

Aus der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Emeran Gams)

**Die kontrollierte Reperfusion als Therapie des
intraoperativen Low Cardiac Output Syndroms während
herzchirurgischer Eingriffe: klinische Ergebnisse.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Barbara Hoyer
(2003)

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan
Referent: Prof. Dr. med. Feindt
Koreferent: Prof. Dr. med. Lipfert

**Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet**

INHALT

1	Zusammenfassung	5
2	Einleitung	7
2.1	Allgemeine Historie	
2.2	Die Herz-Lungen-Maschine	
2.3	Komplikationen beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine	
2.4	Das Low-Cardiac-Output-Syndrom	
2.4.1	Ursachen des Low-Cardiac-Output-Syndroms	
2.4.2	Die Therapie des Low-Cardiac-Output-Syndroms	
2.4.2.1	Die kontrollierte Reperfusion	
2.5.	Fragestellung der Arbeit	
3	Material und Methoden	15
3.1	Beschreibung des Patientengutes	
3.2	Beschreibung des festgelegten Therapieregimes	
3.3	Beschreibung des Operationsverfahrens	
3.4	Gemessene Parameter	
3.4.1	Intraoperative biochemische Analysen	
3.4.2	EKG-Ableitungen	
3.4.3	Weitere Faktoren	
3.5	Statistische Analysen	
4	Ergebnisse	19
4.1	Bypassgruppe	
4.1.1	Risikofaktoren in der Gruppe der Männer	
4.1.2	Risikofaktoren in der Gruppe der Frauen	
4.2	Klappengruppe	
4.2.1	Risikofaktoren in der Gruppe der Männer	
4.2.2	Risikofaktoren in der Gruppe der Frauen	

4.3	Kombinierte Klappen-/Bypassgruppe	
4.3.1	Risikofaktoren in der Gruppe der Männer	
4.3.2	Risikofaktoren in der Gruppe der Frauen	
4.4	Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Gruppen	
5	Diskussion	28
5.1	Einführung	
5.2	Mögliche Ursachen des Low-Cardiac-Output-Syndroms anhand anderer Studien	
5.3	Therapieoptionen des Low-Cardiac-Output-Syndroms anhand anderer Studien	
5.3.1	Operative Therapiemaßnahmen	
5.3.2	Medikamentöse und allgemeine Therapieoptionen	
5.3.3	Die kontrollierte Reperfusion als Therapieoption	
5.4	Diskussion unserer Ergebnisse mit anderen Studien	
6	Tabellarische Anhang	35
7	Lebenslauf	40
8	Literaturverzeichnis.....	41
9	Danksagung	46

1. Zusammenfassung

Beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei Operationen am offenen Herzen kommt es trotz konsequenter technischer Weiterentwicklung zu erheblichen Nebenwirkungen. Dazu gehören vor allem die Gerinnungsstörungen, die Herzrhythmusstörungen und das Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS). Die intraoperative Entscheidung zu einer mechanischen Kreislaufunterstützung beim Auftreten eines LCOS ist häufig schwierig. Können Pharmakotherapien keine Verbesserung der kardialen Pumpleistung erreichen, ist der nächste Schritt in vielen Fällen die kontrollierte Reperfusion mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. In unserer Arbeit untersuchten wir die Indikationen und Ergebnisse dieses Verfahrens für bestimmte Patientengruppen.

In den Jahren 1996 und 1997 wurden in unserer Klinik 2083 Patienten unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation am offenen Herzen operiert. Bei 52 Patienten (2,4%) trat ein postoperatives LCOS auf, das bei 28 Patienten (1,34%) mit einer kontrollierten Reperfusion behandelt wurde. Die anderen 24 Patienten (1,15%) wurden primär mit anderen Therapieoptionen behandelt. Nach maximaler medikamentöser Therapie und optimierter Volumentherapie wurde bei den 28 Patienten eine Reperfusion für mindestens 30 Minuten Dauer durchgeführt. Der Perfusionsdruck wurde dabei kontinuierlich über 90 mmHg gehalten, bei gleichzeitigem totalen Bypass und kompletter Entlastung des linken Ventrikels mittels eines Vents.

Die 28 untersuchten Patienten konnten in drei verschiedene Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe bestand aus 18 Patienten, die sich einer isolierten Bypassoperation unterzogen haben. In der zweiten Gruppe befanden sich drei Patienten, die einen isolierten Klappenersatz erhielten, während die dritte Gruppe aus sieben Patienten bestand, die sich einer kombinierten Bypass-Klappenoperation unterzogen hatten.

Diese Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der perioperativen Mortalität und der durchgeführten Perfusionsdauer signifikant. Von den Patienten mit isolierter Bypassoperation verstarben neun von 18 Patienten (50%) bei einer durchschnittlichen Reperfusionzeit von 212 Minuten während alle Patienten mit isoliertem Klappenersatz die Operation überlebten ($p < 0,001$) bei einer durchschnittlichen Reperfusionzeit von 19 Minuten. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß die Mortalität ebenfalls signifikant erhöht war, wenn die Reperfusionzeit eine Dauer von 40 Minuten überschritt.

Unabhängig von der Art der Herzoperation konnten wir zeigen, daß sich die Reperfusionzeiten bei den 16 Patienten (57%), die überlebten, im Vergleich zu den 12 Patienten (43%), die perioperativ verstarben, signifikant unterschieden. Bei den Patienten, die perioperativ verstarben, war eine durchschnittliche Reperfusionzeit von 158 ± 102 Minuten zur Erholung des Myokards nötig. Bei den Patienten, die den herzchirurgischen Eingriff überlebten, betrug diese Zeit nur $67,4 \pm 74$ Minuten. Damit kann die Dauer der Reperfusionzeit als prädiktiver Faktor für die perioperative Mortalität angesehen werden.

Im Rahmen eines Herzklappeneingriffs ist die kontrollierte Reperfusion mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine zur Therapie des postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms eine wirtschaftliche und sofort verfügbare Methode mit guten Ergebnissen. Für die Mehrzahl der Patienten mit einer Bypassoperation ist die kontrollierte Reperfusion keine suffiziente Behandlungsmöglichkeit. Die Ursache hierfür liegt am ehesten in einer irreversiblen Myokardischämie, die das Auftreten des intraoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms bedingt. In diesen Fällen halten wir den frühzeitigen Einsatz anderer mechanischer Assistenzsysteme für notwendig.

2. Einleitung

2.1 Allgemeine Historie

Auf dem Gebiet der kardiovaskulären Chirurgie gab es seit der Einführung der Herz-Lungen-Maschine in die Klinik eine lange und rasante Entwicklungsphase. Die Aufgabe einer Herz-Lungen-Maschine ist die Aufrechterhaltung der Blutzirkulation durch vorübergehende Übernahme der Pumpfunktion und die Gewährleistung des Gasaustausches. Bereits 1937 berichtete *Gibbon* über erste Erfolge beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Tierversuch. Erst 1951 wagte *Dennis* die erste klinische Anwendung der Herz-Lungen-Maschine. 1953 verschloß *Gibbon* mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine erfolgreich einen großen Vorhofseptumdefekt bei einer 18-jährigen Patientin. 1961 wurde der erste orthotope Herzklappenersatz durchgeführt und 1964 bereits die erste Venenbypassoperation. 1967 konnte die erste Herztransplantation durchgeführt werden. In Deutschland wurde der erste Eingriff mit einer Herz-Lungen-Maschine in Kombination mit tiefer Hypothermie von *Zenker* durchgeführt. Trotz dieser großen Erfolge ist es notwendig, die Operationsergebnisse weiter zu optimieren und eine Ausweitung der Indikationen zu erreichen.

2.2 Die Herz-Lungen-Maschine

Eine Herz-Lungen-Maschine soll die Funktionen von Herz und Lungen vorübergehend ersetzen. Die Dimensionen müssen so ausgelegt sein, daß mindestens das Ruheminutenvolumen eines erwachsenen Menschen über mehrere Stunden ohne wesentliche Fluktuation aufrechterhalten werden kann. Im einfachsten Fall besteht eine Herz-Lungen-Maschine aus dem venösen Teil der zentralvenösen Ableitung und intrakardialer Absaugung, dem Oxygenatoranteil, welcher die künstliche Lunge mit Gaszufuhr darstellt und dem arteriellen Teil, der aus arterieller Pumpe und arterieller Zuleitung besteht. Ein Wärmeaustauscher sorgt für die Aufrechterhaltung der gewünschten Temperatur. Zusätzliche Sicherheit bieten Filter, Meß- und Steuersonden sowie besondere Oxygenatoren (z.B. Membranoxygenatoren).

