

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prospektiver Vergleich der minimierten extrakorporalen
Zirkulation mit der konventionellen Herz-Lungen-Maschine
bei Koronaroperationen hinsichtlich der Nierenfunktion
bei Patienten mit Diabetes mellitus

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jessica Rölig
aus Schmölln

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	4
2 Einleitung	8
2.1 Diabetes mellitus und seine Folgekrankheiten	10
2.2 Niere, Nierenerkrankungen und therapeutische Möglichkeiten.....	13
2.2.1 Akutes Nierenversagen	13
2.2.2 Marker der Nierenfunktion.....	14
2.2.3 Indikationen für Dialyseverfahren	17
2.3 Extrakorporale Zirkulation – historischer Rückblick.....	18
2.4 Prinzip der extrakorporalen Zirkulation	19
2.4.1 Das Prinzip der konventionellen Herz-Lungen-Maschine	19
2.4.2 Das Prinzip der minimierten Herz-Lungen-Maschine – MECC (minimized extracorporeal circulation)	19
2.4.3 Vorteile der MECC gegenüber der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.....	20
2.5 Kardiopulmonaler Bypass – Für und Wider	21
2.6 Zielstellung der Arbeit	22
3 Material und Methodik.....	23
3.1 Patientenkollektiv und Randomisierung	23
3.1.1 Einschlusskriterien:	23
3.1.2 Ausschlusskriterien:	23
3.2 Perfusionsverfahren.....	25
3.2.1 Extrakorporale Zirkulation mittels konventioneller Herz-Lungen-Maschine.....	25
3.2.2 Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC).....	28
3.3 Operationstechnik.....	31
3.4 Kriterien des Dialysebeginns	32
3.5 Datenerhebung	32
3.5.1 Erhebung klinischer Daten	32
3.5.2 Laboranalytik	33
3.5.3 Zeitpunkte der Probenentnahme.....	34
3.6 Statistische Analyse.....	35
3.7 Ethikkommission.....	35
4 Ergebnisauswertung	36
4.1 Klinische Daten	36
4.1.1 Präoperative Daten	36
4.1.2 Intraoperative Daten.....	39
4.1.3 Postoperative Daten	41
4.2 Statistische Auswertung der ermittelten Laborwerte	44

4.2.1 Kreatinin.....	44
4.2.2 Harnstoff.....	47
4.2.3 Cystatin C.....	50
4.2.4 NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin).....	53
4.2.5 Alpha-1-Mikroglobulin (α -1-MG).....	56
4.2.6 Albumin.....	58
4.2.7 Flüssigkeitsbilanz.....	60
5 Diskussion.....	63
5.1 Einordnung der MECC in die operativen Verfahren der koronaren Bypass-Chirurgie.....	65
5.2 Einordnung der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation bei Patienten mit Diabetes mellitus.....	67
5.3 Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation.....	68
5.4 Verbesserte Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulation mit der MECC.....	69
5.5 Wertung der klinischen Resultate.....	71
5.5.1 Durchführbarkeit und Praktikabilität.....	71
5.5.2 Postoperative Verlauf, Mortalität und Komplikationen.....	72
5.6 Wertung und klinische Bedeutung der statistischen Analyse der ermittelten Laborwerte.....	73
5.6.1 Kreatinin im Serum.....	73
5.6.2 Harnstoff im Serum.....	73
5.6.3 Cystatin C im Serum.....	74
5.6.4 NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) im Plasma.....	74
5.6.5 Alpha-1- Mikroglobulin (α -1-MG) im Urin.....	76
5.6.6 Albumin im Urin.....	77
5.6.7 Parenterale Flüssigkeitssubstitution.....	78
5.6.8 Ausscheidung.....	78
5.7 Methodenkritik und Limitationen.....	79
5.8 Ausblick – Stellenwert der MECC.....	80
6 Literaturverzeichnis.....	82
7 Abbildungsverzeichnis.....	92
8 Tabellenverzeichnis.....	92
9 Abkürzungsverzeichnis.....	94
10 Eidesstattliche Versicherung.....	95
11 Lebenslauf.....	96
12 Danksagung.....	97

1 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus-Erkrankung untersucht, die eine chirurgische Revaskularisierung benötigten. Hierbei wurden die Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation in Bezug auf die Nierenfunktion zwischen konventioneller Herz-Lungen-Maschine und der minimierten extrakorporalen Zirkulation (MECC) verglichen.

Im Vordergrund stand der Gedanke, die unerwünschten Nebenwirkungen einer extrakorporalen Zirkulation zu minimieren. Durch Verbesserungen, die die MECC mit dem geschlossenen Kreislauf, dem geringeren Füllvolumen und dem kürzeren Schlauchsystem aufwies, war ein theoretischer Vorteil möglich.

In dieser prospektiven Pilotstudie wurden im Zeitraum von Februar 2010 bis April 2012 104 Patienten mit Diabetes mellitus, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterziehen mussten, eingeschlossen. Sie wurden in zwei Studiengruppen aufgeteilt – konventionelle Herz-Lungen-Maschine versus MECC – und in Bezug auf deren postoperativen Verlauf insbesondere die Nierenfunktion analysiert. Die dazu angewendeten Laborparameter die ermittelt wurden, waren Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, NGAL, Albumin und Alpha-1-Mikroglobulin.

Das Patientengut war in beiden Gruppen in Bezug auf demographische und präoperative Variablen vergleichbar. In Bezug auf Liegezeiten auf der ITS, stationäre Gesamtliegedauer und perioperative Komplikationen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ermitteln.

Patienten, die mit der MECC operiert wurden, zeigten bei Kreatinin, Cystatin C und NGAL signifikant bessere postoperative Nierenfunktionsparameter als Patienten, die mit der konventionellen Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. Besondere Aufmerksamkeit galt dem NGAL-Plasmaspiegel als Akut-Parameter für die Nierenschädigung. Die NGAL-Plasmaspiegel waren in der MECC-Gruppe deutlich niedriger bei Ankunft auf ITS sowie eine und vier Stunden nach Operation ($p=0,0001$). Auch Cystatin C und Kreatinin zeigten nach der Operation direkt bei Ankunft auf der ITS signifikant niedrigere Blutspiegel ($p_{\text{CysC}}=0,004$; $p_{\text{Krea}}=0,05$) im Vergleich zur konventionellen Herz-Lungen-Maschine. Die Nierenparameter für Harnstoff, Alpha-1-Mikroglobulin und Albumin zeigten sich gleichwertig zwischen konventioneller Herz-Lungen-Maschine und der MECC.

Drei Patienten wurden nach Operation dialysepflichtig (2,88%), davon zwei Patienten aus der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine und ein Patient aus der MECC-Gruppe. Die hospitale Letalität im Gesamtkollektiv betrug 0,96 % (ein Patient).

Die Handhabung der MECC erwies sich als ebenso sicher wie die der konventionellen Herz-Lungen-Maschine. Es traten bei beiden keine technischen Probleme auf.

Weitere Studien mit größerer Patientenzahl werden folgen müssen, um den Vorteil der MECC gegenüber der konventionellen Herz-Lungen-Maschine besser herauszuarbeiten.

So sollte eine Studie mit bereits präoperativ niereninsuffizienten Patienten durchgeführt werden, die mit beiden extrakorporalen Zirkulationsverfahren operiert werden. Sinnvoll wäre noch die Hinzunahme einer „off-pump“ Gruppe, um das beste chirurgische Koronarrevaskularisationsverfahren bei niereninsuffizienten Patienten darzustellen.

Auch in Hinblick auf die Spätfolgen der extrakorporalen Zirkulation sollten im Vergleich beider Herz-Lungen-Maschinen längere Nachbeobachtungszeiträume in Betracht gezogen werden.

Abstract

The aim of this study was to prospectively evaluate MECC compared with conventional extracorporeal circulation of diabetic patients undergoing elective coronary revascularization procedures. We focused on the effects of extracorporeal circulation especially the renal function between both groups.

Cardiopulmonary bypass (CPB) is known having a negative influence referring to systemic inflammatory reaction after cardiac surgery which can cause acute kidney injury AKI. Miniaturized extracorporeal circulation (MECC) attempts to reduce the adverse effects of conventional extracorporeal circulation bypass. Finally, AKI after CPB is a significant clinical problem that increasingly complicates the course of hospitalization and clinical outcome.

We performed a prospective randomized controlled trial to evaluate the influence of the kidney function during and after coronary bypass grafting. All patients undergoing elective isolated CPB between February 2010 and April 2012 (104 patients) were prospectively enrolled and divided into two groups. The blood samples were collected at baseline and at frequent intervals after CPB (on arrival at ICU and in the end 1h, 4h, 24h, 48h and 72h after operation). The early diagnosis of acute kidney injury (AKI) currently depends on detection of reduced kidney function by the rise in serum Creatinine concentration, also Urea and Cystatin C, NGAL levels in plasma and finally in urine Albumin and α -1-Microglobulin.

Use of MECC was associated with a significant decrease in AKI measured with NGAL levels in plasma at time on arrival at ICU, 1h and 4h after CPB ($p=0,0001$). Miniaturized extracorporeal circulation also significantly reduces levels of cystatin C on arrival at ICU ($p= 0,004$) and in serum creatinine at the same time ($p=0,05$). Neither significant difference in hospital stay or time on ICU was identified, nor complications after surgery. Three patients received dialysis support after CABG (2.88%) – two patients in the conventional extracorporeal circulation-treated group and one patient in the MECC group. One death occurred in the MECC group during this time (0.96%). Miniaturized extracorporeal circulation is not associated with increased complications after cardiac surgery.

Further studies with a higher number of participating reagents will have to follow to distinguish the benefits of the MECC in comparison to the conventional extracorporeal circulation. Hence it is recommendable to execute a study operating with the help of both extracorporeal circulation

methods on patients who preoperatively suffered renal insufficiency. Moreover the inclusion of an “off-pump” group should be considered to demonstrate the best surgical coronary revascularization method for renal failure patients.

With regard to possible long term consequences of extracorporeal circulation, both heart-lung machines and treating methods should be observed over longer post-investigative durations to facilitate a valid comparison.

2 Einleitung

Die chirurgische Therapie der koronaren Herzkrankheit durch Bypass-Operationen, unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation, entspricht heutzutage einem Standardverfahren der Myokardrevaskularisation [1].

Der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) in Kombination mit dem kardioplegischen Herzstillstand ermöglicht ein blutfreies und unbewegliches Operationsfeld, was die komplizierte Anlage von Anastomosen aller Gefäßregionen am Herzen möglich macht.

Die Zahl der Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschine im Jahr 2010 betrug 84.686. Davon waren 74,0 % der Patienten über 60 Jahre. 49,6 % der Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschine entfielen auf die über 70jährigen Patienten. Der Anteil für die Altersgruppen der 70-80jährigen hat sich in dem Zeitraum von 2000 bis 2010 von 36,7 % auf 49,6 % erhöht. Der Anteil der Männer, die sich einer Herzoperation mit Einsatz der extrakorporalen Zirkulation unterziehen mussten, betrug $\frac{2}{3}$ und der der Frauen $\frac{1}{3}$ [2]. Aufgrund der steten Weiterentwicklung dieses Verfahrens ist die perioperative Mortalität auf ein kleines Maß von 1,4 % bei den isolierten aortokoronaren Bypass-Operationen gesunken [3].

Es ist nicht außer Acht zu lassen, dass der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine aufgrund seiner Wirkungsweise viele Nebeneffekte hervorruft [1; 4]. Man fasst diese Effekte zusammen unter dem Begriff „post-pump-Syndrom“ („Postperfusionssyndrom“) [5]. Diese negativen Effekte resultieren aus dem Kontakt und der Interaktion von Blutbestandteilen mit Fremdoberflächen, dem Blut-Luft-Kontakt, der Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine bedingten Hämodilution, den wirkenden physikalischen Kräften auf Blutbestandteile, hämodynamische Strömungsturbulenzen und letztendlich auch der Reibungswärme. Beschrieben hierfür sind auch Beeinflussungen des Immun- und Gerinnungssystems [6-10; 4].

Dies ist klinisch in einer Beeinträchtigung aller Organsysteme ersichtlich. Eine kardiale Funktionseinschränkung als auch pulmonale Schädigungen und Nierenfunktionsstörungen, bis hin zum akuten Nierenversagen, lassen sich mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in Verbindung bringen [10]. Thrombembolien sind für die erhöhte Schlaganfallinzidenz und neuropsychiatrische Störungen nach Operation verantwortlich [11; 12].

Um diese Nebenwirkungen zu verringern, wurde die konventionelle Herz-Lungen-Maschine weiterentwickelt und ein minimiertes extrakorporales Zirkulationssystem (MECC) erstmals von Remadi et al. 2004 klinisch getestet. Dabei wurden verschiedene Vorteile erkannt [13].

Im Gegensatz zur konventionellen Herz-Lungen-Maschine ist die MECC ein geschlossenes System mit reduzierter Fremdoberfläche, wodurch nur die Hälfte des Vorfüllungsvolumens

(Priming) nötig ist. Des Weiteren wird bei der MECC auf ein venöses Reservoir und einen Kardiotomiesauger verzichtet.

Diese Weiterentwicklung wurde in vielen Studien in Hinblick auf die vermeintlichen Nebeneffekte untersucht. Es ließen sich eine Reduktion der Expression der Entzündungsmediatoren, ein positiver Effekt auf die Blutbestandteile und ein verringerter Blutverlust nachweisen [1; 4; 6].

Eine besondere Risikogruppe von Patienten, die mit einer koronaren Herzerkrankung einer Bypass-Operation zugeführt werden, stellen Patienten mit Diabetes mellitus dar. Weltweit sind 382 Millionen Menschen von einem Diabetes mellitus betroffen [14]. 80 % der Patienten dieser Gruppe leiden an einer koronaren Herzkrankheit. Kommt es bei Patienten mit Diabetes mellitus-Erkrankung zu einem Myokardinfarkt, so endet er in 70 % der Patienten letal [15]. All diese Patienten können von einer Koronarchirurgie profitieren [16].

Neben den Angiopathien (koronare Herzerkrankungen) treten bei Diabetes mellitus auch Nephropathien, Neuropathien und Retinopathien als Folgeerkrankungen auf. Die Nephropathie zählt als zweithäufigste Hauptkomplifikationen bei Diabetes mellitus [17]. Diese multimodalen Folgeerkrankungen beeinflussen nicht nur die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung, sondern auch die invasiven Therapien und die Genesung der Patienten.

Eine bypass-chirurgische Revaskularisierung des Patienten ist, bedingt durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, ein Prädiktor für eine Nierenschädigung mit einer substantiellen Erhöhung der Mortalität und Morbidität [18-20]. Laut anderen Studien wiesen 15 - 28 % der Patienten nach Herzoperationen ein akutes Nierenversagen auf. Von denen 3,5 - 15 % dialysepflichtig werden [21-23;19]. Haase et al. zufolge überleben von diesen nierenersatztherapiepflichtigen Patienten nur rund 44 % [18].

Dies gilt es für Patienten mit Diabetes mellitus besonders zu beachten und ist Ziel dieser Studie. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte der Vergleich zweier Herz-Lungen-Maschinen (konventionelle Herz-Lungen-Maschine versus MECC) in Bezug auf das Ausmaß des Einflusses auf die Nierenfunktion bei Diabetes mellitus Patienten nach einer herzchirurgischen Bypass-Operation mit der extrakorporalen Zirkulation. Ziel ist dabei Aussagen zu perioperativen Komplikationen und zum mittelfristigen Verlauf der Nierenfunktion treffen zu können.

Anhand dieser Studie sollen die veränderten Bedingungen, Aussichten und Grenzen sowie mögliche Chancen, der operierten Diabetes mellitus Patienten kritisch beleuchtet werden.

2.1 Diabetes mellitus und seine Folgekrankheiten

Diabetes mellitus vom Typ 2 hat aufgrund der Bevölkerungsalterung, der ansteigenden Inzidenz von Adipositas und des abnehmenden Umfangs der körperlichen Aktivität epidemische Ausmaße erreicht [24]. 382 Millionen Menschen sind weltweit an Diabetes mellitus erkrankt [14]. In Deutschland sind 7,5 Millionen Menschen betroffen. Die Prävalenz für Diabetes mellitus ist in Deutschland die höchste Europas [17].

„Der Diabetes mellitus ist eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels. Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder beides zugrunde“ [25].

Ein Diabetes mellitus liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft [25]:

- ein Gelegenheitszucker von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut und klassische Symptome des Diabetes (Gewichtsabnahme, Polyurie, Polydipsie)
- ein Nüchtern-Glucose-Spiegel von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) im venösen Plasma bzw. ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) im kapillären Vollblut
- der 2-Stunden-Wert im oralen Glukose-Toleranz-Test ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut.

Der Diabetes mellitus wird unter ätiologischen Gesichtspunkten in einen Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes, andere spezifische Diabetes-Typen und in einen Gestationsdiabetes unterteilt [26; 27]. Die größte Patientenpopulation der Diabetes mellitus-Erkrankten betrifft den Diabetes mellitus Typ 2 (90 – 95 %) [28].

Dem Typ 2 Diabetes liegen verschiedene Faktoren in unterschiedlichen Ausprägungsgraden zugrunde: eine herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz), eine gestörte Insulin- und Glukagonsekretion und eine fortschreitende Apoptose der Inselzellen (B-Zellen) [26].

„Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen an Augen, Nieren und Nervensystem. Die diabetesassoziierte Makroangiopathie führt zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, den zum Gehirn führenden und den peripheren Arterien“ [25].

In Hinblick auf die Fragestellung der Studie wird im Weiteren insbesondere auf die diabetische Nephropathie eingegangen.

Diabetische Nephropathie

Die zweithäufigste Hauptkomplikation bei Diabetes mellitus ist die Schädigung der Niere. Bei 30 – 40 % aller Patienten mit Diabetes entwickelt sich nach 15 – 20 Jahren eine diabetische Nephropathie [17].

Die diabetische Nephropathie ist eine progressive Nierenerkrankung aufgrund einer Angiopathie der Kapillaren des Glomerulums. Ursache ist ein langjähriger Diabetes mellitus. Die Entwicklung der diabetischen Nephropathie wird in 5 Stadien unterteilt, siehe Tabelle 1 [29].

Tab. 1: Stadien der diabetischen Nephropathie und assoziierte Begleiterkrankungen Mod. n. DDG-Praxis-Leitlinie, 2007 [29].

Stadium	Albuminausscheidung (mg/l)	Glomeruläre Filtration (ml/min/1,73 m ² KO)	Assoziierte Begleiterkrankungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			- S-Kreatinin im Normbereich - Blutdruck im Normbereich, steigend oder Hypertonie - Dyslipidämie, Progression von koronarer Herzkrankheit (KHK), arterielle Verschlußkrankheit (AVK), Retinopathie und Neuropathie
1a) Mikroalbuminurie	20 – 200	> 90	
1b) Makroalbuminurie	> 200	> 90	
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			- S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, häufigere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie - Anämieentwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
2 leichtgradige NI	> 200	60 – 89	
3 mittelgradige NI	abnehmend	30 – 59	
4 hochgradige NI	unterschiedlich	15 – 29	
5 terminale NI	unterschiedlich	< 15	

„Die diabetische Nephropathie ist die Hauptursache des chronischen Nierenversagens. Patienten mit Typ-2-Diabetes sind die größte Gruppe von Patienten, die eine Dialysetherapie erhalten. Die diabetische Nephropathie ist gekennzeichnet durch eine persistierende Albuminausscheidung von mehr als 300 mg/pro 24 Stunden. Die Patienten entwickeln Hochdruck, eine kontinuierliche Zunahme der Eiweißausscheidung und letztendlich einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate“ [25]. 10 – 20 % der Patienten mit Diabetes mellitus verstarben weltweit an einem Nierenversagen [30].

2.2 Niere, Nierenerkrankungen und therapeutische Möglichkeiten

2.2.1 Akutes Nierenversagen

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach einer herzchirurgischen Bypass-Operation ist ein häufiges und ernst zu nehmendes Problem [31; 23]. Diese betroffenen Patienten haben ein schlechteres Endergebnis, eine höhere Mortalität und weisen deutlich längere stationäre Aufenthalte auf [32-34; 19; 22; 23]. In verschiedenen Studien wurde die Auftretungshäufigkeit des akuten Nierenversagens bei bypass-operierten Patienten analysiert. Shaw et al. geht in seiner Studie von 5 – 10 % der Patienten aus, die an einem akutem Nierenversagen nach einer Bypass-Operation litten und Lenihan et al. beschrieb eine Anzahl von 12,8 % [21; 35]. In einer anderen Studie von Ronco et al. wurde sogar ein Kardio-Renales-Syndrom definiert, welches in 5 Subgruppen unterteilt wurde, um die sich gegenseitig bedingende kardiale und renale Einschränkung zu verdeutlichen [36].

Ist bei bypass-operierten Patienten mit einem akuten Nierenversagen eine Nierenersatztherapie nötig, beträgt die hospitale Überlebensrate 44 % [18].

In einer Studie von Coca et al. wird der Zusammenhang von der Dauer des akuten Nierenversagens und dem damit verbundenen Langzeitüberlebens beschrieben (siehe Abb. 1) [37].

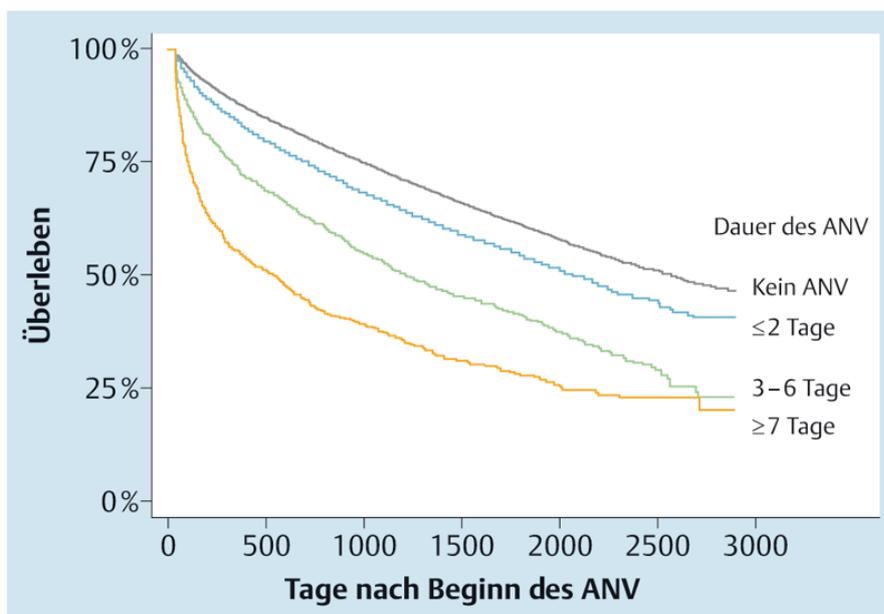


Abb. 1: Dauer des akuten Nierenversagens und Langzeit-Überleben [37]

2004 wurden die sogenannten RIFLE-Kriterien etabliert. Diese wurden 2007 nochmals überarbeitet und vereinfacht – die AKIN-Kriterien (Acute Kidney Injury Network) waren das Ergebnis.

Nach AKIN liegt ein akutes Nierenversagen vor, wenn sich das Kreatinin oder die produzierte Urinmenge innerhalb von 48 Stunden wie folgt verhalten [38; 39]:

- absoluter Kreatininanstieg um 0,3 mg/dl (26,5 µM) oder
- prozentualer Kreatininanstieg um das 1,5fache des Ausgangswertes oder
- Verminderung der Urin-Ausscheidung < 0,5 ml/kg Körpergewicht/h über mehr als 6 Stunden

Tab. 2: Stadien des akuten Nierenversagens nach RIFLE und AKIN [38]

RIFLE	AKIN	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1	RIFLE/AKIN: 1,5-2,0 x Krea↑ AKIN: Kreatininanstieg um 0,3 mg/dl (26,5 µM) innerhalb 48 h	< 0,5 ml/kg KG/h für 6 h
Injury	2	2,0-3,0x Krea↑	< 0,5 ml/kg KG/h für 12 h
Failure	3	> 3x Krea↑ oder Krea > 4 mg/dl (353 µM) + akuter Anstieg ≥ 0,5 mg/dl (44,2 µM)	< 0,3 ml/kg KG/h für 24 h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für 12 h
Loss	-	Nierenversagen für > 4 Wochen	-
ESRD	-	Nierenversagen für > 3 Monate	-

ERSD...End-stage renal disease (=dialysepflichtiges Nierenversagen)

KG... Körpergewicht

2.2.2 Marker der Nierenfunktion

Zur Beschreibung der Nierenfunktion werden verschiedene Marker genutzt.

