

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Anästhesiologie

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Tassani-Prell)

Inzidenz cerebraler Krampfanfälle nach Operationen am offenen Herzen - Ein Vergleich der antifibrinolytischen Therapie mit Lysinanaloga in der Herzchirurgie des Erwachsenen

Jürgen Knorr

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. P. Tassani-Prell
2. apl. Prof. Dr. M. Blobner

Die Dissertation wurde am 30.06.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Für meine Eltern
und Klaudia

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung.....	6
1.1 Einführung in die Problematik	6
1.2 Antifibrinolytische Therapie	9
1.3 Historie der antifibrinolytischen Therapie am Deutschen Herzzentrum München	12
1.4 Fragestellungen	12
2. Methodik	13
2.1 Ethikvotum	13
2.2 Beschreibung der Untersuchung.....	13
2.3 Erhebung des Datenmaterials.....	15
2.3.1 Präoperative Daten	16
2.3.1.1 Demographische Daten.....	16
2.3.1.2 Diagnosen und Procedere.....	16
2.3.1.3 Risikoklassifikationen	17
2.3.1.4 Antikoagulation.....	20
2.3.1.5 Laborwerte	20
2.3.2 Intraoperative Daten.....	20
2.3.3 Postoperative Daten.....	20
2.3.3.1 Cerebrale Krampfanfälle	20

2.3.3.2	Blutverlust	21
2.3.3.3	Transfusionsbedarf	21
2.3.3.4	Transfusionstrigger	21
2.3.3.5	Postoperativ neuaufgetretene Organstörungen	22
2.4	Anästhesiologisches Vorgehen	23
2.4.1	Prämedikation der Patienten	23
2.4.2	Durchführung der Anästhesie.....	23
2.5	Herzchirurgisches Vorgehen bei Eingriffen am offenen Herzen.....	24
2.5.1	Vorbereitung der Herz-Lungenmaschine.	24
2.5.2	Einsatz der Herz-Lungenmaschine	25
2.6	Antikoagulation während der Anwendung der Herz-Lungenmaschine	25
2.7	Dosierung der Lysinanaloga.....	26
2.7.1	ε-Aminocapronsäure	26
2.7.2	Tranexamsäure	26
2.7.3	Äquipotenz der Lysinanaloga	26
2.8	Statistik.....	27
2.8.1	Fallzahlberechnung	27
2.8.2	Statistische Methoden	27
3.	Ergebnisse.....	29
3.1	Präoperative Daten	29
3.1.1	Demographische Daten.....	29
3.1.2	Präoperative Morbiditätskriterien.....	29
3.1.3	Risikoklassifikationen	31
3.1.4	Antikoagulation.....	31
3.1.5	Laborwerte	31
3.2	Intraoperative Daten.....	32

3.2.1	Extrakorporale Zirkulation, Aortenklemmzeit und tiefe Hypothermie.....	32
3.2.2	Art der Eingriffe	32
3.3	Postoperative Daten.....	33
3.3.1	Cerebrale Krampfanfälle.	33
3.3.2	Blutverlust	34
3.3.3	Transfusionsbedarf pro Patient	35
3.3.4	Inzidenz von Transfusionen	35
3.3.5	Blutungsbedingte Revision.....	36
3.3.6	Organkomplikationen und Krankenhausmortalität.....	36
4.	Diskussion	38
4.1	Neurologische Störungen.....	38
4.2	Blutverlust, Transfusion, blutungsbedingte Revision.....	43
4.3	Niereninsuffizienz und Nierenversagen.....	47
4.4	Kardiales Versagen.....	50
4.5	Krankenhausmortalität	51
4.6	Betrachtung der Lysinanaloga.....	51
4.7	Kritische Würdigung des Vorgehens	54
4.8	Ausblick.....	55
5.	Zusammenfassung	57
	Literaturverzeichnis	59
	Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

A

ACT	Activated Clotting Time
AKZ	Aortenklemmzeit
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit

C

(C)CT	(Craniale) Computertomographie
CK	Gesamt-Creatinkinase
CK-MB	Myokard-Creatinkinase
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung

D

DHCA	Deep Hypothermic Circulatory Arrest
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin

E

EACA	ϵ -Aminocapronsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

F

F	French (medizinische Maßeinheit)
FFP	Fresh frozen plasma
FiO ₂	Sauerstoffanteil der Inspirationsluft am Respiator

G

GABA	Gamma-Aminobuttersäure
------	------------------------

H

Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungenmaschine

I

IABP	Intraaortale Ballongegenpulsation
IC 50	Inhibitor-Konzentration
IDDM	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
INR	International Normalized Ratio

K

KG	Körpergewicht
KH	Krankenhaus
KOF	Körperoberfläche

L

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
------	-------------------------------------

M

MG	Molekulargewicht
MOV	Multiorganversagen

N

NIDDM	Nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus
NSTEMI	Non-ST-Elevating Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association

P

PAD	Pulmonalarterieller Druck
PAMBA	Para-Aminomethylbenzoesäure
PCI	Perkutane koronare Intervention

T

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TXA	Tranexamsäure

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Problematik

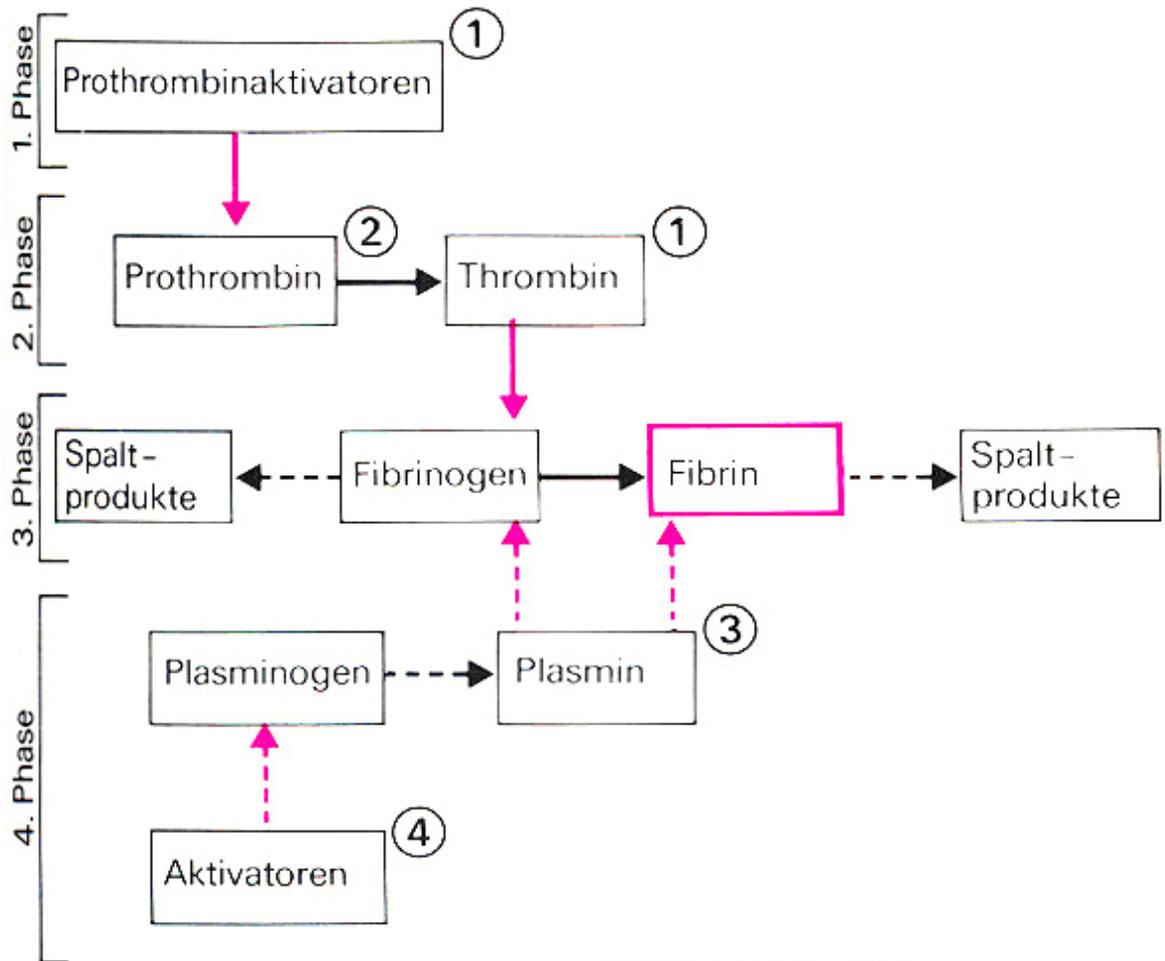
Durch den Einsatz der Herz-Lungenmaschine (HLM) bei herzchirurgischen Eingriffen ist das operative Spektrum in der Herzchirurgie in den letzten Jahrzehnten eindrucksvoll erweitert worden. Allerdings kann ihre Anwendung zu einer Reihe unerwünschter Wirkungen führen. Der Einsatz der HLM kann die Entwicklung ausgeprägter perioperativer Blutungen und Organkomplikationen zur Folge haben. Ein erhöhter Bedarf von Blutprodukten kann mit der Gefahr von Infektionsübertragungen und Immunmodulationen einhergehen und die Entwicklung einer Transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) herbeiführen. Ein Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) kann am Anfang einer Kette von sich entwickelnden systemischen Komplikationen stehen, die in ein Multiorganversagen (MOV) und eine Sepsis münden und den Tod nach sich ziehen können. Die Fremdoberfläche eines extrakorporalen Schlauchsystems einer HLM erfordert zur Hemmung einer Gerinnungsaktivierung eine hochdosierte Heparinisierung des Patienten und stellt wiederum einen massiven Eingriff in die Gerinnungskaskade dar. In den fünfziger Jahren - John Gibbon führte 1953 die erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen mit Unterstützung einer Herz-Lungenmaschine durch - war ein Transfusionsbedarf von zwanzig bis dreißig Blutkonserven pro Herzoperation nicht ungewöhnlich (Estafanous (1991)). Ein hoher Transfusionsbedarf aufgrund einer postoperativen Blutung nach Anwendung eines cardiopulmonalen Bypasses (CPB) ist auch heute noch eine der Hauptursachen für postoperative Morbidität (Moulton (1996)).

Jede Blutgerinnungsaktivierung im Organismus geht mit einer gleichzeitigen Fibrinolyseaktivierung einher. Dieser Vorgang, der im Organismus bereits bei Auftreten von Mikroläsionen stattfindet, hält das Gerinnungssystem in einem ausgewogenen Gleichgewicht, um eine überschießende Gerinnungsbildung zu verhindern. Der Vorgang der Fibrinolyse verläuft langsamer als der der Blutgerinnung, um eine komplette Gerinnungsauflösung zu vermeiden. Massive

Eingriffe in die Gerinnungsaktivität dagegen können in einer überschießenden Fibrinolyse münden.

In einer ersten Phase des Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystems werden im Blut (intrinsisches System) durch Thrombozytenzerfall bzw. im Gewebe (extrinsisches System) durch Gewebedefekte Prothrombinaktivatoren gebildet. Sie aktivieren in einer zweiten Phase proteolytische Enzyme und überführen dabei das proteolytisch inaktive Prothrombin in das aktive Thrombin. Unter Einwirkung von Thrombin entstehen in einer dritten Phase aus Fibrinogen Fibrin-Monomere. Der Fibrinstabilisierende Faktor (F XIII) stabilisiert die Fibrinmoleküle durch Vernetzung. In einer vierten Phase wird Fibrin wieder abgebaut (Abbildung 1; Forth, Henschler, Rummel, Starke (1992)).

Jede der vier zuvor beschriebenen Phasen bietet Angriffspunkte für Eingriffe in das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem (Abbildung 1; Forth, Henschler, Rummel, Starke (1992)). Um eine überschießende Fibrinolyse zu behandeln, werden in der Herzchirurgie Substanzen aus der Stoffgruppe der Antifibrinolytika (Fibrinolysehemmer) eingesetzt (Angriffspunkte (3) und (4) in Abbildung 1).



Gerinnungssystem:
 —→ Bildung von
 —→ Einwirkung (Proteolyse) auf

Fibrinolyse-System:
 - - - → Bildung von
 - - - → Einwirkung (Proteolyse) auf

- (1) Ansatz von Heparin, das als direkt wirkendes Antikoagulans die Wirkung von Antithrombin III verstärkt. Der Antithrombin III-Heparin-Komplex hat eine hohe Affinität zu Faktor Xa.
- (2) Cumarin-Derivate verhindern die Bildung funktionstüchtiger Proteine des Prothrombin-Komplexes durch Einführung von γ -Carboxylgruppen in die Glutamatreste des Proteins.
- (3) Das proteolytische Enzym Plasmin, das Fibrinogen und Fibrin abbaut, wird durch Aprotinin (zur Stoffgruppe der Antifibrinolytika gehörend) direkt gehemmt.
- (4) Lysinanaloga (zur Stoffgruppe der Antifibrinolytika gehörend) hemmen als Pseudosubstrate den physiologischen Plasminogen-Plasminogenaktivator-Komplex der Fibrinolyse.

Abbildung 1 Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System und Angriffspunkte der Hemmstoffe der Gerinnung und des Fibrinolyse-Systems (nach: Forth, Henschler, Rummel, Starke (1992))

1.2 Antifibrinolytische Therapie

Über lange Jahre war der nichtspezifische Serinproteaseinhibitor und Kallikreinhemmer Aprotinin weltweit das bekannteste und am häufigsten eingesetzte Antifibrinolytikum. Der blutsparende Effekt von Aprotinin war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Mangano (2006) untersuchte in einer ersten großen Studie die Nebenwirkungen des Aprotinins an herzchirurgischen Patienten. Aprotinin fiel in der Untersuchung durch eine erhöhte Mortalitätsrate der untersuchten Patienten auf, so daß der Hersteller sich gezwungen sah, den Vertrieb des Aprotinins im November 2007 einzustellen. Daraufhin standen für die antifibrinolytische Therapie nur noch die vom Lysin abgeleiteten Lysinanaloga als Therapieoption zur Verfügung.

Lysin ist eine essentielle Aminosäure mit einem Molekulargewicht (MG) von 146,19 g/mol. Neben zahlreichen anderen Stoffwechselfunktionen ist Lysin an der Ubiquitinierung in Proteinen beteiligt, die damit für den Abbau durch das Proteasom markiert werden (Hershko (1992)). Lysin ist über den Plasminogen-Plasminogenaktivator-Komplex an der Bindung von Plasmin an Fibrin beteiligt (Abbildung 2 A).

Lysinanaloga dagegen hemmen als Pseudosubstrate des Lysins die proteolytische Aktivität des physiologischen Plasminogen-Plasminogenaktivator-Komplexes. Sie blockieren damit die Bindung von Plasmin an Fibrin, in dem sie die Lysinbindungsstelle des Proenzym Plasminogen besetzen (Abbildung 2 B). Bei niedriger Dosierung hemmen Lysinanaloga das Plasmin kompetitiv, bei höherer Dosierung dagegen nicht-kompetitiv (Mannucci (1998)).

