

Einfluss einer aktiven Thoraxdrainagereinigung mittels PleuraFlow-Drainagen auf das Retained Blood Syndrome nach herzchirurgischen Operationen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Heim, Nicolas Clemens
aus Schramberg

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachterin: PD Dr. med. Biruta Witte

Tag der Disputation: 30.04.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herzchirurgische Operationen	1
1.2	Blutungen bei herzchirurgischen Operationen	3
1.3	Thoraxdrainage	7
1.3.1	Drainagesysteme und -philosophien.....	7
1.3.2	Problematik Thoraxdrainage	10
1.4	Retained Blood Syndrome	12
1.4.1	Historie	12
1.4.2	Bedeutung und Relevanz.....	13
1.4.3	Aktueller Forschungsstand	15
1.5	Thoraxdrainage mittels aktivem Reinigungssystem	16
1.6	Wissenschaftliche Fragestellung	20
2	Methoden.....	21
2.1	Studiendesign	21
2.2	Studienpopulation	21
2.2.1	Einschlusskriterien	21
2.2.2	Ausschlusskriterien	22
2.3	Endpunkte	22
2.3.1	Primärendpunkt	22
2.3.2	Sekundärendpunkte	23
2.4	Patientenmanagement	29
2.4.1	Durchführung der Operationen.....	29
2.4.2	Drainagestrategie in den Behandlungsarmen	30
2.4.3	Postoperatives Management.....	31
2.5	Datenerhebung	33
2.6	Statistische Analyse	35
2.7	Ethik.....	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Patientencharakteristika	37
3.2	Drainagestrategie und -management.....	40
3.3	Operationszeiten und -verteilungen	42
3.4	Primärendpunkte	43
3.4.1	Intraoperative Befunde bei Rethorakotomien.....	51
3.5	Sekundärendpunkte	58

4	Diskussion der Ergebnisse	61
4.1	Inzidenz des RBS	61
4.2	Postoperative Blutungen und Reoperationen	62
4.3	Drainagenmanagement.....	64
4.4	Drainagevolumina.....	64
4.5	Postoperatives Vorhofflimmern	66
4.6	Limitationen.....	66
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	68
6	Summary and conclusion	69
I.	Abkürzungsverzeichnis.....	70
II.	Abbildungsverzeichnis.....	72
III.	Tabellenverzeichnis	73
7	Literaturverzeichnis.....	74
IV.	Anhang	80
I	Postoperatives Outcome der nicht gematchten Studienpopulation	80
II	Votum der Ethikkommission.....	81
V.	Erklärung zur Dissertation.....	86
VI.	Danksagung.....	87

1 Einleitung

Sowohl in Deutschland als auch in Europa zeigt die demographische Entwicklung eine kontinuierliche Zunahme der älteren Bevölkerung bei stagnierender Geburtenrate. Sind momentan mehr als 20 % der Bevölkerung über 65 Jahre alt, so soll dieser Anteil, laut der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnung, auf 32 % im Jahr 2060 ansteigen (Grünheid und Sulak 2016, S. 12–13, 2016). Die Haupttodesursache in Deutschland sind Herz-Kreislauf-erkrankungen, zu denen unter anderem die chronisch ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz zählen (Deutsche Herzstiftung 2017). In Anbetracht der Tatsache, dass 92 % der Personen, die 2015 an einer kardialen Erkrankung verstorben sind, 65 Jahre oder älter waren, kommt der Behandlung älterer Patienten eine zunehmende Bedeutung zu (Statistisches Bundesamt 2017). Diese Entwicklung führt dazu, dass die Zahl der Patienten mit mehreren Komorbiditäten zunimmt und somit auch das Risiko bei herzmedizinischen Interventionen und Operationen erhöht ist. Um dem gesteigerten patientenbezogenen Risikoprofil gerecht zu werden, ist es wichtig, das prozedurale Risikoprofil u. a. durch minimalinvasive Operationstechniken und -verfahren konstant weiter zu verringern. Diese Verfahren haben in der Therapielandschaft zunehmendes Gewicht (Aumiller 2014). Da jedoch die konventionellen invasiven Operationen am Herzen, insbesondere die aortokoronare Bypass-Operation bei fortgeschrittener koronarer Herzerkrankung (KHK), weiterhin eine essenzielle Rolle in der Therapie von kardialen Erkrankungen einnehmen, unterstreicht dies die Bedeutung der kontinuierlichen Identifizierung und Beseitigung von prozeduralen und periprozeduralen Risikofaktoren.

1.1 Herzchirurgische Operationen

Verglichen mit anderen medizinischen Bereichen, ist die Herzchirurgie relativ jung. Erst 1993 etablierte sie sich als eigenes Fachgebiet aus der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie (KVC). Die ersten Anfänge gehen auf das Ende des 19. Jahrhunderts zurück, als es dem Frankfurter Professor für Chirurgie Ludwig Rehn am 09.09.1896 gelang, eine 1,5 cm lange Wunde am rechten Ventrikel mit drei Nähten zu versorgen. Trotz postoperativer Komplikationen überlebte der 22-jährige Patient (Ziemer

und Haverich 2010, S. 3). Diese Operation brachte eine neue Sicht auf Interventionen am Herzen, galten sie doch bis dato als aussichtslos. Stephen Paget, ein britischer Chirurg, schrieb im selben Jahr, dass „die Herzchirurgie [] vermutlich die Grenze erreicht [hat], welche die Natur aller Chirurgie gesetzt hat. Keine neue Methode und keine neue Entdeckung kann die natürlichen Schwierigkeiten überwinden, die eine Herzwunde bietet“ (Eckart 2011, S. 149). Dennoch wurde diesem Erfolg zunächst mit Skepsis und Kritik begegnet. In den darauffolgenden Jahrzehnten konnten bei verschiedenen Operationen Erfolge verzeichnet werden. So auch bei der Operation am Herzbeutel, wo Ludolf Brauer 1902 eine Kardiolyse durchführte. Die ersten Perikardiektomien wurden dann von Ludwig Rehn (1912) und Ernst Ferdinand Sauerbruch (1913) durchgeführt. Letzterer resezierte 1931 erfolgreich ein Ventrikellaneurysma, das fälschlicherweise zunächst für einen Mediastinaltumor gehalten worden war, weswegen überhaupt die Indikation zur Operation gegeben war (Ziemer und Haverich 2010, S. 4–5).

Die interventionelle Herzmedizin hatte ihre Geburtsstunde ebenfalls im ersten Drittel des 20. Jahrhunderts. 1929 führte Werner Forßmann im Selbstversuch einen Blasenkatheter von einer peripheren Vene des Armes zum Herzen. Dafür erhielt er 1954 zusammen mit den Amerikanern Dickinson Richards und André F. Cournand den Nobelpreis für Medizin (Ziemer und Haverich 2010, S. 6).

Zwei Meilensteine in der Entwicklung der Herzchirurgie ermöglichten den Weg zu herzchirurgischen Eingriffen, wie wir sie heute kennen. Dies war zum einen die Einführung der Oberflächenhypothermie durch Wilfred G. Bigelow im Jahr 1950, durch die der Organstoffwechsel herabgesetzt und damit der Sauerstoffverbrauch lebenswichtiger Organe reduziert wird, und zum anderen die Einführung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durch John H. Gibbon im Jahr 1953 (Kermode-Scott 2005). Diese Maschine ermöglicht es am stillstehenden Herzen zu arbeiten, während das Blut extrakorporal oxygeniert und nach der Eliminierung von Kohlenstoffdioxid wieder dem Kreislauf zugeführt wird. So konnte er am 06.05.1953 einen Atriumseptumdefekt bei einem 18-jährigen Mädchen verschließen (Miller 2003).

Der erste vollständige Klappenersatz wurde dann 1960 durchgeführt. Eine Aortenklappe wurde durch D. Harken und eine Mitralklappe durch Albert Starr ersetzt, jeweils mit Hilfe einer Starr-Edwards-Kugelklappenprothese (Fleming et al. 1969).

1964 erfolgte dann die erste direkte Revaskularisation zur Verbesserung der myokardialen Durchblutung, indem mit Hilfe einer körpereigenen Beinvene eine

Koronarstenose überbrückt wurde. Es ist allerdings umstritten, ob der russische Herzchirurg Vasilii I. Kolesov oder der Amerikaner Michael E. DeBakey die erste Bypass-Operation durchführte (Garrett et al. 1973; Konstantinov 2004). 1967 veröffentlichte René Favaloro erstmals eine größere Serie an Bypass-Operationen (Captur 2004). Aus diesen Anfängen entwickelte sich der Koronararterienbypass (engl. coronary artery bypass graft, CABG), der heutzutage ca. die Hälfte aller Herzoperationen ausmacht (IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 2015; Krüger 2015).

Noch im selben Jahr wurde durch Christiaan Barnard die erste Herztransplantation durchgeführt, die der Patient allerdings nur 18 Tage überlebte, bevor er einer schweren Pneumonie erlag. Die kurz darauf durchgeführte zweite Operation war erfolgreich, jedoch starb auch dieser Patient nach 18 Monaten (Feuerstein 1995). Das große Problem bei den Transplantationen bestand darin, dass es zu Abstoßungsreaktionen kam oder die Patienten an Infektionen verstarben, die durch die Immunsuppression verursacht worden waren. Das neue Immunsuppressivum Ciclosporin A sorgte 1981 hier für Erfolge, da es eine spezifischere Wirkung auf die Unterdrückung der T-Zellaktivität hat, und gab der Transplantationsmedizin neuen Aufwind (Neumayer 2001).

1.2 Blutungen bei herzchirurgischen Operationen

Operative Interventionen, insbesondere die der Herzchirurgie, stellen einen stark invasiven Eingriff in den menschlichen Organismus dar. Verschiedene perioperative Faktoren tragen dazu bei, das Blutungsrisiko zu erhöhen. In der nachfolgenden Schemazeichnung sind die wichtigsten Faktoren aufgelistet (Abbildung 1).

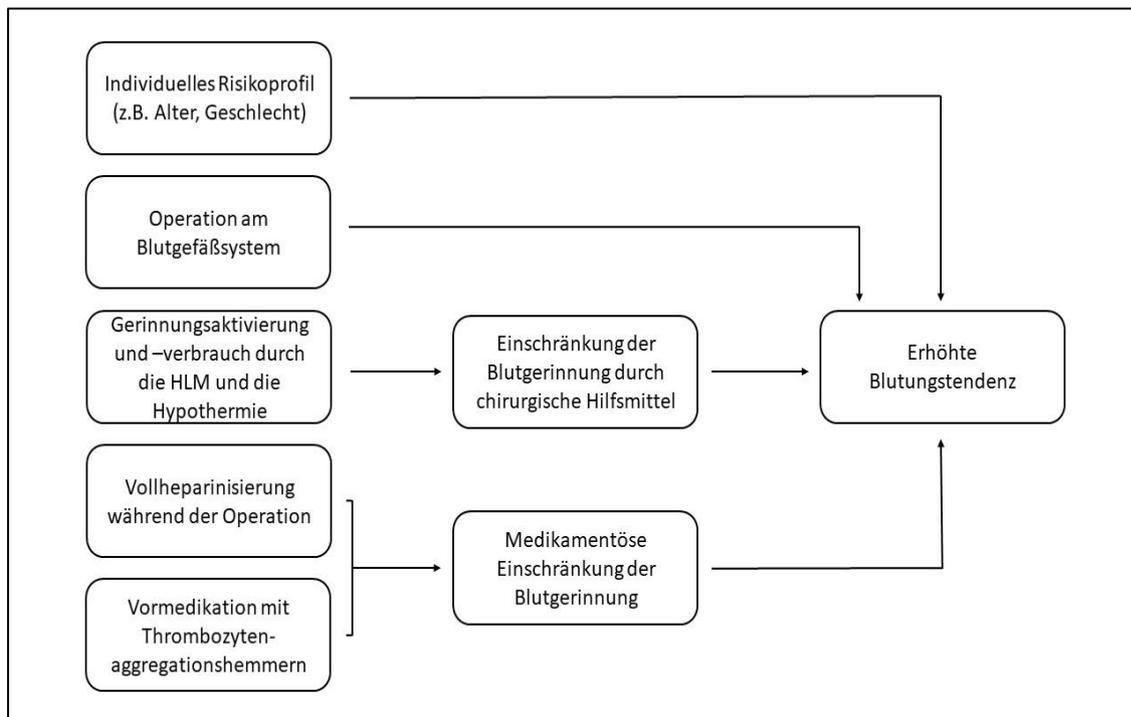


Abbildung 1: Ursachen einer erhöhten Blutungstendenz

Nicht jede Person besitzt das gleiche perioperative Blutungsrisiko im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe. So konnten unabhängige Risikofaktoren für postoperative Blutungen eruiert werden. Dazu gehören ein Lebensalter von über 65 Jahren, das weibliche Geschlecht, ein Hämatokrit unter 31% oder Personen mit einer ischämischen Kardiomyopathie. Frauen im Alter von über 65 Jahren hatten die höchste Inzidenz für eine Blutung. Dabei wurde eine Blutung als eine „Episode von inneren oder äußeren Blutungen, die zum Tode führen, zu Reoperationen, zu einer dauerhaften Beeinträchtigung oder zu der Notwendigkeit einer Transfusion von ≥ 2 Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 24 Stunden“ beschrieben (Boyle et al. 2014, S. 881).

Durch den Eingriff entstehen große Wundflächen, wobei es perioperativ zu Blutungen aus den Präparationsarealen, den Anastomosen oder aus den Kanülierungsstellen kommen kann. Aber auch jede andere verletzte Struktur stellt eine potentielle Blutungsquelle dar, die zum Blutverlust und dem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren führen kann (Czer 1989). In vielen Fällen wird dadurch eine Bluttransfusion notwendig. Eine Analyse der Universität München zeigte, dass im Zeitraum von 2000 bis 2009 zwischen 57 % und 70 % der Patienten nach herzchirurgischen Operationen eine Transfusion von Blutprodukten benötigten. Dabei wurden im Durchschnitt drei

Erythrozytenkonzentrate (EK), 6 gefrorene Frischplasmen (GFP) und zwei Thrombozytenkonzentrate (TK) transfundiert (Groeben 2014).

Üblicherweise werden in der Herzchirurgie vor allem Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, wie z.B. der KHK behandelt. Deren Behandlung erfordert zum einen eine Änderung des Lebensstils, um vermeidbare Risikofaktoren zu minimieren, aber auch den Einsatz antithrombotischer Medikamente. Dazu gehören die Thrombozytenaggregationshemmer Azetylsalizylsäure (ASS) und ADP-Rezeptorantagonisten wie Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel. ASS ist ein irreversibler Hemmstoff der Cyclooxygenase (COX); Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel blockieren teils irreversibel einen Adenosindiphosphatrezeptor (ADP-Rezeptor) der Thrombozyten. Diese Medikamente werden zur Prophylaxe von Thromben und Ischämien eingesetzt, gehen allerdings auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher, da sie eine medikamenteninduzierte Thrombozytopathie verursachen. Die Thrombozytenaktivierung ist ein entscheidender Vorgang der primären Hämostase. Die intrazelluläre COX synthetisiert Thromboxan A₂ (TXA₂), das maßgeblich an der Thrombozytenaggregation beteiligt ist. Es fördert u. a. die intrazelluläre Kalziumsekretion, was für eine Aktivierung der Thrombozyten notwendig ist. Eine Hemmung der COX blockiert also die Bildung des TXA₂. Da Thrombozyten keinen Zellkern besitzen, sind sie nicht in der Lage neue COX zu produzieren und somit für ihren gesamten Lebenszyklus unbrauchbar. Auch die ADP-Rezeptor-Blocker verhindern einen intrazellulären Kalziumanstieg und haben in der Folge den gleichen Effekt wie ASS. (Mutschler 2013)

In den meisten Krankenhäusern wird ASS präoperativ nicht abgesetzt, da die fortgeführte Einnahme zu einer Reduktion der Mortalität führt (Dacey et al. 2000; Elbadawi et al. 2017). In einer anderen Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass das perioperative Blutungsrisiko umso stärker reduziert wird, je früher man die ASS-Therapie unterbricht (Emeklibas 2014). Es steht also noch zur Diskussion, ob die Thrombembolieprophylaxe mit ASS das daraus folgende Risiko von Blutungen und deren Komplikationen aufwiegt. Nichtsdestotrotz verbleibt ein erhöhtes Blutungsrisiko während und nach der OP.

Um am stillgelegten Herzen operieren zu können, bedient man sich in der Herzchirurgie häufig einer HLM. Hierbei wird ein extrakorporaler Kreislauf installiert, um einen kontinuierlichen Blutfluss mit oxygeniertem Blut im Körper sicherzustellen. Dabei wird

das Blut über einen Schlauch dem rechten Vorhof oder auch den Venae cavae entnommen, oxygeniert und gefiltert und schließlich wieder dem Körper zugeführt. Die arterielle Zuleitung befindet sich meist im Bereich der Aorta ascendens. Durch den Kontakt von Blut mit der unphysiologischen Kontaktoberfläche der HLM werden die Blutgerinnung aktiviert und Gerinnungsfaktoren verbraucht, wodurch Mikrothromben entstehen können, die zu Mikrozirkulationsstörungen in der Körperperipherie führen. Außerdem kann durch den Verlust von Gerinnungsfaktoren eine adäquate Blutgerinnung nicht mehr gewährleistet werden. Im menschlichen Organismus sind die Gefäße mit Endothel ausgekleidet, an dessen Oberfläche das Enzym Antithrombin III (AT III) über Heparinmoleküle angelagert ist. AT III inaktiviert Thrombin, das an der Gefäßinnenwand entsteht und maßgeblich an der Blutgerinnung beteiligt ist (Marcum und Rosenberg 1985). Die unphysiologischen Kontaktoberflächen der HLM besitzen diese natürliche Schutzfunktion nicht. Um die Eigenschaften des Endothels zu imitieren, können die Schläuche innen mit Heparin beschichtet werden. Bei nicht beschichteten Schlauchsystemen ist eine Vollheparinisierung während der HLM-Phase notwendig. Dadurch wird die aktivierte Koagulationszeit (engl. activated clotting time, ACT), also die Zeit, die benötigt wird, bis eine Gerinnung stattfindet, auf mehr als das Vierfache der Norm verlängert (Norm: ca. 100 s; während der HLM: >480 s). Nach Entwöhnung von der HLM wird die Gerinnung in der Regel mit Protamin wieder normalisiert. Protamin selbst hat jedoch in höheren Dosierungen auch einen antikoagulatorischen Effekt und eine kürzere Halbwertszeit als Heparin, sodass es zu einem Heparin-Rebound kommen kann. Diese Mechanismen und Gegenmaßnahmen bergen die Gefahr von Blutungen während und nach der Operation. (Makdisi und Wang 2015; Paparella et al. 2004)

1.3 Thoraxdrainage

1.3.1 Drainagesysteme und -philosophien

Thoraxdrainagen werden am Ende von Herzoperationen in eröffnete intrathorakale Räume gelegt, um Blut und seröse Flüssigkeit ablaufen zu lassen, sowie Luftansammlungen zu vermeiden (Mattox und Allen 1986). Um diese Wirkung zu unterstützen, wird ein Sog an die Drainagen gelegt, wodurch Flüssigkeit aktiv drainiert wird und die Lungen und das Herz postoperativ in ihrer Entfaltung nicht beeinträchtigt werden sollen. Dadurch sollen Komplikationen verhindert werden, die sich negativ auf die kardiopulmonale und hämodynamische Stabilität auswirken könnten. Wo und welche Drainagen eingelegt werden, hängt vom Eingriff und der Entscheidung des Operateurs ab (Shalli et al. 2009). Sie können intraperikardial, intrapleural oder auch retrosternal eingelegt werden. Dies hängt davon ab, welche Höhlen eröffnet werden. Da zur Operation am Herzen das Perikard in jedem Fall eröffnet werden muss, bekommt jeder Patient postoperativ eine Perikarddrainage eingelegt. Auch eine retrosternale Drainage erhält nahezu jeder Patient, da für die Eingriffe eine mediane Sternotomie erfolgt. Ob eine Pleuradrainage rechts, links oder beidseitig eingelegt wird, hängt davon ab, auf welcher Seite die Pleura eröffnet wird. Verwendet man als Bypassgefäß die linke Arteria thoracica interna, wird meist links die Pleura eröffnet und dementsprechend auch auf dieser Seite die Pleuradrainage platziert.

Es gibt verschiedene Drainagesysteme: Einkammer-, Zweikammer-, Mehrkammer- und elektronische Systeme. Ein Einkammersystem besteht lediglich aus einem Auffangbehälter mit Wasserschloss, das die Funktion eines Einwegventils einnimmt. Bei der Expiration werden Sekret und Luft über den Drainageschlauch in den Auffangbehälter gedrückt. Dies ist dank des Wasserschlosses nur in diese Richtung möglich, da Luft gemäß dem atmosphärischen Druck aus dem Auffangbehälter entweichen kann. Zusätzlich kann an der Luftaustrittsstelle auch eine Sogquelle angelegt werden (Abbildung 2).

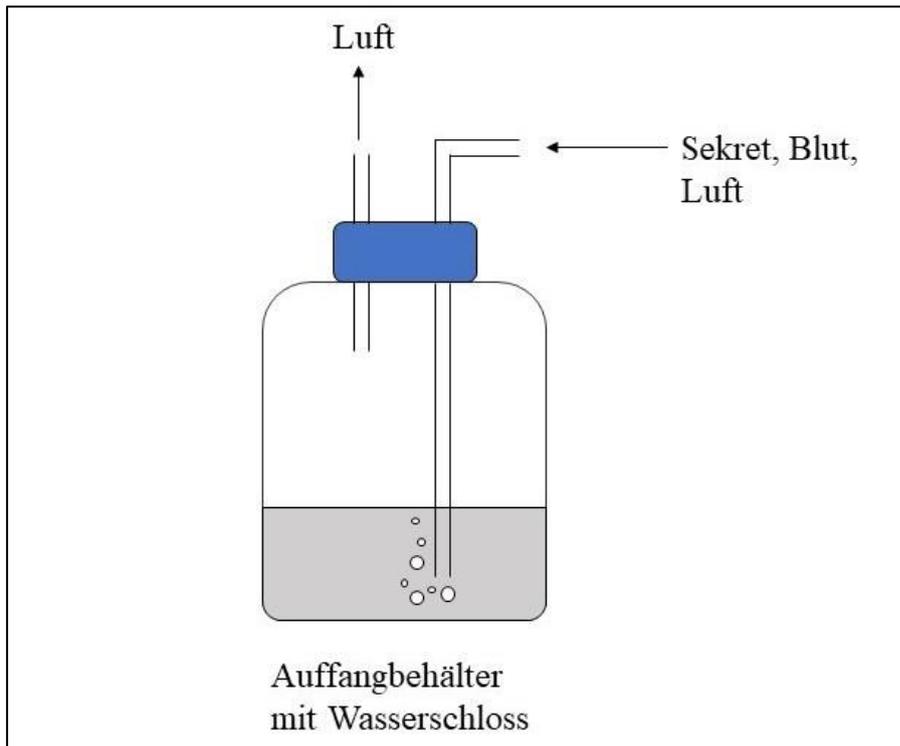


Abbildung 2: Einkammersystem

Beim Zweikammersystem ist die Sekretflasche vom Wasserschloss getrennt. Sekret und Luft gelangen zunächst in die Sekretflasche. Überschüssige Luft wird in die Wasserflasche mit Wasserschloss weitergeleitet. Auch hier kann an der Luftaustrittsstelle eine Sogquelle angelegt werden. Dieses System verhindert bei starker Schaumbildung in der Sekretflasche, dass der Schaum in Richtung des Patienten aufsteigt (Abbildung 3).