Eine vorherige Heparinisierung des Blutes ist wegen der thrombogenen Wirkung der Materialoberflächen obligat. Der Anschluß der Herz-Lungen-Maschine beginnt üblicherweise mit einer medianen Längssternotomie. Der korrekte und gut gesicherte Anschluß der arteriellen und venösen Leitungen am Patienten ist unbedingte Voraussetzung für den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Nur bei ungehindertem Abstrom und Zufluß zu bzw. von der Maschine werden die Lebensfunktionen des Patienten während der extrakorporalen Zirkulation aufrechterhalten. Nach Vollheparinisierung des Patienten erfolgt die Kanülierung der Hohlvenen. Beide Katheter werden luftdicht in die Vorhofwand eingebunden. Die Zuleitung des oxygenierten Blutes aus der Herz-Lungen-Maschine in das arterielle System des Patienten erfolgt antegrad durch die Aorta ascendens. Eine sorgfältige Entlüftung erfolgt nach dem Anschließen an die arterielle Zuleitung der Herz-Lungen-Maschine. Um eine Entlastung des linken Ventrikels zu gewährleisten und eine Überdehnung des Myokards zu vermeiden, wird eine intrakardiale Drainage, die im linken Ventrikel liegt, angelegt und über eine Saugleitung der Herz-Lungen-Maschine zugeführt.

Über das quere Abklemmen der Aorta wird die koronare Zirkulation schließlich unterbrochen und es tritt nach ca. 4 - 5 Minuten ein ischämischer Herzstillstand ein. Der Ruhestoffwechsel des Herzens kann jedoch durch das vorhandene Glykogen nur insuffizient aufrechterhalten werden. Die Ischämietoleranzgrenze wird aufgrund klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen mit 20 Minuten bei 37 Grad Celsius angegeben. Die tolerierte Ischämiedauer in Hypothermie, das heißt bei 28 - 30 Grad Celsius, liegt im Gegensatz zur Normothermie bei ca. 50 - 60 Minuten. Diese Hypothermie wird durch lokales Einbringen von eiskalter Kochsalzlösung in den Herzbeutel erreicht. Die heute gebräuchlichste Methode der intraoperativen Myokardprotektion ist die pharmakologische Stilllegung des Herzens unter Verwendung von kardioplegischen Lösungen.

Primär bewirkt die Kardioplegie ebenfalls einen ischämischen Herzstillstand, jedoch durch die Unterdrückung energieverbrauchender elektrischer Vorgänge und die allgemeine Reduzierung des Zellstoffwechsels wird der Ruhesauerstoffbedarf des Myokards stark vermindert.

Er sinkt auf 1ml/min/100g Herzgewicht im Gegensatz zum leer schlagenden Herzen mit einem Sauerstoffverbrauch von 3ml/min/100g Herzgewicht. Bei zusätzlicher Hypothermie von ca. 17 Grad Celsius des Myokards reduziert sich der Sauerstoffbedarf noch mal auf 0,1 - 0,2ml/min/100g Herzgewicht. Dies ermöglicht Ischämiezeiten von bis zu 3 Stunden.

2.3 Komplikationen beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Trotz der vielen Vorteile, die die Herz-Lungen-Maschine auf dem Gebiet der Herz-Thorax-Chirurgie mit sich gebracht hat, kommt es trotz intensiver intra- und postoperativer Überwachung häufig zu Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine stehen. Zu nennen wären vor allem die Ganzkörperinflammationen, die Gerinnungsstörungen, der kardiogene Schock, Herzrhythmusstörungen und das Low-Cardiac-Output-Syndrom.

2.4 Das Low-Cardiac-Output-Syndrom

Eine gefürchtete Komplikation ist das Low-Cardiac-Output-Syndrom. Hierbei unterscheidet man zwischen einem intra- und einem postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndrom.

Das Low-Cardiac-Output-Syndrom wird definiert als Vorwärtsversagen mit hochgradig reduziertem Herz-Minuten-Volumen und Blutdruckabfall unter systolische Werte von 80 mmHg. Es kommt zu kompensatorischer Vasokonstriktion, Oligurie und metabolischer Azidose. Der zentrale Venendruck ist hierbei stark erhöht bei gleichzeitig reduziertem arteriellen Druck. Andere Studien [17] beschreiben das Low-Output-Syndrom als die Notwendigkeit von positiv inotrop wirkenden Substanzen für länger als 30 Minuten und den Einsatz von intaraortalen Ballonpumpen zur mechanischen Kreislaufunterstützung, um den systolischen Blutdruck über 90 mmHg oder den Herzindex über 2,2 l/min pro Quadratmeter Körperoberfläche zu halten.

Pathophysiologisch kommt es beim Low-Output-Syndrom durch ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf in den betroffenen Gebieten zu einer sofortigen Dyskinesie und zu einer erhöhten Wandspannung [3;4]. Das Herz ist nicht in der Lage, den nötigen systolischen Druck aufzubauen und die Patienten können nicht von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden.

2.4.1 Ursachen des Low-Cardiac-Output-Syndroms

Verschiedene Ursachen können zu einer solchen Kreislaufdekompensation führen. Durch die intraoperative Hypothermie während der extrakorporalen Zirkulation sind die Patienten zentralisiert und unterkühlt. Dies führt zu einer peripheren Vasokonstriktion. Zusammen mit einer gleichzeitig bestehenden intravasalen Hypovolämie durch erhöhte Gefäßpermeabilität und Flüssigkeitsverlust in das interstitielle Gewebe und anschließender Erhöhung der Körpertemperatur und Vasodilatation, kommt es zu konsekutivem Blutdruckabfall. Ein weiterer Faktor ist die insuffiziente Myokardprotektion während des kardioplegischen Herzstillstandes. Hierdurch kann es zu ischämisch bedingter insuffizienter Myokardfunktion bis zur Infarzierung des Myokards kommen. In diesem Zusammenhang zu nennen ist die inkomplette Revaskularisierung des Myokards bei KHK-Patienten. Sie führt ebenfalls zu einer Unterversorgung des Myokards mit Sauerstoff und somit zu Ischämie und daraus resultierender insuffizienter Myokardfunktion bis zur Infarzierung [17; 16; 1]. Als weiterer Faktor für die Entstehung eines Low-Cardiac-Output-Syndroms ist die Blutung zu nennen. Sie ist entweder auf chirurgische Blutungsquellen zurückzuführen oder nimmt ihren Ursprung in Gerinnungsstörungen. Die meisten Patienten haben bereits präoperativ eine gestörte Blutgerinnung durch die Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern oder einen Gerinnungsfaktorenmangel durch eine gestörte Syntheseleistung der Leber, die verursacht wird durch eine chronische Stauung bei chronischer Rechtsherzinsuffizienz.

Zusätzlich wird während der extrakorporalen Zirkulation die Gerinnbarkeit des Blutes mittels Heparin antagonisiert und dessen Wirkung nach Beendigung der Operation mit Protamin aufgehoben. Weiterhin kommt es durch die Hämodilution, die Traumatisierung der Blutbestandteile in der Herz-Lungen-Maschine und die Bluts substitution zu einem Abfall der Serumkonzentration von Gerinnungsfaktoren und zur Thrombozytopenie. Diese oben genannten Faktoren können über die Entstehung einer Herzbeuteltamponade und einen Abfall des Herzminutenvolumens und des arteriellen Blutdrucks ursächlich an der Entstehung eines postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms beteiligt sein. Weiterhin beteiligt an der Entstehung des Low-Cardiac-Output-Syndrom sind medikamentös nicht beherrschbare Rhythmusstörungen und mangelhaft funktionierende Klappenprothesen oder nicht oder unzureichend korrigierte Klappenfehler. In Studien konnte gezeigt werden daß einige Risikofaktoren das Auftreten von Low-Cardiac-Output-Syndromen begünstigen. Somit haben weibliche Patienten über 70 Jahre ein erhöhtes Risiko, weiterhin wirken sich Vorerkrankungen wie der Diabetes mellitus und eine koronare 3-Gefäß-Erkrankung begünstigend auf die Entstehung des Low-Cardiac-Output-Syndroms aus. Ein erhöhtes Risiko haben zusätzlich Patienten in der Situation einer Not- oder Re-Operation oder solche, die kurz vor der Operation einen Herzinfarkt erlitten hatten. Zusätzlich zu nennen sind die pulmonale und arterielle Hypertonie, ein erhöhter enddiastolischer Druck, Kardiomyopathien, Adipositas und lange Aortenabklemmzeiten.

