

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers

---

**Retrospektiver Vergleich der Ergebnisse  
bei Patienten mit und ohne intraoperative Leukozytenfiltration  
an der Herz-Lungen-Maschine**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
**- Aus der Sektion Medizin -**

vorgelegt von  
Simone Mühlenbein  
aus Paderborn

Lübeck 2011

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Matthias Bechtel
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Stefan Klaus
Tag der mündlichen Prüfung:	04.05.2012
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	04.05.2012
Promotionskommission der Sektion Medizin	

*für Joah*

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	iv
<b>Tabellenverzeichnis</b>	v
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	vi
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	1
<b>2 Methoden</b>	7
2.1 Anästhesie-Management	8
2.2 EKZ-Anordnung und Einbindung von Leukozytenfilter	9
2.3 Postoperative Nachsorge	12
2.4 Datenerfassung	13
2.5 Statistik	16
<b>3 Ergebnisse</b>	17
3.1 Vergleich demographischer und klinischer Charakteristika	18
3.2 Vergleich intraoperativer Charakteristika	19
3.3 Vergleich der Laborparameter	20
3.4 Vergleich der Häufigkeit von Komplikationen	24
<b>4 Diskussion</b>	27
<b>5 Einschränkung der Studie</b>	37
<b>6 Schlussfolgerung</b>	38
<b>7 Zusammenfassung</b>	39
<b>8 Literaturverzeichnis</b>	41
<b>Danksagung</b>	I
<b>Lebenslauf</b>	II

---

**Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abb. 1.1	EKZ (Extrakorporale Zirkulation) 2
Abb. 1.2	Abwehrsysteme des menschlichen Körpers 4
Abb. 1.3	Aktivierung von Leukozyten unter dem Elektronenmikroskop 5
Abb. 2.1	EKZ (Extrakorporale Zirkulation) mit Leukozytenfilter 10
Abb. 2.2	Häufigkeitsverteilung der Messungen 14
Abb. 3.1	Häufigkeitsverteilungen des Studienkollektiv 17
Abb. 3.2	Leukozytenanzahl in Abhängigkeit der Zeitintervalle 21
Abb. 3.3	C-reaktives Protein in Abhängigkeit der Zeitintervalle 21
Abb. 3.4	Creatinkinase in Abhängigkeit der Zeitintervalle 22
Abb. 3.5	Creatinkinase-Myokardial Band in Abhängigkeit der Zeitintervalle 22

**Tabellenverzeichnis**

	Seite	
Tab. 2.1	Zeitintervalle der Erfassung der Blutindikatorwerte	15
Tab. 3.1	Demographische und klinische Charakteristika der KG und LFG, p-Werte	18
Tab. 3.2	Intraoperative Charakteristika der KG und LFG; p-Werte	19
Tab. 3.3	Anzahl der Messungen der Laborparameter je Zeitintervall	20
Tab. 3.4	Perioperative Mortalität und Morbiditäten, p-Werte	24
Tab. 3.5	Anzahl der Fälle postoperativer pulmonaler Komplikationen in Abhängigkeit einer präoperativen COPD in der KG und LFG, p-Werte	26

---

**Abkürzungsverzeichnis**

BQS	Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung
CABG	[ <i>coronary artery bypass surgery</i> ] Koronare Bypassoperation
CK	Creatin Kinase
CK-MB	Creatin Kinase-Myocardial Band
COPD	[ <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> ] Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-Reaktives-Protein
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
KG	Kontrollgruppe
LEUKO	Leukozytenanzahl
LF	Leukozytenfiltration
LFG	Leukozytenfiltergruppe
n	Merkmalanzahl, Probandenanzahl
Op	Operation
p	Signifikanz
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer Sauerstoffkonzentration
präOp	präoperativ
postOp	postoperativ
postOp Ti	postoperativer Tag i, i = 1, 2, 3
SIRS	[ <i>systemic inflammatory response syndrom</i> ] Systemisches Inflammations-Antwort-Syndrom
t <sub>M</sub>	Zeitpunkt
XClamp	[ <i>cross-clamp</i> ] Aortenabklemmzeit

## **1 Einleitung und Fragestellung**

Die Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist ein medizintechnisches Gerät, das entwickelt wurde, um Eingriffe am offenen Herzen oder an den herznahen Gefäßen bei nicht schlagendem Herzen bis zu mehreren Stunden zu ermöglichen. Die klinische Erstanwendung gelang nach gut 20-jähriger Entwicklungsarbeit am 06.05.1953 John Gibbon, der mit Hilfe der HLM einen Vorhofseptumdefekt verschloss. Die erste Herzoperation mit der HLM erfolgte in Deutschland im Jahre 1958 am Marburger Universitätsklinikum beim Verschluss eines Ventrikelseptumdefekts durch Rudolf Zenker.

Die HLM substituiert die Funktion des Herzens und der Lungen. Dadurch kann das Herz aus der systemischen Zirkulation ausgeklemmt werden. Meist wird das Herz außerdem durch Injektion kardioplegischer Substanzen arretiert, so dass ein Operieren am still-liegenden, blutleeren Herzen möglich ist. Wird das Herz nach Beendigung der Operation durch Öffnen der Aortenklemme wieder durchblutet, beginnt es zu schlagen und übernimmt nach einiger Zeit wieder selbstständig seine originäre Tätigkeit. Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) ist nur möglich nach Hemmung der Gerinnungskaskade; dies wird im klinischen Alltag mittels Injektion von unfraktioniertem Heparin gewährleistet.

Obwohl sich die Materialien seitdem erheblich verändert haben, ist der durch die HLM ermöglichte Prozess der EKZ prinzipiell gleich geblieben. Der Aufbau ist in Abb. 1.1 exemplarisch dargestellt und wird im Folgenden erläutert.

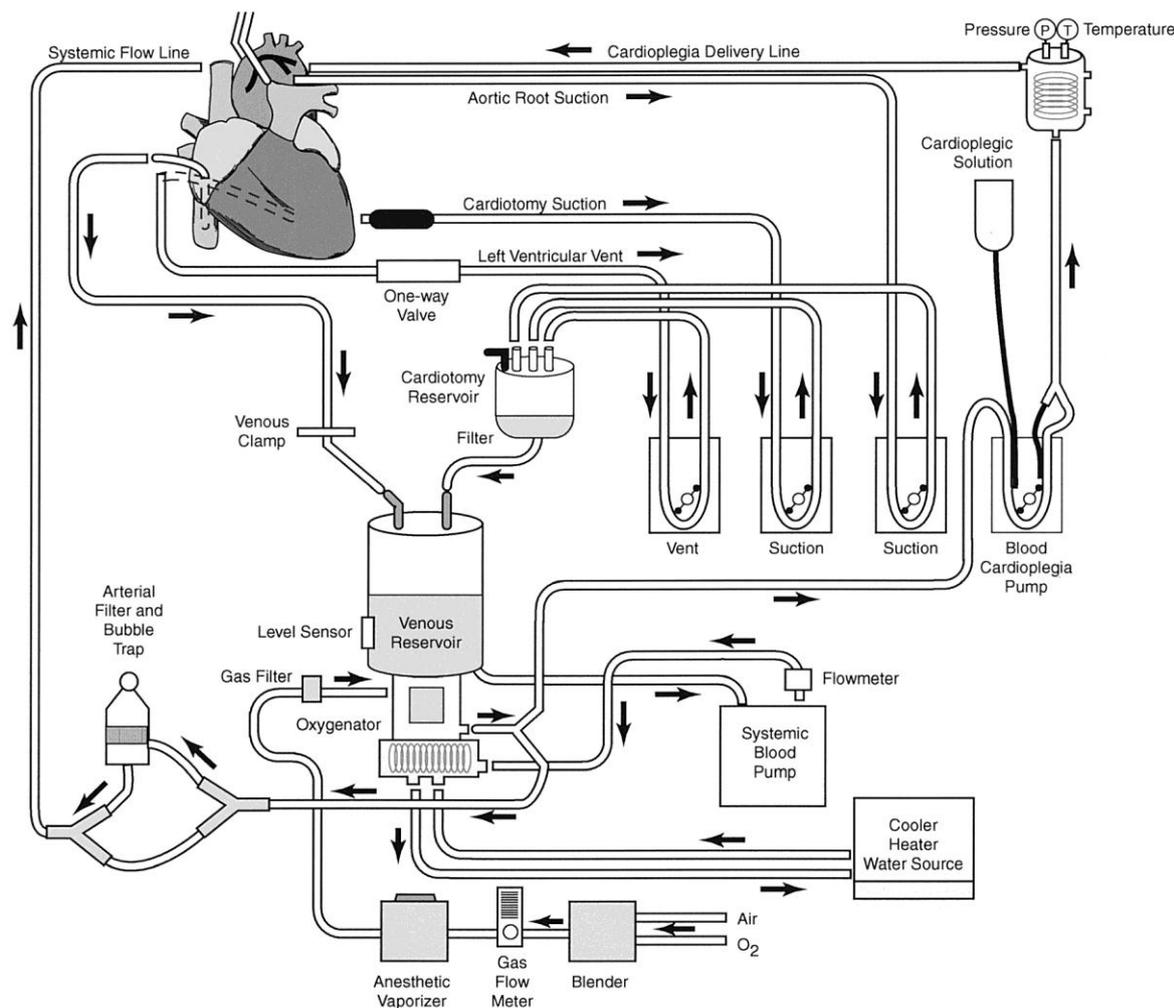


Abb. 1.1 EKZ (Extrakorporale Zirkulation)

Bluttransport aus dem rechten Vorhof/den Hohlvenen mittels Schwerkraft ins venöse Reservoir. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Sauger anzuschließen (Left Ventricular Vent, Aortic Root und Cardiotomy Suction). Vom venösen Reservoir wird das Blut in die Hauptpumpe (Systemic Blood Pump) gesaugt und von dort durch die über Be- und Entgasungseinheit (Oxygenator) mit angeschlossener Wärmetauscher (Cooler/Heater) in den arteriellen Kreislauf zurückgeführt.

[Hessel EA, et al. Cardiac Surgery in the Adult, Chapter 11A. 2003;315-37]

Die Drainage des venösen Blutes erfolgt i.d.R. mittels Schwerkraft ins venöse Reservoir. Die Drainage kann im Bedarfsfall durch Anlage von Unterdruck im venösen Reservoir unterstützt werden. Zusätzlich kann intrakardial und/oder im Operationsfeld weiteres Blut mit Hilfe von Saugern, die i.d.R. durch Rollerpumpen betrieben werden, abgesaugt werden (Left Ventricular Vent; Cardiotomy Suction, Aortic Root Suction). Die Verbindung zwischen den Kanülen im rechten Vorhof bzw. den beiden Hohlvenen und der Herz-Lungen-Maschine

erfolgt mittels steriler Schläuche. Aus dem venösen Reservoir wird das Blut durch die Hauptpumpe (systemic blood pump) abgesaugt, durch den Oxygenator gepumpt und anschließend über weitere Schläuche und über eine Kanüle in der Aorta wieder dem Systemkreislauf zugefügt. Bei der Hauptpumpe handelt es sich im Regelfall ebenfalls um eine Rollerpumpe, aber andere Pumpen, z.B. Zentrifugalpumpen, sind ebenfalls in Gebrauch.

Der Oxygenator dient der Anreicherung des venösen Blutes mit Sauerstoff und dem Entzug von Kohlendioxid. Der Gasfluss (Druckluft „Air“ und Sauerstoff O<sub>2</sub>) zum Oxygenator lässt sich mittels sog. Blender steuern. Die heutigen Oxygenatoren besitzen regelhaft Anschlüsse für Wärmetauscher (Cooler Heater Water Source), so dass eine Veränderung der Bluttemperatur möglich ist. Zusätzlich ist in neueren Systemen eine Zufuhr von Narkosegasen mittels Oxygenator möglich (Anesthetic vaporizer). In die Schlauchverbindung zwischen Oxygenator und arterieller Kanüle ist ein 40µm Partikelfilter (Arterial Filter und Bubble Trap) integriert, der Emboli verhindern soll.

Die Applikation der kardioplegischen Lösung erfolgt sehr unterschiedlich. In der Abbildung ist eine Mischung von Blut, das aus dem Oxygenator abgezweigt wird, mit einer kristalloiden Lösung (cardioplegic solution) und die Infusion mittels separater Rollerpumpe in die Aortenwurzel dargestellt. Eine Kühlung bzw. Erwärmung der kardioplegischen Lösung ist ebenfalls möglich. Der Einsatz von kardioplegischen Lösungen war in den Anfangszeiten der HLM-Operationen nicht vorgesehen, hat sich in den letzten Jahren wegen der dadurch möglichen Kardioprotektion fast überall durchgesetzt.

Die Verfügbarkeit der HLM und ihre weitere Verfeinerung hat ab Mitte der 1950iger Jahre eine zunehmend rasante Ausweitung der herzchirurgischen Operationen ermöglicht. Die Anwendung der HLM ist heute ein Standardverfahren und aus der Herzchirurgie nicht mehr wegzudenken. Da durch die Anwendung der HLM ein blutleeres, stillstehendes Operationsfeld erzielt werden kann, wird die HLM auch regelhaft bei koronarchirurgischen Eingriffen eingesetzt, für die sie prinzipiell nicht notwendig ist.

Bereits 1958 haben Kolff et al [1] über schwere pulmonale Komplikationen nach Einsatz der HLM berichtet. Der Grund für diese Komplikationen war damals unklar, aber es wurde eine Verbindung zum Einsatz der HLM gesehen. Erst ab den 1970'er Jahren setzte eine detaillierte Aufarbeitung der pathophysiologischen Vorgänge in Reaktion auf den Einsatz der HLM, z.B. durch Kirklin, ein [2].