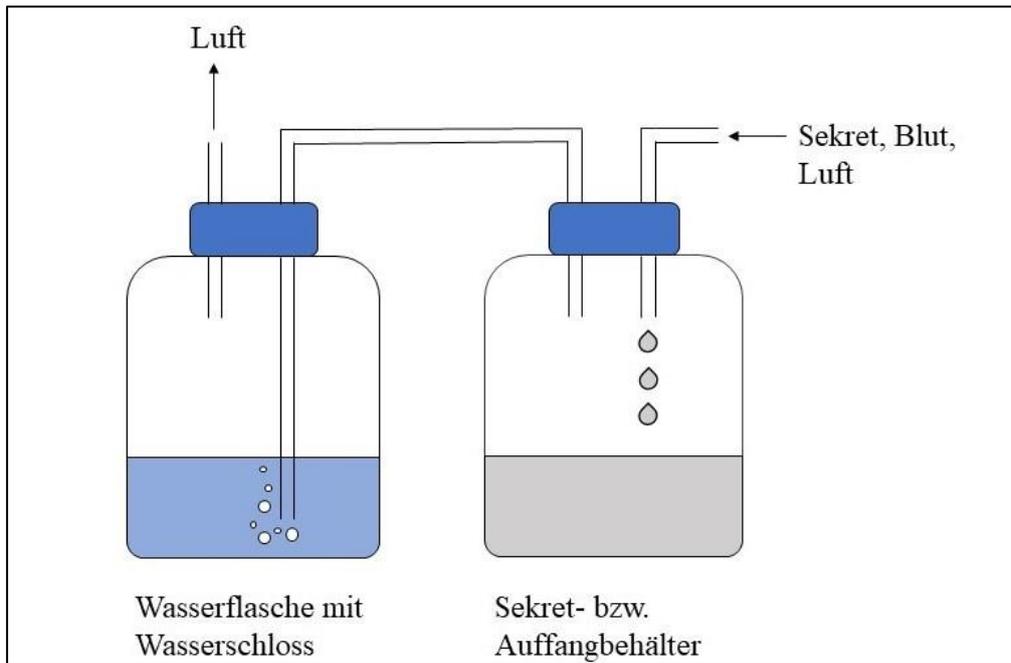


Abbildung 3: Zweikammersystem

Mehrkammersysteme sind in der Regel Dreikammersysteme. Sie werden heutzutage meistens nicht mehr angewendet. Sie wurden eingesetzt, um zu verhindern, dass ein zu starker Sog die Lungen schädigt. Das war notwendig, da es im Krankenhaus oftmals nur ein Zentralvakuum mit großem subatmosphärischem Druck als Sogquelle gab. Bei den Dreikammersystemen wird eine dritte Flasche, das Wasservakuummeter, angeschlossen. Diese ist mit Wasser gefüllt und enthält ein langes Rohr, das den Druck im Pleuraspalt reguliert. Je tiefer das Rohr eingetaucht wird, umso größer ist die Druckdifferenz zwischen Pleuraspalt und atmosphärischem Druck (Abbildung 4).

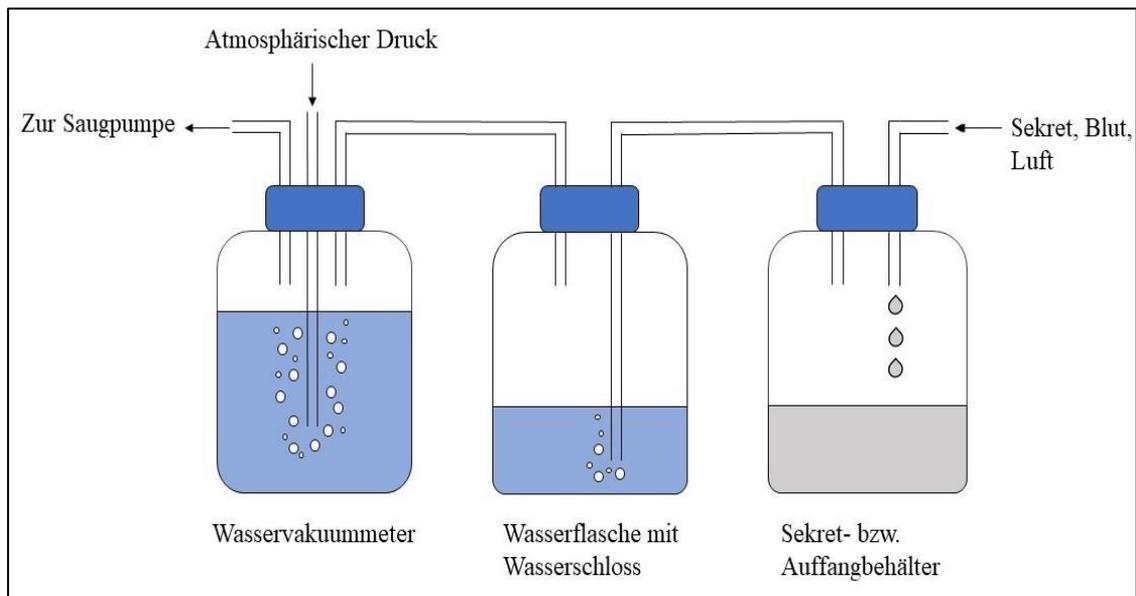


Abbildung 4: Mehrkammersystem

Neben den klassischen Drainagesystemen gibt es auch elektronische Geräte, die durch eine Verkleinerung des ganzen Systems die Mobilität der Patienten verbessern. Auch hat man hier die Möglichkeit den Druck im Pleuraspalt und die Sekretförderung elektronisch zu überwachen. Im Gegensatz zu den klassischen Systemen wird hier kein dauerhafter Sog angelegt. Das elektronische System schält sich ein, sobald ein Sog notwendig ist. (Kiefer 2016)

1.3.2 Problematik Thoraxdrainage

Wie erwähnt gibt es im Rahmen von herzchirurgischen Operationen eine Vielzahl möglicher Blutungsursachen. Häufig werden dadurch Bluttransfusionen notwendig, was mit einer erhöhten Mortalität, Morbidität und postoperativen Komplikationen in Verbindung steht (Marik und Corwin 2008; Paone et al. 2015; Tantawy et al. 2017). In einer anderen Studie wurde jedoch gezeigt, dass nicht die Bluttransfusionen, sondern die Drainagemenge der intraoperativ eingelegten Drainagen, der stärkste unabhängige Prädiktor für Mortalität und Morbidität ist (Dixon et al. 2013). Es wird also noch kontrovers diskutiert, ob die Blutungsmenge oder die Transfusionsmenge der entscheidende prognosemindernde Faktor ist.

Eine große Fördermenge über die Drainagen bedeutet, dass intrathorakal viel Blut anfällt. Je größer die Fördermenge der eingelegten Drainagen, desto stärker kommt es zu einer Reduzierung des Herzindex (HI). Dies ist ein Parameter zur Beurteilung der Herzleistung und errechnet sich aus dem Herzminutenvolumen (HMV) und der Körperoberfläche (KOF):

$$HI = \frac{HMV \left(\frac{l}{min} \right)}{KOF (m^2)}$$

Eine größere Fördermenge über die Drainagen bedeutet einen Volumenverlust und damit die Abnahme des HMV, wodurch auch der HI abnimmt. Auch der pulmonalarterielle Druck sowie die Notwendigkeit zu erhöhten Beatmungsdrücken und ein gesteigerter Bedarf an Katecholaminen korrelieren mit einer erhöhten Drainagemenge (Dixon et al. 2013). Ebenso besteht eine Assoziation zwischen der Drainagemenge und der Entwicklung einer Perikardtampnade (Pompilio et al. 2011). Diese Komplikationen sind jedoch nicht direkt auf die große Fördermenge zurückzuführen. Die Ursache für diese Fördermengen sind Nachblutungen in der Thoraxhöhle. Verbleiben aufgrund von ineffizienten Drainagen auch nur kleine Mengen an Blut im Thorax, beeinträchtigt das die Herz- und Lungenfunktion. Schon kleinste Mengen an Blut, könnten eine subklinische Form einer Perikardtampnade bewirken, die das HMV verringert bzw. einen erhöhten Bedarf an Katecholaminen erfordert, um dem entgegenzuwirken (Sagrìstà-Sauleda et al. 2006). Wenn man bedenkt, dass schon 160 ml Flüssigkeit im Perikard für eine klinische Tamponade ausreichen, wird deutlich, wie wichtig eine effiziente Drainagewirkung ist (Price et al. 2004).

Ein häufig auftretendes Problem ist allerdings das Verstopfen der Drainagen. Durch den Kontakt des Blutes mit der unphysiologischen Oberfläche wird die Gerinnungskaskade eingeleitet, was zur Thrombenbildung innerhalb der Drainagen führt und ein Abfließen von Blut und Wundsekret verhindert. Man fand heraus, dass 36 % der eingelegten Drainagen im Verlauf verstopfen (Karimov et al. 2013). Gemäß dem Gesetz von Hagen-Poiseuille, anhand dessen der Volumenstrom durch ein Rohr berechnet werden kann, verringert sich die Durchflussmenge um mehr als 90 % bei einem um 50 % reduzierten Rohrdurchmesser. Auch wenn sich das Gesetz auf Newtonsche Flüssigkeiten mit laminarer Strömung bezieht, wozu Blut nicht gehört, erlaubt es Rückschlüsse auf die Effizienz von thrombosierte Thoraxdrainagen.

Intrapleural oder intraperikardial verbleibendes Blut führt akut zur Kompression von Herz und Lunge. Es steht außerdem im Verdacht, Entzündungsreaktionen zu induzieren, die für Ergüsse in den Thoraxhöhlen und fibrotische Umbauvorgänge verantwortlich sind. Diese Akkumulation von Blut mit ihren Komplikationen und den notwendigen Interventionen wird als *Retained Blood Syndrome* (RBS) bezeichnet. (Boyle, JR et al. 2015)

1.4 Retained Blood Syndrome

1.4.1 Historie

Auch wenn das Problem der ineffizienten Drainagen schon lange bekannt ist, war es der amerikanische Herzchirurg Edward M. Boyle, der dem Problem einen neuen Namen gab. Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelte sich der Begriff des Postperikardiotomiesyndroms (PPS) (SCHRAMEL et al. 1961), dessen Kriterien sich teilweise mit denen des RBS überschneiden. Allerdings kann das PPS aufgrund der subjektiven und nicht klar definierten Kriterien nicht mit dem RBS gleichgesetzt werden. Darüber hinaus ist auch die Ursache der Syndrome eine andere: Das PPS entsteht durch inflammatorische Prozesse und Immunreaktionen, die für seröse Ergüsse verantwortlich sind. Beim RBS liegt die Ursache jedoch in zurückbleibendem Blut. Zunächst ging man davon aus, dass autoimmune Prozesse für das PPS verantwortlich sind, was bislang jedoch nicht bestätigt werden konnte (Scheerder et al. 1984). Neue Entwicklungen in der pharmakologischen Therapie konnten nicht zu einer Verringerung des PPS führen und machen die Hypothese einer autoimmunen Genese der lokalen Entzündung unwahrscheinlicher (Hoffman et al. 2002; Imazio et al. 2011).

Edward M. Boyle vermutet, dass zurückbleibendes Blut Entzündungsreaktionen in Gang setzt, die für akute, subakute und chronische Komplikationen verantwortlich sind (Boyle, JR et al. 2015). Auf Grundlage dieser Hypothese entwickelte er das Pleuraflow-Drainagesystem, mit dessen Hilfe Thromben in den Schläuchen steril beseitigt werden können und so die Inzidenz des RBS verringert werden kann (Pleuraflow ACT – Proactive chest tube clearance technology | ClearFlow 2020).

1.4.2 Bedeutung und Relevanz

Boyle unterteilt das RBS in drei Formen: in ein akutes, ein subakutes und ein chronisches RBS.

Er definiert das akute RBS folgendermaßen: *“Acute RBS is defined as clinically relevant retained blood requiring removal from the pericardial or pleural spaces in the first 24 to 48 hours after heart surgery”* (Boyle, JR et al. 2015, S. 298).

Das anfallende Blut komprimiert Herz, Lunge und umliegende große Gefäße, woraus akut bedrohliche Zustände in Form einer Perikardtamponade oder eines Hämatothorax resultieren, die eine zusätzliche Drainage oder eine Reoperation notwendig machen. In 3 – 6 % der Fälle kommt es zu einer erneuten Operation als Folge einer Blutung, wobei eine genaue Blutungsquelle in vielen Fällen nicht lokalisiert werden kann (Choong et al. 2007; Hall et al. 2001; Vivacqua et al. 2011). Die Ursache der Kompression findet sich oft in koaguliertem Blut, das nicht abgeleitet werden konnte. Da Reoperationen mit einer 4,5-fach höheren Mortalität einhergehen (Mehta et al. 2009), könnte man durch eine effiziente Drainagewirkung dank aktivem Reinigungssystem bei vielen Patienten das Risiko eines erneuten Eingriffes umgehen.

Zum subakuten RBS schreibt Boyle Folgendes: *“Subacute RBS is defined as the need for invasive interventions to drain bloody pericardial and pleural effusions in the weeks and months after heart surgery”* (Boyle, JR et al. 2015, S. 299).

Die Behandlung des subakuten RBS umfasst also alle invasiven Maßnahmen, die der Entlastung von Perikard- und Pleuraergüssen dienen. Im Falle eines Perikardergusses wäre das eine Perikardfensterung, eine Pericardiocentese oder ein Perikarddrainagekatheter. Eine Pleurapunktion mit oder ohne Einlage eines Drainagekatheters zur Therapie eines Pleuraergusses oder Hämatothorax. Bei letzterem wäre auch eine Thorakoskopie oder Thorakotomie als Intervention möglich.

Pleura- und Perikardergüsse entstehen durch kleinere Mengen an zurückgebliebenem Blut, die akut nicht zu einer starken Kompression führen, wie es beim akuten RBS der Fall ist. Man vermutet, dass durch die kleineren Ergüsse inflammatorische Prozesse in die Wege geleitet werden (Sadikot et al. 2000), die zu einer Größenzunahme der Ergüsse führen, bis sie nach Wochen oder Monaten klinisch symptomatisch werden. Koaguliert

zurückgebliebenes Blut in den eröffneten Thoraxhöhlen, führt dies zur Produktion von Thrombin und Fibrin, was eine Entzündungskaskade in Gang setzt. Diese Moleküle wirken über das die Pleura- und Perikardhöhle auskleidende Mesothel chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten und Monozyten, die ihrerseits wieder Zytokine freisetzen (Kramer et al. 2015; Szaba und Smiley 2002). Eines dieser Zytokine ist der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF stimuliert das Mesothel, wodurch die Gefäßpermeabilität zunimmt und eine Exsudation von seröser Flüssigkeit in die Thoraxhöhle verursacht wird (Grove und Lee 2002).

Das chronische RBS wird wie folgt definiert: *“Chronic RBS is defined as the need to perform surgery to relieve complications of fibrosis around the heart and lungs in the months or years after heart surgery.”* (Boyle, JR et al. 2015, S. 299)

Auch wenn noch kein sicherer Zusammenhang zwischen dem RBS und fibrotischen Veränderungen wie der Pericarditis constrictiva oder der Pleuraschwarte nachgewiesen wurde, wird vermutet, dass Störungen im Fibrinstoffwechsel an den Umbauvorgängen beteiligt sind (Idell et al. 1991). In den Thoraxhöhlen entstehendes Fibrin bewirkt zunächst eine Adhäsion der umliegenden Wände. Der Gewebsplasminogenaktivator (tPA) aus den Mesothelzellen baut das anfallende Fibrin wieder ab. Der Abbau unterliegt einem natürlichen Gleichgewicht zwischen dem tPA und dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), der diesen Abbau hemmt (Jantz und Antony 2006). Nicht drainiertes Blut könnte dieses Gleichgewicht zugunsten des PAI beeinflussen und so die Adhäsion der Pleura- oder Perikardhöhle weiter begünstigen. Dies ist bislang jedoch nur eine hypothetische Überlegung.

Neben Pleura- und Perikardergüssen sind postoperatives Vorhofflimmern (engl. postoperative atrial fibrillation; POAF) und Infektionen die Hauptgründe dafür, dass Patienten innerhalb von 30 Tagen wieder ins Krankenhaus aufgenommen werden (Iribarne et al. 2014). POAF ist eine sehr häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen und tritt signifikant häufiger bei Patienten mit verstopften Drainagen auf, weswegen auch hier eine Assoziation mit dem RBS vermutet wird (Karimov et al. 2013). Es wird angenommen, dass durch die Hämolyse der Erythrozyten im Herzbeutel proinflammatorische Leukozyten einwandern, was eine Produktion von freien Radikalen

und reaktiven Sauerstoffspezies zur Folge hat. Die reaktiven Sauerstoffspezies oxidieren Lipide in der Zellmembran, sodass es zu Schäden in der Zelloberfläche kommt, die dann Arrhythmien wie das POAF begünstigen (POAF | ClearFlow).

Im Thorax verbleibendes Blut stellt einen potenziellen Nährboden für Keime dar und ist eine mögliche Ursache für postoperative Infektionen. Dies beeinträchtigt nicht nur die Wundheilung, sondern führt auch zu einem längeren und komplikationsreicheren Krankenhausaufenthalt. (DuBose et al. 2012)

1.4.3 Aktueller Forschungsstand

Das Problem verstopfter Drainagen nach herzchirurgischen Eingriffen ist weithin bekannt. 36 % der Drainagen verschließen innerhalb der ersten 24 Stunden aufgrund von Thromben in den Schläuchen und verlieren die Fähigkeit anfallendes Blut und seröse Wundflüssigkeit abzuleiten (Karimov et al. 2013). Um ein Verstopfen zu verhindern, werden häufig Maßnahmen wie das Melken und Ausstreichen von Thoraxdrainagen angewendet. Dabei wird der Schlauch von außen komprimiert und abgeklemmt. Allerdings konnte durch die prophylaktische Anwendung kein Erfolg nachgewiesen werden. Gleichzeitig konnte eine mögliche Schädigung durch die Maßnahmen bisher ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Da jedoch durch die Manipulation der Drainagen stark negative intrathorakale Drücke bis zu $-400 \text{ cmH}_2\text{O}$ entstehen, wird dies nicht ausgeschlossen. Zudem bewirkt der negative Druck eine Zunahme der Sekretproduktion, was die Liegedauer der Drainagen verlängert (Day et al. 2008b; Kiefer 2016). Eine prophylaktische Manipulation gilt inzwischen als obsolet und wird nicht mehr empfohlen. Sollte es jedoch akut zu einer Durchflussstörung aufgrund eines Thrombus kommen, können diese Maßnahmen noch angewendet werden (Dango et al. 2010). Es besteht der Bedarf, neue Methoden und Instrumente zu entwickeln, um eine Okklusion der Drainagen zu verhindern und somit die Inzidenz des RBS zu reduzieren.

In einer retrospektiven Studie von Sirch et al. wurde gezeigt, dass 17-20 % der Patienten, die sich im Zeitraum von 2011 bis 2014 einer Herzoperation unterzogen hatten, Interventionen im Rahmen eines RBS benötigten. Durch Anwendung einer aktiven Thoraxdrainagereinigung (engl. active chest tube clearance technology; ATC) konnte die Inzidenz auf 11,3 % gesenkt werden. Auch das Auftreten von POAF wurde signifikant

von 30 % auf 20 % reduziert, ebenso verkürzte sich die postoperative Beatmungszeit und die Verweildauer der Thoraxdrainagen. Eine Reduktion der Krankenhaussterblichkeit wurde statistisch nicht nachgewiesen. Die Studie war hierfür aber nicht gepowert. Auch die Menge an zurückgebliebenem Blut sowie der Blutfluss durch einzelne Drainagen wurde nicht quantifiziert. (Sirch et al. 2016)

1.5 Thoraxdrainage mittels aktivem Reinigungssystem

Das von Edward M. Boyle eingeführte System zur aktiven Reinigung von Thoraxdrainagen basiert auf einem Führungsdraht innerhalb der Drainagen, der steril von außen durch Pflegepersonal oder Ärzte mit Hilfe eines magnetischen Mechanismus bewegt werden kann. Am Ende des Drahtes befindet sich eine Metallschlinge, die an der Drainageninnenwand aufliegt und durch Vor- und Zurückbewegen einer magnetischen Shuttle-Führung Thromben lösen soll.