Kreatinin

Kreatinin wird durch einen nicht-enzymatischen Prozess aus Kreatinphosphat, gespeichert in der Muskulatur, in einer konstanten Rate freigesetzt. Kreatinin wird ausschließlich renal eliminiert, von den Glomeruli frei filtriert und von den Tubuli reabsorbiert. Es wird zusätzlich im proximalen Tubulus aktiv sezerniert, wobei der sezernierte Anteil bei einer eingeschränkten Nierenfunktion größer wird. Der diagnostische Wert des Serumkreatinins ist allerdings limitiert, da er durch viele GFR-unabhängige Faktoren wie Alter, Geschlecht, Muskelmasse, Muskelstoffwechsel und Medikamenteneinnahme beeinflussbar ist [40; 41]. Es besteht zudem eine indirekte Proportionalität zwischen Serumkreatinin und der glomerulären Filtrationsrate (GFR), sodass der Kreatininwert erst bei einer Einschränkung der GFR bei über 50 % ansteigt

[42]. Damit schließt ein „normaler“ Kreatininwert eine beginnende Niereninsuffizienz nicht aus [43]. Serumkreatinin steigt erst 2 – 3 Tage nach einer akuten Nierenfunktionsstörung an [40].

Harnstoff

Harnstoff ist das Hauptabbauprodukt des Proteinstoffwechsels und wird in der Leber synthetisiert. Bei Erwachsenen sind dies täglich 20 – 40 g [44]. Die renale Perfusion, die Harnstoffbildungsrate und die GFR bestimmen die Höhe des Harnstoffwertes im Serum. Er wird ungehindert glomerulär frei filtrierte, dabei diffundieren 40 – 60 % des initial filtrierte Harnstoffs im proximalen Tubulus unabhängig von der Urinflussrate zurück. Im distalen Tubulus wird die Reabsorption über die Urinflussrate mittels antidiuretischen Hormons (ADH) gesteuert [45; 46]. Aus diesem Grund wird der obere Normwert des Harnstoffs im Serum erst überschritten, wenn die GFR nur noch 30 ml/min beträgt. Harnstoff eignet sich daher nicht zur Diagnostik globaler renaler Funktionseinschränkungen, wohl aber zur Verlaufsbeurteilung bei stärker eingeschränkter GFR [44; 45].

Cystatin C

Cystatin C, gemessen im Serum, ist ein Cysteinprotease-Inhibitor aus der Cystatin-Familie. Es handelt sich um ein niedermolekulares, basisches Protein, das aus circa 120 Aminosäuren besteht. Cystatin C wird in allen kernhaltigen Körperzellen in konstanter Rate produziert und nicht durch Entzündungen oder konsumierende Erkrankungen beeinflusst [47]. Cystatin C wird in den Glomeruli frei filtrierte, in den Tubuluszellen vollständig rückresorbiert und dort anschließend metabolisiert. Eine Wiederaufnahme ins Blut findet nicht statt [48; 49]. Die Serumkonzentration hängt deshalb ausschließlich von der GFR ab, was es zu einem guten endogenen Marker macht. Hier besitzt Cystatin C eine größere diagnostische Sensitivität als das Serumkreatinin und kann schon eine moderate Einschränkung der GFR im "Kreatinin-blinden-Bereich" zwischen 40 und 80 ml/min nachweisen [50; 51]. Cystatin C ist zudem unabhängig von Muskelmasse, Alter und Geschlecht [47; 50; 51]. Cystatin C und NGAL sind für die frühzeitige Erkennung eines akuten Nierenversagens geeignet [52; 53; 36].

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

Supavekin et al. entdeckte dieses Protein zuerst bei Mäusen, welches nach ischämischen Schäden in der Mausniere hochreguliert wurde [43]. Das neutrophilen-gelatinase-assoziierte Lipocalin (NGAL) gehört zur Familie der Lipocaline. Es handelt sich um ein kleines

protease-resistentes Polypeptid (178 Aminosäuren mit einem Gewicht von 25 kDa) mit Transporterfunktion für lipophile Substanzen und Eisen. Es wird hauptsächlich in renalen Tubuluszellen, Hepato- und Pneumozyten sowie neutrophilen Granulozyten exprimiert [54; 55]. NGAL reguliert als NGAL-Siderophoren-Eisenkomplex den intrarenalen Eisenstoffwechsel und wirkt proliferations- und epithelialisierungsfördernd im Sinne einer renalen Reparaturfunktion. Zusätzlich zeigt NGAL auch einen bakteriostatischen Effekt durch Bindung von Siderophoren [55; 56]. Bei Epithelschäden wird es verstärkt exprimiert, vor allem im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife und dem Sammelrohr [43; 47; 50]. NGAL wird glomerulär frei filtriert und fast vollständig im proximalen Tubulus durch Endozytose reabsorbiert [55; 57]. Im Urin ist es nachweisbar, wenn ein proximaler tubulärer Nierenschaden besteht und somit die Reabsorption verhindert wird und/ oder die de-novo-Synthese von NGAL ansteigt [55; 58; 59]. Schon eine Stunde nach renaler Schädigung ist NGAL im Plasma und Urin messbar [55]. Für NGAL im Plasma bestehen eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 94 % für ein akutes Nierenversagen [43]. Der festgelegte Testtrennwert (Cut-off-Wert) im Plasma für ein akutes Nierenversagen liegt bei 150 ng/ml [40; 43].

Alpha-1-Mikroglobulin (α -1-MG)

Alpha-1-Mikroglobulin ist ein Glykoprotein (30-33 kDa), welches in der Leber und in den Lymphozyten produziert wird und zur Hälfte in freier Form im Serum vorliegt.

Es wird glomerulär frei filtriert und im proximalen Tubulus werden 99 % rückresorbiert. Bei tubulären Schäden wird das Protein in höheren Konzentrationen im Urin ausgeschieden. Alpha-1-Mikroglobulin mit Werten > 12 mg/l im Urin, spricht für eine renale tubuläre Dysfunktion. Außerdem steigt es bei einer Abnahme der GFR im Plasma an [60; 61].

Albumin im Urin

Albumin gehört zur Gruppe der globulären Proteine. Es sorgt für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes [62]. 3,3 g Albumin werden täglich glomerulär frei filtriert. Die geschätzte tubuläre Reabsorption beträgt 3,2 g/ pro Tag. Dies entspricht ca. 71 % der Reabsorption im proximalen Tubulus, 23 % in der Henle'schen Schleife und 3 % im Sammelrohr [63]. Albumin kommt also nur in geringsten Mengen im Urin vor. Wird es im Urin verstärkt nachgewiesen, spricht dies für eine Nierenschädigung [62]. Tubuläre Dysfunktionen bewirken eine Mikroalbuminurie, d.h. dass 30 bis 300 mg Albumin in 24 Stunden im Urin nachgewiesen werden können. Es ist das erste klinische Zeichen einer diabetischen Nephropathie. Bei einer Makroalbuminurie spricht man von Werten > 300 mg im 24-Stunden-Sammelurin [60].

Abbildung 2 zeigt zusammenfassend den zeitlichen Verlauf verschiedener Marker der Nierenfunktion nach einer akuten Nierenschädigung [23].

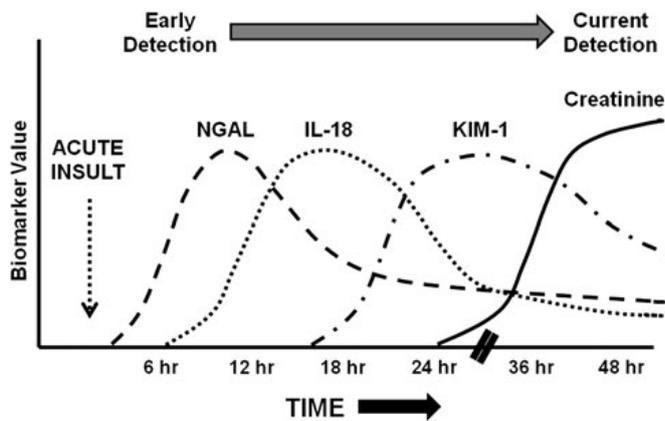


Abb. 2: Zusammenfassung der Zeitprofile der einzelnen Marker für akute Nierenschäden [23]

2.2.3 Indikationen für Dialyseverfahren

Die Indikationen für ein Dialyseverfahren sind nicht eindeutig definiert [64; 65].

Die Indikationsstellung und der Startzeitpunkt für ein Nierenersatzverfahren sind national und international uneinheitlich. Einheitlich akzeptierte Akutpathologika, die den Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens rechtfertigen, sind Überwässerung, Hyperkaliämie, metabolische Azidose, Urämie (Harnstoff > 200 mg/dl) und progressive Azotämie [66].

Die bei dieser Studie angewandten Kriterien zum Entscheid einer Nierenersatztherapie sind in Kapitel 2.4 erläutert.

2.3 Extrakorporale Zirkulation – historischer Rückblick

In den frühen 20er Jahren erdachte der Russe Sergej S. Brukhonenko einen Vorläufer der heutigen Herz-Lungen-Maschine zur extrakorporalen Zirkulation. Auf dem 2. Allrussischen Kongress der Pathologen stellte er 1926 seinen „Autojektor“, eine Herz-Lungen-Maschine, vor [67]. Nikolai Terebinski operierte mit Hilfe des „Autojektors“ zwischen 1926 und 1937 tierexperimentell Herzklappen am offenen Herzen. 1936 baute er den ersten erfundenen Bubble-Oxygenator in die Konstruktion mit ein [67].

1951 führten Clarence Dennis und Richard Varco die erste Herzoperation am Menschen mit einer HLM in Minneapolis durch, jedoch ohne Erfolg [67].

Am 06.05.1953 gelang John H. Gibbon die erste erfolgreiche Herzoperation am Menschen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. Es war ein Verschluss eines Vorhofseptumdefektes bei einem 17-jährigen Mädchen [68].

1954 setzte Ian Aird als Erster in Europa (London) eine Herz-Lungen-Maschine am Menschen ein. Diese wurde von Denise Melrose konstruiert [67].

1955 griff Kirklin die Technik auf und berichtete über eine Serie von acht Patienten, die unter extrakorporaler Zirkulation an verschiedenen Herzfehlern operiert worden waren [69].

Sones etablierte 1957 die selektive Koronarangiographie und legte damit den Grundstein für die gezielte koronarchirurgische Intervention [70].

1958 gelingt Rudolf Zenker in Marburg die erste Herzoperation mit einer Herz-Lungen-Maschine in Deutschland [67].

Die erste koronare Bypass-Operation mit der Arteria mammaria führte Robert H. Goetzt 1960 durch.

1962 gelang die erste koronare Bypass-Operation unter Verwendung der Vena saphena magna durch David C. Sabiston [67].

Zusammen mit der Herz-Lungen-Maschine bestand nun die Möglichkeit für den Operateur an einem bewegungslosen, blutleeren Herzen operieren zu können. Dies führte zu einer Verbreitung der aortokoronaren Bypass-Chirurgie seit den 70er Jahren.

Ab den 80er Jahren wurde die aortokoronare Bypass-Operation als therapeutisches Standardverfahren bei koronarer Drei-Gefäßerkrankung, linkskoronarer Hauptstammstenose und Klappenerkrankungen eingesetzt [71].

2.4 Prinzip der extrakorporalen Zirkulation

2.4.1 Das Prinzip der konventionellen Herz-Lungen-Maschine

Das Verfahren der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) in der Herzchirurgie für operative Eingriffe ist wenig standardisiert. Es wird jedoch mit geringen Abweichungen, was die Verwendung verschiedener Filter-, Oxygenator- und Pumpentypen betrifft, weltweit gleichermaßen durchgeführt.

Allen Systemen der konventionellen Herz-Lungen-Maschinen ist das Prinzip des offenen Kreislaufs gemeinsam. Das venöse Blut wird zunächst in einem venösen Reservoir aufgefangen und von dort aus über einen Oxygenator zurück in das arterielle System des Patienten gebracht. Das venöse Reservoir enthält außerdem das Blut, welches mit speziellen Saugern (Kardiotomiesauger) aus Herzbinnenräumen oder dem Operationssitus aufgefangen wird. Daneben dient das Reservoir als Volumenpuffer bei intraoperativen Blutdruckschwankungen. Ein sich anschließender arterieller Filter hält Kleinstluftblasen („Microbubbles“), Zelltrümmer und Abrieb des Schlauchsystems aus der systemischen Zirkulation zurück [72; 5].

Der exakte Aufbau der hier angewendeten konventionellen Herz-Lungen-Maschine ist ausführlich in der Methodik, Kapitel 3.2., erläutert worden.

2.4.2 Das Prinzip der minimierten Herz-Lungen-Maschine – MECC (minimized extracorporeal circulation)

Die MECC ist ein extrakorporales Kreislaufsystem, bei dem das Prinzip der konventionellen Herz-Lungen-Maschine aufgegriffen und verändert wurde. Wie bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine erfolgt die Entlastung des Herzens durch eine venöse Drainage des Blutes aus dem rechten Vorhof und die arterielle Rückführung des oxygenierten Blutes in die Aorta ascendens.

Der wesentliche Hauptunterschied besteht im Fehlen des Kardiotomiesaugers sowie des venösen Blutreservoirs. Der Aufbau der MECC besteht somit aus den Grundkomponenten: eine Pumpe, ein Oxygenator, eine venöse Blasenfalle und optional ein arterieller Filter. Hierbei spricht man von einem geschlossenen System.

Beim Einsatz der MECC wird das gesamte über den Sauger gewonnene Blut über einen Blutwaschautomaten (Cellsaver) unabhängig von dem extrakorporalen Kreislaufsystem konzentriert, gewaschen und kann bei Bedarf wieder retransfundiert werden [72]. Durch diese Maßnahme wird es frei von allen Gerinnungs- oder Entzündungsfaktoren [73].

Der exakte Aufbau des MECC-Systems ist ebenso ausführlich in dem Kapitel 3.2 dargestellt.

2.4.3 Vorteile der MECC gegenüber der konventionellen Herz-Lungen-Maschine

Durch den Verzicht auf das venöse Reservoir ist das Kreislaufsystem der MECC durch ein komplett geschlossenes Schlauchsystem charakterisiert, womit der Kontakt zwischen Blut und Luft vermieden werden kann. Durch den modifizierten Aufbau können die Schlauchlängen erheblich verkürzt werden. Somit wird ein niedrigeres Füllungsvolumen (Priming) der MECC erreicht [5; 72; 74]. Durch das verkürzte Schlauchsystem sinkt zudem die präsentierte Fremdoberfläche beträchtlich (ca. 3 m² bei der MECC versus 13 m² bei der konventionellen HLM). Die Schläuche der MECC-Systeme sind komplett mit einer Heparinbeschichtung versehen. Das hat zur Folge, dass eine Aktivierung der Blutkomponenten durch Fremdoberflächenkontakt verringert werden kann [75; 76]. Durch das verringerte Priming und die gesonderte Aufbereitung des bei der Operation anfallenden Blutes und Spülflüssigkeiten verringert sich die Hämodilution.

Aus all diesen Veränderungen resultiert eine Reduktion der inflammatorischen Antwort und Blutzellaktivierung durch eine erhöhte Bio- und Hämokompatibilität [77; 1; 4; 6]. Studien zufolge fallen dadurch Morbidität und Mortalität geringer aus. Außerdem ist eine geringere Transfusionsrate von Blutprodukten nötig [78-80]. Eine zentrale Rolle in der Reduktion der Inflammation und geringeren Blutzellaktivierung scheint offensichtlich die Separation des abgesaugten Blutes zu spielen. Denn das aus dem Operationsgebiet abgesaugte Blut gilt als hochaktiviert und kann somit Gerinnungs- und Entzündungsprozesse forcieren oder hervorrufen [73].

Zusammenfassung der Vorteile der MECC gegenüber der konventionellen Herz-Lungen-Maschine [6; 77]:

- Vermeidung von Blut-Luft-Kontakt
- gesonderte Separation und Aufbereitung (Blutwaschung) des abgesaugten Blutes
- Minimierung des Blut-Fremdoberflächen-Kontaktes
- erhöhte Biokompatibilität durch Beschichtung der Fremdoberflächen
- geringere Hämodilution.

2.5 Kardiopulmonaler Bypass – Für und Wider

Die Entwicklung der modernen Herzchirurgie wäre ohne die Herz-Lungen-Maschine undenkbar gewesen. Erst durch die Anwendung des extrakorporalen Zirkulationssystems, einem künstlich herbeigeführten Herzstillstandes und dadurch ein blutfreies unbewegliches Operationsfeld, ist eine präzise Anastomosentechnik an allen Regionen des Herzens möglich geworden. Diese komfortable und sichere Art der Operation wird durch eine Vielzahl pathophysiologischer Nebeneffekte erkauft. Die zum einen durch die Herz-Lungen-Maschine selbst, zum anderen durch Manipulation an der Aorta ascendens sowie dem künstlichen Herzstillstand resultieren [5]. Die Reaktion auf die Herz-Lungen-Maschine wird als systemische Entzündungsreaktion des gesamten Organismus oder als „post-pump-syndrome“ bezeichnet [81]. Dies entspricht dem Reaktionsbild einer SIRS (systemic inflammatory response syndrome) [82; 7]. Auslösend für dieses komplexe Syndrom sind Komplementaktivierung, Expression inflammatorischer Mediatoren, Blut- und Endothelzellaktivierung [4; 6-10]. Unmittelbare Folgen sind eine erhöhte Kapillarpermeabilität mit Ödemneigung, erhöhte Körpertemperatur, Anämie, Blutgerinnungsstörungen und eine erhöhte Infektanfälligkeit [71]. Wie stark die Auswirkungen auf die einzelnen Organe sind, hängt von deren Vorschädigung ab. Klinisch kann das SIRS alle Organsysteme betreffen, wobei abnorme Blutungsneigung, Nierenversagen, pulmonale Insuffizienz, gastrointestinale Störungen und neurologische Defizite dominieren [10].

2.6 Zielstellung der Arbeit

Folgende Fragestellungen sollten mit dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Lassen sich anhand der laborchemischen Werte Unterschiede zwischen der konventionellen Herz-Lungen-Maschine feststellen?
2. Ist es möglich diese laborchemischen Unterschiede zu quantifizieren?
3. Wie hoch ist die 30-Tages-Mortalität aller in die Studie eingeschlossener Patienten im Vergleich beider Studiengruppen?
4. Ist im Vergleich der beiden Verfahren (konventionelle Herz-Lungen-Maschine versus MECC) ein postoperativer Unterschied in Hinblick auf die Nierenfunktion messbar?
5. Kann die verwendete laborchemische Methode als Ergänzung zu den in der Routine durchgeführten Diagnosetechniken zur frühzeitigen Erkennung eines akuten Nierenversagens in der Herzchirurgie benutzt werden?

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv und Randomisierung

Von Februar 2010 bis April 2012 wurden Patienten in diese Studie eingeschlossen. Insgesamt waren es 104 Probanden. Diese wurden im Rahmen eines randomisierten Studiendesigns in eine der folgenden zwei Studiengruppen zugeordnet:

Gruppe A: konventionelle Herz-Lungen-Maschine (Maquet Cardipulmonary AG, Hirrlingen, Deutschland)

Gruppe B: minimierte Herz-Lungen-Maschine, MECC® (Maquet Cardipulmonary AG, Hirrlingen, Deutschland)

Voraussetzung zur Studienteilnahme war eine schriftliche Einverständniserklärung nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch. Es wurde über die Randomisierung, die für die Studie nötigen Blutentnahmen sowie die statistische Bearbeitung, der bei der Untersuchung gewonnenen Daten und deren Anonymität aufgeklärt.

Die Randomisierung erfolgte mittels Randomisationsliste, die schon zu Beginn der Studie für alle Probanden durch das *IMISE-Institut* Leipzig erstellt wurde. Alle Chirurgen des Herzzentrums Coswigs nahmen an dieser Studie teil und erhielten erst zur Operationsvorbereitung die Einteilung in die jeweiligen Studiengruppen mit der dazugehörigen anzuwendenden Herz-Lungen-Maschine.

3.1.1 Einschlusskriterien:

1. Einverständniserklärung
2. Einschlussalter ab dem 18. Lebensjahr
3. ein elektiver operativer Eingriff
4. eine isolierte koronare Bypass-Operation
5. Diabetes mellitus
6. allgemeine Operationsfähigkeit

3.1.2 Ausschlusskriterien:

1. Alter < 18 Jahre
2. Unfähigkeit zur Studieneinwilligung
3. Notfall-Operation, Re-Operation, vorbestehende Reanimation

4. vorbestehende Nierentransplantation
5. chronische Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min
6. Nierenzellkarzinom
7. Nierenarterienstenose
8. hochgradige Karotisstenose (> 80 %)
9. Herzklappenschädigung (mittel- bis hochgradige Stenose bzw. Insuffizienz)
10. Endokarditis
11. infektiöse Erkrankung (HIV, alle Hepatitiden, Tuberkulose)
12. Leberzirrhose

3.2 Perfusionsverfahren

3.2.1 Extrakorporale Zirkulation mittels konventioneller Herz-Lungen-Maschine

Bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine liegt das Prinzip des offenen Perfusionskreislaufes vor. Ebenso verfügt sie über ein venöses Reservoir. Diese Funktionseinheit ist mit Filtern und Entschäumern versehen und reinigt das venöse Blut von feinsten embolischen Bestandteilen. Die zweite Funktion des Reservoirs dient der Entlastung des pulmonalen Kreislaufs und somit des Herzens. Es stellt einen Volumenpuffer für intraoperative Blutdruck- und Volumenschwankungen dar.

Über eine venöse „2-Stufen-Kanüle“, welche über den rechten Vorhof bis in die untere Hohlvene zu liegen kommt, wird das venöse Blut über einen Schlauch (venöse Linie) in das venöse Reservoir geleitet. Da das Reservoir unterhalb des Patientenherzniveaus angebracht ist, erfolgt die venöse Drainage passiv über das hydrostatische Druckgefälle.

Aus dem Reservoir wird das Blut über eine Rollerpumpe durch den Membranoxygenator gepumpt. Der Oxygenator reduziert den Kohlendioxidgehalt des Blutes und reichert es mit Sauerstoff an. Vom Oxygenator aus wird das Blut durch einen arteriellen Filter und anschließend über die Aortenkanüle zum Patienten zurückgeleitet. Aufgaben des arteriellen Filters sind kleinste Luftblasen, Zelltrümmer, Kalk und Abrieb des Schlauchmaterials aus der systemischen Zirkulation zurückzuhalten und somit Mikroembolien zu verhindern.

Sensoren für das Blutniveau im venösen Reservoir und Sensoren zur Detektion von Blasenbildung (in der arteriellen Linie) verhindern bei Ausbleiben des venösen Rückflusses den Eintritt von Luft in den Kreislauf des Patienten.

Neben der arteriellen Blutpumpe werden zusätzliche Pumpen zur Entlastung des Operationssitus verwendet. Die sogenannte Kardiotomiepumpe (Koronarsaugung) dient der direkten Absaugung von Blut aus dem Operationsfeld. Weitere Pumpen, sogenannte Ventpumpen, dienen der Entlastung und Entlüftung von Herzhöhlen. Lageorte für die Ventpumpen sind hierbei die Pulmonalvenen, Vorhöfe, Ventrikel sowie die Aorta ascendens.

Lediglich der Oxygenator ist mit einer Beschichtung, die als „Safeline™“ bezeichnet wird, versehen. Diese Beschichtung besteht aus synthetisch hergestellten Polypeptiden, welche einer biopassiven Beschichtung entsprechen. Alle anderen Komponenten sind bei diesem System nicht beschichtet [75].

Vor der Inbetriebnahme der konventionellen Herz-Lungen-Maschine wird die enthaltene Luft im Schlauchsystem durch ein 3-minütiges Hindurchleiten von Kohlendioxid (CO₂) verdrängt. CO₂

besitzt in Flüssigkeiten eine wesentlich höhere Löslichkeit als Luft, was den verbleibenden Mikroluftanteil deutlich reduzieren kann.