Inzwischen gilt als gesichert, dass durch den extensiven Kontakt von heparinisierem Blut mit den nicht-endothelialen Fremdoberflächen der HLM und der zu- und abführenden Kanülen und Schläuche eine allgemeine Entzündungsreaktion ausgelöst wird, die jedes Organsystem schädigen und sogar zum Tode führen kann [3-4]. Im Rahmen dieser allgemeinen Entzündungsreaktion werden alle Abwehrsysteme des Körpers (Entzündungs-, Komplement- und Koagulationskaskade sowie fibrinolytisches System) aktiviert. Durch ein weites Spektrum von zellulären Komponenten (z.B. neutrophile Granulozyten, Endothelzellen, Monozyten, Thrombozyten, Lymphozyten) und anderen Mediatoren (z.B. Zytokine, Leukotriene, Adhäsionsmoleküle, Anaphylatoxine, Stickstoffmonoxid), die in erhöhten Konzentrationen im Plasma auftreten, wird die Aktivierung aufrecht erhalten (Abb. 1.2) [5-6].

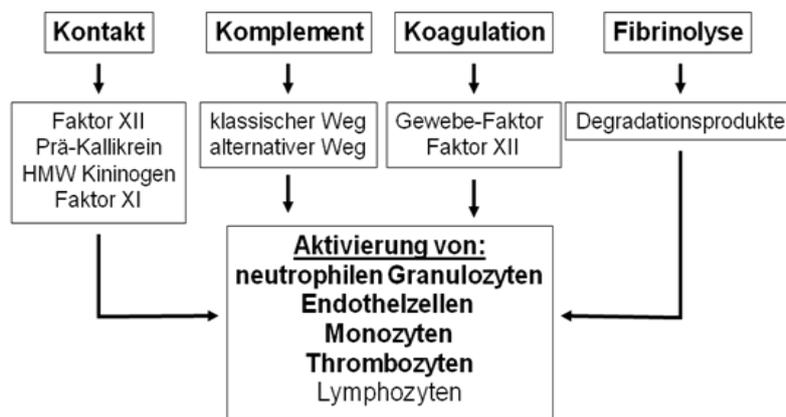


Abb. 1.2 Abwehrsysteme des menschlichen Körpers  
Die verschiedenen Komponenten können über unterschiedliche Faktoren/Wege aktiviert werden und resultieren letztendlich in einer Aktivierung von verschiedensten Mediatorzellen.  
[M. Bechtel, Vortrag "Cardiac Surgery Care", Timmendorfer Strand, 15.-16.12.2006]

Zu den möglichen, entzündungsbedingten postoperativen Komplikationen gehören u.a. die myokardiale Insuffizienz durch einen Reperfusionsschaden, pulmonale Komplikationen (z.B. durch ein Lungenödem), Niereninsuffizienz und das Auftreten von klassisch bakteriellen Infektionen (z.B. Pneumonie, Sepsis, Wundheilungsstörungen).

Diese Betrachtungen legen nahe, dass protektive Strategien während der EKZ sich nicht allein auf das Herz selber beziehen sollten, sondern auf alle Organsysteme. Ein naheliegender

Ansatz ist daher, die beschriebene allgemeine Entzündungsreaktion zu verhindern bzw. abzuschwächen.

Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der allgemeinen Entzündungsreaktion wird der Aktivierung von Leukozyten (Abb. 1.3) und der dadurch induzierten Abgabe von zytotoxischen Stoffen und freien Sauerstoffradikalen zugesprochen [3,4].

---

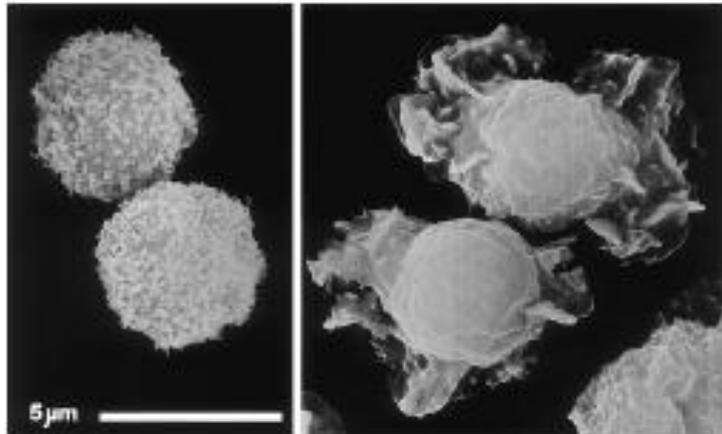


Abb. 1.3 Aktivierung von Leukozyten unter dem Elektronenmikroskop  
Elektronenmikroskopische Aufnahme von neutrophilen Granulozyten,  
links vor und rechts fünf Sekunden nach Kontakt mit einem Chemokin  
Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. Nature 1998 Apr 9;392(6676):565-8

---

Ein möglicher Ansatz zur Reduktion der allgemeinen Entzündungsreaktion besteht daher darin, die Leukozyten aus der Zirkulation zu entfernen. Fleming und Wright [7-8] unternahmen erste erfolgreiche Filtrationsversuche des Bluts bereits in den späten 1920'ern. Swank [9] konnte 1961 anhand der durch die Leukozytenfiltration (LF) erzielten Absenkung des Filtrationsdrucks ihre Bedeutung für die Transfusionsmedizin aufzeigen, was zur Entwicklung verbesserter Filtrationssysteme führte.

Die Verfügbarkeit geeigneter Filtersysteme ermöglichte dann ab den achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts die experimentelle Überprüfung der Wirkung der LF anhand von Herz-Operationen/-Transplantationen an Tieren mit vielversprechenden Ergebnissen [10-14]. Die Wirkung der LF bei herzchirurgischen Eingriffen am Menschen wurde 2001 von Whitaker et al [15] anhand von 28 im Zeitraum 1966 – 2000 publizierten klinischen Studien mittels der Schlüsselworte „extracorporeal circulation, cardiopulmonary bypass, leukocyte

filter, leukocyte-depletion, inflammatory response syndrome“ erfasst und analysiert mit dem Fazit, dass die LF das Potential habe, die durch die Entzündungsreaktion verursachten Herz- und Lungenschäden zu reduzieren. Um jedoch einen dadurch bedingten Vorteil zu belegen, wurden weitere Studien empfohlen.

In der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck, wurden im Frühjahr 2005 während eines Zeitraums von etwa zehn Wochen alle Operationen mit EKZ unter Verwendung von Leukozytenfilter durchgeführt. Nach dieser Periode wurde der Einsatz der LF aus Kostengründen beendet. Die klinische Wirksamkeit wurde zunächst nicht untersucht.

Im Jahr 2006 wurde dann beschlossen, die ermittelten Daten bei Anwendung der LF in einer retrospektiven Studie im Rahmen einer Dissertation auszuwerten. Als Kontrollpatienten wurden die Patienten herangezogen, die unmittelbar vor und nach dem Zeitraum der Anwendung der LF operiert wurden. Diese Patientenkohorten wurden gewählt, um sonstige Unterschiede in der Behandlung möglichst gering zu halten.

In der vorliegenden Dissertationsschrift wird anhand der erhobenen Daten untersucht, ob bei routinemäßigem Einsatz von Leukozytenfiltern während der EKZ ein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich laborchemischer Parameter sowie auftretender Komplikationen gegenüber Patienten erzielt wird, bei denen keine LF angewandt wurde.

---

## 2 Methoden

Während eines etwa 10-wöchigen Zeitraums im Jahr 2005 (31.01.2005 bis 11.04.2005) wurden alle Operationen mit EKZ an der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, mit intraoperativen Leukozytenfiltern durchgeführt worden. Nach Fassung des Beschlusses, die Wirksamkeit der LF anhand der hierbei gewonnenen Daten zu untersuchen, wurden die betroffenen Patienten zum Kollektiv „Leukozytenfiltergruppe“ (LFG) zusammengefasst. Die Anzahl der Probanden der LFG beträgt  $n=266$ . Als Kontrollgruppe (KG) wurden 133 konsekutive Patienten vor (22.12.2004 bis 30.01.2005) und weitere 133 konsekutive Patienten nach diesem Zeitraum (12.04.2005 bis 17.05.2005) zusammengefasst, die ohne Leukozytenfilter operiert worden sind. Somit beträgt die Probandenzahl der KG  $n=266$  und die Gesamtanzahl der Probanden  $n=532$ . Sofern spezifische Daten von Probanden fehlen, wird die Probandenzahl bei den betreffenden Auswertungen entsprechend reduziert.

Die Datengrundlage für die retrospektive Auswertung der Ergebnisse bilden die Patientenakten, die elektronisch gespeicherten Laborwerte und die ebenfalls elektronisch gespeicherte Qualitätssicherungs-Datenbank.

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 09-032). Insbesondere wurde auf die Notwendigkeit, nachträglich eine Patienteneinwilligung einzuholen, ausdrücklich verzichtet. Die elektronischen Dateien mit den für die Auswertung benötigten Parametern wurden nach Zusammenführung der verschiedenen Quellen pseudonomisiert, so dass eine Zuordnung zu einzelnen Patienten nachträglich nicht mehr möglich ist.

## 2.1 Anästhesie Management

Die Durchführung der Anästhesie war standardisiert. Die Patienten erhielten als Prämedikation 1mg Flunitrazepam per os. Die Einleitung der Anästhesie erfolgte durch intravenöse Gabe von Etomidate ( $0,2 - 0,3\text{mg kg}^{-1}$ ), Sufentanil ( $0,5 - 0,7\mu\text{g kg}^{-1}$ ) und Pancuronium ( $0,1\text{mg kg}^{-1}$ ). Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch kontinuierliche Gabe von Propofol ( $2 - 6\text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ ) und Sufentanil ( $0,5-1,25\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ ).

Die mechanische Beatmung der Patienten erfolgte volumenkontrolliert mit einem Atemzugvolumen von  $8-10\text{ml (kg Körpergewicht)}^{-1}$ , so dass eine normokapnische Beatmung gewährleistet werden konnte. Der positive end-expiratorische Druck betrug 5 mbar, das zeitliche Verhältnis von Inspiration zu Expiration 1:2.

Das Monitoring umfasste eine elektrokardiographische 3-Kanal-Ableitung, eine kontinuierliche Messung der peripheren Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ) mittels Pulsoxymetrie sowie Blutdruckmessung mittels eines Katheters in der Arteria radialis. Zur Volumentherapie und für die Gabe von Medikamenten erhielten alle Patienten einen zentralen Venenkatheter. Patienten mit verminderter linksventrikulärer Pumpfunktion erhielten zusätzlich einen Pulmonalarterien-Katheter zur kontinuierlichen Erfassung des pulmonal arteriellen Drucks, der gemischt-venösen Blutsauerstoffsättigung ( $\text{SvO}_2$ ) sowie zur semikontinuierlichen Messung des Herzminutenvolumens (Vigilance, Edward Lifesciences, Irvine, USA).

## 2.2 EKZ-Anordnung und Einbindung von Leukozytenfiltern

Der Aufbau der Herz-Lungen-Maschine war für beide Probandengruppen bis auf die Leukozytenfilter in der LFG identisch. Sie umfasste

- eine Stöckert S3 Maschine (Sorin, Sallugia, Italien) mit Rollerpumpen
- ein Schlauch-Set mit Oxygenator und Wärmetauscher (entweder Monolite, Sorin, Sallugia, Italien, oder Hilite, Medos, Stolberg, Deutschland)
- Kanülen
  - arteriell: Sams-Soft-Flow-Kanülen (Terumo Europe, Leuven, Belgien)
  - venös: 36/51-Fr 2-Stufen-Kanülen oder 90° gebogene 26 und 32 Fr Kanülen zur selektiven Kanülierung der beiden Hohlvenen (Jostra, Maquet, Rastatt, Deutschland)

Der Ablauf einer Operation unter Einsatz der HLM verlief – nach eventuell vorgeschalteten Operationsschritten wie Gewinnung von Bypassmaterial – standardisiert wie folgt:

- Einmalgabe von 300 I.E.  $\text{kg}^{-1}$  Heparin i.v. (Soll: aktivierte Gerinnungszeit ACT >400s; wird während der EKZ regelmäßig kontrolliert)
- Arterielle Kanülierung
- Venöse Kanülierung
- Beginn der EKZ, Soll-Parameter:
  - Körpertemperatur 32°C (in Einzelfällen auch niedriger),
  - Systemarterieller Mitteldruck 60-70mmHg
  - HLM-Fluss 2,0 – 2,5l/min/m<sup>2</sup>
- Abklemmen der Aorta (d.h. Aufhebung der Durchblutung des Herzens): „Aorta zu“
- Gabe von kalter Blutkardioplegie nach Buckberg und Wiederholung alle 20 Minuten bis zum Öffnen der Aortenklemme
- Operation am stillstehenden Herzen
- Öffnen der Aortenklemme (d.h. das Herz wird wieder mit Blut perfundiert): „Aorta auf“
- Reperfusion
- Schrittweise Beendigung der EKZ
- Dekanülierung
- Aufhebung der Antikoagulation mit Protamin (1:1 zu Heparin)

Standardmäßig war in der arteriellen Linie der EKZ, über die das mit Sauerstoff angereicherte Blut wieder in die Aorta und damit in den systemischen Kreislauf zurückgepumpt wurde, ein Filter installiert (X in Abb. 2.1), der Partikel von  $> 40\mu\text{m}$  zurückhalten sollte. In der KG wurde dieser Filter belassen, in der LFG wurde dieser Partikelfilter gegen einen LeukoGuard® LGB Arterial Line Leukocyte Reduction Filter (Pall, NY, USA) ausgetauscht.

