

Aus dem  
Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Professor Dr.med.Dr.h.c.mult. Roland Hetzer

Habilitationsschrift  
Aspekte der Myocardprotektion und  
Cardioplegie im klinischen Vergleich

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Herzchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr.med. Rufus Baretta

geboren am 14. September 1962 in Aachen

Eingereicht	Mai 2010
Dekanin	Professor Dr.med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter	Prof. Dr.med. Hermann Reichenspurner
2. Gutachter	Prof. Dr.med. Hans-Hinrich Sievers

„Blut ist ein ganz besonderer Saft.“

Mephistopheles in „Faust“\*, Der Tragödie erster Teil

---

\* Johann Wolfgang von Goethe, Maximen und Reflexionen

Das schönste Glück des denkenden Menschen ist,  
das Erforschliche erforscht zu haben  
und das Unerforschliche ruhig zu verehren.

## Inhaltsverzeichnis

Über Blut	2
Inhaltsverzeichnis	3
Verwendete Abkürzungen	7
1 Einleitung	9
1.1 Protektion und Plegie	9
1.2 Die Crux	9
1.3 Historische Entwicklung	12
1.3.1 Anfänge am schlagenden Herzen	12
1.3.2 Kreislaufstillstand in systemischer Hypothermie	14
1.3.3 Elektiver Herzstillstand	14
1.3.4 Coronarperfusion und intermittierende Aortenklammung	15
1.3.5 Topische Hypothermie	16
1.3.6 Normotherme Ischämie	17
1.3.7 Neuauflage der Cardioplegie	17
1.3.8 Jenseits des Cardioplegie-Standards	19
1.4 Widmung und Ziel	20
2 Hintergrund	21
2.1 Konzepte zur Plegie	21
2.2 Das Kirsch-HAES-Konzept	22
2.2.1 Die Kirsch-Lösung	22
2.2.2 Die Eppendorf-Lösung	23
2.2.3 Anwendung der Kirsch/HAES-Cardioplegie	24
2.2.4 Kritik am Kirsch/HAES-Konzept	25
2.3 Die Blutcardioplegie nach Buckberg	25
2.3.1 Anwendung der Blutcardioplegie nach Buckberg	26
2.3.2 Applikationsschema der Blutcardioplegie nach Buckberg für elektive Operationen	27

2.3.3	Applikationsschema der Blutcardioplegie nach Buckberg für Herzen mit eingeschränkter Ischämietoleranz	28
2.3.4	Technik der kombinierten antegraden und retrograden Gabe der Blutcardioplegie nach Buckberg	28
2.3.5	Zusammensetzung der applizierten Blutcardioplegie-Lösungen nach Buckberg	29
2.3.6	Rationale für die Komposition der Blutcardioplegie nach Buckberg	31
2.3.7	Kritik am Konzept der Blutcardioplegie nach Buckberg	32
3	Eigene Arbeiten	33
3.1	Hypothermie	33
3.1.1	Tierexperimentelle Studie	33
	Einfluß der Temperatur einer kontinuierlich antegrad applizierten Blutcardioplegie auf die Cardioprotektion: Tiefe versus moderate Hypothermie des Blutes	
	Originalpublikation	34
3.1.2	Klinische Studie	40
	Alleinige Hypothermie als Plegie und Protektion	
	Originalpublikation	41
3.2	Hämatokrit	42
	Tierexperimentelle Studie	42
	Effekt einer kontinuierlich antegrad applizierten kalten Blutcardioplegie auf die Cardioprotektion: Tiefer versus hoher Hämatokrit	
	Originalpublikation	43
3.3	Blutcardioplegie angereichert mit L-Arginin	50
	Tierexperimentelle Studie	50
	Endothel und Myozyten in Regeneration nach Reperfusion mit L-Arginin angereicherter Blutcardioplegie	
	Originalpublikation	52
3.4	Geometrie des linken Ventrikels	63
	Tierexperimentelle Studie	63
	Einfluß der Geometrie des linken Ventrikels auf die Kontraktilität	
	Originalpublikation	64
3.5	Benefit von Hypokalzämie unter Hypoxämie und Reoxygenation	70
	Tierexperimentelle Studie	70
	Hypokalzämie in Ferkeln reduziert die cardiale und pulmonal-vaskuläre Belastung nach Hypoxämie und Reoxygenation	

	Originalpublikation	71
3.6	Organpräservierung der Lunge	80
	Tierexperimentelle Studie	80
	Einfluß der Applikationsroute und Atelektase auf die Verteilung der Präservationslösung in der Lunge	
	Originalpublikation	81
4	Klinische Vergleichsstudie	93
	Blutcardioplegie nach Buckberg versus Kristalloider Cardioplegie mit Kirsch-HAES	
4.1	Klinischer Bedarf	93
4.2	Methodik	93
4.3	Studiendesign	94
4.4	Studienparameter	94
4.5	Demoskopie und klinisch-anamnestische Daten	95
4.6	Apparative Untersuchungen	98
4.6.1	Linksherzkatheter	98
4.6.2	Elektrokardiogramm (EKG)	98
4.6.3	Enzyme	98
4.6.4	Echocardiographie	99
4.7	Auswahlkriterien für Patienten	99
4.7.1	Einschlußkriterien	99
4.7.2	Ausschlußkriterien	100
4.8	Behandlung	100
4.8.1	Coronarchirurgie	100
4.8.2	Indikation zur Coronarchirurgie	102
4.8.3	Cardioplegieform und deren Wahl	102
4.8.4	Medikamentöse Behandlung	103
4.8.5	Dokumentierte Begleittherapie	103
4.9	Datenerhebung und statistische Auswertung	103
4.10	Ergebnisse	105

4.10.1	Patientenklintel und präoperativer Status	105
4.10.1.1	Demoskopie	105
4.10.1.2	Klinisch-anamnestische Charakteristika	105
4.10.1.3	Status prae operationem	106
4.10.1.4	Verteilungsmuster der Koronaren Herzkrankheit	107
4.10.1.5	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	107
4.10.1.6	Elektrische Herzfunktion	108
4.10.1.7	Hämodynamik und cardiale Funktion präoperativ	109
4.10.1.8	Therapie vor der Aortocoronaren Bypass Operation	109
4.10.1.9	Die Aortocoronare Bypass Operation	110
4.10.2	Ergebnisse der Aortocoronaren Bypass Operation	111
4.10.2.1	Intraoperativer Verlauf	111, 114, 115
4.10.2.2	Postoperativer Verlauf	113
4.10.2.2.1	Mortalität	113
4.10.2.2.2	Präoperative Risikofaktoren für Mortalität	115
4.10.2.2.3	Herzfunktion	117, 119, 120
4.10.2.2.4	Ischämische Belastung	118
4.10.2.2.4.1	Laborchemischer Nachweis	118, 122 - 124
4.10.2.2.4.2	Rhythmus	121, 125
4.10.2.2.4.3	ST-Strecke	124
4.10.2.2.4.4	Perioperativer Verlust der R-Zacken	126
4.10.2.2.4.5	Regionale Kinesie	127, 129
4.10.2.2.5	Postoperative Hämodynamik	128
4.10.2.2.6	Dauer und Intensität der postoperativen Intensivmedizin	130
4.11	Diskussion der klinischen Vergleichsstudie	130
4.11.1	Die beiden Konzepte zur Cardioplegie	130
4.11.2	Limitierung der Studie	134
5	Diskussion	136
6	Zusammenfassung	146
7	Literaturverzeichnis	149
	Danksagungen	169
	Erklärung	171

## Verwendete Abkürzungen

A.	Arteria	HF	Herzfrequenz
ACB	Aorto Coronarer Bypass	HK	Herzkatheter
AD	anno domini	HLM	Herz-Lungen-Maschine
ATP	Adenosintriphosphat	Hot Shot	spezielle Applikation der Blut-cardioplegie nach Buckberg
AV	atrioventrikular	HSS	Hauptstammstenose
BCP	Blutcardioplegie	HW	Hinterwand
BMI	Body-Mass-Index (Körper-Massen-Index)	IABP	IntraAortale BallonPumpe
bzgl.	bezüglich	IS	Intensivstation
bzw.	beziehungsweise	ITDM	mit Insulin therapierter Diabetes mellitus
°C	Grad Celsius	i.v.	intravenös
Ca	Kalzium	J	Jahre
CI	Cardiac Index	K	Kalium
CK	Creatinkinase	KCl	Kaliumchlorid
CK-MB	cardiospezifischer Anteil der Creatinkinase	KG	Körpergewicht
Cl	Chlor	kg	Kilogramm
cm	Centimeter	KH	Kirsch/HAES
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	KHK-(1-3)	Koronare Herzerkrankung (Ein- bis Dreigefäß-Erkrankung)
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid	KI	Konfidenzintervall
CPV	Cardiopulmonales Versagen	L	Liter
CVVH	Kontinuierliche Veno- venöse Haemofiltration	LDH	Laktat-Dehydrogenase
Δ	Differenz	L-NAME	L-Nitro Arginin Methylester
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin	LV	Linker Ventrikel
ECMO	Extracorporale Membran- oxygenation	LVEDP	linksventrikulärer end- diastolischer Druck
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor	LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
EF	Ejektionsfraktion	m	Meter
EKG	Elektro-Kardio-Gramm	m <sup>2</sup>	Quadratmeter
EKZ	Extracorporale Zirkulation	Max	Maximum, maximal
g	Gramm	Mg	Magnesium
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transferase	Min	Minimum, minimal
h	Stunde	min	Minute
HAES	Hydroxyaethylstärke	mL	Milliliter

mM	Millimol	pO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
mmHg	Millimeter Quecksilber-Säule	POT	postoperativer Tag
mmol	millimolar bzw Millimol	PTCA	Percutane Transluminare CoronarAngioplastie
mOsm	milliosmolar bzw Milliosmol	SD	Standardabweichung
MOV	Multiorganversagen	s.o.	siehe oben
mV	Millivolt	Sp	Sepsis
MW	Molekulargewicht	SR	Sinusrhythmus
Na	Natrium	s.u.	siehe unten
NaCl	Natriumchlorid, Kochsalz	SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
ng	Nanogramm	U	Units
NO	Stickstoffmonoxyd	VES	Ventrikuläre Extrasystole
NYHA	New York Heart Association	VHF	Vorhofflimmern
O <sub>2</sub>	Sauerstoff	vs	versus
OP	Operation	VW	Vorderwand
p	Angabe für das Signifikanz-niveau oder Partialdruck	z.B.	zum Beispiel
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Partialdruck	Z.n.	Zustand nach
pH	pondus hydrogenii	ZVD	Zentraler Venendruck

# **1 Einleitung**

## **1.1 Protektion und Plegie**

Myocardprotektion und Cardioplegie wuchsen zu festen Bestandteilen der Herzchirurgie (1, 2). In den Anfängen der Herzchirurgie blieben sie wenig beachtet. Dies limitierte den operativen Erfolg allen operationstechnischen Möglichkeiten zum Trotz. Denn operationstechnisch Mögliches endete zuweilen klinisch in einer beeinträchtigten Herzfunktion postoperativ; intraoperative Ischämie, Druck- und Volumenbelastung gefährdeten das Herz bis hin zu einer möglichen Schädigung. Der Begriff „Myocardprotektion“ versteht sich heute als ein umfänglicher Schutz des Herzens vor intraoperativen Noxen jedweder Art: physikalisch, mechanisch, traumatisch, chemisch, metabolisch, ischämisch, immunologisch, pharmakologisch, toxisch. All diese Pathologica können iatrogenen Ursprungs sein, weshalb sich die Bedeutung der Myocardprotektion in der Hand des Herzchirurgen erhöht.

Das stillstehende und blutleere Herz bietet ein Optimum technisch anspruchsvolle Operationen durchzuführen. Der durch Ischämie eintretende Herzstillstand erweist sich als wenig steuerbar und ist belastend für die Myozyten. Die gezielte Cardioplegie verbindet den elektiv gesteuerten Herzstillstand mit Maßnahmen zur Protektion der Myozyten.

## **1.2 Die Crux**

Die Eröffnung der Herzhöhlen für Operationen im Herzinnern erforderte in den Anfängen der Herzchirurgie den Kreislaufstillstand (3). Die dafür getroffenen Rahmenbedingungen muten heutzutage archaisch an: Ganzkörperkühlung durch Lagerung des Patienten in einer mit Eiswasser gefüllten Wanne, Abklemmung der Hohlvenen und der Pulmonalis, Ischämie-bedingter Herzstillstand, Operation am Herzen unter hohem Zeitdruck, Wiederbelebung des Herzens zu elektrischer und mechanischer Aktivität durch elektrische Impulse, Erlangung einer cardialen Pumpfunktion suffizient den Kreislauf ad hoc wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten, Aufwärmen des Patienten, Unterstützung aller Organsysteme, um schließlich in summa den Eingriff zum Wohle des Patienten in toto einen Erfolg werden zu lassen.

Generelle Hypothermie maßgeblich zum Schutz des Gehirns, Schnelligkeit des Operierens und die Wiederherstellung des Kreislaufs waren die Herausforderungen der jungen Herzchirurgie. Einfache Eingriffe wie der Verschluss eines Vorhofseptumdefekts in direkter Naht konnten von Erfolg gekrönt sein. Komplexe Eingriffe mit diffiziler Rekonstruktion der cardialen Anatomie erfordern blutleere Herzhöhlen, ein stillstehendes Herz, die Perfusion des Körpers mit allen Organen und vor allem Zeit eine anspruchsvolle Operation durchführen zu können.

Dies ermöglichte die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Der Einsatz der Extrakorporalen Zirkulation (EZK) gewährt Möglichkeiten für dieses Optimum der operativen

Rahmenbedingungen. Der Herzstillstand wurde damals durch das Abklemmen der Aorta erreicht, somit Ischämie-bedingt in einer anaeroben Schuld erkaufte, die nicht immer mit Erfolg beglichen werden konnte (4). Zuweilen wuchs die ischämische Belastung zu einem Schaden, der den operativen Erfolg schmälerte bis hin zum Funktionsverlust des Herzens als Pumporgan (5, 6). Diese Gefährdung rief Maßnahmen zur Myocardprotektion auf den Plan. Eines ihrer Instrumente ist die „Cardioplegie“. Sprichwörtlich ist damit der Herzlähmung im funktionellem Stillstand gemeint. So findet sich in der englischen und US-amerikanischen Literatur des dritten Quartals des zwanzigsten Jahrhunderts das heute im Englischen altertümlich klingende Idiom des „cardiac still stand“. Intendiert ist gegenwärtig der iatrogen induzierte und aufrechterhaltene Stillstand der mechanischen und elektrischen Herzfunktion; auch cardialer Stoffwechsel und Funktion des Endothels können von einer intendierten Plegie erfaßt werden, das Herz als Gesamtorgan zu plegieren. „Cardioplegie“ versteht sich heute als umfassend schützender Funktionsstillstand des Herzens in seiner mechanischen, elektrischen, metabolischen und endothelialen Funktion im erschlafften, relaxierten Zustand. Dieser schützende Charakter fehlte anfänglich, lediglich der Stillstand stand Pate. Der Ausruf Bretschneiders\* (7) im Jahre 1980 verhallt bis heute nicht „Es ist irrtümlich und ein gefährlicher Trugschluß, die Begriffe „Cardioplegie“ und „Myocardprotektion“ gleichzusetzen.“ und richtet sich bis zur Gegenwart als Appell in jede Herzoperation.

„Cardioplegische Lösung“ ist eine über die Coronarien zu perfundierende Flüssigkeit, die einen cardioplegische Zustand herbeiführt. „Cardioplegie“ wird oft als Synonym für „Cardioplegische Lösung“ verwandt. Durch seine historische Entwicklung beinhaltet der Ausdruck „Cardioplegie“ vermeintlich den Anspruch auf „Cardioprotektion“, obwohl sich dieser Ausdruck explizit erst später etabliert hat, als das Herz durch gezielte Maßnahmen vor belastender Ischämie geschützt werden sollte. Das Bewußtsein zu einer Notwendigkeit der Myocardprotektion entwickelte sich unabhängig von dem zum Wunsch einer Cardioplegie. Vor allem physikalische Maßnahmen zur Entlastung des Herzens wurden schnell als hilfreich erkannt (8-11), als die EKZ ihre Anwendung ermöglichte: mechanische Dekompression als Druck- und Volumen-Entlastung der Herzhöhlen, Kühlung des Herzens zur Anhebung der Ischämie-Toleranz, Perfusion der Coronarien zum Auswaschen cardialer Katabolite. In vielen cardioplegischen Konzepten läßt sich dieser Katalog wiederfinden oder es erscheinen zumindest Teile seiner.

In den fünfziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts konkurrierten zwei Verfahren, um Herzstillstand und Blutleere des cardialen Operationsfelds zu erreichen: Der Kreislaufstillstand in Hypothermie und die Aorten-Klemmung während der EKZ. Die Hypothermie war

---

\* Hans Jürgen Bretschneider (1922 – 1993) Physiologe, Pionier der Myocardprotektion und Entwickler der nach ihm benannten HTK-Cardioplegie-Lösung

der erste protektive Ansatz für ein ischämiebelastetes Herz (12). Die Aorten-Klemmung während der EKZ verursachte eine ungeschützte warme Ischämie, von deren Belastung sich das Herz nur erholen konnte, wenn die individuelle Ischämietoleranz nicht überschritten wurde. Herzchirurgie war ein Wettlauf gegen die Zeit; Schnelligkeit wurde ihre erste Anforderung, Präzision ist ihr oberstes Gebot. Aus dieser Diskrepanz erwuchs das Bestreben Zeit zu generieren, um diffizile Rekonstruktionen auszuführen ohne Schäden der Zeit zu hinterlassen.

Die Entwicklung cardioplegischer Lösungen ermöglichte die Ausdehnung der geschützten Ischämie-Zeit und eröffnete damit das Feld für ausgedehnte anspruchsvolle Operationen am Herzen. Die Erforschung der Themenkomplexe „Ischämie der Herzmuskelzelle“ sowie „Ischämie-Reperfusionsschaden“, „Reoxygenationsschaden“ und „Maßnahmen zu deren Begrenzung“ mündete in einer Kooperation aus Herzchirurgie, Physiologie, Biochemie, Kardiologie und Pharmakologie. Die Pathophysiologie eines Reperfusionsschadens postulierten Jennings et al. zuerst im Jahre 1960 (13, 14). Heute ist die Forschung zum tieferen Verständnis in den zellulären Raum vorgedrungen: Wirkweisen von Enzymen, Rezeptoren, Exprimierung von antigenen Strukturen an der Zelloberfläche, das Zusammenspiel von Zellorganellen, von Zellkern und Zytoplasma, Membranen, kontraktilen Elementen sowie zellulären Maßnahmen zur Schadensbegrenzung, -behebung und Reparatur von Zellbestandteilen zu beleuchten schließen sich weitere Disziplinen an wie die Genetik (15). Der Kanon dieser wissenschaftlichen Perspektiven erhellt die pathophysiologischen Geschehnisse einer Herzmuskelzelle unter Ischämie und Reperfusion ohne bisher ein schlüssiges Bild geben zu können; zu komplex sind die Details sich lückenlos zu einer Komplettierung des Puzzles zu fügen (16, 17).

Der Übergang vom aeroben zum anaeroben Metabolismus läßt die Zelle zur Energiegewinnung andere Stoffwechselrouten unter Nutzung zusätzlicher Ana- wie Katabolite beschreiten (18). Zusätzlich wird die Zelle unter Ischämie durch Mangel an Substraten wie durch Rückstau der Stoffwechsellrückstände belastet (19). Diese Noxe wendet sich mit zeitlicher Dauer der Ischämie von einer anfänglichen reversiblen Belastung zu einer irreversiblen Schädigung (20) bis hin zum Untergang der Zelle in Apoptose oder Zelltod (21). Andauernde Ischämie endet im Absterben der Zelle. Das Wiedereinströmen von Blut in ein ischämisches Muskelareal, die sog. „Reperfusion“, verursacht den sog. „Reperfusionsschaden“ (13, 14, 18, 22). Analog imponiert der „Reoxygenationsschaden“ bei Hyper-Oxygenierung des EKZ-Blutes zur Perfusion von Hypoxie-gewohntem neonatalem Herzgewebe im Rahmen von Operationen cardialer hypoxischer Vitien (23-25). Eine Herausforderung stellt die Möglichkeit zur „kontrollierten“ Reperfusion mit modifiziertem Reperfusat, d.h. mit in seiner Zusammensetzung so verändertem Blut, daß besagter Reperfusionsschaden nur gemildert oder gar nicht auftritt (26).

## 1.3 Historische Entwicklung

### 1.3.1 Anfänge am schlagenden Herzen

Die Herzchirurgie ist eine junge Disziplin. Historisch läßt die Geschichtsschreibung sie mit der Naht von Herzverletzungen am Ende des neunzehnten Jahrhunderts beginnen (27). Nach Entlastungen des Pericards durch Punktion oder Inzision und anschließenden Pericardnähten an Patienten mit Verletzungen des Herzbeutels sowie tierexperimentellen Herznähten waren Axel Hermansen Cappelen in Kristiania (dem heutigen Oslo) und Guido Farina in Rom 1895 AD, Ludwig Rehn in Frankfurt am Main 1896 AD sowie Antonio Parrozzani in Rom 1897 AD die ersten Chirurgen, die eine Naht an einer Herzkammer ausführten (28). Ludwig Rehn gelang es allerdings als erstem, die Operation zum Erfolg zu führen, d.h. den Patienten zu retten und sein Leben zu bewahren. Ihre eigene Moderne vorwegnehmend wurden diese Operationen am schlagenden Herzen ohne EKZ, d.h. ohne Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine, durch Rehn über einen linkslateralen vierten intercostalen Zugang unter Durchtrennung der fünften Rippe (28), durchgeführt. Bis dahin galt das Ansinnen einer Operation am Herzen als Frevel. Koryphäen wie Theodor Billroth (1829 - 1894 AD), Pionier der Gesichts-, Bauch- und gynäkologischen Chirurgie, bezeichneten die Eröffnung des Herzbeutels als „eine Operation, die nach meiner Auffassung erreicht, was einige Chirurgen Prostitution der chirurgischen Kunst, andere eine chirurgische Frivolität nennen.“ (29). Der Erfolg dieses Eingriffs stieß die Pforte zu einer Welle an Herzoperationen bei Herzverletzten auf. Die ersten Sammelstatistiken veröffentlichten Ludwig Rehn 1907 AD und Simon 1912 AD mit 124 bzw. 241 Fällen von Herzverletzungen, die zu 40 % bzw. 49 % erfolgreich durch die Herznaht geheilt werden konnten (30). Selbst diese hohe Letalität von initial mehr als der Hälfte wurde allgemein als rettender Erfolg betrachtet bei einem Patientenkollektiv, das ohne Notfalloperation am Herzen nahezu vollständig dem Tode ausgeliefert gewesen wäre. Diese Rate, die noch in den dreißiger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts über 45 % betrug, konnte erst durch die Einführung der Antibiotika deutlich gesenkt werden.

Die Pericardektomie wurde 1912 AD ebenfalls durch Ludwig Rehn ausgeführt und in den Folgejahren durch Ferdinand Sauerbruch, Victor Schmied und Claude Beck vervollkommenet (3). In den 1920er Jahren erweiterten Elliot C. Cutler und S.A. Levine in Bosten und Henry Souttar in London verengte Mitralklappen. Über einen transatrialen Zugang entwickelten Horance Smithy in Charleston, Charles Bailey in Philadelphia, Dwight E. Harken in Boston und Russel C. Brock in London diese Technik ab 1948 AD weiter. Angeregt durch die Arbeiten von Maude Abbott in Baltimore unterbanden 1938 AD Emil K. Frey in Düsseldorf und 1939 AD Robert E. Gross in Boston einen offenen Ductus arteriosus Botalli. Clarence Crafoord in Stockholm gelang 1944 AD die erfolgreiche Operation einer Aortenkoaktation. Im selben Jahr stellten Helen B. Taussig und Alfred Blalock in Baltimore die nach

ihnen benannte Anastomose der A. subclavia mit der A. pulmonalis zur Behandlung der „Blue Babies“ vor. Unabhängig voneinander führten T.H. Sellors und R.C. Brock in London 1947/48 AD eine transventrikuläre Valvulotomie einer Pulmonalstenose durch. Ende der 1940er Jahre gelang Robert E. Gross und T. Søndergaard in blinder Technik einen Vorhofseptumdefekt erfolgreich zu verschließen. J. Moore Cambell implantierte 1952 AD die von Charles A. Hufnagel entwickelte Kugel-Käfig-Klappe in die Aorta descendens bei Patienten mit Aorteninsuffizienz. In den bis dahin durchgeführten Operationen wurden die herznahen großen Gefäße korrigiert, verengte Herzklappen in blinder Technik erweitert, herznahe Strukturen wie das Perikard entfernt oder die freie Herzwand bei Traumen versorgt. Eine Eröffnung der Herzhöhlen zur Korrektur eines Septumdefekts in cardialer Blutleere und Hypothermie stand unter einem enormen Zeitdruck.

Die technischen Möglichkeiten der Herzchirurgie erweiterten sich sprunghaft durch die Extrakorporale Zirkulation (EKZ) mit einer vom Herzschlag und dem Gasaustausch der Lunge unabhängigen Perfusion des menschlichen Körpers mit oxygeniertem Blut. Deren Voraussetzung ist eine klinisch anwendbare Herz-Lungen-Maschine (HLM). Ihre Entwicklung war seit dem 19. Jahrhundert in Europa vorangetrieben worden, wobei sich der zu perfundierende Organismus von solitären Organen über Katzengröße und die von Hunden bis zu der des Menschen näherte (31). Schließlich gelang es John Heysham Gibbon 1953 AD mit einer von ihm und seiner Frau Mary modifizierten (und damals nach ihm benannten „Gibbon-Type“) HLM einen Vorhofseptumdefekt einer menschlichen Patientin erfolgreich zu schließen (32). Die EKZ ermöglichte von nun an das Operieren an einem aus dem Kreislauf ausgeschalteten Herzen. Ein Novum!

Bis dahin waren Eingriffe am geöffneten Herzen nur über wenige Minuten möglich in Kreislaufstillstand und Hypothermie. So verschlossen Lewis und Taufic in Chicago noch im selben Jahr 1953 einen Vorhofseptumdefekt in Okklusion beider Hohlvenen zur Unterbindung des Einflusses und in systemischer Hypothermie mit Oberflächenkühlung zur allgemeinen Organpräservierung und Steigerung der Ischämietoleranz (33) ohne EKZ. Kreislaufstillstand in Hypothermie und EKZ waren konkurrierende Verfahren. Die EKZ wurde lange skeptisch eingeschätzt der Probleme der Gerinnung, ausreichenden Perfusion, Oxygenierung und Hygiene (keine Einmal-Komponenten) wegen, und nicht wenige Operateure gaben dem „Kalten Stillstand“ vorerst den Vorzug.

Nach Etablierung eines suffizienten Cardiopulmonalen Bypasses an der EKZ war die Herausforderung der Aufrechterhaltung des Kreislaufs zum Gehirn gelöst, und Zeit für das Operieren gewonnen. Allerdings wurde die Herzchirurgie bald von einem nächsten Zeitlimit eingeengt, dem Konflikt zwischen den Anforderungen an den Chirurgen für ein unbewegtes blutleeres Operationsfeld mit genügend Zeit die cardiale Operation auszuführen und den Anforderungen des Herzens für eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff

und Substraten. Im historischen Rückblick lassen sich verschieden Konzepte für eine Präservierung des Herzens verfolgen: Systemische Hypothermie, Cardioplegie in früher Phase, Coronarperfusion und intermittierende Aortenklammung, topische Hypothermie, normothermische Ischämie, und Neuaufgabe der Cardioplegie (4).

### **1.3.2 Kreislaufstillstand in systemischer Hypothermie**

In der zweiten Phase der offenen Herzchirurgie wurde in moderat hypothermem (30° C) Kreislaufstillstand operiert, um den Sauerstoff- und Energiesubstratbedarf des Gehirns und des übrigen Körpergewebes abzusenken. Die temporäre Okklusion der Hohlvenen und Aorta ermöglichte ein unbewegtes und blutleeres Herz. Die gezielte Anwendung der Hypothermie in der Herzchirurgie wurde von W.G. Bigelow in Toronto experimentell vorbereitet (12, 34). Die klinische Anwendung wurde erstmal durch Lewis und Taufic beschrieben (siehe 1.3.1) und kam in Denver zur Routineanwendung (35). Die Ischämietoleranz des Gehirns in moderater Hypothermie und die damit ermöglichte Zeit des Kreislaufstillstands war auf 10 Minuten begrenzt. In dieser knappen Zeitspanne mußte das Herz geöffnet, der Defekt korrigiert, die Cardiotoromie vernäht und der Herzschlag mit suffizientem Kreislauf wiederhergestellt werden. Während dieser kurzen Zeit der Ischämie in moderater Hypothermie wurde keine Schädigung des Herzens beobachtet.

Die weitere Absenkung der Temperatur unterhalb 30° C führte zum gefürchteten Einsetzen von Kammerflimmern. Der Einsatz einer EKZ zum Bypass der Ventrikel bei Kammerflimmern ermöglichte die Tiefe Hypothermie von 15° C (36). Durch Abklemmen der Aorta und der Hohlvenen wurde ein blutleeres und unbewegtes Herz erreicht, das während der ein-stündigen Ischämie keine Schädigung verzeichnete. Die von Drew und Andereson angewandte Tiefe Hypothermie nutzte zwei extrakorporale Kreisläufe; die eine zur Lungenperfusion, um den Gasaustausch des Patientenblutes zu ermöglichen, die zweite den systemischen Kreislauf aufrechtzuerhalten (37).