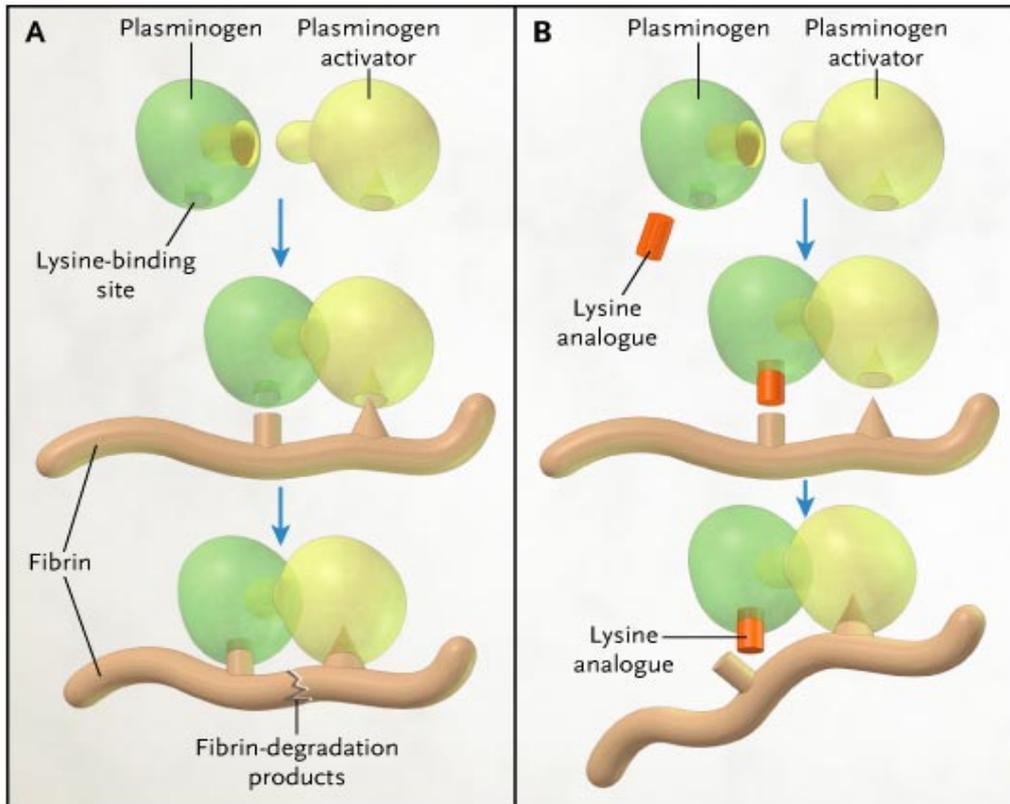


Abbildung 2 A und 2 B Wirkmechanismus der Lysinanaloga (aus: Mannucci und Levi (2007))

Folgende drei Substanzen gehören zur Stoffgruppe der Lysinanaloga (der Gruppe der sogenannten ϵ -Aminocarbonsäuren):

- ϵ -Aminocapronsäure (EACA)

EACA, eine Mono-Aminocarbonsäure mit einem MG von 131 g/mol, war die erste synthetisch hergestellte Substanz der Lysinanaloga und kommt mit ihrer Molekülstruktur dem Lysin am nächsten (Abbildung 3). Die Ausscheidung der Substanz erfolgt unverändert renal und findet sich nach 12 Stunden noch zu 60 bis 90% im Urin (McNicol (1962), Griffin (1978)).

- Para-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA)

PAMBA (4-(Aminomethyl)benzoesäure) mit einem MG von 151,16 g/mol ist eine dem Lysin strukturähnliche Substanz (Abbildung 3). Sie hat eine im Vergleich zur EACA fünffach stärkere antifibrinolytische Potenz (Forth (1992)). PAMBA ist der

Vollständigkeit halber aufgeführt, ist aber als Antifibrinolytikum in der Herzchirurgie nicht etabliert.

- Tranexamsäure (TXA)

TXA (trans-4-(Aminomethyl)cyclohexan-1-carboxylsäure) mit einem MG von 157,2 g/mol hat ebenfalls eine dem Lysin ähnliche Struktur (Abbildung 3). TXA ist sechs- bis zehnfach potenter als EACA in der Bindung an Plasminogen und die Ausscheidung von TXA erfolgt zu 95% unverändert renal (Dunn (1999)).

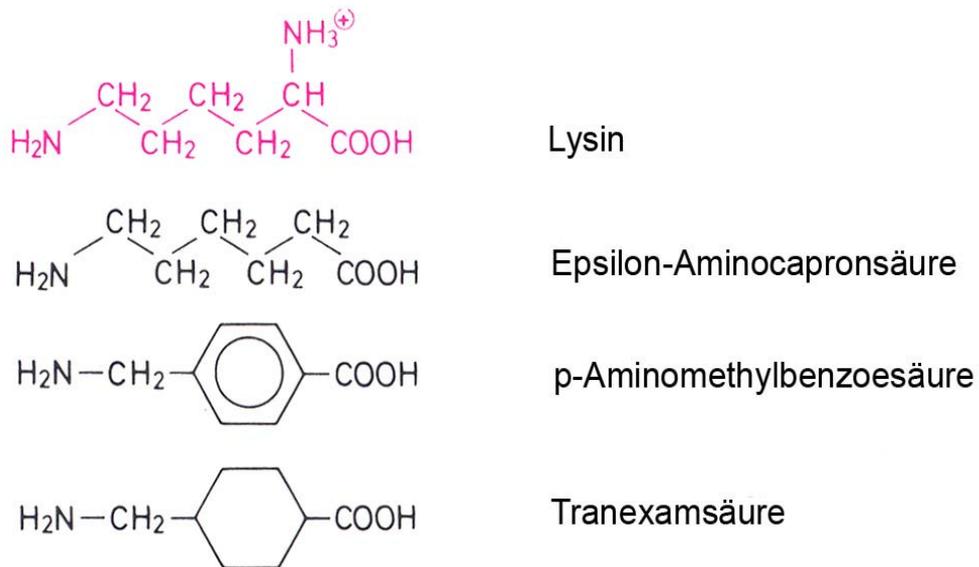


Abbildung 3 Formeln der vom Lysin abgeleiteten Lysinanaloga (aus: Forth, Henschler, Rummel, Starke (1992))

1.3 Historie der antifibrinolytischen Therapie am Deutschen Herzzentrum München (DHM)

In der Klinik für Herzchirurgie des DHM erfolgte ein Wechsel von Aprotinin auf die TXA, als Sicherheitsbedenken bezüglich des Aprotinins aufgrund der Untersuchung von Mangano (2006) den weiteren Einsatz des Aprotinins nicht ratsam erscheinen ließen. Als die Anwendung der TXA jedoch mit einer auffälligen Häufung neuauftretender cerebraler Krampfanfälle einherging (Martin (2008)) und die nach der Publikation von Mangano diskutierten Sicherheitsbedenken bezüglich des Aprotinins deutlich relativiert wurden, erfolgte eine Rückkehr zum Aprotinin als Standardtherapie bis zu seiner endgültigen Entfernung vom Markt. Danach kam die EACA zur Anwendung. Von der EACA waren bisher keine derartig gravierenden Nebenwirkungen bei ihrer Anwendung in der Herzchirurgie bekannt geworden, so daß mit ihr die antifibrinolytische Therapie am DHM 2008 fortgesetzt wurde. Nachdem EACA im DHM über sechs Monate angewandt worden war und somit auf Erfahrungen mit beiden Lysinanaloga zurückgeblickt werden konnte, sind sie Gegenstand der vorliegenden retrospektiven Untersuchung geworden.

1.4 Fragestellungen

- Hat die Anwendung von EACA im Vergleich zur TXA die gleiche Inzidenz cerebraler Krampfanfälle?
- Gibt es nach Anwendung beider Lysinanaloga einen Unterschied hinsichtlich des postoperativen Blutverlustes?
- Unterscheiden sich beide Lysinanaloga in Hinblick auf weitere postoperative Organkomplikationen?

2. Methodik

2.1 Ethikvotum

Die retrospektive Untersuchung wurde durchgeführt nach Einholung des Votums der Ethikkommission der Technischen Universität München unter der Projektnummer 2346 / 09.

2.2 Beschreibung der Untersuchung

Die vergleichende Untersuchung zur antifibrinolytischen Therapie mit den Lysinanaloga ϵ -Aminocapronsäure (EACA) und Tranexamsäure (TXA) wurde anhand der Daten herzchirurgischer Patienten aus der Klinik für Herzchirurgie des Deutschen Herzzentrums München (DHM) durchgeführt. Zuerst wurden Patienten aus der Datenbank des DHM, die in der Zeit von Mai bis Oktober 2008 erstmals mit EACA behandelt wurden ($n = 337$), nach folgenden Kriterien extrahiert:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Operation mit Unterstützung der Herz-Lungenmaschine (HLM)
- Ersteingriff
- Eröffnung des systemischen Kreislaufes

Operationen waren definiert als primäre Eingriffe mit Eröffnung des systemischen Kreislaufes zur Durchführung einer

- Herzklappenoperation (Aorten- / Mitralklappe)
- Herzklappenoperation + Bypass-Operation
- Herzklappenoperation + Aortenchirurgie nichtdissezierter Aneurysmen \pm Bypass-Operation.

Dieser Datensatz wurde einem nach den gleichen Einschlusskriterien erhobenen Patientenkollektiv gegenübergestellt, das in der Zeit von Februar bis Juni 2006 am DHM erstmals mit TXA behandelt wurde ($n = 282$).

Die Behandlung der Patienten mit einem der beiden Lysinanaloga erfolgte konsekutiv bei sämtlichen Patienten in den vorgenannten Zeiträumen. Patienten aus dem Kollektiv, bei denen die Dosierung der antifibrinolytischen Therapie entsprechend dem Institutsprotokoll nicht erhoben werden konnte, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen (n = 8 in der EACA-Gruppe, n = 7 in der TXA-Gruppe). Bei Patienten, die nach einem Ersteingriff aus anderen als aus blutungsbedingten Gründen revidiert werden mußten, wurden nur die Daten der ersten Operation berücksichtigt.

Es verblieb ein Patientenkollektiv (n = 604), das aus zwei Gruppen bestand: eine erste Patientengruppe (n = 329), die von Mai bis Oktober 2008 EACA erhalten hatte und eine zweite Patientengruppe (n = 275), die von Februar bis Juni 2006 TXA erhalten hatte (Abbildung 4). Das chirurgische und anästhesiologische Vorgehen war in beiden Gruppen gleich, da die personelle Aufstellung der Operateure, das chirurgische Therapiekonzept und das anästhesiologische Institutsprotokoll am DHM bis auf die angewandten Antifibrinolytika in den betreffenden Zeiträumen nicht geändert wurden. Die perioperativen Daten der Patienten aus der EACA-Gruppe wurden mit den identischen perioperativen Daten der Patienten aus der TXA-Gruppe verglichen. Die datenschutzrechtlichen Bestimmungen im Umgang mit den erhobenen Daten wurden eingehalten.

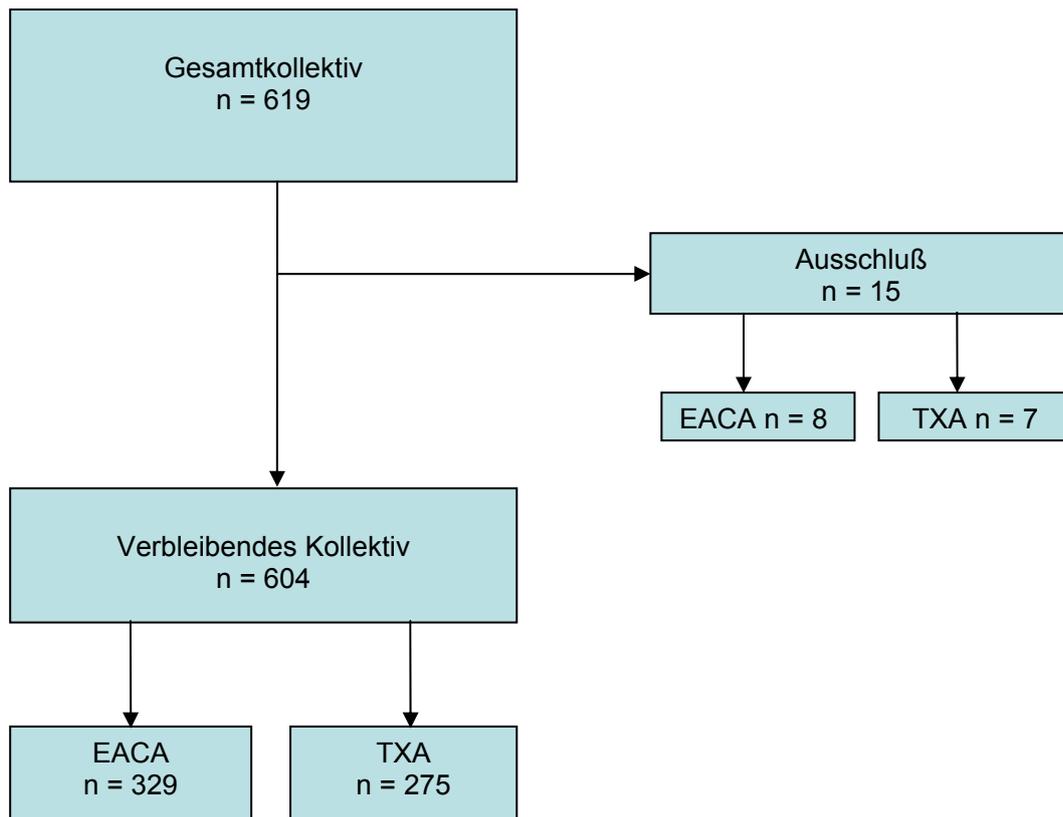


Abbildung 4 Organigramm des Patientenkollektivs

2.3 Erhebung des Datenmaterials

Die demographischen, präklinischen und perioperativen Daten wurden

- dem Krankenhaus-Informationssystem (KIS) des DHM
- den kardiochirurgischen Datenblättern und dem erweiterten Datensatz Kardioanästhesie der DGAI für die bundesweite Qualitätskontrolle des DHM und
- den Patientenakten des DHM

entnommen. Die angeführten Laborwerte sind Routinebefunde des Labors des DHM.

2.3.1 Präoperative Daten

2.3.1.1 Demographische Daten

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Körpergröße

2.3.1.2 Diagnosen und Procedere

Als Begleit-/Vorerkrankungen wurden erfasst:

- Akuter Myokardinfarkt (Anamnese, ST-Streckenhebungen im EKG, Erhöhung der Myokard-Creatinkinase (CK-MB) > 10% von der Gesamt-Kreatinkinase (CK), Troponin-Test oder ein alter Myokardinfarkt (Anamnese, Infarktnarbe im EKG))
- Hypertonie (Anamnese, Blutdruckmessung)
- Instabile Angina pectoris (Anamnese, Labordiagnostik)
- Nichtinsulin- und ein insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM und IDDM) (Anamnese, Labordiagnostik)
- Chronische obstruktive Lungenerkrankung ((COPD); Anamnese, Lungenfunktionsprüfung)
- Nierenfunktionsstörungen
 - Niereninsuffizienz (Labordiagnostik: Kreatinin > 1,3 mg/dl)
 - Renales Versagen mit einhergehender Oligoanurie und Dialysepflichtigkeit (Anamnese, Labordiagnostik)
- Frühere perkutane Koronarinterventionen (Anamnese, Herzkatheterprotokolle)
- Frühere gefäßchirurgische Eingriffe (Anamnese, Narben)
- Neurologische Vorerkrankungen
 - Cerebrale Krampfanfälle (Anamnese, Elektroenzephalographie-Aufzeichnungen (EEG), craniale Computertomographie-Befunde (CCT))
 - Transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Apoplex (Anamnese, EEG, CCT)

- Endokarditis (Anamnese, Echokardiographie, Entzündungsparameter)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 30% (Herzkatheteruntersuchung, Echokardiographie)

2.3.1.3 Risikoklassifikationen

Zur präoperativen Risikostratifizierung der Patienten wurden die New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation und der EuroScore herangezogen.

NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation ist eine von der New York Heart Association etablierte Klassifikation zur Einteilung von Herzkrankheiten. Sie wird am häufigsten zur Einteilung der Herzinsuffizienz entsprechend der Leistungsfähigkeit eines Patienten herangezogen und erfolgt nach der im deutschsprachigen Raum verwendeten Version aus den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Tabelle 1; Hoppe (2005)).