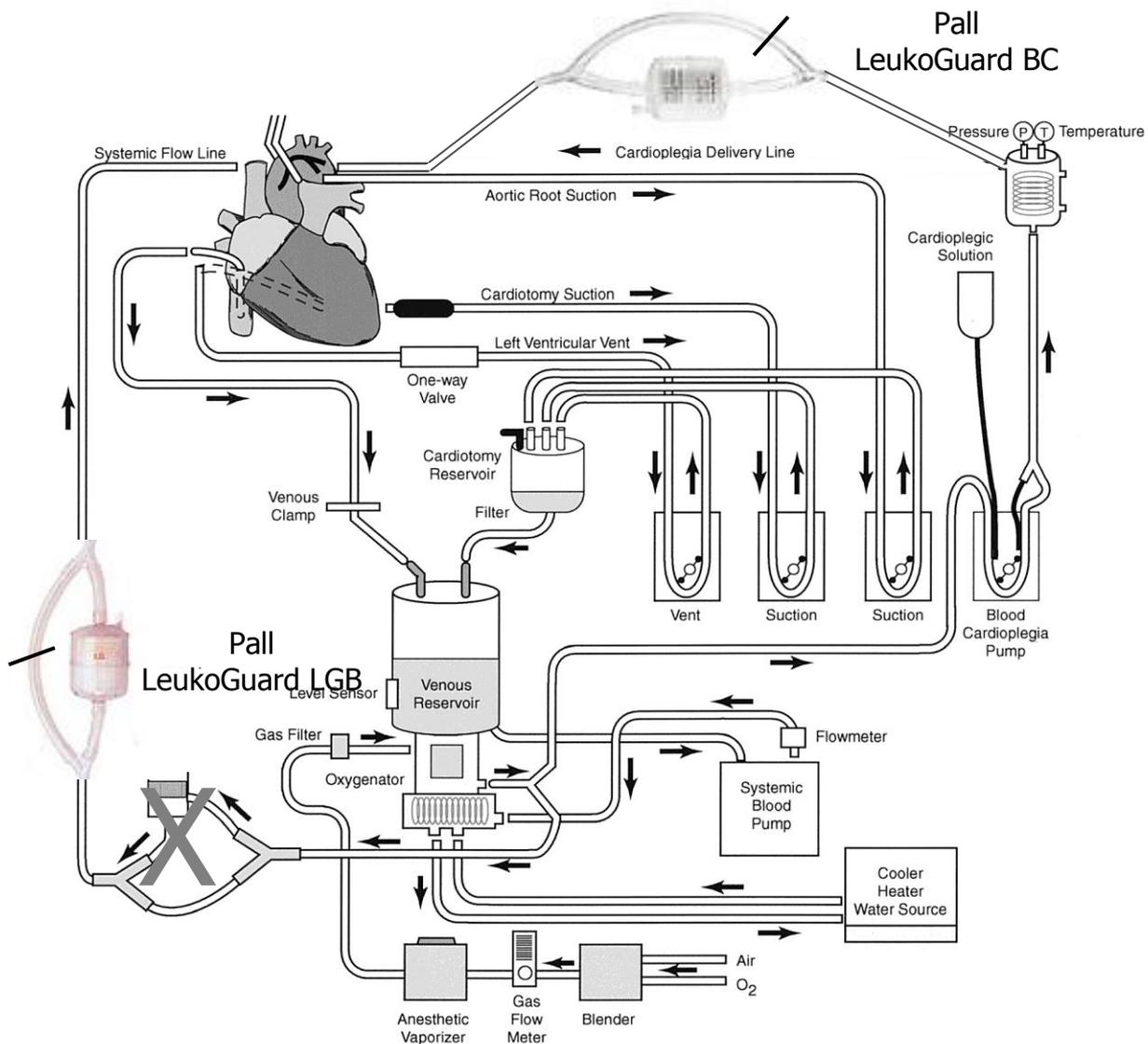


Abb. 2.1 EKZ (Extrakorporale Zirkulation) mit Leukozytenfilter

Wie Abb. 1.1, jedoch Ersatz des Filters X durch einen Leukozytenfilter sowie Einbau eines Leukozytenfilters in die Kardioplegie-Linie  
 [modifiziert nach: Hessel EA, et al. Cardiac Surgery in the Adult, Chapter 11A. 2003;315-37]

Im Falle der LFG wurde zusätzlich ein zweiter Filter installiert, und zwar in die Kardioplegielinie (LeukoGuard® BC Blood Cardioplegia Filter, Pall, NY). Mit Hilfe dieses Filters wurde die Blutkardioplegie-Lösung nach Buckberg von Leukozyten depletiert. Bei der Blutkardioplegie nach Buckberg handelt es sich um eine Mischung aus Blut und einer hyperkaliämischen kristalloiden Lösung im Verhältnis 4:1 mit einer Temperatur von ~10°C. Diese Mischung wird nach Abklemmen der Aorta über zwei miteinander gekoppelte Rollerpumpen zur Induktion des Herzstillstandes in die Aortenwurzel (bzw. je nach Operation direkt in die Koronarostien) appliziert, was zur Aufrechterhaltung des Herzstillstandes etwa alle 20 Minuten wiederholt wird. (Strenggenommen handelt es sich um zwei verschiedene Lösungen: Lösung A zur Induktion des Herzstillstands; Lösung B zur Aufrechterhaltung des Herzstillstands. Das Mischungsverhältnis mit Blut bleibt gleich.) Blutkardioplegie nach Buckberg kam in beiden Gruppen zur Anwendung, in der KG allerdings ohne Filter in der Kardioplegie-Linie. Die LF begann zum Zeitpunkt des Starts der EKZ und wurde bis zu deren Beendigung durchgeführt. Eventuell vorhandenes Restblut aus der EKZ wurde nach der Dekanülierung mit Hilfe eines konventionellen Transfusionsbestecks verabreicht.

### 2.3 Postoperative Nachsorge

Nach erfolgter Operation wurden alle Patienten zur intensivmedizinischen Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Das gesamte Personal der Intensivstation war über den Einsatz der Leukozytenfilter nicht informiert.

Die Patienten wurden mit einem biphasischen Beatmungsgerät so lange wie klinisch erforderlich mechanisch beatmet. Der Druck wurde für ein Beatmungsvolumen von 8-10ml (kg Körpergewicht)<sup>-1</sup> und positivem end-expiratorischem Druck (PEEP) von 7mbar justiert. Die Patienten wurden mit kontinuierlicher Infusion von Propofol und intermittierender Zugabe von Piritramid- oder Pethidin-Boli analgosediert.

Die Extubation erfolgte sobald die Patienten über 30min hämodynamisch stabil waren, ihre Körpertemperatur >36°C betrug, sie unter druckunterstützter Beatmung spontan atmeten (Druck  $\leq 10 - 12$ mbar und  $> \text{PEEP}$ , Atemzugvolumen  $\geq 5$ ml kg<sup>-1</sup>, Atemfrequenz  $\leq 25$ min<sup>-1</sup>), adäquate Blutgaswerte erreichten ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Inspirationsdruck)  $> 150$ mmHg,  $\text{pCO}_2$  (Kohlendioxidpartialdruck)  $< 45$ mmHg) und sich kooperativ zeigten.

Der zentrale Venendruck wurde zwischen 8 und 12mmHg gehalten. Zur entsprechenden Volumensubstitution wurde, wenn erforderlich, eine Ringerlaktatlösung verwendet. Der Hämatokritwert wurde durch Transfusion von Erythrozytenkonzentrate über 0,27 gehalten.

Dobutamin wurde als „first-line“-Medikation verabreicht, wenn das Herzzeitvolumen  $< 2.5$ lmin<sup>-1</sup>m<sup>-2</sup> war. Noradrenalin wurde gegeben, wenn der arterielle Mitteldruck  $< 65$ mmHg bei einem Herzminutenvolumen  $> 2.5$ lmin<sup>-1</sup>m<sup>-2</sup> war. Vasodilatoren (Urapidil, Natrium-Nitroprussid) wurden verwendet, sofern der arterielle Mitteldruck über 90mmHg lag.

## 2.4 Datenerfassung

Die Periode, in der die Leukozytenfilter verwendet wurden, konnte anhand der Aufzeichnungen der Kardiotechniker identifiziert werden.

In der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie werden die demographischen Daten aller Patienten und Daten zum perioperativen Verlauf von eigens dafür geschulten Medizinischen Dokumentarinnen anhand der Patientenakte erfasst und elektronisch in einer Datenbank gespeichert. Die Eingaben in diese elektronische Datenbank erfolgen während des Klinikaufenthalts und der vorgeschriebenen 30-Tage-Überwachungsperiode unter Einhaltung der Vorgaben der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS, Düsseldorf), also routinemäßig und unabhängig von der Studie.

Für die vorliegende Dissertation sind die demographischen Daten beider Patientengruppen und die Daten zum perioperativen Verlauf aus der beschriebenen BQS Datenbank abgerufen worden. Nur bei Unklarheiten ist die Patientenakte zur Aufklärung hinzugezogen worden.

Perioperative Laborwerte waren nicht in der BQS Datenbank gespeichert. Ihre Erfassung ist im Rahmen dieses Promotionsvorhabens durch Auslesen der auf dem Server des Zentrallabors gespeicherten Daten und Aufzeichnen in Form von Excel-Tabellen erfolgt. Werte über Leukozytenanzahl, Creatinkinase (CK), Creatin-Kinase-Myocardial-Band (CKMB) und C-reaktives Protein (CRP) sind abgerufen worden, um den Einfluss der LF auf die Leukozytenanzahl, die Myokardprotektion und die Aktivierung von Entzündungsparametern untersuchen zu können.

Der Zeitpunkt der Messungen  $t_M$  im Verhältnis zur Operation berechnet sich zu:

$$t_M = [\text{Laborauftragsdatum} + \text{Laborauftragsuhrzeit}] - [\text{Operationsdatum} + \text{Uhrzeit „Aorta auf“}]$$

Da der Zeitpunkt „Aorta auf“ in vielen Fällen nicht mit der exakten Zeit gespeichert worden war, wird dieser Zeitpunkt wie folgt aus den Daten der Kardiotechniker berechnet:

$$\text{Uhrzeit „Aorta auf“} = [\text{Perfusionsdauer} - \text{Reperfusiondauer}] + \text{Uhrzeit des „EKZ-Beginns“}.$$

Der Bezugszeitpunkt „Aorta auf“, der vor dem eigentlichen Ende der EKZ liegt, wird gewählt, weil ab diesem Zeitpunkt eine Filtration nur noch über den systemischen

Leukozytenfilter, nicht aber über die Kardioplegielinie erfolgte. Keiner der gespeicherten Laborwerte fiel in die Reperfusionphase.

In den 20 Fällen, bei denen der „Aorta auf“- Zeitpunkt nicht angegeben war, ist dieser auf 12:00h festgelegt worden. Für die Auswertung herangezogen werden die Werte zwischen -1 Tag und +4 Tage um den Zeitpunkt Null = „Aorta auf“. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, sind die Häufigkeiten der Blutentnahmen und -untersuchungen je Patient und Tag verschieden und die Erhebungszeitpunkte nicht äquidistant (Abb. 2.2).

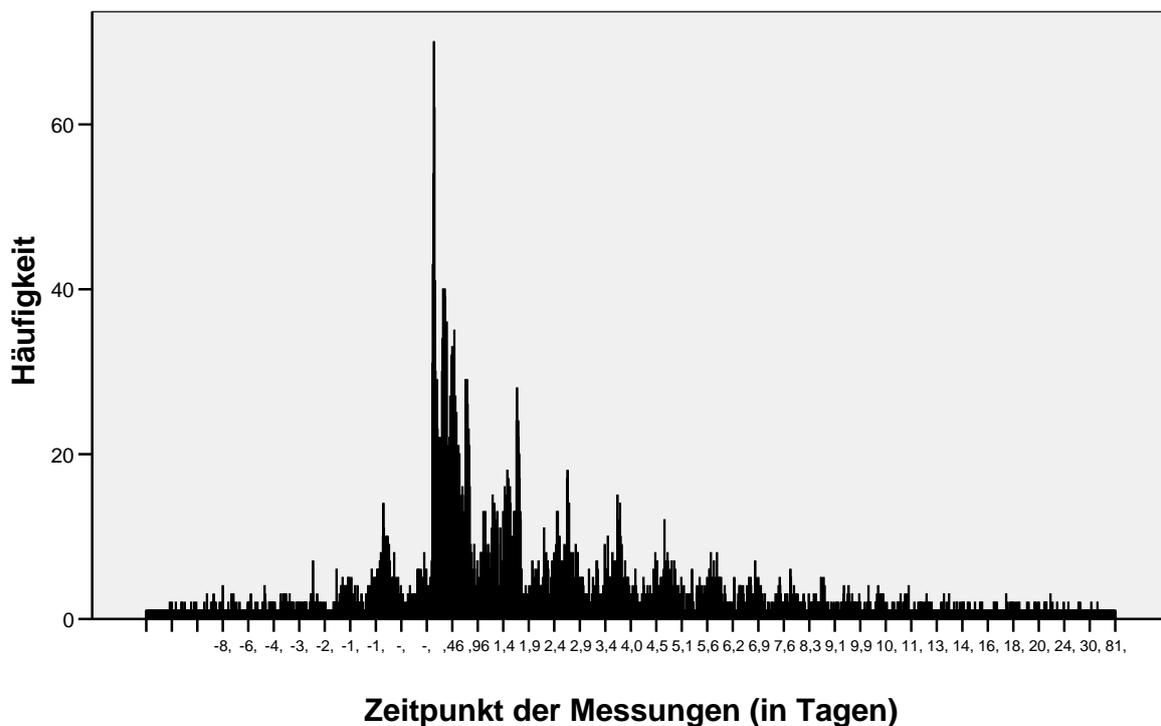


Abb. 2.2 Häufigkeitsverteilung der Messungen

Die Anzahl der Messungen ist am Tag der Operation (Op-Tag) am größten und sinkt danach. Die Werte außerhalb des Zeitraums -1 und +4 Tage wurden für die Analyse im Regelfall nicht herangezogen und sind durch einzelne Patienten mit sehr langer stationärer Behandlung vor und/oder nach der Operation bedingt.

---

Um der unterschiedlichen Übernahmezeit auf die Intensivstation Rechnung zu tragen, sind die postoperativen Tage vom Zeitpunkt Null = „Aorta auf“ in 24-Stunden-Intervalle eingeteilt worden, die damit nicht Kalendertagen entsprechen.