Die Methode der systemischen Hypothermie an der EKZ und Okklusion der Hohlvenen und Aorta erforderte einen großen technischen Aufwand, bedingte eine cardiale Ischämie und limitierte damit die Operationszeit. Sie wurde verlassen zugunsten eines elektiv induzierten Herzstillstandes.

### **1.3.3 Elektiver Herzstillstand**

Eine Alternative zum Herzstillstand in Hypothermie war das leerschlagende Herz an der EKZ mit der operationstechnischen Herausforderung eines sich bewegenden und nicht blutfreien Operationsgebiets durch die perfundierten Coronarien mit venösem Rückstrom in den Sinus coronarius. Eine aortale Regurgitation konnte einen Eingriff an der Mitral-klappe zusätzlich erschweren. Zur Überwindung dieser Einschränkungen stellten Denis G. Melrose und H.H. Bentall 1955 AD in London das Konzept des elektiven Herzstillstandes

(„elective cardiac arrest“) vor (38, 39). Nach Klemmung der Aorta wurde eine 2,5 prozentige Kaliumcitrat-Lösung rasch in die Aortenwurzel injiziert, um den Herzschlag anzuhalten. Tierexperimentell zeigten sie zuvor, daß nach Öffnen der Aortenklamme die Kaliumcitratlösung ausgewaschen wurde und der Herzschlag wieder einsetzte. Dieses Konzept wurde von Frank Gerbode in San Francisco etabliert und von anderen Zentren übernommen (40). Andere chemische Zusätze wie Magnesiumsulfat, Neostigmin oder Acetylcholin kamen in Kombination mit Kaliumcitrat und Hypothermie zum Einsatz (36). Die Gabe von Acetylcholin wurde beliebt, weil das plegierte Herz bei Berührung anfang zu schlagen. Parallel dazu wurde im Oktober 1955 eine elektive Cardioplegie mit Kaliumchlorid am Henry Ford Hospital in Detroit durch C.R. Lam versucht (41). Erfolgreiche Experimente an Hunden hatten ein gutes Überleben nach 10 bis 30 min Cardioplegie mit Kaliumchlorid in Tiefer Hypothermie gezeigt. Die klinische Anwendung erfolgte an einem Kind mit Transposition der Großen Gefäße. Nach Rückverlagerung der Arterien und Öffnen der Cavaokklusion verhinderte eine Nahtinsuffizienz einen effektiven Druckaufbau und Perfusion der Coronararterien, so daß ein Wiedererlangen der Herzfunktion ausblieb. Der klinische Mißerfolg ließ die Anwendung von Kaliumchlorid um Jahre zurücktreten. Zum Ende der 1960er Jahre mehrten sich Zweifel ob der Sicherheit des Verfahrens mit Kaliumcitrat. So berichteten J.A. Helmsworth (42) und J.A. Waldhausen (43) von myocardialen Nekrosen und einer cardialen Pumpeinschränkung nach Gabe von Kaliumcitrat, dessen hohe Konzentration für die Schäden verantwortlich gemacht wurde (44). Wegen klinischer Komplikationen und erhöhter Letalität nach Anwendung von Kaliumcitrat geriet dieses Konzept der Cardioplegie in Nordamerika in Verruf und wurde in seiner früher Phase verlassen zugunsten einer intermittierenden Aortenklammung und coronaren Durchblutung.

#### **1.3.4 Coronarperfusion und intermittierende Aortenklammung**

In den 60er und 70er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurde die kontinuierliche Coronarperfusion an der EKZ zur bevorzugten myocardialen Protektion. Die Coronarostien wurden über die Aortenwurzel perfundiert, das Herz blieb leerschlagend, der venöse Rückstrom aus dem Coronarsinus mußte bei Eröffnung der Herzhöhlen kontinuierlich abgesaugt werden. Ende der 1960er Jahre wurden subendocardiale Nekrosen bei Aortenstenose vor allem hypertrophierter linker Ventrikel nach Aortenklappenoperationen verantwortlich gemacht für eine erhöhte postoperative Rate an Low Cardiac Output und Letalität. Die Verteilung der Coronarperfusion und der cardioplegischen Lösung rückte in den Mittelpunkt des Interesses mehr als die absolute Größe der Coronarperfusion. Als Ursache der Nekrosen fand sich eine Ischämie im Subendocardium des linken Ventrikels, wenn der Blutfluß in der Diastole abnimmt bei erniedrigtem diastolischem Perfusionsdruck, bei erhöhtem, diastolischem linksventrikulärem Füllungsdruck, oder bei verkürzter Diastole (45, 46).

Um die Operationsbedingungen bei perfundierten und bewegten Herzen zu verbessern, wurden die Herzen häufig elektrisch angeflimmert. Experimentell zeigte sich, daß spontanes sowie elektrisch induziertes Kammerflimmern bei hypertrophierten Herzen und anhaltendes Flimmern bei normalen Herzen subendocardiale Nekrosen verursachte (47-50). Trotz eines erhöhten Coronarflusses während des Flimmerns im Vergleich zum leerschlagenden Herzen verringert sich die Perfusion im Subendocard (51). Nach klinischer Bestätigung dieser experimentellen Befunde wurde die Technik des induzierten und anhaltenden Flimmerns aufgegeben (52).

Die eingeschränkte Sicht auf das Operationsgebiet unter kontinuierlicher Coronarperfusion führte in der Praxis zur wiederholten Klemmung der Aorta für 10 bis 20 Minuten und zu einer intermittierenden Perfusion bei für einige Minuten geöffneter Aortenklemme. Die Technik der über die Aortenwurzel perfundierten Coronarostien gab auch keine sichere Einschätzung zu welchem Teil das Perfusat die verschiedenen Wandschichten erreichte, zumal die Perfusion von dem systemischen Druck in der Aortenwurzel und von dem coronarvaskulären Widerstand abhängt. Bei Eröffnung der Aorta ascendens wurden die Coronarostien mit Perfusionskanülen kanüliert und durch gesonderte Perfusionspumpen gespeist. Diese Technik war mit einer hoher Komplikationsrate von 11 bis 16 % verbunden mit Verletzungen des Coronarsystems wie Ausriß der Tabaksbeutelnaht zur Fixation der Kanülen, Dissektion, Luftembolie, Barotrauma am Endothel mit Nekrosebildung durch hohen Perfusionsdruck und spätere Stenosebildung (53-55).

### **1.3.5 Topische Hypothermie**

Entgegen der allgemein angewandten Technik des warmen schlagenden Herzens etablierte Norman E. Shumway\* in Palo Alto die tiefe topische Hypothermie des Herzens bei geklemmter Aorta und normothermer systemischer Perfusion (56, 57). Für ein unbewegtes blutleeres Operationsfeld favorisierte er eine myocardiale Ischämie unter dem Schutz einer Myocardprotektion durch lokale Hypothermie durch Füllung des Pericards mit eiskalter Kochsalz-Lösung. Mit dieser Technik fiel die intramyocardiale Temperatur auf 15° bis 20° C ab mit einem Gradienten von 5° C zwischen Epi- und Endocardium, der durch Spülung der Herzhöhlen mit kalter Kochsalz-Lösung weiter reduziert werden konnte. Der systemische Fluß an der EKZ wurde auf 1,5 L/min/m<sup>2</sup> Körperoberfläche reduziert, um eine warme Perfusion aus pericardialen Kollateralgefäßen in die Coronarien zu minimieren. In seinen Händen erreichte Norman E. Shumway eine sichere Klemmzeit von 150 Minuten, die von anderen Chirurgen geringer, d.h. bei 60 Minuten eingeschätzt wurde (58, 59). Als Grund läßt sich die Ignoranz der systemischen Flußreduktion und damit Minderung des nicht-coronaren Kollateralflusses mutmaßen. Die topische Hypothermie als alleinige Maß-

---

\* Norman Edward Shumway (1923 - 2006) Herzchirurg, Pionier und Wegbereiter der Herztransplantation

nahme zur Cardioplegie und –protektion setzte sich nicht gegen das damals allgemein akzeptierte Konzept des perfundierten Myocards durch.

### **1.3.6 Normotherme Ischämie**

Menschliche Herzen wie die von Hunden nehmen Schaden nach ein-stündiger Ischämie unter Normothermie, wobei sich die meisten Herzen wieder erholen (4). Unter dieser Empirie favorisierte Denton A. Cooley in den 1960er Jahren die normotherme Ischämie mit Klemmung der Aorta bei „normaler“ Temperatur an der EKZ und einer durchschnittlichen Klemmzeit unter einer Stunde. Die simple Klemmung der Aorta ohne Cardioprotektion fand fortan weite Verbreitung in den USA. Erst Publikationen über Komplikationen dämpften diese Tendenz. Experimentell bewirkte eine ein-stündige warme Ischämie (60) eine metabolische Azidose, einen reduzierten aortalen systolischen Spitzendruck sowie erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck und führte zu ventrikulären Arrhythmien sowie ischämischen Zellveränderungen und subendocardialen hämorrhagischen Nekrosen (61), die auch klinisch bestätigt wurden (53). So beschrieb Denton A. Cooley als Protagonist des normothermen Herzstillstands als erster das Phänomen des „Stone Heart“ und prägte den Begriff einer ischämischen Kontraktur des Myocards, das hart und fest zu palpieren war und keinen Auswurf unter manueller Massage ermöglichte (62). Es trat vor allem bei Herzen mit myocardialer Hypertrophie oder unter Koronarer Herzerkrankung (KHK) auf, nachdem Denton A. Cooley die explizite Coronarperfusion zugunsten einer ischämischen Aortenklammung verlassen hatte. Herzoperationen mit steigendem Zeitbedarf für eine Verbesserung der operativen Präzision bei ausgedehnten Vitien erforderten längere Klemmzeiten und eine Myocardprotektion, die über eine Stunde Ischämie hinausging. Dies führte zur Neuauflage der Cardioplegie.

### **1.3.7 Neuauflage der Cardioplegie**

Das Konzept der Cardioplegie als elektiver Herzstillstand zur Cardioprotektion sowie für ein unblutiges, unbewegtes, klares Operationsfeld wurde in Deutschland während der 1960er Jahre verfolgt. Die Gruppe um B. Hölscher stellte Ergebnisse umfangreicher Experimente zum induzierten Herzstillstand vor (63-65). Die Arbeiten der Gruppe um Hans Jürgen Bretschneider und P. Spieckermann eröffneten eine neue Welle der Cardioplegie (18, 66, 67). Das Konzept der Bretschneider-Lösung war eine Natrium-arme, Kalzium-freie Lösung mit Procain, deren Rationale folgendes konzipierte: Der erniedrigte Natriumgehalt angeglichen an die intrazelluläre Konzentration sollte das Exzitationspotential der Herzmuskelzelle verhindern, der Mangel an Kalzium sollte die Aktivierung des kontraktile Systems unterbinden, und Procain sollte die Zellmembran stabilisieren. Die Osmolarität wurde mit Mannitol eingestellt. Mannitol sollte ein Ödem verhindern, dessen Entstehung in Ischämie durch Fibrillation oder Arrest bekannt war, was wiederum den Anstieg des Gefäßwiderstandes nach sich zog. T. Søndergaard in Dänemark war der erste Herzchirurg in

Europa, der die Bretschneider-Lösung routinemäßig anwandte (68, 69). Seine Technik war eine hypotherme Coronarperfusion über die Aortenwurzel in zwei Phasen. Bei geklemmter Aorta wurde das Herz zuerst mit einer 4° C kalten Mischung aus Blut und einer Glucose-Lösung perfundiert gefolgt von einer Coronarinfusion mit 500 ml der Bretschneider-Lösung.

Ulrich Kirsch in Hamburg entwickelte eine Lösung mit Magnesium-Aspartat-Procaïn zur initialen Bolusgabe nach der Theorie, daß eine cardioplegische Lösung keine Komponenten enthalten solle, die einen Abbau der energiereichen Phosphate durch Aktivierung der Phosphorylase unterstützen, noch Kalzium, Natrium oder Kalium, weil für deren Membrantransport Adenosintriphosphat (ATP) verbraucht werde (70, 71). Lokalanästhetica und Magnesium wurden membranstabilisierende Eigenschaften zugesprochen sowie die Auswirkung eines verzögerten Verbrauchs von energiereichen Phosphaten. Unter G. Rodewald kam die Kirsch-Lösung in Hamburg zum klinischen Einsatz (71).

Angeregt durch diese Ergebnisse verfolgte David J. Hearse am St. Thomas Hospital in London die Rationale einer möglichst extrazellulären Ionenkomposition unter Zugabe weniger Substanzen, die effektiv einen Herzstillstand auslösten. Als Basis seiner Cardioplegie diente Ringer-Lösung mit „normalem“ Gehalt an Natrium und Kalzium unter Zugabe von Kalium 16 mmol/L zum initialen Herzstillstand und Magnesiumchlorid 16 mmol/L zur Unterstützung der Cardioplegie. Unterstützend zum protektiven Effekt galt Procainhydrochlorid zur Membranstabilisierung (72). Diese Cardioplegie fand Einzug in die klinische Routine am St. Thomas Hospital unter Mark V. Braimbridge ab 1975 (73).

In Amerika wurden in den 1960er Jahren die europäischen Ergebnisse der Cardioplegie aufgegriffen und eigene Ionenkompositionen vorgestellt. So untersuchten J. Webb 1966 AD (74) und E. Mundt 1970 AD (75) die Anwendung von Magnesiumsalz. Aufbauend auf den Arbeiten von Ulrich Kirsch und G. Rodewald experimentierten William A. Gay Jr. und P. Ebert mit einer Lösung mit einem Kaliumgehalt von 25 mmol/L und einem Natriumgehalt von 200 mmol/L sowie Glucose und Bicarbonat, und erreichten eine gute Protektion nach ein-stündiger Ischämie (44). Der niedrigere Kaliumgehalt sowie die isotone Zusammensetzung wurden als Vorteil gegenüber der Melrose-Technik gesehen (44, 76, 77). In den 1970er Jahren überzeugten klinische Ergebnisse der Cardioplegie mit Kalium-angereicherten Lösungen zunehmend, so daß die Technik der kontinuierlichen Coronarperfusion während der Aortenklammung aus der klinischen Anwendung verschwand. Zu hohe Kaliumkonzentrationen zeigten sich als toxisch für Myozyten und wurden vermieden (78). Nicht die Diskussion „ob“, sondern „welche“ cardioplegische Lösung anzuwenden sei, bestimmte das klinische Geschehen. Es bildeten sich geographische Vorlieben aus: In Deutschland kam vorzugsweise die Natrium-arme, Kalzium-freie um Magnesium und Procaïn angereicherte Bretschneider-Lösung zur Anwendung, in England und Frankreich

die um Kalium, Magnesium und Procain angereicherte Ringer-Lösung mit extrazellulärer Komposition wie die St. Thomas-Lösung, und in Amerika Kalium-angereicherte Lösungen ohne Lokalanaesthetika (4).

In den 1970er Jahren stellte Gerald D. Buckberg\* ein Konzept der Blutcardioplegie vor, das Blut als Vehikel der cardioplegischen Lösung nutzt, das Herz durch eine Hyperkaliämie zu plegieren (79, 80). Seine Konzeption der initialen Plegie, wiederholten Re-Infusion und der kontrollierten Reperfusion zur Verhinderung des Reperfusionsschadens (80) überzeugten gegenüber der üblichen Reperfusion mit normalem Blut. Das Konzept der Blutcardioplegie nach Buckberg fand eine rasche Ausbreitung in Amerika und zunehmende Überzeugung in Europa (81). Wegen nachteiliger Wirkungen der Hypothermie auf Gerinnung und Gewebe (82, 83) und der drei verschiedenen Beutel mit vorzuhaltender plegischer Lösung (84), die dem Blut zuzumischen sind, wurde das Konzept einer warmen BCP mit Zumischung nur einer cardioplegischer Lösung zum Blut propagiert (85-88), ohne dass sich in allen geprüften Anwendungen ein substantieller Vorteil nachweisen ließ (89-92). Das von Tomas A. Salerno und Samuel V. Lichtenstein (93-95) vorgestellte Konzept einer warmen kontinuierlich applizierten BCP führte in praxi zu einer Sichtbeeinträchtigung durch Blutaustritt aus den perfundierten Coronarien, weshalb die kontinuierliche Coronarperfusion einer besseren Sicht auf das Operationsfeld wegen häufig unterbrochen wurde. Die somit entstehende warme Ischämie gefährdet das Herz und limitiert die Plegiezeit für die Operation (96). Gleiches gilt für das Konzept der intermittierend antegrad warm applizierten BCP nach Calafiore (97). Die solitäre Zugabe von Kalium zum perfundierten Coronarblut lässt ein einfach anzuwendendes Konzept entstehen. Allerdings ist die sichere Protektion für das warme ischämische Herz zeitlich auf eine Stunde begrenzt (89, 90). Demgegenüber bietet das Konzept nach Buckberg mit intermittierender kalter BCP einen umfassenden Schutz mit längerer Klemmzeit.

### **1.3.8 Jenseits des Cardioplegie-Standards**

Jede Form der Ischämie belastet das Herz. Die Technik des an der EKZ coronarperfundierten leerschlagenden Herzen schmälert die cardiomyozytären Energievorräte nicht. Dies gewinnt an Bedeutung bei zugenommenem cardialem Krankheitsgrad sowie ausgeweiteter Comorbidität der Patienten. Die Entlastung des Herzens von seiner mechanischen Pumparbeit verhindert eine Sauerstoffschuld und vermeidet einen ischämiebedingten Sauerstoffmangel. Die Vermeidung der EKZ und Durchführung der Operation am schlagenden Herzen im Arbeitsmodus (off-pump) entlastet den Patienten weiterhin durch ausbleibende immunologische und allergische Stimuli der EKZ, die der Berührung des Blutes mit den Fremdoberflächen der HLM zugeschrieben werden (98, 99). Dieser dem

---

\* Gerald David Buckberg (\*1935) Herzchirurg, Pionier der Myocardprotektion und Entwickler der nach ihm benannten Blutcardioplegie

off-pump-Modus zugeschriebene Vorteil setzt allerdings die Vermeidung einer systemischen Hypoperfusion durch cardiale Depression während der Operation voraus. Die generelle Hypoperfusion kann ein allgemeines Schockgeschehen nach sich ziehen. Für die Anlage aortocoronarer Bypässe hat sich dieses Verfahren ohne EKZ (OPCAB) bei geeigneter Indikation zu einer sinnvollen Alternative zur Bypassoperation mit EKZ etabliert (98). Auch die kathetergestützte transapikale (100) oder transfemorale (101) Aortenklappenimplantation kommt ohne EKZ aus. Gleiches gilt für die Pulmonalisklappe und in experimenteller Vorbereitung für die Mitralklappe. Operationen zur Korrektur von Herzvitien mit Notwendigkeit der Eröffnung der Herzhöhlen bleiben an die EKZ gebunden und bedürfen meist des cardioplegischen Herzstillstandes. Cardioplegie bietet optimale Voraussetzungen für die Durchführung einer Operation in einem blutleeren und unbewegten Operationsfeld. Der cardioprotektive Effekt einer Cardioplegie ermöglicht eine sichere Klemmzeit und hinreichend Zeit für das operative Procedere. Eine cardioplegische Technik wird stets zum Rüstzeug der Herzchirurgie gehören.

#### **1.4 Widmung und Ziel**

Die vorliegende Habilitationsschrift widmet sich einzelnen physikalischen wie chemischen Parametern cardioplegischer Konzepte wie Temperatur, Hämatokrit, Sauerstoffgehalt, Zugabe oder Entzug von Substanzen wie L-Arginin oder Kalzium und deren Effekten sowie dem Vergleich zweier unterschiedlicher Konzepte der Cardioplegie in klinischer Anwendung: Blutcardioplegie nach dem Buckberg-Schema (84) versus der Kristalloiden Cardioplegie mit der Kirsch/HAES-Lösung (71, 102). Beide Konzepte sind in ihrem Design beschrieben und publiziert, sowie in operativer Anwendung erfolgreich etabliert (10, 103, 104). Als Studienkollektive wurden Patienten eingeschlossen, die als Notfälle mit einer coronaren Bypass Operation versorgt wurden. Die Herzen dieser Patienten waren durch eine präoperative Ischämie im Rahmen eines pathologischen Geschehens an den Coronarien belastet. Die Ergebnisse der Operationen, des Vergleichs der cardioplegischen Konzepte, die Einbettung der Konzepte in den Fundus der verfügbaren Arten der Cardioplegie, die Pathophysiologie der Ischämie eines Cardiomyozyten und die des Reperfusionsschadens sowie die Philosophie der Anwendung einer Cardioplegie werden dargestellt und kommentiert.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Konzepte zur Plegie

Der Gedanke, mit einer künstlichen Perfusion das Herz mit Sauerstoff und Substraten zu nähren und zugleich zu plegieren, entstand in dem experimentellen Geist das Herz zu erforschen, lange bevor eine herzchirurgische Anwendung in Betracht kam. Noch vor einer chirurgischen Zielsetzung das Herz zu plegieren beobachtete Sydney Ringer das 1883 AD publizierte Phänomen des Sistierens der cardialen Kontraktilität unter Entzug von Kalzium (105, 106). Es gelang D.R. Hooker 1929 AD ventrikuläre Arrhythmien durch einen kurzen Stillstand des Herzens zu stabilisieren mittels Gabe von Kaliumchlorid (107). Er empfahl eine Lösung mit Kalziumchlorid als Antidot gegen Kalium, um das Herz wieder anspringen zu lassen. Der gezielt induzierte Herzstillstand wurde 1955 AD von Denis G. Melrose beschrieben, das Herz in Hyperkaliämie anzuhalten (39). Heute überrascht nicht die Hyperkaliämie, deren Effekt damals Aufsehen erregte, sondern vielmehr die Verwendung von Blut als Trägerlösung; damals war es naheliegend, die physiologische Wirkung des Blutes als physiologische Perfusionslösung nicht zu verlassen, sondern sie um den überhöhten Zusatz von Kalium zu erweitern. Zu dieser Zeit war der Begriff der „Blutcardioplegie“ noch nicht geprägt.

Heutige Formen der Blutcardioplegie agieren ganz ähnlich, allerdings aus einer anderen Entwicklung heraus. Die Entwicklung einer Perfusionsflüssigkeit (Lösung) mit explizit cardioplegischer Wirkung zum medizinischen Einsatz begann mit „Kristalloiden Lösungen“. Der Begriff meint Lösungen auf Wasserbasis (aqua destillata) angereichert um Elektrolyte, die als kristalloide Salze zugegeben wurden und in dem aqua destillata in Lösung gingen. Die Kristalloiden Lösungen sollten die Coronarien perfundieren, sodann das Herz mit Elektrolyten und Substanzen überschwemmen, unter deren Wirkung schließlich eine Plegie einträte. In den sechziger und siebziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurden mehrere Hypothesen über die Pathophysiologie der cardiomyozytären Ischämie aufgestellt (9, 18, 71). Diese zu beheben wurden die cardioplegischen Lösungen speziell entworfen und in ihrer Komposition zusammengestellt. Je nach Ähnlichkeit des Gehalts an Elektrolyten zum intra- oder extrazellulären Milieu wurden die Lösungen klassifiziert als „Intra- oder Extrazelluläre Lösung“. Die Konzentrationen an Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium waren hierfür maßgebend. Eigene Philosophien und Schulen brachten über zwei Dekaden modifizierte und immer wieder verbesserte Lösungen hervor. Hans-Jürgen Bretschneider in Deutschland, T. Søndergaard in Dänemark, David J. Hearse und Mark V. Braimbridge in England, Per Jynge in Norwegen gehören zu den Pionieren. Deren Publikationen offenbarten eine tiefe Einsicht in die Pathophysiologie der Sauerstoff-deprivierten Cardiomyozyten, wobei in der Ätiologie unterschieden wird zwischen Ischämie, Hypoxie, Anoxie, Infarkt, globaler und regionaler Ausprägung einer Ischämie (8). Die cardiople-

gischen Lösungen wurden experimentell entwickelt und jeweils in ihrer Gesamtheit empirisch getestet. Gerald D. Buckberg ging in seinem Labor in Los Angeles Qualität und Quantität nahezu jeder physikalischen wie chemischen Beschaffenheit und Eigenschaft der von ihm entwickelten Blutcardioplegie in der jeweiligen Wirkung auf das Herz nach (26, 108). Hinter jeder Substanz und jedem eingestellten Wert der Lösung als Abweichung vom Physiologischen steht eine Rationale (109). Der experimentelle Beleg für die Wirkung einer einzelnen Maßnahme wurde in lückenloser Konsequenz geführt. Die hohe Anzahl der Publikationen (über dreihundert bis Mai 2010) zu experimentellen Basisdaten aus diesem Labor und deren klinisch-operativer Anwendung legt hiervon Zeugnis ab. Gleichmaßen gebührt den Physiologen der ersten Stunde (24, 67, 105) sowie den Entwicklern der Kristalloiden Cardioplegie Anerkennung (9, 18, 71, 110-112). Erstere lieferten Erkenntnisse zum Verständnis des Herzens unter verschiedenen Bedingungen wie Hypoxie, Hypothermie und Perfusion mit Lösungen mit unterschiedlichem Elektrolytgehalt. Zweitere entwickelten Lösungen zur gezielten Cardioplegie und Myocardprotektion. Auf diese Erkenntnisse bauen heutige klinische Anwendungen in Kardiologie und Herzchirurgie.

## 2.2 Das Kirsch-HAES-Konzept

Aus Erkenntnissen des Physiologischen Instituts um Hans-Jürgen Bretschneider in Göttingen (18, 67) entwickelten Ulrich Kirsch, N. Bleese und G. Rodewald klinisch anwendbare Lösungen zur Cardioplegie (71, 102). Diese Lösungen nutzten Wasser als Trägermedium und waren blutfrei. Zur Induktion der Cardioplegie wurde zunächst „Kirschs Magnesiumaspartat-Procaïn-Lösung“, als sogenannte „Kirsch-Lösung“ bekannt, perfundiert (71). Anschließend wurde die „Hamburg-Eppendorf“-Lösung zur Aufrechterhaltung der Cardioplegie (102, 110) appliziert.

### 2.2.1 Die Kirsch-Lösung

Die Kirsch-Lösung ist frei von Kalziumionen. Sie wurde somit der Gruppe der Lösungen mit intrazellulärer Elektrolyt-Komposition zugerechnet, und gilt seither als „Intrazelluläre Lösung“. In der Apotheke wird sie als Handelsmarke Cardioplegin®-N (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Neue Bergstraße 3-7, 64665 Alsbach-Hähnlein) geführt. Sie trägt heute folgende Charakteristika und ist eingebettet in u.g. Anwendungskonzept.

Zusammensetzung der Kirsch-Lösung, 100 mL enthalten:

Magnesium-L-Hydrogenaspartat•2 H <sub>2</sub> O	2,575 g = Mg <sup>++</sup> 7,94 mmol
Procaïnhydrochlorid	0,3 g
Xylit	4,5 g

Anwendungskonzept:

Ziel: Induktion des Herzstillstands

Applikation: eisgekühlt auf 4° C, mit Carbogen aufgesättigt  
 Volumen mindestens 100 ml, besser 200 – 500 ml  
 Perfusionsdruck maximal 30 mmHg zur Vermeidung eines Myocardödems  
 Zusätzliche Oberflächenkühlung des Herzens mit eiskalter Ringerlösung zur Unterstützung der Perfusionshypothermie  
 Drainierung beider Ventrikel am Totalen Bypass zur Vermeidung der Überdehnung der cardioplegisch entspannten Ventrikel  
 Systemische Hypothermie 30° – 32° C  
 Cave: mögliche magnesiumbedingte Gerinnungsstörung bei höheren Applikationsvolumina

### 2.2.2 Die Eppendorf (HAES)-Lösung

Die Hamburg-Eppendorf Lösung wurde entwickelt (110) zur hypothermen cardioplegischen Herzperfusion mit dem Anspruch auf 1. Kühlung, 2. Aufrechterhaltung des initial induzierten cardioplegischen Herzstillstands, 3. Aufrechterhaltung des oxidativen Stoffwechsels während der Herzperfusion. Auch sie nutzt Wasser als Trägermedium und ist blutfrei. In der Apotheke wird die „Eppendorf“ Lösung geführt als Handelsmarke Haes-Lösung® (Fresenius AG, 61343 Bad Homburg v.d.H.). Sie trägt heute folgende Charakteristika und ist eingebettet in u.g. Anwendungskonzept (2.2.3).

#### Zusammensetzung der „Eppendorf/HAES“ -Lösung

100 mL enthalten 6 % Hydroxyäthylstärke (HÄS 450/0,7) in isotoner Elektrolytlösung:

Poly(O-2-Hydroxyethyl)Stärke	60 g
Substitutionsgrad 0,7; Durchschnittsmolekulargewicht MW	450000
D,L-Magnesiumaspartat•4H <sub>2</sub> O	0,721 g = 2,0 mmol
Procainhydrochlorid	1,091 g = 4,0 mmol
Kalziumchlorid•2H <sub>2</sub> O	0,074 g = 0,5 mmol
Natriumchlorid	1,461 g = 25,0 mmol
Kaliumchlorid	0,373 g = 5,0 mmol
Glucose-Monohydrat	1,982 g = 10,0 mmol
Mannit	36,44 g = 200,0 mmol

Zusätze: Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser plus  
 6-Methylprednisolon 250 mg  
 Natriumbicarbonat (1 molar) 25 mL = 25 mmol  
 ursprünglich, Gentamycin 20 mg/L (zur Aseptik)

Kenndaten Gesamt-Natriumgehalt 50 mmol  
 Osmotischer Druck 320 mosm  
 Onkotischer Druck 46 cm H<sub>2</sub>O  
 pH 7,4

pO<sub>2</sub> 600 mmHg

### 2.2.3 Anwendung der Kirsch/HAES-Cardioplegie

Das Konzept der Kirsch/HAES-Cardioplegie basiert auf der Theorie des Wirkprinzips zweier kristalloider Lösungen, die in Abfolge über die Coronarien perfundiert werden; zuerst die Kirsch-Lösung gefolgt von der HAES-Lösung (103, 113).