Anschließend wird das Schlauchsystem der Herz-Lungen-Maschine mit nachfolgenden Lösungen zur Vorfüllung (Priming) versehen:

500 ml isotonisches Jonosteril®

500 ml Mannitol 20%

500 ml Voluven®

10000 IE Heparin

= 1500 ml Primingvolumen

Angewendete Möglichkeiten zur Primingreduktion:

1. Der Präbypassfilter beinhaltet 250 ml. Dieses Volumen wird dem Set vor der Inbetriebnahme der extrakorporalen Zirkulation wieder entzogen, wird also dem Kreislauf nicht zugeführt.
2. Bei allen Patienten wurde ein retrogrades autologes Priming (RAP) durchgeführt. Hierbei wurde die kristalloide Vorfüllung des Systems in einen Auffangbeutel abgeleitet und gleichzeitig langsam durch Patientenblut ersetzt. Das Priming des Systems konnte somit im Mittel um weitere 175 ml gesenkt werden.

Das verbleibende effektive Priming einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine in dieser Studie belief sich somit auf 1075 ml ± 115 ml.

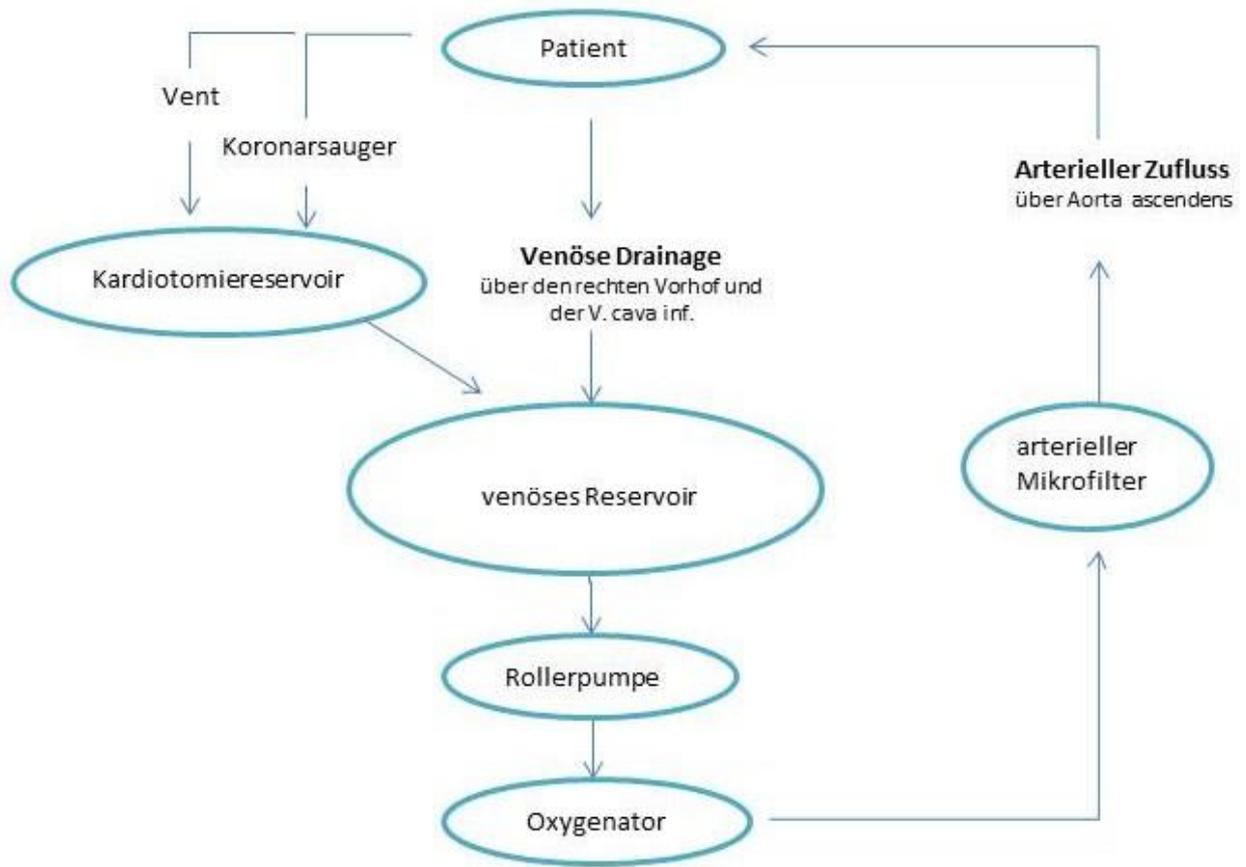


Abb. 3: Schematischer Aufbau der konventionellen Herz-Lungen-Maschine

3.2.2 Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC)

Die technischen Komponenten der MECC umfassen eine Zentrifugalpumpe, eine venöse Blasenfalle (VBT = venous bubble trap) und einen Membranoxygenator mit integriertem arteriellen Filter, die als geschlossenes System miteinander verbunden sind. In Abbildung 4 ist der schematische Aufbau des MECC-Systems dargestellt. Alle Komponenten, die dem Kontakt mit Blut ausgesetzt sind, wurden mit einer Heparinbeschichtung versehen (Bioline Coating®). Diese Beschichtung ist eine Kombination aus Heparin und Albumin [75].

Durch eine patientennahe Anbringung der minimierten Herz-Lungen-Maschine kann eine kurze Kontaktstrecke zwischen venöser Entnahme und arterieller Rückgabe eingehalten werden.

Auch bei der MECC wird vor dem Vorfüllen des Systems (Priming) die Luft mittels 3-minütigen Hindurchleitens von Kohlendioxidgas (CO₂) ersetzt.

Das Füllungsvolumen (Primingvolumen) besteht aus folgender Zusammensetzung:

350 ml Voluven®

350 ml Mannitol (20%)

350 ml Jonosteril®

10000 IE/kg Heparin im Priming (initial 30000 IE/kg Heparin als Bolus systemisch via zentralvenösem Katheter 5 Minuten vor Bypassbeginn).

= 1052 ml Primingvolumen

Das Gesamtvolumen beträgt somit vor dem retrograden autologen Priming (RAP) 1052 ml. Nach dem Anschluss des Systems an die zuvor in die Aorta ascendens eingebrachte arterielle Kanüle nutzt der Kardiotechniker den arteriellen Druck des Patienten und verschiebt das Primingvolumen aus dem MECC-System in einen angeschlossenen Beutel. Somit ist das System jetzt zum Teil mit Eigenblut des Patienten gefüllt und das Priming kann im Mittel auf 650 ± 110 ml reduziert werden.

Die bei der Operation abgesaugten Blut- und Spülflüssigkeiten werden nicht direkt in das System zurückgeführt, sondern gesondert über einen Cell Saver aufbereitet.

Bei Verwendung der MECC ist es wichtig, die Herzhöhlen nicht zu eröffnen. Bei unbeabsichtigter Eröffnung muss daher notfallmäßig auf eine konventionelle Herz-Lungen-Maschine alterniert werden.

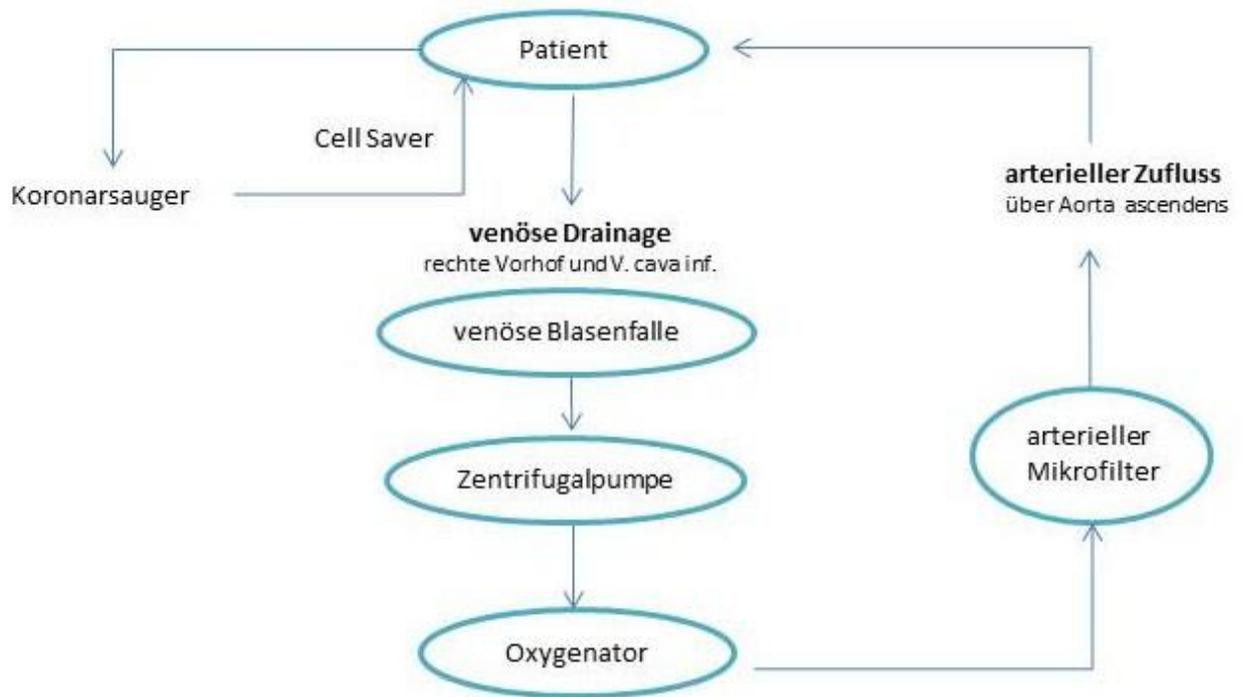


Abb. 4: Schematische Darstellung des Aufbaus der MECC

Die Unterschiede und deren Eigenschaften der beiden eingesetzten Herz-Lungen-Maschinen wurden in Tabelle 3 gegenübergestellt.

Tab. 3: Unterschiede der verschiedenen Systeme der Herz-Lungen-Maschinen

	konventionelle HLM	MECC
Pumpe	ja	ja
Oxygenator	ja	ja
arterieller Filter	ja	ja
Kardiotomiesauger ins venöse Reservoir	ja	nein
venöses Reservoir	ja	nein
Priming-Volumen in ml	1075	650
Kreislauf	offen	geschlossen
zirkulierendes Volumen	inkonstant	konstant
Heparinbeschichtung	nein	ja
Anwendbarkeit bei intrakardialen Eingriffen mit Eröffnung der Herzhöhlen?	ja	nein

3.3 Operationstechnik

Der operative Zugang erfolgte über eine mediane Sternotomie. Vor Eröffnung des Perikards wurde die linke Arteria thoracica interna („LIMA“) bei leichter Linksrotation des Operationstisches präpariert. Simultan hierzu wurde die Freilegung und Entnahme eines Segmentes der Arteria radialis oder der Vena saphena magna (selten Vena saphena parva) des linken oder rechten Armes bzw. Beines vorgenommen. Nach Spülung der nun präparierten Bypassarterie oder -vene mit heparinisierendem Blut wurde die Wunde anschließend schichtweise verschlossen und ein steriler Kompressionsverband noch vor systemischer Heparin-gabe angelegt. Nach Perikardiotomie wurden an der Aorta ascendens und an dem rechten Herzohr Tabaksbeutelnähte angelegt und die Kanülen für die Herz-Lungen-Maschine eingeführt. Im Anschluss wurde eine Abklemmung der Aorta vorgenommen und durch die Einspülung einer warmen Blutkardioplegie-Lösung nach Calafiore ein Herzstillstand erreicht.

Die „LIMA“ wurde üblicherweise auf das Hauptzielgefäß den Ramus interventricularis anterior („RIVA“) aufgenäht. Ausnahmen bildeten verschlossene Gefäße. Entscheidend für die Anzahl der weiteren Bypässe war das Koronarangiogramm. Nach Anlage einer distalen Anastomose des arteriellen Bypasses aus der „LIMA“ war die myokardiale Reperfusion über die Aorta möglich. Bei zusätzlich nötigen Bypässen wurden End-zu-Seit-Anastomosen aus der dazu vorbereiteten Arterie, Vena saphena magna oder Vena saphena parva angeschlossen.

Die Anlage der aortalen Anastomosen fand bei partiell oder komplett ausgeklemmter Aorta statt. Nach Komplettierung der aortalen Anastomosen nach einer Reperfusionszeit von ca. 20 % der Ischämiezeit und einer ausreichenden myokardialen Kontraktilität konnte die extrakorporale Zirkulation schrittweise reduziert werden. Zur Kreislaufunterstützung kamen situationsadaptiert Katecholamine zum Einsatz, wenn dies nötig war. Nach erfolgreicher Entwöhnung (Weaning) von der Herz-Lungen-Maschine, Entfernung der Kanülen und Antagonisierung der Heparinwirkung mittels Protamin wurde die Operationswunde unter Einbringung infrapericardialer, retrosternaler und pleuraler Drainagen verschlossen.

Die Operation wurde unter normothermen Bedingungen durchgeführt. Epikardiale transkutane Schrittmacherelektroden wurden am rechten Vorhof und am rechten Ventrikel intraoperativ angebracht. Hierüber erfolgte eine passagere Stimulation falls die postoperative Hämodynamik dies erforderte. Alle Patienten wurden auf der kardiochirurgischen Intensivstation nachbehandelt.

3.4 Kriterien des Dialysebeginns

Die nachfolgenden Kriterien wurden auf unserer Intensivstation zum Entscheid eines Dialysebeginns zu Rate gezogen:

- therapierefraktäre Anurie (bei ausgeschöpfter Volumen- und Diuretikatherapie)
- Laktaterhöhung im Serum > 10 mg/dl
- therapierefraktäre Hyperkaliämie im Serum > 6 mmol/l
- Harnstoffserumkonzentration im Serum > 30 mg/dl

3.5 Datenerhebung

Voraussetzung für die Studienteilnahme war die schriftliche Studieneinwilligung. Die Grundlagen für die Datenanalyse bildeten die Krankenunterlagen, bestehend aus Angaben zur Vorgeschichte (Arztbriefe, Befundberichte, Herzkatheterprotokolle, klinische Aufnahmeuntersuchungen und Anamnese), den Operations- und EKZ-Protokollen, der Verlaufsdokumentation der einzelnen Stationen sowie Laborwerte und Abschlussberichte. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei allen Patienten mindestens 30 Tage und wurde durch Berichte nachbehandelnder Ärzte oder Kureinrichtungen gewährleistet.

3.5.1 Erhebung klinischer Daten

Präoperativ:

Körperliche Untersuchung, Alter, Geschlecht, Größe (in cm), Gewicht (in kg), Typ des Diabetes mellitus mit seiner jeweiligen Therapie, Blutdruckmedikation, Risikofaktoren (zu diesen zählten: Diabetes mellitus, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht), Begleiterkrankungen (als Begleiterkrankungen wurden aufgenommen: vorbestehender Myokardinfarkt, diabetische Nephropathie, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz), Einteilung der NYHA-Klassifikation, Ejektionsfraktion (in %), Blutdruck, zeitliche Abstand der zuvor erfolgten Herzkatheteruntersuchung, vorbestehende Nierenersatztherapie.

Intraoperativ:

Anzahl der Bypässe, Anschlussort der Bypässe, Typ der Herz-Lungen-Maschine, Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (EKZ-Zeit in min), Aortenklemmzeit (in min), Reperfusionzeit (in min), Gesamtmaschinenzeit (in min), intraoperative Komplikationen.

Postoperativ:

Katecholaminpflicht nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine, Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe („IABP“), Dialyseart und Dauer, Liegedauer auf der Intensivstation (in Tagen), Länge des Krankenhausaufenthaltes (in Tagen).

Mortalität und Komplikationen:

30-Tage-Mortalität, kardiogener Schock, kardiopulmonale Reanimation, Herzbeutelamponade, erneuter Herzkatheter, koronare Re-Operation, perioperativer Myokardinfarkt.

Ein perioperativer Myokardinfarkt lag vor, wenn neu aufgetretene regionale „Wandbewegungsstörungen“ im Echokardiogramm, eine EKG-Dynamik mit Infarktzeichen oder ein erneuter CK-MB und Troponinanstieg vorlag.

3.5.2 Laboranalytik

Laborparameter, die zu den entsprechenden Zeiten bestimmt wurden, sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

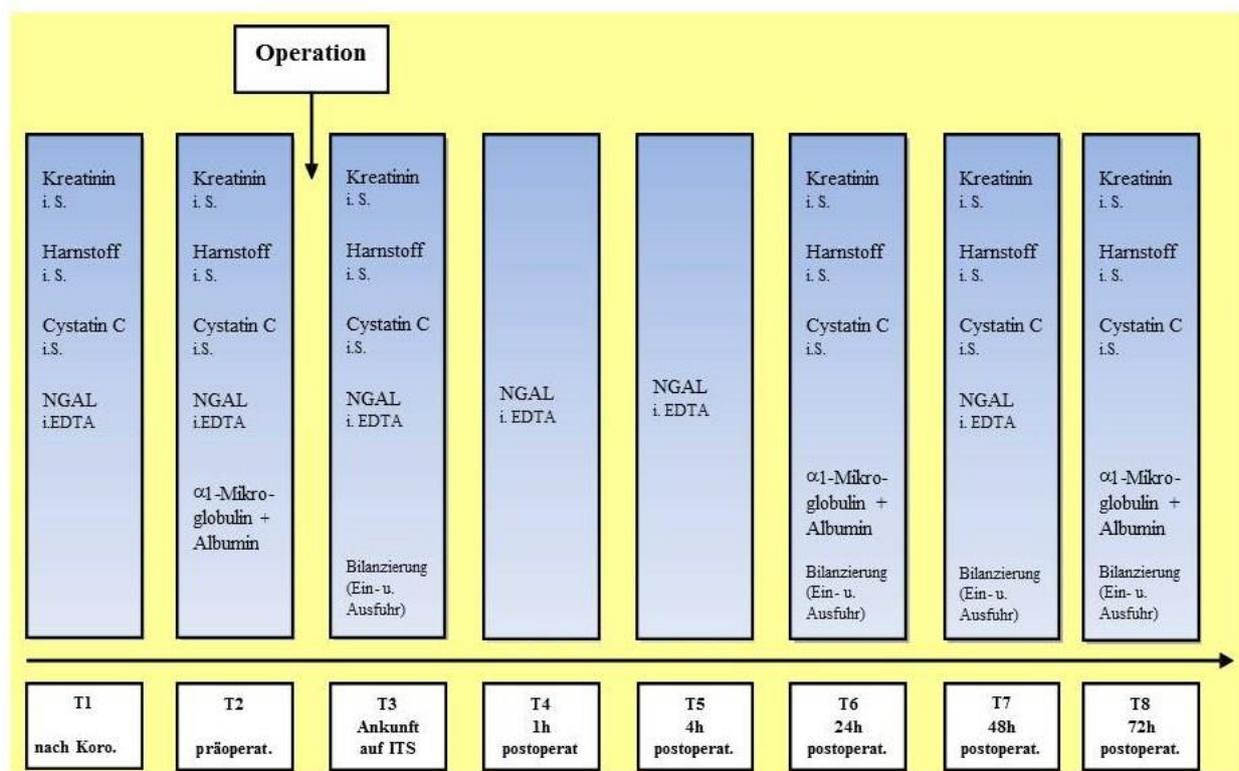


Abb. 5: Zeitstrahl über die Darstellung der spezifischen Blutentnahmen zu den jeweiligen Abnahmezeiten

Folgende Laborparameter wurden von uns bestimmt:

im EDTA-Blut:	NGAL
im Serum:	Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C
im Urin:	alpha-1-Mikroglobulin, Albumin

Bei allen oben genannten Blutproben wurden nach standardisierten Verfahren die Werte für Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, NGAL, Albumin und alpha-1-Mikroglobulin bestimmt.

3.5.3 Zeitpunkte der Probenentnahme

Die Blutproben wurden aus venösem Blut, wenn vorhanden aus dem zentralen Venenkatheter, zu den unten aufgelisteten Zeiten abgenommen. Die entsprechenden Blutentnahmen wurden standardisiert nach oben genanntem Schema bestimmt. Wobei die erste Entnahme zum Zeitpunkt T1 nicht mit in den Datensatz dieser Studie aufgenommen werden konnte. Die Koronarangiographie fand meist nicht im Herzzentrum Coswig statt, sondern wurde ambulant oder in anderen Einrichtungen durchgeführt.

T1 ... nach Koronarangiographie (diese Blutwerte konnten nicht mit in die Studie aufgenommen werden)

T2 ... präoperativ (am Vortag vor der geplanten Operation)

T3 ... Ankunft auf der Intensivstation (ITS)

T4 ... 1 Stunde postoperativ

T5 ... 4 Stunden postoperativ

T6 ... 24 Stunden postoperativ

T7 ... 48 Stunden postoperativ

T8 ... 72 Stunden postoperativ

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten wurde unter Zuhilfenahme des Statistikprogrammes Statistical Package for the Social Sciences Version Paket 16.0 (SPSS) für Windows durchgeführt. Beide Patientengruppen (konventionelle Herz-Lungen-Maschine und MECC) wurden zunächst hinsichtlich demographischer und präoperativer Daten mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test auf eine Normalverteilung getestet. Da keine Normalverteilung bei dem Patientenkollektiv vorzufinden war, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test bei metrischen bzw. ordinalen Messniveaus der Variablen angewendet. Bei Variablen nominalen Messniveaus, wie zum Beispiel dem Geschlecht, wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Somit wurden Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den beiden Studiengruppen geprüft, um eine Homogenität und somit Vergleichbarkeit beider nachzuweisen und zu gewährleisten. Weiterhin wurden die nichtnormalverteilten Variablen mit dem Wilcoxon-Test auf signifikante Abweichungen innerhalb einer Studiengruppe zu den entsprechenden Abnahmezeiten auf Unterschiede geprüft.

Alle Daten sind als Mittelwerte mit deren jeweiligen Standardabweichungen angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für alle Tests wurde mit 5 % festgelegt ($p = 0,05$).

3.7 Ethikkommission

Vor Beginn dieser Untersuchung erfolgte die Einholung der Zusage der Ethikkommission zur Durchführung dieser Studie (Ethikkommission der Ärztekammer Magdeburg). Da dies eine Anwendungsbeobachtung darstellte, war laut dem Rückschreiben der Ärztekammer Magdeburg kein Votum der Ethikkommission nötig.

4 Ergebnisauswertung

4.1 Klinische Daten

Die Untersuchungsergebnisse der 104 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden ausgewertet. Drei Studienteilnehmer wurden bereits präoperativ ausgeschlossen, da sie zusätzlich eine künstliche Herzklappe benötigten. 51 Patienten wurden mit der konventionellen Herz-Lungen-Maschine operiert und 53 Patienten mit der MECC.

4.1.1 Präoperative Daten

Die Auswertung der klinischen Daten ist in Tabelle 4 verdeutlicht. 84,6 % der operierten Patienten waren männlich. Hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung ergaben sich keine Unterschiede in den beiden Gruppen ($p_{\text{Geschl}} = 0,78$ bzw. $p_{\text{Alter}} = 0,36$). Das mittlere Alter beider Gruppen betrug $67,1 \pm 9$ Jahre und entsprach einem repräsentativen herzchirurgischen Patientengut. Der Body-Mass-Index (BMI) in der Studiengruppe der MECC war signifikant höher ($p = 0,05$) als in der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine. Die kardialen klinischen Parameter wie die NYHA-Klassifikation, die vorbestehende Ejektionsfraktion (EF) ($p = 0,88$) sowie die systolischen Blutdruckwerte ($p = 0,538$) waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Ebenso zeigten die Komorbiditäten und die Zuordnung zu den verschiedenen Diabetestherapien in keiner der beiden Studiengruppen Unterschiede.

91 % der hier untersuchten Patienten klagten über belastungsabhängige Angina pectoris-Beschwerden mit begleitender Herzinsuffizienz, entsprechend NYHA II-III ($p = 0,67$ bzw. $p = 0,83$).

Präoperativ benötigte keiner der Patienten eine Nierenersatztherapie. Auch der Zeitabstand von der Feststellung der Operationsbedürftigkeit mittels Koronarangiographie bis hin zur Operation war in beiden Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,21$).