Das System setzt sich aus mehreren Bestandteilen zusammen. Es enthält einen Drainageanteil, der überwiegend im Thorax platziert wird (Thoraxdrainage, TD, *engl. Chest Tube*), und einen Schlauchanteil, der außerhalb des Körpers an die TD anschließt und eine Verbindung zu einem Kanister herstellt, der anfallendes Wundsekret und Blut auffängt (Führungsschlauch, FS, *engl. Guide Tube*). Auf dem FS sitzt die Shuttle-Führung (*engl. Shuttle Guide*), die entlang des FS verschoben werden kann. Innerhalb des FS befindet sich ein Führungsdraht (*engl. Guide Wire*) mit einem Säuberungsgerät bzw. einer Metallschlinge am Ende, die um 90° zum Führungsdraht abgeknickt ist. Dadurch liegt die Schlinge direkt an der inneren Drainagenwand an. Die Größe der Metallschlinge richtet sich nach dem Durchmesser der Drainagen. (Abbildung 5)

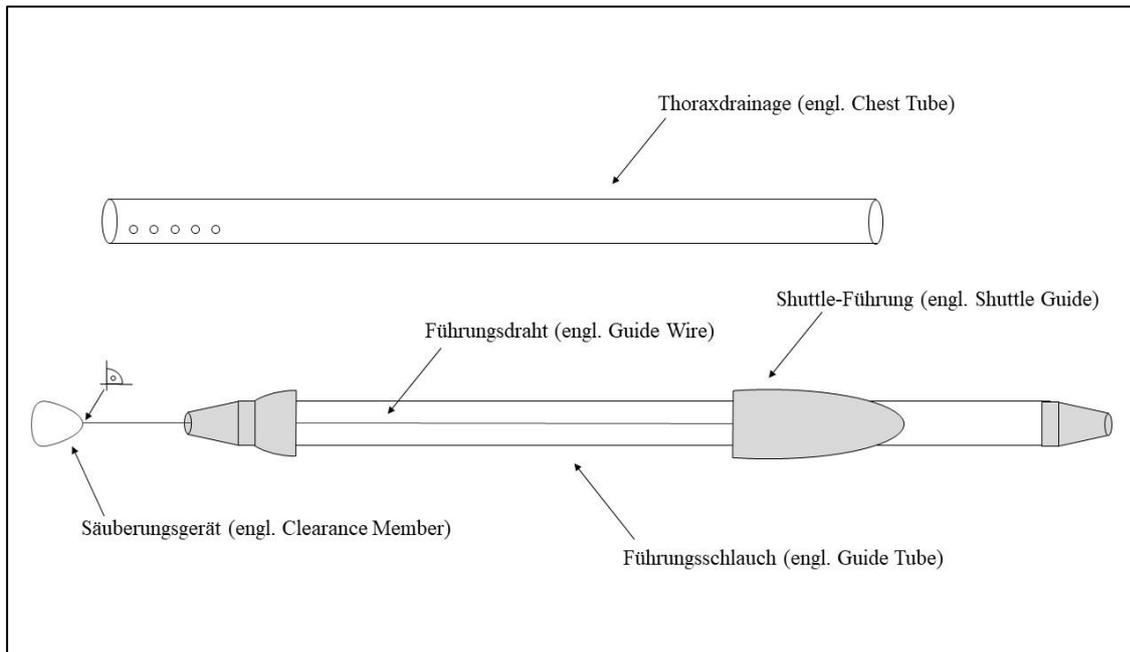


Abbildung 5: Schematische Darstellung des aktives Drainagereinigungssystem der PleuraFlow-Drainagen

Die TD ist 50,8 cm lang und unterscheidet sich daher nicht von anderen Drainagen. Sie wird wie gewohnt in der Thoraxhöhle platziert. Angeboten wird sie mit den Durchmessern 20 Fr, 24 Fr, 28 Fr und 32 Fr. Sowohl am proximalen als auch am distalen Ende des FS befindet sich ein Adapter. Der proximale Adapter (Richtung Patient) stellt die Verbindung zur TD her und der distale Adapter wird mit einem handelsüblichen Drainagekanister verbunden, der anfallendes Wundsekret und Blut auffängt. Am Kanister wird dann ein entsprechender Sog appliziert (Abbildung 6).

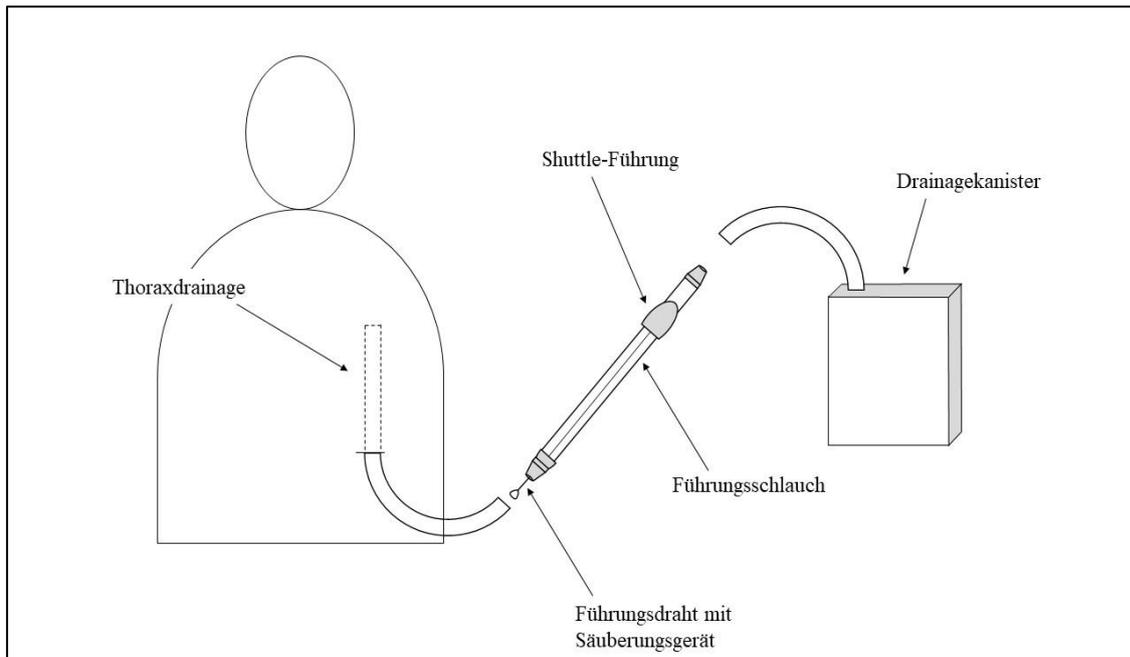


Abbildung 6: Schematische Darstellung des implantierten Systems

Im Gehäuse der Shuttle-Führung ist ein externer Magnet eingebaut, der ringförmig die ganze TD umgibt. Innerhalb des FS befindet sich der 0,035 mm dicke Führungsdraht, an dessen Ende ein interner Magnet anhaftet. Durch Bewegung des externen Magnets wird auch der interne Magnet in die gleiche Richtung mobilisiert und verschiebt dadurch den Führungsdraht steril durch die TD und den FS. Zwei Sicherungsanker verhindern eine Entkopplung der Magnete und sichern so den Draht. Am proximalen Ende des FS kann die Shuttle-Führung über einen Klappenverschluss ebenfalls am Adapter festgemacht werden (Abbildung 7).

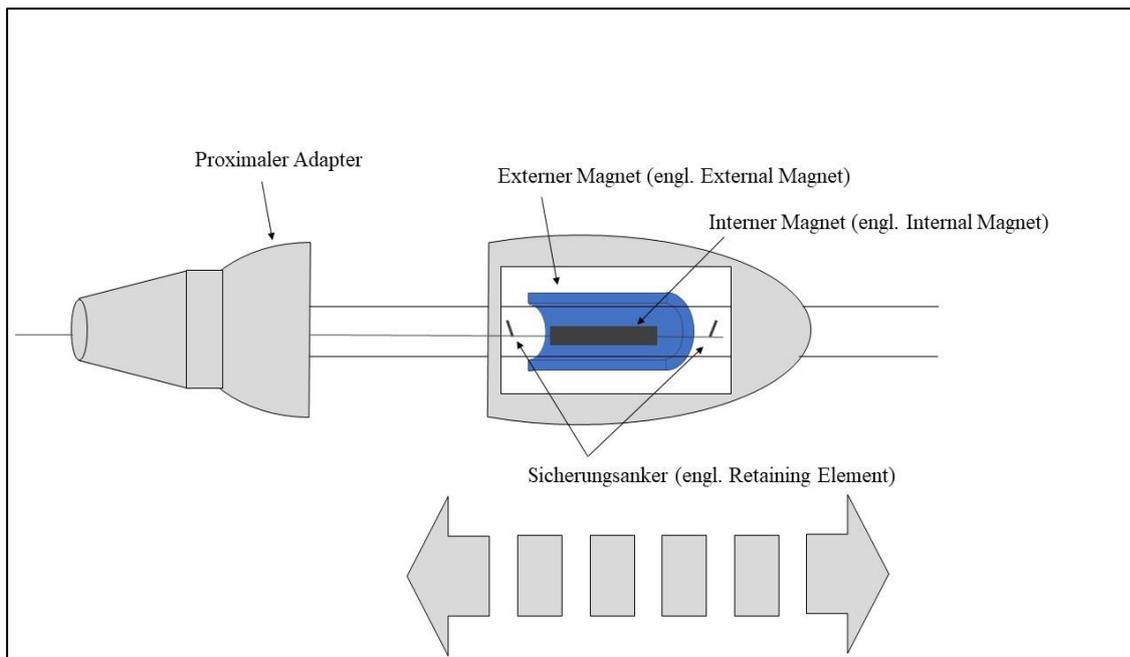


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Reinigungsmechanismus

Kommt es nun zu einer Okklusion der Drainage, wird die Shuttle-Führung durch medizinisches Personal vom proximalen Adapter gelöst und entlang des FS bewegt. Durch die magnetische Kopplung von Shuttle-Führung und Führungsdraht wird dieser durch die Drainage bewegt. Die Metallschlinge am proximalen Ende des Drahtes löst dann die Okklusion auf und gewährleistet einen konstanten Blutfluss.

Die Firma ClearFlow empfiehlt in den ersten acht Stunden nach der Implantation alle 15 Minuten eine Reinigung durchzuführen. In den darauffolgenden 16 Stunden sollte dies alle 30 Minuten erfolgen und danach immer stündlich. Zusätzlich sollte bei Verdacht auf eine Okklusion ebenfalls eine Reinigung durchgeführt werden. Um eine optimale Funktion sicherzustellen, sollte das Säuberungsgerät nach jeder Anwendung auf Blutgerinnsel untersucht und ggf. gesäubert werden. Dies kann mit herkömmlichen Methoden durchgeführt werden. Sobald keine Blutungen mehr über die Drainagen ablaufen oder spätestens fünf Tage nach Implantation, kann das Säuberungsgerät entfernt werden. Falls die Thoraxdrainage noch benötigt wird, kann das Säuberungsgerät separat entfernt werden, indem es in den FS zurückgezogen wird und mit diesem entfernt wird. Die in situ verbleibende TD kann dann über einen Drainageschlauch an den Drainagekanister angeschlossen werden. Die TD sollte eine Liegedauer von 14 Tagen jedoch nicht überschreiten (Instructions for use | ClearFlow 2020; Shalli et al. 2010).

1.6 Wissenschaftliche Fragestellung

Aus den o.g. Daten wird ersichtlich, dass die ATC möglicherweise eine signifikante Reduktion des RBS und assoziierter Komplikationen ermöglicht. Dies wurde bislang jedoch nicht in einem größeren All-Comers-Kollektiv herzchirurgischer Patienten prospektiv evaluiert. Weiterhin ist nicht bekannt, ob zwischen der Anzahl eingesetzter ATC-Devices und der Effektivität der ATC eine Art Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss einer aktiven Reinigung der Thoraxdrainage nach herzchirurgischen Eingriffen auf das RBS und die damit verbundenen Komplikationen in einem All-Comers-Kollektiv herzchirurgischer Patienten prospektiv untersucht werden.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die Arbeit erfolgte im Rahmen einer unizentrischen, kontrollierten, nicht-randomisierten prospektiven Interventionsstudie.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Einschlusskriterien

Die Studienpopulation setzt sich aus allen Patienten zusammen, die im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2016 in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Gießen Marburg (UKGM) einem kardiochirurgischen Eingriff mit Sternotomie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen wurden. Die Patienten mussten zum Operationszeitpunkt 18 Jahre alt sein. Gemäß ihrem Operationstermin wurden sie entweder der Kontroll- oder der Interventionsgruppe zugeordnet: Alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2016 und dem 30.06.2016 operiert wurden, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Patienten, die zwischen dem 01.07.2016 und 31.12.2016 operiert wurden, wurden der Interventionsgruppe zugeordnet. Präoperativ wurden die Patienten über die Anwendung des ATC-Drainagesystems und die begleitende wissenschaftliche Evaluation aufgeklärt.

Zu den durchgeführten Operationen zählen Bypassoperationen, Aorten-, Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonalklappenrekonstruktionen oder deren Austausch sowie der Ersatz der Aorta Ascendens. Teilweise wurden die verschiedenen Operationen auch miteinander kombiniert, falls die Indikation gegeben war.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die der Datenerfassung nicht zugestimmt hatten, sowie Patienten, die einer kathetergestützten und minimalinvasiven Operation unterzogen wurden.

2.3 Endpunkte

2.3.1 Primärendpunkt

Das RBS ist ein komplexer Endpunkt, der sich aus einer oder mehreren Komplikationen und Erkrankungen zusammensetzt, die mit Hilfe verschiedener Interventionen behandelt werden. Der Primärendpunkt ist die prozentuelle Reduktion der Interventionsrate, um das RBS zu behandeln. Folgende Interventionen werden darin eingeschlossen:

- Reoperationen aufgrund von Nachblutungen oder einer Perikardtampnade
- Jede Prozedur zur Behandlung eines Perikardergusses: z. B. Perikardfensterung, Pericardiocentesis, Einsetzen eines Perikarddrainagekatheters
- Jede Prozedur zur Behandlung eines Pleuraergusses: z. B. Thoracocentesis unter einem bildgeführten Verfahren
- Jede Prozedur zur Behandlung eines Hämothorax: z. B. Einsetzen eines Drainagekatheters, Thorakoskopie, Thorakotomie

Dabei ist der zeitliche Rahmen auf die Zeit direkt nach der Operation bis zur Krankenhausentlassung beschränkt.

2.3.2 Sekundärendpunkte

Die Messpunkte, aus denen sich die Sekundärendpunkte zusammensetzen, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 1: Ausgewählte Sekundärendpunkte zur Beurteilung des postoperativen Outcomes

Endpunkt	Beschreibung	Einheit
Nierenfunktion		
Akutes Nierenversagen	Post-OP	[AKIN I-III]
Kreatinin	Prä-OP	[mg/dl]
Kreatinin	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[mg/dl]
Harnstoff	Prä-OP	[mg/dl]
Harnstoff	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[mg/dl]
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[ml/min/1,73 m ²]
Mittlere GFR	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[ml/min/1,73 m ²]
Dialysepflicht	Prä-OP	Ja/Nein
Dialysepflicht	Post-OP	Ja/Nein
Durchführung einer Hämodialyse/Hämofiltration	Post-OP	Ja/Nein

Gerinnung		
Therapeutische Antikoagulation	Prä-OP	Neue orale Antikoagulanzen, Marcumar
International Normalized Ratio (INR)	Prä-OP	
INR	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	Prä-OP	[s]
PTT	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[s]
Anzahl Thrombozyten	Prä-OP	[G/l]
Anzahl Thrombozyten	Direkt Post-OP	[G/l]
Anzahl Thrombozyten	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[G/l]
Infektionsparameter		
CRP	Prä-OP	[mg/dl]
CRP Mittelwert	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[mg/dl]
Leukozyten	Prä-OP	[n*10 ⁹ /l]
Leukozyten Mittelwert	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[n*10 ⁹ /l]
Infektion	Post-OP	Ja/Nein
Antibiotische Therapie	Post-OP	Ja/Nein
Eingesetztes Antibiotikum im Rahmen des Infekts	Post-OP	

Operation		
Schnitt-Naht-Zeit		[min]
Dauer der HLM		[min]
Aortenklemmzeit		[min]
Intensive Care Unit (ICU)		
Dauer des ICU-Aufenthalts	Post-OP	Stunden [h]
Re-Intubation	Post-OP	Erfolgt/nicht erfolgt
Beatmungsdauer	Post-OP	[h]
Krankenhausaufenthalt		
Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts	Post-OP	Tage [d]
Verlegung nach		Anschlussheilbehandlung, nach Hause, Verstorben, Verlegung in ein anderes Krankenhaus, Sonstiges
Drainageförderung		
Gesamtfördermenge der eingelegten Drainagen		[ml]
Fördermenge linkspleuraler Drainage		[ml]
Fördermenge rechtspleuraler Drainage		[ml]
Fördermenge retrosternaler Drainage		[ml]
Fördermenge perikardialer Drainage		[ml]
Liegedauer der eingelegten Drainagen		[h]

Ergussmenge		
Pleuraergussmenge gesamt	Nach Drainageentfernung; berechnet nach standardisierter Pleurasonographie	[ml]
Anzahl Pleurapunktionen links	Post-OP	[n]
Pleuraergussmenge links	Nach Drainageentfernung; berechnet nach standardisierter Pleurasonographie	[ml]
Anzahl Pleurapunktionen rechts	Post-OP	[n]
Pleuraergussmenge rechts	Nach Drainageentfernung; berechnet nach standardisierter Pleurasonographie	[ml]
Perikardergussmenge gesamt	Post-OP	[ml]
Komplikationen von Pleurapunktionen		
Pneumothorax	Post-OP	Ja/Nein
Pleurawandhämatom	Post-OP	Ja/Nein
Hämatothorax	Post-OP	Ja/Nein
Re-Thorakotomie		Ja/Nein
Indikation	Post-OP	Tamponade, Nachblutung, Ischämie, Wundheilungs- störungen, Sternum- instabilität, Sonstiges
Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)		
ECMO	Post-OP	[h]

Hämoglobin (Hb) und Transfusionen		
Hb	Prä-OP	[g/l]
Hb Mittelwert	Post-OP; bis einschließlich 6. postoperativer Tag	[g/l]
Transfusion EK	Perioperativ und post-OP bis Krankenhausentlassung	[n]
Transfusion TK	Perioperativ und post-OP bis Krankenhausentlassung	[n]
Transfusion GFP	Perioperativ und post-OP bis Krankenhausentlassung	[n]
Vorhofflimmern		
Vorhofflimmern	Prä-OP	Paroxysmal, persistierend, permanent
Neu aufgetretenes Vorhofflimmern	Post-OP während des Krankenhausaufenthalts	Ja/Nein
Erfolgreiche medikamentöse Kardioversion		Ja/Nein
Erfolgreiche elektrische Kardioversion		Ja/Nein
Herzrhythmus	Zeitpunkt Krankenhausentlassung	Sinusrhythmus, Vorhofflimmern
Kurzzeit-Outcome		
In-Hospital-Mortalität		Ja/Nein
30-Tages-Mortalität		Ja/Nein
MACCE	Während des Krankenaufenthalts	Myokardinfarkt, Schlaganfall, Reoperation, Dialysepflicht

Aus den erhobenen Daten in Tabelle 1 wurden die folgenden sieben Sekundärendpunkte auf einen Zusammenhang zum RBS bzw. den ATC-Drainagen analysiert:

1. Postoperativer Krankenhausaufenthalt

Wurde definiert als die Dauer nach der Operation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, in Tagen [d]. Ist der Patient verstorben oder wurde er in eine AHB verlegt, markierte das jeweilige Ereignis ebenso das Ende des Krankenhausaufenthalts.

2. Postoperativer ICU-Aufenthalt

Wurde definiert als die Dauer auf der Intensivstation von Ende der Operation bis zur Verlegung auf eine Normalstation, in Stunden [h].

3. Postoperatives Vorhofflimmern

Wurde definiert als das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern unabhängig vom Zeitpunkt der Genese nach der Operation, jedoch während des Krankenhausaufenthalts.

4. Postoperative Lungenentzündungen

Wurde definiert als das Auftreten einer postoperativen Lungenentzündung unabhängig vom Zeitpunkt der Genese, jedoch während des Krankenhausaufenthalts.

5. Postoperatives akutes Nierenversagen

Das postoperative akute Nierenversagen wurde gemäß den AKIN-Kriterien definiert und in die entsprechenden Stadien eingeteilt (Tabelle 2). (AKIN Stadien 2021)

Tabelle 2: Akutes Nierenversagen nach AKIN-Kriterien

Akutes Nierenversagen	
AKIN I	Anstieg um 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L)(innerhalb von 48 Stunden) oder 1,5- bis 1,9-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen)
AKIN II	2- bis 2,9-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen)
AKIN III	≥3-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen) oder Anstieg auf ≥4 mg/dL (353,6 µmol/L) + akuter Anstieg ≥0,5 mg/dl

Abkürzung: AKIN (acute kidney injury network)

6. Neu aufgetretene dauerhafte Dialysepflichtigkeit

Wurde definiert als die Notwendigkeit zu einer dauerhaften Dialysepflichtigkeit, die postoperativ im Rahmen des stationären Krankenhausaufenthalts entstanden ist.

7. Vorrübergehende Hämodialyse

Wurde definiert als die Notwendigkeit zur Hämodialyse während des stationären Krankenhausaufenthalts.

2.4 Patientenmanagement

2.4.1 Durchführung der Operationen

Die Herzoperationen erfolgten in üblicher Weise nach einem standardisierten Schema: Nach Einleitung der Allgemeinanästhesie mit Intubation wurden die Patienten großflächig desinfiziert und steril abgedeckt. Zur folgenden medianen Sternotomie orientierte man sich an Jugulum, Xiphoid und den Rippenköpfchen, die beidseitig mit dem Sternum verbunden sind. Nach einem Hautschnitt in der Mittellinie erfolgte die Präparation bis auf das Sternum, das dann mit Hilfe einer Knochensäge von kaudal nach kranial durchtrennt wurde. Nach Freilegung des Herzens wurde der Patient systemisch heparinisiert und an die HLM angeschlossen. Daraufhin folgte der geplante Eingriff in üblicher Weise.

Folgende Eingriffe wurden bei den an der Studie teilnehmenden Patienten durchgeführt, in einigen Fällen wurden bei entsprechender Indikation die Eingriffe auch miteinander kombiniert:

1. CABG
2. Aortenklappenersatz und Aortenklappenrekonstruktion
3. Mitralklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion
4. Trikuspidalklappenersatz und Trikuspidalklappenrekonstruktion
5. Pulmonalklappenersatz

6. Suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens
7. Operation nach David (Eine Form der Aortenklappenrekonstruktion)
8. Atriumseptumdefekt und Persistierendes Foramen ovale
(Verschluss des Septum interatriale, dass die Vorhöfe voneinander trennt)
9. Tumorexcision am Herzen

Nach dem Eingriff erfolgte die Entwöhnung von der HLM. Je nach Notwendigkeit wurde der Patient mittels Katecholaminen unterstützt. Die Kanülen der HLM wurden entfernt und die systemische Heparinisierung mittels Protamin antagonisiert. Der Thoraxraum bzw. das Wundgebiet wurde sorgfältig auf Blutungsquellen untersucht und diese wurden ggf. beseitigt. Bevor der Thorax wieder verschlossen wurde, platzierte man Drainagen in die eröffneten Thoraxhöhlen, um postoperativ anfallendes Wundsekret, Blut und Luft abzusaugen. Insgesamt gab es vier Möglichkeiten der Drainageplatzierung:

- Dorsal des Herzens innerhalb des Perikards (Perikarddrainage)
- Dorsal des Sternums im vorderen Mediastinum (Retrosternale Drainage)
- Im rechten Pleuraspalt entlang der lateralen Thoraxwand (Rechte Pleuradrainage)
- Im linken Pleuraspalt entlang der lateralen Thoraxwand (Linke Pleuradrainage)

Anschließend verband man die Drainagen außerhalb des Körpers mit einem Drainagekanister. Waren die Drainagen platziert, erfolgte der Sternotomieverschluss mittels Drahtcerclagen und ein schichtweiser Wundverschluss.