- 1) Magnesiumionen als cardioplegisch wirksame Komponente
- 2) Procain als Membranstabilisator und Leitungsblockade eines axonalen Ionenstroms
- 3) auf ein Drittel des physiologischen Werts reduzierte Natriumkonzentration als cardioplegisch wirksame Natriumentzugscardioplegie (intrazellulärer Charakter)
- 4) kolloid-osmotisch wirksame Hydroxyäthylstärke und Mannitol sowie maximaler Perfusionsdruck 30 mmHg zur Ödemprophylaxe
- 5) pharmakologisch wirksame Steroiddosen zur Senkung der Kapillarpermeabilität und Stabilisierung der Lysosomenmembran

#### Handhabung der Kirsch/ HAES-Cardioplegie

Mechanische Entlastung des Herzens an der EKZ, Fixierung einer Heidelberger Cardioplegiekanüle am Scheitelpunkt der Aorta ascendens, Einlage einer Flimmerelektrode hinter das Herz, Anflimmern des Herzens und Klemmung der Aorta. Applikation von 200 ml eisgekühlter (6° – 8° C) Kirsch-Lösung über die Heidelberger Cardioplegiekanüle per Handinjektion vier Mal 50 ml in die Aortenwurzel. Hierunter Entfernen der Flimmerelektrode und Gabe von eisgekühlter Ringer-Lösung in das Pericard. Anschließend Perfusion von 400 mL eisgekühlter (6° – 8° C) HAES-Lösung per Rollenpumpe drucklimitiert mit maximal 120 mmHg Liniendruck. Absaugen des kalten Pericardwassers. Nach Anlage der ersten coronaren Anastomose mit einem Venenbypass kontinuierliche Perfusion der HAES-Lösung mit 20 – 30 mL/min per Rollenpumpe über diesen Bypass drucklimitiert mit maximal 80 mmHg Liniendruck. Nach Anlage weiterer Bypässe kann nach Maßgabe des Operateurs der zu perfundierende Bypass gewechselt werden. Bei schlechtem Abfluß über die Bypässe (Anstieg des Perfusionsdrucks über 80 mmHg bei einer Perfusionsrate von unter 10 mL/min) kann alternativ zur kontinuierlichen Bypassperfusion alle 20 min kalte HAES-Lösung (300 mL) über die Aortenwurzel appliziert werden. Nach Anlage der letzten coronaren Bypassanastomose Öffnen der Aortenklemme und Reperfusion des Herzens mit normalem Blut aus der Aorta. Ausdehnung der Reperusionszeit nach Maßgabe des Operateurs mit Empfehlung als Minimum der Reperusionszeit die Hälfte der Klemmzeit oder länger. Zur Entlastung der linken Herzkammer fakultativ nach Entscheidung des Operateurs Einlage eines linksventrikulären Vents über die rechte obere Lungenvene.

### 2.2.4 Kritik am Buckberg-Konzept

Ein Postulat der Bretschneider'schen Schule war (18), daß durch die cardioplegisch wirksamen Substanzen der Sauerstoffbedarf des perfundierten Herzens in Hypothermie so niedrig sei, daß der physikalisch gelöste Sauerstoff in der Perfusionslösung ausreiche, das Stoffwechselgleichgewicht des stillgelegten Herzens im anaeroben Milieu aufrechtzuhalten. Allerdings wurde die Lösung einem Sauerstoffpartialdruck von 600 mmHg ausgesetzt. Chemisch an Hämoglobin gebundener Sauerstoff in Erythrozyten sei also nicht nötig. Kritiker erhoben den Einwand, daß ein stillgelegtes, mit erythrozytenfreier Lösung perfundiertes Herz besonders ödem anfällig sei (114); allerdings läßt sich die Ödemneigung durch Verwendung einer hyperosmolaren Lösung vermeiden wie durch Zugabe von Mannitol.

### **2.3 Die Blutcardioplegie nach Buckberg**

Der Terminus „Blutcardioplegie“ begründet sich mit der Publikation von Denis Melrose 1955 AD über die plegische Wirkung einer sanguinen Lösung durch den additiven Zusatz einer Substanz zu dem physiologischen Perfusat Blut (39), obgleich der Begriff „Blutcardioplegie“ erst später geprägt wurde. Gerade der physiologischen und nicht plegischen Eigenschaft des Blutes wegen blieb die Idee, Blut als Trägermedium einer cardioplegischen Lösung zu verwenden, lange unbeachtet. Die Entdeckung des Reperfusionsschadens (4, 8, 115) ließ Blut als Vehikel einer cardioplegischen Lösung in weite Ferne rücken. Denn der Begriff „Reperfusionsschaden“ besagt die zusätzliche Schädigung des Herzens durch wiedereinströmendes oxygeniertes Blut in ischämisches Herzgewebe auf die bereits bestehende Belastung oder Schädigung durch Ischämie. Das im klinischen Geschehen häufig auftretende Problem der Ischämie durch Gefäßverlegung im Rahmen eines Infarktes oder der globalen Ischämie durch Aortenabklemmung in der Herzchirurgie und dem therapeutischen Ziel eines Wiedereinströmens von oxygeniertem Blut (Reperfusion) gebar den Gedanken an eine Reperfusion mit modifiziertem Blut (116), die keine Schädigung hervorriefe (22). Gerald D. Buckberg entwarf die Idee einer „Kontrollierten Reperfusion“ zur Linderung, ja sogar Verhinderung des Reperfusionsschadens (117). Das zu reperfundierende Blut galt es so zu modifizieren, die Vorteile des Blutes zu erhalten, maßgeblich seine Funktion als Vehikel der erythrozytären Sauerstoffträger mit großer Pufferkapazität (118), gleichzeitig die Nachteile zu vermeiden, die als Ursache für den Reperfusionsschaden angesehen wurden wie das Vorhandensein eines physiologisch hohen Kalziumgehaltes (119) oder das Bilden freier Radikale, und zudem die übrigen chemischen wie physikalischen Beschaffenheiten in eine therapeutische Charakteristik zu verwandeln (120).

Die Blutcardioplegie nach Buckberg versteht sich als gezielte iatrogen gesteuerte Maßnahme zur Cardioplegie mit therapeutischem Anspruch einer geschützten temporären Ischämie und gefahrlosen „kontrollierten“ Reperfusion sowie einer Perfusionstherapie eines ischämisch vorbelasteten Herzens oder regionaler Herzareale (10, 121, 122). Sie

wurde weniger als Konkurrenz zu bestehenden Kristalloiden Cardioplegielösungen, die mit guten Ergebnissen in den elektiven Operationen der Herzchirurgie aufwarteten, entwickelt als vielmehr als therapeutisches Instrument in Notfalloperationen an Patienten, die einen akuten Herzinfarkt erlitten (123). Aus der Kardiologie sind die Probleme des Reperfusionsschadens bekannt (124, 125), die ein infarktbelastetes Herz kompromittieren, obwohl durch Lyse oder Angioplastie eine rasche Wiedereröffnung der verschlossenen Coronararterie zu erreichen ist. Die Crux auch einer rasch erreichten kardiologischen Rekanalisation einer okkludierten Coronarie ist die Reperfusion des physiologischen oxygenierten Blutes. Nicht selten entstehen schwere „Reperfusion“-Arrhythmien kurz nach der Wiedereröffnung einer Coronararterie noch auf dem Kathetertisch. Erst durch die Modifikation in der „Kontrollierten Reperfusion“ (116) gelingt es den Reperfusionsschaden einzudämmen, zu verhindern und sogar das durch Ischämie kompromittierte Herzgewebe, das nach normaler Reperfusion ein „stunning“ erlitt (115), wiederzubeleben im Sinne einer arbeitstüchtigen metabolischen Funktion und mechanischen Kontraktilität.

### **2.3.1 Anwendung der Blutcardioplegie nach Buckberg**

Die BCP-Lösung wird durch die Mischung von Blut aus der Herz-Lungen-Maschine mit einem kristalloiden Lösungskonzentrat im Volumen-Verhältnis 4:1 (Blut:Kristalloide Lösung) erreicht. Die BCP-Gabe wird in drei Phasen eingeteilt:

1. Induktion
2. Re-Infusion
3. Reperfusion

Induktion besagt die initiale Infusion der Cardioplegielösung; Reinfusion besagt die nachfolgenden Infusionsgaben der Blutcardioplegielösung; Reperfusion besagt die Wiederherstellung der Coronarperfusion mit Blut.

Die verschiedenen Lösungen wurden in therapeutischer Zielsetzung der jeweiligen Applikationsphase entwickelt:

- |                        |   |
|------------------------|---|
| Warme Induktion        | Die warme BCP-Induktion wird zur aktiven Wiederbelebung des vorgeschädigten Myocards genutzt, wenn die BCP mit Aminosäuren angereichert und warm (37° C) gegeben wird.  |
| Kalte Induktion        | Die kalte (8° C) BCP-Induktion wird bei Patienten mit normalen Energiereserven durchgeführt, um 1. die Asystolie zu initiieren, 2. durch Hypothermie den Sauerstoffbedarf zu reduzieren, und 3. ein Milieu zu schaffen, in dem zwischen den Re-Infusionen ein anaerober Metabolismus möglich ist. |
| Multiple Re-Infusionen | Mit kalten (8° C) BCP-Gaben werden alle 20 min Reinfusionen durchgeführt, um 1. Asystolie aufrechtzuerhalten, 2. Hypothermie zu erhalten, 3. Azidose zu puffern, 4. saure Stoffwechselpro-  |

dukte auszuwaschen, die den kontinuierlichen anaeroben Metabolismus hemmen, 5. energiereiche Phosphate zu erneuern, 6. Substrate zu ersetzen, die während der Ischämie abgebaut wurden, und 7. dem Myocardödem durch hyperosmolare Lösung entgegenzuwirken.

**Hot Shot** Vor Entfernen der Aortenklemme wird bei allen Operationen eine warme (37° C) BCP-Reperfusion für 3 min durchgeführt, um einem Reperfusionsschaden entgegenzuwirken.

**Kontrollierte Reperfusion** Diese BCP-Lösung wird nach Öffnung der Aortenklemme über den Bypass, der das Infarktareal versorgt, gegeben. Durch die lokal begrenzte Cardioplegie wird dem ischämiebelastetem Myocardareal weitere Möglichkeit zur Rekonstitution gegeben. Zudem wird durch die Präsenz von Aminosäuren, Substraten, Puffer, Hyperosmolarität und Nährstoffen die Reparatur des Ischämie- und Reperfusionsschadens unterstützt. Die warme (37° C) Temperatur soll den Metabolismus zur Reparatur des Zellschadens unterstützen.

Für die Zeit der Aortenabklemmung sollte die systemische Temperatur auf 30 - 32° C (rektal oder in der Blase gemessen) gesenkt werden.

Nach Anfahren der Herz-Lungen-Maschine und Erreichen einer stabilen Extrakorporalen Zirkulation mit leerschlagendem Herzen, während der Cardioplegie und nachfolgender Blutperfusion mit leerschlagendem Herzen wird der linke Ventrikel über einen Vent drainiert. Für normale Herzen genügt der Vent über die Aortenwurzel. Ischämiebelastete oder hypertrophierte Herzen sollten durch einen Vent über die rechte obere Lungenvene entlastet werden.

### **2.3.2 Applikationsschema der Blutcardioplegie nach Buckberg für elektive Operationen**

**Kalte Induktion** kalte BCP (6° – 12° C) 300 mL/min via Aortenwurzel bis Asystolie, dann Reduktion auf 200 mL/min, in toto 4 min.  
Bei hypertrophierten Ventrikeln Empfehlung zu 350 mL/min für 5 min.

**Kalte Re-Infusion** kalte BCP (6° – 12° C) 200 mL/min für 2 min alle 20 min via Aortenwurzel und Bypässe während Aortenklammung

Hot Shot warme BCP (37° C) 150 mL/min für 3 min via Aortenwurzel und Bypässe vor Öffnen der Aortenklemme. Währenddessen aufrechterhaltene Abklemmung der arteriellen Bypässe.  
Verlängerte Hot Shot-Reperfusion für 5 – 10 min bei schlechter Distribution der BCP wie bei diffuser KHK. Bei Beginn von elektromechanischer Aktivität während der verlängerten Hot Shot-Perfusion, Empfehlung zur Entfernung der Aortenklemme und Beginn der Reperfusion mit normalem Blut.

Die Reperfusionszeit bei leerschlagendem Herzen wird nach Ermessen des Operateurs festgelegt. Ventrikuläres Flimmern ist zu vermeiden, bei dessen Auftreten durch Defibrillation rasch zu kupieren.

### **2.3.3 Applikationsschema der Blutcardioplegie nach Buckberg für Herzen mit eingeschränkter Ischämietoleranz**

Warme Induktion Bei präoperativer Reduktion der myocardialen Energiereserven, z.B. beim kardiogenen Schock, erheblich eingeschränkter ventrikulärer Pumpfunktion oder Ejektionsfraktion, frischem Myocardinfarkt, präoperativer Reanimation mit cardialer Depression:  
Warme BCP (37° C) 250 – 350 mL/min via Aortenwurzel bis Asystolie, dann Reduktion auf 150 mL/min, in toto 5 min.  
Anschließend Kalte Induktions-BCP (6° – 12° C) 200 mL/min für weitere 3 min; schließlich Erreichen einer Gesamtinduktion über 8 min.

Kontrollierte Reperfusion für Herzen mit akutem Coronarverschluß zur Verhinderung eines transmuralen Infarktes bei geöffneter Aortenklemme  
Warme (37° C) BCP via solitären Venenbypass zur Versorgung des Infarktareals  
Regionaler Fluß < 50 mL/min für 20 min.

### **2.3.4 Technik der kombinierten antegraden und retrograden Gabe der Blutcardioplegie nach Buckberg**

Die Gesamtdosis der Blutcardioplegie für Induktion, Re-Infusion und warme Reperfusion wird bei der kombinierten ante-/retrograden Gabe gleichmäßig, d.h. je zur Hälfte in antegrade und retrograde Perfusion aufgeteilt (126). Die BCP wird initial antegrad, danach abwechselnd retro-/ante-grad perfundiert (123). Während der antegraden Perfusion sollten der coronararterielle Druck 60 mmHg (127-129), und während der retrograden Perfusion im Coronarsinus 45 mmHg nicht übersteigen (130, 131). Überschreitet der Druck das angegebene Limit, kann ein Myocardödem verursacht werden oder das Endothel des coro-

naren Gefäßbettes Schaden nehmen (132, 133). Ein zu hoher Druck bei „normalem“ retrogradem Fluß deutet auf einen zu tief liegenden Katheter im Coronarsinus. Ein zu niedriger Perfusionsdruck der Cardioplegie unterhalb 22 mmHg beeinträchtigt die Verteilung der Lösung im Gewebe und damit die protektive Wirkung (134). Bei Unterschreiten des kapillaren Verschußdruckes droht die nutritive Gewebepерfusion zu sistieren.

Initiale Gabe „Kalte Induktion“

Temperatur 8° – 12° C

Antegrad 2 min 300 mL/min

Retrograd 2 min 200 mL/min, cave Coronarsinus-Druck < 50 mmHg

Bei Risikopatienten initiale Gabe „Warme Induktion“

Temperatur 37° C

Antegrad 2,5 min 250 - 350 mL/min bis Asystolie, dann Reduktion auf 150 mL/min

Retrograd 2,5 min 150 mL/min, cave Coronarsinus-Druck < 50 mmHg

Multiple Re-Infusionen „Kalte Reinfusion“ alle 20 min

Temperatur 8° – 12° C

Antegrad 1 min 200 mL/min in die Aorta und Venenbypässe

Retrograd 1 min 200 mL/min, cave Coronarsinus-Druck < 50 mmHg

Kurz vor Öffnen der Aortenklemme: Warme Reperfusion mit „Hot Shot“

Temperatur 37° C

Antegrad 1,5 min 150 mL/min in die Aorta und Venenbypässe

Retrograd 1,5 min 150 mL/min, cave Coronarsinus-Druck < 50 mmHg

Mammaria-Bypässe bleiben für die Phase der Applikation noch abgeklemmt

### **2.3.5 Zusammensetzung der applizierten Blut-cardioplegie-Lösungen nach Buckberg**

Die Empfehlung zur Herstellung der Blutcardioplegie nach Buckberg nennt die Substanzen und Substrate, wie sie in die Beutel mit den Lösungskonzentraten zu geben sind (108). Tabelle 1 führt diese Angaben auf für die jeweiligen Phasen der BCP-Gabe und nennt die Zusammensetzung der applizierten BCP-Lösungen nach der Vermischung im Volumenverhältnis 4:1 zwischen Blut und dem jeweiligen kristalloiden Lösungskonzentrat:

Tabelle 1 Zusätze der Substanzen, deren Konzentrationen und Volumina sowie die endgültig applizierte Konzentration der Stoffe in der Blutcardioplegie

**BCP Kalte Induktion**

Zusatz	Volumen	Applizierte Konzentration
Tromethamin 0,3 mM	200 mL	pH 7,7 – 7,8
Citrat-Phosphat-Dextrose	50 mL	Ca <sup>++</sup> 0,5 – 0,6 mM
Dextrose 5 %	550 mL	340 – 360 mOsm/L
KCl 2 mval/mL	30 mL	K <sup>+</sup> 18 – 20 mM

**BCP Multiple Reinfusion**

Zusatz	Volumen	Applizierte Konzentration
Tromethamin 0,3 mM	225 mL	pH 7,5 – 7,6
Citrat-Phosphat-Dextrose	50 mL	Ca <sup>++</sup> 0,5 – 0,6 mM
Dextrose 5 %	550 mL	340 – 350 mOsm/L
KCl 2 mval/mL	15 mL	K <sup>+</sup> 8 – 10 mM

**BCP Hot Shot**

Zusatz	Volumen	Applizierte Konzentration
Tromethamin 0,3 mM	225 mL	pH 7,5 – 7,6
Citrat-Phosphat-Dextrose	225 mL	Ca <sup>++</sup> 0,15 – 0,25 mM
Dextrose 50 %	40 mL	380 – 400 mOsm/L
Glutamat/Aspartat	250 mL	je 13 mM
KCl 2 mval/mL	15 mL	K <sup>+</sup> 8 – 10 mM
Dextrose 5 %	245 mL	Glucose > 400 mg/dL

**BCP Warme Induktion**

Zusatz	Volumen	Applizierte Konzentration
Tromethamin 0,3 mM	225 mL	pH 7,5 – 7,6
Citrat-Phosphat-Dextrose	225 mL	Ca <sup>++</sup> 0,15 – 0,25 mM
Dextrose 50 %	40 mL	380 – 400 mOsm/L
Glutamat/Aspartat	250 mL	je 13 mM
KCl 1 mval/mL	80 mL	K <sup>+</sup> 20 – 25 mM
Dextrose 5 %	220 mL	Glucose > 400 mg/dL

**BCP Kontrollierte Reperfusion**

Zusatz	Volumen	Applizierte Konzentration
Tromethamin 0,3 mM	225 mL	pH 7,5 – 7,6
Citrat-Phosphat-Dextrose	225 mL	Ca <sup>++</sup> 0,15 – 0,25 mM
Dextrose 50 %	40 mL	380 – 400 mOsm/L
Glutamat/Aspartat	250 mL	je 13 mM
KCl 1 mval/mL	80 mL	K <sup>+</sup> 20 – 25 mM
Dextrose 5 %	220 mL	Glucose > 400 mg/dL

Die Lösungskonzentrate werden entweder durch die Apotheke oder von der Kardiotechnik selbst vor der Operation frisch angesetzt. Die fertige Mischung steht dann in sterilen Beuteln bereit, die über ein Infusionsbesteck mit dem Schlauchsystem für die Rollenpumpe der HLM verbunden sind. Deren Durchmesser sind so gewählt, daß ein Flußverhältnis von 4:1 erreicht wird. Bei Einlage der unterschiedlich dimensionierten Schläuche in die Rollenpumpe ist auf eine suffiziente Kompression beider Schläuche zu achten, um dieses Mischungsverhältnis einzuhalten. Nach Einlage dieses Schlauchsystems in die Rollenpumpe wird die fertige BCP durch einen Wärmetauscher und einen Filter zum Herzen geleitet.

### 2.3.6 Rationale für die Komposition der Blutcardioplegie nach Buckberg

Gerald D. Buckberg betreibt ein eigenes Laboratorium zur Erforschung des Herzens unter Ischämie und Reperfusion sowie zur Entwicklung einer cardioplegischen Lösung. Zahlreiche Publikationen aus mehr als vier Dekaden zeugen von einer umfassenden Beschäftigung mit dem Thema. Die Entscheidung, physikalische Beschaffenheiten wie Druck, Fluß, Temperatur oder bestimmte Substanzen als Bestandteile der cardioplegischen Lösung aufzunehmen, baut auf Erkenntnissen, die in vielen experimentellen Versuchsreihen gewonnen wurden. In Tabelle 2 sei hier lediglich ein kurzer Abriß gegeben.

Tabelle 2 Maßnahmen, deren Auswirkungen und zugehörige Rationale für modifizierte Eigenschaften der Blutcardioplegie nach Buckberg

Maßnahme	Auswirkung	Rationale
Blut	Sauerstoffträger, Puffer, hohe osmotische Dichte, Elektrolyte, Eiweiße, Zucker Osmotischer Gradient	Physiologisches Vehikel, Aufrechterhaltung des aeroben Stoffwechsels Anti-ödematös
Kalium	Cardioplegie	Depolarisierte Relaxation
Zucker	Energiebasis	Stoffwechselsubstrat
Aspartat / Glutamat	Metabolite des Krebszyklus und Substrate der Proteinbiosynthese Schnellere Rekonvaleszenz	Zusätzlicher Weg der zellulären Energiegewinnung Bausteine zellulärer Reparaturmechanismen
Tromethamin	Alkalischer pondus hydrogenii	Pufferung der Azidose
Citrat-Phosphat	Bindung von Kalzium	Vermeidung der intrazellulären Kalziumansammlung
Warme Induktion	Kontraktile Plegie bei metabolischer Aktivität auf zellulärer Ebene	Aktive Wiederbelebung eines vorgeschädigten Myocards
Kalte Induktion und kalte Re-Infusionen	Kontraktile und metabolische Plegie auf zellulärer Ebene des gesamten Herzens	Minimierung des Sauerstoffbedarfs, Pufferung der Azidose, Auswaschen saurer Stoffwechselprodukte
LV Venting	LV Dekompression	Druckentlastung der Herzwände, verbesserte Myocardperfusion
Hot Shot	Kontraktile Plegie bei metabolischer Aktivität auf zellulärer Ebene Verhinderung des Reperfusionsschadens	Ersatz von Substraten, die während der Ischämie abgebaut wurden; Erneuerung energiereicher Phosphate; zellulärer Energieumsatz für Reparaturaktivitäten
Kontrollierte Reperfusion	Regional begrenzter, dafür zeitlich ausgedehnter Effekt eines Hot Shots	s.o.

LV – Linker Ventrikel

Der Glutamat/Aspartat-Zusatz (135) zu den warm applizierten BCP-Lösungen basiert auf der Annahme einen Wiederaufbau der Zwischenprodukte des Krebs-Zyklus zu bewirken, und so die Energiegewinnung der Cardiomyozyten zu unterstützen.

### **2.3.7 Kritik am Konzept der Blutcardioplegie nach Buckberg**

Viele cardioplegische Lösungen werden alkalisch konzipiert unter der Vorstellung einer besseren Pufferung saurer Substanzen im ischämischen Herzgewebe, obwohl einige experimentelle Studien einen Vorteil eines leicht sauren *pondus hydrogenii* (pH) zeigen (136). Als Ursache wird ein geringerer Kalzium-Einstrom vermutet als bei einem alkalischen Milieu. Nach Fleckenstein ist ein saurer pH (pH Optimum 7,1) der Reinfusionslösung vorteilhafter als ein alkalischer pH (137). Der protektive Effekt beider Situationen scheint den Hypothesen recht zu geben. Sowohl in der basischen wie in der sauren Ausgangslage der cardioplegischen Lösung kommt der Pufferkapazität der Lösung entscheidende Bedeutung zu überschießende Protonen des ischämisch-sauren Milieus des reperfundierten Gewebes abzufangen.

In der praktischen Anwendung wird die Blutcardioplegie nach Buckberg zuweilen modifiziert, um die Anzahl der Schläuche und Lösungen zu begrenzen (104, 138). In dem Spektrum der empfohlenen Applikationsformen der Flußstärke, -richtung, des Perfusionsdruckes, der Temperatur sowie der Zusammensetzung und Auswahl der Lösungen entfaltet sie mit die größte Vielfalt unter den bekannten Konzepten zur Blutcardioplegie. Diese Modifikationen münden nicht selten in einer Straffung des Buckberg-Konzepts.

### **3 Eigene Arbeiten**

#### **3.1 Hypothermie**

##### **3.1.1 Tierexperimentelle Studie**

Einfluß der Temperatur einer kontinuierlich antegrad applizierten Blutcardioplegie auf die Cardioprotektion: Tiefe versus moderate Hypothermie des Blutes

Kontinuierlich antegrad perfundierte Blutcardioplegie (KABCP) wird mit verschiedenen Temperaturen appliziert. Wir untersuchten die Folgen von KABCP in kalter Hypothermie bei 6° C (KALT) versus moderater Hypothermie bei 28° C (MODERAT) auf das Herz.

Schweine in Vollnarkose und offenem Thorax wurden an die Extrakorporale Zirkulation genommen. Nach Klemmung der Aorta und Gabe von hyperkaliämischer Blutcardioplegie zur Induktion des Herzstillstandes wurden die Herzen für eine halbe Stunde mit Blut bei 6° C versus 28° C zur Aufrechterhaltung der Cardioplegie antegrad perfundiert. Nach Öffnen der Aortenklemme wurden die Herzen an der Extrakorporalen Zirkulation mit 37° C warmem Blut für weitere 30 Minuten perfundiert, bevor sie von der Extrakorporalen Zirkulation entwöhnt wurden. Biochemische Daten wie Sauerstoffverbrauch, CK- und Laktat-Abgabe sowie cardio-funktionelle Parameter wie der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex sowie der Wassergehalt wurden gemessen und mit Kontrollen verglichen.

KALTE KABCP beließ alle Herzen in ununterbrochener Cardioplegie. Die Herzen der KALT-Gruppe zeigten keine biochemischen oder cardio-funktionellen Beeinträchtigungen. Die Herzen der MODERAT-Gruppe entwickelten intermittierendes Kammerflimmern und benötigten weitere Gaben von hyperkaliämischer BCP zur Aufrechterhaltung der Cardioplegie. Trotz eines nicht-ischämischen Protokolls entwickelten die Herzen der MODERAT-Gruppe signifikante Beeinträchtigungen mit Exprimierung von CK und Laktat, verminderter Sauerstoffverbrauch, Ödembildung und reduziertem Schlagarbeitsindex.

Mit 6° C kaltem normokaliämischem Blut gelingt eine kontinuierliche sichere Cardioplegie. Im Gegensatz dazu führt 28° C moderat hypothermes normokaliämisches Blut zu intermittierendem Kammerflimmern, gefährdet das Herz und eignet sich nicht zu einer sicheren und zuverlässigen Cardioplegie.

**Baretti R, Mizuno A, Buckberg GD, Young HH, Baumann-Baretti B, Hetzer R.** Continuous antegrade blood cardioplegia: cold versus tepid. THORAC CARDIOVASC SURG 2002; 50: 25 – 30













### 3.1.2 Klinische Studie

#### Alleinige Hypothermie als Cardioplegie und Myocardprotektion

In den fünfziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts stellte W.G. Bigelow Hypothermie als ein Cardioprotectivum vor (12). Die topische Hypothermie zur Organpräserva-tion wurde im Rahmen der Herztransplantation von Norman Shumway aufgegriffen (56). Aktuelle Konzepte der Cardioplegie wenden komplexe Methoden zur Protektion an. Wir untersuch-ten erneut den ausschließlichen Einfluß von Hypothermie auf die protektive Wirkung bei ischämischen menschlichen Herzen.

Erwachsene unterzogen sich einer Operation wegen Aortenbogen-Dissektion. Eine Grup-pe (HYPOTHERMIE) wurde in tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand operiert. Die an-dere Gruppe erhielt bei geklemmter Aorta kalte kristalloide Cardioplegie (CARDIOPLE-GIE) bei niedrigem systemischem Fluß der Extrakorporalen Zirkulation. Die Ischämiezeit betrug 45 Minuten. Die Herzfunktion wurde perioperativ gemessen.

