

Reduktion renaler Komplikationen durch
Einsatz eines intraaortalen Filters bei
Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Nurjan Satimov
aus Taschkent/Usbekistan

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Christoph Schmitz
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Hoefft

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.02.2011

Aus der Klinik für Herzchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Armin Welz

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung und Fragestellung	6
2. Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine	11
2.1. Technik und Anwendungsgebiete der HLM	11
2.2. Embolische Komplikationen bei Operationen mit HLM	15
2.2.1. Blutgerinnung	15
2.2.2. Klassifikation und Häufigkeit von Embolien bei herzchirurgischen Eingriffen	19
2.3. Techniken zur Vermeidung von embolischen Komplikationen unter Anwendung der HLM	22
2.3.1. Blutfiltration in der extrakorporalen Zirkulation (Tiefen-, Netzfilter)	23
2.3.2. Intraaortaler Filter (Embol-X)	24
2.4. Emboliebedingte Organkomplikationen	25
2.4.1. Nierenfunktionsstörungen	25
2.4.2. Neurologische Komplikationen	27
2.4.3. Abdominelle bzw. gastroenterologische Komplikationen	28
2.4.4. Systemische Inflammatory Response Syndrom	30
3. Material und Methoden	32
3.1. Patientenkollektiv	32
3.2. Studiendesign, Gruppenbildung, Ausschlusskriterium	32
3.3. Methoden	33
3.3.1. Untersuchende Parameter	33
3.3.2. Anästhesie	34
3.3.3. Extrakorporale Zirkulation	34
3.3.4. Bypass-Operation und Einbringen des intraaortalen Filters	35
3.3.5. Funktion und Einsatz der Embol-X™-Filter-Kanüle	35
3.3.6. Statistischen Methoden	37
4. Ergebnisse	38
4.1. Demographische Beschreibung (Alters- und Geschlechtsverteilung) des Gesamtkollektivs und beider Studiengruppen	38
4.2. Präoperative Ausgangslage beider Studiengruppen	40
4.3. Ergebnisse des operativen Eingriffes	47
4.4. Ergebnisse im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung .	49
4.5. Ergebnisse des postoperativen Verlaufes	50
4.5.1. Kardiale Komplikationen	50
4.5.2. Neurologische Komplikationen	51
4.5.3. Komplikationen der Lunge und angrenzender Organsysteme	53
4.5.4. Veränderung der Nierenfunktion, renale Komplikationen	54

4.5.5.	Gastrointestinale Komplikationen, Arterienverschluss der unteren Extremität und Sepsis	57
4.5.6.	Mortalität	58
4.5.7.	Daten zum Zeitpunkt der Entlassung	60
5.	Diskussion	61
6.	Zusammenfassung	75
7.	Literaturverzeichnis	77

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACT	Activated Clotting Time
ACV	aorto-coronarer Bypass
ACVB	aorto-coronarer Venen-Bypass
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
CO ₂	Kohlendioxid
CrCl	Kreatininclearance
et al.	und Mitarbeiter (Ko-Autoren)
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDA	Food and Drug Administration
HLM	Herz-Lungen-Maschine (extrakorporale Zirkulation)
IABP	Intraaortale Ballonpumpe (intraaortale Ballongegenpulsation)
ICEM	International Council for Emboli Management
IE	Internationale Einheit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
Max.	Maximum
Min.	Minimum
min.	Minute
ml	Milliliter
m ²	Quadratmeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MODS	Multi Organ Disease Syndrome
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
µm	Mikrometer
MW	Mittelwert
n	Anzahl
O ₂	Sauerstoff
p	p-Wert (Signifikanzniveau)
%	Prozent
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss of Function-Endstage of Disease
s	Sekunde
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard equitation of mean)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
TCC	Terminal Complement Complex
TF	Tissue Factor (Gewebefaktor)
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TIA	Transitorische ischämische Attacke
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung und Fragestellung

Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts entwickelte der französische Physiologe Julien Jean César le Gallois das erste Konzept für eine extrakorporale Zirkulation. Er schlug vor, die Herzfunktion durch die kontinuierliche Injektion von natürlichem oder auch künstlich hergestelltem Blut zu ersetzen [Gallois 1812]. James Phillips Kay setzte sein Vorhaben erstmals im Jahre 1828 um, später folgte Eduard Brown-Séguard [Kay 1828]. Im Jahre 1849 untersuchte Karl Eduard Loebell die Sekretproduktion explantierte Nieren, die künstlich perfundiert wurden. 1867 verfeinerte A. Schmidt diese Perfusionstechnik, aber erst durch die Erfindung einer Apparatur durch Waldemar von Schröder gelang es 1882 erstmals, Blut während der Organperfusion auch künstlich zu oxygenieren, wobei eine extreme Schaumbildung eine sichere Anwendung dieser Methode aber noch nicht erlaubte [Schmidt 1867, von Schröder 1882]. 1885 entwickelten Max von Frey und Max Gruber den ersten Vorläufer einer Herz-Lungen-Maschine (HLM). Das Gerät beinhaltete einen Filmoxygenator, der aus einem rotierenden Glaszylinder bestand, zur Oxygenierung des Blutes. Eine Spritzpumpe mit Ventilsteuerung ermöglichte die Perfusion in einem geschlossenen System [Frey und Gruber 1885]. 1890 stellte Carl Jacobj den Hämatisator vor, der erstmals einen pulsatilen Blutfluss erzeugen konnte [Jacobj 1890]. Allerdings gelang erst dem Chirurgen John J. Gibbon vom Jefferson Medical College in Philadelphia nach 20-jähriger Entwicklungsarbeit, eine funktionsfähige und anwendungsreife Herz-Lungen-Maschine (HLM) herzustellen. Sein Gerät basierte auf einer Rollerpumpe und einem Gitteroxygenator, das erstmals 1952 bei einem Menschen Verwendung fand. Der Patient verstarb jedoch postoperativ an einem Herzversagen kurz nach Entfernung des Herzbypasses [Stephenson 2008]. Der erste erfolgreiche Einsatz gelang Gibbon am 6. Mai 1953 bei einer 18-jährigen Patientin, die an einem angeborenen Vorhofseptumdefekt litt [Gibbon 1954]. Durch die Entwicklung unterschiedlicher Oxygenatoren (Bubble-, Film-, Scheiben-, Spiral- und Membranoxygenatoren) konnten in den 1950er Jahren weitere Fortschritte erzielt

werden. Der erste kommerziell gefertigte Membranoxygenator gelangte 1967 in den Handel [Hahn und Sieburg 2007].

Die Einführung der Herz-Lungen-Maschine in der Herzchirurgie war eine Revolution. Die HLM gab dem Herzchirurgen neue operative Möglichkeiten, denn sie konnte die Funktion von Herz und Lunge zumindest zeitweise ersetzen. Heute ist die HLM der Goldstandard für eine ganze Reihe von Eingriffen am Herzen wie koronare Bypassoperationen sowie die gesamte Klappenchirurgie, Eingriffe an den herznahen großen Gefäßen, für Korrekturen angeborener Herzfehler und der Herztransplantation. Die Zahl der heute in Deutschland durchgeführten herzchirurgischen Eingriffe ist hoch. Basierend auf den Daten von mittlerweile 80 Herzzentren des Operationsregisters der Deutschen Gesellschaft für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie [Gummert et al. 2009] stieg die Anzahl sämtlicher operativer Eingriffe am offenen Herzen von 8.365 im Jahre 1978 auf ein Maximum von 96.194 im Jahre 2002 an. Seit dem Jahr 2003 (94.712 Eingriffe) ist jedoch trotz eines kurzzeitigen Anstiegs im Jahre 2004 (96.340) tendenziell eine Abnahme der Operationszahl zu verzeichnen. Diese sank bis zum Jahr 2008 auf nunmehr 89.773 Operationen. Unter den für das Jahr 2008 auswertbaren Fällen mit Angaben zum Geschlecht und zum HLM-Einsatz ergab sich bei 61.058 durchgeführten herzchirurgischen Eingriffen ein Anteil von 91% Operation mit HLM-Einsatz [Gummert et al. 2009].

Neben den diversen Vorteilen bringt der Einsatz der HLM auch unvermeidbare Nebenwirkungen mit sich, zu denen beispielsweise arterielle Embolien gehören. Mikro- und Makropartikel werden als Ursache für Ischämien und das Auslösen postoperativer Komplikationen angesehen. Arterielle Embolien finden sich bei 31,2% der Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff verstarben und seziert wurden [Blauth et al. 1992]. Diese Embolien können während des Abklemmphase der Aorta während der Anlage des extrakorporalen Kreislaufs entstehen und nach dem Öffnen oder beim Umsetzen der Aortenklemme in die Zirkulation freigesetzt werden [van Boven 2000]. Mikroembolie können zu Gefäßverlegungen von Endarterien führen, wobei deren Quelle artherosklerotische Ablagerungen, linksventrikulär entstandene

Thromben, Luft- und Fettembolien, Thrombozytenaggregate, Fasern oder Silikonablagerungen aus dem artifiziellen Kreislauf sein können. Das während des Eingriffs aus dem Operationsgebiet abgesaugte und retransfundierte Blut ist eine wesentliche eine Quelle für Mikroembolien (Fettembolien) [Brooker et al., 1998]. Die Häufigkeit des Auftretens von Gasembolien (z.B. Narkosegas oder Luft) oder Embolien durch eingeschleppte anorganischer Partikel (z.B. aus Pumpenschläuchen der HLM) ist eher selten [Barbut et al. 1997]. Zahlenmäßig am bedeutendsten sind jene Embolie, die nach Öffnen der Aortenklammer in den arteriellen Blutstrom gelangen. Watters et al. [2000] fanden beispielsweise bei Patienten in der Revaskularisationsphase nach koronararteriellem Bypass unter Einsatz der HLM im Median 79 Embolien (38 - 876 Embolien) mittels dopplersonographischer Untersuchung. In einem Vergleichskollektiv ohne HLM-Anwendung wurden hingegen im Median nur 3 Embolien (0-18 Embolien) festgestellt.

Das Alter von Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterziehen, nimmt kontinuierlich zu. Eine Analyse von Abramov et al. [2000] ergab beispielsweise eine Zunahme des Durchschnittsalters bei kanadischen Patienten von 60,7 Jahren (1990-1992) auf 63,4 Jahre (1996-1998), wobei der Anteil der über 70-jährigen Patienten von 15,2% auf 25,8% anstieg. In deutschen Zentren stieg zwischen 1994 und 2007 der Anteil über 70-jähriger Patienten von 24,3% auf 47,7% [Gummert et al. 2008].

Gleichzeitig ändert sich das Risikoprofil. So stieg im Beobachtungszeitraum der Analyse von Abramov et al. [2000] der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus (18,6% vs. 26,7%), peripherer Gefäßerkrankung (11% vs. 20,7%), instabiler Angina (31,7% vs. 47,8%), Schlaganfall in der Anamnese (5% vs. 6,7%) sowie die Indikation zum Notfalleingriff (26,9% vs. 41,5%) signifikant an. In einer 10-Jahres-Analyse von 1990-1999 beschrieben Ferguson et al. [2002] auf der Basis von 1.154.486 US-amerikanischen Patienten, die herzchirurgischen Eingriffen unterzogen wurden, ebenfalls eine Zunahme des durchschnittlichen Alters von 63,7 Jahren auf 65,1 Jahre, einen Anstieg von verschiedenen Risikofaktoren (Nikotonabusus, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Hypertonus, Apoplex, chronische Lungenerkrankungen, 3-Gefäßerkrankung) sowie

eine Zunahme von Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko (von 2,6% auf 3,4%). Auch in Deutschland stieg der prozentuale Anteil von Notfalleingriffen von 8,9% (1994) auf 11,5% (2007) an [Gummert et al. 2008]. Zusätzlich muss bedacht werden, dass in der Bevölkerung der Anteil und der Umfang artherosklerotischer Veränderungen der Aorta mit dem Alter zunimmt. Selbst bei normotensiven Personen können ab dem 60. Lebensjahr bis zu 46% davon betroffen sein [Oyama et al. 2008]. Dies stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für Embolien nicht nur in der Allgemeinbevölkerung dar, sondern vor allem bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriffen mit Einsatz der HLM unterziehen müssen. So weisen entsprechende Patienten in 40% der Fälle Kalzifikationen im Bereich der Aorta ascendens auf [Harringer 2000].

Die Zunahme der Risikofaktoren für Embolien sowie die Notwendigkeit der embolieauslösenden manuellen Manipulationen an der Aorta während der Anlage der HLM sind Auslöser der Suche nach Lösungen der Embolieproblematik. Eine mögliche Option ist z.B. die intraaortale Filtration des Blutes. Dabei wird das embolische Material in der Aorta ascendens aufgefangen und entfernt. Erste Ergebnisse hierzu wurden im Rahmen von Untersuchungen des International Council for Emboli Management (ICEM) von Harringer [2000] berichtet. In einem Kollektiv von 304 Patienten, die herzchirurgischen Eingriffen unterzogen wurden, konnten 243 Filter nachträglich untersucht werden. In 62% der Filter fanden sich fibröse Atherome und in 6% periaortale Gewebeablagerungen. Thrombozyten- und Fibringerinnsel fanden sich in 52% der Filter sowie in 22% (erythrozytenhaltige) Thromben. Im Rahmen der FDA-Zulassungsstudie an 22 US-amerikanischen Zentren verglichen Banbury et al. [2003] 645 Patienten mit Filter mit 644 Patienten ohne intraaortalen Filter. In 96,8% der applizierten Filter waren Partikel nachweisbar, wobei fibröse Atherome (86%) und Thrombozytenaggregate (38%) dominierten. Allerdings unterschied sich die Mortalitätsrate (1,6% vs. 1,7%), die Schlaganfallrate (2,6% vs. 2,2%) und die Rate an transitorisch-ischämischen Attacken (0,2% vs. 0,6%) nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne Filter. Wurden die Patienten hinsichtlich ihres präoperativen Embolierisikos stratifiziert, so ergab sich eine signifikant niedrigere Ereignisrate für alle embolischen Ereignisse bei Patienten

mit Filtern (24,2%) im Vergleich zu jenen ohne Filter (35,9%). Allerdings war die Studie von Banbury et al. [2003] nicht primär auf die Analyse embolischer Ereignisse, sondern auf den Nachweis der Sicherheit des Filtersystems ausgelegt, so dass der Unterschied der Gesamtereignisrate nur eingeschränkt positiv bewertet werden kann. Trotzdem konnte diese Studie eine deutliche Reduktion neurologischer Komplikationen unter Filtereinsatz zeigen.

Bedeutsam ist jedoch nicht nur die Beurteilung neurologischer Komplikationen, sondern ebenso die Bewertung von Nierenkomplikationen im Verlauf einer HLM-assistierten herzchirurgischen Intervention. Blauth et al. [1992] berichteten in einer Sektionsstudie an 221 Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff verstorben waren, in 10,4% der Fälle über eine Embolie der Nierengefäße. Die Atherosklerose der Aorta ascendens spielt dabei eine erhebliche Rolle, denn sie kann durch das Verschleppung embolischen Materials in die Nieren als Risikofaktor für renale Komplikationen angesehen werden. Patienten mit einer derartigen Vorerkrankung weisen ein 3,06-fach höheres Risiko für renale Dysfunktionen am 1. postoperativen Tag bzw. ein 2,13-fach höheres Risiko am 6. postoperativen Tag auf im Vergleich zu Patienten ohne Atherosklerose der A. ascendens auf [Dávila-Román et al. 1999]. Bei solchen Risikopatienten kann der Einsatz von intraaortalen Filtern embolieprotektiv wirken. Banbury et al. [2003] konnten die Rate renaler Komplikationen in der Patientengruppe mit Filter im Vergleich zu jener ohne Filter signifikant reduzieren (14% vs. 24%; $p = 0,04$), wobei es sich hierbei nur um Patienten mit mäßig bis stark erhöhtem präoperativem Embolierisiko handelte.

Es findet sich bisher im Schrifttum bislang keine Studie, die sich mit dem Einfluss der intraaortalen Filterung bei Einsatz einer HLM im Hinblick auf die postoperative Nierenfunktion beschäftigt hat. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, folgende Fragen zu untersuchen:

- 1) Wie gestaltet sich die Nierenfunktion bei der Patienten nach herzchirurgischer Operation unter Einsatz einer HLM?
- 2) Wie ist der Einfluss der Filtration auf die postoperative Nierenfunktion?
- 3) Reduziert sich die Rate postoperativer Komplikationen durch den Einsatz eines intraaortalen Filters?

2. Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine

2.1. Technik und Anwendungsgebiete der HLM

Die HLM ist ein medizintechnisches Gerät, das die Pumpfunktion des Herzens sowie die Gasaustauschfunktion der Lunge für einen beschränkten Zeitraum ersetzen kann. Ein ausreichendes und dem normalen Herzzeitvolumen entsprechendes Perfusionsvolumen ($2,4 \text{ l/min/m}^2 \text{ KOF}$) sowie ein adäquater Perfusionsdruck (60-70 mmHg) bei gleichzeitiger Oxygenierung und CO_2 -Eliminierung müssen gewährleistet sein. Die Grundausstattung einer HLM besteht aus Blutpumpen, Oxygenator, Schlauchsystem, Blutfilter, Kardiotomie-reservoir, Kanülen und Intrakardialsauger (siehe Abbildung 1).

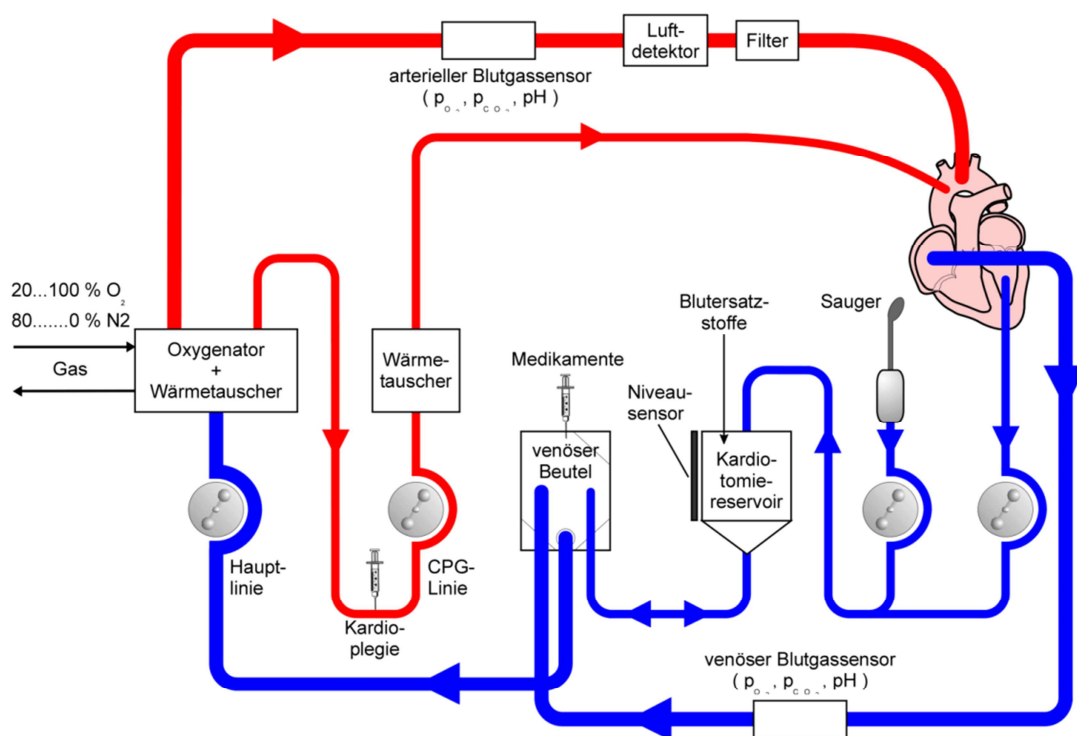


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Funktion einer Herz-Lungen-Maschine (<http://www.biomed.ruhr-uni-bochum.de/forschung/pic/980p08a01.htm>)

Das venöse Blut wird über die venöse Kanülierung (beide Venae cavae oder rechter Vorhof) in das venöse Kardiotomiereservoir geleitet. Das Blut wird von hier aus über eine arterielle Blutpumpe (Rollerpumpe oder Zentrifugalpumpe) aktiv durch den Blutoxygenator über eine Perfusionskanüle in die Aorta ascendens zurückgeführt. In der Flusslinie zwischen Oxygenator und Patient ist ein Filter eingebaut, der Leukozyten- und Plättchenaggregate, Zell- und Gewebetrümmer, denaturiertes Eiweiß, Luft und Partikelabrieb aus dem Schlauchsystem abfangen soll. Zusätzliche Pumpen saugen Blut aus dem Operationsgebiet (Kardiotomiesauger) oder aus dem linken Herzen (Ventsauger) in das Kardiotomiereservoir, wo es gefiltert und entschäumt wird. Kardioplegiepumpen führen kardioplegisch wirksame Lösungen volumen-, fluss- und druckgesteuert in die Aortenwurzel bzw. selektiv in die beiden Koronarostien [Hahn und Sieburg 2007]. Eine moderne Herz-Lungen-Maschine besteht aus verschiedenen apparativen Komponenten, die verschiedene Funktionen ermöglichen (siehe hierzu auch Abbildung 2):

- fahrbahre Konsule: drei bis fünf Pumpen mit Stromversorgung, Notstromversorgung und Elektronik
- verstellbares Mastsystem: Anbringen von Halterungen für Oxygenator, Blutfilter, Kardiotomiereservoir und Zusatzgeräte.
- Blutpumpen: Rollerpumpen (für arteriellen Blutfluss, Saugen und Entlüften), Doppelpumpen (zwei unabhängige Pumpen für niedrige Flussraten, die zur Säuglings- und Kinderperfusion oder zur Applikation kardioplegischer Lösungen dienen), Zentrifugalpumpen (für arteriellen Blutfluss).
- Steuer- und Überwachungsgeräte: Doppeldrucksteuerung einschließlich Sensoren zur Erfassung des systemischen Drucks im Schlauchsystem und zur Messung der Druckdifferenz des Oxygenators; Temperaturmessgerät zur Überwachung der Patienten- und Kardioplegietemperatur; Niveauüberwachung einschließlich Sensoren zur Überwachung und Regelung des Blutspiegels im Oxygenator oder venösen Kardiotomiereservoir; Luftblasendetektor als Schutzsystem gegen Luftförderung; pulsatile Steuerung zur Erzeugung und Steuerung des pulsatilen Flusses; Kardioplegiesteuerung zur Überwa-

- chung und Steuerung der Kardioplegielösung; Timer zur Erfassung von Perfusionszeiten (Gesamtperfusionszeit, Aortenabklemmzeit, Reperfusionzeit)
- Bedienpult mit integrierter Überwachungsfunktion: Doppeldruckanzeige, Temperaturanzeige, Niveauekontrolle, Luftblasendetektor, pulsatile Steuereinheit, Kardioplegiesteuerung und Timer.
 - elektronische und mechanische Gasflussmess- und -regelgeräte: elektronische Gasblender zur Messung, Anzeige, Überwachung und Regelung der Gasflüsse von Luft, O₂, CO₂ und F_IO₂; mechanische Gasflowmeter zur mechanischen Regulierung, Messung und Anzeige der Gasflüsse von Luft, O₂ und CO₂.
 - venöse Flussklemmen: Steuerung und Regelung des venösen Rückflusses während der extrakorporalen Zirkulation.
 - Datenmanagementsystem: Aufzeichnung und Verwaltung aller perfusionsrelevanter Daten.