2.4.2 Drainagestrategie in den Behandlungsarmen

Welche Drainagen platziert wurden, hing von der entsprechenden Operation ab. Da zur Operation am Herzen das Perikard in jedem Fall eröffnet werden musste, wurde jedem Patienten postoperativ eine Perikarddrainage gelegt (*18 Fr.*). Auch eine retrosternale Drainage bekam mit wenigen Ausnahmen jeder Patient (*24 Fr.*). Ob rechts, links oder beidseitig eine Pleuradrainage (*24 Fr.*) gelegt wurde, hing davon ab, auf welcher Seite man die Arteria thoracica als Bypassgefäß freipräparierte, da auf dieser Seite die Pleura eröffnet werden musste. Mittels Stichinzision unterhalb des Sternums wurde für jede

gelegte Drainage eine entsprechende Austrittsstelle eröffnet, durch die die Drainagen zunächst in den Thorax eingeführt und dann an der Haut fixiert wurden. Die Reihenfolge der Austrittsstellen richtete sich nach der Lokalisation im Thorax. Implantierte man alle vier Drainagen, trat auf der linken Seite die linke Pleuradrainage aus, dann die Perikarddrainage gefolgt von der retrosternalen Drainage und rechts die rechte Pleuradrainage. Von links nach rechts wurden die Drainagen dann durchnummeriert, um die entsprechenden Flussmengen aus den Intensivprotokollen zuordnen zu können. Falls nicht alle Drainagen gelegt wurden, nummerierte man entsprechend der Anzahl der eingelegten Drainagen ebenfalls von links nach rechts.

Die Pleuradrainagen legte man an der inneren dorsolateralen Thoraxwand an, wobei das Ende bis in die kraniale Pleurakuppel vorgeschoben wurde, um eine postoperative vollständige Entfaltung der Lunge zu unterstützen. Die retrosternale Drainage wurde hinter dem Sternum im Mediastinum platziert. Für die Perikarddrainage erfolgt eine posteriore Perikardiotomie, sodass die Drainage hinter dem Herzen im Perikard eingelegt werden konnte.

In der Kontrollgruppe wurden nur konventionelle Thoraxdrainagen aus Polyvinylchlorid (Atrium Medical Co, Hudson, NH, USA) eingesetzt. Ab dem 01.07.2016 wurden die retrosternalen und pleuralen Drainagen teilweise durch die Drainagen der Firma ClearFlow (ClearFlow Inc., Anaheim, CA, USA) ersetzt, sodass mindestens eine ATC-Drainage pro operiertem Patient Anwendung fand. Wie viele und welche Drainagen durch die ATC-Drainagen ersetzt wurden, entschied der Operateur. Jedoch wurden maximal zwei solcher Drainagen verwendet. Waren noch weitere Drainagen notwendig, bediente man sich der konventionellen Geräte, die auch in der Kontrollgruppe eingesetzt wurden. Die ATC-Drainagen wurden nicht als Perikarddrainagen eingesetzt.

2.4.3 Postoperatives Management

Drainagenmanagement

Nach der Operation erfolgte die Verlegung auf die herzchirurgische Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen. An die intraoperativ eingelegten Drainagen wurde

mechanisch ein Sog von - 20 cmH₂O angelegt. Die Drainagemenge sowie die gesamte Flüssigkeits-bilanzierung (Einfuhr, Ausfuhr) wurden kontinuierlich dokumentiert. Lag am zweiten postoperativen Tag das Drainagevolumen unter 300 ml innerhalb der letzten 12 Stunden oder wurde nur noch seröse Flüssigkeit abdrainiert, wurden die Drainagen entfernt. Falls diese Kriterien nicht erfüllt waren, fand nach 12 Stunden eine nochmalige Kontrolle statt.

Konventionelle Thoraxdrainagen wurden bei Verdacht auf eine Okklusion gemolken oder anderweitig manipuliert. Die ATC-Drainagen wurden mindestens alle 30 Minuten und häufiger gesäubert, falls eine Verstopfung oder verstärkte Blutungen auffielen.

Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

ASS wurde perioperativ nicht abgesetzt. Die ADP-Rezeptorantagonisten wurden fünf Tage (Clopidogrel, Ticagrelor) oder sieben Tage (Prasugrel) vor der Operation abgesetzt. Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) sowie Vitamin-K-Antagonisten wurden ebenfalls fünf Tage vorher abgesetzt und bis zum sechsten postoperativen Tag durch niedermolekulares Heparin (NMH) ersetzt. Alle Patienten bekamen perioperativ eine Thromboseprophylaxe mit NMH.

Diagnostik relevanter Komplikationen: Blutungen, Pleuraerguss, Perikarderguss

Das Drainagevolumen wurde stündlich überwacht und dokumentiert. Überstieg der Fluss durch die Drainagen, trotz optimaler Gerinnung und Thrombozytenfunktion, 250 ml pro Stunde über einen Zeitraum von mehr als drei Stunden, musste von einer aktiven Blutung ausgegangen und der Patient reoperiert werden.

Zum Ausschluss einer pleuralen Ergussbildung wurde direkt nach der Operation, nach Entfernung der Thoraxdrainagen und auch am sechsten postoperativen Tag eine standardisierte Thorax-Röntgenuntersuchung durchgeführt. Zeigten sich hierbei Hinweise auf eine pleurale Ergussbildung, wurde diese mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung genauer eruiert. Die Untersuchung wurde am sitzenden Patienten durchgeführt, wobei die zu untersuchende Seite von den Befunden aus der Thorax-Röntgenuntersuchung abhing. Man bestimmte die maximale Ergusshöhe (ME [cm]) in Bezug zur lateralen Thoraxwand sowie den basalen Zwerchfell-Lungenabstand

(ZL [cm]) im Bereich der Kompressionsatelektasenspitze. Das Volumen V ([ml]) des Pleuraergusses wurde mit Hilfe einer Annäherungsformel berechnet:

$$V = (ME [cm] + ZL [cm]) \times 70$$

Ob ein Pleuraerguss entlastet wurde, hing von der Größe des Ergusses und der Symptomatik des Patienten ab. Ergussmengen unter 300 ml wurden konservativ mit Hilfe von Diuretika behandelt. Ergüsse über 500 ml wurden drainiert. Bei Ergüssen zwischen 300 und 500 ml entschied die Symptomatik des Patienten, ob eine konservative oder invasive Therapie eingeleitet wurde. Das entnommene Punktat wurde zur Untersuchung des Hb, der Zellzahl und des Eiweißgehalts ins Labor des Universitätsklinikums Gießen gesandt.

Alle Patienten, die Anzeichen auf einen Perikarderguss oder eine Tamponade zeigten, bekamen eine transösophageale (TEE) oder transthorakale Echokardiographie (TTE). Hierbei wurde der Perikarderguss über den maximalen enddiastolischen Durchmesser ([cm]) quantifiziert. Beeinträchtigte der Erguss die Auswurfleistung des Herzens, führte man eine Pericardiocentese durch oder legte einen Perikarddrainagekatheter ein. Ggf. wurde der Patient einer Reoperation unterzogen. In diesem Fall wurde die Operationsnaht wiedereröffnet und das Perikard chirurgisch entlastet bzw. eine Perikardfensterung durchgeführt.

2.5 Datenerhebung

Zur Analyse der Primär- und Sekundärendpunkte wurden die präoperativen, intraoperativen und postoperativen Daten der elektronischen Krankenakte des Patienten sowie der Qualitätssicherungsdatenbank des Universitätsklinikums Gießen entnommen.

Präoperative Daten dienten der Evaluierung des individuellen Risikoprofils. Zur besseren objektiven Vergleichbarkeit der Patientenkollektive bediente man sich des Risikostratifizierungsmodells EuroSCORE II. Hierzu wurden präoperativ folgende Daten erhoben:

Tabelle 3: Faktoren zur Errechnung des EuroSCORE II

Faktor	Beschreibung
Patientenbezogene Faktoren	
Alter	In Jahren
Geschlecht	Männlich/weiblich
Niereninsuffizienz	Einteilung in drei Stadien abhängig von der Kreatininclearance: normal (>85 ml/min), moderat (50-85 ml/min), schwer (<50 ml/min), dialysepflichtig (unabhängig vom Serumkreatinin)
Periphere arterielle Gefäßerkrankung	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Claudicatio intermittens ▪ Verschluss der Arteria carotis oder >50% Stenose ▪ Amputation aufgrund arteriellen Verschlusses ▪ Frühere oder geplante Intervention an der abdominalen Aorta, den Extremitätenarterien oder den Carotiden
Eingeschränkte Mobilität	Bedingt durch neurologische Dysfunktionen oder muskuloskelettale Erkrankungen
Vorangegangene Herzoperationen	Ja/Nein
Chronische Lungenerkrankung	Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden
Aktive Endokarditis	Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt der Operation
Kritischer präoperativer Status	Ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, ein abgewendeter Herztod, Reanimation, Beatmung, der Gebrauch von Inotropika, einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) oder ein akutes Nierenversagen
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	Ja/Nein

Kardiale Faktoren	
Herzinsuffizienz	NYHA I–IV
Angina pectoris	CCS I–IV
Stattgehabter Myokardinfarkt	Innerhalb der letzten 90 Tage
Pulmonale Hypertonie	Ja/Nein
Operationsbezogene Faktoren	
Dringlichkeit der Operation	Elektiv, dringlich, Notfall
Art der Intervention	Isolierte CABG, nicht isolierte CABG, zwei Prozeduren, drei Prozeduren
Eingriff an der thorakalen Aorta	Ja/Nein

Neben den Daten für die Berechnung des EuroSCORE II, wurden weitere Daten zur Evaluierung des Risikoprofils eruiert. Dazu gehörten die Anamnese bezüglich des Nikotinkonsums, der Body-Mass-Index (BMI), das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, das Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie und eine genetische Disposition im Hinblick auf kardiale Erkrankungen.

Um den Schutz der Patientendaten zu gewährleisten, wurden alle personenbezogenen Daten, bis auf das Alter und das Geschlecht, anonymisiert.

2.6 Statistische Analyse

Der Zeitraum der Datenerfassung wurde auf je sechs Monate, sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Gruppe mit aktivem Drainagereinigungssystem, festgesetzt. Zur statistischen Analyse der gewonnenen Daten wurden SPSS 24 (IBM, Armonk, NY, USA), GraphPad Prism Version 6 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) und R Version 3.1.2. verwendet. Numerische Parameter wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) analysiert und angegeben. Zum Vergleich beider Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen verwendet und bei kontinuierlichen Variablen der t-test oder der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt und folgende Kovariablen miteinbezogen: Alter, Geschlecht, BMI, präoperative linksventrikuläre Pumpfunktion, EuroSCORE II, Diabetes mellitus, Art der Intervention, präoperative aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), präoperative International Normalized Ratio (INR) und die präoperative Thrombozytenanzahl. Mithilfe des Nearest-Neighbor-Matching wurde dann eine Übereinstimmung von 1:1 erreicht. Die maximale Differenz gematchter Probanden wurde auf 0,2 festgelegt. Die grundlegenden Unterschiede zwischen der gematchten und nicht gematchten Gruppe wurden als standardisierte Mittelwertsdifferenzen (engl. standardized mean difference, SMD) kalkuliert.

Um den Einfluss des RBS auf die Krankenhaussterblichkeit in der Studienpopulation zu quantifizieren, wurde eine multivariate Regression durchgeführt. Die einzelnen Komponenten des RBS wurden einem binären logistischen Regressionsmodell zugeführt und mittels Omnibustest auf Signifikanz überprüft. Die Anpassungsgüte wurde mit Hilfe des Nagelkerkes- R^2 -Test untersucht und die Effektstärke mittels Cohen's- f^2 -Test.

2.7 Ethik

Der Aufbau und die Durchführung der Studie wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgelegt, die der Studie zustimmte (01/16, Votum siehe Anhang). Die Studie wurde gemäß der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Das verwendete Material wurde von ClearFlow Inc. (Anaheim, USA) erworben. Die Firma hatte weder Einfluss auf die Planung und Durchführung der Studie noch auf die Interpretation der Ergebnisse.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In der Studie wurden gemäß den Kriterien in Kapitel 2.2.1 insgesamt 581 Patienten eingeschlossen. Davon befanden sich 222 Patienten in der ATC-Gruppe und 359 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Differenz der Gruppengrößen resultierte aus einer unterschiedlichen Anzahl an Operationen in der ersten und zweiten Hälfte des Jahres 2016. Die Patienten in der ATC-Gruppe waren signifikant älter als die Patienten in der Kontrollgruppe (68 ± 9 vs. 66 ± 11 Jahre; $p = 0,021$; $SMD = 0,19$). Das durchschnittliche präoperative Risiko, welches mit dem Risikostratifizierungsmodell EuroSCORE II ermittelt wurde, lag bei $7,1 \pm 6,4$ % in der ATC-Gruppe und bei $8,5 \pm 10,1$ % in der Kontrollgruppe ($p = 0,044$), was einem Hochrisikopatientenkollektiv entsprach. Da die Basischarakteristika Alter, EuroSCORE II und die verschiedenen Interventionsarten signifikant unterschieden, wurden die Daten mithilfe des Propensity-Score-Matching zwischen den Gruppen ausbalanciert, um vergleichbare Gruppen zu erhalten (Tabelle 3). Die präoperative Thrombozytenanzahl, der INR sowie die aPTT unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Alle nachfolgend beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die gematchten Patientenkollektive. Zusätzliche Informationen bzgl. der Primärendpunkte der ungematchten Gruppen befinden sich im Anhang in Tabelle 16.

Tabelle 4: Basischarakteristika der gematchten und nicht gematchten Studienpopulation

Parameter	Nicht gematchte Studienpopulation*				Gematchte Studienpopulation*			
	ATC n = 222	Kontrolle n = 359	p-Wert	SMD	ATC n = 220	Kontrolle n = 220	p-Wert	SMD
Alter [Jahre]	68 ± 9	66 ± 11	0,021	0,19	68 ± 9	68 ± 11	0,69	0,039
BMI [kg/m ²]	28,5 ± 5,3	28,3 ± 5,3	0,68	0,036	28,5 ± 5,3	28,6 ± 4,8	0,77	0,028
Geschlecht [weiblich]	47 (21)	92 (26)	0,22	0,10	47 (21)	50 (23)	0,73	0,033
EuroSCORE II	7,1 ± 6,4	8,5 ± 10,1	0,044	0,16	7,1 ± 6,4	6,9 ± 6,7	0,81	0,09
Vergangene Herz-OP	13 (5,9)	30 (8,4)	0,26	0,09	13 (5,9)	12 (6,4)	0,84	0,019
Gewicht der Intervention								
▪ Isolierte CABG	149 (67)	194 (54)			147 (67)	143 (65)		
▪ Isolierte Nicht-CABG	22 (9,9)	75 (21)	0,003	0,16	22 (10)	23 (10)	0,98	0,047
▪ Zwei Prozeduren	46 (21)	82 (23)			46 (21)	49 (22,3)		
▪ Drei oder mehr Prozeduren	5 (2,3)	8 (2,2)			5 (2,3)	5 (2,3)		

Dringlichkeit der OP								
▪ Elektiv	133 (60,0)	202 (56,3)	0,39	0,072	133 (60,5)	124 (56,4)	0,38	0,083
▪ Dringend	89 (40,0)	157 (43,7)			87 (39,5)	96 (43,6)		
LVEF								
▪ Normal (>55 %)	155 (69,8)	248 (69,1)			155 (70,5)	158 (71,8)		
▪ Leichtgradig reduziert (45-55 %)	23 (10,4)	45 (12,5)			23 (10,5)	25 (11,4)		
▪ Mittelgradig reduziert (30-44 %)	17 (7,7)	31 (8,6)	0,25	0,084	17 (7,7)	18 (8,2)	0,83	0,043
▪ Schwergradig reduziert (<30 %)	21 (9,5)	19 (5,3)			19 (8,6)	14 (6,4)		
INR präoperativ	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,94	0,006	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,023	0,25
aPTT präoperativ [s]	32 ± 10	33 ± 10	0,12	0,13	32 ± 10	32 ± 6	0,76	0,029
Thrombozytenanzahl präoperativ [G/l]	231 ± 72	234 ± 74	0,66	0,038	231 ± 72	227 ± 66	0,46	0,071

*Kontinuierliche Variablen: Median ± SD; Kategorische Variablen: n (%)

Abkürzung: LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion), SMD (standardized mean difference)

3.2 Drainagestrategie und -management

Insgesamt wurden 356 ATC-Drainagen in den 220 Patienten eingesetzt. 83 Patienten bekamen eine und 136 Patienten zwei ATC-Drainagen. 129 ATC-Drainagen wurden retrosternal, 77 in die rechte Pleura und 150 in die linke Pleura eingesetzt. Keine der eingesetzten Drainagen musste aufgrund eines Defekts bzw. einer Fehlfunktion ausgetauscht werden. In sieben Fällen (1,9 %) mussten die Hautnähte, die die Drainagen am Körper befestigten, entfernt werden, da sie den Drainageschlauch zu stark komprimierten und eine einwandfreie Funktion behinderten. Die eingelegten Drainagen wurden für $1,8 \pm 3,6$ Tage in der ATC und $1,5 \pm 0,9$ Tage in der Kontrollgruppe im Thorax belassen ($p = 0,30$). Die Drainagevolumina der ATC-Drainagen und der konventionellen Drainagen waren für die jeweilige Thoraxhöhle, in der sie implantiert waren, ähnlich. (Abbildung 8, Tabelle 4)

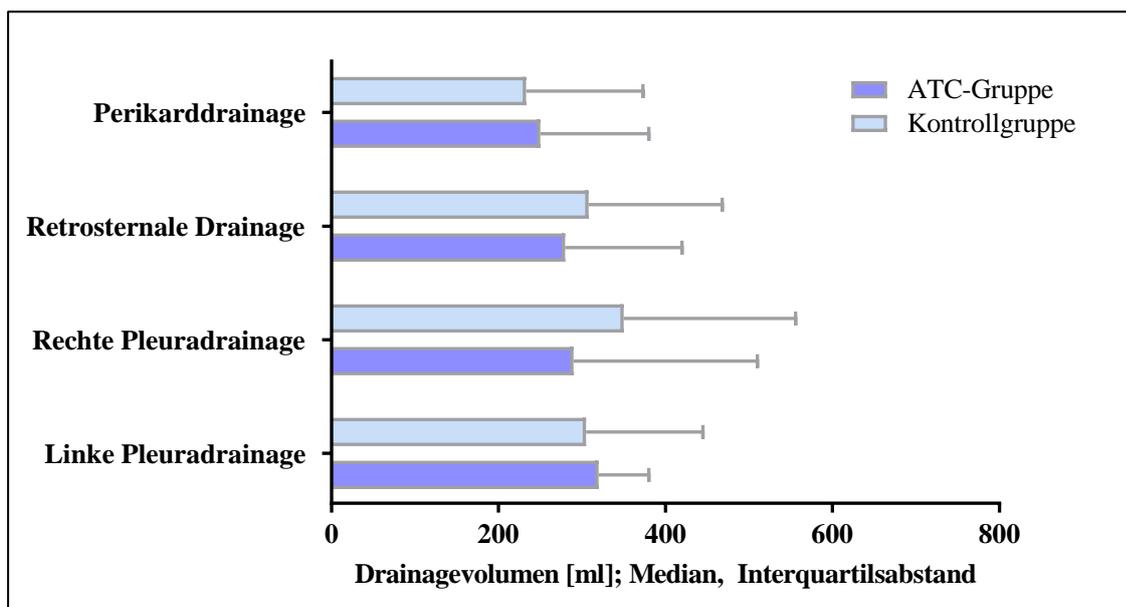


Abbildung 8: Drainagevolumina in Abhängigkeit von der verwendeten Drainagestrategie und der Lokalisation

Tabelle 5: Anzahl, Drainagevolumina und Liegedauer der eingesetzten Thoraxdrainagen

Parameter	ATC* n = 220	Kontrolle* n = 220	p-Wert
Anzahl der Thoraxdrainagen			
Perikarddrainage	217 (99)	210 (95)	0,049
Retrosternale Drainage	200 (91)	192 (87)	0,17
ATC	129	0	
Kontrolle	71	192	
Rechte Pleuradrainage	111 (50)	94 (43)	0,10
ATC	77	0	
Kontrolle	34	94	
Linke Pleuradrainage	188 (85)	175 (80)	0,10
ATC	150	0	
Kontrolle	38	175	
Gesamt	716	671	
ATC	356	0	
Kontrolle	360	671	
Thoraxdrainagen pro Patient	3,3	3,1	0,31
Drainagemenge der einzelnen Drainagen [ml]**			
Perikarddrainage	250 (163-380)	233 (160-373)	0,56
Retrosternale Drainage	280 (190-420)	308 (200-468)	0,081
Rechte Pleuradrainage	290 (180-510)	350 (250-556)	0,055
Linke Pleuradrainage	320 (193-498)	305 (205-445)	0,96
Gesamtdrainagemenge [ml]**	988 (700-1375)	920 (633-1368)	0,32
Liegedauer der Thoraxdrainagen in situ [d]	1,8 ± 3,6	1,5 ± 0,9	0,30

* Kontinuierliche Variablen: Mean ± SD; Kategorische Variablen: n (%)

** Median (IQR)

3.3 Operationszeiten und -verteilungen

Die Operationszeit (ATC 216 ± 65 min. vs. Kontrolle 215 ± 80 min.; $p = 0,94$), die Zeit der extrakorporalen Zirkulation mit Hilfe der HLM (ATC 109 ± 45 min. vs. Kontrolle 114 ± 62 min.; $p = 0,34$) und die Zeit des Herzstillstands durch die Kardioplegie (ATC 69 ± 29 min. vs. Kontrolle 72 ± 35 min.; $p = 0,31$) waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Der Bedarf an postoperativer Beatmung, postoperativer Unterstützung durch Inotropika sowie der Transfusionsbedarf waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Studienteilnehmer zeigten auch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf eine präoperativ therapeutische Antikoagulation. (Tabelle 5)

Tabelle 6: Operationszeiten und -verteilungen der gematchten Studienpopulation

Parameter	ATC* n = 220	Kontrolle* n = 220	p-Wert
Operationszeit [min]	216 ± 65	215 ± 80	0,94
HLM-Zeit [min]	109 ± 45	114 ± 62	0,34
Aortenklemmzeit [min]	69 ± 29	72 ± 35	0,31
Inotropika post OP [min]	$55,7 \pm 132,8$	$44,2 \pm 85,4$	0,28
Beatmungsdauer post OP [min]	$21,5 \pm 70,3$	$19,9 \pm 72,0$	0,83
Transfusion			
▪ EK	$2,7 \pm 6,6$	$2,8 \pm 6,1$	0,87
▪ TK	$0,5 \pm 1,5$	$0,6 \pm 1,6$	0,34
▪ GFP	$1,2 \pm 4,7$	$1,1 \pm 3,9$	0,85

*Kontinuierliche Variablen: Mean \pm SD; Kategorische Variablen: n (%)

3.4 Primärendpunkte

Das RBS trat bei 16 % der Patienten in der ATC-Gruppe und bei 22 % in der Kontrollgruppe auf ($p = 0,15$). Die Komplikationen, aus denen sich das RBS zusammensetzt, unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen, bis auf eine signifikant reduzierte Rate an Reoperationen in der ATC-Gruppe aufgrund einer Tamponade oder Nachblutung (4,1 % vs. 9,5 %; $p = 0,023$) (Tabelle 6).