Nach Abgang von der Extrakorporalen Zirkulation benötigte die CARDIOPLEGIE-Gruppe mehr hämodynamische Unterstützung durch Katecholamine als die HYPOTHERMIE-Gruppe. In beiden Gruppen konnte die Katecholamin-Dosis im weiteren Verlauf reduziert werden. Die HYPOTHERMIE-Gruppe verzeichnete ein höheres Herz-Zeit-Volumen als die CARDIOPLEGIE-Gruppe. Bei Vergleich der intraindividuellen Ejektionsfraktion post- ver-sus präoperativ bot die HYPOTHERMIE-Gruppe am ersten postoperativen Tag eine stär-kere Reduktion als die CARDIOPLEGIE-Gruppe, am Ende der ersten postoperativen Wo-che allerdings eine vollständige Erholung, wobei die der CARDIOPLEGIE-Gruppe redu-ziert blieb.

Tiefe Hypothermie bewahrt die cardiale Funktion bei myocardialer Ischämie von mehr als 40 Minuten. Sie ist eine strategische Maßnahme für myocardiale Protektion. Komplexe Cardioprotektionskonzepte sollten sich an dem Effekt der Hypothermie messen lassen.

**Baretti R, Hetzer R.** Bigelow`s hypothermia – an old new standard. THORAC CARDIOVASC SURG 2000; 48: 112



### 3.2 Hämatokrit

Tierexperimentelle Studie

Effekt einer kontinuierlich antegrad applizierten kalten Blutcardioplegie auf die Cardioprotektion: Tiefer versus hoher Hämatokrit

Kalte kontinuierliche antegrade Blutcardioplegie (KKABCP) kommt mit unterschiedlichen Hämatokrit-Werten zum Einsatz. Wir untersuchten den Einfluß der KKABCP mit niedrigem Hämatokrit (NH, 20 – 25 %) versus hohem Hämatokrit (HH, 40 – 45 %).

Schweine in Vollnarkose und offenem Thorax wurden an die Extrakorporale Zirkulation genommen. Nach Klemmung der Aorta und Gabe von hyperkaliämischer BCP zur Induktion der Cardioplegie wurden die Herzen für eine halbe Stunde mit 6° C kaltem normokaliämen Blut zur Aufrechterhaltung der Cardioplegie antegrad perfundiert. Nach Öffnen der Aortenklemme wurden die Herzen an der Extrakorporalen Zirkulation mit warmem Blut für weitere 30 Minuten perfundiert, bevor sie von der Extrakorporalen Zirkulation entwöhnt wurden. Die Folgen der KKABCP mit unterschiedlichem Hämatokrit wurden an Hand biochemischer Daten wie Sauerstoffverbrauch, CK-Abgabe und Laktat-Metabolismus sowie funktioneller Parameter wie dem coronarvaskulären Widerstand und Schlagarbeitsindex sowie dem Wassergehalt bestimmt.

Unabhängig vom Hämatokrit beließ KKABCP alle Herzen in ununterbrochenem Herzstillstand. Die Herzen der NH-Gruppe zeigten keine biochemischen oder cardio-funktionellen Beeinträchtigungen. Die Herzen der HH-Gruppe boten trotz eines nicht-ischämischen Protokolls eine erhöhte CK-Abgabe, einen eingeschränkten Sauerstoffverbrauch und eine vermehrte Laktat-Extraktion, sowie die Ausbildung eines Ödems und zeigten reduzierte Schlagarbeitsindex des rechten und linken Ventrikels sowie einen erhöhten coronarvaskulären Widerstand.

KKABCP mit niedrigem Hämatokrit von 20 – 25 % ist cardioprotektiv. Im Gegensatz dazu gefährdet KKABCP mit hohem Hämatokrit von 40 – 45 % das Herz auch unter Meidung eines ischämischen Protokolls, und sollte zur Cardioplegie vermieden werden.

**Baretti R**, Mizuno A, Buckberg GD, Young HH, Hetzer R. Cold continuous antegrade blood cardioplegia: high versus low hematocrit. EUR J CARDIO-THORAC SURG 2001; 19: 640 - 646















### 3.3 Blutcardioplegie angereichert mit L-Arginin

Tierexperimentelle Studie

Endothel und Myozyten in Regeneration nach Reperfusion mit L-Arginin angereicherter Blutcardioplegie

Ischämie und Reperfusion können Myozyten und Endothel (139, 140) des Herzens schädigen. Wir untersuchten die cardiomyozytäre und endotheliale Funktion nach einer Belastung durch Ischämie und Reperfusion, sowie die Möglichkeit deren Protektion. Als Funktionsparameter wurden die myocardiale Kontraktilität sowie die Endothel-abhängige Vasodilatation der Coronarien (141) und Expression von Stickstoffmonoxid (NO) gemessen (142, 143). Als Maß für eine Leukozyteninfiltration des Herzgewebes wurde in histologischen Proben die Myeloperoxidaseaktivität gemessen.

Dazu wurden Schweine in Vollnarkose und offenem Thorax an die Extrakorporale Zirkulation genommen. Eine Gruppe erhielt ohne initiale Ischämiebelastung Blutcardioplegie. Die restlichen Herzen wurden einer ungeschützten Ischämiebelastung von 20 Minuten ausgesetzt gefolgt von einer Phase der Blutcardioplegie mit der Standardlösung nach Buckberg, erweitert um L-Arginin oder um den Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase-Inhibitor „L-Nitro Arginin Methylester“ (L-NAME), oder gefolgt von Reperfusion mit Blut.

Herzen ohne ungeschützte Ischämiebelastung hatten nach Blutcardioplegie eine uneingeschränkte kontraktile wie endotheliale Funktion mit normaler Expression von NO. Nach Ischämiebelastung und Reperfusion mit normalem Blut oder weiterer Blutcardioplegie mit L-NAME kam es zu einer schweren Einbuße der myocardialen Kontraktilität sowie der endothelialen Funktion und der NO-Expression. Unter Reperfusion mit Blutcardioplegie nach Buckberg war die myocardiale Kontraktilität nur schwach eingeschränkt bei starker endothelialer Funktionseinschränkung und nur schwacher NO-Expression. Unter Reperfusion mit Blutcardioplegie angereichert mit L-Arginin erreichte die myocardiale Kontraktilität nahezu Kontrollwerte, die endotheliale Funktion und die NO-Expression waren nur moderat eingeschränkt. Eine niedrige Myeloperoxidaseaktivität fand sich in Herzen ohne ungeschützte Ischämie und in Herzen mit ungeschützter Ischämie nach Reperfusion mit Blutcardioplegie mit L-Arginin. Die Myeloperoxidaseaktivität stieg an nach Reperfusion mit normalem Blut, mit Blutcardioplegie ohne L-Arginin und entwickelte höchste Werte nach Reperfusion mit Blutcardioplegie mit L-NAME.

Nach ungeschützter Ischämie kann Blutcardioplegie die cardiale Kontraktilität bewahren allerdings ohne eine coronarvaskuläre Dysfunktion zu verhindern. Durch Anreicherung der Blutcardioplegie mit L-Arginin können sowohl die cardiale Kontraktilität als auch die coro-

narvaskuläre Funktion bewahrt werden. Zudem wird eine Leukozyteninfiltration ins Herzgewebe gemindert.

Mizuno A, **Baretti R**, Buckberg GD, Young, HH, Vinten-Johansen J, Ma X-L, Ignarro LJ. Endothelial stunning and myocyte recovery after reperfusion of jeopardized muscle: a role of L-arginine blood cardioplegia. J THORAC CARDIOVASC SURG 1997; 113: 379 - 389.























### 3.4 Geometrie des linken Ventrikels

Tierexperimentelle Studie

Einfluß der Geometrie des linken Ventrikels auf die Kontraktilität

Die Geometrie des linken Ventrikels hat entscheidenden Einfluß auf dessen Kontraktilität (144). Die Cardio-Reduktionsplastik von Herzmasse und –diameter nach Batista verändert die Geometrie des linken Ventrikels (LV) (145, 146). Wir untersuchten die Folgen von sphärischer Distension und elliptischem Modelling am linken Ventrikel.

Dazu wurden Schweine in Vollnarkose und offenem Thorax an die Extrakorporale Zirkulation genommen. Eine Gruppe ohne LV-Veränderung diente als Kontrolle. Alle Herzen wurden im entlasteten leerschlagenden Modus gehalten unter Vermeidung einer Ischämie.

Die anderen Herzen wurden an der Vorderwand zwischen dem Ramus interventrikularis anterior und dem Ramus circumflexus inzidiert. Die direkte Naht der Ventrikulotomie diente zur Abschätzung des chirurgischen Traumas der Batista-Operation. Die Einnahm eines Pericardpatches simulierte die sphärische Distension des linken Ventrikels, dessen Entfernung und direkte Naht der Ventrikulotomie die anschließende elliptische Modellierung. Nach jeweiligem Manöver wurde die Herzfunktion gemessen als Schlagarbeitsindex, Endsystolische und Diastolische Elastizität, sowie Ejektionsfraktion.

Ventrikulotomie und anschließende Naht reduzierten die Herzfunktion deutlich. Die sphärische Distension schränkte die Herzfunktion nochmals ein. Die elliptische Modellierung ließ die Herzfunktion wieder signifikant ansteigen und sich deutlich verbessern.

Die sphärische Distension des linken Ventrikels verursacht eine cardiale Dekompensation. Das chirurgische Trauma der Batista Operation reduziert die Herzfunktion. Herzen in sphärischer Distension profitieren von der Cardio-Reduktionsplastik nach Batista durch elliptische Modellierung.

**Baretti R, Mizuno A, Buckberg GD, Child JS.** Batista procedure: elliptical modeling against spherical distention. EUR J CARDIO-THORAC SURG 2000; 17: 52 - 57













### 3.5 Benefit von Hypokalzämie nach Hypoxämie und Reoxygenation

Tierexperimentelle Studie

Hypokalzämie in Ferkeln reduziert die cardiale und pulmonalvaskuläre Belastung nach Hypoxämie und Reoxygenation

Die Herzfunktion zyanotischer Neugeborener kann durch abrupte Reoxygenierung an der Extrakorporalen Zirkulation Schaden nehmen (147, 148). In dieser Situation untersuchten wir den Einfluß einer Hypokalzämie.

Neugeborene Ferkel wurden in Vollnarkose und offenem Thorax unter Hypoxämie an die Extrakorporale Zirkulation genommen und abrupt reoxygeniert entweder in Normo- oder Hypokalzämie. Als Funktionsparameter wurden Herzfunktion, pulmonalvaskulärer Widerstand, Creatinkinase, Sauerstoffverbrauch, Conjugierte Diene und die endogene antioxidative Reservekapazität gemessen.

Reoxygenierung unter Normokalzämie beeinträchtigte die Herzfunktion, ließ den pulmonalvaskulärer Widerstand ansteigen, ließ Creatinkinase und Conjugierte Diene ansteigen und die endogene antioxidative Reservekapazität abnehmen; der Sauerstoffverbrauch blieb unverändert. Unter Hypokalzämie waren die Herzfunktion nur unwesentlich reduziert, der pulmonalvaskuläre Widerstand nur leicht erhöht, Creatinkinase und Conjugierte Diene kaum angestiegen, die endogene antioxidative Reservekapazität kaum reduziert, und der Sauerstoffverbrauch erhöht.

Hypokalzämie während Hypoxämie und Reoxygenation mindert die cardialen und pulmonalvaskulären Beeinträchtigungen in neugeborenen Ferkeln. Ein erniedrigter Kalziumspiegel im Blut schützt die kontraktile und metabolische Funktion des Herzens sowie den pulmonalvaskulären Tonus durch eine Abschwächung der myozytären Membranschädigung, eine Abschwächung der Lipidperoxydation der Zellmembran sowie eine verbesserte endogene antioxidative Reservekapazität.

**Baretti R**, Mizuno A, Buckberg GD, Young HH. Hypocalcemia in piglets reduces cardiac and pulmonary vascular disturbance after hypoxemia and reoxygenation during cardiopulmonary bypass. THORAC CARDIOVASC SURG 1999; 47 (5): 302 – 310



















### 3.6 Organpräserva­tion der Lunge

Tierexperimentelle Studie

Einfluß der Applikationsroute und Atelektase auf die Verteilung der Präservationslösung in der Lunge

Initiale Ischämie und Reperfusion beeinflussen die Heilung bronchialer Anastomosen nach Lungentransplantation (149, 150). Der Organpräserva­tion bei Entnahme des Spenderorgans kommt zentrale Bedeutung zu (151). Wir untersuchten den Einfluß der Applikationsroute und der Ausbildung von Atelektasen auf die Verteilung der Präservationslösung in der Schweinelunge.

Zur Lungenpräserva­tion wurde Euro-Collins-Lösung mit und ohne Prostazyclin antegrad über die Pulmonalarterie oder ohne Prostazyclin retrograd über den linken Vorhof appliziert. Die Perfusion im Bronchial- und Lungenparenchym-Gewebe wurde mit farbcodierten Microsphären gemessen. Atelektatische und Nicht-atelektatische Bereiche wurden mit einander verglichen.

Die Zugabe von Prostazyclin bei antegrader Applikation erhöhte die Perfusion im Lungen- und Bronchialbaum-Gewebe nur wenig. Die Perfusion erreichte ihren höchsten Wert unter retrograder Applikation ohne Zugabe von Prostazyclin. Atelektase führte zur Malperfusion und Ödembildung im betroffenen Gewebe unabhängig von der Perfusionsroute.

Die Euro-Collins-Lösung ist retrograd über den linken Vorhof gut applizierbar und verbessert die Perfusion des Bronchialbaums auch ohne Zugabe von Prostazyclin.

**Baretti R**, Bitu-Moreno J, Beyersdorf F, Matheis G, Francischetti I, Kreitmayer B. Distribution of lung preservation solutions in parenchyma and airways: influence of atelectasis and route of delivery. J HEART LUNG TRANSPLANT 1995; 14: 80 - 91

























## **4 Klinische Vergleichsstudie**

Blutcardioplegie nach Buckberg versus Kristalloider Cardioplegie mit Kirsch-HAES

### **4.1 Klinischer Bedarf**

Zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern zählt der akute Myocardinfarkt (152). Nach Angaben des Deutschen Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden (153) fordern die Chronische Ischämische Herzkrankheit und der Akute Myocardinfarkt die meisten Todesfälle mit über 15 Prozent unter den zehn häufigsten Todesursachen; so lag die Zahl der am Myocardinfarkt verstorbenen Patienten in Deutschland im Jahr 2007 bei 57.788 Todesfällen (70,3 auf 100.000 Einwohner), wobei Männer (31.195 Todesfälle; 77,5 auf 100.000 Männer) häufiger betroffen waren als Frauen (26.593 Todesfälle; 63,4 auf 100.000 Frauen). Anhaltende Erfolge in der Primärprävention und Fortschritte in Diagnostik und Akuttherapie, wie der Thrombolysen und der Perkutanen Transluminalen Coronar-Angioplastie (PTCA) mit möglicher Plazierung einer coronaren Gefäßstütze (Coronarstent), lassen dessen Letalität seit den 1970er Jahren abnehmen (154). Trotzdem rangiert die Koronare Herzerkrankung (KHK) als Basiserkrankung mit Todesfolge auf Platz eins (153). Die Mortalität nach Myocardinfarkt für hospitalisierte Patienten beträgt 8 – 16 % (155). Die Überlebenden nach Myocardinfarkt unterliegen einem erhöhten Risiko zum Re-Infarkt und einer weiter erhöhten Mortalität (156). Die Aorto-Coronare-Bypass (ACB)-Operation bot Anfang der 1960er Jahre das erste geeignete Verfahren zur Revaskularisation bei KHK und etwas später auch beim akuten Myocardinfarkt (157). In Deutschland werden jährlich ca. 80.000 Patienten einer KHK wegen operativ revaskularisiert (152). Überlebenszeit, Prognose und Lebensqualität sind Dank der therapeutischen Möglichkeiten in den letzten 40 Jahren deutlich gestiegen (158). Die ACB-Operation ist primär bei der Koronaren Drei-Gefäßerkrankung, einer Hauptstammeteiligung, diffuser Sklerose und im akuten Myocardinfarkt mit konservativ nicht zu stabilisierender hämodynamischer Dekompensation indiziert (159-163). Als Voraussetzung für den Erfolg einer Therapie belegen cine-radio-graphische Kinetik-Studien(164), histochemische Nachweise (165, 166) und elektronenmikroskopische Aufnahmen (166) eindrücklich die Erfordernis einer „zeit-gerechten“ Revaskularisation, bevor sich eine Nekrose im betroffenen Myocardareal ausbildet (167, 168). Die meisten Notfall-Operationen zur coronaren Revaskularisation werden an der Extrakorporalen Zirkulation und im cardioplegischen Herzstillstand durchgeführt (152). Die Wahl der Cardioplegie bleibt eine Determinante für den Erfolg der Operation.

### **4.2 Methodik**

Die vorliegende Arbeit behandelt Wirkweise und Prinzip der Cardioplegie und –protektion. In der Literatur (1, 4, 8, 9, 169) werden über dreißig Verfahren beschrieben das Herz stil-

Izulegen und vor einer Ischämie zu schützen bzw. deren schädlichen Einfluß zu mildern. Diese Verfahren sind eingebettet in cardioplegische Konzepte, deren Maßnahmen sich teilweise ähneln oder überschneiden wie die chemische Zusammensetzung der cardioplegischen Lösung oder die physikalischen Bedingungen, unter denen sie appliziert werden. Über die meisten Konzepte liegen medizinische Berichte einer erfolgreichen Anwendung vor. Wie oben erwähnt mangelt es an direkten klinischen Vergleichen, um Aussagen über Güte und Qualität eines Konzepts geben zu können. Die große Vielfalt der bis heute angewandten Konzepte zeugt von ihrer jeweiligen Effektivität. Eine befundene Superiorität eines Konzeptes hätte sonst zu seiner alleinigen Verbreitung geführt. Etwaige Unterschiede in ihrer Wirkung bieten die Möglichkeit zu spezieller Nutzung in geeigneten Situationen. Das Bewußtsein hierfür zu schaffen sei ein Ziel dieser Arbeit.

#### **4.3 Studiendesign**

Ziel der vorliegenden Studie ist der klinische Vergleich zweier Konzepte für Cardioplegie und –protektion. Um einen Kontrapunkt zu setzen, wurden zwei konträre Konzepte mit vielerlei Unterschiedlichkeit in chemischer Zusammensetzung der Lösung, ihren physikalischen Bedingungen sowie der zugrundeliegenden Philosophie gewählt: ein Mal kristalloide Lösungen in Kombination („Kirsch/Haes“, siehe auch Hintergrund 2.2) versus einer Blutcardioplegie (nach Buckberg, siehe auch Hintergrund 2.3) jeweils eingebettet in ihre zugehörigen Konzepte, deren Maßnahmen und Bedingungen. Den klinischen Rahmen bilden 136 Patienten mit dokumentierter akuter cardialer Ischämie, die sich im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) vom 1. Juni 2002 bis 31. Juli 2003 als Notfälle einer Coronaren Bypass Operation unterziehen. Das Studiendesign ist ausgelegt auf eine prospektive randomisierte Studie: die Patienten wurden in konsekutiver Abfolge operiert, die Auswahl der Cardioplegie wurde randomisiert, die jeweils zugeordneten Patienten bilden die beiden Gruppen, die in ihrem perioperativen Verlauf verglichen werden. An geraden Kalendertagen kam „Blutcardioplegie nach Buckberg“ (BCP), an ungeraden „Kirsch/Haes“-Lösung (KH) zur Anwendung. Die demoskopischen und klinisch-anamnestischen Charakteristika sind den Tabellen 1 und 2 (siehe Ergebnisse 4.10) zu entnehmen.

#### **4.4 Studienparameter**

Ziel der Studie ist der direkte Vergleich der beiden Kardioplegielösungen und ihrer Wirkung. Somit liegen die Operationen im Focus. Der postoperative Verlauf der Patienten, ihre Herzfunktion, Fortschritte der Rekonvaleszenz sowie das Auftreten von Komplikationen spiegeln die präoperativen Befunde der Comorbidität, die intraoperativen Geschehnisse und sprechen für die Güte getroffener Maßnahmen. Der präoperative Status der Patienten, ihre aktuellen Befunde, demoskopische und klinisch-anamnestische Angaben dienen zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit beider Gruppen und zeigen das Ausmaß der cardialen Erkrankung wie hämodynamischen Kompromittierung sowie die Belastung der

übrigen Organsysteme und der Comorbidität. Im direkten Gegenüber zum präoperativen Befund läßt sich der postoperative Verlauf über einen Monat vergleichen. Alle Patienten wurden nach den Leitlinien und in Konsens mit den Richtlinien der Herzchirurgie, Anaesthesie, Kardiologie und Intensivmedizin standardisiert behandelt (<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/index.html>). Einzige intendierte Variable war die Wahl der Cardioplegie.

#### **4.5 Demoskopie und klinisch-anamnestische Daten**

Angaben zu Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Risikofaktoren zur KHK, erlittene Herzinfarkte und vorbestehende Behandlungen charakterisieren das Studienklientel und schaffen die Voraussetzung der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen.

##### Präoperativer Status und Befunde

Der präoperative Status definierte sich maßgeblich aus dem Ausmaß der cardialen Ischämie, Insuffizienz, Rhythmik, hämodynamischen Dekompensation bis hin zum Schock und aus dem Allgemeinzustand im Sinne einer Comorbidität. Nebst klinischen Symptomen gingen Ergebnisse der apparativen Diagnostik wie Elektrokardiogramm (EKG), Laborbestimmung der Herzenzyme, Echocardiographie und Angiographie in die Befundung ein. Therapeutische Maßnahmen wie medikamentöse oder mechanische Kreislaufunterstützung, Reanimation, Thrombolyse, PTCA im Vorfeld der Operation wurden zur Beurteilung der cardialen Funktion berücksichtigt.

##### Operation

Intraoperative Daten stehen im Focus des Interesses. Art und Volumina der Cardioplegie-lösung bilden die intendierte Studienvariable. Der Operationsablauf ist standardisiert. Individuell unterschiedlich sind die Anzahl der Bypässe, die Verwendung der Mammaria, die Zeiten der Operationsabschnitte wie Aortenklemmzeit, Reperusionszeit, Dauer der EKZ, Gesamtdauer der Operation sowie hämodynamisch-therapeutische Maßnahmen wie eine medikamentöse oder mechanische Kreislaufunterstützung. Ziel einer jeden Operation war die komplette Revaskularisation zur bestmöglichen coronaren Perfusion im Sinne einer Aufhebung bzw. Vermeidung einer Ischämie und cardialen Insuffizienz zur hämodynamischen Stabilisierung.

##### Postoperativer Verlauf

Cardiale Funktion und Hämodynamik nach der Operation stehen in Abhängigkeit vom präoperativen Ausgangsbefund und sind Folge von den operativen Geschehnissen und Maßnahmen. Bei standardisiertem Behandlungsablauf sollte sich eine Unterschiedlichkeit der Cardioplegie am intraoperativen Verlauf und postoperativen Heilerfolg ablesen lassen. Befunde der apparativen Diagnostik wie EKG, Laborbestimmung der Herzenzyme, Echocardiographie, ggf. Angiographie wie auch therapeutische Maßnahmen der medikamentösen oder mechanischen Kreislaufunterstützung, ggf. Reanimation, Thrombolyse oder

PTCA nach der Operation gingen in die Beurteilung der cardialen Funktionsgüte ein bzw. sind Ausdruck des Bedarfs an iatrogener Unterstützung. Auch das Auftreten von Komplikationen wurde als Kriterium berücksichtigt. Maßgeblich für die Rekonvaleszenz der Patienten galt die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation im Sinne einer intensivpflichtigen Überwachung und intensivmedizinischen Behandlung sowie die Dauer der maschinellen Beatmung.

#### Anamnestische Angaben

Die Anamnese zum Herzen umfaßte Angaben über Angina pectoris Symptomatik, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, frühere Herzinfarkte, stattgehabte Katheter-Interventionen und Herz-Operationen. Typische Risikofaktoren zur KHK wie Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas und familiäre Disposition wurden erfaßt. Im Rahmen einer Comorbidität wurden stattgehabter Apoplex, Operationen am Gefäßsystem wegen Arteriosklerose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, dialysepflichtige Niereninsuffizienz sowie Cortison-therapierte Erkrankungen überprüft.

#### Angina pectoris

Schmerzen über dem Herzen und thorakales Druckgefühl mit Ausstrahlung in die linke Schulter, den linken Arm oder den Hals wurden als Angina pectoris registriert. Steigerten sich die Beschwerden subjektiv zu einem lebensbedrohlichen Vernichtungsschmerz, wurde dies als „Crescendo-Angina“ registriert (170).

#### Herzinsuffizienz

Die cardiale Belastbarkeit wurde nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation eingestuft (171).

Das Kriterium „Hämodynamischer Schock“ wurde angenommen bei instabiler Kreislauflage mit einem Blutdruck systolisch kleiner als 90 mmHg in Kombination mit einer Herzfrequenz größer 90/min oder bei medikamentöser Kreislaufunterstützung mit Dobutamin oder den Katecholaminen Suprarenin oder Arterenol, siehe 4.8.5.

#### Rhythmusstörungen

Während des stationären Aufenthalts wurde die elektrische Herzfunktion aller Patienten kontinuierlich über einen Monitor am Bett optisch dargestellt und im perioperativen Verlauf mit Elektrokardiogrammen (EKG) aufgezeichnet. Anhaltende Abweichungen vom Sinusrhythmus wurden als Arrhythmie (172) gewertet und unterteilt in die Kategorien Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), Vorhofflimmern (VHF), Ventrikuläre Extrasystolen (VES) > Grad III nach Lown, Atrioventrikulärer (AV) Block II. und III. Grades.

### Frühere Herzinfarkte

Früher abgelaufene Herzinfarkte wurden in der Anamnese eruiert sowie aus Zeichen der aktuellen kardiologischen Diagnostik wie EKG, Coronarangiographie und Echocardiographie abgelesen.

### Stattgehabte Katheterinterventionen

Katheterinterventionen wurden anamnestisch erfragt, der Krankengeschichte entnommen und den Aufnahmen der aktuellen Coronarangiographie abgelesen.

### Frühere Herz-Operationen

Frühere Herz-Operationen wurden anamnestisch erfragt, der Krankengeschichte entnommen, in der körperlichen Untersuchung erfaßt und an den Befunden der aktuellen präoperativen Diagnostik abgelesen. Sie führten zum Ausschluß aus der Studie, siehe 4.7.

### Arterielle Hypertonie

Die Diagnose einer Arteriellen Hypertonie wurde aufgenommen bei pathologisch erhöhten Blutdruckwerten über 140/90 mmHg oder bei früher gestellter Erstdiagnose und nun physiologischen Blutdruckwerten unter antihypertensiven Medikation. Solitär gemessene hypertone Blutdruckwerte im Rahmen einer Präinfarkt-Angina oder eines akuten Coronarsyndroms ohne anamnestisch bekannte Diagnose einer Arteriellen Hypertonie wurden für die Aufnahme in die Studiengruppe nicht akzeptiert.

### Hyperlipidämie

Die Studien-Aufnahme einer Hyperlipidämie erfolgte aus Anamnese und Verlegungsbericht über eine Hypercholesterinämie, Hypertriglycerinämie oder Kombination dieser Fettstoffwechselstörungen. Die Diagnose wurde auch akzeptiert, wenn unter aktueller lipid-senkender Medikation im Labor keine Hyperlipidämie nachweisbar war.

### Rauchen

Gab ein Patient an, in den letzten Jahren regelmäßig geraucht zu haben, wurde der Status eines Rauchers angenommen, auch wenn eine Differenzierung nach Dauer des Rauchens und Menge des Konsums nicht erfolgte. Die Aussagen der Patienten zu diesem Risikofaktor sind nicht objektivierbar.

### Diabetes mellitus

Diese Stoffwechselerkrankung wurde zuerkannt bei Patienten, deren Diabetes mellitus mit Insulin behandelt wurde. Ein diätetisch oder oral-medikamentöse behandelter Diabetes fand keine Aufnahme in diese Gruppierung.

### Adipositas

Die Überschreitung des Normalgewichts wurde angenommen oberhalb eines Body-Mass-Index (BMI) von 25 kg/m<sup>2</sup>. Die Adipositas wurde unterteilt in Dickleibigkeit 25 – 30 kg/m<sup>2</sup> und Fettleibigkeit oberhalb von 30 kg/m<sup>2</sup>. Der BMI wurde errechnet aus dem Quotienten

aus Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (m).

#### Familiäre Disposition

Die familiäre Häufung von kardiovaskulären Erkrankungen wurde von den Patienten unvollständig angegeben, fand sich unzureichend dokumentiert und wurde deshalb nicht in die Auswertung einbezogen.

### **4.6 Apparative Untersuchungen**

Nachstehende Untersuchungen wurden zur Diagnostik einer cardialen Ischämie durchgeführt (173).

#### **4.6.1 Linksherzkatheter**

Zu allen Patienten war eine aktuelle (nicht älter als 6 Wochen) Coronarangiographie verfügbar, die das Ausmaß der KHK und den Stenosierungsgrad der betroffenen Gefäße abbildete. Eine Laevokardiographie war nicht bei jedem Patienten durchgeführt worden, so daß eine angiographische Beurteilung über Herz- und Klappenfunktion nicht immer vorlag. Die Laevokardiographie zeigt eventuelle Funktionsstörungen der Klappen des linken Herzens, regionale Kontraktionsstörungen des linken Ventrikels und die planimetrisch (174) zu bestimmende linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in Prozent. Bei vielen Patienten stehen die Katheteruntersuchungen in zeitlicher Relation zum akuten Ereigniß. Bei einigen Patienten wurden die Katheteruntersuchungen nicht anläßlich sondern bereits vor einem Infarkt ereignis durchgeführt und entbehren dann einer Aktualität. In diesen Fällen standen die Befunde der unmittelbar präoperativ durchgeführten Echokardiographie im Vordergrund.