Tabelle 1 Stadieneinteilung der NYHA-Klassifikation

NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, keine Rhythmusstörungen und keine Luftnot oder Angina pectoris
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

EuroSCORE

Der EuroSCORE steht für European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. Er ist entwickelt worden, um das operative Mortalitätsrisiko herzchirurgischer Patienten präoperativ kalkulieren zu können und wurde erstmals 1998 auf dem Treffen der European Association for Cardio-Thoracic Surgery vorgestellt (Roques (1999)). Im DHM kam in den untersuchten Zeiträumen der additive EuroSCORE anhand einer Punktetabelle zur Anwendung (Tabelle 2).

Tabelle 2 Vorlage zur Ermittlung des additiven EuroSCORE im DHM

Risikofaktor	Definition	Punkte	Pat.
Alter	60-64	1	
	65-69	2	
	70-74	3	
	75-79	4	
	80-84	5	
	85-89	6	
Geschlecht	weiblich	1	
	männlich	0	
COPD	Langzeiteinnahme von Steroiden oder Bronchodilatoren	1	
AVK	Eine oder mehrere der folgenden Befunde/Diagnosen: Claudicatio, Carotisverschluss oder >50% Stenose, vorangegangene oder geplante Intervention an der Aorta abdominalis, peripheren Arterien oder Carotiden	2	
Neurologie	Gehen oder tägliches Arbeiten beeinträchtigt	2	
Reoperation	Vorangegangene OP mit Perikarderöffnung	3	
Serumkreatinin	>2.3 mg/dl	2	
Endokarditis	Unter Antibiose	3	
Prä-OP-Status	Eine oder mehrere der folgenden Befunde/Diagnosen: VT, Kammerflimmern, Z.n. CPR, intubiert vor Narkoseeinleitung, Katecholamine, IABP, akutes Nierenversagen (<10 ml/h)	3	
Instabile AP	Nitrate i.v. vor Narkoseeinleitung	2	
LV-Funktion	Eingeschränkt (EF 30-50 %)	1	
	Erheblich eingeschränkt (EF <30%)	3	
Herzinfarkt	<90 Tage	2	
PAD	Systolisch >60 mmHg	2	
Notfall	Operation vor Beginn des nächsten Arbeitstages	2	
Nicht ACB	Anderer herzchirurgischer Eingriff als ACB oder in Kombination mit ACB (nicht thorakale Gefäße)	2	
Thorakale Aorta	Aorta ascendens, Bogen oder/und descendens	3	
Postinfarkt VSD	Postinfarkt VSD	4	
	Summe		→

2.3.1.4 Antikoagulation

- Heparin
- Coumarin-Derivate (präoperative Einnahmepause < 5 Tage)
- Acetylsalicylsäure ((ASS); präoperative Einnahmepause < 5 Tage)
- Clopidogrel (präoperative Einnahmepause < 10 Tage)

2.3.1.5 Laborwerte

- Hämoglobin (Hb)
- Kreatininwert (Normalwert bis 1,5 mg/dl)

2.3.2 Intraoperative Daten

- Cardiopulmonale Bypasszeit (Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ))
- Aortenklemmzeit (AKZ)
- Tiefe Hypothermie (Abkühlung des Patienten unter 26 ° Celsius)
- Art der Eingriffe

2.3.3 Postoperative Daten

Der primäre Endpunkt der Untersuchung waren postoperativ neuaufgetretene cerebrale Krampfanfälle. Blutverlust, Transfusionsbedarf, blutungsbedingte Reoperationen, weitere neurologische Defizite (TIA, Apoplex), renale Dysfunktion (Niereninsuffizienz, Nierenversagen, Dialysepflichtigkeit), kardiales Versagen und Krankenhausmortalität waren sekundäre Endpunkte der Untersuchung.

2.3.3.1 Cerebrale Krampfanfälle

Neuaufgetretene cerebrale Krampfanfälle wurden klinisch durch den diensthabenden Arzt beurteilt und bei rezidivierender neurologischer Symptomatik durch einen neurologischen Konsiliaris mit Hilfe eines Elektroenzephalogramms (EEG)

diagnostiziert. Eine craniale Computertomographie (CCT) wurde fakultativ durchgeführt.

2.3.3.2 Blutverlust

Die Blutverluste wurden postoperativ nach 6h, 12h und 24h erhoben. Diese wurden den Verlaufsbögen der Intensivstation und bei vorzeitiger Verlegung bezüglich des untersuchten Zeitfensters den Verlaufsbögen der Normalstation entnommen.

2.3.3.3 Transfusionsbedarf

Erhoben wurde

- die Anzahl der Einheiten verabreichter Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentrate (TK)
- die Anzahl der Patienten, die EK, FFP und TK verabreicht bekamen.

2.3.3.4 Transfusionstrigger

Das perioperative Blut- und Transfusionsmanagement unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht und erfolgte in Anlehnung an die Leitlinien der Bundesärztekammer (2003).

Erythrozytenkonzentrate (EK) wurden bei einem perioperativen Hämoglobin (Hb)-Wert > 8 g/dl ohne dringliche Indikation nicht zwingend verabreicht. Bei einem Hämatokrit (Hkt) $< 18\%$ an der HLM, bei einem Hkt postoperativ $< 24\%$ oder beim Auftreten einer gemischtvenösen Sauerstoffsättigung unter 70% wurde eine Indikation für eine Bluttransfusion gesehen, wobei letztendlich der klinische Status eines Patienten maßgebend für die Durchführung einer Bluttransfusion war.

Frischplasmen (FFP) wurden perioperativ bei Vorliegen pathologischer Gerinnungsparameter (INR $> 1,5$) und bei Bestehen einer Blutung verabreicht.

Thrombozytenkonzentrate (TK) wurden im Fall einer Blutung verabreicht, wenn die Thrombozytenzahl unter 50.000/ μ l gefallen war oder Aggregationshemmer bis zum Zeitpunkt der Operation verabreicht worden waren.

Wunddrainageverluste > 600 ml wurden in den ersten sechs postoperativen Stunden retransfundiert, nachdem das aufgefangene Drainageblut mit einem Cellsaver (CellSaver 5[®], Fa. Haemonetics, München) aufbereitet worden war.

Die Entscheidung zur blutungsbedingten Revision eines Patienten erfolgte durch den diensthabenden chirurgischen Oberarzt.

2.3.3.5 Postoperativ neuaufgetretene Organstörungen

Neurologisch

Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder ein Apoplex (Manifestation > 24h) wurden klinisch durch den diensthabenden Arzt und/oder durch einen neurologischen Konsiliaris und durch eine craniale Computertomographie (CCT) diagnostiziert.

Renal

Eine postoperative Niereninsuffizienz wurde bei einem Kreatininwert > 1,3 mg/dl und bei einer Erhöhung des Kreatininwertes von wenigstens 0,5 mg/dl vom Ausgangswert definiert. Nierenversagen wurde definiert als renale Dysfunktion mit Dialysepflichtigkeit.

Kardial

Kardiales Pumpversagen wurde mit dem Bedarf inotroper Unterstützung durch Adrenalin > 500 μ g/h, mit Unterstützung durch einen Phosphodiesterasehemmer und /oder mit der Notwendigkeit der Unterstützung durch eine Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) definiert. Myokardiale Infarzierung wurde bei Auftreten

spezifischer EKG-Veränderungen und bei einer CK-MB >10% von der Gesamt-CK diagnostiziert.

Mortalität

Die Daten zur Mortalität bezogen sich auf die Krankenhausmortalität unabhängig von der Ursache.

2.4 Anästhesiologisches Vorgehen

2.3.1 Prämedikation der Patienten

Die Prämedikation der Patienten erfolgte mit 1,0 -2,0 mg Flunitrazepam (Rohypnol[®], Fa. Hoffmann La Roche, Grenzach-Wyhlen) und mit 5-10 mg Morphin (Morphin Merck[®], Fa. Merck, Darmstadt (bis September 2008) und Morphin-hameln[®], Fa. Hameln Pharma plus GmbH, Hameln) intramuskulär. Die von den Patienten eingenommene kardiale Medikation (z. B. β -Blocker, Antiarrhythmika) wurde auch am Morgen des Operationstages verabreicht.

2.3.2 Durchführung der Anästhesie

Vor Narkosebeginn wurden alle Patienten mit einer Verweilkanüle zur arteriellen Blutdruckmessung durch Punktion der A. radialis versehen. Die arterielle Verweilkanüle diente gleichzeitig der Abnahme intra- und postoperativer Blutgasanalysen.

Die Einleitung der Anästhesie erfolgte nach Abteilungsstandard mit 0,05-0,1 mg/kg KG Midazolam (Dormicum[®], Fa. Hoffmann La Roche, Grenzach-Wyhlen), mit 0,8-1,0 μ g/kg KG Sufentanil (Sufenta[®], Fa. Janssen-Cilag, Neuss) und mit 0,1 mg/kg KG Pancuronium (Pancuronium „Organon“[®], Fa. Organon, Oberschleißheim) bzw. mit 0,5-1,0 mg/kg KG Rocuronium (Esmeron[®], Fa. Organon, Oberschleißheim) intravenös und wurde als balancierte Anästhesie mit Sevofluran 0,5-0,8 MAC (Sevorane[®], Fa. Abbott, Wiesbaden) und einer kontinuierlichen Gabe von 0,8-1,0 μ g/

kg KG/h Sufentanil über einen Perfusor oder als totale intravenöse Anästhesie mit 4,0-6,0 mg/kg KG Propofol (Propofol-®Lipuro, Fa. Braun, Melsungen) und Sufentanil fortgeführt.

Die Patienten wurden orotracheal intubiert und mit einem FiO₂ von 1,0 beatmet (Beatmungsgeräte Cato und Pallas, Fa. Dräger, Lübeck). Mit Hilfe von Blutgasanalysen (Ciba Corning, Medfield, MA, USA) und einer Kapnometrie (Fa. Dräger, Lübeck) wurde eine Normoventilation sichergestellt. Nach Einleitung der Narkose wurden ein dreilumiger zentralvenöser Katheter der Größe 7,0 F (Fa. Arrow Deutschland GmbH, Erding) und ein Pulmonalkatheter der Größe 7,5 F (Thermodilutionskatheter der Fa. Biosensors International LTD, Singapore) bevorzugt über die rechte V. jugularis interna angelegt. Zur Bilanzierung der Patienten und zur Überwachung der Diurese wurde ein Blasenkatheter gelegt. Hämodynamische Stabilität wurde mit dem Einsatz von Katecholaminen aufrechterhalten. Die Narkosetiefe wurde mit Hilfe des Bispektralindex (BIS) überwacht.

Postoperativ wurde der Patient beatmet und sediert mit Propofol 1,0-2,0 mg/kg KG/h auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt. Die Extubation des Patienten erfolgte, wenn Normothermie und cardiopulmonale Stabilität sichergestellt waren. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte mit Piritramid (Dipidor®), Fa. Jansson-Cilag, Neuss) oder Morphin-Boli (Morphin Merck®, Fa. Merck, Darmstadt (bis September 2008) und Morphin-hameln®, Fa. Hameln Pharma plus GmbH, Hameln).

2.5 Herzchirurgisches Vorgehen bei Eingriffen am offenen Herzen

2.4.1 Vorbereitung der HLM

Die HLM (Fa. Stöckert, München) wurde standardisiert mit einem Membran-Oxygenator und einem nicht-heparinisierten Schlauchsystem (Affinity, Fa. Medtronic oder Compactflo Evo, Fa. Sorin) bestückt. Das Priming (das Entlüften und Vorfüllen) der HLM erfolgte unter Verwendung von 1000-1500 ml Ringer (Fa. Baxter, Unterschleißheim), NaHCO₃ 8,4% (Fa. Fresenius, Bad Homburg) und Inzolen® (Fa. Köhler Chemie, Bensheim) nach Blutgasanalyse, Mannitol 3 ml/kg (Fa. Serag-

Wiessner, Naila), Heparin 5000 I.E. (Liquemin[®] N 25000, Fa. Hoffmann La Roche, Grenzach-Wyhlen) und Blut nach Bedarf.

2.4.2 Einsatz der HLM

Die Eingriffe erfolgten über eine mediane Sternotomie oder, alternativ bei Mitralklappenoperationen, über einen rechtsthorakalen anterolateralen Zugang. Die arterielle Kanüle der HLM wurde in die Aorta ascendens oder im Fall des anterolateralen Zuganges über die Arteria femoralis inseriert. Venös wurde auf der Höhe des rechten Vorhofes eine Stufenkanülierung bei partiellem Bypass vorgenommen. Bei totalem Bypass erfolgte eine selektive Kanülierung der Vena cava superior und der Vena cava inferior. Im Fall des anterolateralen Zuganges wurde eine Kanülierung der Vena femoralis vorgenommen. Ein Kardiotomiereservoir wurde als venöses Rückstaubecken zwischengeschaltet.

Nach dem Start der HLM und dem Klemmen der Aorta wurden 1500 ml einer 4° Celsius kalten, kristalloiden Kardioplegielösung, der sogenannten Bretschneider-Lösung (Custodiol[®], Köhler Chemie, Alsbach-Hahnlein), appliziert oder eine Blutkardioplegie (Calafiore (1995)) durchgeführt. Der Pumpenfluß der HLM betrug 2,2 l/min/m² KOF bei einem angestrebten arteriellen Perfusionsdruck zwischen 50 bis 70 mmHg. Die Körpertemperatur wurde in der Regel auf 32° C entsprechend einer milden Hypothermie abgesenkt. In einigen Fällen erfolgte eine tiefe Hypothermie unter 26° C. Nach Beendigung des Eingriffes wurde das Abgehen von der Herz-Lungenmaschine erst durchgeführt, wenn nach aktiver Aufwärmung Normothermie wiederhergestellt war.

2.6 Antikoagulation während der Anwendung der HLM

Die Antikoagulation der Patienten wurde mit 3 mg/kg KG Heparin intravenös vor Anschluß der HLM durchgeführt. Angestrebt wurde eine Gerinnungszeit (ACT = Activated Clotting Time, Celite Aktivator) von > 480 Sekunden. Zusätzliche Gaben von Heparin wurden bei einer ACT < 480 sec appliziert. Die Heparinwirkung wurde

nach Beendigung der EKZ durch Protamin (Fa. Meda Pharma, Bad Homburg) im Verhältnis 1 : 1 antagonisiert. Angestrebt wurde eine ACT von 130 Sekunden.

2.7 Dosierung der Lysinanaloga

2.7.1 ϵ -Aminocaprinsäure (EACA)

In der ersten Patientengruppe wurde EACA (Aminocaproic acid[®], Fa. Hospira Inc., Lake Forest, IL, USA) nach Heparin-gabe als Bolus von 10 g intravenös vor dem Starten der HLM verabreicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 5 g/h bis zum Zeitpunkt des Thoraxverschlusses. 10 g wurden dem Primingvolumen der HLM hinzugefügt (Tabelle 3).

2.7.2 Tranexamsäure (TXA)

In der zweiten Patientengruppe wurde TXA (Cyklokapron[®], Fa. Pfizer, Karlsruhe) nach Heparin-gabe als Bolus von 2 g intravenös vor dem Starten der HLM verabreicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 0,5 g/h bis zum Zeitpunkt des Thoraxverschlusses. 2 g TXA wurden dem Primingvolumen der Herz-Lungenmaschine hinzugefügt (Tabelle 3).

Tabelle 3 Dosierung der Lysinanaloga

	EACA	TXA
Bolus vor dem Start der HLM	10 g	2 g
Kontinuierlich bis zum Thoraxverschuß	5 g/h	0,5 g/h
Zum Primingvolumen der HLM	10 g	2 g

2.7.3 Äquipotenz der Lysinanaloga

Die äquipotente Dosierung von EACA im Vergleich zur TXA wurde abteilungsintern anhand der Daten der Publikation zum postoperativen Blutverlust von Henry (2007)

ermittelt. Der Blutverlust von Patienten aus sieben Publikationen, in der Größenordnung in beiden Patientenkollektiven gleich, wurde in Relation zur Dosis gesetzt und lag näher an einem 5:1- als an einem 10:1- Verhältnis der Dosierung von EACA zu TXA.