Abbildung 2: Handelsübliche Herz-Lungen-Maschine mit Panel-PC und Datenmanagementsystem [Hahn und Sieburg 2007]

Vor dem Beginn der extrakorporalen Zirkulation ist eine systemische Heparinisierung des Patienten erforderlich. Hierfür werden initial 300-400 IE/kg Körpergewicht Heparin appliziert. Die Antikoagulation wird mittels der Activated Clotting Time (ACT) überwacht. Parallel mit dem Start der HLM wird eine weitere Heparindosis (2.500 bis 10.000 IE) über einen zentralvenösen Zugang oder als Injektion in den rechten Vorhof oder die Aortenwurzel gegeben. Danach erfolgt eine 2-5-minütige Überwachungsphase und ACT-Kontrolle. Während des Eingriffes sollten ACT-Werte über 480 s erzielt und bei niedrigeren Werten Heparin nachgegeben werden. Nach Ende der HLM wird die Heparinwirkung mit Protamin im Verhältnis 1:1 zur primär verabreichten Heparindosis in Form einer 5-10-minütigen Kurzinfusion antagonisiert, um die ACT auf 120 s zu senken. Mit Beginn der Protamingabe wird die Kardiotomie-saugung eingestellt und die Substitution von Blutvolumen über die Aortenkanüle beendet, um thromboembolische Komplikationen zu vermeiden. Die HLM bietet dem Chirurgen unterschiedliche Möglichkeiten:

- die Herz- und Lungenfunktion wird trotz Herzstillstandes gewährleistet
- das Herz kann vollständig stillgelegt werden, um operative Eingriffe durchzuführen
- das Herz kann entleert werden und leer geführt werden.
- das Kardiotomiereservoir hilft, Blutverluste in Grenzen zu halten.
- die Temperatur des Patienten kann gesenkt und dadurch die Operationsdauer verlängert werden.

Durch den Einsatz der HLM sind im Rahmen der Herzchirurgie verschiedene Eingriffe möglich geworden. Als Indikationen sind ACVB, Klappenoperationen, Herztumorextirpationen, kongenitale Vitien, Herztransplantationen und Aortenoperationen möglich.

2.2. Embolische Komplikationen bei Operationen mit HLM

2.2.1. Blutgerinnung

Das klassische Modell der Blutgerinnung mit seiner Aufteilung in das intrinsische und extrinsische Aktivierungsweg hat in den letzten Jahrzehnten einen Wandel erfahren. Das intrinsische System galt im klassischen Modell als das Startersystem der Gerinnung. Unter in-vivo-Bedingungen hat das intrinsische System diese Bedeutung nicht mehr. Vielmehr kann der TF/VIIa-Komplex den Faktor IX direkt zu Faktor IXa aktivieren und er kann damit direkt in die intrinsische Kaskade eingreifen [Rapaport und Rao 1992]. Zusätzlich ist Thrombin im Rahmen eines Rückkoppelungsmechanismus in der Lage, die Faktoren VIII und XI zu aktivieren und auf diesem Wege das intrinsische System in seiner Wirksamkeit positiv zu verstärken [Naito und Fujikawa 1991, Gailani und Broze 1993]. Der aktuell gültige Ablauf der Gerinnungskaskade gliedert sich in zwei Schritte. Der Gerinnungsstart erfolgt durch die Aktivierung des TF/Faktor VIIa-Komplexes. Das dabei entstehende Thrombin wird über einen positiven Rückkoppelungsmechanismus der Faktoren VIII und XI aktiviert. Durch das Zusammenspiel der Faktoren IXa und seinem Kofaktor VIIIa kann eine bis zu 100-fach höhere Menge an Faktor Xa erzeugt werden als durch den TF/VIIa-Komplex alleine, so dass bereits geringe TF-Mengen zum Start der Gerinnung ausreichen [Camerer 1996]. Die Gerinnungskaskade zeigt Abbildung 3.

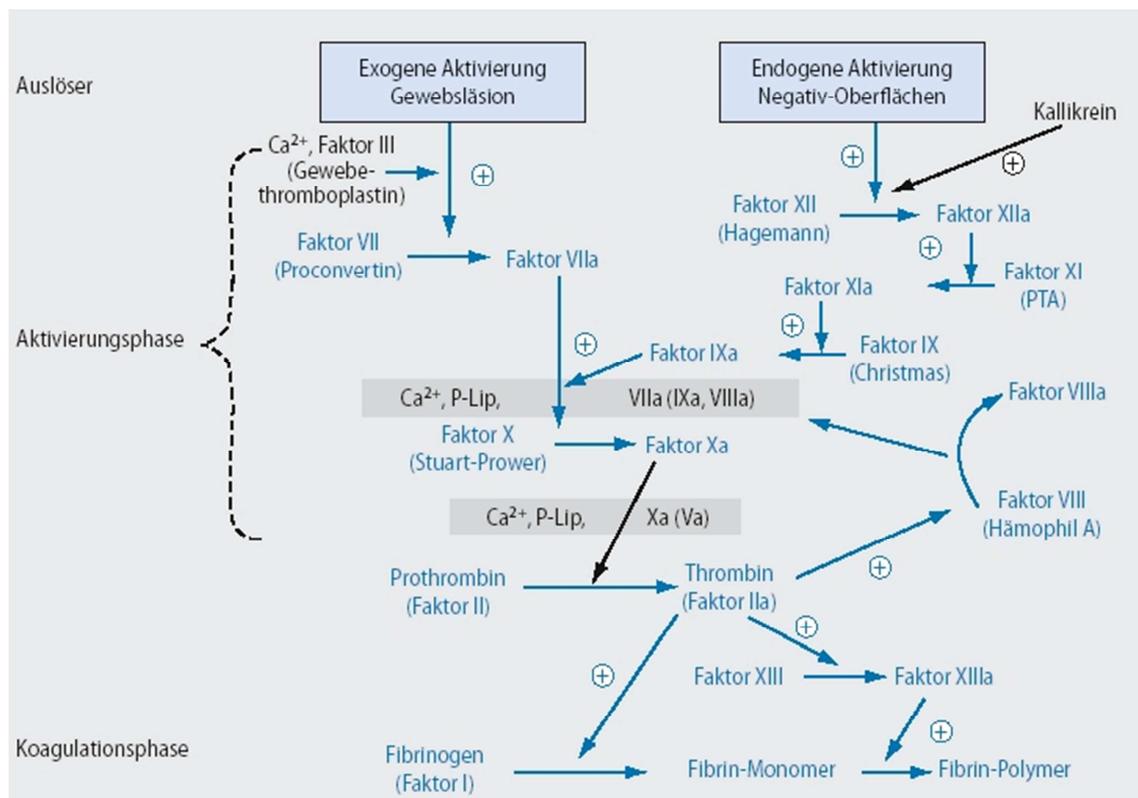


Abbildung 3: Aktuelles Modell der Gerinnungskaskade mit den Bereichen der exogenen und endogenen Aktivierung [aus Friedrich 2007]. Nach Verletzung der Gefäßwand und der Zerstörung der Endothelbarriere trifft das Blut auf die tiefer liegenden Gefäßwandstrukturen, in denen zellulär gebundener Tissue Factor (TF) exprimiert ist. Thrombozyten adhären an subendotheliales Kollagen und bilden einen noch instabilen Verschluss des verletzten Gefäßes. Die Gerinnungskomponenten des Blutes haben zunächst freien Zugang zu dem in der Gefäßwand exprimierten TF, so dass es zu einer Komplexbildung von TF mit Faktor VII/VIIa und Faktor Xa kommt, was wiederum die proteolytische Spaltung von Prothrombin zu Thrombin vermittelt. Die proteolytische Aktivität des Faktors VIIa wird durch die Komplexbildung mit TF unter Anwesenheit von Ca²⁺ und Phospholipiden um das 2*10⁷-fache gesteigert.

Um die Blutgerinnung nur auf den Ort der Gefäßverletzung zu beschränken, sind diverse antikoagulatorische Regulationsmechanismen notwendig. Die Gerinnung hängt zum einen von aktivierten Gerinnungsfaktoren ab (Anti-thrombin III, α₂-Makroglobulin, Tissue Factor Pathway Inhibitor/TFPI), zum anderen von einer Inaktivierung der aktivierten Faktoren (Protein C System). Unter diesen Regulationsmechanismen spielt der TFPI als Antagonist des

TF/Faktor VIIa-Komplexes die bedeutendste Rolle [Rapaport 1991]. TFPI wird hauptsächlich im vaskulären Endothel synthetisiert [Werling et al. 1993], jedoch in geringeren Mengen auch in Megakaryozyten, Monozyten, Makrophagen und in Leberzellen [Lwaleed und Bass 2006]. Pulmonale und kardiale Endothelzellen produzieren die größten Mengen von TFPI [Bajaj et al. 1999]. In vivo verteilt sich TFPI zu 50-80% über Glukosaminglykane und Proteoglykane auf den Oberflächen von Endothelzellen, zu 10-50% findet es sich an Lipoproteine gebunden im Plasma, während 2-5% in speziellen Granula in Thrombozyten vorliegen [Novotny et al. 1989, Sandset 1996].

Demgegenüber findet sich Tissue Factor (TF) sich in einer Reihe von Geweben des menschlichen Organismus, vor allem in Grenzgeweben wie Organkapseln [Flössel et al. 1994], im Epithel der Haut und den Astrozyten des Gehirns, im Endometrium der Plazenta, im Epithel der Bowman'schen Kapsel der Niere [Eddlestone et al. 1993] sowie in den Disci intercalares adulter Herzmuskelzellen [Luther et al. 2000]. TF wird sowohl auf der Oberfläche von Monozyten exprimiert [Rivers et al. 1975], es kann aber ebenso in Mikropartikeln verpackt vorkommen, deren potentielle Quellen Leukozyten [Rauch et al. 2000], Thrombozyten [Siddiqui et al. 2002], glatte Muskelzellen [Schechter et al. 2000] und Endothelzellen [Mallat et al. 2000] sein können. Diese Mikropartikel werden aus diesen Zellen durch Zellaktivierung und Apoptose freigesetzt [Freyssinet 2003]. Die größte Menge dieser Mikropartikel stammt aus Thrombozyten [Diamant et al. 2004].

Durch die räumliche Trennung des Gefäßwand-TF von den plasmatischen Gerinnungsfaktoren (v.a. Faktor VII) scheint gewährleistet, dass bei intaktem Endothel die Blutgerinnung nicht gestartet werden kann. Es wurde deshalb lange Zeit angenommen, dass bei einer Gefäßverletzung das Blutgerinnungssystem allein durch die Exposition zirkulierenden Blutes gegenüber TF aus der Gefäßwand aktiviert wird. Im Plasmaanteil des Blutes konnte aber unter physiologischen Umständen präformiertes, funktionell nicht aktives TF nachgewiesen werden [Albrecht et al. 1996, Misumi et al. 1998]. Diese Spiegel waren bei Patienten mit Herzinfarkt und instabiler Angina pectoris erhöht

[Suefuji et al. 1997, Misumi et al. 1998]. Giesen et al. [1999] konnten jedoch erstmals intravasales und funktionell aktives TF nachweisen.

Eine besonders hohe Expression von TF findet sich in atheromatösen Plaques [Thiruvikraman et al. 1996, Thiruvikraman et al. 1997]. Dies legt den Verdacht nahe, dass nach Plaqueruptur das TF bestimmend für die Thrombenbildung ist. Dies ist aber unwahrscheinlich, denn der nach TF-Stimulation letztendlich gebildete Faktor Xa muss durch Diffusion in den Prothrombinasekomplex eingeschleust werden, der üblicherweise an der Oberfläche von Thrombozyten abläuft. Die für den Faktor Xa notwendige Diffusionsstrecke von Endothelzelloberfläche bis zum lumenwärts wachsenden Thrombus ist jedoch sehr lang. Nemerson et al. [2002] konnten zeigen, dass das Protein für die Überwindung einer Diffusionsstreckenlänge von 1 mm etwa drei Stunden benötigt. Es muss deshalb ein weiterer Mechanismus für eine ausreichende und fortschreitende lumenseitige Fibrinbildung verantwortlich sein.

Obwohl Thrombozyten selbst nicht zur Synthese von TF in der Lage sind und in den sie herstellenden Megakaryozyten keine entsprechende mRNA aktiv ist, konnten Müller et al. [2003] TF in den α -Granula und dem offenen kanalikulären System der Thrombozyten nachweisen. In weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, dass Mikrovesikel und Thrombozyten die Hauptlokalisierung von präformiertem, intravaskulärem TF sind [Müller et al. 2003]. Wird TF an der Oberfläche aktivierter Thrombozyten exprimiert, kann die gesamte Gerinnungskaskade auf der Zellmembran der Thrombozyten ablaufen. Die physiologische Bedeutung des intravaskulären TF liegt demnach nicht in der Auslösung einer intravasalen Gerinnung, sondern im Erhalt der Fibrinbildung des wachsenden Thrombus, denn im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass nach Kollageninjektion in die Blutbahn eine schnelle, fibrinogestützte Thrombusbildung ohne Endothelverletzung resultiert [Di Minno et al. 2003]. Allerdings ist der von den Thrombozyten nach Kollagenstimulation präsentierte TF funktionell inaktiv. Erst im Rahmen der Bildung eines Thrombozyten-Leukozyten-Komplex kann es aktiviert werden. Die durch Kollagen aktivierten Thrombozyten interagieren über Adhäsionsproteine mit neutrophilen Granulozyten und bilden Mikroenvironments. Da von den aktivierten Thrombozyten beträchtliche Mengen an

gerinnungshemmend wirkendem TFPI sezernieren, während neutrophile Granulozyten wiederum Elastase sezernieren, die TFPI spalten und inaktivieren kann [Higuchi et al. 1992], gelingt nur in den Microenvironments eine Hemmung des TFPI. Dadurch kann in dieser Umgebung der TF seine prokoagulatorische Wirkung entfalten und die Fibrinbildung initiieren.

Auf diese Weise erklärt sich die Gerinnungskaskade auch bei Embolie auf der Basis einer Atherosklerose der Aorta. Zunächst wird TF und Kollagen freigesetzt. Der aus dem Epithelgewebe stammende TF initiiert die Bildung des lokalen primären Thrombus. Das freigesetzte Kollagen aktiviert die Thrombozyten im Blut, die mit Hilfe von Adhäsionsproteinen den Thrombozyten-Leukozyten-Komplex bilden, in dessen Microenvironment aus inaktivem vaskulären TF letztlich aktiver TF wird, der zur Fibrinbildung des nun schnell wachsenden Thrombus beiträgt.

2.2.2. Klassifikation und Häufigkeit von Embolien bei herzchirurgischen Eingriffen

Bei einer Embolie handelt es sich um die akute Verlegung des Gefäßlumens durch hämatogen verbrachtes Material (sog. Embolus). Zunächst kann man einen Embolus nach seinem Durchmesser unterscheiden. Ein einzelner Makroembolus ($> 200 \mu\text{m}$) kann z.B. im ZNS die Verlegung des Gefäßlumens einer größeren Arterie und damit eine Hemiplegie verursachen, während ein Mikroembolus ($< 200 \mu\text{m}$) kaum bemerkbare Schäden verursacht mit der Ausnahme von Organen mit sehr kleinen Gefäßdurchmessern (z.B. Retinagefäße). Mikroemboli machen sich erst dann bemerkbar, wenn sie in großer Zahl auftreten und beispielsweise im ZNS einen diffus verbreiteten Verschluss kleiner Gefäße verursachen. Bei herzchirurgischen Eingriffen wird die Entstehung von Makroemboli in der Regel durch manuelle Manipulation am Herzen und der Aorta ausgelöst [Blauth 1995].

Es gibt verschiedene Formen der Embolie, die im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe auftreten können.

- Gasembolie: Luft oder Anästhesiegas (v.a. Stickoxid) kann bei Mitralklappen- oder Aortenoperationen in den linken Ventrikel aber auch bei Verwendung von Bubble-Oxygenatoren in den Bypass-Kreislauf gelangen. Das Gas in der Blase steht im Fließgleichgewicht mit dem im Plasma gelösten Gas, so dass die Blasengröße in Abhängigkeit von Gaspartialdruck und Temperatur zu- oder abnimmt. Vor allem in der Wiedererwärmungsphase des Patienten findet eine Größenzunahme statt, die zu einer Gefäßverlegung führen kann. Gasblasen mit einem Durchmesser unter 10 μm sind instabil und tendieren zu einem spontanen Zerfall [Blauth 1995].
- biologische Aggregate: Emboli, die aus Thromben, Thrombozytenaggregaten oder Fett bestehen, stehen analog zu Gasemboli in einem Fließgleichgewicht mit ihrer Umgebung in Abhängigkeit von chemischen und physikalischen Mechanismen. Zu einer Emboli führende Thrombozytenaggregate können sich binnen 20 Minuten wieder auflösen, so dass eine Reperfusion erfolgt. Thrombozyten beinhalten jedoch vasoaktive Substanzen, die Endothelschäden nach sich ziehen und eine Thrombenbildung erst auslösen können. Thromben entstehen meistens im linken Ventrikel oder im angelegten Umgehungskreislauf, wenn die Heparinisierung unzureichend ist. Die Heparin beeinflusst die Gerinnung, nicht aber die Thrombozytenaktivierung durch Kontakt mit Oberflächen von Bestandteilen des extrakorporalen Kreislaufs. Heparin induziert zusätzlich die endotheliale Lipoproteinlipase. Zusätzlich führen denaturierte Proteine, die während der extrakorporalen Zirkulation entstehen, zu einer Präzitation von Plasmalipiden führen können. Eine Hauptquelle für Fettembolien stellt jedoch die atherosklerotische Plaque in großen Gefäßen wie der Aorta dar [Blauth 1995].
- Anorganische Trümmer: abgeschilferte Fragmente der PVC-haltigen Plastikschläuche des extrakorporalen Systems der HLM (z.B. Schlauchreste, Latexpartikel) können zu Embolien führen, da sie sich im Gegensatz zu den beiden oben genannten Emboliquellen nach Einschwemmung in die Endstrombahn nicht auflösen [Blauth 1995].

Das während des HLM-Einsatzes aus dem Operationsgebiet abgesaugte und reinfundierte Kardiotomieblut stellt ebenfalls eine Emboliequelle dar. Moody et al. [1990] hatten erstmals die Dilatation von kapillären und arteriellen Gefäßen des ZNS bei nach herzchirurgischen Eingriffen verstorbenen Patienten beschrieben. Dieses Phänomen wurde durch Fettembolien verursacht [Challa et al. 1993]. Brooker et al. [2003] konnten im Hundemodell zeigen, dass Auslöser für diese Fettembolien im ZNS eine entzündliche Reaktion auf das Kardiotomieblut war, die zu einem Einstrom von Lipiden aus dem die Gefäße umgebenden ZNS-Gewebe führte. Ebenfalls führten frei kursierende Fettemboli, die zuvor die Lunge passiert hatten, zu einem solchen Gefäßverschluss.