Tab. 4: Präoperative demographische Daten der beiden Studiengruppen

	Konventionelle HLM	MECC	p-Wert
Anzahl Patienten (n)	51	53	
Alter (Jahre)	67,98 ± 8,43	66,25 ± 8,95	0,366 ^b
Geschlechtsverteilung m/w	44/7	44/9	0,787 ^a
BMI (kg/m ²)	29,24 ± 4,40	31,20 ± 4,75	0,05 ^b
Diabetes mellitus:			
Typ I (n)	1	0	0,490 ^a
Typ II (n)	50	53	0,238 ^a
Diabetes-Therapie:			
unbehandelt (n)	1	0	0,490 ^a
diätetisch (n)	5	4	0,739 ^a
orale Antidiabetika (n)	22	30	0,239 ^a
s.c. Insulintherapie (n)	23	19	0,424 ^a
NYHA-Klassifikation:			
unbekannt	31	28	0,435 ^a
NYHA I (n)	0	0	
NYHA II (n)	2	4	0,678 ^a
NYHA III (n)	18	17	0,836 ^a
NYHA IV (n)	0	4	0,118 ^a
EF (%)	52,21 ± 13,02	52,38 ± 14,108	0,882 ^a
Blutdruck bei Aufnahme linker Arm (systolischer Wert in mmHg)	134,51 ± 17,81	136,55 ± 15,47	0,538 ^b
Blutdruckmedikation (n)	51	53	1,000 ^a
ACE-Hemmer Einnahme (n)	25	30	0,556 ^a
Vorerkrankungen:			
Myocardinfarkt (n)	15	16	1,000 ^a
paVK (n)	5	5	1,000 ^a
diabet. Nephropathie (n)	8	7	1,000 ^a
art. Hypertonie (n)	50	52	1,000 ^a
Hyperlipidämie (n)	42	41	0,628 ^a
Vorhofflimmern (n)	6	5	0,758 ^a
Niereninsuffizienz I° (n)	0	0	
Niereninsuffizienz II° (n)	1	4	0,363 ^a
Niereninsuffizienz III° (n)	1	2	1,000 ^a
Niereninsuffizienz IV° (n)	0	0	

Zeitraum von Koronarangiographie zu OP in (Tagen)	20,88 ± 37,23	20,64 ± 22,42	0,217 ^b
Präoper. Nierenersatztherapie (n)	0	0	

^a berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test

^b berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test, da keine Normalverteilung vorhanden war

4.1.2 Intraoperative Daten

Die intraoperativen Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen sind in Tabelle 5 dargestellt. Alle Eingriffe waren elektiv und die Anzahl der Bypässe in beiden Studiengruppen gleich verteilt. Pro Patient wurden im Mittel 2,7 Koronar Anastomosen unter Verwendung der konventionellen Herz-Lungen-Maschine angelegt, bei der MECC im Mittel 2,6 Anastomosen ($p = 0,58$). Die Abbildung 6 verdeutlicht die prozentuale Verteilung der koronaren Anastomosen auf die einzelnen Gefäßprovinzen des Herzens beider Studiengruppen. Die mittlere Gesamt-Maschinenzeit betrug 134,9 Minuten ($p = 0,95$), wobei darin eine mittlere Aortenabklemmzeit von 49,1 Minuten ($p = 0,51$) verrechnet wurde. Zwischen den beiden Studiengruppen waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

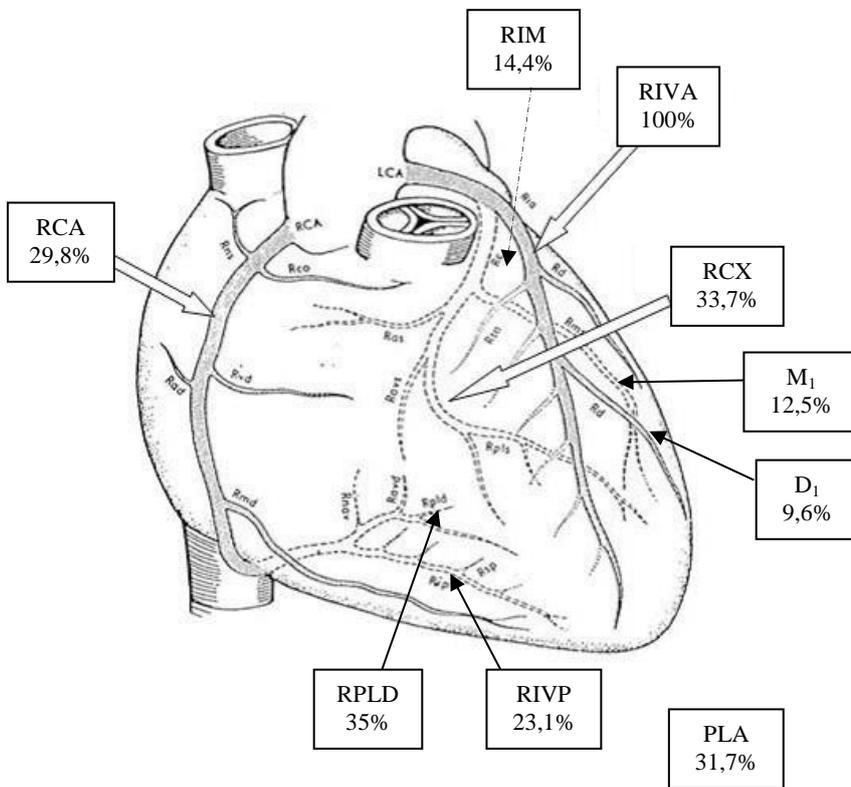


Abb. 6: Gesamtverteilung der koronaren Anastomosen von beiden Studiengruppen

Tab. 5: Intraoperative Daten der Studienpatienten

	Konventionelle HLM	MECC	p-Wert
Eingriff:			
elektiv (n)	51	53	
Notfall (n)	0	0	
Anzahl der Bypässe:			
1	0	2	0,495 ^a
2	19	20	1,000 ^a
3	29	28	0,698 ^a
4	3	3	1,000 ^a
Aortenklemmzeit (min)	49,14 ± 19,779	49,04 ± 15,045	0,514 ^b
Reperfusionzeit (min)	88,18 ± 33,787	83,47 ± 27,108	0,716 ^b
Maschinenzeit (min)	137,43 ± 50,172	132,51 ± 41,392	0,952 ^b

^a berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test

^b berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test, da keine Normalverteilung vorhanden war

4.1.3 Postoperative Daten

Tabelle 6 zeigt die postoperativen Daten der Studienpatienten. In Bezug auf die Verweildauer auf der Intensivstation ($p = 0,51$), die stationäre Gesamtliegedauer ($p=0,34$) oder perioperativ aufgetretene Komplikationen unterschied sich der postoperative Verlauf in beiden Studiengruppen nicht signifikant. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug 3,0 Tage. Die stationäre Gesamtliegedauer waren im Durchschnitt 15,0 Tage.

Der Einsatz von Katecholaminen nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine zeigte ebenso keine statistisch relevanten Differenzen zwischen den beiden eingesetzten Herz-Lungen-Maschinen ($p = 0,17$). Bei einem Patienten, operiert mit der konventionellen Herz-Lungen-Maschine, wurde der Einsatz der IABP kurzfristig nötig ($p = 0,49$).

Dialysepflichtigkeit:

Drei Patienten wurden nach Operation dialysepflichtig. Die Kriterien für den Beginn einer Dialyse wurden bereits im Kapitel 3.4 aufgeführt.

- Ein Patient erlitt eine Sepsis aufgrund eines infizierten Sternums mit nachfolgender Sternumosteomyelitis. Aufgrund des septischen Geschehens kam es unter anderem zu therapieresistenten erhöhten Nierenretentionswerten, die im Verlauf eine Nierenersatztherapie nötig machte.

Die Bypass-Operation dieses Patienten wurde mit der MECC durchgeführt.

- Ein Patient erlitt eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz aufgrund eines kardiogenen Schocks. Auf der Intensivstation kam es nach Extubation zu einem bronchopulmonalen Infekt mit respiratorischer Insuffizienz. Die Beatmung mit einer CPAP-Maske (continuous positive airway pressure) wurde von ihm nicht toleriert. Bei schwierigen Intubationsbedingungen erlitt der Patient eine respiratorische Globalinsuffizienz mit nachfolgender hypoxämischer Kreislaufdepression und wurde bei Entwicklung eines kardiogenen Schocks schließlich reanimationspflichtig mit nachfolgendem akuten Nierenversagen. Die Dialysedauer betrug zwei Tage.

Die Bypass-Operation dieses Patienten wurde mit der konventionellen Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

- Bei einem weiteren Patienten kam es im postoperativen Management zu einer therapieresistenten Erhöhung der Nierenretentionswerte, die eine Nierenersatztherapie für zwei Tage nötig machte. Der Patient zeigte keine weiteren Komplikationen im stationären Aufenthalt und die Nierenretentionsparameter erreichten zum Entlassungszeitpunkt das Normalniveau.

Die Bypass-Operation dieses Patienten wurde mit der konventionellen Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

Letalität:

Die hospitale Letalität betrug in dieser Studie 0,96 % ($p = 1,00$). Ein Patient von 104 im gesamten Kollektiv verstarb. Dieser Patient war aus der MECC-Gruppe. Er verstarb elf Tage nach Operation. Ein Entwöhnen (Weaning) von der Beatmung auf der Intensivstation gelang auch nach mehrmaligen Versuchen nicht. Im Rahmen des Beatmungsmanagements kam es zu rezidivierenden respiratorischen Insuffizienzen mit resultierender Bradykardie, hypotoner Kreislauf- und kardiogenem Schock. Eine Reanimation war letztendlich erfolglos.

Tab. 6: Postoperative Daten der Studienpatienten

	konventionelle HLM	MECC	p-Wert
katecholaminpflichtig (n)	19	27	0,173 ^b
IABP (n)	1	0	0,490 ^a
Dialyseart:			
CVVHD (n)	2	1	0,614 ^a
Dialysedauer (Tage)	0,08 ± 0,39	0,15 ± 1,10	0,614 ^b
ITS-Liegezeit (Tage)	2,75 ± 2,763	3,28 ± 4,634	0,515 ^b
station.Verweildauer (Tage)	15,08 ± 3,746	15,00 ± 5,178	0,343 ^b
Komplikationen:			
kardiogener Schock (n)	1	1	1,000 ^a
periop. Myokardinfarkt (n)	0	1	1,000 ^a
Perikardtamponade (n)	0	2	0,495 ^a
Reanimation (n)	1	1	1,000 ^a
Re-Katheter (n)	1	3	0,618 ^a
Re-OP (n)	2	3	1,000 ^a
gestorben innerhalb von 30 Tagen postoperativ (n)	0	1	1,000 ^a

^a berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test

^b berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test, da keine Normalverteilung vorhanden war

CVVHD ... kontinuierliche venovenöse Hämodialyse

4.2 Statistische Auswertung der ermittelten Laborwerte

4.2.1 Kreatinin

In Tabelle 7 ist von beiden Studiengruppen der zeitliche Verlauf des Kreatininspiegels im Serum dargestellt. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Verteilungen von beiden Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Es ließ sich kein Unterschied in den präoperativen Kreatininwerten zwischen den beiden Studiengruppen aufzeigen ($p = 0,37$). Der Mittelwert des präoperativen Kreatinins bei beiden Gruppen war jedoch höher als direkt nach dem herzchirurgischen Eingriff. Man sollte dabei die hohe Standardabweichung nicht außer Acht lassen, die die Einschätzung der Werte beeinflusst und somit eine Relativierung des höheren Ausgangswertes präoperativ verlangt.

Ein statistischer Unterschied war bei dem Messwert des Kreatininspiegels direkt nach Ankunft auf der Intensivstation ($p = 0,05$) nachzuweisen. Der Kreatininspiegel war in der Gruppe der MECC deutlich niedriger.

Im weiteren Verlauf stiegen die Kreatininspiegel bei beiden Herz-Lungen-Maschinen ab dem Zeitpunkt bei Ankunft auf der Intensivstation kontinuierlich in ihrem Mittelwert an und erreichten ihr Maximum 72 Stunden postoperativ. Die MECC-Maschine wies dabei deutlich niedrigere Anstiege auf.

Der Wilcoxon-Test überprüfte die Übereinstimmung der Verteilung des Kreatininspiegels innerhalb einer Gruppe zu den entsprechenden Abnahmezeiten (siehe Tab. 8). Er konnte die oben genannten Ergebnisse in ihrer Aussagekraft verstärken. Hierbei wurde deutlich, dass die Werte innerhalb der Gruppe der zwei Herz-Lungen-Maschinen zwischen den Abnahmezeiten ab dem Zeitpunkt Ankunft auf der ITS anstiegen, ebenso einen, zwei und drei Tage nach Operation. Dieser Anstieg war statistisch signifikant.

Tab 7: Zeitlicher Verlauf des Kreatininspiegels im Serum

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
konv.	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
HLM	T2=präoperativ	51	55,00	184,00	92,2549	28,92877	0,377 ^a
	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T3=Ankunft auf ITS	51	40,00	166,00	85,1569	26,31074	0,051 ^a
	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T6=24h postop.	51	44,00	298,00	91,9216	42,57598	0,282 ^a
	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T7=48h postop.	51	47,00	335,00	96,5294	44,20287	0,277 ^a
	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T8=72h postop.	51	45,00	256,00	99,1961	38,69523	0,308 ^a
MECC	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T2=präoperativ	53	52,00	210,00	88,6604	30,68572	0,377 ^a
	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T3=Ankunft auf ITS	53	40,00	134,00	75,9623	22,35377	0,051 ^a
	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T6=24h postop.	53	42,00	218,00	84,4906	35,17627	0,282 ^a
	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T7=48h postop.	53	43,00	195,00	89,4528	34,51898	0,277 ^a
	Krea ($\mu\text{mol/l}$)						
	T8=72h postop.	53	38,00	195,00	91,3774	32,66039	0,308 ^a

^a berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Tab 8: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des Kreatininspiegels

		Krea T3 - Krea T2	Krea T6 - Krea T3	Krea T7 - Krea T6	Krea T8 - Krea T7	Krea T8 - Krea T2	Krea T8 - Krea T3
konv. HLM	exakte Signifikanz	0,001 ^b	0,104 ^b	0,025 ^b	0,057 ^b	0,056 ^b	0,000 ^b
MECC	exakte Signifikanz	0,000 ^b	0,005 ^b	0,004 ^b	0,216 ^b	0,624 ^b	0,000 ^b

^b berechnet mit dem Wilcoxon-Test

4.2.2 Harnstoff

Der zeitliche Verlauf des Harnstoffspiegels ist in Tabelle 9 dargestellt.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Verteilungen von beiden Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Der Harnstoff stieg bei beiden Herz-Lungen-Maschinen ab dem Zeitpunkt der Operation kontinuierlich an. Sein Maximalwert wurde in beiden Gruppen 72 Stunden nach Operation erreicht.

Bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine ließ sich die Tendenz zu einem höheren Anstieg des Mittelwertes des Harnstoffspiegels erkennen, jedoch ohne statistische Aussagekraft. Zu keinem dieser Zeitpunkte war zwischen beiden Studiengruppen ein signifikanter Unterschied messbar.

Beim Vergleich der Anstiege der Mittelwerte des Harnstoffspiegels innerhalb einer Gruppe sind die Differenzen zwischen den verschiedenen Blutentnahmezeiten statistisch signifikant im Vergleich vor Operation und direkt nach Operation. Dies betraf den Vergleich erste und zweite Tag nach Operation und ebenso den Vergleich zweite und dritte Tag nach Operation. Hierbei wurde der Wilcoxon-Test angewendet (siehe Tabelle 10).

Tab. 9: Zeitlicher Verlauf des Harnstoffspiegels im Serum

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
konv.	Harnstoff (mmol/l)						
HLM	präoperativ (T2)	51	1,90	13,60	6,7255	2,43169	0,447 ^a
	Harnstoff (mmol/l)						
	Ankunft auf ITS (T3)	50	1,30	11,00	5,4740	1,92702	0,220 ^a
	Harnstoff (mmol/l)						
	24h postoperativ (T6)	51	1,60	13,50	5,8255	2,47902	0,426 ^a
	Harnstoff (mmol/l)						
	48h postoperativ (T7)	51	2,20	16,70	6,5294	3,10208	0,658 ^a
	Harnstoff (mmol/l)						
	72h postoperativ (T8)	51	2,40	19,40	7,0686	3,55609	0,701 ^a
MECC	Harnstoff (mmol/l)						
	präoperativ (T2)	53	2,40	18,10	6,6811	2,92483	0,447 ^a
	Harnstoff (mmol/l)						
	Ankunft auf ITS (T3)	53	2,40	14,20	5,1906	2,13742	0,220 ^a
	Harnstoff (mmol/l)						
	24h postoperativ (T6)	53	2,70	11,70	5,4094	2,01172	0,426 ^a
	Harnstoff (mmol/l)						
	48h postoperativ (T7)	53	2,70	13,00	6,1991	2,57608	0,658 ^a
	Harnstoff (mmol/l)						
	72h postoperativ (T8)	53	3,30	15,90	7,0830	2,97171	0,701 ^a

^a berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 10: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des Harnstoffspiegels

		Harnstoff T3 - Harnstoff T2	Harnstoff T6 - Harnstoff T3	Harnstoff T7 - Harnstoff T6	Harnstoff T8 - Harnstoff T7	Harnstoff T8 - Harnstoff T2	Harnstoff T8 - Harnstoff T3
konv. HLM	exakte Signifikanz	0,000 ^b	0,431 ^b	0,003 ^b	0,044 ^b	0,796 ^b	0,001 ^b
MECC	exakte Signifikanz	0,000 ^b	0,061 ^b	0,000 ^b	0,000 ^b	0,143 ^b	0,000 ^b

^b berechnet mit dem Wilcoxon-Test

4.2.3 Cystatin C

Der zeitliche Verlauf des Cystatin C-Spiegels im Serum ist in Tabelle 11 wiedergegeben.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Verteilungen von beiden Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Der Cystatin C-Spiegel stieg ab dem Zeitpunkt der Operation kontinuierlich an und erreichte seinen Maximalwert zwei Tage nach Operation. Ab dem dritten postoperativen Tag fiel Cystatin C wieder leicht ab. Bei der Blutentnahme des Cystatin C-Spiegels direkt nach Ankunft auf der Intensivstation war eine Signifikanz ($p = 0,004$) nachzuweisen. Der Cystatin C-Spiegel stieg direkt nach Operation bei der MECC-Gruppe in seinen Mittelwerten geringer an als bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine. Dieser Zeitpunkt, wobei beide Herz-Lungen-Maschinen im Vergleich dargestellt wurden, ist noch einmal in der Abbildung 7 als Boxplott veranschaulicht.

Die Blutspiegel von Cystatin C im Serum fielen im Gesamten in der Gruppe der MECC niedriger aus als bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.

Beim Vergleich der Übereinstimmung der Mittelwerte innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon-Test herangezogen (Tab. 12). Statistisch ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Bestimmungszeitpunkten der Blutentnahmen des Cystatin C-Spiegels in beiden Studiengruppen verzeichnen. Dies betraf die Zeitpunkte bei Ankunft auf der ITS im Vergleich zu einem Tag nach Operation und im Vergleich ein Tag und zwei Tage nach Operation.

Tab. 11: Zeitlicher Verlauf des Cystatin C-Spiegels im Serum

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
konv. HLM	Cystatin C mg/l präoperativ (T2)	51	0,45	1,97	1,0186	0,30696	0,211 ^a
	Cystatin C mg/l Ankunft auf ITS (T3)	51	0,61	2,65	1,0082	0,34100	0,004 ^a
	Cystatin C mg/l 24h postoperativ (T6)	51	0,65	3,35	1,1622	0,50271	0,221 ^a
	Cystatin C mg/l 48h postoperativ (T7)	51	0,68	3,36	1,2527	0,48558	0,796 ^a
	Cystatin C mg/l 72h postoperativ (T8)	51	0,62	2,81	1,2216	0,44252	0,463 ^a
	MECC	Cystatin C mg/l präoperativ (T2)	53	0,49	1,75	0,9421	0,27719
Cystatin C mg/l Ankunft auf ITS (T3)		52	0,44	1,31	0,8387	0,19892	0,004 ^a
Cystatin C mg/l 24h postoperativ (T6)		53	0,56	2,09	1,0306	0,32719	0,221 ^a
Cystatin C mg/l 48h postoperativ (T7)		51	0,63	2,49	1,2100	0,37989	0,796 ^a
Cystatin C mg/l 72h postoperativ (T8)		52	0,64	2,06	1,1508	0,35645	0,463 ^a

^a berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

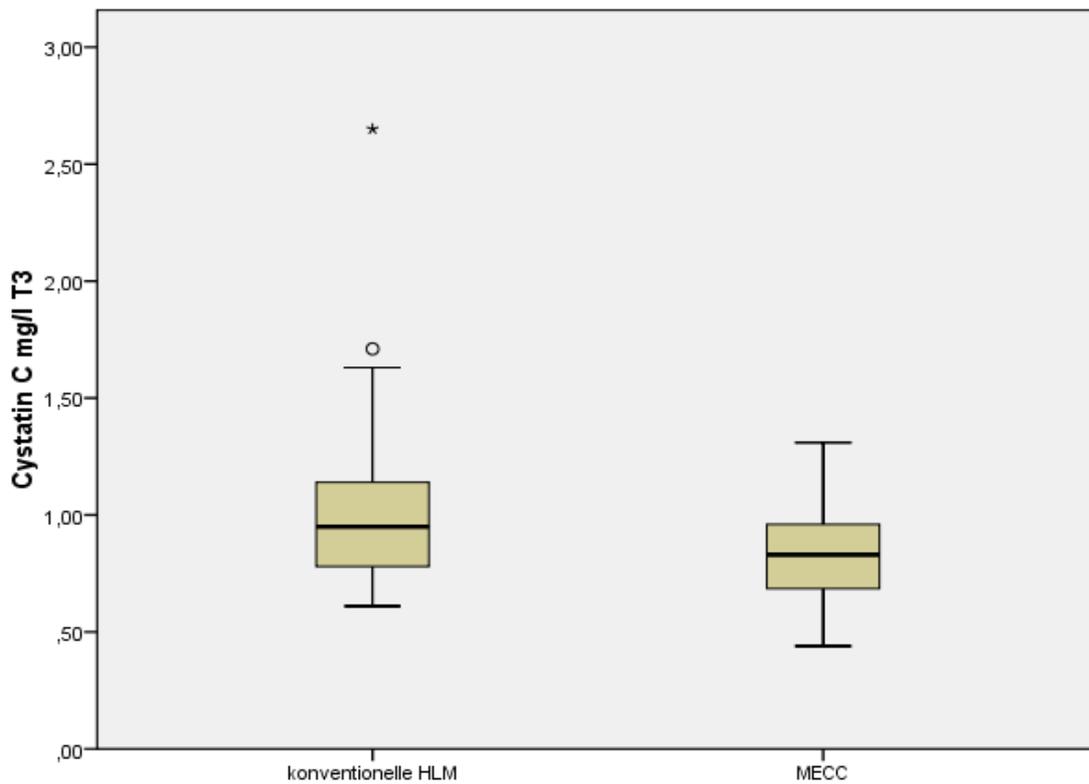


Abb. 7: Boxplott des Cystatin C-Spiegels zum Zeitpunkt T3 (Ankunft auf der ITS) zum Vergleich in beiden Gruppen

Tab. 12: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des Cystatin C-Spiegels

		Cystatin C T3 - Cystatin C T2	Cystatin C T6 - Cystatin C T3	Cystatin C T7 - Cystatin C T6	Cystatin C T8 - Cystatin C T7	Cystatin C T8 - Cystatin C T2	Cystatin C T8 - Cystatin C T3
konv. HLM	exakte Signifikanz	0,240 ^b	0,000 ^b	0,001 ^b	0,292 ^b	0,000 ^b	0,000 ^b
MECC	exakte Signifikanz	0,000 ^b	0,000 ^b	0,000 ^b	0,180 ^b	0,000 ^b	0,000 ^b

^b berechnet mit dem Wilcoxon-Test

4.2.4 NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

Die NGAL-Plasmaspiegel sind zu den einzelnen Abnahmezeiten in Tabelle 13 wiedergegeben. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Verteilungen von beiden Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Der NGAL-Plasmaspiegel zeigte bei beiden Studiengruppen einen Anstieg in seinem Mittelwert. Er stieg ab dem Zeitpunkt bei Ankunft auf ITS bis vier Stunden nach Operation an und fiel am zweiten postoperativen Tag bei beiden Herz-Lungen-Maschinen wieder ab. Dabei näherte sich der NGAL-Spiegel in beiden Gruppen seinem Ausgangswert an.

Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0001$) ließ sich bei den Blutentnahmen des NGAL-Plasmaspiegels direkt nach Ankunft auf der ITS sowie eine Stunde und vier Stunden nach Bypass-Operation nachweisen. Die NGAL-Plasmaspiegel fielen hierbei in der Gruppe der MECC deutlich niedriger aus. Der Vergleich der beiden Herz-Lungen-Maschinen beim Blutentnahmezeitpunkt des NGAL-Spiegels direkt bei Ankunft auf ITS ist als Boxplott in der Abbildung 8 veranschaulicht.

Bei der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine wurde der Maximalwert des NGAL-Spiegels vier Stunden nach Operation erreicht, bei der MECC-Gruppe zwei Tage nach Operation.

Beim Vergleich der Übereinstimmung der Mittelwerte des NGAL-Spiegels innerhalb einer Gruppe zu den verschiedenen Abnahmezeiten wurde der Wilcoxon-Test angewendet (Tab. 14).

In beiden Gruppen waren signifikante Unterschiede in der Bewertung der Mittelwerte des NGAL-Spiegels von einem Blutentnahmezeitpunkt zum nächsten Bestimmungszeitpunkt bei allen Blutabnahmen berechenbar. Außer bei der MECC-Gruppe fiel der Vergleich des NGAL-Spiegels bei Ankunft auf der ITS im Verhältnis zum Zeitpunkt zwei Tage nach Operation nicht signifikant aus, da NGAL in seinem Verlauf zwei Tage nach Operation wieder deutlich auf ein ähnliches Niveau wie vor der Operation abfiel.

Unter Berücksichtigung des Trennwertes von NGAL im Plasma (Cut-off-Wert) von 150 ng/ml konnte bei Überschreitung ein akutes Nierenversagen angezeigt werden. Deutlich weniger Patienten aus der MECC-Gruppe litten in dieser Studie statistisch an einem akuten Nierenversagen (siehe Tab. 15). Präoperativ wiesen bereits zwei Patienten in jeweils beiden Studiengruppen eine Nierenschädigung laut dem Cut-off-Wert auf.

Tab. 13: Zeitlicher Verlauf des NGAL-Plasmaspiegels

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
konv.	NGAL ng/ml						
HLM	Präoperativ (T2)	51	60,0	187,0	73,255	29,3468	0,118 ^a
	NGAL ng/ml						
	Ankunft auf ITS (T3)	51	61,0	622,0	280,922	129,0107	0,000 ^a
	NGAL ng/ml						
	1h postoperativ (T4)	51	60,0	525,0	243,294	105,5199	0,000 ^a
	NGAL ng/ml						
	4h postoperativ (T5)	50	60,0	631,0	211,320	130,3552	0,000 ^a
	NGAL ng/ml						
	48h postoperativ (T7)	50	60,0	543,0	92,380	75,7822	0,171 ^a
MECC	NGAL ng/ml						
	Präoperativ (T2)	53	60,0	204,0	66,925	24,7129	0,118 ^a
	NGAL ng/ml						
	Ankunft auf ITS (T3)	53	60,0	244,0	84,547	38,6993	0,000 ^a
	NGAL ng/ml						
	1h postoperativ (T4)	53	60,0	297,0	97,000	55,6883	0,000 ^a
	NGAL ng/ml						
	4h postoperativ (T5)	51	60,0	351,0	120,627	69,0220	0,000 ^a
	NGAL ng/ml						
	48h postoperativ (T7)	52	60,0	383,0	83,519	56,5950	0,171 ^a

^a berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Tab. 14: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des NGAL-Plasmaspiegels

		NGAL T3 - NGAL T2	NGAL T4 - NGAL T3	NGAL T5 - NGAL T4	NGAL T7 - NGAL T5	NGAL T7 - NGAL T2	NGAL T7 - NGAL T3
konv.	exakte						
HLM	Signifikanz	0,000 ^b	0,001 ^b	0,001 ^b	0,000 ^b	0,017 ^b	0,000 ^b
MECC	exakte						
	Signifikanz	0,000 ^b	0,001 ^b	0,000 ^b	0,000 ^b	0,020 ^b	0,167 ^b

^b berechnet mit dem Wilcoxon-Test

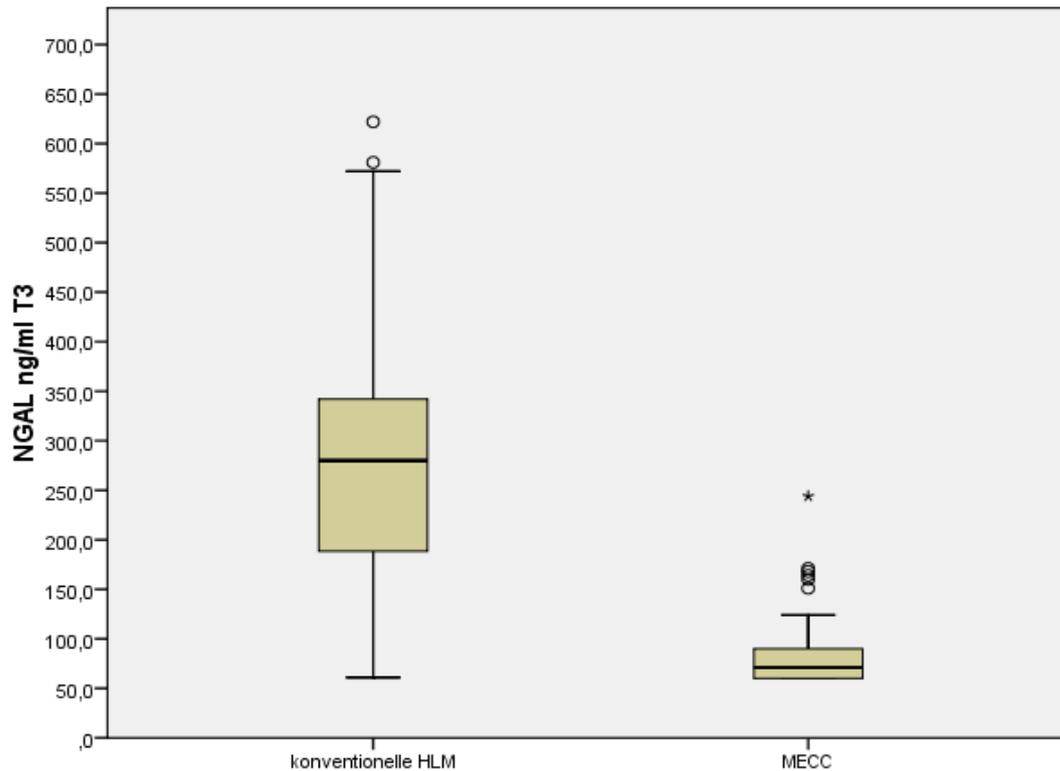


Abb. 8: Boxplot des NGAL-Spiegels zum Zeitpunkt T3 (Ankunft auf der ITS) zum Vergleich in beiden Gruppen

Tab. 15: Anzahl der Patienten, die ein akutes Nierenversagen (ANV) aufweisen bei Überschreitung des cut-off-Wertes des NGAL-Plasmaspiegels von 150 ng/ml

	kHLM	MECC	p-Wert	Gesamtzahl d. Patienten mit ANV
Anzahl der Patienten mit einem ANV:				
präoperativ = T2 (n)	2	2	1,000 ^a	4
Ankunft auf ITS = T3 (n)	41	7	0,000 ^a	48
1 h postoperativ = T4 (n)	40	9	0,000 ^a	49
4 h postoperativ = T5 (n)	29	9	0,000 ^a	38
48 h postoperativ = T7 (n)	5	6	1,000 ^a	11

^a berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test

4.2.5 Alpha-1-Mikroglobulin (α -1-MG)

In Tabelle 16 sind die Urinspiegel von Alpha-1-Mikroglobulin zu den einzelnen Abnahmezeiten aufgelistet. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Verteilungen von beiden Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Alpha-1-Mikroglobulin zeigte präoperativ in beiden Studiengruppen seinen Maximalwert. Der Mittelwert von Alpha-1-Mikroglobulin stieg im Verlauf ab dem Zeitpunkt der Operation und erreichte die höchsten Werte drei Tage nach Operation. In beiden Studiengruppen waren die Urinspiegel von Alpha-1-Mikroglobulin ähnlich und die p-Werte (Überschreitungswahrscheinlichkeiten) lagen über dem Signifikanzniveau.

Beim Vergleich der Übereinstimmung der Mittelwerte innerhalb einer Gruppe zu den verschiedenen Abnahmezeiten wurde der Wilcoxon-Test angewendet (siehe Tab. 17).

Hierbei ließen sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Abnahmezeiten in den zwei Studiengruppen nachweisen.

Tab. 16: Zeitlicher Verlauf des α -1-Mikroglobulinspiegels

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
konv. HLM	α -1-MG mg/l präoperativ (T2)	51	4,00	415,00	22,5529	58,48274	0,999 ^a
	α -1-MG mg/l 24h postoperativ (T6)	51	1,40	84,20	16,0863	17,15427	0,889 ^a
	α -1-MG mg/l 72h postoperativ (T8)	51	3,60	152,00	24,8745	34,64999	0,949 ^a
MECC	α -1-MG mg/l präoperativ (T2)	53	4,00	120,00	16,6434	21,03551	0,999 ^a
	α -1-MG mg/l 24h postoperativ (T6)	52	1,20	73,40	15,7808	16,09561	0,889 ^a
	α -1-MG mg/l 72h postoperativ (T8)	49	4,00	109,00	21,3469	24,86582	0,949 ^a

^a berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Tab. 17: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des α -1-Mikroglobulinspiegels

		α -1-MG T6 – α -1-MG T2	α -1-MG T8 – α -1-MG T6	α -1-MG T8 – α -1-MG T2
konv. HLM	exakte Signifikanz	0,814 ^b	0,186 ^b	0,134 ^b
MECC	exakte Signifikanz	0,850 ^b	0,642 ^b	0,243 ^b

^b berechnet mit dem Wilcoxon-Test

4.2.6 Albumin

Der zeitliche Verlauf des Albuminspiegels ist in Tabelle 18 zu den einzelnen Abnahmezeiten aufgeführt.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Verteilungen von beiden Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Der Mittelwert des Albuminspiegels stieg in der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine ab dem Zeitpunkt der Operation an und erreichte seinen höchsten Mittelwert drei Tage nach Operation. In der MECC-Gruppe wurde der höchste Mittelwert präoperativ gemessen und ebenso der Maximalwert. Dieser Maximalwert der MECC-Gruppe erreichte jedoch nicht in der Höhe den Maximalwert, der bei der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine ermittelt wurde. Bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine wurde der Maximalwert am dritten postoperativen Tag gemessen. In beiden Studiengruppen waren die Überschreitungswahrscheinlichkeiten p zu allen Blutentnahmezeiten ähnlich und lagen über dem Signifikanzniveau.

Zum Vergleich der Anstiege der Mittelwerte des Albuminspiegels innerhalb einer Studiengruppe wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der MECC-Gruppe beim Vergleich vor Operation und einen Tag nach Operation ($p = 0,002$).

Tab. 18: Zeitlicher Verlauf des Albuminspiegels

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
konv. HLM	Albumin mg/l präoperativ (T2)	51	2,00	1280,00	71,3059	210,31754	0,063 ^a
	Albumin mg/l 24h postoperativ (T6)	51	1,20	1490,00	58,4098	236,35276	0,143 ^a
	Albumin mg/l 72h postoperativ (T8)	51	2,00	3170,00	80,9902	441,83893	0,143 ^a
MECC	Albumin mg/l präoperativ (T2)	53	1,10	1040,00	98,4585	187,61929	0,063 ^a
	Albumin mg/l 24h postoperativ (T6)	53	1,10	422,00	37,5132	71,62399	0,143 ^a
	Albumin mg/l 72h postoperativ (T8)	49	1,40	549,40	44,7347	88,25391	0,143 ^a

^a berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Tab. 19: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des Albuminspiegels

		Albumin T6 - Albumin T2	Albumin T8 - Albumin T6	Albumin - Albumin T2
konv. HLM	exakte Signifikanz	0,258 ^b	0,290 ^b	0,236 ^b
MECC	exakte Signifikanz	0,002 ^b	0,329 ^b	0,070 ^b

^b berechnet mit dem Wilcoxon-Test

4.2.7 Flüssigkeitsbilanz

Parenterale Flüssigkeitssubstitution

In Tabelle 20 ist die parenterale Flüssigkeitssubstitution der Patienten aufgelistet.

Bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine wurde der höchst gemessene Mittelwert der parenteralen Flüssigkeitssubstitution 24 Stunden nach Operation gemessen, ebenso wurde zu diesem Zeitpunkt der Maximalwert der parenteralen Substitution erreicht. Im weiteren Verlauf fiel der Mittelwert der parenteralen Flüssigkeitssubstitution in dieser Studiengruppe ab. Bei der MECC-Gruppe stiegen die Mittelwerte der parenteralen Flüssigkeitssubstitution im Verlauf von präoperativ bis drei Tage nach Operation kontinuierlich an. In der MECC-Gruppe wurde ebenso der Maximalwert der parenteralen Substitution 24 Stunden nach Operation erreicht.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Verteilungen der parenteralen Flüssigkeitssubstitution in beiden Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Am dritten postoperativen Tag zeigte sich der Anstieg des Mittelwertes der parenteralen Flüssigkeitssubstitution in der MECC-Gruppe als statistisch signifikant ($p = 0,011$). In der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine wurde deutlich weniger Flüssigkeit am dritten Tag nach Operation zugeführt.

Zum Vergleich der Anstiege der Mittelwerte der parenteralen Flüssigkeitssubstitution innerhalb einer Studiengruppe wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in beiden Studiengruppen beim Vergleich bei Ankunft auf der ITS im Vergleich zum Messzeitpunkt einen Tag nach Operation ($p_{\text{konv.HLM}}=0,0001$ und $p_{\text{MECC}}=0,0001$) und signifikante Unterschiede im Vergleich Ankunft auf ITS und drei Tage nach Operation ($p_{\text{konv.HLM}}=0,008$ und $p_{\text{MECC}}=0,0001$).

Tab. 20: Zeitlicher Verlauf der parenteralen Flüssigkeitssubstitution

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
konv.	Einfuhr (ml)						
HLM	Ankunft auf ITS (T3)	49	500	4000	2059,02	854,12	0,227 ^a
	Einfuhr (ml)						
	24h postoperativ (T6)	51	1200	7849	3760,90	1804,55	0,465 ^a
	Einfuhr (ml)						
	48h postoperativ (T7)	46	306	6000	3296,07	1198,77	0,361 ^a
	Einfuhr (ml)						
	72h postoperativ (T8)	25	1168	4400	2821,24	808,27	0,011 ^a
MECC	Einfuhr (ml)						
	Ankunft auf ITS (T3)	52	1000	4500	2234,62	788,12	0,227 ^a
	Einfuhr (ml)						
	24h postoperativ (T6)	53	1100	7415	3410,42	1507,19	0,465 ^a
	Einfuhr (ml)						
	48h postoperativ (T7)	46	1437	5450	3482,46	912,10	0,361 ^a
	Einfuhr (ml)						
	72h postoperativ (T8)	26	1887	7094	3676,77	1216,01	0,011 ^a

^a berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Ausscheidung

Die gemessene Urinausscheidung der Studienpatienten wurde zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Tabelle 21 dargestellt.

Die Ausscheidung stieg in beiden Studiengruppen ab dem Zeitpunkt der Operation kontinuierlich an. Der Maximalwert wurde in beiden Gruppen der konventionellen Herz-Lungen-Maschine und der MECC 24 Stunden nach Operation erreicht.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Verteilungen bzgl. der Ausscheidung in beiden Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Es zeigte sich zu keinen der ermittelten Messzeiten ein statistisch signifikanter Unterschied in der ermittelten Ausscheidung.

Zum Vergleich der Anstiege der Mittelwerte der Ausscheidung innerhalb einer Studiengruppe wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in beiden Studiengruppen beim Vergleich bei Ankunft auf der ITS im Vergleich zum Messzeitpunkt einen

Tag nach Operation ($p_{\text{konv.HLM}}=0,0001$ und $p_{\text{MECC}}=0,0001$) und signifikante Unterschiede im Vergleich Ankunft auf ITS und drei Tage nach Operation ($p_{\text{konv.HLM}}=0,0001$ und $p_{\text{MECC}}=0,0001$).

Tab. 21: Zeitlicher Verlauf der Ausscheidung

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
konv. HLM	Ausfuhr (ml) Ankunft auf ITS (T3)	49	0	2200	611,84	426,949	0,864 ^a
	Ausfuhr (ml) 24h postoperativ (T6)	51	600	7200	3213,76	1431,753	0,372 ^a
	Ausfuhr (ml) 48h postoperativ (T7)	46	1000	6100	3404,89	1190,520	0,946 ^a
	Ausfuhr (ml) 72h postoperativ (T8)	25	1400	5400	3322,40	1057,463	0,492 ^a
	MECC	Ausfuhr (ml) Ankunft auf ITS (T3)	52	0	2950	645,19	501,709
Ausfuhr (ml) 24h postoperativ (T6)		53	900	9580	3052,21	1621,086	0,372 ^a
Ausfuhr (ml) 48h postoperativ (T7)		46	1015	6500	3427,28	1269,487	0,946 ^a
Ausfuhr (ml) 72h postoperativ (T8)		26	1200	7410	3696,92	1495,206	0,492 ^a

^a berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

5 Diskussion

Weltweit litten im Jahr 2013 382 Millionen Menschen an Diabetes mellitus. Geschätzt werden 175 Millionen Menschen als Dunkelziffer, bei denen Diabetes mellitus noch nicht diagnostiziert wurde [14]. In Deutschland starben 2013 62.000 Menschen an den Folgen des erhöhten Blutzuckers [14]. Haupttodesursache der Patienten mit Diabetes mellitus ist die Entwicklung einer KHK, gefolgt vom Schlaganfall [83-85]. Die Lebenserwartung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist deshalb im Schnitt um 5 bis 10 Jahre vermindert [15].

Einer Studie von Hausmann und Hetzer zufolge litten 48 % der weiblichen Koronarpatienten, die eine chirurgische Koronarrevaskularisation erhalten mussten, an einem zusätzlich diagnostizierten Diabetes mellitus. Bei den Männern betrug der Anteil in der gleichen Studie 36 % [86].

Wie schon in der Einleitung beschrieben ist die diabetische Nephropathie die zweithäufigste Hauptkomplikation bei Diabetes mellitus [17]. In Hinblick auf die Fragestellung dieser Studie hat die diabetische Nephropathie eine besondere Bedeutung. Laut Hauner et al. erhöht sich die Sterblichkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Niereninsuffizienz und einer zusätzlichen Makroalbuminurie auf 19,2 % [17]. Bei Patienten, die eine Herzoperation unter dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine erhalten, ist das akute Nierenversagen eine mögliche Komplikation nach einem solchen Eingriff [87; 50]. Zusätzlich ist das akute Nierenversagen mit einer substantiellen Erhöhung der Mortalität und Morbidität assoziiert [88; 20].

Die Beurteilung der Nierenfunktion nach einer Bypass-Operation am Herzen trägt dazu bei, die postoperative Nachsorge individuell abzustimmen und zu optimieren. Hierbei ist neben therapeutischen Ansätzen die frühzeitige Diagnose eines akuten Nierenversagens von besonderer Bedeutung. Zusätzlich zu den Routinelaborparametern bietet das „neutrophil gelatinase-associated lipocalin“ (NGAL) neue Möglichkeiten der Früherkennung eines Nierenversagens.

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, Aussagen zu perioperativen Komplikationen und zum mittelfristigen Verlauf, in Bezug auf die Nierenfunktion, nach Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine und der MECC zu treffen. Im Vordergrund stand hierbei die Ermittlung der Nierenfunktion im Vergleich beider Herz-Lungen-Maschinen bei Patienten, die eine Bypass-Operation erhielten und zusätzlich Diabetes mellitus aufwiesen. Unter der Annahme, dass die laborchemischen Parameter in ausreichender Weise ein akutes Nierenversagen frühzeitig erkennen ließen, schafft diese Arbeit einen anderen Ansatz einer optimierteren

Risikoquantifizierung bei Patienten mit Diabetes mellitus, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterziehen lassen müssen.

Folgende Fragestellungen, die in Kapitel 2.6 zu Beginn der Studie gestellt wurden, konnten mit dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Es ließen sich anhand der laborchemischen Werte und der Verlaufsdaten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich der Nierenfunktion feststellen und quantifizieren. Die MECC zeigte signifikant bessere Blutspiegel bei den spezifischen Nierenparametern wie NGAL, Cystatin C und Kreatinin.
2. Die 30-Tages-Mortalität aller in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 0,96 %. Es starb ein Patient aus der MECC-Gruppe. Eine statistische Signifikanz ließ sich im Vergleich der beiden Studiengruppen nicht ermitteln ($p=1,000$).
3. Im Vergleich der beiden Verfahren (konventionelle Herz-Lungen-Maschine versus MECC) war kein statistischer Unterschied im klinischen Verlauf intra- oder postoperativ nachweisbar.
4. Die verwendete laborchemische Methode (Bestimmung von NGAL) kann als Ergänzung zu den konventionellen Diagnostiken zur frühzeitigen Erkennung eines akuten Nierenversagens in der Herzchirurgie hinzugezogen werden.

5.1 Einordnung der MECC in die operativen Verfahren der koronaren Bypass-Chirurgie

Im Bereich der chirurgischen Tätigkeiten gehört die Myokardrevaskularisation zu den umfangreichsten und für den Patienten selbst oft bedeutendsten Operationen. Über Jahrzehnte hielt sich der Standard bezüglich der Bypass-Operationen in der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation mit kardioplegischem Herzstillstand [89; 1]. Im Jahr 2010 wurden 84.686 Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt und nur 6.444 ohne extrakorporale Zirkulation [2]. Durch die Etablierung der kathetergestützten Interventionsmöglichkeiten mittels Ballondilatation und Stentimplantation, durchgeführt von interventionellen Kardiologen, ist eine Art Konkurrenzsituation der Therapiemöglichkeiten entstanden. Dies trieb die Weiterentwicklung der minimierten extrakorporalen Zirkulation voran. Die kontinuierliche Entwicklung der Revaskularisationstechniken zusammen mit der Einführung innovativer Technologien macht deutlich, dass vergleichende Studien das Risiko beinhalten, dass sich Behandlungsstrategien wesentlich ändern, noch bevor randomisierte Studien abgeschlossen wurden und publiziert sind. So zum Beispiel in den Nationalen Versorgungsleitlinien der chronischen KHK, die die 2. Auflage im August 2013 herausbrachten, wobei die endgültige neue Version jedoch noch in Bearbeitung ist. Momentan werden die Kapitel Revaskularisationstherapie, Risikostratifizierung/ Prognose und die Kapitel zur Diagnostik überarbeitet. Der Abschluss der Gesamtüberarbeitung ist für das Jahr 2014 geplant [90].

Das Endergebnis beider Therapieoptionen, chirurgische Myokardrevaskularisation versus PTCA, wurde in zahlreichen Studien untersucht und der Effekt der chirurgischen Revaskularisation bei bestimmten Patientenkonstellationen als nachhaltiger im Vergleich zur PTCA beschrieben [89-94]. Mohr et al. veröffentlichte 2013 die 5-Jahresergebnisse der Syntax-Studie, wobei deutlich wurde, dass eine Bypass-Operation ein umso besseres Endergebnis gegenüber der PTCA zeigte, je komplexer und schwerwiegender die Herzkranzgefäßstenosen waren. Die Gesamtmortalität war ähnlich in beiden Gruppen. Bei der koronaren Bypass-Operation traten weniger Komplikationen auf als bei der PTCA postprozedural. Die Inzidenz eines akuten Herzinfarktes war 3,8 % versus 9,7 % bei einer PTCA. Ferner wurden weniger Re-Revaskularisationen bei dem chirurgischen Vorgehen nötig (13,7 % versus 25,9 %) [91]. Bereits in den Zwischenergebnissen der Syntax-Studie nach einem Jahr, veröffentlicht von Serruys et al 2009, war diese Tendenz abzusehen [93]. Auch Sobel beschrieb eine Mortalitätsrate die bei beiden Revaskularisationsverfahren gleich war [95]. In der Nationalen Versorgungsleitlinie der chronischen KHK vom August 2013 findet man diese Überzeugung auch wieder. Es wird bei

einer signifikanten Hauptstammstenose (Stenose > 50 %) sowie bei einer Drei-Gefäß-KHK eine operative Revaskularisation empfohlen [90].