2.4.2 Therapie des Low-Cardiac-Output-Syndroms

Die Therapie des Low-Output-Syndroms richtet sich primär nach den auslösenden Faktoren. Grundsätzlich unterscheidet man vier Therapieoptionen, die stufenweise eingesetzt werden sollten:

- Pharmakotherapie
- Kontrollierte Reperfusion.
- Implantation einer intraaortaler Ballonpumpen
- Venticular assist devices

Subjektiv sollte der Operateur das Ergebnis der Operation beurteilen und die Kontraktilität des Herzens bewerten. Eine chirurgische Blutungsquelle sollte ebenfalls ausgeschlossen werden. Durch eine Druckmessung, eine Echokardiographie und eine Flußmessung kann die Arbeitsleistung des Herzens objektiv beurteilt werden. Kann eine chirurgisch zu behebende Ursache für das Low-Cardiac-Output-Syndrom gefunden werden, wird die Indikation zur Re-Operation gestellt. Mögliche Gründe hierfür wären zum Beispiel die inkomplette Revaskularisierung bei KHK-Patienten, unzureichend korrigierte Klappenvitien oder nicht einwandfrei funktionierende Klappenprothesen und Blutungen.

Sind die Ursachen nicht operativ zu beheben, konzentriert sich die Therapie vor allem auf die Beeinflussung der Vor- und Nachlast. Eine bestehende Hypovolämie und somit eine reduzierte Vorlast wird durch Volumensubstitution behoben. Durch die Volumengabe werden die Herzkammern besser gefüllt, und das Schlagvolumen steigt an.

Bei Anstieg des pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstandes und somit Anstieg der Nachlast werden Nitroprussid-Natrium- oder Prostaglandin-Präparate verwendet, um den vaskulären Widerstand zu senken. Bei isoliert zu senkendem pulmonalen Widerstand besteht die Möglichkeit, Stickoxyd der Atemluft beizumengen oder mit reinem Sauerstoff zu beatmen. Die Verbesserung der Myokardkontraktilität ist ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie des Low-Output-Syndroms. Zur Verfügung stehen positiv inotrop wirkende Substanzen wie Dopamin, Dobutamin, Suprarenin und Phosphodiesterasehemmer (Enoximon, Amrinon).

Unterstützend zur medikamentösen Therapie kann die Implantation einer intraaortalen Gegenpulsationspumpe zur Senkung der Nachlast und Verbesserung der Koronarperfusion erwogen werden. Die Korrektur eventueller Herzrhythmusstörungen und der Ausgleich von Elektrolytstörungen ist unabdingbar.

Als letzte Möglichkeit auf dem Stufenplan der Therapie des Low-Cardiac-Output-Syndroms steht der Einsatz von ventricular assist devices, wie zum Beispiel externe oder implantierbare Pumpsysteme, die das Myokard entlasten und somit zur Erholung beitragen sollen [24;27]. Im Laufe der letzten 10 Jahre sind verschieden Methoden der mechanischen Kreislaufunterstützung entwickelt und klinisch erprobt worden. Ihren Ausgang nahm die Entwicklung von der Erkenntnis, daß in einer gewissen Anzahl von Patienten eine adäquate Myokardfunktion trotz maximaler medikamentöser Therapie nicht wiederhergestellt werden konnte. Liegt also ein durch medikamentöse Therapie nicht beherrschbares Myokardversagen aufgrund einer potentiell reversiblen Herzmuskelschädigung vor (intraoperativ entstandener Herzinfarkt), so kann durch den Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung unter bestimmten Umständen die Zeit bis zur Erholung des Myokards überbrückt werden. Zur Verfügung stehen verschieden uni- und biventrikuläre Pumpsysteme. Man unterscheidet weiterhin externe oder implantierbare Pumpsysteme. Die am häufigsten gebräuchlichste Form der Kreislaufassistenz mit externen Pumpsystemen ist die postoperative Linksherzentlastung durch die Rollerpumpe der Herz-Lungen-Maschine, die im einfachsten Fall mit einer verlängerten Beendigungsphase des kardiopulmonalen Bypasses gleichzusetzen ist. Durch schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hämolyse und Gerinnungsstörungen ist diese Methode nur auf wenige Stunden begrenzt, bei Verwendung von Zentrifugalpumpen auf wenige Tage ausdehnbar. Auch bei Verwendung der Zentrifugalpumpen muß mit erheblichen Nebenwirkungen wie vor allem Blutungskomplikationen und Infektionen gerechnet werden.

Mittels implantierbarer Pumpsysteme, die pneumatisch oder elektrisch angetrieben werden, können sowohl der rechte und oder der linke Ventrikel unterstützt werden oder aber dessen Funktionen durch die Pumpe ersetzt werden. Das Fördervolumen läßt sich über eine Änderung der Pumpfrequenz regulieren.

Bei potentiell irreversiblen Herzmuskelschaden kann unter bestimmten Bedingungen eine temporäre assistierte Zirkulation oder sogar die Implantation eines Kunstherzens nötig sein. Die Wahl des richtigen Zeitpunktes, mit der Ventrikelunterstützung zu beginnen ist dabei entscheidend [16]. Die Indikation sollte frühzeitig gestellt werden damit sekundäre Organschäden vor allem an Niere, Leber und Lunge vermieden werden können.

2.4.2.1 Die kontrollierte Reperfusion

Eine immer mehr an Bedeutung zunehmende Therapiemöglichkeit des Low-Output-Syndroms ist die kontrollierte Reperfusion. Sie findet Anwendung bei reversibler Pumpfunktionsstörung des Myokards mit therapierefraktärem Herz-Kreislauf-Versagen. Die Patienten werden dazu erneut an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Man erhofft sich durch die Schonung des Myokards und Übernahme der Pumpfunktion durch die Herz-Lungen-Maschine eine Erholung des Herzmuskels und somit die Wiederaufnahme einer effizienten Pumpleistung mit ausreichend hohem Blutdruck und Herz-Minuten-Volumen.

2.5 Fragestellung unserer Arbeit

Um weitere Erkenntnisse über den wirksamen Einsatz der kontrollierten Reperfusion, als Unterstützung des geschädigten Herzmuskels und somit als Therapieoption des Low-Output-Syndroms zu erlangen, beschäftigt sich unsere Studie mit folgender Fragestellung:

Ist die kontrollierte Reperfusion eine wirksame Therapieoption für alle Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom oder gibt es Zusammenhänge zwischen der Effektivität und den verschiedenen Vorerkrankungen der untersuchten Patienten, der Art der Operation und des Grades der myokardialen Vorschädigung?

3. Material und Methoden

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In unserer Studie haben wir 2083 Patienten retrospektiv über einen Zeitraum von zwei Jahren analysiert. Alle Patienten wurden zwischen 1996 und 1997 unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation am offenen Herzen operiert. Es wurden alle Herzoperationen einbezogen, außer Herztransplantationen und Operationen an Kindern mit einem kongenitalen Herzfehler. Ebenfalls berücksichtigt wurden Notoperationen und Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion kleiner als 35 %. Aus dem oben genannten Patientenkollektiv wurden alle Patienten in die Studie eingebracht, die nach dem ersten intraoperativen Auslaßversuch der Herz-Lungen-Maschine ein Low-Cardiac-Output-Syndrom zeigten und mit einer kontrollierten Reperfusion als Therapieoption behandelt wurden. Patienten, die primär mit anderen Methoden der mechanischen Kreislaufunterstützung, wie zum Beispiel einer intraaortalen Gegenpulsationspumpe oder einem Ventricular Assist Device (VAD) behandelt wurden, wurden nicht in die Studie inkludiert.

Tabelle 1: Patientenblatt (im tabellarischen Anhang)

3.2 Beschreibung des festgelegten Therapieregimes

Die Entscheidung, mit der kontrollierten Reperfusion zu beginnen, wurde anhand eines festgelegten, stufenweise eingesetzten Therapieplans getroffen. An erster Stelle des Therapieplans stand die operative Korrektur. Bei Patienten mit Bypässen wurden zusätzliche Bypässe für die Myokardregionen angelegt, in denen die Blutversorgung nicht suffizient erschien. Nicht ausreichend funktionierende Herzklappen oder Klappenprothesen wurden korrigiert. Herkömmliche Maßnahmen zur Verbesserung der Kontraktilität und der Hämodynamik wurden durchgeführt. Die Indikation für die kontrollierte Reperfusion wurde gestellt, wenn der arterielle systolische Druck, den das Herz ohne Hilfe aufbauen konnte, trotz maximaler Pharmakotherapie unter 80 mmHg lag und der linksventrikuläre Druck über 20 mmHg.