2.8 Statistik

2.8.1 Fallzahlberechnung

Primärer Endpunkt war die Inzidenz postoperativer Krampfanfälle in den beiden Behandlungsgruppen. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde mittels des zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als signifikant gewertet. Die initial durchgeführte Fallzahlberechnung ergab für eine Effektgröße von 0,2, welche einen kleinen bis mittleren Effekt darstellt, und einer statistischen Sicherheit von 80% eine benötigte Patientenzahl von 197 (Programm: GPOWER für MS-DOS, Franz Faul & Edgar Erdfelder, Bonn, Germany).

2.8.2 Statistische Methoden

Die deskriptive Statistik für normal verteilte Daten wurde als Mittelwert und Standardabweichungen dargestellt, schiefe Verteilungen als Median sowie 1. und 3. Quartile. Kategorische Parameter wurden als absolute sowie relative Häufigkeiten entsprechend der Kontingenztabellen zusammengefasst. Effektstärken wurden als mittlere Differenzen und relatives Risiko mit einem Konfidenzintervall von 95% angegeben.

Als statistischer Test für Vergleiche zwischen den Gruppen wurde bei kontinuierlichen Parametern abhängig von der Normalverteilung der Daten der Student's t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Kategorische Parameter wurden abhängig von den vorliegenden Häufigkeiten in der Kreuztabelle mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher's Exact Test verglichen. Alle Tests wurden zweiseitig mit einem explorativen Ansatz durchgeführt. Ein 5% Niveau wurde zuvor als Signifikanzniveau festgelegt. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem

Statistikprogramm SPSS für Windows 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)
durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

3.1.1 Demographische Daten

Zwischen den beiden Patientenkollektiven gab es bei den demographischen Parametern keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).

Tabelle 4 Demographische Parameter

	EACA (n = 329)	TXA (n = 275)	p-Wert
Geschlecht männlich	205 (62,3%)	175 (63,6%)	0,737
Alter (Jahre)	66,3 ± 12,5	66,3 ± 13,2	0,973
Gewicht (kg)	77,9 ± 14,5	76,4 ± 14,1	0,312
Größe (cm)	171 ± 10	170 ± 9	0,492

Männliches Geschlecht als Anzahl und Inzidenz (in Prozent); Alter, Gewicht und Größe als Mittelwert ± Standardabweichung

3.1.2 Präoperative Morbiditätskriterien

Die präoperativen Morbiditätskriterien der anamnestischen Parameter der Patienten unterschieden sich im Vergleich der beiden Kollektive nicht signifikant voneinander (Tabelle 5).

Tabelle 5 Präoperative Morbiditätskriterien

	EACA (n = 329)	TXA (n = 275)	p-Wert
Hypertonie	231 (70,2%)	183 (66,6%)	0,334
Myokardinfarkt	32 (9,7%)	23 (8,4%)	0,562
PCI	41 (12,5%)	25 (9,1%)	0,186
Gefäßchirurgischer Eingriff	12 (3,7%)	7 (2,6%)	0,440
Instabile AP	5 (1,5%)	7 (2,6%)	0,368
LVEF < 30%	11 (3,3%)	6 (2,2%)	0,390
Endokarditis	2 (0,6%)	3 (1,1%)	0,664
NIDDM	44 (13,4%)	25 (9,1%)	0,099
IDDM	23 (7,0%)	10 (3,6%)	0,071
Renale Insuffizienz	48 (14,6%)	33 (12,0%)	0,352
Dialyse	5 (1,5%)	0 (0%)	0,066
Neurologische Vorerkrankungen	30 (9,1%)	31 (11,3%)	0,382
COPD	25 (7,6%)	21 (7,6%)	0,986

Anzahl und Inzidenz (in Prozent)

3.1.3 Risikoklassifikationen

Die zur Erueierung des perioperativen Operationsrisikos herangezogenen NYHA- und EuroSCORE-Klassifikationen unterschieden sich in beiden Patientengruppen nicht signifikant voneinander (Tabelle 6).

Tabelle 6 Risikoklassifikationen

	EACA (n = 329)	TXA (n = 275)	p-Wert
NYHA	2,8 ± 0,6	2,7 ± 0,6	0,135
EuroSCORE	6,0 ± 2,3	6,3 ± 3,2	0,156

Mittelwert ± Standardabweichung; NYHA-Klassifikation Kategorie 1 – 4; EuroSCORE als additives Punktesystem

3.1.4 Antikoagulation

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den angewandten Antikoagulantien in den beiden Patientengruppen fand sich nicht (Tabelle 7).

Tabelle 7 Präoperative Antikoagulation

	EACA (n = 329)	TXA (n = 275)	p-Wert
Heparin	43 (13,1%)	29 (10,6%)	0,340
Coumarin-Derivate	37 (11,3%)	26 (9,5%)	0,473
Aspirin	69 (21,0%)	71 (25,8%)	0,160
Clopidogrel	14 (4,3%)	13 (4,7%)	0,780

Anzahl und Inzidenz (in Prozent)

3.1.5 Laborwerte

Die Durchschnittswerte von Hb und Kreatinin unterschieden sich in beiden Patientengruppen präoperativ nicht signifikant (Tabelle 8).

Tabelle 8 Hb und Kreatinin präoperativ

	EACA (n = 329)	TXA (n = 275)	p-Wert
Hämoglobin (g/dl)	13,1 (12,0 ;14,5)	13,5 (12,3 ; 14,6)	0,066
Kreatinin (mg/dl)	0,92 (0,81 ; 1,10)	0,95 (0,81 ; 1,14)	0,385

Daten als Median sowie 1. und 3. Quartile

3.2 Intraoperative Daten

3.2.1 EKZ, Aortenklemmzeit (AKZ) und tiefe Hypothermie

Die Dauer der EKZ erwies sich als signifikant erhöht in der EACA-Patientengruppe, die Dauer der Aortenklemmzeit (AKZ) sowie der Anteil der Patienten, die unter 26° Celsius abgekühlt wurden, unterschieden sich statistisch nicht signifikant in beiden Patientenkollektiven (Tabelle 9).

Tabelle 9 Intraoperative Risikofaktoren

	EACA (n = 329)	TXA (n = 275)	p-Wert
EKZ (min)	116 ± 42	109 ± 41	0,039
AKZ (min)	81 ± 30	78 ± 33	0,265
DHCA (Anteil in %)	16 (4,9%)	13 (4,7%)	0,938

EKZ und AKZ als Mittelwert ±Standardabweichung, DHCA (tiefe Hypothermie mit Kreislaufstillstand) als Anzahl und Inzidenz (in Prozent)

3.2.2 Art der Eingriffe

Die beiden Patientenkollektive unterschieden sich numerisch und prozentual nicht signifikant hinsichtlich aller Operationen am offenen Herzen entsprechend den zuvor genannten Einschlusskriterien (Tabelle 10).

Tabelle 10 Kardiochirurgische Eingriffe mit Eröffnung des Herzens

Operativer Eingriff	EACA (n = 329)	TXA (n = 275)	p-Wert
Herzklappe (Aorten- / Mitralklappe)	193 (58,7%)	170 (61,8%)	0,190
Herzklappe + Bypass-OP	82 (24,9%)	74 (26,9%)	
Herzklappe + Aorta ± Bypass-OP	54 (16,4%)	31 (11,3%)	

p-Wert für die Summe der Eingriffe je Patientengruppe

3.3 Postoperative Daten

3.3.1 Cerebrale Krampfanfälle

Das Auftreten cerebraler Krampfanfälle postoperativ war der primäre Endpunkt der vergleichenden Untersuchung der Lysinanaloga. Der Anteil der Patienten mit neu aufgetretenen cerebralen Krampfanfällen war in der TXA-Patientengruppe signifikant erhöht gegenüber der EACA-Patientengruppe (Tabelle 11). Eine differenziertere Übersicht der Patientenkollektive, die von cerebralen Krampfanfällen betroffen waren, findet sich in der Tabelle 12.

Tabelle 11 Cerebrale Krampfanfälle

	EACA (n=329)	TXA (n=275)	p-Wert	Relatives Risiko (95%-CI)
Cerebrale Krampfanfälle	11 (3,3%)	21 (7,6%)	0,019	0,44 (0,89; 0,22)

Anzahl und Inzidenz (in Prozent); relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall

Tabelle 12 Klinische Unterteilung nach Charakteristika und Anzahl der Patienten mit cerebralen Krampfanfällen

	EACA (n=11)	TXA (n=21)
Geschlecht männlich	5 (45,5%)	8 (38,1%)
Präoperatives neurologisches Defizit	1 (9,1%)	3 (14,3%)
Auftreten der 1. Episode in Stunden	4 (3,8 ; 7,0)	5,5 (4,0 ; 7,5)
Einzelepisode	3 (27,3%)	8 (38,1%)
Mehrere Episoden	8 (72,7%)	13 (61,9%)
CCT: Normalbefund	4 (36,4%)	9 (42,9%)
CCT: Cerebraler Befund	4 (36,4%)	4 (19%)

Anzahl und Inzidenz (in Prozent); Auftreten der 1. Episode als Median sowie 1. und 3. Quartile

3.3.2 Blutverluste

Nach 6h und nach 12h postoperativ war der Blutverlust in beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich, nach 24h war er in der EACA-Gruppe signifikant erhöht (Tabelle 13).

Tabelle 13 Postoperative Blutverluste

Blutverlust	EACA (n=329)	TXA (n=275)	p-Wert
6 h (ml)	300 (163 ; 500)	250 (170 ; 400)	0,161
12 h (ml)	400 (210 ; 650)	350 (200 ; 600)	0,208
24 h (ml)	500 (300 ; 900)	400 (300 ; 800)	0,015

Daten als Median sowie 1. und 3. Quartile

3.3.3 Transfusionsbedarf pro Patient

Der aus den Blutverlusten resultierende Transfusionsbedarf in Einheiten von EK, FFP und TK pro Patient ergab bezüglich der beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 14).

Tabelle 14 Transfusionsbedarf pro Patient

Einheiten	EACA (n=329)	TXA (n=275)	p-Wert
EK	4,0 ± 6,3	3,0 ± 4,1	0,228
FFP	2,7 ± 5,0	2,2 ± 4,4	0,299
TK	0,4 ± 1,6	0,4 ± 1,2	0,618

Mittelwert ± Standardabweichung

3.3.4 Inzidenz von Transfusionen

Hinsichtlich des prozentualen Anteils der Patienten, die eine Transfusion von EK, FFP und TK benötigten, gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (Tabelle 15).

Tabelle 15 Inzidenz von Transfusionen

Patienten	EACA (n=329)	TXA (n=275)	p-Wert	Relatives Risiko (95%-CI)
EK	212 (64,4%)	182 (66,2%)	0,654	0,97 (1,10; 0,87)
FFP	118 (35,9%)	93 (33,8%)	0,599	1,06 (1,32; 0,85)
TK	58 (17,6%)	43 (15,6%)	0,513	1,12 (1,61; 0,79)

Anzahl und Inzidenz (in Prozent); relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall

3.3.5 Blutungsbedingte Revision

Die Anzahl blutungsbedingter Revisionen der Patienten aufgrund einer postoperativen Blutung war im Vergleich der beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 16).

Tabelle 16 Blutungsbedingte Revisionen

	EACA (n=329)	TXA (n=275)	p-Wert	Relatives Risiko (95%-CI)
Blutungsbedingte Revision	24 (7,3%)	10 (3,6%)	0,052	2,00 (4,17;0,98)

Anzahl und Inzidenz (in Prozent); relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall

3.3.6 Organkomplikationen und Krankenhausmortalität

Der Anteil der Patienten mit einem Apoplex oder einer TIA war in beiden Patientengruppe gleich (Tabelle 17).

Der Anteil der Patienten mit neu aufgetretener Niereninsuffizienz war in der EACA-Gruppe signifikant erhöht gegenüber der TXA-Gruppe, nicht jedoch der Anteil der Patienten mit neu aufgetretenem dialysepflichtigen Nierenversagen (Tabelle 17).

Der Anteil der Patienten mit einem postoperativen kardialen Versagen und der Anteil der im Krankenhaus verstorbenen Patienten war im Vergleich der beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 17).

Tabelle 17 Postoperativ aufgetretene Organkomplikationen

	EACA (n=329)	TXA (n=275)	p-Wert	Relatives Risiko (95%-CI)
Apoplex / TIA	5 (1,5%)	4 (1,5%)	1,00	1,04 (3,85; 0,28)
Niereninsuffizienz	99 (30,1%)	55 (20,0%)	0,005	1,49 (2,00; 1,12)
Dialysepflichtiges Nierenversagen	32 (9,7%)	23 (8,4%)	0,562	1,16 (1,92; 0,70)
Kardiales Versagen	11 (3,3%)	5 (1,8%)	0,313	1,85 (5,26; 0,65)
KH-Mortalität	16 (5,0%)	13 (4,7%)	0,899	1,03 (2,08; 0,50)

Anzahl und Inzidenz (in Prozent); relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall

4. Diskussion

Der primäre Endpunkt der retrospektiven Untersuchung waren postoperative neuauftretende cerebrale Krampfanfälle. Die Untersuchung ergab signifikant häufiger auftretende postoperative cerebrale Krampfanfälle in der TXA-Patientengruppe als in der EACA-Patientengruppe.

Das wichtigste Ergebnis der sekundären Endpunkte war eine postoperativ signifikant häufiger auftretende Niereninsuffizienz in der EACA-Gruppe als in der TXA-Gruppe. Der Blutverlust war in der EACA-Gruppe nur nach 24 Stunden signifikant erhöht im Vergleich zur TXA-Gruppe. Alle weiteren sekundären Endpunkte waren im Vergleich der beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Ermittlung der äquipotenten Dosierung der EACA in Relation zur TXA mit Hilfe der Daten aus sieben Publikationen aus der Veröffentlichung von Henry (2007), wonach der Blutverlust in Relation zur Dosis gesetzt wurde, war Voraussetzung für die gleiche Wirksamkeit der Lysinanaloga. Demographische Daten und präoperative Morbiditätskriterien zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen und das chirurgische Spektrum der Operationen am offenen Herzen war in beiden Patientengruppen gleich. Die vorgenannten Bedingungen machten so den Vergleich zwischen EACA und TXA zulässig.

4.1 Neurologische Störungen

Daß die TXA durch eine höhere Inzidenz cerebraler Krampfanfälle aufgefallen war, hatte Martin (2008) in einer vergleichenden Untersuchung von Aprotinin und TXA bereits beschrieben. Keyl (2011) fand in einer retrospektiven Untersuchung von 682 Patienten, die an der Aortenklappe mit oder ohne koronarer Bypass-Operation operiert wurden und die konsekutiv TXA oder EACA erhalten hatten, ebenfalls eine höhere Rate postoperativer cerebraler Krampfanfälle in der TXA-Gruppe. Sie waren mit einer Inzidenz von 6,4% im Vergleich zu einer Inzidenz von 0,6% in der EACA-Gruppe deutlich erhöht und bestätigten in der Tendenz die Ergebnisse der

vorliegenden Untersuchung mit einer Inzidenz von 7,6% in der TXA-Gruppe im Vergleich zu einer Inzidenz von 3,3% in der EACA-Gruppe.