Bei herzchirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation können dopplersonographisch in verschiedenen Operationsphasen (Kanülierung bzw. Dekanülierung der Aorta, Setzen bzw. Öffnen der Aortenklamme, tangenciales Abklemmen der Aorta bzw. Lösen der Tangentialklamme, chirurgische Manipulationen am Herzen oder der Aorta) typische Emboliesignale nachgewiesen werden [Barbut et al. 1994, Müllges 1999, Taylor et al. 1999, van der Linden und Casimir-Ahn 1991]. Die Inzidenz dieser Signale ist bei der Eröffnung der Herzhöhlen im Rahmen von Herzklappenersatzoperationen deutlich höher im Vergleich zu rein herzchirurgischen Eingriffen [Braekken et al. 1997, Willcox et al. 1999] und die höchste Inzidenz ist bei Doppelklappenersatzoperationen zu verzeichnen [Grosset et al. 1994].

Einen Einfluss auf die Mikroembilisationsrate haben auch weitere Faktoren wie die Wahl der Kardioplegie [Baker et al. 1995], die Interventionen des Kardiotechnikers (Start des kardiopulmonalen Bypasses, Medikamentengabe, Blutentnahme) [Bogert et al. 1999, Taylor et al. 1999], eine vermehrte Drainage der rechten Vorhofkanüle im venösen Schenkel der HLM (Venturi-Prinzip) [Mehra et al. 1995, Taylor et al. 1999] und die Wahl des Oxygenatortyps (Membran-oxygenatoren produzieren weniger mehr Luftbläschen als Blasen-/Bubble-Oxygenator) [Padayachee et al. 1987, Blauth et al. 1992].

Patienten, die nach einem erfolgreichen elektiven herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der HLM aus der Klinik entlassen werden, zeigen eine erhöhte Thrombozytenaktivierung und eine erhöhte Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt. Wahba und Videm [2003] stellten dies auf der Basis von 91 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren fest. Die Thrombozytenzahl war mit $265 \pm 86 \cdot 10^9/l$ bei der Entlassung signifikant höher als präoperativ ($212 \pm 61 \cdot 10^9/l$), das β -Thromboglobulin war erhöht (176 ± 127 ng/ml vs. 79 ± 7 ng/ml) und der Anteil von Monozyten-Thrombozyten-Aggregaten war angestiegen ($8,3 \pm 5,4\%$ vs. $5,3 \pm 2,6\%$). Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass seit der Einführung der Herzchirurgie unter Verwendung der HLM eine deutliche Zunahme von Embolien feststellbar ist. Blauth [1995] führte Autopsien zwischen 1982 und 1989 an 221 Patienten durch, die nach herchirurgischen Operationen verstorben waren. Dabei wurde embolische Krankheit an 69 Patienten (31,2%) festgestellt, wobei sich eine deutliche Zunahme der Atheroembolien von 4,5% im Jahr 1982 bis 48,3% im Jahr 1989 ergab. Atheroembolien wurden ebenfalls im Gehirn (16,3%), der Milz (10,9%), der Niere (10,4%) und dem Pankreas (6,8%) der Patienten festgestellt.

2.3. Techniken zur Vermeidung von embolischen Komplikationen unter Anwendung der HLM

Die Mortalität bei herzchirurgischen Eingriffen ist in den letzten Jahren deutlich gesunken. Sie sank bei ausschließlichem Herzklappenersatz von 4,1% (1994) auf 3,9% (2007) und bei koronararteriellem Bypass von 3,1% (1994) auf 2,7% (2007) [Gummert et al. 2008]. Diese Erfolge können neben einer Verbesserung der chirurgischen Technik, modernsten Apparaturen und einer intensiven Betreuung der Patienten auch durch zusätzliche Filtertechniken im Rahmen des HLM-Einsatzes erklärt werden. Embolische Komplikationen können durch zusätzliche Filtertechniken (Blutfiltration, intraaortale Filter) reduziert werden.

2.3.1. Blutfiltration in der extrakorporalen Zirkulation (Tiefen-, Netzfilter)

Der Kardiotomiesauger, der Blut aus dem Operationsgebiet fördert, ist die Quelle für einen großen Anteil von Mikrothromben, Gewebe- und Systempartikel im Blut. In den 1960er Jahren entwickelten Swank et al. [1963] die ersten Filter aus Dacronwolle, um diese Bestandteile herauszufiltern.

Heute werden sog. Tiefenfilter aus Dacronwolle oder Polyurethan-Schaumstoff verwendet, die in das Kardiotomiereservoir eingesetzt werden und primär der Filtration von Partikeln dienen. Der Tiefenfilter bindet die zu filtrierenden Partikel durch Adhäsionskräfte an das Filtermedium. Im Rahmen der Grobabscheidung werden zunächst Partikel bis zu einer Größe von 80-100 μm abgeschieden, in einer Feinfiltration wird die Filtration von Partikeln bis zu einer Größe zwischen 20-40 μm vorgenommen [Hahn und Sieburg 2007].

Demgegenüber funktionieren sog. Netzfilter nach einem anderen System. Der Netzfilter besteht aus einem Netz gewebter Polyesterfäden und hält Partikel an seiner senkrecht zur Strömungsrichtung des Blutes platzierten und mit Poren einer genau definierten Größe versehenen Oberfläche zurück. Ein Netzfilter verfügt über eine Fläche von 700 cm^2 und erlaubt eine Durchflussrate von 6 l/min. Ein Netzfilter verfügt nur über geringe Adhäsionswirkung im Vergleich zu Tiefenfiltern. Die Porengröße liegt analog zu den Tiefenfiltern bei 20-40 μm . Netzfilter lassen Luftblasen erst bei einer bestimmten Druckdifferenz (sog. bubble-point-pressure) passieren, so dass sie über sehr gute Luftrückhalteeigenschaften verfügen [Hahn und Sieburg 2007].

2.3.2. Intraaortaler Filter (Embol-X)

Embolisches Material wird nur teilweise durch Tiefen- und Netzfilter entfernt, weshalb intraaortale Filter entwickelt wurden. Der intraaortale Filter Embol-X der Firma Edwards (Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA) ermöglicht die Einführung des Filters durch eine Einweg-Zugangsstelle, die in die Aortenkanüle integriert ist. Eine glatte und sich verjüngende Spitze erleichtert das Einbringen in die Aorta. Eine Erfassung von Emboli erfolgt durch einen intraaortalisch angebrachten Filter mit einem Polyesternetz von 120 Mikron. In einer Studie wurden in 97% dieser Filter Embolimaterial nachgewiesen. Die Filter enthielten 5,6 erfasste Partikel mit einer durchschnittlichen Fläche von $3,8 \text{ mm}^2$ [Banbury et al. 2003] (siehe auch Abbildung 4).

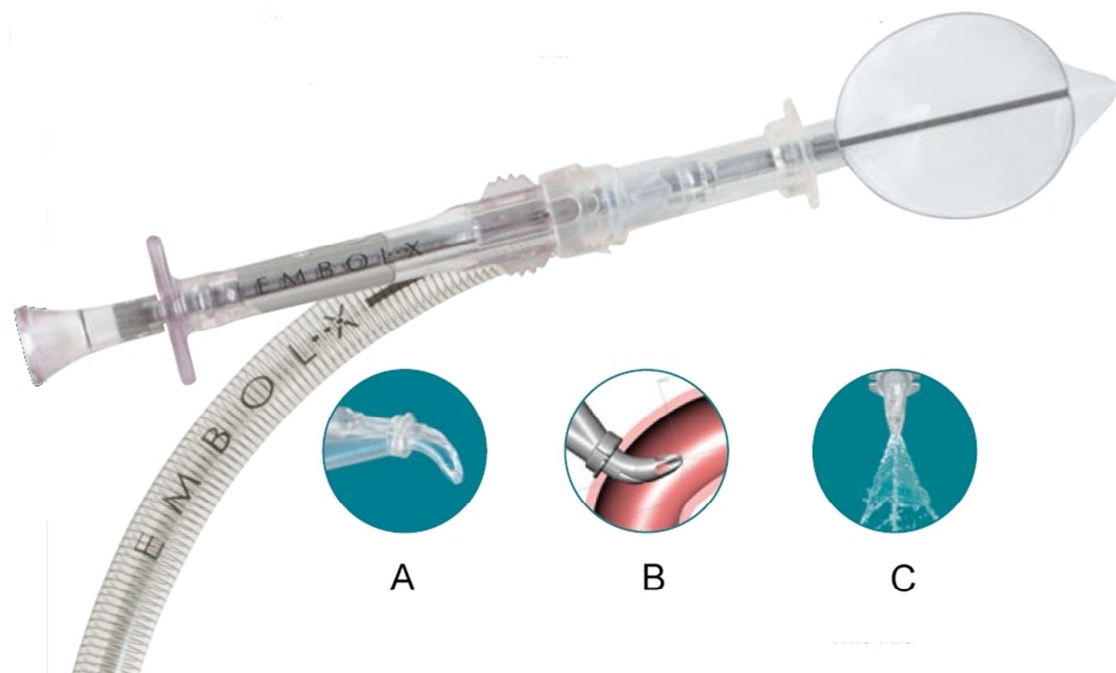


Abbildung 4: Darstellung des EMBOL-X Glide Protection System (Fa. Edwards Life Sciences, Irvine/USA). A: eine speziell angefertigte Düsen- spitze erfordert nur eine schmale Inzision der Aorta und vereinfacht das Einbringen der Kanüle in die Aorta; B: die zentrale Ausrichtung der Kanülendüse reduziert den Ausstrom direkt an die aortale Gefäßwand; C: eine netzartige Dispersion des Rückflusses minimiert Turbulenzen und reduziert die Gefahr der Ablösung von Gewebematerial aus der Gefäßwand (Edwards Life- Sciences 2008)

2.4. Emboliebedingte Organkomplikationen

Embolisch verursachte Komplikationen können verschiedene Organsysteme betreffen bzw. renale, neurologische und gastrointestinale Komplikationen auslösen sowie ein SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) verursachen. Auf die jeweiligen Störungen wird separat eingegangen.

2.4.1. Nierenfunktionsstörungen

Postoperative Nierenfunktionsstörungen nach herzchirurgischen Eingriffen stellen eine ernsthafte Komplikation dar. Sie sind verbunden mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität sowie einem verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation. Stallwood et al. [2004] fanden in einer retrospektiven Analyse von 2199 Patienten in 2,4% der Fälle ein akutes Nierenversagen (2,9% bei Patienten mit HLM, 1,4% bei Patienten ohne HLM-Einsatz). Die logistische Regression wies den kardiovaskulären Bypass als unabhängigen Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen aus, der die das Risiko für diese Komplikation um das 2,64-fache (Konfidenzintervall: 1,27-5,45) erhöhte.

Eine Klassifikation des Schweregrades des akuten Nierenversagens kann anhand der RIFLE-Kriterien von Bell et al. [2005] erfolgen (siehe Tabelle 1).

Kriterium	glomeruläre Filtrationsrate	Urinausscheidung
Risk (R)	1,5-fache Kreatininerhöhung oder GFR-Reduktion > 25%	< 0,5 ml/kg/h für 6 h
Injury (I)	2-fache Kreatininerhöhung oder GFR-Reduktion > 50%	< 0,5 ml/kg/h für 12 h
Failure (F)	3-fache Kreatininerhöhung oder GFR-Reduktion > 75% oder Serumkreatinin \geq 4 mg/dl	< 0,5 ml/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h
Loss (L)	kompletter Funktionsverlust der Niere für mehr als 4 Wochen	
End stage (E)	Nierenversagen im Endstadium (> 3 Monate)	

Tabelle 1: Klassifikation des akuten Nierenversagens gemäß der RIFLE-Kriterien [Bell et al. 2005]

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen ist häufig anzutreffen. Kuitunen et al. [2006] fanden unter Anwendung der RIFLE-Kriterien bei 813 konsekutiven Patienten derartige Komplikationen in 19,3% der Fälle. Patienten mit RIFLE-F-Klassifikation wiesen mit 32,5% die höchste 90-Tages-Mortalität auf, gefolgt von Patienten mit RIFLE-I- (24%) und RIFLE-R-Klassifikation (8%).

Ein weiterer Score, der für die Prognose der postoperativen Mortalität bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen eingesetzt wird, ist der EuroSCORE (= EUROpean System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Dieser beinhaltet insgesamt 17 Items, von denen sich eines mit der Nierenfunktion beschäftigt (Kreatinin > 200 µmol/l: ja/nein). Das Risikoprofil der Patienten wird in drei Klassen eingeteilt und bestimmt die Mortalitätsrate. Ein niedriges Risiko (0-2 Punkte) ist mit einer Mortalitätsrate von 0,56-1,1% verbunden, ein mäßiges Risiko (3-5 Punkte) mit einer Mortalitätsrate von 2,62-3,51% und ein hohes Risiko (≥ 6 Punkte) mit einer Mortalitätsrate von 10,25-12,16% [Nashef et al. 1999]. Der aktuelle Score kann auf der Homepage von EuroSCORE unter [http:// www.euroscore.org](http://www.euroscore.org) nachgelesen und online berechnet werden.

Ein vollständiges akutes Nierenversagen findet sich bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen in 1-5% der Fälle [Chertow et al. 1997]. Liegt ein dialysepflichtige Nierenversagen vor, ist die 30-Tages-Mortalität dieser Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Nierenversagen drastisch erhöht (63,7% vs. 4,3%).

In einer Übersichtsstudie zeigten Praught und Shlipak [2005], dass bereits geringe Reduktionen des Serumkreatininspiegels Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen darstellen. Im Vergleich zu Patienten, deren Serumkreatininwert zwischen 0-0,3 mg/dl gesunken war, wiesen Patienten mit einer Erhöhung von bis zu 0,5 mg/dl bereits ein zweifach höheres Mortalitätsrisiko auf, während Patienten mit einem Anstieg von mehr als 0,5 mg/dl ein sechsfach erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigten.

Die Bypasszeit während des herzchirurgischen Eingriffes spielt ebenfalls eine große Rolle hinsichtlich des Auftretens eines akuten Nierenversagens. Taniquichi et al. [2007] konnten zeigen, dass bei Bypasszeiten von weniger als 70

Minuten im Vergleich zu Bypasszeiten von mindestens 90 Minuten der mediane Anstieg des Serumkreatinins signifikant niedriger ausfiel ($0,18 \pm 0,41$ mg/dl vs. $0,42 \pm 0,44$ mg/dl). Eine Dialyse war bei den kürzeren Bypasszeiten signifikant seltener notwendig als bei längeren Bypasszeiten (1,3% vs. 12,5%) und auch die Mortalität war, wenn auch nicht statistisch signifikant, geringer (5,2% vs. 7,5%). Dies bestätigt Untersuchungen von Boldt et al. [2002], die eine deutlich stärker beeinträchtigte Nierenfunktion bei Patienten mit einer Bypasszeit von über 90 Minuten signifikant höhere Konzentrationen an nierenspezifischen Proteinen im Urin fanden im Vergleich zu Patienten mit einer Bypasszeit von weniger als 70 Minuten. So war beispielsweise die α -Glutathiontransferase bei Patienten mit länger Bypasszeit war signifikant höher als bei Patienten mit kürzerer Bypasszeit ($3,0 \pm 1,0$ bis $12,9 \pm 2,9$ μ g/l vs. $2,4 \pm 0,5$ bis $5,5 \pm 1,2$ μ g/l). Am zweiten postoperativen Tag hatten sich die Werte der nierenspezifischen Proteine in der Operationsgruppe mit kürzerer Bypasszeit bereits fast wieder auf die präoperativen Ausgangswerte reduziert, während sie in der Vergleichsgruppe mit längerer Bypasszeit noch leicht erhöht waren.

Ein niedriger Perfusionsdruck während der operativen Phase bzw. des Einsatzes der HLM hat demgegenüber keinen Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion [Urzua et al. 1992].

2.4.2. Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen nach Durchführung einer koronaren Bypassoperation unter HLM-Einsatz sind relativ selten. Eine Analyse von 2108 elektiven Patienten aus 24 US-amerikanischen Zentren ergab bei 6,1% der Fälle neurologische Komplikationen, darunter 3,1% des Typs I (Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, TIA, Stupor) und 3% des Typs II (Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, epileptische Anfälle). Risikofaktoren für Typ I-Komplikationen waren Arteriosklerose der proximalen Aorta (4,52-fach erhöhtes Risiko), neurologische Erkrankung in der Anamnese (3,19-fach erhöhtes Risiko), Alter (1,75-fach erhöhtes Risiko pro Lebensjahrzehnt) und

Lungenerkrankung in der Anamnese (2,09-fach erhöhtes Risiko). Patienten mit Typ I-Komplikationen waren deutlich länger auf der Intensivstation als Patienten mit Typ II-Komplikationen (8 Tage vs. 4 Tage) und die zusätzlichen Behandlungskosten waren deutlich höher (10.266 US-\$ vs. 6.150 US-\$) [Roach et al. 1996]. Wolman et al. [1999] beschrieben sogar einen noch deutlich höheren prozentualen Anteil von Typ I- (8,4%) und Typ II-Komplikationen (7,3%).

Während herzchirurgischer Eingriffe gelangt eine große Zahl kleiner Emboli in das zerebrale Gefäßbett, jedoch nur ein kleiner Teil davon führt zu klinischen Symptomen. Die thrombembolische Wirkung hängt hierbei von der Partikelgröße, dem Gesamtvolumen der transferierten Embolie, der Zusammensetzung der Emboli, der möglichen Gefäßversorgung des betroffenen Gehirnabschnitts durch arterielle Kollateralgefäße und etwaige Vorschäden des Gehirnareals ab. Kleine Fettembolien führen zu typischen Okklusionen von 50-600 Mikron durchmessenden leptomeningealen Arteriolen, was zu "Borderline-Infarkten" führt. Emboli mit einem größeren Durchmesser können durch Verlegen größerer Gefäße Territorialinfarkten verursachen [Barbut und Gold 1996]. Kleine Emboli können durch Verlegung retinaler Gefäße zu Erblindungen führen. Nach Operationen unter HLM beträgt die Inzidenz zwischen 0,06% bis 1,3% [Torossian et al. 2005].

2.4.3. Abdominelle bzw. gastroenterologische Komplikationen

Aufgrund embolischer Ereignisse eintretende Komplikationen im Bereich des Abdomens bzw. des Verdauungstraktes nach herzchirurgischen Operationen finden sich im Vergleich zu neurologischen und renalen Komplikationen selten. Sie kommen in 0,5 bis 3% der Fälle vor [Fitzgerald et al. 2000, Simic et al. 1997]. Sie sind jedoch eine relevante Quelle für Morbidität und Mortalität, wobei Mortalitätsraten zwischen 14,5% und 100% berichtet wurden [Fitzgerald et al. 2000, Gennoro et al. 1993, Simic et al. 1997]. Vor allem Komplikationen im Bereich des Darmes sind mit einer sehr hohen Mortalitätsrate verbunden.

Gastrointestinale Blutungen, die von einer akuten Pankreatitis, Cholezystitis, peptischen Ulzera mit und ohne Perforation, Darminfarkt, Divertikulitis und/oder Leberfunktionsstörungen begleitet sein können, sind Folgeerscheinungen einer intraabdominellen Minderdurchblutung.

Eine Untersuchung an 7731 konsekutiven Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen ergab verschiedene Risikofaktoren für die Mortalität an abdominalen Komplikationen. Schlaganfall (Odds Ratio: 4,8; $p = 0,015$) und Alter der Patienten (OR pro Jahr: 1,1; $p = 0,013$), Operation ≥ 120 Minuten (OR: 7,3; $p = 0,004$) und Notwendigkeit einer inotrop wirkenden Medikation (OR: 14,31; $p < 0,001$) steigerten das Mortalitätsrisiko zum Teil erheblich und jeweils statistisch signifikant. Ischämische Komplikationen im Bereich des Mesenteriums erhöhte die Mortalität (OR: 3,6; $p = 0,082$), während eine postoperative gerinnungshemmende Therapie tendenziell protektiv wirkte (OR: 0,34; $p = 0,062$) [Kahn et al. 2006]. In der gleichen Studie waren folgende Risikofaktoren mit einer erhöhten Morbidität verbunden: Operationsdauer zwischen 100-149 Minuten (Odds Ratio: 1,98; $p = 0,018$) bzw. über 150 Minuten (OR: 1,97; $p = 0,029$), Vorliegen einer peripheren Gefäßerkrankung (OR: 1,81; $p = 0,013$); Ejektionsfraktion kleiner als 0,5 (OR: 1,64; $p = 0,034$), kontinuierliche Steroidtherapie innerhalb von 30 Tagen vor dem Eingriff (OR: 5,86; $p < 0,001$). Patienten mit postoperativ durchgeführter gerinnungshemmender Therapie oder Warfarinmedikation wiesen ein verringertes Morbiditätsrisiko für intraabdominelle Komplikationen auf (OR: 0,40; $p = 0,001$ bzw. OR: 0,36; $p = 0,003$) [Kahn et al. 2006].

Wird bei einem herzchirurgischen Eingriff keine HLM verwendet, sinkt das Risiko für abdominalen Komplikationen erheblich und auch das Risikoprofil verändert sich. Sanisoglu et al. [2003] verglichen 546 Patienten ohne mit 600 Patienten mit HLM-Einsatz während des herzchirurgischen Eingriffs und stellten fest, dass die Gesamtmortalität in der ersten Gruppe 1,6% im Gegensatz zu 2,2% in der zweiten Gruppe betrug. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, jedoch wiesen die Patienten der ersten Gruppe einen signifikant höheren EuroSCORE auf ($5,1 \pm 2,8$ Punkte vs. $3,8 \pm 2,4$ Punkte). Beim Auftreten gastrointestinaler Komplikationen dominierte in der ersten

Gruppe ohne HLM die gastrointestinale Blutung, während in der Gruppe mit HLM-Einsatz die intestinale Ischämie am häufigsten auftrat.

2.4.4. Systemische Inflammatory Response Syndrom

Die ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz hat im Jahre 1992 für das SIRS folgende Grenzen festgelegt: zwei der nachfolgend aufgeführten müssen erfüllt sein, um ein SIRS zu diagnostizieren [Bone et al. 1992]:

- Körpertemperatur höher als 38°C oder tiefer als 36°C.
- Erhöhung der Pulsschlagrate über 90 Schläge pro Minute.
- Atemfrequenz schneller als 20 Atemzüge pro Minute oder $p\text{CO}_2 < 32$ mmHg.
- Leukozytenzahl über 12.000/ μl Blut oder unter 4000/ μl Blut oder Anteil an stabkernigen polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten über 10%.

Tritt neben der SIRS eine Infektion ein, die mikrobiologisch oder mit anderen Hilfsmitteln (z.B. röntgenologisch bei Pneumonie) bestätigt wird, spricht man von einer Sepsis. Im Rahmen einer Sepsis treten Bakterien im Blut (Bakteriämie) auf oder es dringen nur bakterielle Toxine in den Organismus ein (Toxinämie). Von einer schweren SIRS bzw. Sepsis spricht man, wenn organische Fehlfunktionen (mangelhafte Organperfusion, niedrigerer Blutdruck mit einem Wert unter 90 mmHg oder einer Blutdrucksenkung um mindestens 40 mmHg) mit Erhöhung des Laktatspiegels, Oligurie und mentale Beeinträchtigungen eintreten. Beim SIRS-Schock bzw. septischen Schock bleibt das SIRS trotz Reanimation und Flüssigkeitsersatz bestehen. Als MODS werden gestörte Organfunktionen (functio laesa) im Rahmen des Septischen Schock/SIRS bezeichnet. Die Organfunktion kann dann nur noch mit therapeutischen Maßnahmen aufrecht erhalten werden.

SIRS kommt bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen häufig vor. Es ist dabei schwierig zu unterscheiden, welcher auslösende Faktor (extrakorporaler Kreislauf oder der chirurgischer Eingriff selbst) dabei im Vordergrund steht. Ein SIRS hat je nach dem Grad der Ausprägung einen erheblichen Einfluss auf die Mortalität der Patienten. Talmor et al. [1999] untersuchten prospektiv 2300 kon-

sekutiv herzchirurgisch versorgte Patienten, von denen 2218 letztendlich auswertbar waren. Sie verwendeten einen SIRS-Score, der jedem der oben genannten vier diagnostischen Kriterien einen Punkt zuordnete. Somit konnte ein Scorewert zwischen 0 (kein Kriterium erfüllt, kein SIRS vorhanden) bis 4 (alle vier Kriterien erfüllt) erreicht werden. Ein SIRS (mindestens 2 Kriterien erfüllt) am zweiten postoperativen Tag lag bei 49,4% der Patienten vor. Die Analyse nach Vorhandensein der fünf SIRS-Punkte zeigte einen Anstieg der Mortalität mit Zunahme des Punktwertes (0 Punkte: 3,8%; 1 Punkt: 8,2%; 2 Punkte: 18,4%; 3 Punkte: 24,2%; 4 Punkte: 40%).

Letztendlich basiert die Entwicklung eines SIRS auf dem durch den herzchirurgischen Eingriff gesetzten Ischämie-Reperfusionsschaden. Die mikrovaskuläre Schädigung führt zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität der vaskulären Endothelzelle und damit zu einer mikrovaskulären Hämorrhagie. Dadurch kommt es zu einer Komplementaktivierung (C3a, C5a und C5b-9). Der sog. Terminal Complement Complex C5b-9, auch als Membran-Angriffskomplex bezeichnet, ist bei Patienten unter HLM-Einsatz erhöht. Quaniers et al. (2006) zeigten, dass die TCC-Werte zum Zeitpunkt der myokardialen Revaskularisation bei Patienten unter HLM-Einsatz signifikant auf über 800 mg/ml anstiegen, bis zur Protamininjektion erhöht blieben und erst 24 Stunden postoperativ wieder sanken. Im Gegensatz dazu wurden bei Eingriffen ohne HLM-Unterstützung ("off-pump") keine starken TCC-Erhöhungen festgestellt und auch keine relevanten Veränderungen der Werte während des Operationsverlaufes.

Durch die Aktivierung des Komplementsystems kommt es in der Folge zu einer Aktivierung von Leukozyten, einer Adhäsion und Emigration von neutrophilen Granulozyten am Ort des Entzündungsgeschehens, zur Freisetzung von Interleukinen, Sauerstoffradikalen und Proteasen. Daraus kann bei einer überschießenden Reaktion eine Organdysfunktion sowie ein SIRS, aber auch am Ende der Kaskade ein Multiorganversagen resultieren.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

An der vorliegenden Studie nahmen 399 Patienten teil, die im Zeitraum von 1999 und bis 2002 an der Universitätsklinik für Herzchirurgie in Bonn unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine (HLM) entweder elektiv oder notfallmäßig herzchirurgisch operiert wurden. Es handelte sich um 299 männliche (74,9%) und 100 weibliche (25,1%) Patienten.

Alle Patienten wurden über den Inhalt der Studie gemäß den Anforderungen der Ethikkommission informiert und erteilten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme. Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

3.2. Studiendesign, Gruppenbildung, Ausschlusskriterium

Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte Studie, in deren Rahmen die Patienten einem aortokoronaren Bypass (ACB), einem Herzklappenersatz, einem kombinierten Eingriff (ACB plus Klappenersatz oder einem sonstigen herzchirurgischen Eingriffen) unterzogen wurden. Während der Operation wurden die Patienten stets unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) operiert. In knapp der Hälfte dieser Fälle (49,1%; Interventionsgruppe) wurde im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation eine intraaortale Filtration vorgenommen, in der anderen Hälfte der Fälle (50,9%; Vergleichsgruppe) unterblieb diese zusätzliche intraaortale Filtration. Die Patienten wurden sukzessive in die Interventions- und Vergleichsgruppe zugewiesen.

Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn bei Ihnen der herzchirurgische Eingriffe ohne Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation (sog. Off-Pump-Eingriff) erfolgte. Aufgrund der Tatsache, dass für die intraaortale Filtration nur Filter für Aortendurchmesser zwischen 2,2 cm bis 4,0 cm zur Verfügung

standen, wurden Patienten mit kleineren oder größeren Aortendurchmessern der Gruppe ohne intraaortale Filter zugewiesen.

3.3. Methoden

3.3.1. Untersuchende Parameter

Es wurden demographische, präoperative, chirurgische sowie postoperative Daten gefasst. Die jeweiligen Parameter sind tabellarisch in den jeweiligen Tabellen des Ergebnisteils aufgeführt. Dies gilt auch für die ebenfalls erhobenen Parameter der invasiven kardiologischen Untersuchung sowie des postoperativen Aufenthaltes.

Um die postoperative Nierenfunktion zu beschreiben, wurde die Kreatinin-Clearance verwendet. Diese wurde mit Formel nach Cockcroft und Gault berechnet:

$$\text{- für Männer: CrCl [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht [kg]}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

$$\text{- für Frauen: CrCl [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht [kg]}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}} \times 0,85$$

Eine Kreatininclearance mit weniger als 60 ml/min wurde als Beleg für eine eingeschränkte Nierenfunktion bewertet. Die Erhöhung der Kreatininclearance nach der Operation mit HLM sprach für die Verbesserung der Nierenfunktion. Diese wurde nach folgender Formel

$$\% \Delta \text{CrCl} = (\Delta \text{CrCl}_{\text{postop}} / \text{CrCl}_{\text{präop}}) \times 100\%$$

berechnet.

Die Patienten mit einer Erhöhung der Kreatininclearance von mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert wurden aufgrund ihrer verbesserten Nierenfunktion als Besserungsgruppe (B-Gruppe) bezeichnet. Patienten mit

einer Verminderung der Kreatininclearance um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert wurden der sog. Risikogruppe (R-Gruppe) zugeordnet. Patienten, die eine Veränderung zwischen mehr als -25% bis weniger als +25% der postoperativen Kreatininclearance im Vergleich zum präoperativen Wert aufwiesen, wurden als Gruppe ohne Besserung (Null-Gruppe bzw. O-Gruppe) bezeichnet.

3.3.2. Anästhesie

Die Anästhesie der Patienten erfolgte nach Klinikstandard. Die Prämedikation erfolgte mit Midazolam. Zur Narkoseeinleitung wurde Midazolam abhängig vom aktuellen Blutdruck mit 3-6mg und Sulfentanil mit 10 mg/kg Körpergewicht dosiert. Sulfentanil wurde nach ca. 15 Minuten auf 1 mg/kg Körpergewicht reduziert. Die Muskelrelaxation wurde durch Pancuronium erzielt. Zur Unterhaltung der Narkose wurde Midazolam und Sulfentanil eingesetzt. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte auf der Intensivstation bis zur Extubation mit Sulfentanil, danach mit Piritramid, Diclofenac und Metamizol.

3.3.3. Extrakorporale Zirkulation

Der Zugang zum Herzen zur Anlage der HLM erfolgte über eine mediane Sternotomie. Die Heparinisierung des Patienten erfolgte mit 400 IE pro kg Körpergewicht, um auf eine „Activated Clotting Time“ (ACT) größer als 480 s zu erzielen. Bei Perfusionsphasen von mehr als einer Stunde folgte nach vorheriger ACT-Kontrolle eine erneute Heparinabgabe.

Es wurde ein Membranoxigenator mit arteriellem Filter verwendet. Die Zuleitung des oxygenierten Blutes erfolgte nicht-pulsatil mittels einer Rollerpumpe antegrad über die Aorta ascendens. Die Herz-Lungen-Maschine erhielt die Körperperfusion mit einer Flussrate von $2,4 \text{ l/m}^2 \text{ KOF/min}$. aufrecht. Während

des Eingriffs wurde die Körperkerntemperatur des Patienten auf 32-34 °C abgesenkt.

Zum Schutz des Myokards wurde über die Aorta ascendens entweder die kalte Blut-Kardioplegie nach Buckberg (kardioplegische Lösungen der Fa. Köhler Chemie/Bensheim) oder die kristalloide Kardioplegie nach Bretschneider (HTK-Lösung Custodiol[®], Fa. Köhler/Bensheim) in das Koronarsystem eingebracht. Ein Needle-Vent in der Aorta ascendens verhinderte die Myokardüberdehnung. Für die Reperfusion wurde mindestens 33% der Klemmzeit berechnet. Vor Abgang von der extrakorporalen Zirkulation wurde die Körperkerntemperatur auf 37°C angehoben. Die Protamingabe betrug 80-100% der Startdosis des Heparin unter Kontrolle der ACT (Zielwert 120 s).

3.3.4. Bypass-Operation und Einbringen des intraaortalen Filters

Der Zugang zum Herzen erfolgte über die mediane Sternotomie. Gleichzeitig wurde die Entnahme der Vena saphena magna durchgeführt. In entsprechenden Fällen folgte die Präparation der A. mammaria interna. Die zentralen Anastomosen wurden üblicherweise nach Entfernung der Aortenklemme unter Nutzung einer partialen Klemme genäht.

Patienten der Filtergruppe wurde der Filter unmittelbar vor Entfernung der Aortenklemme eingesetzt. Er wurde mittels des Seitenports in der Embol-X[™]-Kanüle (Fa. Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA) in die Aorta gebracht und verblieb dort bis nach der Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation.

3.3.5. Funktion und Einsatz der Embol-X[™]-Filter-Kanüle

Das Embol-X-Filter-System besteht aus einer Aortenkanüle mit einem zweiten Kanal (sog. EMBOL-X-Kanüle bezeichnet) sowie dem Embol-X-Aortenfilter. Die Embol-X-Kanüle soll die arterielle Rückführung von sauerstoffreichem Blut, welches von der extrakorporalen Zirkulation aus zugeführt wird, ermöglichen

und Mikroembolien mit bis zu mit einem Durchmesser von 120 µm herausfiltern. Das Embol-X-System besteht aus einer zweilumigen Aortenkanüle und einem Aortenfilter, der während der EKZ in die Aorta ascendens eingesetzt wird. Durch das erste Kanülenlumen fließt das arterielle Blut von der Herz-Lungen-Maschine in die Aorta ascendens, über das zweite Kanülenlumen wird der Filter die die Aorta ascendens eingeführt. Die Embol-X-Kanüle hat an der Spitze einen Durchmesser von 24 French, der effektive Strömungsdurchmesser beträgt 22 French. Das proximale Ende stellt die Verbindung mit einem normalen Perfusionsschlauch her (Durchmesser: 9,5 mm bzw. 3/8 Zoll), der bei Herz-Lungen-Maschinen eingesetzt wird. Zusammen mit der Embol-X-Kanüle wird ein fixierbarer Obturator geliefert, der das zweite (Filter-)Lumen verschließt, wenn die Embol-X-Kanüle eingeführt wird bzw. der Filter nicht eingesetzt ist. Das Filterlumen besitzt ein Rückschlagventil, um die Rückblutung beim Einsetzen und Entfernen des Filters zu minimieren. Der Embol-X-Aortenfilter wird in einer Kartusche geliefert, die im Filterlumen arretiert werden kann; sie wird durch Herunterdrücken eines Spritzenkolbens eingeführt. Der automatische Entlüftungsknopf entfernt Luft aus der Kartusche, wenn diese in die Kanüle eingeführt wird. Der Filter wird durch Herausziehen des Kolbens zurückgezogen. Beim Einführen öffnet der Filter und füllt den Durchmesser der Aorta ascendens vollständig aus. Der Filter soll nach einer Bypassoperation zeitweilig eingeführt werden, und zwar unmittelbar vor der Entfernung der partiellen Klemme bzw. der Aortenklemme. Der Filter kann maximal 60 Minuten lang im Blutstrom verbleiben. Der Embol-X-Aortenfilter ist heparinbeschichtet (Duraflobehandelt), um die Bildung von Thromben während des Filtereinsatzes zu verhindern. Der Embol-X-Aortenfilter wird in fünf verschiedenen Größen für Aortendurchmesser von 2,2 cm bis maximal 4,0 cm geliefert.

3.3.6. Statistischen Methoden

Die statistische Auswertung wurde mittels der Software SPSS für Windows (Statistical Package for Social Sciences) Version 16.0 der Firma SPSS/Chicago durchgeführt. An beschreibender Statistik wurden absolute (n) und relative (%) Häufigkeit, Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Median, Minimum und Maximum ermittelt. An Signifikanzprüfungen wurde bei rangskalierten Zahlen der Mann-Whitney-Test und bei Häufigkeitsangaben entweder der Chi²- oder der Fisher-Exact-Test benutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ gesetzt.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Beschreibung (Alters- und Geschlechtsverteilung) des Gesamtkollektivs und beider Studiengruppen

Die Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv ergab ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, welches drei Viertel aller Patienten stellte (74,9%). Zwischen beiden Studiengruppen fand sich diesbezüglich eine Unausgewogenheit, da in der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter prozentual mehr männliche Patienten (79,6% vs. 70,4%) bzw. weniger weibliche Patienten (20,4% vs. 29,6%) vertreten waren als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,035$).

Die Altersverteilung zwischen beiden Studiengruppen war ausgewogen. In der Untersuchungsgruppe waren die Patienten nicht signifikant jünger (65,2 Jahre) als in der Vergleichsgruppe (66,4 Jahre) ($p = 0,3691$).

Es ergab sich jedoch ein Unterschied des Body Mass Index zwischen den Studiengruppen. Die Patienten der Vergleichsgruppe waren im Mittel um einen BMI-Punkt schwerer als Patienten der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter ($p = 0,05$). Der Unterschied beruhte in einem signifikant größeren Anteil adipöser Patienten in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 2).

Parameter	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Geschlecht - männlich - weiblich	156 40	79,6 20,4	143 60	70,4 29,6	0,0350 ¹⁾	299 100	74,9 25,1
Alter (Jahre) MW ± SEM Median Min.-Max.	n=196 65,2 ± 0,7 67 35 - 85		n=203 66,4 ± 0,6 68 40 - 88		0,3691 ²⁾	n=399 65,8 ± 0,5 67 35 - 88	
Alter in Klassen 31-40 Jahre 41-50 Jahre 51-60 Jahre 61-70 Jahre 71-80 Jahre 81-90 Jahre	3 15 39 70 67 2	1,5 7,7 19,9 35,7 34,2 1,0	2 10 34 86 68 3	1,0 4,9 16,7 42,4 33,5 1,5	0,6585 ¹⁾	5 25 73 156 135 5	1,3 6,3 18,3 39,1 33,8 1,2
BMI (kg/m ²) MW ± SEM Median Min.-Max.	n=196 26,6 ± 0,3 26,3 17,5 - 43,8		n=203 27,6 ± 0,3 26,9 15,7 - 46,8		0,0515 ²⁾	n=399 27,1 ± 0,2 26,7 15,7 - 46,8	
BMI in Klassen - untergewichtig - normgewichtig - übergewichtig - adipös	4 63 100 29	2,0 32,2 51,0 14,8	7 56 89 51	3,4 27,6 43,8 25,0	0,05 ¹⁾	11 119 189 80	2,8 29,8 47,4 20,0

Tabelle 2: Demographische Parameter zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv

¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ Mann-Whitney-Test

4.2. Präoperative Ausgangslage beider Studiengruppen

Zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung fanden sich hinsichtlich der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse, die bis zu diesem Zeitpunkt aufgetreten waren, zwischen den Patienten der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter und der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter kein signifikanter Unterschied bezüglich Reanimationshäufigkeit, Herzinfarktrate, dem Auftreten von Synkopen, Lungenembolie oder Schocksymptomatik. Insgesamt hatten präoperativ fast zwei Drittel aller Patienten bereits einen Herzinfarkt hinter sich, etwa jeder neunte Patient litt an Synkopen. Lungenembolien, Renaminationsvorfälle oder Schocksymptomatik waren selten aufgetreten (siehe Tabelle 3).

präop. Ereignis	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Reanimation					0,2021		
- ja	1	0,5	4	2,0		5	98,7
- nein	191	99,5	198	98,0		389	1,3
Herzinfarkt					0,7767		
- ja	77	40,3	79	38,9		156	39,6
- nein	114	59,7	124	61,1		238	60,4
Synkopen					0,2811		
- ja	19	9,9	14	6,9		33	91,6
- nein	172	90,1	188	93,1		360	8,4
Lungenembolie					0,3411		
- ja	6	3,1	4	2,0		10	2,5
- nein	185	96,9	198	98,0		383	97,5
Schock					0,2220		
- ja	6	3,2	3	1,5		9	2,3
- nein	184	96,8	199	199		383	97,7

Tabelle 3: Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv zum präoperativen Zeitpunkt

¹⁾ Chi²- oder Fisher-Exact-Test

Die Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren war mit einer einzigen Ausnahme zwischen beiden Studiengruppen ähnlich bzw. nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich der Nikotinabusus war bei Patienten der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter signifikant seltener als bei Patienten ohne Aortenfilter. Alkoholabusus, pulmonale Hypertonie und Nitrateinnahme war selten anzutreffen. Am häufigsten waren Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie vorhanden, ein Viertel der Patienten litt an Diabetes mellitus (siehe Tabelle 4).

Risikofaktor	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Nikotinabusus - ja ²⁾ - nein	102 88	53,7 46,3	78 123	61,2 38,8	0,0031	180 211	46,0 54,0
Alkoholabusus - ja - nein	7 177	3,8 96,2	12 174	6,5 93,5	0,2486	19 351	5,1 94,9
Diabetes mell. - ja - nein	46 142	24,5 75,5	56 145	27,9 71,2	0,4471	102 287	26,2 73,8
Fettstoffwechselstörung - ja - nein	140 55	71,8 28,2	155 47	76,7 23,3	0,26031	295 102	74,3 25,7
Hypertonie - ja - nein	142 48	74,7 25,3	158 44	78,2 21,8	0,4163	300 92	76,5 23,5
pulmonale Hypertonie - ja - nein	3 193	1,5 98,5	6 197	3,0 97,0	0,2690	9 390	2,3 97,7
Nitrateinnahme - ja - nein	9 187	4,6 95,4	14 189	6,9 93,1	0,3234	23 376	5,8 94,2

Tabelle 4: Allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv zum präoperativen Zeitpunkt

¹⁾ Chi²- oder Fisher-Exact-Test;

²⁾ Raucher und Exraucher zusammengefasst

Die Verteilung vaskulärer Vorerkrankungen war zwischen der Untersuchungsgruppe mit und jener ohne Aortenfilter nicht signifikant verschieden.