Tabelle 2: Zielparameter der kontrollierten Reperfusion

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Totaler Bypass2. Arterieller Perfusionsdruck über 90 mmHg3. Komplette Entlastung des linken Ventrikels4. Schlagendes Herz5. Minimum von Katecholaminen oder anderen positiv inotrop wirkenden Substanzen in der Reperusionsperiode |
|---|

3.3 Beschreibung des Operationsverfahrens und der Narkosetechnik

Die Narkosetechnik wurde für alle Patienten standardisiert. Als Narkoseeinleitung wurden Thiopental 1-3 mg/kg KG und Fentanyl 3-5 µg/kg KG benutzt. Flüchtige Narkosewirkstoffe wurden dem Patienten über ein 50 % Luft-Sauerstoff-Gemisch zur Narkoseweiterführung zugeführt. Die Relaxation wurde durch eine neuromuskuläre Blockade mit Pancouroniumbromid 0,1-0,15 mg/kg KG erreicht.

Vor der Anwendung des totalen kardiopulmonalen Bypass wurden die Patienten effektiv mit Heparin behandelt und der linke Ventrikel wurde mit Hilfe eines Vents über einen über die obere, rechte Lungenvene eingeführten und in den linken Ventrikel vorgeschobenen Katheters entlastet. Danach erfolgte eine Abkühlung des Blutes auf 30 Grad Celsius und das Abklemmen der Aorta. In der Bypass-Gruppe wurde den Patienten im Anschluß Brettschneider-HTK-Lösung mit einem Druck von 60 mmHg über eine Rollerpumpe in die Aortenwurzel infundiert. Die Lösung wurde den Patienten zu Beginn der Ischämiezeit in einer durchschnittlichen Menge von 1760 ml innerhalb eines Zeitraums von 6 Minuten infundiert. Nach Anlage der distalen Anastomosen wurde die Aortenklemme gelöst, wobei die Erwärmung der Körpertemperatur mit Fertigstellung der letzten Anastomosen begonnen wurde.

Das Herz wurde während der Endphase der Operation bei 37 Grad Celsius reperfundiert und anschließend defibrilliert. Danach folgte eine kurze Phase mit schlagendem Herzen und partiellem Abklemmen der Aorta. In beiden Gruppen erfolgte die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine ab einer Rektaltemperatur von 36 Grad Celsius. Die Gabe von inotrop wirkenden Substanzen erfolgte nur bei einem systolischen Blutdruck unter 90 mmHg und einem zentralvenösen Druck über 16 mmHg. Einen Unterschied in der postischämischen Hämodynamik und dem Anästhesie-Management gab es zwischen beiden Gruppen nicht.

3.4 Gemessene Parameter

Anhand von Patientenakten, Anästhesieprotokollen und Operationsberichten wurden spezielle Patientenbögen erstellt. Diese enthielten die in Tabelle 1 aufgeführten Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der kontrollierten Reperfusion und der präoperativen Risikofaktoren für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung der Patienten in drei verschiedene Gruppen. Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die einer Bypassoperation zugeführt wurden. Die zweite Gruppe enthielt Patienten, für die eine kombinierte Bypass- und Klappen-Operation notwendig war. In die dritte Gruppe wurden Patienten eingeteilt, die ausschließlich einen Herzklappenersatz erhielten.

3.4.1 Intraoperative biochemische Analysen

Als Indikator für eine myokardiale Schädigung wurden intraoperativ die Kreatinkinase und ihre MB-Fraktion bestimmt. Als weiteres Maß für die Myokardschädigung wurde die Troponin I- Bestimmung herangezogen.

Die Bestimmung des Blutbildes und der Gerinnungsparameter sowie die Kontrolle der Serumelektrolyte und regelmäßige Blutgasanalysen gehörten ebenfalls zur intraoperativen Überwachung.

3.4.2 EKG-Ableitung

Kontinuierliche EKG-Ableitungen wurden durchgeführt, um eine intraoperative Infarzierung aufzeigen. Als diagnostisches Kriterium für eine neu aufgetretene Infarzierung des Myokards galten neu aufgetretene Q-Wellen größer als 0,04 mm, eine Reduktion der R-Zacke um mehr als 25 % in mindestens zwei Ableitungen und ST-Strecken-Veränderungen von 1mm und einer Minstdauer von 15 Minuten. Abnorme T-Wellen und neu aufgetretene Schenkelblockbilder galten ebenfalls als diagnostisches Kriterium für eine intraoperative Myokardschädigung.

3.4.3 Weitere Faktoren

Die Art der Myokardprotektion, die Anzahl und Länge der Reperfusionen sowie die Vorerkrankungen der Patienten wurden in den Ergebnissen ebenfalls mitberücksichtigt.

3.5 Statistische Analysen

Alle ermittelten Daten wurden mittels des Student T-Tests und des χ^2 -Tests verglichen. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. In allen Fällen wurde die Standardabweichung angegeben.

4. Ergebnisse

Von den 2083 untersuchten Patienten innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren trat bei 52 Patienten (2,4%) ein Low-Cardiac-Output-Syndrom nach dem ersten Versuch von der Herz-Lungen-Maschine abzugehen auf. Bei 28 dieser 52 Patienten (1,34% aller Patienten) war es nötig, die kontrollierte Reperfusion als Therapieoption zu wählen. Die anderen 24 der 52 Patienten (1,15% aller Patienten) erhielten primär andere Therapien, wie intraaortale Ballonpumpe oder VAD's (Ventricular Assist Devices).

Die Patienten wurden anhand der durchgeführten Operation in drei verschiedene Gruppen, wie Tabelle 3 zeigt, unterteilt.

Tabelle 3: Art der Eingriffe am untersuchten Patientengut (n=28)

Isolierte Bypassoperation	18
Isolierte Klappenoperation	3
Kombinierte Klappen-/Bypassoperation	7

Betrachtet man die verschiedenen Gruppen, ergeben sich folgende Ergebnisse:

4.1 Gruppe der Patienten mit isolierter Bypassoperation

In der Gruppe der Patienten mit isolierter Bypassoperation befanden sich 18 Patienten. Männer und Frauen wurden getrennt betrachtet. Zusätzlich wurden Gruppen unterteilt mit Patienten, die den herzchirurgischen Eingriff überlebten und denen, die perioperativ verstarben. Das Durchschnittsalter in der Gruppe der Patienten mit isolierter Bypassoperation lag für 9 Patienten, die im Verlauf der Operation verstarben, bei $66,1 \pm 7,1$ Jahren und für 9 Patienten, die die Operation überlebten bei $64,1 \pm 9,5$ Jahren. Die Gesamtzahl der Männer in dieser Gruppe betrug zehn, die der Frauen acht.

Von zehn Männern überlebten zwei Männer den herzchirurgischen Eingriff (20%) und acht Männer verstarben perioperativ. Bei den Frauen überlebten sieben von acht Frauen (87,5%) den Eingriff und eine Frau (12,5%) verstarb perioperativ (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Gesamtüberleben in der Gruppe mit isolierter Bypassoperation

	Gestorben	Überlebt	Gesamt
Männer	8	2	10
Frauen	1	7	8
Gesamt	9	9	18

4.1. Risikofaktoren in der Gruppe der Männer

Folgende Risikofaktoren fanden sich in der Gruppe der **Männer**, die die Operation **überlebten** (n= 2):

- Zustand nach Herzinfarkt n=2
- Arterielle Hypertonie n=2
- Hypercholesterinämie n=2
- Inkomplette Revaskularisierung n=1

Als Art der Myokardprotektion wurde das Cross-Clamping gewählt.

Die Anzahl der Reperfusionen betrug im Durchschnitt n=1, die Reperusionsdauer betrug im Durchschnitt $37,5 \pm 10$ Minuten.

In der Gruppe der **Männer** , **die perioperativ verstarben** (n=8), fanden sich folgende Risikofaktoren:

- Zustand nach Herzinfarkt n=5
- Zustand nach Bypassoperation n=2
- Arterielle Hypertonie n=8
- Hypercholesterinämie n=8
- Diabetes mellitus n=4
- Adipositas n=8
- Herzinsuffizienz NYHA-Grad > 1 n=4
- Klappenvitien n=1
- Zustand nach Klappenersatz n=1
- Inkomplette Revaskularisierung n=2

Als Art der Myokardprotektion wurde in sechs Fällen das Cross-Clamping und in zwei Fällen die Cardioplegie gewählt. Die Anzahl der Reperfusionen betrugen im Durchschnitt $n=1 \pm 1$ und die Reperusionsdauer betrug im Durchschnitt 156 ± 110 Minuten.

4.1.2 Risikofaktoren in der Gruppe der Frauen

In der Gruppe der **Frauen**, die die Operation **überlebten**, konnten sich folgende Risikofaktoren finden (n=7):

- Zustand nach Herzinfarkt n=5
- Arterielle Hypertonie n=6
- Hypercholesterinämie n=3
- Diabetes mellitus n=2
- Adipositas n=3
- Herzinsuffizienz NYHA-Grad >1 n=2
- Klappenvitien n=1
- Inkomplette Revaskularisierung n=1

Als Art der Myokardprotektion wurde in sechs Fällen das Cross-Clamping und in einem Fall die Cardioplegie gewählt.