Seit der Anwendung der TXA wurde immer wieder eine cerebrale Hyperreagibilität beobachtet. Nachdem ihre Anwendung in der Therapie der subarachnoidalen Hämorrhagien angedacht war, zeigten bereits experimentelle Untersuchungen an Katzen (Yamaura (1980), Pellegrini (1982)) nach kortikaler Applikation von TXA epileptische Anfälle. Daß die TXA in unerwünschter Weise auf das Nervensystem Einfluss nehmen kann, konnte in jüngerer Zeit Schlag (2000) nach experimenteller Anwendung von Fibrin sealants, die ansonsten in der Neurochirurgie für das Verkleben der Dura, für die Ummantelung von cranialen Nerven und für die Versorgung von nicht-clippbaren cerebralen Aneurysmen eingesetzt werden, zeigen. Bei der experimentellen Anwendung der mit TXA versehenen Fibrin sealants am Rückenmark fand sich eine Hyperexzitabilität in einem Rattenmodell.

Schlag (2002) konnte auch die Ausprägung einer cerebralen Anfallssymptomatik in Abhängigkeit von der Dosierung der TXA darstellen. Er applizierte Fibrin sealants mit TXA und Aprotinin auf die Kortexoberfläche von anästhesierten Ratten nach Kraniotomie. Cerebrale Krampfpotentiale wurden mit Hilfe des EEG dokumentiert. Zwei von sechs Gruppen fungierten als Kontrollgruppen. Eine Gruppe wurde nicht kraniotomiert. Eine Gruppe wurde kraniotomiert, aber die Dura blieb intakt und Fibrin sealants wurden nicht appliziert. Gruppe drei erhielt Fibrin sealants mit Aprotinin. Gruppe vier bis sechs erhielten Fibrin sealants mit TXA in Schritten von 0,5 mg/ml, 5,0 mg/ml und 47,5 mg/ml. Die Ratten der Kontrollgruppen mit Kraniotomie und Gruppe drei mit Aprotinin zeigten keine Anfallssymptomatik. In der Gruppe vier mit 0,5 mg/ml TXA zeigte eine von sechs Ratten drei kurze Episoden von Krampfpotentialen, während in der Gruppe fünf mit 5,0 mg/ml TXA fünf von sechs Ratten und in der Gruppe sechs mit 47,5 mg/ml alle sechs Ratten anfänglich reflexartige Reaktionen zeigten. Entsprechend fand sich in der Gruppe drei kein äußerlich manifester cerebraler Krampfanfall, während bei zwei Ratten der Gruppe fünf und bei allen sechs Ratten der Gruppe sechs cerebrale Krampfanfälle folgten. Die Krampfanfälle begannen an der gleichen Extremität, die zuvor reflexartige Reaktionen gezeigt hatten, und gingen in generalisierte cerebrale Krampfanfälle über. Die EEG-Aufzeichnung korrelierte mit der klinischen Manifestation der

Krampfanfälle, beginnend mit einer kurzen Phase regulärer hochfrequenter Spikes von 8 – 12 Hz, übergehend in eine lange Phase irregulärer Spikes und Waves und endend mit großen einzelnen Krampfpotentialen. Vier Ratten aus der Gruppe sechs mussten getötet werden, weil sie noch nach sechs Stunden, nachdem die TXA-Fibrin sealants appliziert worden waren, eine Anfallssymptomatik zeigten. Alle anderen Tiere überlebten und zeigten 24 Stunden nach Applikation eine normale Gangart.

Experimentelle Untersuchungen am Rückenmark konnten ebenfalls eine Wirksamkeit der TXA auf das Nervensystem nachweisen. Grant (1995) und Willis (1995) nahmen an, daß die Neuronen des Rückenmarkes in Lamina I-IV des Hinterhornes den größten Konzentrationen von TXA ausgesetzt sind. Innerhalb des lumbalen Rückenmarkes laufen die afferenten Hautfasern der unteren Extremitäten und enthalten viele Neuronen, die mit Nozizeption assoziiert sind. Hwang und Yasksh (1997) haben postuliert, daß eingehende Signale in Lamina I-IV verarbeitet werden und auftretende Störungen eine aberrante Nozizeption verursachen.

Eine experimentelle Untersuchung von Furtmüller (2002) erklärt einen neuronalen Mechanismus der Wirkungsweise der TXA. In der Arbeit wurden zwei neuronale Rezeptoren, die bei einer Hyperexzitabilität des zentralen Nervensystems maßgeblich steuernd beteiligt sind, in Rezeptorbindungsstudien untersucht; zum einen der Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptor, zum anderen der N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor. Daß die Applikation von GABA-Rezeptor-Antagonisten oder von NMDA-Rezeptor-Agonisten in das Rückenmark von Ratten und Mäusen Konvulsionen mit gesteigerter Nozizeption auslösen konnte, wurde bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben (Beitz und Larson (1985), Nag und Riopelle (1990), Zochodne (1994), Ishikawa (2000)). Die Arbeitsgruppe von Furtmüller untersuchte an Rattenhirnzellmembranen, inwieweit TXA die Bindung von [³H] MK-801, einem „open channel“-Liganden des NMDA-Rezeptors, an den NMDA-Rezeptor und die Bindung von [³H] Muscimol, einem Wirkstoff des Fliegenpilzes und ein Agonist des GABA_A-Rezeptors, an den GABA-Rezeptor beeinflusste. Während TXA in einer Konzentration bis 10 mM im Beisein der ausreichend aufgesättigten Co-Agonisten Glutamat und Glycin keinen Einfluss auf den NMDA-Rezeptor-Komplex hatte, inhibierte TXA die spezifische Bindung von [³H] Muscimol an GABA-Rezeptoren dosisabhängig bei einem IC₅₀-Wert von $2,1 \pm 0,2$ mM.

In Patch-clamp-Experimenten schien TXA mit GABA an GABA_A-Rezeptoren kompetitiv zu konkurrieren, denn hohe Konzentrationen von GABA konnten den inhibitorischen Effekt von TXA komplett aufheben. In in vivo-Experimenten konnte eine durch TXA induzierte Hyperexzitabilität durch Muscimol aufgehoben werden. Die Hyperexzitabilität durch den GABA_A-Rezeptor-Antagonisten Bicucullin, einer Substanz, die nur experimentelle Bedeutung hat, konnte wiederum durch die Gabe von TXA aufgehoben werden (Furtmüller (2002)).

Murkin (2010) untersuchte 669 kardiochirurgische Patienten, die mit Anwendung von TXA operiert wurden. Er beschreibt auftretende cerebrale Krampfanfälle durchschnittlich 4,7 Stunden postoperativ bei 24 Patienten und stellt einen Zusammenhang her zum Ausschleichen von Propofol kurz vor der Extubation. Viele Sedativa in der Anästhesie wie auch das Propofol sind Agonisten des GABA_A-Rezeptors. Sieghart (1995) weist den verschiedenen Anästhetika die Fähigkeit zu, den GABA_A-Rezeptor-assoziierten Chlorid-Kanal zu öffnen und durch eine Depression des zentralen Nervensystems, verursacht durch einen direkten hyperpolarisierenden Effekt der Anästhetika, vermutlich für ihre anästhesierende Wirkung verantwortlich zu sein. Mit Nachlassen der Konzentration des Propofols könnten die Antagonisten am GABA_A-Rezeptor dosisabhängig zunehmend ihre Wirkung entfalten und für die von Murkin beschriebenen Krampfanfälle verantwortlich sein.

Nachdem EACA und TXA Vertreter einer Substanzgruppe sind, ist die Vermutung naheliegend, daß auch EACA in gleicher Weise Einfluss auf das Nervensystem ausüben kann. Feffer (1978) berichtet in einem Casereport über einen Patienten mit milder Hämophilie, dem im Rahmen eines zahnärztlichen Eingriffes 2.500 Einheiten Faktor VIII-Konzentrat gefolgt von 6 g Aminocapronsäure verabreicht wurde. 15 Minuten nach Anwendung reagierte der Patient mit Erbrechen und Kopfschmerzen. Nach weiteren 10 Minuten erlitt der Patient einen Grand mal-Anfall, der mit Diazepam durchbrochen werden konnte. Bei dem Patienten waren präoperativ keine cerebralen Krampfanfälle bekannt gewesen. Tatsächlich waren cerebrale Krampfanfälle in der vorliegenden Untersuchung mit einer Inzidenz von 3,3% am EACA-Patientenkollektiv aufgetreten.

Es gibt jedoch einen wichtigen Aspekt im Zusammenhang mit Operationen am offenen Herzen und cerebralen Krampfanfällen, der nicht Gegenstand dieser Untersuchung ist. Cerebrale Krampfanfälle können auch durch cerebrale Luftembolien verursacht werden. Diese können entstehen, wenn nach Beendigung der HLM trotz gewissenhafter Entlüftung des systemischen Kreislaufes Restluft im Herzen verbleibt, die sich ihren Weg in die Hirngefäße bahnt. Sie sind ins Kalkül zu ziehen, wenn die Genese cerebraler Krampfanfälle differenziert werden muss. Dalmas (1996) konnte in dem Zusammenhang zeigen, dass die Anwendung der transösophagealen Echokardiographie ein hilfreiches Mittel zur Aufdeckung und zur Minimierung der intracardialen Luft ist. Da dieses Risiko in gleicher Weise alle untersuchten Patienten betrifft, wird die Aussage dieser Untersuchung bezüglich der untersuchten cerebralen Krampfanfälle nicht gemindert.

Hinsichtlich des Auftretens kurzzeitiger oder prolongierter cerebraler Ischämien (TIA und Apoplex) fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Insgesamt lag ihre Inzidenz mit 1,5% im Vergleich zu den cerebralen Krampfanfällen auch niedriger.

Bucerius (2004) gab für eine Patientenzahl von 16.184 das Vorkommen cerebraler Schlaganfälle mit einer Inzidenz von 4,6% aller herzchirurgischen Eingriffe an. Nach Operationen am offenen Herzen differenziert, nannte er für Aortenklappenoperationen eine Inzidenz von 4,8%, für Mitralklappenoperationen 8,8%, für Doppel- oder Dreifachklappenoperationen 9,7% und für Klappen- mit Bypassoperationen 7,4%. Die Studie beleuchtete primär den Schlaganfall. Sie lässt sich jedoch nicht für einen direkten Vergleich mit der vorliegenden Untersuchung heranziehen, da eine antifibrinolytische Therapie keine Berücksichtigung fand.

In der Literatur gibt es wenige Veröffentlichungen über cerebrale Ischämien im Kontext mit den beiden untersuchten Lysinanaloga. Katoh (1997) berichtet von 93 Patienten, die sich einer Bypass-Operation oder einer Herzklappenoperation unterzogen. Die Untersuchung fokussierte primär auf den Blutverlust. Drei gleichgroße Gruppen wurden gebildet. Eine Gruppe erhielt über 20 Minuten eine TXA-Dosis von 100 mg/kg nach Anästhesieeinleitung vor CPB. Mit einer zweiten Gruppe wurde genauso verfahren, ihr wurde aber zusätzlich nach CPB-Ende 50

mg/kg TXA über 20 Minuten verabreicht. Eine dritte Gruppe wurde perioperativ konventionell behandelt (Placebogruppe). In der Untersuchung traten keine cerebralen Ischämien, keine Lungenembolie und keine tiefe Venenthrombose in Erscheinung.

Metaanalysen greifen auf deutlich höhere Patientenzahlen zurück, haben aber den Nachteil, aus einem Fundus unterschiedlich angelegter Studien entstanden zu sein. Henry (2007) gewann seine Daten aus 211 randomisierten kontrollierten Studien mit 20.781 eingeschlossenen Patienten. Er fand zwei Studien, in denen TXA mit EACA verglichen worden waren, die Daten zum cerebralen Schlaganfall nannten. Nur in einer Studie fand sich ein Patient mit einem Schlaganfall, der in der mit TXA behandelten Gruppe auftrat.

Daß cerebrale Ischämien in der Herzchirurgie auch durch atheromatöse Prozesse der Aorta verursacht werden, hatte Mackensen (2003) untersucht. Sie entstehen, wenn sich an der Wand der Aorta ascendens befindliche Plaques beim Klemmen bzw. bei der Freigabe der Aorta lösen und zum Verschluss cerebraler Gefäße führen. Diese mögliche Kausalität ist bei der Genese cerebraler Ischämien ins Kalkül zu ziehen. Da auch dieses Risiko in gleicher Weise alle untersuchten Patienten betrifft, wird die Aussage dieser Untersuchung bezüglich der cerebralen Ischämien nicht gemindert.

4.2 Blutverlust, Transfusion, blutungsbedingte Revisionen

Die vorliegende Untersuchung ermöglichte einen Vergleich des Blutverlustvolumens nach Anwendung der beiden Antifibrinolytika EACA und TXA. In der EACA-Patientengruppe erwies sich der postoperative Blutverlust nach 24 Stunden als signifikant erhöht gegenüber der TXA-Patientengruppe. Der Blutverlust nach 6 und nach 12 Stunden war dagegen in den beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Untersuchung ergab keine signifikant erhöhte Transfusionsrate in einer der beiden Patientengruppen. Aufgrund der vergleichenden Daten dieser Untersuchung sind beide Lysinanaloga hinsichtlich des Blutverlustes der Patienten und ihres Transfusionsbedarfs als gleichwertig anzusehen.

Daß die Antifibrinolytika EACA und TXA im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe blutsparendes Potential aufweisen, ist des öfteren untersucht worden. DelRossi (1989) verabreichte Patienten mit Operationen am offenen Herzen 5 g EACA zum Zeitpunkt des Hautschnittes gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 1 g/h über 6 bis 8 Stunden. Einer Kontrollgruppe wurde eine Kochsalzlösung verabreicht. Die EACA-Patientengruppe zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Blutverlustes gegenüber der Kontrollgruppe. Vander Salm (1988) verglich in einer randomisierten Studie EACA mit einer Placebogruppe bei koronaren Bypass-Operationen. Die EACA-Gruppe wies über den Verlauf von 12 Stunden eine geringere postoperative Blutung auf. Ab der vierten bis zwölften Stunde war die postoperative Blutung in der EACA-Gruppe sogar signifikant erniedrigt.

Kluger (2003) verglich in einer prospektiven randomisierten Studie zwei Gruppen von Patienten mit Bypass-Operationen, die in der ersten Gruppe EACA zum Hautschnitt und in der zweiten Gruppe EACA nach Heparin-gabe erhielten, mit einer Placebogruppe. Er fand den Blutverlust in der Placebogruppe im Vergleich zu den beiden EACA-Gruppen signifikant erhöht. Auch benötigte die Placebogruppe mehr Blutprodukte als jeweils eine der beiden EACA-Gruppen.

Karski (1993) untersuchte 411 Patienten nach Bypass-Operation retrospektiv, wobei 320 Patienten mit TXA und EACA behandelt wurden. Aufgeteilt in vier Gruppen erhielt eine Gruppe 6 g TXA, eine 10 g TXA, eine 10 g EACA und eine 15 g EACA. 91 Patienten ohne antifibrinolytische Therapie stellten die Kontrollgruppe dar. Blutverluste wurden nach 6 Stunden und nach 24 Stunden erhoben. 10 g TXA reduzierte den Blutverlust nach 6 Stunden und nach 24 Stunden im Vergleich zur Kontrollgruppe am effektivsten.

Keyl (2011) fand in seiner retrospektiven Untersuchung an Patienten mit Aortenklappenoperationen mit oder ohne koronarer Bypass-Operation, aufgeteilt in zwei Gruppen, die konsekutiv EACA oder TXA erhalten hatten, einen Unterschied hinsichtlich des postoperativen Blutverlustes zwischen den beiden Lysinanaloga. Der mediastinale Blutverlust (definiert > 800 ml) war bei Anwendung von EACA mit einer Inzidenz von 27,8% größer als der bei Anwendung der TXA mit einer Inzidenz von

17,0%. Keyl gab limitierend an, daß die Dosierungen von EACA und TXA nicht äquipotent waren.