#### **4.6.2 Elektrokardiogramm (EKG)**

Von einer akuten Ischämiebelastung des Herzens wurde bei einer ST-Strecken-Veränderung im 12-Kanal-Standard Ruhe-EKG von mindestens 0,2 mV in wenigstens zwei Ableitungen ausgegangen (170). Außerdem wurden vorhandene Rhythmusstörungen in der Auswertung berücksichtigt. Die in den Ableitungen aufgetretenen Ischämiezeichen wurden nicht anatomischen Regionen des Herzens zugeordnet.

#### **4.6.3 Enzyme**

Die im Serum expremierten Enzyme, Gesamt-Creatinphosphokinase (CK), sein herzspezifisches Isoenzym (CK-MB) und Troponin I gelten als Marker einer ischämischen Noxe des Herzens (175, 176). Die Bestimmung dieser Enzyme (177), CK, CK-MB sowie Troponin I, erfolgte in der Frühphase der Ischämiebelastung und im weiteren perioperativen Verlauf. Dabei wurden die Untersuchungen im Labor des DHZB und bei Zuweisung der Patienten in externen Krankenhäusern bestimmt. Als signifikant im Sinne einer akuten

Ischämiebelastung galten folgende Werte nach Temperatur-Korrektur auf 37° C: CK > 170 U/L für Männer, CK > 145 U/L für Frauen, CK-MB min. 10 % der CK und > 24 U/L für Männer und Frauen.

Troponin I wurde bei Aufnahme ins DHZB bestimmt als Marker für eine ischämische Belastung vor der ACB-Operation. Der Normalwert liegt unter 0,032 ng/mL. Im perioperativen Verlauf wurde Troponin nicht lückenlos kontrolliert. Es galt vor allem als Indikator einer präoperativen ischämischen Belastung des Herzens. Als signifikant im Sinne einer Ischämiebelastung galt der Wert Troponin I > 0,1 ng/mL.

#### **4.6.4 Echocardiographie**

Unmittelbar vor der Operation wurden alle Notfallpatienten im DHZB echocardiographisch untersucht. Diese Echountersuchung diente zur präoperativen Einschätzung der Herzfunktion und als Ausgangswert zum perioperativen Vergleich. Erfasst wurden die globale LV-Funktion als LV-EF, regionale Kontraktionsstörungen der Ventrikel, sowie Funktionen der Klappen. Die LV-EF wurde planimetrisch bestimmt (178-180) und in Prozent angegeben. Die Beurteilung der regionalen Kontraktilität unterteilt sich in Normokinesie, Hypokinesie, Akinesie und Dyskinesie. Manifeste Funktionsstörungen der Herzklappen und andere anatomische Komplikationen, die eine chirurgische Therapie erforderlich machten, führten zum Ausschluß der betroffenen Patienten aus der Studie.

### **4.7 Auswahlkriterien für Patienten**

#### **4.7.1 Einschlusskriterien**

Patienten mit akutem Myocardinfarkt oder progredienter schwerer Myocardischämie (therapierefraktäre instabile Angina pectoris) wurden in die Studie aufgenommen. Als Einschlussparameter für erstere gelten ein im Coronarangiogramm nachgewiesener akuter Coronarverschluß; liegt kein aktuelles Coronarangiogramm vor, bestehen typische Merkmale eines transmuralen Infarkts wie herzspezifischer Enzymnachweiß (siehe 4.6.3) (177, 181), EKG-Veränderungen im Sinne eines ST-Strecken elevierten Myocardinfarktes (STEMI) (siehe 4.6.2) (182-184), echocardiographische Veränderungen sowie die unten genannten klinischen Symptome:

Enzymanstieg: CK > 170 U/L für Männer, CK > 145 U/L für Frauen, CK-MB min. 10 % der CK und > 24 U/L für Männer und Frauen

fakultativ Troponin I > 0,1 ng/mL

GOT > 50 U/L für Männer, GOT > 35 U/L für Frauen

LDH > 225 U/L für Männer, LDH > 214 U/L für Frauen

(CK, GOT und LDH nach Temperatur-Korrektur auf 37° C)

Positive EKG-Zeichen bis einschließlich Stadium II

Stadium 0: Erstickungs-T

Stadium I: Veränderung des QRS-Komplexes, ST-Hebung  $> 0,3$  mV in mehr als zwei oder zwei benachbarten Brustwandableitungen bzw.  $> 0,2$  mV in einer Einthoven-Ableitung

Stadium II: Gleichschenkelartige T-Negativierung in mehreren Ableitungen, deutliche (tiefer als ein viertel der nachfolgenden R-Zacke) und breite Q-Zacke ( $> 0,03$  s), R-Minderung bzw. -Verlust mit Bildung eines QS-Komplexes

Echocardiographische Kontraktionsstörungen mit regionaler Minderung der Kinesie bis hin zur Dyskinesie, d.h. in absteigender Reihenfolge: (Hyperkinesie), Kinesie, Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie. Die Hyperkinesie kann als Kompensation der nicht geschädigten Wandareale gelten als indirektes Zeichen für eine Funktionsbeeinträchtigung der geschädigten Wandregion.

Klinische Symptomatik mit reduziertem Allgemeinzustand, fakultativ typischer Schmerzsymptomatik eines Herzinfarktes sowie perakute Herzinsuffizienzzeichen.

Als Einschlußparameter für die Untergruppe der Patienten mit therapierefraktärer instabiler Angina pectoris gelten ein Anstieg der herzspezifischen Enzyme (177) (s.o.) sowie eine Crescendo-Angina mit Prä-Infarkt Charakter trotz antianginöser intravenöser Medikation bei reduziertem Allgemeinzustand. Kriterien einer ST-Strecken-Elevation oder eine echocardiographisch nachgewiesene Dyskinesie waren keine Voraussetzung im Sinne eines Nicht-ST-Strecken elevierten Myocardinfarktes (NSTEMI) (181-184).

#### **4.7.2 Ausschlußkriterien**

Die Diagnose eines zusätzlich zur KHK bestehenden operationswürdigen Befundes im Sinne eines Kombinationseingriffs, vorbestehende Operationen am Herzen, ein bekanntes Cor pulmonale oder infarktbedingte mechanische Komplikationen am Herzen mit Indikation zur chirurgischen Versorgung wie Infarkt-Ventrikelseptumruptur oder Papillarmuskelabriß mit akuter hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz führten zum Ausschluß aus der Studie.

### **4.8 Behandlung**

#### **4.8.1 Coronarchirurgie**

Patienten mit akutem Coronarverschluß werden als Notfall operiert, um möglichst rasch das Coronarsystem vollständig mit Bypassen zu revaskularisieren. Die Wahl der Bypassanlage (venös und/oder arteriell) und die der Cardioplegieform haben keinen Einfluß auf einander.

### Die Aortocoronare Bypass (ACB) Operation

Die Patienten wurden in Vollnarkose an der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) mit Unterstützung durch die Herz-Lungen-Maschine (HLM) operiert. Nach medianer Längssternotomie, Eröffnung des Pericards, systemischer Heparinisierung und Beginn der EKZ wurden coronare Bypässe im cardioplegischen Herzstillstand angelegt. Anzahl und Platzierung der coronaren Bypässe wurde individuell für ein best mögliches Behandlungsergebnis vorgenommen. Dazu wurde die Aorta geklemmt und cardioplegische Lösungen über die Heidelberger Kanüle in die Aortenwurzel mit Abfluß in die Coronarostien appliziert, gefolgt von einer kontinuierlichen Sogentlastung des linken Ventrikels über die Heidelberger Cardioplegiekanüle oder über einen Linksvent. Herzen der einen Studiengruppe wurden durch coronare Perfusion eiskalter Kirsch/HAES Lösung und Gabe von Eiswasser in das Pericard plegiert, die der anderen Studiengruppe durch coronare Perfusion der Buckberg-schen BCP ohne Gabe von Eiswasser in das Pericard. Herzen mit linksventrikulärer Dilatation (LVEDD > 55 mm in der präoperativen Echocardiographie), eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF < 25 %) oder erhöhtem enddiastolischem Füllungsdruck (LVEDP > 20 mmHg) wurden während der Cardioplegie durch einen linksventrikulären Vent über die rechte obere Pulmonalvene entlastet. Je nach individueller Coronarmorphologie und Verteilung der Stenosen wurden die coronaren Bypässe möglichst entsprechend einer vollständigen Revaskularisation angelegt. Als standardmäßige Bypassgefäße dienten autologe Segmente der Vena saphena magna sowie der Pedikel der linken Arteria mammaria als in situ Bypass. Die Bypassgefäße wurden End-zu-Seit an die Coronararterien angeschlossen. Die Saphena-Bypässe wurden proximal an die Aorta ascendens oder den Truncus brachiocephalicus angeschlossen, die Mammaria in ihrem Ursprung belassen. Bei hämodynamischer Stabilität nach Abgang von der EKZ und Vollendung der Operation wurden die Patienten auf die Intensivstation zur weiteren postoperativen Betreuung verlegt. Kam es beim Abgang von der EKZ zur hämodynamischen Instabilität oder cardialen Dekompensation, wurde der Kreislauf unterstützt durch Gabe von pharmakologischen Substanzen, ein erneutes Anfahren der EKZ, oder durch Einsatz von mechanischen Unterstützungssystemen (IntraAortale Ballonpumpe (IABP), Kreiselpumpe, Assist).

### Zeitliche Dauer der Operationen

#### Operationszeit

Die Gesamtdauer einer Operation rechnet sich von Hautschnitt bis Abschluß der Hautnaht.

#### Aortenklemmzeit

Während der Aortenklemmzeit ist die Aorta abgeklemmt und es findet keine von den Coronarostien ausgehende Coronardurchblutung statt. Der Patient ist dabei an die Extrakor-

porale Zirkulation angeschlossen. Während der Aortenklemmzeit wird die cardioplegische Lösung intermittierend über die Aortenwurzel in die Coronarostien gegeben.

#### Reperfusionszeit

Die Reperfusionszeit beginnt mit der Öffnung der Aortenklemme und endet mit dem Abgang von der EKZ. Sie umfaßt die aortale Reperfusion der Coronarien nach Anlage der coronaren Bypässe an ihren distalen Anastomosen bis zum Anschluß der proximalen Anastomosen und Perfusion der Coronarien über die angelegten Bypässe. Sie erlaubt Rückschlüsse auf die Zeit, die das Herz benötigt, um wieder selbständig die Pumpfunktion zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs zu übernehmen.

#### Perfusionszeit

Die Unterstützungsdauer des Kreislaufs durch die EKZ umfaßt die Perfusionszeit. Sie erstreckt sich vom Anfahren der EKZ bis zum Abgang von ihr.

### **4.8.2 Indikation zur Coronarchirurgie**

Alle operierten Patienten hatten einen positiven cardialen Ischämienachweis auf dem Boden einer KHK. Die KHK wurde in einer Herzkatheteruntersuchung (HK) mit einer Coronarangiographie präoperativ dokumentiert. Ausmaß und Verteilung der KHK sowie die Dynamik eines coronaren Verschlusses ließen eine ACB-Operation indizieren. Eine medikamentöse Therapie und fakultativ eine Coronarintervention waren der Operation vorausgegangen. Die Aetiologie eines akuten Gefäßverschlusses lag in der pathophysiologischen Okklusion des Coronargefäßes durch die Progredienz der KHK oder in einer fehlgeschlagenen, komplizierten kathetergestützten Coronarintervention. Als positiver cardialer Ischämienachweis galten akute klinische Beschwerden im Sinne einer Crescendo Angina pectoris, ein cardialer Enzymnachweis, Ischämie-Zeichen im EKG, regionale Kinetikstörungen in der Echocardiographie, sowie die Darstellung einer akuten Coronarokklusion im Coronarangiogramm, siehe Einschlusskriterien 4.7.1.

### **4.8.3 Cardioplegieform und deren Wahl**

Die Auswahl der Cardioplegieform (BCP versus KH) ist randomisiert, siehe Studiendesign 4.3. Zur methodischen Anwendung der jeweiligen Cardioplegie, siehe Hintergrund 2.2 und 2.3.

In der Gruppe der Kirsch-HAES-Lösung wurde ein linksventrikulärer Vent plziert bei Patienten im hämodynamischen Schock oder nach Maßgabe des Operateurs bei anhaltender Füllung des linken Ventrikels im Sinne einer Nicht-Entlastung während der Gabe der HAES-Lösung.

In der Gruppe der BCP wurden die Herzen bei hämodynamischer Stabilität ohne Schock mit kalter Induktion plegiert; bei Patienten im hämodynamischen Schock wurden die Herzen mit der „Warmen Induktion“ gefolgt von der „Kalten Induktion“ plegiert wie unter Hin-

tergrund 2.3 genannt. Abweichend vom unter 2.3 genannten Konzept wurde die BCP mit dem „Hot Shot“ abgeschlossen; eine „Kontrollierte Reperfusion“ erfolgte nicht. Die BCP wurde ausschließlich antegrad appliziert ohne Wechsel auf eine retrograde Gabe.

#### **4.8.4 Medikamentöse Behandlung**

Jeder Patient wird individuell nach medizinischen Erfordernissen medikamentös therapiert. Ziel ist hierbei zunächst die Einhaltung der Homöostase und regelhaften Funktion der Organe sowie der Normwerte für Elektrolyte, Gerinnung, Säure-Basen-Haushalt, harnpflichtige Stoffe, Sauerstofftransportkapazität und allgemeine Laborwerte. Substanzen mit hämodynamischem, respiratorischem und renalem Einfluß werden als Behandlungsparameter in die Datenerhebung aufgenommen.

Als Behandlung mit Katecholaminen (natürliche Katecholamine Adrenalin (Suprarenin®) und Noradrenalin (Arterenol®) sowie das synthetische Katecholamin Dobutamin (Dobutrex®) wurde die intravenöse (i.v.) Applikation ab folgender u.g. Dosierung gewertet. Die jeweilige Substanz [mg] gelöst in 50 mL Kochsalz-Lösung, aufgezogen auf eine 50 mL Perfusor-Spritze und i.v. appliziert mit einer Perfusionsrate [mL/h].

Adrenalin      10 mg / 50 mL ab 1 mL/h oder mehr

Noradrenalin    10 mg / 50 mL ab 1 mL/h oder mehr

Dobutamin      250 mg / 50 mL ab 4 mL/h oder mehr

#### **4.8.5 Dokumentierte Begleittherapie**

Jede Therapie wird nach den individuellen Erfordernissen ausgeweitet. Hierzu gehören insbesondere die Anaesthesie, die künstliche Beatmung, die pharmakologische und mechanische Kreislaufunterstützung (Katecholamine siehe 4.8.4, IABP, Assist-Systeme), Offener Thorax, Extracorporale Membranoxygenierung (ECMO), Reanimation, Hämofiltrationsverfahren und die medikamentöse Beeinflussung der Gerinnung. Reanimation meint die Behandlung mit Herz-Druck-Massage, Beatmung und i.v.-Applikation von Katecholaminen beim cardiogenen Schock. Jede dieser unterstützenden Maßnahmen wird in die Datenerhebung aufgenommen.

#### **4.9 Datenerhebung und statistische Auswertung**

Die Erhebung der Daten erfolgte prospektiv aus dem aktuellen Krankheitsgeschehen der Notfallpatienten, die in konsekutiver Reihenfolge operiert und in die Studie aufgenommen wurden. Aktuelle perioperative Befunde aus Labor, EKG, Echokardiographie sowie der klinische Status wurden im DHZB erhoben und zeitnah dokumentiert. Die Daten wurden den jeweiligen Befunddokumenten bzw. der Krankenakte entnommen oder aus den hausinternen EDV-on-line-Programmen KERNEL und EMTEK gewonnen.

Präoperative Befunde aus zuweisenden Krankenhäusern wurden den Arztbriefen entnommen. Externe Befunde aus dem postoperativen Verlauf nach Verlegung aus dem DHZB

wurden den Arztbriefen nachbehandelnder kardiologischer Krankenhäuser und Rehabilitationskliniken entnommen.

Die Verteilung der Patienten in die beiden Gruppen der verschiedenen Cardioplegielösungen geschah randomisiert, siehe Studiendesign 4.3. Die Indikation zur operativen Revascularisation wurde aus einer Notfall-Dringlichkeit gestellt, und stand in Abhängigkeit vom klinischen Zustand, den vorliegenden und erhobenen Befunden und in Rücksprache mit dem Patienten, siehe Coronarchirurgie 4.8.1 und deren Indikation 4.8.2.

Quantifizierbare Parameter einer Datengruppe werden dargestellt als Mittelwert, Minimum und Maximum des jeweiligen Merkmals und der zugehörigen Standardabweichung. Differente Werte in den Parametern zweier Datengruppen wurden auf statistische Wertigkeit bzw. Zufälligkeit hin analysiert (185, 186).

Die Vergleichbarkeit der Varianz der gruppierten Ergebnisse wurde mit dem F-Test überprüft. Vor einem möglichen Vergleich mit dem Student's t-Test wurde eine Gauß'sche Verteilungskurve der Ergebnisse nach David, Pearson und Stephens auf eine parametrische Verteilung getestet. Bei nicht parametrischer Verteilung wurde die Signifikanz mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test überprüft. Bei multiplen Vergleichen kam die Bonferroni Korrektur zur Anwendung. Bei Meßwiederholungen wurde die Varianzanalyse mit dem ANOVA-Verfahren durchgeführt.

Der Einfluß der erhobenen Daten auf die Letalität jedweder Ursache wurde einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Als Letalität wurde die 30-Tage-Mortalität gesetzt. Zur Überprüfung einer nicht zufälligen Korrelation im Sinne einer positiven Kausalität wurden die perioperativen Parameter in einem ersten Schritt einer univariaten Analyse unterzogen. In einem zweiten Schritt wurden zur Überprüfung einer von anderen Faktoren unabhängigen bzw. unmaskierten Ursache diese Faktoren mit positivem Nachweis in der univariaten Analyse in einer logistischen multivariaten Regressionsanalyse berechnet. Im Rahmen der multivariaten Regressionsanalyse wurde die Signifikanz der einzelnen Parameter auf ihre Wertigkeit hin untersucht. Das Ausmaß des Einflusses der Faktoren spiegelt sich in der angegebenen Odds Ratio wider. Je höher die Odds-Ratio ist, desto stärker (als Faktor) ist das Risiko für das Merkmal, wenn eine Risikokategorie vorliegt. Hierbei wird das Vertrauens/Konfidenzintervall (KI) mit 95 % der Werte als Minimum und Maximum angegeben (Min bzw. Max).

Wiesen Ergebnisse in einem statistischen Test einen p-Wert  $\leq 0,05$  auf, wurde deren Differenz bzw. Einfluß als nicht zufällig und somit als signifikant gewertet. Die statistische Auswertung erfolgte Computer-gestützt unter Anwendung der Statistikprogramme SPSS Version 10.0 für Windows NT und Statview II Version 2.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA) auf einem Apple/Macintosh G3 PowerMac Computer (Apple Inc., Cupertino, CA).

## 4.10 Ergebnisse

### 4.10.1 Patientenklientel und präoperativer Status

#### 4.10.1.1 Demoskopie

Die demoskopischen Daten der Studiengruppe sind in Tabelle 3 aufgeführt. Knapp ein Drittel der Patienten waren Frauen. Zum Operationszeitpunkt war die Mehrzahl der Patienten 63 Jahre oder älter. Der Anteil der Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, liegt bei 21 % (n = 29). Die meisten Patienten hatten einen grenzwertig hoch normalen bis erhöhten Body-Mass-Index (BMI) oberhalb der Untergewichtigkeit im Bereich der Adipositas.

Tabelle 3: Demoskopie der Studiengruppen

Parameter	KH	BCP
Anzahl (n)	69	67
Geschlecht		
männlich	48 (70 %)	45 (67 %)
weiblich	21 (30 %)	22 (33 %)
Alter (Jahre)	63 ± 10 (30 - 82)	65 ± 9 (35 - 78)
Größe (m)	1,79 ± 0,2 (1,53 – 1,97)	1,76 ± 0,3 (1,52 – 2,03)
Gewicht (kg)	74 ± 11 (56 - 109)	76 ± 13 (53 - 117)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 ± 3,5 (19 - 38)	26,9 ± 4,1 (21 - 43)

BCP – Blutcardioplegie; BMI – Body-Mass-Index errechnet aus Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (m); KH – Kirsch/Haes-Lösung.

Die Demoskopie unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Cardioplegie-Gruppen.

#### 4.10.1.2 Klinisch-anamnestische Charakteristika

Alle Patienten hatten eine Arteriosklerose der Herzkranzgefäße mit hämodynamischer Wirksamkeit im Stromgebiet der Coronararterien im Sinne einer coronaren Herzerkrankung mit höhergradigen Stenosegraden von 50 % und darüber. Viele der Patienten litten an zusätzlichen Erkrankungen. Tabelle 4 enthält die Übersicht der anamnestischen Angaben, die bekannte Risikofaktoren für eine KHK sind oder als erhöhtes Risiko für eine ACB-Operation gelten.

Tabelle 4: Klinisch-anamnestische Daten

Anamnestische Angaben	KH (n = 69)	BCP (n = 67)
Arterielle Hypertonie	43 (63 %)	39 (58 %)
Adipositas mäßig „dickleibig“ (BMI 25 - 30 kg/m <sup>2</sup> )	26 (38 %)	24 (36 %)
Adipositas schwer „fettleibig“ (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	8 (12 %)	9 (14 %)
Hyperlipidämie	20 (29 %)	23 (34 %)
Raucher	12 (18 %)	10 (15 %)
ITDM	6 (9 %)	7 (11 %)
Z.n. Myocardinfarkt > 6 Wochen	14 (21 %)	16 (24 %)
Z.n. Apoplex	5 (7 %)	3 (5 %)
COPD	6 (9 %)	4 (6 %)
Dialyse-therapierte Niereninsuffizienz	1 (2 %)	0 (0 %)

BCP – Blutcardioplegie; ; BMI – Body-Mass-Index errechnet aus Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (m); COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ITDM - mit Insulin therapiertes Diabetes mellitus; KH – Kirsch/Haes-Lösung.

In den klinisch-anamnestischen Daten der beiden Cardioplegie-Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied.

#### 4.10.1.3 Status prae operationem

Die meisten Notfallpatienten der Studie imponierten in der klinischen Untersuchung durch eine Angina pectoris Symptomatik mit Crescendo-Dynamik bis hin zu einem „Infarkt-Ver-nichtungsschmerz“. Bei den Patienten ohne klinische Beschwerden einer Angina pectoris fand sich ein langjähriger mit Insulin therapiertes Diabetes mellitus in der Anamnese. Alle Notfallpatienten waren in ihrem Allgemeinzustand deutlich reduziert und beklagten eine physisches Schwächegefühl. Die klinischen Beschwerden der Notfallpatienten präoperativ sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Präoperative klinische Symptome der Notfallpatienten

Parameter	KH (n = 69)	BCP (n = 67)
Angina pectoris Symptomatik	23 (33 %)	20 (30 %)
Crescendo-Dynamik	42 (61 %)	45 (67 %)
Ohne Angina pectoris	4 (6 %)	2 (3 %)
NYHA III	3 (4 %)	5 (7 %)
NYHA IV	66 (96 %)	62 (93 %)

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes-Lösung;  
NYHA – Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association

Häufung und Ausprägung der präoperativen klinischen Symptome der Notfallpatienten waren ohne signifikanten Unterschied in den beiden Cardioplegie-Gruppen.

#### 4.10.1.4 Verteilungsmuster der Koronaren Herzkrankheit

Eine Linksherzkatheteruntersuchung war für alle Notfallpatienten verfügbar. Auf Grund der Bildsequenzen der Coronarangiographie wurden Ausmaß und Stenosierungsgrad der Koronaren Herzkrankheit (KHK) beurteilt sowie die Indikation zur operativen Revaskularisation gestellt. Tabelle 6 gibt einen Überblick über das Verteilungsmuster der KHK.

Tabelle 6: Anzahl der von der KHK erfaßten Gefäße

Parameter	KH (n = 69)	BKP (n= 67)
KHK-3	36 (52 %)	38 (57 %)
KHK-2	22 (32 %)	20 (30 %)
KHK-1	11 (16 %)	9 (13 %)
Hauptstammstenose	23 (33 %)	25 (37 %)
PTCA Zwischenfall mit Coronar-Okklusion oder - Dissektion	9 (13 %)	7 (10 %)

BKP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes-Lösung; KHK-1,-2,-3 – Anzahl der von der Koronaren Herzerkrankung betroffenen Coronargefäße; PTCA - Percutane Transluminale Coronarangioplastie.

Der Erkrankungsgrad der Coronarien war ohne signifikanten Unterschied in den beiden Cardioplegie-Gruppen.

#### 4.10.1.5 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV EF) wurde aus der unmittelbar vor Operation durchgeführten Echocardiographie (Echo) bestimmt und als Ausgangswert für den postoperativen Verlauf genommen, siehe Apparative Untersuchungen 4.6. In knapp der Hälfte (48 %) Katheteruntersuchungen wurde auch eine Laevokardiographie durchgeführt zur planimetrischen Bestimmung der Ejektionsfraktion. Manche Patienten wurden auch in den zuweisenden Krankenhäusern echocardiographisch untersucht mit Bestimmung der LV EF. Diese Werte wurden mit dem Ergebnis der Echountersuchung im DHZB verglichen. Bei einer Diskrepanz wurde der im DHZB bestimmten EF der Vorzug gegeben aus Aktualität der Echountersuchung unmittelbar vor der Operation, siehe Tabelle 7.

Die statistisch und klinisch bedeutsame Differenzierung der präoperativen Hämodynamik zwischen Schock und Nicht-Schock wurde in die Auswertung des Einflusses der Cardioplegie auf Daten der Herzfunktion und der Enzyme als Subgruppierung aller Notfallpatienten „Gesamt“ (n = 136) in „Schock“-Gruppe (n = 83) und „Nicht-Schock“-Gruppe (n = 53) aufgenommen, siehe 4.10.2.2.2 Risikofaktoren für Mortalität.

Tabelle 7: Echocardiographisch bestimmte LV EF unmittelbar präoperativ

Gruppierung / Parameter	Gesamt		Schock		Nicht-Schock	
	KH	BCP	KH	BCP	KH	BCP
Aktuelle LVEF (%)	37 ± 8	32 ± 7	25 ± 3	21 ± 4	50 ± 6	45 ± 5

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes-Lösung; LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die echocardiographisch unmittelbar präoperativ bestimmten LV EF der beiden Cardioplegie-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

#### 4.10.1.6 Elektrische Herzfunktion

Alle Notfallpatienten zeigten ST-Streckenveränderungen von mindestens 0,2 mV in wenigstens zwei Ableitungen im 12-Kanal-Standard Ruhe-EKG. Bei den Notfallpatienten ohne angiographischen Nachweis eines zeitlich akuten Coronarverschlusses bot das EKG eine ST-Strecken-Elevation von mindestens 0,2 mV oder eine ST-Streckensenkung von mindestens 0,2 mV in Kombination von einem positiven Enzymnachweis. Tabelle 8 zeigt das Vorkommen von Sinusrhythmus, ST-Streckenveränderungen sowie eines R-Zacken-Verlustes.

Tabelle 8: Verteilung von Sinusrhythmus und Ischämiezeichen im EKG präoperativ

Parameter	Gesamt		Schock		Nicht-Schock	
	KH	BCP	KH	BCP	KH	BCP
Sinusrhythmus	58 (84 %)	56 (84 %)	31 (78 %)	35 (81 %)	27 (93 %)	21 (88 %)
ST-Elevation	54 (78 %)	56 (84 %)	40 (100 %)	43 (100 %)	14 (48 %)	13 (54 %)
ST-Senkung	15 (22 %)	11 (16 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	15 (52 %)	11 (46 %)
R-Verlust	15 (22 %)	16 (29 %)	10 (25 %)	12 (28 %)	5 (17 %)	4 (17 %)

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes.

Die präoperativ aufgetretenen Herzrhythmusstörungen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Präoperative Herzrhythmusstörungen

Parameter	KH (n = 69)	BCP (n = 67)
Verlust des SR	11 (16 %)	11 (16 %)
Vorhofflimmern	6 (9 %)	8 (12 %)
AV Block II	2 (3 %)	2 (3 %)
AV Block III	3 (4 %)	1 (1 %)
VES > Grad III nach Lown	51 (74 %)	45 (67 %)
SVES	12 (17 %)	8 (12 %)

AV Block II, III – Atrioventrikulärer Block II. bzw. III. Grades; BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; SR – Sinusrhythmus; SVES – supraventrikuläre Extrasystole; VES – ventrikuläre Extrasystole.

Häufung und Auftreten von präoperativen Herzrhythmusstörungen und Ischämiezeichen im EKG sowie der Bestand an Sinusrhythmus präoperativ unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Cardioplegie-Gruppen.