Am häufigsten zeigten die Patienten bereits präoperativ eine Hauptstammstenose von mehr als 50% (27,3%), gefolgt von einer pAVK (18,7%), einer nachgewiesenen Artherosklerose der Aorta (15,8%) und Karotisstenose (9,7%). Eine transitorische ischämische Attacke fand sich bei etwas mehr als jedem 10. Patienten (11,7%). Atriale (19,6%) und ventrale (10,5%) Arrhythmien waren ebenfalls noch relativ häufig. Selten anzutreffen waren Patienten mit Herzinsuffizienz, vermindertem Herzminutenvolumen, Apoplex und Endokarditis (siehe Tabelle 5).

Hinzuweisen ist auf den Umstand, dass bei Patienten mit nachgewiesener Artherosklerose der Aorta noch kein signifikantes Resultat vorlag, aber ein deutlicher Trend zu erkennen war. Patienten ohne Aortenfilter wiesen deutlich häufiger eine Artherosklerose der Aorta auf als Patienten, die einen Aortenfilter erhalten hatten (19,3% vs. 12,2%).

Risikofaktor	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Herzinsuffizienz - ja ²⁾ - nein	6 189	3,1 96,9	8 193	4,0 96,0	0,6265	14 382	3,5 96,5
vermindertes Herzminutenvolumen - ja - nein	13 183	6,6 93,4	9 192	4,5 95,5	0,3480	22 375	5,5 94,5
Hauptstammstenose > 50% - ja - nein	56 139	28,7 71,3	52 149	25,9 74,1	0,5247	108 288	27,3 72,7
atriale Arrhythmie - ja - nein	35 156	18,3 81,7	41 156	20,8 79,2	0,5370	76 312	19,6 80,4
ventrikuläre Arrhythmie - ja - nein	21 172	10,9 89,1	20 176	10,2 89,8	0,8279	41 348	10,5 89,5
Endokarditis - ja - nein	3 192	1,5 98,5	3 196	1,5 98,5	0,6478	6 388	1,5 98,5
TIA - ja - nein	21 170	11,0 89,0	25 176	12,4 87,6	0,6572	46 346	11,7 88,3
Karotisstenose - ja - nein	23 167	12,1 87,9	14 179	7,3 92,7	0,1080	37 346	9,7 90,3
Apoplex - ja - nein	9 187	4,6 95,4	16 185	8,0 92,0	0,1671	25 372	6,3 93,7
Artherosklerose der Aorta - ja - nein	24 172	12,2 87,8	39 163	19,3 80,7	0,0536	63 335	15,8 84,2
pAVK - ja - nein	31 159	16,3 83,7	42 159	20,9 79,1	0,2454	73 318	18,7 81,3

Tabelle 5: Vorerkrankungen in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv zum präoperativen Zeitpunkt; ¹⁾ Chi²- oder Fisher-Exact-Test; ²⁾ Raucher und Exraucher zusammengefasst; TIA = transitorisch-ischämische Attacke; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Vorerkrankungen von Organen bzw. Organsystemen wie Lungen- und Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepflichtigkeit) sowie gastrointestinale Blutungen, Leberinsuffizienz und Hepatitis jeglicher Genese waren in beiden Studiengruppen ähnlich verteilt bzw. es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Bei der Leberinsuffizienz war tendenziell zu erkennen, dass eine Häufung der entsprechenden Erkrankungsfälle in der Gruppe ohne Aortenfilter vorhanden war (15,6% vs. 9,7%), aber der Unterschied erreichte noch keine Signifikanz ($p = 0,086$) (siehe Tabelle 6).

Erkranktes Organ/ -system	Pat. mit Embol-X- Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamt- kollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Lungeninsuffizienz - ja ²⁾ - nein	37 157	19,1 80,9	45 158	22,2 77,8	0,4463	82 315	20,7 79,3
Niereninsuffizienz - ja - nein	22 174	11,2 88,8	24 178	11,9 88,1	0,8376	46 352	11,6 88,4
Dialysepflicht - ja - nein	3 192	1,5 98,5	1 202	0,5 99,5	0,2965	4 394	1,0 99,0
gastrointestinale Blutung - ja - nein	14 179	7,3 92,7	12 184	6,1 93,9	0,6550	26 363	6,7 93,3
Leberinsuffizienz - ja - nein	18 167	9,7 90,3	30 162	15,6 84,4	0,0860	48 329	12,7 87,3
Hepatitis ²⁾ - ja - nein	15 153	8,9 91,1	12 161	6,9 93,1	0,4957	27 314	7,9 92,1

Tabelle 6: Erkrankungen von Organen/Organsystemen in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv zum präoperativen Zeitpunkt;

¹⁾ Chi²- oder Fisher-Exact-Test ²⁾ Hepatitis jeglicher Genese

Mittels der NYHA-Klassifikation wurde der Schweregrad der Herzinsuffizienz in beiden Studiengruppen beurteilt. Die Mehrzahl der Patienten in der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter (94,4%) bzw. in der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter (92%) hatten eine Herzerkrankung mit leichter bis schwerer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA Grad II-IV). Obwohl der Anteil von Grad II-Klassifikationen in der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter etwas höher lag als in der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter (33,4% vs. 27,8%) ergab sich für die vier NYHA-Graduierungen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,5901$) (siehe Tabelle 7).

NYHA-Klassifikation	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
NYHA Grad I	11	5,6	16	8,0	0,5901	27	6,8
NYHA Grad II	65	33,4	56	27,8		121	30,5
NYHA Grad III	88	45,1	96	47,8		184	46,5
NYHA Grad IV	31	15,9	33	16,4		64	16,2

Tabelle 7: Schweregrad der Herzinsuffizienz gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv zum präoperativen Zeitpunkt; ¹⁾ Chi²-Test

Grad I = Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris

Grad II = Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

Grad III = Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

Grad IV = Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

Die im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung bewertete linksventrikuläre Funktion unterschied sich nicht zwischen der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter und der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter. Die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen wies eine gute linksventrikuläre Funktion auf (54,6% bzw. 64,5%).

Bewertung der linksventrikulären Funktion	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
gut	107	54,6	131	64,5	0,1015	238	59,6
mäßig	72	36,7	55	27,1		127	31,8
schlecht	17	8,7	17	8,4		34	8,5

Tabelle 8: Einschränkung der linksventrikulären Funktion im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv zum präoperativen Zeitpunkt; ¹⁾ Chi²-Test

Der EuroSCORE zur Bewertung des Mortalitätsrisikos der Patienten war präoperativ in der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter im Mittel signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter (4,1 Punkte vs. 4,6 Punkte; $p = 0,05$). Der Unterschied erscheint gering. Zu bedenken ist jedoch, dass der Anteil von Patienten mit mäßigem und hohem Mortalitätsrisiko in der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter mit 78,3% signifikant höher lag ($p = 0,0491$) als in der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter (71,9%) - s. Tabelle 9.

Bewertung der Patienten nach EuroSCORE	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
niedriges Risiko	55	28,1	44	21,7	0,0491 ¹⁾	99	24,8
mäßiges Risiko	86	43,8	79	38,9		165	41,4
hohes Risiko	55	28,1	80	39,4		135	33,8
MW ± SEM	n=196 4,5 ± 0,2		n=203 4,8 ± 0,2		0,05 ²⁾	n=399 4,7 ± 0,1	
Median	4		4			4	
Min.-Max.	0 - 15		0 - 13			0 - 15	

Tabelle 9: EuroSCORE (Punkte) zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ Mann-Whitney-Test

4.3. Ergebnisse des operativen Eingriffes

Etwa zwei Drittel der Patienten beider Studiengruppen mussten notfallmäßig operiert werden (65,1% vs. 62,4%; $p = 0,5815$) und nur bei einem Drittel war eine elektive Operation möglich. Ein signifikanter Unterschied dieser Verteilung zwischen beiden Gruppen ergab sich nicht. Die Art der durchgeführten Kardioplegietechnik war hingegen zwischen der Untersuchungs- und Vergleichsgruppe signifikant unterschiedlich. Patienten mit Aortenfilter wurden weniger als halb so häufig mit einer kristalloiden Kardioplegie nach Brettschneider versorgt als die Patienten der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter (12,0% vs. 27,4%; $p = 0,0001$). Die Art der durchgeführten Operation war in beiden Gruppen ähnlich bzw. nicht signifikant verschieden. Die Mehrzahl der Patienten (86,2% bzw. 80,8%; $p = 0,3812$) erhielten einen aortokoronaren Bypass, der Rest der Patienten erhielt eine Herzklappenoperation, einen Kombinationseingriff aus aortokoronarem Venenbypass und Klappenersatz oder sonstige herzchirurgische Eingriffe (s. Tabelle 10).

Parameter	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
OP-Dringlichkeit					0,5815		
- Notfall-OP	123	65,1	121	62,4		244	63,7
- elektive OP	66	34,9	73	37,6		139	36,3
Art d. Kardioplegie					0,0001		
- Brettschneider ²⁾	23	12,0	51	27,4		74	19,6
- Buckberg ³⁾	168	88,0	135	72,6		303	80,4
Operationstyp					0,3812		
- ACB	169	86,2	164	80,8		333	83,4
- nur Klappen-OP	5	2,6	11	5,4		16	4,0
- ACVB+Klappe	13	6,6	18	8,9		31	7,8
- sonstige OP	9	4,6	10	4,9		19	4,8

Tabelle 10: Dringlichkeit der Operation, Art der verwendeten Kardioplegietechnik und Operationstyp in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ kristalloide Kardioplegie nach Brettschneider; ³⁾ Blutkardioplegie nach Buckberg

Die Bypasszeit lag im Gesamtkollektiv bei 121 ± 2 Minuten und war zwischen beiden Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,6608$). Jeweils etwa vier Fünftel der Patienten sowohl der Untersuchungs- als auch der Vergleichsgruppe hatten eine Bypasszeit über 90 Minuten, etwa jeder zehnte Patient wies eine Bypasszeit von 70-90 Minuten auf und lediglich 4,6% bzw. 7% der Patienten hatten eine Bypasszeit, die niedriger als 70 Minuten war ($p = 0,5928$) (s. Tabelle 11).

Zeitdauer	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
< 70 Min.	9	4,6	14	7,0	0,5928 ¹⁾	23	5,9
70 - 90 Min.	26	13,4	27	13,6		53	13,4
> 90 Min.	159	82,0	158	79,4		317	80,7
MW \pm SEM	n=194 124 \pm 3		n=199 120 \pm 3		0,6608 ²⁾	n=393 121 \pm 2	
Median	114		117			116	
Min.-Max.	44 - 314		39 - 261			39 - 314	

Tabelle 11: Bypasszeit (Minuten) in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ Mann-Whitney-Test

Die Aortenabklemmzeit unterschied sich ebenfalls nicht zwischen beiden Studiengruppen ($p = 0,8135$) und lag insgesamt bei 74 ± 1 Minuten. Etwas mehr als ein Viertel der Patienten in beiden Studiengruppen (29,2% vs. 28,6%) wiesen eine Aortenabklemmzeit von weniger als 60 Minuten auf (s. Tabelle 12).

Zeitdauer	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
< 60 Min.	57	29,2	56	28,6	0,8856 ¹⁾	113	28,9
\geq 60 Min.	138	70,8	140	71,4		278	71,1
MW \pm SEM	n=195 76 \pm 2		n=196 74 \pm 2		0,8135 ²⁾	n=391 74 \pm 1	
Median	69		72			70	
Min.-Max.	21 - 165		20 - 148			20 - 165	

Tabelle 12: Aortenabklemmzeit (Minuten) in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ Mann-Whitney-Test

4.4. Ergebnisse im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung

Die Notwendigkeit einer Hämofiltration oder einer Dialyse im postoperativen Zeitraum war bei den untersuchten Patienten nur selten gegeben (1,8% bzw. 0,5%). Die Häufigkeit dieser Maßnahmen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter und der Vergleichsgruppe ($p = 0,2391$).

Der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe zur Unterstützung der kardialen Pumpleistung war bei 2,8% des Gesamtkollektivs erforderlich, wobei es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Anwendungshäufigkeit zwischen beiden Studiengruppen gab ($p = 0,7125$).

Eine künstliche Beatmung der Patienten mit einer Dauer von mehr als einem Tag war bei 16% der Fälle notwendig, aber auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen ($p = 0,8782$) (s. Tab. 13).

Parameter	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Hämofiltration notwendig					0,2391		
- ja	2	1,0	5	2,5		7	1,8
- nein	194	99,0	198	97,5		392	98,2
Dialyse nötig					0,7418		
- ja	1	0,5	1	0,5		2	0,5
- nein	195	99,5	202	99,5		397	99,5
IABP nötig					0,7125		
- ja	6	3,1	5	2,5		11	2,8
- nein	190	96,9	198	97,5		388	97,2
Beatmung > 1 Tag					0,8782		
- ja	32	16,3	32	15,8		64	16,0
- nein	164	83,7	171	84,2		335	84,0

Tabelle 13: Daten der intensivmedizinischen Behandlung in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test

4.5. Ergebnisse des postoperativen Verlaufes

4.5.1. Kardiale Komplikationen

Der postoperative Verlauf war bezüglich der kardialen Komplikationen in beiden Studiengruppen ähnlich. Am seltensten trat ein Schlaganfall (1,3%) auf. Ein postoperativer Myokardinfarkt fand sich bei 3,5% der Patienten. Ein AV-Block (5,8%) war ähnlich häufig anzutreffen wie eine ST-Streckenhebung (6,5%) und am häufigsten zeigte sich Vorhofflimmern (9,6%). Zwischen der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter und der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter fanden sich jeweils keine signifikanten Unterschiede der Komplikationsraten (jeweils $p > 0,05$). Es fand sich jedoch ein deutlicher, wenn auch noch nicht statistisch signifikanter ($p = 0,0658$) Unterschied beim Lungenödem (s. Tab. 14).

Komplikation	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Vorhofflimmern					0,7952 ¹⁾		
- ja	18	9,2	20	10,0		38	9,6
- nein	178	90,8	181	90,0		359	90,4
AV-Block					0,5603 ¹⁾		
- ja	10	5,1	13	6,5		23	5,8
- nein	186	94,9	188	93,5		374	94,2
ST-Streckenhebung					0,1992 ¹⁾		
- ja	16	8,2	10	5,0		26	6,5
- nein	180	91,8	191	95,0		371	93,5
Myokardinfarkt					0,9542 ¹⁾		
- ja	7	3,6	7	3,5		14	3,5
- nein	189	96,4	195	96,5		384	96,5
Schlaganfall					0,1954 ²⁾		
- ja	1	0,5	4	2,0		5	1,3
- nein	195	99,5	198	98,0		393	98,7
Lungenödem					0,0658		
- ja	1	0,5	6	3,0		7	1,8
- nein	195	99,5	196	97,0		193	98,2

Tabelle 14: Kardiale Komplikationen im postoperativen Verlauf in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ Fisher-Exact-Test

4.5.2. Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen waren im Gesamtkollektiv selten zu finden. Am häufigsten war das Durchgangssyndrom (5,5%), dessen Häufigkeit sich nicht signifikant zwischen beiden Studiengruppen unterschied ($p = 0,925$). Allerdings fanden sich bei dieser Komplikation tendenziell deutlich mehr Erkrankungsfälle in der Vergleichsgruppe als in der mit dem Aortenfilter versorgten Untersuchungsgruppe (7,4% vs. 3,6%).

Des Weiteren fanden sich bei den seltenen Komplikationen wie ein Koma von mehr als 48 Stunden Dauer (0,5%; $p = 0,7455$), Ischämie im Bereich des limbischen Systems (1%; $p = 0,3249$), periphere Neuropathie (1,3%; $p = 0,1956$) und TIA (0,5%; $p = 0,2569$) keine Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen.

Signifikante Unterschiede fanden sich jedoch zwischen den auf Mikroembolien hinweisenden Komplikationen. Gedächtnisstörungen (1% vs. 5,5%; $p = 0,0123$) und prolongierte neurologische Ausfälle (1,5% vs. 6,5%; $p = 0,0127$) fanden sich bei Patienten der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter signifikant seltener als in der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter. Sehstörungen kamen im Untersuchungskollektiv mit Aortenfilter sogar in keinem Fall vor, während 4% der Patienten der Vergleichsgruppe Sehstörungen entwickelten ($p = 0,0471$) (s. Tabelle 15).

Komplikation	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
TIA					0,2569 ²⁾		
- ja	-	-	2	1,0		2	0,5
- nein	196	100	200	99,0		396	99,5
Durchgangssyndrom					0,0925 ¹⁾		
- ja	7	3,6	15	7,4		22	5,5
- nein	189	96,4	187	92,6		376	94,5
Koma > 48 h					0,7455 ²⁾		
- ja	1	0,5	1	0,5		2	0,5
- nein	195	99,5	199	99,5		394	99,5
limbische Ischämie					0,3249 ²⁾		
- ja	1	0,5	3	1,5		4	1,0
- nein	194	99,5	199	98,5		393	99,0
Gedächtnisstörung					0,0123²⁾		
- ja	2	1,0	11	5,5		13	3,3
- nein	193	99,0	188	94,5		381	96,7
Sehstörungen					0,0471²⁾		
- ja	-	-	4	2,0		4	1,0
- nein	196	100	197	98,0		393	99,0
prolongierte neurol. Ausfälle					0,0127²⁾		
- ja	3	1,5	13	6,5		16	4,0
- nein	192	98,5	188	93,5		380	96,0
periphere Neuro-pathie					0,1956 ²⁾		
- ja	1	0,5	4	2,0		5	1,3
- nein	191	99,5	194	98,0		385	98,7

Tabelle 15: Neurologische Komplikationen im postoperativen Verlauf in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ Fisher-Exact-Test

4.5.3. Komplikationen der Lunge und angrenzender Organsysteme

Patienten der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter wiesen erheblich seltener als Patienten der Vergleichsgruppe diese Komplikation auf (0,5% vs. 3%; $p = 0,0658$).

Hinsichtlich der Komplikationen, die den Brustkorb betrafen (sternale Superinfektion und sternale Instabilität) fanden sich diese Komplikationen nur selten (1,3% bzw. 1,8%; $p = 0,4858$) und es fand sich kein Unterschied zwischen beiden Studiengruppen (s. Tabelle 16).

Komplikation	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Pneumonie					0,5138		
- ja	3	1,5	4	2,0		7	1,8
- nein	193	98,5	197	98,0		390	98,2
sternale Superinfektion					0,4858		
- ja	3	1,5	2	1,0		5	1,3
- nein	193	98,5	200	99,0		393	98,7
sternale Instabilität					0,2349		
- ja	2	1,0	5	2,5		7	1,8
- nein	194	99,0	196	97,5		390	98,2

Tabelle 16: Lunge und angrenzende Organsysteme betreffende postoperative Komplikationen in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Fisher-Exact-Test

4.5.4. Veränderung der Nierenfunktion, renale Komplikationen

Die Veränderung der Nierenfunktion zwischen dem prä- und postoperativen Zeitpunkt wurde mittels der prozentualen Veränderung der Kreatinin-clearance der Patienten ermittelt. Eine Verschlechterung der Kreatinin-clearance um mehr als 25% sowie eine Verbesserung derselben um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert fand sich jeweils gleich häufig im Gesamtkollektiv (15,5% bzw. 15%). Etwa zwei Drittel der Patienten zeigten jedoch keine Veränderung der Kreatinin-clearance über diese Grenzen hinaus.

Zwischen der Untersuchungs- und Vergleichsgruppe gab es keinen signifikanten Unterschied dieses Parameters ($p = 0,1561$). Allerdings zeigt die Tabelle 16 einen gewissen Trend zugunsten der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter. In dieser Gruppe war der Anteil von Risiko-Patienten (Verschlechterung der Kreatinin-clearance um mehr als 25% im Vergleich zum Ausgangswert) etwas niedriger (13,8% vs. 17,2%) bzw. der Anteil von Patienten mit Besserung der Nierenfunktion (Verbesserung der Kreatinin-clearance um mehr als 25% im Vergleich zum Ausgangswert) etwas höher (22,4% vs. 15,3%) als bei den Patienten der Vergleichsgruppe.

prozentuale Veränderung	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
Risiko ²⁾	27	13,8	35	17,2	0,1561	62	15,5
ohne Änderung ³⁾	125	63,8	137	67,5		262	65,7
Besserung ⁴⁾	44	22,4	31	15,3		75	18,8

Tabelle 16: Prozentuale Veränderung der Nierenfunktion (Veränderung der Kreatinin-clearance) zwischen dem prä- und postoperativen Zeitpunkt in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv

¹⁾ Chi²-Test

²⁾ Risiko-Gruppe: Erhöhung der Kreatinin-clearance von mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert

³⁾ Gruppe ohne Änderung: Patienten, die eine Veränderung zwischen mehr als -25% bis weniger als +25% der postoperativen Kreatinin-clearance im Vergleich zum präoperativen Wert aufweisen.

⁴⁾ Besserungs-Gruppe: Verminderung der Kreatinin-clearance um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert.