In der vorliegenden Untersuchung ergab die Datenlage eine statistisch signifikant erhöhte Dauer an der HLM in der EACA-Patientengruppe im Vergleich zur TXA-Patientengruppe. Obwohl die Länge des CPB grundsätzlich Auswirkungen auf Blutverlust und blutungsbedingte Reoperationsraten haben kann (Karski (1993), Dacey (1998)), ist die zeitliche Differenz von nur sieben Minuten zu gering, um einen signifikanten Einfluß zu haben.

Eine höhere Blutungsneigung der Patienten kann auch durch eine Dauermedikation zur therapeutischen Einstellung der Gerinnung, nicht Gegenstand dieser Untersuchung, hervorgerufen werden, wenn sie nicht zeitig vor einem Eingriff abgesetzt wird. Nicht immer bringt ein Patient die notwendige Compliance zum Absetzen präoperativ verabreichter Antikoagulantien auf, oder das Absetzen ist ungenügend kommuniziert worden. Ein zum Beispiel mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure behandelter Patient ist in seiner Thrombozytenfunktion gestört. Das Vorliegen dieser Konditionen muss ebenfalls in Betracht gezogen werden, wenn es um die Einschätzung der Ursachen einer größeren Blutungsneigung geht, und bedürfen der Thrombozytensubstitution. Die präoperativ angewandten Antikoagulantien und die postoperativ verabreichten Thrombozyteneinheiten in den beiden Patientengruppen dieser Untersuchung waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die mit einer erhöhten Blutungsneigung verbundene Notwendigkeit zur Gabe von Bluttransfusionen wiederum kann sich nachteilig auf den Patientenorganismus auswirken. Murphy (2007) belegte mit einer Studie, daß eine durch Bluttransfusionen verursachte erhöhte Morbidität zu einem längeren Intensivstationsaufenthalt, zu einer längeren Verweildauer im Krankenhaus, zu erhöhten Behandlungskosten und zu einer höheren Mortalitätsrate führt. Die Gefahr, innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben, wenn transfundiert werden würde, wäre sechsmal höher im Vergleich zu nichttransfundierten Patienten.

Ranucci (2008) berichtet von einer retrospektiven Studie mit 232 (2,2%) aus 10.638 Patienten, die sich unterschiedlicher herzchirurgischer Eingriffe unterziehen mußten und bei denen eine Reoperation aufgrund postoperativer Blutungen erforderlich war. Als Kontrollgruppe fungierten Patienten, die nicht reoperiert werden mußten. Die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate war signifikant assoziiert mit erhöhter Morbidität, längerer Beatmungszeit und längerem Intensivaufenthalt, und er fand einen fast linearen Anstieg für die Mortalität von 0,25% je verabreichtem Erythrozytenkonzentrat.

Postoperative blutungsbedingte Reoperationen waren in den beiden untersuchten Patientengruppen dieser Untersuchung nicht signifikant unterschiedlich. Ihre Inzidenz lag bei 7,3% in der EACA-Gruppe und bei 3,6% in der TXA-Gruppe. Unsworth-White (1995) nannte eine Rate von 5% bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriff, bei denen Reoperationen aufgrund postoperativer Blutungen erforderlich wurden und ein Marker für Morbidität und Mortalität waren.

Hall (2001) fokussierte seine Untersuchung auf chirurgische Blutung und postoperative Koagulopathie. Er untersuchte aus einem Kollektiv von 2263 bypassoperierten Patienten 82 (3,6%) der Patienten, die blutungsbedingt reoperiert werden mußten. 66% der 82 Patienten hatten eine chirurgische Blutung und 33% eine postoperative Koagulopathie. Während der durchschnittliche Verbrauch der Blutprodukte für die nicht reoperierten Patienten $1,83 \pm 3,1$ Einheiten Erythrozytenkonzentrat, $0,49 \pm 1,65$ Einheiten FFP und $1,49 \pm 4,4$ Einheiten Thrombozytenkonzentrat betrug, hatten die Patienten mit einer chirurgischen Blutung einen fünffach höheren Bedarf und die Patienten mit einer postoperativen Gerinnungsstörung einen zehnfach höheren Bedarf an Blutprodukten.

Karthik (2004) legte ein Augenmerk auf die Risikofaktoren, die zur blutungsbedingten Reoperation führten. Er untersuchte 2898 bypassoperierte Patienten retrospektiv, von denen 89 (3,1%) reoperiert werden mußten, und fand als Risikofaktoren einen Body mass index (BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$, nichtelektive Eingriffe, die Anzahl der Bypass-Anastomosen (fünf Anastomosen und größer) und das Alter. Auch konnte er feststellen, daß alle die Patienten, die nach einer Reoperation gestorben waren,

später als 12 Stunden nach Rückkehr aus dem Operationssaal reoperiert worden waren.

Choong (2007) bestätigte die von Karthik (2004) erhobene, mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf für Reoperationen verbundene Frist nach Ablauf von 12 Stunden. In einer prospektiven Studie untersuchte er 3220 Patienten mit einer Bypass-Operation, von denen 191 Patienten (5,9%) sich einer blutungsbedingten Reoperation unterziehen mußten. Patienten, die mehr als 12 Stunden nach OP-Ende reoperiert wurden, benötigten häufiger eine IABP-Unterstützung, hatten einen längeren Intensivaufenthalt und hatten eine höhere Mortalitätsrate als Patienten, die vor Ablauf von 12 Stunden nach OP-Ende reoperiert wurden.

4.3 Niereninsuffizienz und Nierenversagen

Niereninsuffizienz im Sinne eines Anstieges des Serumkreatinins trat in dieser Untersuchung postoperativ signifikant häufiger in der EACA-Patientengruppe als in der TXA-Patientengruppe auf. Ein dialysepflichtiges Nierenversagen dagegen trat nicht signifikant unterschiedlich in den beiden untersuchten Patientengruppen auf.

Da beide Lysinanaloga die proteolytische Aktivität des physiologischen Plasminogen-Plasminogenaktivator-Komplexes hemmen (Mannucci (1998)) und die TXA praktisch äquipotent dosiert wurde (Dunn (1999)), wäre grundsätzlich kein Unterschied zu erwarten gewesen. Nach Lage der Literaturübersicht ist nicht zu eruieren, ob die TXA als Vertreter der gleichen Substanzgruppe nicht auch die gleichen Wirkmechanismen an der Niere auslösen müßte.

Heyman (2004) untersuchte an einem Tiermodell mit Ratten die Auswirkungen von Plasminogenaktivatoren versus EACA auf die Durchblutung der Niere. In der tiefen Rindenschicht und dem äußeren Anteil der Medulla der Niere werden erhöht Plasminogenaktivatoren zur Verfügung gestellt (Xu (1996)), die einen vasodilatatorischen Effekt ausüben. Während Heyman in Untersuchungen in vivo nach EACA-Gabe von 150 mg/kg keinen Einfluß auf den systemischen Blutdruck, auf den gesamten renalen und auf den kortikalen Blutfluß der Niere fand, zeigte sich in

einer Zone der äußeren Medulla der Niere eine Flußverminderung von $12\% \pm 2\%$ der normalen Flußrate. Durch Gabe von Plasminogenaktivator mit 2 mg/kg konnte vorübergehend die Blutflußrate der äußeren Medulla um $8\% \pm 5\%$ wieder erhöht werden. Vasokonstriktorische Effekte sah Heyman (2004) in einem niedrigen medullärem pO_2 , der die Produktion von Plasminogenaktivator-Inhibitoren induziert, und zitierte niedrige Flußraten auf der Ebene der Mikrozirkulation der Medulla, die eine Koagulation herbeiführen könnten (Jamison (1982)). Um die Wechselwirkung der Gefäßmuskelkontraktilität zu untersuchen, arbeitete Heyman in vitro an isolierten Aortenringen und Gefäßmuskelzellen. Er fand, daß eine Vasodilation durch Plasminogenaktivatoren assoziiert ist mit einer Inhibierung der Calcium-Mobilisation, während eine durch EACA vermittelte Vasokonstriktion einen Anstieg der Calcium-Mobilisation in den Gefäßmuskelzellen zur Folge hatte. Heyman zog das Resümee, daß die Inhibitoren des fibrinolytischen Systems die medulläre Mikrozirkulation der Niere beeinflussen und die Grundvoraussetzung für eine hypoxische Schädigung der Medulla darstellen. Die Reaktion des Gefäßsystems sei abhängig von der Veränderung der Calcium-Konzentration innerhalb der Gefäßmuskulatur und stehe nicht in Verbindung mit der Wirkung der Antifibrinolytika auf die Fibrinolyse selbst.

Mit der EACA wurde seit ihrer Etablierung am Markt immer wieder die Gefahr einer Thrombosierung verbunden. Naeye (1962) hatte bereits auf diese Gefahr aufmerksam gemacht. Er warnte bei Anwendung der EACA im Fall einer hämorrhagischen Diathese vor toxischen Medikamentenspiegeln und empfahl eine Dosisreduzierung bei eingeschränkter Kreatininclearance angesichts der Gefahr von Thrombenbildung.

Ratnoff (1969) bezeichnete die EACA als hilfreiche aber gefährliche Waffe. Er zitierte 5 Fälle (McKay, 1967), in denen eine bilaterale kortikale Nierennekrose nach der Anwendung von EACA aufgetreten war und in denen die Glomeruli mit Thromben gefüllt waren. Nierennekrosen wurden ebenfalls von anderen Arbeitsgruppen im Zusammenhang mit der Anwendung von EACA beschrieben (Johnson (1962), Charyton (1969), Purtillo (1975)).

Garwood (1997) sah in der Messung von Urin-Beta 2-Mikroglobulin einen sensitiven und spezifischen Marker für Schädigungen der Nierentubuli. In einer

Posterpräsentation berichtete sie von einer Untersuchung unter Anwendung von EACA, verabreicht als Boli von 5 und 10 g und als 10 g-Infusion über 10 Minuten, in der sie eine Erhöhung der Beta 2-Mikroglobulinexkretion anhand eines monoklonalen Antikörper-Assays auf ungewöhnlich hohe Werte beobachten konnte. Allerdings zeigte nur der 10 g-Bolus eine signifikante Erhöhung der Beta 2-Mikroglobuline im Serum. Sie folgerte, daß bei der klinischen Anwendung von EACA in gebräuchlichen Dosierungen Nierentubuludysfunktionen auftreten können.

Stafford-Smith (2000) belegte in einer retrospektiven Studie an 1502 elektiv operierten Bypass-Patienten eine Abnahme renaler Komplikationen durch eine, wie er formulierte, moderate EACA-Dosierung (10 g Bolus i.v. zum Beginn des CPB, 1 g/h über 5 Stunden kontinuierlich) anhand der Kreatininclearance und fand postoperativ diese weder in der Gesamtgruppe der Patienten noch in einer untersuchten Untergruppe der Patienten mit renalen Vorerkrankungen reduziert.

Einzelne Untersuchungen zum direkten Vergleich von EACA- und TXA-Patientenkollektiven unter dem Aspekt renaler Komplikationen in der Herzchirurgie finden sich in der Literatur nicht. Auch Henry (2007) gab in seiner Metaanalyse für einen direkten Vergleich von EACA und TXA keine Studien zur postoperativen renalen Dysfunktion oder zum renalen Versagen an. Er fand lediglich fünf Untersuchungen mit insgesamt 444 Patienten, die TXA mit einer Kontrollgruppe verglichen. 222 Patienten waren zur TXA-Gruppe und 222 Patienten zur Kontrollgruppe randomisiert. Die Behandlung mit TXA ergab kein höheres Risiko für eine renale Dysfunktion bzw. für ein renales Versagen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Sehr viel mehr als die Lysinanaloga EACA und TXA wird Aprotinin angeschuldigt, nierenschädigend zu sein (Mangano (2006), Fergusson (BART-Studie, 2008)), auch wenn dies nicht unumstritten ist. Abgesehen von den Antifibrinolytika sind jedoch wesentliche Risikofaktoren für postoperative Nierenfunktionsstörungen zu berücksichtigen.

So untersuchten Mora Mangano (1998) und weitere Teilnehmer der „Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI)“ in einer prospektiven

Studie den Krankenhausverlauf von über 2222 Bypass-operierten Patienten aus 24 Institutionen mit myokardialer Revaskularisation mit oder ohne Herzklappenoperation. Eine Anwendung von Antifibrinolytika wurde nicht benannt. Primärer Endpunkt war eine renale Insuffizienz. Patienten mit prärenalen Störungen waren von der Untersuchung ausgeschlossen. 171 Patienten entwickelten postoperativ eine renale Dysfunktion (7,7%). 30 der Patienten entwickelten ein Nierenversagen, das eine Dialyse erforderlich machte (17,5% der Patienten mit renaler Dysfunktion bzw. 1,4% des Gesamtkollektivs). Mora Mangano berichtet ebenfalls, daß das Risiko für eine postoperative renale Dysfunktion bereits im Vorfeld einer Operation bei den meisten Patienten benannt werden kann. Als wichtigster Faktor werden Erkrankungen genannt, die auf dem Boden einer diffusen Atherosklerose entstanden sind. Als weitere Faktoren werden ein fortgeschrittenes Alter, eine chronische Herzinsuffizienz, eine bereits stattgefundene koronare Bypass-Operation, ein Diabetes mellitus Typ I, präoperative Hyperglykämie und eine vorbestehende Niereninsuffizienz benannt. Das Risiko würde sich mit einem Risikofaktor verdoppeln und mit zwei Risikofaktoren vervierfachen.

Daß vorbekannte präoperativ bestehende Risikofaktoren zu postoperativen renalen Dysfunktionen führen können, haben auch Ostermann (2000), Abrahamov (2001) und Suen (1998) beschrieben. Sie bestätigten das Alter, einen Diabetes mellitus, eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, eine prolongierte EKZ und eine vorbekannte, bereits präoperativ bestehende renale Dysfunktion als mögliche Auslöser für ein postoperatives Nierenversagen. In einer retrospektiven australischen Studie von Mangos (1995) mit 903 Patienten waren das Alter, eine präoperativ bekannte renale Dysfunktion, Herzklappenoperation und eine prolongierte Bypass-Zeit mit postoperativem akuten Nierenversagen assoziiert.

4.4 Kardiales Versagen

Das Auftreten eines kardialen Versagens war in beiden Patientengruppen dieser Untersuchung mit einer Inzidenz von 3,3% in der EACA-Gruppe und einer Inzidenz von 1,8% in der TXA-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. In der Literatur findet sich keine Veröffentlichung, die auf kardiales Versagen im Kontext mit Operationen

am offenen Herzen und den beiden Lysinanaloga fokussiert ist. Entsprechend erschwert ist die Einordnung der eigenen Untersuchungsergebnisse unter kardialen Aspekten.

Henry (2007) konnte aufgrund einer Metaanalyse Aussagen zum Myokardinfarkt machen, die er aus zwei randomisierten Untersuchungen mit einer Gesamtzahl von 225 Patienten gewann (113 Patienten in der TXA-Gruppe, 112 Patienten in der EACA-Gruppe), in denen die Anwendung von TXA und EACA verglichen wurde. Er fand zehn Myokardinfarkte, fünf in der TXA-Gruppe und fünf in der EACA-Gruppe, und er fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.5 Krankenhausmortalität

Die Krankenhausmortalität war in beiden Patientengruppen dieser Untersuchung mit einer Inzidenz von 5,0% in der EACA-Gruppe und einer Inzidenz von 4,7% in der TXA-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. In der Literatur findet sich keine Veröffentlichung, die auf Krankenhausmortalität im Kontext mit Operationen am offenen Herzen und den beiden Lysinanaloga fokussiert ist.