#### 4.10.1.7 Hämodynamik und cardiale Funktion präoperativ

Nach Aufnahme in das DHZB wurden alle Patienten antianginös mit intravenös appliziertem Nitroglyzerin und Heparin behandelt. Über die Hälfte der Patienten (61 %; 83 von 136) entwickelte vor der Operation eine instabile Kreislaufsituation mit Schock-Symptomatik. Als Ursache hierfür ist eine akute cardiale Ischämie anzusehen mit konsekutiver cardialer Insuffizienz. So entwickelten alle Patienten einen signifikanten Enzymnachweis (siehe Abb. 12 - 18) und über die Hälfte der Patienten bot auch eine ST-Strecken-Elevation (siehe Tab. 8). Die Diskrepanz der angiographisch ermittelten Pumpfunktion zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung und der echocardiographisch bestimmten Funktion unmittelbar vor der Operation weisen auf den Zusammenhang von Hämodynamik und cardialer Funktion unter ischämischer Belastung. Tabelle 10 gibt die cardiale Funktion und hämodynamische Situation vor der Operation wieder. Für eine Differenzierung der EF bezüglich Schock- und Nicht-Schock-Patienten siehe Tabelle 7.

Tabelle 10: Cardiale Funktion und Hämodynamik unmittelbar vor ACB-Operation

Parameter	KH (n = 69)	BCP (n= 67)
„NSTEMI“	24 (35 %)	21 (31 %)
„STEMI“	45 (65 %)	46 (69 %)
Stabile Hämodynamik	29 (42 %)	24 (36 %)
Hämodynamischer Schock	40 (58 %)	43 (64 %)
LVEF (%) beschrieben	53 ± 11 (20 - 70)	58 ± 13 (18 - 75)
LVEF (%) aktuell präoperativ; Gesamt	37 ± 8 (20 - 70)	32 ± 7 (15 - 65)

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; LVEF - linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NSTEMI - Nicht-ST-Strecken Elevierter Myocardinfarkt; STEMI - ST-Strecken elevierter Myocardinfarkt.  
Das Kriterium „Hämodynamischer Schock“ wurde angenommen bei instabiler Kreislaufsituation (siehe 4.5, Herzinsuffizienz) oder bei medikamentöser Kreislaufunterstützung mit Dobutamin oder den Katecholaminen Suprenin oder Arterenol, siehe 4.8.5.

Die cardiale Funktion und die Hämodynamik unmittelbar vor der ACB-Operation unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Cardioplegie-Gruppen.

#### 4.10.1.8 Therapie vor der Aortocoronaren Bypass Operation

Bei einigen Patienten wurde der Herzkatheter als therapeutische Intervention mit Percutaner Transluminaler Coronarangioplastie (PTCA) durchgeführt. Ein Mißerfolg einer Coronarerweiterung führte zur chirurgischen Indikation der operativen Revaskularisation einer Aortocoronaren Bypass (ACB) Operation. Die Komplikation einer Dissektion oder Okklu-

sion einer Coronararterie erhöhte die Indikation zur sofortigen Notfalloperation. Der Behandlungsversuch mit einer medikamentösen Thrombolyse führte zum Ausschluß aus der Studie.

Steigerte sich die Schock-Symptomatik zur hämodynamischen Dekompensation, wurde der Kreislauf durch Katecholamine medikamentös unterstützt. Konnte hierunter keine Rekompensation erzielt werden, wurde die Therapie erweitert zu einer mechanischen Kreislaufunterstützung mit einer über die Leiste implantierten Intraaortalen Ballonpumpe (IABP). Die Entwicklung einer Azidos mit pH < 7,30 wurde mit intravenöser Gabe von Natriumbicarbonat-Pufferlösung ausgeglichen. Tabelle 11 zeigt die medizinische Behandlung vor der operativen Revaskularisation.

Tabelle 11: Die medizinische Behandlung vor der ACB Operation.

Parameter	KH (n = 69)	BCP (n= 67)
Partiell erfolgreiche PTCA	21 (30 %)	24 (36 %)
Erfolgloser PTCA-Versuch	12 (17 %)	17 (25 %)
PTCA Zwischenfall mit Coronar-Okklusion oder -Dissektion	9 (13 %)	7 (10 %)
Nitroglycerin, Heparin	69 (100 %)	67 (100 %)
Natriumbicarbonat	19 (28 %)	23 (34 %)
Katecholamine	31 (45 %)	35 (52 %)
IABP	3 (4 %)	5 (7 %)
Reanimation	12 (17 %)	15 (22 %)

ACB – Aortocoronarer Bypass; BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes;  
IABP - Intraaortale Ballonpumpe; PTCA – Percutane Transluminale Coronarangioplastie.  
Für die Definitionen „Katecholamine“ und „Reanimation“ siehe 4.8.5.

Die medizinische Behandlung vor den ACB-Operationen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Cardioplegie-Gruppen. Mit Übernahme in das DHZB wurden die Notfallpatienten nach Bestätigung der Notfallindikation zur Revaskularisation rasch auf die Operation vorbereitet.

#### 4.10.1.9 Die Aortocoronare Bypass Operation

Ziel der Aortocoronaren Bypass (ACB) Operation unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine ist eine komplette coronararterielle Revaskularisation, die Rekompensation einer insuffizienten cardialen Kontraktilität sowie die Unterstützung des Kreislaufs für die Dauer der Extrakorporalen Zirkulation. Die Operationsdauer wird maßgeblich durch die Anzahl der anastomosierten Bypässe sowie durch die benötigte Zeit zur cardialen Rekompensation während der Reperfusionphase bestimmt, siehe 4.8.1.

Die Anzahl der anastomosierten Bypässe, die Verwendung der Mammaria sowie die Fälle mit ausschließlicher Verwendung venöser Bypässe war ähnlich in der KH- und BCP-Gruppe ohne signifikanten Unterschied wie in Tabelle 12 gezeigt.

Tabelle 12: Operationstechnische Daten I der ACB-Operationen

Parameter	KH (n = 69)	BCP (n = 67)
Anzahl der Coronar-Bypässe		
4	5 (7 %)	3 (5 %)
3	33 (48 %)	36 (54 %)
2	21 (30 %)	17 (25 %)
1	10 (15 %)	11 (16 %)
ausschließlich venöse Bypässe	17 (25 %)	19 (28 %)
Verwendung der Mammaria	52 (75 %)	48 (72 %)
gemittelte Anzahl Bypässe	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,8

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; EKZ – Extrakorporale Zirkulation.

Die operationstechnischen Daten der ACB-Operationen in Tabelle 12 waren ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Cardioplegie-Gruppen.

#### 4.10.2 Ergebnisse der Aortocoronaren Bypass Operation

Die cardiale Pumpfunktion resultiert aus der präoperativen Ausgangslage mit ihrer jeweiligen ischämischen Belastung, der infarktbedingten Schädigung sowie der operativen Revascularisation, der intraoperativen Myocardprotektion und der cardialen Rekompensation. Der postulierte Einfluß der Myocardprotektion im Rahmen des cardioplegischen Konzepts sollte sich im intra- und postoperativen Verlauf niederschlagen.

##### 4.10.2.1 Intraoperativer Verlauf

Herzen nach BCP verzeichneten in der Tendenz eine schnellere Operation, eine kürzere Zeit an der Extrakorporalen Zirkulation sowie eine kürzere Phase der Reperfusion (Tab. 13 und Abb. 1 - 3) trotz längerer Aortenklemmzeit (Abb. 4) als die Herzen nach KH-Plegie. Die kürzere Reperfusionsphase nach BCP als nach KH-Plegie ist Ausdruck einer schnelleren cardialen Rekompensation bis zum Abgang von der Extrakorporalen Zirkulation und bedingt eine kürzere Zeit an der EKZ sowie der Operation insgesamt. Dieser Effekt verdeutlicht sich in der Schock-Gruppe (Abb. 2, 3). Der weiten Streuung der interindividuellen intraoperativen Zeiten innerhalb der Gruppen ist eine große Standardabweichung zuzuschreiben, die eine Signifikanz der Unterschiede verhindert. Bei ganz ähnlicher Anzahl der angelegten Bypässe in der KH- und BCP-Gruppe fällt eine in der Tendenz verlängerte Aortenabklemmung der BCP-Gruppe auf. Diese ist einer längeren Applikationsdauer der

BCP im Sinne eines größeren Volumens der Cardioplegielösung geschuldet. Die Induktion der BCP sieht eine zuerst warme und dann kalte Applikation der BCP vor, was zusätzliche Zeit benötigt. Der „Hot Shot“ am Ende der Plegie vor Öffnen der Aortenklammer erfordert nochmals Zeit, wohingegen diese Phase der Applikation im Konzept der KH nicht vorgesehen ist. Die verlängerte Induktion und der „Hot Shot“ der BCP verursachen die signifikant größeren Volumina an applizierter Cardioplegielösung der BCP als der KH (Abb. 5) und die dafür benötigte Zeit der Applikation. Wird die Aortenklammerzeit als intraoperative Ischämiezeit des Herzens gerechnet, verkürzt sich die reine Ischämiezeit der mit BCP plegierten Herzen um die Zeit der BCP Applikation. Denn während der Applikation der BCP wird das Myocard hinreichend durchblutet und mit Sauerstoff versorgt. Das Angebot an Sauerstoff stammt ähnlich wie im physiologischen Blut aus dem chemisch an Hämoglobin gebundenen Teil und dem physikalisch gelösten Teil. Die KH-Lösung dagegen enthält lediglich den physikalisch gelösten Teil. Durch die Hämodilution des für die BCP verwendeten Blutes mit der plegischen Lösung im Verhältnis 4:1 sinkt zwar der Hämatokrit um 20 % (10, 187), aber für ein plegiertes Herz bietet das hämodilutierte Blut als BCP-Lösung ausreichenden Sauerstoff an. Wird die sanguine Perfusion des Herzens mit BCP ins Kalkül gezogen, ergibt sich für die Herzen mit BCP eine Reduzierung der reinen Ischämiezeit gegenüber den mit KH plegierten Herzen (Abb. 4). Die größeren Perfusionsvolumina der BCP gegenüber der KH haben auch eine stärkere Perfusion des Herzens mit Auswaschung und Abtransport der Katabolite zur Folge. Dies verhindert eine weitere Übersäuerung durch Laktat und Pyruvat. Nebst den metabolischen Effekten der Cardioplegielösungen auf die Myocardprotektion ließe sich eine Kausalkette von größeren Perfusionsvolumina der BCP über eine verlängerte Aortenklammerzeit, eine kürzere reine Ischämiezeit, eine kürzere Reperfusionzeit, eine kürzere EKZ-Zeit bis hin zu einer kürzeren Operationsdauer schließen.

Tabelle 13: Operationstechnische Daten II und Dauer der ACB-Operationen

Parameter	KH (n = 69)	BCP (n = 67)
Operationsdauer (min)	271 ± 122 (138 - 820)	256 ± 114 (125 - 914)
EKZ-Zeit (min)	122 ± 91 (34 - 523)	105 ± 83 (29 - 486)
Aortenklammer-Zeit (min)	43 ± 11 (18 - 136)	46 ± 14 (15 - 142)
Reperfusionzeit (min)	79 ± 65 (15 - 482)	59 ± 43 (12 - 447)

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; EKZ – Extrakorporale Zirkulation.

Die operationstechnischen Daten der ACB-Operationen mit Angabe der Dauer der ACB-Operationen in Tabelle 13 sowie in den Abbildungen 1 – 3 waren ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Cardioplegie-Gruppen.

#### 4.10.2.2 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf steht in Abhängigkeit von der Güte der allgemeinen Organfunktionen. Diese werden bestimmt von Vorerkrankungen, aktuellen Belastungen sowie den Fortschritten der Restitution. Voraussetzung für suffiziente Organfunktionen ist eine ausreichende Perfusion im Rahmen einer stabilen Hämodynamik. Diese wird maßgeblich durch die Herzfunktion bestimmt.

##### 4.10.2.2.1 Mortalität

Im Beobachtungszeitraum der ersten 30 postoperativen Tage sind 20 Patienten des Studienkollektivs von 136 Patienten verstorben, was einer Mortalität von 14,7 % entspricht (Tab. 14). Der überwiegende Teil (n = 17) der verstorbenen Patienten war präoperativ im hämodynamischen Schock (Schock-Gruppe). Lediglich drei Patienten waren hämodynamisch stabil und sind der „Nicht-Schockgruppe“ zuzurechnen. In 16 Todesfällen war cardiales Pumpversagen die Ursache. Zwei Patienten verstarben in einem Multiorganversagen, zwei weitere in Sepsis. Das Multiorganversagen trat jeweils einmal in der KH-Gruppe und in der BCP-Gruppe während der ersten postoperativen Woche auf. Eine schwere Sepsis mit Todesfolge ereignete sich in der zweiten postoperativen Woche in der KH-Gruppe und in der dritten postoperativen Woche in der BCP-Gruppe. Die Todesfälle verteilen sich ähnlich über die beiden Cardioplegie-Gruppen ohne statistische Relevanz.

Tabelle 14: Mortalität der Notfallpatienten

Zeitlicher Verlauf	KH (n = 69)	BCP (n = 67)
Verstorbene	9 (13,0 %)	11 (16,4 %)
Intra-OP	2 (2 Schock, jeweils CPV)	2 (2 Schock, jeweils CPV)
POT 1 - 7	6 (5 Schock, jeweils MOV 1 N-Schock, Sp)	7 (6 Schock, davon 5 MOV, 1 CPV; 1 N-Schock, MOV)
POT 7 - 30	1 (1 Schock, Sp)	2 (1 Schock, CPV; 1 N-Schock, Sp)

BCP – Blutcardioplegie; CPV - Cardiopulmonales Versagen; KH – Kirsch/Haes;  
MOV – Multiorganversagen; POT – postoperativer Tag; Sp – Sepsis;

Abbildung 1 – 3: Dauer der Operation, Extrakorporalen Zirkulation und Reperfusion der Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten

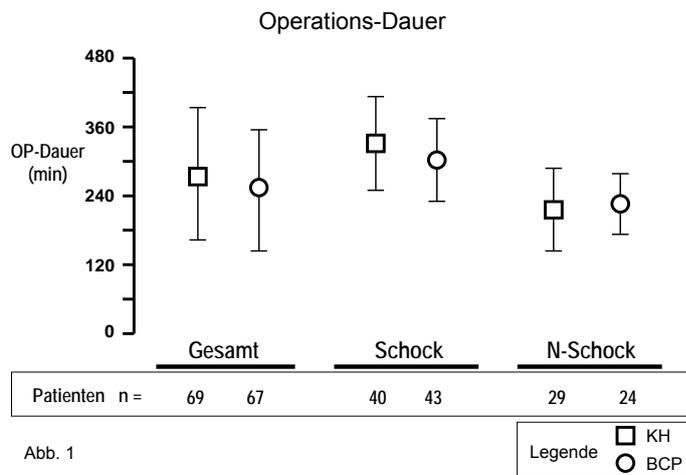


Abb. 1

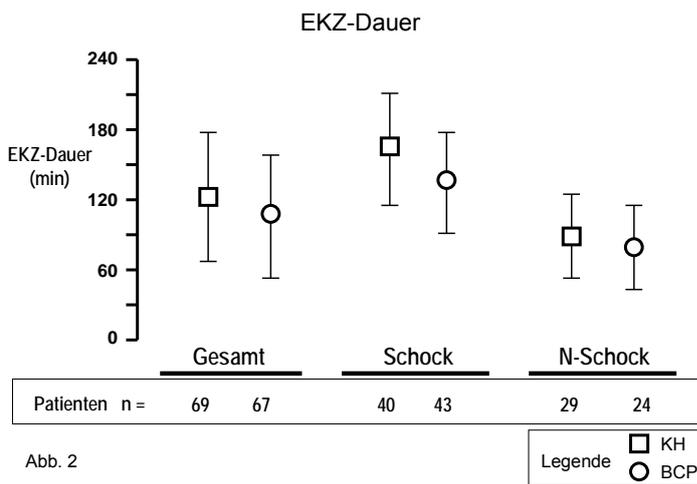


Abb. 2

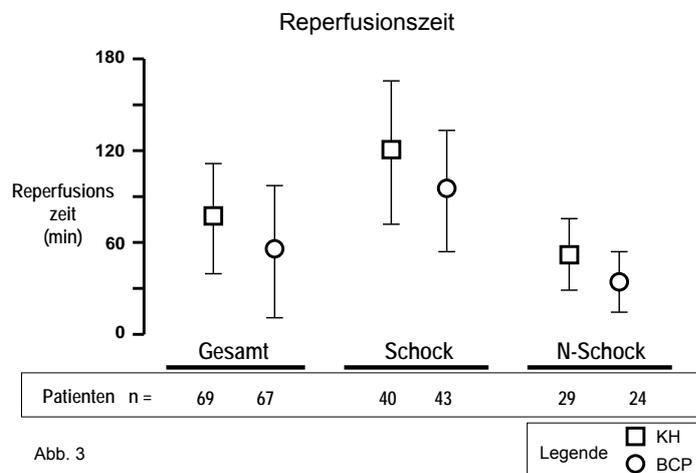


Abb. 3

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; N-Schock – Nicht-Schock.

Abbildung 4 und 5: Dauer der Aorten-Klemmzeit an der EKZ und die Volumina der applizierten Cardioplegielösungen der Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten

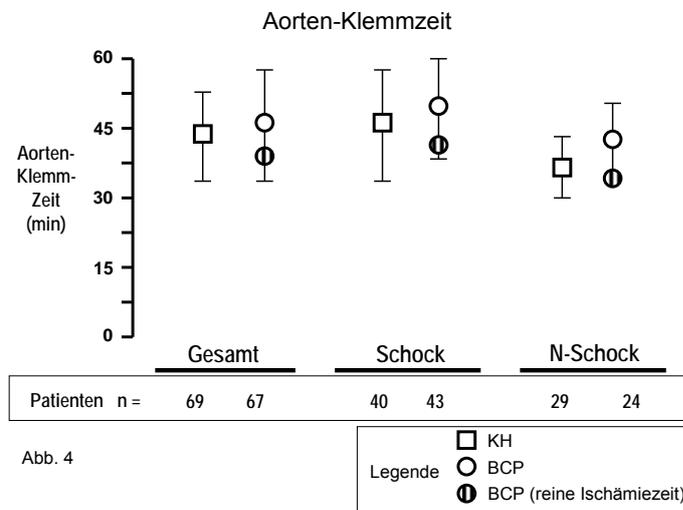


Abb. 4

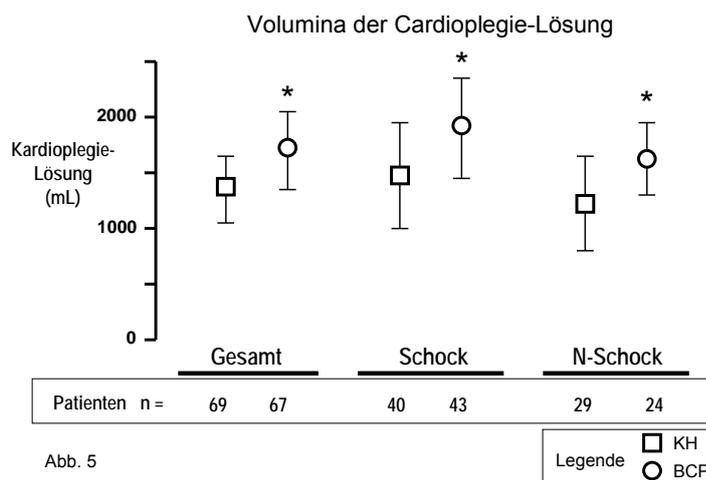


Abb. 5

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; N-Schock – Nicht-Schock; BCP (reine Ischämiezeit) – Aortenklemmzeit minus der Dauer der BCP-Perfusionszeit.

\* für  $p < 0,03$  im Student's t-Test im Vergleich der Gruppen KH vs BCP.

#### 4.10.2.2.2 Präoperative Risikofaktoren für Mortalität

Die präoperativ erhobenen Daten wurden auf ihre Relevanz bezüglich der Mortalität innerhalb der ersten dreißig Tage nach ACB-Operation hin untersucht. Dazu wurden alle Patienten der Studie unabhängig ihrer Zugehörigkeit zu einer Cardioplegie-Gruppe zusammengefasst ( $n = 136$ ).

Von den in den Tabellen 1 – 4 aufgeführten Parametern erbrachten einige ein signifikant höheres Vorkommen für das Merkmal Mortalität in der univariaten Regressionsanalyse wie in Tabelle 15 aufgeführt. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde die Signifikanz dieser Parameter untereinander auf ihre Wertigkeit hin untersucht. In der multivaria-

ten Regressionsanalyse erwiesen sich davon lediglich zwei als valide unabhängige Risikofaktoren für Mortalität wie ebenfalls in Tabelle 15 aufgeführt: die präoperative Hämodynamik eines Schocks und die Reanimation. Von den 83 Patienten im Schock verstarben 17 (20,4 %), von den 53 Patienten im Nicht-Schock verstarben 3 (5,7 %). Von den 27 Patienten, die präoperativ reanimiert wurden, verstarben 7 (25,9 %), von den 109 Patienten ohne Reanimation verstarben 13 (11,9 %). Die numerischen Parameter des Alters sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion erlangten keine Signifikanz, obgleich hohes Alter und niedrige LVEF als Risikofaktoren bekannt sind (188). Im ischämisch-cardialen Geschehen des Klientels dieser Studie tritt ihre Bedeutung offensichtlich zurück. Ähnlich verhält es sich mit den Begleiterkrankungen an Niere (Niereninsuffizienz), Lunge (COPD) sowie des Stoffwechsels bzgl. Zucker und Fetten (ITDM, Hyperlipidämie) und der Adipositas (BMI), die lediglich ein schwaches Risiko aufweisen. Ähnlich bei der Gewohnheit zu rauchen. Der Status der „Dialyse“ wurde als Begleiterkrankung nicht gewertet, weil er nur singular in einer Gruppe auftrat. Weibliches Geschlecht ragt als Risikofaktor heraus ohne allerdings den Status eines unabhängigen Faktors in der multivariaten Regression zu erlangen. Ähnlich verhält es sich mit der präoperativen Behandlung „IABP“. Die klinische Wertigkeit dürfte als eine instabile Hämodynamik und Maßnahme zur Verhinderung eines Schock-Geschehens interpretiert werden. Die präoperative Behandlung mit Katecholaminen und Natriumbicarbonat rückt in ihrer Bedeutung an die des Schockgeschehens heran. Hauptstammstenose und PTCA-Zwischenfall erweisen sich nicht als starke Risikofaktoren.

Tabelle 15: Logistische Regression der präoperativen Risikofaktoren für Mortalität

Risikofaktoren	Univariate Faktoren			Multivariate Faktoren		
	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	p-Wert
Alter, Jahre	1,0	1,0 – 1,3	0,07			
Geschlecht, weiblich	3,2	1,8 – 8,4	0,02			
BMI	1,7	0,9 – 3,5	0,04			
COPD	1,2	0,9 – 1,7	0,08			
ITDM	1,3	0,8 – 2,3	0,04			
Hyperlipidämie	1,6	1,0 – 2,4	0,03			
Raucher	1,4	1,1 – 1,9	0,05			
Myocardinfarkt > 6 Wochen	1,6	1,0 – 2,8	0,03			
Hauptstammstenose	1,1	0,9 – 1,5	0,07			
PTCA Zwischenfall	1,5	1,2 – 1,8	0,04			
LVEF, %	1,1	1,0 – 1,4	0,06			

Fortsetzung Tabelle 15

Risikofaktoren	Univariate Faktoren			Multivariate Faktoren		
	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	p-Wert
Schock	7,3	3,4 – 16,7	<0,01	6,7	3,8 – 14,3	<0,01
Katecholamine	2,2	1,5 – 3,1	0,03			
Natriumbicarbonat	2,3	1,7 – 2,8	0,02			
IABP prä-OP	2,7	1,8 – 4,6	0,02			
Reanimation	4,8	3,4 – 13,9	< 0,01	5,3	2,8 – 12,7	0,01

BMI – Body-Mass-Index; COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IABP - Intraaortale Ballonpumpe; ITDM - mit Insulin therapierter Diabetes mellitus; Katecholamine siehe 4.8.5; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Myocardinfarkt > 6 Woche – Myocardinfarkt, der länger als 6 Wochen zurückliegt. Definitionen der Risikoparameter siehe 4.5 und 4.8.5.

Die Wirkungsstärke der einzelnen Risikofaktoren ergibt sich aus der Odds-Ratio. Je höher die Odds-Ratio, desto größer ist das Risiko für ein Versterben innerhalb der ersten dreißig Tage nach Operation, wenn die Risikokategorie vorliegt. Die wichtigste Einflußgröße ist die präoperative Hämodynamik, ob ein Patient im Schock ist oder nicht. Ist der Patient im Schock, dann steigt sein Risiko zu versterben im Vergleich zu einem Patienten ohne Schock um das Siebenfache an, wenn er nicht reanimiert wird. Für Patienten, die reanimiert werden, erhöht sich das Risiko zu versterben im Vergleich zu einem nicht Reanimierten um das Fünffache unabhängig von anderen Risikofaktoren.

#### 4.10.2.2.3 Herzfunktion

Die cardiale Pumpfunktion der Notfallpatienten war präoperativ reduziert, wobei die EF der BCP-Gruppe leichtgradig geringer war als die der KH-Gruppe (Tab. 5 und Abb. 6). Im Vergleich zum präoperativen Ausgangsbefund fiel die EF direkt postoperativ nochmals ab, um im weiteren Verlauf wieder anzusteigen (Abb. 6). Patienten, die mit BCP operiert wurden, zeigten eine bessere Erholung der Ejektionsfraktion als die der KH-Gruppe. Dieser Unterschied zeigt sich besonders in der Schock-Gruppe, Hier entwickeln die mit BCP operierten Herzen eine nochmals stärkere Zunahme der EF als die mit KH operierten Herzen (Abb. 7) im Vergleich zur Gruppierung der Nicht-Schock-Patienten (Abb. 8).

Wird die EF im postoperativen Verlauf in Relation zum präoperativen Wert gesetzt (Abb. 9 - 11), erreichen die Herzen nach BCP bereits während der ersten postoperativen Woche den präoperativen Ausgangswert und steigern die EF im weiteren Verlauf um 8 % gegenüber dem präoperativen Wert (Abb. 9). Nach initialem Abfall verbessern die Herzen nach KH-Pflege auch ihre EF im postoperativen Verlauf, erreichen allerdings den präoperativen Wert erst nach einem Monat nahezu ohne darüber hinaus anzusteigen. Bei Unterteilung der Notfallpatienten („Gesamt“) in „Schock“- und „Nicht-Schock“-Patienten verdeutlicht sich die Tendenz: In der Schock-Gruppe erreicht die EF nach BCP den präoperativen

Wert in der ersten postoperativen Woche, um dann weiter anzusteigen (Abb. 7 und 10). Die EF nach KH steigt im Verlauf langsamer an als nach BCP und erreicht bei den Schockpatienten den präoperativen Ausgangswert bis zum Ende des ersten postoperativen Monats nicht. Bei den Nicht-Schock-Patienten erreicht die EF nach BCP den Ausgangswert auch innerhalb der ersten postoperativen Woche, nach KH erst am Ende des ersten postoperativen Monats (Abb. 8 und 11). Die Tendenz zu einer besseren EF nach BCP versus KH ist ohne Signifikanz in der ANOVA-Varianzanalyse mit Meßwiederholung. Der geringere Abfall der EF unmittelbar postoperativ in der Schock-Gruppe (Abb. 10) gegenüber der Nicht-Schock-Gruppe (Abb. 11) läßt sich mit dem bereits präoperativ drastisch eingeschränkten Wert (Abb. 7 und 8) der Schock-Gruppe erklären, der klinisch keinen so starken nochmaligen Abfall zuläßt wie bei einem höheren Ausgangswert präoperativ.

#### **4.10.2.2.4 Ischämische Belastung**

##### **4.10.2.2.4.1 Laborchemischer Nachweis**

Präoperativ waren die CK, CK-MB sowie das Troponin I aller Notfallpatienten (Gesamt) erhöht (Abb. 12, 15, 18). Der laborchemische Nachweis einer ischämischen Belastung galt als Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie. Die Schockpatienten boten präoperativ signifikant höhere Werte der CK ( $p = 0,010$ ), CK-MB ( $p = 0,024$ ) sowie des Troponins ( $p = 0,005$ ) als die Nicht-Schock-Patienten (Abb. 13, 14, 16, 17, 18) im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test.

Direkt postoperativ erhöhte sich die CK, blieb am ersten postoperativen Tag plateauartig erhöht, um dann im Wochenverlauf abzufallen. KH-Plegie führte bei Schockpatienten zu einem Maximum der CK am ersten postoperativen Tag mit signifikanter Erhöhung gegenüber der BCP ( $p = 0,045$ ), (Abb. 13) im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test. Nicht-Schock-Patienten entwickelten niedrigere CK-Werte mit signifikanter Erhöhung der CK direkt postoperativ in der KH-Cardioplegie ( $p = 0,032$ ), (Abb. 14) im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test. In der ANOVA-Varianz-Analyse mit Meßwiederholung wurde das Signifikanzniveau allerdings nicht überschritten.

Die Ausschüttung der herzspezifischen MB-Fraktion bot einen ähnlichen Verlauf: Schock-Patienten nach BCP entwickelten direkt postoperativ ( $p = 0,046$ ) und am dritten postoperativen Tag ( $p = 0,037$ ) signifikant niedrigere Werte der CK-MB als nach KH-Plegie (im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test), (Abb. 16). In der ANOVA-Varianz-Analyse mit Meßwiederholung wurde das Signifikanzniveau wie auch im CK-Gesamt Verlauf nicht überschritten. Auch bei den Nicht-Schock-Patienten bewirkte die BCP ab dem ersten postoperativen Tag in der Tendenz eine niedrigere Ausschüttung der CK-MB als nach KH, allerdings ohne eine Signifikanz zu erreichen (Abb. 17).