Der Vergleich der prozentualen Veränderung der Kreatinin-clearance zwischen dem postoperativen Zeitpunkt in Relation zum präoperativen Ausgangswert zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden Studiengruppen ($p = 0,3714$). Tendenziell lag die mittlere Zunahme der prozentualen Veränderung der Kreatinin-clearance in der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter jedoch geringgradig höher als in der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter (9,7% vs. 6,4%) (s. Tabelle 17).

prozentuale Veränderung	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter	Patienten ohne Aortenfilter	p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv
n	n=196	n=203	0,3714	n=399
MW \pm SEM	9,7 \pm 5,1	6,4 \pm 4,8		8,1 \pm 3,5
Median	0	0		0
Min.-Max.	-74 bis +900	-62 bis +900		-74 bis +900

Tabelle 17: Prozentuale Veränderung der Kreatinin-clearance zwischen dem prä- und postoperativen Zeitpunkt in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Mann-Whitney-Test

Komplikationen, die die Niere betrafen, waren im Gesamtkollektiv nur sehr selten anzutreffen. Es fand sich in 2% der Fälle ein akutes Nierenversagen und in 1% der Fälle stellte sich im postoperativen Verlauf eine dauerhafte Dialysepflichtigkeit der Patienten ein. Ein signifikanten Unterschied dieser Komplikationen zwischen beiden Studiengruppen ergab sich nicht. Es war jedoch ein gewisser Trend dahingehend festzustellen, dass der prozentuale Anteil von Patienten mit akutem Nierenversagen in der Vergleichsgruppe höher war als in der Untersuchungsgruppe mit Aortenfilter (3% vs. 1%; $p = 0,1521$). Analoges galt auch für die Fälle mit dauerhafter Dialysepflicht (1,5% vs. 0,5%; $p = 0,3230$) - siehe Tabelle 18.

Komplikation	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
akutes Nierenversagen					0,1521		
- ja	2	1,0	6	3,0		8	2,0
- nein	194	99,0	196	97,0		390	98,0
postoperativ dauerhaft Dialysepflicht					0,3230		
- ja	1	0,5	3	1,5		4	1,0
- nein	193	99,5	197	98,5		390	99,0

Tabelle 18: Renale postoperative Komplikationen in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Fisher-Exact-Test

4.5.5. Gastrointestinale Komplikationen, Arterienverschluss der unteren Extremität und Sepsis

Eine gastrointestinale Blutung fand sich selten und war in beiden Studiengruppen gleich häufig anzutreffen (jeweils 0,5%). Es gab nur einen einzigen Fall mit gastrointestinaler Ischämie, der sich in der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter befand. Ein signifikanter Unterschied zur Untersuchungsgruppe ergab sich wohl aufgrund der geringen Fallzahl bei dieser Komplikationsart nicht ($p = 0,5075$). Ein arterieller Gefäßverschluss im Bereich der unteren Extremität fand sich ebenfalls nur in einem Fall und auch dieser Patient befand sich in der Vergleichsgruppe ohne Aortenfilter. Der Unterschied zur Untersuchungsgruppe war wiederum nicht signifikant ($0,5088$). Analoges galt auch für den Fall einer Sepsis, die sich nur in einem Fall aus der Vergleichsgruppe fand und ebenfalls ohne statistische Signifikanz war ($p = 0,5063$) (s. Tabelle 19).

Komplikation	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
gastrointestinale Blutung					0,7455		
- ja	1	0,5	1	0,5		2	0,5
- nein	195	99,5	199	99,5		394	99,5
gastrointestinale Ischämie					0,5075		
- ja	-	-	1	0,5		1	0,3
- nein	195	100	200	99,5		395	99,7
art. Verschluss der unteren Extremität					0,5088		
- ja	-	-	1	0,5		1	0,3
- nein	195	100	201	99,5		396	99,7
Sepsis					0,5063		
- ja	-	-	1	0,5		1	0,3
- nein	196	100	200	99,5		396	99,7

Tabelle 19: Postoperative Komplikationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts, arterieller Verschluss der unteren Extremität sowie Sepsis in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ Fisher-Exact-Test

4.5.6. Mortalität

Die Sterblichkeitsrate der Patienten im postoperativen Verlauf war mit 1% der Fälle im Gesamtkollektiv niedrig. Sie unterschied sich nicht zwischen beiden Studiengruppen ($p = 0,6751$) (siehe Tabelle 20).

Mortalität	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter		Patienten ohne Aortenfilter		p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%		n	%
- ja	2	1,0	2	1,0	0,6751	4	1,0
- nein	194	99,0	201	99,0		395	99,0

Tabelle 20: Mortalität im postoperativen Verlauf in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Fisher-Exact-Test

Die Sterblichkeit in beiden Studiengruppen war so gering, dass der Einfluss der präoperativen Risikobewertung der Patienten mittels EuroSCORE nur für das Gesamtkollektiv beider Gruppen sinnvoll zu ermitteln war. Es war aufgrund der niedrigen Mortalitätsrate keine Signifikanzprüfung möglich, jedoch ergaben sich gewisse Trends. Die Betrachtung der präoperativen EuroSCORE-Bewertung ergab einen Anstieg der Mortalität mit Zunahme der Scorebewertung. War das präoperative Mortalitätsrisiko laut EuroSCORE niedrig oder mäßiggradig, betrug die Mortalitätsrate 0,6-1,0% und stieg bei einer hohen Risikoeinschätzung um die Hälfte an (1,5%) (s. Tabelle 21).

Ebenfalls zeigte sich ein deutlicher Einfluss der prozentualen Veränderung der Kreatinin-clearance auf die Mortalität der Patienten im Gesamtkollektiv. Wenn die Patienten ein hohes Risiko im Sinne der Erhöhung der postoperativen Kreatinin-clearance um mehr als 25% im Vergleich zum postoperativen Wert aufwiesen, lag die Mortalitätsrate mit 4,8% am höchsten. In der Patientengruppe, die keine relevante Veränderung der Kreatinin-clearance (-25% bis +25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert) erfahren hatte, lag die Mortalität bereits mit 0,4% nur noch ein Zwölftel der Risikogruppe. In der Gruppe, die eine Verbesserung der Nierenfunktion im Sinne einer Zunahme der

Kreatinin-clearance um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert erzielt hatte, lag die Mortalitätsrate sogar bei 0% (s. Tabelle 21).

Parameter	Patient verstorben		Patient lebt	
	n	%	n	%
EuroSCORE-Bewertung				
- niedriges Risiko	1	1,0	98	99,0
- mittleres Risiko	1	0,6	164	99,4
- hohes Risiko	2	1,5	133	98,5
Risikogruppen				
Risiko-Gruppe ¹⁾	3	4,8	59	95,2
ohne Änderung ²⁾	1	0,4	261	99,6
Besserungs-Gruppe ³⁾	-	-	75	100

Tabelle 21: Mortalität im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der präoperativen EuroSCORE-Bewertung und der eigenen Risikobewertung der Patienten hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Kreatinin-clearance

- ¹⁾ Risiko-Gruppe: Erhöhung der Kreatinin-clearance von mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert
- ²⁾ Gruppe ohne Änderung: Patienten, die eine Veränderung zwischen mehr als -25% bis weniger als +25% der postoperativen Kreatinin-clearance im Vergleich zum präoperativen Wert aufweisen.
- ³⁾ Besserungs-Gruppe: Verminderung der Kreatinin-clearance um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert.

4.5.7. Daten zum Zeitpunkt der Entlassung

Die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer war in der Vergleichsgruppe signifikant länger als in der Untersuchungsgruppe ($p = 0,0190$). Der Unterschied betrug im Mittel etwa einen halben Tag, die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer war demgegenüber jedoch nicht verschieden (jeweils 7 Tage) (s. Tabelle 22).

Parameter	Pat. mit Embol-X-Aortenfilter	Patienten ohne Aortenfilter	p-Wert ¹⁾	Gesamtkollektiv
MW \pm SEM	n=196 7,9 \pm 0,4	n=203 8,5 \pm 0,3	0,0190	n=399 8,2 \pm 0,3
Median	7	7		7
Min.-Max.	2 - 64	0 - 46		0 - 64

Tabelle 22: Postoperative Krankenaufenthaltsdauer (Tage) in beiden Studiengruppen und dem Gesamtkollektiv; ¹⁾ Chi²-Test; ²⁾ Fisher-Exact-Test

5. Diskussion

In den letzten 10 Jahren wurden im Bereich der Herzchirurgie eine ganze Reihe von Neuerungen mit dem Ziel eingeführt, die Komplikationsrate und das Operationstrauma zu minimieren. Hierbei sind u.a. minimal-invasive Gerätschaften und Operationstechniken zu nennen. Auch die koronare Bypasschirurgie wurde reevaluiert und verändert, um operationsbedingte Komplikationen zu reduzieren. Trotz dieser intensiven Anstrengungen sind aber immer noch wichtige verfahrensbedingte Komplikationen vorhanden wie neurologische, gastrointestinale oder renale Komplikationen, die bis heute nicht vollständig eliminiert werden konnten [Swaminathan et al. 2007].

Vor allem Patienten, die am offenen Herzen unter Anlage einer Herz-Lungen-Maschine operiert werden, sind einem erhöhten Embolierisiko ausgesetzt, da während der Abklemmphase der Aorta während der Anlage des extrakorporalen Kreislaufs und nach dem Öffnen und Umsetzen der Aortenklamme Mikro- und Makroembolie bilden können. Diese werden in die Zirkulation verschleppt und führen zu Gefäßverlegungen u.a. im renalen Gefäßbett [Banbury et al. 2003, Blauth et al. 1992, Dávila-Román et al. 1999].

Die Problematik renaler Embolien ist seit langem bekannt. Die Raten für ein Nierenversagen angegeben werden, unterliegen aber einer großen Spannweite (1% bis 31%) und auch die damit verbundene Mortalität schwankt erheblich (7% bis 38%) [Andersson et al. 1993, Chertow et al. 1997, Conlon et al. 1999, Corwin et al. 1989, Mangano et al. 1998, Mangos et al. 1995].

Primär mit dem Ziel, emboliebedingte neurologische Komplikationen bei koronaren Eingriffen zu reduzieren, wurden in der Herzchirurgie ab dem Jahre 1999 intraaortale Filtersysteme entwickelt. Deren Wirksamkeit wurde in einer Reihe von Studien erfolgreich nachgewiesen [Reichenspurner et al. 2000, Schmitz und Blackstone 2001, Schmitz et al. 2003, Harringer 2000]. Aortenfilter halbierten die Häufigkeit schwerer neurologischer Komplikationen [Schmitz und Blackstone 2001]. Bei Hoch-Risiko-Patienten konnten Wimmer-Greinecker et al. [2003] eine Rate von nur 2,2% von Typ I-Komplikationen (Schlaganfall, transienten ischämischen Attacke, Koma, Tod durch neurolo-

gische Ursachen) bei koronaren arteriellen Bypass-Patienten mit Aortenfilter im Vergleich zu 8,4% ohne solchen Filter feststellen.

Bisher spielten in der Literatur neben den neurologischen Komplikationen andere Komplikationen, die auf thromboembolisch bedingte Schädigungen anderer Organsysteme beruhen, eine untergeordnete Rolle. Zumindest theoretisch besteht jedoch die Gefahr, dass die operationsbedingt ausgelösten Embolien aus der Aorta ascendens auch andere Endorgane wie den Darm oder die Nieren schädigen können. Die vorliegende Studie konzentriert sich deshalb primär auf thromboembolische Komplikationen im renalen System, ohne jedoch auch andere Organbereiche aus dem Blick zu verlieren.

Die erste Fragestellung, die in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollte, war, wie sich die Nierenfunktion von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine darstellte. Die Resultate ergaben, dass Patienten mit einem Embol-X-Aortenfilter deutlich seltener eine Erhöhung der postoperativen Kreatininclearance um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert aufwiesen als Patienten, die ohne Aortenfilter operiert worden waren (13,8% vs. 17,2%). Deutlich zeigte sich auch ein positives Resultat im Sinne einer Verbesserung der postoperativen Kreatininclearance um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert bei Patienten mit Aortenfilter versus Patienten ohne Aortenfilter (22,4% vs. 15,3%). Allerdings waren beide Resultate noch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1561$).

Gemeinsam mit der ersten kann auch die zweite Fragestellung betrachtet werden. Diese beschäftigte sich mit dem Einfluss der Filtration auf die postoperative Nierenfunktion. Die Anwendung des Aortenfilters führte zu einer Verbesserung der Kreatininclearance um 9,7%, während sie ohne Aortenfilter nur 6,4% betrug. Der Unterschied war aber nicht signifikant ($p = 0,3714$). Auch wenn der Anteil von Patienten mit Funktionsverbesserungen der Nierenfunktion unter Aortenfilter-Anlage deutlich höher als ohne Aortenfilter ausfiel (22,4% vs.

15,3%), war der Unterschied auch hier nicht signifikant ($p = 0,1561$). Postoperative renale Komplikationen im Sinne eines akuten Nierenversagens (3% vs. 1%; $p = 0,1521$) oder einer dauerhaften Dialysepflicht (1,5% vs. 0,5%; $p = 0,3220$) traten bei Patienten mit Aortenfilter deutlich seltener auf als bei Patienten ohne Aortenfilter. Aber auch hier erreichten die Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Für die Diskussion der Ergebnisse der oben genannten beiden Fragestellungen ist die Bewertung der Kreatininclearance sowie die Definition eines akuten Nierenversagens bzw. einer renalen Dysfunktion von Wichtigkeit. Von dieser Bewertung hängt der Schweregrad der Komplikation und damit auch die Häufigkeit des Auftretens der renalen Komplikation ab. Die Diagnose einer renalen Dysfunktion kann anhand der RIFLE-Kriterien [Bell et al. 2005] auf der Basis einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate um mehr als 75% bzw. einer 3-fachen Kreatininerhöhung erfolgen oder bei Vorliegen eines Serumkreatininwertes von mehr als 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg um 0,5 mg/dl angenommen werden. Ein Nierenversagen liegt bei einem kompletten Funktionsverlust der Niere über mehr als 4 Wochen vor [Bell et al. 2005]. Diese einheitlichen Kriterien sind leicht anzuwenden, jedoch ist es deutlich schwieriger, die Diagnosekriterien für eine postoperative renale Funktionseinschränkung festzulegen. Hier wenden verschiedene Autoren unterschiedliche Kriterien an. So wird eine Nierenfunktionseinschränkung bei einem Serumkreatininanstieg um mehr als 0,5 mg/dl, einem Kreatininanstieg um mehr als 50% im Vergleich zum postoperativen Ausgangswert oder einer Reduktion der berechneten Kreatininclearance um mehr als 50% im Vergleich zum präoperativen Wert angenommen. Ebenso wird von Autoren erst dann eine Nierenfunktionseinschränkung angenommen, wenn der Serumkreatininwert mindestens 2,5 mg/dl beträgt oder es wird die Nierenfunktionseinschränkung erst dann als vorhanden angesehen, wenn eine Dialysepflichtigkeit eingetreten ist [Corwin et al. 1989, Gornick et al. 1983, Novis et al. 1994, Schmitt et al. 1991, Zanardo et al. 1994].

Da sowohl Kreatinin als auch Harnstoff glomerulär filtriert werden, können beide Parameter als Indices für die glomeruläre Filtrationsrate verwendet werden. Kreatinin ist hierbei zuverlässiger, weil es nicht von der renalen Flussrate oder der Stickstoffbilanz abhängig ist. Zudem gibt es eine berechenbare Beziehung zwischen der glomerulären Filtrationsrate und dem Serumkreatinin. Bei einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate um 50% verdoppelt sich die Serumkreatininkonzentration [Dávila-Román et al. 1999]. In der eigenen Studie wurde jedoch nicht die Serumkreatininkonzentration, sondern die Kreatininclearance zur Bewertung der Nierenfunktionseinschränkung verwendet. Die hier benutzte Berechnungsmethode nach Cockcroft und Gault ermöglicht eine geschlechtsbezogene Bewertung der Nierenfunktion. In Übereinstimmung mit Chukwuemeka et al. [2005] wurde in der eigenen Studie eine Veränderung der postoperativen Kreatinin-Clearance von -25% bis +25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert als Zeichen einer unverändert gebliebenen Nierenfunktion bewertet. Bei einer Reduktion der Kreatinin-Clearance um mehr als 25% wurde von einer Nierenfunktionseinschränkung ausgegangen. Obwohl die Studie von Chukwuemeka et al. [2005] im Gegensatz zur eigenen Studie keine Aortenfilter untersuchte, sondern die renale Funktion von Patienten verglich, die einem koronarchirurgischen Eingriff mit und ohne Herzlungenmaschine unterzogen wurden, macht die Verwendung des von ihnen benutzten Bewertungsschemas einen Sinn. Sie konnten bereits in einer Vorläufer-Untersuchung [Wijeyesundera et al. 2003] in einem Kollektiv von koronarchirurgischen Patienten nachweisen, dass eine Reduktion der Kreatinin-Clearance um 25% mit einer über 90%igen Sensitivität und Spezifität eine Dialysepflichtigkeit vorherzusagen in der Lage ist. Dies bedeutet, die von uns verwendete Bewertung der postoperativen Kreatinin-Clearance ist gut geeignet für die Beurteilung der renalen Dysfunktion.

Beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur ist es jedoch aufgrund der sehr unterschiedlichen Bewertungsschemata notwendig, bei den jeweiligen Arbeiten genau nach den dort verwendeten Kriterien einer Nierenfunktionseinschränkung zu suchen, um eine eindeutige Interpretation etwaiger Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit renaler Komplikationen zu ermöglichen.

Bisher gibt es in der Literatur keine Vergleichsstudien, die ein analoges Studiendesign wie die eigene verwendet haben, um eine Veränderung der Nierenfunktion nach Einsatz von Aortenfiltern zu beschreiben. Primär fokussieren sich Embol-X-Filter-Studien auf neurologische und nicht-renale Komplikationen [Wimmer-Greinecker 2003] oder erwähnen renale Komplikationen nur im Rahmen von illustrativen Einzelfallbeschreibungen [Schmitz und Blackstone 2001] innerhalb einer größeren Studie.

Allerdings gibt es einige Arbeiten, die Nierenfunktionseinschränkungen zumindest im Rahmen der Erhebung von neurologischen Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz des Aorten-Embol-X-Filters beschreiben.

Schmitz et al. [2009] geben in einer Analyse von Daten einer Studie des International Council of Emboli Management (ICEM) Informationen über renale Komplikationen bei Verwendung des Aortenfilters Embol-X. Die Definitionskriterien für eine Nierenfunktionseinschränkung wurden von den Autoren in dem Methodenkapitel der Übersichtsarbeit nicht explizit erwähnt. In der Einleitung finden sich jedoch Hinweise auf die Diagnosekriterien eines akuten Nierenversagens (Serumkreatininanstieg um 1 mg/dl im Vergleich zum präoperativen Wert; Dialysepflichtigkeit) sowie einer leichten Nierenfunktionseinschränkung (Kreatininwerte von 1,5-2,5 mg/dl). Unter Bezugnahme auf die U.S. Multicenter Randomized Study of Intraaortic Filtration geben Schmitz et al. [2009] eine Gesamtrate an renaler Insuffizienz von 35,3% (Aortenfilter) bzw. 62,5% (Kontrolle) an. Die Rate renaler Komplikationen betrug 5,38% (Aortenfilter) und lag damit etwas höher als in der Kontrollgruppe (3,73%). Die eigenen Ergebnisse bezüglich der renalen Komplikationsrate (hier explizit jene für akutes Nierenversagen) liegt mit 1% (Aortenfilter) deutlich niedriger als jene von Schmitz et al. [2009]. Dies mag aber auch dadurch bedingt sein, dass diese Autoren offensichtlich sowohl Patienten mit akutem Nierenversagen als auch Patienten mit Dialysepflichtigkeit gemeinsam betrachtet haben. Fasst man diese beiden Diagnosegruppen in der eigenen Studie ebenfalls zusammen (1% akutes Nierenversagen plus 0,5% Dialysepflichtigkeit), liegen die eigenen Resultate aber immer noch deutlich günstiger. Eine Verschlechterung der

Nierenfunktion im Sinne einer Nierenfunktionseinschränkung fand sich bei Schmitz et al. [2009] in der Patientengruppe mit Aortenfilter deutlich häufiger als in der eigenen Studie (35,3% vs. 13,8%). Dieser Unterschied beruht aber vermutlich auf einer unterschiedlichen Kriterienwahl für die Annahme einer Nierenfunktionseinschränkung. Die vorliegende Arbeit verwendete die Serumkreatininclearance, Schmitz et al. [2009] hingegen den Serumkreatininwert. Insofern ist ein direkter Vergleich der Komplikationsraten nicht möglich.