Henry (2007) konnte aufgrund einer Metaanalyse Aussagen zur Mortalität machen, die er aus vier randomisierten Untersuchungen mit einer Gesamtzahl von 409 Patienten gewann (211 in der TXA-Gruppe, 198 in der EACA-Gruppe), in denen die Anwendung von TXA und EACA verglichen wurde. Er fand neun Todesfälle, drei in der TXA-Gruppe und sechs in der EACA-Gruppe, und er fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.6 Betrachtung der Lysinanaloga

Die äquipotente Dosierung von EACA in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zur TXA wurde in Anlehnung an die Veröffentlichung von Henry (2007) zum postoperativen Blutverlust ermittelt. Der Blutverlust aus sieben Publikationen wurde

in Relation zur Dosis gesetzt und lag näher an einem 5:1- als an einem 10:1-Verhältnis der Dosierung von EACA zu TXA. Karski (1993) und Dunn (1999) nennen eine sechs- bis zehnfach stärkere Potenz von TXA im Vergleich der Wirksamkeit zu EACA.

Die unterschiedlichen Wirkungsausprägungen hinsichtlich der Nebenwirkungen von TXA und EACA, die in der Literatur beschrieben sind, könnten den vielfältigen existierenden Dosierungen geschuldet sein. Diese erschweren einen Vergleich der Untersuchungen untereinander. Ein Dosierungsprotokoll ähnlich dem Hammersmith-Protokoll, wie es für das Aprotinin existierte, gibt es für EACA und TXA in dieser Form nicht. Es existieren Dosierungen als fixe Dosen neben Dosierungen, die das Körpergewicht des Patienten berücksichtigen. Eine Studie von Horrow (1995) mit kardiochirurgischen Patienten setzt sich mit der Dosis-Wirkungs-Relation von TXA, in fünf Abstufungen von 2,5 g bis 40 g als Initialdosis gegen eine Placebogruppe, auseinander, gefolgt von einer 12 stündigen kontinuierlichen Gabe von TXA mit einem Zehntel der Initialdosis pro Stunde. Sich orientierend am postoperativen Blutverlust, empfahl die Arbeitsgruppe abschließend eine Initialdosis von 10 mg/kg gefolgt von 1 mg/kg/h. Höhere Dosen hatten keinen zusätzlichen Einspareffekt des postoperativen Blutverlustes gezeigt. Diese Studie ist die einzige Einzeluntersuchung mit TXA, die eine Dosisfindung zum Ziel hatte.

Auch der Zeitpunkt der Applikation der Lysinanaloga wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. In der Publikation von Karski (1993) wurden EACA und TXA von Beginn der Anästhesie bis zum Beginn des cardiopulmonalen Bypasses (CPB) verabreicht. In der Publikation von Horrow (1995) wurde nach Einleitung der Anästhesie TXA als Initialdosis über 30 Minuten verabreicht, gefolgt von einer 12 stündigen kontinuierlichen Gabe. DelRossi (1989) verabreichte EACA zum Zeitpunkt des Hautschnittes gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe über 6 bis 8 Stunden. Vander Salm (1988) verabreichte 5 g EACA erst nach Beendigung des CPB gefolgt von einer 6-Stunden-Infusion mit 1 g/h. Das Institutsprotokoll im DHM sah dagegen eine Gabe der Lysinanaloga nach Heparin-gabe vor dem CPB bis zur Antagonisierung des Heparins mit Protamin nach Ende der CPB vor.

Daß nicht der Zeitpunkt der Applikation eines Antifibrinolytikums entscheidend für den postoperativen Blutverlust war, sondern daß das Antifibrinolytikum überhaupt verabreicht wurde, hatte Kluger (2003) in einer prospektiven randomisierten Studie gefunden. 90 Patienten, die sich einer primären koronaren Bypass-Operation unterziehen mußten, erhielten in einer ersten Gruppe EACA als Bolus von 150 mg/kg zum Hautschnitt, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 15 mg/kg/h bis zum Ende des CPB, in einer zweiten Gruppe EACA als Bolus von 150 mg/kg nach Heparin-gabe, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 15 mg/kg/h bis zum Ende des CPB, und in einer dritten Gruppe ein Placebo. Die Wunddrainageverluste wurden nach 6 Stunden, nach 12 Stunden und zum Zeitpunkt der Entfernung der Wunddrainagen erhoben. Über den Erhebungszeitraum ergab sich zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des postoperativen Wunddrainageverlustes zwischen den beiden EACA-Gruppen, wohingegen die Placebogruppe signifikant größere Wunddrainageverluste aufwies.

Die Dominanz des Aprotinins in den zurückliegenden Jahren bis zu seiner Entfernung vom Markt hat die Lysinanaloga vorübergehend in den Hintergrund treten lassen und kommt in der Literaturübersicht der letzten Jahrzehnte zum Ausdruck. Gehäuft finden sich Publikationen zur EACA in den sechziger und siebziger Jahren (Gans (1962), McKay (1967)), nachdem die EACA erstmals als Antifibrinolytikum von Okamoto (1957) erwähnt wurde. Außerhalb der Herzchirurgie fand die EACA Anwendung bei zahnärztlichen Eingriffen (Walsh (1971), Feffer (1978)), in der Versorgung subarachnoidaler Blutungen systemisch verabreicht (Adams (1981)) oder als Fibrin sealants lokal appliziert (Schlag (2002)), in der Gynäkologie bei Menorrhagien (Nillson (1965)) und bei Blutungen in der Urologie (McNicol (1964)). Spätere Veröffentlichungen zur EACA (Fremes (1994), Henry (2007), Brown (2007), Mannucci (2007), Maslow (2008), Fergusson (BART-Studie, 2008)) unterzogen die EACA einem Vergleich mit der TXA und/oder dem Aprotinin häufig in Form von Metaanalysen. Zumindest die späteren Untersuchungen waren Ausdruck der zunehmenden Verunsicherung wegen des in die Diskussion geratenen Aprotinins nach der Veröffentlichung von Mangano (2006).

TXA wurde erstmals 1973 im Zusammenhang mit einer oberen gastrointestinalen Blutung und einer Reduktion von Bluttransfusionen beschrieben (Dunn, 1999). Zur

TXA finden sich neben den zuvor zitierten Metaanalysen häufiger Studien, die die TXA im Vergleich zum Aprotinin zum Gegenstand einer Untersuchung gemacht hatten (Martin (2008), Barnum (2009), Sander (2010)). Deutlich weniger Veröffentlichungen befassten sich mit dem direkten Vergleich der Lysinanaloga TXA und EACA untereinander (Karski (1993)). Erst in der Zeit nach dem Aprotinin erwachte wieder ein verstärktes Interesse an ihrem Einsatz.

Der primäre Endpunkt vieler Publikationen über Antifibrinolytika in der Herzchirurgie war der Blutverlust. Durch diese fokussierte Betrachtungsweise wurden weitere klinische Wirkungen der Antifibrinolytika häufig nicht beleuchtet. Beatti (2011) führt an, daß in der Vergangenheit mit der Empfehlung, jedem Patienten zur Eindämmung des Blutverlustes ein Antifibrinolytikum zu verabreichen, auch die Annahme verbunden war, daß mit dem positiven Effekt der Antifibrinolytika auf den Blutverlust sich auch andere klinische Ereignisse limitieren würden. Diese wurden aber als primärer Endpunkt nie untersucht. Es wäre an der Zeit, so Beatti, diese Auffassung zu überdenken.

4.7 Kritische Würdigung des Vorgehens

Der retrospektive Ansatz der Untersuchung läßt nur observierend auf das vorhandene Datenmaterial zurückgreifen. Aus ethischer und medizinischer Sicht erschien bisher jedoch eine prospektive, randomisierte Untersuchung mit begleitender Kontrollgruppe, die kein Antifibrinolytikum erhalten würde, problematisch. Einen höheren Blutverlust mit seinen negativen Auswirkungen in Kauf zu nehmen, erschien nicht gerechtfertigt. Aber angesichts der zunehmenden Berichte über unerwünschte Wirkungen (Martin (2008), Keyl (2011), die vorliegende Arbeit) muß die Durchführung placebokontrollierter Studien sowie der Verzicht auf Antifibrinolytika in der klinischen Routine einer neuen Betrachtung unterzogen werden.

Die zweijährige Zeitspanne zwischen den beiden Patientengruppen und der Anwendung von TXA und von EACA ist eine weitere Einschränkung. Die Untersuchungszeiträume lagen jedoch so nah beieinander, daß keine Veränderung

hinsichtlich des etablierten herzchirurgischen Procedere, des anästhesiologischen Institutsprotokolles und der verantwortlichen Herzchirurgen und Anästhesisten, bis auf die angewandten Lysinanaloga, aufgetreten war.

4.8 Ausblick

Hinsichtlich der Größenordnung postoperativer Blutverluste und des Transfusionsbedarfs können beide angewandten Lysinanaloga nach Datenlage dieser Untersuchung gleichwertig nebeneinander bestehen. In mehreren Publikationen konnte ein blutsparender Effekt der Lysinanaloga an sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe belegt werden. Das Ergebnis der Untersuchungen ist insofern wichtig, als daß nach dem Wegfall des Aprotinins derzeit keine anderen, zur Marktreife gebrachten Substanzen neben den Lysinanaloga existieren, die zur antifibrinolytischen Therapie in der Herzchirurgie herangezogen werden könnten. Eine Neuentwicklung wird in einer von Dietrich (2009) publizierten in vitro-Studie vorgestellt, in der der antifibrinolytische Effekt einer synthetischen Substanz CU-2010, einem direkten Serininhibitor und Kallikreinhemmer, mit TXA und Aprotinin verglichen wird. CU-2010 zeigte aufgrund seiner hohen Affinität für Plasmin antifibrinolytische Wirkung vergleichbar dem Aprotinin und hatte eine zehnfach höhere antifibrinolytische Potenz als TXA.

Die Entscheidung für den Einsatz einer bestimmten antifibrinolytischen Substanz wird vorerst noch zwischen den beiden bekannten Lysinanaloga fallen müssen. Die im DHM angewandten Dosierungen lagen im Bereich der in den Publikationen angeführten Spanne der Dosierungen. Dennoch läßt sich angesichts des Auftretens cerebraler Krampfanfälle nach Anwendung der TXA einerseits und angesichts des Auftretens von Niereninsuffizienzen nach Anwendung der EACA andererseits in den der Untersuchung zugrunde liegenden Dosierungen keine Empfehlung für ein bestimmtes Lysinanaloga ableiten. Beide Lysinanaloga sollten insbesondere bei Hochrisikopatienten differenziert eingesetzt werden und bedürfen der individuellen Risikoabschätzung.

Im DHM wurde aus dem Auftreten unterschiedlicher Wirkungen die Konsequenz gezogen, beide Lysinanaloga in den der Untersuchung zugrunde liegenden Dosierungen nicht mehr anzuwenden. Die antifibrinolytische Therapie mit EACA im DHM wurde inzwischen wieder verlassen und es erfolgte eine Rückkehr zur TXA, die jetzt in einer deutlich niedrigeren Dosierung von 1 g/h über 3 Stunden ohne vorherige Bolusgabe verabreicht wird. Angesichts nicht existierender einheitlicher Dosierungsschemata sind aber weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erforderlich, um in abgestuften Dosierungen das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Lysinanaloga bestimmen zu können.

5. Zusammenfassung

Antifibrinolytika werden in der Herzchirurgie eingesetzt, um bei Eingriffen mit Unterstützung einer Herz-Lungenmaschine das Auftreten hämostatischer Störungen zu beherrschen. Nachdem der Serinproteaseinhibitor Aprotinin 2006 wegen Sicherheitsbedenken in die Kritik geraten war, setzte man in der Klinik für Herzchirurgie des Deutschen Herzzentrums München (DHM) das Lysinanalogen Tranexamsäure (TXA) in einer Dosierung von 2 g als Bolus vor dem Start der HLM und kontinuierlich mit 0,5 g/h bis zum Thoraxverschluß ein. Nach einer Häufung cerebraler Krampfanfälle, die während der Therapie mit TXA auffällig wurden, erfolgte eine Rückkehr zum Aprotinin als Standardtherapie bis zu seiner endgültigen Entfernung vom Markt. Daraufhin kam 2008 das Lysinanalogen ϵ -Aminocaprinsäure (EACA) in einer Dosierung von 10 g als Bolus vor dem Start der HLM und kontinuierlich mit 5 g/h bis zum Thoraxverschluß im DHM zur Anwendung. Gravierende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Herzchirurgie waren von der EACA nicht bekannt geworden.

Die Erfahrung mit beiden Lysinanaloga führte zu der vorliegenden retrospektiven Untersuchung zweier Gruppen mit konsekutiven Patienten, in der die perioperativen Daten der einen Gruppe von Patienten, die bei einer Operation am offenen Herzen EACA erhalten hatte, mit dem gleichen Datensatz der anderen Gruppe von Patienten verglichen wurde, die bei einer Operation am offenen Herzen TXA erhalten hatte. Primär wurde untersucht, ob die Patienten, die EACA erhalten hatten, die gleiche Inzidenz cerebraler Krampfanfälle aufwiesen als die Patienten, die TXA erhalten hatten. Sekundär wurde untersucht, ob ein Unterschied ersichtlich wurde zwischen der Anwendung beider Lysinanaloga hinsichtlich ihres postoperativen Blutverlustes und ob sich die Anwendung beider Lysinanaloga in Hinblick auf weitere postoperative Organkomplikationen unterschied.

Das anästhesiologische und das chirurgische Vorgehen unterschied sich dabei in beiden Patientengruppen bis auf das eingesetzte Antifibrinolytikum nicht, so daß keine mathematische Risikoadjustierung notwendig wurde. Die demographischen und die präoperativen Parameter ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Die Anzahl postoperativer cerebraler Krampfanfälle war in der EACA-Patientengruppe mit einer Inzidenz von 3,3% signifikant niedriger als in der TXA-Patientengruppe mit einer Inzidenz von 7,6%. Das postoperative Auftreten einer Apoplexie und einer TIA dagegen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Der postoperative Blutverlust über 6-Stunden und über 12-Stunden war im Vergleich beider Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich im 24-Stunden-Verlauf fand sich ein signifikant erhöhter postoperativer Blutverlust in der EACA-Patientengruppe im Mittel von 500 ml gegenüber der TXA-Patientengruppe im Mittel von 400 ml. Ein signifikant unterschiedlicher postoperativer Transfusionsbedarf zwischen den beiden Patientengruppen ergab sich nicht.

Die Untersuchung ergab ein signifikant häufigeres postoperatives Auftreten einer Niereninsuffizienz in der EACA-Patientengruppe mit einer Inzidenz von 30,1% im Vergleich zur TXA-Patientengruppe mit einer Inzidenz von 20%. Das Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens postoperativ war dagegen im Vergleich beider Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Lysinanaloga konnten hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf den postoperativen Blutverlust und den Transfusionsbedarf als gleichwertig angesehen werden. Da im Zusammenhang mit der Anwendung beider Substanzen Nebenwirkungen auftreten, das häufigere Auftreten cerebraler Krampfanfälle postoperativ bei Anwendung der TXA einerseits und das häufigere Auftreten einer Niereninsuffizienz postoperativ bei Anwendung der EACA andererseits, läßt sich eine Empfehlung zum Einsatz eines bestimmten Lysinanalogs in den der Untersuchung zugrunde liegenden Dosierungen aus den Untersuchungsergebnissen nicht ableiten. Beide Lysinanaloga verlangen deshalb einen differenzierten Einsatz bei individueller Risikoabschätzung. Angesichts nicht existierender einheitlicher Dosierungsschemata sind weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erforderlich, um in abgestuften Dosierungen das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Lysinanaloga zu bestimmen.

