhere patientenspezifische Heparinkonzentration supprimiert effektiv das Gerinnungssystem im Vergleich zur Standardheparindosierung. Dies könnte den signifikant geringeren Blutverlust und Verbrauch an Fremdblut erklären.

Klassifizierung: 2.

Response of kaolin ACT to heparin: evaluation with an automated assay and higher heparin doses (see comments)

Despotis GJ, Alsoufiev AL, Spitznagel E, Goodnough LT, Lappas DG (1996) Ann Thorac Surg 61(3):795–799

Zielsetzung/Fragestellung. Evaluation der Korrelation zwischen Kaolin-ACT und hohen Heparindosen bei dem Hintergrund der gestörten linearen Beziehung zwischen Celite-ACT und Heparinkonzentrationen bei ACT $>500-600''$.

Material, Methoden, Intervention. Prospektiv, 41 Patienten, Ausschlusskriterien: präoperativ. Heparin-gabe, Antifibrinolytika, Notfalloperation, Hypothermie: 28°C , Schweineheparin.

Messung von HDR, Heparinkonzentration, Kaolin-ACT.

Intervention: Keine Intervention.

Statistische Verfahren. Lineare Regression für ACT/Heparinkonzentration, zum Vergleich der Reaktivität der ACT auf Heparin: Transformation der Korrelationskoeffizienten in Fishers-Z-Transformationswerte ($0,5 \cdot \log[(1+r)/$

(1-r)]), damit Vergleich der ACT-Antwort auf Heparin im „low-range“, „high-range“ und Automatenmessung mittels t-Test nach Student.

Resultate

1. Lineares Verhältnis zwischen ACT und In-vitro-Heparinkonzentration über den gesamten ACT-Bereich (0–999), $ACT = 64HC + 251$; jedoch mit hoher Variation ($r = 0,79$); bei den Patienten konnte eine sehr gute Korrelation gefunden werden (Korrelationskoeffizient $0,98 \pm 0,03$).
2. Vergleich von ACT und In-vitro-Heparin im Low-range-ACT-Bereich mit niedriger Varianz ($r = 0,94$), $ACT = 66HC + 174$, im High-range-Bereich ($r = 0,59$), $ACT = 21HC + 578$; gute Korrelation zwischen ACT und Heparinkonzentration sowohl im Low-range- (0,992) als auch im High-range-Bereich (0,982).
3. Verhältnis von ACT und In-vitro-Heparinkonzentrationen von individuellen Patienten: HDR führt zur Abschätzung eines zu hohen Heparinbedarfes; gute Korrelation $r = 0,998$.

Schlussfolgerungen. Die Kaolin-ACT korreliert gut zur Heparindosis, wird jedoch mit steigender Dosis ungenauer. Mittels HDR wird der Heparinbedarf überschätzt

Klassifizierung: 3.

Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation

Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DS, Cordell AR (1990) J Thorac Cardiovasc Surg 99:518–527

Zielsetzung/Fragestellung. Bestimmung von Fibrinopeptid A vor, während und nach der EKZ zur Erfassung einer subklinischen Gerinnungsaktivierung beim Menschen.

Material, Methoden, Intervention. 3 Gruppen mit unterschiedlichem Heparinmanagement:

Gruppe 1: $n = 10$, initial 300 IU/kg + zusätzliche Gaben bei $ACT < 400''$,

Gruppe 2: $n = 6$, initial 250 IU/kg, ACT Ziel $> 400''$,

Gruppe 3: $n = 5$, initial 350–400 IU/kg, Heparinkonzentration $\geq 4,1$ IU/mL.

Bestimmung von ACT und Heparinkonzentration halbstündig;

Bestimmung von Fibrinopeptid A während Hypothermie, Normothermie und wenn $ACT < 400''$.

Statistische Verfahren. Chi-quadrat-Test, einfaktorielle ANOVA, zweifaktorielle ANOVA, Fisher-Analyse, lineare Regression.

Resultate. Fibrinopeptid A korreliert invers mit der Heparinkonzentration, aber nicht mit einer postoperativen Koagulopathie.

Patienten der Gruppe 3 erhielten die höchsten Dosen Heparin und hatten den höchsten postoperativen Blutverlust.

Schlussfolgerungen.

1. Subklinische Gerinnungsaktivierung findet trotz ACT>400'' statt.
 2. Postoperativer Blutverlust ist mit intraoperativem Heparinspiegel korreliert.
 3. Bei ACT>350'' finden sich akzeptable Fibrinopeptidspiegel und postoperative Gerinnungsfunktionswerte.
- Klassifizierung: 3.

Intrinsic pathway-dependent activated clotting time is not reliable for monitoring anticoagulation during cardiopulmonary bypass in neonates

Gu YJ, Huyzen RJ, van Oeveren W (1996) J Thorac Cardiovasc Surg 111(3):677–678

Zielsetzung/Fragestellung.

1. Wie verhält sich die ACT bei unterschiedlichen Verdünnungsreihen?
2. Vergleich von „high-dose-thrombin-time“ und Celite-ACT in Neugeborenen und Kleinkindern.

Material, Methoden, Intervention.

1. 10 Erwachsene mit ACVB-OP mittels HLM, Blutentnahme nach Bolusgabe von 300 IU/kg Heparin (Rind), Verdünnungsreihe von 0, 25, 50 und 75%; Hinzufügen von 3 Stimuli der Koagulation: Celite (3 mg/mL) für das intrinsische System, Hasenhirn Thromboplastin (4 mg/mL) für das extrinsische System, Thrombin (9 U/mL) für den „common pathway“.
2. 10 Neonaten (1–17 Tage, im Mittel 8 Tage alt; Gewicht 3,6 [3,1–4,5]kg); Antikoagulation mit 300 IU/kg Heparin (Rind) und 1000 IU in das Priming.

Statistische Verfahren. Einfache Analyse.

Resultate.

Stimulus	Pathway	Hämodilution			
		Kontrolle	25%	50%	75%
Celite	Intrinsic	459 ± 75	442 ± 67	488 ± 94	951 ± 154
Thromboplastin	Extrinsic	294 ± 29	351 ± 21	277 ± 34	355 ± 61
Thrombin	Common	165 ± 51	113 ± 58	91 ± 34	55 ± 19

	Nach Heparin	5'CPB	30'CPB	60'CPB	90'CPB	CPB Ende
ACT	669 ± 233	980 ± 63	992 ± 63	995 ± 15	1000 ± 0	774 ± 214
HiTT	168 ± 58	163 ± 80	132 ± 31	132 ± 53	118 ± 53	95 ± 30
Heparin (IU/mL)	2,7 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,8 ± 0,3

Schlussfolgerungen. Sehr hohe Hämodilution führt bei der üblichen Verwendung von Aktivatoren des intrinsischen Systems zu inadäquatem ACT-Anstieg.

Bei den kleinen Patienten mit einem relativ niedrigeren Spiegel der Gerinnungsfaktoren XII und XI spiegelt die ACT nicht die wirklichen Heparinspiegel wider.

Anmerkung. Die Arbeit stammt aus der gleichen Arbeitsgruppe [3], die im Prinzip die gleichen Ergebnisse zur ACT bei Hämodilution an 30 Erwachsenen zeigt.

Klassifizierung: 2.

In vitro effect of hemodilution on activated clotting time and high- dose thrombin time during cardiopulmonary bypass

Huyzen RJ, van Oeveren W, Wei F, Stellingwerf P, Boonstra PW, Gu YJ (1996) Ann Thorac Surg 62(2):533–537

Zielsetzung/Fragestellung. Ist die „high dose thrombin time“ (HiTT) im Bereich extremer Hämodilution zuverlässiger als die Celite-ACT?

Material, Methoden, Intervention. Blutentnahme vor EKZ bei 30 herzchirurgischen, bereits heparinisierten Patienten (300 IU/kg) und stufenweises Dilutieren mit

1. Salzlösung, n = 10,
2. Salzlösung mit Angleich der Heparindosis an die Heparinkonzentration von Patientenblut vor EKZ, n = 10,
3. FFP zur Substitution von Gerinnungsfaktoren, n = 10.

Dilutionsgrade 0, 25, 50 und 75%;
Messung von ACT und HiTT.

Statistische Verfahren. One-way-ANOVA, U-Test, Student-t-Test.

Resultate. In Gruppe 1 signifikante Verlängerung der ACT gegenüber nicht-dilutiertem Blut bei 75%, HiTT hier nicht verlängert, HiTT nimmt proportional zur Verdünnung ab.

In Gruppe 2 nahm die ACT bereits bei 25% zu, HiTT erst bei 50%.

In Gruppe 3 ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Dilutionsgraden bei ACT oder HiTT.

Verdünnung	Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
	ACT	HiTT	P	ACT	HiTT	P	ACT	HiTT	P
0%	100±0	100±0	0,000	100±0	100±0	0,000	100±0	100±0	0,000
25%	97±12	83±67	0,096	136±45	111±21	0,273	84±15	92±26	0,257
50%	107±18	68±49	0,023	194±50	148±34	0,049	82±16	69±29	0,406
75%	210±42	37±20	0,001	224±42	187±65	0,174	74±15	53±26	0,059

Benutzt man einen Aktivator des extrinsischen Systems (Thromboplastin), lässt sich der signifikante ACT-Anstieg bei 75% nicht nachweisen.

Schlussfolgerungen. Wird intraoperativ eine extreme Hämodilution (75%) erreicht, und ist die Priminglösung nicht durch Gerinnungsfaktoren ergänzt, lässt sich die Heparinisierung im Gegensatz zur HiTT nicht angemessen durch die ACT überwachen.

Klassifizierung: 3.

Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations

Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW (1995) J Thorac Cardiovasc Surg 110(1):36–45

Zielsetzung/Fragestellung. Ist die Maximierung des Monitoring der Dosierungen von Heparin und Protamin bei erwachsenen Patienten zur ersten Herzoperation mittels EKZ mit einem niedrigeren Drainageblutverlust und weniger Transfusionen verbunden?

Material, Methoden, Intervention. Patienten: Prospektiv, randomisiert, doppelblind; 52 konsekutive Patienten zur ersten Herzoperation (ACVB, MKE, AKE oder Kombination); Ausschlusskriterien: Re-OP, präoperative Heparin-gabe mit ACT>200'', sekundärer Ausschluss bei Rethorakotomie, Tod innerhalb 24 h oder Abweichung vom Studienprotokoll.

Testgruppe (auswertbar n=24): Dosierung von Heparin und Protamin entsprechende Analyse der individuellen In-vitro-Antwort, Heparindosis

entsprechend prediktiver Dosis zum Erreichen einer ACT von 400'', ergänzendes Protamin bei Nachweis von Restheparin.

Kontrollgruppe (auswertbar $n=22$): Management entsprechend dem Klinikprotokoll (300 IU/kg, ergänzende Gaben 5000 IU bei $ACT < 400$, Protamin 1,0 mg/100 IU Heparin), für vergleichende Analyse Messung der individuelle In-vitro-Antwort auf Protamin und Heparin.

Statistische Verfahren. t-Test nach Student, Varianzanalyse (Scheffe), Fisher-Test, chi-quadrat-Test, F-Test.

Resultate. Patienten in Testgruppe erhielten mehr Heparin als Kontrollgruppe (24951 ± 2995 gegenüber 29953 ± 8804 IE, $p < 0,01$), umgekehrt die Protamingabe (279 ± 48 zu 144 ± 34 mg, $p < 0,01$).

		Kontrollgruppe	Testgruppe	p
Drainageblutverluste	12 h	1068 ± 645	495 ± 257	$< 0,01$
	24 h	1298 ± 747	671 ± 333	0,01
Transfusionen	Einheiten	101	22	0,02
	Patienten	18	9	0,02
Davon	EK	17	9	0,01
	FFP	5	0	0,03
	TK	5	0	0,03

Schlussfolgerungen. Diese Arbeit zeigt, dass bei konsequenter Einhaltung der ACT-Zielgröße von 400'' keine wesentliche Blutungsneigung zu erwarten ist. Obwohl die Heparindosis in der Interventionsgruppe signifikant über derjenigen der Kontrollgruppe liegt und obwohl oder gerade weil die Protamindosis deutlich darunter liegt, sind die Drainageverluste und der Transfusionsbedarf deutlich geringer.

Klassifikation: 2.

Low activated coagulation time during cardiopulmonary bypass does not increase postoperative bleeding.

Metz S, Keats AS (1990) Ann Thorac Surg 49(3):440-444

Zielsetzung/Fragestellung. Lassen sich bei niedriger ACT Koagel im EKZ-Schlauchsystem nachweisen?

Material, Methoden, Intervention. Prospektiv.

193 Patienten, Heparindosis 300 IU/kg KG, keine zusätzlichen Gaben.

Intervention: Keine Intervention.

Parameter: Erfassung von Drainagenverlusten, Thrombenbildung im Schlauchsystem der EKZ und Korrelation zum ACT-Messwert.

Statistische Verfahren. Einfache Analyse.

Resultate. Bypasszeit $59 \pm 23'$; bei 51 Patienten (26,4%) $ACT < 400''$, bei 4 Patienten $ACT < 300''$.

Zwischen Patienten mit $ACT > 400''$, $< 400''$ und $< 300''$ keine Unterschiede in der Blutungsneigung, keine Bildung von Clots im EKZ-System.

Schlussfolgerungen. Die untere Grenze für die sichere Anwendung der ACT als Monitoringverfahren liegt sicher unter $400''$.

Klassifizierung: 3.

Heparin-protamine management: a comparison study of three different heparin-protamine management protocols

Retera EMJ, Dassen RM, Yerman GA (1993) Perfusion 8:371–375

Zielsetzung/Fragestellung. Vergleich von 3 verschiedenen Heparin-Protamin-Managementprotokollen.

Material, Methoden, Intervention. Prospektiv, randomisiert; 180 Patienten zu je 60 Patienten.

Gruppe A: „Heparin dose response curve“ mittels Hemochron-System,

Gruppe B: „heparin dose response curve“ im Titrationsverfahren,

Gruppe C: Standardprotokoll (3 mg/kg Heparin; 1,3 mg Protamin/1 mg Heparin,

Fibrinogen und aPTT vor und nach EKZ, ACT während EKZ, Ziel-ACT $480''$.

Statistische Verfahren. Einfache Analyse.

Resultate. Beide automatischen Dose-response-Bestimmungen führen zu einem niedrigeren Heparinverbrauch als auch relativ niedrigeren Protaminverbrauch. Dies ist jedoch nicht mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden.

Schlussfolgerungen. Höhere Protamingaben sind nicht mit einem postoperativ höheren Blutverlust verbunden.

Durch die automatische patientenadaptierte Heparin- und Protamindosierung lässt sich ein unnötiger exzessiver Heparin- und Protaminverbrauch verhindern.

Anmerkung. Diese Schlussfolgerung steht in einem Widerspruch zu übrigen Untersuchungen, bei denen gerade die geringere Protamingabe mit verringertem Blutverlust verbunden ist. Außerdem wurde in anderen Studien gerade durch das HDR-assay eine höhere Heparindosis benötigt.

Klassifizierung: 2.

Comparison of high-dose thrombin time with activated clotting time for monitoring of anticoagulant effects of heparin in cardiac surgical patients

Wang JS, Lin CY, Karp RB (1994) Anesth Analg 79(1):9-13

Zielsetzung/Fragestellung. Da die ACT kein spezifischer Parameter für den Heparinspiegel ist und durch viele Faktoren beeinflusst wird, kann die Heparindosierung nach der ACT zu einer inadäquaten Antikoagulation führen. Die klassische ACT-Bestimmung wird mit HiTT („high-dose thrombin time“) verglichen und mittels Bestimmung der Heparinkonzentration geprüft.

Material, Methoden, Intervention

1. In-vitro-Versuch.
2. 30 erwachsene Patienten, prospektiv, mit HLM-OP, intraoperative Bestimmung von ACT und HiTT.

Statistische Verfahren. Korrelationsanalyse.

Resultate. HiTT korreliert sehr gut mit Heparinkonzentration sowohl nach initialer Gabe als auch während der EKZ ($r=0,645$ and $0,515$). Hypothermie und Hämodilution haben keinen Einfluss auf die HiTT.

Die ACT korreliert initial gut mit der Heparinkonzentration und HiTT, verliert diese lineare Beziehung jedoch während der EKZ.

Schlussfolgerungen. HiTT ist ein valides Assay zur Überwachung der intraoperativen Antikoagulation auch bei moderater Hämodilution und Hypothermie.

Anmerkung. Kleine Patientenzahl.

Hohe Heparindosen sind nicht mit einer größeren Störung der Gerinnungskaskade verbunden. Im Gegenteil ist eine niedrigere Heparingesamtdosis mit einem höheren postoperativen Drainageverlust assoziiert [4].

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Wie einleitend erwähnt, lässt sich die Gerinnungskaskade in ihren Einzelabschnitten unter den Bedingungen der „Vollheparinisierung“ überprüfen. Neben den beiden Varianten der ACT-Bestimmung kann mittels HiTT („high-dose thrombin time“) der extrinsische Gerinnungsweg überprüft werden. Unter den Bedingungen moderater Hypothermie und moderater Hämodilution scheint die ACT der HiTT gleichwertig zu sein. Im Bereich

höherer Hämodilution (75%) [5, 6] und niedrigerer Körperkerntemperatur [6] ist die HiTT der ACT an Stabilität und Linearität überlegen. Validiert sind diese Ergebnisse allerdings nur an kleinen Patientenkollektiven oder im Tierversuch.

Einen zweiten Ansatz bildet die direkte Bed-side-Messung der Heparinkonzentration. Unter Verwendung dieser Überwachungsmethode ließ sich finden, dass durch eine „höhere“ Heparindosierung aufgrund dieser Messwerte die Aktivierung von Koagulation und Fibrinolyse [7, 8] bzw. die Blutverluste geringer ausfallen [9].

Alternative Tests wie aPTT (partielle Thromboplastinzeit), WBCT (Vollblutgerinnungszeit), Thrombinzeit sind der ACT unterlegen [10, 11].

Zusammenfassend lassen sich 2 Verfahren favorisieren, Heparinkonzentration und HiTT, die besonders in Situationen hoher Hämodilution und Hypothermie den patienteneigenen Heparinspiegel sicherer reflektieren. Allerdings sind diese Methoden nicht ausreichend validiert. Eine Empfehlung zur Verwendung alternativer Überwachungsmethoden kann zur Zeit noch nicht ausgesprochen werden.

1. Bull MH, Huse WM, Bull BS (1975) Evaluation of tests used to monitor heparin therapy during extracorporeal circulation. *Anesthesiology* 43(3):346–353
2. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA (1975) Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69(5):685–689
3. Huyzen RJ, van Oeveren W, Wei F, Stellingwerf P, Boonstra PW, Gu YJ (1996) In vitro effect of hemodilution on activated clotting time and high-dose thrombin time during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 62(2):533–537
4. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, Jr, Spitznagel E, Lappas DG (1996) Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 82(1):13–21
5. Huyzen RJ, van Oeveren W, Wei F, Stellingwerf P, Boonstra PW, Gu YJ (1996) In vitro effect of hemodilution on activated clotting time and high-dose thrombin time during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 62(2):533–537
6. Wang JS, Lin CY, Karp RB (1994) Comparison of high-dose thrombin time with activated clotting time for monitoring of anticoagulant effects of heparin in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 79(1):9–13
7. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, Jr, Alsoufiev A, Joiner-Maier D, Santoro SA, Spitznagel E, Weitz JI, Goodnough LT (1996) More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb Haemost* 76(6):902–908
8. Slaughter TF, Lebleu TH, Douglas JM, Leslie JB, Parker JK, Greenberg CS (1994) Characterization of prothrombin activation during cardiac surgery by hemostatic molecular markers. *Anesthesiology* 80:520–526
9. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DS, Cordell AR (1990) Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:518–527
10. Schriever HG, Epstein SE, Mintz MD (1973) Statistical correlation and heparin sensitivity of activated partial thromboplastin time, whole blood coagulation time, and an automated coagulation time. *Am J Clin Pathol* 60(3):323–329
11. Salley SO, Whittlesey GC, Smith SM, Klein MD (1990) Sensitivity of the Azure heparin assay and comparisons with activated clotting time and whole blood partial thromboplastin time. *ASAIO Trans* 36(3):M687–M691

Wie hoch soll der ACT-Level bei Anwendung der extrakorporalen Zirkulation sein, wenn keine Zusätze wie z. B. Aprotinin verwandt werden?

A. ERASMI

■ Einleitung (s. Frage 18)

■ Zusammenfassung

Bull et al. [1] empfahl 1975 einen Zielwert der ACT von über 300 s bis 600 s, da unter diesem Wert gelegentlich Clots im extrakorporalen Kreislauf auftraten. Die Spanne resultiert aus einer 3- bis 6-fachen Unterschiedlichkeit im Heparineffekt und einer 4-fachen Varianz der Halbwertszeit [2]. Im Tierversuch ließen sich Indikatoren der Gerinnungsaktivierung bei ACT-Werten unter 400 s nachweisen [3]. Im Vergleich zweier Versuchstiergruppen mit ACT-Werten über 400 bzw. unter 300 s konnte keine erhöhte Konsumption von Gerinnungsfaktoren nachgewiesen werden [4]. Gelegentliche Unterschreitungen der Ziel-ACT von 400 s führen wahrscheinlich nicht zu einer stärkeren Clotbildung im Oxygenator [5].

Anhand der vorliegenden Literatur muss weiterhin davon ausgegangen werden, dass die ACT >400 s sein sollte.

1. Bull MH, Huse WM, Bull BS (1975) Evaluation of tests used to monitor heparin therapy during extracorporeal circulation. *Anesthesiology* 43(3):346–353
2. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC (1983) Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85(3):346–353
3. Young JA, Kisker CT, Doty DB (1978) Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 26(3):231–240
4. Cardoso PF, Yamazaki F, Keshavjee S, Schaefer HJ, Hsieh CM, Wang LS, Glynn MF, Patterson GA, Cooper JD (1991) A reevaluation of heparin requirements for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101(1):153–160
5. Metz S, Keats AS (1990) Low activated coagulation time during cardiopulmonary bypass does not increase postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 49(3):440–444

Wie hoch soll der ACT-Level sein, wenn eine mittelgradige bzw. eine höhergradige Hämodilution durchgeführt wird?

A. ERASMI

■ Einleitung (s. Frage 18)

■ Zusammenfassung

Die Frage lässt sich nicht abschließend beantworten. Eine Arbeit zu diesem Thema von Huyzen [1] zeigt eine signifikant verlängerte ACT bei extremer Hämodilution (75%). Bei Substitution der Gerinnungsfaktoren (FFP) tritt dieser Effekt nicht auf. Einige Autoren machen die Dilution der Gerinnungsfaktoren selbst verantwortlich [2, 3]. Gu [4] findet die Ursache eines inadäquaten ACT-Anstieges im intrinsischen System (allerdings Celite-ACT). Dieser Autor stellt die im Vergleich zur ACT deutlich reliablere HiTT bei Neugeborenen und Kleinkindern heraus.

Es lässt sich aufgrund der Datenlage keine Empfehlung für eine dilutions-adaptierte ACT aussprechen. Bei ausgeprägter Hämodilution sollte diese aber nicht im unteren Grenzbereich liegen.

1. Huyzen RJ, van Oeveren W, Wei F, Stellingwerf P, Boonstra PW, Gu YJ (1996) In vitro effect of hemodilution on activated clotting time and high-dose thrombin time during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 62(2):533–537
2. Culliford AT, Gitel SN, Starr N, Thomas ST, Baumann FG, Wessler S, Spencer FC (1981) Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 193(1):105–111
3. Kriesmer P, Payne NR, Tessmer J, Uden DL (1993) Activated clotting time tests with heparinase in the management of pediatric patients on cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 39(4):942–945
4. Gu YJ, Huyzen RJ, van Oeveren W (1996) Intrinsic pathway-dependent activated clotting time is not reliable for monitoring anticoagulation during cardiopulmonary bypass in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111(3):677–678

Wie hoch soll die ACT bei Aprotinin-Gabe sein?

M. BECHTEL

■ Einleitung

Mit zunehmender Anwendung von Aprotinin in der Herzchirurgie kamen Berichte über thrombembolische Komplikationen in Verbindung mit der Gabe von Aprotinin auf. Es stellte sich heraus, dass sich die „activated clotting time“ (ACT) signifikant unterscheidet je nachdem, ob Celite oder Kaolin als Aktivator verwendet wird. Man misst eine signifikant höhere ACT mit Celite als mit Kaolin, wenn Aprotinin zugegeben wird. Daraus entsteht der Verdacht, dass die Steuerung der Heparin-gabe auf Celite-ACT-Basis zu einer inadäquaten Antikoagulation führt, da die ACT falsch hoch ausfällt. Auf die Frage, wie die ACT gemessen werden sollte, ist in einem anderen Kapitel bereits eingegangen worden. Zur Beantwortung der Frage „Wie hoch soll die ACT bei Aprotininingabe sein?“ wären klinische Studien erforderlich, die die Komplikationsrate unter Aprotinintherapie als Funktion der Höhe der ACT vergleicht. Solche Studien existieren nicht.

■ Literatur zur Frage

Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin

Wang JS, Lin CY, Hung WT, Karp RB (1992) Anesthesiology 77:1080–1084

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es, einen In-vivo-Vergleich zwischen Kaolin und Celite als Aktivator bei ACT-Bestimmungen nach Aprotininingabe anzufertigen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, Full-dose-Aprotinin (n=14) vs. Plazebo (n=16). Heparin-gabe (200 IE/kg KG, Celite-ACT >400 s vor EKZ-Beginn).

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test; t-Test für unabhängige Stichproben bzw. gepaarte Stichproben; Varianzanalyse mit Messwiederholungsdesign.

Wichtigste Ergebnisse. Signifikant geringerer Blutverlust in der Aprotiningruppe, keine Angaben zum Transfusionsbedarf oder zu anderer Morbidität. Die Heparinkonzentrationen waren in beiden Studiengruppen gleich. Die Kaolin-ACT mit Aprotinin unterschied sich nicht signifikant von der ACT ohne Aprotinin, während die Celite-ACT signifikant erhöht war in der Aprotinigruppe (~ 780 s).

Schlussfolgerungen. Die Messung der ACT mit Kaolin ist, im Vergleich zu Celite, die bessere Methode, den antikoagulatorischen Effekt von Heparin bei Patienten zu messen, die High-dose-Aprotinin erhalten.

Klassifizierung: 2.

Aprotinin and heparin monitoring during cardiopulmonary bypass

Hunt JB, Segal H, Yacoub M (1992) Circulation 86 (suppl II): II-410-II-412

Guidelines for monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass (letter)

Hunt JB, Segal H, Yacoub M (1992) J Thorac Cardiovasc Surg 104:211-212

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchungen war es, die Bedingungen, unter denen eine ACT-Verlängerung nach Aprotiniegabe auftritt, näher zu untersuchen und Richtlinien für die Höhe der ACT bei Aprotiniegabe zu geben

Materialien, Methoden, Intervention. Studiendesign: In-vitro-Studien mit dem Blut von gesunden Probanden und CABG-Patienten. ACT-Bestimmung erfolgte mit Celite als Aktivator, aPTT wurde mit Celite und mit Kaolin als Aktivator bestimmt. Aprotinin wurde den Blutproben hinzugefügt, Endkonzentration 0–250 KIU/ml.

Statistische Verfahren. Keine formelle statistische Auswertung.

Resultate. Aprotinin zeigt eine dosisabhängige Verlängerung von ACT und aPTT (unabhängig vom Aktivator; detaillierte Auswertung der Ergebnisse fehlt). Die angestrebte Plasmakonzentration von 150–200 KIU/ml führte zu Celite-ACTs von ~ 750 s.

Schlussfolgerungen. Wird Celite als Aktivator verwendet, sollte unter Aprotinitherapie eine ACT von ~ 750 s angestrebt werden.

Klassifizierung: 4.

Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial

Alderman EL, Levy JH, Rich JB et al. (1998) J Thorac Cardiovasc Surg 116:716-730

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Graftokklusionsrate bei primärer CABG-OP in Abhängigkeit von einer intraoperativen High-dose-Aprotiningabe.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Multizenter-, doppelblinde, plazebokontrollierte prospektive Studie an 870 Patienten. Intraoperativ sollten die (Kaolin)-ACT >400 s und die Vollblutheparinkonzentration $\geq 2,7$ U/ml gehalten werden. Alle Patienten sollten in den ersten postoperativen Tagen eine Rekoronarangiografie erhalten.

Statistische Verfahren. Schrittweise logistische Regressionsanalyse mit multiplen Kovariaten.

Resultate. Bei den auswertbaren Angiografien (81%) der Patienten fand sich eine signifikant erhöhte frühe Bypassverschlussrate in der Aprotiningruppe (15,4% vs. 10,9%). Signifikant mit der Bypassverschlussrate waren u.a. folgende Risikofaktoren assoziiert: weibliches Geschlecht, fehlende ASS-Therapie in den 2 Tagen präoperativ, geringere Protamingaben, und kleine/schlechte Abflussgefäße distal der Anastomose. Nach Adjustierung für die Risikofaktoren war Aprotinin nicht mehr mit einer erhöhten Bypassverschlussrate assoziiert. (Diese Risikofaktoren konzentrierten sich auf 3 Non-US-Zentren, die eine deutlich erhöhte Prävalenz dieser Risikofaktoren sowie eine signifikant erhöhte Bypassokklusionsrate aufwiesen. In den US-Zentren, die 54% der Patienten randomisierten, fand sich eine signifikant geringere Okklusionsrate als in den Non-US-Zentren.) Hingegen war Aprotinin (vor Adjustierung!) nicht mit einer erhöhten Myokardinfarktrate assoziiert (anhand des EKGs und des Herzenzymverlaufs diagnostiziert).

Schlussfolgerungen. Die Wahrscheinlichkeit eines frühen Bypassverschlusses war durch Aprotinin erhöht, jedoch war dieses Ergebnis von multiplen Risikofaktoren für Graftokklusion gefördert.

Klassifizierung: 1

■ Zusammenfassung

Es liegen viele Studien zur Effektivität von Aprotinin in der Koronarchirurgie vor, in denen i.d.R. auch die begleitende Morbidität erfasst wird. Die Angaben, die in diesen Studien zur ACT gemacht werden, reichen naturgemäß nicht aus, um sichere Empfehlungen zur anzustrebenden Höhe der ACT unter Aprotinintherapie ableiten zu können. Die Interpretation der Daten wird weiterhin durch die verschiedenen verwendeten Aprotinindosierungen erschwert. Nach Durchsicht der Studien findet sich allerdings auch kein fundierter Anlass, von der allgemeinen Empfehlung, die (Kaolin-)ACT >480 s zu halten, Abstand zu nehmen. Jedoch legt die beobachtete Assoziation von erhöhter Bypassverschlussrate mit der applizierten Protaminmenge (als Marker für die vor Antagonisierung gemessene Heparinkonzentration) im IMAGE-Trial nahe, dass 1) eine Aprotinintherapie möglicherweise besser durch Messung der Heparinkonzentration überwacht wird [1], und 2) dass (als Surrogat höherer Heparinkonzentrationen) ACT-Werte unterhalb der Empfehlung nicht toleriert werden dürfen.

Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass im Beipackzettel von Trasylool® empfohlen wird, „bei ACT-Steuerung möglichst ein Kaolin-System zu verwenden“. Bezüglich der Verwendung von Celite als Aktivator bleiben, trotz aller methodischen Probleme, letztlich die Angaben von Hunt et al. [2] (C-ACT >750 s) unwidersprochen und sollten daher aus Sicherheitsgründen befolgt werden.

1. Levy JH, Pifarre R, Schaff HV, Horrow JC, Albus R, Spiess B, Rosengart TK, Murray J, Clark RE, Smith P, Nadel A, Bonney SL, Kleinfeld R (1995) A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 92:2236ff
2. Hunt JB, Segal H, Yacoub M (1992) Guidelines for monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:211f

Wie hoch soll die ACT bei Aprotin- gabe und Kreislaufstillstand in tiefer Körperhypothermie sein?

M. BECHTEL

■ Einleitung

Seit Sundt et al. [1] über eine erhöhte Sterblichkeitsrate und eine ungewöhnlich hohe Inzidenz von postoperativem akuten Nierenversagen in einer Serie von Patienten mit hochdosierter Aprotin- und Kreislaufstillstand und tiefer Körperhypothermie berichteten, ist der Einsatz von Aprotinin für diese Indikation umstritten. Bei allen Patienten, die obduziert wurden, fanden sich Fibrin-Plättchen-Thromben in mehreren Organen. Die Patienten, die Aprotinin erhalten hatten, erhielten intraoperativ signifikant geringere Mengen von Heparin und wiesen dennoch höhere („celite)-activated clotting-times“ (ACT) auf (1103 vs. 869 s bei Beginn des Kreislaufstillstands) als ein altersgematchtes Kontrollkollektiv. Diese Studie wirft die Frage auf, ob Aprotinin prinzipiell nicht bei Kreislaufstillstand und tiefer Körperhypothermie indiziert ist oder ob die Menge an appliziertem Heparin zu gering war. Wenn diese Hypothese richtig ist, wie hoch muss dann die ACT unter den Bedingungen von Kreislaufstillstand und tiefer Körperhypothermie sein für die sichere Gabe von Aprotinin?

Prinzipielle Überlegungen zur Wirkung von tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand auf die Hämostase sowie zur Wirkung von Aprotinin lassen darüber hinaus eine geringere Effektivität von Aprotinin und eine erhöhte Komplikationsrate unter diesen Bedingungen befürchten (zur Übersicht s. Westaby [2]). Dementsprechend konzentrieren sich die wenigen veröffentlichten Studien auf die Effektivität und begleitende Morbidität von Aprotinin unter den Bedingungen von tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand. Empfehlungen zur Höhe der ACT können nur indirekt daraus abgeleitet werden, da keine Studien vorliegen, die die Morbidität als Funktion der Höhe der ACT untersuchen.

■ Literatur zur Frage

Operations on the thoracic aorta and hypothermic circulatory arrest: Is aprotinin safe?

Ehrlich M, Grabenwöger M, Cartes-Zumelzu F et al. (1998) J Thorac Cardiovasc Surg 115:220–225

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es, die Effektivität und Sicherheit (mit besonderem Schwerpunkt hinsichtlich der Nierenfunktion) von Aprotinin bei Operationen an der thorakalen Aorta im hypothermen Kreislaufstillstand zu bestimmen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert (Low-dose-Aprotinin (1×10^6 KIU) vs. Placebo; Gabe vor EKZ); 2×25 Patienten.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse.

Resultate. Keine erhöhte Morbidität in der Aprotinigruppe. Signifikant geringerer Drainagenverlust und signifikant weniger Transfusionen in der Aprotinigruppe. Die (Kaolin)-ACT vor Beginn des Kreislaufstillstands betrug 965 ± 257 s.

Schlussfolgerungen. Das verwendete Low-dose-Aprotininschema war mit keinem demonstrierbaren nachteiligen Effekt für die Nierenfunktion verbunden; darüber hinaus war Aprotinin mit einem signifikant geringeren Transfusionsbedarf assoziiert.

Klassifizierung: 2.

Aprotinin and deep hypothermic circulatory arrest: there are no benefits even when appropriate amounts of heparin are given

Parolari A, Antona C, Alamanni F et al. (1997) Eur J Cardiothorac Surg 11:149–156

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es, die Effektivität von Aprotinin und die begleitende Morbidität bei Kreislaufstillstand in tiefer Körperhypothermie zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Krankenblattanalyse. 18 Patienten mit High-dose- (2 Mio KIU nach Anästhesieeinleitung, 2 Mio KIU in HLM, 0,5 Mio KIU/h bis OP-Ende) Aprotinengabe vs. 21 Patienten ohne Aprotinin („historisches Kollektiv“).

Statistische Verfahren. Chi-quadrat-Test, Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Test; multiple logistische Regressionsanalyse.

Resultate. Aprotinin war nicht mit einem verringerten perioperativen Blutverlust oder Transfusionsbedarf verbunden. Es zeigte sich jedoch auch keine erhöhte perioperative Morbidität. Die (Celite-)ACT vor Kreislaufstillstand ist nicht angegeben, die mittlere ACT während der Operation betrug 1028 ± 38 s.

Schlussfolgerungen. Selbst wenn ausreichende Mengen Heparin verabreicht werden, ist High-dose-Aprotinin unter den Bedingungen von tiefer Körperhypothermie und Kreislaufstillstand wahrscheinlich kein effektiv „blutsparendes“ Medikament.

Klassifizierung: 3.

Safety and efficacy of aprotinin under conditions of deep hypothermia and circulatory arrest

Goldstein DJ, DeRosa CM, Mongero LB et al. (1995) J Thorac Cardiovasc Surg 110:1615–1622

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es, die Sicherheit von Aprotinin unter den Bedingungen von Kreislaufstillstand und tiefer Körperhypothermie zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Krankenblattanalyse, Kontrollpatienten ($n=24$) stellen ein „historisches“ Kollektiv dar. High-dose-(2 Mio KIU nach Einleitung, 2 Mio KIU in HLM, $\frac{1}{4}$ Mio KIU/h bis zum Ende der OP)Aprotinin-Schema ($n=24$).

Statistische Verfahren. Nicht angegeben.

Resultate. Bzgl. Sicherheit: Deutliche, aber nicht signifikante Erhöhung von postoperativen Nierenfunktionsstörungen (definiert als Kreatinin postoperativ $>1,5 \times$ präoperativ; 29 vs. 8%) bei Verwendung von Aprotinin (trotz geringerer präoperativer Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen in der Aprotinigruppe (35 vs. 46%); sonst keine auffälligen Unterschiede in der postoperativen Morbidität. Die ACT wurde z.T. mit Kaolin, z.T. mit Celite gemessen, mittlerer Wert vor Beginn des Kreislaufstillstands 1101 ± 267 s.

Bzgl. Effektivität: Die Aprotinigruppe erhielt signifikant mehr (!) Heparin und hatte signifikant höhere ACTs als die Kontrollgruppe. Der Drainagenblutverlust in beiden Gruppen war gleich, trotzdem wurden in der Aprotinigruppe postoperativ signifikant weniger EKs verabreicht. Andere Transfusionsparameter wie intraoperative Transfusionen, Transfusionen

von FFPs oder TKs und Prozentsatz von Patienten ohne Transfusionen zeigten keinen signifikanten Gruppenunterschied.

Schlussfolgerungen. Aprotinin kann sicher und effektiv bei tiefer Körperhypothermie und Kreislaufstillstand eingesetzt werden.

Klassifizierung: 3.

Aprotinin versus ε -aminocaproic acid for aortic surgery using deep hypothermic circulatory arrest

Eaton MP, Deeb GM (1998) J Cardiothorac Vasc Anesth 12:548–552

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es, die relative Effektivität von Aprotinin und ε -Aminocapronsäure bei Kreislaufstillstand und tiefer Körperhypothermie zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Krankenblattanalyse. 29 Patienten mit Aprotinin (verschiedene Dosierungen; 20 Patienten erhielten das High-dose-Schema; 5 Patienten erhielten zusätzlich ε -Aminocapronsäure) vs. 19 Patienten mit ε -Aminocapronsäure (verschiedene Dosierungen).

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Test, Student-t-Test; Fisher-Exakttest; multiple logistische Regressionsanalyse.

Resultate. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich perioperativem Blutverlust und Transfusionsbedarf. Die Patienten, die ε -Aminocapronsäure erhalten hatten, zeigten einen Trend bezüglich einer höheren postoperativen Inzidenz von akutem Nierenversagen. Sonst bestanden keine auffälligen Unterschiede bezüglich der Morbidität. Angaben zur ACT fehlen weitgehend („to maintain a kaolin ACT of greater than 600 seconds for aprotinin treated...patients“).

Schlussfolgerungen. Unter den Bedingungen von tiefer Körperhypothermie und Kreislaufstillstand scheinen Aprotinin und ε -Aminocapronsäure gleich effektiv bei der Reduzierung des perioperativen Blutverlusts und Transfusionsbedarfs zu sein.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Die veröffentlichten Arbeiten erlauben aufgrund ihrer primären Fragestellung, der uneinheitlichen Dosierung von Aprotinin und der gemischten Verwendung von Celite- und Kaolin-ACTs keine definitive Empfehlung zur

Höhe der ACT während Kreislaufstillstand in tiefer Körperhypothermie. Die größte und zugleich einzige prospektive, randomisierte Studie verwendet ein ungewöhnlich niedrig dosiertes Aprotininschema. Aus dieser Studie müsste man, mit allergrößter Zurückhaltung, indirekt die Empfehlung ableiten, dass die (Kaolin)-ACT unter den Bedingungen von tiefer Körperhypothermie etwa 1000 s vor Beginn des Kreislaufstillstands betragen sollte. Ein kürzlich publizierte Review über Aprotinin bei Kreislaufstillstand [3] kommt jedoch zur Empfehlung, dass „use of aprotinin in DHCA should be based on the same considerations applied in other cardiothoracic procedures“ [3]. Smith und Spanier berichten, in der eigenen Klinik die (Kaolin)-ACT während tiefer Körperhypothermie und Kreislaufstillstand ≥ 600 s zu halten; woher aber diese Zahl rührt, wird nicht näher erläutert.

-
1. Sundt TM et al (1993) Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 55:1418–124
 2. Westaby S (1997) Safety and efficacy of aprotinin in profoundly hypothermic circulatory arrest. *J Card Surg* 12 (suppl):207–213
 3. Smith CR, Spanier TB (1999) Aprotinin in deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 68:278–286

Soll Heparin als Bolus oder kontinuierlich verabreicht werden?

M. BECHTEL

■ Einleitung

Eine kontinuierliche Infusion von Heparin während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) könnte theoretisch eine gleichbleibend adäquate Antikoagulation eher ermöglichen als die übliche, gewichtsadaptierte Bolusinjektion mit Nachinjektionen von Heparin, falls ein festgelegter activated-clotting-time (ACT)-Wert (bzw. eine Heparinkonzentration) unterschritten wird. Die gestellte Frage kann letztlich nur anhand von Komplikationsraten in Verbindung mit den unterschiedlichen Applikationsarten beantwortet werden. Fehlen diese Daten, können stellvertretend Surrogatmarker wie z.B. die Variation der ACT oder der Heparinkonzentration herangezogen werden. Dies wirft jedoch die Frage auf, wie die Güte der Antikoagulation adäquat bestimmt wird.

■ Literatur zur Frage

A comparison between continuous infusion versus standard bolus administration of heparin based on monitoring in cardiac surgery

Despotis GJ, Levine V, Joiner-Maier D, Joist JH (1997) Blood Coagul Fibrinolysis 8:419–430

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Untersuchung war es zu bestimmen, ob stabile Heparinkonzentrationen durch ein patientenadjustiertes Infusionschema eher als durch ein Bolusschema erzielt werden können.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, 2×20 Patienten; die Infusionsgruppe erhielt, basierend auf der Heparinkonzentration, die im „heparin-dose-response (HDR)-assay“ nach einer initialen Heparin-gabe mit einer ACT von 480 s vergesellschaftet war, eine kontinuierliche Heparininfusion während der EKZ. Die Bolusgruppe erhielt eine Heparinreinjektion, wenn bei der 30-minütigen ACT-Kontrolle die ACT <480 s oder die Heparinkonzentration unter der HDR-Referenzkonzentration war.

Statistische Verfahren. t-Test für unabhängige und gepaarte Stichproben; Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Test; chi-quadrat-Test; Fisher-Exakttest; univariate lineare Regression.

Resultate. Kein signifikanter Unterschied im postoperativen Drainagenverlust oder Transfusionsbedarf. In der Bolusgruppe wurden stabile Heparinkonzentrationen gemessen, die sich vom Ausgangsniveau nicht signifikant unterschieden. Auch in der Infusionsgruppe waren die Heparinkonzentrationen weitgehend stabil, jedoch signifikant geringer als die Ausgangskonzentration. Die Gesamtmenge an appliziertem Heparin und Protamin unterschied sich nicht. Trotz der stabilen Heparinkonzentrationen stieg die ACT mit Beginn der EKZ relativ an (zeitgleich mit Hypothermie und Hämodilution).

Schlussfolgerungen. Mit der Bolusinjektionstechnik, adjustiert an die Heparinkonzentration, wurden stabile Heparinkonzentrationen erreicht. Die mittleren Heparinkonzentrationen unter kontinuierlicher Heparininfusion waren dagegen etwas geringer. Daher mag ein optimales Heparinverabreichungsschema die Kombination aus beiden Techniken beinhalten.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Es konnten keine Studien eruiert werden, aus denen sich eine Empfehlung ableiten lässt.

In wieweit ist die Heparinresistenz von Bedeutung für die Heparinisierung an der EKZ?

S. PASCUCCI

■ Einleitung (zu den Fragen 24 und 25)

Die Grundlage für die Antikoagulation bei der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist das Heparin, welches ein aus biologischen Materialien wie Schweinedarm oder Rinderlunge extrahiertes Mucopolysaccharid mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 15000 Dalton ist. Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin in der zur EKZ üblichen hohen Dosierung beruht auf der Komplexbindung mit dem körpereigenen gerinnungshemmenden Wirkstoff Antithrombin III (AT-III), die zur Inaktivierung des Thrombins führt. Nach der Injektion von Heparin und seiner Verteilung im Kreislauf tritt die Antikoagulationswirkung ein, die bis zum Ende der EKZ anhalten muss. Um diese sicherzustellen, ist die Überprüfung der Gerinnungshemmung durch Heparin mit Hilfe eines Globaltests erforderlich. Es besteht weitgehende Übereinstimmung darin, dass der 1966 von Hattersley beschriebene Test, die „activated clotting time“ (ACT), ein zuverlässiges Verfahren für die Überwachung der Antikoagulation ist. Die Normalwerte der ACT sind abhängig von der Art des verwendeten Tests und liegen zwischen 105 und 167 s. Die Angaben zu einer für die EKZ ausreichenden ACT sind unterschiedlich und noch nicht standardisiert; allgemein gilt jedoch, dass bei einer ACT von unter 300 s die EKZ nicht begonnen werden sollte und Werte von mindestens 400 s anzustreben sind. Darüber hinaus unterliegen die Auswirkungen des Heparins auf die ACT erheblichen, individuellen Schwankungen, die wiederum von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden können. Ursache für einen erhöhten Heparinbedarf (Heparinresistenz) können z.B. eine infektiöse Endokarditis, orale Kontrazeptiva, eine vorausgegangene Heparintherapie oder eine erhöhte Thrombozytenzahl sein. Im Einzelfall kann ein Vielfaches der normalen Heparindosis notwendig werden, um einen entsprechenden ACT-Wert, der eine genügende Gerinnungshemmung sicherstellt, zu erreichen. Die häufigste Ursache für eine Heparinresistenz scheint ein Antithrombin-III-Mangel unterschiedlicher Genese zu sein. Es stellt sich daher die Frage, in wieweit die Heparinresistenz für die Heparinisierung während der EKZ von Bedeutung ist und ob eine durch einen AT-III-Mangel ausgelöste Heparinresistenz während der EKZ durch die Substitution von AT III behandelt werden kann?

■ Literatur zur Frage

Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping

Staples MH, Dunton RF, Karlson KJ, Leonardi HK, Berger RL (1994)
Ann Thorac Surg 57:1211–1216

Zielsetzung/Fragestellung. Eine präoperative Behandlung mit Heparin ist ein wichtiger Faktor für die Entstehung einer Heparinresistenz (ACT <480 s nach Gabe von 500 IU/kg KG Heparin i.v.). Hier wurden 949 von 4280 (22%) Patienten mit Heparinresistenz analysiert, um neue Erkenntnisse über den ätiologischen Prozess der Heparinresistenz zu gewinnen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie.

Patientenkollektiv: Die Patientenpopulation wurde in 4 Gruppen eingeteilt:

1. mit IABP ohne präoperative Heparinbehandlung,
2. präoperative i.v.-Heparintherapie,
3. IABP mit präoperativer i.v.-Therapie,
4. Kontrolle ohne IABP und ohne präoperativer Heparinbehandlung,

Parameter: Präoperative Bestimmung von PTT, BZ, Thrombin und Thrombozytenkonzentration. Ein ACT-Wert von 480 s wurde als Parameter für eine effiziente Heparinisierung an der HLM angesehen. Wenn der ACT-Wert von 480 s nicht erreicht wurde, wurden zusätzliche Heparindosen verabreicht.

Statistische Verfahren. Student-t-Test mit Bonferroni-Korrektur, chi-quadrat-Test, Mittelwert mit Standardabweichung. Ein p-Wert weniger als 0,05 wurde als signifikant angenommen.

Resultate. Nach der Initialdosis von 500 IU/kg KG Heparin vor der aortalen Kanülierung waren die ACT-Werte in der Kontrollgruppe am höchsten (705 s), die niedrigsten Werte fanden sich in der präoperativen Heparingruppe, unabhängig vom Einsatz der IABP (520 u. 506 s). Die Gruppe mit IABP ohne Heparin zeigte Mittelwerte von 596 s. Die Differenz zwischen der Kontrollgruppe und den anderen Gruppen war signifikant.

Schlussfolgerungen. Die Ätiologie der Heparinresistenz bleibt weiterhin unbekannt. Diese Studie verdeutlicht, dass eine präoperative intravenöse Heparinbehandlung ein Prädispositionsfaktor für eine Heparinresistenz sein kann. Als Monitoring für eine effektive Heparinisierung wird die ACT-Bestimmung bestätigt. Es wird vorgeschlagen, bei Patienten, die einer präoperativen intravenösen Heparinbehandlung bedurften, mit einer Standarddosis von 500 IU/kg KG Heparin anstatt von 300 IU/kg KG zu beginnen.

Klassifizierung: 3.

Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment

Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC (1983) J Thorac Cardiovasc Surg 85:346–353

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Frage, ob eine Vorbehandlung mit Heparin für die Entstehung einer Heparinresistenz während der EKZ eine Rolle spielt.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie. Patientenkollektiv: 46 konsekutive, erwachsene, herzchirurgische Patienten. Subgruppe von 8 Patienten, die präoperativ mit Heparin vorbehandelt waren.