Bei allen Patienten wurde nur eine Reperfusion durchgeführt. Die durchschnittliche Reperfusionsdauer betrug hierbei 116 ± 99 Minuten.

Die Frau (n=1), die perioperativ verstarb, wies folgende Risikofaktoren auf:

- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus
- Adipositas

Als Myokardprotektion wurde das Cross-Clamping gewählt.

Die Anzahl der Reperfusionen betrug n=4, die Reperfusionsdauer betrug 268 Minuten.

4.2 Gruppe der Patienten mit isoliertem Herzklappenersatz

Die Gesamtzahl der Patienten in der Gruppe mit isoliertem Herzklappenersatz betrug 3. Die Gruppe bestand aus zwei Frauen und einem Mann. Das Durchschnittsalter der Patienten in dieser Gruppe lag bei 65 ± 2 Jahren. Alle Patienten überlebten die Operation. Es fanden sich folgende Risikofaktoren:

- Arterielle Hypertonie n=1
- Herzinsuffizienz NYHA-Grad >1 n=1
- Diabetes mellitus n=1
- Zustand nach Herzklappenersatz n=1

Bei allen Patienten wurde nur eine Reperfusion durchgeführt. Die durchschnittliche Dauer der Reperfusionen betrug 26 Minuten.

Als Myokardprotektion wurde natürlich die Cardioplegie gewählt.

4.3 Gruppe der Patienten mit kombinierter Klappen- und Bypassoperation

Die Anzahl der Patienten in der Gruppe mit kombinierter Klappen- und Bypassoperation betrug sieben. Männer und Frauen wurden wieder getrennt beurteilt. Zusätzlich wurden die Patienten unterteilt in diejenigen, die den herzchirurgischen Eingriff überlebten und diejenigen, die perioperativ verstarben. Das Durchschnittsalter der Patienten, die im Verlauf der Operation oder perioperativ verstarben, lag bei $72,5 \pm 3,536$ Jahren, das der Patienten, die die Operation überlebten bei $72,0 \pm 6,745$ Jahren. Von drei Männern haben zwei die Operation nicht überlebt. Bei den Frauen überlebten drei von vier die Operation (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Gesamtüberleben in der Gruppe mit kombinierter Bypass-/Klappenoperation

	Gestorben	Überlebt	Gesamt
Männer	2	1	3
Frauen	1	3	4
Gesamt	3	4	7

4.3.1 Risikofaktoren in der Gruppe der Männer

Folgende Risikofaktoren konnten in der Gruppe der **männlichen Patienten**, die die Operation **überlebten**, gefunden werden (n=2):

- Zustand nach Herzinfarkt n=1
- Arterielle Hypertonie n=3
- Hypercholesterinämie n=2
- Diabetes mellitus n=2
- Adipositas n=1
- Herzinsuffizienz nach NYHA > 1 n=1

Als Myokardprotektion wurde die Cardioplegie benutzt. Die durchschnittliche Anzahl der Reperfusionen betrug n=1,5.

Die Dauer der Reperfusionen betrug im Durchschnitt 43 ± 26 Minuten.

Für die **Männer, die perioperativ verstarben**, konnten folgende Risikofaktoren gefunden werden (n=1):

- Zustand nach Herzinfarkt n=1
- Arterielle Hypertonie n=1
- Zustand nach Klappenersatz n=1
- Inkomplette Revaskularisierung

Als Myokardprotektion wurde die Cardioplegie gewählt.

Die Anzahl der Reperfusionen betrug n=1, die Dauer der Reperfusion betrug durchschnittlich 142 Minuten.

4.3.2 Risikofaktoren für die Gruppe der Frauen

In der Gruppe der **weiblichen Patienten**, die die Operation **überlebten**, fanden sich folgende Risikofaktoren (n=3):

- Arterielle Hypertonie n=2
- Hypercholesterinämie n=1
- Diabetes mellitus n=2
- Adipositas n=1

- Herzinsuffizienz nach NYHA > 1 n=1
- Zustand nach Klappenersatz n=1
- Inkomplette Revaskularisierung n=1

Als Art der Myokardprotektion wurde die Cardioplegie gewählt.

Die Anzahl der Reperfusionen betrug n=1, die durchschnittliche Dauer der Reperfusionen betrug 31 ± 16 Minuten.

Die **Frau, die perioperativ verstarb**, wies folgende Risikofaktoren auf (n=1):

- Zustand nach Herzinfarkt
- Arterielle Hypertonie
- Zustand nach Klappenersatz
- Inkomplette Revaskularisierung

Als Myokardprotektion wurde auch hier die Cardioplegie gewählt.

Die Anzahl der Reperfusionen betrug n=2, die Dauer der Reperfusionen betrug im Durchschnitt 77 Minuten.

4.4 Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Gruppen

Betrachtet man nun die verschiedenen Ergebnisse untereinander, so ergeben sich folgende Zusammenhänge:

Zwischen den Gruppen konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Mortalität und der Dauer und Anzahl der Reperfusionen gefunden werden.

In der Gruppe der Patienten, die perioperativ verstarben, betrug die durchschnittliche Dauer der Reperfusionen $158,0 \pm 102,2$ Minuten und die durchschnittliche Anzahl $n=1,8 \pm 1,2$. In der Gruppe der Patienten, die die Operation überlebten, waren nur durchschnittlich $67,4 \pm 74,9$ Minuten für die Reperfusionen nötig. Die durchschnittliche Anzahl der Reperfusionen konnte mit $n=1,3 \pm 0,6$ angegeben werden.

Ein weiterer Zusammenhang bestand zwischen der Mortalität und der Art der Operation. Dieser Unterschied war mit $p > 0,05$ aber nicht signifikant. Der Anteil der gestorbenen Patienten in der Gruppe der Patienten mit isolierter Bypassoperation an der Gesamtzahl der gestorbenen Patienten ($n=11$; 39,3%) betrug $n=9$. Somit machen die gestorbenen Patienten der Gruppe der Patienten mit isolierter Bypassoperation 32 % des Gesamtpatientenkollektivs aus. Ein weiterer Zusammenhang konnte zwischen der Mortalität und der Art der Myokardprotektion gefunden werden. Auch dieser angenommene Zusammenhang war mit $p > 0,05$ nicht signifikant. In der Gruppe der gestorbenen KHK-Patienten wurde bei sieben Patienten das Cross-Clamping als Myokardprotektion gewählt. Die Cardioplegie wurde nur in zwei Fällen verwendet. Weiterhin besteht ein Zusammenhang zwischen der inkompletten Revaskularisierung und der Gesamtmortalität. 14,3% der gestorbenen Patienten konnten korrelierend zum präoperativen Herzkatheterbefund nur insuffizient revaskularisiert werden. Bei den Patienten, die die Operation überlebten, konnten nur 10,7% nicht ausreichend mit Bypässen versorgt werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität, Länge und Anzahl der Reperfusionen und Vorerkrankungen der Patienten, wie Zustände nach Herzinfarkten, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, konnten nicht erarbeitet werden. Die präoperative Ejektionsfraktion schien ebenfalls keinen Einfluß auf das Erleiden eines Low-Cardiac-Output-Syndroms zu haben.

Tabelle 6: Unterschiede geordnet nach Art der Operationen

	Bypassgruppe	Klappen-/ kombinierte Gruppe	p
Mortalität (%)	32	20	> 0,05
Reperusionszeit (min)	212,2	109,5	< 0,05

Tabelle 7: Unterschiede bezogen auf das Gesamtüberleben

	überlebt	gestorben
Reperfusionzeit	50,7 Minuten	160,75
Anzahl der Reperfusionen	1,2	2,15
Inkomplette Revaskularisierung	3	4
Z.n. Herzinfarkt	8	7
Arterielle Hypertonie	14	11
Diabetes mellitus	7	5

Tabelle 8: Myokardprotektion bezogen auf das Gesamtüberleben

	Überlebt	Gestorben	p
Cross Clamping	8	7	> 0,05
Cardioplegie	9	4	> 0,05

5. Diskussion

5.1 Einführung

Durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kann die Zirkulation des Blutes und der Gasaustausch in der Lunge künstlich über mehrere Stunden suffizient aufrechterhalten werden. Dies war die Voraussetzung, Operationen am offenen Herzen durchführen zu können. Bereits 1961 konnte der erste orthotope Herzklappenersatz durchgeführt werden. Diesem Durchbruch folgten Venenbypassoperationen, Herztransplantationen und die Korrektur von kongenitalen Herzmißbildungen. Diese Operationsindikationen sind aus der heutigen Operationsroutine nicht mehr wegzudenken. Trotz der enormen Vorteile der Herz-Lungen-Maschine bringt deren Einsatz viele unerwünschte Nebenwirkungen mit sich. Im Vordergrund stehen heute immer noch die Blutgerinnungsstörungen, die Herzrhythmusstörungen, der kardiogene Schock und das Low-Cardiac-Output-Syndrom.