Die sehr gut etablierten therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung der KHK, der interventionelle Herzkatheter und zum anderen die Bypass-Chirurgie sind einer fortbestehenden Weiterentwicklung unterzogen. Die Entscheidung, welche Maßnahme gewählt wird, entwickelt sich zur individuellen Entscheidung für den Patienten, wie es in vielen multidisziplinären Konferenzen schon praktiziert wird [96].

Diese vorliegende Studie zeigt, dass durch die Verwendung der MECC in der Bypass-Chirurgie, die chirurgische Möglichkeit der Behandlung weiter optimiert werden kann – vor allem für Patienten mit Diabetes mellitus.

5.2 Einordnung der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation bei Patienten mit Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus stellt einen unabhängigen Risikofaktor für erhöhte Mortalität und Morbidität nach aortokoronarer Bypass-Operation dar [97].

In den Nationalen Versorgungsleitlinien sind bei dieser spezifischen Subgruppe keine differenzierten Empfehlungen für Patienten bezüglich der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation bei Bypass-Operationen veröffentlicht worden [90]. Wir bewegen uns also in einem „leeren Raum“, der noch nicht genügend erforscht worden ist, um mögliche Praxisleitlinien herausgeben zu können.

Es ließ sich in Studien zeigen, dass Patienten mit Diabetes mellitus eine stärker ausgeprägte KHK aufwiesen. So bildeten sich bei ihnen zum Beispiel größere Plaques und es traten längere Gefäßläsionen auf [96]. Unter diesem Gesichtspunkt bietet die koronare Bypass-Operation unter Umständen ein niedrigeres Risiko als eine PTCA.

2009 trug Hlatky zehn klinische Studien mit Patienten zusammen, die aufgrund ihrer koronaren Herzerkrankung sich entweder einer Bypass-Operation oder einer PTCA unterziehen mussten. Er fasste die postprozeduralen Verläufe zusammen und schaffte damit einen umfassenden Langzeitvergleich der beiden Therapieformen. Er entdeckte, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus die Bypass-Operation hinsichtlich des Langzeitverlaufs einer PTCA überlegen war. Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,9 Jahren starben 575 von 3889 der chirurgischen Patienten - dies entsprach 15 %. Dem gegenüber standen 628 von 3923 Patienten (16 %), die in die Gruppe der PTCA randomisiert worden waren [98]. Er äußerte sich, dass beide Optionen der Revaskularisation heute gleichwertig seien, jedoch mit 2 Ausnahmen:

- Patienten mit Diabetes mellitus nach aortokoronarer Bypass-Operation (das Sterblichkeitsrisiko fiel um 30 % niedriger aus als nach Anwendung der PTCA)
- die Altersgruppe der 65 – 75jährigen (die Mortalität nach Bypass-Operationen zeigte sich um 18 % erniedrigt im Vergleich zur PTCA) Ursache hierfür seien die ausgedehnteren koronaren Läsionen in dieser Altersgruppe [98].

Man sollte jedoch nicht außer Acht lassen, dass veraltete Methoden angewendet wurden. Nur unbeschichtete Stents wurden bei der PTCA verwendet und in den Bypass-Operationen wurden lediglich 83 % arterielle Bypässe eingesetzt. Die MECC kam ebenso nicht zum Einsatz. Dennoch zeigte sich die Bypass-Operation hinsichtlich des Langzeitverlaufs überlegen.

5.3 Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation

Sowohl die konventionelle Herz-Lungen-Maschine als auch die MECC zeigen Gemeinsamkeiten in den Komplikationen durch die extrakorporale Zirkulation.

Die Entstehung der Komplikationen, die durch die extrakorporale Zirkulation bedingt sind, ist noch nicht vollständig erklärt und wohl am Ehesten in einem Zusammenspiel vielfältiger Faktoren begründet. Schon 1987 beschrieb Westaby et al. dies als „post-pump-syndrom“, das Postperfusionssyndrom. Er bezeichnete es als pulmonale und renale Dysfunktion, Störung des Gerinnungssystems, neurologische Veränderungen und Auftreten von Fieber nicht-infektiösen Ursprungs [81]. Es entsteht zunächst eine generalisierte Entzündungsreaktion, bedingt durch eine Aktivierung, Generierung bzw. Expression von Thrombin, Komplement, Zytokinen, Leukozyten, Adhäsionsmolekülen, Sauerstoffradikalen, NO und unspezifischen Faktoren wie chirurgische Traumata, Blutverluste, Transfusion und Hypothermie [1; 4; 82].

Bei Anwendung der extrakorporalen Zirkulation gibt es 3 Besonderheiten [99]:

- (1) Aufgrund der direkten Exposition des Blutes mit artifiziellen Fremdmaterialien kommt es zu einer Kontaktaktivierung des Immun- und Gerinnungssystems.
- (2) Im Rahmen der Aortenabklemmung sind Ischämie-Reperfusionsschäden zu beobachten.
- (3) Die Freisetzung von Endotoxin im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation kann zur Aktivierung der inflammatorischen Kaskade beitragen. (Die Hauptquelle dieses Endotoxins sind vermutlich Bakterien des Darmmilieus bei gestörter Barrierefunktion der Darmwand.)

Betrachtet man die Blutgerinnung unter dem Einfluss der extrakorporalen Zirkulation genauer, so entwickeln 1 – 3 % der Patienten nach einer koronaren Bypass-Operation Blutungskomplikationen [100]. Die Ursache ist der Abfall von Gerinnungsfaktoren, verursacht teils durch Hämodilution und teils Aktivierung an Blut-Luft-Grenzschichten am Kardiotomiesauger und Oxygenator. Dies ruft wiederum eine ständige Thrombinproduktion hervor und bedingt somit die Aktivierung von Thrombozyten und inflammatorischen Vorgängen [82; 100]. Die Folgen hierbei sind zum einen eine Gefäßdilataion durch die Histaminausschüttung von Mastzellen, die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen, die Aktivierung neutrophiler Granulozyten, die vermehrte Aggregation von Thrombozyten sowie die Freisetzung von Zytokinen [99].

In der nachfolgenden Tabelle 22 sind die unerwünschten Wirkungen der extrakorporalen Zirkulation und des kardioplegischen Herzstillstandes aufgelistet, die bei beiden Herz-Lungen-Maschinen in den unterschiedlichen Ausprägungsgraden auftreten können.

5.4 Verbesserte Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulation mit der MECC

Die Vorteile der MECC gegenüber der konventionellen Herz-Lungen-Maschine sind vielschichtig und bedingt durch den geänderten Aufbau. Aufgrund des geschlossenen Systems ist eine Vermeidung von Blut-Luft-Kontakt möglich und damit eine Minimierung des Blut-Fremdoberflächen-Kontaktes [101; 78]. Zusätzlich werden bei der MECC blutschonendere Zentrifugalpumpen eingesetzt, die eine geringere Hämolyse verursachen [102; 103]. Durch das Fehlen des venösen Reservoirs ist eine volumenkonstante Perfusion möglich. „Das bedeutet, dass es nicht zu einer „Entleerung“ des Patientenblutvolumens in ein Reservoir kommt und dadurch der Patientenmitteldruck (MAP) im höheren Bereich (> 70 mmHg) relativ konstant bleibt“ [104]. Eine erhöhte Biokompatibilität wird durch die Beschichtung der Fremdoberflächen des Schlauchsystems erreicht [77; 102; 105]. Bei dem MECC-System wird eine „BIOLINE-Beschichtung“ verwendet. Hierbei wird zwischen Heparin und Albumin durch kovalente Bindungen und ionische Interaktionen eine stabile Anlagerung erreicht, welche das Anheften von Thrombozyten, Leukozyten und Zell-Clustern reduziert [75].

Der verbesserte Aufbau der MECC bewirkt postoperativ eine bessere Mikrozirkulation [106] und eine signifikant bessere Nierenfunktion mit demzufolge weniger Dialysepflichtigkeit bei niedrigerem postoperativen Serumkreatininwerten [97; 107-111]. In einigen Studien wurde von einer verminderten postoperativen Transfusionsrate bei deutlich besseren Hämoglobin- und Hämatokritwerten berichtet [79; 112; 113].

Die MECC ist nephroprotektiv in der frühen postoperativen Phase, sie kann ein akutes Nierenversagen jedoch nicht verhindern [111].

Tab. 22: Pathophysiologie der extrakorporalen Zirkulation und des kardioplegischen Herzstillstandes [5]

Potentielle Schädigungsquelle	Pathophysiologisches Substrat	Klinische Auswirkung
<i>A Herz-Lungen-Maschine</i>		
Mechanische Bluttraumatisierung (Scherkräfte)	Hämolyse, Leukozyten-Depletion, Chemotaxis, Mediatorfreisetzung, Thrombozytenfunktionshemmung	Anämie, Hyperthermie, SIRS (systemic inflammatory response syndrome), Blutung
Blut-Fremdoberflächen-Kontakt	Aktivierung Komplementsystem, Gerinnungsaktivierung, Thrombozyten-Funktionshemmung, Mikrothrombenbildung, Verbrauch von Gerinnungsfaktoren	SIRS, Blutung, neuropsychologische Störungen, Organfunktionsstörung
Entmischung physikalisch gelöster Blutgase (Non-pulsatile) Perfusion	„Microbubbles“ (Gasemboli)	Neuropsychologische Störungen
Hypothermie	Vasokonstriktion, Volumenverschiebung, Acidose	Neuropsychologische Störungen, Organfunktionsstörungen, Ödeme
Kristalloides/ kolloidales Füllungsvolumen	Hämodilution, Extravasation, Volumenverschiebung, Wasser- und Elektrolytverschiebung	Anämie, Ödeme, Organfunktionsstörungen
Venöse Drainage	Volumenverschiebung, Zentralisation, intestinale - und Extremitätenminderperfusion	Organfunktionsstörungen, Reperfusionsoedem
<i>B Manipulation an der Aorta ascendens</i>		
Kanülierung	Mikroembolie, Dissektion	Schlaganfall, neuropsychologische Störungen
Quere Abklemmung	Mikroembolie	Schlaganfall, neuropsychologische Störungen
Tangentiale Ausklemmung	Mikroembolie	Schlaganfall, neuropsychologische Störungen
<i>C Kardioplegischer Herzstillstand</i>		
Globale kardiale Ischämie	Myokardzellschädigung, Myokardödem	Pumpfunktionsstörung, low cardiac output syndrome, Rhythmusstörungen
Inadäquate Myokardprotektion	Regionale Hypoxie, Acidose, Myokardödem, Infarkt	Pumpfunktionsstörung, low cardiac output syndrome, Rhythmusstörungen

5.5 Wertung der klinischen Resultate

Die Auswahlkriterien wurden streng eingehalten. Die Gruppenanzahl erreichte eine ausreichende Größe, die eine statistische Prüfung der Ergebnisse ermöglichte.

Um beide Studiengruppen in Hinblick auf die Fragestellung nach dem möglichen Auftreten eines akuten Nierenversagens nach einer koronaren Bypass-Operation vergleichen zu können, sollte es zwischen diesen keine demographischen Unterschiede geben. Dies traf in dieser Studie zu. Ebenso zeigte sich kein Unterschied der intraoperativen Daten. Die Anzahl der Bypässe, die jeder Studienteilnehmer erhielt, die Aortenklammzeit und die Reperfusionszeit unterschieden sich statistisch in beiden Studiengruppen nicht voneinander.

Patienten, die eine Herzoperation benötigen, haben oft multiple Risikofaktoren, wie z. B. erhöhtes Gewicht, arterielle Hypertonie, ein metabolisches Syndrom, Alter über 60 Jahre und Diabetes mellitus. Diese Faktoren bedingen ein erhöhtes renales Risiko [21]. So lässt sich die hohe Zahl von 15 – 28 % der Patienten nach Herzoperationen erklären, die ein akutes Nierenversagen aufwiesen [18; 19; 21]. Davon sind laut den Studien von Bossard et al. und Shaw et al. 5 – 9 % der Patienten nach einer Bypass-Operation betroffen, bei denen eine Dialyse im Rahmen des akuten Nierenversagens notwendig wurde [19; 21].

In dieser Studie zeigte sich jedoch nur ein geringer Anteil von drei dialysepflichtigen Patienten nach Bypass-Operation (2,88 %). Mögliche Ursachen hierfür wären eine frühzeitigere Erkennung des akuten Nierenversagens aufgrund des Labormarkers NGAL und Cystatin C, welche nicht in dem normalen Routinelabor vorkommen. Ferner kann man auch den Einsatz der MECC-Maschine mit dem, wie in Kapitel 2.4 beschriebenen, verbesserten Aufbau und damit verminderter postoperativer Komplikationen anführen. Bei allen Patienten erfolgte eine allgemeine Fokussierung auf die Nierenfunktion nach Operation.

5.5.1 Durchführbarkeit und Praktikabilität

Bei allen Patienten ließ sich die Operation in der geplanten Art und Weise mit der über die Studie vorgeschriebene Herz-Lungen-Maschine durchführen. Es musste in keinem der Fälle während der Operation ein Umstellen auf die konventionelle extrakorporale Zirkulation erfolgen. Technische Probleme mit der MECC wurden nicht beobachtet. Das Verfahren mit der MECC-Maschine erwies sich als ebenso sicher und in der Handhabung der einzelnen Chirurgen geläufig und einfach wie bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.

5.5.2 Postoperative Verlauf, Mortalität und Komplikationen

Zumeist entsprechen Patienten, die sich der operativen Myokardrevaskularisation unterziehen, einem Hochrisikoprofil [21]. 74,0 % der operierten Patienten lagen über dem 60. Lebensjahr und 49,6 % der Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschine entfielen auf die über 70-jährigen Patienten. Bei dem Geschlechteranteil sind die Männer deutlich in der Überzahl mit 67,7 % der Herzoperationen. Ein Patient von 104 Gesamtstudienteilnehmern starb aus der MECC-Gruppe. Die Letalität zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ($p = 1,00$). Auch die Verweildauer auf der Intensivstation ($p = 0,515$), die stationäre Gesamt-liegedauer ($p = 0,343$) sowie die peri- und postoperativen Komplikationen wiesen in beiden Studiengruppen keine relevanten Unterschiede in der statistischen Auswertung auf. Andere Studien zeigten sogar eine verringerte 30-Tages-Mortalität unter dem Einsatz der MECC [114].

5.6 Wertung und klinische Bedeutung der statistischen Analyse der ermittelten Laborwerte

Die beobachtete Population, die in die zwei Studienarme unterteilt wurde (konventionelle Herz-Lungen-Maschine versus MECC) wies anhand der vorliegenden Nierenparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede in den präoperativen als auch intraoperativen Daten auf. Somit war eine Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen gegeben.

Statistisch wurden in beiden Studiengruppen die Mittelwerte zu den einzelnen Abnahmezeiten betrachtet und ausgewertet.

5.6.1 Kreatinin im Serum

Die in dieser Studie präoperativ gemessenen Kreatininspiegel waren in beiden Studiengruppen gleich verteilt ($p=0,37$). Diese präoperativen Werte waren höher als direkt nach der Operation, jedoch nicht signifikant. Man sollte dabei die hohe Standardabweichung nicht außer Acht lassen, die die Einschätzung der Werte beeinflusst und somit eine Relativierung des höheren Ausgangswertes präoperativ verlangt. Die Nierenfunktion vor Operation in Beurteilung des Kreatininspiegels war in beiden Gruppen demzufolge ähnlich.

Zum Blutentnahmezeitpunkt direkt nach Ankunft auf der Intensivstation war ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen nachweisbar ($p=0,05$). Die MECC-Gruppe wies einen niedrigeren Kreatininspiegel auf als die Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.

Im weiteren Verlauf nahm der Mittelwert des Kreatininspiegels in beiden Gruppen zu und erreichte seinen maximalen Wert 72 Stunden nach Operation.

Alle Messwerte nach Ankunft auf der ITS zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen auf.

Im Vergleich zu anderen Studien wird Kreatinin als Marker angesehen, der erst zwei bis drei Tage nach Nierenfunktionsstörung im Blut steigt [40]. In dieser Studie war gleich nach der Operation ein Anstieg des Kreatinins zu verzeichnen gewesen.

Die MECC-Maschine wies einen Vorteil in der besseren Nierenfunktion direkt nach Operation anhand des niedrigeren Kreatininspiegels auf.

5.6.2 Harnstoff im Serum

Anhand der gemessenen Harnstoffwerte war ein deutlicher Anstieg in beiden Studiengruppen im postoperativen Verlauf zu verzeichnen. Der höchst gemessene Mittelwert wurde drei Tage nach Operation in beiden Studiengruppen erreicht.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der konventionellen Herz-Lungen-Maschine und der MECC waren nicht nachzuweisen.

Die Bedeutung des Harnstoffspiegels als Verlaufparameter wird durch den kontinuierlichen postoperativen Anstieg des Harnstoffwertes ermöglicht.

Es stellt sich eine zunehmende Nierenschädigung nach Bypass-Operation in beiden Gruppen dar, ohne dass man die konventionelle Herz-Lungen-Maschine oder die minimierte Herz-Lungen-Maschine als besser bewerten könnte.

5.6.3 Cystatin C im Serum

Die in dieser Untersuchung ermittelten Laborwerte zeigten in beiden Studiengruppen zunächst einen Anstieg ab dem Zeitpunkt der Operation bis zwei Tagen nach Operation und fielen am dritten postoperativen Tag wieder ab.

Direkt bei Ankunft auf der ITS war ein hochsignifikanter Unterschied des Cystatin C-Spiegels zwischen beiden Herz-Lungen-Maschinen nachzuweisen ($p=0,004$). Patienten der MECC-Gruppe erreichten niedrigere Mittelwerte des Cystatin C-Spiegels zum Zeitpunkt Ankunft auf der ITS als Patienten der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.

Der höchst gemessene Mittelwert des Cystatin C-Spiegels wurde in beiden Gruppen 48 Stunden nach Bypass-Operation erreicht. Die Cystatin C-Spiegel fielen danach in beiden Gruppen wieder ab.

In ähnlichen Studien wurde ein Anstieg von Cystatin C zwölf Stunden nach dem operativen Ereignis als aussagekräftiger Prädiktor eines akuten Nierenversagens angesehen [50; 47]. In der Übersichtsarbeit (Review) von Coca et al. von 2008 wird ebenso die Sensitivität des Markers dargelegt, mit der Möglichkeit 24 bis 48 Stunden vor der eigentlichen klinischen Diagnose das akute Nierenversagen zu erkennen [52].

Neben der Bedeutung für erhöhte Cystatin C-Spiegel als akutes Nierenversagen, gilt Cystatin C auch als Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [115; 116]. Auch die Mortalität stieg bei erhöhten Cystatin C-Spiegeln an [117].

Schlussfolgernd kann man demnach sagen, dass anhand des Cystatin C-Spiegels der Einsatz der MECC eine signifikant bessere postoperative Nierenfunktion (schon bei Ankunft auf ITS) ermöglichte als in der Kontrollgruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.

5.6.4 NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) im Plasma

Durch die in dieser Studie ermittelten Plasmaspiegel des NGAL's konnte nachgewiesen werden, dass präoperativ kein signifikant statistischer Unterschied in beiden Studiengruppen bestand.

Postoperativ war ein signifikanter Unterschied messbar.

In der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine wurde der höchst gemessene Mittelwert direkt nach Ankunft auf der Intensivstation von 280 ng/ml erreicht. Devarjan et al. beschrieb im Gegensatz hierzu in seiner Studie Maximalwerte zwei Stunden nach koronarer Bypass-Operation [43].

Der höchst gemessene Mittelwert in der MECC-Gruppe ließ sich vier Stunden nach Operation messen.

Diese signifikanten Unterschiede der NGAL-Plasmaspiegel zwischen den beiden Studiengruppen waren zum Zeitpunkt bei Ankunft auf der ITS ($p=0,0001$), eine Stunde ($p=0,0001$) sowie vier Stunden nach Bypass-Operation ($p=0,0001$) nachweisbar. Zu allen anderen Zeitpunkten war kein signifikanter Unterschied zu ermitteln.

Die MECC-Gruppe wies niedrigere Standardabweichungen von dem Mittelwert auf. Somit wird noch deutlicher, dass die postoperativen niedrigeren Werte mit viel weniger statistischen Ausreißern verbunden waren als in der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.

Ab 48 Stunden nach der Operation fielen die NGAL-Plasmaspiegel in beiden Studiengruppen wieder ab und glichen sich an. Ein statistischer Unterschied konnte nicht mehr nachgewiesen werden ($p=0,171$).

Mit dem Wilcoxon-Test wurden signifikante Unterschiede des NGAL-Plasmaspiegels innerhalb einer Studiengruppe zu den verschiedenen Blutentnahmezeiten festgestellt. Dies wurde für beide Studiengruppen angewandt. Hierbei ließ sich eine stete Steigerung ab Zeitpunkt postoperativ bzw. ein Abfall nach 48 Stunden postoperativ des NGAL-Plasmaspiegels beschreiben. Das macht deutlich, dass diese NGAL-Plasmaspiegel eine starke Dynamik aufwiesen.

Nimmt man den Grenzwert (Cut-off Wert) von NGAL im Plasma von 150 ng/ml in diese Studie mit auf, wie ihn Devarjan et al. 2008 und Dent et al. 2007 beschrieben hatten, kann bei Überschreitung dieses Grenzwertes ein akutes Nierenversagen angezeigt werden [43; 40].

Zwei Patienten aus der Studiengruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine und zwei Patienten aus der MECC-Gruppe überschritten schon präoperativ den Grenzwert von 150 ng/ml. Dabei wurde ein Patient aus der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine mit diesen hohen NGAL-Spiegeln im weiteren postoperativen Verlauf dialysepflichtig. Die NGAL-Werte waren zu jedem Messzeitpunkt über dem Grenzwert.

Der zweite Patient aus der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine, der den Grenzwert von 150 ng/ml überschritt, wies in den gesamten ermittelten NGAL-Plasmaspiegeln

Werte über dem Grenzwert auf. Eine Dialyseindikation wurde bei diesem Patienten nicht gestellt. Er entwickelte keine postoperativen Komplikationen.

Bei dem ersten Patienten aus der MECC-Gruppe, der den Grenzwert von NGAL überschritt, war der NGAL-Plasmaspiegel in allen Messungen über 150 ng/ml. Der Patient zeigte keine postoperativen Komplikationen und auch bei ihm wurde keine Dialyseindikation gestellt.

Der zweite Patient aus der MECC-Gruppe, der präoperativ den NGAL-Grenzwert überschritt, wies nur präoperativ einen erhöhten NGAL-Plasmaspiegel auf. Im weiteren stationären Verlauf fiel NGAL auf Normalniveau ab. Er entwickelte keine postoperativen Komplikationen. Bei ihm wurde zu keinem Zeitpunkt eine Dialyseindikation gestellt.

1 Stunde nach Operation war mittels dieses Grenzwertes von NGAL bei insgesamt 49 Patienten ein akutes Nierenversagen nachzuweisen. Wobei 40 Patienten aus der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine einzuordnen waren und neun Patienten aus der MECC-Gruppe. Statistisch ließ sich ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Grenzwertes von NGAL zu den Blutentnahmezeiten bei Ankunft auf ITS ($p=0,0001$), eine Stunde ($p=0,0001$) und vier Stunden nach Operation ($p=0,0001$) zwischen beiden Herz-Lungen-Maschinen feststellen. Bei der letzten Gegenüberstellung der Grenzwerte des NGAL's, 48 Stunden nach Operation, war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar ($p=1,000$).

Anhand des Laborparameters NGAL ist es demnach möglich einen deutlichen Unterschied bezüglich der Nierenfunktion nach einer Bypass-Operation aufzuzeigen. In Betrachtung des NGAL-Plasmaspiegels war bei Anwendung der konventionellen Herz-Lungen-Maschine eine signifikant größere Patientenzahl mit einer Nierenschädigung bis hin zu einem akuten Nierenversagen nachzuweisen.