Parameter: Präoperative Bestimmung von PTT, Thrombozyten, Faktoren II, V, VII und X, Blutungszeit, Fibrinogen, Fibrinantigen und AT III. Intraoperativ Bestimmung von ACT und AT III vor der EKZ. Verabreichung von 2 mg/kg KG Heparin bis auf eine ACT von 400 s. Darüber hinaus Bestimmung von plasmatischer Heparinkonzentration.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Resultate. Die mit Heparin vorbehandelten Patienten zeigten keine vermehrte Thrombozytopenie oder verlängerte Blutungszeit im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die Koagulationsfaktoren Fibrinogen und Fibrinantigen ergaben ähnliche Werte in den beiden Gruppen. Die AT-III-Konzentration war in beiden Gruppen mit ca. 90% ähnlich. Signifikant war der Unterschied bei der ACT-Messung präoperativ und nach einer Heparinisierung von 2 mg/kg KG. Die ACT-Werte waren deutlich niedriger in der Gruppe mit präoperativer Heparinbehandlung (315 s) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (460 s). Andererseits gab es keinen Unterschied in der Plasmaheparinkonzentration nach der Heparinisierung.

Schlussfolgerungen. Voraussetzung für eine reibungslose extrakorporale Zirkulation ist eine adäquate Antikoagulation. Fixierte Heparinisationsprotokolle könnten im Falle einer Heparinresistenz ineffektiv sein. Obwohl die Ätiologie der Heparinresistenz weiterhin unbekannt bleibt, stellt eine Heparinvorbehandlung eine mögliche Ursache dar. Die ACT-Bestimmung scheint eine effektive Methode zu sein, um eine adäquate Heparinisierung zu erzielen.

Klassifizierung: 3.

The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass

Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, Vogt W, Barankay A, Richter JA (1991) Thorac Cardiovasc Surg 102:505–214

Zielsetzung/Fragestellung. Evaluierung des Einflusses einer präoperativen Antikoagulationsbehandlung auf den Heparinbedarf während der EKZ.

Material, Methode, Intervention. Studiendesign: Prospektive Studie. Patientenkollektiv: 45 konsekutive, erwachsene, herzchirurgische Patienten in 3 Subgruppen eingeteilt: a) 25 Patienten mit präoperativer Heparinapplikation; b) 10 Patienten mit Marcumarapplikation und c) 10 Patienten ohne präoperative Antikoagulation als Kontrolle.

Parameter: Bestimmung von AT III, Faktor VII, Faktor X, t-PA, D-Dimer, Thrombin-Antithrombin-III-Komplex, Betathromboglobulin, Plättchenfaktor IV und PTT. Vor der EKZ wurde eine Initialdosis von Heparin zwischen 250 IU/kg und 375 IU/kg verabreicht. Als Parameter einer effizienten Heparinisierung wurde eine ACT von 400 s angenommen. Bei niedrigeren ACT-Werten wurden 125 IU/kg Heparin zusätzlich bis zum Erreichen einer ACT von 400 s verabreicht. Wenn auch in diesem Fall keine ausreichenden ACT-Werte erreicht wurden, wurden 1000 IU AT III verabreicht.

Statistische Verfahren. Kruskal-Wallis-Test, Shapiro-Test, Duncan-Option, chi-quadrat-Test, p-Werte < 0,05 und Standardabweichung.

Resultate. Der Heparinbedarf war für die mit Marcumar behandelten Patienten signifikant geringer (284 IU/kg) als in den anderen Gruppen. Andererseits war der Bedarf an Heparin in der Gruppe mit intravenöser Heparinvorbehandlung signifikant höher als in der Gruppe mit präoperativ subkutan appliziertem Heparin oder in der Kontrollgruppe. Es gab keine Korrelation zwischen Heparinplasmakonzentration und ACT-Wert. 3 Patienten, alle in der Gruppe mit präoperativer intravenöser Heparintherapie, erreichten ausreichende ACT-Werte nur nach zusätzlicher Gabe von 1000 IU AT III.

Schlussfolgerungen. Diese Studie zeigt, dass es bei Patienten, die präoperativ mit Heparin behandelt worden sind, eine niedrige Heparinsensitivität gibt. Die Folgerung daraus ist, dass diese Patienten an der EKZ einen erhöhten Heparinbedarf zeigen. Die Heparinplasmakonzentration scheint kein Prediktor zur Aktivierung der Koagulation während der EKZ zu sein. Ob ein AT-III-Mangel oder eine reduzierte Aktivierung von AT III eine Rolle für die reduzierte Heparinsensitivität spielen, ist noch kontrovers. Diese Studie scheint zu bestätigen, dass Patienten, die präoperativ mit Marcumar behandelt wurden, ein stabileres hämostatisches System und dadurch auch eine geringere Blutungsneigung als Patienten mit Heparinvorbehandlung haben.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Voraussetzung für eine reibungslose extrakorporale Zirkulation ist eine adäquate Antikoagulation. Fixierte Heparinisationsprotokolle werden für die Antikoagulation während der EKZ für die Mehrheit der Patienten routinemäßig erfolgreich angewendet. Unter Heparinresistenz versteht man einen erhöhten Heparinbedarf für eine adäquate Antikoagulation während der EKZ. Obwohl die Ätiologie der Heparinresistenz unbekannt ist, stellt eine Heparinvorbehandlung eine mögliche Ursache der Heparinresistenz dar, die dazu führt, dass fixierte Heparinisationsprotokolle ineffektiv sein und zu erheblichen Komplikationen führen können. Die ACT-Bestimmung scheint die effektivste Methode zu sein, um eine adäquate Heparinisierung unter Kontrolle zu halten und die Gefahr von Mikroembolien durch eine Verringerung der ACT bzw. von Blutungen durch eine erhöhte ACT anzuzeigen. Die Arbeit von Esposito (1983) zeigt, wie nur die Vorbehandlung mit Heparin bei gleichzeitig normaler Thrombozytenzahl, Koagulationsfaktoren, Fibrinogen, AT-III- und Plasma-Heparinkonzentration einen bedeutenden Risikofaktor für eine Heparinresistenz darstellt. Ob für das Entstehen einer Heparinresistenz Behandlungen mit anderen Antikoagulanzen eine Rolle spielen, wurde von Dietrich 1991 untersucht. Diese Studie zeigt, dass Patienten, die präoperativ mit Marcumar behandelt wurden, ein stabileres hämostatisches System im Vergleich zu Patienten, die mit Heparin präoperativ vorbehandelt worden waren, haben. Auch in diesem Fall war bei Patienten mit Heparinvorbehandlung eine Heparinresistenz nachzuweisen. Ob für die reduzierte Heparinsensibilität ein AT-III-Mangel oder eine reduzierte Aktivierung von AT-III eine Rolle spielt, ist noch kontrovers. Die Arbeit von Staples (1994) bestätigt, dass, obwohl die Ätiologie der Heparinresistenz weiterhin unbekannt bleibt, eine präoperative i.v. Heparinbehandlung ein Prädispositionsfaktor für eine Heparinresistenz sein kann. Als Monitoring für eine effektive Heparinisierung wird die ACT-Bestimmung bestätigt. Es wird vorgeschlagen, bei Patienten, die eine präoperative i.v. Heparinbehandlung bekommen haben, mit einer erhöhten Dosis von 500 IE/kg Heparin anstatt der Standarddosis von 300 IE/kg zu beginnen.

Abschließend betrachtet sind weitere Untersuchungen sowie multizentrische Studien erforderlich, um die Ätiologie der Heparinresistenz sowie des standardisierten Verfahrens bei reduzierter Heparinsensibilität zu klären.

Ab wann soll bei einem AT III-Mangel eine Substitution bei der Anwendung der EKZ vorgenommen werden?

S. PASCUCCI

■ **Einleitung** (s. Frage 24)

■ **Literatur zur Frage**

Antithrombin concentrates in heparin-resistant cardiopulmonary bypass patients

Irani MS (1996) Clin Appl Thromb Haemost 2(2):103–106

Zielsetzung/Fragestellung. Die konventionelle Behandlung der Heparinresistenz beinhaltet z.Z. die Anwendung von Plasmapräparaten und hohen Heparindosen. In dieser Studie wird die Frage untersucht, ob die Gabe von AT-III-Konzentraten während der EKZ eine Heparinresistenz vermeiden kann.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive, nichtrandomisierte Studie (12 Patienten).

Patientenkollektiv: Erwachsene, herzchirurgische Patienten, bei denen eine Heparinresistenz (ACT < 400 s. nach Gabe von 300 IU/kg Heparin) nachgewiesen wurde.

AT-III-Konzentrate wurden in Höhe von 1080 bis 3408 IU, je nach Gewicht des Patienten, verabreicht.

Parameter: ACT-Werte vor und nach Gabe von AT-III-Konzentraten, AT-III-Plasmakonzentration, Menge der transfundierten Fremdbluteinheiten. Darüber hinaus wurde die AT-III-Plasmakonzentration bei einer Gruppe von weiteren 38 Patienten vor und nach der EKZ untersucht.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Mittelwert mit Standardabweichung, $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

Resultate. Nach Gabe von AT-III-Konzentraten war der ACT-Wert bei allen Patienten höher als 400 s. Bei 9 von 12 Patienten betrug der ACT-Wert mehr als 600 s. Von diesen 9 Patienten erhielten 6 (67%) keine Bluttrans-

fusionen. Bei 9 von 12 Patienten war eine zusätzliche Gabe von Heparin nach der AT-III-Konzentratgabe nicht notwendig. Die AT-III-Plasmakonzentrationsbestimmung in der Kontrollgruppe zeigte eine progressive routinemäßige Reduktion der AT-III-Konzentration während der EKZ.

Schlussfolgerungen. Die AT-III-Konzentration sinkt während der EKZ auch bei Patienten, die vor der EKZ normale AT-III-Werte haben, progressiv. Die AT-III-Konzentratsubstitution scheint eine wirksame Medikation für die Behandlung der Heparinresistenz darzustellen.

Klassifizierung: 3.

The treatment of heparin resistance with antithrombin III in cardiac surgery

Kanbak M (1999) Can J Anesth 46 (6):581–585

Zielsetzung/Fragestellung. Ist die Behandlung der Heparinresistenz während der EKZ mit AT III möglich?

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Beobachtung von 3 Fällen.

Patientenkollektiv: Patienten, die eine Heparinresistenz während der EKZ entwickelten und mit Substitution von 1000 IU AT III behandelt wurden.

Parameter: ACT-Bestimmung präoperativ, nach Gabe von 300 IU/kg Heparin; ACT-Bestimmung nach Gabe von 1000 IU AT III und ACT-Bestimmung nach Neutralisation des Heparins durch Protamin.

Statistische Verfahren. Keine.

Resultate. In allen 3 Fällen wurde eine vor oder während der EKZ entwickelte Heparinresistenz mit 1000 IU AT III behandelt. Als Heparinresistenz wird hier ein ACT-Wert $<$ als 400 s nach Gabe von 500 IU/kg Heparin angenommen. Der Autor sieht einen AT-III-Mangel als häufigste Ursache für eine Heparinresistenz. Der Antikoagulationseffekt von Heparin ist ungenügend, wenn die Plasmakonzentration von AT III weniger als 60% beträgt. Obwohl andere Autoren über die Behandlung des AT-III-Mangels mittels Plasmapräparaten berichten, wird in diesem Artikel die Anwendung von AT-III-Konzentraten als Mittel der Wahl für die Behandlung des AT-III-Mangels vor oder während der EKZ angesehen.

Klassifizierung: 3.

Antithrombin III during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation

Despotis GJ, Levine V, Joist JH, Joiner-Maier D, Spitznagel E (1997)
Anesth Analg 85:498–506

Zielsetzung/Fragestellung. In-vitro-Untersuchung der Bedeutung der AT-III-Konzentration für die ACT-Werte nach Heparinisierung; Vergleich dieser Ergebnisse in vivo sowie Untersuchung, ob es einen Zusammenhang zwischen AT-III-Konzentration, Plättchenmarker und/oder Koagulationsaktivierung während der EKZ gibt.

Material, Methode, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie.

Patientenkollektiv: 8 freiwillige Probanden, 31 adulte herzchirurgische Patienten.

Parameter: Phase I (in vitro): Bestimmung des Effektes variabler AT-III-Konzentration auf die Änderung der ACT-Werte nach Gabe von Heparin. Phase II (in vivo): Retrospektive Analyse von Daten aus einer Gruppe von 31 Patienten. Bestimmung aller Koagulations- und Antikoagulationsfaktoren.

Statistische Verfahren. Mittelwerte mit Standardabweichung, Student-t-Test, R^2 -Werte, Wilcoxon-Test, $p < 0,05$ = signifikant.

Resultate. Auch bei Patienten ohne präoperative Behandlung mit Heparin wurde ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen Heparindosis und Verbrauch von AT III und/oder Fibrinpeptid A beobachtet. Die Marker für die Aktivierung des Koagulationssystems waren höher, wenn die AT-III-Werte unter 60 IE/dl sanken.

Schlussfolgerungen. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Theorie, dass eine Substitution mit AT-III-Konzentraten das Mittel der Wahl für die Behandlung eines AT-III-Mangels ist. Darüber hinaus kann durch AT-III-Substitution der Abfall der Plättchen sowie eine Plättchenaktivierung während der EKZ vermieden werden. Allerdings sind zusätzlich kontrollierte klinische Studien notwendig, um zu eruieren, ob eine Substitution von AT III bei Patienten mit EKZ-bedingtem AT-III-Mangel eine Rolle spielen kann, um Blutverlust, Transfusionen und thromboembolische Komplikationen zu reduzieren.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Einer verminderten Heparinwirkung liegt häufig ein Antithrombin-III-Mangel verschiedener Genese zugrunde. Ob dieser durch Substitution mit AT-III-Konzentraten oder mit Plasmapräparaten zu behandeln ist, ist noch kontrovers.

Die konventionelle Behandlung der Heparinresistenz beinhaltet z. Z. die Anwendung von Plasmapräparaten und hohen Heparindosen. Die inadäquate Antikoagulation kann zu postoperativen Blutungen oder thrombotischen Komplikationen führen. Die Arbeit von Irani (1996) zeigt, dass während der EKZ auch bei Patienten, die vor der EKZ normale AT-III-Werte hatten, die AT-III-Plasmakonzentration progressiv sinkt. Laut Irani ist ein Mangel an AT III eher mit AT-III-Konzentraten als mit FFP zu behandeln, da potenzielle Viren in den Antithrombinkonzentraten durch 2 voneinander unabhängige und ausschließlich der Virusaktivierung dienenden Verfahren, Hitze- und Solvenz-Detergenz-Behandlung, inaktiviert werden. Dadurch soll die Infektionsgefahr durch AT-III-Konzentrate geringer als durch eine FFP-Gabe sein. Die Arbeit von Despotis und Spitznagel (1997) zeigt, dass eine AT-III-Konzentration unter 60% bedeutsam für eine Störung des Koagulationssystem sein kann. Auch hier wird die Anwendung von AT-III-Konzentraten bei AT-III-Mangel als Mittel der Wahl unterstützt. Die Arbeit von Kambak (1999) bestätigt die Theorie von Despotis und Spitznagel, eine AT-III-Konzentration von 60% als Grenze zur Indikationsstellung der Substitution mit AT-III-Konzentraten anzunehmen.

Abschließend betrachtet sind zusätzlich kontrollierte klinische multizentrische Studien notwendig, um zu erurieren, ob eine Substitution durch AT-III-Konzentrate oder durch FFP bei Patienten mit EKZ-bedingtem AT-III-Mangel eine Rolle spielen kann, um Blutverlust, Transfusionen und thromboembolische Komplikationen zu reduzieren.

Wie ist die optimale Dosierung von Protamin zu wählen, und wie ist die optimale Protaminmenge zur Antagonisierung zu bestimmen?

S. VOGT, D. TROITZSCH, A. SAM SIRATH

■ Einleitung

Zur Antagonisierung des Heparins nach EKZ-Ende und Dekanülierung wird das alkalische Protein Protamin eingesetzt, wobei die initiale Menge des applizierten Heparins, bezogen auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche des Patienten, zur Berechnung der erforderlichen Protamindosen dient. Die Antagonisierung mit Protamin erfolgt bei Standardprotokollen im Verhältnis von 0,8–1:1 gegenüber der Heparindosis, und der Zielwert ist eine ACT <130 s. Auch nach der Antagonisierung des Heparins mit Protamin ist eine Wirkungsüberwachung angezeigt wegen

- individueller Unterschiede in den Eliminationsraten,
- präparateabhängiger Variationen der Stabilität des Heparin-Protamin-Komplexes (sog. Heparinrebound).

Bei einem ACT-Wert nach Protamingabe unter 110% der Ausgangs-ACT (Wert vor der Heparinisierung) kann davon ausgegangen werden, dass eine vollständige Heparinneutralisierung erfolgt ist. Werden ACT-Werte gemessen, die um mehr als 20% größer sind als die ACT-Werte vor der Heparinisierung, können als Ursache Messfehler, Restheparin, zuviel Protamin, Trasyol oder eine Gerinnungsstörung vermutet werden. Über das Verhalten der ACT nach Protaminüberdosierung fehlen systematische Untersuchungen und präzise Angaben. Eine Verlängerung der ACT nach erheblicher Überdosierung gilt als sicher, da Protamin selbst eine antikoagulatorische Wirkung hat. Zur diagnostischen Abklärung genügt es, eine Testdosis Heparin (z.B. 250 IE) als Bolus intravenös zu geben. Durch das Heparin wird das überschüssige Protamin neutralisiert, und die Gerinnungszeit wird kürzer. Danach kann die Gerinnungszeit durch Titration mit kleinen Heparindosen normalisiert werden.

Die Ursachen der individuellen Variabilität der Heparin-ACT-Dosis-Wirkungsbeziehung sind weitgehend unbekannt. Untersuchungen mit verschiedenen Laborparametern verdeutlichten, dass die Heparin-ACT-Dosis-Wirkungsbeziehung hauptsächlich von der Plasma-Fibrinogen-Konzentration, dem pH-Wert des Blutes und dem ACT-Wert vor der Heparinapplikation beeinflusst wird. Es ergeben sich die Fragen, wie die optimale Dosierung von Protamin zu wählen und die optimale Protaminmenge zur Antagonisierung zu bestimmen ist.

■ **Literatur zur Frage****Response to heparinization in adults and children undergoing cardiac operations**

Horkay F, Martin P, Rajah M, Walker DR (1992) Ann Thorac Surg (53):822–826

Zielsetzung/Fragestellung. Überprüfung empirischer Heparinisierung und Antagonisierung mittels genauer Messung der Heparinkonzentration und ACT.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Eine nichtrandomisierte Gruppe von 22 Kindern und 20 Erwachsenen wurde elektiven kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen. Die Gabe von Heparin und Protamin erfolgte nach einem Standardschema (1:1), d.h. jeweils 3 mg/kg KG. Die freien Heparinkonzentrationen und die dazu notwendigen Protaminmengen wurden durch Titration bestimmt und dem herkömmlichen Verfahren (Bolusgabe von Protamin) gegenübergestellt. (Zielgröße: ACT 450 s).

Patientenblut wurde in einem Hemotec-Hepcon-HMS-Apparat untersucht. Dadurch erfolgt das Monitoring des Heparinspiegels durch eine automatisierte Protamintitration. Die ACT wurde mit einem Hemochron-ACT-Timer gemessen.

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, Oxstat-correlation-Programm, chi-quadrat-Test.

Resultate. Die biologische Halbwertszeit ist zwischen Kindern und Erwachsenen unterschiedlich (35 min. vs. 60 min). Wird eine exakte Titration zur Bestimmung des zu bindenden Heparins eingesetzt, so werden weitaus geringere Mengen Protamin benötigt als nach dem Standardverfahren vorgeschrieben ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen. Eine standardisierte Protamingabe berücksichtigt keine interindividuellen Unterschiede und bewirkt keine Steady-state-Antikoagulation.

Anmerkung. Der Einsatz dieses Verfahrens bei Standardeingriffen in der Erwachsenen Chirurgie erscheint fraglich. Aufgrund der geringen Halbwertszeit des Heparins erweist sich die Titrationsmethode in der Kinderherzchirurgie als vorteilhaft, da weniger Protamin zur Antagonisierung benötigt wurde. Inhomogenes Patientengut hinsichtlich des chirurgischen Vorgehens.

Klassifizierung: 3.

Increased accuracy and precision of heparin and protamin dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations

Jobs DR, Aitken GL, Shaffer GW (1995) J Thorac Cardiovasc Surg
110:36–45

Zielsetzung/Fragestellung. Herabsetzen der Blutverluste und damit des notwendigen Einsatzes von Blutkonserven während kardiochirurgischer Eingriffe durch den optimierten Einsatz von Heparin und Protamin hinsichtlich individueller Unterschiede beim Patienten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 52 Patienten wurden prospektiv randomisiert, dabei wurden 6 Patienten wegen eines „Berechnungsfehlers“ bei der Heparindosis ausgeschlossen. Dabei fungierten 24 Patienten als Kontrollgruppe und 22 als Testgruppe.

In der Kontrollgruppe erfolgte die Applikation des Protamins zur Heparindosis im Verhältnis 1:1. In der Testgruppe erfolgte eine individuelle Dosisanpassung mit dem Hemochron-System.

In beiden Untersuchungsgruppen wurde eine Antikoagulation mit einer ACT von größer 400 s als ausreichend betrachtet. In der Testgruppe erfolgte eine individuelle Dosisanpassung des Protamins an die Heparinkonzentrationen im Plasma. In der Kontrollgruppe wurde Protamin ohne Heparinbestimmung im Plasma im Verhältniss 1:1 appliziert.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, „analysis of variance“ (Sheffer-Test), Fisher-Exakttest, chi-quadrat-Test, F-Test.

Resultate. Die Patienten in der Testgruppe erhielten mehr Heparin und weniger Protamin als in der Vergleichsgruppe. In der Testgruppe wurden weniger Drainageverluste registriert ($p < 0,001$) und weniger Blutkonserven ($p = 0,02$) und Derivate ($p = 0,03$) eingesetzt.

Schlussfolgerungen. Die präzisere Bestimmung des individuellen Heparin- und Protaminbedarfs kann zu einer verbesserten Hämostase führen. Durch individuelle Dosisanpassung werden die Drainageverluste reduziert (Drainagenblutverlust 24 h postop. 671 ml Testgruppe vs. 1298 ml Kontrollgruppe), und der Patient wird dem Risiko der Transfusion weniger ausgesetzt.

Anmerkung. Kleine Patientengruppen, aber klares Studiendesign mit einer eindeutigen Aussage.

Klassifizierung: 2.

The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomised evaluation in patients undergoing cardiac operation

Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW (1995) J Thorac Cardiovasc Surg 110:46–54

Zielsetzung/Fragestellung. Prospektive Untersuchung von postoperativen Nachblutungen und der Reduktion in der Applikation von Fremdblut bei Patienten nach Herzoperationen in Abhängigkeit der eingesetzten Mengen von Heparin und Protamin.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign. Es wurden 254 herzoperierte Patienten prospektiv randomisiert eingeschlossen und für die Dauer von 7 Monaten nachbeobachtet. Interventionsgruppe 127 Patienten, Kontrollgruppe 127 Patienten.

Bei der Kontrollgruppe wurden 250 IU/kg KG Heparin eingesetzt. Zusätzlich erfolgte die Gabe von 5000 IU Heparin, wenn die ACT <480 s war. Antagonisierung mit 0,8 mg Protamin/1 mg Heparin.

Bei der Interventionsgruppe erfolgte eine balancierte Heparingabe mit dem HEPCON-System bis zu einer ACT >480 s. Bei Abweichung erfolgte die Nachdosierung von Heparin entsprechend einer Referenzkurve „Heparinplasmakonzentration-ACT“.

Die Antagonisierung erfolgte 1:1. Bei exzessiven Nachblutungen erfolgte die weitere Therapie nach Prothrombinzeit, PTT, ACT und Thrombozytenzahl.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, chi-quadrat-Test, Fisher-Test.

Resultate. In der Kontrollgruppe sind die verlängerten Prothrombin- und partiellen Thromboplastinzeiten ein Hinweis auf einen Verbrauch an Gerinnungsfaktoren.

In der Interventionsgruppe wurde mehr Heparin und weniger Protamin verbraucht ($p < 0,0001$). In dieser Gruppe wurden weniger Thrombozytenkonzentrate ($p = 0,003$), Frischplasmen ($p = 0,0001$) und Kryoprecipitate ($p = 0,004$) verbraucht. Die Kontrollgruppe benötigte mehr Bluttransfusionen perioperativ; die Drainageblutverluste waren in beiden Gruppen gleich.

Schlussfolgerungen. Patientenspezifische Messung bedeutet vermehrten Einsatz von Heparin und weniger Protamin.

Höhere Heparindosierungen bedeuten keine höheren Drainageverluste. Spezifische Messungen reduzieren den Einsatz von Blutderivaten. Weniger Störung der Hämostase.

Anmerkung. Großes Patientenkollektiv und guter Ansatz. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Indikationsstellung zur Substitution mit Blutderivaten nicht ausschließlich von der Gerinnungsanalytik abhängt.

Klassifizierung: 2.

The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass

Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB et al. (1983) Thorac Cardiovasc Surg 85:174–185

Zielsetzung/Fragestellung. Erreichen einer sicheren und optimalen Antikoagulation während des kardiopulmonalen Bypasses, unter Berücksichtigung der klinischen Effekte von Heparin, seiner Dosierung, seiner Plasmakonzentration und der Fähigkeit von Protamin, Heparin zu neutralisieren.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign. Eine nichtrandomisierte Gruppe von 44 Patienten (12 weibl., 32 männl.) wurden einer Herzoperation unterzogen (24 ACB, 14 AKE/MKE oder DKE, 6 Patienten ACB und Klappen-OP). Heparin-Protamingabe nach exakter Messung der Heparin-ACT-dose-response-Kurve. In der Testgruppe wurden 23 Patienten (5 weibl., 18 männl.) während der Herzoperation (12 ACB, 8 Klappenersatz/-rekonstruktion, 3 ACB und Klappen-OP) nach einem Standardschema behandelt. Als Kontrollgruppe wurde bei 21 Patienten genauso viel Protamin dosiert wie Heparin.

ACT-Bestimmung mit Hemochron 400D, Plasmaheparinkonzentration mit einem Faktor-X-Assay nach Yin, Wessler und Butler.

Ermittlung der Heparinkinetik und stufenweise Nachdosierung während der EKZ, abschließend 2 mg/kg KG Protamingabe, ohne die initiale Heparinkonzentration zu berücksichtigen.

Ziel: ACT um 10 s verlängert als Basal-ACT.

In der Kontrollgruppe erfolgte eine 1:1-Gabe von Heparin und Protamin bei gleichzeitiger Heparinplasmakonzentrationsbestimmung und AT-III-Messung.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Es gibt keine lineare Beziehung zwischen dem Heparineffekt (ACT) und der Heparinplasmakonzentrationsbestimmung. Bei 49% der Untersuchungsgruppe musste Protamin nachgegeben werden, dabei überschritt die gesamte Protamindosis selten 3 mg/kg KG.

Schlussfolgerungen. Das entscheidende Verfahren ist die ACT-Messung. Eine stufenweise Heparingabe oder die Ermittlung der Heparinplasmakonzentration erweist sich als zu unsicher.

Bei allen Patienten konnte das verabreichte Heparin mit 2–3 mg/kg KG Protamin neutralisiert werden, unabhängig von der initialen Heparindosierung.

Anmerkung. Studie belegt den Wert der ACT- Messung als Parameter für die Protamingabe.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Für den Einsatz des Protamins zur Antagonisierung der durch Heparin erzielten Gerinnungshemmung während der extrakorporalen Zirkulation wird im Allgemeinen ein Verhältnis von Protamin zu Heparin von 1:1 als effektiv angesehen.

Bei routinemäßigen Standardeingriffen mit moderater Hypothermie ist die ACT („activated clotting time“) der Richtwert zur optimalen Antikoagulation. Bei der Heparinisierung sollte, je nach Literaturquelle, eine ACT von 400–450 s erzielt werden; der ACT-Wert sollte dabei 480 s nicht überschreiten. Bei genauer Titration kann die Menge des zur Antagonisierung eingesetzten Protamins reduziert werden und kann so den individuellen Erfordernissen gerecht werden, erfordert aber ein differenziertes Vorgehen. Für eine genaue Berechnung der notwendigen Mengen beider Medikamente ist die Erstellung einer Heparin-ACT-Dosis-Wirkungskurve erforderlich.

Gibt es signifikante Unterschiede in der Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch die Priminglösung?

E. JOUBERT-HÜBNER, A. GERDES

■ Einleitung (zu den Fragen 27 bis 31)

Bei Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine werden die korpuskulären Blutbestandteile, insbesondere die Thrombozyten, durch Bestandteile der extrakorporalen Zirkulation wie z.B. Oxygenatoren, Vakuumsaugung und Pumpen traumatisiert. Hämolytische Anämien sowie eine pathologisch veränderte Gerinnungsfähigkeit mit resultierender Blutungsneigung aufgrund eines Thrombozytendefektes können die Folge sein und eine Verabreichung von Fremdblut indizieren. Da die Applikation von Fremdblut/Fremdblutprodukten nicht nur kostenintensiv, sondern auch mit einem Restrisiko bezüglich der Übertragung von Infektionskrankheiten wie HIV oder Hepatitiden belegt ist und darüber hinaus auch immunologische Probleme nach sich ziehen kann, sollten Bluttransfusionen vermieden oder zumindest soweit wie möglich reduziert werden.

Aus diesem Grunde stellt sich die Frage, ob mittels der Applikation von Desmopressinacetat, einem Peptidhormon mit hämostatischer Wirkung durch Gerinnungsfaktorenfreisetzung aus Endothelzellen, eine Verringerung des Blutverlustes durch Modulation der Thrombozytenfunktion und somit auch eine Senkung des Transfusionsbedarfs möglich ist.

Des weiteren ist, hinzielend auf die Einsparung von Blutprodukten in der Herzchirurgie, das Verfahren der präoperativen thrombozytenreichen Plasmapherese mit postoperativer Thrombozytenretransfusion entwickelt worden. Auch hier ist fraglich, ob durch die Anwendung dieser Methode der postoperative Blutverlust bzw. die Applikation von Blut/Blutprodukten reduziert werden kann.

Hinblickend auf eine mögliche Prävention der Thrombozytenschädigung ergibt sich die Fragestellung, in welchem Umfang die Plättchenfunktion durch verschiedene Bestandteile der extrakorporalen Zirkulationssysteme gestört wird und ob die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion durch die Wahl eines speziellen Pumpentyps oder Oxygenators oder einer bestimmten Priminglösung verringert werden kann.

■ **Literatur zur Frage****Hydroxyethyl starch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime solutions**

Saunders CR, Carlisle L, Bick RL (1983) Ann Thorac Surg 36(5):533–539

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, den Einfluss der Priminglösung auf die Gerinnung und die Flüssigkeitsbilanz zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive, randomisierte Studie (20 Patienten).

Patientenkollektiv: Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen mussten, wurden in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Priminglösung (1000 ml HES 6% vs. 200 ml Albumin 25%) randomisiert.

Parameter: Leberwerte, Serumalbumin, Gesamtprotein, Hämatokrit, Plättchenzahl, Plättchenaggregation, Antithrombin III, Reptilasezeit, Fibrinogen, Plasminogen, Anzahl der verwendeten Blutprodukte, Urinausscheidung, Blutverlust.

Statistische Verfahren. Fisher-t-Test.

Resultate. In der HES-Gruppe waren signifikant höhere intra- und postoperative γ -GT, AP und GOT-Werte sowie niedrigere Albumin- und Proteinwerte zu verzeichnen. Die HES-Gruppe erhielt innerhalb der ersten 24 h postoperativ signifikant mehr Humanalbumin (5%) als die Albumingruppe. Hinsichtlich des Blutverlustes, der Applikation von Fremdbluteinheiten, der Reptilasezeit, des Plasminogen- und Fibrinogenspiegels und des Hämatokrits gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Antithrombin III war in der HES-Gruppe postoperativ signifikant niedriger als in der Albumingruppe. Die Plättchenzahl war nach der EKZ in der HES-Gruppe signifikant niedriger als in der Albumingruppe. Die Plättchenaggregation war in beiden Gruppen während und nach der EKZ abnormal, wobei in der Albumingruppe tendentiell ein größerer Anteil der Patienten eine abnormale Aggregation aufwies. Ein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den beiden Gruppen während der EKZ für hoch- und niedrigdosierte epinephrin- sowie kollageninduzierte Aggregation und post-EKZ für hoch- und niedrigdosierte epinephrin- sowie niedrigdosierte adenosindiphosphatinduzierte Aggregation nachweisen.

Schlussfolgerungen. HES scheint ein sicheres Additivum zur Priminglösung darzustellen, das im Vergleich zu Albumin weniger Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation hat. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse erscheint nicht abschließend geklärt, da sich die beiden Gruppen hin-

sichtlich ihrer Blutverluste und der Menge der applizierten Blutprodukte nicht signifikant unterscheiden.

Klassifizierung: 2.

Hemostatic effects of three colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass

Tigchelaar I, Gallandat Huet RCG, Korsten J, Boonstra PW, van Oeveren W (1997) Eur J Cardiothorac Surg 11:626–632

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, den Einfluss der Priminglösung auf die Hämostase zu untersuchen und zu analysieren, ob HES ein mit herkömmlichen Priminglösungen vergleichbares Additivum darstellt.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive, randomisierte Studie (36 Patienten).

Patientenkollektiv: Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen mussten, wurden in drei Gruppen mit unterschiedlicher Priminglösung (500 ml HES 10%+1500 ml Ringerlösung vs. Humanalbumin 20%+1600 ml Ringerlösung versus 2000 ml Gelatine 3%) randomisiert.

Parameter: Plättchenaggregation, Plättchenagglutination, In-vitro Blutungstest, Faktor-8-von-Willebrand-Faktor-Komplex, partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit, Blutverlust.

Statistische Verfahren. Kolmogorov-Smirnov-Test, einseitige Varianzanalyse (ANOVA), Tukey-HSD-Test, Bonferroni-Korrektur.

Resultate. Clottingzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit, peri- und postoperativer Blutverlust zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den 3 Gruppen. Der Faktor-VIII-von-Willebrand-Faktor-Komplex war in der Gelatine- und HES-Gruppe gegenüber der Albumingruppe während der EKZ signifikant reduziert. Der In-vitro-Blutungstest zeigte in allen Gruppen einen rapiden Anstieg der Blutungskonstante, der nach der Heparinneutralisierung wieder abfiel. Die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation war in allen Gruppen peri- und post-EKZ gleichermaßen reduziert, während die ristocetininduzierte Thrombozytenagglutination sich in der Gelatinegruppe post-EKZ langsamer regenerierte als in den beiden anderen Gruppen.

Schlussfolgerungen. HES scheint bezüglich seiner Effekte auf die Hämostase eine gute Alternative zu den beiden anderen getesteten Priminglösungen darzustellen. Die klinische Bedeutung der reduzierten Thrombozytenagglutination in der Gelatinegruppe ist fraglich.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Die in den bearbeiteten Quellen analysierten Primingzusätze (HES, Humanalbumin, Gelatine) scheinen sich bezüglich ihrer Effekte auf die Gerinnung bzw. Thrombozytenfunktion geringfügig zu unterscheiden. Die klinische Bedeutung der z.T. signifikanten Abweichungen hinsichtlich der Thrombozytenaggregation und Thrombozytenagglutination ist jedoch fraglich, da keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutverluste bzw. der Menge der applizierten Blutprodukte zwischen den einzelnen Gruppen beschrieben wurden. Weitere Untersuchungen erscheinen notwendig, um die klinische Bedeutsamkeit der Priminglösung hinsichtlich der Thrombozytenfunktion zu evaluieren und ihre Wirtschaftlichkeit einzuschätzen, da die Kosten der einzelnen Additiva erheblich differieren.

Gibt es signifikante Unterschiede in der Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch den Oxygenatortyp?

E. JOUBERT-HÜBNER, A. GERDES

■ Einleitung (s. Frage 27)

■ Literatur zur Frage

Two membrane oxygenators and a bubbler: a clinical comparison

Boers M, van den Dungen JJAM, Karliczek GF, Brenken U, Homan van der Heide JN, Wildevuur CRH (1983) Ann Thorac Surg 35(4):455–462

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, die Hämkompatibilität unterschiedlicher Oxygenatortypen darzustellen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 43 Patienten wurden in 3 Gruppen (Bubbleoxygenator-Polystan-Venotherm-5000 vs. Membranoxygenator Travenol-TMO-5M1430 vs. Membranoxygenator SciMed-3500-2A-spiral-coil) geteilt. Bei 27 Patienten wurden hämatologische Daten gesammelt und das Plättchenverhalten mit der Hämostase korreliert.

Patientenkollektiv: Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz (Björk-Shiley) unterziehen mussten.

Parameter: Blutverlust, Menge der applizierten Blutprodukte, Plättchenaggregation, Plättchenzahl, Erythrozytenzahl, freies Plasmahämoglobin, Blutbild, Fibrinogen, Fibrinogenspaltprodukte, Antithrombin, GOT, GPT, AP, Bilirubin, Urea, Kreatinin.

Statistische Verfahren. Kruskal-Wallis-Test, Student-t-Test, einseitige Varianzanalyse.

Resultate. In der SciMed-Membranoxygenatorgruppe war die Erythrozytenzahl 90 min postoperativ gegenüber den beiden Vergleichsgruppen signifikant erniedrigt, während sie eine Woche postoperativ signifikant erhöht war. Das freie Plasmahämoglobin war in der Bubbleoxygenatorgruppe und in der TMO-Membranoxygenatorgruppe gegenüber der SciMed-Membranoxygenatorgruppe signifikant erhöht. Die Thrombozytenzahl war in der Bubbleoxygenator-Gruppe ab der 90. Perfusionsminute bis zum ersten

postoperativen Tag gegenüber den beiden anderen Oxygenatoren signifikant reduziert. Die Plättchenfunktion am zweiten postoperativen Tag war in den Membranoxygenatorgruppen signifikant besser als in der Bubbleoxygenatorgruppe. Zwischen den 3 Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutverluste, der applizierten Menge an Blutprodukten sowie der Gerinnungs-, Nieren- und Leberwerte ersichtlich.

Schlussfolgerungen. Die Plättchenfunktion scheint unter Verwendung von Membranoxygenatoren weniger beeinträchtigt zu werden; die klinische Evidenz dieser Ergebnisse konnte nicht gesichert werden.

Klassifizierung: 3.

Hematological advantage of a membrane oxygenator over a bubble oxygenator in long perfusions

Boonstra PW, Vermeulen FEE, Leusink A, de Nooy EH, van Zalk A, Soons JBJ, Wildevuur CRH (1986) Ann Thorac Surg 41:297–300

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss unterschiedlicher Oxygenatortypen auf hämatologische Parameter darzustellen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 23 Patienten wurden in 2 Gruppen (Bubbleoxygenator Shiley-100A vs. Membranoxygenator SciMed-3500-2A) geteilt.

Patientenkollektiv: Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen mussten und deren erwartete Perfusionszeit mindestens 3 h betrug.

Parameter: Blutverlust, Menge der applizierten Blutprodukte, Plättchenfunktion, Plättchenzahl, freies Plasmahämoglobin, Blutungszeit.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Wilcoxon-Test.

Resultate. Die Membranoxygenatorgruppe wies eine signifikant höhere Plättchenzahl, -funktion sowie eine geringere Hämolyserate auf. Die Blutungszeit war in der Bubbleoxygenatorgruppe gegenüber der Membranoxygenatorgruppe signifikant erhöht. Obwohl der postoperative Blutverlust sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschied, wurden in der Bubbleoxygenatorgruppe signifikant mehr Blutprodukteeinheiten appliziert.

Schlussfolgerungen. Die Membranoxygenation scheint hinsichtlich der Thrombozytenfunktion und der Hämolyserate ein gegenüber der Bubble Oxygenation schonenderes Oxygenierungsverfahren bei Herzoperationen mit langen Perfusionszeiten darzustellen.

Klassifizierung: 3.

Platelet function during cardiac operation. Comparison of membrane and bubble oxygenators

Edmunds Jr LH, Ellison N, Colman RW, Niewiarowski S, Rao AK, Addonizio J VP, Stephenson LW, Edie RN (1982) J Thorac Cardiovasc Surg 83:805–812.

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss unterschiedlicher Oxygenatortypen auf die Plättchenfunktion darzustellen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie (35 Patienten).

Patientenkollektiv: 35 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterziehen mussten, wurden in eine Bubbleoxygenatorgruppe Shiley-100A (12 Patienten) und eine Membranoxygenatorgruppe SciMed-spiral-coil (23 Patienten) randomisiert.

Parameter: Blutverlust, Plättchenaggregation, Plättchengehalt an Adenin-nukleotiden, Plättchenzahl, Blutungszeit, Plättchenfaktor IV.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Plättchenzahl erst nach Korrektur mittels des Hämodilutionsfaktors signifikant voneinander, wobei in der Bubbleoxygenatorgruppe ein Anstieg der Thrombozytenzahl zu verzeichnen war, während in der Membranoxygenatorgruppe keine wesentlichen Änderungen gegenüber dem präoperativen Wert erfolgten. Die für die Auslösung der kompletten Aggregation benötigte ADP-Menge erhöhte sich in beiden Gruppen signifikant. Der Plättchenfaktor IV und die Blutungszeit stieg in beiden Gruppen signifikant an; in der Membranoxygenatorgruppe war der Anstieg während der EKZ signifikant höher gegenüber der Bubbleoxygenatorgruppe, die allerdings post-EKZ signifikant höhere Werte aufwies als die membranoxxygenierten Patienten. Die Blutverluste 18 h postoperativ zeigten ebenso wie ADP- und ATP-Gehalt zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerungen. Obwohl die Plättchenzahl bei Verwendung von Bubbleoxygenatoren im Vergleich zu Membranoxygenatoren signifikant ansteigt, zeigen Thrombozytenfunktionstests, die Blutungszeit und auch der postoperative Blutverlust in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die klinische Bedeutung des Parameters Plättchenzahl scheint fraglich zu sein.

Klassifizierung: 3.

Clinical study of blood trauma during perfusion with membrane and bubble oxygenators

van den Dungen JJAM, Karliczek GF, Brenken U, Homan van der Heide JN, Wildevuur CRH (1982) Thorac Cardiovasc Surg 83:108–116

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss unterschiedlicher Oxygenortypen auf hämatologische Parameter darzustellen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive Studie (74 Patienten).

Patientenkollektiv: Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen mussten, wurden in eine Bubbleoxygenatorgruppe Polystan-Venotherm-5000 (25 Patienten) und eine Membranoxygenatorgruppe Travenol-TMO-5M1430 (49 Patienten) geteilt.

Parameter: Blutverlust, Plättchenfunktion, Plättchenzahl, Blutbild, Hämatokrit, Hämoglobin, freies Plasmahämoglobin, Fibrinogen, Fibrinogenspaltprodukte, Antithrombin III, Ureanitrogen, Kreatinin, AP, LDH, GOT, GPT, Bilirubin, Menge der applizierten Blutprodukte.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Mann-Whitney-U-Test.

Resultate. In der Bubbleoxygenatorgruppe waren signifikant höhere Blutverluste zu verzeichnen und eine größere Menge an Fremdblutapplikationen erforderlich. Plasmahämoglobinwerte waren in der Bubbleoxygenatorgruppe gegenüber der Membranoxygenatorgruppe nach 90 min EKZ-Zeit sowie 30 und 60 min nach EKZ signifikant erhöht. Hämatokrit, Hämoglobin und Blutbild zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Plättchenzahl fiel nach 5 Minuten EKZ-Zeit in beiden Gruppen um 50%; in der Membranoxygenatorgruppe wurden konsistent höhere Plättchenzahlen gefunden, signifikant wurde der Unterschied zur Bubbleoxygenatorgruppe nur nach 90 min EKZ. Die Plättchenfunktion nahm in der Bubbleoxygenatorgruppe stärker ab als in der Membranoxygenatorgruppe. Nach Protaminapplikation, die eine zusätzliche Beeinträchtigung der Plättchenfunktion nach sich zog, bis 90 min nach EKZ-Ende war kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen. In der Membranoxygenatorgruppe trat eine schnellere Erholung der Thrombozytenfunktion ein. Hinsichtlich Ureanitrogen, Kreatinin, AP, LDH, GOT, GPT und Bilirubin waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

Schlussfolgerungen. Die Plättchenfunktion und auch die Regenerationsfähigkeit der Thrombozyten scheint durch Bubbleoxygenation stärker beeinträchtigt zu werden als durch Membranoxygenation. Andere Faktoren,

wie Protaminapplikation und Sog, scheinen ebenfalls nicht unerhebliche Effekte auf die Thrombozytenfunktion zu haben.

Klassifizierung: 3.

Blood cell trauma and postoperative bleeding: comparison of bubble and membrane oxygenators and observations on coronary suction

Nilsson L, Bagge L, Nyström SO (1999) Scand J Thorac Cardiovasc Surg 24:65–69

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss unterschiedlicher Oxygenatortypen auf die Bluttraumatisierung und postoperative Blutungen darzustellen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie (96 Patienten).

Patientenkollektiv: Männliche Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen mussten, wurden in 2 Bubbleoxygenatorgruppen Cobe-Optiflo (24 Patienten) und Harvey-1700 (23 Patienten) sowie 2 Membranoxygenatorgruppen Cobe-CML (25 Patienten) und Harvey-HF-4000 (24 Patienten) geteilt.

Parameter: Blutverlust, Plättchenfunktion, Plättchenzahl, Blutbild, Hämatokrit, Hämoglobin, Hämolyserate, Fibrinolyse, Menge der applizierten Blutprodukte, Myeloperoxidase, β -Thromboglobulin.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Wilcoxon-Test, lineare und multiple lineare Regressionsanalyse.

Resultate. Zwischen den beiden Bubbleoxygenatorgruppen und auch innerhalb der beiden Membranoxygenatorgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, sodass in der weiteren Auswertung sowohl die beiden Membranoxygenatorgruppen als auch die beiden Bubbleoxygenatorgruppen zu je einer Gruppe zusammengefasst wurden. Hinsichtlich der Hämoglobin- und Hämatokritwerte gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Oxygenatorgruppen. Am Ende und auch 3 h nach Beendigung der EKZ war in der Membranoxygenatorgruppe eine signifikant niedrigere Hämolyserate zu verzeichnen. Der Anstieg der Leukozytenzahl war vom Oxygenatortyp unabhängig, während die Myeloperoxidase einen signifikant höheren Anstieg in der Bubbleoxygenatorgruppe zeigte. Die Plättchenzahl war am Ende der EKZ in der Bubbleoxygenatorgruppe gegenüber der Membranoxygenatorgruppe signifikant reduziert; das β -Thromboglobulin zeigte einen signifikant höheren Anstieg in der Bubbleoxygenatorgruppe. Hinsichtlich postoperativer Blutungen, der Anzahl transfundierter Blutprodukteeinheiten, Fibrinolyse und Saugervolumina gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Plättchenfunktion war

in der Bubbleoxygenatorgruppe signifikant stärker beeinträchtigt als in der Membranoxygenatorgruppe. Eine Korrelationsanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Saugvolumen und Hämolyse bzw. zwischen EKZ-Dauer und Hämolyse, Myeloperoxidase und β -Thromboglobulin.

Schlussfolgerungen. Die Membranoxygenierung scheint gegenüber der Bubbleoxygenierung hinsichtlich der Bluttraumatisierung und Thrombozytenfunktion ein schonenderes Verfahren darzustellen. Die klinische Relevanz dieser Feststellung bleibt, zumindest bei normalen Perfusionszeiten, fraglich, da der Blutverlust und Blutbedarf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Die Membranoxygenierung scheint der Bubbleoxygenierung hinsichtlich der Plättchenfunktion überlegen zu sein. Zwischen den einzelnen Modellen der Membranoxygenatoren bzw. Bubbleoxygenatoren scheint es keine signifikante Unterschiede zu geben. Inwiefern diese Ergebnisse klinische Relevanz haben, ist in den vorliegenden Studien nicht abschließend geklärt, da die Unterschiede bezüglich des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfs nach Membran- bzw. Bubbleoxygenierung in den meisten vorliegenden Studien nicht als signifikant angesehen werden können.

Gibt es signifikante Unterschiede in der Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch den Pumpentyp?

E. JOUBERT-HÜBNER, A. GERDES

■ **Einleitung** (s. Frage 27)

■ **Literatur zur Frage**

A comparative evaluation of the effect of pump type and heparin-coated surfaces on platelets during cardiopulmonary bypass

Misoph M, Babin-Ebell J, Schwender S (1997) Thorac Cardiovasc Surg 45:302–306

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, den Einfluss des Pumpentypes und der Beschichtung der EKZ-Systeme auf die Thrombozytenaktivierung zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie (61 Patienten).

Patientenkollektiv: Patienten, die einer elektiven Bypassoperation zugeführt werden sollten, wurden in 3 Gruppen (Rollerpumpe, Zentrifugalpumpe und Zentrifugalpumpe mit heparinbeschichtetem Oxygenatorsystem) randomisiert.

Parameter: Plättchenzahl, GMP-140-Expression als Marker der Thrombozytenaktivierung.

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-U-Test.

Resultate. Die Plättchenzahl verringerte sich während der EKZ in allen Gruppen nur nach der Protaminapplikation signifikant, blieb aber dennoch im Normbereich und erreichte spätestens 4 Stunden postoperativ den präoperativen Ausgangswert.

Während der EKZ stieg der prozentuale Anteil der GMP-140-positiven Plättchen leicht an, während er postoperativ in allen Gruppen gleichermaßen signifikant abfiel. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Zentrifugalpumpengruppe mit und ohne beschichtetem EKZ-System war nur nach

der Protaminapplikation zu verzeichnen und zeigte einen stärkeren Abfall des GMP-140-positiven Anteils an Thrombozyten in der Gruppe mit den beschichteten Systemen.

Schlussfolgerungen. Mittels dieser Studie konnte ein klinischer Vorteil der Verwendung von Zentrifugalpumpen gegenüber Rollerpumpen bezüglich der Thrombozytenfunktion ebenso wie ein Vorteil von beschichteten gegenüber unbeschichteten EKZ-Systemen nicht bewiesen werden.

Klassifizierung: 2.

Clinical experience using the bio-pump for extracorporeal circulation during open-heart surgery

Yada I, Yuasa U, Suzuki H, Hatanaka K, Kondo C, Wada K, Kusagawa H, Onoda K, Shimono T, Shimpo H, Tanaka K, Yuasa H, Kusagawa M (1993) *Artif Organs* 17(7):619–624

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, den Einfluss des Pumpentypes auf die Thrombozytenfunktion, Hämolyserate und Nierenfunktion zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie (45 Patienten)

Patientenkollektiv: Inhomogenes Kollektiv (15 Bypassoperationen, 23 Klappenoperationen, 5 Korrekturen kongenitaler Vitien sowie 2 „sonstige“ Operationen), das in 2 Gruppen (Rollerpumpe vs. Zentrifugalpumpe) randomisiert wurde.