Literaturverzeichnis

Abrahamov, D., Tamariz, M., Femes, S., Tobe, S., Christakis, G., Guru, V., Sever, J., Goldman, B. Renal dysfunction after cardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 17 (2001) 565-570

Adams, H.P., Sahs, A.L. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 50 (1981) 49-54

Barnum, J.L., Sistino, J.J. Renal dysfunction in cardiac surgery: identifying potential risk factors. *Perfusion* 24 (2009) 139-142

Beatti, W.S., Karkouti, K. The post-BART antifibrinolytic dilemma? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 25 (2011) 3-5

Beitz, A.I., Larson, A.A. Inhibition of intrathecally administered picrotoxin- and bicuculline-induced convulsions in mice by pipercolic acid or GABA. *Eur. J. Pharmacol.* 114 (1985) 181-187

Brown, J.R., Birkmeyer, N.J.O., O'Connor, G.T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 115 (2007) 2801-2813

Bucerius, J., Gummert, J.F., Borger, M.A., Walther, T., Doll, N., Onnasch, J.F., Metz, S., Falk, V., Mohr, F.W. Stroke after cardiac surgery: A risk factor analysis of 16.184 consecutive adult patients. *Ann. Thorac. Surg.* 75 (2003) 472-478

Calafiore, A.M., Teodori, G., Mezzetti, A., Bosco, G., Verna, A.M., Di Giammarco, G., Lapenna, D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 59 (1995) 398-402

Charyton, C., Putilo, D. Glomerular capillary thrombosis and acute renal failure after epsilon-aminocaproic acid therapy. *N. Eng. J. Med.* 280 (1969) 1102-1104

Choong, C.K., Gerrard, C., Goldsmith, K.A., Dunningham, H., Vuylsteke, A. Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery bypass surgery results in adverse outcomes. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 31(2007) 834-838

Dacey, L.J., Munoz, J.J., Baribeau, Y.R., Johnson, E.R., Lahey, S.J., Leavitt, B.J., Quinn, R.D., Nugent, W.C., Birkmeyer, J.D., O'Connor, G.T. for the northern New England cardiovascular disease study group. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. *Arch. Surg.* 133 (1998) 442-447

Dalmas, J.P., Eker, A., Girard, C., Flamens, C., Neidecker, J., Obadia, J.F., Montagna, P., Lehot, J.J., Jegaden, O., Mikaeloff, P. Intracardiac air clearing in valvular surgery guided by transesophageal echocardiography. *J. Heart Valve Dis.* 5 (1996) 553-557

DelRossi, A.J., Cernaianu, A.C., Botros, S., Lemole, G.M., Moore, R. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest* 96 (1989) 27-30

Dietrich, W., Nicklisch, S., Koster, A., Spannagl, M., Giersiefen, H., van de Locht, A. CU-2010 – a novel small molecule protease inhibitor with antifibrinolytic and anticoagulant properties. *Anesthesiology* 110 (2009) 123-130

Dunn, C.J., Goa, K.L. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 57 (1999) 1005-1032

Estafanous, FG. Bleeding hearts. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 5 (1991) 2-3

Feffer, S.E., Parray, H.R., Westring, D.W. Seizure after infusion of aminocaproic acid. *J.A.M.A.* 240 (1978) 2468

Fergusson, D.A., Hébert, P.C., Mazer, C.D., Fremes, S., MacAdams, C., Murkin, J.M., Teoh, K., Duke, P.C., Arellano, R., Blajchman, M.A., Bussières, J.S., Coté, D., Karski, J., Martineau, R., Robblee, J.A., Rodger, M., Wells, G., Clinch, J., Pretorius,

R. for the BART investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 358 (2008) 2319-2331

Forth, W. und Rummel, W. Pharmakotherapie von Störungen der Blutgerinnung. In: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. (Hrsg.) Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, Mannheim, 1992, 6., völlig Neubearb. Auflage, 437-456

Fremes, S.E., Wong, B.I., Lee, E., Mai, R., Christakes, G.T., McLean, R.F., Goldman, B.S., Naylor, C.D. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann. Thorac. Surg.* 58 (1994) 1580-1588

Furtmüller, R., Schlag, M.G., Berger, M., Hopf, R., Huck, S., Sieghart, W., Redl, H. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid receptor antagonistic effect. *J.P.E.T.* 301 (2002) 168-173

Gans, H., Krivit, W., with technical assistance of Runyeon, A., McAuley, M., Gans, M.A. Problems in hemostasis during open-heart surgery. *Ann. Surg.* 155 (1962) 268-276

Garwood, S., Mathew, J., Barash, P.G., Hines, R. Reduced blood loss at the expense of renal function: Is epsilon-aminocaproic acid a blow to the kidney? *Anaesthesiology* 87 (1997) A67

Grant, G. Primary afferent projections to the spinal cord. In “The rat nervous system”, Paxinos, G. (Ed.), Academic Press, San Diego, 1995, 61-66

Griffin, J.D., Ellman, L. Epsilon-aminocaproic acid (EACA). In “Seminars in thrombosis and hemostasis”, from the Hematology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, 1978, 5, 27-40

Hall, T.S., Brevetti, G.R., Skoultchi, A.J., Sines, J.C., Gregory, P., Spotnitz, A.J. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes

of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 7 (2001) 352-357

Henry, D.A., Carless, P.A., Moxey, A.J., O'Connell, D., Stokes, B.J., McClelland, B., Laupacis, A., Fergusson, D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2007) doi: 10.1002/14651858.CD001886.pub2 1-22

Hershko, A., Ciechanover, A. The ubiquitin system for protein degradation. *Annu. Rev. Biochem.* 61 (1992) 761-807

Heyman, S.N., Hanna, Z., Nassar, T., Shina, A., Akkawi, S., Goldfarb, M., Rosen, S., Higazi, A.R. The fibrinolytic system attenuates vascular tone: effects of tissue plasminogen activator (tPA) and aminocaproic acid on renal microcirculation. *Brit. J. Pharmacol.* 141 (2004) 971-978

Hoppe, U.C., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H.K., Osterspey, A., Schmalz, A.A., Erdmann, E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z. Kardiol.* 94 (2005) 488-509

Horrow, J.C., Van Riper, D.F., Strong, M.D., Grunewald, K.E., Parmet, J.L. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 82 (1995) 383-392

Hwang, J.H., Yaksh, T.L. The effect of spinal GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat. *Pain* 70 (1997) 15-22

Ishikawa, T., Marsala, M., Sakabe, T., Yaksh, T.L. Characterization of spinal amino acid release and touch-evoked allodynia produced by spinal glycine or GABA (A) receptor antagonist. *Neuroscience* 95 (2000) 781-786

Jamison, R.L., Kriz, W. Structure of the medulla as a whole. In "Urinary concentration mechanism. Structure and function", Jamison, R.L. & Kriz, W. (Ed.), Oxford University Press, New York, 1982, 55-76

Johnson, A.L., Skoza, L., Claus, E. Observations on epsilon aminocaproic acid. *Thromb. et diath. Haemorrh.* 7 (1962) 203

Karski, J.M., Teasdale, S.J., Norman, P.H., Carroll, J.A., Weisel, R.D., Glynn, M.F. Prevention of postbypass bleeding with tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. *J. Cardiothoracic. Vasc. Anesth.* 7 (1993) 431-435

Karthik, S., Grayson, A.D., McCarron, E.E., Pullan, D.M., Desmond, M.J. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: Risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann. Thorac. Surg.* 78 (2004) 527-534

Katoh, J., Tsuchiya, K., Sato, W., Nakajima, M., Iida, Y. Additional postbypass administration of tranexamic acid reduces blood loss after cardiac operations. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 113 (1997) 802-804

Keyl, C., Uhl, R., Beyersdorf, F., Stampf, F., Lehane, C., Wiesenack, C., Trenk, D. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* (2011) doi: 10.1016/j.ejcts.2010.12.030

Kluger, R., Olve, D.J., Stewart, A.B., Blyth, C. Epsilon-aminocaproic acid in coronary artery bypass graft surgery: Preincision or postheparin? *Anesthesiology* 99 (2003) 1263-1269

Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (Hrsg.), Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2003, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, 11-18, 34-44, 71-72

Mackensen, G.B., Ti, L.K., Phillips-Bute, B.G., Mathew, J.P., Newman, M.F., Grocott, H.P. Neurologic Outcome Research Group (NORG). Cerebral embolization during cardiac surgery: Impact of aortic atheroma burden. *Br. J. Anaesth.* 91 (2003) 656-661

Mangano, D.T., Tudor, J.C., Dietzel, C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 354 (2006) 353-365

Mangos, G.J., Brown, M.A., Chan, W.Y., Horton, D., Trew, P., Whitworth, J.A. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust. N. Z. J. Med.* 25 (1995) 284-289

Mannucci, P.M., Levi, M. Prevention and treatment of major blood loss. *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 2301-2311

Martin, K., Wiesner, G., Breuer, T., Lange, R., Tassan, P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: A one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth. Analg.* 107 (2008) 1783-1790

Maslow, A.D., Chaudrey, A., Bert, A., Schwartz, C., Singh, A. Perioperative renal outcome in cardiac surgical patients with preoperative renal dysfunction: Aprotinin versus epsilon aminocaproic acid. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 22 (2008) 6-15

McKay, D.G., Müller-Berghaus, G. Therapeutic implications of disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Cardiol.* 20 (1967) 392-410

McNicol, G.P., Fletcher, A.P., Alkjaersig, N., Sherry, S. The absorption, distribution, and excretion of ϵ -aminocaproic acid following oral or intravenous administration to man. *J. Lab. & Clin. Med.* 59 (1962) 15-24

McNicol, G.P., Douglas, A.S. ϵ -Aminocaproic acid and other inhibitors of fibrinolysis. *Brit. Med. Bull.* 20 (1964) 233-239

Mora Mangano, C., Diamondstone, L.S., Ramsay, J.G., Aggarwal, A., Herskowitz, A., Mangano, D.T. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI). *Ann. Intern. Med.* 128 (1998) 194-203

Moulton, M.J., Creswell, L.L., Mackey, M.E., Cox, J.L., Rosenbloom, M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 111 (1996) 1037-1046

Murkin, J.M., Falter, F., Granton, J., Young, B., Burt, C., Chu, M. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.* 110 (2010) 350-353

Murphy, G.J., Reeves, B.C., Rogers, C.A., Zizvi, S.I.A., Culliford, L., Angelini, G.D. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116 (2007) 2544-2552

Naeye, R.L. Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Blood* 19 (1962) 694-701

Nag, S., Riopelle, R.J. Spinal neuronal pathology associated with continuous intrathecal infusion of N-methyl-D-aspartate in the rat. *Acta Neuropathol.* 81 (1990) 7-13

Nilsson, L., Rybo, G. Treatment of menorrhagia with epsilon aminocaproic acid. A double blind investigation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 44 (1965) 467-473

Okamoto, S. British Patent Specification No. 770.693. Her Majesty's Stationery Office, London, 1957

Ostermann, M.E., Taube, D., Morgan, C.J., Evans, T.W. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: A changing picture. *Intensive Care Med.* 26 (2000) 565-571

Pellegrini, A., Giaretta, D., Chemello, R., Zanotto, L., Testa, G. Feline generalized epilepsy induced by tranexamic acid (AMCA). *Epilepsia* 23 (1982) 35-45

Purtilo, D.T., Constantian, H.M., DeGirolami, E. Epsilon-aminocaproic acid in haematuria. *Lancet* 1 (1975) 755

Ranucci, M., Bozzetti, G., Ditta, A., Cotza, M., Carboni, G., Balotta, A. Surgical reexploration after cardiac operations: Why a worse outcome? *Ann. Thorac. Surg.* 86 (2008) 1557-1562

Ratnoff, O.D. Epsilon aminocaproic acid – A dangerous weapon. *N.E.J.M.* 280 (1969) 1124-1125

Roques, F., Nashef, S.A., Michel, P., Gauducheau, E., De Vincentiis, C., Baudet, E., Cortina, J., Davi, M., Faichney, A., Gabrielle, F., Gams, E., Harjula, A., Jones, M.T., Pintor, P.P., Salamon, R., Thulin, L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 15 (1999) 816-822

Sander, M., Spies, C.D., Martiny, V., Rosenthal, C., Wernecke, K.D., von Heymann, C. Mortality associated with administration of highdose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis. *Critical Care* 14 (2010) R148

Schlag, M.G., Hopf, R., Redl, H. Convulsive seizures following subdural application of fibrin sealant containing tranexamic acid in a rat model. *Neurosurgery* 47 (2000) 1463-1467

Schlag, M.G., Hopf, R., Zifko, U., Redl, H. Epileptic seizures following cortical application of fibrin sealants containing tranexamic acid in rats. *Acta Neurochir.* 144 (2002) 63-69

Sieghart, W. Structure and pharmacology of γ -aminobutyric acid_A receptor subtypes. *Pharmacological Reviews* 47 (1995) 181-234

Stafford-Smith, M., Phillips-Bute, B., Reddan, D.N., Black, J., Newman, M.F. The association of ϵ -aminocaproic acid with postoperative decrease in creatinine clearance in 1502 coronary bypass patients. *Anesth Analg* 91 (2000) 1085-1090

Suen, W.S., Mok, C.K., Chiu, S.W., Cheung, K.L., Lee, W.T., Cheung, D., Das, S.R., He, G.W. Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology* 49 (1998) 789-800

Unsworth-White, M.J., Herriot, A., Valencia, O., Poloniecki, J., Smith, E.E., Murday, A.J., Parke, D.J., Treasure, T. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 59 (1995) 664- 667

Vander Salm, T.J., Ansell, J.E., Okike, O.N., Marsicano, M.D., Lew, R., Stephenson, W.P., Rooney, K. The role of epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: A double- blind randomized study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 95 (1988) 538-540

Walsh, P.N., Rizza, C.R., Matthews, J.M., Eipe, J., Kernoff, P.B., Coles, M.D., Bloom, A.L., Kaufmann, B.M., Beck, P., Hanan, C.M., Biggs, R. Epsilon-aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christmas disease: a double blind controlled trial. *Br. J. Haematol.* 20 (1971) 463-475

Willis, W.D., Westlund, K.N., Carlton, S.M. Pain. In "The rat nervous system", Paxinos, G. (Ed.), Academic Press, San Diego, 1995, 725-750

Xu, Y., Hagege, J., Mougnot, B., Sraer, J.D., Ronne, E., Rondeau, E. Different expression of the plasminogen activation system in renal thrombotic microangiopathy and the normal human kidney. *Kidney Int.* 50 (1996) 2011-2019

Yamaura, A., Nakamura, T., Makino, H., Hagihara, Y. Cerebral complication of antifibrinolytic therapy in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. Animal experiment and a review of literature. *Eur. Neurol.* 19 (1980) 77-84

Zochodne, D.W., Murray, M., Nag, S., Riopelle, R.J. A segmental chronic pain syndrome in rats associated with intrathecal infusion of NMDA: evidence for selective action in the dorsal horn. *Can. J. Neurol. Sci.* 21 (1994) 24-28

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Peter Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München, bedanke ich mich ganz herzlich für die Bereitstellung des Themas, für seinen Rat und für seine Unterstützung, die mir die Durchführung der Arbeit ermöglichte.

Herrn OA Dr. Klaus Martin gebührt mein großer Dank für seine engagierte Betreuung während der Durchführung der Arbeit. Sein kritischer Sachverstand und sein freundschaftlicher Rat haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Bei Herrn Dr. Tamás Breuer bedanke ich mich ganz herzlich für die Unterstützung in statistischen Fragen.

Herr PD Dr. Gunther Wiesner stand mir während der Durchführung der Arbeit in manchen Gesprächen mit Rat in wissenschaftlichen Fragestellungen zur Seite. Dafür möchte ich mich bei ihm ganz herzlich bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Rüdiger Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München, bedanke ich mich herzlich für die Bereitstellung der Patientendaten und für die Möglichkeit, die Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Mein herzlicher Dank gilt auch Frau Doris Kienmoser, Herrn Dr. Peter Hiltmann, Herrn Dr. Michael Wottke und den Mitarbeitern des medizinischen Controllings, Herrn Dr. Braun und den Mitarbeitern des Labors und Herrn Heinrich Wegertseder und den Mitarbeitern des Archivs.