5.6.5 Alpha-1- Mikroglobulin (α -1-MG) im Urin

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Urinspiegel des Alpha-1-Mikroglobulins zeigten in beiden Studiengruppen einen deutlichen Anstieg im postoperativen Verlauf. Statistisch signifikante Unterschiede waren in den Messungen des Alpha-1-Mikroglobulinspiegels zwischen der konventionellen Herz-Lungen-Maschine und der MECC nicht nachweisbar.

Präoperativ fielen die Alpha-1-Mikroglobulinspiegel in ihrem Mittelwert höher aus, als zum Zeitpunkt ein Tag nach Operation. Auch hierbei war kein statistischer Unterschied zwischen beiden Studiengruppen zu ermitteln.

Der Abfall des postoperativen Alpha-1-Mikroglobulinspiegels in beiden Studiengruppen ist am Ehesten durch die erhöhte Flüssigkeitssubstitution ab dem Zeitpunkt der Operation zu erklären. Die höchst gemessenen Mittelwerte des Alpha-1-Mikroglobulinspiegels waren in beiden Studiengruppen am dritten postoperativen Tag nachzuweisen.

Auch in der Studie von Dehne et al. ist ein Anstiegsmaximum am zweiten Tag nach Bypass-Operation zu verzeichnen gewesen, allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen [61].

Die postoperativ erhöhten Alpha-1-Mikroglobulinspiegel werden als postoperative Störung der Nierentätigkeit im Rahmen einer tubulären Dysfunktion, bedingt durch die extrakorporale Zirkulation mit Volumenverschiebung, Mikroembolien und Vasokonstriktion beschrieben [5; 61]. (Siehe Tabelle 22: Pathophysiologie der extrakorporalen Zirkulation und des kardioplegischen Herzstillstandes.)

5.6.6 Albumin im Urin

Die Albuminspiegel im Urin wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen auf.

Dennoch ist die Tendenz ersichtlich, dass bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine die postoperativen Werte des Albumins im Urin höher ausfielen als bei der MECC.

Der maximale Albuminspiegel wurde bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine am dritten postoperativen Tag erreicht. Bei der MECC-Gruppe war der maximale Albuminspiegel in dieser Studie präoperativ zu messen. Wobei das Maximum bei der MECC deutlich niedriger ausfiel als der maximale Albuminspiegel in der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.

Eine hohe Standardabweichung in beiden Studiengruppen relativiert diese Unterschiede zwischen beiden Herz-Lungen-Maschinen.

Verschiedene Langzeitstudien belegten, dass das Risiko für ein später auftretendes terminales Nierenversagen in direktem Zusammenhang mit der Albuminausscheidung zu Studienbeginn stand. Auch die Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung steht in Zusammenhang mit einer renalen Albuminausscheidung [29; 62].

Albumin ist ein wichtiger Risikomarker bei Patienten, um erste Anzeichen einer Nierenschädigung anzuzeigen [25].

In dieser Studie wiesen die postoperativen Albuminspiegel bei der konventionellen Herz-Lungen-Maschine eine Erhöhung auf, jedoch ohne statistische Signifikanz.

5.6.7 Parenterale Flüssigkeitssubstitution

Postoperativ war zunächst in beiden Studiengruppen eine parenterale Flüssigkeitssubstitution notwendig.

In der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine wurde der höchste gemessene Mittelwert der parenteralen Flüssigkeitssubstitution 24 Stunden nach Operation ermittelt. Danach fiel die Höhe der Flüssigkeitssubstitution in der Gruppe der konventionellen Herz-Lungen-Maschine ab.

Bei der MECC-Gruppe nahm die parenterale Flüssigkeitssubstitution ab Operation stetig zu und erreichte ihren höchsten Mittelwert drei Tage nach Operation.

Am dritten Tag nach Operation war die parenterale Flüssigkeitszufuhr bei Patienten, die mit der konventionellen Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, signifikant niedriger, als bei Patienten, die mit der MECC operiert wurden ($p = 0,011$).

Am dritten postoperativen Tag benötigte die Hälfte der Studienpatienten aus beiden Studiengruppen keine parenterale Flüssigkeitssubstitution mehr.

Zusammenfassend war in dieser Untersuchung die parenterale Flüssigkeitssubstitution drei Tage nach Operation in der MECC-Gruppe erhöht. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,011$).

5.6.8 Ausscheidung

In den gemessenen Werten war eine Steigerung der Urinausscheidung vom Zeitpunkt bei Ankunft auf der ITS bis hin zum dritten postoperativen Tag ersichtlich. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Für die Messung der Ausscheidung lässt sich schlussfolgern, dass der unterschiedliche Einsatz der beiden Herz-Lungen-Maschinen keinen wesentlichen Einfluss auf die Urinausscheidung hatte.

5.7 Methodenkritik und Limitationen

Diese Studie ist als Pilotstudie zu werten und ist in ihrer Aussagefähigkeit limitiert, da sie als Single-Center-Studie durchgeführt wurde.

Ein Patientenkollektiv einer einzigen Klinik ist nur bedingt repräsentativ und mit der allgemeinen Bevölkerung bzw. mit der Bevölkerungsgruppe der KHK-Patienten nur eingeschränkt gleichzusetzen. Ich spreche diesbezüglich spezifische regionale oder kulturelle Merkmale sowie Persönlichkeitsattribute an.

Bedingt durch die Single-Center-Studie und die in dieser Studie dazugehörigen Einschlusskriterien konnte keine größere Patientenzahl rekrutiert werden.

Des Weiteren ist der Aufschluss über die Qualität der Diabetes-Therapie und der damit folgenden erhöhten Komplikationen der Diabetes-Erkrankung durch das Fehlen der HbA1c-Bestimmung nicht mit erfasst worden. Ob die Qualität der Diabetes-Therapie hinsichtlich der postoperativen Nierenfunktion einen Informationsgewinn gebracht hätte, ist zweifelhaft. In einer von Lazar et al. 2011 veröffentlichten Studie wurde kein besseres Endergebnis bei Patienten erzielt, die eine aggressive Blutzuckerkontrolle und Blutzuckereinstellung vor Bypass-Operationen erhielten als jene, die moderat eingestellt worden sind [118]. In einem Review von 2014 wurde berichtet, dass die intensivierete Blutzuckereinstellung zwar eine Reduktion des Risikos einer mikrovaskulären Erkrankung bedeutete, die Risiken einer schweren Hyperglykämie dies aber nicht aufwogen [119].

Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgte nur über die Messung von gezielten Laborparametern. Eine spezielle Nierenfunktionsdiagnostik fand nicht statt.

5.8 Ausblick – Stellenwert der MECC

In dieser Studie konnten Vorteile der MECC gegenüber der konventionellen Herz-Lungen-Maschine nachgewiesen werden. Die in dieser Studie abgebildeten Ergebnisse in Bezug auf die Nierenfunktionsstörung zeigten auch andere Studien.

In den Studienergebnissen von Asteriou et al. kam er zu dem Schluss, dass die MECC-Maschine bei Patienten mit höherem Operationsrisiko eher als die konventionelle Herz-Lungen-Maschine einzusetzen sei. Er beschrieb durch die MECC eine Risikoreduktion von 77 % bei Ereignissen wie zum Beispiel der Ausbildung einer Nierenfunktionsstörung [120].

Es gibt neue Marker, die vielversprechend sind, jedoch nur sporadisch angewendet werden und in die klinische Routine noch nicht integriert sind [121; 42].

Ein entscheidender Faktor für die fehlende Anwendung neuer Labormarker sind die höheren Kosten. Eine Lösung für die Zukunft liegt möglicherweise darin, einem ausgewählten Patientenkollektiv, in dem die Entwicklung eines möglichen akuten Nierenversagens wahrscheinlich ist, diese Tests zukommen zu lassen, um frühzeitig reagieren zu können [23]. Ein solches Patientenkollektiv besteht beispielsweise aus Patienten mit Diabetes mellitus, die sich einer Bypass-Operation unterziehen müssen.

Die MECC kann gezielt eingesetzt werden und sollte bei Hochrisikopatienten [77] insbesondere auch bei Patienten mit Diabetes mellitus und vorbestehenden Nierenschäden angewendet werden.

Patienten mit Diabetes mellitus und Mehrgefäß-KHK wiesen Vorteile bei einer bypass-chirurgischen Revaskularisierung gegenüber der PTCA auf (FREEDOM-Studie) [16]. Der Patientengruppe mit einer Diabetes mellitus-Erkrankung gilt es in Bezug auf die extrakorporale Zirkulation besondere Aufmerksamkeit zu widmen und den Vorteilen der MECC Rechnung zu tragen.

Weitere Vorteile der MECC äußern sich in einer verringerten systemischen Inflammation [1], seltenere Bluttransfusionen [113] und ebenso weniger neurologische Ereignisse [122]. Ried et al. konnte in seinen Studien von 2012 und 2013 sogar eine verringerte 30-Tages-Mortalität nachweisen und eine verkürzte stationäre Liegedauer erzielen [123; 114]. Die MECC bewirkte in einer anderen Studie ferner auch verkürzte ITS-Liegezeiten [107].

Die Verwendung der MECC beinhaltet noch weitere Vorteile gegenüber der konventionellen Herz-Lungen-Maschine. Die MECC ist für Anwendungsarten der unterschiedlichen Perfusionsbereiche vielfältig einsetzbar. Neben des Einsatzes der MECC-Maschine bei einem kardiopulmonalen Bypass ist sie auch als Life Support System bei einem myokardialen Versagen, als Linksherzbypass zwischen linkem Vorhof und Femoralarterie bei Operationen

thorakaler Aneurysmen oder zur extrakorporalen Unterstützung der Lunge (extracorporeal lung assistent) mit venovenöser Kanülierung anzuwenden [5].

Auch aus ökonomischer Sicht ist die Verwendung der MECC vielversprechend. Ein geringerer Materialaufwand ist aufgrund des beschriebenen verkürzten Schlauchsystems nötig [5]. Ferner sind für die Kostenminimierung auch verkürzte ITS-Liegezeiten oder Gesamtliegezeiten mit einer geringeren Mortalitätsrate, wie oben beschrieben von großer Bedeutung [107; 123].

In Deutschland entstanden 2008 insgesamt 254,4 Milliarden Euro an Krankheitskosten, darunter entfielen mit 37 Milliarden Euro die höchsten Krankheitskosten auf die Herz-Kreislauf-Erkrankungen [124].

Eine auf den einzelnen Patienten mit seinem speziellen Risikoprofil individuell angepasste Medizin unter Einbeziehung des Alters und der erwarteten Kosten wird in Zukunft nötig sein.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Vohra, H.A.; Whistance, R.; Modi, A.; Ohri, S.K. (2009): The Inflammatory Response to Miniaturised Extracorporeal Circulation: A Review of the Literature. In: *Mediators of Inflammation* 2009, S. 1–7.
- (2) Bruckenberg, E. (2011): *Herzbericht 2010*. Hg. v. Dr. Ernst Bruckenberg. Hannover (23. Bericht).
- (3) Fitzgibbon, G. M.; Kafka, H. P.; Leach, A. J.; Keon, W. J.; Hooper, G. D.; Burton, J. R. (1996): Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. In: *J Am Coll Cardiol* 28 (3), S. 616–626.
- (4) Fromes, Y.; Gaillard, D.; Ponzio, O.; Chauffert, M.; Gerhardt, M.-F.; Deleuze, P.; Bical, O.M (2002): Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 22 (4), S. 527–533.
- (5) Liebold, A. : Untersuchungen zur minimalen extrakorporalen Zirkulation (MECC). Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät der Universität Regensburg, Regensburg. Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie, 2001.
- (6) Remadi, J.P.; Rakotoarivelo, Z.; Marticho, P; Benamar, A. (2006): Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. In: *Am Heart J* 151 (1), S. 198.
- (7) Asimakopoulos, G.; Taylor, K. M. (1998): Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. In: *Ann Thorac Surg* 66 (6), S. 2135–2144.
- (8) Prondzinsky, R.; Muller-Werdan, U.; Pilz, G.; Witthaut, R.; Stabenow, I.; Werdan, K.; Zerkowski, H. R. (1997): [Systemic inflammatory reactions to extracorporeal therapy measures (II): Cardiopulmonary bypass]. Systemische Entzündungsreaktionen extrakorporaler Therapieverfahren (II): Der kardiopulmonale Bypass. In: *Wien Klin Wochenschr* 109 (10), S. 346–353.
- (9) Cremer, J.; Martin, M.; Redl, H.; Bahrami, S.; Abraham, C.; Graeter, T.; Haverich, A.; Schlag, G.; Borst, H. G. (1996): Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. In: *Ann Thorac Surg* 61 (6), S. 1714–1720.
- (10) Butler, J.; Rocker, G. M.; Westaby, S. (1993): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In: *Ann Thorac Surg* 55 (2), S. 552–559.
- (11) Roach, G. W.; Kanchuger, M.; Mangano, C. M.; Newman, M.; Nussmeier, N.; Wolman, R.; Aggarwal, A.; Marschall, K.; Graham, S. H.; Ley, C. (1996): Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. In: *N Engl J Med* 335 (25), S. 1857–1863.
- (12) Neurologic complications of cardiac surgery. (Accessed March 18, 2014, at http://www.uptodate.com/contents/neurologic-complications-of-cardiac-surgery?source=search_result&search=neurologic+complications+of+cardiac+surgery&selectedTitle=1%7E150).

- (13) Remadi, J.P; Rakotoarivello, Z.; Marticho, P.; Trojette, F.; Benamar, A.; Poulain, H.; Tribouilloy, C. (2004): Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MECC System) versus standard cardiopulmonary bypass: A randomized prospective trial. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 128 (3), S. 436–441.
- (14) Diabetesatlas. (Accessed April 4, 2014, at <http://www.idf.org/diabetesatlas/introduction>).
- (15) Deutsche Diabetes-Gesellschaft e.V.: Deutsche Diabetes Gesellschaft: Evidenzbasierte Leitlinien. (Accessed December 14, 2012, at <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>).
- (16) Farkouh, M.E.; Domanski, M.; Sleeper, L.A.; Siami, F.S.; Dangas, G.; Mack, M.; Yang, M.; Cohen, D.J.; Rosenberg, Y.; Solomon, S.D.; Desai, A.S.; Gersh, B.J.; Magnuson, E.A.; Lansky, A.; Boineau, R.; Weinberger, J.; Ramanathan, K.; Sousa, J.E.; Rankin, J.; Bhargava, B.; Buse, J.; Hueb, W.; Smith, C.R.; Muratov, V.; Bansilal, S.; King, S.; Bertrand, M.; Fuster, V. (2012): Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. In: *N Engl J Med*, S. 2375-2384.
- (17) Hauner, H.; Schwarz, P.; Landgraf, R.; Siegel, E.; Sturm, D.; Drobinski, E. et al.: Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2011. Unter Mitarbeit von Günter Nuber Hg. v. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. (Accessed March 16, 2014, at http://diabetesstiftung.de/uploads/media/Gesundheitsbericht_2011.pdf).
- (18) Haase, M.; Bellomo, R.; Matalanis, G.; Calzavacca, P.; Dragun, D.; Haase-Fielitz, A. (2009): A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 138 (6), S. 1370–1376.
- (19) Bossard, G.; Bourgoin, P.; Corbeau, J. J.; Huntzinger, J.; Beydon, L. (2011): Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In: *British Journal of Anaesthesia* 107 (6), S. 891-898.
- (20) Chertow, G.M; Burdick, E.; Honour, M.; Bonventre, J.V; Bates, D.W (2005): Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. In: *J Am Soc Nephrol* 16 (11), S. 3365–3370.
- (21) Shaw, A.; Swaminathan, M.; Stafford-Smith, M. (2008): Cardiac surgery-associated acute kidney injury: putting together the pieces of the puzzle. In: *Nephron Physiol* 109 (4), S. 55-60.
- (22) Perez-Valdivieso, J.; Monedero, P.; Vives, M; Garcia-Fernandez, N.; Bes-Rastrollo, M. (2009): Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study. In: *BMC Nephrol* 10 (1), S. 27.
- (23) Bagshaw, S.M.; Bellomo, R.; Devarajan, P.; Johnson, C.; Karvellas, C. J.; Kutsiogiannis, D. J.; Mehta, R.; Pannu, N.; Romanovsky, A.; Sheinfeld, G.; Taylor, S.; Zappitelli, M.; Gibney, R.T. (2010): Review article: Acute kidney injury in critical illness. In: *Can J Anaesth* 57 (11), S. 985–998.
- (24) Bhartia, M.; Tahrani, A.A.; Barnett, A.H. (2011): SGLT-2 Inhibitors in Development for Type 2 Diabetes Treatment. In: *Rev Diabet Stud* 8 (3), S. 348–354.
- (25) Nauck, M.: *Kursbuch Diabetologie. Kurs- und Prüfungsinhalte der Weiterbildung zum Diabetologen (DDG)*. 1. Aufl. Mainz: Kirchheim, 2005, S. 10-17; 66-69.

- (26) Kellerer, M.; Matthaei, St. (Hg.) (2013): Typ-2-Diabetes. Pocket guideline, basierend auf Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) und S3-Leitlinien folgender Gesellschaften: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); 1. Aufl., Update 2013. Grünwald: Börm Bruckmeier (FB Stoffwechsel, 2). S. 5-37
- (27) Schatz, H. (Hrsg.): Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis. 4., erw. und aktualisierte Aufl. Thieme, Stuttgart, 2006, S. 1-13; 133-239.
- (28) American Diabetes Association (2012): Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. In: Diabetes Care 34 (Supplement 1), S. 562-569.
- (29) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Kurzfassung, 1. Auflage. Version 5. 2010, zuletzt verändert Mai 2013. (Accessed February 6, 2014, at <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de>).
- (30) World Health Organization: WHO | Diabetes. (Accessed December 12, 2012, at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>).
- (31) Holzmann, M.J; Ahnve, St.; Hammar, N.; Jorgensen, L.; Klerdal, K.; Pehrsson, K; Ivert, T. (2005): Creatinine clearance and risk of early mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. In: J Thorac Cardiovasc Surg 130 (3), S. 746–752.
- (32) Mariscalco, G.; Lorusso, R.; Dominici, C.; Renzulli, A.; Sala, A. (2011): Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. In: Ann Thorac Surg 92 (4), S. 1539–1547.
- (33) Miceli, A.; Bruno, V.D.; Capoun, R.; Romeo, F.; Angelini, G.D.; Caputo, M. (2011): Occult renal dysfunction: a mortality and morbidity risk factor in coronary artery bypass grafting surgery. In: The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 141 (3), S. 771–776.
- (34) Pinkau, T.; Hilgers, K.F.; Veelken, R.; Mann, J.FE (2004): How does minor renal dysfunction influence cardiovascular risk and the management of cardiovascular disease? In: J Am Soc Nephrol 15 (3), S. 517–523.
- (35) Lenihan, C.R.; Montez-Rath, M.E.; Mora M., Christina T.; Chertow, G.M.; Winkelmayr, W.C. (2013): Trends in acute kidney injury, associated use of dialysis, and mortality after cardiac surgery, 1999 to 2008. In: Ann Thorac Surg 95 (1), S. 20–28.
- (36) Ronco, C.; McCullough, P.; Anker, S. D.; Anand, I.; Aspromonte, N.; Bagshaw, S. M.; Bellomo, R.; Berl, T.; Bobek, I.; Cruz, D. N.; Daliendo, L.; Davenport, A.; Haapio, M.; Hillege, H.; House, A. A.; Katz, N.; Maisel, A.; Mankad, S.; Zanco, P.; Mebazaa, A.; Palazzuoli, A.; Ronco, F.; Shaw, A.; Sheinfeld, G.; Soni, S.; Vescovo, G.; Zamperetti, N.; Ponikowski, P. (2009): Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. In: European Heart Journal 31 (6), S. 703-711.
- (37) Coca, S. G.; King, J.T.; Rosenthal, R.A.; Perkal, M.F.; Parikh, C.R. (2010): The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. In: Kidney Int. 78 (9), S. 926–933.
- (38) Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig. - Sektion Nephrologie: Das Nierenversagen. (Accessed March 20, 2014, at http://nephrologie.uniklinikum-leipzig.de/nephrologie.site,postext,das-nierenversagen,a_id,608.html).

- (39) Collins, A.J; Foley, R.; Herzog, Ch.; Chavers, B.; Gilbertson, D.; Ishani, A.; Kasiske, B.; Liu, J.; Mau, L.-W.; McBean, M.; Murray, A.; St, PeterWendy; X, J.; Fan, Q.; Guo, H.; Li, Q.; Li, S.; Li, S.; Peng, Y.; Qiu, Y.; Roberts, T.; Skeans, M.; Snyder, J.; Solid, C.; Wang, C.; Weinhandl, E.; Zaun, D.; Zhang, R; Arko, C.; Chen, S.-C.; Dalleska, F.; Daniels, F.; Dunning, S.; Ebben, J.; Frazier, E.; Hanzlik, C.; Johnson, R; Sheets, D.; Wang, X.; Forrest, B.; Constantini, E.; Everson, S; Eggers, P; Agodoa, L. (2008): Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. In: *Am J Kidney Dis* 51 (1 Suppl 1), S. S1-320.
- (40) Dent, C.L; Ma, Q.; Dastrala, S.; Bennett, M.; Mitsnefes, M.M; Barasch, J.; Devarajan, P. (2007): Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. In: *Crit Care* 11 (6), S. R127.
- (41) Najafi, M.; Goodarzynejad, H.; Karimi, A.; Ghiasi, A.; Soltaninia, H.; Marzban, M.; Salehiomran, A.; Alinejad, B.; Soleymanzadeh, M. (2009): Is preoperative serum creatinine a reliable indicator of outcome in patients undergoing coronary artery bypass surgery? In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 137 (2), S. 304–308.
- (42) Feldkamp, T.; Bienholz, A.; Kribben, A. (2011): Akutes Nierenversagen. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 136 (5), S. 194–197.
- (43) Devarajan, P. (2008): Neutrophil gelatinase- associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. In: *Scand J Clin Lab Invest* 68 (s241), S. 89–94.
- (44) Koch, C.-D.; Arnst, E.; Rommel, K. (1980): Harnstoff, Kreatinin, Harnstoff- und Kreatinin-Clearance: Untersuchungen an 25 gesunden Probanden über ein Jahr. In: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 18 (7). S. 423-429.
- (45) Hager, H.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Waren und Dienste Folgeband 1. 5., vollständig neubearbeitete Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, 1995, S.317-373.
- (46) Fractional excretion of sodium, urea, and other molecules in acute kidney injury (acute renal failure). (Accessed February 23, 2014, at http://www.uptodate.com/contents/fractional-excretion-of-sodium-urea-and-other-molecules-in-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?source=search_result&search=harnstoff&selectedTitle=5%7E150#H194656238).
- (47) Nguyen, M.T.; Devarajan, P. (2008): Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. In: *Pediatr Nephrol* 23 (12), S. 2151–2157.
- (48) Shlipak, M.G; Praught, M.L; Sarnak, M.J (2006): Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. In: *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15 (3), S. 270–275.
- (49) Villeval'de, S. V.; Gudgalis, N. I.; Kobalava, ZhD (2010): Cistatin C as a novel marker of renal function impairment and cardiovascular risk. In: *Kardiologija* 50 (6), S. 78–82.
- (50) Shaw, A. (2012): Update on acute kidney injury after cardiac surgery. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 143 (3), S. 676–681.
- (51) Chen, H.H (2010): Is cystatin C an important prognostic marker independent of renal function? In: *J Am Coll Cardiol* 56 (23), S. 1937–1938.
- (52) Coca, S. G.; Yalavarthy, R.; Concato, J.; Parikh, C. R. (2008): Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. In: *Kidney Int* 73 (9), S. 1008–1016.