---

Tab. 2.1 Zeitintervalle der Erfassung der Blutindikatorwerte

Zeitintervall	Messwerte
präOp	vor Aorta auf
OP-Tag	0h* bis 23,99h nach Aorta auf
postOp T1	24h bis 47,99h nach Aorta auf
postOp T2	48h bis 71,99h nach Aorta auf
postOp T3	72h bis 96h nach Aorta auf

\*h = Stunden

---

Die statistische Auswertung ist mit den Mittelwerten der Parameterwerte je Patient und Zeitintervall vorgenommen worden, um den Einfluss der unterschiedlichen Anzahl der Untersuchungen pro Patient zu eliminieren.

## 2.5 Statistik

Kategoriale Daten sind als absolute Zahlen und relative Häufigkeiten dargestellt; metrische Daten als arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung (im Fall von annähernd normal verteilten Daten) bzw. als Median mit Minimum und Maximum.

Der Vergleich der Häufigkeiten von kategorialen Merkmalen in beiden Patientengruppen erfolgt mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. Fisher.

Unterschiede in der Verteilung metrischer Daten zwischen den Gruppen sind mittels Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben untersucht worden.

Ein Unterschied zwischen den Messwerten / Merkmalen der zu vergleichenden Gruppen wird bei einem Wahrscheinlichkeitswert  $p < 0,05$  als statistisch signifikant betrachtet. Multiple Vergleiche werden mittels Bonferoni-Methode korrigiert.

Alle Analysen sind mit der Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Ausgabe 17 durchgeführt worden.

### 3 Ergebnisse

In beiden Probandengruppen sind je 185 männliche und je 81 weibliche Patienten behandelt worden. Das durchschnittliche Alter der Probanden beträgt 66 Jahre. Der Median liegt bei 68 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 20 Jahre alt, der älteste Patient 89.

Aus den Darstellungen in Abbildung 3.1 wird ersichtlich, dass sich die Häufigkeitsverteilungen sowohl des Geschlechts als auch des Alters zwischen den Gruppen nicht wesentlich unterscheiden. Es wird aber auch deutlich, dass bereits die Verteilungen dieser beiden einfachen Variablen von der Normalverteilungsform (Gaußsche Glockenkurve: durchgezogene Linie) abweichen. Hieraus resultiert die prinzipielle Entscheidung zur statistischen Auswertung mit nicht-parametrischen Prüfverfahren.

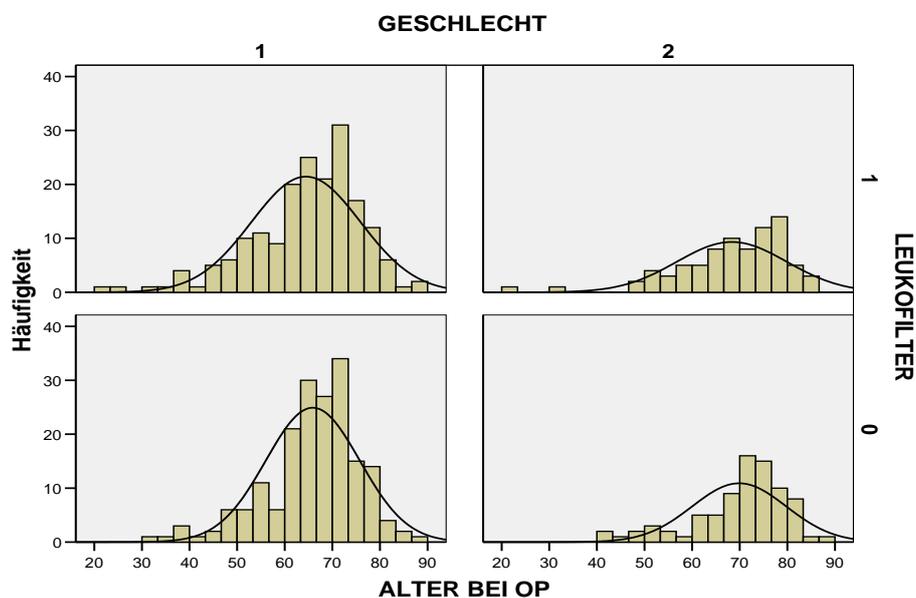


Abb. 3.1 Häufigkeitsverteilungen des Studienkollektivs nach Geschlecht (1=männlich, 2=weiblich), Alter und Gruppenzugehörigkeit (0=Kontrollgruppe, 1=Leukozytenfiltergruppe)  
Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor (Alter  $p=0,25$ ; Geschlecht  $p=1,00$ ).

### 3.1 Vergleich demographischer und klinischer Charakteristika

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten beider Studiengruppen sowie die resultierenden p-Werte der Vergleichstests sind in Tab. 3.1 zusammengefasst.

Tab. 3.1 Demographische und klinische Charakteristika der KG und LFG, p-Werte

Charakteristika	KG Anzahl Patienten* 266 (100%)	LFG Anzahl Patienten* 266 (100%)	p-Wert
Männlich / weiblich	185 (70%) / 81 (30%)	185 (70%) / 81 (30%)	1,00
Alter (Jahre)	66 ± 11	70 ± 11	0,25
Größe (cm)	171 ± 9	172 ± 9	0,53
Gewicht (kg)	81 ± 15	83 ± 15	0,19
LVEF <30%	11 (4%)	12 (5%)	0,63
30-50%	54 (20%)	48 (18%)	
>50%	200 (76%)	206 (77%)	
LVEDP (mmHg)	19 ± 10	19 ± 9	0,57
Kreatinin (µmol/l)	105±68	103±63	0,84
Arterieller Hypertonus	236 (89%)	236 (89%)	0,83
Sinusrhythmus	229 (86%)	219 (82%)	0,19
Diabetes mellitus	79 (30%)	81 (30%)	0,85
COPD	33 (12%)	37 (14%)	0,52
Nikotinabusus	136 (51%)	153 (58%)	0,66
Vorausgegangene Herz-Op	32 (12%)	20 (8%)	0,11
Notfall-Operation	44 (17%)	31 (12%)	0,14

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck;  
\*sofern nicht anders deklariert

Es ist ein weites Spektrum an operativen Maßnahmen mit vergleichbarer Häufigkeit auch hinsichtlich der Frequenz von Re- und Notfalloperationen zum Einsatz gekommen.

Es werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

### 3.2 Vergleich intraoperativer Charakteristika

In Tab. 3.2 sind die erfassten intraoperativen Charakteristika und die aus dem Vergleich der Gruppen folgenden p-Werte dargelegt.

Tab. 3.2 Intraoperative Charakteristika der KG und LFG; p-Werte

Intraoperative Charakteristika	KG Anzahl Patienten* 266 (100%)	LFG Anzahl Patienten* 266 (100%)	p-Wert
<u>Operationstyp</u>			
CABG	130 (49%)	126 (47%)	0,41
Ersatz/Rekonstruktion einer Herzklappe + CABG	25 (9%)	26 (10%)	
Ersatz/Rekonstruktion von $\geq 2$ Herzklappen + CABG	2 (1%)	3 (1%)	
Aortenklappenrekonstruktion/-ersatz (isoliert)	44 (17%)	39 (15%)	
Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz (isoliert)	12 (5%)	7 (3%)	
Ersatz/Rekonstruktion von $\geq 2$ Herzklappen	4 (2%)	7 (3%)	
Ersatz/Rekonstruktion der Aorta ascendens $\pm$ CABG	24 (9%)	25 (9%)	
Atriale Tumorsektion $\pm$ CABG	3 (1%)	6 (2%)	
Andere	22 (8%)	27 (10%)	
EKZ-Dauer (min)	116 $\pm$ 48	118 $\pm$ 53	0,90
XClamp (min)	91 $\pm$ 70	89 $\pm$ 44	0,79
<u>Transfusion</u>			
• Erythrozytenkonzentrate <sup>†</sup>	125 (47%)	117 (44%)	0,64
Anzahl: <sup>‡</sup> Median (Min-Max)	2 (1-16)	2 (1-20)	0,50
• Fresh Frozen Plasma <sup>†</sup>	34 (13%)	37 (14%)	0,71
Anzahl: <sup>‡</sup> Median (Min-Max)	4 (2-14)	4 (1-16)	0,77
• Thrombozytenkonzentrate <sup>†</sup>	29 (11%)	30 (11%)	1,00

CABG = Koronare Bypassoperation; EKZ = extrakorporale Zirkulation; XClamp = Aortenklammzeit, \*sofern nicht anders deklariert; <sup>†</sup> Häufigkeit von Patienten, die eine Transfusion erhalten haben; <sup>‡</sup> Anzahl von Transfusionen innerhalb der Gruppe von Patienten, die Transfusionen erhalten haben

Auch hinsichtlich der hier angegebenen intraoperativen Charakteristika besteht kein Unterschied zwischen KG und LFG.

### 3.3 Vergleich der Laborparameter

Die Anzahl der analysierten Messungen der Blutindikatoren je Gruppe (KG und LFG) und Zeitintervall sind in Tab. 3.3 angegeben. Es liegt jeweils eine vergleichbare Anzahl von Messungen zur Analyse vor.

Tab. 3.3 Anzahl der Messungen der Laborparameter je Zeitintervall in der KG und LFG, p-Werte

Zeitintervall	Laborparameter	KG	LFG
präOP	LEUKO	512	534
	CRP	435	454
	CK	505	514
	CKMB	490	502
Op-Tag	LEUKO	622	620
	CRP	125	98
	CK	930	942
	CKMB	930	942
postOp T1	LEUKO	299	302
	CRP	244	258
	CK	440	418
	CKMB	441	417
postOp T2	LEUKO	200	208
	CRP	175	185
	CK	259	252
	CKMB	258	248
postOp T3	LEUKO	171	164
	CRP	150	146
	CK	201	170
	CKMB	200	169

Der Vergleich der Mittelwerte der Laborparameter zwischen der KG und der LFG in Abhängigkeit der Zeitintervalle ist mittels Box-Whisker-Plots in den Abb. 3.2-3.5 illustriert. Insgesamt läßt sich für keinen der untersuchten Parameter zu keinem Zeitraum ein signifikanter Gruppenunterschied feststellen. Erwähnenswert ist, dass präoperativ die Leukozytenanzahl in der LFG zu niedrigen Werten ( $7961 \pm 2415$  vs.  $8444 \pm 2951$ ,  $p=0,05$ ) tendiert. Dies findet sich in allen anderen Zeitintervallen nicht wieder (p-Werte stets  $>0,18$ ).

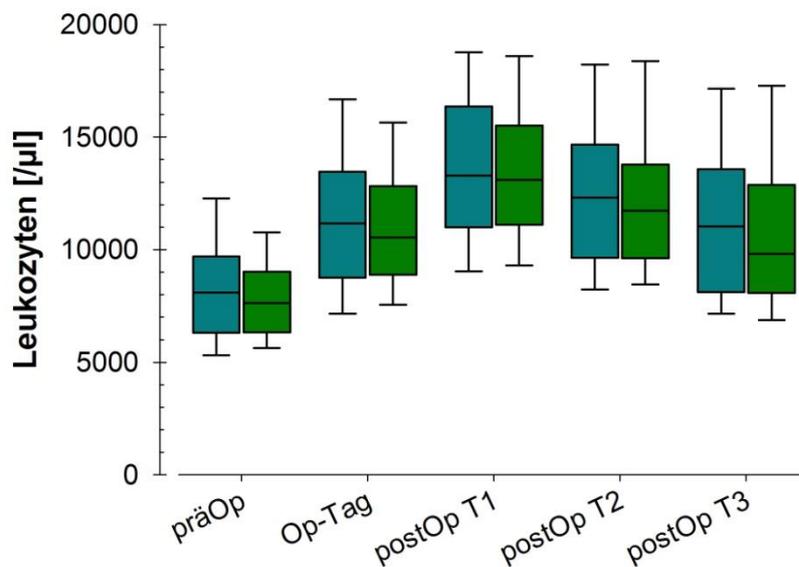


Abb. 3.2 Leukozytenanzahl in Abhängigkeit der Zeitintervalle  
 blau = KG, grün = LFG; Innere Linie: Median, Grenzen der Box: 1.bzw.3. Quartil  
 Außengrenzen: 1.bzw. 9. Perzentil  
 Präoperativ (präOp) tendiert die Leukozytenanzahl in der KG zu höheren Werten,  
 $p=0,05$ . Zu allen späteren Zeitpunkten war keine derartige Tendenz zu beobachten,  
 $p=0,22$  (OP),  $p=0,41$  (postOP1),  $p=0,46$  (postOP2) und  $p=0,19$  (postOP3).

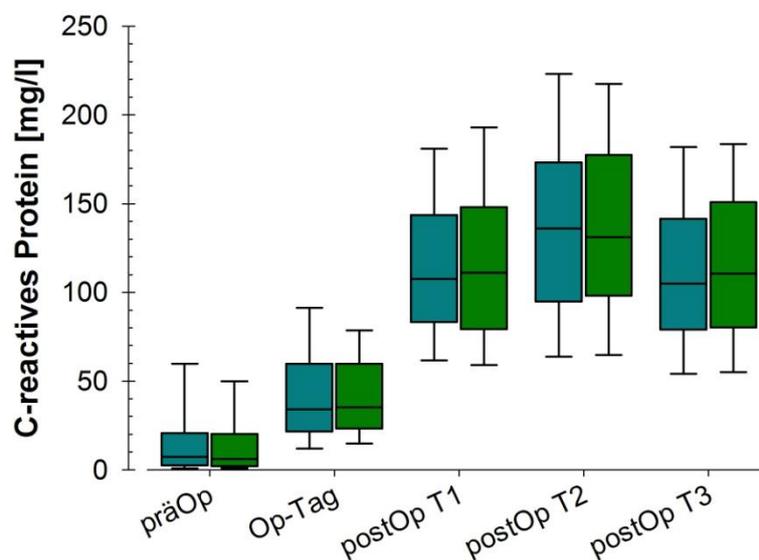


Abb. 3.3 CRP (C-reaktives Protein) in Abhängigkeit der Zeitintervalle  
 blau = KG, grün = LFG Innere Linie: Median, Grenzen der Box: 1.bzw.3. Quartil,  
 Außengrenzen: 1.bzw. 9. Perzentil.  
 Kein signifikanter Unterschied zwischen KG und LFG.