Parameter: Hämatokrit, freies Plasmahämoglobin, Plättchenfaktor IV, β -Thromboglobulin, Ureanitrogen, Kreatinin.

Statistische Verfahren. Unpaariger t-Test.

Resultate. Hinsichtlich der Thrombozytenfunktion, der Hämolyserate, des Hämatokritwertes, Plättchenfaktor IV, β -Thromboglobulin, Ureanitrogen und Kreatinin gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Pumpentypen. Die Urinproduktion war signifikant höher in der Zentrifugalpumpengruppe.

Schlussfolgerungen. Mittels dieser Studie konnte der Vorteil der Verwendung von Zentrifugalpumpen gegenüber Rollerpumpen in Bezug auf die Thrombozytenfunktion nicht bewiesen werden.

Klassifizierung: 2.

Less blood damage in the impeller centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery

Nishinaka T, Nishidi H, Endo M, Miyagishima M, Ohtsuka G, Koyanagi H (1996) Artif Organs 20(6):707-710

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, den Einfluss des Pumpentypes auf die Bluttraumatisierung zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 24 Patienten wurden in 2 Gruppen (Zentrifugalpumpe vs. Rollerpumpe) geteilt.

Patientenkollektiv: Patienten, die einer elektiven Bypassoperation zugeführt werden sollten.

Parameter: Differentialblutbild, freies Plasmahämoglobin, β -Thromboglobulin.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA).

Resultate. Zwischen den beiden Pumpengruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Plättchenzahl, β -Thromboglobulin und Hämolyse.

Schlussfolgerungen. Mittels dieser Studie konnte der Vorteil der Verwendung von Zentrifugalpumpen gegenüber Rollerpumpen bezüglich des Ausmaßes der Thrombozytenschädigung nicht bewiesen werden.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Mittels der bearbeiteten Quellen gibt es keinen gesicherten Hinweis darauf, dass die Verwendung von Zentrifugalpumpen gegenüber Rollerpumpen hinsichtlich der Thrombozytenfunktion vorteilhaft ist. Weitere Studien, insbesondere bei Notfallpatienten bzw. Patienten mit langen Maschinenzeiten, scheinen zur Beantwortung der Frage, ob der Pumpentyp die Thrombozytenfunktion signifikant beeinflussen kann, erforderlich zu sein.

Reduziert die präoperative thrombozytenreichen Plasmapherese mit postoperativer Retransfusion den postoperativen Blutverlust bzw. die Applikation von Blut/Blutprodukten?

A. GERDES

■ **Einleitung** (s. Frage 27)

■ **Literatur zur Frage**

Autologous platelet-rich plasmapheresis. Risk versus benefit in repeat cardiac operations

Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G (1995) Anesth Analg 81:229–235

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Effektes der präoperativ durchgeführten thrombozytenreichen Plasmapherese mit postoperativer Thrombozytenretransfusion im Hinblick auf die perioperativen Blutverluste und die Transfusionshäufigkeit bei herzchirurgischen Patienten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie (52 Patienten).

Patientenkollektiv: Wiederholte Revaskularisations- oder Klappenoperationen sowie Kombinationseingriffe.

Parameter: Routinereginnungslaborwerte, Thrombelastografie, perioperativer Blutverlust sowie die Anzahl der applizierten Blut- und Blutprodukteinheiten.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, zweifaktorielle Varianzanalyse für Messwiederholungen, Mann-Whitney-Rangsummentest, Fisher-Test, chi-quadrat-Test.

Resultate. Der Gesamtblutverlust war in der Studiengruppe (1794 ± 675 ml) signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (2649 ± 870 ml) ($p < 0,0005$), während der 24 h-Blutverlust keinen signifikanten Unterschied aufwies. Die Studiengruppe erhielt signifikant mehr Cryoprecipitat ($p = 0,01$) und Erythrozytenkonzentrate ($p = 0,03$). Es waren keine signifikanten Unterschiede

bezüglich der Menge der applizierten FFP und Thrombozytenkonzentrate sowie der Laborparameter nachweisbar.

In der Studiengruppe (60%) fiel ein gehäuftes Auftreten behandlungsbedürftiger Hypotensionen gegenüber der Kontrollgruppe (16%) auf ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen. Es wurde geschlussfolgert, dass die thrombozytenreiche Plasmapherese kein geeignetes Verfahren zur Reduktion des Blutverlusts bzw. des Blutverbrauchs im Rahmen komplexer herzchirurgischer Eingriffe darstellt, sondern vielmehr das Risiko einer zusätzlichen Gefährdung des Patienten in sich birgt.

Klassifizierung: 2.

Intraoperative plasmapheresis in cardiac surgery

Armellini G, Sorbora C, Bonato R, Pitarello D, Dal Cero P, Giron G (1997) J Cardiothorac Vasc Anesth 11(1):13–17

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Effektes der präoperativ durchgeführten thrombozytenreichen Plasmapherese mit postoperativer Thrombozytenretransfusion im Hinblick auf die perioperativen Blutverluste und die Transfusionshäufigkeit bei herzchirurgischen Patienten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie (293 Patienten).

Patientenkollektiv: konsekutive Patienten, die einer Herzoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen wurden.

Parameter: perioperativer Blutverlust sowie die Anzahl der applizierten Blut- und Blutprodukteeinheiten, ACT, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Hämoglobin, Hämatokrit, Plättchenzahl, Fibrinogen, kolloidosmotischer Druck, Gesamteiweiß.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Mann-Whitney-U-Test, Fisher-Exakttest, chi-quadrat-Test.

Resultate. In dieser Studie war der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und FFP in der Plasmapheresegruppe signifikant geringer ($p = 0,02$; $p = 0,002$) als in der Kontrollgruppe. Während der Blutverlust 12 h postoperativ in der Plasmapheresegruppe signifikant niedriger war ($p = 0,022$), zeigte der Gesamtblutverlust keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Keiner der Patienten erhielt Thrombozytenkonzentrate.

Schlussfolgerungen. Die thrombozytenreiche Plasmapherese kann dazu beitragen, den frühen postoperativen Blutverlust und den Bedarf an homologen Transfusionen zu reduzieren.

Klassifizierung: 2.

Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: a meta-analysis of the effect on transfusion requirements

Rubens FD, Fergusson D, Wells PS, Huang M, McGowan JL, Laupacis A (1998) J Thorac Cardiovasc Surg 116:641–647

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Effektes der präoperativ durchgeführten thrombozytenreichen Plasmapherese mit postoperativer Thrombozytenretransfusion im Hinblick auf die perioperativen Blutverluste und die Transfusionshäufigkeit bei herzchirurgischen Patienten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Metaanalyse 17 prospektiv randomisierter Studien. Publikationen wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie entweder den Anteil der Patienten, dem allogene Erythrozytenkonzentrate appliziert wurden, darstellten oder die Anzahl der applizierten Erythrozytenkonzentrate ersichtlich war.

Patientenkollektiv: 1369 volljährige Patienten, die einer Herzoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen wurden.

Parameter: Blutverluste sowie die Anzahl der applizierten Blut- und Blutprodukteinheiten, Hämatokrit.

Statistische Verfahren. Metaanalyst (Varianzanalyse Modell I mit Zufallskomponenten), RevMan (Varianzanalyse Modell II mit systematischen Komponenten), chi-quadrat-Test.

Resultate. Die thrombozytenreiche Plasmapherese reduzierte die Wahrscheinlichkeit für den Patienten, eine allogene Erythrozytentransfusion zu erhalten („odds ratio“ 0,44; 95% Konfidenzintervall 0,27, 0,72, $p=0,001$). Ein kleiner, aber statistisch signifikanter Effekt auf den 24-Stunden-Blutverlust (gewichteter mittlerer Unterschied -102 mL; 95% Konfidenzintervall -148 , -55 mL, $p<0,0001$) als auch auf die Anzahl der applizierten Erythrozytenkonzentrate (gewichteter mittlerer Unterschied $-0,33$ Einheiten; 95% Konfidenzintervall $-0,43$, $-0,23$, $P<0,0001$) war nachweisbar. Nach Bewertung der einzelnen Studien nach dem Jadad-Score hatte die thrombozytenreiche Plasmapherese einen nur sehr geringen Effekt hinsichtlich des 24-Stunden-Blutverlustes und der Menge der durchschnittlich applizierten Bluteinheiten bei den methodisch „guten“ Arbeiten („odds ratio“ 0,83, 95% Konfidenzintervall 0,34, 2,01; $p=0,68$), während sie bei Arbeiten mit mangelhafter Methodik („odds ratio“ 0,33, 95% Konfidenzintervall 0,17, 0,62, $p=0,0007$) sehr effektiv erschien.

Schlussfolgerungen. Aufgrund der differierenden Ergebnisse qualitativ guter und minderwertiger Studien scheinen weitere Studien notwendig zu sein, um die Frage der Effektivität der thrombozytenreichen Plasmapherese abschließend zu klären.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Die bearbeiteten Quellen konnten keinen Konsens bezüglich dieser Fragestellung erbringen. In einer Metaanalyse wurde festgestellt, dass die Plasmapherese bei den methodisch „guten“ Arbeiten kaum Auswirkungen auf den Blutverlust bzw. die Applikation von Blutprodukten hatte, während sie bei den Arbeiten mangelhafter Methodik sehr effektiv erschien. Eine weitere Bearbeitung der Fragestellung scheint daher gerechtfertigt zu sein.

Ist eine Verringerung des Blutverlustes bzw. der Anzahl der applizierten Blutprodukte durch Verbesserung der Thrombozytenfunktion mittels der Applikation von Desmopressinacetat möglich?

A. GERDES

■ **Einleitung** (s. Frage 27)

■ **Literatur zur Frage**

Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blinded randomized trial

Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L, Donovan A, Graffney T, Bertele V, Troll J, Smith M, Chute LE (1986) N Engl J Med 314:1402–1406

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Effektes von intraoperativ appliziertem Desmopressinacetat bei Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Hinblick auf den Blutverlust.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Doppelblinde, plazebo-kontrollierte, prospektiv randomisierte Studie (70 Patienten).

Patientenkollektiv: Patienten mit Herzklappenoperationen, Kombinationseingriffen von Klappenoperation und Bypassoperation, wiederholten Bypassoperationen bei chronisch okkludierten Bypassgefäßen sowie Vorhofseptumdefektverschlüssen.

Parameter: Blutverlust, Thrombozytenzahl, Thrombozytenaggregation, Fibrinopeptid A, Hämatokrit, Plasmafaktor VIII: von-Willebrand-Faktor, Blutungszeit, Urinproduktion, Blutdruck.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Mann-Whitney-Rangsummentest, chi-quadrat-Test, Fisher-Test

Resultate. Der Blutverlust über 24 h war in der Plazebogruppe (2210 ± 1415 ml) signifikant ($p = 0,001$) höher als in der Desmopressingruppe (1317 ± 486 ml). In

der Desmopressingruppe war die Menge der applizierten Erythrozytentransfusionen während der ersten drei postoperativen Tage geringer ($p=0,079$). Die Thrombozytenzahl ($p=0,04$) und auch der Plasmalevel des Faktors VIII: von-Willebrand-Faktor ($p=0,02$) war nach Desmopressinapplikation signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Kein signifikanter Unterschied war bezüglich der Thrombozytenaggregation, des Blutdruckes, der Urinproduktion, der postoperativen Blutungszeit und der Plasmafibrinopeptid A-Level darstellbar.

Schlussfolgerungen. Die Verabreichung von Desmopressinacetat kann zur Reduktion des Blutverlustes und der Erythrozytentransfusionen sowie zur Erhöhung der Thrombozytenzahl im Rahmen komplexer herzchirurgischer Eingriffe beitragen.

Klassifizierung: 2.

Desmopressin acetate following cardiopulmonary bypass: evaluation of coagulation parameters

Brown MR, Swygert TH, Whitten CW, Hebler R (1989) J Cardiothorac Anesth 1989; 3(6):726–729

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Effektes von intraoperativ appliziertem Desmopressinacetat bei Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Hinblick auf den Blutverlust.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie (20 Patienten).

Patientenkollektiv: Routinebypassoperationen.

Parameter: Thrombelastografie, Anzahl der verabreichten Transfusionen, ACT, Hämatokrit, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinclottingzeit, Fibrinogen, Plättchenzahl.

Statistische Verfahren. Multiple Regressionsanalyse, t-Test für 2 Proben.

Resultate. Es wurden zwischen Plazebo- und Desmopressingruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der innerhalb von 48 h postoperativ verabreichten Bluttransfusionen sowie hinsichtlich der Blutverluste gefunden. Die Thrombelastografie zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Thrombozytenfunktion der beiden Gruppen. Bei 4 Patienten wurde während der Applikation von Desmopressinacetat eine therapiebedürftige Hypotension beobachtet, während in der Kontrollgruppe keine Hypotensionen auftraten.

Schlussfolgerungen. Eine routinemäßige Anwendung von Desmopressin bei Bypassoperationen wurde nicht empfohlen.

Klassifizierung: 2.

The role of desmopressin acetate in patients undergoing coronary artery bypass surgery

Mongan PD, Hosking MP (1992) Anesthesiology 77:38–46

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Effektes von intraoperativ appliziertem Desmopressinacetat bei Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Hinblick auf den Blutverlust.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie (115 Patienten).

Patientenkollektiv: Patienten mit Bypassoperationen, die aufgrund der Thrombelastografie in eine Gruppe mit normaler maximaler Amplitude ($n=86$) und eine Gruppe mit abnormen Werten für die maximale Amplitude ($n=29$) eingeteilt wurden. Beide Gruppen wurden anschließend bezüglich der Desmopressin- bzw. Plazeboapplikation randomisiert.

Parameter: Thrombelastografie, Anzahl der verabreichten Transfusionen, Hämatokrit, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen, Plättchenzahl, Blutungszeit, ACT.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse (ANOVA), Kovarianzanalyse, Kruskal-Wallis-Test, Fisher-Exakttest, lineare Regressionsanalyse.

Resultate. Der 24-h-Blutverlust war in dem plazebobehandelten Teil der Gruppe mit der pathologischen maximalen Amplitude signifikant höher ($1352,6 \pm 773,1$ ml) als in dem plazebobehandelten Teil der Gruppe mit dem normalen MA-Wert ($865,3 \pm 384,4$ ml) ($p=0,0022$). Die Anzahl an applizierten Blutprodukten war ebenfalls in dem plazebobehandelten Teil der Gruppe mit den pathologischen MA-Werten signifikant höher ($p<0,05$). Bei einem Vergleich zwischen den beiden Desmopressingruppen fielen dagegen bei der Gruppe mit den abnormen MA-Werten weder erhöhte Blutverluste noch vermehrte Applikationen von Blutprodukten auf. Innerhalb der Gruppe mit den pathologischen MA-Werten waren hinsichtlich des Blutverlustes signifikante Unterschiede ($p=0,036$) zwischen dem Desmopressin- bzw. placebotherapierten Teil zu verzeichnen.

Schlussfolgerungen. Bei Patienten mit einer maximalen Amplitude <50 mm in der Thrombelastografie, die auf eine abnorme Thrombozytenfunktion hindeuten kann, scheint eine signifikante Verminderung des Blutverlusts durch Desmopressingabe möglich zu sein.

Klassifizierung: 2.

Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial

Despotis GJ, Levine V, Saleem R, Spitznagel E, Joist JH (1999) Lancet 354:106–110

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Effektes von intraoperativ appliziertem Desmopressinacetat bei Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in Hinblick auf den Blutverlust.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie (203 Patienten).

Patientenkollektiv: Patienten mit elektiven Herzoperationen, die aufgrund der HemoSTATUSanalyse, deren Ergebnisse als prozentualer Teil der maximalen Clotratio (Gerinnungsbildung) einer normalen Referenzpopulation ausgedrückt werden, in eine Gruppe mit normaler Clotratio ($n=72$) und eine Gruppe mit abnormen Werten ($n=101$) eingeteilt wurden. Die Gruppe mit den abnormen Clotratios wurde anschließend bezüglich der Desmopressin- bzw. Plazeboapplikation randomisiert.

Parameter: HemoSTATUS (Plättchenfunktionsanalyse), Blutverlust, Anzahl der verabreichten Transfusionen, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Plättchenzahl, Blutungszeit, ACT, Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl.

Statistische Verfahren. Student's paariger oder unpaariger t-Test, einfaktorielle Varianzanalyse, Rangsummentest mit Bonferroni-Korrektion, chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest.

Resultate. Der 24-h-Blutverlust und auch der Bedarf an Erythrozyten-, Plasma, und Plättchentransfusionen war in dem plazebobehandelten Teil signifikant höher als in der Desmopressin- oder Kontrollgruppe. In der Desmopressingruppe wurden 50% weniger Erythrozytenkonzentrate ($p=0,009$), 95% weniger Plättchenkonzentrate ($p=0,0001$) und 87% weniger Plasmakonzentrate ($p=0,0008$) appliziert. Der 24-h-Blutverlust war in der Desmopressingruppe 39% geringer als in der Plazebogruppe ($p=0,004$).

Schlussfolgerungen. Bei Patienten mit einem Clotratio $<60\%$ des Maximums des Kanals 5 im HemoSTATUS scheinen sowohl der Blutverlust als auch die Menge der applizierten Blutprodukte durch Desmopressingabe signifikant reduziert werden zu können. Desmopressin scheint einen positiven Effekt auf die Thrombozytenfunktion während bzw. nach Einsatz der extrakorporalen Zirkulation zu haben.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Die gesichteten Literaturstellen erlauben größtenteils die Schlussfolgerung, dass sowohl eine Verringerung des Blutverlustes als auch eine Reduktion der Applikation von Blutprodukten, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, durch die Gabe von Desmopressin zu erzielen ist. Bei Routinebypassoperationen konnte kein positiver Effekt, jedoch therapiebedürftige Hypotensionen während der Desmopressingabe, beobachtet werden. Um tatsächlich selektiv den Patienten Desmopressin zu applizieren, die hiervon auch profitieren können, bietet sich ein vorheriges Screening der Patienten (Plasmalevel des Faktor VIII: von-Willebrand-Faktor; Thrombelastografie; HemoSTATUSanalyse) an.

Nach welchen Kriterien erfolgt eine sinnvolle Applikation von Thrombozytenkonzentraten?

A. GERDES

■ Einleitung

Bei Herzoperationen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation werden die korpuskulären Blutbestandteile, insbesondere die Thrombozyten, in Abhängigkeit von Maschinenzeit, Pumpen- und Oxygenatortyp, Art der Operation, bestehenden Vorerkrankungen und einer Reihe von anderen Faktoren traumatisiert. Eine pathologisch veränderte Gerinnungsfähigkeit mit resultierender Blutungsneigung aufgrund eines Thrombozytendefektes kann die Folge sein und eine Verabreichung von Fremdblut indizieren. Da die Applikation von Fremdblut/Fremdblutprodukten nicht nur kostenintensiv, sondern auch mit einem Restrisiko bezüglich der Übertragung von Infektionskrankheiten belegt ist und auch immunologische Probleme nach sich ziehen kann, sollten Bluttransfusionen weitestmöglich reduziert werden.

In einer Multizenterstudie an 18 US-amerikanische Zentren untersuchten Goodnough et al. [1] an 540 elektiven Bypasspatienten die Häufigkeit der Bluttransfusionen zwischen den einzelnen Kliniken. Goodnough et al. fanden eine signifikante Variabilität zwischen den einzelnen teilnehmenden Zentren bezüglich der Blutverluste und der Häufigkeit der Transfusionen im Rahmen von Bypassoperationen. Hierbei erhielten zwischen <10% und >50% der operierten Patienten der unterschiedlichen Zentren Plättchentransfusionen.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Unsicherheiten bezüglich der korrekten Indikationsstellung für Plättchentransfusionen vorhanden zu sein scheinen. Die häufig praktizierte Applikation von Thrombozytenkonzentraten bei Unterschreiten einer Mindestanzahl (<60 000–80 000 Plättchen/nl) ist nur bedingt sinnvoll, da die Anzahl der Thrombozyten keine Aussagekraft bezüglich ihrer Funktionsfähigkeit hat. Daher wäre die Etablierung entsprechender konsensueller Therapieprotokolle zur Applikation von Thrombozyten erstrebenswert, um Patienten nicht unnötigen und sie gefährdenden Transfusionen auszusetzen, andererseits aber durch zeitnahe Verabreichung von notwendigen Bluteinheiten einer weiteren Gerinnungsentgleisung und somit stärkeren Blutverlusten frühzeitig entgegenzuwirken.

■ Literatur zur Frage

Thrombelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery

Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA (1999) *Anesth Analg* 88:312–319

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Frage, ob mittels der Thrombelastografie eine schnellere Identifikation von hämostatischen Fehlfunktionen als mit herkömmlichen Labortests und eine Reduktion der Transfusionen zu erzielen ist.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie (105 Patienten).

Patientenkollektiv: Herzchirurgische Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko.

Parameter: Bestimmung von Mediastinaldrainagenblutverlusten, Transfusionen von Erythrozyten, FFP und Thrombozyten.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), Mann-Whitney-U-Test, chi-quadrat-Test.

Resultate. Die Anzahl der insgesamt applizierten FFP- und TK-Transfusionen in der Thrombelastografiegruppe (FFP:4/53, TK:7/53) war signifikant ($p=0,002$, $p<0,05$) niedriger als in der Kontrollgruppe (FFP:16/52, TK:15/52). Der Mediastinaldrainagenblutverlust zeigte ebenso wie die Häufigkeit der Erythrozytentransfusionen zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Schlussfolgerungen. Der Einsatz eines TEG-gesteuerten Transfusionsschemas kann bei Patienten, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Benötigung von Transfusionen haben, die Anzahl der Transfusionen durch frühzeitige und spezifische Erkennung und Therapie von Abnormalitäten im Gerinnungssystem signifikant reduzieren.

Klassifizierung: 2.

Platelet size and mass as an indicator for platelet transfusion after cardiopulmonary bypass

Mohr R, Martinowitz U, Golan M, Ayala L, Goor DA, Ramot B (1986)
Circulation 74(suppl III):III-153-158

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Frage, ob aus der Kenntnis der Thrombozytengröße und des Thrombokrits eine Transfusionsindikation abgeleitet werden kann.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Einteilung der 51 Studienpatienten in normal blutende und vermehrt blutende Patienten (=Patienten, deren Sternum aufgrund einer nichtchirurgischen Blutungsneigung nur verzögert verschlossen werden konnte).

Patientenkollektiv: Patienten mit ACVB, Klappenimplantation, Kombinationseingriffen aus ACVB und Klappenersatz, Vorhofseptumdefektverschlüssen sowie Korrektur einer subaortalen Stenose.

Parameter: Bestimmung von Blutungszeit, Prothrombinzeit, partieller Thromboplastinzeit, Clotretaktion, Thrombozytenzahl, mittlerem Thrombozytenvolumen sowie Thrombokrit.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Multivarianzanalyse.

Resultate. Die postoperative Plättchenzahl ($p < 0,02$), das mittlere Plättchenvolumen ($p < 0,05$) und der Thrombokrit waren in der Blutergruppe signifikant niedriger ($p < 0,05$). Im Gegensatz zu dem mittleren Thrombozytenvolumen und der Plättchenzahl war es möglich, für den Thrombokrit einen kritischen Wert zu ermitteln, der bei $Tkt < 0,1\%$ alle Bluter einschließt und 65% aller Nichtbluter ausschließt.

Schlussfolgerungen. Ein Thrombokrit $< 0,1\%$ nach kardiopulmonalem Bypass bei Patienten mit postoperativ auftretender Blutung wurde als klare Indikation für die Applikation von Thrombozyten betrachtet; es liegt jedoch kein entsprechender Therapiealgorithmus vor.

Klassifizierung: 3.

Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation

Despotis GJ, Santoro A, Spitznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P, Lappas DG (1994) J Thorac Cardiovasc Surg 107:271–279

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Frage, ob mittels eines neuen Transfusionsalgorithmus der Blutverlust und die Häufigkeit von Transfusionen reduziert werden können.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Aus 362 konsekutiven Patienten wurde eine Gruppe mit ($n=66$) und eine Gruppe ohne mikrovaskuläre Blutungen (=diffuse Blutung ohne Anhalt für eine chirurgisch therapierbare Blutungsquelle; $n=279$) gebildet. Die Gruppe mit mikrovaskulären Blutungen wurde in eine Therapiegruppe, die nach einem neuen Transfusionsalgorithmus therapiert wurde ($n=36$), und in eine Kontrollgruppe ($n=30$) randomisiert.

Patientenkollektiv: Volljährige Patienten, bei denen eine Herzoperation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wurde.

Parameter: Die Kontrollgruppen wurden nach den in der Klinik üblichen Standardlaborwerten, die im Routinelabor untersucht wurden, therapiert (Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen, Fibrinogenspaltprodukte, Blutungszeit, ACT, Quickwert). Die Therapiegruppe wurde nach Laborparametern, die mittels eines On-site-Laborsystems analysiert wurden, und einem hierauf abgestimmten Therapiealgorithmus behandelt (Plättchenzahl, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit). Bestimmung von 24-h-Blutverlust, applizierten Blutprodukten.

Statistische Verfahren. t-Test für gleiche und ungleiche Varianzen, einfaktorielle Varianzanalyse, Kovarianzanalyse, Wilcoxon-Rangsummentest für 2 Proben, chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest, lineare und logistische Regressionsanalyse.

Resultate. Der 1-h-Blutverlust in der Therapiegruppe (158 ± 169 ml) war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (326 ± 258 ml) mit mikrovaskulären Blutungen ($p=0,003$). Intraoperativ war die Anzahl der applizierten FFPs in der Therapiegruppe signifikant niedriger ($0,4 \pm 1,1$ vs. $2,4 \pm 2,8$; $p=0,0006$). Im postoperativen Verlauf wurden signifikant weniger Erythrozytenkonzentrate ($1,9 \pm 1,7$ vs. $4,1 \pm 4,1$; $p=0,01$) und Thrombozytenkonzentrate ($1,6 \pm 5,9$ vs. $6,4 \pm 8,2$; $p=0,02$) in der Therapiegruppe verabreicht.

Schlussfolgerungen. Die rasche Verfügbarkeit von Gerinnungswerten sowie die Applikation von Blutprodukten nach einem Therapiealgorithmus scheint durch gezielte und zeitnahe Behandlung den Bedarf an Blutprodukten und den frühpostoperativen Blutverlust senken zu können.

Klassifizierung: 3.

Blood conservation in coronary artery bypass surgery

Paone G, Spencer T, Silverman NA (1994) Surgery 116(4):672-677

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, die Effektivität eines neuen Therapiealgorithmus zur Blutprodukteapplikation hinsichtlich der Transfusionshäufigkeit zu evaluieren.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 314 konsekutive Patienten, die gemäß des Therapiealgorithmus behandelt wurden, wurden mit einer retrospektiv erhobenen Gruppe von 947 konsekutiven Patienten, bei denen die Indikation zur Applikation von Blutprodukten dem Standard des Hauses entsprechend gestellt worden war, verglichen.

Patientenkollektiv: Volljährige Patienten mit erstmaliger elektiver Bypassoperation.

Parameter: Applikation von Blutprodukten, Blutverlust, Hämatokrit, Prothrombinzeit, Plättchenzahl.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, Wilcoxon-Test für 2 Proben, univariante logistische Regressionsanalyse, multivariante logistische Regressionsanalyse.

Resultate. Die Inzidenz der Erythrozyten- und Plasmatransfusionen konnte in der Therapiegruppe von 40,5 auf 25,8% bzw. von 23,8 auf 13,4% reduziert werden ($p < 0.001$). Hinsichtlich der Thrombozytenkonzentratapplikation konnte mittels des neuen Therapiealgorithmus keine signifikante Reduktion erzielt werden.

Schlussfolgerungen. Die Applikation von Blutprodukten gemäß des Studienprotokolls scheint den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und Plasma, nicht jedoch an Thrombozytenkonzentraten, im Rahmen von Bypassoperationen senken zu können.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Unterschiedliche Therapiealgorithmen zur Applikation von Thrombozytenkonzentraten stehen derzeit zur Verfügung. Die Indikationsstellung zur Fremdblutgabe nach einem Therapieschema, das als Laborparameter nur Hämatokrit, Prothrombinzeit und Plättchenzahl, die im Routinelabor bestimmt wurden, umfasste, zeigte nur hinsichtlich der Erythrozyten- und Plasmakonzentrate einen blutsparenden Effekt, nicht jedoch bezüglich der Thrombozytenkonzentrate. Im Gegensatz hierzu steht ein Therapieprotokoll, welches auf „on site-gemessener“ Plättchenzahl, aktivierter partieller

Thromboplastinzeit und Prothrombinzeit basierend eine signifikante Reduktion des postoperativen Erythrozyten- und Thrombozytenbedarfs zeigte. Auch mittels eines TEG-kontrollierten Therapieschemas war eine signifikante Reduktion der FFP- und Thrombozytenapplikation zu erzielen. Neben der Bestimmung des Thrombokrit sind einige weitere Labormethoden mittlerweile klinisch einsetzbar, jedoch liegt für diese Gerinnungstests noch kein Therapieplan vor.

Mehrere, z. T. sehr effektive Therapieschemen liegen derzeit vor, die allerdings zumeist nicht auf die Reduktion sämtlicher Blutprodukte abzielen. Eine Kombination aus einem Protokoll zur Applikation von Thrombozyten und Plasma mit einem weiteren Protokoll, das der Einsparung von Erythrozyten dient, scheint ebenso wie die Anwendung einer relativ zeitnah zur Verfügung stehenden Labormethode sinnvoll zu sein. Bedeutsam hierbei ist, dass hierfür nicht unbedingt neue Verfahren etabliert werden müssten, sondern mit Hilfe altbekannter Labormethoden blutsparender therapiert werden könnte, wenn entsprechende Algorithmen eingeführt und berücksichtigt würden.

Abschließend betrachtet sind weitere Untersuchungen erforderlich, um einen Konsens bezüglich der Indikationsstellung zur Thrombozytenapplikation zu erstellen.

-
1. Goodnough LT, Johnston MFM, Toy PTCY and the Transfusion Medicine Academic Award Group (1991) The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. JAMA 265(1):86–90

Bei welchen Patienten ist der Einsatz von Tranexamsäure bzw. Epsilonaminokapronsäure indiziert?

M. MISFELD

■ Einleitung (zu den Fragen 33 bis 35)

Der postoperative Blutverlust zählt bei Patienten, die sich einer Herzoperation mit der Herz-Lungen-Maschine unterziehen, weiterhin zu einem entscheidenden Verlaufsparemeter. Eine Erhöhung birgt häufig neben Kreislaufinstabilitäten und möglicher Reoperation die Gefahr von kostenintensiven Fremdblut- oder Fremdblutbestandteilgaben. Hiermit ist wiederum ein Infektionsrisiko (u.a. Hepatitiden und HIV) gegeben. Ziel muss deshalb die Vermeidung von Fremdblut- und/oder Fremdblutbestandteilgaben sein, welches durch eine Verminderung des postoperativen Blutverlustes erreicht werden kann. Aus diesem Grunde wurden Antifibrinolytika mit prokoagulatorischen und fibrinolysehemmenden Eigenschaften wie z. B. Tranexamsäure, Epsilonaminokapronsäure und Aprotinin in die herzchirurgische Routine eingeführt.

Trotz einer Vielzahl an veröffentlichten Studien gibt es keine übereinstimmende Meinung bezüglich der Indikation und Dosierung solcher Substanzen. Einige Autoren halten eine routinemäßige Applikation von Antifibrinolytika bei jedem herzchirurgischen Einriff mit der Herz-Lungen-Maschine für sinnvoll. Andere Untersucher sehen eine Indikation lediglich für Patienten, die ein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko aufweisen. Hierzu zählen u.a. Patienten, die Acetylsalicylsäure bis zur Operation einnahmen, Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen und Patienten mit einer Endokarditis zum Zeitpunkt der Operation.

Es ist ebenfalls nicht eindeutig geklärt, ob eines der o.g. Antifibrinolytika Vorteile gegenüber den anderen Antifibrinolytika im Hinblick auf die Wirksamkeit aufweist. Unterschiedliche Arbeiten, die Antifibrinolytika miteinander verglichen haben, zeigen kein abschließendes eindeutiges Ergebnis. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsspektrum lassen sich jedoch eindeutige Vorteile der synthetisch hergestellten Antifibrinolytika (Tranexamsäure und Epsilonaminokapronsäure) gegenüber dem aus tierischem Eiweiß bestehenden Aprotinin aufzeigen. Letzteres hat eine allergene Potenz, die in einigen Fällen zu allergischen Reaktionen geführt hat.

Bezüglich der Dosierung lassen sich Tendenzen aufzeigen, die darlegen, dass sog. Low-dose-Regime (≤ 3 Millionen KIU = Kallikrein „inhibition units“) eine vergleichbare Wirkung wie die ursprünglich eingesetzten High-dose-Dosierungen (bis 6 Millionen KIU) aufweisen. Unter der Vorstellung, dass dieses Low-dose-Regime ein geringeres Komplikationsrisiko auf-

weist, wurde es verwendet. Zu den gefürchteten Komplikationen zählen hierbei v. a. thrombembolische Komplikationen, insbesondere der frühe Bypassverschluss. Bisher konnte nicht überzeugend dargelegt werden, dass der Einsatz von Antifibrinolytika, egal welcher Dosierung, mit einer erhöhten Rate an Bypassverschlüssen einhergeht. Hierbei ist zu beachten, dass in den meisten Fällen die Sicherung der Diagnose „Bypassverschluss“ an der ungenügenden Definition eines solchen Verschlusses scheiterte.

Es wird deutlich, dass die Notwendigkeit einer allgemeingültigen Applikationsempfehlung für Antifibrinolytika besteht. Diese sollte unter der Berücksichtigung vorliegender Ergebnisse zum Ziel haben, klare Indikationsempfehlungen und Dosierungsschemata herauszuarbeiten. Ein solches Ziel kann nur im Rahmen einer Multizenterstudie mit entsprechenden Fallzahlen erreicht werden.

■ Literatur zur Frage

Tranexamic acid (cyklokapron) is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations

Øvrum E, Holen EA, Abdelnoor M, Øystese R, Ringdal ML (1993)
J Thorac Cardiovasc Surg 105:78–83

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zur Wirksamkeit einer prophylaktischen Tranexamsäuregabe zur Reduktion des postoperativen Blutverlustes bei Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterziehen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektiv, nicht randomisiert, kontrolliert.

Patientenkollektiv: Insgesamt 200 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Zunächst 100 Patienten mit Tranexamsäure, dann 100 Patienten als Kontrollgruppe.

Dosierung: Tranexamsäure 40 mg/kg i.v. nach Protaminisierung.

Parameter: Hb, Hkt (präoperativ, 3 und 18 h postoperativ und am 7. Tag vor Entlassung).

Eigenblutkonservation: Autologe Blutspende vor Bypass, Retransfusion von HLM-Blut und Mediastinaldrainagenblut bis Drainagenentfernung bzw. 18 h postoperativ.

Endpunkte: 1. Postoperativer Blutverlust bis zur Drainagenentfernung oder bis 18 h postoperativ,

2. postoperativer Myokardinfarkt. Diagnose durch Kardiologen gestellt, anhand von neuem Q im EKG und Herzenzymerrhöhung.

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-U-Test, Student-t-Test, Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Resultate. Mittlerer medianer Blutverlust war bei Patienten, die Tranexamsäure erhielten, signifikant geringer als in der Kontrollgruppe: 565 ± 239 ml vs. 656 ± 257 ml ($p=0,02$). Der Hb am 7. postoperativen Tag war in beiden Gruppen vergleichbar. Tranexamsäure: 119 ± 14 gm/l vs. 121 ± 14 gm/l. 5 Patienten mit Tranexamsäure erlitten einen Myokardinfarkt vs. einem Patient in der Kontrollgruppe ($p=0,02$).

Schlussfolgerungen. Tranexamsäure reduziert den postoperativen Blutverlust. Der Effekt könnte von Nutzen sein bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (Reoperationen und Endokarditis). Ein Routineeinsatz von Tranexamsäure ist nicht zu empfehlen, da trotz Reduktion des Blutverlustes die Gefahr einer erhöhten Myokardinfarktrate gesehen wurde.

Anmerkung. Eingeschränkte Aussagekraft, da Kriterien für einen Myokardinfarkt nicht klar genug definiert wurden und eine postoperative Angiografie fehlte.

Klassifizierung: 3.

Tranexamic acid significantly reduces blood loss associated with coronary revascularization

Rousou JA, Engelman RM, Flack III JE, Deaton DW, Owen SG (1995)
Ann Thorac Surg 59:671–675

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung, ob Tranexamsäure den postoperativen Blutverlust und die Gabe von Blut u/o. Blutbestandteilen reduziert.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektiv, nicht randomisiert, kontrolliert

Patientenkollektiv: 415 Patienten insgesamt, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Patienten erhielten Tranexamsäure ($n=206$) in den ersten 6 Monaten, in den folgenden 6 Monaten Kontrollgruppe ohne Tranexamsäure ($n=209$).

Dosierung: Tranexamsäure: 2 g i.v. als Bolus vor der HLM, gefolgt von 8 g als Infusion während der Operation. Keine Gabe nach HLM-Ende.

Endpunkte: 1. Blutverlust bis 24 h postoperativ,
2. thrombembolisches Ereignis.

Definition „thrombembolisches Ereignis“: Myokardinfarkt: (EKG, Enzymverlauf), zerebrovaskuläres Ereignis, pulmonale Embolie, tiefe Beinvenenthrombose.

Statistische Verfahren. Two-sample-T-Test. Signifikanzniveau: $p<0,05$.

Resultate. Der postoperative Blutverlust war bei Patienten, die Tranexamsäure erhielten, signifikant verringert im Vergleich zur Kontrollgruppe:

1114 ml vs. 803,7 ml ($p < 0,001$). Patienten mit Tranexamsäure erhielten signifikant weniger EKs ($p < 0,001$), FFPs ($p < 0,01$) und TKs ($p < 0,01$). 65% mit Tranexamsäure erhielten keine Blutprodukte vs. 49% in der Kontrollgruppe. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Inzidenz von Myokardinfarkten, zerebrovaskulären Ereignissen, pulmonalen Embolien bzw. tiefen Beinvenenthrombosen.

Schlussfolgerungen. Tranexamsäure konnte den postoperativen Blutverlust und die Gabe von Blutbestandteilen signifikant mindern. Ein Unterschied in thrombembolischen Komplikationen zwischen den Gruppen wurde nicht beobachtet.

Anmerkung. Die Definition der thrombembolischen Ereignisse wurde nicht klar genug definiert.

Klassifizierung: 3.

Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery

Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F, Ammar T, Ergin A (1996)
Anesth Analg 83:18–26

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Nutzens einer prophylaktischen Gabe von Tranexamsäure zur Reduktion des postoperativen Blutverlustes und der Gabe von Transfusionen bei Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 31 Patienten mit Bypass- oder Klappen-Re-OP. Tranexamsäure ($n = 17$), Kontrollgruppe ($n = 13$). Ein Patient aus der Kontrollgruppe wurde nachträglich ausgeschlossen, da er eine postoperative Koagulopathie mit der Notwendigkeit multipler Transfusionen aufwies. Dosierung: Tranexamsäure: 20 mg/kg i.v. bei Hautschnitt, gefolgt von 2 mg/kg/h bis Operationsende.

Parameter: Routineparameter, D-Dimere, ACT, Thrombelastogramm (präoperativ, unmittelbar postoperativ und nach 24 h). Hämostasezeit: Von Protamingabe bis Wundverschluss.

Endpunkte: 1. postoperativer Blutverlust,

1. Anzahl Blut- und Blutprodukteinheiten,

2. thrombembolische Ereignisse (Definitionen: tiefe Beinvenenthrombose: nicht näher definiert; Apoplex: neurologisches Defizit und CCT; Myokardinfarkt: neues $Q > 40$ ms Dauer und Herzenzymanstieg, CK-Norm = 25–145 U/ml, CK-MB-Norm = $< 16,4$ U/ml).

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Scheffe-Test für multiple Vergleiche, Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, chi-quadrat-Test und Fisher-Exakt-test. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Resultate. Der 24-h-postoperative Blutverlust war bei Patienten, die Tranexamsäure erhielten, signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe (649 ± 391 ml vs. 923 ± 496 ml), $p < 0,01$. Der 48- und 72-h-Blutverlust war ebenfalls signifikant geringer in der Tranexamsäuregruppe ($p < 0,01$). 10 Patienten mit Tranexamsäure erhielten Transfusionen vs. 12 Patienten in der Kontrollgruppe ($p = 0,047$). FFP- und TK-Gaben zeigten keine Unterschiede in den Gruppen. Der perioperative Anstieg der D-Dimere war in der Kontrollgruppe signifikant höher als bei Tranexamsäurepatienten $p = 0,003$. Die Hämostasezeit war in der Tranexamsäuregruppe kürzer (nicht signifikant) im Vergleich zur Kontrollgruppe: 41 ± 21 min vs. 61 ± 49 min ($p = 0,14$). Thrombembolische Komplikationen traten wie folgt auf: Tranexamsäuregruppe: 1 Patient mit Myokardinfarkt, 2 Patienten mit zerebraler Ischämie; Kontrollgruppe: 2 Patienten mit Myokardinfarkt, 1 Patient mit zerebraler Ischämie.

Schlussfolgerungen. Die Autoren erachten eine prophylaktische Gabe von Tranexamsäure bei Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen, für sinnvoll, da der postoperative Blutverlust und die Gabe von Fremdbluteinheiten signifikant reduziert werden konnte, ohne auffällige Unterschiede bezüglich thrombembolischer Ereignisse.

Anmerkung. Geringe Fallzahl. Ein Patient aus der Kontrollgruppe wurde nachträglich ausgeschlossen.

Klassifizierung: 2.

Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial

Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD (1997) *Anesth Analg* 85:963–970

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zum Nutzen von Tranexamsäure, gegeben vor und nach HLM bei Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterziehen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 90 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterziehen, aufgeteilt in 3 Gruppen gleicher Stärke.

Dosierung: Tranexamsäure vor HLM (n=30): 15 mg/kg i.v. gefolgt von 1 mg/kg/h für 5 h. Tranexamsäure nach HLM (n=30): 15 mg/kg i.v. gefolgt von 1 mg/kg/h für 5 h. Kontrollgruppe: n=30.

Parameter: Routinelabor, Thrombelastogramm.

Endpunkte: 1. Postoperativer Blutverlust bis 24 h,

1. Anzahl Blut- und Blutprodukteinheiten,

2. thrombembolische Ereignisse (Definitionen: Zerebrovaskulär = neurologisches Defizit und CCT; Myokardinfarkt: Neues Q>40 ms Dauer am 2. postoperativen Tag.

Statistische Verfahren. Student-Newman-Keuls-Test. Kruskal-Wallis-ANOVA, Dunn-Methode, chi-quadrat-Test. Signifikanzniveau: $p<0,05$.

Resultate. Der mittlere postoperative Blut- und Hb-Verlust bei Patienten mit Tranexamsäuregabe vor der HLM (710 ml, 8,6 g) war signifikant geringer im Vergleich zur Tranexamsäuregabe nach HLM (1020 ml, 23,4 g) und zur Kontrollgruppe (1202 ml, 44,2 g), $p<0,001$. 23% der Patienten mit Tranexamsäuregabe vor HLM erhielten Transfusionen vs. 33% bei Tranexamsäure nach HLM ($p=n.s.$). Beide Gruppen zeigten signifikant geringere Prozentzahlen im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der 66% Transfusionen erhielten ($p<0,001$). Die Anzahl an transfundierten Einheiten war bei Tranexamsäuregabe vor HLM signifikant geringer vs. Tranexamsäuregabe nach HLM bzw. vs. Kontrollgruppe ($p<0,05$). Signifikante Unterschiede in thrombembolischen Ereignissen wurden zwischen den Gruppen nicht beobachtet.

Schlussfolgerungen. Die Autoren erachten eine Gabe von Tranexamsäure vor HLM als sinnvoll zur Reduktion des postoperativen Blutverlustes und von Transfusionen. Eine Gabe von Tranexamsäure nach HLM zeigt hingegen weniger deutliche Effekte, da zwar weniger Patienten Transfusionen erhielten, die Gesamtmenge an transfundierten Einheiten jedoch nicht abnahm.

Anmerkung. Geringe Fallzahl.

Klassifizierung: 2.

Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in reoperative cardiac surgery

Dryden PJ, O'Connor JP, Jamieson E, Reid I, Ansley D, Sadeghi H, Burr LH, Munro AI, Merrick PM (1997) Can J Anaesth 44(9):934-941

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zum Nutzen von Tranexamsäure im Hinblick auf eine Reduzierung des postoperativen Blutverlustes und von Transfusionen bei Patienten nach reoperativem Klappenersatz.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 41 Patienten, die sich einem elektiven Reklappenersatz unterzogen. Tranexamsäure: $n=22$, Kontrolle: $n=19$. Patienten mit exzessivem postoperativen Blutverlust (Anm.: nicht definiert!) und Rethorakotomie wurden ausgeschlossen.

Dosierung: Tranexamsäure: 10 mg/kg als i.v. Gabe über 30 min nach Narkoseeinleitung bis zum Hautschnitt.

Parameter: Intraoperativer Blutverlust: Saugerblut und Auswiegen von Kompressen, Postoperativer Blutverlust: Über Thoraxdrainagen (Anm.: Dauer nicht angegeben!), Routinelabor, postoperative Komplikationen (Anm.: nicht definiert).

Endpunkte: 1. Postoperativer Blutverlust bis 24 h,
2. Anzahl Blut- und Blutprodukteinheiten.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest, Martinez-Iglewicz-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test, Dágostino-Pearson-Omnibus- K^2 -Test, Mann-Whitney-Test, Bonferonni-Korrektur. Signifikanzniveau: $p<0,05$.

Resultate. Der intraoperative Blutverlust bei Tranexamsäure-Gabe war signifikant reduziert (Median/Min-Max: 720 ml/355 ml–5616 ml vs. 1656 ml/75 ml–6270 ml, $p<0,01$). Gleiches traf für den postoperativen Blutverlust zu (538 ml/135 ml – 1465 ml vs. 1170 ml/180 ml–4025 ml, $p<0,01$). Die totale Anzahl an Erythrozytengaben war ebenfalls nach Tranexamsäure-Gabe signifikant reduziert (Median/Min-Max: 480 ml/0 ml–2850 ml vs. 1500 ml/0 ml–9300 ml, $p<0,01$).

Schlussfolgerungen. Tranexamsäure konnte den postoperativen Blutverlust und die Gabe von Transfusionen bei Patienten, die sich einer Klappenreoperation unterziehen, effektiv reduzieren.

Anmerkung. Geringe Fallzahl. Ungenügende Definition des postoperativen Blutverlustes und von postoperativen Komplikationen.

Klassifizierung: 2.

The role of epsilon-aminocaproic acid after cardiac operation: a double-blind randomized study

Salm TJV, Ansell JE, Okike ON, Marsicano TH, Lew R, Stephenson WP, Rooney K (1988) J Thorac Cardiovasc Surg 95:538–540

Brief communication

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung, ob eine prophylaktische Gabe von Epsilonaminokaprönsäure den postoperativen Blutverlust im Vergleich zu einer Kontrollgruppe reduziert.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 60 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Epsilonaminokapronsäure: $n=31$, Kontrollgruppe: $n=27$. Je ein Patient aus jeder Gruppe wurde aufgrund exzessiver postoperativer Blutverluste ausgeschlossen.

Dosierung: Epsilonaminokapronsäure: 5 gm i.v. über 5 min. vor Protaminisierung, gefolgt von 1 gm/h über 6 h.

Parameter: Routinelabor (präoperativ, nach HLM vor Protaminisierung, sowie 1 und 6 h später. Impedanz-Plethysmografie (IPG) präoperativ und am 5. Tag postoperativ. Venogramm zum Ausschluß einer tiefen Venenthrombose bei Patienten mit abnormen IPG.

Endpunkte: 1. Postoperativer Blutverlust bis 12 h,

2. thrombembolische Komplikationen (tiefe Venenthrombose, zerebrovaskuläre Komplikation, Myokardinfarkt).

Statistische Verfahren. Student-t-Test. Signifikanzniveau: $p<0,05$.

Resultate. Der Blutverlust war bei Patienten, die Epsilonaminokapronsäure erhielten, in den ersten 4 h postoperativ nicht signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe: $142,7\pm13,7$ ml vs. $165,1\pm13,1$ ml ($p=0,07$). In den folgenden 8 Stunden wurde der Blutverlust signifikant reduziert: $139\pm8,7$ ml vs. $167,2\pm16,7$ ($p=0,05$). Über die gesamten 12 h postoperativ ließ sich ebenfalls eine signifikante Reduzierung feststellen: $p=0,02$. Ein Patient mit Epsilonaminokapronsäure entwickelte eine tiefe Beinvenenthrombose im Gegensatz zu 2 Patienten in der Kontrollgruppe. Ebenfalls erlitt ein Patient aus der Kontrollgruppe eine zerebrovaskuläre Komplikation. Zwei Patienten aus der Epsilonaminokapronsäuregruppe erlitten einen Myokardinfarkt. Der Gruppenvergleich bezüglich der Infarktinzidenz war statistisch nicht signifikant ($p=0,55$).

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine prophylaktische Gabe von Epsilonaminokapronsäure den postoperativen Blutverlust signifikant reduziert, ohne Evidenz für schwerwiegende thrombembolische Zwischenfälle.

Anmerkung. Geringe Fallzahl. Unklare Definition der Komplikationen. Klassifizierung: 2.

Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting. A randomized, prospective, double-blind study

Daily PO, Lamphere JA, Dembitsky WP, Adamson RM, Dans NF (1994)
J Thorac Cardiovasc Surg 108:99–108

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zum Nutzen einer prophylaktischen Gabe von Epsilonaminokapronsäure bei Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterziehen im Hinblick auf eine Reduzierung des postoperativen Blutverlustes und des Transfusionsbedarfs.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 40 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Epsilonaminokapronsäure: $n=21$, Kontrollgruppe: $n=19$.

Dosierung: Epsilonaminokapronsäure: 10 mg i.v. nach Narkoseeinleitung vor Hautschnitt.

Parameter: Routinelabor, D-Dimere und Fibrinogenspaltprodukte (präoperativ, unmittelbar postoperativ sowie nach 4, 8, 12 und 24 h postoperativ). Blutverlust über 24 h und Anzahl an Transfusionen.

Endpunkte: 1. Postoperativer Blutverlust bis 24 h,
2. Anzahl an Transfusionen.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Fisher-Exakttest. Signifikanzniveau: $p<0,05$.