Zwei früher publizierte Studien [Banbury et al. 2003, Sobieski et al. 2005] beschäftigten sich eher am Rande mit der Nierenfunktion beim Einsatz des Embol-X-Aortenfilters. Die Nierenfunktion war kein Hauptzielkriterium in beiden Studien. Sobieski et al. [2005] untersuchten 74 Patienten mit Embol-X-Aortenfilter und verglichen sie mit 72 Kontrollpersonen. Sie stellten lediglich fest, dass es keine signifikanten Unterschiede u.a. der renalen Komplikationen zwischen beiden Gruppen gab, ohne aber näher auf die Nierenfunktion einzugehen. Banbury et al. [2003] machten genauere Angaben zur Einschätzung der Nierenfunktion. Hier galt ein Serumkreatininwert oberhalb von 2 mg/dl als Kriterium für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, sofern präoperativ der Kreatininwert im Normbereich gelegen hatte. Analoges galt bei Vorliegen einer mehr als 50%-igen Kreatininerhöhung oberhalb des (ggf. bereits erhöhten) präoperativen Wertes sowie eine Dialysepflichtigkeit des Patienten. Die Autoren beschrieben die Gesamtkomplikationsrate bei Patienten mit (n=644) und ohne (n=645) Embol-X-Aortenfilter bei bereits präoperativem Bestehen einer renalen Insuffizienz. Sie fanden eine niedrigere Gesamtkomplikationsrate bei Patienten mit Aortenfilter (35,3% vs. 62,5%; $p = 0,12$). Sie fanden, analog zu den eigenen Resultaten, keinen Unterschied der Auftretenshäufigkeit einer Niereninsuffizienz (ohne Dialysepflicht) zwischen beiden Untersuchungsgruppen (5,1% vs. 6,7%; $p = 0,23$). Auch die Rate von Patienten mit dauerhafter Dialysepflicht war zwischen Aortenfilter- und Kontrollgruppe nicht verschieden (1,1% vs. 1,4%; $p = 0,61$) und lag ähnlich hoch wie in der eigenen Arbeit. Eine Untersuchung der Kreatininclearance führten aber beide Autorentams nicht durch, so dass ein Vergleich nicht erfolgen kann.

Die dritte Fragestellung, die in der vorliegenden Arbeit von Interesse war, war die Frage, ob sich die Rate nicht-renaler postoperativer Komplikationen durch den Einsatz eines intraaortalen Filters reduzieren lässt.

Im postoperativen Verlauf war die häufigste kardiale Komplikation in der Studiengruppe mit und ohne Aortenfilter Vorhofflimmern (9,2% bzw. 10%). Myokardinfarkte fanden sich in 3,6% bzw. 3,5 der Fälle. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen bestand bei den kardialen Komplikationen jeweils nicht ($p > 0,05$). Die Häufigkeit von Vorhofflimmern entspricht Angaben aus der Literatur. So beschreiben Aranki et al. [1996] (1996) am Operationstag bei 10% der Patienten nach dem koronarchirurgischen Eingriff das Auftreten von Vorhofflimmern. Banbury et al. [2003] berichten jedoch über eine fast dreimal höhere Myokardinfarktrate (10,4% vs. 9,9%) als die eigene Studie. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass unsere Patienten in der Anamnese bereits in 40,3% (Studiengruppe mit Aortenfilter) bzw. in 38,9% (Studiengruppe ohne Aortenfilter) einen Herzinfarkt erlitten hatten, während die entsprechenden Prozentsätze bei Banbury et al. [2003] nur 32,1% bzw. 28,1% betragen. Ursache für diese niedrigen Prozentsätze in der Vergleichsstudie von Banbury et al. [2003] dürfte jedoch der Umstand sein, dass es sich um eine FDA-Zulassungsstudie gehandelt hat, in die explizit Patienten mit niedrigem Risikoprofil aufgenommen wurden. Es handelte sich dabei um eine Studie zur Überprüfung von Sicherheitsaspekten des Aortenfilter-Einsatzes.

Gastrointestinale oder sonstige Komplikationen (sternale Superinfektion, sternale Instabilität, arterieller Verschluss an der unteren Extremität, Sepsis) traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf und waren mit Häufigkeiten zwischen 0-2,5% selten anzutreffen. Die Häufigkeit gastrointestinaler Komplikationen in beiden Studiengruppen (0,5%) wird auch in der Literatur in Studien beschrieben, die den Embol-X-Aortenfilter untersuchten. Banbury et al. [2003] verglichen den Filter bei 645 Patienten mit einer ungefilterten Kontrollgruppe (n=644) und stellten ebenfalls eine gastrointestinale Komplikationsrate

von jeweils 0,5% fest, ohne dass ein signifikanter Unterschied vorhanden war. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass gastrointestinale Komplikationen bei kardiochirurgischen Eingriffen offenbar selten auftreten, jedoch durchaus auch thromboembolisch bedingt sein können.

Die im Rahmen neurologischer Komplikationen ermittelte Auftretenshäufigkeit von Apoplex (Aortenfilter: 0,5% bzw. Kontrollgruppe: 2%) bzw. TIA (Aortenfilter: 0% bzw. Kontrollgruppe: 1%) bei den Patienten der eigenen Studie entspricht der üblichen Komplikationsrate. Schmitz und Blackstone [2001] fanden in der Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) bei 402 Patienten mit koronarchirurgischem Eingriff in 1,5% neurologische Ereignisse. Dabei lag der Anteil von Patienten mit Schlaganfall bei 1% und jener mit TIA bei 0,2%. De Oliveira et al. [2008] gaben eine TIA/Apoplex-Rate von 3% nach koronarem Bypass an, Banbury et al. [2003] berichteten ebenfalls über eine Häufigkeit von 2,8% TIA/Apoplex bei den sowohl mittels Embol-X-Aortenfilter behandelten Patienten als auch bei den nicht mit Filtern operierten Patienten. Wimmer-Greinecker [2003] konnten in einer Studie an 185 Patienten unter Anwendung des Aortenfilters Embol-X eine Auftretenshäufigkeit von 0,5% nicht-tödlicher Schlaganfälle sowie 1,5% TIA ermitteln, jedoch trat ein tödlich verlaufender Schlaganfall nicht auf (0%). Schmitz et al. [2009] konnten analog zur eigenen Studie eine niedrigere Rate von TIA (Aortenfilter: 0% vs. Kontrollgruppe 1,4%; $p = 0,05$) bei Einsatz des Embol-X-Aortenfilters nachweisen, wobei in ihrer Studie der Unterschied signifikant war. Ebenfalls deutlich niedriger, jedoch analog zur eigenen Studie nicht signifikant unterschiedlich, war die Auftretenshäufigkeit eines Schlaganfalls bei ihren Patienten (Aortenfilter: 0,66% vs. Kontrollgruppe 2,2%; $p = 0,16$).

Signifikant seltener fanden sich in der eigenen Arbeit auch andere neurologische Komplikationen in der Studiengruppe mit Embol-X-Aortenfilter wie Gedächtnisstörungen (1% vs. 5,5%; $p = 0,0123$), prolongierten neurologischen Ausfällen (1,5% vs 6,5%, $p = 0,0127$) und Sehstörungen (0% vs. 2%; $p = 0,0471$) im Vergleich zur Studiengruppe mit Aortenfilter. Den Vorteil des Einsatzes eines Aortenfilters zur Reduktion von Gedächtnisstörungen zeigten auch

Schmitz et al. [2003]. In deren Patientenkollektiv kam ein Gedächtnisdefizit unter Embol-X-Einsatz nur bei 1,3% der Patienten vor, während er bei der Kontrollgruppe fünfmal häufiger (6,2%) anzutreffen war. Zusätzlich war bei ihnen der Unterschied zugunsten des Aortenfilters ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,002$).

Die Mortalitätsrate von 1% in beiden Studiengruppen entspricht derjenigen der Literatur. Banbury et al. [2003] beschreiben eine nicht signifikant verschiedene Mortalitätsrate von 1,6% unter Anwendung des Embol-X-Aortenfilters und 1,7% in einer Kontrollgruppe ohne Filter. Dabei ist zu betonen, dass die Studie von Banbury et al. [2003] ein Low-Risk-Kollektiv untersuchte und schon allein deshalb dort eine niedrigere Mortalitätsrate zu erwarten gewesen ist. Auch Sobieski et al. [2005] beschrieben jeweils einen Todesfall in der Gruppe mit und ohne Aortenfilter (1,4% vs. 1,4%), der jedoch nach ihren Angaben nicht in Beziehung zum eingesetzten Aortenfilter stand. Eine weitere Studie [Martens et al. 2004] beschäftigte sich mit der Untersuchung verschiedener Konnektoren, die während eines koronarangiographischen Bypasses angewendet wurden. Bei allen 77 Patienten der Studie war ein Embol-X-Aortenfilter eingesetzt worden. Die Mortalitätsrate lag in diesem Fall sogar bei 2,6%. Die eigene Mortalitätsrate liegt demnach am unteren Rand der in der Literatur beschriebenen Sterblichkeit, was als sehr positiv bewertet werden kann.

Nachfolgend soll noch auf einige methodenkritische Aspekte der vorliegenden Arbeit eingegangen werden.

Die Patienten der in der vorliegenden Studie untersuchten beiden Studiengruppen unterschieden sich bezüglich der Geschlechtsverteilung und des Körpergewichts. In der Studiengruppe ohne Aortenfilter fanden sich signifikant mehr weibliche Patienten (29,6% vs. 20,4%). Das Überwiegen von Frauen in der Kontrollgruppe ohne Aortenfilter erklärt sich daraus, dass Frauen kleinere Aortendurchmesser als Männer aufweisen. Selbst der kleinste verfügbare Aortenfilter kann bei zu kleinem Aortendurchmesser dann nicht mehr verwendet werden. Normalerweise verwendet man nicht den exakt für den Aorten-

durchmesser angegebenen Aortenfilter, sondern einen Filter, der eine Nummer kleiner ist, um etwaige Kalzifizierungen an der Aortenwand während der Anlageprozedur nicht zu entfernen und keine Embolien auszulösen. Weisen Frauen zu kleine Aortendurchmesser auf, stehen entsprechend kleine Aortenfilter nicht mehr zur Verfügung. Dies führte in der eigenen Studie dann zur Eingruppierung dieser ungeeigneten Patientinnen in die Kontrollgruppe ohne Aortenfilter.

Zusätzlich negativ hinsichtlich der Mortalität hätte der signifikante Unterschied des EuroSCOREs zum präoperativen Zeitpunkt wirken können. Patienten ohne Aortenfilter wiesen zu diesem Zeitpunkt bereits ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko im Sinne eines signifikant höheren EuroSCORE-Wertes auf als Patienten mit Embol-X-Aortenfilter (4,6 vs. 4,1 Punkte). Nach [Nashef et al. 1999] liegt bei einem Euroscore von 3-5 Punkten die Mortalitätsrate bei 2,62-3,51%. Dies hätte zu einer erhöhten Mortalitätsrate in der Gruppe ohne Aortenfilter führen können, denn nach Biancari et al. [2006] erlaubt der EuroSCORE eine Vorhersage des Outcomes von Patienten nach koronarchirurgischen Eingriffen.

Letztlich bewahrheitete sich jedoch weder der potentiell mortalitätssenkende Einfluss des Überwiegens männlicher Patienten in der Studiengruppe mit Aortenfilter als des erhöhten EuroSCORE-Wertes in der Studiengruppe ohne Aortenfilter, da die Mortalitätsrate in beiden Studiengruppen mit 1% identisch und gering war.

Bedenkenswert ist aber der Umstand, dass Horvath et al. [2005] im Rahmen einer Analyse von 2297 Patienten, von denen 70% einem aortokoronaren Bypass, 17% einem Klappenersatz, 11% einem Kombinationseingriff und weitere 2% einem sonstigen koronarchirurgischen Eingriff unterzogen wurden, zeigen konnten, dass Patienten mit einem hohen präoperativen Embolierisiko auch signifikant mehr Emboliepartikel in den Embol-X-Aortenfiltern aufwiesen als Patienten mit niedrigem Embolierisiko (8,5 vs. 5,8 Partikel pro Filter). Da in der eigenen Studie der Anteil von Patienten mit hohem Embolierisiko in der Studiengruppe ohne Aortenfilter signifikant höher war als in der Studiengruppe mit Aortenfilter, besteht auch in der eigenen Studie die Möglichkeit, dass das

bessere Abschneiden der Patienten in der Gruppe mit Aortenfilter auf eine geringere Partikelzahl zurückzuführen sein könnte. Leider wurde im Rahmen der eigenen Studie keine entsprechende Untersuchung der Partikelmenge in den Filtern vorgenommen, so dass dieser Punkt ungeklärt bleibt.

Der signifikante Unterschied des BMI zu Lasten der Studiengruppe ohne Aortenfilter erscheint ebenfalls nicht von Bedeutung. Zwar ist Übergewicht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko u.a. für renale Komplikationen verbunden. Dies gilt aber nur für Patienten mit einem BMI von 30-40 bzw. $> 40 \text{ kg/m}^2$ [Wigfield et al. 2006]. Bei dem geringen Unterschied des BMI in der eigenen Studie, der nur einen BMI-Punkt betrug und der zudem in einem Gewichtsbereich stattfand, der nur leichtes Übergewicht und nicht deutliche bis schwere Adipositas betrifft, dürfte kein relevanter Einfluss auf die renale Komplikationsrate bestanden haben. Wigfield et al. [2006] berichteten bei nicht-übergewichtigen Personen mit einem BMI von 20-30 kg/m^2 in 5% der Fälle über Nierenversagen und in 3,2% über Dialysepflichtigkeit. Die korrespondierenden Prozentsätze für übergewichtige Patienten mit einem BMI von 30-40 kg/m^2 (6,1% bzw. 4,4%) und morbidem Adipositas ab einem BMI von 40 kg/m^2 (14,3% bzw. 7,3%) lagen deutlich höher. In der eigenen Studie lagen diese Raten für akutes Nierenversagen mit 1% bzw. 3% (mit und ohne Aortenfilter) sowie für dauerhafte Dialysepflichtigkeit mit 0,5% bzw. 1,5% sogar deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe von Wigfield et al. [2006]. Allerdings ist nach den Ergebnissen von Banbury et al. [2003] ein BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ durchaus als protektiver Faktor zu bewerten. In ihrer Studie, in der der Embol-X-Aortenfilter bei 644 Patienten angewendet und mit einer Kontrollgruppe (n=645) verglichen wurde, lag die postoperative Gesamtkomplikationsrate in der Gruppe mit Aortenfilter signifikant niedriger (11,1% vs. 19,1%; $p = 0,05$).

Möglicherweise von Bedeutung ist ein etwas schlechteres Risikoprofil hinsichtlich kardiovaskulärer Vorerkrankungen zu Lasten der Studiengruppe ohne Aortenfilter. Hier waren, obwohl die Unterschiede zur Studiengruppe mit Aortenfilter noch keine statistische Signifikanz erreichten, prozentual mehr Patienten von Apoplex (8% vs. 4,6%), Artherosklerose (19,3% vs. 12,2%) und pAVK (20,9% vs. 16,3%) betroffen. Andererseits wiesen die Patienten der

Studiengruppe mit Aortenfilter hinsichtlich des Embolierisikos durchaus relevante vaskuläre Vorerkrankungen wie eine mehr als 50%ige Hauptstammstenose (28,7% vs. 25,9%) oder eine Karotisstenose (12,1% vs. 7,3%) tendenziell häufiger auf als Patienten aus der Studiengruppe ohne Aortenfilter. Vermutlich hat die Dicke der aortalen Wand bzw. der artherosklerotischen Veränderungen keinen relevanten Einfluss auf die Zahl der während des Eingriffs produzierten Emboliepartikel. Bonatti et al. [2006] konnten zumindest in ihrer Studie an 100 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren keine Korrelation der Partikelzahl mit der Gesamtwandstärke der A. ascendens sowie der Wanddicke des proximalen, medialen und distalen Drittels des aortalen Gefäßes feststellen. Welche der oben genannten Risikofaktoren in welcher Stärke in welcher Studiengruppe einen Einfluss auf das tatsächliche Embolierisiko hatte, kann anhand der eigenen Studie nicht bewertet werden, da hierfür die notwendigen Patientenzahlen und Ereignisraten vor allem im Hinblick auf renale Komplikationen zu niedrig sind.

Ein möglicher Faktor, dessen Stärke auf die thromboembolische Komplikationsrate bisher nicht abschätzbar ist, ist der signifikante Unterschied der Art der Kardioplegie in beiden Studiengruppen. Grundsätzlich wurde die Kardioplegie durch Einsatz einer myokardprotektiven Lösung in beiden Gruppen vorgenommen. Diese Methode, die von Brettschneider [1964] erstmals erprobt und von Sondergaard und Senn [1967] in die Klinik eingeführt wurde, ist eine etablierte und bewährte Technik. Bei dieser Methode wird die extrazelluläre Natriumionenkonzentration auf das intrazelluläre Niveau von 15 mmol/l reduziert. Gleichzeitig wird die extrazelluläre Kalziumionenkonzentration auf die Werte des Zytosols (10 mmol/l) gesenkt. Dadurch kommt es zu einer Fixierung des Membranruhepotentials in einem polarisierten oder gering depolarisierten Zustand. Die Zeitdauer der Anwendung dieser Lösungen über mehr als drei Stunden wird dadurch begrenzt, dass eine Unterschreitung des Kalziumspiegels unter einen Wert von 15 mmol/l kritisch ist, da nach Brettschneider et al. [1964] Kalzium eine essentielle Rolle als Aktivator des kontraktiven Systems und bei der Stabilisierung und beim Schutz der sarkoplasmatischen Membran spielt. Eine zu lange Applikation könnte zu einer Herauslösung von Kalzium-

ionen aus den ultrazellulären Strukturen und damit zu einer irreparablen Schädigung des Gewebes führen [Rebeyka et al. 1990]. Die Gefahr einer zu langen Applikation bestand in der eigenen Studie nicht, da die Bypasszeit im Mittel nicht länger als zwei Stunden betrug.

Die Blutkardioplegie, die nach Schmid [2007] insbesondere bei hochgradigen Koronarstenosen, bei Aortenvitien und transseptaler Mitralchirurgie angezeigt ist, führt nicht nur zu einer gleichmäßigeren Kühlung und Protektion des Herzens, sondern reduziert vor allem bei Wiederholungseingriffen die Gefahr atheromatöser Embolien aus alten Bypassgefäßen. Es finden sich Publikationen, die z.B. eine kontinuierliche antegrade Koronarperfusion mit warmer ultrakurz wirkender Beta-Blocker-Lösung (Esmolol/ES) mit konventioneller Brettschneider-Kardioplegie verglichen und keine Unterschiede hinsichtlich postoperativer Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, neurologischen Auffälligkeiten oder 30-Tages-Mortalität zeigten [Südkamp et al. 2003]. Es kann deshalb nicht sicher abgeschätzt werden, ob die höhere Rate von Blutkardioplegien in der Studiengruppe mit Aortenfilter im Vergleich zur Studiengruppe ohne Aortenfilter (88% vs. 72,6%) einen zusätzlichen protektiven Effekt vor emboliebedingten Komplikationen verursacht hat. Da in der eigenen Studie die absolute Fallzahl sowohl von Patienten mit Blutkardioplegie in den beiden Studiengruppen gering ist und außerdem die Anzahl renaler Komplikationen niedrig ausfällt, machte eine entsprechende Subgruppenanalyse keinen Sinn. Die Klärung dieser Frage muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Ein grundsätzliches Problem, das in der eigenen Studie nicht zu lösen war, war die festgestellte Seltenheit der zu untersuchenden Ereignisse bzw. des Eintretens renaler Komplikationen. Bisher gibt es keine Studien zur Häufigkeit renaler Komplikationen nach HLM-assistierten koronarchirurgischen Eingriffen. Deshalb war es auch nicht möglich, im Vorfeld der Untersuchung eine erste Schätzung der notwendigen Mindestpatientenzahl zu erstellen, die es ermöglichen würde, statistisch belastbare Aussagen zu treffen. Es ist naheliegend, dass je häufiger ein solches Ereignis auftritt, die zu untersuchende Gruppe zahlenmäßig kleiner sein darf. Im Umkehrschluss gilt, dass je seltener ein solches

Ereignis ist, desto größer muss die zu untersuchende Gruppe sein. Wir stellten eine Häufigkeit von Nierenversagen von 1% in beiden Studiengruppen fest. Für die Kalkulation der notwendigen Fallzahl, die einen signifikanten Unterschied mit einer statistischen Power von 90% zwischen beiden Gruppen erlaubt hätte, wären unter Anwendung entsprechender Rechenverfahren (siehe Müllner [2005]) etwa 2100 Personen pro Gruppe notwendig gewesen. Die eigene Studie konnte jedoch nur knapp 10% dieser Fallzahl aufbringen für diese seltene Komplikation aufbringen. Dies lässt den Schluss zu, dass die Gruppengröße der eigenen Studie für valide Analysen seltener Ereignisse zahlenmäßig zu klein ist. Es können jedoch zumindest Tendenzen abgeleitet werden. Zur signifikanten Absicherung dieser Tendenzen sind jedoch weitere und deutlich umfangreiche Untersuchungen in der Zukunft notwendig. Diese Aussagen können aufgrund der notwendigen Fallzahlen nur im Rahmen umfangreicher und multizentrisch angelegter Untersuchungen überprüft werden.

6. Zusammenfassung

Bei Herz-Lungen-Maschinen-assistierten herzchirurgischen Interventionen können Aortenfilter das Embolierisiko senken. Diese Studie untersucht den Einfluss eines Aortenfilters (AF) auf die postoperative Nierenfunktion und die Rate anderer postoperativer Komplikationen.

299 männliche und 100 weibliche Patienten wurden im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie zwischen 1999-2002 unter HLM-Einsatz elektiv oder notfallmäßig herzchirurgisch operiert (aorto-koronarer Bypass, Herzklappenersatz, kombinierte Eingriffe). Bei 49,1% der Patienten wurde während der extrakorporalen Zirkulation eine intraaortale Filtration (Embol-X-AF) vorgenommen, bei 50,9% der Patienten unterblieb dies.

AF-Patienten wiesen deutlich seltener eine Erhöhung der postoperativen Kreatininclearance um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert auf als Patienten ohne AF (13,8% vs. 17,2%). Eine Erhöhung der postoperativen Kreatininclearance um mehr als 25% im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert bei AF-Patienten fand sich häufiger als bei Patienten ohne AF (22,4% vs. 15,3%), aber die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p = 0,1561$). Der AF-Einsatz führte zu einer Verbesserung der Kreatininclearance um 9,7%, während sie ohne Aortenfilter nur 6,4% betrug ($p = 0,3714$). Postoperative renale Komplikationen (Nierenversagens: 3% vs. 1%; $p = 0,1521$; Dialysepflicht: 1,5% vs. 0,5%; $p = 0,3220$) traten bei AF-Patienten deutlich seltener auf als bei Patienten ohne Aortenfilter.

Postoperativ fand sich am häufigsten Vorhofflimmern (AF: 9,2% bzw. Kontrollgruppe: 10%; $p = 0,7952$) und Myokardinfarkte (AF: 3,6% bzw. Kontrollgruppe: 3,5%; $p = 0,9542$) Gastrointestinale oder sonstige Komplikationen (sternale Superinfektion, sternale Instabilität, arterieller Verschluss an der unteren Extremität, Sepsis) traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf und waren mit Häufigkeiten zwischen 0-2,5% selten anzutreffen. Neurologische Komplikationen waren Apoplex (AF: 0,5% bzw. Kontrollgruppe: 2%; $p = 0,1954$) bzw. TIA (Aortenfilter: 0% bzw. Kontrollgruppe: 1%; $p = 0,2569$) und signifikanten Unterschied zwischen beiden Studiengruppen. AF-Patienten zeigten

seltener Gedächtnisstörungen (1% vs. 5,5%; $p = 0,0123$), prolongierte neurologische Ausfälle (1,5% vs. 6,5%, $p = 0,0127$) und Sehstörungen (0% vs. 2%; $p = 0,0471$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Mortalitätsrate betrug von 1% in beiden Studiengruppen

Die Seltenheit der postoperativen renalen Komplikationen sowie eine tendenziell etwas ungünstigere Ausgangslage der Kontrollgruppe ohne Aortenfilter relativiert die Aussagekraft der Studie ein wenig. Deutlich zeigt sich jedoch in der AF-Gruppe eine signifikante Reduktion neurologischer Komplikationen, eine tendenziell verbesserte Kreatininclearance und eine Verbesserung der Nierenfunktion. Die postoperative Aufenthaltsdauer der Patienten kann verkürzt werden. Die Anwendung eines Aortenfilters zur Vermeidung von Embolien bei herzchirurgischen Eingriffen führt zu positiven Resultaten und muss in größeren Studien weiter untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Abramov D, Tamariz MG, Fremes SE, Guru V, Borger MA, Christakis GT, Bhatnagar G, Sever JY, Goldman BS. Trends in coronary artery bypass surgery results: a recent, 9-year study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 84-90
2. Albrecht S, Kotsch M, Siegert C, Luther T, Grossmann H, Grosser M, Müller M. Detection of circulating tissue factor and factor VII in a normal population. *Thromb Haemost* 1996; 75: 772-777
3. Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE, Hallhagen S, Wesslen O. Acute renal failure after coronary surgery – a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 237-241
4. Aranaki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, van der Vliet M, Collins JJ, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Circulation* 1996; 94: 390-397
5. Baker AJ, Naser B, Benaroya M, Mazer CD. Cerebral microemboli during coronary artery bypass using different cardioplegia techniques. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1187-1191
6. Bajaj MS, Kuppaswamy MN, Manepali AN, Bajaj SP. Transcriptional expression of tissue factor pathway inhibitor, thrombomodulin and von Willebrand factor in normal human tissues. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1047-1052
7. Banbury MK, Kouchoukos NT, Allen KB, Slaughter MS, Weissman NJ, Berry GJ, Horvath KA. Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery: a multicentered randomized trial of 1.289 patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 508-515
8. Barbut D, Gold JP. Aortic atheromatosis and risks of cerebral embolization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 24-30
9. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartmann GS, Bruefach M, Williams-Russo P. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994; 25: 2398-2402
10. Barbut D, Yao FSF, Lo YW, Silverman R, Hager DN, Trifiletti RR, Gold JP. Determination of size of aortic emboli and embolic load during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1262-1267

11. Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ebkom A, Martling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 354-360
12. Biancari F, Kangasniemi OP, Luukkonen J, Vourisalo S, Satta J, Pokela R, Jovonen T. EuroSCORE predicts immediate and late outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 57-61
13. Blauth CI. Macroembolie and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1300-1303
14. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW. Atheroembolism from the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1104-1105
15. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Ratliff NB, Boylan M, Piedmonte MR, Lytle BW, Loop FD. Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1104-1112
16. Bogert AM, Taylor RL, Weisel RD, Fedorko L, Feindel CH. Cerebral microemboli during cardiopulmonary bypass: increased emboli during perfusionist intervention. *Mech Perf Orlando* 1999
17. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg*, 2003; 75: 906-912
18. Bonatti J, van Boven WJ, Nagele G, Shahin G, Schachner T, Laufer G, Bergman P, van der Linden J. Do particulate emboli from the ascending aorta in coronary bypass grafting correlate with aortic wall thickness? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 716-720
19. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101: 1481-1483
20. Braekken SK, Russell D, Brucher R, Abdelnoor M, Svennevig JL. Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time occurrence and association with patient and surgical characteristics. *Stroke* 1997; 28: 1988-1992
21. Brettschneider HJ. Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit bei Normo- und Hypothermie. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 1964; 30: 111-115

22. Brooker RF, Brown WR, Moody DM, Hammon JW, Reboussin DM, Deal DD, Ghazi-Birry HS, Stump DA. Cardiectomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1651-1655
23. Camerer E, Kolsto AB, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res* 1996; 81: 1-41
24. Challa VR, Moody DM, Troost BT. Brain embolic phenomena associated with cardiopulmonary bypass. *J Neurol Sci* 1993; 117: 224-231
25. Chertow GM, Lazarus M, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-834
26. Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, Nette AF, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Borger MA. Renal dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2148-2154
27. Corwin HL, Sprague SM, DeLaria GA, Norusis MJ. Acute renal failure associated with cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 1107-1112
28. Dávila-Román VG, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is a predictor of renal dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 111-116
29. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A, Nieuwland R. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 392-401
30. De Oliveira DC, Ferro CR, de Oliveira JB, Malta MM, Neto PB, Cano SJF, Martins SK, Souza LCB, Jatene AD, Piegas LS. Risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91: 213-216
31. Di Minno G, Silver MJ. Mouse antithrombotic assay: A simple method for the evaluation of antithrombotic agents in vivo. Potentiation of antithrombotic activity by ethyl alcohol. *J Pharmacol Exp* 1983; 225: 57-60
32. Eddlestone M, de la Torre JC, Oldstone MBA, Loskutoff DJ, Edgington TS, Mackman N. Astrocytes are the primary source of tissue factor in the murine central nervous system. *J Clin Invest* 1993; 92: 349-358

33. Edward Life Sciences. Produktinformation EMBOL-X Glide Protection System. Edward Life Sciences LLC, One Edwards Way, Irvine/USA, <http://www.edwards.com/germany/products/cardiac/embolxglidebrochurepdf.htm> (Download 21.08. 2008)
34. Ferguson TB, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL, Rahimtoola SH. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999. A report from the STS National Database committee and the duke clinical research institute. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 480-490
35. Fitzgerald T, Kim D, Karakozis S, Alam H, Provido H, Kirkpatrick J. Visceral ischemia after cardiopulmonary bypass. *Am Surg* 2000; 6: 623-626
36. Flössel C, Luther T, Müller M, Albrecht S, Kasper M. Immunohistochemical detection of tissue factor (TF) on paraffin sections of routinely fixed human tissue. *Histochemistry* 1994; 101: 449-453
37. Frey M von, Gruber M. Untersuchung über den Stoffwechsel isolierter Organe. 1. Ein Respirationsapparat für isolierte Organe. *Archiv für Physiologie. Physiologische Abteilung des Archives für Anatomie und Physiologie* 1885; 6: 519-532
38. Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1655-1662
39. Friedrich O. *Physiologie - GK 1*. Heidelberg: Springer, 33, 2007
40. Gailani D, Broze GJ. Factor XII-independent activation of factor XI in plasma: effects of sulfatidases on tissue factor-induced coagulation. *Blood* 1993; 82: 813-819
41. Gennoro M, Ascer E, Mataro R, Jacobowitz IJ, Cunningham JN, Uceda P. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 1993; 166: 231-236
42. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Med* 1954; 36:171-180
43. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, Badimon JJ, Hember J, Riederer MA, Nemerson Y. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2311-2315
44. Gornick CC, Kjellstrand CM. Acute renal failure complicating aortic aneurysm surgery. *Nephron* 1983; 35: 145-157

45. Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Lees KR. Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke* 1993; 24: 1922-1924
46. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A: Cardiac surgery in Germany during 2008: A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 315-323
47. Harringer W. Capture of particulate emboli during cardiac procedures in which aortic cross-clamps is used. International Council of Emboli Management Study Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1119-1123
48. Hahn A, Sieburg F. Herz-Lungen-Maschinen (HLM). In: Kramme R (Hrsg.). *Medizintechnik. Verfahren, Systeme, Informationsverarbeitung*. Heidelberg: Springer, 469-482, 2007
49. Higuchi DA, Wun TC, Likert KM, Broze GJ. The effect of leukocyte elastase on tissue factor pathway inhibitor. *Blood* 1992; 79: 1712-1719
50. Horvath KA, Berry GJ, ICEM Investigators. The incidence of emboli during cardiac surgery: a histopathological analysis of 2297 patients. *Heart Surg Forum* 2005; 8: E161-E166
51. Jacoby C. Apparat zur Durchblutung isolierter überlebender Organe. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1890; 26:388-391
52. Kahn JH, Lambert AM, Habib JH, Broce M, Emmett MS, Davis EA. Abdominal complications after heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1796-1801
53. Kay JP. Physiological experiments and observations on the cessation of the contractility of the heart and muscles in the asphyxia of warm-blooded animals. *Edinburgh Med Surg J* 1828; 29: 37-66
54. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 542-546
55. Le Gallois JJC. Expériences sur le principe de la vie, notamment sur celui des mouvemens du coeur, et sur le siège de ce principe; suivies du rapport fait à la première classe de l'Institut sur celles relatives aux mouvemens du coeur. D'Hautel, Paris, 1812
56. Luther T, Dittert DD, Kotsch M, Erlich J, Albrecht S, Mackman N, Müller. Functional implication of tissue factor localization to cell-cell contacts in myocardium. *J Pathol* 2000; 192: 121-130

57. Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol* 2006; 208: 327-339
58. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, Tedgui A. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes: *Circulation* 2000; 101; 841-843
59. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularisation: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischaemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203
60. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust NZ J Med* 1995; 25: 284-289
61. Martens S, Dietrich M, Herzog C, Doss M, Schneider G, Moritz A, Wimmer-Greinecker G. Automatic connector device for proximal anastomoses do not decrease embolic debris compared with conventional anastomoses in CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 993-1000
62. Mehra AP, Akins A, Maisuria A, Glenville BE. Air handling characteristics of five membrane oxygenators. *Perfusion* 1995; 9: 357-362
63. Mistaen W, van Cauwelaert P, Sys SU, Muylaert P, Harrisson F, Bortier H. Role of age, gender and association of CABG on long-term results after valve replacement with a Carpentier-Edwards bioprosthesis in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44: 701-706
64. Misumi K, Ogawa H, Yasue H, Soejima H, Suefuji H, Nishiyama K, Takazoe K, Kugiyama K, Tsuji I, Kumeda K, Nakamura S. Comparison of plasma tissue factor levels in unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 81: 22-26
65. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1304-1307
66. Müller I, Klocke A, Alex M, Kotsch M, Luther T, Morgenstern E, Zieseniss S, Zahler S, Preissner K, Engelmann B. Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating microvesicles and platelets. *FASEB J* 2003; 17: 476-478

67. Müller J, Jeudy J, Poston R, White CS. Cardiac CT angiography after coronary bypass surgery: prevalence of incidental findings. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 414-419
68. Müllges W. Neuropsychologische Veränderungen nach ACVB-Operationen. *Kardiotechnik* 1999; 4: 93-99
69. Müllner M. Wie viele Patienten braucht man für eine Studie? in: Müllner M: Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik. Evidence Based Medicine. Springer Verlag, Wien, 2. Aufl., 2005; 138-139
70. Naito K, Fujikawa K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem* 1991; 266: 7353-7358
71. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 199; 16: 9-13
72. Nemerson Y. A simple experiment on a weakening paradigm: the contribution of blood to propensity of thrombus formation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1369
73. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994; 78: 143-149
74. Novotny WF, Girard TJ, Miletich JP, Broze GJ. Purification and characterization of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor from human plasma. *J Biol Chem* 1989; 264: 18832-18837
75. Oyama N, Gona P, Salton CJ, Chuang ML, Jhaveri RR, Blease SJ, Manning AR, Lahiri M, Botnar RM, Levy D, Larson MG, O'Donnell CJ, Manning WJ. Differential impact of age, sex and hypertension on aortic atherosclerosis: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 155-159
76. Padayachee TS, Parson S, Theobald R, Linley J, Gosling RG, Deverall PB. The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 298-302

77. Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 265-270
78. Quaniers JM, Leruth J, Albert A, Limet RR. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1683-1690
79. Rapaport SI. The extrinsic pathway inhibitor: a regulator of tissue factor-dependent blood coagulation. *Thromb Haemost* 1991; 66: 6-15
80. Rapaport SJ, Rao LVM. Initiation and regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1111-1114
81. Rauch U, Bonderman D, Bohrmann B, Badimon JJ, Himber J, Riederer MA, Nemerson Y. Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood* 2000; 96: 170-175
82. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG. Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. Prevention with diltiazem or trace calcium levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 475-483
83. Reichenspurner H, Navia JA, Berry G, Robbins RC, Barbut D, Gold JP. Particulate emboli capture by an intra-aortic filter device during cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 233-241
84. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C, Ozanne G, Mangano DT. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-1863
85. Rivers RP, Hathaway WE, Weston WL. The endotoxin-induced coagulant activity of human monocytes: *Br J Haematol* 1975; 30: 311-316
86. Sandset PM. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) - an update. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl. 4): 154-165
87. Sanisoglu I, Guden M, Bayramoglu Z, Sagbas E, Dibekoglu C, Sanisoglu SY, Akpınar B. Does on-pump CADG reduce gastrointestinal complications? *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 619-625
88. Schechter AD, Spirn B, Rossikhina M, Giesen PL, Bogdanov V, Fallon JT, Fisher EA, Schnapp LM, Nemerson Y, Taubman MB. Release of active tissue factor by human arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 2000; 87: 126-132

89. Schmid C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Steinkopf Verlag, Darmstadt, 2007; 10-11
90. Schmidt A. Die Atmung innerhalb des Blutes. Zweite Abhandlung. Berichte über die Verhandlungen der königlichen sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Mathematisch-physische Classe 1867; 19: 99-130
91. Schmitt H, Riehl J, Boseila A, Kreis A, Pütz-Stork, Lo BB. Acute renal failure following cardiac surgery: pre- and perioperative clinical features. Contrib Nephrol 1991; 93: 98-104
92. Schmitz C, Blackstone EH. International Council of Emboli Management (ICEM) Study Group results: risk adjusted out-comes in intraaortic filtration. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20: 986-991
93. Schmitz C, Weinreich S, White J, Oengoeren I, Schneider R, Schneider D, Speth I, Pohl C, Welz A. Can particulate extraction from the ascending aorta reduce neurologic injury in cardiac surgery? J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1829-1838
94. Siddiqui FA, Desai H, Amirkhosravi A, Amaya M, Francis JL. The presence and release of tissue factor from human platelets. Platelets 2002; 13: 247-253
95. Simic O, Strathausen S, Geidel S, Hess W, Ostermeyer J. Abdominal complications following cardiac surgery. Acta Med Croatica 1997; 51: 191-196
96. Sobieski MA, Pappas PS, Tatoes AJ, Slaughter MS. Embol-X intra-aortic filtration system: capturing particulate emboli in the cardiac surgery patient. J Extra Corpor Technol 2005; 37: 222-226
97. Sondergaard T, Senn A. Klinische Erfahrungen mit der Kardioplegie nach Bretschneider. Langenbecks Arch Klin Chir 1967; 319: 661-665
98. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renale failure in coronary bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2004; 77: 968-972
99. Stephenson LW. History of Cardiac Surgery. McGraw-Hill, New York, 2008: 3-28
100. Südkamp M, Mehlhorn U, Fattah M, Raji MR, Fischer UM, Kuhnegnier F, Geissler HJ, de Vivie ER. Beeinflusst die Myokardprotektion während koronarer Bypassoperation die klinischen Patientenergebnisse? Z Herz Thorax Gefäßschir 2003; 17: 64-68

101. Suefuji H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Soejima H, Motoyama T, Mizuno Y, Oshima S, Saito T, Tsuji I, Kumeda K, Kamikubo Y, Nakamura S. Increased plasma tissue factor levels in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134: 253-259
102. Swaminathan M, Shaw AD, Phillips-Bute BG, McGugan-Clark PL, Archer LE, Talberts S. Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Crit Care Med* 2007; 35: 2286-2291
103. Swank RL, Hirsch H, Breuer M, Hissen W. Effect of glass wool filtration on blood during extracorporeal circulation. *Surg Gyn Obstet* 1963; 117: 547-552
104. Talmor M, Hydo L, Parie PS. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay and mortality in critical surgical illness. *Arch Surg* 1999; 134: 81-87
105. Taniquchi FP, de Souza AR, Martins AS. Cardiopulmonary bypass times as a risk factor for acute renal failure. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007; 22: 201-205
106. Taylor RL, Borger MA, Weisel RD, Fedorko L, Feindel CM. Cerebral microemboli during cardiopulmonary bypass: increased emboli during perfusionist intervention. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 89-93
107. Thiruvikraman SV, Guha A, Roboz J, Taubman MB, Nemerson Y, Fallon JT. In situ localization of tissue factor in human atherosclerotic plaques by binding of dogoxigenin-labeled factors VIIa and X. *Lab Invest* 1996; 75: 451-461 (erratum: *Lab Invest* 1997; 76: 297-299)
108. Torossian A, Schmidt J, Schaffartzik W, Wulf H. Erblindung nach nicht-ophthalmologischen Eingriffen. Systematische Literaturübersicht zu Inzidenz, Pathogenese, Behandlung und Prävention. *Anaesthesist* 2005; 55: 457-464
109. Urzua J, Troncoso S, Bugedo G, Canessa R, Munoz H, Lema G, Valdivieso A, Irrarrazaval M, Moran S, Meneses G. Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 299-303
110. van Boven W. The role of aortic clamp manipulation as a source of particulate emboli generation: risk factors and outcome of the ICEM Study Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1790

111. van der Linden J, Casimir-Ahn H. When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial doppler study. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 237-241
112. von Schröder W. Über die Bildungsstätte des Harnstoffs. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1882; 15: 364-402
113. Watters MPR, Cohen AM, Monk CR, Angelini GD, Ryder IG. Reduced cerebral embolic signals in beating heart coronary surgery detected by transcranial Doppler ultrasound. *Br J Anaesth* 2000; 84: 629-631
114. Werling RW, Zacharski LR, Kisiel W, Bajaj SP, Memoli VA, Rousseau SM. Distribution of tissue factor pathway inhibitor in normal and malignant human tissues. *Thromb Haemost* 1993; 69: 366-369
115. Wigfield CH, Lindsey JD, Munoz A, Chopra PS, Edwards NM, Love RB. Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI \geq 40. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 434-440
116. Willcox TW, Mitchel SJ, Gorman DF. Venous air in the bypass circuit: a source of arterial line emboli exacerbated by vacuum-assisted drainage. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1285-1289
117. Wimmer-Greinecker G. Reduction of neurologic complications by intra-aortic filtration in patients undergoing combined intracardiac and CABG procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 159-164
118. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MS, Roach GW, Newman MF, Mangano CM, Marschall KE, Ley C, Boisvert DM, Ozanne GM, Herskowitz A, Graham SH, Mangano DT. Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a group at extraordinary risk. *Stroke* 1999; 30: 514-522
119. Wijesundera DN, Rao V, Beatti WS, Ivanov J, Karkouti K. Evaluating surrogate measures of renal dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 1265-1273
120. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Caló M, Salandin V. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1489-1495

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Privatdozent Dr. med. Christoph Schmitz für die Überlassung der Themenstellung der vorliegenden Arbeit sowie seine stets konstruktive und wohlmeinende Kritik während der Erstellung der Studie bedanken.