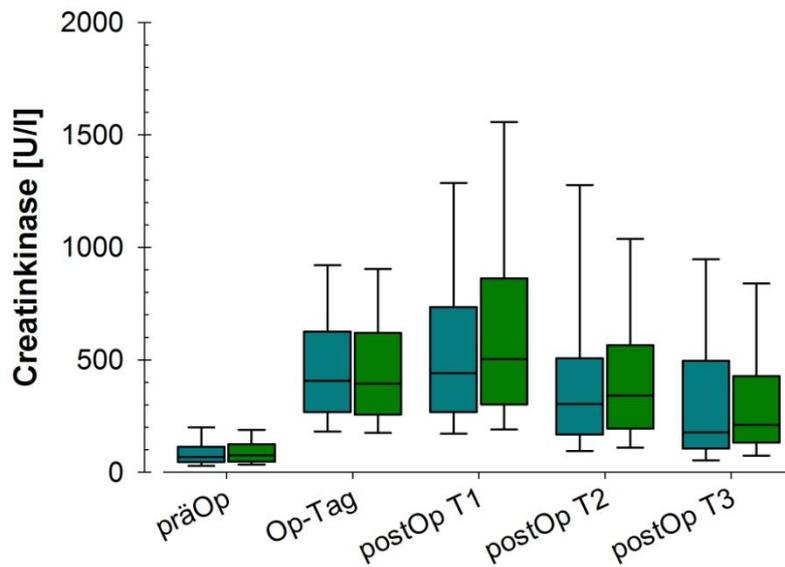


Abb. 3.4 Creatinkinase in Abhängigkeit der Zeitintervalle  
blau = KG, grün = LFG; Innere Linie: Median, Grenzen der Box: 1.bzw.3. Quartil  
Außengrenzen: 1.bzw. 9. Perzentil  
Kein signifikanter Unterschied zwischen KG und LFG.

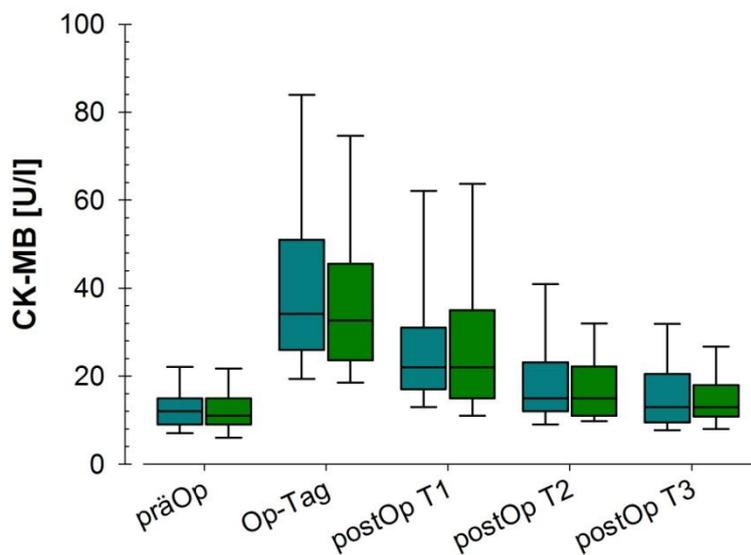


Abb. 3.5 Creatinkinase Myokardial-Band in Abhängigkeit der Zeitintervalle  
blau = KG, grün = LFG; Innere Linie: Median, Grenzen der Box: 1.bzw.3. Quartil  
Außengrenzen: 1.bzw. 9. Perzentil.  
Kein signifikanter Unterschied zwischen KG und LFG.

Ergänzend wird der Einfluss der EKZ-Dauer auf die Leukozytenanzahl untersucht. Hintergrund ist, dass die LF so lange durchgeführt wurde, wie die HLM lief, und es Berichte gibt, dass die Leukozytenfilter mit der Zeit ihre Filtrationsfähigkeit verlieren [29-31]. Für diese Analyse werden die Patientenkollektive der LFG und der KG anhand der EKZ-Dauer in Quartile unterteilt. Anschließend werden die Leukozytenwerte beider Gruppen des Quartils mit der kürzesten (Op-Tag: LFG  $\leq$  80min; KG  $\leq$  84min) und des Quartils mit der längsten EKZ-Dauer (Op-Tag: LFG  $>$  174min; KG  $>$  135min) für die verschiedenen Zeitintervalle (Op-Tag bis postOp T3) statistisch verglichen. Die resultierenden p-Werte liegen zwischen 0,21 und 0,93 und belegen, dass keine signifikanten Unterschiede vorliegen.

### 3.4 Vergleich der Häufigkeiten von perioperativen Komplikationen

Im Folgenden werden die erfassten perioperativen Komplikationen und weitere Parameter im Vergleich der Gruppen statistisch analysiert. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.4 aufgelistet.

Tab. 3.4 Perioperative Mortalität und Morbiditäten, p-Werte

Perioperative Mortalität/Morbidität	KG	LFG	p-Wert
	Anzahl Patienten* 266 (100%)	Anzahl Patienten* 266 (100%)	
30-Tage Mortalität	3 (1,1%)	1 (0,4%)	0,37
Myokardinfarkt	3 (1,1%)	2 (0,8%)	0,25
akut behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz	20 (7,5%)	13 (4,9%)	0,19
Schlaganfall	7 (2,6%)	6 (2,3%)	0,99
Niereninsuffizienz	17 (6,4%)	19 (7,1%)	0,52
Extubation innerhalb von 12h postoperativ	159 (59,8%)	182 (68,4%)	<b>0,029</b>
Respiratorische Insuffizienz <sup>+</sup>	70 (26,9%)	52 (19,9%)	0,063
Reintubation	12 (4,5%)	11 (4,1%)	0,53
Pneumonie	25 (9,3%)	18 (6,8%)	0,41
gastrointestinale Infektionen	13 (4,9%)	8 (3,0%)	0,52
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)	5 (1,9%)	4 (1,5%)	0,52
Infektionen unklarer Genese	35 (13,2%)	24 (9,1%)	0,13
<u>postoperative Transfusion</u>			
• Erythrozytenkonzentrate <sup>†</sup>	101 (38%)	95 (36%)	0,38
Anzahl:‡: Median (min-max)	2 (1-51)	2 (1-19)	0,83
• Fresh Frozen Plasma <sup>†</sup>	54 (20%)	42 (16%)	0,37
Anzahl:‡: Median (min-max)	4 (1-16)	2 (1-24)	0,09
• Thrombozytenkonzentrate <sup>†</sup>	28 (11%)	21 (8%)	0,30

\*wenn nicht anders deklariert;

<sup>+</sup>Summenparameter: Vorliegende Pneumonie, Notwendigkeit nichtinvasiver Beatmung /  
Pleurapunktion / Reintubation;

<sup>†</sup> Häufigkeit von Patienten, die eine Transfusion erhalten haben;

<sup>‡</sup> Anzahl von Transfusionen innerhalb der Gruppe von Patienten, die Transfusionen erhalten haben

---

Hierbei zeigt sich, dass die 30-Tage Mortalität bei insgesamt niedrigen Werten (n=4 bzw. 0,8%) zwischen den Gruppen nicht signifikant differiert. Ebenso wird kein Unterschied zwischen den wesentlichen perioperativen Morbiditäten beobachtet.

Der Anteil der „innerhalb von zwölf Stunden extubierten Patienten“ ist signifikant höher in der LFG (68,4% vs. 59,8% in der KG,  $p=0,029$ ). Hingegen sind weder die Prävalenz der Pneumonie (6,8% vs. 9,3% in der KG,  $p=0,41$ ), noch die Notwendigkeit der Reintubation (4,1% vs. 4,5% in der KG,  $p=0,53$ ) signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Im Falle der „respiratorischen Insuffizienz“ (definiert als Pneumonie und/oder Notwendigkeit zur nichtinvasiven Beatmung, Pleurapunktion oder Reintubation) wird eine leichte Tendenz hinsichtlich der Verringerung der Prävalenz in der LFG ermittelt (19,9% vs. 26,9% in der KG,  $p=0,063$ ).

Da sich in der Literatur Hinweise für eine besondere Wirksamkeit der LF bei Patienten mit „chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ (COPD) finden, werden die pulmonalen Komplikationen zusätzlich nach präoperativem Vorliegen einer COPD stratifiziert, s. Tab. 3.5.

Der Anteil der Probanden, der „innerhalb von zwölf Stunden extubiert“ worden ist, ist in der LFG nur für diejenigen signifikant höher, bei denen präoperativ keine COPD vorlag ( $p=0,024$ ). Innerhalb der kleinen Gruppe der Patienten mit COPD lässt sich kein Unterschied zwischen LFG und KG aufzeigen ( $p=1,0$ ).

Der bei der Betrachtung aller Patienten, die „innerhalb von zwölf Stunden extubiert“ wurden, gefundene signifikant höhere Anteil an Patienten in der LFG, ist nach diesen Analysen also auf diejenigen Patienten zurückzuführen, bei denen präoperativ keine COPD diagnostiziert worden war.

Tab. 3.5 Anzahl der Fälle postoperativer pulmonaler Komplikationen  
in Abhängigkeit einer präoperativen COPD in der KG und LFG

	präOp COPD 0 = nein 1 = ja	KG Anzahl Patienten 265* (100%)	LFG Anzahl Patienten 266 (100%)	p-Wert
postOp	0	139 (52,5%)	159 (60,5% <sup>**</sup> )	<b>0,024</b>
Extubation ≤12h	1	20 (7,6%)	23 (8,7% <sup>**</sup> )	1,0
postOp	0	48 (18,1%)	31 (11,6%)	<b>0,048</b>
Atemtherapie <sup>+</sup> (nicht-/invasiv)	1	7 (2,6%)	9 (3,4%)	0,78
postOp	0	8 (3,0%)	9 (3,4%)	0,81
Reintubation	1	4 (1,5%)	2 (0,7%)	0,41
postOp	0	20 (7,6%)	14 (5,2%)	0,37
Pneumonie	1	5 (1,9%)	4 (1,5%)	0,73

\*Gesamtanzahl 265 anstelle von 266, da Patient ID 317 hinsichtlich präOp COPD nicht erfasst wurde.

\*\*Gesamtanzahl 263, da 3 Patienten (ID 149, 166, 227) hinsichtlich postOp Extubation nicht erfasst wurden.

<sup>+</sup>Summenparameter: forcierte Atemtherapie, Reintubation, Tracheotomie.

Entsprechendes gilt für den Parameter „Atemtherapie“. Die Analyse der Patientengruppe mit vorliegender präoperativer COPD ergibt keinen Unterschied zwischen LFG und KG ( $p=0,78$ ), während die der Gruppe ohne COPD einen signifikant erscheinenden p-Wert von  $p=0,048$  zwischen LG und KG aufweist. Dieser sollte jedoch wegen des Ergebnisses der Analyse der „respiratorischen Insuffizienz“ über alle Patienten ( $p=0,63$ ) nicht überbewertet werden.

Zwischen den Patienten der LFG und der KG aufgeteilt nach solchen mit und ohne präoperativer COPD ist weder für die Notwendigkeit einer „Reintubation“ ( $p=0,41$  bzw.  $p=0,81$ ) noch für die Prävalenz von „Pneumonien“ ( $p=0,73$  bzw.  $p=0,37$ ) ein Unterschied zu belegen.

Die propagierte höhere Wirksamkeit der LF bei Patienten mit präoperativer COPD kann aus diesen Daten nicht bestätigt werden.

## 4 Diskussion

Die der vorliegenden Dissertation zu Grunde liegenden Daten entstammen einer der bis heute umfangreichsten Studien zur Wirksamkeit der intraoperativen Leukozytenfiltration (LF). Sie sind bei erwachsenen Patienten ermittelt worden, die im Durchschnitt ein niedriges bis moderates Operationsrisiko aufwiesen. In dieser Konstellation kann kein klarer Vorteil der angewendeten Leukozytenfiltrationsstrategie beobachtet werden.

Die LF ist in die Herzchirurgie mit dem Ziel eingeführt worden, die perioperative Entzündungsreaktion zu verringern. Diese Strategie war die logische Konsequenz bereits lange bekannter Beobachtungen, dass nahezu alle Patienten nach Herzchirurgie mit HLM eine – teilweise exzessive – Entzündungsreaktion aufweisen. Diese führt bei den meisten Patienten zwar nicht zu schweren Organschäden, wird aber mit dem Auftreten von Komplikationen in Verbindung gebracht und bedarf dringend der Vermeidung, zumindest der Verminderung.

Da die Aktivierung aller körpereigenen Abwehrsysteme letztlich zur Aktivierung von Effektorzellen führt, ist es naheliegend, diese zu vermindern bzw. zu entfernen. Seit Ende der 1980'er Jahre wird dies u.a. durch den Einsatz von Leukozytenfiltern versucht. In experimentellen Studien mit Tieren, teilweise ex-vivo, hatte sich gezeigt, dass die LF die myokardiale und pulmonale Funktion verbessern kann [10-14]. In der Folge wurde die LF auch verstärkt bei herzchirurgischen Eingriffen am Menschen eingesetzt. Da sich inzwischen eine Vielzahl von Übersichtsartikeln und Meta-Analysen mit nahezu jedem Aspekt dieser klinischen Untersuchungen befasst haben, wird auf eine Würdigung einzelner dieser klinischen Untersuchungen in der Folge weitgehend verzichtet und der gegenwärtige Stellenwert der LF im Wesentlichen anhand von Übersichtsartikeln diskutiert.