Resultate. Der kumulative Blutverlust nach 4, 8, 12 und 24 h war signifikant geringer bei Patienten, die Epsilonaminokapronsäure erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe (426 ± 242 ml vs. 634 ± 224 ml, $p=0,002$, nach 12 h). Ein Patient in der Epsilonaminokapronsäuregruppe wurde transfundiert im Vergleich zu 5 Patienten in der Kontrollgruppe ($p<0,02$). D-Dimere und Fibrinospaltprodukte (FSP) waren in der Epsilonaminokapronsäuregruppe signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe 4 h postoperativ (Zahlen = Patientenanzahl): D-Dimere positiv nachgewiesen in Epsilonaminokapronsäuregruppe 0/20 vs. Kontrolle 7/16, $p<0,002$, FSP positiv nachgewiesen in Epsilonaminokapronsäuregruppe 5/20 vs. Kontrolle 12/19, $p<0,05$. Keiner der Patienten, die Epsilonaminokapronsäure erhielten, erlitt einen Myokardinfarkt oder eine zerebrovaskuläre Komplikation (Anm.: Kriterien nicht näher definiert).

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine prophylaktische Gabe von Epsilonaminokapronsäure den postoperativen Blutverlust signifikant reduziert bei Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen.

Die Transfusionsmenge konnte ebenfalls signifikant reduziert werden. Eine Epsilonaminokapronsäuregabe vor Hautschnitt könnte hierbei am effektivsten sein.

Anmerkung. Geringe Fallzahl. Unklare Definition der Komplikationen.
Klassifizierung: 2.

Prophylactic epsilon-aminocaproic acid (EACA) administration minimizes blood replacement therapy during cardiac surgery

Jordan D, Delphin E, Rose E (1995) Anesth Analg 80:827–829

Brief communication

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zum Nutzen einer prophylaktischen Gabe von Epsilonaminokapronsäure zur Verringerung des postoperativen Transfusionsbedarfes bei Patienten, die sich einer primären Bypass- oder Klappenoperation unterziehen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektiv, kontrolliert. Patientenkollektiv: Insgesamt 350 Patienten, die sich einer elektiven Bypass- oder Klappenoperation unterzogen. Epsilonaminokapronsäure: n=201 (154 Bypass-OP/ 47 Klappen-OP), Kontrollgruppe: n=149 (110 Bypass-OP/39 Klappen-OP).

Dosierung: Epsilonaminokapronsäure: 10 g i.v. vor HLM.

Parameter: Blutverlust (Anm.: Zeitdauer nicht erläutert). Thrombembolische Komplikationen (zerebrovaskulär, Myokardinfarkt, Venenthrombose)

Endpunkte: 1. Anzahl an Transfusionen,

2. thrombembolische Komplikationen.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Resultate. Epsilonaminokapronsäure konnte die Anzahl an EKs und TKs pro Patient, wie auch die Anzahl an Patienten, die EKs und TKs erhielten, signifikant reduzieren ($p < 0,001$). 18 Patienten in der Kontrollgruppe erlitten einen Myokardinfarkt vs. 10 Patienten mit Epsilonaminokapronsäure. 7 Patienten in jeder Gruppe erlitten eine zerebrovaskuläre Komplikation und 2 Patienten in der Kontrollgruppe hatten eine Venenthrombose im Gegensatz zu keinem Patienten aus der Gruppe mit Epsilonaminokapronsäure.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine prophylaktische Gabe von Epsilonaminokapronsäure den postoperativen Transfusionsbedarf signifikant reduziert und dass dieser günstige Effekt überwiegt vor möglichen Komplikationen.

Anmerkung. Geringe Fallzahl.
Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Ein Konsensus über die Indikation von Tranexamsäure besteht nicht. Empfehlen einige Autoren eine prophylaktische Gabe von Tranexamsäure bei Routinebypassoperationen (Shore-Lesserson et al. 1996; Misfeld et al. 1998; Mongan et al. 1998) oder bei Routineklappeneingriffen (Dryden et al. 1997), so raten andere Autoren von einer prophylaktischen Gabe ab, da die Gefahr von thrombembolischen Ereignissen gesehen wurde (Øvrum et al. 1993). Allgemein scheint Tranexamsäure allerdings bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko indiziert zu sein. Hierunter fallen Reoperationen, Patienten mit Endokarditis und Patienten mit präoperativer ASS-Einnahme bis zum OP-Tag (Øvrum et al. 1993; Shore-Lesserson et al. 1996).

Auch für Epsilonaminokapronsäure wird allgemein ein Nutzen bei der Reduktion des postoperativen Blutverlustes gesehen (Salm et al. 1988; Daily et al. 1994). Aber auch bei Epsilonaminokapronsäure kann nicht vollständig die Gefahr von möglichen thrombembolischen Komplikationen ausgeschlossen werden (Jordan et al. 1995).

Welche Dosierung ist bei Tranexamsäure bzw. Epsilonaminokaprinsäure sinnvoll?

M. MISFELD

■ **Einleitung** (s. Frage 33).

■ **Literatur zur Frage**

The dose-response relationship of tranexamic acid

Horror JC, van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL (1995)
Anesthesiology 82:383–392

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zur dosisbezogenen Effektivität von Tranexamsäure in Bezug auf den postoperativen Blutverlust und den Transfusionsbedarf.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, kontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 148 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Unterteilt in 6 Gruppen (5 Gruppen mit Tranexamsäure und Kontrollgruppe).

Dosierungen: Sättigungsdosis vor Hautinzision (2,5, 5,0, 10,0, 20,0 und 40,0 mg) und ein Zehntel der Sättigungsdosis als Infusion für 10 h.

Parameter: Routinelabor, D-Dimere. Blutverlust bis 12 h postoperativ. Transfusionsbedarf

Statistische Verfahren: Tukey-Test, WaldsStatistik, Log-likelihood-ratio-Test. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Resultate. D-Dimere waren in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Tranexamsäuregruppen erhöht. Patienten, die mindestens eine Sättigungsdosis von 10,0 mg Tranexamsäure mit folgender Erhaltungsdosis von 1 mg/kg/h erhielten, hatten einen signifikant verminderten postoperativen Blutverlust im Vergleich zur Kontrollgruppe (365, 344 und 369 ml vs. 552), $p < 0,05$. Die Gabe von Tranexamsäure hatte keinen Einfluss auf den Transfusionsbedarf. Keiner der Patienten hatte ein thrombembolisches Ereignis.

Schlussfolgerungen. Die Autoren empfehlen als prophylaktische Gabe eine Dosierung von mindestens 10 mg Tranexamsäure/kg als intravenöse Sätti-

gungsdosis vor Hautschnitt, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 mg/kg/h. Höhere Dosierungen haben keinen verbesserten Effekt auf eine Verminderung des postoperativen Blutverlustes, und niedrigere Dosierungen haben einen zu geringen Effekt.

Anmerkung. Geringe Fallzahl.

Klassifizierung: 2.

**The role of epsilon-aminocaproic acid after cardiac operation:
a double-blind randomized study**

Salm TJV, Ansell JE, Okike ON, Marsicano TH, Lew R, Stephenson WP, Rooney K (1988) J Thorac Cardiovasc Surg 95:538–540

Brief communication

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung, ob eine prophylaktische Gabe von Epsilonaminokapronsäure den postoperativen Blutverlust im Vergleich zu einer Kontrollgruppe reduziert.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 60 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Epsilonaminokapronsäure: $n=31$, Kontrollgruppe: $n=27$. Je ein Patient aus jeder Gruppe wurde aufgrund exzessiver postoperativer Blutverluste ausgeschlossen.

Dosierung: Epsilonaminokapronsäure: 5 gm i.v. über 5 min vor Protaminisierung, gefolgt von 1 gm/h über 6 h.

Parameter: Routinelabor (präoperativ, nach HLM vor Protaminisierung, sowie 1 und 6 h später. Impedanzplethysmografie (IPG) präoperativ und am 5. Tag postoperativ. Venogramm zum Ausschluss einer tiefen Venenthrombose bei Patienten mit abnormen IPG.

Endpunkte: 1. Postoperativer Blutverlust bis 12 h,

2. thrombembolische Komplikationen (tiefe Venenthrombose, zerebrovaskuläre Komplikation, Myokardinfarkt).

Statistische Verfahren. Student-t-Test. Signifikanzniveau: $p<0,05$.

Resultate. Der Blutverlust war bei Patienten, die Epsilonaminokapronsäure erhielten, in den ersten 4 h postoperativ nicht signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe: $142,7\pm 13,7$ ml vs. $165,1\pm 13,1$ ml ($p=0,07$). In den folgenden 8 h wurde der Blutverlust signifikant reduziert: $139\pm 8,7$ ml vs. $167,2\pm 16,7$ ($p=0,05$). Über die gesamten 12 h postoperativ ließ sich ebenfalls eine signifikante Reduzierung feststellen: $p=0,02$. Ein Patient mit Epsilonaminokapronsäure entwickelte eine tiefe Beinvenenthrombose im

Gegensatz zu zwei Patienten in der Kontrollgruppe. Ebenfall erlitt ein Patient aus der Kontrollgruppe eine zerebrovaskuläre Komplikation. Patienten aus der Epsilonaminokapronsäuregruppe erlitten einen Myokardinfarkt. Der Gruppenvergleich bezüglich der Infarktzinzidenz war statistisch nicht signifikant ($p=0,55$).

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine prophylaktische Gabe von Epsilonaminokapronsäure den postoperativen Blutverlust signifikant reduziert, ohne Evidenz für schwerwiegende thrombembolische Zwischenfälle.

Anmerkung. Geringe Fallzahl. Unklare Definition der Komplikationen. Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Bezüglich eines einheitlichen Dosierungsschemas besteht ebenfalls kein Konsensus. Allgemein lässt sich jedoch feststellen, dass sog. Low-dose-Regimen die gleiche Effektivität wie High-dose-Regimen zugesprochen wird (Horrow et al. 1995; Salm et al. 1988; Jordan et al. 1995; Rousou et al. 1995; Shore-Lesserson et al. 1996; Brown et al. 1997). Ein geteiltes Regime mit einer Initialdosis, gefolgt von einer Erhaltungsdosis, scheint zur Therapie der Fibrinolyse, die bis in den frühen postoperativen Bereich andauert, ebenfalls sinnvoll (Misfeld et al. 1998; Rousou et al. 1995; Brown et al. 1997).

Wie schneidet Tranexamsäure bzw. Epsilonaminokapronsäure im Vergleich zu Aprotinin bei folgenden Patientengruppen ab:

- a) Patienten, die einer elektiven Primäroperation unterzogen werden,
- b) Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko?

M. MISFELD

■ Einleitung (s. Frage 33)

■ Literatur zur Frage (a)

Fibrinolysis-adjusted perioperative low-dose aprotinin reduces blood loss in bypass operations

Misfeld M, Dubbert S, Eleftheriadis S, Siemens H-J, Wagner T, Sievers HH (1998) Ann Thorac Surg 66:792-799

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zur Effektivität von Tranexamsäure und Aprotinin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe im Hinblick auf eine Reduktion des postoperativen Blutverlustes unter Berücksichtigung der perioperativen Fibrinolyse.

Material, Methoden, Interventionen. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, kontrolliert.

Patientenkollektiv: Insgesamt 42 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Aprotinin: n=14, Tranexamsäure: n=14, Kontrolle: n=14.

Dosierung: Aprotinin: 1 Mio KIU als Priming in die HLM, gefolgt von 200 000 KIU/h nach Protaminisierung für 5 h. Tranexamsäure: 10 mg/kg KG nach Heparinisierung, gefolgt von 1 mg/kg/h für 10 h.

Parameter: Routinelabor, prokoagulatorische Parameter: Prothrombin-komplex F1+2 (F1+2), Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT-Komplex). Fibrinolyseparameter: D-Dimere, Plasmin-alpha2-Antiplasmin, Plasminogen, Alpha2-Antiplasmin. Faktor VIIa. (Blutentnahmen: Am Morgen

des OP-Tages, nach Protaminisierung, sowie 2, 6 und 24 h postoperativ). Blutverlust bis 24 h postoperativ. Transfusionsbedarf.

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Resultate. Der postoperative Blutverlust konnte durch Aprotinin (135 ± 37 ml) und Tranexamsäure (155 ± 71 ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt werden (354 ± 170 ml), $p < 0,001$. TAT-Komplexe wurden in der Tranexamsäure- und Aprotiningruppe signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt ($p < 0,05$). Dies traf auch für D-Dimere zu ($p < 0,001$). Im Vergleich zur Kontrolle waren Plasminantiplasminkomplexe nach Aprotiningabe signifikant gesenkt ($p < 0,05$) und im Gegensatz dazu nach Tranexamsäuregabe signifikant erhöht ($p < 0,05$). Intraoperativ war der Faktor VIIa nach Aprotiningabe signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt ($p < 0,05$), jedoch nicht nach Tranexamsäuregabe.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass sowohl Aprotinin als auch Tranexamsäure zu einer signifikanten Reduktion des postoperativen Blutverlustes führten. Da die Fibrinolyse in den postoperativen Zeitraum andauert, erscheint eine über die Operationszeit hinausgehende Administration von Tranexamsäure und Aprotinin sinnvoll. Unterschiede in den Hämostaseparametern ergeben sich durch Unterschiede im Wirkungsmechanismus von Aprotinin und Tranexamsäure.

Anmerkung. Geringe Fallzahl.
Klassifizierung: 2.

Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusions during primary coronary revascularization

Mongan PD, Brown RS, Thwaites BK (1998) Anesth Analg 87:258–265

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zur Effektivität von Tranexamsäure und Aprotinin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe im Hinblick auf eine Reduktion des postoperativen Blutverlustes und des Transfusionsbedarfes.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, (randomisiert), kontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 150 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Aprotinin: $n = 75$, Tranexamsäure: $n = 75$, sowie Kontrollgruppe ($n = 30$) von Patienten in einer vorangegangenen Studie.

Dosierung: Aprotinin: 2 Mio KIU als Priming in die HLM, „loading dose“: 2 Mio KIU vor Hautschnitt, gefolgt von 500 000 KIU/h max. für 6 h.

Tranexamsäure: „pump prime“ nur NaCl, „loading dose“ 15 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg/h für max. 6 h.

Parameter: Routinelabor. Blutverlust bis 24 h postoperativ. Transfusionsbedarf. Myokardinfarkt (neues Q>40 ms im EKG am Morgen des 2. postoperativen Tages), Schlaganfall (CCT und neurologisches Defizit).

Statistische Verfahren. Tukey-Test, Kruskal-Wallis-ANOVA-Test, Dunn-Test, chi-quadrat Test. Signifikanzniveau: $p<0,05$.

Resultate. Der postoperative Blutverlust konnte durch Aprotinin und Tranexamsäure signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt werden ($p<0,05$). In der Kontrollgruppe wurden ebenfalls signifikant mehr Einheiten an Blutprodukten transfundiert als nach Tranexamsäure- und Aprotiningabe ($p<0,05$). Unterschiede zwischen den beiden medikamentösen Gruppen wurden auch im Hinblick auf den Transfusionsbedarf nicht festgestellt.

Schlussfolgerungen. Beide Antifibrinolytika waren vergleichbar effektiv im Hinblick auf eine Reduzierung des postoperativen Blutverlustes und des Transfusionsbedarfes.

Anmerkung. Geringe Fallzahl. Nicht „voll“ randomisiert, da das Patientengut der Kontrollgruppe aus einer vorherigen Studie übernommen wurde.

Klassifikation: 2.

Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery? A meta-analysis

Munoz JJ, Birkmeyer NJO, Birkmeyer JD, O'Connor GT, Dacey LJ (1999) Circulation 99:81-89

Zielsetzung/Fragestellung. Metaanalyse zur Wirksamkeit von Epsilonaminokapronsäure im Vergleich zu Aprotinin im Hinblick auf den postoperativen Blutverlust, den Bedarf an Transfusionen und Thrombembolierisiken, wie Apoplex und Myokardinfarkt.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Metaanalyse von 52 Studien. 71% doppelblind, 71% plazebokontrolliert, 8% multizenter.

Dosierungen: High-dose Aprotinin ($n=37$) entsprechen 6 Mio KIU, Low-dose-Aprotinin ($n=17$) entsprechen 1 bis 3 Mio KIU, Epsilonaminokapronsäure ($n=9$) Dosierungen zwischen 7 bis 30 g.

Resultate. Unter einer Medikation mit Epsilonaminokapronsäure und Low-dose-Aprotinin kam es in der Metaanalyse je zu einer Verminderung des postoperativen Blutverlustes um 35% im Vergleich zur Kontrollgruppe

($p < 0,001$). Unter High-dose-Aprotinin kam es hingegen zu einer 53% Reduzierung ($p < 0,001$). Unter Epsilonaminokapronsäure und High-dose-Aprotininregimen kam es vergleichbar zu einer Reduktion des postoperativen Transfusionsbedarfs um 61% bzw. 62% ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$). Die Reduktion der Rethorakotomierate bei Patienten mit Epsilonaminokapronsäure und Aprotinin war vergleichbar, jedoch nur für High-dose-Aprotinin statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Epsilonaminokapronsäure und Aprotinin zeigten keinen Effekt auf ein höheres perioperatives Myokardinfarktrisiko oder im Hinblick auf die Gesamtmortalität.

Schlussfolgerungen. Beide Antifibrinolytika haben vergleichbare Effekte in Bezug auf eine Verminderung des postoperativen Blutverlustes bei gleichem Thrombembolierisiko. Eine Bevorzugung von Epsilonaminokapronsäure scheint rein aus Kostenersparnis sinnvoll.

Klassifizierung: 1.

Comparison of the effect of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass

Blauhut B, Harringer W, Bettelheim P, Doran JE, Späth P, Lundsgaard-Hansen P (1994) J Thorac Cardiovasc Surg 108:1083–1091

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zur Effektivität von Tranexamsäure und Aprotinin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe im Hinblick auf eine Reduktion des postoperativen Blutverlustes, Transfusionsbedarfes sowie Hämostaseparameter bis 24 h postoperativ.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert.

Patientenkollektiv: Insgesamt 45 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen. Aprotinin: $n = 14$, Tranexamsäure: $n = 15$, Kontrolle: $n = 14$. Je 1 Patient in der Aprotinin- und Tranexamsäuregruppe wurde nachträglich aufgrund einer chirurgischen Blutung mit der Notwendigkeit einer Rethorakotomie ausgeschlossen.

Dosierung: Aprotinin: 1 Mio KIU als Priming in die HLM, 2 Mio KIU als Bolus, gefolgt von 500 000 KIU/h bis zum Transport zur Intensivstation. Tranexamsäure: 10 mg/kg KG, begonnen 30 min vor Hautschnitt, gefolgt von 1 mg/kg/h für 10 h, begonnen nach Hautschnitt.

Parameter: Routinelabor, Prothrombinkomplex F1+2, Thrombin-Antithrombin-III-Komplex, D-Dimere, Protein C, Plasminogenaktivatorfaktor, ADP-induzierte Thrombozytenaggregation. Postoperativer Blutverlust. Transfusionsbedarf.

Statistische Verfahren. Duncan-multi-range-Test, Mann-Whitney-U-Test. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Resultate. Der postoperative Blutverlust konnte durch Aprotinin signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt werden (269 ± 38 ml vs. 453 ± 52 ml, $p < 0,05$). Der Blutverlust nach Tranexamsäuregabe (403 ± 52 ml) zeigte im Vergleich zu Aprotinin als auch zur Kontrolle keinen signifikanten Unterschied. Die Anzahl an Patienten, die transfundiert wurden und die Anzahl der EKs war in der Aprotinigruppe ebenfalls signifikant geringer im Vergleich zur Kontrolle ($p < 0,05$). Nach Tranexamsäuregabe stellte sich wiederum keine Signifikanz zu den beiden anderen Gruppen dar. D-Dimere (Fibrinolyseparameter) waren in der Kontrollgruppe signifikant erhöht im Vergleich zu Tranexamsäure und Aprotinin ($p < 0,05$). In allen Gruppen kam es zu einem postoperativen Anstieg von Prothrombinfragment F1+2 und Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (prokoagulatorische Parameter). Die Antiplasminaktivität im Plasma war nach Tranexamsäuregabe und in der Kontrollgruppe stärker reduziert als nach Aprotininingabe ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass Aprotinin zu einer effektiven Reduktion des postoperativen Blutverlustes führt, Tranexamsäure hingegen keine signifikante Reduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe hat. Unterschiede in den Laborparametern (prokoagulatorische und Fibrinolyseparameter) werden durch den unterschiedlichen Wirkungsmechanismus von Tranexamsäure und Aprotinin gesehen.

Anmerkung. Geringe Fallzahl.
Klassifizierung: 2.

■ Literatur zur Frage (b)

Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery

Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F, Ammar T, Ergin A (1996)
Anesth Analg 83:18–26

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung des Nutzens einer prophylaktischen Gabe von Tranexamsäure zur Reduktion des postoperativen Blutverlustes und der Gabe von Transfusionen bei Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 31 Patienten mit Bypass- oder Klappen-Re-OP. Tranexamsäure ($n = 17$), Kontrollgruppe ($n = 13$). Ein Patient aus der Kontrollgruppe wurde nachträglich ausgeschlossen, da er eine postoperative Koagulopathie mit der Notwendigkeit multipler Transfusionen aufwies.

Dosierung: Tranexamsäure: 20 mg/kg i.v. bei Hautschnitt, gefolgt von 2 mg/kg/h bis Operationsende.

Parameter: Routineparameter, D-Dimere, ACT, Thrombelastogramm (präoperativ, unmittelbar postoperativ und nach 24 h). Hämostasezeit: Von Protamingabe bis Wundverschluss.

Endpunkte: 1. Postoperativer Blutverlust,

1. Anzahl Blut- und Blutprodukteinheiten,

2. thrombembolische Ereignisse (Definitionen: tiefe Beinvenenthrombose: nicht näher definiert; Apoplex: neurologisches Defizit und CCT; Myokardinfarkt: neues Q>40 ms Dauer und Herzenzymanstieg, CK-Norm = 25–145 U/ml, CK-MB-Norm = <16,4 U/ml).

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Scheffe-Test für multiple Vergleiche, Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, chi-quadrat-Test und Fisher-Exakttest. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Resultate. Der 24-h-postoperative Blutverlust war bei Patienten, die Tranexamsäure erhielten, signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe (649 ± 391 ml vs. 923 ± 496 ml), $p < 0,01$. Der 48- und 72-h-Blutverlust war ebenfalls signifikant geringer in der Tranexamsäuregruppe ($p < 0,01$). 10 Patienten mit Tranexamsäure erhielten Transfusionen vs. 12 Patienten in der Kontrollgruppe ($p = 0,047$). FFP- und TK-Gaben zeigten keine Unterschiede in den Gruppen. Der perioperative Anstieg der D-Dimere war in der Kontrollgruppe signifikant höher als bei Tranexamsäurepatienten ($p = 0,003$). Die Hämostasezeit war in der Tranexamsäuregruppe kürzer (nicht signifikant) im Vergleich zur Kontrollgruppe: 41 ± 21 min vs. 61 ± 49 min ($p = 0,14$). Thrombembolische Komplikationen traten wie folgt auf: Tranexamsäuregruppe: 1 Patient mit Myokardinfarkt, 2 Patienten mit zerebraler Ischämie; Kontrollgruppe: 2 Patienten mit Myokardinfarkt, 1 Patient mit zerebraler Ischämie.

Schlussfolgerungen. Die Autoren erachten eine prophylaktische Gabe von Tranexamsäure bei Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen, für sinnvoll, da der postoperative Blutverlust und die Gabe von Fremdbluteinheiten signifikant reduziert werden konnte, ohne auffällige Unterschiede in thrombembolischen Ereignissen.

Anmerkung. Geringe Fallzahl. Ein Patient aus der Kontrollgruppe wurde nachträglich ausgeschlossen.

Klassifizierung: 2.

Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in reoperative cardiac surgery

Dryden PJ, O'Connor JP, Jamieson E, Reid I, Ansley D, Sadeghi H, Burr LH, Munro AI, Merrick PM (1997) Can J Anaesth 44(9):934–941

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung zum Nutzen von Tranexamsäure im Hinblick auf eine Reduzierung des postoperativen Blutverlustes und von Transfusionen bei Patienten nach reoperativem Klappenersatz.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert, doppelblind.

Patientenkollektiv: Insgesamt 41 Patienten, die sich einem elektiven Reklappenersatz unterzogen. Tranexamsäure: n=22, Kontrolle: n=19. Patienten mit exzessivem postoperativen Blutverlust (Anm.: nicht definiert!) und Rethorakotomie wurden ausgeschlossen.

Dosierung: Tranexamsäure: 10 mg/kg als i.v.-Gabe über 30 min nach Narkoseeinleitung bis zum Hautschnitt.

Parameter: Intraoperativer Blutverlust: Saugerblut und Auswiegen von Kompressen, Postoperativer Blutverlust: Über Thoraxdrainagen (Anm.: Dauer nicht angegeben!), Routinelabor, postoperative Komplikationen (Anm.: nicht definiert).

- Endpunkte: 1. Postoperativer Blutverlust bis 24 h,
2. Anzahl Blut- und Blutprodukteinheiten.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest, Martinez-Iglewicz-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test, Dágotino-Pearson-Omnibus- K^2 -Test, Mann-Whitney-Test, Bonferonni-Korrektur. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Resultate. Der intraoperative Blutverlust bei Tranexamsäure-Gabe war signifikant reduziert (Median/Min-Max: 720 ml/355 ml–5616 ml vs. 1656 ml/575 ml–6270 ml, $p < 0,01$). Gleiches traf für den postoperativen Blutverlust zu (538 ml/135 ml–1465 ml vs. 1170 ml/180 ml–4025 ml, $p < 0,01$). Die totale Anzahl an Erythrozytengaben war ebenfalls nach Tranexamsäuregabe signifikant reduziert (Median/Min-Max: 480 ml/0 ml–2850 ml vs. 1500 ml/0 ml–9300 ml, $p < 0,01$).

Schlussfolgerungen. Tranexamsäure konnte den postoperativen Blutverlust und die Gabe von Transfusionen bei Patienten, die sich einer Klappenreoperation unterziehen, effektiv reduzieren.

Anmerkung. Geringe Fallzahl. Ungenügende Definition des postoperativen Blutverlustes und von postoperativen Komplikationen. Über Epsilonaminokapronsäure liegen keine Publikationen hinsichtlich der Wirksamkeit bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko vor!

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Im Vergleich von Tranexamsäure bzw. Epsilonaminokapronsäure zu Aprotinin bei unterschiedlichen Patientengruppen zeigen sich differente Studienergebnisse: Einige Autoren sehen einen vergleichbaren Effekt von Tranexamsäure und Aprotinin (Misfeld et al. 1998; Mongan et al. 1998), andere Autoren sehen Aprotinin als effektiveres Antifibrinolytikum im Vergleich zu Tranexamsäure (Blauhut et al. 1994). Epsilonaminokapronsäure wird ähnlich effektiv wie Aprotinin zur Reduktion des postoperativen Blutverlustes gesehen (Munoz et al. 1999). Da Epsilonaminokapronsäure jedoch eine Vorstufe der Tranexamsäure ist, sind vergleichbare Erkenntnisse wie bei der Tranexamsäure zu erwarten. Die Dosierung und das Dosierungsschema der Antifibrinolytika scheinen hierbei von entscheidender Bedeutung zu sein. Weiterhin sind Kosten und Nebenwirkungen zu berücksichtigen. So sind Tranexamsäure und Epsilonaminokapronsäure im Vergleich zu Aprotinin deutlich kostengünstiger. Aprotinin hat zudem, als tierisches Eiweiß, eine allergene Potenz im Gegensatz zu den synthetisch hergestellten Substanzen Tranexamsäure und Epsilonaminokapronsäure. Des weiteren wird bei Aprotinin eine Nephrotoxizität bei Patienten mit bestehender, eingeschränkter Nierenfunktion diskutiert.

Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit tief hypothermem Kreislaufstillstand in der pädiatrischen Herzchirurgie angewandt werden?

A. NÖTZOLD

■ Einleitung (zu den Fragen 36 bis 39)

Der Einsatz der moderaten und tiefen Hypothermie bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine macht grundsätzliche Erwägungen bezüglich des pH-Managements erforderlich. Der Neutralpunkt, der sich durch die Dissoziation der Imidazolgruppen definiert, ist temperaturabhängig. Unter Hypothermie liegt der Neutral-pH höher als 7,4. Das α -stat-Management reguliert den pH anhand des Neutralpunktes. Da die BGA-Messungen unter 37°C erfolgen, ist eine rechnerische Korrektur nicht erforderlich. Wird die normotherm analysierte BGA durch kardiotechnische und anästhesiologische Maßnahmen auf einen pH von 7,4 reguliert, ergibt sich in vivo ein höherer, scheinbar alkalotischer Wert. Für das pH-stat-Management wird die normotherm analysierte BGA auf die Patiententemperatur umgerechnet und dann an der EKZ auf einen pH von 7,4 reguliert, der dann auch in vivo vorliegt. In vivo ergibt sich ein scheinbar neutraler, aber funktionell azidotischer pH-Wert.

Die perioperative zerebrale Morbidität einschließlich Durchgangssyndrom und kognitivem Defizit spielt für das „outcome“ nach Herzoperationen eine entscheidende Rolle. Einen wichtigen intraoperativen Parameter stellt der Eingriff des pH-Managements in die zerebrale Autoregulation dar. Unter α -stat-Management besteht ein physiologisches Milieu für die Enzyme in Bezug auf den Säure-Basen-Haushalt. Die Zerebroperfusion ist über die Autoregulation an den Zerebrometabolismus angekoppelt. Demgegenüber bestehen unter pH-stat-Management ein funktionell azidotisches Milieu sowie eine über das metabolisch notwendige Maß hinaus gesteigerte Zerebroperfusion.

Aus der Umfrage der Arbeitsgemeinschaft EKZ der DGHTG geht hervor, dass das pH-Management in den verschiedenen Zentren in Deutschland unterschiedlich gehandhabt wird. Ein Therapiekonsens erscheint vor diesem Hintergrund als schwierig und bedarf einer eindeutigen Datenlage.

■ **Literatur zur Frage****Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and pH management strategy**

Cheng W, Hartmann JF, Cameron DE et al. (1995) Ann Thorac Surg 59:880–886

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung über den Einfluss des pH-Managements auf CBF, zerebralen Sauerstoffverbrauch (CMRO_2), zerebrovaskuläre „resistance“ (CVR) und Reagibilität des CBF auf Hyperkapnie.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Tierexperimentelle Studie. Versuchsmodell: Je 6 Ferkel, 6–8 Wochen alt, 6–12 kg schwer.

Intervention: EKZ mit Bubbleoxygenator. Hypothermie mit 18°C rektal. CBF-Bestimmung mit radioaktiv markierten Mikrosphären. 6 Isotope in zufälliger Reihenfolge: ^{153}Gd , $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{113}Sn , ^{103}Ru , ^{95}Nb und ^{46}Sc . Aus den zusätzlichen Druck- und BGA-Werten wurden CMRO_2 und CVR berechnet. Die Bestimmungen im Hyperkapnieversuch erfolgten unter PaCO_2 60 mmHg entweder durch das Beatmungsgerät („off-pump“) oder durch den Oxygenatorgasfluss.

Zielgrößen: Veränderungen der Fluss- und Metabolismuswerte unter Hypothermie und die subsequente Erholung post-EKZ.

Statistische Verfahren. Vergleich der Hyperkapniereaktivität mit gepaartem t-Test und Bonferoni-Korrektion. Vergleiche zwischen den Gruppen mit unifaktorieller Varianzanalyse und Neumann-Keuls-post-hoc-Test.

Resultate. Kontrollgruppe (Normothermie): keine Änderungen durch EKZ, CO_2 -Reaktivität $0,062 \text{ mmHg/mL} \times \text{min} \times 100\text{g} \times \text{mmHgCO}_2$. α -stat: CBF von 27 auf 4,9 und Erholung auf 27, CO_2 Reaktivität in Hypothermie praktisch aufgehoben, partielle Erholung post-EKZ. O_2 -Verbrauch von 1,77 auf 0,24 mit 1,83 post-EKZ – Hyperkapniereaktivität entsprechend CBF. pH-stat: CBF von 28 auf 8,7 und volle Erholung, Hyperkapniereaktivität in Hypothermie voll erhalten, O_2 -Verbrauch von 1,63 auf 0,31 bei voller Erholung, Hyperkapniereaktivität analog zu CBF.

Schlussfolgerungen. Unter α -stat-Management sinken der CBF und der O_2 -Verbrauch sowie die CO_2 -Reaktivität stärker als unter pH-stat-Management.

Anmerkung. Die Kontrollgruppe hat im Vergleich eine viel zu kurze EKZ-Zeit, ansonsten sehr aufwendiges Studiendesign. Power nicht berechnet.

Klassifizierung: 4.

Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants

Du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D et al. (1997) J Thorac Cardiovasc Surg 114:991–1001

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung über den Einfluss des pH-Managements auf das perioperative „outcome“ in Säuglingen mit tief hypothermem Bypass.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert nach Stratifizierung (Operateur, Diagnosegruppe, Alter).

Studienumgebung: Unizentrische Studie.

Patientenkollektiv: 182 Säuglinge, Geburtsgewicht mindestens 2,24 kg, Alter max. 9 Monate. α -stat n=90, pH-stat n=92. 92 dTGA, 50 TOF, 6 TOF mit Pulmonalatresie, 20 VSD, 8 Truncus arteriosus, 4 AVC und 2 TAPVC. Ausschlusskriterium: Assoziierte extrakardiale Erkrankungen, außer bei niedriger Relevanz.

Zielgrößen: Krampfpotenziale im EEG, klinische Krämpfe, erstes Wiederauftreten von EEG-Potenzialen, CI, Inotropika, po-acidosis, Intubationsdauer, Intensivaufenthalt.

Statistische Verfahren. Fisher-Exakttest für dichotome Outcomevariablen, lineare Regression für kontinuierliche Outcomevariablen, falls diese schiefe Verteilung zeigen – Wilcoxon-Rangsummentest, „proportional-hazards-regression-model“ für die Latenz bis zum Wiederauftreten der EEG-Aktivität. Als größte homogene Subgruppe wurde die dTGA-Gruppe separat analysiert.

Resultate. Unter α -stat höhere inotrope Unterstützung ($p=0,04$), mehr Individuen mit hypotonen Episoden (45% vs. 25%, $p=0,05$), Azidose (11% vs. 0%, $p=0,02$) und Anämie (18% vs. 4%, $p=0,04$). In der Subgruppenanalyse der dTGA-Patienten bietet die pH-stat Strategie kürzere Intubationszeiten (2,8 vs. 3,1 d, $p=0,01$) und kürzeren Intensivaufenthalt (4 vs. 5 d, $p=0,01$). Die Latenz bis zum Wiederauftreten von EEG-Aktivität war bei pH-stat Patienten kürzer („hazard ratio“ 1,54, 95% CI 1,03–2,30, $p=0,03$).

Schlussfolgerungen. Für Säuglinge ist das perioperative „outcome“ nach tiefer Perfusionshypothermie mit und ohne Stillstand besser, wenn die pH-stat-Strategie verwendet wird.

Klassifizierung: 2.

Relation of pH strategy and developmental outcome after hypothermic circulatory arrest

Jonas, RA, Bellinger DC, Rappaport LA et al. (1993) J Thorac Cardiovasc Surg 106:362–368

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung über den Einfluss des pH-Managements auf das späte kognitive „outcome“ pädiatrischer Patienten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektiv.

Studienumgebung: Unizentrisch.

Patientenkollektiv: 16 Kinder, 2–154 Tage alt, operiert zwischen 1983 und 1988 mit dTGA und intaktem Septum mit Senning-OP. Der Wechsel von pH-stat zu α -stat erfolgte 1985 mit einer großen Bandbreite des pCO₂. Bis 1987 Bubbleoxygenator.

Intervention: Bayley-scales-of-infant-development für Kinder <30 Monate (n=4) und McCarthy-scales-of-children's-abilities für die übrigen Kinder (n=16).

Zielgrößen: Entwicklung des Kindes in Bezug auf die Altersklasse.

Statistische Verfahren. Lineare Regression.

Resultate. Der PCO₂ unmittelbar vor Stillstand korreliert signifikant mit der späten kognitiven Funktion ($r=0,71$, $p=0,002$), der pH vor Stillstand korreliert hiermit ebenfalls signifikant ($r=-0,51$, $p=0,05$).

Schlussfolgerungen. Für Patienten einer bestimmten, sehr eng gefassten pädiatrischen Subpopulation scheint ein Vorteil für die späte kognitive Entwicklung nach OP mit tief hypothermen Stillstand für das pH-stat-Management zu resultieren.

Anmerkung. Aufgrund des Designs (retrospektiv, sehr kleines n, unterschiedliche Oxygenatoren, extrem langer Zeitrahmen, unterschiedliche Untersuchungsmethodik) sind die Ergebnisse mit außerordentlicher Vorsicht zu interpretieren.

Klassifizierung: 3.

Cerebral blood flow response to changes in arterial carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass in children

Kern FH, Ungerleider RM, Quill TL et al. (1991) J Thorac Cardiovasc Surg 101:618–622

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss des PCO_2 auf den CBF unter Hypothermie mit α -stat-Management.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv.

Studienumgebung: Unizentrisch.

Patientenkollektiv: 20 Kinder, 2,5 Wochen bis 16 Jahre alt, Hypothermie 18 bis 32 °C.

Intervention: CBF-Bestimmung mit ^{133}Xe -Clearance.

Zielgrößen: CBF.

Statistische Verfahren. t-Test für verbundene Stichproben, logistische Regression.

Resultate Erhöhtes PCO_2 ergibt signifikant höhere CBF-Werte (1,2 ml/100 g $\times$ min $\times$ mmHg CO_2). In tiefer Hypothermie (18–22 °C) und in der Altersgruppe <1 J ist der Effekt deutlich geringer ausgeprägt.

Anmerkung. Kleine, inhomogene Gruppe, z.T. tiefe, z.T. moderate Hypothermie. Die Einstufung eines 16-Jährigen als Kind ist fraglich.

Klassifizierung: 3.

Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest

Aoki M, Nomura F, Stromski ME et al. (1993) Ann Thorac Surg 55:1093–1103

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung über den Einfluss des pH-Managements auf die zerebralen energiereichen Phosphate im tief hypothermen Kreislaufstillstand.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Kontrollierter Laborversuch.

Studienumgebung: Tierlabor.

Versuchsmodell: 25 Ferkel, 4 Wochen alt. 1 h Stillstand bei 15 °C.

Intervention: CBF mit Mikrosphären ^{125}I , ^{141}Ce , ^{113}Sn , ^{85}Sr , ^{95}Nb und ^{46}Sc . Über O_2 - und Glukosedifferenzenberechnung des Metabolismus. CP und ATP mit MRS.

Zielgrößen: CBF, zerebraler Metabolismus, energiereiche Phosphate, intrazellulärer pH.

Statistische Verfahren. t-Test für Zwischengruppenvergleiche, gepaarter t-Test für Intragruppenvergleiche.

Resultate. Die Erholung der CP-/ATP-Werte nach Stillstand erfolgt nach pH-stat signifikant schneller. Der CBF sinkt unter pH-stat nicht so stark in der Hypothermie (54,3% vs. 34,2%, $p=0,001$). In den Basalganglien kommt es zu einem relativen Abfall in der Blutverteilung unter α -stat und zu einem Anstieg unter pH-stat. Kein Unterschied im Metabolismus. Der renale Blutfluss ist unter pH-stat niedriger (53% vs. 76,7%, $p=0,019$).

Schlussfolgerungen. Im unreifen Tierorganismus scheint das pH-stat-Management für die tiefe Hypothermie mit Kreislaufstillstand die bessere zerebrale Protektion zu bieten.

Klassifizierung: 4.

■ Zusammenfassung

Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit tief hypothermen Kreislaufstillstand in der pädiatrischen Herzchirurgie angewandt werden?

Auch wenn es für diese Fragestellung keine Studien der Klassifizierung 1 gibt, sind die tierexperimentellen und klinischen Klasse-2-Untersuchungen eindeutig, schlüssig und übereinstimmend, was die Überlegenheit des pH-stat-Managements in dieser Patientenpopulation betrifft.

Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit moderater Hypothermie in der pädiatrischen Herzchirurgie angewandt werden?

A. NÖTZOLD

■ **Einleitung** (s. Frage 36)

■ **Zusammenfassung**

Für diese Patientengruppe existiert keine aussagefähige Studie. Eine Klasse-3-Studie enthält u.a. moderat hypotherme Patienten, bringt aber keinerlei verwertbare Aussage. Da die moderate Hypothermie in der pädiatrischen Herzchirurgie keine große Rolle spielt, ist die Klärung dieser Frage nicht vordringlich.

Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit tief hypothermem Kreislaufstillstand in der Erwachsenenherzchirurgie angewandt werden?

A. NÖTZOLD

■ **Einleitung** (s. Frage 36)

■ **Zusammenfassung**

Für diese Patientengruppe existiert keine Veröffentlichung. Das Management dieser Patienten spielt für das derzeit noch nicht zufrieden stellende „outcome“ eine erhebliche Rolle. Eine prospektiv randomisierte Multizenterstudie ist zur Klärung der Frage erforderlich, die üblicherweise erheblich divergierende OP-Technik an den verschiedenen Zentren müsste aber vorher standardisiert werden.

Welche pH-Strategie sollte während der EKZ mit moderater Hypothermie in der Erwachsenenherzchirurgie angewandt werden?

A. NÖTZOLD

■ **Einleitung** (s. Frage 36)

■ **Literatur zur Frage**

A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity

Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM et al. (1995) J Thorac Cardiovasc Surg 110:340–348

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Wirkung von pulsatilem und apulsatilem Fluss sowie des pH-Managements auf das klinische „outcome“ nach CABG.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign, -umgebung: Prospektive, randomisierte Doppelblindstudie, 4 herzchirurgische Zentren in Kanada. Ein Operateur pro Zentrum.

Patientenkollektiv: Die Studie umfasst 316 CABG-Patienten, 264 m/52 w, 9% Reoperationen, 31% mit einer EF<50%, 18% DM, einer CBP-Zeit von $96,1 \pm 32$ min und einer AoXCl-Zeit von $45,7 \pm 17$ min.

Intervention: Stratifizierung nach Chirurgen und danach Randomisierung zu pulsatil/non-pulsatil und α -stat/pH-stat. Moderate Hypothermie von 26–28 °C nasopharyngeal während der EKZ.

Zielgrößen: Mortalität, Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Unfall, Arrhythmie, IABP-Einsatz, Nierenversagen.

Statistische Verfahren. „Log-linear-model-analysis“ zum Ausschluss einer Interaktion zwischen Flussmodus, pH-Management und Zielgrößen. „Outcome-events“ wurden einem chi-quadrat-Test unterzogen, bei zu erwartenden kleinen Zellgrößen erfolgte der exakte Test nach Fisher. Der Ausschluss der Interaktion zwischen Perfusionstechnik und pH-Strategie erfolgte mit der 2-faktoriellen Varianzanalyse. Ein „adjustment for multiple comparisons“ erfolgte nicht. Die Risikofaktoren wurden mit logistischer Regression analysiert.

Resultate. Das pH-Management hat keinen Einfluss auf die Zielgrößen.

Anmerkung. Die gewählten Endpunkte sind sehr insensibel (MI, IABP...). Ein möglicher Einfluss des pH-Managements auf das klinische „outcome“ kann verkannt worden sein. Allerdings ist ein signifikanter Effekt der Perfusionstechnik auf die Endpunkte erkannt worden.

Klassifizierung: 2.

A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcome

Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM et al. (1995) J Thorac Cardiovasc Surg 110:349–362

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Wirkung von pulsatilem und apulsatilem Fluss sowie des pH-Managements auf das neurologische und kognitive „outcome“ nach CABG.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive, randomisierte Doppelblindstudie.

Studienumgebung: 4 herzchirurgische Zentren in Kanada. Ein Operateur pro Zentrum.

Patienten/Versuchsmodell: Die Studie umfasst 316 CABG-Patienten, 264 m/52 w, 9% Reoperationen, 31% mit einer EF<50%, 18% DM, einer CBP-Zeit von 96,1±32 min und einer AoXCl-Zeit von 45,7±17 min. Eine Referenzgruppe umfasst 27 BAA-OPs und 13 nichtkardiale thoraxchirurgische Patienten.

Intervention: Stratifizierung nach Chirurgen und danach Randomisierung zu pulsatil/non-pulsatil und α -stat/pH-stat. Moderate Hypothermie von 26–28°C nasopharyngeal während der EKZ. Standardisierte neurologische Untersuchung mit Skalierung nach 1 und 7 Tagen sowie nach 2 Monaten. Eine ausführliche Testbatterie wurde zur Evaluation möglicher kognitiver Defizite verwandt (7. Tag und 2 Monate).

Zielgrößen: Neurologischer Status, kognitive Dysfunktion und „recovery“.

Statistische Verfahren. Die prospektiv berechnete Probengröße war 304 Patienten. Eine Rate von 35% Patienten mit kognitiver Dysfunktion wurde angenommen und eine Reduktion von 20% als klinisch signifikanter Unterschied angesehen. Bei der Probengröße wird eine statistische Power von 80% auf dem Signifikanzniveau von 0,05 mit einer möglichen Drop-out-Rate von 10% für den Vergleich der Perfusionstechniken und der pH-Managements angegeben, vorausgesetzt, dass die Interventionen nicht interagieren.

„Log-linear-model-analysis“ zum Ausschluss einer Interaktion zwischen Flussmodus, pH-Management und Zielgrößen. „Outcome-events“ wurden

einem chi-quadrat-Test unterzogen, bei zu erwartenden kleinen Zellgrößen erfolgte der exakte Test nach Fisher. Der Ausschluss der Interaktion zwischen Perfusionstechnik und pH-Strategie erfolgte mit der 2 faktoriellen Varianzanalyse. Ein „adjustment for multiple comparisons“ erfolgte nicht. Die Risikofaktoren wurden mit logistischer Regression analysiert.

Resultate. Es befinden sich signifikant mehr Frauen in der Referenzgruppe, ansonsten bestehen keine demografischen Unterschiede. Die Intervention zeigte über die Gesamtgruppen keine Unterschiede bzgl. der Zielgrößen, jedoch bei Einbeziehung der EKZ-Zeit zeigte sich, dass unter den Patienten mit einer EKZ-Zeit >90 min nach 2 Monaten die Inzidenz der kognitiven Dysfunktion in der α -stat-Gruppe signifikant ($p=0,047$) niedriger lag als in der pH-stat-Gruppe (27% vs. 44%).

Schlussfolgerungen. Für Patienten mit langer EKZ-Zeit besteht nach α -stat-Strategie nach 2 Monaten eine geringere Inzidenz von kognitiver Dysfunktion als nach pH-stat-Strategie.

Klassifizierung: 2.

Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit

Venn GE, Patel RL, Chambers DJ (1995) Ann Thorac Surg 59:1331–1335

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung über den Einfluss des pH-Managements auf den zerebralen Blutfluss und den zerebralen Metabolismus.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert. Studienumgebung: Single-center-Studie.

Patientenkollektiv: 70 CABG-Patienten

Intervention: Messung des zerebralen Blutflusses mit der ^{133}Xe -Clearance, zerebrale Flussgeschwindigkeit mit dem transkraniellen Doppler und Bestimmung der zerebralen AVDO_2 . Kognitive Testbatterie präOP und 6 Wo postOP. Kontinuierliches BGA-Monitoring. Hypothermie 28 °C.

Zielgrößen: Zerebrale Flussrate und -geschwindigkeit, zerebraler O_2 -Verbrauch, kognitive Dysfunktion.

Statistische Verfahren. Gruppenvergleiche mit t-Test, dichotome Daten mit Fisher-Exakttest.

Resultate. Der zerebrale Blutfluss steigt unter pH-stat signifikant von 27,7 auf 41,1 mL/100 g $\times$ min und sinkt signifikant unter α -stat von 29,3 auf 23,9 mL/100 g $\times$ min. Der zerebrale Metabolismus sinkt in beiden Gruppen, aber unter α -stat stärker (56% vs. 67%). In der α -stat-Gruppe bleibt dabei die Sauerstoffextraktion unverändert, während in der pH-stat-Gruppe die Ex-

traktion signifikant von 0,34 auf 0,12 zurückgeht. Bei den kognitiven Defiziten zeigt sich nur bei Auffälligkeiten in 3 Tests ein signifikanter Unterschied zugunsten des α -stat-Managements (48,6% vs. 20,0%).

Schlussfolgerungen. Die Fluss- und Metabolismusdaten zeigen eine relative Luxusperfusion des Zerebrums unter pH-stat an. Sehr exakte Untersuchungsbedingungen. Erhöhte Inzidenz kognitiver Dysfunktion bei pH-stat.

Anmerkung. Keine Power berechnet. CBP-Dauer nicht mitanalysiert, daher verminderte Sensitivität möglich.

Klassifizierung: 2.

Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting

Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ et al. (1996) J Thorac Cardiovasc Surg 111:1267–1279

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung über den Einfluss des pH-Managements auf das neurologische „outcome“, die zerebralen Flussparameter und den zerebralen O₂-Metabolismus.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert. Studienumgebung: Unizentrische Studie.

Patientenkollektiv: 2×35 elektive CABG-Patienten. Fast trak. Ausschlusskriterien: zerebrovaskuläre Erkrankungen, Epilepsie, insulinabhängiger Diabetes mellitus.

Intervention: Engmaschige Druckkontrolle und Berechnung eines Hypotensionsindexes. CBF-Bestimmung mit ¹³³Xe-Clearance. Flussgeschwindigkeit mit transkraniellm Doppler. O₂-Verbrauch über die zerebrale AVDO₂ und die Flusswerte. Neuropsychologische Testbatterie präOP und 8 d/7 Mo postOP. Hypothermie 28 °C.

Zielgrößen: Flusswerte und Metabolismus unter Hypothermie. Kognitives Defizit in 2 oder 3 Tests.

Statistische Verfahren. Abschätzung der Gruppengröße: angenommene Inzidenz für kognitive Defizite 35%, klinisch relevante Reduktion 15%, Power 80%. t-Test für Vergleiche zwischen den Gruppen, exakter Test nach Fisher für dichotome Daten.

Resultate. Keine Unterschiede in den demografischen und präOP Daten. α -stat: Abfall des CBF unter Hypothermie und überschießende Erholung, Absinken des Metabolismus ohne Veränderung der AVDO₂. pH-stat: An-

stieg des CBF unter Hypothermie und weiterer Anstieg nach Hypothermie, identisches Absinken des Metabolismus wie in der α -stat-Gruppe, aber erhebliches Absinken der O_2 -Extraktion. Neuropsychologie: erhöhte Inzidenz für Störungen unter pH-stat – Kriterium-2-Tests verschlechtert: 45,7% vs. 68,6%, n.s.; Kriterium 3 Tests verschlechtert: 20% vs 48,6%, $p=0,02$.

Schlussfolgerungen. Unter α -stat-Management bleibt im Gegensatz zur pH-stat-Strategie die zerebrale Fluss-Metabolismus-Koppelung erhalten. Neurologische Störungen treten seltener auf.

Klassifizierung: 2.

A randomized study of carbon dioxide management during hypothermic cardiopulmonary bypass

Bashein G, Townes BD, Nessly MA et al. (1990) Anesthesiology 72:7–15

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung über den Einfluss des pH-Managements auf das klinische und neuropsychologische „outcome“.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv, randomisiert. Studienumgebung: Unizentrisch.

Patientenkollektiv: 86 Patienten, 63 CABG, 23 intrakardiale OP. Bubble-oxygenator ohne Filter.

Intervention: Neuropsychologische Testbatterie (präOP, zur Entlassung und 7 Mo postOP).

Zielgrößen: Anzahl der Defibrillationen an EKZ, Extubationszeit, Intensivzeit, CK, CKMB, kognitives Defizit.

Statistische Methoden. t-Test und bei großen n-Unterschieden Mann-Whitney-Test, kein „adjustment for multiple comparisons“. Inzidenzen von Myokardschäden, verglichen mit dem Mann-Whitney-Test für kontinuierliche und chi-quadrat-test bzw. Fisher-Exakttest für dichotome Variablen.

Resultate. Keine Unterschiede in den kardialen und neuropsychologischen Outcomevariablen.

Anmerkung. Ein Drittel der Patienten wurden intrakardial operiert, alle hatten einen Bubbleoxygenator ohne Filter. Wenn die Unterschiede, die in anderen Untersuchungen gefunden wurden, wie gewöhnlich diskutiert, auf Mikroembolien beruhen, ist diese Untersuchung zu insensitiv, da die o.g. Bedingungen für sich so massive Mikroembolien bedingen, dass ein Unterschied zwischen den pH-Managementgruppen überdeckt wird.

Klassifizierung: 2.

Response of cerebral blood flow to changes in carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypassPrough DS, Stump DA, Roy RC et al. (1986) *Anesthesiology* 64:576–581

Zielsetzung/Fragestellung. Einfluss des PCO_2 und der Gasregulation am Oxygenator auf den CBF in Hypothermie.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv.

Studienumgebung: Unizentrisch.

Patientenkollektiv: 2×6 Patienten mit CABG, jeder mit 2 PCO_2 -Levels in randomisierter Abfolge. Die Gruppen unterscheiden sich in der Art der CO_2 -Regulation (Gasinflowregulation oder CO_2 -Anteil am Gas). Bubbleoxygenator.

Intervention: Bestimmung des CBF mit der ^{133}Xe -Clearance.

Zielgrößen: CBF, Nasopharynxtemperatur, MAP, HK.

Statistische Verfahren. Gepaarter und ungepaarter t-Test, kein „adjustment for multiple comparisons“.

Resultate. Erhöhter PCO_2 ergibt erhöhten CBF.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Anhand mehrerer übereinstimmender aussagekräftiger Klasse-2-Studien kann es als erwiesen gelten, dass zumindest bei längerer EKZ-Zeit (>90 min) in dieser Gruppe das α -stat-Management überlegen ist. Ein weiterer Klärungsbedarf besteht für Detailfragen und besondere pathophysiologische Situationen wie chronische Hypertonie und Diabetes mellitus.

Kapitel 4: Durchführung und Überwachung der EKZ II

Vorsitz: C. Schlensak, T. Doenst

Myokardprotektion bei Herzoperationen. Was wird verwendet? Wo sind die Vorteile, wo die Nachteile?

C. SCHLENSAK, T. DOENST, U. MEHLHORN

■ **Einleitung**

Das künstliche Stilllegen des Herzens mit einer kardioplegen Lösung (Kardioplegie) wird bei herzchirurgischen Eingriffen verwendet, um optimale Operationsbedingungen vorzufinden und gleichzeitig optimalen Schutz für Struktur und Funktion des Herzens zu gewährleisten. Zur Induktion und zur Erhaltung des Herzstillstandes stehen dem Herzchirurgen mehrere Verfahren zur Verfügung. Diese Möglichkeiten beinhalten Veränderungen in der Zusammensetzung der kardioplegen Lösung, in der Temperatur der Lösung oder in der Richtung der Applikation. Diese verschiedenen Verfahren haben sich über die letzten 2 Jahrzehnte entwickelt und nahmen ihren Ursprung in der Verwendung von kristalloider Kardioplegie 1976 durch Bretschneider. In der Folge wurde die Blutkardioplegie entwickelt und kürzlich die Kardioplegie durch Hochdosisbetablockade. Andere Verfahren beinhalten die Operation während kontinuierlichem oder intermittierendem Kammerflimmern. Diese letzten Verfahren sind jedoch weitgehend verlassen worden und werden heute kaum noch praktiziert. Die 3 beschriebenen Kardioplegieverfahren, d.h. kristalloide Kardioplegie, Blutkardioplegie und Hochdosisbetablockade, können weitere Variationen erfahren durch Veränderung der Temperatur der Lösung als auch der Applikationsrichtung.

Bei dem Versuch, einen Vergleich der verschiedenen Protektionsverfahren zu erreichen, wurde deutlich, dass wissenschaftlich und statistisch stichhaltige Untersuchungen z.Z. auf der Basis von „evidence based medicine“ fehlen. Die Art der Kardioplegie und die Form der Myokardprotektion basiert z.Z. in erster Linie auf Erfahrungswerten. Dies wird deutlich, wenn man sich veranschaulicht, dass in den USA ca. 80% aller Herzchirurgen Blutkardioplegie verwenden, während in Deutschland der Großteil kristalloide Kardioplegie verwendet.

■ **Literatur zur Frage****Warm blood cardioplegia: superior protection after acute myocardial ischemia**

Brown III WM, Jay JL, Gott JP, Huang AH, Pan-Chih, Horsley S, Dorsey LM, Katzmark S, Siegel R, Guyton RA (1993) Ann Thorac Surg 55:32–42

Zielsetzung/Fragestellung. Es war das Ziel der Studie, im Tiermodell das protektive Potenzial von kalter, kristalloider Kardioplegie, kalter Blutkardioplegie und von kontinuierlicher, warmer Blutkardioplegie zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Tiermodell Hund mit 3 Studiengruppen:

Gruppe I (n=6): kalte, kristalloide Kardioplegie (4 °C); intermittierende, antegrade und retrograde Applikation alle 15 min; Bluttemperatur während CPB 28 °C.

Gruppe II (n=6): kalte Blutkardioplegie (4 °C), intermittierende, antegrade und retrograde Applikation alle 15 min; Bluttemperatur während CPB 28 °C.

Gruppe III (n=6): warme Blutkardioplegie (37 °C); kontinuierliche, antegrade und retrograde Applikation; Bluttemperatur während CPB 37 °C.

Nach Beginn des CPB wurde in allen Gruppen durch Abklemmung der Aorta ascendens eine 15 min akute Myokardischämie erzeugt. Es folgte eine 60 min Bypassdauer unter Durchführung der o.b. Myokardprotektionsverfahren. Anschließend wurden die Tiere für 90 min reperfundiert.

Bestimmte Parameter: Hämodynamik, Druckvolumenkurven, myokardialer Sauerstoffverbrauch, EKG, Gewebewassergehalt, histologische Untersuchungen

Statistische Verfahren. Einfachvarianzanalyse und chi-quadrat-Test.

Resultate. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch und der Gewebewassergehalt war in allen Gruppen gleich. Die histologischen Untersuchungen zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen. ST-Streckenerhöhung im EKG waren in Gruppe I und II signifikant höher als in Gruppe III. Die Ventrikelfunktion (ermittelt aus Druckvolumenkurven) war während der Reperfusion in Gruppe III (warme Blutkardioplegie) signifikant besser als in Gruppe I und II.

Schlussfolgerungen. Die Untersucher schlussfolgerten, dass im Tiermodell die kontinuierliche, warme Blutkardioplegie bei akuter Myokardischämie eine bessere Myokardprotektion gewährleistet als kristalloide Plegie und kalte, intermittierende Blutkardioplegie.

Klassifizierung: 4.

Comparison of two strategies of myocardial management during coronary artery operations

Anderson JR, Hossein-Nia M, Kallis P, Pye M, Holt DW, Murday AJ, Treasure T (1994) Ann Thorac Surg 58:786–773

Zielsetzung/Fragestellung. Es war Ziel der Studie, das protektive Potenzial von Blutkardioplegie und von intermittierendem Kammerflimmern zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie mit der Einteilung von 40 Patienten in 2 Gruppen:

Gruppe I (n=20): kalte Blutkardioplegie (12 °C); intermittierende, antegrade Applikation alle 15–20 min; Bluttemperatur während CPB 28 °C.

Gruppe II (n=20): intermittierendes Kammerflimmern (Reperfusion und Defibrillation nach Fertigstellung jeder einzelnen, distalen Koronar-anastomose); Bluttemperatur während CPB 32 °C.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zur elektiven Bypassoperation.

Bestimmte Parameter: Kreatinkinase (CK und CK-MB), Troponin I. Die demografischen Daten der Patientengruppen waren identisch.

Statistische Verfahren: Mann-Withney-U-Test.

Resultate. Die mittlere Ischämiedauer lag in Gruppe I bei 37 min und in Gruppe II (Kammerflimmern) bei 27 min. In keinem der Parameter konnte ein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Schlussfolgerungen. Die Untersucher schlussfolgerten, dass sowohl kalte Blutkardioplegie als auch intermittierendes Kammerflimmern gleiche Myokardprotektion bei einem elektiven Patientenkollektiv gewährleisten.

Klassifizierung: 2.

Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia

Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, El Khoury GA, Matta AJ, Goenen MJ, Dion RA (1999) Ann Thorac Surg 67:471–477

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, das protektive Potenzial von warmer Blutkardioplegie und von kalter, kristalloider Kardioplegie zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie mit der Aufteilung von 200 Patienten in 2 Gruppen:

Gruppe I (n=92): kalte, kristalloide Kardioplegie; antegrade und retrograde Applikation; Rektaltemperatur 30 °C.

Gruppe II (n=108): warme Blutkardioplegie; antegrade, intermittierende Applikation alle 15 min; Rektaltemperatur 37 °C.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zur elektiven Bypassoperation.

Parameter: Es wurden eine Vielzahl von hämodynamischen und enzymologischen Parametern erhoben, darunter die Kreatinkinase, Troponin I oder Aspartataminotransferase.

Die demografischen Daten der Patientengruppen waren identisch. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation war in Gruppe 2 deutlich geringer.

Statistische Verfahren. Analyse mittels ANOVA und Whitney-U-Test. Proportionsanalyse mit chi-quadrat-Test.

Resultate. Das klinische Ergebnis, d.h. Letalität und Komplikationshäufigkeit (Myokardinfarkt, Hirninfarkt, Nierenversagen, Aufenthaltsdauer Intensivstation), war in beiden Gruppen gleich. Blutkardioplegie bewirkte eine signifikant geringere Freisetzung von Kreatinkinase, Troponin I sowie der Aspartataminotransferase. Bezüglich hämodynamischer Parameter konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied gefunden werden. Alle anderen Parameter waren identisch.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass intermittierende, antegrade, warme Blutkardioplegie einen geringeren Zellschaden verursacht als kalte, kristalloide Kardioplegie.

Klassifizierung: 2

Early changes in regional and global left ventricular function after aortic valve replacement. Comparison of crystalloid, cold blood, and warm blood cardioplegia

Jin XJ, Gibson DG, Pepper JR (1995) *Circulation* 92(II):155–162

Zielsetzung/Fragestellung. Es war das Ziel der Studie, kristalloide Kardioplegie und Blutkardioplegie auf Wirksamkeit bzgl. Myokardprotektion bei linksventrikulärer Hypertrophie zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie mit Einteilung von 64 Patienten in 3 Studiengruppen:

Gruppe I (n=21): kalte, kristalloide Kardioplegie (4 °C); intermittierende, antegrade Applikation alle 20 min; Bluttemperatur CPB 25 °C.

Gruppe II (n=23): kalte Blutkardioplegie (6 °C); intermittierende, antegrade und retrograde Applikation alle 20 min; Bluttemperatur während CPB 25 °C.

Gruppe III (n=20): warme Blutkardioplegie (37 °C); kontinuierliche, antegrade und retrograde Applikation; Bluttemperatur während CPB 37 °C.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zum elektiven Aortenklappenersatz.

Bestimmte Parameter: Ventrikelgröße und „Wanddicke“, Hämodynamik („cardiac output“, „cardiac index“, „left ventricular stroke work index“), Wandspannung und Wanddruck.

Die demografischen Daten der Patientengruppen waren identisch.

Statistische Verfahren. ANOVA mit Post-hoc-Analyse.

Resultate. Die Dauer des CPB und die Aortenabklemmzeit waren in allen Gruppen gleich lang. Bzgl. der Ventrikelgröße und Wanddicke gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Katecholaminbedarf nach Aortenklappenersatz war in Gruppe III und Gruppe I signifikant höher als in Gruppe II (kalte Blutkardioplegie). Nach Korrektur der Aortenstenose fiel die linksventrikuläre Wandspannung signifikant schneller in Gruppe II (kalte Blutkardioplegie) als in den Vergleichsgruppen.

Schlussfolgerungen. Die Untersucher schlussfolgerten, dass bei hypertrophierten, linken Ventrikeln die Applikation von kalter, intermittierender Blutkardioplegie den besten Myokardschutz gewährleistet.

Klassifizierung: 2.

Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation

Kuhn-Régnier F, Natour E, Dhein S, Dapunt O, Geissler HJ, LaRosé K, Görg C, Mehlhorn U (1999) Eur J Cardiothorac Surg 15:67–74

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, kalte Blutkardioplegie mit warmer Blutkardioplegie und Hochdosisbetablockade auf Wirksamkeit bzgl. Myokardprotektion zu überprüfen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie mit der Einteilung von 60 Patienten in 2 Gruppen:

Gruppe I (n=30): warme, kontinuierliche Blutkardioplegie mit kontinuierlicher Hochdosisbetablockade (Esmolol); (keine Temperaturangaben).

Gruppe II (n=30): kalte Blutkardioplegie, intermittierende, antegrade Applikation, terminaler „hot-shot“ (keine Temperaturangaben).

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zur elektiven aorto-koronaren Bypassoperation.

Parameter: Myokardbiopsien zur Bestimmung von Adhäsionsmolekülen und Hitzeschockproteinen, Laktatkonzentration im Koronarsinusblut, Ventrikelfunktion mittels transösophagealer Echokardiografie; Hämodynamik.

Die demografischen Daten und die perioperativen Daten waren in beiden Gruppen gleich.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, Multivarianzanalyse (ANOVA).

Resultate. Das klinische Ergebnis (Letalität, Myokardinfarkt, Beatmungsdauer, Aufenthalt Intensivstation) war in beiden Gruppen gleich. Der Einsatz von Katecholaminen war in beiden Gruppen gleich häufig. Der postoperative Kreatinkinaseverlauf sowie die postoperative Erholung der linksventrikulären Funktion waren in beiden Gruppen gleich. Die Expression der Hitzeschockproteine zeigte zwischen den Gruppen keinen Unterschied, während die Expression von Adhäsionsmolekülen vor Beendigung des CPB in der Gruppe II signifikant höher war als in Gruppe I.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass warme, kontinuierliche Blutkardioplegie mit Hochdosisbetablockade möglicherweise eine bessere Protektion der Myokardstruktur bewirkt als intermittierende kalte Blutkardioplegie.

Klassifizierung: 2.

Comparison of cold versus warm cardioplegia. Crystalloid antegrade or retrograde blood?

Lajos TZ, Espersen CC, Lajos PS, Fiedler RC, Bergsland J, Joyce LT (1993) *Circulation* 88(II):344–349

Zielsetzung/Fragestellung. Es war das Ziel der Studie, das protektive Potenzial von kristalloider Kardioplegie und von Blutkardioplegie zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie mit Einteilung von 163 Patienten in 3 Studiengruppen:

Gruppe I (n=55): kalte, kristalloide Kardioplegie (Myokardtemperatur $<20^{\circ}\text{C}$); intermittierende, antegrade Applikation; Rektaltemperatur während CPB 30°C .

Gruppe II (n=54): kalte Blutkardioplegie (Myokardtemperatur $<20^{\circ}\text{C}$); intermittierende, antegrade und retrograde Applikation; Rektaltemperatur während CPB 30°C .

Gruppe III (n=54): warme Blutkardioplegie; kontinuierliche, antegrade und retrograde Applikation; Rektaltemperatur während CPB 37°C .

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zur elektiven Bypassoperation.

Bestimmte Parameter: Kreatinkinase (CK und CK-MB), EKG, Häodynamik („cardiac output“, „cardiac index“, „left ventricular stroke work index“) direkt postoperativ.

Die demografischen Daten der Patientengruppen waren identisch.

Statistische Verfahren. ANOVA mit post-hoc-Analyse.

Resultate. Bzgl. der erhobenen Parameter konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Schlussfolgerungen. Die Untersucher schlussfolgerten, dass sowohl kalte, kristalloide Kardioplegie als auch kalte und warme Blutkardioplegie gleiche Myokardprotektion bei einem elektiven Patientenkollektiv gewährleisten.

Klassifizierung: 2.

Warm heart surgery

Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS (1991) J Thorac Cardiovasc Surg 101:269–274

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, das protektive Potenzial von warmer und kalter Blutkardioplegie zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer retrospektiven Vergleichsstudie mit Aufteilung von 254 Patienten in 2 Gruppen:

Gruppe I (n=121): warme Blutkardioplegie (37 °C); kontinuierliche, antegrade Applikation; Rektaltemperatur während CPB 33 °C.

Gruppe II (n=133): kalte Blutkardioplegie (10 °C); kontinuierliche, antegrade Applikation; Rektaltemperatur während CPB 25–30 °C.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zur elektiven und zur dringlichen Bypassoperation.

Parameter: Letalität und Myokardinfarkt waren die Zielkriterien der Studie. Darüber hinaus wurden hämodynamische Parameter, EKG, klinische und enzymologische Parameter (Kreatinkinase) erhoben. Die demografischen Daten der Patientengruppen waren identisch. Die präoperative, linksventrikuläre Funktion war in beiden Gruppen vergleichbar.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, t-Test für gleiche und ungleiche Varianzen.

Resultate. Es war in der Letalität kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen. Ein perioperativer Myokardinfarkt (1,7% vs. 6,8%) und ein Low-output-Syndrom (3,3% vs. 13,5%) wurde in der Gruppe I (warme Blutkardioplegie) signifikant seltener diagnostiziert als in Gruppe II. Der perioperative Einsatz einer IAPB war in Gruppe II (kalte Blutkardioplegie) signifikant häufiger notwendig als in Gruppe I (9,0% vs. 0,9%).

Schlussfolgerungen. Die Autoren schließen, dass warme Kardioplegieverfahren eine sichere und effektive Alternative zur konventionellen, hypothermen Techniken darstellen.

Klassifizierung: 3.

Cold blood cardioplegia or intermittent cross-clamping in coronary artery bypass grafting

Liu Z, Valencia O, Treasure T, Murday AJ (1999) Ann Thorac Surgery 66:462–465

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, das protektive Potenzial von kalter Blutkardioplegie und intermittierendem Kammerflimmern zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer retrospektiven Studie mit Einteilung von 1923 Patienten in 2 Gruppen:

Gruppe I (n=578): kalte Blutkardioplegie (12 °C); intermittierende, antegrade Applikation alle 15–20 min; Bluttemperatur während CPB 28 °C.

Gruppe II (n=1345): intermittierendes Kammerflimmern (Reperfusion und Defibrillation nach Fertigstellung jeder einzelnen, distalen Koronar-anastomose); Bluttemperatur während CPB 32 °C.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zur elektiven Bypassoperation.

Parameter: Es wurde eine Vielzahl von hämodynamischen Parametern als auch klinischen Parametern erhoben. Die demografischen Daten der Patientengruppe waren vergleichbar. Aortenabklemmzeit und CPB-Dauer waren in Gruppe I signifikant länger als in Gruppe II.

Statistische Verfahren. Student-t-Test, chi-quadrat-Test.

Resultate. Das klinische Ergebnis war bei beiden Gruppen gleich. Intermittierendes Kammerflimmern bewirkte einen höheren postoperativen Einsatz der infraaortalen Ballonpumpe. Alle anderen Parameter waren identisch.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schließen, dass bzgl. der klinischen Parameter das intermittierende Kammerflimmern als auch die kalte Blutkardioplegie bei einem elektiven Patientengut vergleichbare Myokardprotektion bewirken. Zur Identifikation des überlegenen Protektionsverfahrens sind größere Patientenzahlen notwendig.

Klassifizierung: 3.

Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat

Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, Guyton RA (1994) Ann Thorac Surg 57:298–304

Zielsetzung/Fragestellung. Es war das Ziel der Studie, das protektive Potenzial von kalter, kristalloider Kardioplegie und von warmer Blutkardioplegie zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie mit Einteilung von 1001 Patienten in 2 Studiengruppen:

Gruppe I (n=493): warme Blutkardioplegie ($>35^{\circ}\text{C}$); kontinuierliche, antegrade und retrograde Applikation; Rektaltemperatur während CPB $>35^{\circ}\text{C}$.

Gruppe II (n=508): kalte, kristalloide Kardioplegie ($<8^{\circ}\text{C}$); intermittierende, antegrade und retrograde Applikation; Rektaltemperatur während CPB $<28^{\circ}\text{C}$.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zur elektiven Bypassoperation.

Bestimmte Parameter: Letalität, Myokardinfarkt, Einsatz von IABP und Katecholaminen, zerebrovaskuläre Ereignisse.

Die demografischen Daten der Patientengruppen waren identisch. Aortenabklemmzeit war in Gruppe I (warme Blutkardioplegie) signifikant länger als in Gruppe II (kalte, kristalloide Plegie). Sonstige intraoperative Daten waren in beiden Gruppen gleich.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, t-test für gleiche und ungleiche Varianzen.

Resultate. Neurologische Komplikationen (akuter Hirninfarkt, Enzephalopathie) waren in Gruppe I (warme Blutkardioplegie) signifikant häufiger als in Gruppe II (4,5% vs. 1,4%). Bezgl. aller übrigen erhobenen Parameter konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Schlussfolgerungen. Die Untersucher schlussfolgerten, dass sowohl kalte, kristalloide Kardioplegie bei moderater Hypothermie als auch warme Blutkardioplegie bei Normothermie gleiche Myokardprotektion bei einem elektiven Patientenkollektiv gewährleisten. In der Patientengruppe, die unter Normothermie operiert worden war, wurden signifikant häufiger neurologische Komplikationen im postoperativen Verlauf diagnostiziert.

Klassifizierung: 2.

Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin I release

Pichon H, Chocron S, Alwan K, Toubin G, Kaili D, Falcoz P, Latini L, Clement F, Viel J-F, Etievent J-P (1997) *Circulation* 96:316–320

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, kristalloide Kardioplegie mit Blutkardioplegie auf Wirksamkeit und Myokardprotektion zu überprüfen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie mit der Einteilung von 70 Patienten in 2 Gruppen:

Gruppe I (n=35): kalte, kristalloide Kardioplegie (6–8 °C); intermittierende, antegrade Applikation; Rektaltemperatur 30 °C.

Gruppe II (n=35): kalte Blutkardioplegie (6–8 °C); intermittierende, antegrade Applikation; Rektaltemperatur 30 °C, warme Reperfusion für 6 min („terminaler hot shot“).

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten zur elektiven aorto-koronaren Bypassoperation.

Parameter: Es wurde der Verlauf der Troponin-I-Freisetzung sowie Kreatinkinase (CK und CK-MB) bestimmt. Die demografischen Daten der Patienten waren in beiden Gruppen identisch.

Statistische Verfahren. ANOVA mit Post-hoc-Analyse.

Resultate. Die klinischen Parameter waren in beiden Gruppen gleich. Blutkardioplegie bewirkte eine signifikant geringere Freisetzung von Kreatinkinase und Troponin-I.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schlussfolgern, dass kalte Blutkardioplegie mit „terminalem hot shot“ in einem elektiven Patientengut eine gute Myokardprotektion gewährleistet.

Anmerkung. Da in Gruppe II (kalter Blutkardioplegie) vor Öffnen der Aortenklemme ein „terminaler hot shot“ appliziert wurde, stellt sich die Frage, ob die gezeigten Ergebnisse durch die Blutkardioplegie alleine oder durch den „terminalen hot shot“ bedingt waren.

Klassifizierung: 2.

Changing patterns of patients undergoing emergency surgical revascularization for acute coronary occlusion

Beyersdorf F, Mitrev Z, Sarai K, Eckel L, Klepzig H, Maul FD, Ihnken K, Satter P (1993) Thorac Cardiovasc Surg 106:137–148

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von vier verschiedenen Myokardprotektionsstrategien (kristalloide Kardioplegie, Kammerflimmern, Blutkardioplegie, Blutkardioplegie mit kontrollierter Reperfusion) während notfallmäßiger aortokoronarer Bypassoperationen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer retrospektiven Studie mit der Einteilung von 163 Patienten in 4 Gruppen:

Gruppe I (n=30): kalte, kristalloide Kardioplegie (30 °C), Rektaltemperatur während CPB 28 °C.

Gruppe II (n=60): kontinuierliches Kammerflimmern, Rektaltemperatur während CPB 28 °C.

Gruppe III (n=36): kalte Blutkardioplegie (8–14 °C), intermittierende, antegrade Applikation alle 15–20 min; Rektaltemperatur während CPB 28 °C.

Gruppe IV (n=37): Blutkardioplegie mit warmer Induktion (37 °C); intermittierende, antegrade Applikation alle 15–20 min; Rektaltemperatur während CPB 28 °C; kontrollierte Reperfusion (37 °C) für 20 min in Venenbypass.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt (94% aller Pat.) nach erfolglosem Angioplastieversuch.

Parameter: Letalität, regionale Myokardkontraktion prä- und postoperativ, EKG, Kreatinkinase (CK und CK-MB); Low-cardiac output-Syndrom.

Die demografischen Daten der Patientengruppen waren identisch. Der präoperativer Einsatz einer IABP war in Gruppe IV (kontrollierte Reperfusion) signifikant häufiger notwendig als in den Vergleichsgruppen.

Gruppe 4 (Blutkardioplegie mit kontrollierter Reperfusion) wies eine verlängerte Ischämiezeit auf.

Statistische Verfahren. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANOVA gefolgt von Fischer-Exakttest.

Resultate. Im 15-jährigen Verlauf der Studie stieg das Risikoprofil der Patienten, die einer Notfallrevaskularisation unterzogen wurden, deutlich an. Dies manifestierte sich u.a. in einer Zunahme im Alter, in der Schwere der Gefäßerkrankung (erhöhter Anteil der 3-Gefäßerkrankungen) in der Häufigkeit eines kardiogenen Schocks (von 3% auf 35%) und der Dauer der Ischämie (von im Mittel 3 auf 4 h). Die Patienten, bei denen eine Kombination aus Blutkardioplegie und kontrollierter Perfusion des ischämischen Areals mit Kardioplegie vor Reperfusion verwendet wurde, hatten die geringste Sterblichkeitsrate, unbeeinflusst von einem erhöhten Risikoprofil.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schließen, dass der Anstieg des Risiko-profils bei Patienten mit Indikation zur operativen Notfallrevaskularisation verbesserte Kardioprotektionsverfahren notwendig macht.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Die am häufigsten verwendeten Kardioplegieverfahren sind die kristalloide Kardioplegie, die Blutkardioplegie und die Hochdosisbetakardioplegie. Diese 3 Verfahren variieren durch Veränderung der Temperatur der Lösung und der Applikationsrichtung. In der Literatur existieren eine Vielzahl von experimentellen und klinischen Studien, welche die einzelnen Kardioplegieverfahren bezüglich ihrer Wirksamkeit vergleichen. Der Großteil der Studien konnte keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Kardioplegieverfahren entdecken. Die z. Z. in den herzchirurgischen Zentren verwendeten Verfahren zur Myokardprotektion basieren in erster Linie auf Erfahrungswerten. Bezüglich der klinischen Ergebnisse gab es bei keiner der Studien wesentliche Unterschiede. Die beschriebenen Unterschiede beschränken sich in erster Linie auf unterschiedliche Kreatinkinase- und Troponin-I-Freisetzung oder die Geschwindigkeit der postoperativen Erholung. Diese Studien wurden in erster Linie an Patienten durchgeführt, die elektiven Bypassoperationen unterzogen wurden. In besonderen Patientenkollektiven, wie z.B. Patienten zur Herzklappenoperation und Patienten, die notfallmäßig operiert werden müssen, gibt es z. Z. keine prospektiven, randomisierten Studien. In der Kinderherzchirurgie gibt es außer Einzelbeschreibungen keine vergleichenden Studien zur Myokardprotektion. Keine der in Bezug auf Myokardprotektion und Kardioplegieverfahren durchgeführten Studien kann höher als Klasse 2 in der wissenschaftlichen Evidenzskala eingestuft werden. Deshalb halten wir es für notwendig, prospektive, randomisierte Studien mit großer Fallzahl durchzuführen, um das optimale Verfahren zur Myokardprotektion für den jeweiligen Patienten definieren zu können.

Welche Körperkerntemperatur wird bei den verschiedenen Operationsverfahren verwendet?

T. TIRILOMIS, M. KEMPER, C. BENK

■ Einleitung

Das Verlangen, Herzoperationen durchführen zu können, ohne die Funktion des Herzens und der anderen Organe zu gefährden, führte bereits in den 50er Jahren einerseits zur Anwendung der systemischen Hypothermie (Bigelow 1950) und andererseits zur Entwicklung von Herz-Lungen-Maschinen (Gibbon 1954). Zuerst durch die tierexperimentellen Ergebnisse und anschließend durch den klinischen Erfolg etablierte sich die systemische Hypothermie als kardioprotektives und insgesamt als organprotektives Verfahren, welches bald mit der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) kombiniert wurde. Mit diesem Verfahren konnten nun Herzoperationen mit reduziertem Risiko durchgeführt werden. Neben der Protektion von Organfunktionen ist das Abkühlen und insbesondere das Wiederaufwärmen des Körperkreislaufes aber auch mit einer Reihe von Nachteilen behaftet (Blutungsneigung, Zellödembildung usw.). Dank der Entwicklung der Operationstechniken sowie der Perfusionssysteme und Oxygenatoren wurde es möglich, Herzoperationen in Normothermie durchzuführen. Über die ideale Körpertemperatur bei Herzoperationen konnte bis heute keine Übereinkunft getroffen werden. Eine Vielzahl von Fragen blieb unbeantwortet:

1. Welchen Effekt hat die Körperkerntemperatur auf die Myokardfunktion,
2. wie beeinflusst die Körperkerntemperatur das intra- und postoperative Blutungsverhalten,
3. welche hämatologischen Veränderungen treten auf und
4. welchen Einfluss hat die Körperkerntemperatur auf das neurologische „outcome“ der Patienten nach Herzoperationen mit Hilfe der EKZ?

■ **Literatur zur Frage****Influence of normothermic systemic perfusion during coronary artery bypass operation: a randomized prospective study**

Birdi I, Regragui I, Izzat MB, Bryan AJ, Angelini GD (1997) J Thorac Cardiovasc Surg 114:475–481

Zielsetzung/Fragestellung. Das Ziel dieser Studie war es, die klinischen Ergebnisse nach hypo- und normothermer EKZ bei Patienten mit Bypassoperation zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie.

Patientenkollektiv: Es wurden 300 Patienten mit primärer Bypassoperation (elektiv und dringlich) in 3 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1 (n = 100): hypotherm (28 °C)

Gruppe 2 (n = 100): mäßig hypotherm (32 °C)

Gruppe 3 (n = 100): normotherm (37 °C)

Ausschlusskriterien: Patienten mit Apoplex oder TIA in der Vorgeschichte wurden von der Studie ausgeschlossen.

Interventionen: Bei allen Patienten wurde lokale Kühlung (Kochsalzlösung, 4 °C) angewandt und kalte St.-Thomas-I-Kardioplegie antegrad (initial 1000 ml und anschl. 300 ml alle 30 min) gegeben.

Parameter: Untersucht wurden klinische Parameter (intra- und postoperative Variablen) wie Letalität, Morbidität, Aufenthaltsdauer, Katecholaminbedarf, IABP, Blutverluste, -bedarf.

Statistische Verfahren. Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test oder chi-quadrat-Test sowie Regressionsanalyse für Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt.

Resultate. Intraoperativ waren bei den normothermen Patienten höhere Dosierungen an Vasokonstriktor (Phenylephrin) erforderlich, um einen Perfusionsdruck von >50 mmHg zu erhalten. Bei diesen Patienten war der systemvaskuläre Widerstand signifikant niedriger.

Nach der Reperfusion brauchten signifikant weniger normotherme Patienten elektrische Defibrillation, um Sinusrhythmus einzustellen.

Postoperativ brauchten die normothermen Patienten häufiger Katecholamine (bei 90% dieser Patienten 3 bis 5 µg/kg/min Dopamin).

Bei signifikant nicht unterschiedlichen Drainageverlusten waren der Transfusionsbedarf (Blut und Blutprodukte) und die transfundierte Menge in den hypothermen Gruppen signifikant höher.

Schlussfolgerungen. Die systemische Temperatur der EKZ beeinflusst die Frühergebnisse (hinsichtlich Letalität, Herzinfarkt, Schlaganfall, Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe und Rethorakotomie wegen Blutung) nach Routinebypassoperation nicht. Normotherme Patienten brauchten intra- und postoperativ mehr Katecholamine, weniger Defibrillationen und weniger Bluttransfusionen.

Anmerkung. Als Körperkerntemperatur wurde die nasopharyngeale Temperatur gleichgesetzt.

Klassifizierung: 2.

A prospective, randomized study of cardiopulmonary bypass temperature and blood transfusion

Stensrud PE, Nuttall GA, de Castro MA, Abel MD, Ereth MH, Oliver WC Jr., Bryant SC, Schaff HV (1999) Ann Thorac Surg 67:711–715

Zielsetzung/Fragestellung. Das Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob die normotherme extrakorporale Zirkulation (EKZ) im Vergleich zur hypothermen EKZ einen geringeren Blutverlust und Transfusionsbedarf aufweist.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie.

Patientenkollektiv: Es wurden 79 Patienten mit primärer medianer Sternotomie und anschließender Bypassoperation, Myotomie/Myektomie, isoliertem Klappenersatz oder -rekonstruktion (elektiv und dringlich) in 2 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1 (n=44): normotherme EKZ (37 °C)

Gruppe 2 (n=35): hypotherme EKZ (25 °C)

Ausschlusskriterien: Ausgeschlossen wurden Patienten mit antifibrinolytischer Therapie, Thrombolyse, Warfarintherapie, bekannten Gerinnungsstörungen, präop. Hämoglobin <10 g/dl, Thrombozyten <100 000/ml, Kreatinin >2,0 mg/dl und Körpergewicht <45 kg.

Parameter: Untersucht wurden der Blutverlust (definiert bis 24 h postop.) und die Gerinnungsparameter.

Statistische Verfahren. Es erfolgte die Datenanalyse mittels Wilcoxon-Test.

Resultate. Bezüglich der Blutverluste und des Transfusionsbedarfs fanden sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede. Lediglich die aPTT war nach HLM in der hypothermen Gruppe verlängert.

Schlussfolgerungen. Der Blutverlust sowie der Transfusionsbedarf wurde von der Temperatur der EKZ nicht beeinflusst.

Anmerkung. In der normothermen Gruppe wurde signifikant häufiger eine Bypassoperation durchgeführt.

Als Körperkerntemperatur wurde die nasopharyngeale Temperatur angenommen.

Es wurden keine Angaben zur Art der Myokardprotektion gemacht.

Klassifizierung: 2.

Temperature and duration of cardiopulmonary bypass influence transfusion requirements

Ereth MH, Nuttall GA, Oliver WC Jr., Santrach PJ, Price RD, Schaff HV (1998) J Clin Anesth 10:588–592

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war, den Einfluss der Perfusionstemperatur an der Herz-Lungen-Maschine auf den postoperativen Blutverlust zu überprüfen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Es wurden retrospektiv die Daten von Patienten analysiert, welche einer elektiven Myokardrevaskularisation unterzogen wurden.

Patientenkollektiv: Es wurden 378 Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

Gruppe „warme EKZ“: $T^{\circ} > 32^{\circ}\text{C}$ ($n = 133$)

Gruppe „kalte EKZ“: $T^{\circ} < 32^{\circ}\text{C}$ ($n = 245$)

Ausschlusskriterien: Antifibrinolytische Therapie, präop. Heparin- oder Cumarintherapie.

Interventionen: Bluttransfusionen bei $\text{Hb} < 7 \text{ g/dl}$ intraoperativ und bei $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ postoperativ.

Parameter: Es wurden die Zeiten an der EKZ sowie der Bluttransfusionsbedarf analysiert.

Statistische Verfahren. Es erfolgte eine Analyse der Daten mittels Rangsummentest, Rangkorrelation (nach Spearman), chi-quadrat-Test sowie multivariante lineare Regressionsanalyse für Bluttransfusionsbedarf und Temperatur.

Resultate. 1. Patienten der Gruppe II „kalte EKZ“ hatten längere HLM- und Aortenabklemmzeiten sowie einen höheren Bluttransfusionsbedarf.

2. Je tiefer die Perfusionstemperatur war, desto länger war die Dauer der EKZ.

Schlußfolgerungen. Patienten, die in Hypothermie ($< 32^{\circ}\text{C}$) operiert wurden, hatten einen signifikant höheren Transfusionsbedarf.

Anmerkung. Als niedrigste Körperkerntemperatur wurde die tiefste Temperatur zwischen der nasopharyngealen oder der Temperatur im pulmonal-arteriellen Blut definiert.

Es wurden keine Angaben zur Art der Kardioplegie gemacht.

Klassifizierung: 2.

**Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass:
do changes in coagulation differ?**

Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G (1996)
Ann Thorac Surg 62:130–135

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Perfusionstemperatur auf die Gerinnung zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie.

Patientenkollektiv: Es wurden 30 Patienten mit primärer elektiver Bypassoperation und einer zu erwartenden HLM-Dauer von >100 min eingeschlossen und in 2 Gruppen unterteilt:

Gruppe 1 „normotherm“ (n=15): Körperkerntemp. >36 °C

Gruppe 2 „hypotherm“ (n=15): Körperkerntemp. 27–28 °C

Ausschlusskriterien: Klappenersatz, bekannte Gerinnungsstörungen, ASS-Medikation in den letzten 7 Tagen.

Interventionen: Bei allen Patienten wurde Bretschneider-Kardioplegie (1000 ml initial und anschl. 200 ml alle 20 min) angewandt.

Parameter: Es wurden als klinische Parameter der Blutverlust und der -bedarf untersucht und als Laborparameter AT III, Fibrinogen, aPTT, Thrombozytenzahl, Thrombomodulin, Protein C und Protein S sowie die Thrombozytenaggregation mit Epinephrin, ADP und Kollagen.

Statistische Verfahren. Es erfolgte die uni- und bivariate Analyse der Varianzen und anschließend mittels Scheffé-Test sowie Kovarianzanalyse für 2 Variablen.

Resultate. 1. Patienten mit „hypothermer“ EKZ hatten signifikant höheren Blutverlust und Transfusionsbedarf.

2. Laborchemisch zeigten Patienten mit „hypothermer“ EKZ während und direkt nach der EKZ signifikant niedrigere Thrombozytenzahlen, niedrigere Fibrinogen- sowie Protein C- und Protein S-Spiegel und niedrigere maximale Thrombozytenaggregation und höhere Thrombomodulinspiegel. Am Morgen des 1. postop. Tages gab es keine Unterschiede (in den Laborwerten) zwischen den zwei Gruppen.

Schlussfolgerungen. Hypothermie während der EKZ beeinflusst stärker sowohl die Thrombozytenfunktion als auch die endothelassozierte Gerinnung.

Anmerkung. Blutverlust und -bedarf wurden von OP-Ende bis zum Morgen des 1. postop. Tages registriert.

Als Körperkerntemperatur wurde die rektale Temperatur angenommen.
Klassifizierung: 2.

Hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass: influence on circulating adhesion molecules

Boldt J, Osmer Ch, Linke LC, Görlach G, Hempelmann G (1996)
J Cardiothorac Vasc Anesth 10:342–347

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Perfusionstemperatur auf die zirkulierenden, löslichen Adhäsionsmoleküle zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie.

Patientenkollektiv: Es wurden 30 Patienten mit primärer elektiver Bypassoperation und einer zu erwartenden HLM-Dauer von >80 min eingeschlossen und in 2 Gruppen unterteilt:

Gruppe 1 „normotherm“ (n = 15): Körperkerntemp. >36 °C

Gruppe 2 „hypotherm“ (n = 15): Körperkerntemp. 27–28 °C

Ausschlusskriterien: Klappenersatz, bekannte Gerinnungsstörungen, ASS-Medikation in den letzten 7 Tagen.

Interventionen: Bei allen Patienten lokale Kühlung des Herzens und 1000 ml Bretschneider-Kardioplegie.

Parameter: Untersucht wurden die Adhäsionsmoleküle sELAM-1, sVCAM-1, sICAM-1 und das Protein sGMP-140 (mittels ELISA) in 5 verschiedenen Zeitpunkten: 1. nach Narkoseeinleitung, 2. nach Abgang von der HLM, 3. am Ende der Operation, 4. 5 h nach HLM-Ende und 5. am Morgen des 1. postop. Tages.

Statistische Verfahren. Es erfolgte die uni- und bivariate Analyse der Varianzen und anschließend mittels Scheffé-Test sowie Kovarianzanalyse für 2 Variablen.

Resultate. 1. Patienten mit „normothermer“ EKZ hatten intraoperativ eine signifikant höhere Flüssigkeitsbilanz (1550 ml vs. 1050 ml, $p < 0,05$).

2. Patienten mit „hypothermer“ EKZ hatten am Ende der Operation und 5 h nach Ende der EKZ signifikant höhere sGMP-140-Spiegel.

Schlussfolgerungen. Die Rolle der zirkulierenden Adhäsionsmoleküle bei Patienten mit EKZ ist nicht geklärt.

Anmerkung. Als Körperkerntemperatur wurde die rektale Temperatur angenommen.

Es handelt sich offensichtlich um das gleiche Patientenkollektiv wie in der Arbeit von Boldt et al. [1]

Klassifizierung: 2.

Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat

Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, Guyton RA (1994) Ann Thorac Surg 57:298–304

Zielsetzung/Fragestellung. Nachdem die ersten Erfahrungen mit systemischer Normothermie während der EKZ vielversprechend waren, war es Ziel dieser Studie, den myokardprotektiven Effekt und das neurologische „outcome“ dieser Patienten mit dem des „Standardverfahrens“ mit Hypothermie zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie bei Patienten mit elektiver Bypassoperation.

Patientenkollektiv: Es wurden 1001 Patienten in 2 Gruppen unterteilt:

Gruppe 1 („warm“) n = 493: systemische Normothermie $>35^{\circ}\text{C}$ und kontinuierliche warme Blutkardioplegie ($>35^{\circ}\text{C}$)

Gruppe 2 („kalt“) n = 508: systemische Hypothermie ($<28^{\circ}\text{C}$) und intermittierend kalte sauerstoffangereicherte kristalloide Kardioplegie ($<8^{\circ}\text{C}$)

Parameter: Erfasst wurden klinische Daten (Letalität, Myokardinfarkt, Einsatz einer IABP, Katecholamine, zerebrovaskuläre Ereignisse).

Statistische Verfahren. Es erfolgte Analyse der Daten mittels Student-t-Test und chi-quadrat-Test.

Resultate. 1. In der „warmen“ Gruppe war die durchschnittliche Aortenabklemmzeit länger als in der „kalten“ Gruppe, sonst waren die Gruppen intraoperativ vergleichbar.

2. Postoperativ waren die Anzahl der akuten perioperativen zerebrovaskulären Ereignisse, sowie die Gesamtanzahl der neurologischen Ereignisse in der „warmen“ Gruppe signifikant höher (3,1% vs. 1,0% bzw. 4,5% vs. 1,4%).

Schlussfolgerungen. Bei elektiven Bypassoperationen waren die klinischen Ereignisse mit normothermer (und kontinuierlicher warmer Blutkardioplegie) und hypothermer EKZ (und intermittierender kalter kristalloider Kardioplegie) vergleichbar. Neurologische Ereignisse traten bei normothermer Perfusion signifikant häufiger auf.

Anmerkung. Bei Patienten mit normothermer EKZ trat eine Hyperglykämie während der EKZ häufiger auf. Der Ort der Bestimmung der Körpertemperatur wurde nicht angegeben.

Klassifizierung: 2.

The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial

Regragui I, Birdi I, Izzat MB, Black AM, Lopatzidiz A, Day CJE, Gardner F, Bryan AJ, Angelini GD (1996) J Thorac Cardiovasc Surg 112:1036–1045

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Perfusionstemperatur auf das neurologische „outcome“ bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie bei Patienten mit primärer, elektiver oder dringlicher Bypassoperation.

Patientenkollektiv: Es wurden 96 Patienten in 3 Gruppen unterteilt:

Gruppe 1 (n = 31): hypotherme EKZ (28 °C)

Gruppe 2 (n = 36): moderat hypotherme EKZ (32 °C)

Gruppe 3 (n = 29): normotherme EKZ (37 °C)

Ausschlusskriterien: Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese sowie eine Stenose der A. carotis int. (>50%) bei Patienten älter als 54 Jahre.

Interventionen: Angewandt wurde lokale Kühlung und St.-Thomas-I-Kardioplegie (kalt, antegrad): 1000 ml initial und anschließend 300 ml alle 30 min.

Parameter: Die Patienten wurden präoperativ und am 4. postop. Tag komplett neurologisch und am 1. postop. Tag grob neurologisch untersucht. Zusätzlich wurden neuropsychologische Tests (5 Tests der WAIS-Reihe, 2 Tests der WMS-Reihe, GHD-30 und HAD-S) präop. und in der 6. postop. Woche durchgeführt.

Statistische Verfahren. Die Analyse der Daten erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test sowie mittels multivarianter Analyse mit der GLM-Prozedur.

Resultate. Bei den postoperativen neurologischen Ereignissen fanden sich zwischen den 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die Analyse der neuropsychologischen Tests zeigte einen signifikanten Einfluss der EKZ-Temperatur auf die Testergebnisse mit Verschlechterung der Ergebnisse bei normothermen Patienten. Zwischen den Gruppen mit moderat hypothermer und hypothermer EKZ gab es keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerungen. Patienten mit normothermer EKZ zeigten eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen im Vergleich zu Patienten mit moderat-hypothermer EKZ. Eine weitere Senkung der Körperkerntemperatur auf 28 °C brachte keinen weiteren Vorteil.

Anmerkung. Als Körperkerntemperatur wurde die nasopharyngeale Temperatur angenommen.

Insgesamt sehr gute Arbeit.

Klassifizierung: 2.

Warm body, cold heart surgery

Singh AK, Feng WC, Bert AA, Rotenberg FA (1993) Eur J Cardiothorac Surg 7:225–230

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, die Erfahrungen mit normothermer EKZ zu analysieren.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer retrospektiven Studie an Patienten mit Herzoperationen mit Hilfe der EKZ (elektive, dringliche und Notfalleingriffe).

Patientenkollektiv: Es wurden 2817 Patienten eingeschlossen.

Ausschlusskriterien: Ausgeschlossen wurden Patienten mit Dissektion der Aorta ascendens mit Beteiligung des distalen Aortenbogens.

Interventionen: Alle Operationen wurden bei 37 °C Körperkerntemperatur durchgeführt. In allen Fällen wurde getrennte Kanülierung beider Hohlvenen durchgeführt und ein linksventrikulärer Vent eingesetzt. Bei allen Patienten wurde primär kalte (4–8 °C) kristalloide Kardioplegie (1000 ml) und anschl. 400 ml kalte (4–8 °C) Blutkardioplegie alle 15 min gegeben. Vor Entfernen der Aortenklemme wurde ein „hot shot“ (300 ml) gegeben.

Statistische Verfahren. Es liegen keine Angaben vor.

Resultate. Die globale Frühletalität betrug 1,7%. Es traten perioperative Infarkte in 1,2%, Low-cardiac-output-Syndrom in 5,2%, postop. Blutungen in 1,3%, Schlaganfall in 1,0%, Niereninsuffizienz in 1,1% und mediastinale Infektionen in 0,7% auf. Die Implantation einer IABP war in keinem Fall erforderlich.

Schlussfolgerungen. Normotherme EKZ mit kaltem kardioplegischem Herzstillstand ist sicher und effektiv und hat gute Operationsergebnisse.

Anmerkung: Als Körperkerntemperatur wurde die Harnblasentemperatur angenommen.

Die Arbeit stellt einen Erfahrungsbericht dar ohne statistische Auswertung und ohne Vergleich zu anderen Gruppen.

Klassifizierung: 3.

Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study

Le Deist F, Menasché P, Kucharski C, Bel A, Piwnica A, Bloch G (1995)
Circulation 92(suppl II):II 354–358

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es 1., die Veränderungen der Expression von Adhäsionsmolekülen während der EKZ zu erfassen und 2., den Einfluss der Temperatur auf diese Veränderungen zu definieren.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiven und randomisierten Studie.

Patientenkollektiv: Es wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen und in 2 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 „normotherm“ (n = 10) Temp. $33,4 \pm 0,3^\circ\text{C}$

Gruppe 2 „hypotherm“ (n = 10) Temp. $27,1 \pm 0,4^\circ\text{C}$

Ausschlusskriterien:

Interventionen: In beiden Gruppen wurde bei je 5 Patienten eine Myokardrevaskularisation, je 4 Klappenersätze und je 1 Kombinationseingriff (Klappenersatz und Myokardrevaskularisation) durchgeführt.

In Gruppe 1 wurde kontinuierlich retrograde Blutkardioplegie mit einer Temperatur, welcher der systemischen Temperatur entsprach, verabreicht.