Tabelle 7: Postoperatives Outcome der gematchten Studienpopulation in Bezug auf die Primärendpunkte des RBS sowie die Krankenhaussterblichkeit

Parameter	ATC* n = 220	Kontrolle* n = 220	p-Wert
Krankenhaussterblichkeit	15 (6,8)	16 (7,3)	0,85
RBS	36 (16,4)	48 (21,8)	0,15
Reoperation aufgrund einer Blutung oder Tamponade	9 (4,1)	21 (9,5)	0,023
▪ Blutung	0	7 (3,6)	0,029
▪ Tamponade	9 (4,1)	14 (6,4)	0,35
Maßnahmen zur Entlastung von Pleuraergüssen	30 (14)	35 (16)	0,50
Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen	10 (4,5)	5 (2,3)	0,44
▪ Perikardpunktion	4 (1,8)	1 (0,5)	0,18
▪ Operation/Fenestrierung	6 (2,7)	4 (1,8)	0,52

*Kontinuierliche Variablen: Mean \pm SD; Kategorische Variablen: n (%)

Um die Anzahl der notwendigen Behandlungen (number needed to treat, NNT) zu berechnen, wurde zunächst die absolute Risikoreduktion (ARR) bestimmt:

$$ARR = \frac{RBS \text{ in Kontrolle}}{\text{Patienten in Kontrolle}} - \frac{RBS \text{ in ATC}}{\text{Patienten in ATC}}$$

$$ARR = \frac{36}{220} - \frac{48}{220}$$

$$ARR = 0,0545$$

Anschließend erfolgte die Berechnung der NNT mit Hilfe der ARR:

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

$$NNT = \frac{1}{0,0545}$$

$$NNT = 18,3$$

In beiden Gruppen wurden ähnliche Mengen an Blutprodukten transfundiert. Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 6,8 % in der ATC und bei 7,3 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,85$) und war dementsprechend vergleichbar mit der Vorhersage des Risikostratifizierungsmodell EuroSCORE II (ATC $7,1 \pm 6,4$ vs. Kontrolle $6,9 \pm 6,7$; $p = 0,81$).

Der Median für den Zeitpunkt der Reoperation lag bei 14 h in der ATC-Gruppe (Interquartilsabstand (IQR) 9-28 h) und bei 13 h (IQR 6.5-22 h) in der Kontrollgruppe ($p = 0,38$). Eine Subgruppenanalyse bezüglich der Anzahl an Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade in Abhängigkeit von dem jeweiligen operativen Eingriff zeigte, dass der Unterschied zwischen der ATC- und der Kontrollgruppe bei Patienten auftrat, die sich einer isolierten CABG-Operation unterzogen. Patienten, die eine ATC-Drainage erhielten, mussten seltener reoperiert werden als Patienten mit konventionellen Drainagen (ATC 0,7 % vs. Kontrolle 5,6 %; $p = 0,016$). Für isolierte Klappenoperationen oder auch für kombinierte Operationen gab es hingegen keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 7).

Tabelle 8: Subgruppenanalyse der Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade nach Art des Eingriffs

Gewicht der Intervention	ATC* n = 220	Kontrolle* n = 220	p-Wert
Isolierte CABG	1/147 (0,7)	8/143 (5,6)	0,016
Isolierte Nicht-CABG	4/22 (18)	7/23 (30)	0,339
Zwei Prozeduren	4/46 (8,7)	5/49 (10)	0,802
Drei oder mehr Prozeduren	0/5 (0)	1/5 (20)	0,292

*Kontinuierliche Variablen: Mean \pm SD; Kategorische Variablen: n (%)

Interventionen zur Entlastung der Pleura (ATC 14 % vs. Kontrolle 16 %; $p = 0,50$) als auch des Perikards (ATC 4,5 % vs. Kontrolle 2,3 %; $p = 0,44$) kamen in beiden Gruppen annähernd gleich häufig vor (Tabelle 6). Betrachtet man die Häufigkeit der postoperativen Thoracocentesen in Bezug auf die verwendete Drainagestrategie, findet man keinen Unterschied zwischen Patienten, die intraoperativ Drainagen mit aktivem Wundreinigungssystem oder konventionelle Drainagen erhielten (10 % vs. 13 %; $p = 0,31$). Pleuraergüsse bei intakter Pleura und ohne zuvor implantierte Drainage zeigten mit 5,5 % die niedrigste Rate an postoperativen Interventionen zur Entlastung auf (Abbildung 9).

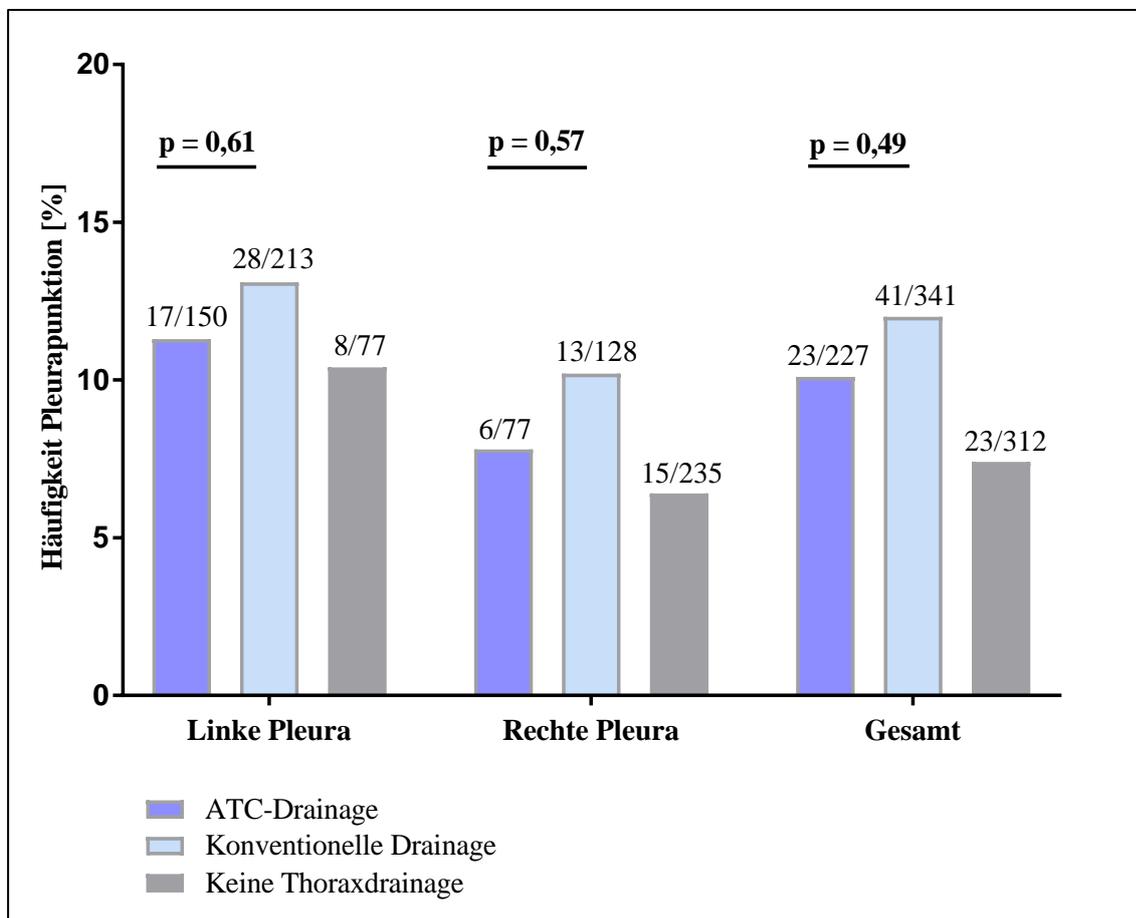


Abbildung 9: Häufigkeit der Pleurapunktionen in Abhängigkeit von der verwendeten Drainagestrategie und der Lokalisation

War eine postoperative Entlastung der Pleura notwendig, wurden die mittleren Pleurapunktionsvolumina in Abhängigkeit von der verwendeten Drainagestrategie analysiert. Pleuraergüsse, die auf der Seite entstanden sind, in der ursprünglich eine ATC-Drainage implantiert war, unterschieden sich in ihrer Größe nicht signifikant von denjenigen, die auf der Seite konventioneller Drainagen entstanden sind. Wurden ATC-Drainagen verwendet, lagen die mittleren Punktionsvolumina links bei 1350 ml (IQR 525-2510 ml) und rechts bei 2675 ml (IQR 750-3075 ml). Bei der Verwendung von konventionellen Drainagen wurden im Mittel 1300 ml (IQR 1000-1791 ml) auf der linken Seite und 1208 ml (IQR 863-1500 ml) auf der rechten Seite punktiert (Links: $p = 0,88$; Rechts: $p = 0,57$). Wurde keine Drainage verwendet und es kam dennoch zu punktionspflichtigen Ergüssen, wiesen die Volumina auf der linken Seite ein mittleres Volumen von 1615 ml (IQR 1263-2375 ml) und auf der rechten Seite von 1000 ml (IQR 500-1550 ml) auf (Abbildung 10).

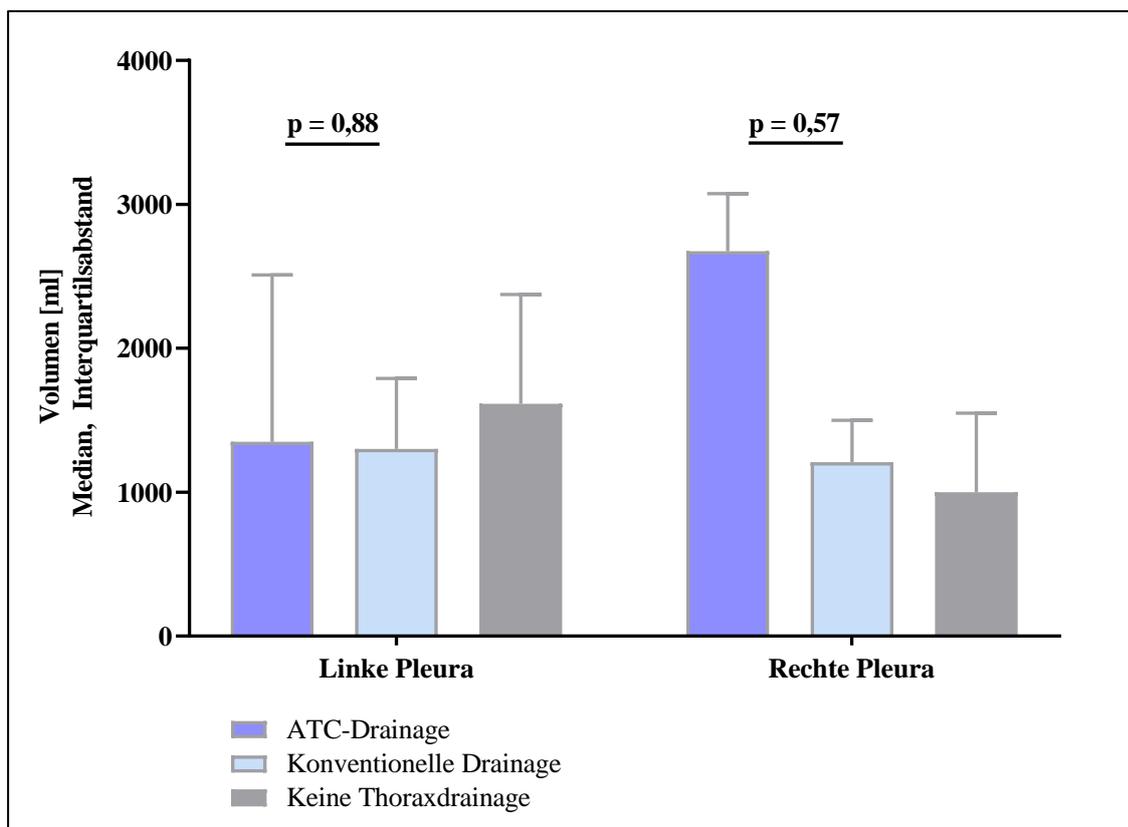


Abbildung 10: Pleurapunktionsvolumen in Abhängigkeit von der verwendeten Drainagestrategie und der Lokalisation

Zwischen Patienten, die eine (n = 83) oder zwei (n = 136) ATC-Drainagen hatten, gab es hinsichtlich der Prävalenz des RBS (14,4 % vs. 17,6 %; p = 0,54), der Anzahl an Reoperationen aufgrund einer Tamponade oder Blutung (3,6 % vs. 4,4 %; p = 0,77), der Anzahl an Thoracocentesen (13,3 % vs. 14,0 %, p = 0,88), der Anzahl an Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen (6 % vs. 3,6 %, p = 0,42) oder der Mortalität (7,2 % vs. 6,6 %; p = 0,86) keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 8).

Tabelle 9: Postoperatives Outcome in Abhängigkeit von der Verwendung einer oder zwei PleuraFlow-Drainagen

Parameter	Eine PleuraFlow- Drainage* n = 83	Zwei PleuraFlow- Drainagen n = 136	p-Wert
Krankenhaussterblichkeit	6 (7,2)	9 (6,6)	0,86
RBS	12 (14,4)	24 (17,6)	0,54
Reoperation aufgrund einer Blutung oder Tamponade	3 (3,6)	6 (4,4)	0,77
Maßnahmen zur Entlastung von Pleuraergüssen	11 (13,3)	19 (14,0)	0,88
Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen	5 (6,0)	5 (3,6)	0,42
Transfusion [Anzahl]			
▪ EK	3,0 ± 6,4	2,6 ± 6,8	0,70
▪ TK	0,6 ± 1,9	0,4 ± 1,3	0,40
▪ GFP	1,3 ± 5,0	1,1 ± 4,6	0,78

*Kontinuierliche Variablen: Mean ± SD; Kategorische Variablen: n (%)

Auch Patienten, die nur ATC-Drainagen erhalten hatten (n = 62), unterschieden sich nicht von denjenigen, die sowohl ATC-Drainagen als auch konventionelle Drainagen implantiert hatten (n = 160), in Bezug auf die Prävalenz des RBS (16,9 % vs. 14,5 %; p = 0,67), der Anzahl an Reoperationen aufgrund einer Tamponade oder Blutung (4,8 % vs. 13,1 %; p = 0,71) der Anzahl an Thoracocentesen (11,3 % vs. 14,4 %, p = 0,55), der Anzahl an Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen (4,8 % vs. 4,3 %, p = 0,88) oder der Mortalität (6,5 % vs. 8,1 %; p = 0,68) (Tabelle 9).

Tabelle 10: Postoperatives Outcome bei Patienten, die ausschließlich PleuraFlow-Drainagen oder eine Kombination von PleuraFlow- und konventionellen Drainagen erhielten

Parameter	Nur PleuraFlow* n = 62	Kombinierte Drainagen* n = 160	p-Wert
Krankenhaussterblichkeit	4 (6,5)	13 (8,1)	0,68
RBS	9 (14,5)	27 (16,9)	0,67
Reoperation aufgrund einer Blutung oder Tamponade	3 (4,8)	21 (13,1)	0,71
Maßnahmen zur Entlastung von Pleuraergüssen	7 (11,3)	23 (14,4)	0,55
Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen	3 (4,8)	7 (4,3)	0,88
Transfusion [Anzahl]			
▪ EK	2,6 ± 6,8	2,9 ± 6,7	0,74
▪ TK	0,5 ± 1,2	0,5 ± 1,6	0,83
▪ GFP	1,2 ± 4,4	1,1 ± 4,8	0,88

*Kontinuierliche Variablen: Mean ± SD; Kategorische Variablen: n (%)

Patienten, die ausschließlich ATC-Drainagen erhalten hatten (n = 62), unterschieden sich nicht von denjenigen, die nur konventionelle Thoraxdrainagen implantiert bekamen (n = 218), in Bezug auf die Prävalenz des RBS (14,5 % vs. 22,0 %; p = 0,2), der Anzahl an Reoperationen aufgrund einer Tamponade oder Blutung (4,8 % vs. 9,6 %; p = 0,23), der Anzahl an Thoracocentesen (11,3 % vs. 16,1 %, p = 0,35), der Anzahl an Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen (4,8 % vs. 2,3 %, p = 0,29) oder der Mortalität (6,5 % vs. 6,4 %; p = 0,99) (Tabelle 10).

Tabelle 11: Postoperatives Outcome bei Patienten, die ausschließlich PleuraFlow-Drainagen oder ausschließlich konventionelle Drainagen erhielten

Parameter	Nur PleuraFlow* n = 62	Nur konventionell* n = 218	p-Wert
Krankenhaussterblichkeit	4 (6,5)	14 (6,4)	0,99
RBS	9 (14,5)	48 (22,0)	0,20
Reoperation aufgrund einer Blutung oder Tamponade	3 (4,8)	21 (9,6)	0,23
Maßnahmen zur Entlastung von Pleuraergüssen	7 (11,3)	35 (16,1)	0,35
Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen	3 (4,8)	5 (2,3)	0,29
Transfusion [Anzahl]			
▪ EK	2,6 ± 6,8	2,7 ± 6,0	0,84
▪ TK	0,5 ± 1,2	0,6 ± 1,6	0,62
▪ GFP	1,2 ± 4,4	1,1 ± 3,7	0,81

*Kontinuierliche Variablen: Mean ± SD; Kategorische Variablen: n (%)

Bei Patienten mit RBS war die Krankenhaussterblichkeit signifikant höher als bei Patienten ohne RBS (18 % vs. 5 %; Odds Ratio (OR) 4,6; 95 %-KI 2,2 – 9,8; p < 0,001). Dies gilt auch bei getrennter Betrachtung der beiden Gruppen. Innerhalb der ATC- und der Kontrollgruppe war die Krankenhaussterblichkeit bei Personen mit RBS signifikant erhöht (ATC-Gruppe: OR 5,3; 95 % - KI 1,8 - 15,8; p = 0,001; Kontrolle: OR 4,1; 95 % - KI 1,5 - 11,6; p = 0,005).

Eine durchgeführte binär logistische Regressionsanalyse wurde mit Hilfe des Omnibustests auf Signifikanz des Modells untersucht (Omnibustest = 25,918, $p = 0.000$). Von den analysierten Koeffizienten Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade, Maßnahmen zur Entlastung von Pleuraergüssen und Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen stellten jedoch nur Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade (OR 13,5; 95 % - KI 4,9 – 37,2; $p < 0,001$) einen unabhängigen Prädiktor für die Krankenhaussterblichkeit dar (Tabelle 11). Das R^2 nach Nagelkerke betrug 0,143. Die Effektstärke wurde mithilfe von Cohens f^2 errechnet:

$$f^2 = \frac{R^2}{(1 - R^2)}$$

$$f^2 = 0,17$$

Da $f^2 > 0,15$ ist, entspricht dies einer mittleren Effektstärke nach Cohen (Tabelle 11).

Tabelle 12: Multivariate Regression für Komponenten des RBS als Prädiktoren der Krankenhaussterblichkeit

Parameter	Koeffizient	p-Wert	Odds ratio	95% Konfidenzintervall des Odds ratio
Reoperation aufgrund einer Blutung oder Tamponade	2,60	<0,001	13,5	4,9 – 37,2
Maßnahmen zur Entlastung von Pleuraergüssen	0,21	0,69	1,2	0,45 – 3,4
Maßnahmen zur Entlastung von Perikardergüssen	-20,5	0,99		

*Kontinuierliche Variablen: Mean \pm SD; Kategorische Variablen: n (%)

3.4.1 Intraoperative Befunde bei Rethorakotomien

Patienten, die sich einer erneuten Reoperation aufgrund einer Blutung oder Tamponade unterziehen mussten, wurden hinsichtlich der Blutungsquelle untersucht. Dabei zeigte sich bei 77 % der Patienten mit konventionellen Drainagen und bei 44 % der Patienten mit ATC-Drainagen eine aktive Blutung als Ursache der Reoperation ($p = 0,10$). Die Befunde der Reoperationen sind in Tabelle 12 dargestellt

Tabelle 13: Ergebnisse der Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade des nicht gematchten Kollektivs

Patient Alter (Jahre), Geschlecht	Gruppe	Zeitpunkt der Reoperation (in Stunden nach erster Operation)	Indikation der Reoperation	Chirurgische Entdeckung	Art der Blutung
82, männlich	ATC	25	Hämodynamisch relevanter Perikarderguss (beurteilt mittels TTE)	Perikarderguss	Keine aktive Blutung
60, männlich	ATC	30	Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Lokalisiertes Hämatom, das das rechte Atrium komprimiert	Keine aktive Blutung
78, männlich	ATC	13	Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Perikarderguss	Keine aktive Blutung
70, männlich	ATC	36	Perikardtamponade (beurteilt mittels TTE)	Perikarderguss	Keine aktive Blutung
73, männlich	ATC	23	Perikardtamponade (beurteilt mittels TTE)	Perikarderguss	Diffuse Blutung

81, männlich	ATC	14	Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Keine intraperikardialer Erguss	Keine aktive Blutung
70, männlich	ATC	3	Perikardtamponade während ECLS*	Blutung von der arteriellen Kanülierungsstelle und des rechten Atriums	Arterielle Blutung
64, männlich	ATC	13	Verstärkte Blutungsmenge	Blutung vom Präparationsgebiet der linken A. mammaria	Arterielle Blutung
55, weiblich	ATC	5	Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Ruptur des linken Ventrikels	Andere Blutung
79, weiblich	Kontrolle	5	Verstärkte Blutungsmenge	Diffuse Blutung aufgrund unzureichender Gerinnung	Diffuse Blutung
79, männlich	Kontrolle	4	Verstärkte Blutungsmenge	Diffuse Blutung aus den Nähten	Diffuse Blutung

76, männlich	Kontrolle	23	Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Präkardiales Hämatom	Keine aktive Blutung
67, männlich	Kontrolle	17	Verstärkte Blutungsmenge	Diffuse Blutung aus der Adventitia der ascendierenden Aorta	Diffuse Blutung, arterielle Blutung
56, weiblich	Kontrolle	26	Perikardtamponade (beurteilt mittels TTE)	Retrosternales Hämatom	Keine aktive Blutung
68, männlich	Kontrolle	13	Verstärkte Blutungsmenge, Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Blutung aus einem Ast des linken A. mammaria-Bypasses	Arterielle Blutung
77, weiblich	Kontrolle	71	Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Blutung aus dem rechtsventrikulären Epikard	Venöse Blutung
57, männlich	Kontrolle	8	Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Blutung aus einem Ast des linken A. mammaria-Bypasses	Arterielle Blutung

46, männlich	Kontrolle	15	Perikardtamponade (beurteilt mittels TTE)	Lokalisiertes Hämatom, das das linke Atrium komprimiert	Keine aktive Blutung
49, weiblich	Kontrolle	26	Verstärkte Blutungsmenge während ECLS*	Blutung aus den arteriellen Kanülierungsstellen	Arterielle Blutung
79, männlich	Kontrolle	13	Hämatom vor dem linken Atrium (beurteilt mittels TEE)	Lokalisiertes Hämatom, das das linke Atrium komprimiert	Keine aktive Blutung
87, männlich	Kontrolle	21	Hämodynamisch relevanter Perikarderguss (beurteilt mittels TEE)	Perikarderguss	Keine aktive Blutung
70, männlich	Kontrolle	17	Verstärkte Blutungsmenge	Blutung aus einem Ast des rechten A. mammaria-Bypasses	Arterielle Blutung

78, weiblich	Kontrolle	7	Verstärkte Blutungsmenge, Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Blutung aus einer Bypass-Anastomose der linker A. mammaria	Arterielle Blutung
59, männlich	Kontrolle	10	Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Blutung aus einer Bypass-Anastomose zwischen der linken A. mammaria und dem Ramus interventricularis anterior	Arterielle Blutung
80, männlich	Kontrolle	24	Verstärkte Blutungsmenge, Perikardtamponade	Präkardiales Hämatom, diffuse Blutung aus dem Sternum	Diffuse Blutung
58, männlich	Kontrolle	9	Verstärkte Blutungsmenge, Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Blutung aus einem Bypass-Seitast der rechten A. mammaria	Arterielle Blutung

54, männlich	Kontrolle	3	Verstärkte Blutungsmenge, Perikardtamponade (beurteilt mittels TEE)	Blutung aus einer stumpfen Bypassanastomose der rechten A. mammaria	Arterielle Blutung
72, weiblich	Kontrolle	14	Verstärkte Blutungsmenge	Blutung aus einem Bypass-Seitast der linken A. mammaria	Arterielle Blutung
60, männlich	Kontrolle	2	Verstärkte Blutungsmenge	Diffuse Blutungen	Diffuse Blutung
59, weiblich	Kontrolle	2	Verstärkte Blutungsmenge, Perikardtamponade	Lokalisiertes Hämatom, das das rechte Atrium komprimiert	Diffuse Blutung

* ECLS = Extracorporeal life support (Extrakorporale Lebensunterstützung)

3.5 Sekundärendpunkte

Der Median für den postoperativen Krankenhausaufenthalt lag in beiden Gruppen bei 10 Tagen (ATC: 10 d, IQR 9-12 d; Kontrolle: 10 d, IQR 8-12 d) und für den postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation bei 47 Stunden (ATC 47 h, IQR 27-93 h; Kontrolle: 47 h, IQR 26-93 h).

POAF trat in der ATC-Gruppe bei 22 % (48/220) der Patienten auf und unterschied sich somit nicht wesentlich von der Kontrollgruppe, in der 18 % (40/220) eine solche Herzrhythmusstörung entwickelten ($p = 0,10$).

Auch das Auftreten von postoperativen Entzündungen, insbesondere der Lunge, unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. 33 % der Patienten in der ATC-Gruppe und 27 % aus der Kontrollgruppe entwickelten postoperativ eine Lungenentzündung ($p = 0,18$).

Sowohl in der ATC- als auch in der Kontrollgruppe kam es in 26 % der Fälle zur Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens (ANV) und somit nicht zu einem signifikanten Unterschied ($p = 0,99$) (Tabelle 13).

Tabelle 14: Ausgewählte Sekundärendpunkte der gematchten Studienpopulation zur Beurteilung des postoperativen Outcomes

Parameter	ATC* n = 220	Kontrolle* n = 220	p-Wert
Postoperativer Krankenhausaufenthalt [d]**	10 (8-12)	10 (8-12)	0,71
Postoperativer ICU-Aufenthalt [h]**	47 (27-93)	47 (28-90)	0,24
Postoperatives Vorhofflimmern	48 (21,8)	40 (18,2)	0,10
Postoperative Lungenentzündung	72 (32,7)	59 (26,8)	0,18
Akutes Nierenversagen	56 (25,5)	57 (25,9)	0,99
▪ AKIN I	48 (21,8)	48 (21,8)	
▪ AKIN II	7 (3,2)	8 (3,6)	
▪ AKIN III	1 (0,5)	1 (0,5)	
Neue dauerhafte Dialysepflichtigkeit	5 (2,3)	5 (2,3)	1,0
Vorrübergehende Hämodialyse	11 (5)	10 (4,5)	0,82

*Kontinuierliche Variablen: Mean \pm SD; Kategorische Variablen: n (%)

**Median (Interquartilsabstand)Abkürzung:

AKIN (acute kidney injury network), ICU (intensive care unit)

Vergleicht man die Sekundärendpunkte in Abhängigkeit davon, ob die Patienten ausschließlich ATC-Drainagen oder eine Kombination von ATC- und konventionellen Thoraxdrainagen erhielten, kommt es auch hier zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den ausgewählten Sekundärendpunkten (Tabelle 14).

Tabelle 15: Ausgewählte Sekundärendpunkte bei Patienten, die ausschließlich ATC-Drainagen oder eine Kombination von ATC- und konventionellen Drainagen erhielten

Parameter	Nur ATC- Drainagen* n = 62	Kombinierte Drainagen* n = 160	p-Wert
Postoperativer Krankenhausaufenthalt [d]**	10 (8-14)	10 (8-12)	0,59
Postoperativer ICU-Aufenthalt [h]**	46 (23-95)	47 (41-93)	0,21
Postoperatives Vorhofflimmern	16 (25,8)	37 (23,1)	0,67
Postoperative Lungenentzündung	14 (22,6)	58 (36,6)	0,051
Akutes Nierenversagen	18 (29,0)	38 (23,8)	0,31
▪ AKIN I	14 (22,6)	34 (21,3)	
▪ AKIN II	3 (4,8)	4 (2,5)	
▪ AKIN III	1 (1,6)	0	
Neue dauerhafte Dialysepflichtigkeit	1 (1,6)	4 (2,5)	0,69
Vorrübergehende Hämodialyse	2 (3,2)	9 (5,6)	0,64

*Kontinuierliche Variablen: Mean ± SD; Kategorische Variablen: n (%)

**Median (Interquartilsabstand)

Abkürzung: AKIN (acute kidney injury network), ICU (intensive care unit)

Ebenso bestehen bei Patienten, die ausschließlich mit ATC-Drainagen und Patienten, die ausschließlich mit konventionellen Thoraxdrainagen behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die erwähnten Sekundärendpunkte (Tabelle 15).

Tabelle 16: Ausgewählte Sekundärendpunkte bei Patienten, die ausschließlich ATC-Drainagen oder konventionelle Drainagen erhielten

Parameter	Nur ATC- Drainagen* n = 62	Nur konventionell* n = 218	p-Wert
Postoperativer Krankenhausaufenthalt [d]**	10 (8-14)	10 (8-12)	0,68
Postoperativer ICU-Aufenthalt [h]**	46 (23-95)	47 (28-90)	0,53
Postoperatives Vorhofflimmern	16 (25,8)	40 (18,0)	0,17
Postoperative Lungenentzündung	14 (22,6)	59 (27,1)	0,48
Akutes Nierenversagen	18 (29,0)	57 (25,9)	0,77
▪ AKIN I	14 (22,6)	48 (22,0)	
▪ AKIN II	3 (4,8)	8 (3,6)	
▪ AKIN III	1 (1,6)	1 (0,5)	
Neue dauerhafte Dialysepflichtigkeit	1 (1,6)	5 (2,3)	0,74
Vorrübergehende Hämodialyse	2 (3,2)	10 (4,6)	0,64

*Kontinuierliche Variablen: Mean ± SD; Kategorische Variablen: n (%)

**Median (Interquartilsabstand)

Abkürzung: AKIN (acute kidney injury network), ICU (intensive care unit)

4 Diskussion der Ergebnisse

Die essenzielle Rolle konventioneller invasiver Operationen am Herzen, insbesondere die der aortokoronaren Bypassoperation bei fortgeschrittener KHK, unterstreicht die Bedeutung der kontinuierlichen Identifizierung und Beseitigung von prozeduralen und periprozeduralen Risikofaktoren. Einer dieser Risikofaktoren ist das RBS, welches einleitend eingehend beschrieben wurde. Das ATC-Drainagesystem soll eine mögliche Option darstellen, das Risiko für das Auftreten des RBS zu senken und das postoperative Outcome der Patienten zu verbessern.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss einer aktiven Thoraxdrainagereinigung mittels der ATC-Drainagen nach herzchirurgischen Eingriffen auf das RBS und die damit verbundenen Komplikationen zu untersuchen.

4.1 Inzidenz des RBS

Die Bedeutung präventiver Maßnahmen, die das Auftreten des RBS verhindern, wird durch die erhöhte Krankenhaussterblichkeit, die dieses Syndrom mit sich bringt, unterstrichen. Patienten, bei denen es postoperativ zu Komplikationen im Rahmen des RBS kam, hatten eine 72 % höhere Krankenhaussterblichkeit als Patienten, deren postoperativer Verlauf komplikationslos verlief.

Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie ist, dass die Inzidenz des RBS nach standardisierten herzchirurgischen Eingriffen durch die Anwendung von Drainagen mit aktiver Wundreinigung nicht reduziert wird. Auch die Verwendung von bis zu zwei solcher Drainagen zeigte keine Veränderung hinsichtlich des Auftretens des RBS. Im Gegensatz zu (Sirch et al. 2016), der in einer retrospektiven Studie eine signifikante Reduktion des RBS um 43 % nachweisen konnte, und zwar von 20 % auf 11,3 %, konnte dies in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden. Trotz einer Reduktion des RBS von 22 % auf 16 %, was einer relativen Risikoreduktion von 27 % entspricht, ist das Ergebnis nicht signifikant.

4.2 Postoperative Blutungen und Reoperationen

Der Entstehung von postoperativen Pleura- und Perikardergüssen liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Vor allem in der frühen postoperativen Phase kann eine vermehrte Blutungsneigung mit oder ohne Entwicklung einer Perikardtamponade eine Rethorakotomie erforderlich machen.

Inflammatorische Prozesse in den Thoraxhöhlen, die durch kleine Mengen an Blut und Wundflüssigkeiten sowie in Folge des traumatischen Eingriffs eingeleitet werden, tragen ebenso dazu bei wie erhöhte Blutungstendenzen aufgrund von persönlichen Risikofaktoren, einer Hemmung der Blutgerinnung durch präoperativ nicht abgesetzte Medikamente oder durch die verwendeten chirurgischen Hilfsmittel (Boyle et al. 2014; Czer 1989; Emeklibas 2014; Makdisi und Wang 2015; Paparella et al. 2004). Vermutlich sind noch weitere Faktoren, die bislang noch nicht entdeckt wurden, an der Genese beteiligt. Auch wenn wir keine signifikante Reduktion des RBS nachweisen konnten, sahen wir einen möglichen Einfluss der ATC-Drainagen in der perioperativen Periode, in der es zur Entstehung der Ergüsse kommt, und die Patienten aufgrund des traumatischen Eingriffs noch geschwächt sind. Price et al. 2004 zeigte, dass schon 160 ml Blut bzw. Flüssigkeit für eine klinische Tamponade ausreichen. Mit unseren Ergebnissen konnten wir eine signifikante Reduktion der Rate an Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade um 57 % nachweisen, was auf eine effiziente Drainageleistung der ATC-Drainagen zurückzuführen ist. Die errechnete NNT, um eine Reoperation zu verhindern, liegt bei 18. Die durchgeführte logistische Regression zeigte, dass das RBS mit einem Anteil von 14,3 % an der Varianz der Krankenhaussterblichkeit beteiligt ist. Von allen Komplikationen und Intervention des RBS stellt ausschließlich die Rate an Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade einen signifikanten Prädiktor für die Krankenhaussterblichkeit dar. Die anderen Endpunkte des RBS, also Maßnahmen zur Entlastung von Pleura- und Perikardergüssen, zeigten sich in der Regressionsanalyse als nicht signifikant. Dies widerspricht einer Studie von (Balzer et al. 2016), die einen Einfluss mehrerer Komponenten des RBS als Prädiktor für die Krankenhaussterblichkeit aufzeigt. Jedoch decken sich unsere Daten mit denen von (Tauriainen et al. 2017), die aufzeigten, dass postoperative Interventionen im Rahmen des RBS nur dann zu einer Zunahme der Mortalität führten, wenn eine Rethorakotomie von Nöten war.

Interessanterweise fand man die größte Reduktion an Reoperationen bei Patienten, die einer isolierten CABG-Operation unterzogen wurden. Eine solche Reduktion durch den Gebrauch von Drainagen mit aktivem Reinigungssystem fand man bisher lediglich nach der Implantation von Linksherzunterstützungssystemen (Maltais et al. 2016). Die Ursache hierfür sehen wir in den unveränderten intrathorakalen Drücken aufgrund der schonenderen Reinigung, wie in Kapitel 4.4 näher erläutert wird. Unsere Ergebnisse bestätigen den schädlichen Einfluss von Reoperationen auf die postoperative Mortalität. Dies wird durch die Resultate von (Mehta et al. 2009), der eine 4,5-fach erhöhte Mortalität aufgrund von Reoperationen nachwies, und andere Studien unterstrichen (Biancari et al. 2012; Hall et al. 2001). In Anbetracht der Ergebnisse kann also durch den Einsatz der ATC-Drainagen das Risiko einer erneuten Operation aufgrund einer Blutung oder Tamponade und der damit einhergehenden Komplikationen für die Patienten gesenkt werden.

Außerdem benötigen Patienten, die postoperativ bluten oder eine Tamponade entwickeln, eine umfassende Betreuung durch Pflegekräfte, was sich dann wiederum negativ auf das Arbeitsklima auf einer Intensivstation auswirkt, da große Ressourcen für den einzelnen Patienten aufgewendet werden müssen (Cook et al. 2017). In einer Zeit des Fachkräftemangels verstärkt dies die Belastung des medizinischen Personals und trägt nicht zu einer besseren Versorgung anderer Patienten bei. Mit Hilfe der ATC-Drainagen kann, durch die Reduktion der Rate an Reoperationen und der dadurch reduzierten Zahl an Patienten mit erhöhtem Betreuungsbedarf, die Situation auf Intensivstationen entlastet werden, was letztendlich den Pflegekräften und einem großen Patientenkollektiv zugutekommt.

In Anbetracht der Tatsache, dass jeder weitere Tag auf einer Intensivstation zusätzliche Kosten mit sich bringt, liegt es auch im Interesse der Klinik die Aufenthaltsdauer der Patienten nicht durch vermeidbare Reoperationen zu verlängern. Komplikationen, die eine erneute Operation mit sich bringt, und deren Behandlung steigern ebenfalls die Kosten pro Patienten und müssen in wirtschaftlichen Analysen genauer betrachtet werden. Solche Analysen, die den Gebrauch neuer Technologien wie der aktiven Thoraxdrainagereinigung rechtfertigen, werden derzeit durchgeführt.

4.3 Drainagenmanagement

Technisch gesehen beinhaltet diese Studie zwei neue Konzepte. Zum einen platzierten wir Drainagen mit aktivem Reinigungssystem in die Pleurahöhle und zum anderen untersuchten wir den möglichen Einfluss von bis zu zwei solcher Drainagen auf das postoperative Outcome. Während des Gebrauchs in der Pleurahöhle konnten wir kein Abknicken oder sonstige Fehlfunktionen feststellen, sodass die Drainage ein geeignetes Gerät für die postoperative Versorgung darstellt. Bei knapp 2 % der eingelegten Drainagen mussten die Hautnähte, mit denen sie befestigt waren, erneuert werden, da sie zu fest angezogen waren und eine reibungslose Reinigung behinderten. Bei Kenntnis dieser Problematik stellt dies jedoch kein Hindernis für den routinemäßigen Einsatz dar.

Unsere Daten zeigen auch, dass die Anwendung einer Drainage für den postoperativen Einsatz ausreichend sein könnte, da wir bei der Verwendung von zwei Drainagen keinen Einfluss auf relevante Parameter nachweisen konnten. Bei der Verwendung von zwei Drainagen kam es weder zu einer Reduktion der Mortalität, der Prävalenz des RBS noch der Rate an Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade. Des Weiteren gab es keinen Unterschied bezüglich dieser Faktoren zwischen Patienten, die nur Drainagen mit aktivem Reinigungssystem hatten und Patienten, die zusätzlich noch konventionelle Drainagen implantiert bekamen.

4.4 Drainagevolumina

Wir entdeckten gleiche bzw. sogar leicht reduzierte Drainagevolumina in der Gruppe mit aktivem Reinigungssystem, was frühere Untersuchungen von Sirch et al. 2016 bestätigen. Da die Drainagen das Ziel verfolgen, Blut und Flüssigkeiten mit Hilfe der aktiven Reinigung effizienter zu beseitigen, erscheint dieser Sachverhalt auf den ersten Blick etwas kontrovers. In früheren Studien wurde gezeigt, dass das Melken von Thoraxdrainagen zu größeren Drainagevolumina führt, ohne Blutungskomplikationen oder Reoperationen zu reduzieren. Wir vermuten, dass das Ausmaß der Blutung keinem konstanten, jedoch dynamischen Prozess unterliegt, der durch die verwendete Drainageart beeinflusst wird. Das Melken und Ausstreichen von Drainagen führt zu stark negativen Drücken bis zu - 400 mmHg. Neu gebildete Mikrothromben könnten durch den

kurz anfallenden starken Sog mobilisiert werden und so zu einer sekundären Einblutung führen. Feinste Kapillargefäße könnten ebenfalls durch die einwirkende Kraft einreißen und eine diffuse Blutung in die Thoraxhöhle mit sich bringen. Andere Arten der Manipulation könnten ebenso zu schnell wechselnden intrathorakalen Drücken führen und sich auf diese Weise schädigend auswirken (Day et al. 2008a; Wallen et al. 2004). Bei Drainagen mit aktivem Wundreinigungssystem wird mit Hilfe eines magnetischen Schiebemechanismus die Reinigung durchgeführt, ohne dass es zu einer Änderung der intrathorakalen Druckverhältnisse kommt. Wir vermuten, dass dieser Mechanismus an den Enden kleiner Gefäße, wie z.B. den distalen Abgängen der Arteriae mammae oder auch den kleinen Bypass-Seitästen, eine wichtige Rolle einnimmt. Mikrothromben, die nach der Operation diese Gefäße verschließen, sind noch nicht fest genug, um den stark negativen Drücken standzuhalten, wodurch es zu den typischen Einblutungen in die Präparationsgebiete der Arteriae mammae kommt. Dieser Zusammenhang erklärt den besonderen Effekt der aktiven Thoraxdrainagereinigung, vor allem nach CABG-Operationen, auf die Rate an Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die ATC-Drainagen Blut effektiver abtransportieren und damit auch Thrombolyse im Bereich der Nähte. Thrombolyse sind Stoffe, die neugebildete Thromben abbauen und dadurch die Blutung aufrechterhalten (Vistarini et al. 2016).

Die Ergebnisse der durchgeführten Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade bestätigen die aufgestellte Hypothese, dass Drainagen mit aktivem Wundreinigungssystem Blutungen reduzieren. Eine aktive Blutung fand man bei 77 % der Patienten mit konventionellen Thoraxdrainagen und lediglich bei 44 % der Patienten mit ATC-Drainagen ($p = 0.10$), was zwar keinen signifikanten Unterschied darstellt, aber dennoch eine reduzierte Blutungstendenz bei dieser Patientengruppe aufzeigt.

4.5 Postoperatives Vorhofflimmern

POAF kam in beiden Gruppen annähernd gleich häufig vor und konnte nicht durch den Einsatz der ATC-Drainagen gesenkt werden. Dies widerspricht den Studien von Sirch et al. 2016 und St-Onge et al. 2017, die eine Reduktion von POAF nachgewiesen haben. Sie erreichten dies durch den Einsatz von ATC-Drainagen im anterioren Mediastinum. Unsere Patienten bekamen routinemäßig zusätzlich eine Perikarddrainage eingelegt, wodurch nachweislich die Inzidenz des POAF gesenkt wird (Gozdek et al. 2017). Im Gegensatz zu Sirch et al. und St-Onge et al. verwendeten wir somit eine Perikarddrainage und eine retrosternale Drainage, die, abhängig von der Entscheidung des Operateurs, eine konventionelle oder ATC-Drainage war. Dies könnte die ohnehin schon niedrige Rate an POAF in beiden Gruppen erklären und auch die Frage beantworten, warum es nicht zu einer weiteren Reduktion durch die ATC-Drainagen kam.

4.6 Limitationen

Die vorliegende Arbeit ist dadurch limitiert, dass es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt und dass sich die beiden Gruppen in Bezug auf die Basischarakteristika und die Gruppengröße unterschieden. Aufgrund dessen führten wir ein Propensity Score Matching durch, um vergleichbare Gruppencharakteristika zu erhalten. Nichtsdestotrotz können unbekannte Störgrößen zwischen den Gruppen nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation könnte in der Handhabung der ATC-Drainagen liegen. Die Drainagen wurden mindestens alle 30 Minuten und häufiger gesäubert, falls eine Verstopfung oder verstärkte Blutungen auffielen. Bisherige Arbeiten beschrieben eine Reinigung alle 15 Minuten innerhalb der ersten 8 Stunden (Maltais et al. 2016; Sirch et al. 2016). Die Reinigungsintervalle der Thoraxdrainagen könnten einen möglichen Einfluss auf die Primärendpunkte des RBS haben. Jedoch gibt es bisher keine Daten über eine Veränderung der Wirkungsweise in Bezug auf die verwendeten Zeitintervalle. Des Weiteren wurde von jedem behandelnden Operateur individuell entschieden, wie viele der Drainagen eingesetzt und an welcher Stelle sie platziert wurden.

Diese explorative Herangehensweise der Studie erlaubt keine klaren Rückschlüsse auf die optimale Anzahl und Position der einzusetzenden ATC-Drainagen nach herzchirurgischen Eingriffen.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss einer aktiven Thoraxdrainagereinigung mittels der ATC-Drainagen nach herzchirurgischen Eingriffen auf das RBS und die damit verbundenen Komplikationen zu untersuchen. Zusammenfassend können folgende Inhalte festgehalten werden:

- Der Einsatz von Drainagen mit aktivem Reinigungssystem zusammen mit konventionellen Drainagen stellt eine risikoarme Intervention dar, die mit einer reduzierten Rate an Reoperationen nach herzchirurgischen Eingriffen einhergeht.
- Der Gebrauch von mehr als einer Drainage mit aktivem Reinigungssystem bringt keinen Vorteil.
- Die Prävalenz des RBS konnte durch die Verwendung der ATC-Drainagen nicht reduziert werden.
- Der Einfluss des RBS auf die Mortalität wird nur durch Reoperationen und das damit verbundene Risiko eines erneuten Eingriffs bestimmt. Reoperationen stellen somit einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität dar.
- Der Einsatz der ATC-Drainagen bringt insgesamt keinen Überlebensvorteil mit sich.

Auch wenn die Inzidenz des RBS durch Drainagen mit aktivem Reinigungssystem nicht reduziert wurde, finden die Drainagen nach Ende des Studienzeitraums im Universitätsklinikum Gießen in der herzchirurgischen Abteilung routinemäßig Anwendung. In Anbetracht der Tatsache, dass die Rate an Reoperationen signifikant gesenkt wurde und die Drainagen einen risikoarmen Eingriff darstellen, sahen wir eine Möglichkeit zur Verbesserung der postoperativen Rehabilitation, die den Patienten zu Gute kommt. In der Anwendung beschränken wir uns jedoch auf den Gebrauch einer Drainage, da wir keinen Vorteil von mehreren Drainagen nachweisen konnten.

6 Summary and conclusion

The aim of the dissertation was to examine the influence of active chest tube clearance after cardiac surgery on the retained blood syndrome (RBS) and the associated complications. The result of this investigation can be summarized as follows:

- The use of an active chest tube clearance system combined with conventional chest tubes is a low-risk intervention resulting in a reduced rate of re-explorations after cardiac surgery.
- The use of more than one ATC chest tube does not provide any further advantage.
- The prevalence of the RBS could not be reduced by using ATC chest tubes.
- The impact of the RBS on mortality is only affected by a reduced rate of re-explorations and the associated risk of re-intervention. Therefore, re-explorations are an independent predictor of mortality.
- The use of ATC chest tubes has no overall survival benefit.

Although the incidence of RBS could not be reduced by using active chest tube clearance systems, the chest tubes will routinely be used at the cardiac surgery department at the Gießen University Hospital after the end of the study period.

Given the fact that the rate of re-explorations has been significantly reduced and that the ATC chest tubes are a low-risk intervention, we saw an opportunity to improve postoperative rehabilitation to the patients' benefit. However, we will only use one single ATC chest tube since our study did not provide evidence for benefit from the use of multiple chest tubes.

I. Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated coagulation time, dt. aktivierte Koagulationszeit
ADP	Adenosindiphosphat
AKIN	Acute kidney injury network
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Azetylsalizylsäure
ATC	Active chest tube clearance technology, dt. Drainage mit aktiver Wundreinigung
AT III	Antithrombin III
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary artery bypass graft, dt. Koronararterienbypass
COX	Cyclooxygenase
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
EK	Erythrozytenkonzentrat
FS	Führungsschlauch
GFP	Gefrorenes Frischplasma
HI	Herzindex
HLM	Herzlungenmaschine
HMV	Herzminutenvolumen
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
KVC	Kardiovaskuläre Chirurgie
ME	Maximale Ergusshöhe
NMH	Niedermolekulares Heparin
NNT	Number needed to treat, dt. Anzahl der notwendigen Behandlungen
PAI	Plasminogenaktivator-Inhibitor
POAF	Postoperative atrial fibrillation, dt. postoperatives Vorhofflimmern
PPS	Postperikardiotomiesyndrom
RBS	Retained Blood Syndrome
SD	Standardabweichung
TD	Thoraxdrainage
TEE	Transösophageale Echokardiographie

TK	Thrombozytenkonzentrat
tPA	Gewebeplasminogenaktivator
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TXA ₂	Thromboxan A ₂
UKGM	Universitätsklinikum Gießen Marburg
VEGF	Vascular endothelial growth factor
ZL	Zwerchfell-Lungen-Abstand

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen einer erhöhten Blutungstendenz	4
Abbildung 2: Einkammersystem.....	8
Abbildung 3: Zweikammersystem.....	9
Abbildung 4: Mehrkammersystem	10
Abbildung 5: Schematische Darstellung des aktives Drainagereinigungssystem der PleuraFlow-Drainagen	17
Abbildung 6: Schematische Darstellung des implantierten Systems.....	18
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Reinigungsmechanismus	19
Abbildung 8: Drainagevolumina in Abhängigkeit von der verwendeten Drainagestrategie und der Lokalisation.....	40
Abbildung 9: Häufigkeit der Pleurapunktionen in Abhängigkeit von der verwendeten Drainagestrategie und der Lokalisation.....	45
Abbildung 10: Pleurapunktionsvolumen in Abhängigkeit von der verwendeten Drainagestrategie und der Lokalisation.....	46

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewählte Sekundärendpunkte zur Beurteilung des postoperativen Outcomes.....	23
Tabelle 2: Akutes Nierenversagen nach AKIN-Kriterien	28
Tabelle 3: Faktoren zur Errechnung des EuroSCORE II	34
Tabelle 4: Basischarakteristika der gematchten und nicht gematchten Studienpopulation	38
Tabelle 5: Anzahl, Drainagevolumina und Liegedauer der eingesetzten Thoraxdrainagen	41
Tabelle 6: Operationszeiten und -verteilungen der gematchten Studienpopulation.....	42
Tabelle 7: Postoperatives Outcome der gematchten Studienpopulation in Bezug auf die Primärendpunkte des RBS sowie die Krankenhaussterblichkeit	43
Tabelle 8: Subgruppenanalyse der Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade nach Art des Eingriffs.....	44
Tabelle 9: Postoperatives Outcome in Abhängigkeit von der Verwendung einer oder zwei PleuraFlow-Drainagen	47
Tabelle 10: Postoperatives Outcome bei Patienten, die ausschließlich PleuraFlow-Drainagen oder eine Kombination von PleuraFlow- und konventionellen Drainagen erhielten.....	48
Tabelle 11: Postoperatives Outcome bei Patienten, die ausschließlich PleuraFlow-Drainagen oder ausschließlich konventionelle Drainagen erhielten	49
Tabelle 12: Multivariate Regression für Komponenten des RBS als Prädiktoren der Krankenhaussterblichkeit	50
Tabelle 13: Ergebnisse der Reoperationen aufgrund einer Blutung oder Tamponade des nicht gematchten Kollektivs.....	52
Tabelle 14: Ausgewählte Sekundärendpunkte der gematchten Studienpopulation zur Beurteilung des postoperativen Outcomes	58
Tabelle 15: Ausgewählte Sekundärendpunkte bei Patienten, die ausschließlich ATC-Drainagen oder eine Kombination von ATC- und konventionellen Drainagen erhielten	59
Tabelle 16: Ausgewählte Sekundärendpunkte bei Patienten, die ausschließlich ATC-Drainagen oder konventionelle Drainagen erhielten.....	60
Tabelle 17: Postoperatives Outcome der nicht gematchten Studienpopulationen	80

7 Literaturverzeichnis

- (2021, 24. Mai). AKIN Stadien. <https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/medizinische-klinik-3/Seiten/einteilung.aspx>. Zugegriffen: 24. Mai 2021.
- Aumiller, J. (2014). Flächendeckende herzchirurgische Versorgung auf hohem Qualitätsniveau. *CardioVasc* 14 (2), 32–33.
- Balzer, F., Heymann, C. von, Boyle, E. M., Wernecke, K. D., Grubitzsch, H. & Sander, M. (2016). Impact of retained blood requiring reintervention on outcomes after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 152 (2), 595-601.
- Biancari, F., Mikkola, R., Heikkinen, J., Lahtinen, J., Airaksinen, K. E. J. & Juvonen, T. (2012). Estimating the risk of complications related to re-exploration for bleeding after adult cardiac surgery. A systematic review and meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41 (1), 50–55.
- Boyle, A. J., Jorde, U. P., Sun, B., Park, S. J., Milano, C. A., Frazier, O. H., Sundareswaran, K. S., Farrar, D. J. & Russell, S. D. (2014). Pre-operative risk factors of bleeding and stroke during left ventricular assist device support: an analysis of more than 900 HeartMate II outpatients. *Journal of the American College of Cardiology* 63 (9), 880–888.
- Boyle, E. M., Gillinov, A. M., Cohn, W. E., Ley, S. J., Fischlein, T. & Perrault, L. P. (2015). Retained Blood Syndrome After Cardiac Surgery: A New Look at an Old Problem. *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 10 (5), 296–303.
- Captur, G. (2004). Memento for René Favaloro. *Texas Heart Institute Journal* 31 (1), 47–60.
- Choong, C. K., Gerrard, C., Goldsmith, K. A., Dunningham, H. & Vuylsteke, A. (2007). Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery bypass surgery results in adverse outcomes. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 834–838.
- Cook, M., Idzior, L., Bena, J. F. & Albert, N. M. (2017). Nurse and patient factors that influence nursing time in chest tube management early after open heart surgery. A descriptive, correlational study. *Intensive & critical care nursing* 42, 116–121.
- Czer, L. S. (1989). Mediastinal bleeding after cardiac surgery: etiologies, diagnostic considerations, and blood conservation methods. *Journal of cardiothoracic anesthesia* 3 (6), 760–775.
- Dacey, L. J., Munoz, J. J., Johnson, E. R., Leavitt, B. J., Maloney, C. T., Morton, J. R., Olmstead, E. M., Birkmeyer, J. D. & O'Connor, G. T. (2000). Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *The Annals of thoracic surgery* 70 (6), 1986–1990.
- Dango, S., Sienel, W., Passlick, B. & Stremmel, C. (2010). Impact of chest tube clearance on postoperative morbidity after thoracotomy. Results of a prospective, randomised trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 37 (1), 51–55.
- Day, T. G., Perring, R. R. & Gofton, K. (2008a). Is manipulation of mediastinal chest drains useful or harmful after cardiac surgery? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 7 (5), 888–890.

- Day, T. G., Perring, R. R. & Gofton, K. (2008b). Is manipulation of mediastinal chest drains useful or harmful after cardiac surgery? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 7 (5), 888–890.
- Deutsche Herzstiftung. (2017). Deutscher Herzbericht 2017, 27.
- Dixon, B., Santamaria, J. D., Reid, D., Collins, M., Rechnitzer, T., Newcomb, A. E., Nixon, I., Yii, M., Rosalion, A. & Campbell, D. J. (2013). The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding? (CME). *Transfusion* 53 (1), 19–27.
- DuBose, J., Inaba, K., Okoye, O., Demetriades, D., Scalea, T., O'Connor, J., Menaker, J., Morales, C., Shiflett, T., Brown, C. & Copwood, B. (2012). Development of posttraumatic empyema in patients with retained hemothorax. Results of a prospective, observational AAST study. *The journal of trauma and acute care surgery* 73 (3), 752–757.
- Eckart, W. U. (2011). *Illustrierte Geschichte der Medizin. Von der französischen Revolution bis zur Gegenwart* (SpringerLink: Bücher). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Elbadawi, A., Saad, M. & Nairooz, R. (2017). Aspirin Use Prior to Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: a Systematic Review. *Current cardiology reports* 19 (2), 18.
- Emeklibas, N. O. (2014). *Präoperative Hämostase und deren Assoziation mit Blutungen und Bedarf an Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen in der kardiopulmonalen Bypass-Chirurgie. Eine prospektive Beobachtungsstudie* (Saarbrücken, Homburg, Univ., Diss.,).
- Feuerstein, G. (1995). *Das Transplantationssystem. Dynamik, Konflikte, und ethisch-moralische Grenzgänge* (Gesundheitsforschung). Weinheim: Juventa.
- Fleming, J., Hamer, J., Hayward, G., Tubbs, O. S. & Hill, I. (1969). Long-term Results of Aortic Valve Replacement with the Starr-Edwards Valve. *BMJ* 1 (5637), 139–141.
- Garrett, H. E., Dennis, E. W. & DeBakey, M. E. (1973). Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA* 223 (7), 792–794.
- Gozdek, M., Pawlitzak, W., Hagner, W., Zalewski, P., Kowalewski, J., Paparella, D., Carrel, T., Anisimowicz, L. & Kowalewski, M. (2017). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing safety and efficacy of posterior pericardial drainage in patients undergoing heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 153 (4), 865-875.e12.
- Groeben, S. (2014). *Retrospektive Analyse der perioperativen Transfusion von Fremdblutprodukten an der Herzklinik am Augustinum der Universität München für die Jahre 2000 bis 2009*. München, Ludwig-Maximilians-Universität, Diss., 2014, Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität. München.
- Grove, C. S. & Lee, Y. C. G. (2002). Vascular endothelial growth factor. The key mediator in pleural effusion formation. *Current opinion in pulmonary medicine* 8 (4), 294–301.
- Grünheid, E. & Sulak, H. (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Hrsg.). (2016). *Bevölkerungsentwicklung. Daten, Fakten, Trends zum demografischen Wandel*, Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. https://www.bib-demografie.de/SharedDocs/Publikationen/DE/Broschueren/bevoelkerung_2016.pdf?__blob=publicationFile&v=5. Zugegriffen: 15. Juni 2017.
- Hall, T. S., Brevetti, G. R., Skoultchi, A. J., Sines, J. C., Gregory, P. & Spotnitz, A. J. (2001). Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of

- bleeding and the impact on patient outcomes. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 7 (6), 352–357.
- Hoffman, M., Fried, M., Jabareen, F., Vardinon, N., Turner, D., Burke, M. & Yust, I. (2002). Anti-heart antibodies in postpericardiotomy syndrome: cause or epiphenomenon? A prospective, longitudinal pilot study. *Autoimmunity* 35 (4), 241–245.
- Idell, S., Girard, W., Koenig, K. B., McLarty, J. & Fair, D. S. (1991). Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *The American review of respiratory disease* 144 (1), 187–194.
- Imazio, M., Brucato, A., Markel, G., Cemin, R., Trincherio, R., Spodick, D. H. & Adler, Y. (2011). Meta-analysis of randomized trials focusing on prevention of the postpericardiotomy syndrome. *The American journal of cardiology* 108 (4), 575–579.
- Instructions for use | ClearFlow. (2020, 01. Juni). Resources for ClearFlow's proactive chest tube clearance technology | ClearFlow. <https://www.clearflow.com/resources/>. Zugegriffen: 1. Juni 2020.
- IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2015). Qualitätsreport 2015, 62–81. <https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qualitaetsreport/IQTIG-Qualitaetsreport-2015.pdf>. Zugegriffen: 19. Juni 2017.
- Iribarne, A., Chang, H., Alexander, J. H., Gillinov, A. M., Moquete, E., Puskas, J. D., Bagiella, E., Acker, M. A., Mayer, M. L., Ferguson, T. B., Burks, S., Perrault, L. P., Welsh, S., Johnston, K. C., Murphy, M., DeRose, J. J., Neill, A., Dobrev, E., Baio, K. T., Taddei-Peters, W., Moskowitz, A. J. & O'Gara, P. T. (2014). Readmissions after cardiac surgery. Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health research cardiothoracic surgical trials network. *The Annals of thoracic surgery* 98 (4), 1274–1280.
- Jantz, M. A. & Antony, V. B. (2006). Pleural fibrosis. *Clinics in chest medicine* 27 (2), 181–191.
- Karimov, J. H., Gillinov, A. M., Schenck, L., Cook, M., Kosty Sweeney, D., Boyle, E. M. & Fukamachi, K. (2013). Incidence of chest tube clogging after cardiac surgery: a single-centre prospective observational study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 44 (6), 1029–1036.
- Kermode-Scott, B. (2005). Wilfred G Bigelow. *BMJ* 330 (7497), 967. <http://www.bmj.com/content/bmj/330/7497/967.full.pdf>. Zugegriffen: 19. Juni 2017.
- Kiefer, T. (Hrsg.). (2016). *Thoraxdrainagen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Konstantinov, I. E. (2004). Vasilii I Kolesov. A surgeon to remember. *Texas Heart Institute Journal* 31 (4), 349–358.
- Kramer, P. A., Chacko, B. K., Ravi, S., Johnson, M. S., Mitchell, T., Barnes, S., Arabshahi, A., Dell'Italia, L. J., George, D. J., Steele, C., George, J. F., Darley-Usmar, V. M. & Melby, S. J. (2015). Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 95 (2), 132–141.
- Krüger, M. (2015). *Medizin im Wandel: Erfahrungen aus fünf Jahrzehnten Medizin, 1967-2015: Books on Demand*.

- Makdisi, G. & Wang, I.-W. (2015). Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of thoracic disease* 7 (7), E166-76.
- Maltais, S., Davis, M. E., Haglund, N. A., Perrault, L., Kushwaha, S. S., Stulak, J. M. & Boyle, E. M. (2016). Active Clearance of Chest Tubes Reduces Re-Exploration for Bleeding After Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 62 (6), 704–709.
- Marcum, J. A. & Rosenberg, R. D. (1985). Heparinlike molecules with anticoagulant activity are synthesized by cultured endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications* 126 (1), 365–372.
- Marik, P. E. & Corwin, H. L. (2008). Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Critical care medicine* 36 (9), 2667–2674.
- Mattox, K. L. & Allen, M. K. (1986). Systematic approach to pneumothorax, haemothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *Injury* 17 (5), 309–312.
- Mehta, R. H., Sheng, S., O'Brien, S. M., Grover, F. L., Gammie, J. S., Ferguson, T. B. & Peterson, E. D. (2009). Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2 (6), 583–590.
- Miller, B. J. (2003). Laboratory work preceding the first clinical application of cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 76 (6), S2203-S2209. [http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(03\)01823-X/pdf](http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(03)01823-X/pdf). Zugegriffen: 19. Juni 2017.
- Mutschler, E. (2013). *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; 264 Tabellen* (10. Aufl.). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Neumayer, H.-H. (2001). *Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin* (UNI-MED Science). Bremen: Uni-Med-Verlag.
- Paone, G., Herbert, M. A., Theurer, P. F., Bell, G. F., Williams, J. K., Shannon, F. L., Likosky, D. S. & Prager, R. L. (2015). Red blood cells and mortality after coronary artery bypass graft surgery. An analysis of 672 operative deaths. *The Annals of thoracic surgery* 99 (5), 1589-90.
- Paparella, D., Brister, S. J. & Buchanan, M. R. (2004). Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive care medicine* 30 (10), 1873–1881.
- Pleuraflow ACT – Proactive chest tube clearance technology | ClearFlow. (2020, 01. Juni). Pleuraflow ACT. <https://www.clearflow.com/pleuraflow-act/>. Zugegriffen: 1. Juni 2020.
- POAF | ClearFlow. How Retained Blood can Trigger Post-op Atrial Fibrillation (POAF). <http://www.clearflow.com/retained-blood-syndrome/poaf/>. Zugegriffen: 4. Mai 2018.
- Pompilio, G., Filippini, S., Agrifoglio, M., Merati, E., Lauri, G., Salis, S., Alamanni, F. & Parolari, A. (2011). Determinants of pericardial drainage for cardiac tamponade following cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 39 (5), e107-13.
- Price, S., Prout, J., Jaggar, S. I., Gibson, D. G. & Pepper, J. R. (2004). 'Tamponade' following cardiac surgery. Terminology and echocardiography may both mislead. *European journal of*

cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 26 (6), 1156–1160.

- Sadikot, R. T., Rogers, J. T., Cheng, D. S., Moyers, P., Rodriguez, M. & Light, R. W. (2000). Pleural fluid characteristics of patients with symptomatic pleural effusion after coronary artery bypass graft surgery. *Archives of internal medicine* 160 (17), 2665–2668.
- Sagrìstà-Sauleda, J., Angel, J., Sambola, A., Alguersuari, J., Permanyer-Miralda, G. & Soler-Soler, J. (2006). Low-pressure cardiac tamponade. Clinical and hemodynamic profile. *Circulation* 114 (9), 945–952.
- Scheerder, I. de, Wulfrank, D., van Renterghem, L., Sabbe, L., Robbrecht, D., Clement, D., Derom, F., Plum, J. & Verdonk, G. (1984). Association of anti-heart antibodies and circulating immune complexes in the post-pericardiotomy syndrome. *Clinical and experimental immunology* 57 (2), 423–428.
- SCHRAMMEL, R., WILLIAMSON, W., IGLESIAS, F. & CREECH, O. (1961). Post-pericardiotomy syndrome: observations regarding auto-immune mechanisms in its etiology. *Surgical forum* 12, 239–241.
- Shalli, S., Boyle, E. M., Saeed, D., Fukamachi, K., Cohn, W. E. & Gillinov, A. M. (2010). The active tube clearance system: a novel bedside chest-tube clearance device. *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 5 (1), 42–47.
- Shalli, S., Saeed, D., Fukamachi, K., Gillinov, A. M., Cohn, W. E., Perrault, L. P. & Boyle, E. M. (2009). Chest tube selection in cardiac and thoracic surgery: a survey of chest tube-related complications and their management. *Journal of cardiac surgery* 24 (5), 503–509.
- Sirch, J., Ledwon, M., Puski, T., Boyle, E. M., Pfeiffer, S. & Fischlein, T. (2016). Active clearance of chest drainage catheters reduces retained blood. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 151 (3), 832-8.e1-2.
- Statistisches Bundesamt (Statistisches Bundesamt (Destatis), Hrsg.). (2017). Gesundheit. Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 15. Juni 2017.
- St-Onge, S., Ben Ali, W., Bouhout, I., Bouchard, D., Lamarche, Y., Perrault, L. P. & Demers, P. (2017). Examining the impact of active clearance of chest drainage catheters on postoperative atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 154 (2), 501–508.
- Szaba, F. M. & Smiley, S. T. (2002). Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood* 99 (3), 1053–1059.
- Tantawy, H., Li, A., Dai, F., Elgammal, M., Sukumar, N., Elefteriades, J. & Akhtar, S. (2017). Association of red blood cell transfusion and short- and longer-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*.
- Tauriainen, T., Kinnunen, E.-M., Koski-Vähälä, J., Mosorin, M.-A., Airaksinen, J. & Biancari, F. (2017). Outcome after procedures for retained blood syndrome in coronary surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 51 (6), 1078–1085.
- Vistarini, N., Gabrysz-Forget, F., Beaulieu, Y. & Perrault, L. P. (2016). Tamponade Relief by Active Clearance of Chest Tubes. *The Annals of thoracic surgery* 101 (3), 1159–1163.