Das Low-Cardiac-Output-Syndrom wird definiert als ein Vorwärtsversagen des Herzens mit einem hochgradig reduzierten Herz-Minuten-Volumen und einem Blutdruckabfall unter systolische Blutdruckwerte unter 80 mmHg. Im Verlauf kommt es zu einer kompensatorischen Vasokonstriktion mit Oligurie und metabolischer Azidose sowie einem stark erhöhten zentralen Venendruck mit reduziertem arteriellen Druck. Verschiedene Risikofaktoren und intraoperative Bedingungen können das Risiko für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom erhöhen. Die Therapie richtet sich nach einem Stufenplan, der sowohl die Pharmakotherapie als auch invasive Maßnahmen wie die kontrollierte Reperfusion, die Implantation intraaortaler Ballonpumpen oder den Einsatz von Ventricular assist devices beinhaltet.

Trotz der Kenntnis der möglichen Ursachen und der Therapieoptionen scheinen nicht alle Patienten von allen Therapieformen in gleicher Weise zu profitieren. In unserer Arbeit sollte daher herausgearbeitet werden, welche Patienten von der kontrollierten Reperfusion als Therapieoption für das Low-Cardiac-Output-Syndrom profitieren.

5.2 Mögliche Ursachen des Low-Cardiac-Output-Syndroms anhand anderer Studien

Als direkte Ursachen für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom gelten die inkomplette Revaskularisierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, fehlerhaft funktionierende Klappenprothesen oder nicht oder unzureichend korrigierte Klappenfehler. Hypovolämie, Gerinnungsstörungen, Herzrhythmusstörungen und intraoperative Infarzierung des Myokards haben ebenfalls einen direkten Einfluß auf die Entstehung des Low-Cardiac-Output-Syndroms. Vielfältige Ursachen und Risikofaktoren für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom sind in verschiedenen anderen Studien erarbeitet worden. *Rao et al.* [17] haben unabhängige Faktoren herausgearbeitet, die es erlauben, das Risiko für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom abzuschätzen. Folgende Risikofaktoren für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom wurden dabei ermittelt: Ein Lebensalter über 70 Jahre, die Notwendigkeit einer Not- oder Wiederholungsoperation, das Auftreten eines Diabetes mellitus oder einen oder mehrere bereits erlittene Herzinfarkte. Zusätzlich scheinen eine reduzierte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels unter 20% und eine hochgradige Stenose des linken Hauptstamms das Risiko für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom weiter zu erhöhen.

Eine Studie von *Cortrufo et al.* [20] ergänzt weitere Risikofaktoren. Arterielle und pulmonale Hypertonie und ein reduzierter Herzindex mit erhöhtem Herz-Thorax-Quotient erhöhen das Risiko für ein Low-Cardiac-Output-Syndrom. Ebenfalls spielen die Technik der Myokardprotektion und der Zeitpunkt, an dem mit der Ventrikelunterstützung begonnen wird, eine tragende Rolle. Nach Ansicht der Studie von *Asou et. al* [16] wird der Zeitpunkt, mit der mechanischen Ventrikelunterstützung zu beginnen, oftmals zu spät gewählt.

Ein weiterer Ansatz zum Verständnis der Ursachen des Low-Cardiac-Output-Syndroms wurde in einer Studie von *Kawamura et al.* [31] erarbeitet. Mit zunehmender Aortenabklemmdauer stieg die Serumkonzentration von Interleukin 6 und 8.

Von beiden Zytokinen ist bekannt, daß sie eine wichtige Rolle in der Entstehung des postischämischen Low-Cardiac-Output-Syndroms einnehmen. Interleukin 6 und 8 stimulieren neutrophile Granulozyten und das vaskuläre Endothel zur Expression von verschiedenen Adhäsionsmolekülen an der Membranoberfläche. Steigende Konzentrationen von Interleukin 6 und 8 korrelieren mit der CK-Erhöhung im Serum. In dieser Studie konnte zudem gezeigt werden, daß eine Behandlung mit Methylprednisolon zu einer Hemmung der Interleukin 6- und 8- Ausschüttung führt und somit das Risiko für eine Low-Cardiac-Output-Syndrom senken könnte.

Ein weiterer Faktor, der das Auftreten eines Low-Cardiac-Output-Syndroms reduzieren könnte, ist das intermittierende Cross-Clamping der Aorta. Alkhulaifi et al. [24] und Abd-Elfattah et al. [27] konnten zeigen, daß zwei kurze Phasen von drei Minuten Länge, die von einer zweiminütigen Reperfusionsphase unterbrochen werden, als Vorbereitung auf die eigentliche Ischämiezeit einen positiven Effekt auf den myokardialen ATP-Gehalt haben und somit das Myokard schützen können.

5.3 Therapieoptionen des Low-Cardiac-Output-Syndroms anhand anderer Studien

5.3.1 Operative Therapiemaßnahmen

Um nach erfolgter Operation auf die Herz-Lungen-Maschine verzichten zu können, sind einige Schritte zur Wiederherstellung der myokardialen Funktion nötig. An erster Stelle steht die sorgfältige Überprüfung struktureller Abnormitäten im Bereich des Operationssitus durch den Operateur. Dazu zählen ebenfalls die Behebung insuffizient funktionierender Klappenprothesen und die Anlage zusätzlicher Bypässe bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und inkompletter Revaskularisierung [12]. Diese Maßnahmen verbessern die hämodynamische Situation und können ein Low-Cardiac-Output-Syndrom beenden.

5.3.2 Medikamentöse und allgemeine Therapiemaßnahmen

Sind die Ursachen nicht operativ zu beheben, muß überprüft werden, ob folgende Bedingungen gewährleistet sind [9]: Die Optimierung der Herzfrequenz, die Sicherung des Hämatokrits, die Normalisierung des Herzrhythmus, die Verbesserung der Kontraktilität und die Korrektur der Vor- und Nachlast.

Eine bestehende Hypovolämie und somit eine reduzierte Vorlast wird durch Volumensubstitution behoben und eine bessere Füllung der Herzkammern und folglich ein erhöhtes Schlagvolumen erreicht. Bei Anstieg des pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstandes und somit Anstieg der Nachlast werden Nitroprussid-Natrium- oder Prostaglandinpräparate verwendet, um den vaskulären Widerstand zu senken.

Positiv wirkende Substanzen wie Dopamin, Dobutamin, Adrenalin und Phosphodiesterasehemmer stehen zur Steigerung der Kontraktilität zur Verfügung. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Zusammensetzung der Cardioplegielösung [2]. Substratangereicherte Blut-Cardioplegie-Lösungen haben einen grundlegenden Effekt auf die Erholung des Myokards. Zusätzlich verlängert ein zu hoher Perfusionsdruck der Cardioplegielösung die Myokarderholungsphase.

Eine weitere zur Verfügung stehende Therapieoption für das Low-Cardiac-Output-Syndrom ist die mechanische Ventrikelunterstützung durch intraaortale Ballonpumpen oder Ventricular assist devices (VAD). Dieser Einsatz sollte frühzeitig in Erwägung gezogen werden, da gezeigt werden konnte, daß eine optimale Erholung des Myokards dann erreicht werden kann, wenn bereits 60 Minuten nach Beginn der Reperfusion mit einem total vented Bypass die mechanische Ventrikelunterstützung begonnen wurde [1]. Die Myokarderholung verschlechterte sich dabei exponentiell, umso später mit der kontrollierten Reperfusion begonnen wurde.