Erwähnt werden müssen aber vorab die Studien von Patel und Sutton [15,16], bei denen es sich um die größten Studien zur klinischen Wirkung der LF handelt und die einen eindeutigen, positiven Effekt der LF auf einige klinische Parameter (Erhöhung von  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , Reduktion der Beatmungszeit, der Reintubationshäufigkeit und der Krankenhausliegedauer) zu belegen scheinen. Hierbei muss beachtet werden, dass die beiden Studien von derselben Arbeitsgruppe stammen und denselben Zeitraum abdecken, die Patientenkollektive aber dennoch um 200 Patienten differieren (700 [16] vs. 500 Patienten [15]). Zudem fehlen Angaben hinsichtlich der Mortalität, der Anordnung der LF, dem

Zeitpunkt der Messungen und der Datenerfassung. Mit dementsprechender Zurückhaltung sind aus unserer Sicht die positiven Ergebnisse dieser Studien zu bewerten.

In ihrer Analyse von 28 klinischen Studien aus den letzten drei Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts resümieren Whitaker et al [17] bereits 2001, dass aufgrund der Uneinheitlichkeit der Studien nur wenige Schlussfolgerungen möglich sind. Selbst wenn die Filter aktivierte Leukozyten entfernen können [18] und daher das Potential haben, inflammatorisch vermittelte Herz- und Lungenschäden zu verringern, werde die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (z.B. Enzyme und Cytokine) nicht verhindert. Daher folgern die Autoren, dass der Routineeinsatz von Leukozytenfilter bei diesem Stand der Erkenntnis nicht gerechtfertigt sei und dass randomisierte Studien von ausreichender Größe notwendig sind, um den Stellenwert der LF in der Herzchirurgie bestimmen zu können.

Bedauerlicherweise haben sich nur wenige klinisch tätige Wissenschaftler an diese Empfehlung gehalten. So ist zwar auch in den Folgejahren eine große Vielzahl von Studien zum Thema „Leukozytendepletion in der Herzchirurgie“ zu verzeichnen, die wenigsten Publikationen sind jedoch von ausreichender Größe oder beziehen sich auf klinisch relevante, gut definierte Endpunkte.

Die umfangreichste Übersichtsarbeit über den Effekt der LF in der Herzchirurgie haben Warren et al [19] im Jahr 2007 publiziert. Die Autoren identifizierten 63 Studien mit ihrer Ansicht nach ausreichenden Angaben für eine vergleichende Auflistung der Studiengruppen und der Resultate. Eine formale Meta-Analyse war wegen der stark differierenden Methoden und Endpunkte in den Studien jedoch nicht möglich.

Bei 34 Publikationen handelte es sich um klinische Studien, bei denen der Leukozytenfilter in den arteriellen oder venösen Schenkel der EKZ integriert war. Die Anzahl untersuchter Patienten lag in diesen Studien zwischen  $n=12$  und  $n=500$  (insg.  $n=2190$ ).

Das Autorenteam um Warren kommt zu folgenden Ergebnissen:

- Widersprüchliche Effekte auf die perioperative Leukozytenanzahl; wenn Reduktion, dann nur während der EKZ
- Geringer, falls überhaupt vorhandener Effekt auf die Freisetzung von Markern kardialer Verletzung (CK, Troponin)
- Kein Effekt auf die perioperative Mortalität

- 
- Kein Einfluss auf perioperative Arrhythmien oder die Asystolie-Rate; keine ausreichenden Angaben zur Herzfunktion
  - Kein Effekt auf die postoperative Lungenfunktion trotz kurzzeitig verbesserter Oxygenierung und verkürzter Beatmungsdauer
  - Kein Effekt auf die postoperative Nierenfunktion
  - Ein leichter Trend zur Verbesserung der neurologischen Funktionen
  - Kein eindeutiger Beleg für die Reduktion der stationären Aufenthaltsdauer, der Wundinfektion, der postoperativen Sepsis.

Bei 15 Publikationen handelte es sich um klinische Studien, bei denen der Leukozytenfilter nur in die Kardioplegie integriert war. Die Anzahl untersuchter Patienten lag in diesen Studien zwischen  $n=20$  und  $n=68$  (insg.  $n=677$ ).

Die Auswertung des Autorenteam um Warren ergibt folgende Ergebnisse:

- Kein Effekt auf die perioperative Mortalität
- Reduktion des Reperfusionsschadens auf zellulärer Ebene gemessen an der Freisetzung von Markern kardialer Verletzung; offenbar umso ausgeprägter je schwerer die vorbestehende linksventrikuläre Schädigung und je länger die Ischämiezeit
- Kein eindeutiger Einfluss auf die perioperative kardiale Funktion, inkl. Arrhythmien und Asystolie-Rate
- Kein Einfluss auf die pulmonale Funktion.

In den übrigen analysierten Publikationen wurden alternative Leukozytenfiltrationstrategien (veränderter Zeitpunkt der Filtration, veränderte Perfusionstemperatur, additiv gegebene Medikamente oder andere additive Maßnahmen) erprobt. Daher konnten diese Studien nicht untereinander oder mit den anderen verglichen werden.

Warren et al ziehen das Fazit, dass

- die meisten Studien zur LF nur klein und methodisch unzureichend sind,
- die überwiegende Mehrzahl der Studien keinen statistisch signifikanten Effekt der LF auf harte klinische Endpunkte findet,
- aus ihrer Sicht die LF für die tägliche Praxis nicht empfohlen werden kann,

- die LF bei Vorliegen bestimmter Vorerkrankungen potentiell vorteilhaft ist und sich die Forschung auf diese Gruppen konzentrieren sollte.

Im Erscheinungsjahr der Arbeit von Warren et al. [19] wurde auch ein Übersichtsbeitrag von unserer eigenen Arbeitsgruppe [20] publiziert. Wir haben die Literaturrecherche auf die Zeit nach der bereits erwähnten Übersichtsarbeit von Whitaker et al [17] beschränkt und konnten 22 in den Jahren 2002-2006 erschienene klinische Arbeiten anhand der Schlüsselworte „extracorporeal circulation, cardiopulmonary bypass, leukocyte filter, leukocyte-depletion, inflammatory response syndrome“ identifizieren und analysieren. Unsere Schlussfolgerung entspricht der von Warren et al [19]: Es lässt sich keine Empfehlung zur routinemäßigen der Verwendung der LF in der Erwachsenenherzchirurgie ableiten.

Die meisten der im genannten Zeitraum publizierten Studien waren zwar prospektiv und randomisiert, aber sehr klein (nur zwei mit Patientenzahl >100; 5 Studien mit Patienten pro Gruppe ≤10) und konzentrierten sich statt auf klinische Ergebnisse auf Laborparameter. Eine formelle statistische Analyse im Sinne einer Meta-Analyse war auch aus unserer Sicht wegen der großen Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich Studienpopulationen und Studienendpunkten nicht möglich.

Auch weitere im Zeitraum 2007-2011 erschienene Übersichtsartikel zur LF [21-26] oder zu Strategien, EKZ-assoziierte Lungenschäden zu vermeiden [27], kommen im Wesentlichen zu ähnlichen Einschätzungen hinsichtlich der Wirksamkeit der intraoperativen LF.

Immer wieder im Schriftgut hervorgehoben wird ein möglicherweise günstiger Effekt der LF an der EKZ auf die postoperative Lungenfunktion. Diesem Aspekt widmet sich ausführlich eine Meta-Analyse von Warren et al [21].

Basierend auf 21 Studien mit insg. 995 Patienten kommen sie zu folgendem Ergebnis. Die LF bewirkt:

- die Erhöhung des Verhältnisses von  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , jedoch nur innerhalb einer 12-stündigen postoperativen Zeitspanne,
- die Reduktion der postoperativen Beatmungsdauer, aber ohne Einfluss auf postoperative respiratorische Infektionen und die Dauer der intensivmedizinischen Überwachung bzw. des Klinikaufenthalts.

Diese Erkenntnisse lassen sich anhand der dieser Dissertation zu Grunde liegenden Studiendaten weder widerlegen noch bestätigen. Ein signifikanter Vorteil der LF ergibt sich aus unserer Analyse nur für den Anteil an Patienten, die postoperativ innerhalb von 12 Stunden extubiert wurden. Die Zeit bis zur Extubation ist jedoch von vielen Faktoren abhängig und sollte nicht als Beleg für eine bessere postoperative Lungenfunktion erachtet werden. Die eher relevanten Parameter "Prävalenz einer Pneumonie" und "Notwendigkeit einer Reintubation" sind zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Aber es deutet sich ein Trend zur niedrigeren Prävalenz des hier als „respiratorische Insuffizienz“ definierten Summenparameters (vorliegende Pneumonie, Notwendigkeit zur nichtinvasiven Beatmung / Pleurapunktion / Reintubation) an. Anspruchsvollere prä- oder postoperative Prüfmaße für die Lungenfunktion stehen aus unserer Studie nicht zur Verfügung, was dem retrospektiven Charakter der Studie geschuldet ist.

Erwähnenswert ist noch eine Übersichtsarbeit von Lim et al [25].

Die Autoren versuchen, den Effekt der LF im Verlauf der EKZ anhand von Risikokollektiven zu untersuchen. Dafür unterteilen sie die publizierten Studien in 3 Kollektive: 1) Koronarchirurgie bei Patienten ohne besondere Risikofaktoren, 2) Operationen an Herzklappen ( $\pm$  Koronarchirurgie) und 3) Hochrisiko-Eingriffe. Die Autoren analysieren dabei insgesamt 28 Studien aus den Jahren 1992-2005 und konkludieren, dass in den Gruppen 1) und 2) kein Vorteil der LF hinsichtlich biochemischer Marker oder klinischer Ergebnisse zu erwarten sei. In der Gruppe 3) sei überwiegend ein positiver Einfluss der LF festzustellen. Als Hochrisiko-Eingriffe im Sinne der Studie seien Eingriffe bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, mit reduzierter linksventrikulärer Funktion, im kardiogenen Schock, mit obstruktiver Lungenerkrankung, mit Xclamp-Zeiten von mehr als 120 Minuten, Notfall-Operationen, Herz-Transplantationen und Herz-Operationen bei Kindern zu verstehen. Die Autoren selbst räumen ein, dass wegen der geringen Anzahl von Studien (n=10) und darin untersuchter Patienten (zwischen n=20 und n=54, insg. n=318) in Gruppe 3) keine verlässlichen Aussagen möglich sind.

In der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie sind die Patienten nicht in verschiedene Risikogruppen stratifiziert worden. Prinzipiell wäre es möglich gewesen, eine Risikoeinschätzung z.B. anhand des EuroScores [28] vorzunehmen. Auf eine solche weitere explorative Analyse der Daten ist vor allem wegen der Größe des Kollektivs und der erfreulich geringen perioperativen Mortalität und Morbidität verzichtet worden.

Die aktuellste Übersichtsarbeit zum Thema LF an der EKZ stammt von Loberg et al. [26] und wurde Anfang 2011 publiziert. Deren Analyse stützt sich auf 9 Artikel, die zwischen 1999 und 2006 veröffentlicht wurden und über insg. 502 Patienten berichten. Die Autoren konkludieren, dass die LF nicht routinemäßig in der Herzchirurgie verwendet werden sollte.

Letztendlich ist hervorzuheben, dass alle Autoren zu dieser Schlussfolgerung kommen, wie auch wir anhand unserer Literaturanalyse und der eigenen, in dieser Promotionschrift analysierten Studie. Die Anzahl der Studien, die für die Auswertung herangezogen wurden, ist in allen erwähnten Übersichtsarbeiten völlig unterschiedlich und die Diversität der Originalarbeiten ist sehr groß.

Die von der Mehrheit der Autoren bemängelte eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist im Besonderen auf die Vielfalt der eingesetzten Filtrationstechniken und -strategien zurückzuführen. Wie bereits an der Übersichtsarbeit von Warren et al [19] diskutiert, unterscheiden sich diese durch

- die Position des Filters: arteriell, venös und/oder in der Kardioplegie-Linie,
- die Bauform und das Material des Filters,
- den zeitlichen Ablauf und die Dauer der Filtration während der Abklemmung der Aorta und/oder während der Reperfusion, intermittierend oder kontinuierlich,
- die Variation der Perfusionstemperatur (zwischen 28°C und 35°C).

Es erscheint fragwürdig, dass diese unterschiedlichen Perfusionsstrategien miteinander vergleichbar sind. Dies soll in den folgenden Absätzen erläutert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Kapazität der Leukozytenfilter begrenzt ist und von ihrer Größe, vom Volumendurchsatz und von der Menge der zu entfernenden Leukozyten abhängig ist [29-31]. Dies bedeutet, dass die Filterkapazität möglicherweise vor Ende der Filtrationsperiode erschöpft ist und daher nicht mehr alle aktivierten Leukozyten aus der Zirkulation entfernt werden können. Die Effektivität der Filtration müsste daher mit zunehmender Filtrationsdauer abnehmen. Falls mehrheitlich lange Filtrationsdauern vorliegen, kann dieses Phänomen theoretisch daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten der Nullhypothese – kein Unterschied zwischen den Gruppen – beigetragen.

Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Studie die Abhängigkeit der Filterleistung - gemessen an der Anzahl der Leukozyten im Blut - von der EKZ-Dauer (und damit von der Filtrationsdauer) untersucht. Es konnte kein Unterschied festgestellt werden, was - bei aller

Vorsicht - gegen einen Einfluss der Filtrationsdauer auf die Filtrationseffektivität in unserer Untersuchung spricht. Es ist jedoch zu beachten, dass die Effektivität der Filtration auf diese indirekte Art nur unzureichend zu erfassen ist und letztendlich zwei kleine Gruppen verglichen wurden. Eine Ausweitung des Vergleichs auf klinische Parameter ist nicht durchgeführt worden; zum einen wegen der kleinen Gruppen; zum anderen, da gerade in der Gruppe mit den längsten Perfusionszeiten Art und Umfang postoperativer Komplikationen von sehr vielen Faktoren abhängen (Notwendigkeit zu komplexen Eingriffen und höhere präoperative Ko-Morbidität bei komplexen kardialen Grunderkrankungen, möglicherweise Vorliegen von intraoperativen Problemen chirurgischer Natur).

Die Auswirkungen des zeitlichen Verlaufs der LF auf ihre Effektivität müssen nach wie vor als umstritten angesehen werden.