- (53) Herget-Rosenthal, S.; Marggraf, G.; Husing, J.; Goring, F.; Pietruck, F.; Janssen, O.; Philipp, T.; Kribben, A. (2004): Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. In: *Kidney Int* 66 (3), S. 1115–1122.
- (54) Investigational biomarkers and the evaluation of acute tubular necrosis. (Accessed February 20, 2014, at http://www.uptodate.com/contents/investigational-biomarkers-and-the-evaluation-of-acute-tubular-necrosis?source=search_result&search=ngal&selectedTitle=1%7E14#H22961955).
- (55) Devarajan, P. (2010): Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. In: *Nephrology (Carlton)* 15 (4), S. 419–428.
- (56) Schmidt-Ott, K.M.; Mori, K.; Li, J.Y.; Kalandadze, A.; Cohen, D.J.; Devarajan, P.; Barasch, J. (2007): Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. In: *J Am Soc Nephrol* 18 (2), S. 407–413.
- (57) Mori, K.; Lee, H.Th.; Rapoport, D.; Drexler, I.R.; Foster, K.; Yang, J.; Schmidt-Ott, K.M.; Chen, X.; Li, J.Y.; Weiss, S.; Mishra, J.; Cheema, F.H.; Markowitz, G.; Suganami, T.; Sawai, K.; Mukoyama, M.; Kunis, Ch.; D'Agati, V.; Devarajan, P.; Barasch, J.; (2005): Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. In: *J Clin Invest* 115 (3), S. 610–621.
- (58) Nickolas, T.L.; O'Rourke, M.J.; Yang, J.; Sise, M.E.; Canetta, P.A.; Barasch, N.; Buchen, Ch.; Khan, F.; Mori, K.; Giglioet J.; Devarajan, P.; Barasch, J. (2008): Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. In: *Ann Intern Med* 148 (11), S. 810–819.
- (59) Zappitelli, M.; Washburn, K.K.; Arikan, A.A.; Loftis, L.; Ma, Q.; Devarajan, P.; Parikh, Ch.R.; Goldstein, S.L. (2007): Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. In: *Crit Care* 11 (4), S. R84.
- (60) European urinalysis guidelines. Summary (2000). In: *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 231, S. 1–86.
- (61) Dehne, M. G.; Sablotzki, A.; Mühlhling, J.; Dehne, K-L; Röhrig, R.; Hempelmann, G. (2002): Renal effects of cardiopulmonary bypass in the elderly. In: *Perfusion* 17 (3), S. 205–209.
- (62) Basi, S.; Fesler, P.; Mimran, A.; Lewis, J. B. (2008): Microalbuminuria in Type 2 Diabetes and Hypertension: A marker, treatment target, or innocent bystander? In: *Diabetes Care* 31 (Supplement 2), S. S194.
- (63) Tojo, A.; Kinugasa, S. (2012): Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. In: *Int J Nephrol* 2012, S. 481520.
- (64) Schwenger, V.; Remppis, A.B (2012): Nierenersatzverfahren bei therapierefraktärer Herzinsuffizienz. In: *Der Internist* (53), S. 823–832.
- (65) Boulton, B.J.; Kilgo, P.; Guyton, R.A.; Puskas, J.D.; Lattouf, O.M.; Chen, E.P.; Cooper, W.A.; Vega, J. D.; Halkos, M.E.; Thourani, V.H. (2011): Impact of preoperative renal dysfunction in patients undergoing off-pump versus on-pump coronary artery bypass. In: *Ann Thorac Surg* 92 (2), S. 595-601.
- (66) Renal replacement therapy (dialysis) in acute kidney injury (acute renal failure) in adults: Indications, timing, and dialysis dose. (Accessed March 22, 2014, at

http://www.uptodate.com/contents/renal-replacement-therapy-dialysis-in-acute-kidney-injury-acute-renal-failure-in-adults-indications-timing-and-dialysis-dose?source=search_result&search=akutes+nierenversagen+dialyse&selectedTitle=1%7E150.

- (67) Foltan, M.: HLM - Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. (Accessed March 25, 2014, at <http://www.dgfk.de/hlm/Historische%20Entwicklung%2020%20Jahrhundert.html>).
- (68) Gibbon, JHJr (1954): Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. In: *Minn Med* 37 (3), S. 171-85.
- (69) Kirklin, J. W.; Dushane, J. W.; Patrick, R. T.; Donald, D. E.; Hetzel, P. S.; Harshbarger, H. G.; Wood, E. H. (1955): Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. In: *Proc Staff Meet Mayo Clin* 30 (10), S. 201–206.
- (70) Sones, F. M., JR; Shirey, E. K. (1962): Cine coronary arteriography. In: *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 31, S. 735–738.
- (71) Kirklin, J.W.; Akins, C. W.; Blackstone, E. H.; Booth, R. C.; Califf, Robert M.; Cohen L.J. (1991): ACC/AHA guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). In: *Circulation* 83 (3), S. 1125–1173.
- (72) Bauer, A. (2008): MECC - protective organ perfusion in coronary surgery. Prospective randomized study: comparing conventional cardio pulmonary bypass with minimized extracorporeal circulation in terms of mean arterial pressure and organprotection. Master thesis. University of Aarhus.
- (73) Albes, J.M.; Stohr, I.M.; Kaluza, M.; Siegemund, A.; Schmidt, D.; Vollandt, R; Wahlers, T. (2003): Physiological coagulation can be maintained in extracorporeal circulation by means of shed blood separation and coating. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (5), S. 1504–1512.
- (74) Schmidt, S.; Philipp, A.; Thrum, A.; Gietl, M.; Foltan, M.; Arlt, M.; Schmid, F.-X.; Birnbaum, D.E. (2007): Mikroblasenaktivität in miniaturisierten EKZ-Systemen. In: *Kardiotechnik* 16. (1), S. 8–13.
- (75) BIOLINE-Beschichtung - Produkte - MAQUET. (Accessed March 10, 2014 at <http://www.maquet.com/productPage.aspx?m1=112599774495&m2=112599774495&m3=115253184240&productGroupID=121118652068&productConfigID=115253184240&languageID=2>).
- (76) Huybregts, R.AJM; Morariu, A.M; Rakhorst, G.; Spiegelenberg, St.R; Romijn, H.WA; de, VroegeRoel; van, OeverenWillem (2007): Attenuated renal and intestinal injury after use of a mini-cardiopulmonary bypass system. In: *Ann Thorac Surg* 83 (5), S. 1760–1766.
- (77) Panday, G. F.V; Fischer, S.; Bauer, A.; Metz, D.; Schubel, J.; Shouki, N. E.; Eberle, T.; Hausmann, H. (2009): Minimal extracorporeal circulation and off-pump compared to conventional cardiopulmonary bypass in coronary surgery. In: *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 9 (5), S. 832–836.
- (78) Wiesenack, C.; Liebold, A.; Philipp, A.; Ritzka, M.; Koppenberg, J.; Birnbaum, D.E.; Keyl, C. (2004): Four Years' Experience With a Miniaturized Extracorporeal Circulation

System and Its Influence on Clinical Outcome. In: *Artificial Organs* 28 (12), S. 1082–1088.

- (79) Anastasiadis, K.; Antonitsis, P.; Haidich, A.-B.; Argiriadou, H.; Deliopoulos, A.; Papakonstantinou, C. (2012): Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Int J Cardiol*, DOI:10.1016/j.ijcard.2012.01.020
- (80) Immer, F.F.; Ackermann, A.; Gygax, E.; Stalder, M.; Englberger, L.; Eckstein, F.S.; Tevaearai, H.T.; Schmidli, J.; Carrel, T.P. (2007): Minimal Extracorporeal Circulation is a Promising Technique for Coronary Artery Bypass Grafting. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 84 (5), S. 1515–1521.
- (81) Westaby, S. (1987): Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. In: *Intensive Care Med* 13 (2), S. 89–95.
- (82) Paparella, D.; Yau, T. M.; Young, E. (2002): Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 21 (2), S. 232–244.
- (83) Hauner, H.; Schwarz, P.; Landgraf, R.; Siegel, E.; Sturm, D.; Drobinski, E. et al.: Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2013. Unter Mitarbeit von Günter Nuber. Hg. v. diabetes DE - Deutsche Diabetes-Hilfe. (Accessed March 30, 2014, at http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Diabetes_Gesundheitsbericht_2013.pdf).
- (84) CDC - 2011 National Diabetes Fact Sheet - Publications - Diabetes DDT. (Accessed December 12, 2012, at <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>).
- (85) Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. (Accessed February 18, 2014, at http://www.uptodate.com/contents/coronary-artery-revascularization-in-patients-with-diabetes-mellitus-and-multivessel-coronary-artery-disease?source=search_result&search=coronary+artery+revascularization+in+patients+with+diabetes&selectedTitle=1%7E150).
- (86) Hausmann, H.; Hetzer, R. (2004): Koronarchirurgie bei Diabetes mellitus. In: *Herz* 29 (5), S. 551-555.
- (87) Early noncardiac complications of coronary artery bypass graft surgery. (Accessed February 21, 2014, at http://www.uptodate.com/contents/early-noncardiac-complications-of-coronary-artery-bypass-graft-surgery?source=search_result&search=mecc&selectedTitle=1%7E2#H4).
- (88) Anavekar, N.S.; McMurray, J. J.V; Velazquez, E.J.; Solomon, S.D.; Kober, L.; Rouleau, J.-L.; White, H.D.; Nordlander, R.; Maggioni, A.; Dickstein, K.; Zelenkofske, S.; Leimberger, J.D.; Califf, R.M.; Pfeffer, M.A. (2004): Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. In: *N Engl J Med* 351 (13), S. 1285–1295.
- (89) Rastan, A.J; Mohr, F.W (2011): 3-Jahres-Ergebnisse der SYNTAX-Studie. In: *Z Herz-Thorax- Gefäßchir* 25 (1), S. 38–44.
- (90) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hg.) (2013): Nationale Versorgungsleitlinien - Chronische KHK – vom 01.03.2011, gültig bis

31.12.12. (Accessed February 1, 2014, at <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk>).

- (91) Mohr, F.W.; Morice, M.-C.; Kappetein, A. P.; Feldman, T.E.; Ståhle, E.; Colombo, A.; Mack, M.J.; Holmes, D.R.; Morel, M.-A.; van Dyck, N.; Houle, V.M.; Dawkins, K.D.; Serruys, P.W. (2013): Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. In: *The Lancet* 381 (9867), S. 629–638.
- (92) Zhang, F.; Yang, Y.; Hu, D.; Lei, H.; Wang, Y. (2012): Percutaneous coronary intervention (PCI) versus coronary artery bypass grafting (CABG) in the treatment of diabetic patients with multi-vessel coronary disease: A meta-analysis. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* 97 (2), S. 178–184.
- (93) Serruys, P.W.; Morice, M.; Kappetein, A. P.; Colombo, A.; Holmes, D.R.; Mack, M.J.; Ståhle, E.; Feldman, T.E.; Brand, M.; Bass, E.J.; Dyck, N.; Leadley, K.; Dawkins, K.D.; Mohr, F.W. (2009): Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. In: *N Engl J Med* 360 (10), S. 961–972.
- (94) Takagi, H.; Kawai, N.; Umemoto, T. (2008): Meta-analysis of Four Randomized Controlled Trials on Long-Term Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Percutaneous Coronary Intervention With Stenting for Multivessel Coronary Artery Disease. In: *The American Journal of Cardiology* 101 (9), S. 1259–1262.
- (95) Sobel, Burton E. (2010): Coronary revascularization in patients with type 2 diabetes and results of the BARI 2D trial. In: *Coron Artery Dis* 21 (3), S. 189–198.
- (96) Soran, O. (2013): Percutaneous Versus Surgical Interventions for Coronary Artery Disease in Those with Diabetes Mellitus. In: *Curr Cardiol Rep* 15 (1), S. 323.
- (97) Haneya, A.; Puehler, T.; Philipp, A.; Diez, C.; Ried, M.; Kobuch, R.; Hirt, S.W.; Metterlein, T.; Schmid, C.; Lehle, K. (2011): Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Comparison Between Minimized and Conventional Extracorporeal Circulation. In: *ASAIO Journal* 57 (6), S. 501–506.
- (98) Hlatky, M.A.; Boothroyd, D.B.; Bravata, D.M.; Boersma, E.; Booth, J.; Brooks, M.M.; Carrié, D.; Clayton, T.C.; Danchin, N.; Flather, M.; Hamm, Ch.W.; Hueb, W.A.; Kähler, J.; Kelsey, S.F.; King, S.B.; Kosinski, A.S.; Lopes, N.; McDonald, K.M.; Rodriguez, A.; Serruys, P.; Sigwart, U.; Stables, R.H.; Owens, D.K.; Pocock, St. J. (2009): Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. In: *The Lancet* 373 (9670), S. 1190–1197.
- (99) Koch, A.; O. Boehm, H. Xu, M. Hartmann, St. Loer, K. Zacharowski (2005): Das Immunsystem während extrakorporaler Zirkulation. In: *Kardiotechnik* (2), S. 32–42.
- (100) Hartmann, M.; O. Boehm, A. Koch, St. Loer, K. Zacharowski (2005): Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation. In: *Kardiotechnik* (2), S. 43–48.
- (101) Schönberger, J. P.; Everts, P. A.; Hoffmann, J. J. (1995): Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. In: *Ann Thorac Surg* 59 (6), S. 1549–1555.
- (102) Lindholm, L.; Westerberg, M.; Bengtsson, A.; Ekroth, R.; Jensen, E.; Jeppsson, A. (2004): A Closed Perfusion System With Heparin Coating and Centrifugal Pump Improves Cardiopulmonary Bypass Biocompatibility in Elderly Patients. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 78 (6), S. 2131–2138.

- (103) Moen, O.; Fosse, E.; Dregelid, E.; Brockmeier, V.; Andersson, C.; Hogasen, K.; Venge, P.; Mollnes, T. E.; Kierulf, P. (1996): Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. In: *Ann Thorac Surg* 62 (4), S. 1134–1140.
- (104) Philipp, A.; Foltan, M.; Thrum, A.; Wiesenack, C.; Keyl, C.; Kobuch, R. et al. (2001): MECC - ein minimiertes EKZ-System für ACB-Operationen. In: *Kardiotechnik* (1), S. 14–19.
- (105) Mangoush, O.; Purkayastha, S.; Hajyahia, S.; Kinross, J.; Hayward, M.; Bartolozzi, F.; Darzi, A.; Athanasiou, T. (2007): Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 31 (6), S. 1058–1069.
- (106) Yuruk, K.; Bezemer, R.; Euser, M.; Milstein, D. M.J; de Geus, H.H.R; Scholten, E.W; de Mol, B.; Ince, C. (2012): The effects of conventional extracorporeal circulation versus miniaturized extracorporeal circulation on microcirculation during cardiopulmonary bypass-assisted coronary artery bypass graft surgery. In: *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15 (3), S. 364–370.
- (107) Baumbach, H.; Rustenbach, C.; Michaelsen, J.; Hipp, G.; Pressmar, M.; Leinweber, M.; Franke, U.F.W. (2014): Minimally invasive versus conventional extracorporeal circulation in minimally invasive cardiac valve surgery. In: *Thorac cardiovasc Surg* 62 (1), S. 42–46.
- (108) Anastasiadis, K.; Asteriou, C.; Antonitsis, P.; Argiriadou, H.; Grosomanidis, V.; Kyparissa, M.; Deliopoulos, A.; Konstantinou, D.; Tossios, P. (2013): Enhanced recovery after elective coronary revascularization surgery with minimal versus conventional extracorporeal circulation: a prospective randomized study. In: *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 27 (5), S. 859–864.
- (109) Puehler, T.; Haneya, A.; Philipp, A.; Camboni, D.; Hirt, S.; Zink, W. et al. (2010): Minimized Extracorporeal Circulation in Coronary Artery Bypass Surgery Is Equivalent to Standard Extracorporeal Circulation in Patients with Reduced Left Ventricular Function. In: *Thorac cardiovasc Surg* 58 (04), S. 204–209.
- (110) Curtis, N.; Vohra, H. A.; Ohri, S. K. (2010): Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review. In: *Perfusion* 25 (3), S. 115–124.
- (111) Diez, C.; Haneya, A.; Brünger, F.; Philipp, A.; Hirt, S.; Ruppecht, L.; Kobuch, R.; Keyser, A.; Hilker, M.; Puehler, T.; Schmid, C. (2009): Minimized Extracorporeal Circulation Cannot Prevent Acute Kidney Injury but Attenuates Early Renal Dysfunction After Coronary Bypass Grafting. In: *ASAIO Journal* 55 (6), S. 602–607.
- (112) Liu, Y.; Tao, L.; Wang, X.; Cui, H.; Chen, X.; Ji, B. (2012): Beneficial effects of using a minimal extracorporeal circulation system during coronary artery bypass grafting. In: *Perfusion* 27 (1), S. 83–89.
- (113) Harling, L.; Warren, O.J.; Martin, A.; Kemp, P.R.; Evans, P.C.; Darzi, A.; Athanasiou, T. (2011): Do miniaturized extracorporeal circuits confer significant clinical benefit without compromising safety? A meta-analysis of randomized controlled trials. In: *ASAIO J* 57 (3), S. 141–151.
- (114) Ried, M.; Haneya, A.; Kolat, P.; Philipp, A.; Kobuch, R.; Hilker, M.; Schmid, Ch.; Diez, C. (2013): Emergency coronary artery bypass grafting using minimized versus standard extracorporeal circulation--a propensity score analysis. In: *J Cardiothorac Surg* 8, S. 59.

- (115) Shlipak, MG; Katz, R.; Sarnak, MJ; Fried, LF; Newman, AB; Stehman-Breen, C.; Seliger, SL; Kestenbaum, B.; Psaty, B.; Tracy, RP; Siscovick, DS (2006): Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. In: *Ann Intern Med* 145 (4), S. 237–246.
- (116) Taglieri, N.; Koenig, W.; Kaski, J. C. (2009): Cystatin C and Cardiovascular Risk. In: *Clinical Chemistry* 55 (11), S. 1932–1943.
- (117) Ix, J.H; Shlipak, M.G; Chertow, G.M; Whooley, M.A (2007): Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. In: *Circulation* 115 (2), S. 173–179.
- (118) Lazar, H.L.; McDonnell, M.M.; Chipkin, St.; Fitzgerald, C.; Bliss, C.; Cabral, H. (2011): Effects of Aggressive Versus Moderate Glycemic Control on Clinical Outcomes in Diabetic Coronary Artery Bypass Graft Patients. In: *Annals of Surgery* 254 (3), S. 458–464.
- (119) Fullerton, B.; Jeitler, K.; Seitz, M.; Horvath, K.; Berghold, A.; Siebenhofer, A. (2014): Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. In: *Cochrane Database Syst Rev* 2, S. CD009122.
- (120) Asteriou, C.; Antonitsis, P.; Argiriadou, H.; Deliopoulos, A.; Konstantinou, D.; Foroulis, C.; Papakonstantinou, C.; Anastasiadis, K. (2013): Minimal extracorporeal circulation reduces the incidence of postoperative major adverse events after elective coronary artery bypass grafting in high-risk patients. A single-institutional prospective randomized study. In: *Perfusion* 28 (4), S. 350–356.
- (121) Ronco, C. (2007): N-GAL: diagnosing AKI as soon as possible. In: *Crit Care* 11 (6), S. 173.
- (122) Zangrillo, A.; Garozzo, F.A.; Biondi-Zoccai, G.; Pappalardo, F.; Monaco, F.; Crivellari, M.; Bignami, E.; Nuzzi, M.; Landoni, G. (2010): Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 139 (5), S. 1162–1169.
- (123) Ried, M.; Kobuch, R.; Rupperecht, L.; Keyser, A.; Hilker, M; Schmid, C.; Diez, C. (2012): Reduced 30-day mortality in men after elective coronary artery bypass surgery with minimized extracorporeal circulation-a propensity score analysis. In: *BMC Cardiovasc Disord* 12, S. 17.
- (124) Staat & Gesellschaft - Krankheitskosten - Statistisches Bundesamt (Destatis). (Accessed April 4, 2014, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten.html>).

Sprachliche Gleichstellung: Personen- und Funktionsbezeichnungen gelten jeweils in weiblicher und männlicher Form.

7 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Dauer des akuten Nierenversagens und Langzeit-Überleben (S. 13)
- Abbildung 2: Zusammenfassung der Zeitprofile der einzelnen Marker für akute Nierenschäden (S. 17)
- Abbildung 3: Schematischer Aufbau der konventionellen Herz-Lungen-Maschine (S. 27)
- Abbildung 4: Schematische Darstellung des Aufbaus der MECC (S. 29)
- Abbildung 5: Zeitstrahl über die Darstellung der spezifischen Blutentnahmen zu den jeweiligen Abnahmezeiten (S. 33)
- Abbildung 6: Gesamtverteilung der koronaren Anastomosen von beiden Studiengruppen (S. 39)
- Abbildung 7: Boxplott des Cystatin C-Spiegels zum Zeitpunkt T3 (Ankunft auf ITS) zum Vergleich in beiden Gruppen (S. 52)
- Abbildung 8: Boxplott des NGAL-Plasmaspiegels zum Zeitpunkt T3 (Ankunft auf ITS) zum Vergleich in beiden Gruppen (S. 55)

8 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Stadien der diabetischen Nephropathie und assoziierte Begleiterkrankungen (S. 11)
- Tabelle 2: Stadien des akuten Nierenversagens nach RIFLE und AKIN (S. 14)
- Tabelle 3: Unterschiede der verschiedenen Systeme der Herz-Lungen-Maschinen (S. 30)
- Tabelle 4: Präoperative demographische Daten der beiden Studiengruppen (S. 37-38)
- Tabelle 5: Intraoperative Daten der Studienpatienten (S. 40)
- Tabelle 6: Postoperative Daten der Studienpatienten (S. 43)
- Tabelle 7: Zeitlicher Verlauf des Kreatininspiegels im Serum (S. 45)
- Tabelle 8: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des Kreatininspiegels (S. 46)
- Tabelle 9: Zeitlicher Verlauf des Harnstoffspiegels im Serum (S. 48)
- Tabelle 10: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des Harnstoffspiegels (S. 49)
- Tabelle 11: Zeitlicher Verlauf des Cystatin C-Spiegels im Serum (S. 51)
- Tabelle 12: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des Cystatin C-Spiegels (S. 52)

- Tabelle 13: Zeitlicher Verlauf des NGAL-Plasmaspiegels (S. 54)
- Tabelle 14: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des NGAL-Plasmaspiegels (S. 54)
- Tabelle 15: Anzahl der Patienten, die ein akutes Nierenversagen (ANV) aufweisen bei Überschreitung des Cut-off-Wertes des NGAL-Plasmaspiegels von 150 ng/ml (S. 55)
- Tabelle 16: Zeitlicher Verlauf des α -1-Mikroglobulinspiegels (S. 57)
- Tabelle 17: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des α -1-Mikroglobulinspiegels (S. 57)
- Tabelle 18: Zeitlicher Verlauf des Albuminspiegels (S. 59)
- Tabelle 19: Homogenitätstest zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung in der Verteilung beider Gruppen bzgl. des Albuminspiegels (S. 59)
- Tabelle 20: Zeitlicher Verlauf der parenteralen Flüssigkeitssubstitution (S. 61)
- Tabelle 21: Zeitlicher Verlauf der Ausscheidung (S. 62)
- Tabelle 22: Pathophysiologie der extrakorporalen Zirkulation und des kardioplegischen Herzstillstandes (S. 70)

9 Abkürzungsverzeichnis

ACVB	aortokoronarer Venenbypass
CK-MB	Kreatinkinase (Muscle-Brain type CK)
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	extrakorporale Zirkulation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ITS	Intensivstation
kHLM	konventionelle Herz-Lungen-Maschine
konv.	konventionell
KHK	koronare Herzkrankheit
MECC	minimized extracorporeal circulation
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jessica Rölig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prospektiver Vergleich der minimierten extrakorporalen Zirkulation mit der konventionellen Herzlungenmaschine bei Koronaroperationen hinsichtlich der Nierenfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Jessica Rölig hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1:

Rölig J., Bauer A., Schubel J., Ulrich C., Hausmann H.; Minimal extracorporeal circulation improves outcome in diabetic patients undergoing elective coronary bypass grafting – a prospective randomized study; Thorac Cardiovasc Sur, 2013;61, suppl. 1:S.46.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Studie; Auswertung der Meßergebnisse; grafische Darstellung der Meßergebnisse für den Vortrag; Formulierung des Textes;
Vortrag

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

11 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

12 Danksagung

Zum Abschluss meiner Promotionsarbeit möchte ich allen herzlich danken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

In erster Linie bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Harald Hausmann für die kompetente Begleitung und die praktischen Anleitungen.

Den Kardiochirurgen und den Mitarbeitern der Abteilung Kardiotechnik des Herzzentrums Coswig, insbesondere Adrian Bauer als leitender Kardiotechniker, danke ich für die stets freundliche Unterstützung und Kooperation.

Des Weiteren danke ich allen Patienten, die durch ihre freiwillige Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Mit Ausdauer, steter Motivation und Einsatz meines Partners Stefan trug er maßgeblich an der Fertigstellung dieser Arbeit bei. Ihm, meiner Familie und meinen Freunden gilt mein besonderer Dank.