5.3.3 Die kontrollierte Reperfusion als Therapieoption

Eine weitere Therapieoption ist die kontrollierte Reperfusion. Für eine gewisse Zeit, die zur Erholung des Myokards notwendig ist, wird nochmals ein total vented Bypass angeschlossen und die Myokardarbeit von der Herz-Lungen-Maschine übernommen. Man erhofft sich durch diese Maßnahme eine Erholung des Myokards mit nachfolgender normaler Arbeitsleistung des Herzens. Nach der Studie von *Pennock et al.* [11] und *Acar et al.* [1] führt der Einsatz eines total vented Bypasses zur Erholung von elektrokardiographischen Veränderungen und zur Normalisierung beziehungsweise Abschwächung der histochemischen Veränderungen im Myokard. Somit kann ein mögliches Infarktgeschehen abgeschwächt werden. Hierbei ist aber die Zusammensetzung der Reperfusionslösung ausschlaggebend. *Pennock et al.* [13] und *Vinten-Johansen et al.* [15] haben in früheren Studien gezeigt, daß sich nach dem Einsatz einer konventionellen Blut-Kardioplegie-Lösung keine prompte Erholung des Myokards einstellte und auch keine Normalisierung der elektrokardiographischen und histochemischen Veränderungen zu registrieren war. Eine Modifizierung der Reperfusionslösung im Sinne einer Substratanreicherung führte zu besseren Ergebnissen [2]. Weiterhin konnten *Chiang et al.* [35] einen positiven Effekt der pulsatilen myokardialen Reperfusion auf die Myokarderholung und die Häufigkeit des Auftretens eines Low-Cardiac-Output-Syndroms zeigen. Während der systemischen extrakorporalen Zirkulation wurde die Reperfusion mit einem pulsatilen Flow von 25-40 mmHg versehen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion des Auftretens eines Low-Cardiac-Output-Syndroms und eine schnellere Erholung des ischämischen Myokards im Vergleich zu anderen Studien, die keinen pulsatilen Flow während der Reperfusion einsetzten.

5.4 Diskussion unserer Ergebnisse mit anderen Studien

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, daß eine kontrollierte Reperfusion bei Patienten mit isoliertem Herzklappenersatz eine adäquate Therapieoption des Low-Cardiac-Output-Syndroms darstellt.

Die kontrollierte Reperfusion verfügt über den Vorteil, eine immer zur Verfügung stehende Methode zu sein und zudem eine wirtschaftlich kostengünstige Variante zur Therapie des Low-Cardiac-Output-Syndroms darzustellen. Die Ursachen für ein Cardiac-Low-Output-Syndrom bei den Patienten mit isoliertem Herzklappenersatz konnten schnell durch den Einsatz der kontrollierten Reperfusion behoben werden. Es handelte sich dabei um eine veränderte Hämodynamik nach Implantation einer Klappenprothese oder um eine primär insuffiziente Myokardprotektion mit verlängerter Ischämiezeit. Bei diesen Patienten zeigte das Myokard eine schnelle Erholung mit suffizienter Pumpleistung schon nach Beginn der kontrollierten Reperfusion.

Im Gegensatz zu oben genannten Ergebnissen konnte bei den Patienten mit isolierter Bypassoperation kein Vorteil für den Einsatz der kontrollierten Reperfusion gefunden werden. Dies steht im Widerspruch zu einer Studie von Acar et al. [1], in der der Einsatz eines total vented Bypass in oder nach einer Phase der Ischämie als eine Möglichkeit beschrieben wird, intraoperativ aufgetretene EKG-Veränderungen zu verbessern und histochemische Schäden, die durch die Ischämie entstanden waren, zu reduzieren. Allerdings konnte in diesen Studien gezeigt werden, daß die rasche Myokarderholung nach einer konventionellen Blutreperfusion nicht erreicht werden kann, und daß die Wiederherstellung einer normalen Myokardfunktion mit einer Reduktion der histochemischen Schäden von einer modifizierten Reperfusionslösung abhängig war. In unserer Arbeit wurde den Patienten Brettschneider-HTK-Lösung über eine Rollerpumpe in die Aortenwurzel infundiert. Die kontrollierte Reperfusion war bei den Patienten mit isolierter Bypassoperation in unserer Studie trotz optimierter Reperfusionsbedingungen keine adäquate Therapieoption des Low-Cardiac-Output-Syndroms.

Unserer Meinung nach liegt der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse in der Gruppe der Patienten mit isoliertem Herzklappenersatz und der Patienten mit isolierter Bypassoperation im Vorhandensein einer Kombination aus Myokardischämie und inkompletter Revaskularisierung bei den Patienten mit isolierter Bypassoperation während der kontrollierten Reperfusion. Bei Patienten mit isolierter Bypassoperation muß daher der frühzeitige Einsatz von anderen mechanischen Kreislaufunterstützungen, wie beispielsweise intraaortale Ballonpumpen oder ventricular assist devices, in Erwägung gezogen werden.

In einer Studie von Asou et al. [16] konnte gezeigt werden, daß die Erholung des Myokards nach einer globalen Ischämie einer exponentiellen Kurve folgt, wenn man sie gegen die Zeit nach der Reperfusion aufträgt. Der Hauptteil der Myokarderholung erfolgt dabei innerhalb der ersten 60 Minuten, nachdem die kontrollierte Reperfusion begonnen wurde. Voraussetzung war auch hierbei die totale Dekompression der Ventrikel mittels eines Vents. Dies korreliert mit unseren Ergebnissen, die eine signifikante Zunahme der perioperativen Mortalität nach dem Überschreiten einer 40-minütigen Reperfusionszeit zeigte. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß der Zeitpunkt, an dem mit anderen mechanischen Kreislaufunterstützungen begonnen werden sollte, anhand des Myokardzustands nach maximal 40 Minuten Reperfusionszeit beurteilt und festgelegt werden sollte.

Zusammenfassend läßt sich aus unserer Arbeit ableiten, daß die kontrollierte Reperfusion eine immer zur Verfügung stehende und wirtschaftliche Therapieoption des postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms darstellt. Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Infarkten in der Anamnese profitieren jedoch nur bedingt von dieser Therapieform. Die Ursachen für das Auftreten eines Low-Cardiac-Output-Syndroms sind bei diesen Patienten meist irreversibel. Bei diesen Patienten sollte frühzeitig an den Einsatz anderer mechanischer Assistenzsysteme gedacht werden.

Im Gegensatz dazu ist die kontrollierte Reperfusion für Patienten mit isoliertem Klappenersatz und veränderter Hämodynamik, bei denen die Gründe für den Myokardschaden reversibel sind, eine effektive Therapieoption des postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms.

6. Tabellarischer Anhang

Tabelle 1: Patientenblatt

1. Patientendaten	
Name, Vorname	
Geburtsdatum	
Aktennummer	
Größe/ Gewicht/ KOF	
Vorerkrankungen	
Frühere Operationen	
Anästhesiebesonderheiten	
Dauermedikation	
Nikotin	
Alkohol	
Art der Operation (Klappe/Bypass)	
2. Präoperativ	
Labor: kleines Blutbild	
BSG	
CRP	
Calcium	
Kalium	

Natrium	
Cholesterin	
Triglyceride	
GOT	
GPT	
GGT	
Kreatinin	
Harnsäure	
Bilirubin	
AP	
LDH	
Gesamteiweiß	
CK/CKMB	
Quick (PTT/PTZ)	
U-Status	
RR-Werte/ Herzfrequenz	
Temperatur	
Befund EKG/Herzecho	
Befund Dopplersonographie	
Befund Lungenfunktionsprüfung	
Befund Röntgen Thorax/HTQ	
Befund Coronarangiographie	
Präoperative Aufenthaltsdauer	

3. Intraoperativ	
Art der durchgeführten Op. (geplant?)	
Myokardprotektion (Cross cl./Cardiopl.) → Menge, Art, Zeit	
Zeit partieller/totaler Bypass	
Befund EKG	
Post EKZ	
Dauer der Operation	
Dauer der Reperfusion	
Anzahl der Reperfusionen	
Dauer EKZ vor LCOS	
Ischämiedauer insgesamt	
Befund Herzfunktionsmessung	
Befund Blutgasanalyse	
Laborwerte	
RR-Wert vor Reperfusion	
RR-Werte nach der Reperfusion	
Herzfrequenzen	
Körpertemperatur	
Medikation (Katecholamine) → Menge, Art, Besonderheiten	
Sonstige Besonderheiten → IABP, usw.	