Abbildung 6 – 8: Ejektionsfraktion der Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten

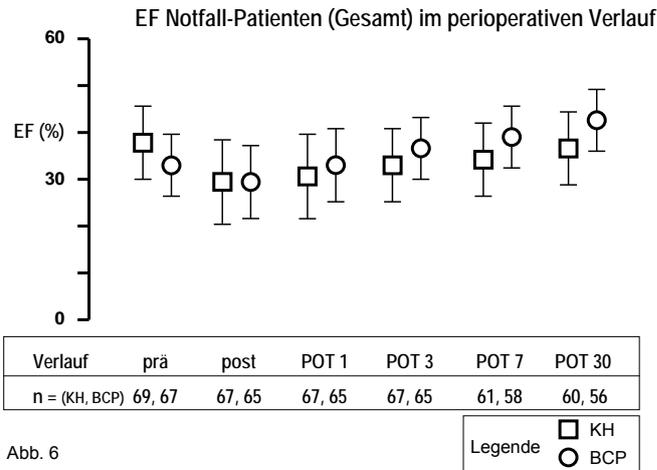


Abb. 6

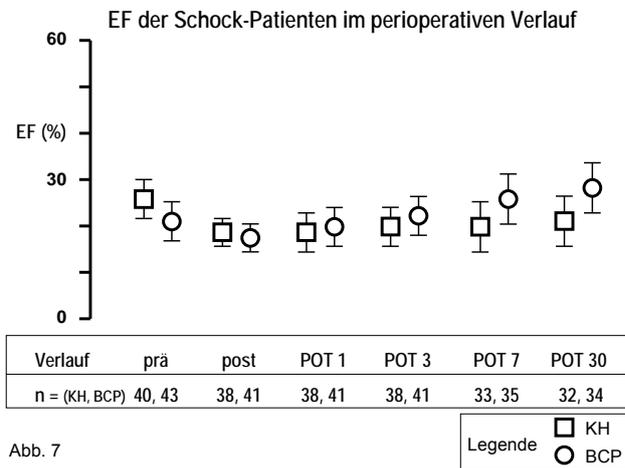


Abb. 7

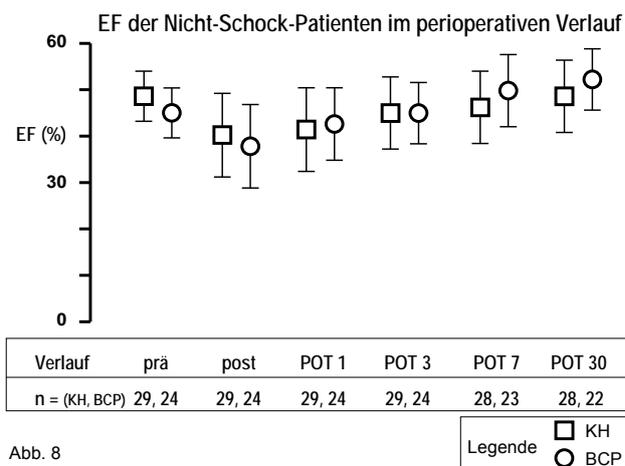
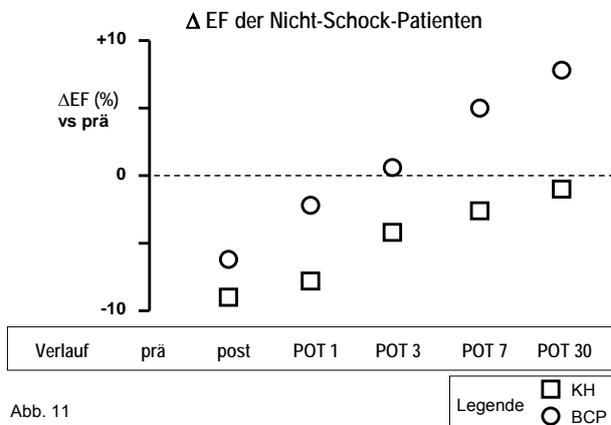
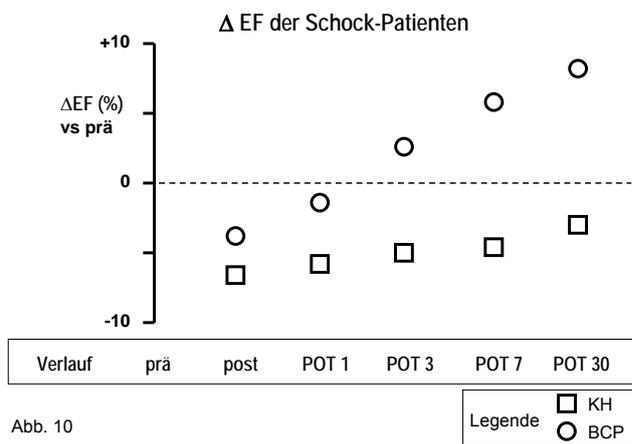
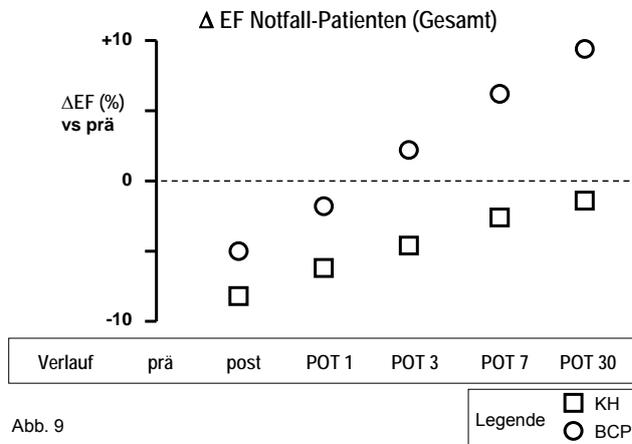


Abb. 8

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä – präoperativ; post – direkt postoperativ; POT 1, 3, 7, 30 – numerische Abfolge der postoperativen Tage.

Abbildung 9 – 11: Differenz der postoperativen Ejektionsfraktion als Prozent der präoperativen im Verlauf der Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten



BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä – präoperativ; post – direkt postoperativ; POT 1, 3, 7, 30 – numerische Abfolge der postoperativen Tage.

Als weiteres Zeichen einer ischämischen Belastung war Troponin I präoperativ bei den Notfall-Patienten nachweisbar (Abb. 18). Auch hier boten die Schockpatienten signifikant höhere Werte als die Nicht-Schockpatienten ( $p < 0,05$  im Student's t-Test). Am ersten postoperativen Tag stieg Troponin I der Schock-Patienten weiter an, das der Nicht-Schock-Patienten kaum. Der Anstieg ist jeweils nicht signifikant der großen Streuung wegen. Auf Grund seiner langen Latenz (177, 189, 190) im Vergleich zur Creatinkinase eignet sich Troponin I nicht gut als Marker für die zeitliche Indexierung von repetitiven neueren ischämischen Ereignissen (191). Der nur milde Anstieg bei den Nicht-Schock-Patienten postoperativ kann als Zeichen einer Protektion der Cardioplegie gewertet werden (192). Im Falle der Schock-Patienten kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Troponins (nicht signifikant aufgrund hoher Varianz), was auf eine stärkere ischämische Belastung unmittelbar präoperativ (intraoperative Ursache unwahrscheinlich) schließen läßt, wobei der Anstieg in der BCP-Gruppe wiederum milder ausfällt als in der KH-Gruppe. Unter Einbüßung einer Signifikanz im perioperativen Verlauf mit Meßwertwiederholung wiesen die laborchemischen Werte der CK, CK-MB sowie des Troponins im perioperativen Verlauf doch auf eine protektive Wirkung der BCP intraoperativ.

#### 4.10.2.2.4.2 Rhythmus

Die meisten Notfall-Patienten hatten zu Beginn der Operation einen Sinusrhythmus (SR) (Tab. 6 und 16). Nach Öffnen der Aortenklamme, Beginn der Reperfusion und initialer wellenförmiger Kontraktionsbewegung der Herzwände sowie Beginn einer ventrikulär geordneten Kontraktilität fanden nur weniger als die Hälfte dieser Herzen wieder in ihren SR zurück. Zum Ende der Operation entwickelten zunehmend mehr Herzen einen SR. Herzen ohne SR unmittelbar präoperativ konvertierten bis zum Ende der Operation nicht in einen SR unabhängig von der Art der Cardioplegie.

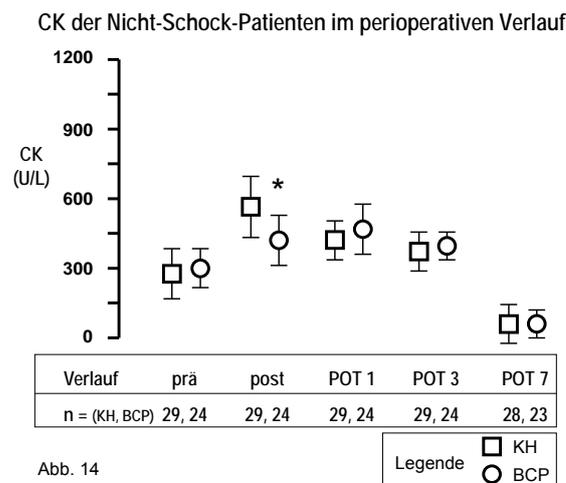
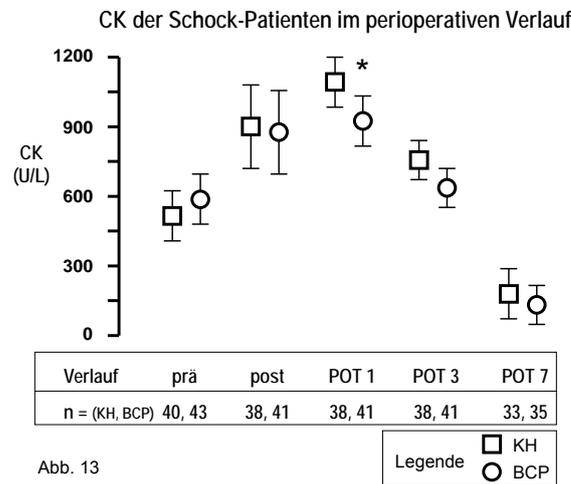
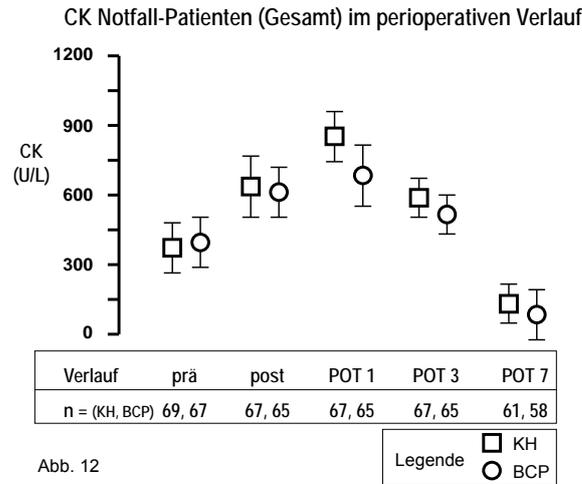
Tabelle 16: Verteilung der Herzen mit präoperativem Sinusrhythmus und dessen Wiedererlangung bis zum Ende der Operation

Gruppierung SR	Gesamt		Schock		Nicht-Schock	
	KH (n=69)	BCP (n=67)	KH (n=40)	BCP (n=43)	KH (n=29)	BCP (n=24)
prä-OP	58	56	31	35	27	21
spontan	34	48*	16	28*	18	20*
post-OP	47	53*	24	32*	23	21*

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä-OP – präoperativ; post-OP – postoperativ; spontan – Herzrhythmus wenige Minuten nach Öffnen der Aortenklamme.

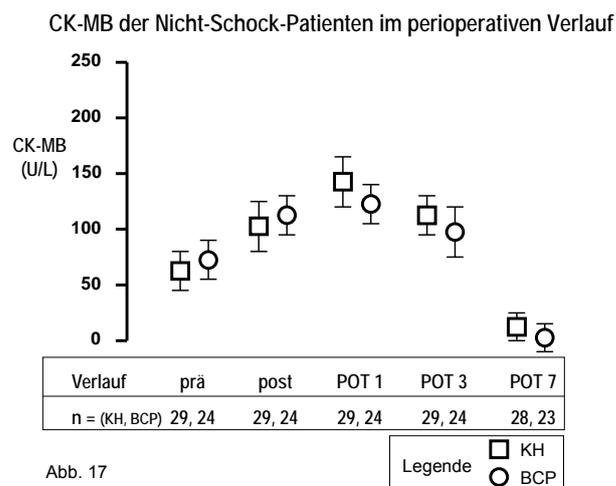
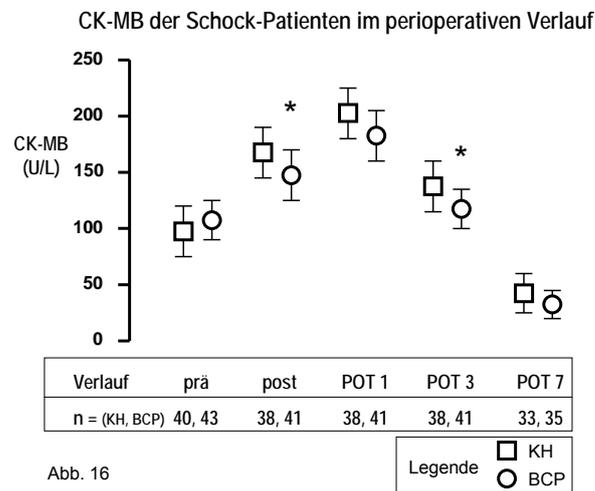
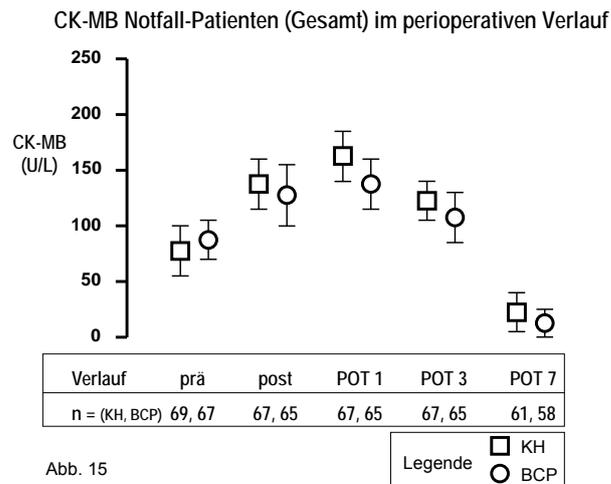
\* für  $p < 0,05$  im Student's t-Test für Datenpaare im Vergleich der Gruppen KH vs BCP.

Abbildung 12 – 14: Creatinkinase der Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten



BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä – präoperativ; post – direkt postoperativ; POT 1, 3, 7, 30 – numerische Abfolge der postoperativen Tage. \* für  $p < 0,05$  im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test.

Abbildung 15 – 17: MB-Fraktion der Creatinkinase der Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten



BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä – präoperativ; post – direkt postoperativ; POT 1, 3, 7, 30 – numerische Abfolge der postoperativen Tage. \* für  $p < 0,05$  im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test.

Abbildung 18: Troponin I der Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten

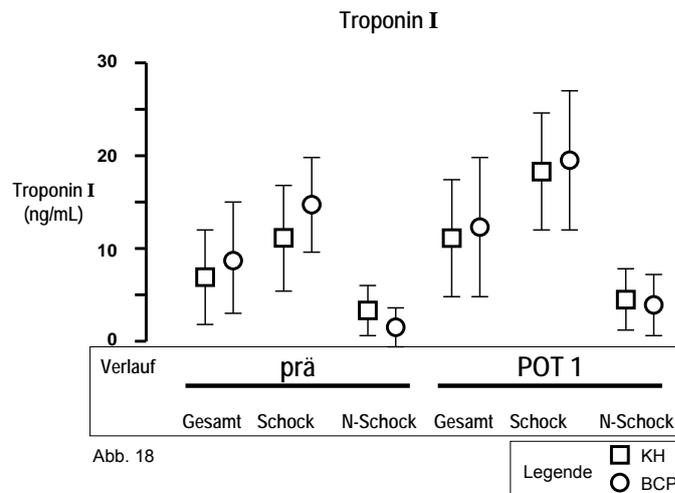


Abb. 18

Legende □ KH ○ BCP

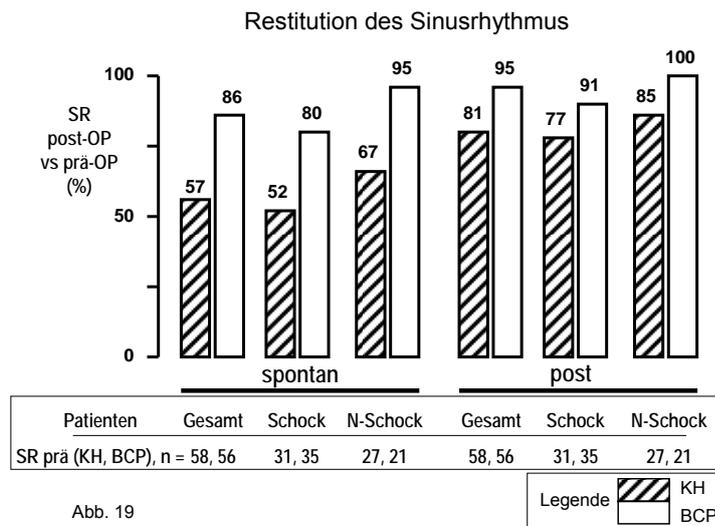
BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä – präoperativ; POT 1– erster postoperativer Tag.

BCP ließ signifikant mehr Herzen spontan einen SR finden als KH-Cardioplegie (Tab. 14, Abb. 19). Bis zum Ende der Operation erhöhte sich die Zahl der Herzen im SR nach BCP signifikant stärker als nach KH. Unter BCP etablierte sich bei 95 % der Herzen mit präoperativem SR erneut ein SR. Nach KH fanden nur 81 % der Herzen den SR wieder. Unter BCP fanden Herzen der Nicht-Schock-Patienten allesamt den SR wieder, Herzen der Schock-Patienten in 91 % der Fälle. Unter KH-Cardioplegie waren es jeweils nur 85 bzw. 77 %. Wie aus Abbildung 19 zu ersehen ist, fanden in der BCP-Gruppe unabhängig von der hämodynamischen Ausgangslage präoperativ relativ und absolut mehr Herzen einen Sinusrhythmus als in der KH-Gruppe. Der Verlust des Sinusrhythmus gilt als sensibler Marker für eine Belastung des Herzens (193). Häufigste Ursache ist eine ischämisch bedingte Arrhythmie (194). Vor diesem Hintergrund läßt sich das häufigere Wiederauftreten des Sinusrhythmus als weiteres protektives Zeichen der BCP deuten.

#### 4.10.2.2.4.3 ST-Strecke

Die meisten Patienten zeigten im präoperativen EKG eine ST-Strecken-Elevation (Tab. 8 und 17). Nach Revaskularisation unter BCP verschwand diese am Ende der Operation fast vollständig. Über 30 % der Herzen nach Revaskularisation unter KH boten am Ende der Operation weiterhin eine ST-Strecken-Elevation mit signifikantem Unterschied zur BCP-Gruppe, in der lediglich unter zehn Prozent eine ST-Elevation boten (Abb. 20).

Abbildung 19: Wiedereintritt des Sinusrhythmus bei den Notfall-Patienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten



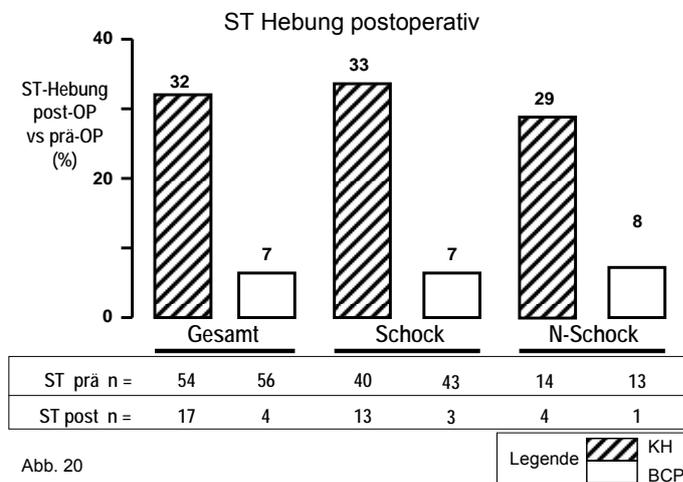
BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes;  
 post – Rhythmus am Ende der Operation; spontan – Rhythmus nach Öffnen der Aortenklemme

Tabelle 17: Verteilung der Herzen mit perioperativer ST-Strecken-Elevation

Gruppierung ST-Elevation	Gesamt		Schock		Nicht-Schock	
	KH (n = 69)	BCP (n = 67)	KH (n = 40)	BCP (n = 43)	KH (n = 29)	BCP (n = 24)
prä-OP	54	56	40	43	14	13
post-OP	17	4*	12	3*	5	1*

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä-OP – präoperativ; post-OP – postoperativ.  
 \* für  $p < 0,05$  im Student's t-Test für Datenpaare im Vergleich der Gruppen KH vs BCP.

Abbildung 20: Häufigkeit der postoperativen ST-Streckenhebung als Prozent der präoperativen bei den Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten



BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes.

Die bei über 30 Prozent in der KH-Gruppe anhaltende ST-Elevation kann als elektrisch-funktionelle Belastung von ischämisch geschädigten Zellen gedeutet werden (195, 196). Dieses Defizit fällt in der BCP-Gruppe deutlich geringer aus als Zeichen einer möglich besseren Protektion gegen Ischämie (197); siehe auch 4.10.2.2.4.4.

#### 4.10.2.2.4.4 Perioperativer Verlust der R-Zacken

Einige Patienten wiesen präoperativ in den Brustwandableitungen des EKG einen Verlust der R-Zacken auf (198), die meisten von ihnen aus der Schock-Gruppe. Revaskularisation unter KH ließ postoperativ die Fälle mit anhaltendem R-Verlust signifikant gegenüber denen der BCP-Gruppe ansteigen (199) (Tab. 18 und Abb. 21).

Tabelle 18: Verteilung der Herzen mit perioperativem Verlust der R-Zacken

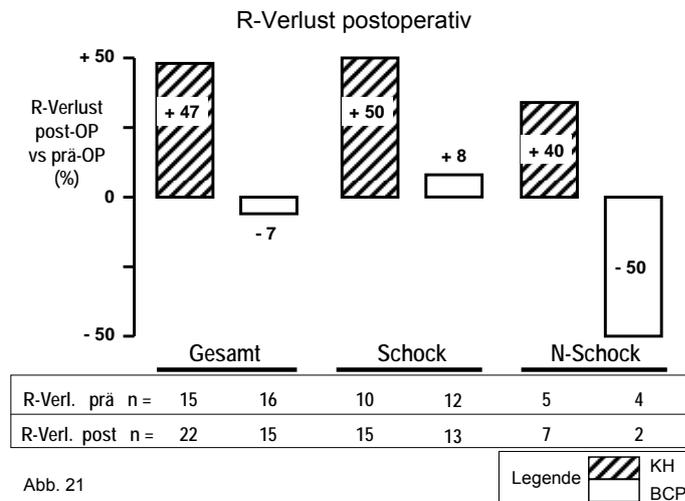
Gruppierung	Gesamt		Schock		Nicht-Schock	
	KH (n = 69)	BCP (n = 67)	KH (n = 40)	BCP (n = 43)	KH (n = 29)	BCP (n = 24)
prä-OP	15	16	10	12	5	4
post-OP *	22*	15	15*	13	7*	2

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä-OP – präoperativ; post-OP – postoperativ.

\* für  $p < 0,05$  im Student's t-Test für Datenpaare im Vergleich der Gruppen KH vs BCP.

Ein anhaltender Verlust der R-Zacken in den Brustwandableitungen gilt als Zeichen eines erlittenen Infarktes mit Erliegen der elektrischen wie kontraktiven Funktion der Herzwandregion (200). Alle operierten Herzen wurden unabhängig von der Cardioplegie-Gruppe formell komplett revaskularisiert, womit eine postoperativ weiterhin bestehende Ischämie einer Herzwandregion auszuschließen ist. Die Reversibilität eines Verlustes der R-Zacke deutet also auf eine kürzere Ischämiezeit, in der die betroffenen Myozyten noch nicht komplett und anhaltend geschädigt wurden (201), oder auf eine restituierende Potenz der cardioplegischen Lösung hin. Denn diese versorgt die Myozyten am Ende der Gesamtzeit der Ischämie, die sich aus Infarktgeschehen und Aortenklammung in der Operation addiert. Eine zwischen der Cardioplegie-Gruppen unterschiedliche präoperative Belastung in der Ischämiezeit läßt sich aus den vorliegenden Daten nicht ersehen. Die Progredienz des Verlustes der R-Zacken in der KH-Gruppe sowie die Stagnation bzw. Reduzierung dessen in der BCP-Gruppe lassen sich somit als unterschiedliche Potenz der Plegielösungen zur Restitution ischämisch belasteter Myozyten deuten.

Abbildung 21: Häufigkeit des postoperativen Verlustes der R-Zacke als Prozent der präoperativen bei den Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten



BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes.

#### 4.10.2.2.4.5 Regionale Kinesie

In der präoperativ durchgeführten Echocardiographie wurden regionale Kinetikstörungen der Herzwände als Akinesie oder Hypokinesie der Vorderwand, Hinterwand oder Hypokinesie des ganzen Herzens beschrieben und mit den Befunden am ersten postoperativen Tag verglichen. Nach Revaskularisation änderte sich die Kinetik im Sinne einer Verbesserung oder Verschlechterung oder blieb unverändert (Abb. 22 - 24). In den meisten Fällen blieb die Kinetik unverändert, in wenigen Schockpatienten verschlechterte sie sich. In einigen Fällen verbesserte sich die Kinetik. Die Verbesserung trat signifikant häufiger nach Revaskularisation unter BCP vs KH in der Schock-Gruppe auf (Tab. 19).

Tabelle 19: Perioperative Veränderung der regionalen Kinetikstörung

Gruppierung Kinesie	Gesamt		Schock		Nicht-Schock	
	KH (n = 69)	BCP (n = 67)	KH (n = 40)	BCP (n = 43)	KH (n = 29)	BCP (n = 24)
besser	6	12*	4	9*	2	3
unverändert	61	52	34	31	27	21
schlechter	2	3	2	3	0	0

„besser“ und „schlechter“ entsprechen einer Steigerung bzw. Abnahme der Kontraktilität um eine Stufe entsprechend den Aufwärts- und Abwärts Pfeilen in den Abbildungen 22 – 24 von Akinesie über Hypokinesie zu Normokinesie bzw. umgekehrt. „unverändert“ bedeutet eine postoperative Kinesie gleich entsprechend der präoperativen. \* für  $p < 0,05$  im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test im Vergleich der Gruppen KH vs BCP.

Nach grenzwertig langer ischämischer Belastung ist „Stunning“ ein typisches Phänomen (5, 22, 115) mit temporärer Funktionseinbuße des Myozytenverbandes. Die trotz Revas-

kularisation am ersten postoperativen Tag unverändert bleibende Einschränkung der Kinesie im ehemaligen Ischämiebereich ist also nicht verwunderlich (202). Bemerkenswert ist um so mehr die Besserung der Kinesie einiger Patienten vor allem in der Schock-Gruppe. Diese Besserung der Kinesie trat deutlich häufiger nach BCP als nach KH auf. Ähnlich der unterschiedlich stark ausgeprägten Restitution der R-Zacke (siehe 4.10.2.2.4) deutet sich dieses Ergebnis als protektive Fähigkeit bzw. restitutive Potenz der BCP.

Die in den Abbildungen 22 - 24 aufgeführten Ergebnisse wurden statistisch nicht ausgewertet und entbehren somit des Hinweises eines möglichen signifikanten Unterschiedes der unausgewogenen Verteilung der Mehrarmigkeit der Ausgänge („Besserung“, „keine Änderung“, „Verslechterung“) der Ergebnisse wegen, die eine Gegenüberstellung zwei zu vergleichender Gruppen fraglich sinnvoll erscheinen lässt.

#### 4.10.2.2.5 Postoperative Hämodynamik

Am ersten postoperativen Tag wurde die Hämodynamik der operierten Patienten sowie deren pharmakologische wie mechanische Kreislaufunterstützung evaluiert. Vorlast (ZVD), Herzfrequenz sowie der Cardiac Index waren ähnlich in den beiden Cardioplegie-Gruppen. Innerhalb der Nicht-Schock-Gruppierung bedurften die Patienten nach BCP signifikant weniger an pharmakologischer wie mechanischer Kreislaufunterstützung (Tab. 20).

Tabelle 20: Hämodynamik am ersten postoperativen Tag

Gruppierung	Gesamt		Schock		Nicht-Schock	
	KH	BCP	KH	BCP	KH	BCP
Hämodynamik						
CI (L/min/kgKG)	2,6±0,7	2,8±0,7	2,1±0,7	2,4±0,8	3,4±0,6	3,2±0,5
HF (min <sup>-1</sup> )	106±10	100±14	112±16	104±11	94±8	98±6
ZVD (mmHg)	15±3	14±3	18±5	16±4	11±3	12±4
Katecholamine	57 (83 %)	54 (81 %)	40 (100 %)	43 (100 %)	17 (59 %)	11* (46 %)
IABP	39 (57 %)	37 (55 %)	33 (83 %)	35 (81 %)	6 (21 %)	2* (8 %)
Offener Thorax	3 (4 %)	2 (3 %)	3 (8 %)	2 (5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
ECMO	2 (3 %)	1 (2 %)	2 (5 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

BCP – Blutcardioplegie; CI – Cardiac Index; ECMO – ExtraCorporale MembranOxygenation; HF – Herzfrequenz; IABP - Intraaortale Ballonpumpe; Katecholamine – siehe 4.8.5; KH – Kirsch/Haes; ZVD – Zentraler Venendruck.

\* für p < 0,05 im Student's t-Test im Vergleich der Gruppen KH vs BCP.

Abbildung 22 - 24: Änderung der echocardiographisch bestimmten Regionalen Kinesie von präoperativ zum ersten postoperativen Tag bei den Notfallpatienten (Gesamt) sowie nach Aufteilung in die Gruppen der „Schock“ und „Nicht-Schock“-Patienten

Abb. 22 Regionale Kinesie, Gesamt

KH			BCP		
prä		POT 1	prä		POT 1
25 VW A	↗ ↘	4 H 21 A	27 VW A	↗ ↘ ↙	8 H 18 A 1 †
12 VW H	→	12 H	10 VW H	↗ ↘ ↙	1 N 8 H 1 A
8 HW A	↗ ↘	2 H 6 A	6 HW A	↗ ↘ ↙	1 H 4 A 1 †
8 HW H	↗ ↘	7 H 1 †	11 HW H	↗ ↘	2 N 9 H
16 T H	↗ ↘	15 H 1 †	13 T H	→	13 H

Abb. 23 Regionale Kinesie, Schock

KH			BCP		
prä		POT 1	prä		POT 1
21 VW A	↗ ↘	3 H 18 A	25 VW A	↗ ↘ ↙	7 H 17 A 1 †
7 VW H	→	7 H	6 VW H	↗ ↘	5 H 1 A
5 HW A	↗ ↘	1 H 4 A	4 HW A	↗ ↘ ↙	1 H 2 A 1 †
3 HW H	↗ ↘	2 H 1 †	5 HW H	↗ ↘	1 N 4 H
4 T H	↗ ↘	3 H 1 †	3 T H	→	3 H

Abb. 24 Regionale Kinesie, Nicht-Schock

KH			BCP		
prä		POT 1	prä		POT 1
4 VW A	↗ ↘	1 H 3 A	2 VW A	↗ ↘	1 H 1 A
5 VW H	→	5 H	4 VW H	↗ ↘	1 N 3 H
3 HW A	↗ ↘	1 H 2 A	2 HW A	→	2 A
5 HW H	→	5 H	6 HW H	↗ ↘	1 N 5 H
12 T H	→	12 H	10 T H	→	10 H

BCP – Blutcardioplegie; KH – Kirsch/Haes; prä – präoperativ; POT 1 – erster postoperativer Tag;  
 A – Akinesie; H – Hypokinesie; N – Normokinesie;  
 HW – Hinterwand; VW – Vorderwand; T – totales Herz; † - Verstorbenen;  
 Pfeile: ascendierend – Besserung; horizontal – keine Änderung; descendierend – Verschlechterung.

#### 4.10.2.2.6 Dauer und Intensität der postoperativen Intensivmedizin

Die Verweildauer auf der Intensivstation nach der Operation, die Anzahl der Beatmungstage sowie postoperativ neu aufgetretene Fälle dialysetherapierter Niereninsuffizienz waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Cardioplegie-Gruppen. Die BCP-Gruppe erhielt allerdings deutlich weniger Transfusionen an Fremdblut (Tab. 21). Die aufgeführten numerischen Transfusionen errechnen sich aus der Summe an Fremdbluteinheiten Fresh Frozen Plasma (FFP) und Erythrozytenkonzentraten (EK). Die Blutungsmenge auf der Intensivstation wurde nicht aufgeführt, weil einheitliche Maßnahmen auf der Intensivstation nicht für alle Patienten zum Tragen kamen wie die Retransfusion des drainierten Wundsekretes an den ersten Tagen oder die Gabe von gerinnungsaktiven Pharmaka in den ersten Stunden nach der Operation. Ebenfalls nicht aufgeführt ist die Medikation der Antiinfektiva sowie zur Unterstützung der nicht-cardialen Organsysteme, die sich nach individuellen Erfordernissen der Comorbidität richtete.

Tabelle 21: Dauer und Intensität der postoperativen Intensivmedizin

Gruppierung Intensivmedizin	Gesamt		Schock		Nicht-Schock	
	KH	BCP	KH	BCP	KH	BCP
Tage IS	6,3±11,4	5,7±10,5	8,6±10,2	7,8±9,6	2,3±3,1	2,5±2,9
Tage Beatmung	5,5±9,3	5,0±8,6	7,4±8,1	6,9±7,2	1,6±2,2	1,8±1,9
Dialyse / CVVH	8 (12 %)	9 (13 %)	7 (18 %)	9 (21 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
Transfusionen	3,3±1,5	2,3±1,2*	4,5±2,3	3,2±1,8*	1,9±0,3	1,1±0,5*

IS – Intensivstation; CVVH – Continuierliche Venovenöse Hämofiltration.

\* p < 0,05 im Student's t-Test im Vergleich der Gruppen KH vs BCP.

### 4.11 Diskussion der klinischen Vergleichsstudie

#### 4.11.1 Die beiden Konzepte zur Cardioplegie

Die Wahl der cardioplegischen Lösung beeinflusste funktionelle und metabolische Verlaufparameter des Herzens wie die regionale Kontraktilität, die Enzymexpression sowie Ischämiezeichen im EKG ohne allerdings entscheidenden Einfluß auf den klinischen Verlauf zu nehmen: die Mortalität, die Verweildauer auf der Intensivstation und die Tage der künstlichen Beatmung waren in beiden Gruppen der Cardioplegie ähnlich ohne signifikanten Unterschied. So verbesserte sich die Regionale Kontraktilität vor allem der Schock-Patienten deutlich nach BCP in den durch die Ischämie belasteten Ventrikelsegmenten. Parallel dazu expremierten diese Patienten auch einen geringeren Level an cardioischämischen Zeichen wie Enzyme und EKG-Veränderungen. Die Schock-Patienten nach BCP wiesen eine signifikant geringere CK und CK-MB auf. Unabhängig von der Hämodynamik verzeichnete die Gesamtheit der Patienten nach BCP auch eine deutlich höhere Rate an

wiedererlangtem Sinusrhythmus, ein geringeres Auftreten einer anhaltenden Hebung der ST-Strecke sowie einen selteneren Verlust der R-Zacke. Patienten der BCP-Gruppe ohne Schocksymptomatik erforderten signifikant weniger Kreislaufunterstützung durch Katecholamine und IABP. Auch wurde nach BCP signifikant weniger Fremdblut transfundiert. Diese in der BCP-Gruppe vorteilhaften Ergebnisse schlugen sich nicht in einer Signifikanz des klinischen Verlaufs nieder, wohl aber spiegeln sie sich in einer in der Tendenz verkürzten Liegezeit auf der Intensivstation, einer verkürzten Beatmungsdauer und einer nicht höheren Mortalität wider. Auch zeigte sich in der Tendenz eine gegenüber der präoperativen verbesserte postoperative Pumpfunktion im Sinne einer größeren Ejektionsfraktion. Bei größerem Studienkollektive wäre durchaus eine Signifikanz zu erwarten. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer vergleichender Studien, die von einer Gleichwertigkeit (203-205) der kristalloiden Cardioplegie zur Blutcardioplegie oder einer Überlegenheit der Blutcardioplegie berichten (206-209).

Die Ursache für die Besserungen in der BCP-Gruppe liegen in den funktionellen wie metabolischen Auswirkungen der BCP auf die Verlaufsparameter des Herzens (116, 135, 210, 211). Applikation, chemische und physikalische Eigenschaften der Lösungen haben eine unterschiedliche Protektion zur Folge (212, 213). Denkbar ist eine bessere Versorgung des ischämischen Herzens mit Sauerstoff während der Gabe der BCP (117). Der in der BCP transportierte Sauerstoffgehalt ist durch den an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff um ein vielfaches größer als der chemisch in der Trägerlösung gelöste Anteil der KH-Lösung. Wird die Zeit der BCP-Applikation mit in Rechnung gestellt, verkürzt sich die Ischämiezeit während der Aortenklemmung um die wiederholten Zeitintervalle der Applikation, und wird durch die intermittierende Gabe in mehrere zeitlich kurze Segmente geteilt. Die applizierten Volumina der BCP-Lösung waren größer als die der KH-Lösung. Die vermehrte Perfusion des Herzgewebes mit BCP führt zu einem vermehrten Auswaschen der Katabolite sowie zu einer besseren Versorgung der Herzen mit Sauerstoff und Substraten (213). Zudem enthält die BCP mehr Substrate als die KH-Lösung, die für die Versorgung des Herzens wichtig sind und gerade das ischämisch belastete Herz vor weiterem Schaden schützen sollen (120, 214). All diese Vorteile der BCP gegenüber der KH können die funktionellen und metabolischen Verlaufsparameter der Herzen günstig beeinflusst haben.

Beiden Plegiekonzepten (71, 132) der BCP sowie der KH-Lösung war die mechanische Entlastung des linken Ventrikels durch einen Vent (215, 216), der mechanische Stillstand der myozytären Kontraktilität durch einen plegischen Ionengradienten (Kalium in der BCP und Magnesium in der Kirsch/HAES-Lösung) (217, 218) sowie die Hypothermie zur Reduzierung der Stoffwechselaktivität (219, 220), zur Minderung des Sauerstoffbedarfs und zur zusätzlichen Unterstützung der Plegie als Schutz vor weiterer ischämischer Belastung ge-

mein. Auch enthalten beide Cardioplegie-Lösungen Substanzen, die einem Ödem entgegenwirken. Die Zugabe von Glukose in der BCP sowie von Mannitol (221) und HAES in der Hamburger Lösung binden osmolar Wasser, entziehen dem Interstitium Wasser und wirken so einem Ödem entgegen (114). Die intermittierende Gabe beider Konzepte wäscht zudem Katabolite aus und mindert somit die Ansammlung saurer Substanzen (123). Die Gemeinsamkeiten der beiden Konzepte bilden also die mechanische Entlastung, die kontraktile und metabolische cardiomyozytäre Plegie, die coronare Spülung, die Kühlung und die Prophylaxe gegen Ödem.

Die BCP nach Buckberg erhebt darüber hinaus den Anspruch Ischämie-belastetes Gewebe wiederzubeleben und zu rekompensieren durch ein Angebot von Sauerstoff, Nährstoffen des aeroben und anaeroben Stoffwechsels, und einen Puffer, saure Valenzen abzufangen (121, 222, 223). Die initiale warme Induktion und finale warme Plegie (Hot Shot) sollen bei mechanischer Inaktivität die Reparaturmechanismen auf zellulärer Ebene ermöglichen und durch ein Angebot an Sauerstoff und Nährstoffen wie Zucker und Aminosäuren den Stoffwechsel unterstützen (10, 214, 224). Diese Komponente fehlt in dem Konzept der Kirsch/HAES-Lösung. Sie erreicht eine schnelle Induktion des Herzstillstands durch die Perfusion von einem hohem Kalium- und Magnesiumgehalt. Die Applikation erfolgt bei hypothermer Temperatur von 4° bis 6° C. Dies führt zu einer abrupt einsetzenden mechanischen Plegie. Die nachfolgende Perfusion der ebenfalls kalten HAES-Lösung dient der Aufrechterhaltung der Plegie. Die hohe Konzentration der HAES-Moleküle wirkt einem Ödem im Interstitium und im Intrazellularraum entgegen durch einen starken osmotischen Gradienten in Richtung des Intravasalkompartiments. Durch die kontinuierliche Perfusion werden Katabolite stetig ausgeschwemmt und ein kalter Temperaturgradient im Herzen aufrechterhalten. Eine explizite Versorgung des myocardialen Stoffwechsels auf zellulärer Ebene mit Sauerstoff und Nährstoffen findet nicht statt außer durch den physikalisch gelösten Sauerstoff. Beiden Konzepten ist zu eigen, die lange Phase der Cardioplegie in Hypothermie aufrechtzuerhalten (außer bei der initialen Warmen Induktion und dem Hot Shot der Blutcardioplegie). Sie bildet in beiden Konzepten eine tragende Wirkung zur Plegie und Protektion durch einen reduzierten Bedarf an Energie und Sauerstoff.

Das Konzept der BCP sieht eine alternierende Perfusion der Plegielösung in ante- und retrograder Richtung vor (126). Sie soll das Kapillarbett besser erreichen (225, 226) durch Zufluß auf beiden Seiten einer möglichen coronararteriellen Stenose (227), was zu einer vollständigen Versorgung des Myocardgewebes führt (228, 229). In den Operationen der klinischen Studie dieser Arbeit wurde kein Coronarsinus-Katheter eingelegt und die BCP ausschließlich antegrad perfundiert. Damit sollte eine mögliche Verletzung des Coronarsinus vermieden werden. Somit bestanden für die kristalloide wie für die Blutcardioplegie methodisch vergleichbare Perfusionsrouten, wenn auch das klassische Konzept der BCP

mit alternierender Applikation von ante- und retrograder Plegiegabe verlassen wurde (10). Die alleinige retrograde Gabe von Cardioplegie kann zu einem Protektionsschaden des rechten Herzens führen (226, 230-232). Dagegen erreicht die alleinige antegrade Applikation beide Herzseiten zufriedenstellend, solange nicht eine Okklusion einer Coronararterie die Versorgung einer ventrikulären Region oder einer ganzen Herzkammer verhindert (227). Dieses Problem kann in der Infarktchirurgie jederzeit vorkommen.

Die BCP nach Buckberg soll den Reperfusionsschaden durch eine kontrollierte Reperfusion verhindern (233) und die Belastung an Myozyten durch Ischämie mildern. Dieser Effekt trat bei den Patienten der BCP-Gruppe offensichtlich ein. Kontraktile, elektrische und metabolische Funktionen der Herzen profitierten von der BCP und gingen besser aus der Notfall-Operation heraus als die mit Kirsch/HAES behandelten. Die ausbleibende Signifikanz im Bereich Mortalität und Dauer der Intensivbehandlung postoperativ sind möglicherweise anderen wesentlichen Einflüssen darauf geschuldet wie der Operation selbst. In der Notfallsituation eines Herzinfarktes ist und bleibt die Revaskularisation und Reperfusion der entscheidende Faktor für den weiteren Erfolg.

Eine langdauernd und häufig applizierte blutcardioplegische Lösung im Sinne eines großen Perfusionsvolumens führt zu einer Kaliumüberladung des systemischen Blutkreislaufs. Die kann in einer systemischen Hyperkaliämie münden mit postplegischer Cardiodepression (234). Diese trat bei keinem der Patienten der Studie auf.

Im Konzept der Kirsch/HAES-Lösung soll die Kombination der kristalloiden Lösungen das Herz sicher plegieren. Der erhöhte Magnesium-Anteil in der Kirsch-Lösung bringt das Herz in eine diastolische Relaxation (71). Die nachfolgend applizierte HAES-Lösung wirkt einem Ödem entgegen und hält durch ihren leicht erhöhten Magnesiumanteil ebenfalls die Relaxation weiter aufrecht. Beide Lösungen werden kalt appliziert, sodaß die perfundierte Hypothermie die plegische Wirkung auf mechanische wie metabolische Aktivität unterstützt und einen Schutz gegen die Ischämie vermittelt (71). Die Kombination aus Kirsch und HAES enthält keine Substanzen die Ischämie-bedingt geleerten Energiespeicher aufzufüllen, noch das Ischämie-belastete Herz auf eine neuerliche Ischämie der Herzoperation vorzubereiten (18). Am Ende der Aortenklammung sieht das Konzept auch keine Vorbereitung auf die Reperfusion mit physiologischem Blut vor. Mit Öffnen der Aortenklamme strömt warmes Blut aus dem systemischen Kreislauf in die Coronarien und kann einen Reperfusionsschaden auslösen (235). Die oben genannten Vorteile einer Anreicherung der BCP mit Aminosäuren (214) oder ihrer warmen Applikation (236) wurden in anderen Studien nicht immer nachvollzogen (237), was die ähnliche Wertigkeit der kalt applizierten Plegiekonzepte erklären könnte.

Beide cardioplegischen Konzepte vermitteln eine sichere und gut steuerbare Cardioplegie im Sinne einer guten Cardioprotektion für Herzen ohne ischämische Vorbelastung. Die günstigeren funktionellen wie metabolischen Ergebnisse der Ischämie-vorbelasteten Herzen nach neuerlicher Ischämie unter BCP im Vergleich zur Kirsch/HAES-Plegie weisen auf eine bessere protektive Kapazität der BCP hin. Die Wahl der Plegie bestimmt nur einen Faktor unter vielen Einflüssen während der Operation und der Behandlung von Patienten im Infarktgeschehen. Der Operation mit der chirurgischen Revaskularisation kommt zweifelsohne die größte Bedeutung zu. Ein schöner Erfolg durch beherrzt angelegte und funktionstüchtige coronare Bypässe kann den Einfluß der Plegieform überdecken.

#### **4.11.2 Limitierung der Studie**

Die auf 136 begrenzte Patientenzahl mit jeweils 67 und 69 Patienten in den beiden Gruppen unterschiedlicher Cardioplegielösungen zeigt signifikante Differenzen funktioneller und metabolischer Parameter der Herzen ohne ein Signifikanzniveau im klinischen Verlauf bezüglich Mortalität, Verweildauer auf der Intensivstation und Beatmungszeit zu erreichen. Ein größeres Patientenkollektiv gäbe hier möglicherweise Aufschluß.

Ein ideales Studiendesign sieht als einzige Einflußgröße auf die Ergebnisse die Wahl der Studiengröße vor. In vorliegender Studie sähe also ein solches als einzige Einflußgröße die Wahl der Cardioplegielösung vor. Faktisch birgt in dieser Studie jeder einzelne Patient die Möglichkeit der Einflußnahme durch individuelle Gegebenheiten der Coronaranatomie, Pathophysiologie des Stadiums und Ausmaßes der ischämischen Belastung durch das Infarkt-Geschehen, die Operation sowie durch die klinische Situation. Gerade der Zeitpunkt einer operativen Intervention innerhalb des zeitlichen Ablaufs des Infarkt-Geschehens sowie die coronar-anatomischen Lokalisation bzw. Beteiligung spielen hierbei eine Rolle (238, 239). Geschuldet einer mangelnden Datenlage blieben zeitliche Dynamik und coronar-anatomische Zusammenhänge in vorliegender Arbeit unberücksichtigt.

Die Patienten der Studie wurden von zwölf Herzchirurgen operiert. Keinem der Operateure war eine statistisch relevante Häufung an Komplikationen oder besonders erfolgreichen Verläufen zuzuordnen. Die Einflußgröße des individuellen Operateurs blieb ohne statistisch relevanten Nachweis. Trotzdem sähe ein optimiertes Studiendesign vor alle Operationen von einem einzelnen Operateur durchzuführen.

Laut Operationsberichten wurden alle Patienten komplett revaskularisiert. Diese Aussage wurde von den jeweiligen Operateuren getroffen. Eine angiographische Kontrolle hierfür gibt es nicht. Die Perfusion des Herzgewebes durch die angelegten Bypässe ist maßgeblich von der Coronaranatomie, der Beschaffenheit der Bypässe selbst und den Anastomosen abhängig. Die verfügbaren Daten ließen keine Quantifizierung dieser Parameter zu.

Die genannten Einschränkungen eines umgrenzten Patientenkollektivs, der individuellen Gegebenheit jedes einzelnen Patienten und jeder Operation sind typische Charakteristika klinisch-chirurgischer Studien. Ihr Vorteil liegt in der klinischen Wirklichkeit der Testung und der Möglichkeit zu Rückschlüssen unter medizinischen Bedingungen.

Verglichen werden zwei Konzepte der Cardioplegie in hypothermer Applikation. Viele Herzchirurgen operieren gegenwärtig in systemischer Normothermie (240). Auch die Aortenklemmung erfolgt in Normothermie und die aktuell weitest verbreitete Blutcardioplegie nach Calafiore folgt dem Konzept einer warmen Cardioplegie (97). Trotzdem gilt die BCP nach Buckberg in Hypothermie unter Herzchirurgen weiterhin als Referenz und bei Operationen mit erwarteter langer Klemmzeit als Favorit (8, 123, 241, 242). Generell wird bei Operationen mit zu erwartender langer Ischämiezeit oder im Rahmen der Organpräservierung bei Transplantationen die Hypothermie bevorzugt (243). Einer aktuellen Meta-Analyse von 41 Arbeiten mit zusammen 5879 Patienten über die Temperatur der Blutcardioplegie zufolge überwiegen die Vorteile einer warmen Plegie gegenüber den Nachteilen einer kalten (242), obgleich dieses Ergebnis einer Heterogenität der vielen Studien wegen zu relativieren ist (244). Das Thema „optimale Temperatur“ einer Cardioplegie gehört zu den zentralen Aspekten der Myocardprotektion. Schon frühe cardioplegische Techniken nutzten die Hypothermie zur Induktion und Aufrechterhaltung des Herzstillstands seit den 1950er Jahren. Kälte reduziert den Bedarf an Sauerstoff und Substraten; allerdings kann sie auch myocardiale Enzyme inhibieren und die metabolische und funktionelle Erholung des Herzens nach einem operativen Eingriff verzögern. In dem Bemühen um größtmögliche intraoperative Myocardprotektion wurde warme Blutcardioplegie erstmals in den 1970er Jahren vorgestellt mit der „Warmen Induktion“ und dem „Hot Shot“. Es folgten Versuche mit kontinuierlicher und intermittierender warmer BCP-Applikation in den 1980er Jahren mit überzeugenden Resultaten.

## 5 Diskussion

Auch in der aktuellen Phase der Herzchirurgie mit zunehmenden Operationen am schlagenden Herzen bildet der cardioplegische Herzstillstand die Voraussetzung zu vielen Operationstechniken mit unbewegtem und blutleerem Herzen. Eine Vielzahl an cardioplegischen Konzepten sind beschrieben und in Anwendung (4, 208, 245, 246). Viele sehen unter Klemmung der Aorta ischämische Phasen vor unterbrochen durch eine kurzweilige intermittierende Coronarperfusion. Während der längeren Phasen der Nicht-Perfusion bietet dies den Vorteil eines blutleeren Operationsfeldes. Jede Coronarperfusion kann die Sicht beeinträchtigen durch Austritt des Perfusats aus den Gefäßen und Überlauf in das Operationsfeld: Bei Eröffnung eines Coronargefäßes aus dem Gefäß selbst, bei antegrader Perfusion aus dem Coronarsinus und bei retrograder Perfusion aus den Coronarostien. Bei intermittierender Gabe können die perfusionsfreien Zeitsegmente für eine uneingeschränkte Sicht genutzt werden. Eine kontinuierliche Coronarperfusion entbehrt der perfusionsfreien Zeitsegmente, vermeidet somit eine ischämische Zeit-Phase, beeinträchtigt aber häufig die Sicht durch Austritt des Perfusats in das Operationsfeld (96). Bei unphysiologischer, d.h. gerade unter artifizierter Perfusion der Coronarien sind ischämische Regionen auch bei kontinuierlicher Perfusion nicht auszuschließen durch eine ungleichmäßige Verteilung der Perfusats und Aussparung einzelnen Wandregionen (226). Vermeidung ischämischer Zeit-Phasen ist also nicht synonym mit der Vermeidung ischämischer Herzareale zu sehen unter iatrogener Coronarperfusion.

Perfusionsrate als Flußvolumen als auch der Perfusionsdruck spielen eine entscheidende Rolle für die Versorgung des Gewebes (216, 247, 248). Ein zu niedriger Perfusionsdruck kann zur Unterversorgung im Sinne einer Malperfusion und Malnutrition führen. Eine artifizierende Perfusion mit zu hohem Druck kann durch ein Barotrauma zur Verletzung des Endothels (127, 133, 249) und myocardialem Ödem führen (134). Diese Gefahr ist bei intermittierender Applikation allein aufgrund der kürzeren Einwirkzeit geringer. Um einen gefährlichen Perfusionsdruck zu vermeiden empfiehlt sich eine Druckmessung am Ende der Perfusionslinie, die den intravasalen Druck angibt (129). Dieser sollte 60 mmHg coronararteriell und 45 mmHg coronarvenös nicht übersteigen (123). Ein zu niedriger Druck unterhalb 20 mmHg bedingt eine heterogene Verteilung der Cardioplegielösung mit Minderperfusion des Subendocards und möglichem Protektionsverlust (250).

Die cardioplegischen Konzepte beherbergen eine Reihe von physikalischen wie chemischen Beschaffenheiten, die einzeln wie in ihrer Gesamtkomposition auf das Herz einwirken. Ziel ist die Plegie unter Voraussetzung einer Protektion. Die Cardioprotektion vor Ischämie und vor den Konsequenzen der Reperfusion bestimmen maßgeblich die Güte einer Cardioplegie.

Die Komposition der cardioplegischen Lösung sowie das Konzept der Cardioplegie können der Ischämie-Belastung entgegenwirken, die Folgen des Reperfusionsschadens mildern oder ganz aufheben. Über 30 Kompositionen (104, 208, 242) und zugehörige Konzepte stehen zur Verfügung mit oft diametral unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften wie Beschaffenheit der Trägerlösung (Blut oder Wasser), gelöstem und gebundenem Gasgehalt an Sauerstoff und Kohlendioxid (viel oder wenig), Salzgehalt (viel oder wenig Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium), Osmolarität (hoch oder niedrig) (251), Wasserstoffionenaktivität (sauer, ausgeglichen oder basisch), Pufferkapazität (hoch oder niedrig) Temperatur (kalt, lauwarm oder warm), Flußrichtung (ante- oder retrograd, oder integriert), Perfusionsdruck (hoch oder niedrig), Flußvolumen (viel oder wenig), Menge und Frequenz der Gabe (einmalig, kontinuierlich oder intermittierend), sowie die Zugabe von Substanzen und Pharmaka (245). So viele Konzepte es gibt, so viele ex juvantibus bestätigte Theorien über die pathophysiologischen Abläufe und entsprechende zelluläre Gegenregularien auf subzellulärem Niveau gibt es (2, 203).

Cardioplegie ist eines der letzten freien Felder der Medizin, die in ihrer Anwendung nicht reguliert sind. Keine medizinische Fachgesellschaft oder staatliche Behörde erhebt den Anspruch einer Vorschrift oder Empfehlung. Auch in den Richt- und Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie bleibt ihre Anwendung in der freien Entscheidung des Herzchirurgen. Selbst die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erteilt hierzu keine Vorschriften. Der Herzchirurg kann frei über ein ganzes Arsenal an cardioplegischen Maßnahmen verfügen. Grund hierfür ist ein ubiquitärer Erfolg der Cardioplegie per se ohne Spezifizierung einer individuellen Ausprägung gegenüber der ungeschützten Ischämie, wie sie in den Anfängen der Herzchirurgie angewandt wurde. Keines der cardioplegischen Konzepte konnte bisher eine Superiorität für alle klinischen Situationen nachweisen.

Eine aktuelle Abfrage in der MedLine-Datenbank der US-Public Health Institutes erbringt eine Vielzahl von Arbeiten, die sich mit Myocardprotektion, Cardioplegie im allgemeinen und Blutcardioplegie im besonderen beschäftigen (Tab. 22). Im Jahr 2001 befand die „Arbeitsgruppe für extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung“ der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie keine der bis dahin verfügbaren Publikationen für wert mit einer höheren Qualifikation der Kriterien der Evidence Based Medicine belegt zu werden (252). Zu den schwerwiegenden Kritikpunkten gehören Mängel im Studiendesign, Beschränkung auf Daten aus In-vitro-Studien, zu kleine Fallzahlen, marginale Unterschiede ohne klinische Relevanz.

Eine kontinuierliche Coronarperfusion bietet den Vorteil einer permanenten Sauerstoffzufuhr (83, 87). In warmer Cardioplegie gewinnt dies an Bedeutung, weil jede Perfusionsun-

terbrechung zu einer warmen Ischämie führt (253). Selbst unter kontraktilem Stillstand fordert der zelluläre Stoffwechsel in normothermer Wärme Sauerstoff, in dessen Ermangelung es rasch zu einer Sauerstoffschuld mit Anfall saurer Valenzen und Beeinträchtigungen der zellulären Funktion kommen kann (96). In chirurgischer Anwendung ergibt sich schnell die Notwendigkeit eines Sistierens der Coronarperfusion, um ein blutleeres klares Operationsfeld zu schaffen (254). Die Unterbrechung der Coronarperfusion birgt eine Gefahr im Konzept einer warm und kontinuierlich zu applizierenden Cardioplegie (253, 255).

Tabelle 22 Schlüsselbegriffe in PubMed

Schlüsselbegriffe	Anzahl
cardioprotection	3.454
cardioplegia	12.337
blood cardioplegia	4.780
ischemia reperfusion	37.223
hypoxia reoxygenation	3.523

In PubMed am Suchtag des 23. Mai 2010 aufgeführte Anzahl der Publikationen zu Schlüsselbegriffen

Den zellulären Stoffwechsel zu reduzieren und somit den Sauerstoffbedarf zu senken ermöglicht die Hypothermie. Sie schützt die Zeitphasen einer Ischämie und coronaren Nicht-Perfusion. Intermittierende cardioplegische Konzepte gewährleisten eine Protektion während der Nicht-Perfusion durch die Hypothermie (80). