

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. R.-E. Silber)

**Bedeutung des myokardialen Laktatmetabolismus
bei kardiochirurgischen Eingriffen mit
extrakorporaler Zirkulation unter Berücksichtigung
hämodynamischer Effekte**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des medizinischen Grades
<Doktor der Medizin (Dr.med.)>

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Klaus Udo Weiße
geboren am 18.01.1967 in Chemnitz

Gutachter:

1. Prof. Dr. Silber
2. Prof. Dr. Zerkowski (Basel)
3. Prof. Dr. Saggau (Ludwigshafen)

verteidigt am 10.12.2001

urn:nbn:de:gbv:3-000002816

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000002816>]

Referat und bibliographische Beschreibung

An 37 kardiochirurgischen Patienten der NYHA-Stadien III/IV ihrer Erkrankung wurden die Effekte von St.Thomas`Hospital Kardioplegie und modifizierter Bretschneider-HTP-Lösung (Kapitel 3.5.) zur Induktion eines artifiziellen Herzstillstandes untersucht. Dabei wurde die perioperative Erfassung von Laktatkonzentrationswerten im arteriellen und koronarvenösen Blut mittels eines YSI-Biosensors von YELLOW Springs Instruments Inc. Modell 2000 an zehn Patienten, welche durch modifizierte Bretschneider-HTP-Lösung (zeitgemäßer Standard an der MLU Halle-Wittenberg) zum artifiziellen Herzstillstand gebracht wurden, im Sinne eines Vorversuches validiert. Die perioperativ direkt im Operationssaal durchgeführten Laktatkonzentrationsbestimmungen im Vollblut stellen ein schnell verfügbares metabolisches Monitoring zur Beurteilung der myokardialen Stoffwechselsituation dar.

In beiden Studienkollektiven des Haupt- und Vorversuches zeigte ein Teil der Patienten nach Aufgabe der Aortenabklemmung (Ende des artifiziellen Herzstillstandes) einen frühen Laktatüberkreuzungspunkt (ECOP-early cross over point). Im Gegensatz dazu demonstrierten andere Patienten persistierend hohe Laktatkonzentrationen im Koronarvenensinus (LCOP-late cross over point). Dieses unterschiedliche Verhalten der postischämischen metabolischen Restitution zeigte gleichfalls eine gegensätzliche funktionelle Erholung des postkardioplegisch reperfundierte Myokards, so daß Patienten mit ECOP eine deutlich bessere links- und rechtsventrikuläre Funktion nach Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation aufwiesen.

Zwischen beiden kardioplegischen Verfahren (St.Thomas`Hospital Kardioplegielösung versus Kardioplegielösung-HTP nach Bretschneider) konnten bezüglich Laktat-Metabolismus und postkardioplegischer Hämodynamik keine statistischen Unterschiede erfaßt werden, was auf eine vergleichbar suffiziente Kardioprotektion hinweisen kann.

Weiße, Udo: Bedeutung des myokardialen Laktatmetabolismus bei kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation unter Berücksichtigung hämodynamischer Effekte. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2000

Inhaltsverzeichnis	Seite
Referat und bibliographische Beschreibung	
Abkürzungsverzeichnis	
1. Einleitung	7
1.1. Allgemeine Betrachtungen zur konventionellen Herzchirurgie	7
1.2. Kardioprotektion	8
1.2.1. Physiologische Aspekte des myokardialen Stoffwechsels	8
1.2.2. Myokardialer Stoffwechsel unter den Bedingungen der Anoxie bzw. Ischämie	9
1.2.3. Konzepte und Wirkmechanismen der St.Thomas`Hospital-Kardioplegie und der Kardioplegielösung-HTP nach Bretschneider	9
1.2.4. Die Hypothermie	11
1.2.5. Hibernation	11
1.2.6. Kardioplegische Protektion	12
1.2.7. Applikationsformen der kardioprotektiven Lösungen	12
1.2.8. Präoperative Konditionierung des herzchirurgischen Patienten	14
2. Zielsetzung der Arbeit	15
2.1. Hauptziele	15
2.2. Nebenziele	15
3. Material und Methoden	16
3.1. Charakteristik des Patientengutes	16
3.2. Studienprotokoll	16
3.3. Spektrum der analysierten funktionellen Parameter	17
3.3.1. Chronologischer Ablauf der Messungen	17
3.3.2. Gemessene hämodynamische Parameter	18
3.3.3. Berechnete hämodynamische Parameter	18
3.4. Spektrum der analysierten biochemischen Parameter	
3.4.1. Chronologischer Ablauf der Erfassung der Daten	20
3.4.2. Der biochemische Parameter Laktat	20
3.4.3. Die Blutgasanalyse (BGA)	22
3.5. Katheterplatzierung	22
3.6. Verwandte Methoden der Myokardprotektion	23
3.6.1. Die modifizierte Bretschneider HTP-Lösung (nach Rezeptur der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie Alsbach-Bergstraße	23
3.6.2. St. Thomas`Hospital Kardioplegie-Lösung (Plegisol®)	24
3.7. Narkoseverfahren	25
3.8. Chirurgisches Vorgehen	26
3.9. Methodenkritik	27
3.10. Statistische Verfahren und Testung	27

4.	Ergebnisse	29
4.1.	Die perioperative Laktatextraktion als metabolisches Monitoring	29
4.2.	Perioperative Hämodynamik	31
4.2.1.	Der Verlauf der Mittelwerte der perioperativen Herzfrequenz (HF)	31
4.2.2.	Der perioperative Verlauf der zentralen Venendrucke (ZVD)	32
4.2.3.	Der perioperative Verlauf der mittleren arteriellen Drucke (MAP)	33
4.2.4.	Der perioperative Verlauf der pulmonalarteriellen Mitteldrucke (PAMP)	35
4.2.5.	Der perioperative Verlauf der Mittelwerte der pulmonalkapillären Verschlußdrucke (PCWP)	36
4.2.6.	Der perioperative Verlauf der Mittelwerte der systemisch vaskulären Widerstände (SVR)	37
4.2.7.	Der perioperative Verlauf der Mittelwerte der mittleren pulmonalvaskulären Widerstände (PVR)	38
4.2.8.	Der perioperative Verlauf der Herz-Zeit-Volumen Indices (CI)	39
4.2.9.	Der perioperative Verlauf der linksventrikulären Schlagarbeits- indices (LVSWI)	40
4.2.10.	Der perioperative Verlauf der rechtsventrikulären Schlagarbeits- indices (LVSWI)	42
4.2.11.	Die normalisierte linksventrikuläre Schlagarbeit nach Mangano	43
4.2.12.	Die normalisierte rechtsventrikuläre Schlagarbeit nach Mangano	44
4.3.	Perioperativer Katecholaminbedarf	46
5.	Diskussion	47
5.1.	Die perioperative Überwachung des metabolischen Zustandes des Myokards durch die Erfassung von Laktatkonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut	47
5.2.	Betrachtungen zur perioperativen Hämodynamik und prognostische Relevanz	53
5.3.	Schlussfolgerungen	57
6.	Zusammenfassung	58
7.	Literaturverzeichnis	60
8.	Anlagen	70
8.1.	Verzeichnis der Tabellen	70
8.2.	Verzeichnis der Abbildungen	71
8.3.	Fertigungsmanual der modifizierten Bretschneider HTP-Lösung	73
8.3.1.	Bezeichnung des Arzneimittels	73
8.3.2.	Darreichungsform	73
8.3.3.	Zusammensetzung	73
8.3.4.	Herstellungsvorschriften	74
8.3.5.	Inprozeßkontrollen	74
8.3.6.	Eigenschaften und Prüfungen	74

8.3.7.	Aufbewahrungshinweise	75
8.4.	Kardioplegische Lösung – HTP nach Bretschneider zur Infusionskardioplegie	75
9.	Thesen	76-77

Abkürzungsverzeichnis

acDL	aortokoronare Laktatdifferenz
ACVB	Aortokoronare Bypassoperation
AKE	Aortenklappenersatz
AMP	Adenosinmonophosphat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
BRP	Beginn der Reperfusion
BSA	Basale Körperoberfläche
BT	Bypasszeit (bypass time)
bzw.	beziehungsweise
CABG	coronary artery bypass grafting (synonym ACVB)
CCT	Aortenabklemmzeit (cross clamping time)
CI	Herz-Zeit-Volumen-Index (cardiac index)
CIHK	Chronisch-Ischämische Herzkrankheit
CO	Herz-Zeit-Volumen (cardiac output)
COP	Überkreuzungspunkt der Laktatproduktion (cross over point)
COT	Überkreuzungszeit (cross over time)
CP	Kreatinphosphat
CS	Koronarvenensinus
DHB	Dihydrobenzperidol
DKE	Doppelklappenersatz
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ECOP	Früher Überkreuzungspunkt (early cross over point)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenatoren
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion (synonym LVEF)
EKG	Elektrokardiogramm
ggf.	gegebenenfalls
GIK	Glukose-Insulin-Kalium
HCL	Chlorwasserstoff (Salzsäure)
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	synonym zu CO
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ISFET	Ion Sensitive Field Effect Transistor
KG	Körpergewicht
LCO	Kardiales Pumpversagen (low cardiac output)
LCOP	Später Überkreuzungspunkt (late cross over point)

LE	Laktatextraktion
LVEDP	Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion synonym zu Ejektionsfraktion (EF)
LVF	Linksventrikuläre Funktion
LVSW	Linksventrikuläre Schlagarbeit
LVSWI	Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex
MALV	Normalisierte Linksventrikuläre Schlagarbeit nach Mangano
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
MARV	Normalisierte Rechtsventrikuläre Schlagarbeit nach Mangano
MKE	Mitralklappenersatz
MLU	Martin-Luther-Universität
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
NA	Noradrenalin
NPY	Neuropeptid Y
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OPE	Operationsende
o.g.	oben genannt
PAMP	Pulmonalarterieller Mitteldruck
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (synonym Wedge)
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RPT	Reperfusionzeit (reperfusion time)
RVSW	Rechtsventrikuläre Schlagarbeit
RVSWI	Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	systemisch vaskulärer Widerstand
TB	Totaler Bypass
z.B.	zum Beispiel
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Betrachtungen zur konventionellen Herzchirurgie

Die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt bezüglich der Morbiditäts- und Mortalitätsraten an der Spitze der Häufigkeitsstatistiken in der Bundesrepublik und in den führenden Industrieländern. Diesem Sachverhalt Rechnung tragend, entwickelten sich sprunghaft mannigfaltige Konzepte der interventionellen Kardiologie, wie zum Beispiel die Verfahren der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie und Valvuloplastie sowie operative Verfahren, deren zunehmende Möglichkeiten die Lebenserwartung erkrankter Patienten erhöht. So ist es auch verständlich, daß sich an der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg immer mehr Patienten der Schweregrade NYHA III und IV ihrer Erkrankung einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen. Da diese schwerkranken Patienten ein erhöhtes Risiko der Erlangung eines postoperativen low cardiac output Syndroms (LCO) haben und somit potentiell frühzeitig einer katecholaminergen Unterstützung sowie gegebenenfalls eines links- bzw. rechtsventrikulären Assistdevices oder einer prolongierten Weaningphase von der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) bedürfen, wurde intensiv nach energetisch-metabolischen und hämodynamischen Parametern zur perioperativen Einschätzung der myokardialen Leistungsfähigkeit gesucht, die dem Herzchirurgen schon zu einem frühen Zeitpunkt eine eventuell notwendige Intervention anzeigen.

So wurden zahlreiche Myokardprotektionsverfahren während des artifiziellen Herzstillstandes untersucht, um gerade bei diesem speziellen Patientengut (NYHA III/IV) einen optimalen Schutz des Herzmuskelgewebes zu gewährleisten.

Desweiteren hat sich ein Wandel der Indikationsstellung zum kardiochirurgischen Eingriff am Beispiel des Koronarpatienten vollzogen, welcher nach einer Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) notfallmäßig und ggf. mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion und einem breiten Spektrum an Nebenerkrankungen bzw. Risikofaktoren (chronisch renale Dysfunktionen, Diabetes mellitus, generalisierte periphere Gefäßerkrankungen) in die Herzchirurgische Klinik gelangt. Hinzu kommt, daß hinsichtlich der erhöhten Altersgrenze der Patienten, des Auftretens sowie Häufigkeit von Reoperationen und Operationen frischer Myokardinfarkte, einer schwer reduzierten Linksventrikulären Funktion (LVF) elektiver Patienten und der Qualität des Graftmaterials gravierende Unterschiede zwischen dem herzchirurgischen Patienten von gestern und heute bestehen.

Seit dem erstmaligen Herbeiführen eines artifiziellen reversiblen Herzstillstandes durch Injektion von Kalziumzitrat in die Aortenwurzel nach Aortenabklemmung durch Melrose et al. (83) im Jahre 1955 wurden eine Vielzahl kardioplegischer, myokardprotektiver Lösungen erprobt und fanden zur klinischen Anwendung (19,34,56,79,83,84). Im Umgang mit der seit 1978 im klinischen Einsatz befindlichen natriumarmen,

kalziumfreien, histidingepufferten HTK-Lösung nach Bretschneider (Custodiol[®], Firma Köhlerchemie) bzw. deren Prototypen HTP-Lösung nach Bretschneider konnte ein sehr großer Erfahrungsschatz zahlreicher Kliniken zusammengetragen werden. So wird, wie in zwei Drittel der deutschen Herzzentren, auch an der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie in Halle/Saale nach diesen Konzepten gearbeitet, wobei auf die Rezeptur (Kapitel 1.2.3.; 8.3.; 8.4.) zu verweisen ist. Diese Modifikation der gefirmten Bretschneider HTP-Kardioplegie (Firma Dr. Franz Köhler Chemie, Alsbach Bergstraße) wurde jedoch in Eigenfertigung durch die Universitätsapothek der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg bereitet (Tabelle 4).

1.2. Kardioprotektion

1.2.1. Physiologische Aspekte des myokardialen Stoffwechsels

Die enge Beziehung zwischen myokardialem Stoffwechsel und koronarer Perfusion zeigt sich darin, daß eine Vermehrung des Sauerstoffbedarfs zur Koronardilatation und eine Reduktion des Sauerstoffangebotes zu einer Störung des Herzstoffwechsels führen. Nach Bretschneider et al. (9,10, 11) unterscheidet man drei wesentliche (Wandspannung, Kontraktilität, Herzfrequenz) und drei untergeordnete Determinanten (äußere Arbeit, Aktivierungsenergie, Ruhestoffwechsel) des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Diese Faktoren unterliegen hormonalen (Katecholamine) und neuronalen Mechanismen (Vagus, Ganglion cervicothoracicum).

Die im myokardialen Stoffwechsel verbrauchten Energieformen Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphat (CP) werden durch enzymatischen Abbau von Substraten bereitgestellt. So unterscheidet man eine Phase der Energiebereitstellung und der Energieverwertung. Als Substrate dienen im wesentlichen freie Fettsäuren (50%), Glucose (20%) und Lactat (15%). Diese unter physiologischen Normalbedingungen ausschließlich oxidativ ablaufenden Prozesse wandeln sich in myokardialen Belastungssituationen im Sinne einer Erhöhung der Pumpleistung des Herzmuskels dahingehend, daß eine vermehrte Laktataufnahme erfolgt. Da das Myokard schon unter Ruhebedingungen ein Maximum an Sauerstoffausschöpfung gewährleistet (Sauerstoffpartialdruck im Koronarsinus beträgt 25 mmHg) kann unter Belastungssituationen bei erhöhter myokardialer Schlagarbeit ausschließlich über Verbesserung der Perfusion im Sinne der Ausnutzung der Koronarreserve kompensiert werden. So entstehen unter aeroben Bedingungen aus einem Mol Glucose genau 38 Mol ATP zur Aufrechterhaltung der funktionellen Aufgaben und zellulären Integrität der Myokardzelle.

1.2.2 Myokardialer Stoffwechsel unter den Bedingungen der Anoxie bzw. Ischämie

Werden diese physiologischen Abläufe durch Sauerstoffmangelzustände bei erhaltener Zirkulation (Anoxie) oder durch eine akute globale Insuffizienz der Nähr- und Spülfunktion des Blutes (Ischämie) durchbrochen, folgt einem symptomfreien Intervall der aeroben Latenz, in welcher die Reserven des im Blut physikalisch gelösten Sauerstoffs, des Hämoglobins und des Myoglobins ausgeschöpft werden und welche unter normothermen Verhältnissen ca. 20 Sekunden anhalten würde, eine plegetische Phase. Dieser erste Abschnitt (Überlebenszeit) ist gekennzeichnet durch noch aerobe Stoffwechselprozesse, jedoch schon beginnend anaerobe Komponenten, sowie Verbrauch der energiereichen Phosphate CP und ATP. Eine sich jetzt anschließende kritische Phase involviert das Unterschreiten eines minimalen für den zellulären Stoffwechsel existentiellen ATP-Levels (Breakdown), das heißt der Strukturhalt der Myokardzelle ist nicht mehr gewährleistet. Paralyse und Verlust der Integrität der Zellen treten ein. Diese Ablaufzeiten der einzelnen Stadien können unter hypothermen Bedingungen verlängert sein, wie ein späteres Kapitel (1.2.4.) zeigen wird. Unter diesen anaeroben Verhältnissen sinkt auch der Wirkungsgrad der Verstoffwechslung von Glykogen in der Zelle dramatisch ab. Der Energiegewinn bei der Verbrennung von 1 Mol Glucose beträgt nur noch 2 Mol ATP und gleichzeitig kumulieren saure Metabolite wie das Laktat. Diese Form der Energiebereitstellung, deren Hauptkriterium die Anaerobiose ist, führt ohne entsprechende Pufferung zur intra- und extrazellulären Acidose mit Folge der Zellschwellung und -lyse.

1.2.3. Konzepte und Wirkmechanismen der St.Thomas`Hospital-Kardioplegie und der Kardioplegielösung-HTP nach Bretschneider

(a) Eine Reduktion der extrazellulären Natriumionenkonzentration auf intrazelluläre Konzentrationswerte (15 mmol/l) bei gleichzeitiger Absenkung der extrazellulären Kalziumionenkonzentration auf zytosolische Konzentrationswerte (10 mmol/l) führt nach Bretschneider et al. (11,56,84,93) zur Fixierung des Membranruhepotentials im polarisierten oder gering depolarisierten Zustand. Die so konstant gehaltene Ratio Natrium/Kalzium bewirkt eine Reduktion der

elektrischen und mechanischen Aktivität und somit die Induktion des diastolischen Herzstillstandes. Im Gegensatz dazu tonisiert eine isolierte Natriumreduktion die Herzmuskelzelle. Die Absenkung der extrazellulären Elektrolytkonzentrationen sollte so erfolgen, daß Natrium auf 1/10 und Kalzium auf 1/100 des zellulären Gehaltes minimiert werden. Der zeitliche Einsatz völlig kalziumfreier Lösungen länger als drei Stunden ist dadurch limitiert, daß ein minimaler kritischer Kalziumspiegel, laut Bretschneider et al. (10) bei 15 mmol liegend, nicht unterschritten werden darf, da Kalzium in seiner Rolle als Aktivator des kontraktiven Systems und zur Stabilisierung und zum Schutz der sarkoplasmatischen Membran essentiell ist. Dies trifft auch bei der Verwendung von kalziumbindenden Komplexen (Citrat) und für Lösungen mit sehr hohen Magnesiumkonzentrationen zu. Die Autoren Rebeyka et al. (88) beschreiben ein so genanntes Kalziumparadox, welches den Zerfall der ultrazellulären Strukturen durch Herauslösung von Kalziumionen aus diesen zur Folge hätte. Das Interesse bestand demzufolge darin, eine geeignete Zusammensetzung kardioplegischer Lösungen zu finden, welche die Kalziumkonzentration soweit absenken, daß keine energieverbrauchenden Prozesse statthaben können, jedoch kein Zelluntergang provoziert wird.

(b) Eine weitere Möglichkeit der Induktion eines Herzstillstandes durch Blockade der schnellen Natriumkanäle und der langsamen Kalziumkanäle wäre durch die unphysiologische Erhöhung des Gehaltes an extrazellulären Kaliumionen gegeben. Mit der Nivellierung des Innen-Außengradienten des Membranruhepotentials reduziert sich die Anstiegssteilheit und Amplitude des Aktionspotentials der Myokardzelle bis zur Unerregbarkeit (10, 11).

(c) Gleichfalls wird die Fähigkeit der Inaktivierung der schnellen Natriumionenkanäle sowie ein Kompetitieren mit Kalziumionen um die Rezeptoren an der Zelloberfläche und somit Inhibition des zellulären Kalzium-Einstromes entlang der langsamen Ca/Na-Kanäle einer erhöhten Konzentration der extrazellulären Magnesiumkonzentration zugeschrieben. Autoren wie Gebhard et al. (33) verweisen immer wieder darauf, daß die zytoplasmatische Magnesiumkonzentration zwischen 0,3-3 mmol/kg Zellwasser liegen soll, da eine zu hohe Konzentration an Mg-Ionen zu einer extensiven Kalziumverarmung führt und somit das erläuterte Kalziumparadox riskiert wird.

(d) Eine unspezifische Abdichtung der äußeren Zellmembran gegenüber einer Transmission von Kalzium kann durch die Anwendung des Lokalanästhetikums Procain erreicht werden (11).

(e) Die Vermeidung einer Freisetzung von proteingebundenem Kalzium kann auch mittels optimaler Einstellung des pH-Wertes erfolgen (10, 11).

1.2.4. Hypothermie

Der entscheidende Effekt der Hypothermie besteht im Schutz eines Gewebes durch Reduktion des Energieverbrauchs. Diese wird erreicht durch Absenkung der zellulären Stoffwechselaktivität. Wie aus dem Reaktionsgeschwindigkeit-Zeit-Gesetz bekannt ist, vermindert sich die Geschwindigkeit einer Reaktion in einem Bioorganismus auf ca. 1/2 bis 1/3 des Ausgangswertes bei Temperaturabsenkung um 10°C (10).

Jedoch übertragen auf den Warmblutorganismus, so geht aus der aktuellen Literatur hervor, führt eine Temperaturabsenkung auf 30°C zu einer Minimierung der metabolischen Rate auf 10% des normothermen Grundumsatzes.

Diese Aspekte verdeutlichen, daß man durch Ausnutzung dieser Gesetzmäßigkeiten Werkzeuge gefunden hat, die Toleranzbreite von Geweben gegenüber ischämischen Zuständen zu vergrößern.

Zu beachten ist natürlich, daß die Hypothermie auch ihre natürlichen Grenzen hat. So sprechen Thauer et al. (99) vom sogenannten „Eistod“, was nichts anderes bedeutet, als das die Vielzahl der metabolischen Prozesse unterschiedliche Temperaturabhängigkeit haben und somit die Imbalance zwischen physikalischen Prozessen einerseits und enzymatisch- katalytischen Reaktionen im Organismus andererseits zu einer Dysintegrität dieser Stoffwechselfade führen.

In der Herzchirurgie werden diese Gesetzmäßigkeiten in den unterschiedlichen Kardioplegiekonzepten realisiert.

1.2.5. Hibernation

Hibernation ist nach Rahimtoola et al. (40, 87) definiert als Status einer intermittierenden kontraktile Dysfunktion des Myokards vorzugsweise bei Patienten mit KHK, welche nahezu komplett nach sanguiner Reperfusion dieser Areale reversibel ist.

Diese kontraktile Funktionseinschränkung ist von der irreversiblen Schädigungsform nach einem Herzinfarkt mit entsprechender Narbenausbildung strikt zu trennen. Die Ursachen für dieses Verhalten der Herzmuskelzelle ist mit dem momentanen Erkenntnisstand nicht vollkommen erklärbar. Eine Hypothese besteht darin, daß eine metabolische „down-regulation“ eines chronisch hypoperfundierten Areals vermutet wird. Wie experimentelle Studien von Spaan et al. (101) gezeigt haben, reduziert sich der subendokardiale Blutfluß nach partieller koronarer Okklusion, was sich in einer reversiblen Wandbewegungsstörung des Myokards entäußert. Bretschneider et al. (10) haben auch nachgewiesen, daß sich die intrazelluläre Kalziumfreisetzung unter Hibernation reduziert.

Unter Verwendung des Verfahrens der Positronen-Emissions-Tomographie fanden Ferrari et al. (27) heraus, daß ähnlich wie bei einer akuten Ischämie Glucose, gewonnen durch Glykogenolyse, als Substrat zur aeroben Glykolyse dient.

Gegen eine metabolische „down regulation“ sprechen die Studien von Kupper et al. (57). Die Autoren nutzten ein Modell, welches eine akute, kurzzeitige Ischämie gefolgt von einer prolongierten Reperfusion (10% des initialen Koronarflusses) einschloß. Infolge dessen entwickelte sich unter aeroben Bedingungen eine kontraktile Insuffizienz, was durch das Fehlen von Laktatanstiegen sowie von erhöhten Kreatinphosphokinasewerten, erhaltene mitochondriale Funktionen und intakte ATP- und CP-Speicher im Myokardgewebe bewiesen werden konnte .

Die Reperfusion erbrachte nach vier bis sechs Stunden völlige mechanische Restitution. Es läßt sich also vermuten, daß die gleichen Faktoren, welche das kontraktile System kontrollieren auch Regulatoren des Metabolismus sind. Hibernation präsentiert sich also als chronische Hypoperfusion eines akinetischen, aber aeroben Myozyten.

1.2.6. Kardioplegische Protektion

Kardioplegie, ein Verfahren welches über den Aspekt der Protektion des Myokards allein durch Temperaturabsenkung hinausgeht, ist prinzipiell als Methode zur Induktion einer prolongierten kardialen Toleranz gegenüber einer globalen Ischämie zu verstehen.

Sie ist nach Bretschneider et al. (9, 10, 11) durch vier Determinanten charakterisiert:

1. Energiebedarf
2. Energiereserve
3. Energiebereitstellung
4. Energieausnutzung

Demzufolge hängt der optimale Schutz des Herzgewebes von der Temperatur des Organs, der anaeroben Reserve, der Fähigkeit zur Äquilibrierung der kardioplegischen Lösung (protektives Medium) und der Qualität des Mediums ab (9).

Eine milde Azidose, hervorgerufen durch Akkumulation von Kohlendioxid, Laktat, Protonen und sauren Metaboliten während des artifiziellen Herzstillstandes unterstützt nach Brinckmann et al. (12) die kardioprotektive Wirkung kardioplegischer Lösungen. Hingegen aktiviert eine ausgeprägte intrazelluläre Azidose lysosomale Hydrolasen und Lipoproteinlipasen, welche bei gleichzeitigem Vorliegen von unphysiologischen Kalziumionenkonzentrationen bzw.-verteilungen (z.B. realisiert in der St. Thomas` Hospital-Kardioplegie) destruktive Veränderungen der Zellmembran ermöglichen und zum Untergang der Myokardzelle führen kann (10).

1.2.7. Applikationsformen der kardioprotektiven Lösungen

Neben der andauernden Diskussion um die optimale Myokardprotektionsart werden in verschiedenen Studien die Applikationsweise kardioplegischer Lösungen untersucht

(40,43,77). In Deutschland wurden die Verfahren der Injektionskardioplegie überwiegend durch die Perfusions- bzw. Infusionskardioplegie verdrängt.

Ähnlich der widersprüchlichen Diskussion über die Zusammensetzung sowie Dauer der Applikation von Kardioplegielösungen werden in der aktuellen Literatur auch Modifikationen der ante- bzw. retrograden Kardioplegie beschrieben. So unterscheidet man zum Beispiel die antegrade Perfusion von kardioplegischer Lösung direkt in die Aortenwurzel, die selektive Kanülierung der Koronarostien sowie die retrograde Applikation mittels in den Koronarsinus eingelegten Ballonkatheter. So wird die klinische Relevanz der retrograden Kardioplegie von G. A. Crooke (20) besonders bei Reoperationen erörtert, genau dann wenn ein erhöhtes Risiko von koronaren Thrombembolien ausgehend von verschlossenen Grafts, ein frühzeitiges Erwärmen durch verwandte Arteriae mammae oder die Unmöglichkeit der Direktkanülierung der Koronarostien während der Operation multipler Klappenerkrankungen oder der aufsteigenden Aorta bestehen. Außerdem wird von verschiedenen Autoren das Verfahren der retrograden Kardioplegie empfohlen, wenn die Koronarsituation einen minimalen bis keinen Kollateralfuß aufweist. Es wird so eine bessere Kühlung distal der Obstruktion während koronarchirurgischer Eingriffe und eine bessere Restitution der kompletten präkardioplegischen Ventrikelfunktion erlangt (20,77).

In diesen Studien gehen die Autoren immer häufiger auf genaue Konzepte der Durchführung der kardioplegischen Perfusion ein. Diese Richtlinien werden jedoch sehr kontrovers diskutiert. So propagierte Kirsch et al. (22) die Injektion von 200 ml Kardioplegielösung in die Aortenwurzel, hingegen etablierte sich in den letzten 15 Jahren die Methode der initialen Applikation von 1000-2000 ml kardioplegischer Lösung über einen Zeitraum von 4 Minuten mit sich anschließender kardioplegischer Reinfusion von 0,5-1,0 Liter dieser Lösung bis zu einem Gesamtvolumen von maximal 3,6-7,5 Litern bei eventuell vor Operationsende einsetzender elektrischer und mechanischer Aktivität des Herzmuskels. Preusse et al. (81, 82, 83 84,85) beschreiben jedoch eine kardioplegische Perfusion mit einer Perfusionsrate von 1ml/min X gm und einem Perfusionsdruck von 40-50 mmHG über einen Zeitraum von mehr als sechs Minuten. Diese seit 1978 in zahlreichen europäischen herzchirurgischen Zentren zur Anwendung kommende und im englischen Sprachgebrauch als „high volume cardioplegia“ bezeichnete Methode zeigt eine bessere Äquilibration des Intravasalraumes und zusätzlich des Extrazellulärraumes und somit eine suffiziente energetische und strukturelle Protektion des Herzmuskels während der Ischämiephase. Durch einen noch meßbaren Lymphfluß nach kompletter mechanischer und elektrischer Inaktivierung des Myokards zeigten Preuß et al. erstmals das Phänomen der Äquilibration des Interstitiums unter ischämischen Bedingungen (81,82). In der gleichen Studie wurde gezeigt, daß der Koronarwiderstand im Laufe der Perfusion vorrangig durch das Widerstandsverhalten der linken Koronararterie um 15% absinkt und somit eine erhöhte kardioplegische Perfusionsrate

des Herzmuskelgewebes erreicht wird.

Desweiteren fanden Lewandowski et al. (60) heraus, daß durch dieses Verfahren eine Senkung des präischämischen myokardialen Sauerstoffverbrauchs einhergehend mit Schonung der Energiespeicher (Kreatinphosphat, ATP) möglich war und auch keine Laktatspiegel im koronarvenösen Blut als Ischämie marker gemessen werden konnten (60). Diese Erkenntnisse und das Wissen darum, daß die Kaliumäquilibration ca. 3 Minuten und der Natriumangleich etwa 5 Minuten dauern, führten zu der Schlußfolgerung, daß während operativer Eingriffe an Erwachsenenherzen, welche durchschnittliche Muskelmassen von ca. 500g besitzen, mit einem initialen Perfusionsdruck von 110-140cm Wassersäule über Herzhöhe bis zur mechanischen Inaktivierung perfundiert und im Anschluß daran die Perfusion mit 40 mmHg bis zu einer Gesamtzeit von 8 Minuten und einer Perfusionsrate von 1 ml pro Gramm Herzgewicht und Minute praktiziert werden sollte (81,82). Nach Peuß et al. erlaubt dieses Konzept Ischämiezeiten bis 180 Minuten ohne erneute kardioplegische Perfusion (83,84,85).

1.2.8. Präoperative Konditionierung des herzchirurgischen Patienten

Eine Verbesserung der Ischämietoleranz durch Erhöhung der myokardialen Glycogenreserven kann nach Gross et al. (36,115) durch eine präischämische Applikation von Glucose-Insulin-Kalium-Infusion (GIK) erreicht werden. Wollert et al. (109,110) zeigten keine signifikanten Vorteile im Kollektiv, welches mit GIK-Infusion behandelt wurde. Die perioperative Applikation von Glukose, z.B. verwirklicht in der Eurocollins-Kardioplegielösung (198 mmol/l), zeigt sogar negative unerwünschte Effekte im Sinne einer Erhöhung des anaeroben Energieumsatzes. Dieser Anstieg forciert die Entwicklung von intrazellulärer Azidose, Zellschwellung und Strukturschädigung (9). In diesem Zusammenhang wird der längerfristigen präischämischen Vorbereitungsphase (1 Stunde bis 2 Tage vorher) zunehmend mehr Bedeutung geschenkt. Dies geschieht durch Ökonomisierung der Herzarbeit, Ausschaltung vorübergehend verzichtbarer energetisch aufwendiger Prozesse wie der Glykoneogenese in Niere und Leber, Reduktion spezifischer Synthese- und Sekretionsprozesse in endokrinen Organen, sowie durch eine adäquate Therapie (Kalziumantagonisten, β -Blocker, Digitalis).

2. Zielsetzung der Arbeit

2.1. Hauptziele

Mit dieser Studie verfolgten wir als erstes Hauptziel den Vergleich von zwei unterschiedlichen kardioplegischen Lösungen, modifizierter Bretschneider HTP-Lösung (nach Rezeptur Fa. Franz Köhler Chemie Alsbach Bergstraße, in der Universitätsapotheke der MLU Halle-Wittenberg nachempfunden) und St.Thomas`Hospital Kardioplegie (Plegisol[®]) hinsichtlich ihrer kardioprotektiven Wirkung (Anlage 8.3., 8.4.).

Als zweites Hauptziel sollte untersucht werden, ob die myokardiale Laktatextraktion (3.4.2.) in den Koronarvenensinus ein geeigneter Parameter ist, die energetisch-metabolisch myokardiale Situation während der postkardioplegischen Reperfusion beschreiben und eine Restitution des Herzmuskels ankündigen zu können. Dabei sollte gezeigt werden, daß die Bestimmung von Laktatkonzentrationen im Vollblut (3.4.2.) im Gegensatz zu anderen biochemischen Markern (endogene Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, Adenosin, Neuropeptid Y, Endothelin, der Shift der energiereichen Phosphate Adenosintriphosphat und Kreatinphosphat), welche ebenfalls während einer prolongiert hypoxischen, kardiozirkulatorisch sistierenden Situation erhöht sein können, eine direkt im Operationssaal unproblematisch durchzuführende und valide Meßmethode ist (11, 29, 49, 55, 90, 97, 101, 102, 110, 111).

2.2. Nebenziele

Weiterhin soll untersucht werden, kann ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels Swan Ganz Katheter eine bessere therapeutische Konzeption bieten. Außerdem soll überprüft werden, ob ein erweitertes metabolisches Monitoring (Bestimmung von LE im Kapitel 3.4.2.) die Stoffwechselsituation des Herzens während der postkardioplegischen Reperfusion besser erklärt und eventuelle hämodynamische Konsequenzen einer zögerlichen Normalisierung des myokardialen Metabolismus frühzeitiger angezeigt werden können.

Von weiterem Interesse ist, führen postischämisch prolongiert erhöhte Laktatwertkonzentrationen im Koronarvenensinus zwangsläufig zu einem low cardiac output (LCO) Syndrom.

Ferner soll nachgeprüft werden, ob sich die untersuchten Patienten, welche nach ihrem Laktatextraktionsverhalten (4.1.) in die Gruppen mit ECOP oder LCOP unterteilt wurden, bezüglich ihres postkardioplegischen Katecholaminbedarfs unterscheiden.

3. Material und Methoden

3.1. Charakteristik des Patientengutes

Im Zeitraum von Mai 1991 bis Januar 1992 untersuchten wir in einer prospektiven klinischen Studie 37 Patienten der Schweregrade NYHA III und IV, welche sich einer herzchirurgischen Operation unterziehen mußten und deren Einverständnis für das gewählte Studiendesign vorlag. Das Spektrum der chirurgischen Eingriffe umfaßte den alloplastischen Aortenklappenersatz (AKE) und/oder Mitralklappenersatz (MKE) oder eine aortokoronare Bypassoperation (ACVB).

Die 17 weiblichen und 20 männlichen Patienten hatten ein mittleres Alter von 53,4 (42, 67) Jahren. Die detaillierte Charakterisierung ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Charakteristik des Patientenkollektives

	MKE	AKE	DKE	ACVB
	Anzahl (mittleres Alter in Jahren)			
Weibliche Patienten (n=17)	n=1 (41)	n=3 (56,7)	n=0	n=13 (55)
Männliche Patienten (n=20)	n=2 (45,5)	n=2 (40,5)	n=2 (51,5)	n=14 (48,5)

MKE (Mitralklappenersatz); AKE (Aortenklappenersatz); DKE (Doppelklappenersatz = AKE + MKE); ACVB (aortokoronare Bypassoperation)

Die limitierte Operationskapazität (ca. 200 Eingriffe mit HLM im Jahr 1989 in der Klinik für Herzchirurgie der MLU Halle-Wittenberg) hatte zur Folge, daß sich zum Zeitpunkt der Operation 59,5% (n=22) dieser Patienten im Stadium NYHA III und 40,5 % (n=15) im Stadium NYHA IV ihrer Erkrankung befanden.

Das Komorbiditätsspektrum der in diese Studie eingeschlossenen Patienten umfaßt einen medikamentös eingestellten arteriellen Hypertonus (n=18), einen gesicherten Diabetes mellitus (n=12), eine Hyperlipoproteinämie (n=22), eine positive Familienanamnese (n=12) sowie einen Nikotinabusus (n=23).

3.2. Studienprotokoll

Studiendesign: prospektive, konsekutive, klinische Studie

Wichtige Einschlusskriterien: a) Patienten mit herzchirurgischer Intervention unter Nutzung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ)

- Ausschlusskriterien:
- b) gute linksventrikuläre Funktion (LVEDP<12mmHg, EF>40%)
 - c) kein offenes Foramen ovale
 - a) andere kardiale Grunderkrankungen (kongenitale Fehlbildungen)
 - b) Re-Operationen
 - c) Allergien
 - d) Zugehörigkeit in andere Studien (z.B. mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen)
 - e) Alkohol- und anderer Missbrauch
 - f) Patienten mit schwerwiegenden chronischen Erkrankungen (inclusive Tumorleiden)
- Patientenkollektiv:
- a) Basisdaten (Alter, Geschlecht,....)
 - b) kardialer Status (LVF, Herzrhythmus, NYHA)
 - c) Nebenbefunde
 - d) Operationsart und -dauer
- Prüfgrößen:
- a) Biochemische Parameter laut Kapitel 3.4.
 - b) Funktionelle Parameter laut Kapitel 3.3.

3.3. Spektrum der analysierten funktionellen Parameter

3.3.1. Chronologischer Ablauf der Messungen

Die Bestimmung der hämodynamischen Parameter, durchgeführt mit einem Swan Ganz Katheter (Thermodilutionsverfahren) erfolgte ausschließlich am schlagenden, nicht HLM gestützten Herzen. So gehen jedoch mit dieser Methode wichtige Aussagen zum Funktionszustand des postkardioplegischen Herzens (Schlagarbeit, Schlagarbeitindices, pulmonalkapillärer Verschlussdruck, systemisch und pulmonalvasculärer Widerstand) während der Reperfusion verloren. Als Indikator einer eventuell stattgehabten perioperativen Ischämie und zur Kontrolle eventueller Rhythmusstörungen wurde ein kontinuierliches EKG der Standardableitungen I, II, III, V5 erfaßt.

Die Zeitpunkte der Registrierung der hämodynamischen Funktionsparameter ist der folgenden Übersicht zu entnehmen:

- 1) **T1** -nach Platzierung aller arteriellen und venösen Zugänge
(via Punktion Arteria radialis, Vena jugularis dextra)
- 2) **T2** -nach Durchführung des sternalen Hautschnitts
- 3) **T3** -nach medianer Sternotomie
- 4) **T4** -nach Beendigung der Reperfusionzeit (RPT)
- 5) **T5** -10 Minuten nach Beendigung der RPT
- 6) **T6** -20 Minuten nach Beendigung der RPT
- 7) **T7** -30 Minuten nach Beendigung der RPT und/oder Operationsende

Zusätzliche Messungen wurden bei Zuständen des low cardiac output (cardiac index $< 2,0 \text{ l/min/m}^2$), während Arrhythmien und hyperdynamer Phasen durchgeführt.

3.3.2. Gemessene hämodynamische Parameter

Prä- und perioperativ wurden Herzfrequenz (HF), systolischer, diastolischer, mittlerer arterieller Druck (MAP), zentralvenöser Druck (ZVD), systolischer, diastolischer, mittlerer pulmonalarterieller Druck (PAMP) digital und graphisch mittels Shatham-Druckwandler auf einer Monitorüberwachungseinheit der Firma Hellige registriert.

Mit Hilfe eines Computers der Firma Braun/Melsungen konnte die Bestimmung des Herz-Zeit-Volumens (CI) durch Thermodilution durchgeführt werden. So wurden endexpiratorisch 10 ml einer definiert kalten Glucose-5-Lösung (ca. 8°C) in die proximale Öffnung des Swan Ganz Katheters appliziert. Die Thermistorpille im distalen Öffnungsbereich (Truncus pulmonalis) registrierte die herzleistungsabhängige Hämodilution, so daß der Computer das HZV sowie CI und SV resultierend aus durchgeführten drei Einzelmessungen digital anzeigen konnte.

Die Bestimmung des pulmonalkapillären Verschußdruckes (Wedge) erfolgte gleichfalls via Swan Ganz Katheter. Der Latexballon im distalen Katheterbereich wurde mit 0,7 bis 2,0 ml Kohlenmonoxid gefüllt, somit wurde dieser in Wedge-Position gebracht. Der pulmonalkapilläre Verschußdruck (PCWP) wurde auf der Monitorüberwachungseinheit der Firma Hellige graphisch und numerisch angezeigt.

3.3.3 Berechnete hämodynamische Parameter

Alle Daten wurden im Computerprogramm Microsoft Excel 5.0 erfaßt und durch Berechnung weiterer hämodynamischer Parameter mit Hilfe der folgend angegebenen Formeln vervollständigt.

1) Totaler peripherer Widerstand (TPR)

$$\text{TPR} = \frac{\text{MAP} - \text{ZVD}}{\text{HZV}} \times 80 \quad \left[\frac{\text{dyn} \times \text{sec}}{\text{cm}^5} \right]$$

2) Pulmonalvaskulärer Widerstand(PVR)

$$\text{PVR} = \frac{\text{PAMP} - \text{PCWP}}{\text{HZV}} \times 80 \quad \left[\frac{\text{dyn} \times \text{sec}}{\text{cm}^5} \right]$$

3) Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex(RVSWI)

$$\text{RVSWI} = \frac{\text{CI} \times \text{PAMP}}{\text{HF}} \times 13,6 \quad \left[\frac{\text{g} \times \text{m}}{\text{m}^2} \right]$$

4) Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex(LVSWI)

$$\text{LVSWI} = \frac{\text{CI} \times \text{MAP}}{\text{HF}} \times 13,6 \quad \left[\frac{\text{g} \times \text{m}}{\text{m}^2} \right]$$

5) Schlagvolumenindex (SVI)

$$\text{SVI} = \frac{\text{SV}}{\text{BSA}} \quad \left[\frac{\text{ml}}{\text{m}^2} \right]$$

6) Normalisierte Linksventrikuläre Schlagarbeit nach Mangano (MALV)

$$\text{MALV} = \frac{\text{LVSWI}}{\text{PCWP}} \quad [\%]$$

7) Normalisierte Rechtsventrikuläre Schlagarbeit nach Mangano (MARV)

$$\text{MARV} = \frac{\text{RVSWI}}{\text{ZVD}} \quad [\%]$$

3.4. Spektrum der biochemischen Parameter

3.4.1. Chronologischer Ablauf der Erfassung der Daten

Das Regime zur Entnahme der benötigten Blutproben erfolgte so, daß zu fest definierten Zeitpunkten von immer dem gleichen Untersucher und zu streng standardisierten Bedingungen (3ml verworfenes Aspirationsvolumen bei koronarvenösen und 5ml bei arteriellen Blutentnahmen) Proben entnommen wurden. Dieses Procedere konnte im Gegensatz zur Bestimmung der funktionellen Parameter während des gesamten perioperativen Verlaufes verfolgt werden. Eine detaillierte Auflistung ist der folgenden Aufstellung zu entnehmen:

t ₁	Plazierung der venösen und arteriellen Zugänge für das perioperative energetisch/metabolische Monitoring
t ₂	Lagerung des Patienten im Operationssaal
t ₃	Hautschnitt als Streßfaktor
t ₄	mediale Sternotomie
t ₅	Zeitpunkt des partiellen Bypass (PB)
t ₆	Totaler Bypass (TB) (erstmal selektive Blutprobenentnahmen aus dem Koronarvenensinus möglich)
t ₇	Beginn der Reperusionszeit (RPT)
t ₈	Probeentnahmen im Zweiminutenabstand bis zur 16. Minute nach Beginn der RPT
t ₉₋₁₁	Probeentnahmen im Fünfminutenabstand bis zur 30. Minute nach Beginn RPT
t _{12....}	Probeentnahmen alle 10 Minuten bis zum Operationsende (OPE)

3.4.2. Der biochemische Parameter Laktat

Nach im Kapitel 3.3.2.1. beschriebenen Zeitpunkten und Kautelen wurden synchron aus dem Sinus koronarius und der Arteria radialis je 0,2 ml Blut entnommen.

Zur Ermittlung der Laktatkonzentration in mmol/l nutzten wir eine direkt im Operationssaal installierte Laktat/Pyruvatelektrode (31, 48, 110, 111).

Es handelt sich hierbei um den YSI-Biosensor von YELLOW Springs Instruments Inc. Modell 2000, welcher Glucose und Laktat im Vollblut quantitativ erfassen kann.

Das Prinzip dieses Sensors besteht darin, daß eine Kollonie von inaktivierten Enzymen und eine lineare Elektrode in Interaktion treten. Das jeweilige Substrat (Glucose oder Laktat) wird unter Sauerstoffverbrauch durch eine auf die Polycarbamatmembran aufgebraute Oxidase-Enzymschicht zu Oxidationsprodukten und Wasserstoffperoxid verbraucht. Diese Peroxide gelangen zur Platinanode und die entstehende Spannung wird gemessen.

Abbildung 1: Redoxgleichungen des YSI-Biosensors Modell 2000

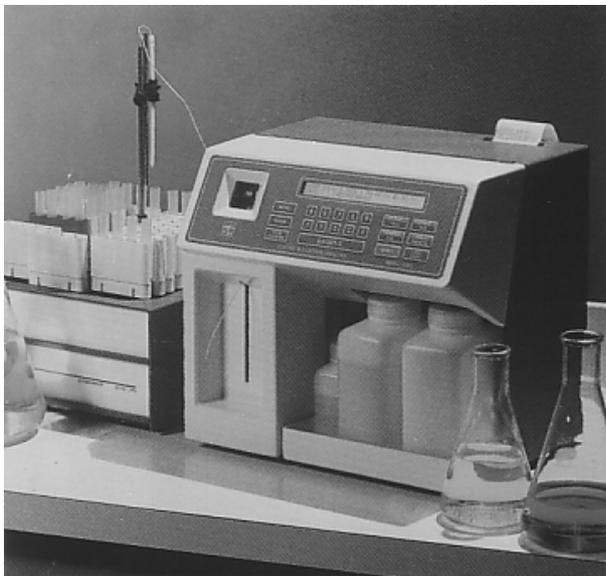
Reaktion 1: L-Laktat+Sauerstoff -----> Wasserstoffperoxid + Pyruvat

Reaktion 2: Wasserstoffperoxid -----> 2 Protonen + Sauerstoff + 2 Elektronen

Die Meßergebnisse dieser Elektrode sind unbeeinflusst von Farbe, Trübung, Dichte und Temperatur der Lösung.

Das Gerät ist vollautomatisch zu betreiben, das heißt es kalibriert, spült und puffert selbständig. Die Standardlösungen mit Konzentrationen von 5 und 15 mmol/l Laktat dienen zur initialen und zwischenzeitlichen Kontrolle der vollen Funktionsfähigkeit des Biosensors. Die Genauigkeit der Messungen liegt im Meßbereich der ersten Standardlösung bei einer Differenz von $\pm 0,1$ mmol/l, bei erhöhten Laktatwerten von 15 mmol/l bei einer möglichen Abweichung von $\pm 0,3$ mmol/l. Alle Messungen und Kalibrierungen werden digital angezeigt und auf Wunsch ausgedruckt. Der Vorteil dieser Methode im Vergleich zu herkömmlichen besteht darin, daß ausschließlich um den Zeitraum der Messung verzögerte aktuelle Laktatspiegel zur möglichen therapeutischen Intervention vorliegen (Operations Manual, Model 2000 STAT, Lactate Analyzer, Yellow Springs Instrument Co., Inc., Ohio 45387 USA).

Abbildung 2: Laktatbiosensor YSI Modell 2000



Die so ermittelte aorto-koronare Lactatdifferenz widerspiegelt sich in der Laktatextraktion errechnet durch die Formel:

$$\text{LE} = \frac{\text{Laktat (arteriell)} - \text{Laktat (koronarvenös)}}{\text{Laktat (arteriell)}} \times 100 \quad [\%]$$

Dabei gilt das Herz als Laktatkonsument, wenn LE positive Werte annimmt bzw. als Laktatproduzent für den Fall das LE negativ ist (110, 111).

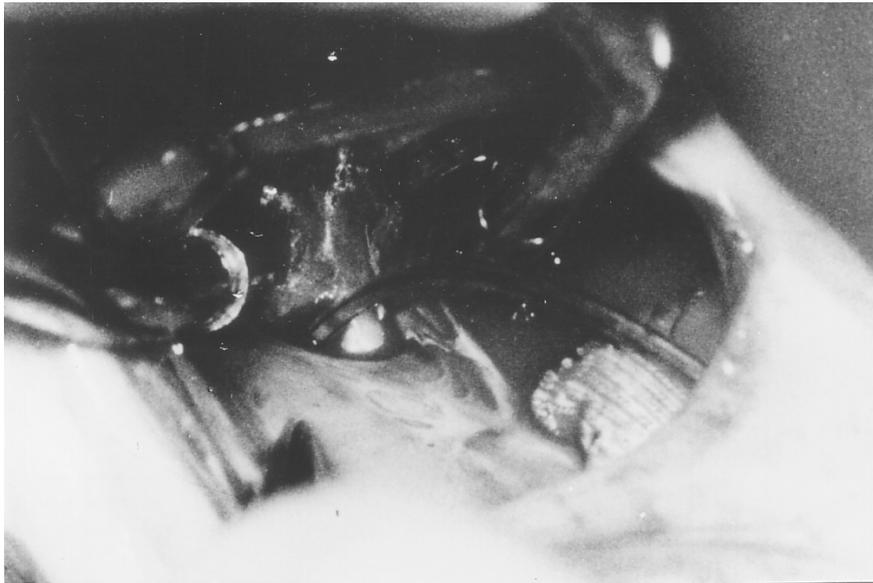
3.4.3. Die Blutgasanalyse (BGA)

Die Durchführung synchroner Blutentnahmen zur Ermittlung der BGA-Werte im Koronarvenensinus und der Arteria radialis diente zur Verlaufskontrolle der exakten Platzierung des Koronarvenensinuskatheters.

3.5. Katheterplatzierung

Das o.g. erweiterte hämodynamische Monitoring erforderte den Einsatz eines Thermodilutionskatheters, welcher via Punktion der Vena jugularis interna dextra unter ständiger Blutdruck- und EKG- Kontrolle über die Vena cava superior, rechtes Atrium, rechten Ventrikel, Truncus pulmonalis in eine der Pulmonalarterien eingeschwenkt wurde. Dafür genutzt wurden ein „Thermoball“-Katheter der Firma Vygon, Aachen, ein Venendilatator-Desilet-Einführungsbesteck gleichen Herstellers. Nach analogem Punktionsverfahren wurde in das gleiche Gefäß ein zentraler Venenkatheter eingeführt, welcher im rechten Atrium zu liegen kam. Dieser Katheter wurde intraoperativ durch eine minimale rechtsseitige Atriotomie ca. 4 cm tief in den Koronarvenensinus eingeführt, so daß die erste Kathetervenenblutentnahme zu Beginn der RPT erfolgen konnte. Die generell erste koronarvenöse Blutentnahme erfolgte im initialen totalen Bypass durch Aspiration von Blut aus dem rechten Vorhof, da dieser nach Anbringen der oberen und unteren Anschlingung bei einer bicavalen Operationstechnik unter Vernachlässigung der Tebesischen Venen ausschließlich Blut des Sinus koronarius drainiert.

Abbildung 3: Darstellung des Koronarvenensinuskatheters in Situ



3.6. Verwandte Methoden der Myokardprotektion

3.6.1. Die modifizierte Bretschneider HTP-Lösung (nach Rezeptur der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie Alsbach-Bergstraße)

Insgesamt bei 10 Patienten (7 Frauen, 3 Männer) mit einem mittleren Alter von 53,9 (43, 62) Jahren wurde der artifizielle Herzstillstand mittels modifizierter Bretschneider HTP-Lösung induziert. Diese sogenannte Kardioplegische Lösung-HTP nach Bretschneider (Anlagen 8.3, 8.4.) wurde seit 1988 in der Universitätsapotheke der MLU Halle-Wittenberg nach der Rezeptur Fa. Dr. Franz Köhler Chemie KG nachempfunden und gefertigt. Diese Produktion der als Kardioplegie eingesetzten Lösung entsprach der gleichfalls in Westdeutschland von der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie in Lohnauftrag gefertigten Produktion einer als Arzneimittel nicht zugelassenen jedoch später patentierten Lösung.

Diese von Bretschneider et al. (99) zur Bretschneider HTK-Kardioplegielösung (Custodiol[®]) weiterentwickelten kardioplegischen Methode involviert die unter A, C und E des Kapitels 1.2.3. aufgeführten Prinzipien. In dieser kardioplegischen Lösung wird mittels Histidin/Histidin-HCl ein suffizientes Puffersystem realisiert. Lokale Kühlung des Herzens führte zur Reduktion des metabolischen und Energieumsatzes.

Der kritische präklinische Zustand der Patienten zeigt sich darin, daß sich n=6 Patienten im Stadium NYHA III und n=4 Patienten im Stadium NYHA IV ihrer Erkrankung befanden. Desweiteren zeigen sich in diesem Patientenkollektiv ein arterieller Hypertonus (n=5), ein Diabetes mellitus (n=3), eine Hyperlipoproteinämie (n=5), eine positive Familienanamnese (n=3) und ein Nikotinabusus (n=6) als relevante kardiologische Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren.

Tabelle 2: Charakteristik der Patienten des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)

	Mittleres Alter(Jahren)	(Minimum, Maximum)
Weibliche Patienten n=7	52,3	(43, 58)
Männliche Patienten n=3	57,7	(52, 62)
Summe Patienten n=10	53,9	(43, 62)

Die Untersuchungen an diesem Patientenkollektiv, welches im weiteren Verlauf als Bretschneider-Gruppe bezeichnet werden soll, dienen zur Standardisierung der Studienmethodik im Sinne eines Vorversuches.

3.6.2. St. Thomas`Hospital Kardioplegie-Lösung (Plegisol[®])

Im Hauptversuch der Studie kam bei 27 Patienten (10 Frauen, 17 Männer) mit einem mittleren Alter von 53,4 (42, 67) Jahren die St. Thomas`Hospital Kardioplegielösung mit Prokain (Plegisol[®]) zur Anwendung.

Ein dem Patientenkollektiv des Vorversuches vergleichbarer kritischer präklinischer Zustand der Patienten widerspiegelt sich darin, daß sich n=16 Patienten im Stadium NYHA III und n=11 Patienten im Stadium NYHA IV ihrer kardialen Grunderkrankung befanden. Als relevante kardiale Begleiterkrankungen finden sich ein arterieller Hypertonus (n=13), ein Diabetes mellitus (n=9), eine Hyperlipoproteinämie (n=17), eine positive Familienanamnese (n=9) und ein Nikotinabusus (n=17).

Tabelle 3: Charakteristik der Patienten des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)

	Mittleres Alter (Jahren)	(Minimum, Maximum)
Weibliche Patienten n=10	46,9	(42, 61)
Männliche Patienten n=17	54,5	(47, 67)
Summe Patienten n=27	53,4	(42, 67)

Durch das Verfahren der St. Thomas`Hospital Kardioplegie werden die Punkte b) (Kaliumionen), c) (Magnesiumionen), c) (Prokain) des Kapitels 1.2.3. in folgender Weise verwirklicht. Die extrazelluläre Erhöhung der Kaliumionen- sowie Magnesiumionenkonzentration und die Inhibition der aktiven Carrier-Prozesse der Zellmembran der Myokardzelle durch Prokain führen zu einem plegetischen Zustand des Herzmuskels. Komplettierend wirken Hypothermie, lokale Kühlung und Phosphatpuffer.

Tabelle 4: Protektive Lösungen im Vergleich

Zusammensetzung	St. Thomas`Hospital Kardioplegie (Plegisol®) Konzentration (mmol/l)	Modifizierte Bretschneider HTP (Eigenfertigung MLU Halle) Konzentration(mmol/l)
Natriumionen	117	15
Kaliumionen	16	10
Kalziumionen	1	keine
Magnesiumionen	16	5
Substrate	keine	keine
Puffersubstanzen	1H ₂ PO ₄	150 Histidin
	3HCO ₃ ⁻	15 His HCl
Osmolyte	keine	50 Mannitol
Kolloide	keine	keine
Andere	1SO ₄ ²⁻	2 Tryptophan, (ohne 1 K-Ketoglutarat)
Drogen	1 Prokain-HCl	keine
theoretische Osmolalität	318	297

Gegenüberstellung der Zusammensetzungen von modifizierter Bretschneider HTP-Kardioplegie (Universitätsapotheke MLU Halle-Wittenberg) und St.Thomas`Hospital-Kardioplegie. Im Gegensatz zur Rezeptur der Firma Köhlerchemie wurde auf den unter „andere“ aufgelisteten Zusatz von 1 K-Ketoglutarat verzichtet (Anlagen 8.3., 8.4.).

3.7. Narkoseverfahren

Das Narkoseverfahren sowie die perioperative Applikation von Medikamenten wurden nach streng standardisierten Bedingungen durchgeführt. Dieses Regime wurde für das untersuchte Gesamtkollektiv im Studienzeitraum nicht modifiziert.

Prämedikation: 0,01 mg/kg KG Atropin
(intramuskulär) 0,2 mg/kg KG Piritramid
0,2 mg/kg KG Diazepam

Narkoseeinleitung: 0,01 mg/kg KG Pankuroniumbromid
(intravenös) 0,2 mg/kg KG Etomidate
0,004 mg/kg KG Fentanylcitrat

Beatmung: Sauerstoff-Lachgasgemisch (34%-66%);
Engström-Respirator ER 300 mit Atemgasbefeuchter
VH 630; die Wahl des AMV nach pCO₂=4,0-4,7 kPa;

während des partiellen Bypass fortgeführte
Beatmung;
im totalen Bypass keine Ventilation,
jedoch ein intrapulmonaler Druck von 5 mmHG

zusätzliche intravenöse

Gaben bei Hautschnitt: 0,1-0,15 mg/kg KG Dihydrobenzperidol (DHB)
0,002 mg/kg KG Fentanylcitrat

Medikation

während HLM: 0,1 mg/kg KG Dihydrobenzperidol (DHB)
(Oxygenatorreservoir) 0,003 mg/kg KG Fentanylcitrat
0,15 mg/kg KG Etomidate
0,1 mg/kg KG Pankuroniumbromid

Für die extrakorporale Zirkulation nutzten wir die Herz-Lungen-Maschine HLM 80 des Forschungsinstitutes Manfred von Ardenne, Dresden. Als Oxygenator diente der „high prime adult“ Oxygenator der Firma Polystan (Ballerup, Dänemark).

Füllungsvolumen der HLM: 1000 ml Gelafundin
1000 ml Glukoselösung 5%
1,5 mval/kg KG Natriumbicarbonat
0,2 g/kg KG Mannitol
5 mval KCl
5000 IE Heparin

Fluß der HLM: kontinuierlich 2,4 l/m² Körperoberfläche

Systemische Hypothermie: 29°C

3.8. Chirurgisches Vorgehen

Bei allen Eingriffen (Klappenersatz, koronarchirurgische Intervention) wählten wir die mediane Sternotomie als chirurgischen Zugang.

Nach arterieller Kanülierung der Aorta ascendens erfolgte der weitere Anschluß an die extrakorporale Zirkulation durch eine bicavale Technik. Im totalen Bypass nach Anschlingung der Kanülen in Vena cava superior und inferior konnte der im Kapitel 3.4. beschriebene Koronarvenensinuskatheter plaziert werden.

Die jeweiligen kardioplegischen Lösungen wurden nach der angegebenen Gebrauchsinformation, aber jedoch mindestens bis zum Erreichen der mechanischen und elektrischen Inaktivität des Herzmuskels appliziert.

Postischämische Rhythmusstörungen wurden durch Kardioversion bzw. Defibrillation terminiert. Für eine eventuell postoperativ benötigte elektrische Stimulation des Herzmuskels durch einen temporären Herzschrittmacher wurden routinemäßig eine indifferente sowie zwei differente epikardiale Ausziehelektroden im Bereich des interatrialen Septums sowie des rechten Ventrikels gelegt.

Sofern es möglich war, wurde die Perikardiolyse wieder verschlossen sowie eine perikardiale und mediastinale Saugdrainage eingelegt. Die sternale Osteosynthese erfolgte mit Drahtcerclagen und der Weichteil- und Hautverschluß in typischer Weise.

3.9. Methodenkritik

Das Studienprofil dieser Untersuchung muß kritisch diskutiert werden. Folgestudien sollten in einer randomisierten, prospektiven, einfach blinden Form zeigen, daß die gefundene Beziehung zwischen dem Grad der postischämischen Konsolidierung, der myokardialen Laktatakkumulation und den daraus resultierenden hämodynamischen Konsequenzen allgemeingültigen Charakter trägt.

Auch sollte die Homogenität des Studienkollektives noch besser realisiert werden. Die ausschließliche Beschränkung auf Patienten, welche eine CIHK aufweisen, kann den allgemeingültigen Charakter von eventuellen Aussagen verdeutlichen.

Präanalytische Probleme konnten mit der Durchführung eines Vorversuches an einem Normalkollektiv weitestgehend ausgeschlossen werden. Auch interindividuelle Fehlerquellen bei der Parametererfassung konnten dadurch minimiert werden, da ausschließlich eine Person dafür verantwortlich war.

Da sich das erfaßte biochemische Parameterspektrum auf die Ermittlung von Laktatkonzentrationen, der BGA sowie der Elektrolyte Natrium und Kalium als „bedside-Methode“ im Operationssaal beschränkte, fehlen dieser Studie noch weitere wichtige Ischämie marker, zum Beispiel die endogenen Katecholamine oder die intrazellulären ATP-Metabolite.

Die Menge der entnommenen Blutproben betrug ca. 50 ml, da pro einzelne Laktatmessung im Vollblut Volumina von nur etwa 15 Mikroliter notwendig waren.

3.10. Statistische Verfahren und Testung

Alle Meßergebnisse wurden als Mittelwerte mit entsprechender (\pm) Standardabweichung angegeben. Der Vergleich der Stichprobenmittelwerte der einzelnen hämodynamischen Parameter auf signifikante Unterschiede erfolgte unter Verwendung von t-Test und χ^2 -Test (1). Dabei galten eine Irrtumswahrscheinlichkeit von <5% als ausreichend, um die Nullhypothese abzulehnen, somit signifikante Unterschiede beschreiben zu können.

Zur Bewertung der prä- und postischämischen Unterschiede des hämodynamischen Verhaltens innerhalb der Untergruppen (LCOP vs ECOP) nutzten wir den nichtparametrischen Test für paarige Stichproben (Wilcoxon-Test). Alle statistischen Analysen der Daten wurden unter Verwendung der entsprechenden Computersoftware (Excel 5.0, Statgraf) durchgeführt.

4. Ergebnisse

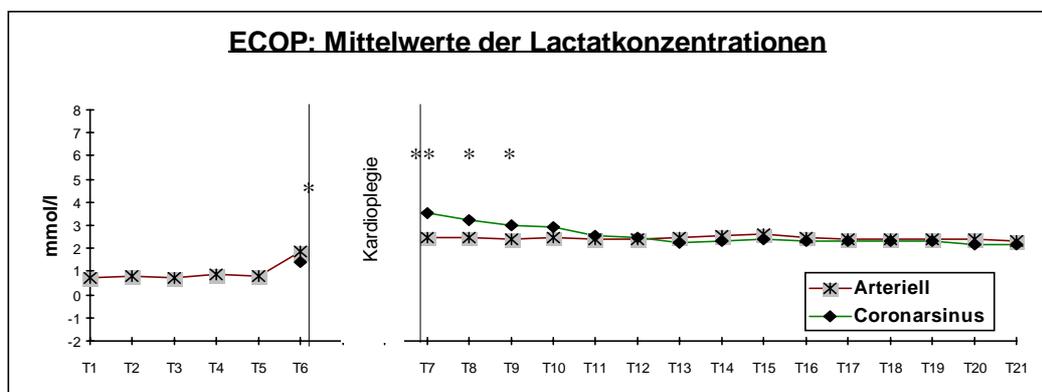
4.1. Die perioperative Laktatextraktion als metabolisches Monitoring

Alle untersuchten Patienten unabhängig von Zugehörigkeit in die St.Thomas- bzw. Bretschneider-Gruppe, Alter, Geschlecht, Vitium, Aortenabklemmzeit, Bypasszeit zeigten zwischen der unmittelbar präkardioplegischen (T₆) und der Situation zu Beginn der Reperfusion (T₅) einen signifikanten Konzentrationsunterschied der Laktatwerte im Koronarvenensinus ($p < 0,01$) und im arteriellen Blut ($p < 0,05$). Weiterhin unterschieden sich zum Zeitpunkt T₇ die koronarvenös gemessenen Laktatkonzentrationen signifikant von denen im arteriellen Blut ($p < 0,01$), wobei bei allen Patienten ($n=37$) zu Beginn der Reperfusion (Abbildungen 4 und 5) die koronarvenösen Laktatwerte über denen im arteriellen Blut lagen und somit als negative Laktatextraktionen (-LE) definiert sind (110). In Anlehnung an die Untersuchungen von Wollert et al. (111) konnten wir gleichfalls sehen, daß es Patienten gab, welche frühzeitig einen Überkreuzungspunkt zwischen arterieller und koronarvenöser Laktatkonzentration zeigten, somit von der Produktion zur Konsumtion dieses sauren Metaboliten des anaeroben Stoffwechsels übergingen. Dieser Überkreuzungspunkt (COP - cross over point) lag in der 2. Gruppe außerhalb des mit 15 Minuten angegebenen Zeitintervalls und wurde als später (LCOP - late cross over point) Überkreuzungspunkt der Laktatextraktion bezeichnet. Eine Patientin zeigte sogar, daß der COP auch außerhalb des untersuchten Zeitraumes (maximal Operationsende) liegen kann.

Im Patientenkollektiv des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe) zeigten $n=3$ Patienten (30%) prolongierte, einen Zeitraum von 15 Minuten Reperfusionzeit überschreitende negative Laktatextraktionen (LCOP) und $n=7$ Patienten (70%) einen frühen Laktatüberkreuzungspunkt (ECOP).

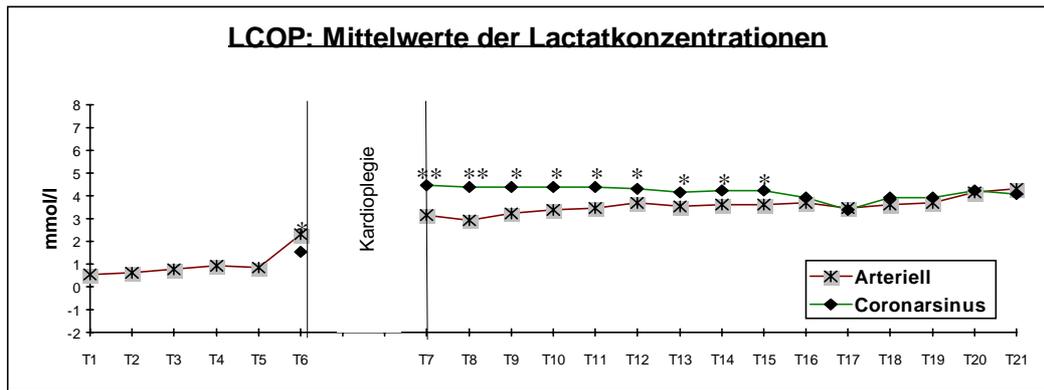
Die Patienten des Hauptversuches (St. Thomas-Gruppe) unterscheiden sich bezüglich der postkardioplegischen Laktatextraktion in den Koronarvenensinus dahingehend, daß $n=7$ Patienten (25,9%) einen LCOP und $n=20$ Patienten (74,1%) einen ECOP zeigten.

Abbildung 4: Verlauf der Mittelwerte der perioperativen Laktatkonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut bei den Patienten mit ECOP (a) und LCOP (b) des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)



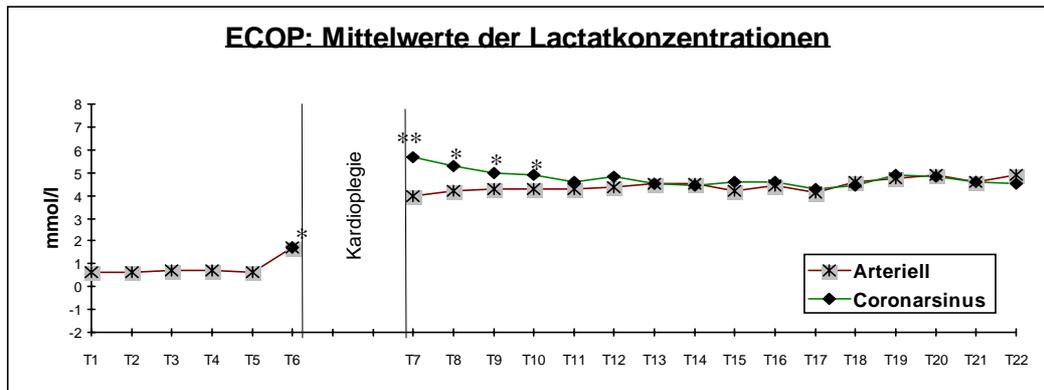
a) Perioperativer Verlauf der Laktatkonzentration bei Patienten mit ECOP. Signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten T₆ vs T₇ im arteriellen ($p < 0,05$) und im koronarvenösen ($p < 0,01$) Blut.

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ (signifikante Unterschiede zwischen arteriellen und koronarvenösen Mittelwerten der Laktatkonzentration)

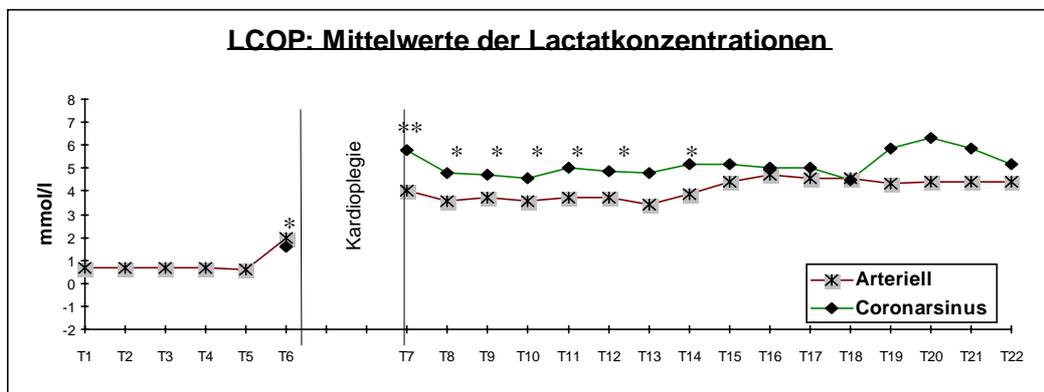


b) Perioperativer Verlauf der Laktatkonzentration bei Patienten mit LCOP. Signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten T6 vs T7 im arteriellen ($p < 0,05$) und im koronarvenösen ($p < 0,01$) Blut.
 * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ (signifikante Unterschiede zwischen arteriellen und koronarvenösen Mittelwerten der Laktatkonzentration)

Abbildung 5: Verlauf der Mittelwerte der perioperativen Laktatkonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut bei Patienten mit ECOP (a) und LCOP (b) des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)



a) Perioperativer Verlauf der Laktatkonzentration bei Patienten mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten T6 vs T7 im arteriellen ($p < 0,05$) und im koronarvenösen ($p < 0,01$) Blut.
 * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ (signifikante Unterschiede zwischen arteriellen und koronarvenösen Mittelwerten der Laktatkonzentration)



b) Perioperativer Verlauf der Laktatkonzentration bei Patienten mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten T6 vs T7 im arteriellen ($p < 0,05$) und im koronarvenösen ($p < 0,01$) Blut.
 * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ (signifikante Unterschiede zwischen arteriellen und koronarvenösen Mittelwerten der Laktatkonzentration)

Tabelle 5: CCT, COT, prä- und postschämische mittlere Laktatkonzentrationen bei Patienten mit ECOP/LCOP in der St.Thomas- und Bretschneider-Gruppe

Hauptversuchskollektiv (St.Thomas - Gruppe)				Mittelwerte Laktatkonzentrationen \pm SD (mmol/l)			
Zeitpunkte	COT \pm SD (min)	CCT \pm SD (min)	Mittleres Alter (min, max)	Präischämisch**	Postschämisch **		
Abnahmeort				arteriell	arteriell	CS	acDL
ECOP(n=20)	10,2 \pm 2,5	57,35 \pm 18,1	51,8(36,67)	0,75 \pm 0,082	1,44 \pm 0,23	3,5 \pm 0,63	2,06
LCOP(n=7)	28,3 \pm 11,8	77,16 \pm 12,7	51,3(30,66)	0,51 \pm 0,038	1,52 \pm 0,34	3,79 \pm 0,54	2,27
Signifikanz	p<0,01	n.s.	n.s.	n.s	n.s.	n.s.	n.s.
Vorversuchskollektiv (Bretschneider – Gruppe)				**		**	
ECOP(n=7)	9,42 \pm 3,49	55,14 \pm 12,02	56,28(52,62)	0,65 \pm 0,05	4,15 \pm 0,83	5,95 \pm 0,97	1,8
LCOP(n=3)	32,5 \pm 7,5	62,3 \pm 11,7	48,3(43,52)	0,63 \pm 0,71	3,8 \pm 0,35	5,8 \pm 1,6	2,0
Signifikanz	p<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

** präischämisch (art./CS) < postschämisch(art./CS): p<0,01 ; n.s. nicht signifikant ; acDL: aorto-koronare Differenz der Laktatkonzentration, cs: Koronarsinus

Die mittlere Überkreuzungszeit (COT – cross over time) (Tabelle 5) der Studienpatienten der Bretschneider-Gruppe mit ECOP (n=7) lag mit 9,42 Minuten signifikant (p<0,01) niedriger als die mittlere Überkreuzungszeit mit 32,5 Minuten der Patienten mit LCOP. Bezüglich der mittleren CCT, Alter, arterieller und koronarvenöser Laktatkonzentration ließen sich zwischen ECOP- und LCOP-Patienten keine statistischen Unterschiede sichern.

Im Hauptversuchskollektiv (St.Thomas-Gruppe) erfaßten wir für die Patienten mit ECOP (n=20) eine mittlere Überkreuzungszeit von 10,2 Minuten, hingegen in der Patientengruppe mit LCOP die mittlere COT mit 28,3 Minuten signifikant (p<0,01) verlängert war. Für die mittlere CCT, Alter, arterielle und koronarvenöse Laktatkonzentration zeigten sich ebenfalls keine statistischen Unterschiede (Tabelle 5).

Die prä- und postschämische Laktatextraktion (LE) waren im Kollektiv des Vor- und Hauptversuches signifikant (p=0,01) verschieden (Tabelle 5).

4.2. Perioperative Hämodynamik

Die perioperativ gemessenen Funktionsparameter wurden im Sinne eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels Swan Ganz Katheter erfaßt (Kapitel 3.3.).

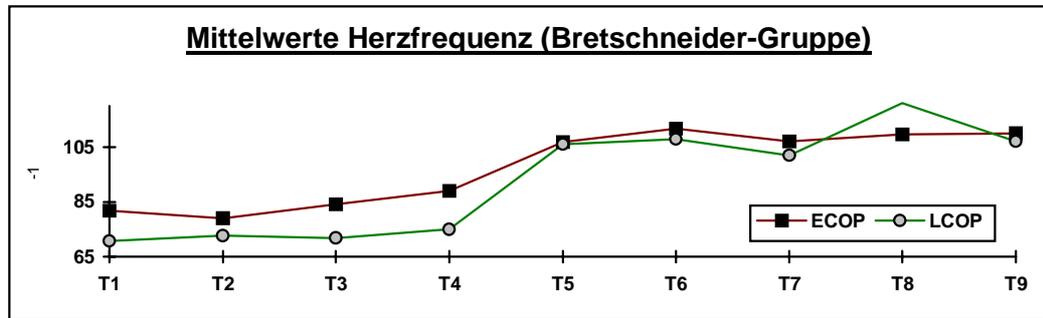
Die jeweiligen funktionellen Parameter wurden für die Patienten des Haupt- und Vorversuches untersucht und getrennt dargestellt, wobei gleichfalls nach Patienten mit frühem (ECOP) und spätem (LCOP) Laktatüberkreuzungspunkt während der postkardioplegischen Reperfusion unterschieden wurde.

4.2.1. Der Verlauf der Mittelwerte der perioperativen Herzfrequenz (HF)

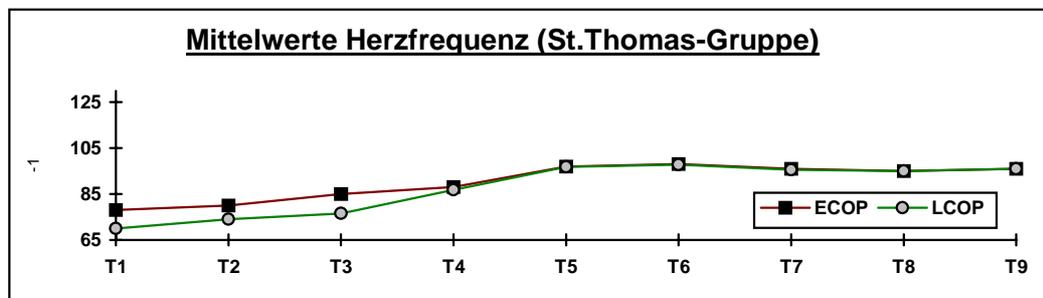
Die Diagramme in Abbildung 6 weisen keine Unterschiede im Verlauf der perioperativen Schlagfrequenz zwischen den einzelnen Untergruppen mit LCOP oder ECOP aus. Ein

signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zeigte sich zwischen prä- und postischämischer Herzfrequenz.

Abbildung 6: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzfrequenzen unterschieden nach Patienten mit LCOP/ECOP im Patientenkollektiv des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzfrequenz bei Patienten mit ECOP/LCOP im Vorversuchskollektiv. Signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten T1 vs T5-T9 innerhalb der Patientengruppe mit LCOP ($p < 0,05$) und mit ECOP ($p < 0,01$).
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ signifikante Unterschiede zwischen ECOP/LCOP zu den jeweiligen Meßzeitpunkten



b) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzfrequenz bei Patienten mit ECOP/LCOP im Hauptversuchskollektiv. Signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten T1 vs T5-T9 innerhalb der Patientengruppe mit LCOP ($p < 0,05$) und mit ECOP ($p < 0,01$).
Keine statistischen Unterschiede zwischen ECOP/LCOP zu den jeweiligen Meßzeitpunkten.

Tabelle 6: Perioperativer Verlauf der mittleren Herzfrequenz (HF) in der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP HF \pm SD (min $^{-1}$)	81 \pm 7,4	79 \pm 12,6	84 \pm 16,6	89 \pm 18,6	106 \pm 14,4	112 \pm 10,2	107 \pm 14,5	109 \pm 13,5	110 \pm 13,1
LCOP HF \pm SD (min $^{-1}$)	71 \pm 6,4	73 \pm 12,3	72 \pm 6,2	75 \pm 7,3	106 \pm 11,9	107 \pm 10,2	102 \pm 13,5	121 \pm 12,1	107 \pm 9,5

Tabelle 7: Perioperativer Verlauf der mittleren Herzfrequenz (HF) in der St. Thomas-Gruppe

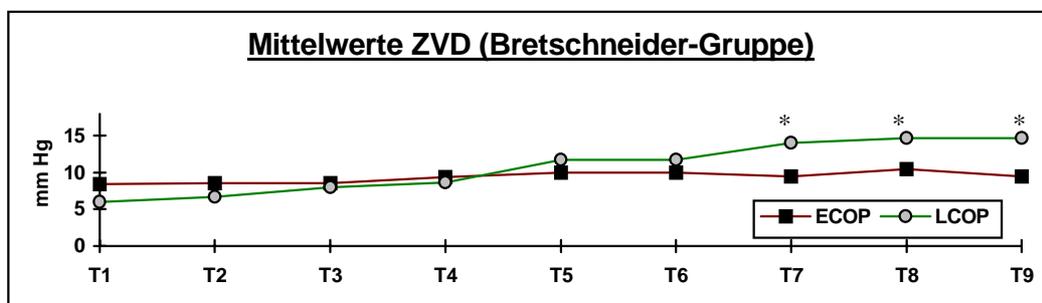
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP HF \pm SD (min $^{-1}$)	78 \pm 5,3	80 \pm 4,9	85 \pm 4,4	88 \pm 4,5	97 \pm 6,6	98 \pm 4,4	96 \pm 6	95 \pm 5	96 \pm 4,2
LCOP HF \pm SD (min $^{-1}$)	70 \pm 3,4	74 \pm 3,3	77 \pm 5,2	86 \pm 6,3	94 \pm 7,2	98 \pm 7,7	96 \pm 8,2	95 \pm 10,1	95 \pm 3,7

4.2.2. Der perioperative Verlauf des zentralen Venendrucks (ZVD)

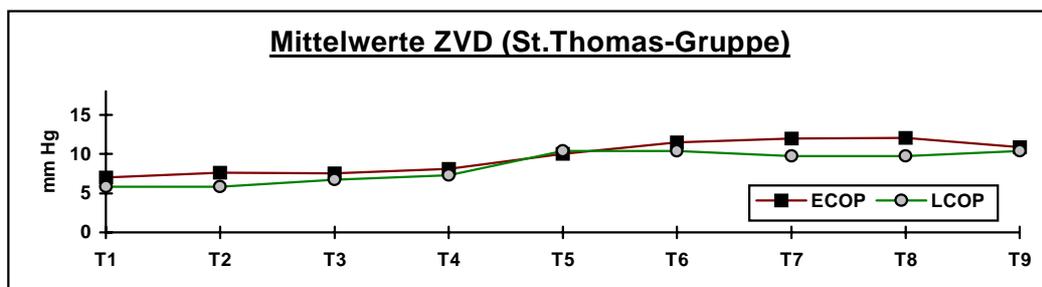
Der Verlauf des ZVD (Abbildung 7) als Ausdruck des Füllungszustandes des rechten Herzens zeigt einen signifikanten ($p < 0,05$) postischämischen Unterschied (T1 vs T5), im

Gegensatz dazu unterschieden sich die LCOP- und ECOP-Gruppe ausschließlich zu den Zeitpunkten T7-T9 signifikant ($p < 0,05$).

Abbildung 7: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD unterschieden nach Patienten mit ECOP/LCOP in der Patientengruppe des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD bei Patienten mit ECOP/LCOP im Vorversuchskollektiv; signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten T1 vs T5-T9 innerhalb der Patientengruppe mit LCOP ($p < 0,05$) und mit ECOP ($p < 0,01$)
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ signifikante Unterschiede zwischen ECOP/LCOP zu den jeweiligen Meßzeitpunkten



b) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD bei Patienten mit ECOP/LCOP im Hauptversuchskollektiv; signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten T1 vs T5-T9 innerhalb der Patientengruppe mit LCOP und ECOP ($p < 0,05$);
Keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen mit ECOP und LCOP zu den jeweiligen Meßzeitpunkten

Tabelle 8: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD der Patienten des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP ZVD \pm SD (mmHg)	8,4 \pm 2,32	8,6 \pm 2,23	8,6 \pm 2,6	9,4 \pm 2,69	10 \pm 2,15	10,5 \pm 1,9	9,6 \pm 2,25	10,5 \pm 2,84	9,6 \pm 2,52
LCOP ZVD \pm SD (mmHg)	6,0 \pm 2,6	6,75 \pm 3,16	8 \pm 3,24	8,7 \pm 3,01	11,7 \pm 2,21	14,4 \pm 2,51	14,4 \pm 1,73	14,7 \pm 0,63	14,3 \pm 0,84

Tabelle 9: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD der Patienten des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)

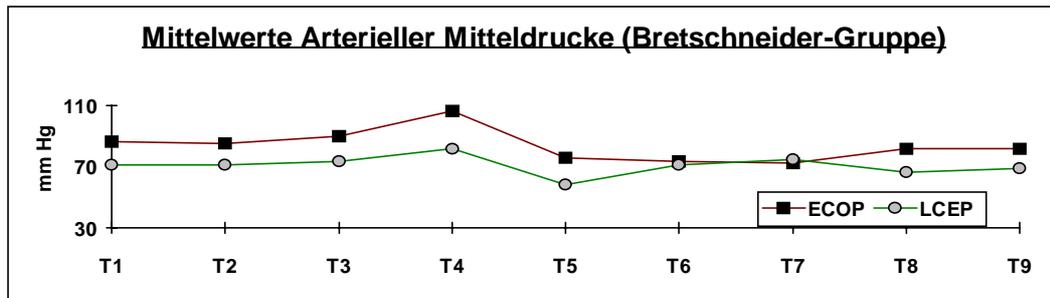
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP ZVD \pm SD (mmHg)	7 \pm 0,68	7,6 \pm 0,73	7,5 \pm 0,83	8,1 \pm 0,62	10 \pm 0,67	11,5 \pm 0,69	12 \pm 0,61	12,5 \pm 0,59	11 \pm 0,62
LCOP ZVD \pm SD (mmHg)	5,85 \pm 0,53	5,85 \pm 0,59	6,7 \pm 0,76	7,3 \pm 0,76	10,4 \pm 0,77	10,4 \pm 0,81	9,7 \pm 0,68	9,7 \pm 0,72	10,3 \pm 0,76

4.2.3. Der perioperative Verlauf der mittleren arteriellen Drucke (MAP)

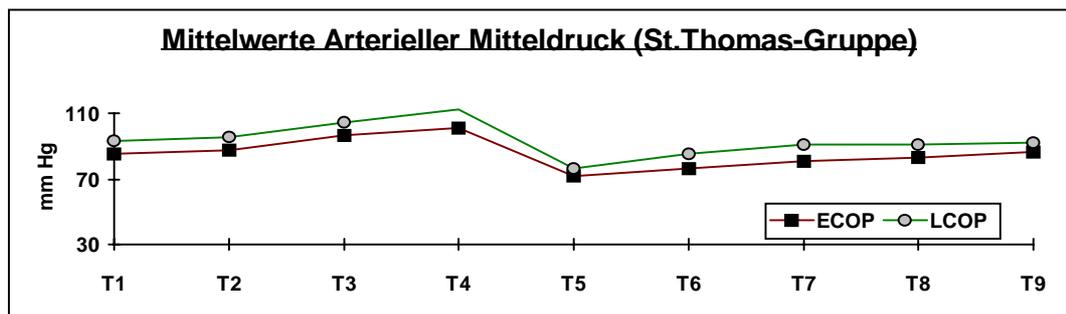
Die Verläufe der perioperativen Mittelwerte des MAP sind für die Patienten des Haupt- und Vorversuches sowie deren Untergruppen mit ECOP/LCOP vergleichbar

(Abbildung 8). So folgt einem präischämischen signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg bis zum Zeitpunkt der medianen Sternotomie (T4) eine signifikante Reduktion ($p < 0,01$) in der Phase der Reperfusion. Im weiteren zeitlichen Verlauf der Rekonsolidierung bis zum Operationsende steigt das Niveau der MAP signifikant auf präischämische Werte ($p < 0,05$).

Abbildung 8: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des Mittleren Arteriellen Druckes (MAP) unterschieden nach Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des MAP bei Patienten mit ECOP/LCOP im Vorversuchskollektiv. Signifikante Unterschiede der mittleren MAP zwischen den Zeitpunkten T1 vs T4, T4 vs T5, T5 vs T9 innerhalb der Patientengruppe mit LCOP und ECOP ($p < 0,05$)
Keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen mit ECOP und LCOP zu den jeweiligen Meßzeitpunkten.



b) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des MAP bei Patienten mit ECOP/LCOP im Hauptversuchskollektiv. Signifikante Unterschiede der mittleren MAP zwischen den Zeitpunkten T1 vs T4, T4 vs T5, T5 vs T9 innerhalb der Patientengruppe mit LCOP und ECOP ($p < 0,05$)
Keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen mit ECOP und LCOP zu den jeweiligen Meßzeitpunkten.

Tabelle 10: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der arteriellen Mitteldrucke (MAP) der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP MAP±SD (mmHg)	86,9±6,3	85,1±9,9	90,4±10,9	107,2±13,8	76,7±11,9	73,9±9,6	71,7±10,6	81,9±13,4	81,5±13,2
LCOP MAP±SD (mmHg)	71±11,6	70,6±8,1	72,6±11,5	82±13,8	58,5±8,9	70,7±4,8	74,7±9,2	66,6±4,1	69,6±9,2

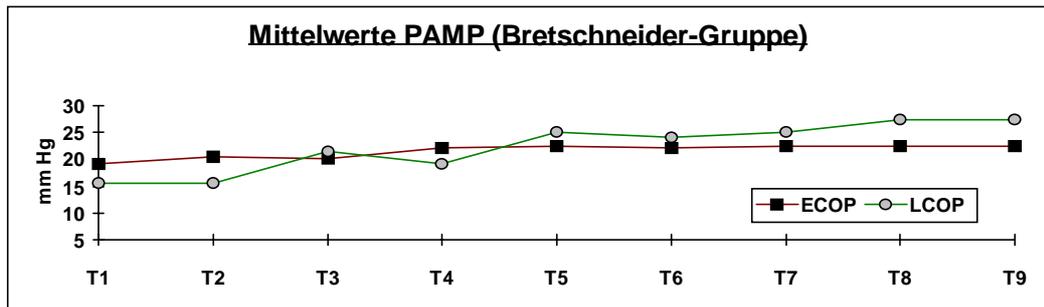
Tabelle 11: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der arteriellen Mitteldrucke (MAP) der St. Thomas-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP MAP±SD (mmHg)	78±5,3	80±4,9	85±4,4	88±4,5	97±6,6	98±4,4	96±6,1	95±5,3	96±4,2
LCOP MAP±SD (mmHg)	70±3,4	74±3,3	77±5,2	86±6,3	94±7,2	98±7,7	96±8,2	95±10,1	95±3,7

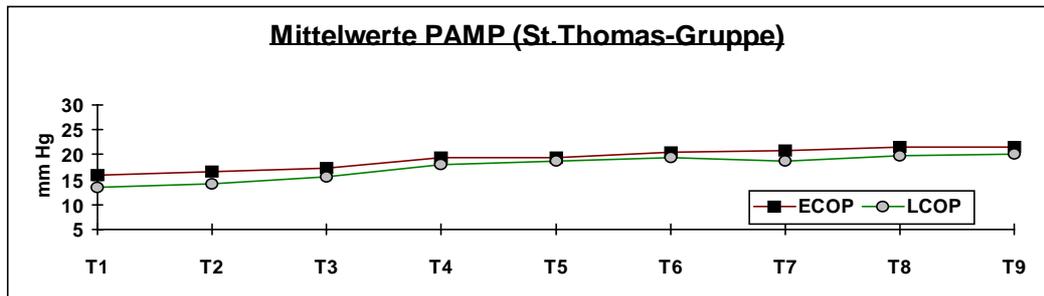
4.2.4. Der perioperative Verlauf der Mittelwerte des pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAMP)

Die Dynamik des Verlaufes der perioperativen pulmonalarteriellen Drucke (Abbildung 9) zeigt in der Kontroll- und der verum-Gruppe ein vergleichbares Verhalten. Ein postischämischer Anstieg der gemessenen Werte konnte in den Untergruppen nicht statistisch gesichert werden.

Abbildung 9: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP bei Patienten mit ECOP und LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der mittleren pulmonalarteriellen Drucke bei Patienten des Vorversuches, welche einen ECOP/LCOP besitzen.



b) Perioperativer Verlauf der mittleren pulmonalarteriellen Drucke bei Patienten des Hauptversuches, welche einen ECOP/LCOP besitzen.

Tabelle 12: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP in der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP PAMP \pm SD (mmHg)	19,1 \pm 6,4	20,4 \pm 6,6	20,1 \pm 6,5	22,3 \pm 5,6	22,4 \pm 5,2	22,1 \pm 4,45	22,3 \pm 5,3	22,7 \pm 4,3	22,5 \pm 4,4
LCOP PAMP \pm SD (mmHg)	15,3 \pm 4,7	15,6 \pm 4,0	21,3 \pm 4,7	18,7 \pm 3,1	25,2 \pm 5,8	24,1 \pm 4,5	25,4 \pm 5,5	27,4 \pm 5,45	27,5 \pm 5,5

Tabelle 13: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP in der St. Thomas-Gruppe

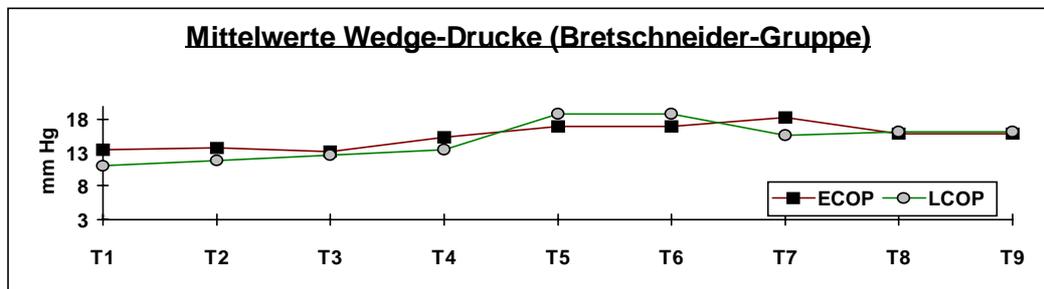
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP PAMP \pm SD (mmHg)	16 \pm 3,8	16,6 \pm 4,4	17,5 \pm 4,8	19,5 \pm 4,8	19,6 \pm 7,4	20,5 \pm 6,4	20,7 \pm 6,0	21,5 \pm 5,75	21,7 \pm 5,9
LCOP PAMP \pm SD (mmHg)	13,6 \pm 3,25	14 \pm 3,28	15,4 \pm 3,1	18 \pm 7,1	19 \pm 7	20 \pm 5,4	21 \pm 5,72	22 \pm 5,72	21,5 \pm 5,5

4.2.5. Der perioperative Verlauf der Mittelwerte der pulmonalkapillären Verschußdrucke (PCWP)

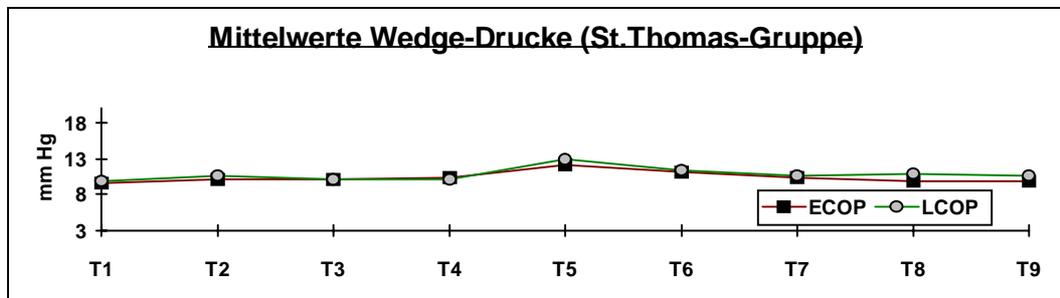
Der mit dem linksventrikulären Füllungszustand des Herzens (LVEDP) korrelierende Wedge-Druck zeigt in der St.Thomas-Gruppe weder zwischen den Patienten mit ECOP oder LCOP noch innerhalb der perioperativen Verlaufswerte statistische Unterschiede (Tabelle 15).

Im Patientenkollektiv des Vorversuches zeigt sich jedoch bei den Patienten mit LCOP ein tendenzieller Unterschied zwischen prä- und postkardioplegischen Werten, welche sich jedoch gleichfalls nicht statistisch sichern ließen (Tabelle 14).

Abbildung 10: Perioperativer Verlauf der mittleren Wedgedrucke bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der mittleren pulmonalvaskulären Verschußdrucke (Wedge) bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches. Tendenzielle Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T1vs T5 im Studienkollektiv mit LCOP.



b) Perioperativer Verlauf der mittleren pulmonalvaskulären Verschußdrucke (Wedge) bei Patienten mit ECOP/LCOP des Hauptversuches. Es lassen sich keine statistischen Unterschiede fassen.

Tabelle 14: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAWP in der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP PAWP±SD (mmHg)	13,4±4,5	13,7±5,01	13,3±4,34	15,3±4,8	16,8±3,8	16,8±2,9	13,7±4,7	13,1±4,6	12,8±4,3
LCOP PAWP±SD (mmHg)	11,1±2,16	12,3±2,1	12,7±3,2	13,4±4,7	17,8±4,7	15,7±2,51	16,4±1,25	16,4±1,52	16,7±1,6

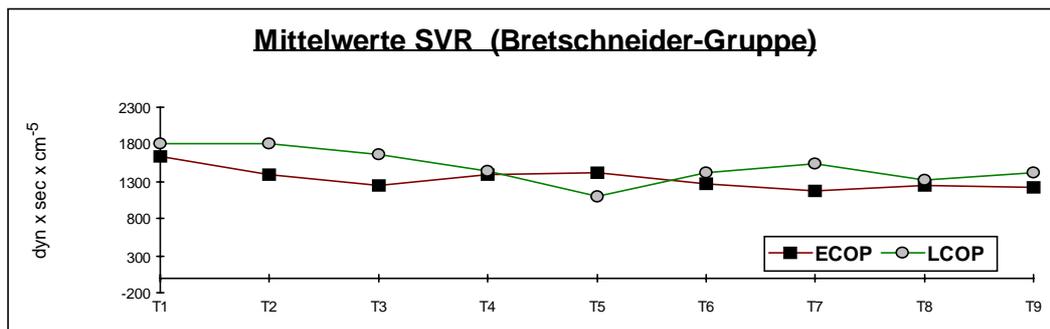
Tabelle 15: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAWP in der St.Thomas-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP PAWP±SD (mmHg)	9,65±2,6	10,1±2,8	10,2±2,9	10,35±2,9	12,15±2,6	11,25±1,99	10,35±1,78	9,5±1,91	9,7±1,83
LCOP PAWP±SD (mmHg)	10,7±3,9	10,8±3,8	13,4±4,2	13,4±4,2	13,8±5,3	13,7±4,1	13,7±4,5	14,3±4,1	14,4±4,34

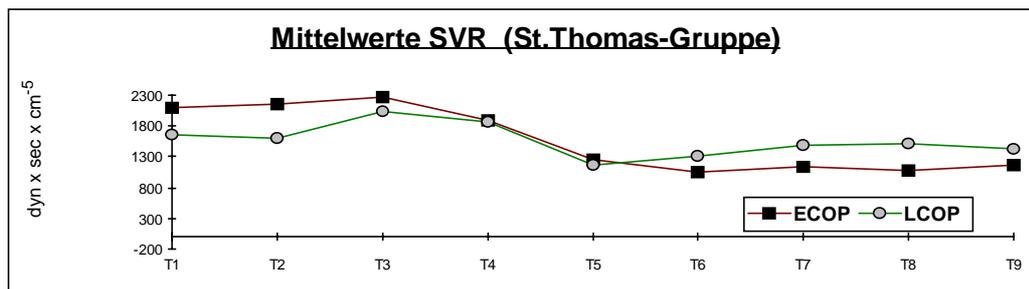
4.2.6. Der perioperative Verlauf der systemisch vaskulären Widerstände (SVR)

Die Darstellung des Verlaufes der Mittelwerte des SVR der Bretschneider-Gruppe (Abbildung 11) weist aus, daß sich beide Untergruppen mit ECOP/LCOP nicht signifikant unterscheiden, es jedoch eine statistisch greifbare ($p < 0,05$) postischämische Verminderung gibt (T1 vs T5).

Abbildung 11: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemisch vaskulären Widerstände (SVR) unterschieden nach Patienten mit LCOP/ECOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der mittleren SVR bei Patienten des Vorversuches, mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T1vs T9 bei allen Patienten (ECOP/LCOP). Es finden sich keine statistischen Unterschiede zwischen diesen Untergruppen.



b) Perioperativer Verlauf der mittleren SVR bei Patienten des Hauptversuches, mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T1vs T9 bei allen Patienten (ECOP/LCOP). Es finden sich keine statistischen Unterschiede zwischen diesen Untergruppen.

Die in Abbildung 11b dargestellten zeitlichen Verläufe der mittleren SVR beschreiben gleiche Sachverhalte wie sie in Abbildung 11a im Sinne einer postischämischen Vasodilatation, gefolgt von einer isolierten Vasokonstriktion in der LCOP-Gruppe dargestellt sind. Diese Tendenzen ließen sich jedoch nicht statistisch sichern.

Tabelle 16: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemisch vaskulären Widerstände (SVR) in der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP SVR±SD dyn*sec*cm ⁻⁵	1627±378	1398±305	1248±384	1399±261	1426±216	1265±201	1169±289	1238±342	1220±404
LCOP SVR±SD dyn*sec*cm ⁻⁵	1820±328	1813±319	1655±243	1454±354	1107±240	1420±324	1552±389	1328±317	1416±328

Tabelle 17: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemisch vaskulären Widerstände (SVR) in der St.Thomas-Gruppe

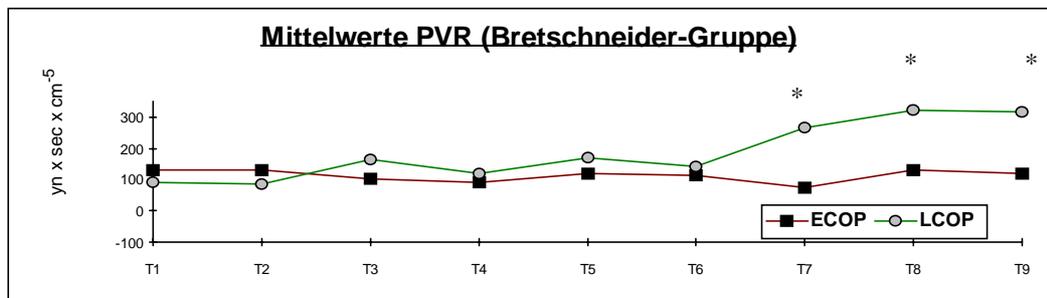
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP SVR±SD dyn*sec*cm ⁻⁵	2108±168	2144±176	2263±181	1903±135	1240±111	1053±98	1226±104	1090±86	1163±91
LCOP SVR±SD dyn*sec*cm ⁻⁵	1660±136	1608±170	2035±175	1861±177	1175±88	1325±117	1472±128	1514±131	1441±116

4.2.7. Der perioperative Verlauf der mittleren pulmonalvaskulären Widerstände (PVR)

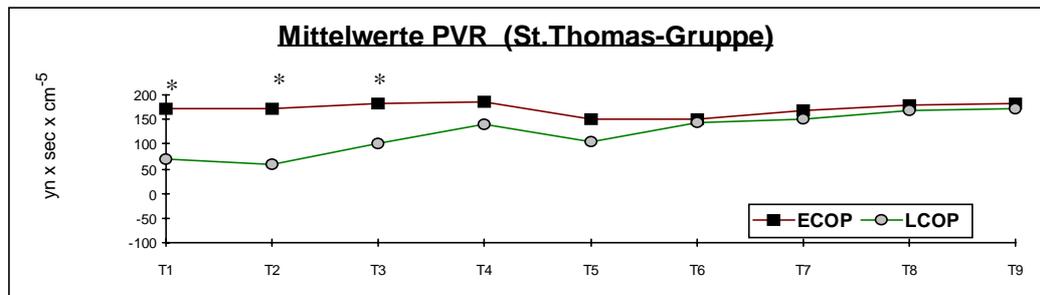
Die dargestellten zeitlichen perioperativen Verläufe der mittleren PVR (Abbildung 12) zeigen in der ECOP-Gruppe keine Dynamik bezüglich der prä- und postischämischen Situation. Dem gegenüber steht ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des PVR in der LCOP-Gruppe zum Operationsende (T1-6 vs T9), so daß sich zu den Zeitpunkten T7-9 zwischen den Untergruppen mit LCOP/ECOP statistische Unterschiede erfassen lassen ($p < 0,05$).

Die perioperativen mittleren Werte von PVR der Patienten des Hauptversuches (St. Thomas-Gruppe) weisen keine Unterschiede zwischen den Patienten mit LCOP/ECOP auf, jedoch ist in der LCOP-Gruppe ein prä- und postkardioplegischer Unterschied statistisch zu sichern ($p < 0,05$).

Abbildung 12: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) perioperativer Verlauf der mittleren PVR bei Patienten mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T6 vs T9 zeigen sich nur bei den Patienten mit LCOP ($p < 0,05$). * ($p < 0,05$) signifikanter Unterschied zwischen ECOP/LCOP



b) perioperativer Verlauf der mittleren PVR bei Patienten mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T1 vs T9 zeigen sich nur bei den Patienten mit LCOP ($p < 0,05$). * ($p < 0,05$) signifikanter Unterschied zwischen ECOP/LCOP

Tabelle 18: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der pulmonalvaskulären Widerstände (PVR) der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP PVR±SD dyn*sec*cm ⁻⁵	128±44	129±29,2	101±41,6	94±49,7	117±44,5	111±43,4	76±37,6	131±39,8	122±43,1
LCOP PVR±SD dyn*sec*cm ⁻⁵	93±32,5	87±22,3	162±20,5	117±35,2	170±31,7	141±36,0	265±78,5	324±93,5	315±95,3

Tabelle 19: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der pulmonalvaskulären Widerstände (PVR) der St.Thomas-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP PVR±SD dyn*sec*cm ⁻⁵	171±26,3	173±26,7	182±13,8	186±17,1	150±37,1	151±15,2	168±13,8	178±26,4	183±18,2
LCOP PVR±SD dyn*sec*cm ⁻⁵	71±11,2	60,1±18,8	99,7±26,1	140±23,3	104±12,1	142±14,8	149±23,8	169±26,9	172±22,4

Das Patientenkollektiv der Bretschneider-Gruppe, welches einen späten Überkreuzungspunkt der Laktatproduktion aufwies, zeigte 10 Minuten nach Beginn der Reperfusion einen signifikanten Werteunterschied für den pulmonalvaskulären Widerstand (Tabelle 18).

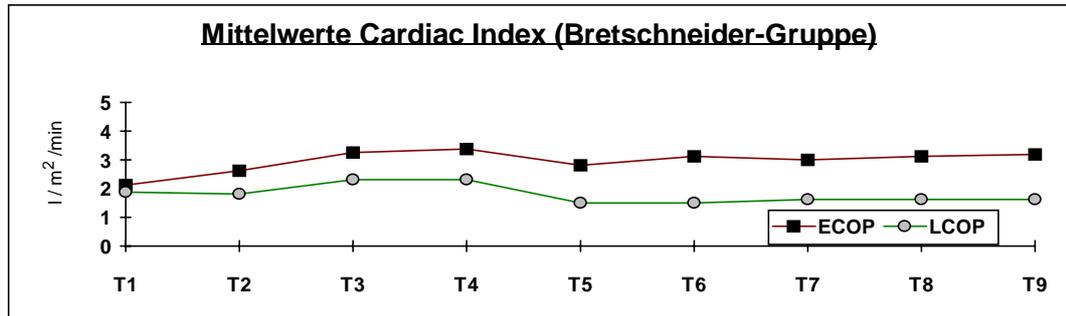
4.2.8. Der perioperative Verlauf der Herz-Zeit-Volumen-Indices (CI)

Der Herz-Zeit-Volumen-Index weist in der Bretschneider-Gruppe (Abbildung 13a) für Patienten mit LCOP/ECOP einen jeweils gegensätzlichen Verlauf aus. So liegen in der ECOP-Gruppe die postkardioplegisch gemessenen Mittelwerte von CI mit 3,54 l/m²/min signifikant (p<0,05) über den präischämisch gemessenen CI-Werten (2,13 l/m²/min). In Kontrast dazu fallen die postischämischen Mittelwerte von CI in der LCOP-Gruppe des Vorversuchskollektivs trotz ausreichender Volumensubstitution während der post-EKZ-Phase (Abbildung 7a) von 1,9 auf 1,75 l/m²/min ab, somit persistiert ein postoperatives low cardiac output Syndrom (LCO).

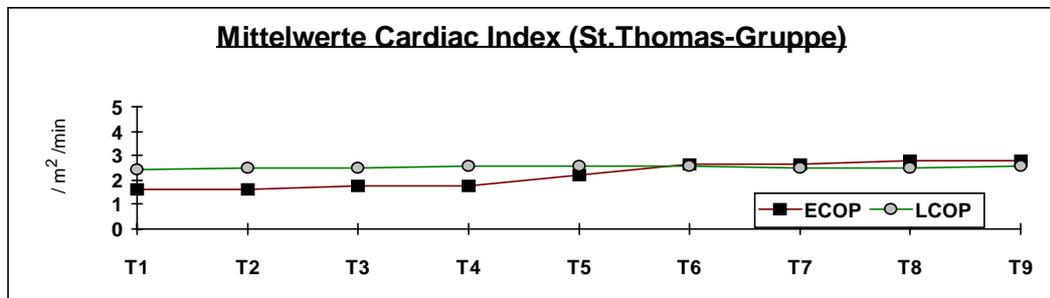
Tendenzielle Unterschiede zwischen Patienten mit LCOP/ECOP in der post-EKZ-Phase lassen sich jedoch nicht statistisch sichern.

Die perioperativen Mittelwerte für CI zeigen im Studienkollektiv des Hauptversuches (Abbildung 13b) eine geringe Dynamik. Jedoch die Patienten mit ECOP unterscheiden sich bezüglich ihrer präkardioplegischen Mittelwerte von CI (1,6 l/m²/min) signifikant (p<0,05) von den Mittelwerten von CI während der post-EKZ-Phase (2,9 l/m²/min). Zwischen den Patienten mit frühem oder spätem Laktatüberkreuzungspunkt (COP) lassen sich ebenfalls keine statistischen Unterschiede sichern.

Abbildung 13: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte von CI bei nach frühem und spätem Laktatüberkreuzungspunkt (COP) unterschiedenen Patienten des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der mittleren Herzindizes bei Patienten des Vorversuches mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T4 vs T5-T9 im Patientenkollektiv mit spätem COP ($p < 0,05$). Im ECOP-Kollektiv zeigen sich statistische Unterschiede zwischen T1 vs T4 und T1 vs T9 ($p < 0,05$).



b) Perioperativer Verlauf der mittleren Herzindizes bei Patienten des Hauptversuches mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T4 vs T6-T9 im Patientenkollektiv mit frühem COP ($p < 0,05$). Im LCOP-Kollektiv zeigen sich keine statistische Unterschiede.

Tabelle 20: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzindizes (CI) in der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP CI (l/m ² x min)	2,13±0,61	2,6±1,23	3,26±0,69	2,78±0,46	2,15±0,67	1,9±0,99	2,2±0,87	3,05±0,91	3,54±0,89
LCOP CI (l/m ² x min)	1,9±0,36	1,9±0,24	2,5±0,26	1,7±0,37	1,7±0,44	1,8±0,21	1,75±0,32	1,9±0,39	1,75±0,39

Tabelle 21: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzindizes (CI) in der St. Thomas-Gruppe

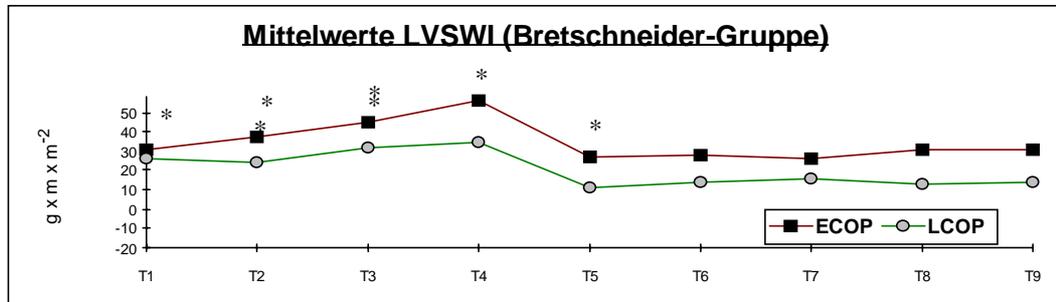
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP CI (l/m ² x min)	1,6±0,21	1,6±0,53	1,8±0,35	1,8±0,35	2,3±0,45	2,7±0,38	2,8±0,36	2,85±0,28	2,9±0,29
LCOP CI (l/m ² x min)	2,4±0,37	2,5±0,42	2,5±0,29	2,5±0,46	2,4±0,3	2,4±0,32	2,3±0,34	2,3±0,27	2,35±0,37

4.2.9. Der perioperative Verlauf der linksventrikulären Schlagarbeitsindizes (LVSWI)

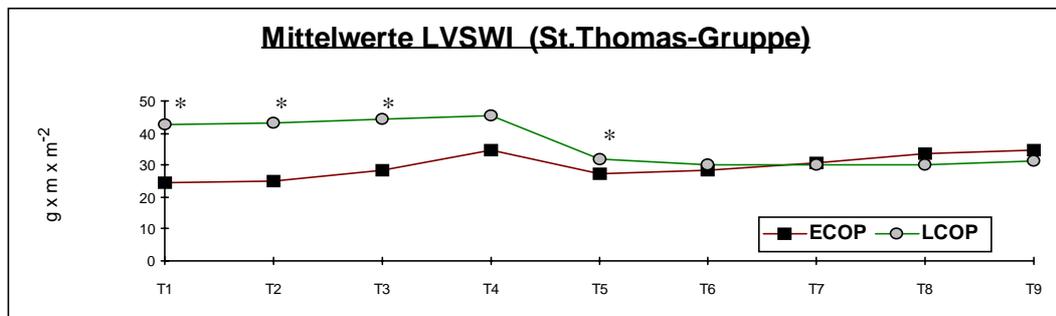
Die graphische Darstellung der Mittelwerte (Abbildung 14) beider Untergruppen (ECOP/LCOP) der Bretschneider-Gruppe zeigt, daß unmittelbar präischämisch dem LCOP-Kollektiv ein signifikant höheres Niveau ($p < 0,05$) zuzuschreiben ist, welches

jedoch postischämisch verloren geht. Kontrovers dazu ist in der ECOP-Gruppe ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zu sehen.

Abbildung 14: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI bei Patienten mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T4 vs T5 im Patientenkollektiv mit ECOP ($p < 0,05$). Im LCOP-Kollektiv zeigen sich statistische Unterschiede für die Mittelwerte zwischen T1 vs T9, T4 vs T5 ($p < 0,05$). * ($p < 0,05$) zwischen ECOP und LCOP



b) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI bei Patienten des Hauptversuches mit ECOP/LCOP. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T4 vs T5 in der Patientengruppe mit ECOP ($p < 0,05$). Im LCOP-Kollektiv zeigen sich signifikante Unterschiede für die Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten T1 vs T9, T4 vs T5 ($p < 0,05$). * ($p < 0,05$) zwischen ECOP/LCOP)

Tabelle 22: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI in der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP LVSWI (gxm/m ²)	30,8±9,3	37,11±14,3	44,4±15,1	56,4±12,2	26,9±6,81	27,8±9,55	26,1±7,47	30,8±9,27	31,1±9,77
LCOP LVSWI (gxm/m ²)	26,2±3,45	23,7±3,15	31,88±2,95	34,8±5,01	11,01±3,58	13,48±3,24	15,6±2,37	12,68±4,24	13,91±3,12

Tabelle 23: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI in der St. Thomas-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP LVSWI (gxm/m ²)	24,7±9,5	24,91±9,6	28,5±10,9	34,8±11	27,2±12	28,5±12,6	30,7±12,4	31,2±12,4	35±11,7
LCOP LVSWI (gxm/m ²)	42,5±14,2	43,2±14,7	44,18±13,3	45,6±13,4	31,7±14,16	29,9±11,02	30,2±10,04	30,1±10,7	30,1±10,5

In Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den beiden Subgruppen (ECOP/LCOP) in (Abbildung 14 b) zeigen die Patienten des Hauptversuches, welche einen frühen Laktatüberkreuzungspunkt (ECOP) haben, eine Restituierung der postischämisch (T5) verminderten Mittelwerte von LVSWI bis zum Operationsende auf präischämisches

Niveau, so daß sich zwischen T1 und T9 keine signifikanten Unterschiede nachweisen lassen.

Dem gegenüber zeigen die Patienten mit spätem COP eine Reduktion der Mittelwerte von LVSWI während der post-EKZ-Phase, so daß ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied zwischen T1 und T9 zu sichern ist.

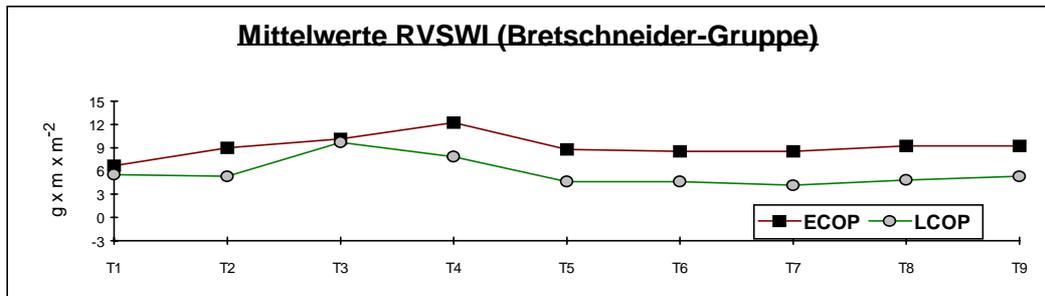
4.2.10. Der perioperative Verlauf der rechtsventrikulären Schlagarbeitsindices (RVSWI)

Die rechtsventrikulären Schlagarbeitsindices als relativierte Parameter der Leistungsfähigkeit der rechten Herzkammer zeigen in ihrem Verlauf in beiden Studienkollektiven deutliche Unterschiede. Während es zwischen ECOP und LCOP der Bretschneider-Gruppe keine signifikanten Unterschiede gibt, zeichnen sich zu den Meßzeitpunkten T1, T2, T8 und T9 zwischen der ECOP- und LCOP-Gruppe des St.Thomas-Kollektives signifikante ($p < 0,05$) Differenzen ab.

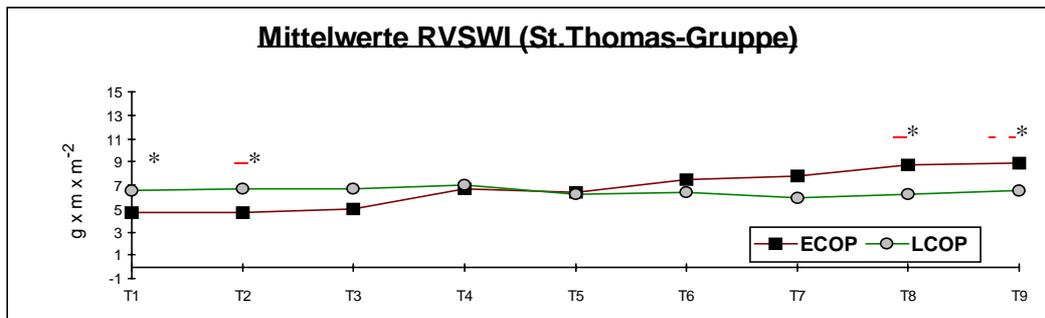
Alle Patienten zeigen einen streßbedingten Anstieg der Mittelwerte für RVSWI bis zum Zeitpunkt T4, welcher sich jedoch nicht signifikant sichern ließ.

In der ECOP-Gruppe der Patienten des Hauptversuches (Abbildung 15b) zeigt sich für die Werte für RVSWI ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zwischen der prä-EKZ-Phase (T1) und post-EKZ-Phase (T9), was als postischämische Erholung zu werten ist.

Abbildung 15: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI bei Patienten des Vorversuches mit ECOP/LCOP. Deutliche Werteunterschiede zwischen den Zeitpunkten T1 vs T4, jedoch ohne statistische Sicherung



b) Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI bei Patienten des Hauptversuches mit ECOP/LCOP. Deutliche Werteunterschiede zwischen den Zeitpunkten T1 vs T4, jedoch ohne statistische Sicherung. In der Studiengruppe mit ECOP zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) der Mittelwerte für RVSWI (T1 vs T9)

Tabelle 24: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI in der Bretschneider-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP RVSWI±SD (gxm/m ²)	6,62±1,41	9,17±1,49	10,1±1,47	12,2±1,68	8,78±1,52	8,74±1,43	8,68±1,41	9,16±1,5	9,28±1,42
LCOP RVSWI±SD (gxm/m ²)	5,59±1,44	5,27±1,08	9,73±1,41	7,85±1,28	4,75±1,29	4,61±1,07	5,29±1,09	4,95±1,09	5,34±0,85

Tabelle 25: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI in der St.Thomas-Gruppe

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
ECOP RVSWI±SD (gxm/m ²)	6,64±0,9	6,77±0,71	6,67±0,6	7,01±1,1	6,28±0,81	6,44±0,73	5,88±0,55	6,16±0,9	6,58±0,79
LCOP RVSWI±SD (gxm/m ²)	4,59±0,51	4,67±0,58	4,93±0,61	6,75±0,68	6,35±0,61	7,51±0,94	7,79±0,82	8,75±0,79	8,84±0,85

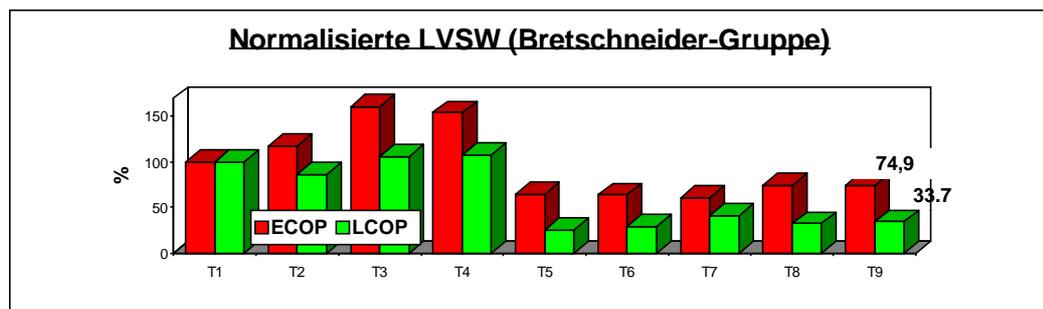
4.2.11. Die normalisierte linksventrikuläre Schlagarbeit nach Mangano (MALV)

Die Normalisierte Schlagarbeit nach Mangano (63) beschreibt die linksventrikuläre bzw. rechtsventrikuläre Herzarbeit als das prozentuale Verhältnis des Quotienten aus LVSWI/PCWP bzw. RVSWI/ZVD zu einem Kontrollwert, welcher als 100% definiert ist. So zeigt (Abbildung 16a) das Vorversuchskollektiv (Bretschneider Gruppe) einen deutlichen postischämischen (T5) Verlust an normalisierter Schlagarbeit nach Mangano (ECOP: 64,4%; LCOP: 24,4%). In der Patientengruppe mit spätem Laktatüberkreuzungspunkt (LCOP) persistiert dieses Wertenniveau bis einschließlich T9, denn es erfolgt nur eine Restitution auf 33,7% des Ausgangswertes (T1=100%). Im Gegensatz dazu zeigen die Patienten mit ECOP eine deutlich bessere Restitution auf 74,9% (T9) der Ausgangssituation zum Zeitpunkt T1.

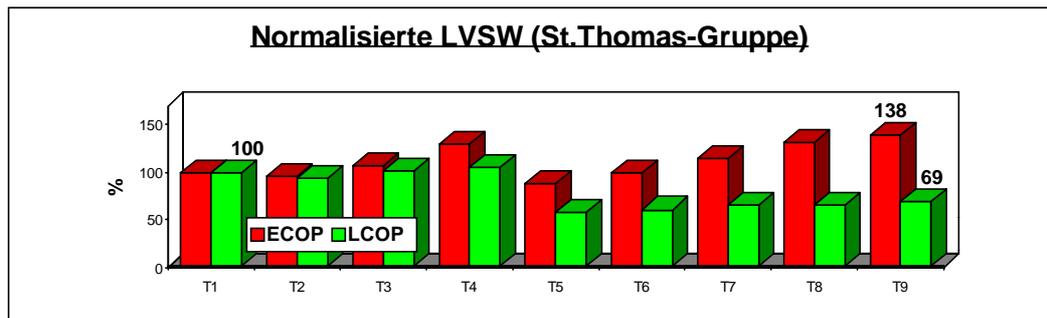
Im Hauptversuch (St.Thomas-Gruppe) zeigt der Verlauf der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit nach Mangano (Abbildung 16b), daß die Patienten mit ECOP nach initialer postischämischer Reduktion (T5) eine günstigere Erholungstendenz auf 138% der präoperativen Situation (T1) aufweisen.

Für die Patienten mit LCOP werden zum Operationsende 69% der Ausgangswerte zum Zeitpunkt T1 erreicht.

Abbildung 16: Verlauf der perioperativen normalisierten LVSW nach Mangano (MALV) bei Patienten mit ECOP/LCOP im Vorversuch (a) und Hauptversuch (b)



a) Perioperativer Verlauf der prozentualen Mittelwerte bei der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit bei Patienten des Vorversuches mit ECOP/LCOP. Im LCOP-Kollektiv erfolgt eine postischämische Erholung von MALV auf 33,7% im ECOP-Kollektiv auf 74,9% des präischämischen Kontrollwertes,



b) Perioperativer Verlauf der prozentualen Mittelwerte bei der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit bei Patienten des Hauptversuches mit ECOP/LCOP. Im LCOP-Kollektiv erfolgt eine postischämische Erholung von MALV auf 69%, im ECOP-Kollektiv auf 138% des präischämischen Kontrollwertes

Tabelle 26: Perioperativer Verlauf der normalisierten LVSW nach Mangano in der Bretschneider-Gruppe

ECOP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
LVSWI/PAWP	2,66±0,4	3,12±0,61	4,29±0,29	4,1±1,3	1,72±0,27	1,61±0,61	1,62±0,28	1,98±1,58	2,01±0,68
%	100	116,8	161	154	64,4	63,3	60,7	73,8	74,9
LCOP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
LVSWI/PAWP	2,4±0,5	2,05±0,48	2,6±0,59	2,59±0,61	0,63±0,15	0,72±0,13	1,02±0,13	0,78±0,13	0,83±0,14
%	100	85,3	106	107,3	24,4	28,9	40,7	31,7	33,7

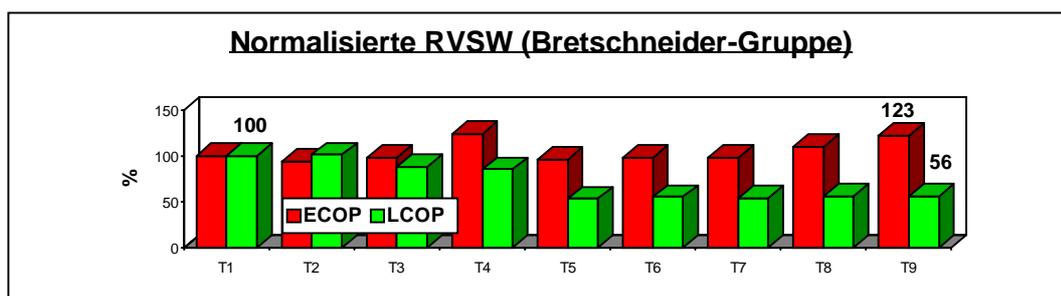
Tabelle 27: Perioperativer Verlauf der normalisierten LVSW nach Mangano in der St.Thomas-Gruppe

ECOP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
LVSWI/PAWP	2,57±0,25	2,47±0,28	2,74±0,29	3,35±0,5	2,26±0,18	2,54±0,21	2,96±0,5	3,4±0,51	3,56±0,58
%	100	96,1	106	130	87,9	98,8	115	132	138,5
LCOP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
LVSWI/PAWP	4,3±0,6	4,08±0,51	4,36±0,34	4,5±0,71	2,43±0,31	2,6±0,32	2,8±0,4	2,78±0,3	2,96±0,43
%	100	93	101,3	105	57	60,4	65	64,8	68,8

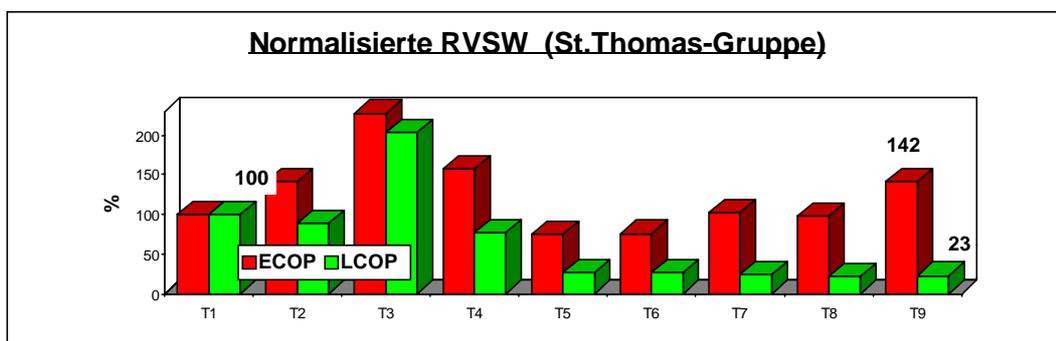
4.2.12. Die normalisierte rechtsventrikuläre Schlagarbeit nach Mangano (MARV)

Der Verlauf der Graphen in Abbildung 17a, welche die normalisierte RVSW nach Mangano für die Bretschneider-Gruppe beschreiben, zeigt eine deutlich unterschiedliche Charakteristik zwischen den beiden Untergruppen. In der ECOP-Formation werden die präoperativen Werte nach EKZ sehr schnell wieder erreicht und es kommt zu einer echten Werterhöhung bis zum Operationsende auf 123% des Kontrollwertes zum Zeitpunkt T1. Im Gegensatz dazu liegt das Niveau der prozentualen Mittelwerte von MARV für den angegebenen Parameter in der LCOP-Gruppe bei 50% zu Beginn der Reperfusion und restituiert sich zögerlich bis zum Ende der Operation (T9) auf 56%. Dieser deutliche Verlust der LCOP-Gruppe steht einem Zuwachs an normalisierter RVSW der ECOP-Gruppe gegenüber.

Abbildung 17: Perioperativer Verlauf der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)



a) Perioperativer Verlauf der prozentualen Mittelwerte bei der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit bei Patienten des Vorversuches mit ECOP/LCOP. Im LCOP-Kollektiv erfolgt eine postschämische Erholung von MALV auf 56% im ECOP-Kollektiv auf 123% des präischämischen Kontrollwertes



b) Perioperativer Verlauf der prozentualen Mittelwerte bei der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit bei Patienten des Hauptversuches mit ECOP/LCOP. Im LCOP-Kollektiv erfolgt eine postschämische Erholung von MALV auf 23% im ECOP-Kollektiv auf 142% des präischämischen Kontrollwertes

Tabelle 28: Perioperativer Verlauf der normalisierten RVSW nach Mangano in der Bretschneider-Gruppe

ECOP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
RVSWI/ZVD	1,17±0,4	1,67±0,38	2,68±1,34	1,85±0,52	0,88±0,24	0,89±0,25	1,25±0,31	1,15±0,34	1,67±0,32
%	100	142	228	157,5	74,8	75,7	102	97,8	142
LCOP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
RVSWI/ZVD	1,56±0,51	1,37±0,14	3,19±0,62	1,21±0,11	0,42±0,09	0,41±0,09	0,37±0,06	0,33±0,06	0,36±0,04
%	100	87,8	204	77,6	26,9	26,3	23,7	21,2	23

Tabelle 29: Perioperativer Verlauf der normalisierten RVSW nach Mangano in der St.Thomas-Gruppe

ECOP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
RVSWI/ZVD	0,66±0,29	0,62±0,31	0,64±0,28	0,82±0,22	0,64±0,28	0,65±0,33	0,65±0,38	0,73±0,35	0,81±0,32
%	100	93,9	98,3	124,5	97	98,8	98,5	110,2	123
LCOP	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
RVSWI/ZVD	1,13±0,21	1,15±0,34	1,01±0,19	0,96±0,31	0,59±0,18	0,62±0,24	0,61±0,22	0,64±0,2	0,64±0,16
%	100	101,3	88,5	85	52,8	54,9	54	56,6	56,6

Im Diagramm 17b stellt sich ein prozentualer Verlust an MARV zum Zeitpunkt T5 in beiden Untergruppen dar. Im weiteren Verlauf restituieren sich jedoch die Werte in der ECOP-Gruppe und erreichen zum Ende des Untersuchungszeitraumes einen deutlichen Anstieg auf 142% der präoperativen Ausgangswerte. Die Meßwerte in der LCOP-Gruppe stagnieren auf niedrigem Niveau und betragen zum Operationsende nur etwa 23% der Werte zu Beginn der Untersuchung (T1).

4.3. Perioperativer Katecholaminbedarf

Die Patienten mit frühem und spätem Laktatüberkreuzungspunkt (COP) zeigen in der postischämischen Phase einen unterschiedlichen Katecholaminbedarf. Das Indikationskriterium zu einer Katecholamintherapie während der postkardioplegischen Reperfusion ist ausschließlich der subjektive Eindruck des Chirurgen bezüglich der scheinbaren Qualität der myokardialen Kontraktilität, jedoch nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation führen gemessene Werte für den Herz-Zeit-Volumen-Index $< 2,0 \text{ l/m}^2/\text{min}$ zu einer Applikation von katecholaminergen Substanzen (Tabelle 30). So bekamen 5 von 7 Patienten des Hauptversuches mit LCOP Katecholamine, wohingegen nur 2 von 20 Patienten mit ECOP katecholaminpflichtig waren.

Tabelle 30: Gegenüberstellung des perioperativen Katecholaminbedarfs im Vor- und Hauptversuch unterschieden nach Patienten mit ECOP und LCOP

Hauptversuch (St.Thomas`-Gruppe) (n=27)	Relevante (*) Katecholamintherapie
LCOP (n=7)	n=5 (71,4%)
ECOP (n=20)	n=2 (10%)
Vorversuch (Bretschneider-Gruppe) (n=10)	
LCOP (n=3)	n=3 (100%)
ECOP (n=7)	n=1 (14,3%)

(*) Relevante Katecholamintherapie ist definiert als Applikation von kontinuierlich Dobutamin $> 3 \text{ mg/kgKG/min}$ und/oder Applikation von Suprareninboli $> 10\mu\text{g}$ oder kontinuierliche Suprareninapplikation $> 4,5 \times 10^{-5} \text{ mg/kgKG/min}$.

Im Vorversuch wurden alle Patienten mit spätem Laktatüberkreuzungspunkt (COP) katecholaminpflichtig, im Gegensatz dazu bedurfte nur ein Patient der Studienpatienten mit ECOP einer Katecholamintherapie.

5. Diskussion

5.1. Die perioperative Überwachung des metabolischen Zustandes des Myokards durch die Erfassung von Laktatkonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut

Der Stoffwechsel des Herzmuskelgewebes ist unter den physiologischen Bedingungen der Aerobiose durch einen Metabolismus der Substrate Glucose, Laktat und ungesättigter organischer Fettsäuren gekennzeichnet. Die von der Myokardzelle verstoffwechselbare Energieeinheit ATP ist das Produkt der Phosphorylierung einer Substratkette dieser Ausgangsstoffe. Ist die Bereitstellung des zur oxydativen Phosphorylierung benötigten Sauerstoffs nicht mehr gewährleistet, zum Beispiel im Falle einer chronischen Reduktion des koronaren Flusses bei CIHK oder des akuten Ereignisses des artifiziiellen Herzstillstandes während herzchirurgischer Eingriffe, ist die Effizienz dieser Substratverwertung gestört bis hin zum Erliegen des aeroben Metabolismus. Wie in Kapitel 1.2.2. dargestellt, werden bei Ischämie die von der Herzmuskelzelle gespeicherten Energiereserven in Form von ATP und CP verbraucht. Da dieser Stoffwechselschritt zeitlich limitiert ist, erfolgt schon parallel beginnend der weitere Energiegewinn durch anaeroben Stoffwechsel, indem Glucose aus den Glycogenspeichern der Myokardzelle zu Laktat abgebaut wird. Dieser Prozeß ist im Vergleich zur oxidativen Substratkettenphosphorylierung nur ca. 5-7 Prozent so effektiv. Während des artifiziiellen kardioplegischen Herzstillstandes, induziert durch kristalloide, nicht oxygenierte, kardioplegische Lösungen (Custodiol[®], Plegisol[®], Kardioplegiclösung HTP nach Bretschneider) gewährleistet diese Form der Energiebereitstellung den Strukturertalt des myokardialen Gefüges sowie basale zelluläre Funktionen.

Nicht adäquate Kardioprotektion führt zu einer Imbalance zwischen myokardialem Energiebedarf und anaerober Energiebereitstellung. Diese Situation widerspiegelt sich im Kumulieren von sauren Metaboliten vorrangig Laktat, CO₂, H⁺, PO₄³⁻ intramyokardial und zu Beginn der Reperfusion auch intrakoronarvenös durch einen Auswascheffekt. Wie Frombach et al. (31) gezeigt haben, widerspiegelt die Menge Laktat, welche im Koronarvenensinus zu Beginn der Reperfusion bestimmt werden kann nur einen Anteil der tatsächlich akkumulierenden sauren zellulären Metabolite, welche nach Beisel et al. (6) im ischämischen Myokardareal zu spezifischen Kontraktilitätsstörungen führt. Das heißt, die Produktion der Laktatmenge und der Schweregrad der Azidität sind globale Ischämieindikatoren.

Der zeitliche und apparative Aufwand zur quantitativen Laktatbestimmung hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Da neue Meßtechniken (Kapitel 3.4.2.) die Bestimmung im Vollblut ermöglichen, war die präanalytische Komponente minimal. Die

Laktatwerte stehen dem Kardiochirurgen sowie dem Anästhesisten sofort zur Verfügung, so daß der energetisch/metabolische Zustand des Myokards aktuell eingeschätzt werden kann. Die sich eröffnenden Möglichkeiten der Intervention sind sehr vielgestaltig.

Interessante Parameter sind der zu erwartende Katecholaminbedarf, sowie der zeitliche Umfang der zur Rekonsolidierung der metabolischen Prozesse (aerobe Glykolyse und Laktat- sowie Fettstoffwechsel) notwendig sein wird. Weiterführende Studien sollten die Vermutung objektivieren, daß es sinnvoller ist, den Zeitpunkt der Umkehr von negativer zu positiver Laktatextraktion abzuwarten, bevor der Entwöhnungsprozeß von der extrakorporalen Zirkulation abgeschlossen wird. Desweiteren bleibt der Sachverhalt ungeklärt, warum ein Patient in der LCOP-Gruppe, welchem St.Thomas`Hospital Kardioplegielösung zur Induktion des artifiziellen Herzstillstandes appliziert wurde, im Untersuchungszeitraum keinen Überkreuzungspunkt von arterio-koronarvenöser Laktatkonzentration zeigte.

Es sollte auch gezeigt werden, wie eine Risikostratifikation erfolgen könnte. Speziell sollte dabei der Grad der Vorschädigung des Herzens berücksichtigt werden. In der Gegenwart hat sich die Beurteilung der linksventrikulären Funktion durch die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) sowie des Linksventrikulären Enddiastolischen Druckes (LVEDP) etabliert.

Im gesamten Untersuchungskollektiv zeigte keiner der Patienten eine präischämische Laktatproduktion, was die positiven Laktatextraktionen zum Zeitpunkt T5 beweisen. Dieser Sachverhalt verdeutlicht, daß unter normoxischen Perfusionsverhältnissen Laktat vergleichbar dem Pyruvat ein geeignetes Substrat zur Energiegewinnung darstellt (52). Physiologische Laktatkonzentrationen im Koronarsinus haben per se keine negativen Effekte auf die Hämodynamik des Herzens (31). Jedoch erhöhte Laktatwerte als Folge einer Imbalance zwischen myokardialen Energiebedarf und Energiebereitstellung objektivierte Kupper et al. (57), indem er signifikante Ischämieparameter (ST-Endstrecken-Veränderungen im EKG sowie pectanginöse Symptomatik) in einem Patientengut mit Chronisch Ischämischer Herzerkrankung erfaßte (52, 19). Für andere Autoren sind koronarvenöse Laktatkonzentrationen > 2 mg/dl oder Änderungen der Laktatextraktion $> 50\%$ für eine ischämische Stoffwechsellage beweisend (52, 108). Eine weitere Möglichkeit der Einschätzung der normalen versus abnormalen Stoffwechselaktivität des Herzmuskels stellt die kontinuierliche pH-Registrierung im Koronarsinus dar. Ein dafür entwickelter ISFET-Katheter (Ion Sensitive Field Effect Transistor) wurde für vergleichende Untersuchungen bei ischämischer und normoxischer Laktatazidose von Frombach et al. (31) eingesetzt. Diese neue Meßtechnik, welche respiratorische und metabolische Azidosen sowie globale myokardiale Ischämien detektieren kann, zeigte eine gute Korrelation ($r=0,83$; $n=9$) zwischen Änderungen des koronarvenösen pH-Wertes und Laktatkonzentrationsänderungen. Synchron zur myokardialen ischämischen Azidose entäußerte sich eine signifikante Reduktion der

Kontraktilität des Myokards. Dieser Kontraktilitätsverlust bei vergleichbarem pH-Verhalten zeigt bei ischämischer Azidose, induziert durch endogene Milchsäureproduktion im Vergleich zur exogenen Laktatazidose, erzeugt durch intrakoronare Milchsäureinfusion, einen ausgeprägteren Grad der Störung.

Der intrakoronar gemessene pH-Wert widerspiegelt so nur einen Schätzwert des Schweregrades der intrazellulären Azidose während der postischämischen Reperfusion. Eine intrakoronare Flußminderung um 50 Prozent führte zu signifikanten pH-Wert-Veränderungen im Sinne einer Azidose mit folglich drastischer Kontraktilitäts-einschränkung (30, 31, 50, 60, 85, 86, 104).

Eine etablierte Methode zur Bestimmung von Parametern der metabolischen und respiratorischen Imbalance des Herzmuskels in der frühen postkardioplegischen Reperusionsphase stellt die zeitgleiche Entnahme von Blut aus dem Koronarvenensinus mittels spezieller Katheter sowie aus der Arteria radialis dar. Die so gewonnenen Aussagen zur Substratutilisation, zum Energiestoffwechsel, zum Auftreten von Ischämie markern, zum myokardialen Sauerstoffverbrauch sowie zum koronaren Auswascheffekt anaerob gebildeter Stoffwechselprodukte folgen aus dem Extraktionsverhalten, das heißt aus der arterio-koronarvenösen Differenz dieser (60, 86, 77, 108, 27).

Im Gegensatz zu dem von Gertz et al. (35) vorgestellten speziellen Koronarvenensinus-katheter nutzen wir einen herkömmlichen zentralen Venenkatheter der Firma Vycon, welcher ca. 3-4 cm tief im Koronarvenensinus plaziert wurde. Die exakte Lage wurde nicht, wie auch von einigen wissenschaftlichen Gruppen berichtet, durch radiologische Verfahren kontrolliert, sondern durch Blutgasanalysen. In Anlehnung an aktuelle Studien (3, 52) sahen wir vergleichbare Sauerstoffpartialdrucke im koronarvenösen Blut. Die Variationsbreite betrug 21-38 mmHg und bestätigte uns die Aussagen von Crone-Münzebrock et al. (19), daß eine Vermischung von rechtsatrialem mit Blut aus dem Koronarvenensinus während der Vorhofkontraktion bei einer Katheterlage tiefer als 3 cm im Gefäß keine Relevanz mehr besitzt.

Das Spektrum zur Kennzeichnung der metabolisch-energetischen Veränderungen in der Myokardzelle während der postkardioplegischen Reperfusion ist sehr breit. Der große präanalytische Aufwand, welcher zwangsläufig mit erhöhten Kosten verbunden ist, sowie das intramyokardiale Vorliegen und damit verbunden die notwendige Biopsie von Myokardgewebe limitieren das Spektrum dieser Ischämie marker deutlich für den Einsatz als bedside- Methode in der herzchirurgischen Klinik.

Ziel dieser Studien war es, dem Kardiochirurgen ein Modell zu schaffen, um metabolisch-energetische Zusammenhänge besser zu verstehen und angewandte Protektionsverfahren auf ihre Potenz untersuchen zu können.

So zeigten Kaukinen et al. (52), daß die endogenen Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin (NA) während einer ischämischen Situation vermehrt im Koronarvenensinus

nachzuweisen sind. Maximalwerte wurden bei Patienten mit perioperativem Infarkt gefunden.

Im Gegensatz zum Verhalten des Ischämie markers Laktat hat das Noradrenalin (NA) eine höhere Sensitivität, wobei in der Reperfusion sphase eine deutliche Korrelation zwischen Laktatproduktion und der Konzentration von NA besteht. Ähnliches Verhalten zeigt das Neuropeptid Y (NPY), welches als Co-Transmitter der NA-Synthese im terminalen Retikulum der Herzmuskelzelle in der frühen postischämischen Reperfusion sphase deutliche Konzentrationsanstiege zeigt. Im weiteren Verlauf erreichen die Konzentrationen wieder präoperatives Niveau. NPY als ein potenter koronarvaskulärer Konstriktor reguliert gemeinsam mit dem NA sowie Adenosin den transmuralen Blutfluß, setzt bei ausgeschöpfter Koronarreserve durch vermehrte Vasokonstriktion der epikardialen Gefäße einen nach subendokardial ausgerichteten Verteilungsschwerpunkt (29, 37).

Die anaerobe Verfügbarkeit von ATP im hypoxischen Herzmuskel ist für die postischämische Wiederbelebung bedeutungsvoll (115). Obgleich die durch das Fehlen von Sauerstoff gekennzeichnete anaerobe Energieproduktion im Myokard um den Faktor 10 gesteigert werden kann, ist zur Erlangung der vollständigen kontraktilen Ventrikelfunktion der ATP-Gewinn aus der anaeroben Glykolyse nicht ausreichend. Ziele einer kardioplegischen Methode sollten neben dem Erhalt der zellulären Integrität auch der Schutz der in der Herzmuskelzelle in Form von ATP und CP gespeicherten Energiereserven während des kardioplegischen Stillstandes sein. Die maßgebliche Möglichkeit zur Verlängerung der Ischämietoleranz besteht darin, den Hauptkonsumenten (das kontraktile System) dieser energiereichen Phosphate mit Hilfe kardioprotektiver Verfahren durch artifiziellen Herzstillstand während kardiochirurgischer Eingriffe vollständig und schnell zu inhibieren. Die so geschützten Energieträger kommen unmittelbar zu Beginn der Reperfusion sphase zum tragen, da das ohne Last schlagende Herz trotz Unterstützung durch die Herz-Lungen-Maschine einer hypoxischen Situation unterliegt und somit die anaerobe Glykolyse der energetisch günstigeren myokardialen Glykogenreserven (und nicht vorrangig freier Glukose) der Energiegewinnung und bereitstellung dienen. Demzufolge steigt die myokardiale Laktatproduktion als Folge des anaeroben Stoffwechsels sowie eines Auswaschungseffektes der in der Aortenabklemmzeit aufgestauten Metabolite. Je ungünstiger sich die periischämische Konservierung der Energieressourcen gestaltet, um so höher ist das Maß der Laktatkonzentration im Koronarvenensinus in der Reoxygenierungsphase.

Die ATP-Spaltprodukte ADP, AMP, Adenosin, sowie das Inosin als Hauptmetabolit und dessen weitere anaerobe Stoffwechselstufen Hypoxanthin und Xanthin kumulieren im Blut des Koronarvenensinus bis sie als Enprodukt des Purinstoffwechsels als Harnsäure mit dem Urin ausgeschieden werden. Auch sind erhöhte koronarvenöse Konzentrationen

von anorganischem Phosphat Ausdruck des hypoxischen Stoffwechsels der energiereichen Phosphate CP und ATP. Mit fortschreitender Reperfusion konsolidiert sich der ATP-Status der Herzmuskelzelle.

Ein weiterer Grund für das Entstehen von Reperfusionsschäden liegt im Auftreten der durch Sauerstoff vermittelten freien Radikale in der frühen Phase der Reoxygenierung. Die Folgen sind gleichermaßen Kontraktilitätsverluste des Herzmuskels durch histochemische Veränderungen. Im nicht ischämischen Myokard gibt es eine Homöostase zwischen dem Entstehen von Freien Sauerstoffradikalen und endogenen freien Radikalfängern (Katalase, Glutathionperoxidase), welche in den Erythrozyten lokalisiert sind. Das beschriebene Aufstauen von anaeroben metabolischen Spaltprodukten der energiereichen Phosphate, besonders des Hypoxanthins, führen bei gleichzeitiger Erhöhung der zytosolischen Kalziumionenkonzentration zur Konversion der Xanthindehydrogenase hin zur Oxidase, welche die Reaktion zur Entstehung von Superoxidionen bzw. der Hydroxylionenformation katalysiert. Diese freien Radikale führen durch Ruptur der Phospholipid-Bilayer der Myokardzelle sowie bestimmter DNS-Strukturen, durch Aktivierung der neutrophilen Granulozyten sowie die Dissoziation von Elektronen in der mitochondrialen Atmungskette zur Zerstörung der Herzmuskelzelle, wenn vorher keine Umwandlung in die ungefährlichen Endprodukte Wasser und Sauerstoff im erythrozytären Glutathionredoxkreislauf oder durch endogene Katalase erfolgt. Somit gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen prolongiertem Auftreten von freien Radikalen und ultrastruktureller Schädigung des Myokardgewebes mit der Folge der verzögerten Wiedererlangung der vollen kontraktilen Funktion (47). Julia et al. (46) haben gezeigt, daß dieser Schädigungszirkel am besten durch die Anwendung von kristalloiden Kardioplegielösungen, welche mit freien Radikalfängern (Superoxid Dismutase, Katalase) versetzt wurden, unterbrochen werden kann. Ähnliche Erfolge wurden durch die Formen der Blutkardioplegie mit ihren endogenen Redoxsystemen erzielt (46,47). Desweiteren wird eine Verbesserung des mechanischen und biochemischen Status des Myokards der antioxidanten Wirkung des Allopurinols durch Blockade der Xanthinoxidase zugesprochen (14).

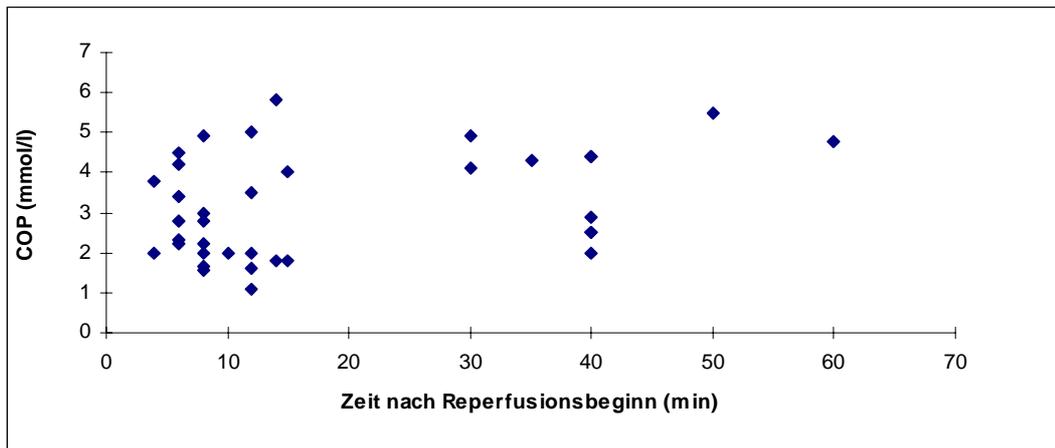
Ein direkter Zusammenhang zwischen verlängertem Nachweis freier Radikale und dem Laktatkonsumtions- / -produktionsverhalten konnte in den vorliegenden Studien nicht gezeigt werden. Dies sollte sicher in weiterführenden Projekten untersucht werden. Auch zeigte Kaukinen et al. (52) keine Korrelation von Laktatproduktion und der Akkumulation der Zwischenprodukte des „ATP-Breakdown“ der hypoxischen Herzmuskelzelle.

Jedoch das Wissen um die vorhandene große Sensitivität der Katecholamine bei der Widerspiegelung von hämodynamischen und metabolischen Situationen während kardiochirurgischer Eingriffe verbunden mit der in einigen Studien gezeigten guten Korrelation ($p < 0,05$) der Freisetzung von Noradrenalin und von Laktat im Koronarvenensinus zeigen,

daß die Bestimmung von arterio-koronarvenösen Konzentrationsdifferenzen des Laktats ein sinnvoller, leicht zu bestimmender Ischämie marker ist.

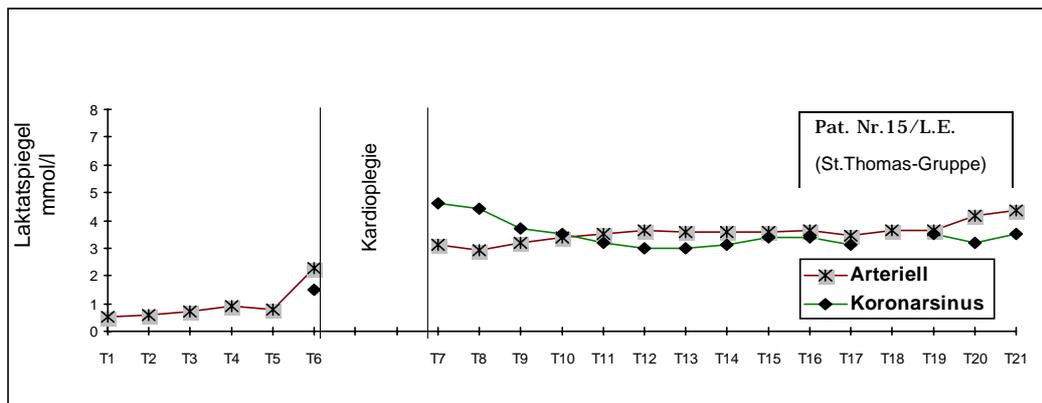
Wie Wollert et al. (110) sahen wir im Gesamtkollektiv bezüglich der Laktatextraktion ein ähnlich typisches Verhalten.

Abbildung 18: Darstellung der Laktatüberkreuzungspunkte in Abhängigkeit von der postkardioplegischen Reperfusionzeit (Zeitpunkt Null entspricht der Aufgabe der Aortenabklemmung) im Gesamtstudienkollektiv (n=37)



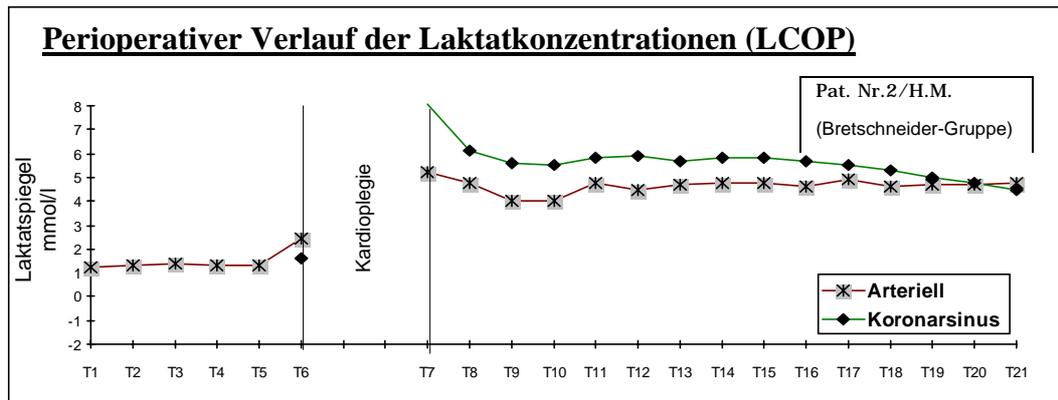
Es gab Patienten (ECOP-Gruppe), welche unabhängig von Alter, Geschlecht und Dauer der Aortenabklemmzeit sehr früh positive Extraktionen von Laktat aus dem Koronarvenensinus als Ausdruck der Wiedererlangung der aeroben Stoffwechsellage zeigten.

Abbildung 19: Darstellung des perioperativen Verlaufes der Laktatkonzentrationswerte im arteriellen und koronarvenösen Blut bei einem Patienten mit sehr frühem Überkreuzungspunkt (ECOP)



Jene Patienten (Abbildung 19), welche persistierend hohe koronarvenöse Laktatwertkonzentrationen während der RPT und somit ein spätes Kreuzen der Konzentrationswerte im Koronarvenensinus unter die arteriellen Werte aufwiesen, ordneten wir der LCOP-Gruppe zu.

Abbildung 20: Darstellung des perioperativen Verlaufes der Laktatkonzentrationswerte im arteriellen und koronarvenösen Blut bei einem Patienten mit sehr spätem Überkreuzungspunkt (LCOP)



In beiden Studienkollektiven zeigten die der LCOP-Gruppe zugehörigen Patienten einen erhöhten Bedarf an Katecholaminen. Dies wurde als Folge der verzögerten Rekonsolidierung der energetisch/metabolischen Situation des Myokards aufgefaßt. In diesem Patientenkollektiv erwiesen sich auch deutliche hämodynamische Defizite. Der Umstand, daß sich im Vorversuch die prozentuale Verteilung von ECOP/LCOP (3:7) in der Bretschneider-Gruppe sowie im Hauptversuch die Verteilung ECOP/LCOP (7:20) in der St.Thomas-Gruppe gestalteten, demonstriert die vergleichbare kardioprotektive Potenz beider Verfahren. Weiterführende randomisierte Studien sollten einen Vergleich zur retrograden Kardioplegie bzw. Blutkardioplegie antreten.

5.2. Betrachtungen zur perioperativen Hämodynamik und prognostische Relevanz

Während kardiochirurgischer Eingriffe unter Nutzung der Herz-Lungen-Maschine beobachtet man unmittelbar im Operationssaal eine deutliche postischämische Reduktion der kontraktiven Funktion des Herzmuskels. Beim herzgesunden Erwachsenen beträgt die Herzauswurfleistung bei normal tonisierter Gefäßperipherie ca. 2,5-3,5 l/min/m². Diese kann im Rahmen eines Infarktgeschehens oder einer ischämischen Situation unter ein kritisches Niveau (2,0 l/min/m²) absinken. Wenn gleichzeitig ein Anstieg des pulmonalvaskulären Verschlussdruckes über 18 mmHg zu verzeichnen ist und der Herzindex nicht durch Applikation von Dobutamin in der Dosierung von 3 mg/kgKG/min oder durch Gaben von Äquivalenzdosierungen anderer positiv inotroper Medikamente über dieses kritische Niveau zu steigern ist, spricht man vom kardialen Pumpversagen (low cardiac output - LCO) (26).

In unserem Patientenkollektiv wurden laut Studienprotokoll Infarktereignisse ausgeschlossen. Keiner der Probanden entwickelte signifikante Enzymkonstellationen im

Sinne eines Myokardinfarktes bzw. zeigte entsprechende Veränderungen in den ST-Segmenten der postoperativ aufgezeichneten Elektrokardiogramme. Weitere in der aktuellen Literatur angegebene Gründe für das Auftreten eines LCO, z.B. ein inadäquates Operationsergebnis, Perikardtamponaden, unbeherrschbare atriale oder ventrikuläre Arrhythmien können ausgeschlossen werden.

Die postischämischen Kontraktilitätsverluste, welche sich in Form von Defiziten der Schlagvolumina, der Herzzeitvolumina, der LVSWI sowie RVSWI erfassen ließen, können also auf unterschiedliche ischämische Schädigungen des Myokards während des Herzstillstandes oder in der frühen postkardioplegischen Reperfusion zurückgeführt werden.

Diese postoperative Funktionseinschränkung des Myokards restituiert sich in den ersten sechs postoperativen Stunden deutlich und verbessert sich noch stetig in den ersten zwei bis drei postoperativen Tagen.

Entwickelt sich jedoch in der sensiblen, vulnerablen Phase zu Beginn der Reperfusion ein sogenanntes myokardiales Versagen als Folge einer inadäquaten postischämischen Reperfusion (koronarer Blutfluß) und der sich somit insuffizient restituierenden Herzarbeit, ist eine Spontanremission eher die Seltenheit und eine aggressive Intervention indiziert. Im Operationssaal kann der erneute Anschluß an die HLM den Schädigungszirkel durchbrechen. Weitere Formen sind Vorlasterhöhung (Volumengabe) bei gleichzeitiger Reduktion der Nachlast (Applikation von Nitroäquivalenten), Frequenzerhöhung (atriale, ventrikuläre oder sequentielle Herzschrittmachertherapie), Applikation von Katecholaminen oder Phosphodiesterase-Hemmern (114). Führen diese Maßnahmen nicht zum Erfolg, kann eine Senkung der Nachlast und eine Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung durch diastolische Augmentation von koronarem und systemischem Blutfluß mit Hilfe einer Intraaortalen Gegenpulsationspumpe (IABP) erreicht werden. Weitere mögliche Verfahren der apparativen kardialen Unterstützung bestehen in der Anwendung von rechts- bzw. linksventrikulären Pumpsystemen (im englischen Sprachraum als assist devices bezeichnet) oder alternativ der Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenation (ECMO). Der Einsatz dieser Systeme sollte jedoch im Rahmen eines Indikationskomplexes, bestehend aus moralischen, ethischen, finanziellen und politisch-philosophischen Gesichtspunkten, genau überdacht sein. In aktuellen Schriften beschreiben einige Autoren entscheidende Steigerungen der kardialen Auswurfleistung durch Entwöhnung vom Respirator bzw. bei Spontanatmung (110, 65).

Wir haben in dieser Studie ähnliche Beobachtungen machen können.

Kirklin et al. (53) beschreiben in ihren Arbeiten positive Korrelationen zwischen postoperativer Herzauswurfleistung und Alter der Patienten, Art des Vitiums, funktionellem Zustand des Myokards (NYHA), Dauer und Art der Durchführung der

extrakorporalen Zirkulation sowie Dauer der Ischämiezeit. In unserem ausgewählten Patientengut der überwiegenden Schweregrade NYHA III und IV sahen wir keine diesbezüglichen Zusammenhänge. Dies läßt sich wahrscheinlich auf die nicht exakte Homogenität des Patientenkollektivs und auf nicht ausreichende Fallzahlen zurückführen. Zur Charakterisierung der spezifischen, kontraktiven links- bzw. rechtsventrikulären Dysfunktion während der postischämischen Reperfusion nutzten wir die von Mangano et al. (65) beschriebenen Parameter der normalisierten linksventrikulären und rechtsventrikulären Schlagarbeit. Da die Parameter Herzindex und Schlagvolumen, welche in unserer Studie signifikante prä- und postoperative Unterschiede zeigten, zwar die Inotropie und Nachlasteffekte der mechanischen Ventrikelfunktion widerspiegeln, jedoch zwei weitere wichtige Determinanten (Volumentransport, Druckaufbau) unberücksichtigt bleiben, werden die Parameter LVSWI und RVSWI dem Sachverhalt besser gerecht. Die unabhängige, variable Größe der jeweiligen Ventrikelfunktion stellen die Füllungsdrücke (ZVD, Wedge) dar. Sie repräsentieren einen Schätzwert des tatsächlichen links- bzw. rechtsventrikulären Füllungsvolumens. Mangano et al. versucht mit der Verknüpfung von Schlagarbeit (Inotropie, Nachlast) und Füllungszustand (Vorlast) den tatsächlichen Grad der postischämischen rechts- und linkskardialen Ventrikeldysfunktion zu beschreiben. Die so gefundenen und im Kapitel 3.3.1. definierten Parameter zur Kennzeichnung der normalisierten biventrikulären Schlagarbeit zeigen unserer Meinung nach eine eindrucksvolle Charakteristik (65). Wir knüpfen somit an die Aussagen der aktuellen Literatur an, daß diese Art der Typisierung der rechts- und linksventrikulären postkardioplegischen Dysfunktion dem tatsächlichen Sachverhalt sehr nahe kommt.

Die in Anlehnung an die biologische Halbwertszeit des Laktates (15 Minuten) willkürlich getroffene Unterscheidung in Patientengruppen, welche einen frühen bzw. späten Überkreuzungspunkt von Laktatproduktion zur -konsumtion haben (ECOP vs. LCOP), führte in überzeugender Weise auch zu unterschiedlichen Restitutionsverhalten der postischämischen Ventrikelfunktion. Dies äußert sich darin, daß die im Kontrollkollektiv und in der verum-Gruppe entsprechend ihrer perioperativen Laktatkinetik erfaßte normalisierte Schlagarbeit vergleichbare perioperative Verläufe dieses Parameters zeigte.

Detailliert bedeutet dies für die normalisierte linksventrikuläre Schlagarbeit im St. Thomas-Kollektiv, daß die präischämische Ausgangssituation beider Untergruppen (LCOP/ECOP) vergleichbar und konstant ist, sich jedoch zu Beginn der Reperfusion eine deutliche Reduktion dieses Parameters erfassen läßt. Das Kontraktionsverhalten der ECOP-Gruppe erholt sich rasch, erreicht zum Zeitpunkt T7 100% und am Ende des Beobachtungszeitraumes 138% der Werte zu Beginn der Untersuchungen. Im Gegensatz dazu erholt sich die Ventrikelfunktion der LCOP-Gruppe zögerlich. So betragen die Werte

für die normalisierte linksventrikuläre Schlagarbeit zum Zeitpunkt T9 nur 69% der präischämischen Situation. Es läßt sich vermuten, daß persistierend hohe Laktatspiegel im Koronarvenensinus (Laktatproduktion) als Ausdruck der prolongierten ischämischen Stoffwechselsituation ein verzögertes Restitutionsverhalten der während der CCT aufgetretenen Kontraktionsverluste des Myokardgewebes bedingen. Die vergleichbaren prozentualen Werte in der LCOP-Gruppe zu den Zeitpunkten T4 und T9 (>100%) verdeutlichen eine wahrscheinlich vermehrte stressbedingte Freisetzung endogener Katecholamine. Diese postischämisch freigesetzten endogenen Katecholamine stimulieren in der ECOP-Gruppe einen deutlich besser restituierten linken Ventrikel, so daß im Gegensatz zur LCOP-Gruppe zu einem früheren Zeitpunkt das präischämische Niveau erreicht wird. Weitere Studien sollten diese Hypothese bearbeiten.

Das Kontrollkollektiv der Bretschneider-Gruppe zeigt für den perioperativen Verlauf der normalisierten Linksventrikulären Schlagarbeit prinzipiell ähnliches Verhalten wie in der verum-Gruppe. Auffällig ist jedoch, daß in diesem Patientenkollektiv unabhängig von der Zugehörigkeit zu den ECOP/LCOP-Untergruppen keiner der Probanden im Untersuchungszeitraum das präoperative myokardiale Kontraktionsvermögen erreicht. Jedoch läßt sich ein Zusammenhang zwischen postischämischer myokardialer Lactatproduktion und anhaltender linksventrikulärer Dysfunktion vermuten. Die geringe Anzahl der Patienten in der Kontrollgruppe (n=10) läßt keinen statistischen Vergleich der Bretschneider- und St.Thomas-Gruppe zu. Jedoch birgt die Methodik dieser Studie die Möglichkeit in sich, einen qualitativen Vergleich verschiedener kardioplegischer Konzepte antreten zu können. Unabdingbar ist es jedoch, diese Gegenüberstellung in einer Studie mit prospektivem, randomisiertem Design zu vollführen.

Zur Beurteilung der postkardioplegischen Dysfunktion des rechten Ventrikels benutzen wir ebenfalls den Parameter normalisierte Schlagarbeit. Im St.Thomas-Kollektiv zeigten beide Untergruppen (ECOP, LCOP) präischämisch deutliche Anstiege dieses Parameters bis zum Zeitpunkt T4. Dieser Sachverhalt läßt vordergründig auf ein vermehrtes Volumenangebot einhergehend mit F. Starling-Effekten sowie auf vermehrte Ausschüttung endogener Katecholamine schließen. In der postischämischen Erholungsphase zeigt die rechtskardiale Ventrikelfunktion ein ähnliches Bild wie die sich restituierende normalisierte linksventrikuläre Schlagarbeit. Während die ECOP-Gruppe zum Ende des Beobachtungszeitraumes für diesen Parameter 142 % der Ausgangswerte erreicht, verlaufen die Werte in der LCOP-Gruppe konstant auf niedrigem Niveau und betragen zum Zeitpunkt T9 23% der Ausgangswerte. Auch das Kontrollkollektiv (Bretschneider-Gruppe) belegt uns diesen perioperativen Trend der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano.

5.3. Schlußfolgerungen

Es läßt sich vermuten, daß eine prolongierte metabolische Imbalance im myokardialen Stoffwechsel in der vulnerablen Phase der frühen Reperfusion zwangsläufig zu veränderten hämodynamischen Konstellationen frühpostoperativ führen kann. Dieses metabolische Monitoring zeigt folglich zu einem sehr frühen Zeitpunkt eventuell zu erwartende schwerwiegende Funktionsdefizite des Myokards an. Es bleibt jedoch ungeklärt, welche Absolutwerte des Lactatspiegels im Koronarvenensinus während der Reperfusion zwangsläufig zu einem Pumpversagen führen. In dieser Studie konnten leider auch keine statistischen Aussagen zu den unterschiedlichen Kardioplegiekonzepten getroffen werden. Vielmehr waren Trends zu erkennen, deren statistische Aussagekraft in weiteren Studien gezeigt werden muß. Desweiteren bleibt ungeklärt, ob eine bezüglich Dauer und Qualität an die metabolische Situation adaptierte postkardioplegische Reperfusion dem Patienten einen Nutzen bringen kann.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt, daß die perioperative Laktatkinetik im koronarvenösen und arteriellen Blut signifikant unterschiedlich ist (Kapitel 4).

Desweiteren kann demonstriert werden, daß unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation vor der Kardioplegie myokardial Laktat metabolisiert und postkardioplegisch produziert bzw. myokardial ausgewaschen wird. Dieser Sachverhalt, daß im Vergleich zu arteriell gemessenen Werten im Koronarblut signifikant höhere postischämische Laktatkonzentrationen zu verzeichnen sind, widerspiegelt eine metabolische Imbalance des myokardialen Stoffwechsels während der vulnerablen Phase der frühen Reperfusion. Im Gegensatz dazu repräsentieren positive Laktatextraktionen (Kapitel 4.1.) eine metabolische Restitution und somit eine suffiziente aerobe Glykolyse bzw. Substratutilisation von Laktat.

Im zeitlichen Verlauf der postischämischen Reperfusion gibt es eine Patientengruppe, in welcher sehr früh (< 15Minuten) die Laktatkonzentrationswerte im arteriellen Blut von denen im Koronarvenensinus unterschritten werden. Wir bezeichnen wie Wollert et al. (110, 111) diese Patienten als ECOP (early cross over point) – Gruppe. Eine weitere kleinere Patientengruppe erreicht diesen Überkreuzungspunkt zu einem deutlich späteren Zeitpunkt der Reperfusion (mittlere COT = $29,5 \pm 10,9$ Minuten). Diese Patienten repräsentieren somit eine verlangsamte Restitution ihrer aeroben Glycolyse bzw. Laktatutilisation und somit eine verspätete Normalisierung des myokardialen Stoffwechsels.

Das zweite Hauptziel, der Vergleich der beiden Kardioplegiekonzepte (St.Thomas`Hospital- versus modifizierte Bretschneider-Kardioplegie), kann nur teilweise erfüllt werden. Es zeigen sich vergleichbare Relationen zwischen Patienten mit ECOP und LCOP in beiden Studienkollektiven (Kapitel 4.1.), jedoch statistische Unterschiede lassen sich mit dem gewählten Studiendesign nicht darstellen. Auch das erweiterte hämodynamische Monitoring mittels Swan Ganz Katheter zeigt zwischen beiden Studienkollektiven keine signifikanten Unterschiede. Dies könnte die Schlußfolgerung zulassen, daß unser Modell nicht geeignet ist, die kardioprotektive Potenz beider Kardioplegieformen zu vergleichen oder daß es keine Unterschiede gibt bzw. daß das kleine Patientenkollektiv (n=37) nur eingeschränkte statistische Aussagen zuläßt. Trotzdem zeigt sich gerade für den Parameter der normalisierten Schlagarbeit nach Mangano (65) ein deutliches Trend-Verhalten. Die Patientengruppe mit ECOP des Hauptstudienkollektives (St.Thomas-Gruppe) unterscheidet sich bezüglich der postischämischen normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit mit 138% der Ausgangssituation deutlich von den Werten der Patienten des Vorversuches mit 74,9% der Ausgangssituation (Kapitel 4.2.). Ein vergleichbar unterschiedliches Muster zeigt sich für die postischämische normalisierte rechtsventrikuläre Schlagarbeit (142% vs 123%).

Für die Patienten mit spätem Laktatüberkreuzungspunkt (LCOP) jedoch zeigen sich sowohl im Haupt- und Nebenversuch deutlich postischämisch reduzierte Werte der links- und rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano.

Der Zusammenhang zwischen prolongiert erhöhten Laktatkonzentrationen im Koronarvenensinus (negative LE) und einem kontraktilem postischämischen Defizit kann gezeigt werden. So erfüllen 100% der Patienten mit LCOP in der Bretschneider-Gruppe und 71,4% der Patienten mit LCOP des Hauptversuches die Kriterien des low cardiac output Syndroms (Kapitel 4.2.). Diese Patienten zeigen entsprechende Herz-Zeit-Volumen-Indices (Kapitel 4.2.) und/oder eine entsprechende relevante Katecholamintherapie. Demzufolge kann eine eventuell notwendige Therapiekonzeption (Gabe von positiv inotropen Substanzen) schon bei persistierend hohen Laktatkonzentrationen im Koronarvenensinus vermutet werden. Gleichmaßen ist es möglich, die postischämische Perfusion an den Patienten adaptiert zu gestalten. In weiterführenden Studien muß jedoch noch gezeigt werden, ob die postischämische Hämodynamik abhängig vom Erreichen des COP bei Beendigung der extrakorporalen Zirkulation ist.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam J:
Einführung in die Biostatistik, Reaktionskinetik und EDV. 1. Aufl. Verl. Volk u. Gesundheit, Berlin, 1972
2. Apstein CS, Deckelbaum L, Müller M,...:
Graded global ischemia and reperfusion. Cardiac function and lactate metabolism. *Circulation* 55 (1977) 864-871
3. Apstein CS, Eberli FR:
Critical role of energy supply and glycolysis during short-term hibernation. *Basic Res Cardiol* 40 (1995) 2-4
4. Aubry P, Haddad A, Akesbi A:
Myocardial metabolism in angina with angiographically normal coronary arteries. *Arch Mal Coeur Vaiss* 80 (1987) 36-43
5. Bardenheuer HJ, Fabry A, Hofling B,...:
Adenosine: a sensitive marker of myocardial ischemia in man. *Cardiovasc Res* 28 (1994) 656-662
6. Beisel B:
Hämodynamische und metabolische Untersuchungen bei Patienten mit einer Hauptstammstenose der linken Herzkranzarterie. Hamburg, Univ., Diss., 335 Seiten, 1980
7. Bersin RM, Wolfe C, Kwasman M,...:
Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloracetate. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994) 1617-1624
8. Boehm DH, Human PA, von Opperl UO,...:
Adenosine cardioplegia: reducing reperfusion injury of the ischemic myocardium? *Eur J Cardiothorac Surg* 5 (1991) 542-545
9. Bretschneider HJ:
Organübergreifende Prinzipien zur Verlängerung der Ischämietoleranz. In: *Jahrbuch 1991 der Deutschen Akademie der Naturforscher. Leopoldina, Halle (Saale), 1992, S. 161-174*
10. Bretschneider HJ:
Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 30 (1964)
11. Bretschneider HJ:
Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 28 (1980) 295-302
12. Brinkmann G, Burkhart C, Clausen M,...:
Die Wirkung der Kardioplegielösungen nach Belzer und Bretschneider auf den myokardialen Energiestoffwechsel. *Z Kardiol* 81 (1992) 339-344
13. Carrier M, Tourigny A, Thoribe N,...:
Effects of cold and warm blood cardioplegia assessed by myocardial pH and release of metabolic markers. *Ann Thorac Surg* 58 (1994) 764-76

14. Castelli P, Condemi AM, Brambillasca C,...:
Improvement of cardiac function by allopurinol in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 25 (1995) 119-125
15. Chambers DJ, Kosker S, Takahashi A,...:
Comparison of standard (non-oxygenated) vs. oxygenated St. Thomas`Hospital cardioplegic solution No. 2 (Plegisol). *Eur J Cardiothorac Surg* 4 (1990) 549-555
16. Chong YS, Cottier DS, Gavin JB:
Myocardial protection during prolonged ischemic cardiac arrest: experimental evaluation of three crystalloid solutions. *J Cardiovasc Surg* 35 (1994) 35-44
17. Cobbe SM, Poole-Wilson PA:
The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 12 (1980) 745-760
18. Cobbe SM, Poole-Wilson PA:
Continuous coronary sinus and arterial pH monitoring during pacing-induced ischemia in coronary artery disease. *Br Heart J* 47 (1982) 369-376
19. Crone-Münzebrock W, Kupper W, Darup J,...:
Vergleichende Untersuchungen der Myokardszintigraphie des myokardialen Stoffwechsels und der Koronarsinusflußmessung vor und nach aortokoronarem Bypass. *Z Kardiologie* 71 (1982) 87-92
20. Crooke GA, Harris LJ, Grossi EA,...:
Biventricular distribution of cold blood cardioplegic solution administered by different retrograde techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102 (1991) 631-638
21. Das DK, Engelmann RM, Rousou JH:
Aerobic vs. anaerobic metabolism during ischemia in heart muscle. *Ann Chir Gynaecol* 76 (1987) 68-76
22. Drake AJ, Haines JR, Noble MM:
Preferential uptake of lactate in the normal myocardium in dogs. *Cardiovasc Res* 14 (1980) 65-72
23. Drewnowska K, Clemo HF, Baumgarten CM:
Prevention of myocardial intracellular edema induced by St. Thomas`Hospital cardioplegic solution. *J Mol Cell Cardiol* 23 (1991) 1215-1221
24. Dyszkiewicz W, Minten J, Flameng W:
Long-term preservation of donor hearts: the effect of intra- and extracellulartype of cardioplegic solutions on myocardial high energy phosphat content. *Mater Med Pol* 22 (1990) 147-152
25. Elia S, Liu P, Hilgenberg A,...:
Coronary heamodynamics and myocardial metabolism during weaning from mechanical ventilation in cardiac surgical patients. *Can J Anaesth* 38 (1991) 564-571

26. Engelmann RM, Rousou JH, Lemeshow S,...:
The metabolic consequences of blood and crystalloid cardioplegia. *Circulation* 64 (1981) 67-74
27. Ferrari R, Agnoletti G:
Atrial natriuretic peptide: its mechanism of release from the atrium. *Internat J Cardiol* 24 (1989) 137-149
28. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K,...:
Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *New Engl J Med* 295 (1977) 1412-1422
29. Franco-Cereceda A, Owall A, Settergren G,...:
Release of neuropeptid Y and noradrenalin from human heart after aortic occlusion during coronary artery surgery. *Cardiovasc Res* 24 (1990) 242-246
30. Fremes SE, Weisel RD, Mickle DAA,...:
Myocardial metabolism and ventricular function following cold potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89 (1985) 531-546
31. Frombach R, Reil GH, Hiltermann G,...:
Kontinuierliche pH-Registrierung im Koronarsinus in vivo bei ischaemischer und normoxischer Laktatazidose mittels eines ISFET-Katheters. *Z Kardiol* 78 (1989) 253-261
32. Gallandat-Huet RC, Karliczek GF, van-der-Heide JN,...:
Clinical effect of Bretschneider-HTK and St. Thomas cardioplegia on hemodynamic performance after bypass measured using an automatic datalogging database system. *Thorac Cardiovasc Surg* 36 (1988) 151-156
33. Ganz W, Tamura K, Marcus HS,...:
Measurement of coronary sinus blood flow by continous thermodilution in man. *Circulation* 63 (1981) 181-195
34. Gebhard MM, Preuße CJ, Schnabel PA,...:
Different effects of cardioplegic solution HTK during Single or intermittent administration. *Thorac Cardiovasc Surg* 32 (1984) 271-276
35. Gertz EW, Wisneski JA, Neese R,...:
Myocardial lactate metabolism: evidence of lactate release during net chemical extraction in man. *Circulation* 63 (1981) 1273-1279
36. Gross GJ:
ATP-sensitive potassium channels and myocardial preconditioning. *Basic Res Cardiol* 90 (1995) 85-88
37. Gutterman DD, Morgan DA:
Transmural regulation of myocardial perfusion by neuropeptide Y. *Basic Res Cardiol* 90 (1995) 348-355
38. Hagl S, Neuhaus KL, Hinglais JR,...:
Der Einfluß des koronaren Perfusionsdruckes auf die Druck-Volumenbeziehung und die Kontraktivität des linken Ventrikels. *Thoraxchirurgie* 22 (1974) 300-310

39. Haneda T, Ichihara K, Abiko Y,...:
Release of adenosin and lactate from human hearts during atrial pacing in patients with ischemic heart disease Clin Cardiol 12 (1989) 76-82
40. Heusch G, Schulz R:
Hibernating myocardium: a review. JMCDA 28 (1996) 2359-72
41. Hilton JD, Weisel RD, Baird RJ,...:
The hemodynamic and metabolic response to pacing after aortocoronary bypass. Circulation 64 (1981) 48-53
42. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD,...:
Simultaneous arteriell and coronary sinus cardioplegic perfusion: an experimental and clinical study. Thorac Cardiovasc Surg 42 (1994) 141-147
43. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD,...:
The safety of simultaneous arterial and coronar sinus perfusion: experimental background and initial clinical results. J Card Surg 9 (1994) 15-25
44. Ina H, Yasuda I:
Comparison of myocardial protective effects between GIK solution and St. Thomas solution by use of canine isolated heart-lung preparation. Nippon-Kyobu-Geka-Gakkai-Zasshi 37 (1989) 2318-2327
45. Isomura T, Hisatomi K, Sato T,...:
Interuped warm blood cardioplegia for coronary artery bypass grafting. Eur J Cardio-thorac Surg 9 (1995) 133-138
46. Julia PL, Buckberg GD, Acar C:
Studies of controlled reperfusion after ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg 101 (1991) 303-313
47. Jurmann MJ, Schaefer HJ, Dammenhein L,...:
Oxygen-derived free radical scavengers amelioration of reperfusion damage in heart transplantation. J thorac Cardiovasc Surg 95 (1988) 368-377
48. Kaijser L, Berglund B:
Myocardial lactate extraction and release at rest and during heavy exercise in healthy men. Acta Physiol Scand 144 (1992) 39-45
49. Kaijser L, Grubbstrom J, Berglund B:
Coronary Circulation in acute hypoxia. Clin Physiol 10 (1990) 259-263
50. Kaijser MD, Jansson E, Schmidt W,...:
Myocardial energy depletion during profound hypothermic cardioplegia for cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 90 (1985) 896-900
51. Katz AM, Hecht HH:
The early „pump“ failure of the ischemic heart. Am J Med 47 (1969) 497-502
52. Kaukinen S, Metsa-Ketela T, Kaukinen L,...:
Biochemical indicators of myocardial ischaemia during coronary artery bypass grafting. Scand J Thorac. Cardiovasc Surg 24 (1990) 71-73

53. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG:
Cardiac Surgery. 2. Aufl. Churchill Livingstone, New Yorck, Edinburgh, London, 1993
54. Konduri GG:
Systemic and myocardial effects of ATP and adenosine during hypoxic pulmonary hypertension in lambs. *Pediatr Res* 36 (1994) 41-48
55. Krasnow W, Gorlin R:
Myocardial lactate metabolism in coronary insufficiency. *Ann Intern Med* 59 (1983) 781-789
56. Krohn E, Stinner B, Fleckenstein M,...:
The cardioplegic solution HTK: effects on membrane potential, intracellular K⁺ and Na⁺ activities in sheep cardiac Purkinje fibres. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 415 (1989) 269-275
57. Kupper W, Bleifield W:
Regionale und globale Koronarflußmessungen mit dem kontinuierlichen Thermodilutionsverfahren. *Z Kardiol* 68 (1979) 740-747
58. Landymore RW, Marble AE, Eng P,...:
Myocardial oxygen consumption and lactate production during antegrade warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 6 (1992) 372-73
59. Ledingham SJ, Braimbridge MV, Hearse DJ:
The St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. A comparison of the efficacy of two formulations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93 (1987) 240-246
60. Lewandowski ED, Damico LA, White LT,...:
Cardiac responses to induced lactat oxidation: NMR analysis of metabolic equilibria. *The american physiological society* (1995)160-167
61. Lichtenstein SV, Abel JG, Slutsky AS,...:
Warm retrograde blood cardioplegia. Protection of the right ventricle in mitral valve operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 104 (1992) 374-380
62. Lindberg H, Ovrum E, Holen EA,...:
Colloid versus crystalloid cardioplegia. A prospective, randomized clinical study. *Scan J Thorac Cardiovasc Surg* 23 (1989) 127-133
63. Lochner A, Lloyd L, Brits W,...:
Oxygenation of cardioplegic solutions: a note of caution. *Ann Thorac Surg* 51 (1991) 777-787
64. Lust RM, Beggerly CE, Morrison RF,...:
Improvement protection of chronically inflow-limited myocardium with retrograde coronary sinus cardioplegia. *Circulation* 78 (1988) 217-223
65. Mangano DT:
Biventricular function after myocardial revascularisation in humans: deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 62 (1985) 571-577

66. McLaughlin DP, Beller GA, Linden J,...:
Hemodynamic and metabolic correlates of dipyridamole-induced myocardial thallium-201 perfusion abnormalities in multivessel coronary artery disease *Am J Cardiol* 73 (1994) 1159-1165
67. Mehlhorn U, Allen SJ, Adams DL,...:
Normothermic continuous antegrade blood cardioplegia does not prevent myocardial edema and cardiac dysfunction. *Circulation* 92 (1995) 1940-1942
68. Mehmel HC, Mäurer W, Zebe H,...:
Funktionelle Beurteilung von Koronararterienstenosen. *Dtsch Med Wochenschr* 102 (1977) 555-559
69. Menasche P, Flyury JP, Droc L,...:
Metabolic and functional evidence that retrograde warm blood cardioplegia does not injure the right ventricle in human beings. *Circulation* 90 (1995) 310-315
70. Menasche P, Tronc F, Nguyen A,...:
Retrograde warm blood cardioplegia preserves hypertrophied myocardium: a clinical study. *Ann Thorac Surg* 57 (1994) 1429-1434
71. Menche A:
Hämodynamische und metabolische Untersuchungen bei Koronarkranken vor und nach einer Bypassoperation. Hamburg, Univ., Diss., 38 Seiten, 1983
72. Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D,...:
Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109 (1995) 787-795
73. Minten J, Flameng W, Dyszkiewicz W:
Optimal storage temperature and benefit of hypothermic cardioplegic arrest for long-term preservation of donor hearts: study in the dog. *Transplant Int* 1 (1988) 19-25
74. Montalescot G, Maclouf J, Drobinski G,...:
Eicosanoid biosynthesis in patients with stable angina: beneficial effects of very low dose aspirin. *Am Coll Cardiol* 24 (1994) 33-38
75. Mravian SR, Paleev NR, Sharapow GN,...:
Hemodynamics and anaerobic glycolysis during the head-down tilt test in myocarditis patients. *Ter Arkh – Russia* 66 (1995) 60-62
76. Murashita T, Avkiran M, Hearse DJ,...:
Detrimental effects of multidose hypothermic cardioplegia in the neonatal heart: the role of the frequency of cardioplegic infusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 183 (1991) 183-189
77. Noyez L, Verhagen AFTM, Lacquet LK:
Antegrade versus retrograde crystalloid cardioplegia: perioperative assesment of cardiac energy metabolism by means of myocardial lactate measurement. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 43 (1995) 194-199
78. Opie LH:
Glucose and the metabolism of ischemic myocardium. *Lancet* 345 (1995) 1520-1521

79. Panzner R, Wollert HG, Hermann M,...:
Reperfusion arrhythmias after cardioplegia using Bretschneider-HTK solution. Thorac Cardiovasc Surg 38 (1990) 370
80. Peuhkurinen KJ, Huikuri HV, Linnaluoto M,...:
Changes in myocardial metabolism and transcardiac electrolytes during simulated ventricular tachycardia: effects of beta-adrenergic blockade. Am Heart J 128 (1994) 96-105
81. Preuße CJ:
Die postischämische Erholung des Herzens als entscheidendes Kriterium für die Effektivität einer Myokardprotektion. Göttingen, Univ., Med. Fak., Diss. B, 198 Seiten, 1982
82. Preuße CJ, Gebhard MM, Bretschneider HJ:
Myocardial „equilibration processes“ and myocardial energy turnover during initiation of artificial cardiac arrest with cardioplegic solution - reasons for a sufficient long cardioplegic perfusion. Thorac Cardiovasc Surg 29 (1981) 71-76
83. Preuße CJ, Schad K, Güttler J,...:
Einleitung des künstlichen Herzstillstandes in der Erwachsenen- und Kinderherzchirurgie. Extrakorporale Zirkulation – Heute (1991) 71-79
84. Preuße CJ, Schulte HD, Bircks W:
High volume cardioplegia. ANN Chir High vo Gynaecol 76; (1987) 39-45
85. Preuße CJ, Winter J, Schulte HD:
Energy demand of cardioplegically perfused human hearts. J Cardiovasc Surg 26 (1985) 558-563
86. Rabinow M, Chen XZ, Rosenfeldt FL:
Comparison of the metabolic response of the hypertrophic and the normal heart to hypothermic cardioplegia. J. Thorac Cardiovasc Surg 97 (1989) 43-49
87. Rahimtoola SH:
Chronic myocardial hibernation (letter, comment). Circulation 89 (1994) 1907-1908
88. Rebecka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG,...:
Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. Prevention with diltiazem or trace calcium levels. J Thorac Cardiovasc Surg 99 (1990) 475-483
89. Robinson LA, Braimbridge MV, Hearse DJ:
Enhanced myocardial protection with high-energy phosphates in St. Thomas`Hospital cardioplegic solution. Synergism of adenosine triphosphate and creatine phosphate. J Thorac Cardiovasc Surg 93 (1987) 415-427
90. Saitoh H, Mizuno A:
Correlation between reperfusion ventricular fibrillation and postoperative enzyme release in coronary artery bypass grafting. Kyobu Geka 36 (1994) 797-802

91. Sakurada T, Kuribayashi R, Sekine S,...:
Clinical study on the use of retrograde cardioplegia with St. Thomas' Hospital solution. *Kuobu Geka* 43 (1990) 342-347
92. Schnabel PA, Gebhard MM, Pomykaj T,...:
Myocardial protection: left ventricular ultrastructure after different forms of cardiac arrest. *Thorac Cardiovasc Surg* 35 (1987)1448-1456
93. Schnabel PA, Richter J, Schmiedl A,...:
The ultrastructural effects of global ischemia on Purkinje fibres compared with working myocardium: a qualitative and morphometric investigation on the canine heart. *Virchows Archiv a Pathol Anat* 418 (1991) 17-25
94. Schnabel PA, Schmiedl A, Ramsauer B,...:
Occurrence and prevention of contraction bands in Purkinje fibres, transitional cells and working myocardium during global ischemia. *Virchows Archiv a Pathol Anat* 417 (1990) 463-471
95. Schulz R, Heusch G:
Hibernating Myokard: Keine Bedeutung von endogenem Adenosin; *Zeitschrift für Kardiologie*. 85 Suppl. 6 (1996) 177-184
96. Semenowski ML, Shumakow VI, Sharow VG,...:
Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94 (1987) 762-769
97. Sidi A, Davis RF:
Lactate extraction fails to accurately reflect regional lactate production in ischemic myocardium. *J Cardiothorac Anesth* 3 (1989) 321-328
98. Simmons WW, Moe GW, Grima EA,...:
Myocardial energetics and blood flow in acute rapid ventricular pacing. *Can J Physiol Pharmacol* 72 (1994) 6-10
99. Singer D, Bretschneider HJ:
Metabolic reduction in hypothermia: pathophysiological problems and natural examples – part 1 and part 2. *Thorac Cardiovasc Surg* 38 (1990) 205-219
100. Smolenski RT, Seymour AM, Yacoub MH:
Dynamics of energy metabolism in the transplanted human heart during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108 (1995) 938-945
101. Spaan JAE:
Mechanical determinants of myocardial perfusion. *Basic Res Cardiol* 90 (1995) 89-102
102. Stanley WC:
Myocardial lactate metabolism during exercise. *Med Sci Sport* 23 (1991) 920-924
103. Steinberg JB, Doherty NE, Munfakh NA:
Oxygenated cardioplegia: the metabolic and functional effects of glucose and insulin. *Ann Thorac Surg* 51 (1991) 620-629

104. Stinner B, Krohn E, Gebhard MM,...:
Intracellular pH, Na⁺ - and K⁺ - activities at the onset of St. Thomas` cardioplegia: a study with ionselective microelectrodes. Thorac Cardiovasc Surg 36 (1988) 247-253
105. Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD,...:
Improving myocardial metabolic and functional recovery after cardioplegic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 95 (1988) 788-798
106. Teoh KH, Mullen JC, Weisel RD,...:
Right and left ventricular metabolites. J. Thorac Cardiovasc Surg 96 (1988) 725-729
107. von Opper UO, King LM, Du-Toit EF,...:
Effect of pH shifts induced by oxygenating crystalloid cardioplegic solutions. Ann Thorac Surg 52 (1991) 903-907
108. von Opper UO, King LM, Du-Toit EF:
Effect of oxygenation and consequent pH changes on the efficacy of St. Thomas`Hospital cardioplegic solution. J Thorac Cardiovasc Surg 102 (1991) 396-404
109. Weisel RD, Hoy FBY, Baird RJ,...:
Comparison of alternative cardioplegic techniques. J Thorac Cardiovasc Surg 86 (1983) 97-107
110. Wollert HG, Müller W, Fischer D,...:
Die arterio-koronarvenöse Differenz der Laktatkonzentration- ein neuer objektiver und aktuell verfügbarer Parameter zur Einschätzung der metabolisch-energetischen Situation des Herzens. Z Exp Chir Transplant Künstliche Organe 23 (1990) 233-235
111. Wollert HG, Müller W, Fischer D,...:
Perioperative assesment of cardiac energy metabolism by means of arterio-coronary venous difference in lactate concentration (acDL). A parameter for optimizing ventricular function of the postcardioplegic myocardium. Eur J cardio-thorac Surg 4 (1990) 278-283
112. Yamazaki I, Soma T, Ichkawa Y,...:
Usefulness of allopurinol for prevention of myocardial reperfusion injury in open heart surgery. Nippon Geka Gakkai Zasshi 43 (1995) 26-31
113. Yang SS, Hearse DJ:
Protection of the immature myocardium during ischemic arrest: dose dependent effects of glucose and mannitol when added to St. Thomas` cardioplegic solution. Can J Cardiol 5 (1989) 401-407
114. Yang YJ:
Protection of immature myocardium by the addition of mannitol to crystalloid cardioplegic solution. Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih 90 (1991) 24-30
115. Zerkowski HR, Günicker M, Freund U,...:
Low-output syndrome after heart surgery: Is a monotherapy with hosphodiesterase-III inhibitors feasible? A comparative study of amrinone and enoximone. Thorac Cardiovasc Surg 40 (1992) 371-377

116. Zwolfer W, Hiesmayr M, Holzinger C,...:
Myokardialer Stoffwechsel während präischämischer Verabreichung
einer metabolischen Myokardprotektion bei koronarchirurgischen
Patienten. Anaesthesist 39 (1990) 481-486

8. Anlagen

8.1. Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tabelle 1: Charakteristik des Patientenkollektives	16
Tabelle 2: Charakteristik der Patienten des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)	24
Tabelle 3: Charakteristik der Patienten des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)	24
Tabelle 4: Protektive Lösungen im Vergleich	25
Tabelle 5: CCT, COT, prä- und postschämische mittlere Laktatkonzentrationen bei Patienten mit ECOP/LCOP in der St.Thomas- und Bretschneider-Gruppe	31
Tabelle 6: Perioperativer Verlauf der mittleren Herzfrequenz (HF) der Bretschneider-Gruppe	32
Tabelle 7: Perioperativer Verlauf der mittleren Herzfrequenz (HF) der St. Thomas-Gruppe	32
Tabelle 8: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD der Patienten des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)	33
Tabelle 9: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD der Patienten des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)	33
Tabelle 10: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der arteriellen Mitteldrucke (MAP) der Bretschneider-Gruppe	34
Tabelle 11: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der arteriellen Mitteldrucke (MAP) der St. Thomas-Gruppe	34
Tabelle 12: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP in der Bretschneider-Gruppe	35
Tabelle 13: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP in der St.Thomas-Gruppe	35
Tabelle 14: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAWP in der Bretschneider-Gruppe	36
Tabelle 15: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAWP in der St.Thomas-Gruppe	36
Tabelle 16: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemisch vaskulären Widerstände (SVR) in der Bretschneider-Gruppe	37
Tabelle 17: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemisch vaskulären Widerstände (SVR) in der St.Thomas-Gruppe	38

Tabelle 18:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der pulmonalvaskulären Widerstände (PVR) der Bretschneider-Gruppe	39
Tabelle 19:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der pulmonalvaskulären Widerstände (PVR) der St.Thomas-Gruppe	39
Tabelle 20:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzindices (CI) in der Bretschneider-Gruppe	40
Tabelle 21:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzindices (CI) in der St.Thomas-Gruppe	40
Tabelle 22:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI in der Bretschneider-Gruppe	41
Tabelle 23:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI in der St.Thomas-Gruppe	41
Tabelle 24:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI in der Bretschneider-Gruppe	43
Tabelle 25:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI in der St.Thomas-Gruppe	41
Tabelle 26:	Perioperativer Verlauf der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit nach Mangano in der Bretschneider-Gruppe	43
Tabelle 27:	Perioperativer Verlauf der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit nach Mangano in der St.Thomas-Gruppe	44
Tabelle 28:	Perioperativer Verlauf der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano in der Bretschneider-Gruppe	45
Tabelle 29:	Perioperativer Verlauf der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano in der St.Thomas-Gruppe	45
Tabelle 30:	Gegenüberstellung des perioperativen Katecholaminbedarfs im Vor- und Hauptversuch unterschieden nach Patienten mit ECOP und LCOP	46

8.2. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Redoxgleichungen des YSI-Biosensors	21
Abbildung 2:	Laktatbiosensor YSI Modell 2000	21
Abbildung 3:	Darstellung des Koronarvenensinuskatheters in Situ	23

Abbildung 4:	Verlauf der Mittelwerte der perioperativen Laktatkonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut bei den Patienten mit ECOP (a) und LCOP (b) des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)	29
Abbildung 5:	Verlauf der Mittelwerte der perioperativen Laktatkonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut bei den Patienten mit ECOP (a) und LCOP (b) des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)	30
Abbildung 6:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzfrequenzen unterschieden nach Patienten mit ECOP/LCOP im Patientenkollektiv des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	32
Abbildung 7:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD unterschieden nach Patienten mit ECOP/LCOP in der Patientengruppe des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	33
Abbildung 8:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des Mittleren Arteriellen Druckes (MAP) unterschieden nach Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	34
Abbildung 9:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP bei Patienten mit ECOP und LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)	35
Abbildung 10:	Perioperativer Verlauf der mittleren Wedgedrucke bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	36
Abbildung 11:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemischen vaskulären Widerstände (SVR) unterschieden nach Patienten mit LCOP oder ECOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	37
Abbildung 12:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	38
Abbildung 13:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte von CI bei nach frühem und spätem Laktatüberkreuzungspunkt (COP) unterschiedenen Patienten des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	40
Abbildung 14:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	39
Abbildung 15:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	42
Abbildung 16:	Perioperativer Verlauf der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit nach Mangano (MALV) bei Patienten mit ECOP/LCOP im Vorversuch (a) und des Hauptversuches (b)	43

Abbildung 17:	Perioperativer Verlauf der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	45
Abbildung 18:	Darstellung der Laktatüberkreuzungspunkte in Abhängigkeit von der postkardioplegischen Reperfusionzeit im Gesamtstudienkollektiv (n=37) (Zeitpunkt Null entspricht der Aufgabe der Aortenabklemmung)	52
Abbildung 19:	Darstellung des perioperativen Verlaufes der Laktatkonzentrationswerte im arteriellen und koronarvenösen Blut bei einem Patienten mit sehr frühem Überkreuzungspunkt (ECOP)	52
Abbildung 20:	Darstellung des perioperativen Verlaufes der Laktatkonzentrationswerte im arteriellen und koronarvenösen Blut bei einem Patienten mit sehr spätem Überkreuzungspunkt (LCOP)	53

8.3. Fertigungsmanual der modifizierten Bretschneider HTP-Lösung (nach Rezeptur der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie Alsbach-Bergstraße in der Universitätsapotheke der MLU Halle-Wittenberg hergestellt)

8.3.1. Bezeichnung des Arzneimittels

Modifizierte Kardioplegische Lösung nach Bretschneider

8.3.2. Darreichungsform

Infusionslösung

8.3.3. Zusammensetzung:

Natriumchlorid	0,8766 g
Kaliumchlorid	0,7456 g
Magnesiumchlorid	1,0166 g
L-Histidin-HCl	3,1450 g
L-Histidin	23,2740 g
DL-Tryptophan	0,4085 g
Mannitol	9,1085 g
Wasser für Injektion zu	1000,0 ml
Elektrolytgehalt:	Na ⁺ 15 mmol/l
	K ⁺ 10 mmol/l
	Mg ²⁺ 10 mmol/l
	Cl ⁻ 35 mmol/l

Gesamt-Aminosäuren:	26,8 g/l
Gesamt-Stickstoff:	2,4 g/l
Theoretische Osmolarität:	125,0 mosm/l
pH-Wert:	7,1

8.3.4. Herstellungsvorschriften

Die für die Herstellung benötigten Substanzen werden in der Reihenfolge Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Mannitol, L-Histidin-HCl, L-Histidin unter Erwärmen in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Tryptophan wird unter Erhitzen (ca. 95 °C) in einem Gefäß mit ca. 2l Fassungsvermögen separat gelöst. Diese Lösung wird durch einen Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,8 µm (Mannitol), falls erforderlich mit einem vorgeschalteten Tiefenfilter in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Anschließend wird die Lösung mit N₂ begast (4 min in der Lösung, 1 min an der Lösungsoberfläche). Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB).

Hinweis: Um ein schnelles Abkühlen der Infusionslösung zu erreichen (zur Verhinderung der Maillard-Reaktion), sind beim Beschicken des Autoklaven Zwischenräume zwischen den einzelnen Flaschen freizuhalten.

8.3.5. Inprozeßkontrollen

Überprüfung

- des Brechungsindex (AB): ca. 1,3398
- des pH-Wertes: ca. 7,1
- des Gehaltes an L-Histidin/L-Histidin-HCl: 24,3 bis 27,0 g/l

8.3.6. Eigenschaften und Prüfungen

Aussehen, Eigenschaften

Kardioplegische Lösung ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, leicht gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert von 7,1.

Prüfung auf Identität

Die Identitätsprüfungen sind mit den Substanzen vor dem Herstellen der Infusionslösung zur Kontrolle der Einwaage durchzuführen. Unter der im folgenden mit „Lösung“ bezeichneten Zubereitung ist eine Lösung der entsprechenden Substanz in Aqua zu verstehen. Bei den Aminosäuren ist die Aufnahme von IR-Spektren (KBr-Preßlinge) möglich.

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Natrium (AB).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Kalium (AB).

Magnesium

5 ml Lösung geben mit 10 Tropfen Titangelblösung (0,5 g/l) und 10 Tropfen NaOH (3 mol/l) einen roten flockigen Niederschlag.

Chlorid

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Chlorid (AB).

L-Histidin

ca. 6 mg sind in 250 ml Aqua zu lösen und das Spektrum ist am UV-Meßgerät bei einer Wellenlänge von 190-300 nm aufzunehmen.

L-Histidin-HCl

ca. 6 mg sind in 250 ml Aqua zu lösen und das Spektrum ist am UV-Meßgerät bei einer Wellenlänge von 190-300 nm aufzunehmen.

Mannitol

Schmelzpunkt 165-170 °C (Methode A DAB 10).

Prüfung auf Reinheit

Extinktionsmessung bei 410 nm-Extinktion < 0,08
Prüfung auf Pyrogene entsprechend AB.

Gehalt

Bestimmung des Gesamtchlorids

10,0 ml Infusionslösung werden im Meßkolben mit 25,0 ml Silbernitratlösung (0,1 mol/l) versetzt, mit Wasser zu 100,0 ml aufgefüllt und filtriert (engporiges Filterpapier doppelt nehmen). Die ersten 20,0 ml des Filtrates werden verworfen. 50,0 ml des klaren Filtrates werden mit Silbernitrat (5 mol/l) und 5,0 ml Eisenammoniumsulfat-I versetzt und mit NH_4SCN (0,1 mol/l) bis zur rötlichbraunen Färbung titriert (10 ml).

1ml Ammoniumthiocyanat (0,1 mol/l) entspricht 3,545 mg Chlorid.

Gesamtchlorid: 1,68-1,87 g/l

Bestimmung des L-Histidin/L-Histidin-HCl

1,0 ml Infusionslösung werden im Maßkolben mit Wasser zu 1000,0 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung wird gegen Wasser am UV-Meßgerät bei einer Wellenlänge von 208 nm der Gehalt bestimmt.

Gehalt L-Histidin/L-Histidin-HCl: 24,3-27,0 g/l

8.3.7. Aufbewahrungshinweise

Die Haltbarkeit der Infusionslösung beträgt 6 Monate.
Sie ist vor Licht geschützt und kühl zu lagern.

8.4. Kardioplegische Lösung – HTP nach Bretschneider zur Infusionskardioplegie

Aus Kostengründen erfolgte in der DDR (so auch an der MLU Halle/Wittenberg) die Fertigung von Medizinprodukten und -lösungen in Eigenfertigung und Eigenregie der jeweiligen Universitätsapotheken.

So erfolgte auch die Herstellung der Kardioplegischen Lösung-HTP nach Bretschneider der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie Alsbach-Bergstraße in der Universitätsapotheke der MLU Halle/Wittenberg.

Als Grundlage galten die persönlichen Ratschläge von Prof. Dr. Bretschneider in seiner Funktion als Leopoldinamitglied und guter Freund der Medizinischen Fakultät, seine wissenschaftlichen Arbeiten (10,11,12) sowie der Medikamentenbegleitschein zur Kardioplegischen Lösung-HTP nach Bretschneider der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie.

Bedeutung des myokardialen Laktatmetabolismus bei kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation und resultierende hämodynamische Konsequenzen

T H E S E N

1. Eine Verbesserung des perioperativen Managements bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation mittels Swan Ganz-Katheter im Sinne eines erweiterten hämodynamischen Monitorings ist gerade bei diesem speziellen Patientengut (NYHA III/IV, hohe Komorbiditätsrate, reduzierte Herzfunktion) essentiell gegeben.
2. Die Erfassung von biochemischen Ischämie markern (Laktat) erweist sich als sehr gute Methode zur Beschreibung der myokardialen metabolischen Situation gerade in der vulnerablen Phase der frühen postkardioplegischen Reperfusion.
3. Die direkt im Operationssaal durchgeführten Messungen von perioperativen Laktatkonzentrationen im Koronarvenensinus und im arteriellen Blut als bedside-Methode und Vollblutbestimmung (YSI-Biosensor von Yellow Springs Instruments Inc. Modell 2000) erweisen sich als ein sinnvolles, billiges und schnell verfügbares metabolisches Monitoring zur Beurteilung der myokardialen Stoffwechselsituation.
4. Laktat als Metabolit der myokardialen Anaerobiose erweist sich als geeigneter und verfügbarer Parameter zur Objektivierung der myokardialen postkardioplegischen Restitution.
5. Biochemische Parameter (Laktat) sind während der extrakorporalen Zirkulation (Reperfusion) meßbar – zu einem Zeitpunkt wo allein die subjektive Einschätzung des Chirurgen über die myokardiale Kontraktilität und ein eventuell zu erwartendes kardiales Pumpversagen verfügbar ist.
6. Da eine prolongierte postischämische metabolische Restitution des Herzmuskels zu einer kontraktilen Dysfunktion führt, können persistierend hohe Laktatkonzentrationen im Koronarvenensinus ein low cardiac output Syndrom ankündigen, und somit kann eine schnelle medikamentöse Intervention erfolgen.
7. Ein signifikant höherer Katecholaminbedarf zeigt sich bei Patienten mit spätem postkardioplegischen Laktatüberkreuzungspunkt.

8. Das Einlegen eines Katheters in den Koronarvenensinus zur perioperativen Verlaufskontrolle biochemischer Marker erweist sich als unproblematisch und einfach zu praktizieren.
9. Die Unterteilung des Patientenkollektives in Patienten mit frühem (ECOP) und spätem (LCOP) Laktatüberkreuzungspunkt erweist sich als ein geeignetes Modell zur Beschreibung einer unterschiedlichen postischämischen myokardialen Restitution, welche zu signifikanten Unterschieden im pulmonalen Widerstandsverhalten, der links- und rechtsventrikulären Schlagarbeitsindices und tendenziellen Unterschieden bezüglich des Herz-Zeit-Volumen-Index führt.
10. Ein Vergleich von unterschiedlichen kardioprotektiven Konzepten mittels hämodynamischem und metabolischem Monitoring ist möglich.

Udo Weiße

Persönliche Angaben:

- Familienstand: verheiratet
- Staatsangehörigkeit: Deutsch
- Alter: 33 Jahre
- Geburtsort: Chemnitz (früher Karl-Marx-Stadt)
- Ehegattin: Weiße, Grit geb. Scheiling (Zahnärztin)
- Eltern: Weiße, Klaus (Modellbautechnologe) verstorben am 15.10.1998 und Weiße Christine (Altenpflegerin)

Ausbildung

- 1973-1983 Polytechnische Oberschule (Schloß-Oberschule Chemnitz)
- 1983-1985 Abitur „Karl Marx“-Oberschule Chemnitz

Weitere Berufstätigkeiten

- 1993-1995 18 Monate Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie Ludwigshafen

Wehrdienst

- 1985-1987 18 Monate Grundwehrdienst im AR IV in Erfurt

Berufsvorbereitendes Praktikum

- 6 Monate Vorpraktikum im Bezirkskrankenhaus Chemnitz

Studium

- 1987-1993 12 Semester Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Facharztausbildung

- Derzeit im 7. Jahr der Facharztweiterbildung *Herzchirurgie* im Herzzentrum Ludwigshafen

Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß diese oder andere Arbeiten bisher von mir weder dem wissenschaftlichen Rat der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg noch einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung zum Zwecke der Dissertation eingereicht wurden.

Ferner erkläre ich, die Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden noch nicht publiziert.

Ludwigshafen, im Januar 1999

U. Weiße

Für die Unterstützung , welche ich bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit erfahren habe, möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Stellvertretend sollen genannt sein:

Herr Prof. Dr.med.habil. W. Saggau
Herzzentrum Ludwigshafen, Klinik für Herzchirurgie,
dem ich für seine stete Bereitschaft, sich mit auftretenden Problemen auseinanderzusetzen und nach Lösungen zu suchen zu großem Dank verpflichtet bin.

Herr Prof. Dr.rer.nat.habil. E.-G. Krause
Zentralinstitut für Herz-Kreislaufforschung an der Akademie der Wissenschaften der DDR (1989)

Herr Dr.sc.med. H.G. Wollert
Herzzentrum Karlsburg, Klinik für Herzchirurgie

Herr Dr. med. R.Heyde
Universitätsapotheke, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg

Mein ganz besonderer Dank gilt
Herrn Prof. Dr.med.habil. H.R. Zerkowski
Universitätsklinikum Basel, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie,
der sofort bereitwillig als neuer Leiter der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg die vorliegende Studie supportiert hat und mir in wissenschaftlichen Fragen zur Seite stand.

Mein letzter Dank gilt meiner Frau und meinen Eltern, durch deren Verständnis die Bearbeitung der Problematik erst ermöglicht wurde.