4. Postoperativ	
a) Intensivstation	
Dauer der Überwachung	
Intubationsdauer/ Beatmungsdauer	
Komplikationen (Rhythmusstörungen, etc)	
Medikation (v.a. Katecholamine)	
Befund EKG	
RR-Werte/ Herzfrequenzen	
Laborwerte	
Temperatur	
Blutverlust/ Transfusionen	
b) Normalstation	
Aufenthaltsdauer	
Befund EKG	
Befund Herzecho	
Befund Lungenfunktionsprüfung	
Befund Röntgen Thorax/ HTQ	
Laborwerte	
RR-Werte/ Herzfrequenzen/ Temperatur/ Gewicht	
Komplikationen (Rhythmusstörungen?)	
Medikation	
Wundheilungsstörungen	

Verstorben (Wann? Woran? usw.)	
Überlebt:	
Befund Echo	
EKG	
Lungenfunktionsprüfung	
Röntgen Thorax/ HTQ	
Dopplersonographie	
Coronarangiographie	

7. Lebenslauf

Name	Barbara Hoyer	
Geburtsdatum	13.05.1973	
Geburtsort	Hilden	
Nationalität	Deutsch	
Schulausbildung	Grundschule Hilden	6.8.79 – Juli 1983
	Helmholtz-Gymnasium Hilden	22.8.83 – 27.6.92
Schulabschluß	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)	27.6.92
Berufsausbildung	Ausbildung zur Arzthelferin	01.8.92 – 28.1.95
	Drs. med. Kresmann/Drews	
Studium	Studienbeginn an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
	Sommersemester	1995
	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)	4.9.1997
	1. Staatsexamen in Düsseldorf	23.03.1999
	2. Staatsexamen in Düsseldorf	26.03.2001
	Praktisches Jahr Universität Düsseldorf	
	3. Staatsexamen in Düsseldorf	23.04.2002
Ärztin im Praktikum		
(ÄiP)	Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie	
	der Universität Düsseldorf	seit 01.07.2002

Barbara Hoyer
Düsseldorf, den 22.09.2003

8. Literaturverzeichnis

1. Acar Ch., Partington MT., Buckberg GD., Studies of controlled reperfusion after ischemia. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 100, 1990, 737-744
2. Allen, BS., Okamoto F., Buckberg GD., et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 92, 1986, 621-635
3. Beyersdorf F., Acar C., Buckberg GD., et al., Studies of prolonged acute ischemia. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 98, 1989, 368-380
4. Vinten-Johansen J., Barnard RJ., Buckberg GD., et al. Left-ventricular oxygen demand. **Cardiovasc Res.**, 16, 1982, 439-447
5. Allen BS., Rosenkranz ER., Buckberg GD., et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia. **J Thorac Cardiovasc Surg.**, 92, 1986, 543-552
6. Komeda M., De Anda A., Glasson JR., et al. Complete unloading alone may not adequately protect the left ventricle. **Ann Thorac Surg**, 64, 1997, 1250-1255
7. Meeuw TA., Hess OM., von Segesser L., et al. Preservation of myocardial function by mechanical circulatory support during prolonged ischemia. **Eur Heart J**, 13, 1992, 1549-1555
8. Frazier OH., First use of an untethered, vented electric left ventricular assist device for long-term support. **Circulation**, 89, 2908-2914
9. Levin HR., Oz JM., et al., Reversal of chronic ventricular dilatation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. **Circulation**, 91, 1995, 2717-2720

10. Laschinger JC., Grossi EA., Cunningham JN., et al. Adjunctive left ventricular unloading during myocardial reperfusion plays a major role in minimizing myocardial infarction size. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 90, 1985, 80-85
11. Pennock JI., Pierce WS., Wismann CB., et al. Survival and complications following ventricular assist pumping for cardiogenic shock. **Ann Surg**, 198, 1983, 469
12. Doty DB., The Surgeon`s response to a low-output state after cardiopulmonary bypass: etiologies and remedies. **J Card Surg**, 5, Suppl. 3, 1990, 256-258
13. Pennock JI., Pae WE., Pierce WS., Reduction of myocardial infarct size: Comparison between left atrial and left ventricular bypass. **Circulation**, 59, 1979, 275-279
14. Pennock JI., Pierce WS., Waldhausen JA., Quantitative evaluation of left ventricular bypass in reducing myocardial ischemia, **Surgery**, 79, 1976, 523-533
15. Vinten-Johansen J., Buckberg GD., Okamoto F. et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 92, 1986, 525-534
16. Asou T., Oe M., Fukamachi K., et al. Optimal timing for application of ventricular assist devices in patients who cannot be weaned from cardiopulmonary bypass. **Trans Am Soc Artif Intern Organs**, 34, 1988, 466-469
17. Rao V., Ivanov J., Weisel RD., Ikonomidis JS., Christakis GT., David DE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. **J Thorac cardiovasc Surg**, 112:1, 1996, 28-51

18. El-Banyosy A., Döring B., Körner MM., Posival H., Körtke H., Hartmann D., Körfer R. New avenues in therapy of postoperative low output syndrome.

ZKardiol, 83 Suppl 2, 1994, 69-74

19. Lebedeva RN., Abbakumov VV. Low cardiac output syndrome in heart surgery patients. **Kardiologia**, Jan 24:1, 1984, 57-62

20. Cotrufo M., Arciprete P., et al. The preoperative evaluation factors influencing low output syndrome in cardiac surgery. **G Ital Cardiol**, 10:4, 1980 393-398

21. Leone BJ., Huggins CP., Johns J., Mc Rae RL., Smith B., White W., Acute regional myocardial ischemia and recovery after cardiopulmonary bypass: effects of intensity of antecedent ischemia. **J Card Surg**, 10 Suppl, 1995, 396-399

22. Komeda M., De Andra A., Glasson JR., Bolger AF., Daughters GT., et al. Complete unloading alone may not adequately protect the left ventricle. **Ann Thorac Surg**, 64, 1997, 1250-1255

23. Pathi VL., Mc Phaden AR., Morrison J., Belcher PR., Fenner JW., et al. The effects of cardioplegic arrest and reperfusion on the microvasculature of the heart. **Eur J Cardio-thorac Surg**, 11, 1997, 350-357

24. Alkhulaifi AM., Yellon DM., Pugsley WB. Preconditioning the human heart during aorto-pulmonary bypass surgery. **Eur J Cardio-thorac Surg**, 8, 1994, 270-276

25. Valen V. The search for markers of endothelial injury during open heart surgery. **Eur J Cardio-thorac Surg**, 10, 1996, 297-298

26. Irtun O., Sorlie D. High cardioplegic perfusion pressure entails reduced myocardial recovery. **Eur J Cardio-thorac Surg**, 11, 1997, 358-362
27. Abd-Elfattah AS., Ding M., Wechselr AS. Intermittend aortic crossclamping prevents cumulative adenosine triphosphate depletion, ventricular fibrillation and dysfunction (stunning): Is it preconditioning? **J Thorac Cardiovasc Surg**, 110, 1995, 328-339
28. Holman WL., Vicente W., Spruell RD., Digerness SB., Pacifico AD., et al. Effect of postcardioplegia reperfusion rhythm on myocardial blood flow. **Ann Thorac Surg**, 58, 1994, 351-358
29. Lindal S., Gunnes S., Lund I., Straume BK., et al. Ultrastructural changes in rat hearts following cold cardioplegic ischemia of differing duration and differing modes of reperfusion. **Scand J Thorac Cardiovasc Surg**, 24, 1990, 213-222
30. Ferguson ER., Spruell RD., Vicente W., Murrah CP., Holman WL. Coronary vascular regulation during postcardioplegia reperfusion. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 112:4, 1996, 1054-1063
31. Kawamura T., Inada K., Okada H., Okada K., Wakusawa R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. **Can J Anaesth**, 42:5, 1995, 399-403
32. Hasdai D., Erez E., Gil-Ad I., Raanani E., et al. Is the heart a source for elevated circulation endothelin levels during aorto-coronary artery bypass grafting surgery in human beings? **J Thorac Cradiovasc Surg**, 112:2, 1996, 531-536
33. Acar C., Partington MT., Buckberg GD., Studies of controlled reperfusion after ischemia. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 100, 1990, 737-744

34. Nakanishi K., Zhao ZQ., Vinten-Johansen J., Lewis JC., Mc Gee DS., Hammon JW. Coronary artery endothelial dysfunction after global ischemia, Blood cardioplegia and reperfusion. **Ann Thorac Surg**, 58, 1994, 191-199
35. Chiang BY., Ye Ch., Gou YJ., Zhou Y., Hong JP., Wang YS., Effects of pulsatile reperfusion on globally ischemic myocardium. **Asio J**, 39, 1993, M 438-M 443
36. Burns PG., Krukenkamp IB., Caldarone CA., Gaudette DR., Bukhari EA., Levitsky S. Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning? **Circulation**, 92 Suppl II, 1995, II-447-II-451
37. Maulik N., Engelmann RM., Wei Z., Liu X., Rousou JA., Flack JE., Deaton DW., Das DK. Drug induced heat-shock preconditioning improves postischemic ventricular recovery after cardiopulmonary bypass. **Circulation**, 92, Suppl II, 1995, II-381-II-388
38. Rabinov M., Mewman M., Smolich JJ., Rosenfeldt FL. Adverse effect of low-pressure reperfusion after hypothermic cardioplegia in normal and hypertrophic hearts. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 102, 1991, 695-706.

9. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Peter Feindt möchte ich für die Überlassung des Themas und die hervorragende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. med. U. Germing für die Beratung bei der statistischen Auswertung und Herrn Dr. R. Fenk und meiner Schwester Christiane Hoyer für die beratende Tätigkeit bei der Verfassung der Arbeit.