So berichten Guanaydin et al [32] aus einer vier-Gruppen Studie mit jeweils 10 Patienten über eine signifikante Wirkung einer Zweiphasen-LF, bei der die Betriebsweise (kontinuierlich oder in Intervallen) sowie die Dauer der Filtration variiert wurden. Die Anzahl der Leukozyten und die Freisetzung von Zytokinen konnten in allen Fällen signifikant vermindert werden.

Hingegen führte die Erprobung dreier unterschiedlicher Startzeiten der LF im Verlauf der EKZ mit jeweils 20 Patienten von Scholz et al [33] in keinem Fall zu einer Absenkung der Aktivität der Neutrophilen, was die Autoren auf ihre Wirkung auch im adsorbierten Zustand im Filter zurückführten.

Bakhtiary et al [34] berichten aus ihrer Studie, die 50 Hochrisikoprobanden umfasste, dass im zeitlichen Verlauf der EKZ die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten - gemessen an Hand der laborchemisch ermittelten neutrophilen Elastase und Myeloperoxidase - in der LFG sogar anstieg.

Die EKZ wurde in unserer Studie bei einer Temperatur  $T < 32^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Der Großteil der hier angesprochenen Studien erfolgte bei Normothermie. Um dennoch auch den Einfluss der Temperatur auf die Wirkung der LF zu diskutieren, wird auf die Studie von Alexiou et al [35] zurückgegriffen. Bei einem insg. 80 Patienten umfassenden und auf vier Gruppen aufgeteilten Kollektiv berichten diese Autoren zwar über eine bessere Filterwirkung bei der höheren Temperatur ( $35^{\circ}\text{C}$ ) gegenüber der niedrigeren ( $28^{\circ}\text{C}$ ), aber die Reduzierung der

aktivieren Leukozyten ist Temperatur unabhängig. Auch bezüglich dieses Parameters ist anzumerken, dass die Datenlage unzureichend ist.

Zusammenfassend kann daher festgehalten werden, dass die LF heute weitgehend übereinstimmend nicht mehr als Methode angesehen wird, durch deren generellen Einsatz die perioperative Mortalität und Morbidität von herzchirurgischen Patienten gesenkt werden kann. Dies stimmt mit der von der eigenen Arbeitsgruppe durchgeführten Analyse [20] und auch mit den in unserer retrospektiven Studie gefundenen Ergebnissen überein.

Die Analysen verschiedenster Autoren zeigen auf, dass die Qualität vieler klinischer Studien zu gering gewesen ist und der Fokus vieler Studien zu sehr auf Laborparametern gelegen hat, als dass die zeitweise sehr euphorische Stimmung bezüglich des Einsatzes der LF- die maßgeblich auch zum kurzzeitigen Einsatz der Filter in Lübeck geführt hatte - gerechtfertigt gewesen war. Von vielen Autoren wird die LF jedoch weiterhin als wirksam bei bestimmten Risikokonstellationen angesehen, wobei zu betonen ist, dass die Datengrundlage diesbezüglich kaum besser ist.

Abschließend wird noch auf alternative Verfahren zur Eindämmung der inflammatorischen Antwort eingegangen.

Betrachtet man die an der Entzündungsreaktion beteiligten Moleküle und Stoffwechselreaktionen, so scheinen diese eine Vielfalt von pharmakologischen Interventionen zu ermöglichen, um ein SIRS zu verhindern oder abzuschwächen. Exemplarisch seien hier einige weit fortgeschrittene Alternativen diskutiert.

In mehreren Veröffentlichungen [36-39] wird über den Einsatz von Pexelizumab - einem monoklonalen Antikörper gegen den aktivierten Komplementfaktor C5 – als Hemmer des durch die Operation aktivierten Komplementsystems während der EKZ zur Reduzierung eines perioperativen Myokardinfarkts berichtet.

Die Wirksamkeit von Pexelizumab wurde in zwei internationalen multizentrischen Phase III klinischen Studien untersucht. In PRIMO-CABG-I [36] waren mehr als 3000 Patienten mit CABG +/- Klappen-Operation involviert, die mindestens einen klinischen Risikofaktor für erhöhte Sterblichkeit aufwiesen. Es wurde kein signifikanter Effekt auf den kombinierten Endpunkt von Myokardinfarkt und/oder Tod nach 30 Tagen bei den Patienten ohne Klappen-Operation (n=2746) gefunden.

Eine zweite, zuvor festgelegte Analyse zeigte jedoch bezüglich des genannten Endpunkts eine Verminderung durch Pexelizumab bei Einbeziehung aller Patienten (n=3099) in einer als besonders gefährdet angesehenen Untergruppe. Dies führte zu einer weiteren Studie, PRIMO-CABG II, in der 4254 Patienten mit CABG+/-Klappen-Operation, die mindestens zwei klinische Risikofaktoren für erhöhte Sterblichkeit aufwiesen, eingeschlossen waren [37]. Die Ergebnisse waren enttäuschend, da kein Effekt auf die genannten Endpunkte belegt werden konnte.

In weiteren nachträglichen Studien von Haverich et al [38] bei Patienten mit mehr als nur einem Risikofaktor und von Smith [39] bei Patienten mit längerer Abklemmzeit fand sich ebenfalls ein signifikanter Effekt von Pexelizumab. Alle diese Analysen sind aber mit Skepsis zu betrachten, da es sich um post-hoc Vergleiche bzw. um exploratorische Analysen handelt. Letztendlich ist bis heute nicht vollends klar, ob Pexelizumab einen vorteilhaften Effekt bei Herz-Operationen mit HLM besitzt oder nicht.

Das anti-fibrinolytisch wirkende Aprotinin wurde in der Herzchirurgie einige Jahre lang v. a. wegen des mit dem Einsatz einhergehenden verringerten Blutverlustes verwendet, obwohl es von Beginn an Zweifel an der Sicherheit der Substanz gab [40]. Die Vermutung, dass aufgrund einer gleichzeitigen Proteasen-inhibitorischen Wirkung Aprotinin eine vorteilhafte Wirkung auf die perioperative Entzündungsreaktion und die Sterblichkeit hat, bestätigte sich nicht. Seit 2006 häuften sich die Berichte über eine erhöhte Mortalität und Morbidität unter Aprotinin [41]. In einer prospektiven, multizentrischen Studie [42] an 2331 herzchirurgische Risikopatienten schien sich dies zu bestätigen, so dass diese abgebrochen wurde. Seitdem spielt Aprotinin aus Sicherheitsbedenken im klinischen Alltag heute keine Rolle mehr.

Die pharmakologische Intervention auf die Entzündungskaskade erfolgt auch in Form der Beschichtung der inneren Oberflächen der Perfusionssysteme. Berg [43] konnte in seiner Dissertation anhand eines Kreislaufmodells zeigen, dass antikörperbeschichtete Leukozytenfiltermembranen in der Lage sind, entsprechende Antigene herauszufiltern und damit zu inaktivieren. In der klinischen Anwendung erwiesen sich jedoch sowohl der Technik- als auch der Kostenaufwand für diese Methode als zu hoch.

Erfolgversprechender ist die Kombination von LF und Oberflächenmodifikation. Die Beschichtung der inneren Oberflächen der Perfusionsysteme mit Heparin bewirkt neben einem antikoagulatorischen Effekt auch die Hemmung der Komplementaktivierung und somit der Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren [44-48]. Hamada et al [46] berichten als klinische Folge der Kombination von LF und Heparin beschichteter Leitungen über eine verbesserte Atemleistung und Martens et al [47] über verminderte Koagulationsaktivität, geringeren Blutverlust und verminderter Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten.

Alternative Beschichtungen, die in Kombination mit der LF ähnlich gute Ergebnisse liefern wie die mit Heparin, sind die mit Poly-2-Methoxyethylacrylat [49, 50] sowie mit Phospholipiden [51] und Phosphorylcholin [52, 53]. Die beiden Letzteren bewirken eine signifikante Reduktion des SIRS in Form der verminderten Ausschüttung von Zytokinen, besonders des Tumornekrosefaktors (TNF $\alpha$ ), der verantwortlich ist für Apoptose, Zellproliferation /-differenzierung und die Ausschüttung weiterer Zytokine.

Während der alleinige Einsatz der LF trotz vielfältiger Ausführungsmöglichkeiten, wie oben diskutiert, keine wesentlichen Vorteile zu bieten scheint, kann ein Vorteil möglicherweise in Kombination mit der pharmakologischen Modifikationen der inneren Oberfläche der Perfusionsysteme der HLM erzielt werden. Es sei jedoch Skepsis angebracht, da die bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien relativ klein sind und sich wiederum hauptsächlich auf Laborparameter und nicht auf klinisch relevante Endpunkte beziehen. Zudem zeigen die Beispiele Pexelizumab und Aprotinin, dass Eingriffe in die Entzündungskaskade unerwartete und sogar ungewollte Ergebnisse zeigen können.

## 5 Einschränkungen der Studie

Den in dieser Arbeit erzielten Ergebnissen liegt eine retrospektive klinische Studie mit all ihren methodischen Einschränkungen zu Grunde. Obwohl durch das Studiendesign versucht worden ist, möglichst gut vergleichbare Gruppen zu bilden, können unerkannte Unterschiede zwischen den Gruppen oder in der Behandlung der Patienten aufgetreten sein und die Ergebnisse beeinflusst haben.

Die präoperativen Leukozytenwerte sind in der LFG tendenziell niedriger als in der KG. Diese Konstellation ist eine potentielle Limitation der Studie, denn wenn – wie erwartet – nach erfolgter Leukozytenfiltration (LF) niedrigere Leukozytenwerte vorgelegen hätten, hätte dies auf die präoperative Verteilung der Werte zurückgeführt werden können. Dass postoperativ keine signifikant unterschiedlichen Leukozytenwerte zwischen den Gruppen vorliegen, ist ein weiteres Indiz dafür, dass die LF in der gewählten Strategie (kontinuierliche Filtration plus Filtration der kardioplegischen Lösung) nicht effektiv gewesen ist.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die eingesetzten Filter hinsichtlich der Effektivität der Filtration nicht direkt untersucht wurden. Ferner wurden weder die Leukozytenwerte zu festgeschriebenen postoperativen Zeiten bestimmt – was die Vergleichbarkeit der gemessenen Werte einschränkt –, noch wurden spezifische Marker der Leukozytenaktivierung im Blut der Patienten untersucht. Hingegen können der Umfang der Studie und der Umstand, dass sie den Routinebetrieb bei verschiedenen Operationsindikationen abbildet, als Stärke gewertet werden.

## **6 Schlussfolgerung**

Die hier vorgestellte retrospektive klinische Studie mit 532 erwachsenen Patienten belegt in Übereinstimmung mit dem Großteil der wissenschaftlichen Literatur keinen signifikanten klinischen Vorteil durch die routinemäßige intraoperative Leukozytendepletion mittels kontinuierlicher Filtration und zusätzlicher Filtration in der Kardioplegie-Linie.

Ein Effekt bei selektierten Patienten mit besonderem Risiko oder bei Verwendung einer anderen Filtrationsstrategie kann nicht ausgeschlossen werden.

## 7 Zusammenfassung

Operationen am offenen Herzen erfordern den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Bei der extrakorporalen Zirkulation des heparinisierten Blutes in den Schläuchen und auf den Oxygenatoroberflächen der HLM kommt es zur Aktivierung von Entzündungskaskaden, was mit dem Auftreten von perioperativen Komplikationen bis hin zum Tod in Verbindung gebracht wird. Ein Ansatz zur Unterbindung der potentiell komplikationsträchtigen Aktivierung des Immunsystems ist die Leukozytendepletion durch Filtration.

Im Jahre 2005 sind an der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, 266 Patienten mit Leukozytenfilteranwendung operiert worden. Ein Leukozytenfilter wurde in die arterielle Linie der HLM integriert und war während der gesamten Perfusion aktiv; ein weiterer Filter befand sich in der Kardioplegielinie. Der Einsatz der Leukozytenfilter erfolgte zeitlich begrenzt bei allen Patienten und wurde aus Gründen, die nichts mit der Effektivität der Filter zu tun hatten, beendet. Eine Kontrollgruppe von identischer Größe wurde aus denjenigen Patienten gebildet, die unmittelbar vor und nach diesem Zeitraum operiert wurden. Die Ergebnisse sind im Rahmen der vorliegenden Promotionsschrift retrospektiv ausgewertet worden.

Peri- und postoperativ sind Blutproben der Patienten auf die Indikatoren Leukozytenanzahl und CRP-Wert als Entzündungsmarker sowie auf CK-MB bzw. CK als Marker für Herzmuskelschäden, bzw. allgemeine Muskelschäden untersucht worden. Ferner sind demographische und intraoperative Charakteristika sowie die Häufigkeit auftretender Komplikationen erfasst und analysiert worden.

Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist es,

- durch Vergleich der Blutindikatorwerte einen Eindruck von dem Einfluss der Leukozytenfiltration auf den Verlauf der Entzündungswerte und auf die intraoperative Myokardprotektion zu gewinnen,
- mittels Vergleich der perioperativen Komplikationen zwischen den beiden Probandengruppen (mit und ohne Leukozytenfilter) den Einfluss der Leukozytenfiltration auf die klinischen Ergebnisse zu evaluieren.

In beiden Gruppen wurden vornehmlich (70%) männliche Patienten mit mittlerem bis niedrigem perioperativen Risiko untersucht, die sich einem breiten Spektrum von Herzoperationen unterziehen mussten. Es gab keine signifikanten prä- und intraoperativen Unterschiede zwischen den Gruppen, aber die Anzahl der Leukozyten war präoperativ in der Filtrationsgruppe tendenziell niedriger ( $7961 \pm 2415/\text{nl}$  vs  $8444 \pm 2951/\text{nl}$ ,  $p=0,050$ ). Trotz dieses angedeuteten präoperativen Unterschieds war im postoperativen Verlauf kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Leukozytenanzahl und der anderen untersuchten Blutparameter zwischen der LFG und der KG zu verzeichnen.

Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der perioperativen Mortalität (Kontrollgruppe: 1,1% vs. Leukozytenfiltergruppe: 0,4%,  $p=0,37$ ) und der wichtigsten Komplikationen. In der Leukozytenfiltergruppe wurden signifikant mehr Patienten während der ersten 12 postoperativen Stunden extubiert (68% vs 60%,  $p=0,029$ ). Ferner ließ sich ein Trend zu geringerer Prävalenz der respiratorischen Insuffizienz (definiert als Pneumonie und/oder Notwendigkeit zur nichtinvasiven Beatmung, Pleurapunktion oder Reintubation) erkennen (20% vs. 27% in der Kontrollgruppe,  $p=0,063$ ). Die Stratifizierung dieser Parameter nach präoperativem Vorliegen einer „chronisch obstruktiven Lungenerkrankung“ (COPD) bestätigte die Vermutung einer höheren Wirksamkeit der LF für diese Subgruppe von Patienten nicht.

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung kein Vorteil der angewendeten Leukozytenfiltrationsstrategie (kontinuierliche Filtration in der arteriellen und der kardioplegischen Linie) in dem untersuchten Patientenkollektiv (mittleres bis niedriges perioperatives Risiko) entdeckt werden. Diese Resultate decken sich mit den Schlussfolgerungen der meisten erschienenen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema, wobei die Mannigfaltigkeit und Verschiedenartigkeit der angewandten Filtrationsstrategien die Vergleichbarkeit der mitgeteilten Ergebnisse erschwert.

Mögliche Gründe für die Ineffektivität der in der eigenen Studie gewählten Filtrationsstrategie werden im Rahmen der Promotionsschrift ebenso diskutiert wie die vornehmlich aus dem retrospektiven Design resultierenden Limitationen der Untersuchung.

---

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] **Kolff** WJ, Effler DB, Groves LK, Hughes CR, McCormack LJ. Pulmonary complications of open heart operations. Their pathogenesis and avoidance. *Cleve Clin Q* 1958; 25:65-83
- [2] **Kirklin** JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and the damaging effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-57
- [3] **Edmunds** LH Jr., Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:12-16
- [4] **Menasché** P, Edmunds LH, Jr. Extracorporeal Circulation. The inflammatory response. In: Cohn LH, Edmunds LH, Jr. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003:349-60
- [5] **Åsberg** AE, Videm V. Neutrophil dysfunction after biomaterial contact in an in vitro model of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30:744-8
- [6] **el Habbal** MH, Smith LJ, Elliott MJ, Strobel S. Cardiopulmonary bypass tubes and prime solutions stimulate neutrophil adhesion molecules. *Cardiovasc Res* 1997; 33:209-15
- [7] **Fleming** A. A simple method of removing leukocytes from blood. *Br J Exp Path* 1926; 7:281-6
- [8] **Wright** AE. On some new methods, devices and apparatus for the routine and the research laboratory. *Lancet* 1926; 1:4-7
- [9] **Swank** RL. Alteration of blood on storage: measurement of adhesiveness of "aging" platelet and leukocytes and their removal by filtration. *N Engl J Med* 1961; 265:728-33
- [10] **Breda** MA, Drinkwater DC, Laks H, et al. Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:654-65
- [11] **Bando** K, Pillai R, Cameron DE, et al. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:873-7
- [12] **Pillai** R, Bando K, Schueler S, et al. Leukocyte depletion results in excellent heart-lung function after 12 hours of storage. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:211-4
- [13] **Bando** K, Schueler S, Cameron DE, et al. Twelve-hour cardiopulmonary preservation using donor core cooling, leukocyte depletion, and liposomal superoxide dismutase. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:304-9

- [14] **Byrne** JG, Appleyard RF, Lee CC, et al. Controlled reperfusion of the regionally ischemic myocardium with leukocyte-depleted blood reduces stunning, the no-reflow phenomenon, and infarct size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:66-72
- [15] **Patel** AN, Sutton SW, Livingston S et al. Clinical benefits of leukocyte filtration during valve surgery. *Am J Surg* 2003; 186:636-9
- [16] **Sutton** SW, Patel AN, Chase VA, Schmidt LA, Hunley EK, Yancey LW, Hebelers RF, Cheung EH, Henry AC 3rd, Meyers TP, Wood RE. Clinical benefits of continuous leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass in patients undergoing valvular repair or replacement. *Perfusion* 2005 Jan;20(1):21-9.
- [17] **Whitaker** DC, Stygall JA, Newman SP, Harrison MJ. The use of leucocyte-depleting and conventional arterial line filters in cardiac surgery: a systematic review of clinical studies. *Perfusion* 2001;16:433-46
- [18] **Thurlow** PJ, Doolan L, Sharp R, Sullivan M, Smith B, Andersen LW. Studies of the effect of Pall leukocyte filters LG6 and AV6 in an in vitro simulated extracorporeal circulatory system. *Perfusion* 1995 Sep; 10(5):291-300.
- [19] **Warren** O, Alexiou C, Massey R, Leff D, Purkayastha S, Kinross J, Darzi A, Athanasiou T. The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:665-76
- [20] **Bechtel** M, Mühlenbein S, Sievers H-H, Misfeld M, Leucocyte depletion during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery, *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2007; 11:56-63
- [21] **Warren** O, Wallace S, Massey R, Tunnicliffe C, Alexiou C, Powell J, Meisuria N, Athanasiou T. Does systemic leukocyte filtration affect perioperative hemorrhage in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 2007; 53:514-21
- [22] **Warren** OJ, Tunnicliffe CR, Massey RM, Wallace S, Smith AJ, Alcock EMH, Darzi A, Vincent CA, Athanasiou T, Systemic Leukofiltration does not attenuate Pulmonary Injury after Cardiopulmonary Bypass, *ASAIO Journal* 2008; 54:78-88
- [23] **McGuinness** J, Bouchier-Hayes D, Redmond JM, Understanding the inflammatory response to cardiac surgery: a review, *Surgeon – Journal of the royal colleges of surgeons of Edinburgh and Ireland* 2008; 6(3):162-71
- [24] **Boodram** S, Evans E. Use of leukocyte-depleting filters during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a review. *J Extra Corpor Technol* 2008; 40:27-42

- [25] **Lim** HK, Anderson J, Leong JY, Pepe S, Salamonsen RF, Rosenfeldt FL. What is the role of leukocyte depletion in cardiac surgery?: a review *Heart Lung Circ* 2007;16:243-53
- [26] **Loberg** AG, Stallard J, Dunning J, Dark J, Can leukocyte depletion reduce reperfusion injury following cardiopulmonary bypass?, *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2011; 232-237
- [27] **Apostolakis** EE, Koletsis EN, Beikoussis NG, Siminelakis SN, Papadopoulos GS, Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass, *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 5:1
- [28] **Nashef** SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jul; 16(1):9-13.
- [29] **Gourlay** TF, Taylor K. Laboratory evaluation of the Pall LG6 leukocyte depleting arterial line filter. *Perfusion* 1992; 7:131-40
- [30] **Suzuki** I, Ogoshi N, Chiba M., Komatsu T, Moizumi Y. Clinical evaluation of a leukocyte depleting blood cardioplegia filter (BC1B) for elective open-heart surgery. *Perfusion* 1998; 13:205-10
- [31] **Martin** J, Krause M, Benk C, Lutter G, Siegenthaler M, Beyersdorf F. Blood cardioplegia filtration. *Perfusion* 2003; 18 Suppl 1:75-80
- [32] **Guanaydin** S, Modine T, Sari T, Zorlutuna Y, Gourlay T, Clinical efficacy of two-phase leucocyte filtration in high-risk patients undergoing coronary revascularization with cardiopulmonary bypass, *J Extra Corpor Technol* 2009; 41(3):149-56
- [33] **Scholz** M, Simon A, Matheis G, Dzemali O, Henrich D, Kleine P, Wimmer-Reinecker G, Moritz A. Leukocyte filtration fails to limit functional neutrophil activity during cardiac surgery. *Inflamm Res* 2002; 51:363-8
- [34] **Bakhtiary** F, Moritz A, Kleine P, Dzemali O, Simon A, Leukocyte depletion during cardiac surgery with extracorporeal circulation in high risk patients, *Inflamm Res* 2008; 57:577-85
- [35] **Alexiou** C, Sheppard V, Smith D, Gibbs R, Haw MP. Effect of blood temperature on the efficacy of systemic leucodepletion during cardiopulmonary bypass: a prospective randomised clinical study. *ASAIO J.* 2005; 51 (6):802-807
- [36] **Verrier** ED, Shernan SK, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, Chen JC, Carrier M, Haverich A, Malloy KJ, Adams PX, Todaro TG, Mojcik CF, Rollins SA, Levy JH,

- Terminal Complement Blockade With Pexelizumab During Coronary Artery Bypass Graft Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass, *JAMA* 2004;291(19):2319-2327.
- [37] **Smith** PK, Shernan SK, Chen JC, Carrier M, Verrier ED, Adams PX, Todaro TG, Muhlbaier LH, Levy JH; for the PRIMO-CABG II Investigators. Effects of C5 complement inhibitor pexelizumab on outcome in high-risk coronary artery bypass grafting: Combined results from the PRIMO-CABG I and II trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jul;142(1):89-98. Epub 2010 Sep 28.
- [38] **Haverich** A, Shernan SK, Levy JH, Chen JC, Carrier M, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, Adams PX, Todaro TG, van der Laan M, Verrier ED. Pexelizumab reduces death and myocardial infarction in higher risk cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg.* 2006 Aug;82(2):486-92.
- [39] **Smith** PK, Carrier M, Chen JC, Haverich A, Levy JH, Menasché P, Shernan SK, Van de Werf F, Adams PX, Todaro TG, Verrier E. Effect of pexelizumab in coronary artery bypass graft surgery with extended aortic cross-clamp time. *Ann Thorac Surg.* 2006 Sep;82(3):781-8;discussion 788-9.
- [40] **Shaw** AD, Stafford-Smith M, White WD, Phillips-Bute B, Swaminathan M, Milano C, Welsby IJ, Aronson S, Mathew JP, Peterson ED, Newman MF. The Effect of Aprotinin on Outcome after Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med* 2008; 358: S. 784-793
- [41] **Mangano** DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006 Jan 26; 354(4):353-65.
- [42] **Fergusson** DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussièrès JS, Côté D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008 May 29; 358(22):2319-31. Epub 2008 May 14.
- [43] **Berg** M, Untersuchung zur funktionellen Leukozyteninhibition bei kardiochirurgischen Patienten mit extrakorporaler Zirkulation, Dissertation Frankfurt/Main 2004
- [44] **Moën** O, Høgåsen K, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Venge P, Harboe M, Mollnes TE. Attenuation of changes in leukocyte surface markers and complement activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jan; 63(1):105-11.

- [45] **Giomarelli** P, Naldini A, Biagioli B, Borrelli E. Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits cytokine release from mononuclear cells during cardiac operations. *Int J Artif Organs*. 2000 Apr;23(4):250-5.
- [46] **Hamada** Y, Kawachi K, Nakata T, Kohtani T, Takano S, Tsunooka N. Antiinflammatory effect of heparin-coated circuits with leukocyte-depleting filters in coronary bypass surgery. *Artif Organs*. 2001 Dec; 25(12):1004-8.
- [47] **Martens** S, Matheis G, Wimmer-Greinecker G, Feuerbach J, Jakob A, Mierdl S, Moritz A. Heparin coating of the extracorporeal circuit combined with leukocyte filtration reduces coagulation activity, blood loss and blood product substitution. *Artif Organs*. 2001 Dec;25(12):1004-8.
- [48] **Vocelka** C, Lindley G. Improving cardiopulmonary bypass: heparin-coated circuits. *J Extra Corpor Technol*. 2003 Dec; 35(4):312-6.
- [49] **Izuha** H, Hattori M, Igari T, Wakamatsu D, Watanabe M, Yokoyama H. Changes in platelet aggregation during cardiopulmonary bypass: comparison of poly-2-methoxyethylacrylate and heparin as a circuit coating material. *J Artif Organs*. 2005;8(1):41-6.
- [50] **Gunaydin** S, McCusker K, Vijay V, Isbir S, Sari T, Onur MA, Gurpinar A, Sezgin A, Sargon MF, Tezcaner T, Zorlutuna Y. Comparison of polymethoxyethylacrylate-coated circuits with leukocyte filtration and reduced heparinization protocol on heparin-bonded circuits in different risk cohorts. *Perfusion*. 2006 Nov;21(6):329-42.
- [51] **Schulz** CM, Pritisanac A, Schütz A, Kilger E, Platzer H, Reichart B, Wildhirt SM. Effects of phospholipid-coated extracorporeal circuits on clinical outcome parameters and systemic inflammatory response in coronary artery bypass graft patients. *Heart Surg Forum*. 2002;6(1):47-52.
- [52] **De Somer** F, François K, van Oeveren W, Poelaert J, De Wolf D, Ebels T, Van Nooten G. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Nov; 18(5):602-6.
- [53] **Schulze** CJ, Han L, Ghorpade N, Etches WS, Stang L, Koshal A, Wang SH. Phosphorylcholine-coated circuits improve preservation of platelet count and reduce expression of proinflammatory cytokines in CABG: a prospective randomized trial. *J Card Surg*. 2009 Jul-Aug; 24(4):363-8.

## **Danksagungen**

Mein ganz besonderer Dank gebührt meinem Mentor Herrn Prof. Dr. med. Matthias Bechtel für die Stellung des Themas und die Betreuung meiner Promotion. Er stand mir als Ansprechpartner mit wertvollen Hinweisen und fachlicher Beratung stets zur Seite.

Dem Direktor der Klinik für Herzchirurgie der Universität Lübeck, Herrn Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit an seiner Klinik.

Darüber hinaus möchte ich mich beim Institut für Klinische Chemie / Zentrallabor des UKSH, vor allem bei Herrn Dr. rer. nat. Michael Marx, für die unkomplizierte Hilfe bei der Einarbeitung in die Datenerfassung bedanken.