In Gruppe 2 wurde einmalig kalte (4°C) kristalloide Kardioplegie verabreicht, und das Herz wurde lokal gekühlt.

Parameter: Es wurden arterielle Blutproben an 5 Zeitpunkten entnommen (1: nach Anästhesieeinleitung, 2: 5 min nach EKZ-Beginn, 3: 10 min nach EKZ-Beginn, 4: 15 min nach EKZ-Beginn und 5: 30 min nach EKZ-Ende) und mittels flusszytometrischer Analyse die Neutrophilenintegrine CD11a, CD11b und CD11c sowie L-Selektin bestimmt.

Statistische Verfahren. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem Student-t-Test und ANOVA. Bei signifikantem ANOVA-Test erfolgte anschließend der Scheffé-Test.

Resultate. Klinisch fanden sich zwischen den 2 Gruppen keine Unterschiede.

Die CD11a-Werte zeigten für beide Gruppen keine Unterschiede.

CD11b und CD11c zeigten in beiden Gruppen einen Anstieg während der EKZ, wobei dieser in der normothermen Gruppe signifikant schneller und ausgeprägter war. 30 min nach Ende der EKZ blieben die CD11b-Werte erhöht, es gab aber zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr.

Bei L-Selektin fanden sich weder zwischen den beiden Gruppen, noch im Verlauf innerhalb einer Gruppe signifikante Unterschiede.

Schlussfolgerungen. Die EKZ bewirkt eine Steigerung der Expression der Neutrophilenadhäsionsmolekülen Integrin CD11. Die Hypothermie während der EKZ verzögert zwar signifikant diese Expression, kann sie jedoch nicht stoppen.

Anmerkung. Als Körperkerntemperatur wurde die nasopharyngeale Temperatur angenommen.

Klassifizierung: 2.

Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery

The Warm Heart Investigators (1994) Lancet 343:559–563

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Effekt der sog. „warm heart surgery“ (warme (37 °C) Kardioplegie und systemische Normothermie) im Vergleich zur „konventionellen“ hypothermen Herzchirurgie zu analysieren.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiv randomisierten Multizenterstudie (3 Zentren) bei Patienten mit elektiven, isolierten Bypassoperationen.

Patientenkollektiv: Es wurden 1732 Patienten in 2 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 „normotherm“ (n=860) Temp. 33–37 °C

Gruppe 2 „hypotherm“ (n=872) Temp. 25–30 °C

Ausschlusskriterien: Patienten mit Kombinationseingriffen und Patienten, welche in anderen Studien teilnahmen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine relative Kontraindikation stellte eine >80%ige Karotisstenose sowie ein Kreatininwert von >200 mmol/l dar.

Interventionen: In der Gruppe 1 wurde kontinuierlich warme (37 °C) Blutkardioplegie, und in der Gruppe 2 intermittierend kalte (5–8 °C) Blutkardioplegie eingesetzt.

Parameter: Es wurden klinische Parameter sowie das EKG und laborchemische Parameter (CK, CK-MB) untersucht.

Statistische Verfahren. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem Fisher-Exakttest, dem chi-quadrat-Test und nach Wilcoxon.

Resultate. Im Bezug zu Letalität, Herzinfarkt (Q-Infarkt), Schlaganfall, Rethorakotomie, Reverdrahtung und Blutverlusten gab es zwischen den 2 Gruppen keine Unterschiede. Die normotherme Gruppe 1 hatte weniger enzymatische Herzinfarkte und weniger häufig postoperatives Low-cardiac-output-Syndrom.

Schlussfolgerungen. Bei Patienten mit isolierter elektiver Bypassoperation bietet die hypotherme EKZ keinen Vorteil gegenüber der normothermen EKZ. Letztere scheint leicht vorteilhafter zu sein, sodass diese bei der isolierten Bypassoperation empfohlen wird.

Anmerkung. Als Körperkerntemperatur wurde die via Thermistor inline gemessene venöse Temperatur angenommen.

Die Datenanalyse ergab den Operateur als wichtigsten Faktor für Letalität und perioperativen Herzinfarkt (unabhängig von der EKZ-Temperatur).

Klassifizierung: 2.

The effects of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization

Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, Murkin JM, Martin TD, Craver JM, Gott JP, Guyton RA (1996) J Thorac Cardiovasc Surg 112:514–522

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Perfusionstemperatur während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) auf das zentrale Nervensystem und das neurologische und neuropsychologische „outcome“ bei Patienten mit elektiver aortokoronarer Bypassoperation zu untersuchen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie

Patientenkollektiv: 138 Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt:

Gruppe I „hypotherm“ (n=70) Temperatur <28 °C

Gruppe II „normotherm“ (n=68) Temperatur >35 °C

Ausschlusskriterien: Patienten mit Kombinationseingriffen oder zur dringlichen Operation wurden ausgeschlossen.

Interventionen: In Gruppe I wurde zusätzlich zur hypothermen EKZ intermittierend kalte (<8 °C), sauerstoffangereicherte kristalloide Kardioplegie appliziert und lokale Herzkühlung verwendet. In Gruppe II wurde zusätzlich zur normothermen EKZ initial antegrade und anschließend kontinuierlich retrograde, warme (>35 °C) Blutkardioplegie appliziert.

Parameter: Die Patienten wurden zu 4 Zeitpunkten neurologisch untersucht (präoperativ, 1. postoperativer Tag, nach 1 Woche und nach 1 Monat). Zusätzlich wurden neuropsychologische Tests der WMS- und WAIS-R-Reihe durchgeführt (bei 109 Patienten waren diese komplett).

Statistische Verfahren. Zur Datenanalyse wurden der Student-t-Test, der chi-quadrat-Test und der Fisher-Exakttest angewandt.

Resultate. Patienten in Gruppe II waren älter als in Gruppe I (65 J. vs. 61 J.). Patienten der Gruppe II wiesen häufiger einen höheren Glukosespiegel auf.

Ein neuauftretendes, neurologisches Defizit hatten postoperativ nur Patienten der Gruppe II (10% vs. 0%, $p=0,006$).

In den neuropsychologischen Tests zeigten alle Patienten Verschlechterung der Ergebnisse mit Normalisierung nach 4 bis 6 Wochen postoperativ. Zwischen den 2 Gruppen fand sich jedoch kein Unterschied.

Schlussfolgerungen. Bei elektiven Bypassoperationen sollten Patienten mit normothermer EKZ (bei Perfusionstemperatur von 35 bis 37°C) während der Perfusionsphase nicht aktiv erwärmt werden, denn bei diesen Patienten ist das Risiko eines Schlaganfalls signifikant erhöht.

Anmerkung. Als Körperkerntemperatur wurde die Harnblasentemperatur angenommen.

Das Patientenkollektiv ist eine Untergruppe des Patientenkollektivs der Arbeit von Martin et al. [2].

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Die vorliegenden Studien lassen bezüglich des Einflusses der Körpertemperatur während der EKZ auf die Myokardfunktion keine endgültige Aussage zu, da die Verfahren zur Myokardprotektion zwischen den Untersuchungsgruppen variierten. Deshalb kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob das gewählte Kardioplegieverfahren alleine oder die gewählte Temperatur für die Studienergebnisse verantwortlich ist. Singh et al. berichteten über die guten Ergebnisse von 2817 Patienten mit Normothermie während der EKZ. Diese Daten wurden aber nicht mit anderen Temperaturmodellen verglichen. Die Warm Heart Investigators fanden in einer Multizenterstudie von insgesamt 1732 Patienten mit elektiver Bypassoperation bei hypothermen Patienten häufiger CK-MB-Erhöhung und häufiger ein postoperatives Low-cardiac-output-Syndrom. Es muss aber dabei berücksichtigt werden, dass bei den normothermen Patienten kontinuierlich warme Blutkardioplegie, bei den hypothermen Patienten intermittierend kalte Blutkardioplegie appliziert wurde. Bei 300 Patienten mit Bypassoperation fanden Birdi et al., bei gleichem Kardioplegieverfahren in verschiedenen Patientengruppen, einen höheren intra- und postoperativen Katecholaminbedarf bei normothermen Patienten.

Bezüglich des perioperativen Blutungsverhaltens sowie des Transfusionsbedarfs fanden Stensrud et al. zwischen „normothermen“ und „hypothermen“ Patienten bei verschiedenen primären Herzoperationen keinen Unterschied, während Erath et al. in ihren größeren Patientenkollektiven bei hypothermen Patienten einen höheren Bedarf an Bluttransfusionen (im Vergleich zu normothermen Patienten) feststellten. Ähnlich fanden auch Boldt et al. einen höheren Blutverlust und Transfusionsbedarf bei Patienten mit Hypothermie während der EKZ.

Bezüglich der hämatologischen Veränderungen durch die EKZ kann kein eindeutiger Effekt der Körperkerntemperatur zugesprochen werden. Le Deist et al. fanden bei normothermen Patienten nur eine Verzögerung der Aktivierung der Neutrophilenadhäsionsmoleküle Integrin CD11, während Boldt et al. keinen Unterschied in den Spiegeln von zirkulierenden, löslichen Adhäsionsmolekülen von hypo- und normothermen Patienten feststellen konnten.

Über den Einfluss der Temperatur auf das neurologische „outcome“ liegen verschiedene Informationen vor. In einer umfangreichen Arbeit von 1001 Patienten mit elektiver Bypassoperation sahen Martin et al. bei normothermen Patienten häufiger postoperative zerebrovaskuläre Ereignisse. Eine Untergruppe von 138 Patienten wurde von Mora et al. auch neuropsychologisch untersucht. Dabei fand sich zwischen normothermen und hypothermen Patienten kein Unterschied in den neuropsychologischen Tests, ein neues neurologisches Defizit wurde aber nur bei normothermen Patienten festgestellt. Regragui et al. fanden bei 96 Patienten mit Bypassoperation zwischen den hypothermen und normothermen Patienten keinen Unterschied im Auftreten von neurologischen Ereignissen, aber eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten bei den normothermen Patienten. Bemerkenswert war dabei, dass eine Senkung der Körperkerntemperatur von 32 °C auf 28 °C keinen zusätzlichen Effekt erbrachte.

Es liegen insgesamt wenig gesicherte Daten über die Rolle der Körperkerntemperatur während Herzoperationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine vor. Ein Problem bei der Datenerfassung ergibt sich aus den unterschiedlichen Messorten der Körpertemperatur (Blut, Ösophagus, Nasopharynx, Harnblase, Rektum). Aufgrund der methodischen Unterschiede erscheint ein direkter Vergleich der bisherigen Arbeiten nicht möglich. Die meisten Arbeiten sind in Klasse 2 der Evidenzskala einzuordnen. Die zuverlässigsten Daten finden sich bezüglich der Auswirkungen der Körpertemperatur während der EKZ auf das zentrale Nervensystem. Hier zeigt sich, dass die milde Hypothermie (32 °C) während der EKZ einen zerebroprotektiven Effekt hat.

-
1. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G (1996) Normothermic Versus Hypothermic Cardiopulmonary Bypass: Do Changes in Coagulation Differ? *Ann Thorac Surg* 62:130–135
 2. Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, Guyton RA (1994) Prospective, Randomized Trial of Retrograde Warm Blood Cardioplegia: Myocardial Benefit and Neurologic Threat. *Ann Thorac Surg* 57:298–304

Welche Temperaturdifferenz wird in den Ab- und Aufwärmphasen bei operativen Eingriffen im Herz-Kreislauf-Stillstand verwendet?

J.L. KOBBA, T. DOENST, H. DOERGE

■ Einleitung

Für operative Interventionen im Bereich des Aortenbogens sowie bei Aortendissektion wird der tiefe hypotherme Kreislaufstillstand zur Schaffung von optimalen Operationsbedingungen bei gleichzeitigem Schutz der Hirnfunktion angewandt. Der zerebrale Stoffwechsel wird bei Temperaturen zwischen 15–20°C auf 17–23% des normalen Wertes gesenkt. Bei diesen Temperaturen wurde der tiefe hypotherme Kreislaufstillstand bisher dann als relativ sicher angesehen, (ohne Auftreten starker Hirnschädigung), wenn die Dauer des Stillstandes eine Stunde nicht überschritt. Veränderungen im Gehirn nach tiefem, hypothermen Kreislaufstillstand werden von unterschiedlichen Untersuchern beschrieben. Die Ursachen dieser Veränderungen sind vielfältig und können durch Ischämie oder auch durch Embolisation von Kalk, Muskel, Fett, Luft, Fibrin verursacht sein. Das Embolisationsrisiko wird durch größere Temperaturgradienten erhöht. Das gilt sowohl für die Aufwärm- als auch für die Abkühlphase. Die Ursache beruht dabei auf der erhöhten Gaslöslichkeit kalten Blutes, welches beim Aufwärmen direkt und beim Abkühlen durch lokales Wiederaufwärmen des kalten Blutes im Körper an Lösungsfähigkeit verliert. Einige Autoren empfehlen daher einen maximalen Temperaturgradienten zwischen 10–15°C während der Abkühl- und Aufwärmphase.

■ Literatur zur Frage

Cooling gradients and brain damage with deep hypothermia

Almond CH, Jones JC, Snyder HM, Grant SM, Meyer BW (1964)
J Thorac Cardiovasc Surg 48:890–97

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Frage, ob der Temperaturgradient (d.h. der Unterschied in der Bluttemperatur zwischen dem vom Tier entnommenen venösen Blut und dem arteriell zurückgegebenem Blut) Ein-

fluss auf die Schädigung der Hirnzellen während eines hypothermen Kreislaufstillstands hat.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: An Hunden wurde ein hypothermer Kreislaustillstand etabliert; die Tiere wurden nach dem Temperaturgradienten zum Abkühlen und Aufwärmen in 3 Gruppen eingeteilt. Hoher Temperaturgradient (20 °C und mehr, n=4), mittlerer Temperaturgradient (13 °–15 °C, n=3) und geringer Temperaturgradient (4 °–6 °C, n=6). Am Ende der Versuche wurden histologische Untersuchungen zur Beurteilung des Ausmaßes der Schädigung der Gehirnzellen in verschiedenen Hirnabschnitten durchgeführt. Als Ausmaß der Schädigung wurde die Anzahl an veränderten Neuronen angegeben und eine Einteilung von 1 bis 4 vorgenommen. Grad 1 wurde als geringfügige und Grad 4 als ausgedehnte Schädigung deklariert.

Statistische Verfahren. Keine Angaben

Resultate. Alle Tiere in der Gruppe mit hohem Temperaturgradienten zeigten nach der Aufwärmphase eine ausgedehnte Schädigung der Gehirnzellen mit Zelldegeneration und -nekrose. Diese Veränderungen konnten in Zerebellum, Hippokampus, Hirnrinde- und Basalganglien nachgewiesen werden. Alle Tiere in dieser Gruppe erwachten nicht aus der Narkose und verstarben entweder an einer kardialen oder pulmonalen Ursache nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschine. Bei diesen Tieren konnte nach wenigen Minuten während der Abkühlphase keine Gehirnnaktivitäten im Elektroenzephalogramm (EEG) nachgewiesen werden; ein Großteil der Tiere zeigte nach dem Aufwärmen geringe bis keine Aktivität im EEG. Tiere in der Gruppe mit geringen Temperaturgradienten zeigten eine geringfügige Schädigung der Gehirnzellen und überlebten die Untersuchung. Im EEG konnte Gehirnnaktivität bis zu einer Stunde während der Abkühlphase nachgewiesen werden; alle Tiere zeigten nach dem Aufwärmen Gehirnnaktivitäten. Tiere in der Gruppe mit mildem Temperaturgradienten zeigten geringfügige bis ausgedehnte Gehirnzellschädigung.

Schlussfolgerungen. Abkühlen bei hypothermem Kreislaufstillstand mit hohem Temperaturgradienten (20 °C und mehr) führt zur ausgedehnten Gehirnzellschädigung, während eine Abkühlung mit geringem Temperaturgradienten nur zu geringfügigen Veränderungen im Gehirn führt.

Anmerkung. Es wurde ein „rotating disk oxygenator“ und kein arterieller Filter verwendet. Die Bedeutung der Beobachtung ist heutzutage möglicherweise als geringer einzuschätzen.

Klassifizierung: 4.

Cooling gradients and formation of gaseous microemboli with cardiopulmonary bypass: an echocardiographic study

Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U, Davis KL, deVivie RE, Kurusz M, Butler BD (1997) Ann Thorac Surg 64:100–104

Zielsetzung/Fragestellung. Bestimmung der Bedingungen, unter denen beim Abkühlen am kardiopulmonalen Bypass Gasemboli entstehen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Experimentelle Studie mit kardiopulmonalem Bypass am Hund (n=8).

Nach Etablierung des Bypasses wurde ein Shunt (Verbindung von arterieller zu venöser Kanüle) geöffnet und das Volumen in der Herz-Lungen-Maschine (HLM) auf verschiedenen Temperaturgradienten zum Tierblut gekühlt. War der gewünschte Temperaturgradient erreicht (0, 5, 10, 15 und 20 °C), wurde der Shunt geschlossen und die Perfusion begonnen. Außerdem wurde in einem weiteren experimentellen Ansatz mit normothermer Perfusion und sofort mit maximaler Kühlung begonnen. Die Ausbildung von Mikrogasemboli wurde mit Echosonden an der Aorta ascendens, descendens und an der arteriellen Kanüle bestimmt.

Statistische Verfahren. Wilcoxon-Rangsummentest.

Resultate. Die Ausbildung von Gasemboli konnte bei Temperaturgradienten von 10 °C und größer beobachtet werden. Darunter war keine Embolibildung feststellbar. Beginn mit normothermer Perfusion und schnellem Kühlen führte ebenfalls zu keiner Bildung von Gasembolien. Die Menge der im Echo dargestellten Gasemboli überstieg nicht die einer Kontrollinjektion eines Gemisches von 0,1 ml Luft mit Blut.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schließen, dass Temperaturgradienten von 10 °C oder mehr zwischen Primingvolumen aus der HLM und dem Patientenblut zu einer messbaren Ausbildung von Mikrogasemboli führt. Wird mit warmem Priming begonnen und schnell gekühlt, tritt dieser Effekt nicht auf. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist z. Z. unklar.

Klassifizierung: 4.

■ Zusammenfassung

Derzeit existieren keine naturwissenschaftlich und statistisch stichhaltigen Untersuchungen auf der Basis von „evidence based medicine“ über den optimalen Temperaturgradienten während der Abkühl- und Aufwärmphase bei operativen Eingriffen mit tiefem hypothermen Kreislaufstillstand. Die vorhandenen Daten hierüber erreichen höchstens Klasse 2 der wissenschaftlichen Evidenzskala und erlauben keine Empfehlung bezüglich der intraoperativen zerebralen Protektion.

Die verwendeten Temperaturgradienten zum Abkühlen und Aufwärmen am kardiopulmonalen Bypass beruhen in erster Linie auf Erfahrungswerten. Zur Ermittlung einer „optimalen“ Temperaturdifferenz sind prospektiv randomisierte Untersuchungen mit einer großen Fallzahl erforderlich.

Welcher mittlere, arterielle Perfusionsdruck/-fluss wird an der HLM bei verschiedenen Temperaturen angestrebt?

S. JOHANSSON, M. KRAUSE, T. TIRILOMIS

■ Einleitung

Das zentrale Nervensystem ist das ischämieempfindlichste Organ des Körpers. Bei Operationen am Herzen unter Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) treten neurologische Komplikationen in ca. 3% der Fälle auf. Als mögliche Ursache für diese Komplikationen werden u.a. ein unzureichender Perfusionsdruck oder Blutfluss diskutiert. Die Häufigkeit dieser Komplikationen könnte möglicherweise durch eine Optimierung des Perfusionsregimes der extrakorporalen Zirkulation reduziert werden. Hierbei könnten neben dem Gehirn auch andere Organe besser geschützt werden, die zwar weniger empfindlich gegenüber einer Ischämie sind als das Gehirn, aber ebenfalls in ihrer Funktion durch den extrakorporalen Bypass in Mitleidenschaft gezogen werden können (z.B. Niere).

■ Literatur zur Frage

Analysis of factors related to jugular venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass

Yoshitake A, Goto T, Baba T, Shibata Y (1999) J Cardiothorac Vasc Anesth 13:160–164

Zielsetzung/Fragestellung. Korrelation von präoperativen klinischen Zuständen mit intraoperativ gemessenen Sauerstoffsättigungswerten in den Jugularvenen während kardiopulmonalem Bypass.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 140 Patienten wurden in eine prospektive Studie eingeschlossen. Die Temperatur während kardiopulmonalem Bypass war zwischen 32 und 34 °C, der mittlere arterielle Perfusionsdruck lag zwischen 50 und 70 mmHg. Die Sauerstoffsättigung in den Jugularvenen wurde 5-mal während der Operation gemessen.

Statistische Verfahren. Pearson'scher Korrelationskoeffizient und multivariable „linear regression“.

Resultate. Unter einer Vielzahl von ermittelten Faktoren zeigte sich eine Korrelation zwischen Sauerstoffsättigung im jugularvenösen Blut und dem zerebralen Perfusionsdruck. Während der Wiederaufwärmung korrelierten diese beiden Werte bei einem Perfusionsdruck von weniger als 40 mmHg.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schließen, dass der Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung im jugularvenösen Blut und dem zerebralen Perfusionsdruck insbesondere während der Aufwärmphase vorhanden ist.

Klassifizierung: 3.

Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery

Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, Sanderson I, Blumenthal JA, White WD, Smith LR, Towner EA, Reves JG (1995) *Anesth Analg* 81:236–242

Zielsetzung/Fragestellung. Die Studie untersucht den Zusammenhang zwischen mittlerem arteriellen Perfusionsdruck während hypothermem kardiopulmonalen Bypass und der Geschwindigkeit des Aufwärmens auf die postoperative kognitive Funktion.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Es wurden 260 Patienten, die routinemäßig einer Bypassoperation unterzogen wurden, in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten wurden vor und 7 bis 10 Tage nach der Operation neuropsychologischen Tests unterzogen. Nasopharyngeale Temperatur und mittlerer arterieller Perfusionsdruck in der Arteria radialis wurden gemessen. Die Geschwindigkeit der Aufwärmphase wurde registriert.

Statistische Verfahren. Gepaarter t-Test und „Multiple Co-Varianzanalyse“.

Resultate. Die Mehrheit der neuropsychologischen Tests zeigte keinen Zusammenhang zwischen den Testergebnissen und dem mittleren arteriellen Perfusionsdruck oder der Aufwärmgeschwindigkeit. Bei älteren Patienten (älter als 60) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Aufwärmgeschwindigkeit und Auffälligkeiten in kognitiven Tests, d.h., je schneller die Aufwärmgeschwindigkeit, desto schlechter das Abschneiden in den Tests. Zusätzlich zeigte sich ein schlechteres Abschneiden der älteren Patienten (>60 J.) in den Tests, wenn der Perfusionsdruck unter 50 mmHg lag.

Schlussfolgerungen. Bei älteren Patienten hat ein schnelles Aufwärmen einen negativen Effekt auf die kognitive Funktion nach kardiopulmonalem Bypass.

Klassifizierung: 3.

Effect of perfusion pressure on cerebral blood flow during normothermic cardiopulmonary bypass

Newman MF, Croughwell ND, White WD, Lowry E, Baldwin BI, Clements FM, Davis RD Jr, Jones RH, Amory DW, Reves JG (1996) Circulation 94(suppl 9):II353–357

Zielsetzung, Fragestellung. Der Zusammenhang zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem zerebralen Blutfluss während normothermem kardiopulmonalen Bypass wurde untersucht.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Es wurden 45 Patienten, die routinemäßigen Bypassoperationen unterzogen wurden, in die Studie eingeschlossen. Zerebraler Blutfluss wurde mit ^{133}Xe gemessen, pH-Management war alpha- stat, der mittlere arterielle Blutdruck wurde durch Gabe von Phenylephrin um mehr als 20% erhöht und durch Gabe von Nitroprussid um mehr als 20% erniedrigt. Am Ende der Erhöhung sowie am Ende der Erniedrigung und nach Wiederherstellung des normalen mittleren arteriellen Perfusionsdrucks wurden zerebrale Blutflussmessungen durchgeführt.

Statistische Verfahren. Multiple, lineare Regressionsanalyse.

Resultate. Es bestand eine enge Korrelation zwischen mittlerem arteriellen Perfusionsdruck und dem zerebralen Blutfluss während normothermem kardiopulmonalen Bypass. Pro 10 mmHg Anstieg des mittleren arteriellen Blutflusses stieg der zerebrale Blutfluss um 1,78 ml/100 g/min.

Schlussfolgerungen. Ein niedriger mittlerer arterieller Perfusionsdruck kann eine Minderperfusion des Gehirns bei normothermem kardiopulmonalen Bypass bewirken. Der Effekt des Perfusionsdrucks auf den Blutfluss erscheint bei Normothermie größer als bei Hypothermie (frühere Ergebnisse der gleichen Arbeitsgruppe).

Klassifizierung: 3.

**Improvement of outcomes after coronary artery bypass.
A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean
arterial pressure**

Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, Hartman GS, Yao FS, Hollenberg JP, Barbut D et al. (1985)
J Thorac Cardiovasc Surg 110:1302–1311; discussion 1311–1314

Zielsetzung/Fragestellung. Die Studie vergleicht 2 verschiedene mittlere arterielle Drücke während kardiopulmonalem Bypass bei 28 °C.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: 248 Patienten wurden in eine Niedrigdruckgruppe (50–60 mmHg) oder eine Hochdruckgruppe (80–100 mmHg mittlerer arterieller Perfusionsdruck) während kardiopulmonalem Bypass randomisiert. Es handelte sich um konsekutive Patienten, die routinemäßig einer Bypassoperation unterzogen wurden und die in der Lage waren, einen neuropsychologischen Test auszufüllen. Von 423 möglichen Kandidaten stimmten 251 der Studie zu. Die Patienten wurden von Kardiologen und Neurologen am 1., 2. und 7. Tag sowie 6 Monate nach der Herzoperation untersucht. Neuropsychologische Untersuchungen wurden vor sowie 7 Tage und 6 Monate nach der Operation durchgeführt. Endpunkte der Studie waren Sterblichkeit, kardiovaskuläre Zwischenfälle, neurologische Komplikationen, kognitive Entgleisungen und Veränderungen in der Lebensqualität.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test und Fisher-Exakttest.

Resultate. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sterblichkeit nach 6 Monaten oder auf die kardiovaskuläre Komplikationsrate. Die Anzahl der Schlaganfälle in den Gruppen war ebenfalls nicht unterschiedlich. Es gab jedoch einen Trend zu weniger Schlaganfällen, Sterblichkeit und kardialen Ereignissen in der Hochdruckgruppe. Eine Kombination von kardiovaskulären und neurologischen Ereignissen ergab eine Überlegenheit der Hochdruckgruppe mit einem p-Wert von 0,026. Die kognitive Funktion war nicht unterschiedlich in den beiden Gruppen. Es waren ebenfalls keine Unterschiede in der Lebensqualität festzustellen.

Schlussfolgerungen. Basierend auf den Ergebnissen betrachten die Autoren einen erhöhten Perfusionsdruck als vorteilhaft zur Senkung der Komplikationsraten.

Anmerkung. Die vorliegende Studie ist die größte randomisierte Studie, die einen hohen mit einem niedrigen Perfusionsdruck während des kardiopulmonalen Bypasses vergleicht. Die Studie weist mit 7,2% eine sehr hohe Schlaganfallsrate auf. Die angedeuteten Unterschiede bzgl. der kardialen Komplikationen werfen bei kardioplegiertem Herz und Aussetzen der Koronarperfusion während der Zeit Fragen auf.

Klassifizierung: 2.

Jugular venous bulb oxygen saturation depends on blood pressure during cardiopulmonary bypass

Grubhofer G, Lassnigg AM, Schneider B, Rajek MA, Pernerstorfer T, Hiesmayr MJ (1998) Ann Thorac Surg 65:653–657; discussion 658

Zielsetzung, Fragestellung. Untersuchungen der Wirksamkeit der zerebralen Autoregulation während moderat hypothermem kardiopulmonalen Bypass.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Es wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen, die einer elektiven Bypassoperation unterzogen wurden. Es wurde hypothermer Bypass mit 29°C und alpha-stat-CO₂-Management durchgeführt. Veränderungen im zerebralen Blutfluss wurden mittels Unterschieden der Sauerstoffsättigung in arteriellem und jugularvenösem Blut errechnet. Durch Gabe von Phenylephrin wurde der mittlere arterielle Perfusionsdruck auf bis zu 200% des Ausgangswertes erhöht und die Veränderungen im zerebralen Blutfluss wurden gemessen.

Statistische Verfahren. Gepaarter Student-t-Test und Wilcoxon-Rangsummentest.

Resultate. Verdopplungen des zerebralen Perfusionsdrucks (von 47 auf 93 mmHg) erhöhte die Sauerstoffsättigung im jugularvenösen Blut um 4,9%, was einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses um 19,9% entsprach.

Schlussfolgerungen. Die Autoren schließen, dass die zerebrale Autoregulation während moderater Hypothermie am kardiopulmonalen Bypass eingeschränkt ist. Weiterhin wird geschlossen, dass Phenylephrin eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses bewirkt und somit postoperativ einer neurologischen Dysfunktion vorbeugen kann. Dies sei besonders in Patienten mit niedriger Sauerstoffsättigung im jugularvenösen Blut der Fall.

Klassifizierung: 3.

Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure

Urzua J, Troncoso S, Buggedo G, Canessa R, Munoz H, Lema G, Valdivieso A, Irarrazaval M, Moran S, Meneses G (1992) J Cardiothorac Vasc Anesth 6:299–303

Zielsetzung/Fragestellung. Die Studie untersucht den Zusammenhang zwischen intra- und postoperativer Nierenfunktion und dem mittleren arteriellen Perfusionsdruck während kardiopulmonalem Bypass.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Es wurden 21 Patienten, die einer routinemäßigen Bypassoperation unterzogen wurden, in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine normale präoperative Nierenfunktion, gekennzeichnet durch eine Kreatininclearance über 70 ml/min. Die Patienten wurden randomisiert in eine Gruppe, bei der kardiopulmonaler Bypass routinemäßig verwendet wurde und eine Gruppe, bei der der mittlere arterielle Perfusionsdruck auf über 70 mmHg durch Anwendung von Phenylephrin erhöht wurde. Die Körpertemperatur betrug 25 °C während des Bypasses. Prä-, intra- und postoperativ wurden im Plasma und Urin, Kreatinin, Natrium, Kalium und Osmolalität gemessen und es wurden die Kreatinin-, Osmolalitäts- und freie Wasserclearances sowie die Natriumexkretionsfraktion errechnet.

Statistische Verfahren. ANOVA mit Fisher-Exakttest oder Scheffe-Test, gepaarte oder ungepaarte t-Tests.

Resultate. Plasmakreatinin blieb bei allen Patienten unverändert. Während die Kreatininclearance bei den Routinepatienten während kardiopulmonalem Bypass abfiel, stieg sie durch die Behandlung mit Phenylephrin an. In der postoperativen Phase war kein Unterschied in der Kreatininclearance zu messen. Intraoperativ bestand ein direkter Zusammenhang zwischen Kreatininclearance und Perfusionsdruck. Dieser Zusammenhang war postoperativ nicht messbar. Die postoperative Nierenfunktion war bei allen Patienten normal.

Schlussfolgerungen. Hypothermer, kardiopulmonaler Bypass beeinflusst die postoperative Nierenfunktion von Patienten mit präoperativ normaler Nierenfunktion nicht. Eine Erhöhung des arteriellen Perfusionsdrucks änderte nichts an dieser Tatsache.

Klassifizierung: 2.

■ Zusammenfassung

Es gibt keine definitiven Aussagen über den optimalen Perfusionsdruck oder optimalen Fluss während des CPB. Die Angaben zum Perfusionsdruck variieren und liegen in der Regel zwischen 50 und 70 mmHg. Zusammenhänge zwischen arteriellem Perfusionsdruck und der Funktion verschiedener Organe (z.B. Hirn oder Niere) konnten nicht reproduzierbar aufgezeigt werden. Es scheint, dass Subgruppen, insbesondere ältere Patienten, empfindlicher auf Veränderungen im Druckmanagement reagieren, was sich in Veränderungen der kognitiven Funktion manifestiert.

Aufgrund der Heterogenität der Patientenkollektive, die Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine unterzogen werden, und der Vielfalt von Faktoren, die die Organfunktionen während und nach kardiopulmonalem Bypass beeinflussen, ist die Angabe eines optimalen Perfusionsdruckes z. Z. nicht möglich. Obwohl aufgrund von Evidence-based-medicine-Kriterien z. Z. keine definitive Aussage zu diesem Fragenkomplex möglich ist, erscheint das Konzept der jugularvenösen Sauerstoffsättigung und des kontinuierlichen EEG-Monitorings als sinnvoll zur Prävention von neurologischen Komplikationen unter kardiopulmonalem Bypass.

Sollte eine selektive Hirnperfusion bei allen operativen Eingriffen im Herz-Kreislauf-Stillstand durchgeführt werden?

M. KEMPER, C. SCHLENSAK, J. MARTIN

■ Einleitung (zu den Fragen 44 und 45)

Die tiefe Hypothermie wird routinemäßig zum Schutz des Gehirns bei Operationen im Herz-Kreislauf-Stillstand eingesetzt. Trotz des routinemäßigen Einsatzes ist der hypotherme Kreislaufstillstand mit der Gefahr verbunden, schwere neurologische Komplikationen zu verursachen. Das Ausmaß der neurologischen Komplikationen steht im direkten Zusammenhang mit der Dauer des Kreislaufstillstandes. Experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass ein Kreislaufstillstand von mehr als 45–60 Minuten zu erheblichen Hirnschädigungen führen kann. Die Dauer des Kreislaufstillstandes übersteigt bei komplizierten Eingriffen teilweise 60 Minuten. Um die negativen Auswirkungen des Kreislaufstillstandes zu verringern, wurden neben der tiefen Hypothermie zusätzliche Protektionsverfahren entwickelt. Diese Verfahren beinhalten eine zusätzliche Perfusion des Gehirns mit kaltem Blut und variieren in der Richtung der Perfusion, dem Perfusionsdruck und dem Perfusionsvolumen.

■ Literatur zur Frage

Antegrade selective cerebral perfusion in operations on the proximal thoracic aorta

Dossche KM, Schepens MAA, Morshuis WJ, Muysoms FE, Langemeijer JJ, Vermeulen FEE (1999) Ann Thorac Surg 67:1904–1910

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Frage, ob die selektive Hirnperfusion bei Operationen mit hypothermem Kreislaufstillstand die Letalität und das Auftreten von neurologischen Komplikationen beeinflussen kann.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie mit Einteilung von 106 Patienten in 2 Gruppen:

- Gruppe I (n = 37): einseitige, antegrade, selektive Hirnperfusion,
- Gruppe II (n = 69): bishärische, antegrade, selektive Hirnperfusion.

Patientenkollektiv. Eingeschlossen wurden Patienten mit Aneurysmata der Aorta ascendens, des Aortenbogens und der Aorta descendens sowie Patienten mit Aortendissektion. Die Operationen wurden auf elektiver Basis oder als Notfalleingriff durchgeführt.

Bestimmte Parameter: Sterblichkeitsrate, Auftreten von neurologischen Komplikationen (transiente neurologische Dysfunktion und permanente neurologische Schädigungen).

Die Dauer der selektiven Hirnperfusion (entspricht der Dauer des Kreislaufstillstandes) betrug im Mittel $50,5 \pm 20,5$ min.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, Fisher-Exakttest, multivariate logistische Regressionsanalyse.

Resultate. Die Krankenhausletalität betrug 8,5%. Die Sterblichkeitsrate war in der Gruppe mit unilateraler, antegrader Perfusion signifikant höher als in der Gruppe mit bishärischer, antegrader Perfusion. Präoperative, hämodynamische Instabilität sowie ein Zugang über eine linke Thorakotomie waren unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von permanenten, neurologischen Komplikationen.

Schlussfolgerungen. Die Untersucher ziehen die Schlussfolgerung, dass die Sterblichkeitsrate nach Operationen mit Herz-Kreislauf-Stillstand von der Technik der antegraden, selektiven Hirnperfusion beeinflusst wird. Die Dauer der antegraden, selektiven Hirnperfusion hat keinen Einfluss auf das Auftreten neurologischer Komplikationen.

Klassifizierung: 3.

Antegrade cerebral perfusion with cold blood: a 13-year experience

Bachet J, Guilmet D, Goudot B, Dreyfus GD, Delentdecker P, Brodaty D, Dubois C (1999) Ann Thorac Surg 67:1874–1878

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Frage, ob die selektive, antegrade Hirnperfusion bei Operationen mit hypothermen Kreislaufstillstand die Letalität und das Auftreten von neurologischen Komplikationen beeinflussen kann.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie mit Einschluss von 171 Patienten (Durchschnittsalter: $56,5 \pm 17$ Jahre), bei denen ein Aortenbogensersatz mit selektiver, bilateraler, antegrader Hirnperfusion durchgeführt wurde.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten mit Aneurysmata der Aorta ascendens und des Aortenbogens sowie Patienten mit Aortendissektionen. 122 Patienten (71,3%) wurden elektiv, 49 Patienten (28,6%) wurden notfallmäßig operiert.

Bestimmte Parameter: Sterblichkeitsrate, Auftreten von neurologischen Komplikationen.

Die Dauer der selektiven Hirnperfusion betrug im Mittel 50,5 min (15–90 min), Dauer des Kreislaufstillstandes 32 min (10–57 min).

Statistische Verfahren. Student-t-Test, t-Test für gleiche und ungleiche Varianzen.

Resultate. Die Krankenhausletalität betrug 16,9%. 32 Patienten (12,8%) entwickelten neurologische Komplikationen. Die Sterblichkeitsrate war bei Patienten mit einem Operationsalter von über 60 Jahren signifikant höher als bei jüngeren Patienten. Die Dauer des Kreislaufstillstandes und der extrakorporalen Zirkulation hatte keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis.

Schlussfolgerungen. Aus dem Vergleich zu bisher veröffentlichten Studienergebnissen nach Aortenbogensersatz im hypothermen Kreislaufstillstand ziehen die Untersucher die Schlussfolgerung, dass die antegrade, selektive Hirnperfusion eine effektive Methode der Hirnprotektion bei Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand darstellt.

Anmerkung. Die Schlussfolgerung basiert auf einem historischen Vergleich der klinischen Parameter von Patientengruppen mit retrograder Hirnperfusion und Patientengruppen ohne selektive Hirnperfusion.

Klassifizierung: 3.

Retrograde cerebral perfusion versus selective cerebral perfusion as evaluated by cerebral oxygen saturation during aortic arch reconstruction

Higami T, Kozawa S, Asada T, Obo H, Gan K, Iwahashi K, Nohara H (1999) Ann Thorac Surg 67:1091–1096

Zielsetzung/Fragestellung. Es war das Ziel der Studie, das protektive Potential von selektiver, retrograder Hirnperfusion und von selektiver, antegrader Hirnperfusion zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie mit Einteilung von 92 Patienten in 2 Arbeitsgruppen:

Gruppe I (n = 40): selektive, retrograde Hirnperfusion,

Gruppe II (n = 52): bihemisphärische, selektive, antegrade Hirnperfusion.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten mit Aneurysma der Aorta thoracalis sowie Patienten mit Aortendissektion zum elektiven Aortenbogensersatz.

Bestimmte Parameter: Zerebrovaskuläre Sauerstoffsättigung, Auftreten von neurologischen Komplikationen.

Die demografischen Daten der Patientengruppen waren identisch. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Dauer des kardioplegen Herzstillstandes waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Dauer der Hirnperfusion war in der Gruppe mit antegrader Perfusion signifikant länger als in der Gruppe mit retrograder Perfusion.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, t-Test für gleiche und ungleiche Varianzen.

Resultate. Die zerebrovaskulären Sauerstoffsättigung (rSO_2) war vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) in beiden Gruppen gleich. Mit Beginn des hypothermen Kreislaufstillstandes nahm die rSO_2 in beiden Gruppen ab. Mit Start der selektiven Hirnperfusion konnte die rSO_2 in der Gruppe mit antegrader Perfusion wieder den Ausgangswert erreichen, während die rSO_2 in der Gruppe mit retrograder Perfusion weiter absank. Die klinischen Ergebnisse waren in beiden Gruppen gleich.

Schlussfolgerung. Ein Absinken der zerebrovaskulären Sauerstoffsättigung mit Beginn des hypothermen Kreislaufstillstandes kann durch selektive, bi-hemisphärische, antegrade Hirnperfusion verhindert werden.

Anmerkung. Klinische Parameter werden nicht berücksichtigt. Es bleibt offen, ob das Absinken der zerebrovaskulären Sauerstoffsättigung mit Beginn des hypothermen Kreislaufstillstandes von klinischer Relevanz ist.

Klassifizierung: 3.

Experience with antegrade bihemispheric cerebral perfusion in aortic arch operations

Veeragandham RS, Hamilton IN, O'Connor C, Rizzo V, Najafi H (1998)
Ann Thorac Surg 66:493–499

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Frage, ob die selektive, antegrade Hirnperfusion bei Operationen mit hypothermem Kreislaufstillstand die Letalität und das Auftreten von neurologischen Komplikationen beeinflussen kann.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie mit Einschluss von 20 Patienten, bei denen ein Aortenbogensersatz im hypothermen Kreislaufstillstand mit selektiver, bihemisphärischer, antegrader Hirnperfusion durchgeführt wurde. Vergleich zu bisher veröffentlichten Studienergebnissen mit hypothermen Kreislaufstillstand und retrograder, selektiver Hirnperfusion.

Patientenkollektiv: Eingeschlossen wurden Patienten mit Aneurysma der Aorta thoracalis sowie Patienten mit Aortendissektion zum elektiven und notfallmäßigen Aortenbogensersatz.

Bestimmte Parameter: Sterblichkeitsrate, Auftreten neurologischer Komplikationen.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, t-Test für gleiche und ungleiche Varianzen.

Resultate. Es gab keine Krankenhausletalität. Ein Patient (5%) entwickelte neurologische Komplikationen.

Schlussfolgerungen. Die Untersucher ziehen die Schlussfolgerung, dass die antegrade, selektive Hirnperfusion die effektivste Methode der Hirnprotektion bei Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand darstellt.

Anmerkung. Die Schlussfolgerung basiert auf einem historischen Vergleich der klinischen Parameter von Patientengruppen mit retrograder Hirnperfusion und Patientengruppen ohne selektive Hirnperfusion.

Klassifizierung: 3.

Surgical treatment of aortic arch aneurysms in profound hypothermia and circulatory arrest

Grabenwöger M, Ehrlich M, Cartes-Zumelzu F, Mittelböck M, Weigel G, Laufer G, Wolner E, Havel M (1997) Ann Thorac Surg 64:1067–1071

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Studie war es, die Häufigkeit von Komplikationen bei Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand zu bestimmen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Retrospektive Studie mit Einschluss von 105 Patienten, bei denen ein Aortenbogensersatz im hypothermen Kreislaufstillstand (Rektaltemperatur 18 °C) durchgeführt wurde. Bei 19 Patienten wurde zusätzlich eine selektive, retrograde Hirnperfusion durchgeführt.

Patientenkollektiv. Eingeschlossen wurden Patienten mit Aneurysma der Aorta thoracalis sowie Patienten mit Aortendissektion zum elektiven und notfallmäßigen Aortenbogensersatz.

Bestimmte Parameter: Sterblichkeitsrate, Auftreten von neurologischen Komplikationen.

Statistische Verfahren. chi-quadrat-Test, multivariante, logistische Regressionsanalyse.

Resultate. Die Krankenhausletalität betrug 19%. Die Sterblichkeitsrate war bei Patienten mit einem Operationsalter von über 60 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten als auch bei Patienten, die unter Notfallbedingungen operiert worden waren, signifikant höher. Die Dauer des Kreislaufstillstandes (im Mittel 31 min) und der extrakorporalen Zirkulation hatte keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis.

Schlussfolgerungen. Die Sterblichkeitsrate und das Auftreten von neurologischen Komplikationen korrelierten mit dem Operationsalter. Die klinischen Ergebnisse nach Eingriffen mit retrograder Hirnperfusion deuten auf eine verbesserte Hirnprotektion im Vergleich zu konventionellen Verfahren hin. Ein signifikanter Unterschied konnte wegen der geringen Fallzahl in der Patientengruppe mit retrograder Hirnperfusion nicht ermittelt werden.

Klassifizierung: 3.

Comparative experimental study of cerebral protection during aortic arch reconstruction

Sakurada T, Kazui T, Tanaka H, Komatsu S (1996) Ann Thorac Surg 61:1348–1354

Zielsetzung/Fragestellung. Es war das Ziel der Studie, das protektive Potenzial von hypothermem Kreislaufstillstand mit und ohne selektive Hirnperfusion zu vergleichen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Tierexperimentelle Studie mit Einteilung von 19 Hunden in 3 Gruppen:

Gruppe I (n=8): hypothermer Kreislaufstillstand mit selektiver, retrograder Hirnperfusion.

Gruppe II (n=6): hypothermer Kreislaufstillstand mit selektiver, antegrader Hirnperfusion.

Gruppe III (n=5): hypothermer Kreislaufstillstand ohne selektive Hirnperfusion.

Der hypotherme Kreislaufstillstand wurde für 90 min (20 °C Hirntemperatur) aufrechterhalten.

Bestimmte Parameter: Somatosensorische evozierte Potenziale (SEP), zerebraler Wassergehalt, Blutlaktat- und Blutglykogengehalt, zerebraler Sauerstoffverbrauch, zerebraler Blutfluss, ATP-Gehalt von Hirngewebe.

Statistische Verfahren. Wilcoxon-Rangsummentest für 2 Proben, Mann-Whitney-U-Test

Resultate. Mit Beginn des hypothermen Kreislaufstillstandes waren die evozierten Potenziale (SEP) in der Gruppe ohne selektive Hirnperfusion und in der Gruppe mit selektiver, retrograder Hirnperfusion nicht mehr auslös-

bar. In der Gruppe mit selektiver, antegrader Hirnperfusion waren die SEP auch während des hypothermen Kreislaufstillstandes auslösbar. Eine vollständige Erholung der SEP konnte nur in der Gruppe mit selektiver, antegrader Hirnperfusion erreicht werden.

In Bezug auf den regionalen Blutfluss, den Sauerstoffverbrauch und den ATP-Gehalt gab es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede. Der zerebrale Blutfluss war während der selektiven, antegraden Hirnperfusion signifikant ($p < 0,01$) besser, als während der selektiven, retrograden Hirnperfusion.

Schlussfolgerungen. Die Untersucher ziehen die Schlussfolgerung, dass die antegrade, selektive Hirnperfusion die effektivste Methode der Hirnprotektion bei Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand darstellt.

Klassifizierung: 4.

■ Zusammenfassung

Der Herz-Kreislauf-Stillstand wird routinemäßig bei Operationen, die die Aorta ascendens und den Aortenbogen einbeziehen, durchgeführt, wenn ein Ausklemmen der Aorta mit Perfusion von Herz und Körperkreislauf nicht möglich ist. Die am häufigsten verwendeten Hirnprotektionsverfahren sind die tiefe Hypothermie, die tiefe Hypothermie mit selektiver, antegrader Hirnperfusion und die tiefe Hypothermie mit selektiver, retrograder Hirnperfusion. In der Literatur existiert eine Vielzahl von klinischen Studien, welche die einzelnen Protektionsverfahren bezüglich ihrer Wirksamkeit untersuchen. Bei diesen Studien handelt es sich ausnahmslos um retrospektive Untersuchungen, die einen direkten Vergleich der 3 Hirnprotektionsverfahren nicht zulassen. Neurologische Ereignisse sind in diesen retrospektiven Studien bisher nicht ausreichend beurteilt worden. Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien deuten auf eine verbesserte Hirnprotektion durch antegrade Hirnperfusion im Vergleich zu den übrigen Perfusionsverfahren auf der Basis von evozierten Potenzialen hin.

Obwohl es keine prospektiven, randomisierten klinischen Studien gibt, die die einzelnen Protektionsverfahren bezüglich ihrer Wirksamkeit vergleichen, bewertet die Mehrheit der Untersucher die tiefe Hypothermie mit selektiver, antegrader Hirnperfusion als Protektionsverfahren der Wahl. Diese Beurteilung beruht in erster Linie auf Erfahrungswerten und auf den Ergebnissen experimenteller Studien.

Die z. Z. in den herzchirurgischen Zentren verwendeten Verfahren zur Hirnprotektion bei Operationen im Herz-Kreislauf-Stillstand basieren in erster Linie auf Erfahrungswerten. Es existieren z. Z. keine wissenschaftlich und statistisch stichhaltigen Untersuchungen auf der Basis von „evidence based medicine“. Es ist daher notwendig, prospektive, randomisierte Studien mit großer Fallzahl durchzuführen, um das optimale Verfahren zur Hirnprotektion bei Operationen im Herz-Kreislauf-Stillstand definieren zu können.

Wie sollte die selektive Hirnperfusion durchgeführt werden?

M. KEMPER, C. SCHLENSAK, J. MARTIN

- **Einleitung** (s. Frage 44)
- **Zusammenfassung** (s. Frage 44)

Kapitel 5: Dokumentation, Qualitätssicherung und Personal

Vorsitz: M. Heiermann

Ist eine automatische Datenerfassung der extrakorporalen Zirkulation sinnvoll, und welche Parameter sollten erfasst werden?

M. HEIERMANN, C. VICOL

■ **Einleitung**

Während des Einsatzes der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) entstehen viele Biosignale bzw. Daten von der Herz-Lungen-Maschine (HLM) wie z. B. elektrokardiografische Informationen (EKG), verschiedene Druckparameter (arterieller/zentralvenöser Blutdruck), verschiedene Körpertemperaturen sowie maschinenseits verschiedene Fluss- und Druckparameter. Diese Informationen, die zur Überwachung und Aufrechterhaltung der Vitalparameter des Patienten notwendig sind, liegen in der Regel auch in digitaler Form vor.

Die Dokumentation der Patientendaten während eines Eingriffs mit HLM obliegt in der Regel dem Anästhesisten und dem Kardiotechniker. Diese Dokumentationstätigkeit findet in der Bundesrepublik Deutschland in zwei Drittel der Fälle ganz und ein Drittel der Fälle teilweise handschriftlich statt (Umfrage der Arbeitsgemeinschaft für extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung). Ihre Aufgabe ist, in einem vorgegebenen Zeitraster eine von Klinik zu Klinik verschiedene, umfangreiche Anzahl von Parametern zu dokumentieren. Die Anzahl der Parameter ist theoretisch nach oben hin nicht begrenzt. Daraus resultiert, dass ein nicht unerheblicher Teil der Überwachungszeit im OP mit Dokumentationsaufgaben ausgefüllt wird. Bei Ereignissen vor, während und nach der extrakorporalen Zirkulation wird bei einer manuellen Dokumentation in erster Linie zunächst der Patient betreut, die Dokumentation erfolgt dann zeitversetzt und damit möglicherweise nicht korrekt.

Sowohl seitens der Industrie als auch der herzchirurgischen Kliniken bestehen vielfältige Bemühungen, dieses Problem zu beseitigen und mit Hilfe moderner Technik automatisierte Dokumentationsverfahren einzuführen.

Die Durchsicht der Literatur soll aufzeigen, ob eine automatisierte Datenerfassung generell sinnvoll ist und welche Parameter bei Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine erfasst werden sollten.

■ Literatur zur Frage

Microcomputer-based automatic regulation of extracorporeal circulation: a trial for the application of fuzzy inference

Anbe J, Tobi T, Nakajima H, Akasaka T, Okinaga K (1992) Artif Organs 16 (5):532–538

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung eines durch Fuzzy-Logik gesteuerten Automationssystems für die Herz-Lungen-Maschine mit 192 Regeln (Fuzzy-Logik: anders als bei dualen Systemen [0 oder 1] kann hier der Prozesswert jede beliebige Zahl zwischen 0 und 1 annehmen und somit auch beispielsweise Tendenzen bewerten; die Fuzzy-Logik ist ein Instrument der „künstlichen Intelligenz“).

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: „Vergleichsstudie“ (Kinder-Herz-OPs; experimentelle OPs bei Hunden);

Patientenkollektiv: 13 konventionelle OP's bei Kindern mit HLM; 7 experimentelle OP's bei Hunden mit Fuzzy-Logik-HLM;

Parameter: Prozentuale Änderung des arteriellen Blutdrucks nach Bypassbeginn und prozentuale Änderung des diastolischen PA-Druckes während des Bypasses. Automatisch erfasste EKZ-Parameter: EKG, art. Blutdruck, ZVD, PA-Druck, Ösophageal- und Rektaltemperatur, art. Liniendruck, Reservoirhöhe, venöse Okklusion, Pumpenfluss.

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Keine signifikanten Differenzen in der Dauer der EKZ; keine signifikanten Differenzen der Änderung der hämodynamischen Parameter (art. Blutdruck, diastolischer PA-Druck) im konventionellen vs. experimentellen Arm.

Schlussfolgerungen. Die Fuzzy-Logik-gesteuerte Anwendung der extrakorporalen Zirkulation ist eine sichere Anwendung; sie zeigt einen Vorteil im Vergleich mit den konventionellen statischen Modellen der EKZ.

Anmerkung. Kleine Studiengruppen ohne Vergleichbarkeit (Kinder vs. Hunde).

Klassifizierung: 4.

**Mathematical modelling of extracorporeal circulation:
simulation of different perfusion regimens**

Bauernschmitt R, Naujokat E, Mehmanesh H, Schulz S, Vahl CE, Hagl S, Lange R (1999) Perfusion 14 (5):321–330

Zielsetzung/Fragestellung. Simulation verschiedener EKZ-Fluss-Modelle und deren Einfluss auf den art. Blutdruck, den Säure-Basen-Haushalt und den O₂-Verbrauch.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Transferierung eines modifizierten 128-Ast-Modells des art. Stromgebietes (nach Avolio) in ein mathematisches Modell ohne Berücksichtigung des Einflusses des venösen Blutvolumens. Festlegung von Kenngrößen (HZV, Hkt, Temperatur, Größe, Gewicht, Blutvolumen, Kapillarleck).

Vier Flussmodelle: a) „Low-flow“, pulsatil, pH-stat; b) „low-flow“, pulsatil, α -stat; c) „high-flow“, pulsatil, α -stat; d) „high-flow“, nicht pulsatil, α -stat.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben

Resultate. Je nach Perfusionsregime ändern sich die Blutvolumina, der Blutfluss, der Organwiderstand und die venöse O₂-Sättigung in Gehirn, Nieren, Intestinum, Muskulatur und Haut.

Schlussfolgerungen. Die optimale Perfusion ist in diesem Modell nicht darstellbar. Die Organperfusion, die Hämodynamik und der O₂-Verbrauch ist gut darstellbar. Für die Optimierung des Modells fehlt die Berücksichtigung verschiedener Parameter, so z.B. das venöse Stromgebiet, metabolische Prozesse, Organfunktionen sowie die hormonelle Beeinflussung der EKZ.

Anmerkung. Basisarbeit für die virtuelle EKZ.

Klassifizierung: 4.

A computerized control system for cardiopulmonary bypass

Beppu T, Imai Y, Fukui Y (1995) J Thorac Cardiovasc Surg
109 (3):428–438

Zielsetzung/Fragestellung. Bericht über die klinische Anwendung eines computergestützten Pumpenkontrollsystem der Herz-Lungen-Maschine für Herzoperationen (bei Kindern) mit 4 Steueralgorithm (art. Pumpe, venöse Abnahmepumpe, Blutreservoirlevel, venöse Okklusion).

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Vergleichsstudie;

Patientenkollektiv: 15 konventionelle/15 automatisch gesteuerte Anwendungen der EKZ bei Routinekinderherzoperationen (VSD/Fallot);

Parameter: Bypasszeit, Aortenabklemmzeit, Flüssigkeitsbedarf, Katecholaminbedarf, postop. Labor (automatisch erfasst).

Statistische Verfahren. Student-t-Test.

Resultate. Bis auf die Bypasszeit bei den VSD-Operationen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Parametern.

Die jeweils geplanten EKZ-Verfahren konnten ohne Verfahrenswechsel (automatisch → manuell) durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen. Der Einsatz computergesteuerter Pumpen in der Anwendung der EKZ erscheint von Nutzen für die Patientensicherheit; er ist vergleichbar mit der manuellen Steuerung durch einen erfahrenen Kardiotechniker. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines extrem hohen ZVD oder eines Airblockes sind minimiert. Insbesondere erscheint die Anwendung bei Kinderherzoperationen sinnvoll, weil die Volumenzufuhr (kristalloide Flüssigkeiten) minimiert werden kann.

Anmerkung: Grundlagenarbeit für einen EKZ-Simulator.

Klassifizierung: 3.

Automatic data collection for cardiopulmonary bypass

Berg E, Knudsen N (1988) Perfusion 3 (4):263–270

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung eines Computersystems zur digitalen Erfassung von EKZ-Daten als Alternative zur konventionellen (handgeschriebenen) EKZ-Dokumentation.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Datenerfassung mit einem Standard-PC mit 5 RS232-Ports sowie einem Analog-Digital-Wandler mit 16 Kanälen. Maximale Aufzeichnungsfrequenz=100 Hz. Die Datensicherung erfolgt in einem Datenbanksystem.

Parameter: pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, BE, O₂Sat, Kalium, Natrium, Hb, arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, EKG, Liniendruck arteriell und venös, venöser Blutdruck, Blutfluss, Nasopharyngealtemperatur, Hauttemperatur, Rektaltemperatur.

Statistische Verfahren. Keine Verfahren beschrieben.

Resultate. Die festgelegten Parameter (variable und feste) können in Echtzeit aufgezeichnet werden. Die EKZ-Daten können als detailliertes Bypassprotokoll oder als grafisches Chart ausgedruckt werden.

Schlussfolgerungen. Die automatische Datenerfassung erlaubt dem Kardiotechniker, sich intensiver dem Einsatz der EKZ und damit auch der Patientensicherheit zu widmen. Die automatische Datenerfassung kann auch zur Auswertung der EKZ dienen.

Klassifizierung: 3.

Automatic data collection and feed-back processing during cardiopulmonary bypass: a more physiologic approach of a patient under artificial ventilation and circulation

Cham B, Welch W, Janssens WE, Van Houwe R, Steemans M (1985)
Life Support Systems 3 (1):218–222

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung eines Computersystems zur Unterstützung des Kardiotechnikers bei dem Routineeinsatz der EKZ.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Datenerfassung mit einem Standard-PC, Präbypassdateneingabe für die Primingzusammensetzung, Echtzeiterfassung der Bypassdaten, Labordatenübernahme, Kontrollroutinen für HLM-Komponenten.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Nach mehrjähriger Anwendung und Erfahrung erscheint der Einsatz dieses PC-Systems folgende Aufgaben zu ermöglichen: a) ein Informationspooling, b) die Möglichkeit, verschiedene Auswertungen/Studien anhand der Bypassdaten durchzuführen, c) die Möglichkeit, die HLM optimal auf den Patienten abzustimmen, d) die Möglichkeit, folgende HLM-Komponenten als Feedbackschleifen zu steuern: Pumpengeschwindigkeit, O₂-Fluss, Wärmetauscher, Leveldetektor, e) eine Leckage- und Okklusionskontrolle durchzuführen.

Schlussfolgerungen. Der Einsatz des PC-Systems unterstützt den Kardiotechniker in der Durchführung der EKZ. Durch die Präbypassdateneingabe kann eine Zusammensetzung des HLM-Primings empfohlen werden, mögliche respiratorische und metabolische Änderungen werden frühzeitig erkannt. Die Überwachung der HLM-Komponenten unterstützt den Kardiotechniker, mögliche technische Schwierigkeiten frühzeitig zu erkennen und zu beheben. Das PC-System kann auch dazu dienen, Szenarien für die Ausbildung von Kardiotechnikern abzubilden.

Klassifizierung: 4.

Computerized data collection in the operating room during coronary artery bypass surgery: a comparison to the hand-written anesthesia record

Hollenberg JP, Pirraglia PA, Williams-Russo P, Hartman GS, Gold JP, Yao FSE, Thomas SJ (1997) J Cardiothorac Vasc Anesth 11 (5):545–551

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Variabilität zwischen dem handgeschriebenem und dem computergestützten Anästhesieprotokoll, Evaluation eines möglichen Bias.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: prospektiv randomisierte Studie;

Patientenkollektiv: je 7 Patienten („low group“ ~ MAP 50–60 mmHg; „high group“ ~ MAP 80–100 mmHg) mit manueller/automatischer Protokollerstellung aus einer Kohorte von 248 Patienten;

Parameter: 745 Datenpaare des arteriellen A. radialis-Blutdruck (systolisch/diastolisch/Mitteldruck).

Statistische Verfahren. Paarvergleich.

Resultate. Signifikante Übereinstimmung der manuellen und automatisch erfassten Blutdruckwerte. Es besteht eine Verzerrung (Bias) bei der handschriftlichen Dokumentation niedriger Blutdruckwerte, da in diesen Phasen nicht im festgelegten Zeitintervall dokumentiert wurde.

Schlussfolgerungen. Die erwartete Variabilität von manueller und automatischer Datenerfassung wurde nicht gefunden. Es besteht eine systematische Verzerrung bei der manuellen Dokumentation, sodass diese Daten für wissenschaftliche Zwecke nicht brauchbar sind.

Anmerkung. Statistisches Verfahren unklar, geringe Zahl der untersuchten Patienten trotz großer Kohorte.

Klassifizierung: 3.

The design and use of a charting system for automatic record keeping during extracorporeal circulation

Oomen J, Van Dalen A, Bos E, De Jong D (1985) Med Progr Technol 10 (4):239–247

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung eines PC-Systems zur automatischen Datenerfassung bei Operationen mit extrakorporaler Zirkulation.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: PC-System mit einem 16-Kanal-12-Bit-Analog-Digital-Wandler, einem RS232-Interface für digitalen Input. Erfasste EKZ-Parameter: Blutfluss, Bluttemperatur, Nasopharyngealtemperatur, Rektaltemperatur, O₂-Fluss, CO₂-Fluss, art. Liniendruck, paO₂, AP, CVP, LAP, Kardioplegiezeit, Aortenabklemmzeit.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Nach 2 Jahren Erfahrung wird von einer einfach zu bedienenden und zuverlässigen Applikation berichtet. Das Datenprotokoll ist übersichtlicher und genauer in der Dokumentation, was ein Vergleich von simultaner automatischer und manueller Datenerfassung zeigt.

Schlussfolgerungen. Das PC-System zur automatischen Datenerfassung bei Eingriffen mit EKZ ist ein effizientes und präzises Dokumentationsmittel. Die Patientenversorgung wird verbessert durch präzise Informationen, der Kardiotechniker wird von der zeitraubenden manuellen Dokumentation befreit.

Klassifizierung: 4.

Automated data collection and presentation in the operation room

Oomen J, Bos E, Wijers M, van Dalen A, Schuurbijs J (1989) Med Progr Technol 14:81–88

Zielsetzung/Fragestellung. Integration eines Datenerfassungssystems für die extrakorporale Zirkulation und eines Anästhesiedatenerfassungssystems in einem OP-Datensystem.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Verbindung von DOS-basierten Einzelplatz-PCs der HLM-Daten und Anästhesiedaten zu einem OP-Informationssystem über ein Netzwerk (Ethernet) auf Basis von Pascal-Routinen.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Keine beschrieben.

Schlussfolgerungen. Das vorgestellte OP-Informationssystem erfasst sicher und zuverlässig Patienten und HLM-Daten in einem Informationssystem. Die Programmführung ist einfach, die Datenausgabe (Druck) ist konfigurierbar.

Anmerkung. Die erfassten EKZ-Parameter werden nicht beschrieben.

Klassifizierung: 4.

Automation of cardiopulmonary bypass data collection

Riley JB, Hurdle MB, Winn BA, Wagoner PA (1985) J Extracorpor Technol 17 (1):7–12

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung eines PC-Systems zur automatischen Datenerfassung bei Operationen mit extrakorporaler Zirkulation

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Nicht näher spezifiziertes PC-System mit analogem Signaleingang. Parameter: Blutfluss, Gasfluss, FiO_2 , pCO_2 (Atemwege), SaO_2 , SvO_2 , paO_2 , pvO_2 , paCO_2 , pvCO_2 , Hkt, art. Liniendruck, AP, CVP, Reservoirlevel. Insgesamt 21 Parameter können aus dem Dateninput berechnet werden; Kategorien: Hämodynamik, O_2 -Transport, CO_2 -Transport, Wärmetransport.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Problemlose Anwendung, benutzerdefinierte Datenmanipulation und Ausdruck.

Schlussfolgerungen. Die automatische Datenerfassung von EKZ-Daten ist ein sehr nützliches Werkzeug zur Diagnostik und Interpretation von EKZ-Daten. Sie erlaubt dem Kardiotechniker, seine Aufmerksamkeit auf die EKZ-Anwendung zu fokussieren. Die Autoren sehen durch die zahlreichen erfassten und auf dem Monitor dargestellten Daten die Gefahr der Verwirrung bzw. Ablenkung des Kardiotechnikers.

Klassifizierung: 4.

A fax-back oxygenator-perfusionist clinical performance data collection and statistical analysis method

Riley JB, Berryessa RG, Justison GA, Nolan KM, Hoerr HR (1998) J Extracorpor Technol 30 (3):140–145

Zielsetzung/Fragestellung. Oxygenatorperformance als klinikinternes „benchmarking“.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektive Studie an 3 Herzzentren, Faxrücklauf der Messwerte;

Patientenkollektiv: nicht benannt;

Parameter: 18 EKZ-Parameter, v. a. Oxygenatorparameter.

Statistische Verfahren. Ein-Weg-Varianz-Analyse; lineare Regression für abhängige Variablen.

Resultate. Die O₂-Übertragungsrate der Oxygenatoren variiert z. T. signifikant sowohl zwischen den Oxygenatoren als auch zwischen den Zentren. Die Herz-zentren können so einfach die Oxygenatorperformance kontrollieren.

Schlussfolgerungen. Die Methode des Faxrücklaufes und der statistischen Auswertung ermöglicht ein einfaches „benchmarking“ auch anderer EKZ-Parameter.

Anmerkung. Externe Qualitätskontrolle eines Oxygenatorproduzenten.
Klassifizierung: 3.

The effect of electronic record keeping and transesophageal echocardiography on task distribution, workload, and vigilance during cardiac anesthesia

Weinger MB, Herndon OW, Gaba DM (1997) Anesthesiology
87 (1):144–155

Zielsetzung/Fragestellung. Ziel der Arbeit ist, die unterschiedliche Beeinflussung einer automatischen vs. manuellen Erfassung von Anästhesiedaten bei Eingriffen mit der EKZ auf die Arbeitsverteilung und die Arbeitsbelastung des Anästhesisten zu untersuchen. Es soll die Frage geklärt werden, ob die automatische Datenerfassung die Aufmerksamkeit des Anästhesisten verringert.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Prospektiv randomisierte Studie;

Patientenkollektiv: jeweils 10 Patienten mit manueller und automatischer Datenerfassung;

Parameter: 32 verschiedene Arbeitsprozesse (4 Kategorien: Prozedur/Observation/Einstellungen/Kommunikation) mit unterschiedlicher Wichtung; Beobachtung des ausführenden Anästhesisten durch eine Person; Routine-ACB-OP durch ein OP-Team.

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-Test (Aufmerksamkeit); lineare Regression + Newman-Keul-Test (Arbeitsbelastung); lineare Regression (Arbeitsdichte).

Resultate. Nach der Intubation des Patienten wird in der Gruppe „automatische Datenerfassung“ signifikant häufiger der Monitor betrachtet; sonst keine signifikanten Differenzen in der Arbeitsverteilung, Arbeitsbelastung und Aufmerksamkeit im Vergleich zur manuellen Datenerfassung.

Schlussfolgerungen. Die elektronische Datenerfassung der Patientendaten unterstützt die Durchführung der extrakorporalen Zirkulation. Sie führt

nicht zu einer Vernachlässigung der Aufmerksamkeit des Anästhesisten in der Durchführung der Narkose.

Anmerkung. Sehr wenige Patienten. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Kardiotechniker möglich.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

In den letzten 15 Jahren sind in der Literatur verschiedene Computersysteme beschrieben worden, die diese Dokumentationstätigkeit übernehmen.

Es gibt verschiedene Gründe, die EKZ-Daten auf elektronischen Massenspeichern zu sammeln und zu archivieren:

- a) Eine kontinuierliche, gleichmäßige und objektive Erfassung der EKZ-Daten in einem digitalen System dient der Patientendokumentation, die je nach nationalen Gesetzen oder Bestimmungen der Berufsverbände (z. B. Berufsordnung der Ärzte) verschieden umfangreich ist und auch verbindlichen Charakter haben kann;
- b) eine kontinuierliche, gleichmäßige und objektive Erfassung der EKZ-Daten dient sowohl einer internen als auch einer externen Qualitätssicherung;
- c) eine kontinuierliche, gleichmäßige und objektive Erfassung der EKZ-Daten kann für den Hersteller von HLM/HLM-Zubehör als externe Qualitätskontrolle wie auch als Basis für weitere Entwicklungen dienen;
- d) eine kontinuierliche, gleichmäßige und objektive Erfassung der EKZ-Daten unterstützt den Kardiotechniker in der Durchführung der EKZ.

Die Weltliteratur bestätigt die Unterstützung des Kardiotechnikers durch automatische Datenerfassungssysteme. Die Präbypasseingabe von Patientendaten kann die Primingzusammensetzung und Maschineneinstellungen unterstützen, durch automatisierte Kontrollroutinen können HLM-Komponenten (Oxygenator, Wärmetauscher, Blutreservoir, Pumpen) gesteuert werden. Es können Szenarien für Ausbildungszwecke generiert und nachgestellt werden. Die Kenntnisse der automatischen Datenerfassung haben zu der Entwicklung von mathematischen und experimentellen Modellen der extrakorporalen Zirkulation geführt, die wiederum das Verständnis des kardiopulmonalen Bypass verbessert und erweitert hat.

Die Anzahl der automatisch erfassbaren Parameter bei der extrakorporalen Zirkulation ist kaum limitierbar. Eine Begrenzung auf folgende Parameter scheint für die Dokumentation der EKZ-Anwendung ausreichend: Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, zentralvenöser Blutdruck, arterieller Liniendruck, Temperatur (rektal, ösophageal), Blutfluss, Gasfluss, FiO_2 , Urinausscheidung, Laborparameter (Hb, Hkt, pH, Na^+ , K^+ , BZ, paO_2 , paCO_2 , ACT), SaO_2 . Hieraus ergeben sich berechenbare Werte, die für die Anwendung der EKZ Bedeutung erlangen können, wie z. B. Hämodynamik-

parameter, Sauerstoffverbrauch und „base excess“. Ein Konsens über den Minimalstandard ist allerdings in der Literatur nicht zu finden.

Es besteht in der Literatur ein Konsens, dass die automatische Datenerfassung von EKZ-Daten sinnvoll ist und sowohl den Kardiotechniker als auch den Anästhesisten entlastet; sie dient vornehmlich der Patientensicherheit. Die freigesetzte Zeit kann auf die Anwendung der extrakorporalen Zirkulation fokussiert werden. Die Entwicklung von automatisierten Entscheidungshilfen für die Durchführung der extrakorporalen Zirkulation ist bereits in einem fortgeschrittenen Stadium; insbesondere sind Expertensysteme und Projekte der künstlichen Intelligenz vielversprechend. Es wird allerdings deutlich, dass für die mögliche „virtuelle“ Perfusion noch weitere detaillierte Kenntnisse der Einflussgrößen der extrakorporalen Zirkulation benötigt werden. Diese Entwicklung wird letztendlich auch Aufschluss darüber geben, welche EKZ-Daten und Patientensignale für eine ausreichend vollständige Patientendokumentation notwendig sind.

Welche Qualitätssicherungsverfahren für den EKZ-Einsatz sind notwendig?

M. HEIERMANN

■ Einleitung

Wie ist Qualität definiert? Qualität [1] ist die Gesamtheit von Merkmalswerten einer Einheit bezüglich ihrer Eignung, festgelegte und vorausgesetzte Erfordernisse zu erfüllen. So ist die Kontrolle und Sicherung von Qualität ein wesentlicher Bestandteil einer professionellen Leistungserbringung, sie unterscheidet den Profi vom Laien. Nachgewiesene Qualität und nachgewiesenes Qualitätsmanagement sind vertrauensbildende Maßnahmen bei Patienten und Kostenträgern. Insbesondere in den Zeiten verstärkter Ressourcenknappheiten muss ein besonderes Augenmerk auf die Qualität gelegt werden; die Unterschreitung eines Minimums an Qualität ist ethisch nicht vertretbar. Daher ist die Qualitätssicherung integraler Bestandteil ärztlichen Handelns, verschiedene Gesetze und Vorschriften regelt die ärztliche Qualitätssicherung [2]. Die Qualitätssicherung teilt sich formal in die interne und die externe Qualitätssicherung auf; die interne Qualitätssicherung erlaubt z. B. einen klinikinternen Vergleich, wogegen die externe Qualitätssicherung einen Vergleich verschiedener Kliniken erlaubt.

Die Anwendung der extrakorporalen Zirkulation birgt für den Patienten ein potentiell fatales Risiko. Daher werden an die Beteiligten und an die Geräte hohe qualitative Anforderungen gestellt. In der Literaturrecherche werden Qualitätssicherungsverfahren der extrakorporalen Zirkulation sowie Qualitätssicherungen in der Herzchirurgie evaluiert.

1. DIN EN ISO 8402

2. § 7a der Musterberufsordnung der Bundesärztekammer 1998; § 137a SGB V (4. Kapitel, 9. Abschnitt): Qualitätssicherung ärztlicher Leistungen im Krankenhaus: Sicherung der Qualität der Leistungserbringung; Curriculum Qualitätssicherung/Qualitätsmanagement 1996 – Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

■ Literatur zur Frage

The STS Cardiac Surgery National Database: an update

Clark RE (1995) Ann Thorac Surg 59 (6):1376–1381

Zielsetzung/Fragestellung. Darstellung der nationalen Datenbank (NDB) 1990–1994 hinsichtlich Wachstum, Trends und Risikoeinschätzung; Beschreibung neuer Features.

Material, Methoden, Intervention. Keine beschrieben.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Die Anzahl der partizipierenden Chirurgen hat sich in den letzten 4 Jahren mehr als verzehnfacht (120 → 1528); die Zahl der Krankenhäuser wuchs von 32 auf 706 (ca. 80% der Herzchirurgien in den USA). Es sind aktuell 520 000 Datensätze in der Datenbank. Der Einsatz einer Risikoanalyse zeigt, dass der Anteil der Low-risk-Patienten seit 1990 um 17% gesunken ist, wobei der Anteil der High-risk-Patienten seitdem um 5–20% gestiegen ist.

Schlussfolgerungen. Die Datensammlung einschließlich Risikostratifizierung dient vielen Zwecken. In der letzten Zeit haben diese Daten, insbesondere die Risikoanalyse, gegenüber den Kostenträgern die Bedeutung der Begleitrisiken hinsichtlich der individuellen Therapiekosten gezeigt. Die Risikostratifizierung sollte noch weiter verbessert werden, um die prädiktive Aussagekraft zu erhöhen.

Klassifizierung: 4.

The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium

Ferguson TB Jr, Dziuban SW Jr, Edwards FH, Eiken MC, Shroyer AL, Pairolero PC, Anderson RP, Grover FL (2000) Ann Thorac Surg 69 (3):680–691

Zielsetzung/Fragestellung. Nach 7 Jahren unveränderter Erfassung der herzchirurgischen Daten in der STS NDB (Society of Thoracic Surgeons National Data Base) wurden in einem dreijährigen Prozess umfangreiche Änderungen der Datenbank geplant. Die Mitglieder der NDB sollen über die Gründe und den Nutzen der Änderungen informiert, ein Ausblick in die Zukunft soll gegeben werden.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: In der alten NDB wurden einige Mängel identifiziert: a) ein Teil der 512 Items dokumentierten

nicht die Basis der Risikoanalyse, b) der Zugriff auf die Datenbank war unzureichend, c) die NDB hielt dem Fortschritt der Hard- und Softwareentwicklung nicht stand, d) die Anzahl der Items war für eine ausreichend valide Auswertung zu groß, e) es fehlte eine Plausibilitätskontrolle, f) die Items waren z. T. unscharf formuliert.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Theoretischer Teil: Entfernung von 85 Items, Neudefinition der Items, Aufteilung der Items in Kernfelder (Pflichtfelder), erweiterte Felder (fakultative Felder) und „Hausfelder“ (selbstdefinierbare Felder). Beschreibung der Plausibilitätskontrolle.

Praktischer Teil: Aufteilung und Erteilung der STS NDB von Entwicklungsaufträgen in 3 Bereiche: Datenbankstruktur, „datawarehousing“ und Analyse, „software-frontend“.

Schlussfolgerungen. Die technischen, ökonomischen und wissenschaftlichen Entwicklungen haben eine grundlegende Erneuerung der NDB erforderlich gemacht. Die neue NDB, die ab 2000 eingeführt werden soll, hat das Ziel, integraler Bestandteil der Qualitätssicherung und der Qualitätsverbesserung zu sein.

Anmerkung. Evolutionsprozess einer Qualitätssicherung.
Klassifizierung: 4.

Qualitätssicherung in der Herzchirurgie in Deutschland. Entwicklung, gegenwärtiger Stand und Ausblick

Kalmar P, Struck E, Huber HG (1996) Herz 21 (6):364–370

Zielsetzung/Fragestellung. Darstellung der Ergebnisse der herzchirurgischen Qualitätssicherung in der BRD von 1992–1995.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Nach Abschluss der Pilotphase wurden die initial 450 Items auf 250 Items reduziert. Die Patientendaten werden auf einem dreiseitigen Erhebungsbogen erfasst, diese können auch primär elektronisch erfasst und übermittelt werden.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Von 1992–1995 nahm die Zahl der partizipierenden Kliniken von 27 (27 von 57 Kliniken ~ 47,3%) auf 68 (68 von 76 Kliniken ~ 89,4%) zu. Die Zahl der Herzoperationen wuchs von 48 953 auf 78 184 Operationen. Von anfangs 26% vollständig nutzbaren Datensätzen steigerte sich die Rate auf 84% in 1995. Es wurden 10 Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bei ACB-Operationen ermittelt (weibliches Geschlecht, Adipositas, Blut-

gruppe B, langdauernde präoperative Digitaliseinnahme, Voroperationen am Herzen, dringliche Eingriffe, periphere Ödeme, Fehlen des Sinusrhythmus, linksventrikuläre Dilatation). Die Follow-up-Daten sind zu 85–90% einfach zu erhalten, die restlichen Prozent bis zur Erreichung des wissenschaftlich relevanten Levels von 97% bedürfen vermehrter Anstrengungen. Das 30-Tage-follow-up zeigt im Gegensatz zur Literatur eine höhere Mortalität auf als die reine Krankenhausmortalität.

Schlussfolgerungen. Der Erfolg der Qualitätssicherung hängt letztendlich von vollständigen und validen Daten ab, die den wissenschaftlichen Kriterien der Analyse genügen.

Klassifizierung: 4.

Risk containment during cardiopulmonary bypass

Kurusz M, Wheeldon DR (1990) Semin Thorac Cardiovasc Surg 2 (4):400–409

Zielsetzung/Fragestellung. Review der Literatur über Zwischenfälle bei dem Einsatz der extrakorporalen Zirkulation.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Es wird von 6 Umfragen über EKZ-Zwischenfälle im englischsprachigen Raum berichtet. Diese werden untersucht auf: Inzidenz von Zwischenfällen, Patientenoutcome, Art der Zwischenfälle und Ursache der Zwischenfälle.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Die häufigsten Zwischenfälle sind: Gerinnungsstörungen, Luftembolien, Störungen der Elektrik und des Oxygenators, mechanische Fehler. Die Inzidenz der Zwischenfälle liegt zwischen 0,3–1%, schwere Komplikationen und Tod bei 0,06–0,1%. Arten der Zwischenfälle: 72,3% menschliche Fehler (techn. Fehler übersehen etc., Behandlungsfehler, Überwachungsfehler), 19,5% Gerätefehler, sonstige, nicht näher beschriebene Fehler: 8,2%.

Schlussfolgerungen. Da die Daten der Umfragen in der Regel retrospektiv erhoben wurden, ist die Analyse schwierig, insbesondere aufgrund von unscharfen Fragestellungen. Standards in den Prozeduren, Fachdiskussionen, Trainingsprogramme, Ausbildungskonzepte und Zertifizierungen sind Möglichkeiten, die Zwischenfälle zu verringern und damit die Patientenversorgung zu verbessern.

Klassifizierung: 3.

Qualitätssicherung in der Kardiochirurgie. Allgemeine und eigene Konzepte

Nollert G, Reichart B (1996) Herz 21 (6):383–388

Zielsetzung/Fragestellung. Darstellung der Notwendigkeit einer Risikoanalyse auf Basis des ursprünglichen Datensatzes der Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Kardiovaskular- und Gefäßchirurgie (QUADRA-Studie).

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Als allgemein anerkannte Risikofaktoren vor einer Herzoperation gelten Alter, Geschlecht, Dringlichkeit, OP-Art, linksventrikuläre Funktion und Voroperationen am Herzen.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Durch die Wichtung der einzelnen bestehenden Risikofaktoren lässt sich anhand mathematischer Modelle (Überlebenszeitmodelle, logistische Regression, Bayes Theorem) für den einzelnen Patienten eine Bestimmung des postoperativen Letalitätsrisikos innerhalb von 30 Tagen ermitteln.

Schlussfolgerungen. Die risikoadjustierte Analyse der Patientendaten vor herzchirurgischen Eingriffen erscheint als gutes Qualitätssicherungswerkzeug zur Darstellung der Qualität der Arbeit, insbesondere im Hinblick auf die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen.

Klassifizierung: 4.

An approach towards total quality assurance in cardiopulmonal bypass: which data to register and how to assess perfusion quality

Pedersen C, Kaarsen AL, Benze S (1996) Perfusion 11 (1):39–44

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung eines Qualitätssicherungssystems für die extrakorporale Zirkulation.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Kohortenstudie;

Patientenkollektiv: 240 Patienten (220 Pat. mit ACB-OP, 20 Pat. mit Klappenersatz-OP und ggf. zusätzlichem ACB);

Parameter: Einteilung von 9 Items (mittlerer arterieller Blutdruck, pH, paO_2 , SvO_2 , Hkt, ACT, Oxygenatordruckgradient, Wasserbilanz, Blutfluss) in 3 Kategorien (gut=2 Punkte; normal=1 Punkt; schlecht=0 Punkte); retrospektive Bewertung der EKZ und Addition der Punktwerte → Ermittlung eines Perfusionsscores.

Statistische Verfahren. Mann-Whitney-Test (U-Test).

Resultate. Bei 240 Patienten variierte der Perfusionsscore zwischen 12 und 18 Punkten. Es besteht eine signifikante Differenz des Perfusionsscores ($p < 0,001$) zwischen Männern und Frauen.

Schlussfolgerungen. Die Auswahl und Festlegung der Bewertungskriterien der 9 Items erfolgte nach Durchsicht der Standardliteratur. Die Ursache der signifikanten Scoredifferenz zwischen Männern und Frauen wird in der unterschiedlich hohen Volumensubstitution gesehen. Das Perfusionsscoring ist dazu geeignet, die Qualität der EKZ zu messen und damit einen Standard in der Patientenversorgung einzuführen.

Anmerkung. Qualitätssicherungstool für die EKZ mit unscharfen Items und Bewertungskriterien.

Klassifizierung: 3.

Monitoring controversies during cardiopulmonary bypass: have we come?

Stammers AH (1998) Perfusion 13 (1):35–42

Zielsetzung/Fragestellung. In diesem Review soll festgestellt werden, inwiefern die technologischen Fortschritte des inline-Blutgasmonitorings bei der EKZ in die angewandte Therapie Einzug gehalten hat.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Es werden 2 Fragestellungen untersucht: a) der Kosteneffekt des Monitorings, b) der Patienteneffekt des Monitorings.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Bezugnehmend auf den Minimalstandard der AmSECT (American Society of Extracorporeal Technology; Blutgasanalyse alle 30 min) wird der hohe Kostenaufwand der kontinuierlichen Blutgasüberwachung von \$480 pro Fall als Problem dargestellt. Die Kosten-Nutzen-Analysen der Risikostatifizierung beziehen sich nur auf die Kosten der Risiken, nicht auf die Kosten eines möglichen Benefits. Die Gründe für ein kontinuierliches inline-Monitoring bestehen in der Funktionsüberwachung des Oxygenators und anderer EKZ-Komponenten sowie der Bestimmung des Patientenstatus (O_2 -Transport/ O_2 -Ausschöpfung/Verbrauch/ CO_2 -Produktion) sowie der Analyse von therapeutischen Interventionen (chirurgisch/medikamentös) und letztendlich in der Qualitätssicherung der extrakorporalen Zirkulation. In vielen Teilbereichen wurde in der Vergangenheit der Nutzen des inline-Monitorings dargestellt; insbesondere ist die kontinuierliche SvO_2 -Messung ein zuverlässiger Parameter für die Gewebsoxygenierung des Patienten.

Schlussfolgerungen. Da die extrakorporale Zirkulation auch ohne inline-Monitoring mit gutem Erfolg durchgeführt werden kann, wird der Nutzen dieser Technologie nicht deutlich genug gewürdigt. Der Nutzen einer neuen Technologie kann nur durch eine prospektive, randomisierte und verblindete Studie dargestellt werden, in der auch die Kosten dem Patientenoutcome gegenübergestellt werden müssen.

Klassifizierung: 4.

Quality assurance in clinical perfusion

Svenmarker S, Haggmark S, Jansson E, Lindholm R, Appelblad M, Aberg T (1998) Eur J Cardiothorac Surg 14 (4):409–414

Zielsetzung/Fragestellung. Untersuchung der Nützlichkeit einer routinemäßigen Registrierung von Ereignissen bei der extrakorporalen Zirkulation und dessen klinische Signifikanz als Instrument der Qualitätssicherung.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: In einer Klinik sind von 1989–1997 alle EKZ-Ereignisse registriert und in einem Datenbanksystem aufgenommen und ausgewertet worden. Gesamtzahl der Herzoperationen=6918. Die Registrierung erfolgte in 14 Kategorien: 1. Zeitpunkt des Ereignisses, 2. Gerinnungsstörung, 3. Bypasskontamination, 4. Hypoperfusion, 5. Liniendiskonnektion, 6. Gasembolie, 7. mechanischer EKZ-Defekt, 8. elektrischer Defekt, 9. Oxygenatordefekt, 10. Oxygenatortausch, 11. Gasfreisetzungsdefekt, 12. chirurgischer Zwischenfall, 13. generelle Fehler, 14. Patientenoutcome.

Maximal 24 h nach dem Eingriff wurde eine Visite durch den Kardio-techniker durchgeführt, die Patientenfolgen wurden in 5 Gruppen eingeteilt: a) kein Schaden, b) temporärer Schaden <24 h, c) temporärer Schaden >24 h, d) permanenter Schaden, e) Tod.

Statistische Verfahren. Deskriptiv (Inzidenzen).

Resultate. Die Gesamtinzidenz (pro Jahr) von allen EKZ-Ereignissen lag bei 5,4–15,3%, die Inzidenz pro EKZ pro Jahr bei 4,5–7,6%. Die zeitliche Verteilung der Fälle fand sich bei 27% vor Bypassbeginn, 42% während des Bypasses und 16% beim „weaning“ und Abgehen vom Bypass. Die Hauptursachen waren: Oxygenatordefekt, mechanische Defekte und chirurgische Ereignisse. Im Beobachtungszeitraum wurden bei 2 Patienten temporäre Schäden >24 h festgestellt, 2 Patienten starben.

Schlussfolgerungen. Die prospektive Sammlung von Daten von EKZ-Ereignissen erreicht eine höhere Aussagekraft als retrospektive Befragungen. Die Auswertung der Daten führte in der Klinik zu Änderungen der EKZ-Anwendung (Prebypasscheckliste, (Reservoir-)Leveldetektor).

Anmerkung. Interne Qualitätskontrolle der EKZ-Anwendung durch Ereigniserfassung.

Klassifizierung: 4.

The European Board of Cardiovascular Perfusion pre-bypass checklist

Svenmarker S, von Segesser LK (1999) Perfusion 14 (3):165–166

Zielsetzung/Fragestellung. Konzeption einer EKZ-Präbypasscheckliste als qualitätssichernde Maßnahme durch das European Board of Cardiovascular Perfusion (EBCP).

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Review von Qualitätssicherungsverfahren und Umfragen des EBCP.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Eine Checkliste mit 14 Punkten wird vorgestellt: 1. ID, 2. Patient, 3. Herz-Lungen-Maschine, 4. Sterilität, 5. Wärmetauscher, 6. Gaszufuhr, 7. Pumpen, 8. Kanülen, 9. Monitoring, 10. Alarme, 11. Oxygenator, 12. Entlüftung, 13. Zubehör, 14. Heparinisierung.

Schlussfolgerungen. Die Präbypasscheckliste soll sowohl einen Minimalstandard in der EKZ-Sicherheit vorschlagen als auch Anstoß für weitergehende Sicherheitsvorkehrungen beim EKZ-Einsatz sein.

Klassifizierung: 4.

Assessing quality in cardiac surgery: why this is necessary in the twenty-first century

Swain JA, Hartz RS (2000) Perfusion 15 (3):181–190

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung der Historie, Methoden und Nutzen der Risikoanalyse bei herzchirurgischen Patienten.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Beschreibung der herzchirurgischen Datenbanken in Nordamerika und Europa sowie des Aufbaus der Risikoanalyse aus den Datenbeständen; Darstellung verschiedener Messgrößen (O/E-Ratio ~ Mortalität beobachtet/erwartet; ROC ~ „receiver operating characteristic“: Kennlinie zur graphischen Charakterisierung der Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität bei der Validierung quantitativer diagnostischer Tests).

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Die Bestimmung der O/E-Ratio kann als Maßstab der Operateure untereinander und kumulativ zwischen herzchirurgischen Kliniken über die Mortalität gesetzt werden. O/E-Ratios über 2 weisen auf schlechte Operationsergebnisse hin. Risikofaktoren werden bei der O/E-Ratio nicht berücksichtigt. Zur Risikoanalyse sind verschiedene Verfahren eingesetzt worden, um aussagekräftige Parameter auszuwählen (Bayes Theorem, Regressionsanalyse). Für die Auswahl der Items für die risikoadjustierte Outcomeanalyse hat sich das ROC-Verfahren als aussagekräftigstes Verfahren etabliert. Als Maßstab für die Qualität ist häufig nur die Letalität berücksichtigt worden. Die perioperative Morbidität ist hingegen wesentlich höher (3%) (~ ReOP wegen Nachblutung, Mediastinitis, Schlaganfall, prolongierte Beatmungspflichtigkeit, Herzrhythmusstörungen = Hauptkomplikationen) und trägt wesentlich zu den Krankenhauskosten bei.

Schlussfolgerungen. Die Bestimmung der O/E-Ratios kann als interne und externe Qualitätssicherung dienen und auf individuelle und systematische Fehler hinweisen; hierbei bleiben allerdings die Risikofaktoren der Patienten unberücksichtigt. Die präoperative Kostenanalyse ist ein gutes Instrument in der Prüfung der Qualität und dient daher dem Patienten. Die präoperative Risikoeinschätzung, die nicht nur die Mortalität berücksichtigt, kann in Verbindung mit einer Kostenanalyse zu einer zuverlässigen Kostenvorhersage führen.

Anmerkung. Beschreibung des Wandels der herzchirurgischen Datenbank von der darstellenden Funktion zum Werkzeug des Qualitätsmanagement.

Klassifizierung: 4.

Quality control of perfusion: monitoring venous blood oxygen tension to prevent hypoxic acidosis

Swan H, Sanchez M, Tyndall M, Koch C (1990) J Thorac Cardiovasc Surg 99 (5):868–872

Zielsetzung/Fragestellung. Studie zur Feststellung, ob ein bestimmter pvO_2 -Level während der extrakorporalen Zirkulation das Auftreten einer hypoxischen Gewebsazidose (~ Laktatazidose) beeinflusst, und ob der Einsatz der inline-Messung des pvO_2 nützlich ist.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Anwendungsbeobachtung;

Patientenkollektiv: 36 Patienten (28 ACB-OPs, je 4 nicht näher spezifizierte Kinder- und Erwachsenen-Herz-OPs);

Parameter: Bestimmung von pH, pCO_2 , pO_2 , Hkt, Laktat, BE bei 37°C aus der venösen Linie an 6 definierten Zeitpunkten der OP: a) Präbypasskontrolle, b) bei Erreichen der Hypothermietemperatur, c) unmittelbar vor

Ischämieende, d) 2 min nach Reperfusion, e) bei Erreichen von 34 °C in der Reperfusion, f) unmittelbar vor Bypassende.

Statistische Verfahren. Varianzanalyse, Student-t-Test.

Resultate. Es besteht keine Korrelation des pvO_2 mit dem pH oder BE. Zwischen pvO_2 und Laktat besteht eine starke positive Korrelation ($p < 0,0001$).

Für weitere Untersuchungen werden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Gruppe A (pvO_2 nie unter 35 mmHg [$n=8$]), Gruppe B (pvO_2 mindestens einmal zwischen 30 und 34 mmHg [$n=17$]), Gruppe C (pvO_2 mindestens einmal unter 30 mmHg [$n=11$]).

Im Vergleich zu den Gruppen A+B besteht in der Gruppe C ein signifikant höherer Anstieg des mittleren Laktatspiegels.

Schlussfolgerungen. Ein $\text{pvO}_2 > 35$ mmHg ist für eine ausreichende Gewebs-oxygenierung ausreichend, da hier kein signifikanter Laktatanstieg zu messen ist. Die kontinuierliche pvO_2 -Messung (inline-Monitoring) erscheint als einfaches Mittel, die Oxygenierung und damit den metabolischen Zustand des Patienten während der extrakorporalen Zirkulation zu bestimmen.

Anmerkung. Beschreibung des pvO_2 als Qualitätssicherungssystem der EKZ. Klassifizierung: 3.

Quality control for cardiac surgery in the veterans administration

Takaro T, Ankeney JL, Laning RC, Peduzzi PN (1986) Ann Thorac Surg 42 (1):37–44

Zielsetzung/Fragestellung. Bericht über die Ergebnisse der Herzchirurgie in den VA-Herzchirurgien (USA) von 1975–1984 als umfassende Review zur Qualitätssicherung.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: In den 72 Veterans-Administration(VA)-Herzchirurgien wurde alle 6 Monate ein Report über die Eingriffe und deren 30-Tage-Mortalität erstellt mit regelmäßigen Audits; jetzt erfolgte die Auswertung von 10 Jahren. Die Ergebnisse werden verglichen mit den New-York-State-Herzchirurgien sowie mit den Ergebnissen der australischen und bundesdeutschen Qualitätssicherungen.

Statistische Verfahren. Deskriptiv.

Resultate. Die Zahl der jährlichen Eingriffe erhöhte sich von 3074 auf 6455 (1975 vs. 1984), die Mortalität nahm von 8,3 auf 4,7% ab, je nach Eingriff schwankte die Mortalität mit einer Variabilität bis zu 6,8%. Hauptursachen der Mortalität waren die Schwere der Erkrankung, mangelhafte Myokard-

protektion, Blutungskomplikationen, Mediastinitis, Bypassverschluss und Aortendissektion. Die mittlere Mortalität bei VA-Kliniken mit mehr als 100 Operationen pro Jahr (86% der Kliniken) war niedriger als bei Kliniken mit weniger als 100 Operationen pro Jahr. Im Vergleich mit den NY-State-Kliniken war die Mortalität generell gering, bei einem Aortenklappenersatz deutlich erhöht (2–3%). Ursachen konnten nicht gefunden werden. Vergleichbare Werte waren in der Qualitätssicherung der BRD zu finden; die australische Erhebung wies eine um die Hälfte geringere Mortalität auf. Erklärt wird diese deutliche Diskrepanz mit der langen Dauer der australischen Erhebung (>20 Jahre) mit regelmäßigen Audits und der Tatsache, dass der Hauptteil (73,4%) der Eingriffe aortokoronare Revaskularisierungen der CCS-Klasse III seien.

Schlussfolgerungen. Die Gründe für die z.T. stark differierende Mortalität sind nicht deutlich. Da möglicherweise ein anderes Risikoprofil bei den VA-Patienten besteht, besteht die Notwendigkeit einer umfassenden Risikoprofilanalyse.

Klassifizierung: 4.

Qualitätssicherung in der Herzchirurgie: Acht Jahre Erfahrung mit einem „Feedback-control-System“ in Heidelberg

Vahl CF, Meinzer P, Thomas G, Osswald BR, Hagl S (1996) Herz 21 (6):371–382

Zielsetzung/Fragestellung. Bericht über 8 Jahre Erfahrungen mit dem Heidelberger Qualitätssicherungssystem in der Herzchirurgie.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Ausgehend von der QUADRA-Pilotstudie wurde ein Datenbanksystem entwickelt, in welches pro Datensatz ca. 1000 Items eingegeben wurden. Ziel war ein integriertes Patienteninformationssystem, das vielfältige Aufgaben erfüllen sollte, wie automatische Korrespondenzerstellung, Kostensicherung, Abrechnungen, Statistiken und Qualitätssicherungsverfahren. Zur Validierung der Daten und der Dateneingabe sind viele Kontrollmechanismen integriert worden, um vollständige und valide Daten zu erhalten.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Insgesamt haben 9 Herzchirurgien in der BRD an dem Datenbanksystem partizipiert. In Heidelberg wurden ca. 10 000 Datensätze erhoben, die aufgrund der Kontrollmechanismen vollständig sind. Das Informationssystem integriert sich in den klinischen Alltag, auch weil der Nutzen der umfangreichen Dateneingabe sich durch eine deutliche Arbeitersparnis in anderen, zumeist administrativen Bereichen herausgestellt hat. Die

regelmäßigen, zumeist automatisierten Auswertungen der Daten (alle 2 Monate) konnten schnell auf Veränderungen in der Behandlung und dem Patientenoutcome hinweisen und somit eine effektive interne Qualitätssicherung darstellen. Die Daten erlauben ebenfalls eine persönliche Risikoabschätzung vor einer Herzoperation.

Die Anwendung des Datenmodells in den anderen Kliniken erlaubt eine externe Qualitätskontrolle; die Erstellung eines Klinikprofils erlaubt den Vergleich von Qualitätsmerkmalen zu anderen Kliniken und identifiziert so eventuelle systematische Schwächen.

Schlussfolgerungen. Die differenziert durchgeführte Qualitätssicherung erscheint als derzeit einziges Instrument, um sich vor unwissenschaftlichen und pauschalisierten Vergleichen zu schützen. Sie erlaubt, den Standard in der Patientenversorgung zu erhalten und eventuell zu verbessern.

Anmerkung. Herzchirurgische Qualitätssicherung als integrierter Bestandteil eines Patienteninformationssystems.

Klassifizierung: 4.

Development and application of a quality assurance information system in cardiac surgery (QUADRA study)

Wilde E, Christof K, Struck E (1990) Thorac Cardiovasc Surg 38 (2):115-122

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung des Aufbaus einer Qualitätssicherung als Studie der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Kardiovaskular- und Gefäßchirurgie.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Zunächst fand eine Zusammenfassung von Handlungsabläufen und Ergebnissen in 5 herzchirurgischen Kliniken statt. Die Daten wurden (anfangs dezentral) in einem Datenbanksystem erfasst, die Analyse erfolgte dann zentral mit einem Feedback für die einzelnen Kliniken. Durch eine Schwachstellenanalyse sollen dann unscharfe Items identifiziert werden; die federführende Kontrollkommission soll dann ggf. neue Items einführen bzw. alte neu formulieren.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Zunächst bestand bei den Anwendern eine deutliche Distanz, da die Erhebung des einzelnen Datensatzes nicht die Komplexität des einzelnen Behandlungsfalles darstellte.

Der zentrale Erfolgsparameter, die 30-Tage-Überlebensrate, ist nur bedingt als Qualitätskriterium nutzbar, da früh verlegende Kliniken so bessere Resultate aufweisen können. Das „follow-up“ sollte daher verlängert werden.

Im Laufe der letzten 3 Jahre haben weitere 5 Kliniken an der Studie partizipiert; Ziel ist, alle deutschen Kliniken zu erreichen.

Schlussfolgerungen. Die Qualitätssicherung (QS) soll dazu dienen, die Qualität der Arbeit im Wandel der Zeit, der technischen Neuerungen, des Personalwechsels und neuer Therapieformen zu messen und Änderungen frühzeitig anzuzeigen. Die QS benötigt neben der persönlichen Motivation des Einzelnen ausreichende Ressourcen, um vollständige Daten zu erhalten. Der Leiter der Klinik muss als Verantwortlicher die QS unterstützen. Optimalerweise entstehen die relevanten Qualitätssicherungsdaten als „Randprodukt“ anderer Dokumentationsverfahren.