- Vivacqua, A., Koch, C. G., Yousuf, A. M., Nowicki, E. R., Houghtaling, P. L., Blackstone, E. H. & Sabik, J. F. (2011). Morbidity of bleeding after cardiac surgery. Is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *The Annals of thoracic surgery* 91 (6), 1780–1790.
- Wallen, M., Morrison, A., Gillies, D., O'Riordan, E., Bridge, C. & Stoddart, F. (2004). Mediastinal chest drain clearance for cardiac surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD003042.
- Ziemer, G. & Haverich, A. (2010). *Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen* (SpringerLink : Bücher, 3., völlig neu bearbeitete Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

IV. Anhang

I Postoperatives Outcome der nicht gematchten Studienpopulation

Tabelle 17: Postoperatives Outcome der nicht gematchten Studienpopulationen

Parameter	ATC* n = 222	Kontrolle* n = 359	p-Wert
Krankenhaussterblichkeit	15 (6,8)	27 (7,5)	0,73
Erythrozytenkonzentrate [Anzahl]	2,7 ± 6,6	2,8 ± 5,6	0,89
Thrombozytenkonzentrate [Anzahl]	0,5 ± 1,5	0,6 ± 1,4	0,54
Gefrorenes Frischplasma [Anzahl]	1,2 ± 4,7	1,1 ± 3,7	0,96
RBS	52 (23)	101 (28)	0,21
Reoperation	14 (6,3)	43 (12)	0,026
Reoperation aufgrund einer Blutung oder Tamponade	9 (4,1)	31 (8,6)	0,034
▪ Blutung	0	10 (2,8)	0,043
▪ Tamponade	9 (4,1)	21 (5,8)	0,381
Thoracocentesen	30 (14)	51 (14)	0,82
Perikardiocentesen	10 (4,5)	9 (2,5)	0,22
▪ Punktiert	4 (1,8)	1 (0,3)	
▪ Medikamentös	0	1 (0,3)	
▪ Operation/Fenestrierung	6 (2,7)	7 (1,9)	

*Kontinuierliche Variablen: Mean ±SD; Kategorische Variablen: n (%)

II Votum der Ethikkommission

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT
GIESSEN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Dr. P. Grieshaber
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35385 Gießen

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

**ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns**

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47650
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 11. Oktober 2016
Dr. Krä. /

AZ.: 01/16

Titel: *Reduktion des Retained Blood Syndroms bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen.*

Sitzung am 11.02.2016

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin *Liebe Herr Grieshaber*

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)

Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- Formalisierter Antrag
- Ausführliche Darstellung des Vorhabens (Studienprotokoll Version 1.1 vom 03.12.2015)
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- Abteilungsleiterhaftpflicht

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr ohne Aufforderung ein kurzer Bericht übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 11.02.2016:

Herr Dr. med. Philippe Grieshaber trägt vor Hintergrund und Ziel der Studie: Nach Herzoperationen kommt es regelhaft zu Blutansammlungen im Perikard und in den oftmals eröffneten Pleuren. Entstehen über das normale Maß hinausgehende Blutungsmengen, kann dies prognoserelevant sein und auch zu erhöhten Kosten der Behandlung führen (Boyle, A.J., Jorde, U.P., Sun, B., Park, S.J., Milano, C.A., Frazier, O.H., Sundareswaran, K.S., Farrar, D.J., Russell, S.D.; HeartMate II Clinical Investigators. Pre-Operative Risk Factors of Bleeding and Stroke During Left Ventricular Assist Device Support: An Analysis of More Than 900 HeartMate II Outpatients. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63: 880-888; Dixon, B., Santamaria, J.D., Reid, D., Collins, M., Rechnitzer, T., Newcomb, A.E., Nixon, I., Yip, M., Rosalind, A., Campbell, D.J.: The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding? (CME). Transfusion 2013; 53: 19-27; Wynne, R., Botti, M., Copley, D., and Bailey, M.: The normative distribution of chest tube drainage volume after coronary artery bypass grafting. Heart Lung 2007; 36: 35-42). Daher ist nach Herzoperationen die Einlage von Drainagen in die eröffneten Höhlen erforderlich. Über diese Drainagen werden Blut und seröse Wundflüssigkeit abgeleitet, sodaß Herz und Lungen sich frei entfalten können. Um die Drainagewirkung zu optimieren, wird an den Drainagen Sog appliziert. Es kann jedoch durch Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche des Drainageschlauchs über Gerinnungsaktivierung dazu kommen, daß die Drainagen verstopfen und so das Blut nicht ausreichend evakuiert werden kann. Auf diese Weise kann bei vermeintlich geringer Blutungsmenge über die Drainagen eine intrathorakale Ansammlung von Blut entstehen. Diese Ansammlung von intrapleuraler oder intraperikardialer Flüssigkeit wird als Retained Blood-Syndrom (RBS) bezeichnet. Das Retained Blood-Syndrom tritt bei ca. 15 bis 20 % der Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen auf und führt zu erhöhter Mortalität (8 % versus 4 %) sowie zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und zu um 55 % erhöhten Behandlungskosten (Boyle, E.M., Jr., Gillinov, A.M., Cohn, W.E., Ley, S.J., Fischlein, T., Perrault, L.P.: Retained Blood Syndrome After Cardiac Surgery. A New Look at an Old Problem. Innovations (Phila) 2015; 10: 298-303). Diese Konsequenzen lassen sich zum einem direkt auf eine Störung der Herz- und Lungenfunktion durch zurückbleibendes Blut und auf die daraus entstehenden Konsequenzen (Herzbeuteltamponade, Herz-Kreislaufversagen, Atelektase, respiratorische Insuffizienz, Pneumonie) zurückführen. Zum anderen entsteht durch potentiell komplizierte Interventionen zur Beseitigung der Flüssigkeit (Pleurapunktion, Perikardpunktion) ein zusätzliches Risiko für die Patienten. - Zur Verhinderung der Verstopfung von Thoraxdrainagen durch Blutgerinnsel wurde ein Drainagekatheter-Reinigungssystem, PleuraFlow mit Active Clearance Technology (ClearFlow, Inc., Anaheim, California, USA) entwickelt, um die postoperative Blutevakuierung zu ermöglichen. PleuraFlow erhielt 2010 die CE-Zertifizierung (ClearFlow Clear Catheter Systems Announces CE Mark Approval. ClearFlow at <<http://www.clearflow.com/2010/06/18/clear-catheter-systems-announces-ce-mark-approval/>>). Dieses System ermöglicht durch eine in der Drainage anliegende Metallschlinge, die von außen magnetisch vermittelt navigiert werden kann, im Lumen der Drainage entlangzufahren und Blutgerinnsel zu mobilisieren, sodaß die Durchgängigkeit der Drainage erhalten bleibt. - Die Erfahrungen mit dem PleuraFlow-Drainagesystem zeigten positive Ergebnisse hinsichtlich verschiedener Komplikationen, die mit dem Retained Blood-Syndrom in Verbindung stehen (Perrault, L.P., Pellerin, M., Carrier, M., Cartier, R., Bouchard, D., Demers, P., Boyle, E.M.: The PleuraFlow Active Chest Tube Clearance System: initial clinical experience in adult cardiac surgery. Innovations (Phila) 2012; 7: 354-358; Arakawa, Y., Shiose, A., Takaseya, T., Fumoto, H., Kim, H.I., Boyle, E.M., Gillinov, A.M., Fukamachi, K.: Superior chest drainage with an active tube clearance system: evaluation of a downsized chest tube. Ann. Thorac. Surg. 2011; 91: 580-583; Shalli, S., Boyle, E.M., Saeed, D., Fukamachi, K., Cohn, W.E., Gillinov, A.M.: The active tube clearance system: a novel bedside chest-tube clearance device. Innovations (Phila) 2010; 5: 42-47). Kürzlich zeigten J. Sirch et al. (2015/2016) eine relevante Reduktion von postoperativen Pleura- und Perikardinterventionen sowie von postoperativem Vorhofflimmern bei Patienten, die mit aktiver Drainageclearance versorgt wurden gegenüber Patienten, die mit herkömmlichen Thoraxdrainagen versorgt wurden (Sirch, J., Ledwon, M., Pöski, T., Boyle, E.M., Pfeiffer, S., Fischlein, T.: Active clearance of chest drainage catheters reduces retained blood. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2016; 151: 832-838). - Aufgrund dieser Ergebnisse wird in der Klinik der Antragsteller im Sinne einer Optimierung der Patientenversorgung das PleuraFlow-System nun in der klinischen Routine eingesetzt. Diese Veränderung soll im Rahmen des vorliegenden Projekts über 1 Jahr wissenschaftlich begleitet und evaluiert werden. - Ziel der Studie ist die prospektive Evaluation des routinemäßigen Einsatzes von Thoraxdrainagen mit aktiver Drainageclearance (PleuraFlow) nach Herzoperationen. Es soll untersucht werden, inwieweit sich durch den PleuraFlow-Einsatz Komplikationen des Retained Blood-Syndromes (Pleuraerguß, Perikarderguß, Vorhofflimmern) reduzieren lassen. Weiterhin soll untersucht werden, ob sich durch Verringerung der Komplikationen eine Reduktion der Kosten der Behandlung erzielen läßt.

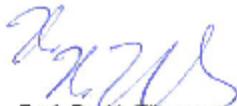
Bei dem Vorhaben handelt es sich um eine prospektive, monozentrische, offene, konfirmatorische, therapeutische Prüfung, um eine Beobachtungsstudie. Leiter der klinischen Studie ist Dr. med. Philippe Grieshaber, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen. Hiesige Prüfarzte sind 1) Prof. Dr. med. Michael Sander, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, 2) Prof. Dr. med. Andreas Böning, Direktor der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, sowie 3) Dr. med. Philippe Grieshaber, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen. Die biometrische Bearbeitung erfolgt durch die Antragsteller selbst. Die Studie soll baldmöglichst nach dem Erhalt des positiven Votums unserer Ethik-Kommission beginnen, die Dauer der Studie wird voraussichtlich 14 Monate betragen. Insgesamt sollen ca. 1000 Patienten beiderlei Geschlechts (Alter > 18 Jahre, stationär) in die klinische Studie eingeschlossen werden. Einschlusskriterien sind 1) ein Alter > 18 Jahre, 2) ein kardiochirurgischer Eingriff mit oder ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit Sternotomie in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Ausschlusskriterien sind: 1) keine Einwilligung in die Datenerfassung, 2) kathetergestützte und minimalinvasive Klappenersatz-Operationen. Hauptzielkriterium ist die prozentuelle Reduktion der Interventionsrate, um ein Retained Blood-Syndrom (RBS) zu behandeln. Das RBS stellt einen zusammengefaßten Endpunkt einer oder mehrerer der folgenden Komplikationen/Erkrankungen dar, die durch eine der benannten Interventionen behandelt werden: 1) Re-Operation nach Blutung, Tamponade oder Auswaschen von nicht drainiertem Blut (Zeitrahmen: Postoperativ bis zur Krankenhausentlassung); 2) jede Prozedur zur Behandlung eines Perikardergusses, z.B. ein Perikardfenster, eine Pericardiocentesis, das Einsetzen eines Perikard-Drainagekatheters (Zeitrahmen: Postoperativ bis zur Krankenhausentlassung); 3) jede Prozedur zur Behandlung eines Pleuragergusses, z. B. eine Thoracocentesis unter einem bildgeführten Verfahren (Zeitrahmen: Postoperativ bis zur Krankenhausentlassung); 4) jede Prozedur zur Behandlung eines Hämatothorax, z. B. Einsetzen eines Drainagekatheters, eine Thorakoskopie, eine Thorakotomie (Zeitrahmen: Postoperativ bis zur Krankenhausentlassung). Nebenzielkriterien (sekundäre Endpunkte) sind 1) die Nierenfunktion, 2) eine Entzündung/Infektion, 3) die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, 4) die Beatmungsdauer, 5) die Dauer des Krankenhausaufenthalts, 6) die Drainageförderung, 7) die postoperativ aufgetretene Ergußmenge, 8) Komplikationen von Pleurapunktionen, 9) Perikardpunktionen, 10) eine Re-Thorakotomie, 11) postoperatives Vorhofflimmern, 12) das Kurzzeit-Outcome.

In der Diskussion berichtet Herr Dr. med. Philippe Grieshaber, daß das geplante Projekt zum Ziel habe, die Übertragbarkeit der unter Studienbedingungen erzielten Effekte einer neuartigen Pleuradrainage (PleuraFlow mit Active Clearance Technology) in die klinische Routine zu überprüfen. Somit könne unter Realbedingungen der Nutzen dieses Systems evaluiert und nach der Laufzeit von einem Jahr entschieden werden, ob der Nutzen dieses Systems für die Patienten auch unter „real world“-Bedingungen vorhanden sei und ob das System weiter eingesetzt werden solle. Bei dem geplanten Projekt handle es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Herr Dr. Grieshaber weist darauf hin, daß innerhalb eines Jahres in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie etwa 1000 Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt würden. Diese Patienten würden routinemäßig mit PleuraFlow versorgt. Da der Inhalt dieses Forschungsprojekts keine zusätzliche Belastung für die Patienten darstelle, sei ein möglichst vollständiger Einschluß aller innerhalb eines Jahres operierten Patienten in die Studie anzustreben. - Im Folgenden geht Herr Dr. Grieshaber auf das Design und den Ablauf der Studie ein. Er schildert, daß alle Patienten, die sich in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen, am Tag vor der Operation über die routinemäßige Anwendung des PleuraFlow-Systems und über die begleitende wissenschaftliche Evaluierung aufgeklärt wurden. Wenn Patienten nicht in die Datenerfassung einwilligten, wurden die Daten nicht erfaßt, das PleuraFlow-System werde jedoch routinemäßig angewandt. Hinsichtlich der Durchführung der Operation berichtet Herr Dr. Grieshaber, daß eine mediane Sternotomie und gegebenenfalls die Präparation von Bypassgefäßen (Arteria mammaria interna, Arteria radialis, Vena saphena magna) durchgeführt würden. Anschließend erfolge eine Heparinisierung und gegebenenfalls der Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine. Die Myokardrevaskularisierung werde off-pump (ohne Herz-Lungen-Maschine) oder am kardioplegierten Herzen unter Querklemmung der Aorta vorgenommen. Nach Öffnen der Aortenklemme an der tangential ausgeklemmten Aorta würden die zentralen Anastomosen angelegt. Nach Kontrolle der Anastomosen erfolge gegebenenfalls eine Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine, und, falls erforderlich, werde der Kreislauf durch Verabreichung von Katecholaminen unterstützt. Nach Dekanülierung und Protaminisierung werde eine vorzugsweise linksseitige posteriore Perikardiotomie über 4 cm posterior des Nervus phrenicus durchgeführt. Falls nur die rechte Pleura eröffnet worden sei, erfolge eine rechtsseitige posteriore Perikardiotomie. Abschließend würden Drainagen in die eröffneten Pleuren und parikardial

eingebracht, und der Thorax werde verschlossen. Nach Entfernung der Thoraxdrainagen beidseits sowie am sechsten postoperativen Tag werde eine standardisierte Thorax-Röntgenübersichtsaufnahme angefertigt. Im Falle, daß sich Hinweise auf Ergußbildungen in Perikard oder Pleura zeigten, werde der Patient unter folgenden Bedingungen einer Ultraschall-Untersuchungen unterzogen. Untersuchung am sitzenden Patienten mit Bestimmung der maximalen Ergußhöhe (ME [cm]) in Bezug zur lateralen Thoraxwand sowie Messung des basalen Zwerchfell-Lungenabstands (ZL [cm]) im Bereich der Spitze der Kompressionsatelektase. Das Ergußvolumen (V), im Millilitern gemessen, werde mit der vereinfachten Formel $V[\text{ml}] = (\text{ME} [\text{cm}] + \text{ZL} [\text{cm}]) \times 70$ errechnet. Herr Dr. Grieshaber betont, daß Indikationen zur Durchführung einer Pleurapunktion bei Ergußmengen > 500 ml und bei Symptomatik (Atemnot) vorliegen würden. Die Pleurapunktion werde gemäß den standardisierten Richtlinien (SOP) der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen durchgeführt. Das Pleurapunktat werde zur Untersuchung von Hämoglobin (Hb), Zellzahl und Eiweiß in das Labor gebracht. Am sechsten postoperativen Tag werde eine Echokardiographie durchgeführt; hierbei werde der vorhandene Perikarderguß über den maximalen enddiastolischen Durchmesser (cm) quantifiziert. Herr Dr. Grieshaber erläutert, daß der primäre Endpunkt der Studie mit Hilfe des Arztbriefs und der Krankenakte zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung analysiert werde; die sekundären Endpunkte würden aus der elektronischen Akte und aus Papier-Krankenakten der Patientinnen/Patienten extrahiert. Im Folgenden geht Herr Dr. Grieshaber auf den Umgang mit Quelldaten, auf die Dateneingabe und den Datenschutz ein. Er schildert, daß die Quelldaten aus elektronischen Krankenakten oder Arztbriefen ausgedruckt und durch Schwärzen der Identifikationsmerkmale der Patientin/des Patienten anonymisiert würden. Die Quelldaten würden für jeden Studienteilnehmer in einem Ordner abgelegt; dieser Ordner werde durch den Leiter der klinischen Studie innerhalb des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen verwahrt. Die Quelldaten würden in eine paßwortgeschützte Excel-Tabelle übertragen, die ausschließlich auf einem paßwortgeschützten Rechner innerhalb des UKGM, Standort Gießen gespeichert sei. Um den Schutz der personenbezogenen Daten der Patienten zu gewährleisten, würden die Daten unmittelbar nach Gewinnung der Quelldaten anonymisiert. Dies werde dadurch erreicht, daß alle personenbezogenen Daten der Patientinnen/Patienten, mit Ausnahme des Geschlechts und des Geburtsdatums, aus der Excel-Tabelle gelöscht würden; jedem Patienten werde eine laufende Nummer zugeordnet. Somit würden nach der Anonymisierung keine personenbezogenen Daten gespeichert oder ausgewertet. Abschließend geht Herr Dr. Grieshaber auf die Vergleichsgruppe ein. Er berichtet, daß bezüglich der Endpunkte eine Vergleichsgruppe aus dem Jahr 2015 vor der Etablierung der PleuraFlow-Drainage herangezogen werden solle; hierzu würden der primäre Endpunkt und die sekundären Endpunkte aus den elektronischen Krankenakten der Patienten extrahiert. Hierbei würden keine personenbezogenen Daten der Vergleichsgruppe gespeichert. Weiterhin komme die Extraktion von Qualitätssicherungsdaten (QIMS, Aqua-Institut) in Frage. - Im weiteren Verlauf der Diskussion werden 1) die Definition und die möglichen Ursachen des Retained Blood-Syndromes; 2) die im Rahmen der Studie zu dokumentierenden Parameter (a) Nierenversagen (akutes postoperatives Nierenversagen, die glomeruläre Filtrationsrate präoperativ, die mittlere GFR postoperativ, Dialysepflicht, Durchführung der Hämodialyse/Hämofiltration, b) eine Entzündung/Infektion (CRP-Mittelwert bis zum 6. postoperativen Tag, Leukozyten-Mittelwert bis zum 6. postoperativen Tag, eine pulmonale Infektion, sonstige Infektionen, eine postoperative antibiotische Therapie, die Dauer der postoperativen antibiotischen Therapie, das eingesetzte Antibiotikum), c) die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (postoperativ), d) die Beatmungsdauer (Re-Intubation, Beatmungsdauer [invasiv, postoperativ]), e) die Dauer des Krankenhausaufenthalts (gesamt, postoperativ, Vorlegung nach), f) die Drainageförderung (Gesamtfördermenge durch die Operationsdrainagen, die Dauer der Drainageeinlage postoperativ), g) die postoperative Ergußmenge (Pleuraergußmenge links nach Drainageentfernung, die Pleuraergußmenge rechts nach Drainageentfernung, die Pleuraergußmenge links am 6. postoperativen Tag, die Pleuraergußmenge rechts am 6. postoperativen Tag, die Perikardergußmenge nach Drainagenentfernung, die Perikardergußmenge am 6. postoperativen Tag), h) Komplikationen von Pleurapunktionen (Hb-relevante Blutung, ein Pneumothorax, ein Pleurawandhämatom, sonstiges), i) Perikardpunktionen (Zeitpunkt, Komplikation, Art der Komplikation), j) Re-Thorakotomie (Indikation, Komplikation, Art der Komplikation), k) postoperatives Vorhofflimmern (neu aufgetretenes Vorhofflimmern postoperativ, erfolgreiche medikamentöse oder spontane Kardioversion, eine erfolgreiche elektrische Kardioversion, der Herzrhythmus zum Zeitpunkt der Entlassung), l) das Kurzzeit-Outcome (die In-Hospital-Mortalität, die 30-Tages-Mortalität, ein schwerer Schlaganfall während des stationären Aufenthalts, schwere ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse); 3) die Patienteninformation und Einverständniserklärung, sowie 4) der Datenschutz (Pseudonymisierung der Daten) erörtert.

Die Kommission hat keine fachlichen Einwände gegen das geplante Vorhaben, sie weist allerdings auf einige formale Kritikpunkte bezüglich der Patienteninformation und –Einwilligungserklärung hin: 1) Die Ausführungen zur Anonymisierung (laut S.1) und Pseudonymisierung (laut S. 2.3 und 4) sind widersprüchlich. 2) In der Sitzung wurde mitgeteilt, dass eine Anonymisierung vorgesehen sei, demgemäß sind die Seiten 2-4 weithin umgestaltet. 3) Hinfällig ist damit auch die Einwilligung in die Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Hausarzt; dies ist bei Anonymisierung nicht möglich). Dieses wäre auch bei Pseudonymisierung insuffizient, solange keine Entbindung des Hausarztes von der Schweigepflicht erfolgt ist. 4) Auf S 1, 6. Zeile bedarf „dir“ der Korrektur, ebenso auf S 3, vorletzte Zeile „Soffwechselvorgängen“. 5) Auf S 3, letzter Absatz sollte das Wort „gegebenenfalls“ gestrichen werden. Außerdem fehlt zu den Punktatproben eine Aussage über die Verschlüsselungsmodalitäten (anonymisiert? pseudonymisiert?). 6) Auf S 3 zweiter Absatz, letzter Satz sollte auf die Anonymisierung der Ergebnisse im Rahmen einer Veröffentlichung hingewiesen werden (s.a. Punkt 1 oben).

In der sicheren Annahme, daß die oben erwähnten Korrekturen und Ergänzungen der Patienteninformation und der Einverständniserklärung durchgeführt werden, stimmt die Kommission der prospektiven Beobachtungsstudie der herzchirurgischen und anästhesiologischen Arbeitsgruppen der Justus-Liebig-Universität Gießen ohne Einwände zu und wünscht den Antragstellern gutes Gelingen.



Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Dr. Biliters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Dr. Roggenhardt (Gynäkologie/Pränatalmedizin); Prof. Dr. Dr. Deilmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Krämer (Zahnheilkunde); Prof. Dr. Kretschmer (Rechtswissenschaften); Dr. Ropp (Pharmakologie); Prof. Tillmanns, Vorsitzender (Innere Med).

Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Krockel (Pharmazie); Prof. Kunzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Riße (Rechtsmedizin); Prof. Schmidt (Rheumatologie).

V. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

VI. Danksagung

Auf diesem Wege möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Böning für die Bereitstellung des Themas bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn Dr. med. Philippe Grieshaber für die intensive Betreuung und fachkundige Unterstützung.

Insbesondere danke ich meinen Eltern Marion und Clemens, die mir das Studium überhaupt ermöglicht haben und mir auf meinem bisherigen Lebensweg geduldig mit Rat und Tat zur Seite standen. Ebenso meinen Geschwistern Romina und Luca, die immer für mich da sind. Ein weiterer Dank gebührt meiner Mutter und meiner Schwester für die gründliche Durchsicht der Arbeit und ihre hilfreichen Korrekturvorschläge.

Meiner Freundin Lea danke ich für ihre Geduld und die moralische Unterstützung.

Ein letztes Dankeschön geht an Johanna, Maximilian und Florian für die produktiven Gespräche und Zusprüche.