Anmerkung. Entstehung der deutschen Qualitätssicherung in der Herzchirurgie.

Klassifizierung: 4.

■ Zusammenfassung

Seit jeher haben die Ärzte die Maxime, ihren Patienten eine adäquate, qualitativ hochwertige Therapie zukommen zu lassen. Neben der ärztlichen Therapiefreiheit zum Wohle der Patienten haben sich sowohl in der Ausbildung als auch in dem klinischen Alltag Regeln und Vorschriften etabliert, um die Qualität der Behandlung zu dokumentieren. Die Qualitätssicherung, oder moderner ausgedrückt, das Qualitätsmanagement, gewinnt in der heutigen Medizin immer mehr Bedeutung.

In der Herzchirurgie sind schon früh Qualitätssicherungsverfahren eingeführt worden, sie haben quasi eine Vorreiterrolle in der Medizin. Viele Verfahren sind in der Herzchirurgie eingeführt worden, wie z. B. Monitoringstandards, Erfassung von EKZ-Zwischenfällen, Oxygenatorleistungen, Perfusionsscores und vieles mehr. Der Großteil dieser Qualitätssicherungen wurde retrospektiv durchgeführt und nur in einer Klinik erhoben, sodass diese als interne Qualitätssicherungen gelten. In den meisten retrospektiven Untersuchungen wurden Mängel in den Fragestellungen festgestellt.

In den Vereinigten Staaten und in der Bundesrepublik sind seit Anfang der 90er Jahre große, flächendeckende herzchirurgische Datenbanken entstanden, die durch die einheitlichen Datenmodelle eine nationale, externe Qualitätssicherung ermöglichten. Die Daten dieser Erhebungen erlaubten, verschiedene Gesichtspunkte der herzchirurgischen Therapie kritisch zu beleuchten und Änderungen in der Behandlung zu überdenken. Die Entwicklung von Modellen der Risikoanalyse aufgrund von individuellen Patientendaten ermöglichten, verschiedene Erkenntnisse zu erhalten. Hierzu zählten beispielsweise: eine Mortalitätsstatistik in Bezug auf die bestehenden Risiken und Vorerkrankungen, eine Abschätzung des individuellen Risikos vor einer bestimmten Herzoperation, eine Abschätzung der perioperativen Morbidität, eine Abschätzung der entstehenden Kosten.

Ein Konsensus, welche qualitätssichernden Maßnahmen für die extrakorporale Zirkulation notwendig sind, wurde in der Literatur nicht gefunden. Einigkeit herrscht aber über die Notwendigkeit einer Qualitätssicherung für die EKZ. Die bestehenden externen Qualitätssicherungen (USA, BRD) sowie die zahlreichen internen QS-Tools bilden eine Grundlage für diese Aufgabe, die sowohl den Ärzten als auch den Patienten hilft. Letztendlich werden auch ökonomische Zwänge, beispielsweise die Einführung des DRG-basierten Abrechnungssystems in Deutschland, dazu führen, dass in den personal- und kostenintensiven Medizinbereichen, wozu die Herzchirurgie zweifelsfrei gehört, umfassende qualitätssichernde Maßnahmen im Sinne eines Total-Quality-Managements eingeführt werden.

Welche personellen Ressourcen (Kardiotechnik) sind für den EKZ-Einsatz erforderlich?

M. HEIERMANN

■ **Einleitung**

Seit dem Anfang der Herzchirurgie in den 50er Jahren haben sowohl die chirurgische Therapie als auch der technologische Wandel bis heute einen enormen Fortschritt gemacht. Dieser Fortschritt erfordert bei allen an der extrakorporalen Zirkulation Beteiligten einen hohen Wissensstand und fundierte praktische Kenntnisse.

Insbesondere ist der Kardiotechniker durch diesen Wandel betroffen. In den Anfängen der Herzchirurgie wurde die Herz-Lungen-Maschine mit großem Aufwand von den Kardiotechnikern für den Einsatz vorbereitet. Die Kenntnisse und Fertigkeiten der Kardiotechniker hatten verschiedene Quellen, einerseits aus ihren Vorkenntnissen aus bisherigen Tätigkeiten, andererseits aus der Tatsache, dass sie z.T. die Maschinen mitgebaut hatten. Eine geregelte Ausbildung oder anerkannte Qualifikation existierte nicht. Neue Kardiotechniker wurden in der Regel nach dem Prinzip „training-on-the-job“ ausgebildet. Sehr häufig kamen die Kardiotechniker aus anderen medizinischen oder medizinnahen Bereichen.

Mit dem Aufkommen der aortokoronaren Bypassoperation als Routineoperation wurden rasch mehr Kardiotechniker benötigt. Die industrielle Fertigung von Herz-Lungen-Maschinen und Einwegkomponenten der HLM-Ausstattung vereinfachten die extrakorporale Zirkulation enorm.

Die Zwänge dieser Entwicklungen führten dazu, dass v.a. die Berufsverbände und wissenschaftliche Vereinigungen darauf drängten, durch eine geregelte Ausbildung und Qualifizierung einen gesicherten und gut qualifizierten Kardiotechnikernachwuchs sicherzustellen.

In der Durchsicht der Literatur soll herausgearbeitet werden, welche Ressourcen im Bereich der Kardiotechniker notwendig sind.

Perfusion standards and guidelines

Hill AG, Kurusz M (1997) *Perfusion* 12 (4):251–255

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung der Entwicklung der Standards und Richtlinien der nordamerikanischen Kardiotechniker.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Review der „essentials and guidelines“ der American Society of Extra-Corporeal Technology (AmSECT).

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. 1980 wurden landesweit die Richtlinien für die Ausbildung zum Kardiotechniker festgelegt. Verschiedene nordamerikanische Organisationen haben seit 1976 Standards für EKZ-Komponenten festgelegt, die ständig aktualisiert werden. Die 1995 von der AmSECT herausgegebenen „Guidelines for perfusion practice“ umfassen 12 „essentials“, die den gegenwärtigen Stand der EKZ im Rahmen einer landesweiten Umfrage subsummieren (Perfusionsdaten, Checkliste, Qualifikationen, Antikoagulation, Gasaustausch, Blutfluss, Blutdruck, Volumeneinsparung, Sicherheitseinrichtungen, Monitoring, Kosteneindämmung, Instandhaltung). Hieraus ergeben sich Leitlinien für den EKZ-Einsatz; diese werden laufend aktualisiert und ggf. erweitert.

Schlussfolgerungen. Die Entwicklung und Anwendung anerkannter Standards helfen bei dem Nachweis einer sicheren und zuverlässigen EKZ-Anwendung, insbesondere im Hinblick auf ökonomische Zwänge; hier entsteht ein Spannungsfeld zwischen dem Idealstandard der EKZ und dem Kostendruck, wo Kostenzwänge bestimmen, wie die Patientenversorgung zu gestalten ist.

Klassifizierung: 3.

The School of Clinical Perfusion Sciences

Imms FJ (1997) *Perfusion* 12 (4):247–249

Zielsetzung/Fragestellung. Stand und Ausblick der britischen Ausbildung der Kardiotechniker.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Beschreibung des stufenweisen Aufbaus eines Ausbildungsganges für Kardiotechniker mit verschiedenen qualifizierten Abschlüssen.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Die 1974 gegründete „Society of Perfusionists of Great Britain and Ireland“, später Board der „School of Perfusion Sciences“ (SCPS) hatte

zum Ziel, eine einheitliche Ausbildung der Kardiotechniker zu etablieren. Zunächst wurde eine primäre Zertifizierung derjenigen Kardiotechniker angestrengt, die eine zweijährige Berufserfahrung sowie eine angemessene technische Qualifizierung vorweisen konnten, mit Durchführung einer mündlichen und praktischen Prüfung. Als nächster Schritt wurde zur Erreichung einer höheren Qualifikation ein neuer zweijähriger Ausbildungsgang initiiert. Dieser beinhaltet eine akademische Grundausbildung in den Bereichen Anatomie, Physiologie, Pharmakologie, Studiendesign, Hämatologie, Mikrobiologie, Immunologie, Elektronik, Sicherheitstechnik, Materialkunde, Maschinenbau, Management sowie eine begleitende praktische Ausbildung an Lehrkrankenhäusern. Die Anfertigung einer Diplomschrift beendet die Ausbildung mit einem Postgraduiertendiplom.

Schlussfolgerungen. Wie in anderen medizinischen Bereichen wird in Großbritannien ein Hochschulstudium angestrebt, um den professionellen und wissenschaftlichen Anforderungen zu genügen. Dieser vierjährig geplante Studiengang soll eine fundierte technische, medizinische, wissenschaftliche und praktische Ausbildung beinhalten.

Klassifizierung: 3.

Results of a survey of the professional activities of 811 cardiopulmonary perfusionists

Miller DW Jr, Binford JM, Hessel EA 2nd (1982) J Thorac Cardiovasc Surg 83 (3):385–389

Zielsetzung/Fragestellung. Umfrage bei den Kardiotechnikern in Nordamerika über die EKZ-Ausstattung und Perfusionstechniken, die Ausbildung und das Einkommen.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Umfrage bei 811 Kardiotechnikern (Mitglieder der „American Society of Extra-Corporeal Technology“)

Parameter: 110 Fragen, nicht näher spezifiziert.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. EKZ-Ausstattung: a) Filter: Präbypassfilter (52%), O₂-Filter (90%), Transfusionsfilter (80%), Reservoirfilter (94%), Filter an der arteriellen Linie (64%); b) Pumpen: Rollerpumpen (92%), pulsatile Rollerpumpen (2%), Zentrifugalpumpen (6%); Priming: ohne Blut (72%), mit Blut (10%), Zusatz von Heparin (80%), Manitol (50%), Albumin (46%), Bikarbonat (18%), Furosemid (8%), Dextran (6%), Kortison (2%); c) Techniken: regelmäßige ACT-Kontrollen (~ 100%), Flow nach Körperoberfläche (100%), Temperatur 26°–30 °C (70%) – 20°–25 °C (30%), BGA-Intervall 30 min (60%) – 15 min (26%), pO₂:

90–300 mmHg, pCO₂ 25–50 mmHg; d) Ausbildung: Vorbildung (OP-Techniker 18%, Sanitätsdienst 15%, Pflegekraft 13%, Beatmungstherapeut 13%, Arzthelfer 8%, Sonstige 23%), Kardiotechnikschule (akkreditiert 24%, nicht akkreditiert <1%, „training-on-the-job“ 75%), Zertifizierung des „American Board of Cardiovascular Perfusion“: 76%; durchschnittliches Einkommen \$25000.

Schlussfolgerungen. Bezüglich der EKZ-Ausstattung und der Perfusionstechniken sind weitestgehend vergleichbare Angaben zu finden. Das „American Board of Cardiovascular Perfusion“ ist 1975 gegründet worden, um Zertifizierungen und Rezertifizierungen durchzuführen und die Akkreditierung von Ausbildungsprogrammen zu überwachen. Bis 1981 konnten Kardiotechniker ohne anerkannte Ausbildung eine Zertifizierung erlangen, seitdem nur noch mit anerkannter Ausbildung. Bei Hochschulreife (Collegeabschluss) können Ausbildungsgänge belegt werden, die die Grundlagen der Anatomie, Physiologie, Pharmakologie und Biotechnologie beinhalten sowie die Durchführung von mindestens 50 selbständig durchgeführten EKZ.

Klassifizierung: 3.

Perfusion education in the USA

Plunkett PF (1997) Perfusion 12 (4):233–241

Zielsetzung/Fragestellung. Zusammenfassung des aktuellen Standes der Ausbildung der Kardiotechniker in den USA.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Review der Jahresreports der zuletzt 28 akkreditierten Institutionen der Kardiotechnikerausbildung.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Im Vergleich zu 1993 sind mehrere Veränderungen in der Ausbildung und den Auszubildenden zu verzeichnen: Die Zahl der Auszubildenden sinkt, die Klassen werden kleiner. Es zeigt sich ein deutlicher Trend von der einjährigen, krankenhausgebundenen Ausbildung (Zertifikat) zur mehrjährigen, akademischen Ausbildung (akad. Grad). Die Ausbildungskosten haben sich deutlich erhöht. Die Auszubildenden werden jünger, haben bisher noch keine andere Ausbildung und sind fachspezifisch fixiert.

Schlussfolgerungen. Seit 1993 haben sich die Kardiotechnikerausbildung und die Auszubildenden deutlich verändert. Die steigende Professionalität und die sich verändernden Bedingungen in der Medizin und Gesundheitspolitik erfordern eine hohe Aufmerksamkeit, um eine adäquate Ausbildung zu gewährleisten.

Klassifizierung: 3.

Perfusionstechnik – ein Zusatzstudium und ein weiterbildendes Ergänzungstudium der Biomedizinischen Gerätetechnik

Uhlemann J, Thiele C, Freyer R, Schmidt V, Schuler S (1998) Biomed Tech Berl 43 (Suppl 1):464–465

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung des Studiums der Perfusionstechnik an der TU Dresden.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: In einem zweijährigen Studium werden theoretische und praktische Kenntnisse der Bereiche Mathematik, Physik, Elektrotechnik, Informatik, Computertechnik, Werkstoffkunde, Konstruktionskunde sowie Biophysik, medizinische Strömungsmechanik, Biomaterialien, Gerätesicherheit, Gerätetechnik, Bildtechnik und digitale Bildbearbeitung, Monitoring vermittelt. Des weiteren werden umfangreiche Praktika in medizinisch-technischen Bereichen durchgeführt. Die praktische Ausbildung findet in einem Herzzentrum statt.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Der Kardiotechniker ist das Bindeglied zwischen der Herzchirurgie und der Medizintechnik. Dieses Studium soll als Zusatzstudium bzw. als Hauptstudium für Bewerber mit unterschiedlichen Qualifikationen dienen (Elektrotechnikstudenten mit Vordiplom, FU-Absolventen der Elektrotechnik, medizinisches Personal mit (Fach-)Hochschulqualifikation).

Schlussfolgerungen. Das Studium der Perfusionstechnik soll den Studenten eine fundierte Ausbildung als Kardiotechniker ermöglichen, die den hohen wissenschaftlichen und technischen Ansprüchen einer sich ständig ändernden medizinischen Therapie gerecht wird.

Klassifizierung: 3.

Perfusion education and certification in Europe

Segesser LK (1997) Perfusion 12 (4):243–246

Zielsetzung/Fragestellung. Beschreibung des Standes des European Board of Cardiovascular Perfusion (EBCP) in der einheitlichen Zertifizierung und Akkreditierung der Kardiotechniker.

Material, Methoden, Intervention. Studiendesign: Das EBCP wurde 1991 gegründet, um die Standards in der Ausbildung von Kardiotechnikern und Anwendung der EKZ europaweit zu vereinheitlichen. Folgende Aufgaben hat sich das Board gestellt: a) Entwicklung, Überwachung und Aufrechterhal-

tung gleicher Standards in der Lehre und Ausbildung; b) Erstellung von Grundlagen und Leitlinien der Ausbildungsprogramme, c) Verwirklichung einer gemeinsamen Prüfung, d) Vergabe eines europäischen Perfusionszertifikates, e) Entwicklung eines gemeinsamen Zertifizierungs-/Rezertifizierungsprozesses in Europa.

Statistische Verfahren. Keine beschrieben.

Resultate. Das Board trifft sich zweimal jährlich, um die Fortschritte und Ergebnisse zu diskutieren. Realisiert wurden bis jetzt: Grundlagen und Leitlinien für die EKZ; Richtlinien für die Prüfungen, Beispielfragen für Prüfungen. Zusätzlich zu den bisher schriftlichen Prüfungen sollen noch mündliche und später praktische Prüfungen folgen. In Europa gibt es zwischen 1500 und 2000 Kardiotechniker. Ca. 60% der Kardiotechniker sind bereits zertifiziert, in einigen Ländern bis zu 100%.

Schlussfolgerungen. Ziel ist, dass alle Kardiotechniker in Europa eine einheitliche Ausbildung an akkreditierten Schulen und eine einheitliche Zertifizierung durchlaufen, damit eine professionelle Tätigkeit der europäischen Kardiotechniker dokumentiert wird.

Klassifizierung: 3.

■ Zusammenfassung

Obwohl seit 50 Jahren herzhirurgische Eingriffe vorgenommen werden, ist der Beruf des Kardiotechnikers immer noch ein junger Beruf. Die Tätigkeit wurde anfänglich in der Regel von Technikern, Pflegern, Ingenieuren, Anästhesisten, Chirurgen oder anderen medizinnah ausgebildeten Kräften übernommen. Der Wandel der Medizin und Technik auf der einen Seite, die Zunahme der Eingriffe mit dem damit verbundenen Bedarf an Kardiotechnikern auf der anderen Seite, führten zu der Einführung von geregelten Ausbildungsgängen und anerkannten Qualifizierungsmaßnahmen für Kardiotechniker.

Insbesondere in den Vereinigten Staaten von Amerika sind frühzeitig Anstrengungen unternommen worden, um eine einheitliche Qualifizierung der Kardiotechniker zu erreichen. In Europa wurden diese Anstrengungen ungefähr 10 Jahre später initiiert. Hierbei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass in Europa auch sprachliche Barrieren zu überwinden waren.

In der Durchsicht der Literatur gab es keine allgemeinen Angaben zu dem Stellenschlüssel einer kardiotechnischen Abteilung, was wahrscheinlich darin begründet ist, dass die Aufgabengebiete der Kardiotechniker, auch außerhalb des Operationssaales, von Krankenhaus zu Krankenhaus unterschiedlich sind.

Es sind als Konsens 3 Kernaufgaben gefunden worden: Ausbildung, Zertifizierung und Leitlinien.

Die Ausbildung der Kardiotechniker sollte in einer akkreditierten Schule stattfinden, die sowohl theoretische als auch praktische Fähigkeiten vermitteln soll. Der Trend geht von der ein- bis zweijährigen Ausbildung mit einer abschließenden Qualifizierung in Form der Zertifizierung zum mehrjährigen, akademischen Studiengang mit abschließender Graduierung. Hier soll v.a. dem enormen Wissenszuwachs und technischen Fortschritt Rechnung getragen werden.

Die Zertifizierung der Kardiotechniker ist der Nachweis der Qualifizierung, eine Rezertifizierungsmaßnahme soll die Qualität des Ausbildungs- und Wissensstandes sicherstellen.

Leitlinien geben einen Anhalt für den beruflichen Alltag; durch Aktualisierungen soll sichergestellt werden, dass wissenschaftliche und technische Fortschritte auch den Einzug in den Perfusionsstandard halten.

In den Vereinigten Staaten von Amerika, die in der Entwicklung der Kardiotechnikerausbildung einen deutlichen Vorsprung haben, sind neue Trends zu beobachten. Zum einen ist der Berufsmarkt für Kardiotechniker kein expandierender Markt mehr, hieraus kann sich der Trend zur umfangreicheren und vermeintlich besseren universitären Ausbildung erklären. Auch in dem Bereich der Kardiotechnik ist eine Verschärfung der Kostensituation zu erkennen, wo der Kostendruck nicht immer die optimalen Bedingungen für die extrakorporale Zirkulation zulässt.

■ Kommentar

Das Tätigkeitsfeld des Kardiotechnikers hat sich heute im Vergleich zur Anfangsphase deutlich verändert. Waren die Kardiotechniker früher noch fast ausnahmslos mit der Bedienung der Herz-Lungen-Maschine beschäftigt, so hat die Einführung neuer Technologien in der Herzchirurgie den Aufgabenbereich des Kardiotechnikers erheblich erweitert. Heute gehören neben der extrakorporalen Zirkulation eine Reihe weiterer Aufgaben zum Tätigkeitsfeld des Kardiotechnikers. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e. V. hat eine Tätigkeitsbeschreibung herausgegeben, in der neben der extrakorporalen Zirkulation zehn weitere Tätigkeitsbereiche aufgelistet sind, die durch technische und klinische Entwicklungen laufend ergänzt werden. So befassen sich Kardiotechniker – je nach Leistungsspektrum ihrer Klinik – z.B. mit den unterschiedlichen Kreislaufunterstützungs- und Blutaufbereitungsverfahren, der Rhythmustherapie, der Organtransplantation sowie der minimal-invasiven und robotergesteuerten Herzchirurgie.

Zu Beginn der Herzchirurgie und noch bis vor wenigen Jahren wurden Kardiotechniker berufsbegleitend, d.h. „learning by doing“, ausgebildet. Die Einführung neuer Technologien in diesem Fachbereich und die damit umfangreicher werdende Tätigkeit machten eine qualifiziertere, externe Ausbildung notwendig.

Ein schwerwiegender Fehler eines Kardiotechnikers kann, genau wie ein Fehler des Operateurs, zum Tode des Patienten führen. Der Schwierigkeit

und Bedeutung entsprechend ist deshalb eine gründliche, umfassende und tiefgreifende Ausbildung für den Kardiotechniker, wie sie z. B. an den Fachhochschulen vermittelt wird, zwingend erforderlich. Der permanenten Weiterbildung dient die europa-einheitliche Zertifizierung der Kardiotechniker durch das European Board of Cardiovascular Perfusion (EBCP).

Gerhard Lauterbach
Präsident der DGfK

Literaturverzeichnis

1. Aldea GS, O'Gara P, Shapira OM et al (1998) Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *Ann Thorac Surg* 65:425-433
2. Alderman EL, Levy JH, Rich JB et al (1998) Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:716-730
3. Almond CH, Jones JC, Snyder HM et al (1964) Cooling gradients and brain damage with deep hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48:890-897
4. Anbe J, Tobi T, Nakajima H et al (1992) Microcomputer-based automatic regulation of extracorporeal circulation: a trial for the application of fuzzy inference. *Artif Organs* 16:532-538
5. Anderson JR, Hossein NM, Kallis P et al (1994) Comparison of two strategies for myocardial management during coronary artery operations (see comments). *Ann Thorac Surg* 58:768-772
6. Aoki M, Nomura F, Stromski ME et al (1993) Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 55:1093-1103
7. Aris A, Solanes H, Camara ML et al (1986) Arterial line filtration during cardiopulmonary bypass. Neurologic, neuropsychologic, and hematologic studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:526-533
8. Armellini G, Sorbara C, Bonato R et al (1997) Intraoperative plasmapheresis in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11:13-17
9. Ashraf S, Bhattacharya K, Zacharias S et al (1998) Serum S100 beta release after coronary artery bypass grafting: roller versus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg* 66:1958-1962
10. Ashraf S, Butler J, Tian Y et al (1998) Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg* 65:480-484
11. Bachet J, Guilmet D, Goudot B et al (1999) Antegrade cerebral perfusion with cold blood: a 13-year experience. *Ann Thorac Surg* 67:1874-1878
12. Barry YA, Labow RS, Keon WJ et al (1989) Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:900-905
13. Bashein G, Townes BD, Nessly ML et al (1990) A randomized study of carbon dioxide management during hypothermic cardiopulmonary bypass (see comments). *Anesthesiology* 72:7-15
14. Bauernschmitt R, Naujokat E, Mehmanesh H et al (1999) Mathematical modelling of extracorporeal circulation: simulation of different perfusion regimens. *Perfusion* 14:321-330
15. Bennett GE, Sorohan JG, Gurevich ML et al (1997) Cost-benefit and efficacy of aprotinin compared with epsilon-aminocaproic acid in patients having repeated cardiac operations: a randomized, blinded clinical trial. *Anesthesiology* 87:1373-1380
16. Beppu T, Imai Y, Fukui Y (1995) A computerized control system for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:428-438
17. Berg E, Knudsen N (1988) Automatic data collection for cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 3:263-270

18. Bergdahl L, Bjork VO (1980) The effect of a nylon mesh blood filter in the arterial line during extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 14:263–266
19. Berryessa R, Wiencek R, Jacobson J et al (2000) Vacuum-assisted venous return in pediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 15:63–67
20. Beyersdorf F, Mitrev Z, Sarai K et al (1993) Changing patterns of patients undergoing emergency surgical revascularization for acute coronary occlusion. Importance of myocardial protection techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:137–148
21. Birdi I, Regragui I, Izzat MB et al (1997) Influence of normothermic systemic perfusion during coronary artery bypass operations: a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:475–481
22. Blauhut B, Harringer W, Bettelheim P et al (1994) Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:1083–1091
23. Boers M, van-den DJ, Karliczek GF et al (1983) Two membrane oxygenators and a bubbler: a clinical comparison. *Ann Thorac Surg* 35:455–462
24. Boldt J, Zickmann B, Thiel A et al (1990) Hyperosmolar volume replacement in heart surgery. *Anaesthesist* 39:412–419
25. Boldt J, Knothe C, Zickmann B et al (1992) Cardiorespiratory and microcirculatory effects following volume replacement using a new hydroxyethyl starch preparation. *Anaesthesist* 41:316–323
26. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros BM et al (1992) Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 74:219–225
27. Boldt J, Knothe C, Schindler E et al (1993) Volume replacement with hydroxyethyl starch solution in children. *Br J Anaesth* 70:661–665
28. Boldt J, Knothe C, Zickmann B et al (1994) Volume loading with hypertonic saline solution: endocrinologic and circulatory responses. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 8:317–323
29. Boldt J, Osmer C, Linke LC et al (1996) Hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass: influence on circulating adhesion molecules. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10:342–347
30. Boldt J, Knothe C, Welters I et al (1996) Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 62:130–135
31. Boonstra PW, Vermeulen FE, Leusink JA et al (1986) Hematological advantage of a membrane oxygenator over a bubble oxygenator in long perfusions. *Ann Thorac Surg* 41:297–300
32. Borowiec JW, Bozdayi M, Jaramillo A et al (1997) Influence of two blood conservation techniques (cardiotomy reservoir versus cell-saver) on biocompatibility of the heparin coated cardiopulmonary bypass circuit during coronary revascularization surgery. *J Card Surg* 12:190–197
33. Brister SJ, Ofosu FA, Buchanan MR (1993) Thrombin generation during cardiac surgery: is heparin the ideal anticoagulant? *Thromb Haemost* 70:259–262
34. Brooker RF, Brown MR, Moody DM et al (1998) Cardiotomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 65:1651–1655
35. Brown MR, Swygert TH, Whitten CW et al (1989) Desmopressin acetate following cardiopulmonary bypass: evaluation of coagulation parameters. *J Cardiothorac Anesth* 3:726–729
36. Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD (1997) Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 85:963–970
37. Brown WM, Jay JL, Gott JP et al (1993) Warm blood cardioplegia: superior protection after acute myocardial ischemia (see comments). *Ann Thorac Surg* 55:32–41
38. Cham B, Welch W, Janssens WE et al (1985) Automatic data collection and feed-back processing during cardiopulmonary bypass: a more physiologic approach of a patient under artificial ventilation and circulation. *Life Support Syst* 3 (suppl 1):218–222

39. Cheng W, Hartmann JF, Cameron DE et al (1995) Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and pH management strategy. *Ann Thorac Surg* 59:880–886
40. Chiu IS, Chu SH, Hung CR (1984) Pulsatile flow during routine cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 25:530–536
41. Chow G, Roberts IG, Edwards AD et al (1997) The relation between pump flow rate and pulsatility on cerebral hemodynamics during pediatric cardiopulmonary bypass (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:568–577
42. Chow G, Roberts IG, Harris D et al (1997) Stockert roller pump generated pulsatile flow: cerebral metabolic changes in adult cardiopulmonary bypass (see comments). *Perfusion* 12:113–119
43. Clark RE (1995) The STS Cardiac Surgery National Database: an update. *Ann Thorac Surg* 59:1376–1380
44. Cochran RP, Kunzelman KS, Vocelka CR et al (1997) Perfluorocarbon emulsion in the cardiopulmonary bypass prime reduces neurologic injury (see comments). *Ann Thorac Surg* 63:1326–1332
45. Culliford AT, Gitel SN, Starr N et al (1981) Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 193:105–111
46. Daily PO, Lamphere JA, Dembitsky WP et al (1994) Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting. A randomized, prospective, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:99–106
47. Dapper F, Neppel H, Wozniak G et al (1992) Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion mode during extracorporeal circulation – a comparative clinical study (see comments). *Thorac Cardiovasc Surg* 40:345–351
48. de Haan J, Boonstra PW, Monnink SH et al (1995) Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis (see comments). *Ann Thorac Surg* 59:901–907
49. de Smet A, Joen MC, van OW et al (1990) Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:520–527
50. De Somer F, Foubert L, Poelaert J et al (1996) Low extracorporeal priming volumes for infants: a benefit? *Perfusion* 11:455–460
51. Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E et al (1994) Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:271–279
52. Despotis GJ, Joist JH, Hogue-CW J et al (1995) The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:46–54
53. Despotis GJ, Joist JH, Hogue-CW J et al (1996) More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb Haemost* 76:902–908
54. Despotis GJ, Alsoufiev AL, Spitznagel E et al (1996) Response of kaolin ACT to heparin: evaluation with an automated assay and higher heparin doses (see comments). *Ann Thorac Surg* 61:795–799
55. Despotis GJ, Levine V, Joist JH et al (1997) Antithrombin III during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation (see comments). *Anesth Analg* 85:498–506
56. Despotis GJ, Levine V, Joiner MD et al (1997) A comparison between continuous infusion versus standard bolus administration of heparin based on monitoring in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 8:419–430
57. Despotis GJ, Levine V, Saleem R et al (1999) Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 354:106–110

58. Dietrich W, Spannagl M, Schramm W et al (1991) The influence of preoperative anti-coagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:505–514
59. Dietrich W, Jochum M (1995) Effect of celite and kaolin on activated clotting time in the presence of aprotinin: activated clotting time is reduced by binding of aprotinin to kaolin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:177–178
60. Dossche KM, Schepens MA, Morshuis WJ et al (1999) Antegrade selective cerebral perfusion in operations on the proximal thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 67:1904–1910
61. Dryden PJ, O'Connor JP, Jamieson WR et al (1997) Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion in reoperative cardiac surgery (see comments). *Can J Anaesth* 44:934–941
62. du Plessis A, Jonas RA, Wypij D et al (1997) Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:991–1000
63. Eaton MP, Deeb GM (1998) Aprotinin versus epsilon-aminocaproic acid for aortic surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:548–552
64. Edmunds LH, Ellison N, Colman RW et al (1982) Platelet function during cardiac operation: comparison of membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:805–812
65. Ehrlich M, Grabenwoger M, Cartes ZF et al (1998) Operations on the thoracic aorta and hypothermic circulatory arrest: is aprotinin safe? (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:220–225
66. Ereth MH, Nuttall GA, Oliver-WC J et al (1998) Temperature and duration of cardiopulmonary bypass influence transfusion requirements. *J Clin Anesth* 10:588–592
67. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB et al (1983) Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85:346–353
68. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB et al (1983) The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85:174–185
69. Feindt P, Volkmer I, Seyfert U et al (1993) Activated clotting time, anticoagulation, use of heparin, and thrombin activation during extracorporeal circulation: changes under aprotinin therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 41:9–15
70. Ferguson-TB J, Dziuban-SW J, Edwards FH et al (2000) The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 69:680–691
71. Fisher AR, Jones P, Barlow P et al (1998) The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery. *Perfusion* 13:181–186
72. Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U et al (1997) Cooling gradients and formation of gaseous microemboli with cardiopulmonary bypass: an echocardiographic study. *Ann Thorac Surg* 64:100–104
73. Gold JP, Charlson ME, Williams RP et al (1995) Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1302–1311
74. Goldstein DJ, DeRosa CM, Mongero LB et al (1995) Safety and efficacy of aprotinin under conditions of deep hypothermia and circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1615–1621
75. Grabenwoger M, Ehrlich M, Cartes ZF et al (1997) Surgical treatment of aortic arch aneurysms in profound hypothermia and circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 64:1067–1071
76. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK et al (1990) Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:518–527
77. Grubhofer G, Lassnigg AM, Schneider B et al (1998) Jugular venous bulb oxygen saturation depends on blood pressure during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 65:653–657

78. Gu YJ, Huyzen RJ, van OW (1996) Intrinsic pathway-dependent activated clotting time is not reliable for monitoring anticoagulation during cardiopulmonary bypass in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:677–678
79. Henriksen L, Hjelms E (1986) Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in man: effect of arterial filtration. *Thorax* 41:386–395
80. Henze T, Stephan H, Sonntag H (1990) Cerebral dysfunction following extracorporeal circulation for aortocoronary bypass surgery: no differences in neuropsychological outcome after pulsatile versus nonpulsatile flow. *Thorac Cardiovasc Surg* 38:65–68
81. Higami T, Kozawa S, Asada T et al (1999) Retrograde cerebral perfusion versus selective cerebral perfusion as evaluated by cerebral oxygen saturation during aortic arch reconstruction. *Ann Thorac Surg* 67:1091–1096
82. Hill AG, Kurusz M (1997) Perfusion standards and guidelines. *Perfusion* 12:251–255
83. Hoelt A, Korb H, Mehlhorn U et al (1991) Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth* 66:73–80
84. Hollenberg JP, Pirraglia PA, Williams RP et al (1997) Computerized data collection in the operating room during coronary artery bypass surgery: a comparison to the hand-written anesthesia record. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11:545–551
85. Holman WL, McGiffin DC, Vicente WV et al (1994) Use of current generation perfluorocarbon emulsions in cardiac surgery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22:979–990
86. Horisberger J, Jegger D, Boone Y et al (1999) Impact of a remote pump head on neonatal priming volumes. *Perfusion* 14:351–356
87. Horkay F, Martin P, Rajah SM et al (1992) Response to heparinization in adults and children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 53:822–826
88. Horrow JC, Van RD, Strong MD et al (1995) The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 82:383–392
89. Hunt BJ, Segal H, Yacoub M (1992) Aprotinin and heparin monitoring during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 86:II410–II412
90. Huyzen RJ, van OW, Wei F et al (1996) In vitro effect of hemodilution on activated clotting time and high-dose thrombin time during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 62:533–537
91. Imms FJ (1997) The School of Clinical Perfusion Sciences. *Perfusion* 12:247–249
92. Irani M (1996) Antithrombin concentrates in heparin-resistant cardiopulmonary bypass patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2(2):103–106
93. Jacquet LM, Noirhomme PH, Van DM et al (1999) Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 67:471–477
94. Jakob H, Hafner G, Iversen S et al (1992) Reoperation and the centrifugal pump? *Eur J Cardiothorac Surg* 6 (suppl 1):S59–S63
95. Jansen PG, te VH, Wildevuur WR et al (1996) Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits. *Br J Anaesth* 76:13–19
96. Jenkins IR, Curtis AP (1995) The combination of mannitol and albumin in the priming solution reduces positive intraoperative fluid balance during cardiopulmonary bypass (published erratum appears in *Perfusion* 1996; 11(2):92). *Perfusion* 10:301–305
97. Jin XY, Gibson DG, Pepper JR (1995) Early changes in regional and global left ventricular function after aortic valve replacement. Comparison of crystalloid, cold blood, and warm blood cardioplegias. *Circulation* 92:III155–III162
98. Jobs DR, Aitken GL, Shaffer GW (1995) Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:36–45
99. Jonas RA, Bellinger DC, Rappaport LA et al (1993) Relation of pH strategy and developmental outcome after hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:362–368
100. Jordan D, Delphin E, Rose E (1995) Prophylactic epsilon-aminocaproic acid (EACA) administration minimizes blood replacement therapy during cardiac surgery. *Anesth Analg* 80:827–829

101. Kalmar P, Struck E, Huber HG (1996) Quality assurance in heart surgery in Germany. Development, current status and outlook. *Herz* 21:364–370
102. Kanbak M (1999) The treatment of heparin resistance with Antithrombin III in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 46:581–585
103. Karle VA, Short BL, Martin GR et al (1997) Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate. *Crit Care Med* 25:696–703
104. Kawamura T, Inada K, Kimura O et al (1994) The inhibitory effects of ulinastatin on the increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Masui* 43:1818–1823
105. Kern FH, Ungerleider RM, Quill TJ et al (1991) Cerebral blood flow response to changes in arterial carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:618–622
106. Kongsgaard UE, Smith EN, Geiran O et al (1989) Changes in the plasma protease systems during open-heart surgery with dextran vs. Ringer acetate as priming solution. *Scand. J Thorac Cardiovasc Surg* 23:253–258
107. Kuhn RF, Natour E, Dhein S et al (1999) Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 15:67–74
108. Kuitunen A, Hynynen M, Salmenpera M et al (1993) Hydroxyethyl starch as a prime for cardiopulmonary bypass: effects of two different solutions on haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:652–658
109. Kuitunen AH, Heikkila LJ, Salmenpera MT (1997) Cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits and reduced systemic anticoagulation (see comments). *Ann Thorac Surg* 63:438–444
110. Kurusz M, Wheeldon DR (1990) Risk containment during cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2:400–409
111. Lajos TZ, Espersen CC, Lajos PS et al (1993) Comparison of cold versus warm cardioplegia. Crystalloid antegrade or retrograde blood? *Circulation* 88:II344–II349
112. Lau CL, Posther KE, Stephenson GR et al (1999) Mini-circuit cardiopulmonary bypass with vacuum assisted venous drainage: feasibility of an asanguineous prime in the neonate. *Perfusion* 14:389–396
113. Laupacis A, Fergusson D (1997) Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 85:1258–1267
114. Le Deist F, Menasche P, Kucharski C et al (1995) Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation* 92:II354–II358
115. Lichtenstein SV, Ashe KA, el DH et al (1991) Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:269–274
116. Liu Z, Valencia O, Treasure T et al (1998) Cold blood cardioplegia or intermittent cross-clamping in coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 66:462–465
117. London MJ, Franks M, Verrier ED et al (1992) The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution. A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:284–296
118. Loop FD, Szabo J, Rowlinson RD et al (1976) Events related to microembolism during extracorporeal perfusion in man: effectiveness of in-line filtration recorded by ultrasound. *Ann Thorac Surg* 21:412–420
119. Louagie YA, Gonzalez M, Collard E et al (1992) Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1628–1638
120. Mahoney CB, Donnelly JE (1999) The impact of closed versus open venous reservoirs on patient outcomes in isolated CABG surgery. *Proc Am Acad Cardiovasc Perfusion* 20:94–96
121. Marelli D, Paul A, Samson R et al (1989) Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98:751–756

122. Martin TD, Craver JM, Gott JP et al (1994) Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat (see comments). *Ann Thorac Surg* 57:298–302
123. Metz S, Keats AS (1990) Low activated coagulation time during cardiopulmonary bypass does not increase postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 49:440–444
124. Metz S, Keats AS (1991) Benefits of a glucose-containing priming solution for cardiopulmonary bypass (see comments). *Anesth Analg* 72:428–434
125. Miller-DW J, Binford JM, Hessel EA (1982) Results of a survey of the professional activities of 811 cardiopulmonary perfusionists. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:385–389
126. Misfeld M, Dubbert S, Eleftheriadis S et al (1998) Fibrinolysis-adjusted perioperative low-dose aprotinin reduces blood loss in bypass operations. *Ann Thorac Surg* 66:792–799
127. Misoph M, Babin EJ, Schwender S (1997) A comparative evaluation of the effect of pump type and heparin-coated surfaces on platelets during cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 45:302–306
128. Moen O, Fosse E, Dregelid E et al (1996) Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. *Ann Thorac Surg* 62:1134–1140
129. Mohr R, Martinowitz U, Golan M et al (1986) Platelet size and mass as an indicator for platelet transfusion after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 74:III153–III158
130. Mongan PD, Hosking MP (1992) The role of desmopressin acetate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. A controlled clinical trial with thromboelastographic risk stratification. *Anesthesiology* 77:38–46
131. Mongan PD, Brown RS, Thwaites BK (1998) Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusions during primary coronary revascularization. *Anesth Analg* 87:258–265
132. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS et al (1996) The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:514–522
133. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K et al (1998) Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 13:526–532
134. Muehrcke DD, McCarthy PM, Kottke MK et al (1996) Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: a randomized, masked clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:472–483
135. Munoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD et al (1999) Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery? A meta-analysis. *Circulation* 99:81–89
136. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM et al (1995) A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:340–348
137. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM et al (1995) A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:349–362
138. Newman ME, Kramer D, Croughwell ND et al (1995) Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg* 81:236–242
139. Newman ME, Croughwell ND, White WD et al (1996) Effect of perfusion pressure on cerebral blood flow during normothermic cardiopulmonary bypass. *Circulation* 94:II353–II357
140. Nilsson L, Bagge L, Nystrom SO (1990) Blood cell trauma and postoperative bleeding: comparison of bubble and membrane oxygenators and observations on coronary suction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 24:65–69

141. Nishida H, Aomi S, Tomizawa Y et al (1999) Comparative study of biocompatibility between the open circuit and closed circuit in cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 23:547–551
142. Nishinaka T, Nishida H, Endo M et al (1996) Less blood damage in the impeller centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery. *Artif Organs* 20:707–710
143. Nollert G, Reichart B (1996) Quality assurance in heart surgery. General and personal concepts. *Herz* 21:383–388
144. Oomen J, Van DA, Bos E et al (1985) The design and use of a charting system for automatic record keeping during extracorporeal circulation. *Med Prog Technol* 10:239–247
145. Oomen J, Bos E, Wijers M et al (1988) Automated data collection and presentation in the operating room. *Med Prog Technol* 14:81–88
146. Oshima N, Yamada T, Nakahara H et al (1990) Effect of ulinastatin (UL) on renal function and lactic acidosis during open-heart surgery: comparison with aprotinin (Ap). *Kyobu Geka* 43:357–363
147. Ovrum E, Am HE, Abdelnoor M et al (1993) Tranexamic acid (Cyklokapron) is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operations (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:78–83
148. Ovrum E, Holen EA, Tangen G et al (1995) Completely heparinized cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin: clinical and hemostatic effects. *Ann Thorac Surg* 60:365–371
149. Ovrum E, Am HE, Tangen G et al (1996) Heparinized cardiopulmonary bypass and full heparin dose marginally improve clinical performance. *Ann Thorac Surg* 62:1128–1133
150. Paone G, Spencer T, Silverman NA (1994) Blood conservation in coronary artery surgery. *Surgery* 116:672–677
151. Parolari A, Antona C, Alamanni F et al (1997) Aprotinin and deep hypothermic circulatory arrest: there are no benefits even when appropriate amounts of heparin are given. *Eur J Cardiothorac Surg* 11:149–156
152. Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ et al (1996) Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1267–1279
153. Pedersen C, Kaarsen AL, Benze S (1996) An approach towards total quality assurance in cardiopulmonary bypass: which data to register and how to assess perfusion quality. *Perfusion* 11:39–44
154. Peters DC, Noble S (1999) Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 57:233–260
155. Pichon H, Chocron S, Alwan K et al (1997) Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin I release. *Circulation* 96:316–320
156. Plunkett PF (1997) Perfusion education in the USA. *Perfusion* 12:233–241
157. Prough DS, Stump DA, Roy RC et al (1986) Response of cerebral blood flow to changes in carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 64:576–581
158. Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R et al (1999) Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 67:994–1000
159. Reddy VM, Liddicoat JR, Klein JR et al (1996) Fetal cardiac bypass using an in-line axial flow pump to minimize extracorporeal surface and avoid priming volume. *Ann Thorac Surg* 62:393–400
160. Reents W, Babin EJ, Misoph MR et al (1999) Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood. *Ann Thorac Surg* 68:58–62
161. Regragui I, Birdi I, Izzat MB et al (1996) The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial (see comments). *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1036–1045

162. Retera EMJ, Dassen RM, Yerman GA (1993) Heparin-protamine management: a comparison study of three different heparin-protamine management protocols. *Perfusion* 8:371–375
163. Riley JB, Hurdle MB, Winn BA et al (1985) Automation of cardiopulmonary bypass data collection. *J Extra Corpor Technol* 17:7–12
164. Riley JB, Berryessa RG, Justison GA et al (1998) A fax-back Oxygenator-Perfusionist clinical performance data collection and statistical analysis method. *J Extra Corpor Technol* 30:140–145
165. Robert S, Wagner BK, Boulanger M et al (1996) Aprotinin (see comments). *Ann Pharmacother* 30:372–380
166. Rousou JA, Engelman RM, Flack JE et al (1995) Tranexamic acid significantly reduces blood loss associated with coronary revascularization (see comments). *Ann Thorac Surg* 59:671–675
167. Rubens FD, Fergusson D, Wells PS et al (1998) Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: a meta-analysis of the effect on transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:641–647
168. Sade RM, Crawford-FA J, Dearing JP et al (1982) Hydroxyethyl starch in priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:35–38
169. Sade RM, Stroud MR, Crawford-FA J et al (1985) A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:713–722
170. Sakurada T, Kazui T, Tanaka H et al (1996) Comparative experimental study of cerebral protection during aortic arch reconstruction. *Ann Thorac Surg* 61:1348–1354
171. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM et al (1986) Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 314:1402–1406
172. Saunders CR, Carlisle L, Bick RL (1983) Hydroxyethyl starch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime solutions. *Ann Thorac Surg* 36:532–539
173. Schonberger JP, Everts PA, Hoffmann JJ (1995) Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. *Ann Thorac Surg* 59:1549–1555
174. Sellman M, Hindmarsh T, Ivert T et al (1992) Magnetic resonance imaging of the brain before and after open heart operations (see comments). *Ann Thorac Surg* 53:807–812
175. Shore Lesserson L, Reich DL, DePerio M et al (1995) Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk versus benefit in repeat cardiac operations (see comments). *Anesth Analg* 81:229–235
176. Shore Lesserson L, Reich DL, Vela CF et al (1996) Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery (see comments). *Anesth Analg* 83:18–26
177. Shore Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M et al (1999) Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 88:312–319
178. Singh AK, Feng WC, Bert AA et al (1993) Warm body, cold heart surgery. Clinical experience in 2817 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 7:225–229
179. Song Z, Wang C, Stammers A (1997) Clinical comparison of pulsatile and nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 29:170–175
180. Stammers AH (1998) Monitoring controversies during cardiopulmonary bypass: how far have we come? *Perfusion* 13:35–43
181. Staples MH, Dunton RF, Karlson KJ et al (1994) Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg* 57:1211–1216
182. Stensrud PE, Nuttall GA, de CM et al (1999) A prospective, randomized study of cardiopulmonary bypass temperature and blood transfusion. *Ann Thorac Surg* 67:711–715
183. Svenmarker S, Sandstrom E, Karlsson T et al (1997) Clinical effects of the heparin coated surface in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 11:957–964
184. Svenmarker S, Haggmark S, Jansson E et al (1998) Quality assurance in clinical perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 14:409–414

185. Svenmarker S, von SL (1999) The European Board of Cardiovascular Perfusion pre-bypass checklist. *Perfusion* 14:165–166
186. Swain JA, Hartz RS (2000) Assessing quality in cardiac surgery: why this is necessary in the twenty-first century. *Perfusion* 15:181–190
187. Swan H, Sanchez M, Tyndall M et al (1990) Quality control of perfusion: monitoring venous blood oxygen tension to prevent hypoxic acidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:868–872
188. Taggart DP, Bhattacharya K, Meston N et al (1997) Serum S-100 protein concentration after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. *Eur J Cardiothorac Surg* 11:645–649
189. Takaro T, Ankeney JL, Laning RC et al (1986) Quality control for cardiac surgery in the Veterans Administration. *Ann Thorac Surg* 42:37–44
190. Taylor KM, Bain WH, Davidson KG et al (1982) Comparative clinical study of pulsatile and non-pulsatile perfusion in 350 consecutive patients. *Thorax* 37:324–330
191. The Warm Heart Investigators (1994) Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 343:559–563
192. Thiel A, Russ W, Kaps M et al (1990) Transcranial Doppler sonography during pulsatile and non-pulsatile extracorporeal circulation. *Anaesthesist* 39:226–230
193. Thompson T, Minami K, Dramburg W et al (1992) The influence of pulsatile and non-pulsatile extracorporeal circulation on fluid retention following coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 7:201–211
194. Tigchelaar I, Gallandat HR, Korsten J et al (1997) Hemostatic effects of three colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass (see comments). *Eur J Cardiothorac Surg* 11:626–632
195. Uhlemann J, Thiele C, Freyer R et al (1998) Technical perfusion curriculum—an additional curriculum and complementary graduate curriculum in biomedical device technique. *Biomed Tech Berl* 43 (suppl):464–465
196. Urzua J, Troncoso S, Buggedo G et al (1992) Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6:299–303
197. Vahl CF, Meinzer P, Thomas G et al (1996) Quality assurance in heart surgery: 8 years experience with a “feedback-control” system in Heidelberg. *Herz* 21:371–382
198. van den Dungen JJ, Karliczek GF, Brenken U et al (1982) Clinical study of blood trauma during perfusion with membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:108–116
199. Van der Salm T, Ansell JE, Okike ON et al (1988) The role of epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: a double-blind randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:538–540
200. Veeragandham RS, Hamilton-IN J, O'Connor C et al (1998) Experience with antegrade bihemispheric cerebral perfusion in aortic arch operations. *Ann Thorac Surg* 66:493–499
201. Venn GE, Patel RL, Chambers DJ (1995) Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit. *Ann Thorac Surg* 59:1331–1335
202. von Segesser L (1997) Perfusion education and certification in Europe. *Perfusion* 12:243–246
203. Wahba A, Philipp A, Behr R et al (1998) Heparin-coated equipment reduces the risk of oxygenator failure. *Ann Thorac Surg* 65:1310–1312
204. Wang JS, Lin CY, Hung WT et al (1992) Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin. *Anesthesiology* 77:1080–1084
205. Wang JS, Lin CY, Hung WT et al (1992) In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1135–1140
206. Wang JS, Lin CY, Karp RB (1994) Comparison of high-dose thrombin time with activated clotting time for monitoring of anticoagulant effects of heparin in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 79:9–13
207. Weinger MB, Herndon OW, Gaba DM (1997) The effect of electronic record keeping and transesophageal echocardiography on task distribution, workload, and vigilance during cardiac anesthesia (see comments). *Anesthesiology* 87:144–155

208. Wendel HP, Heller W, Gallimore MJ et al (1993) The prolonged activated clotting time (ACT) with aprotinin depends on the type of activator used for measurement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 4:41–45
209. Wilde E, Christof K, Struck E (1990) Development and application of a quality assurance information system in cardiac surgery (QUADRA study). *Thorac Cardiovasc Surg* 38:115–122
210. Yada I, Yuasa U, Suzuki H et al (1993) Clinical experience using the bio-pump for extracorporeal circulation during open-heart surgery. *Artif Organs* 17:619–624
211. Yoshitake A, Goto T, Baba T et al (1999) Analysis of factors related to jugular venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13: 160–164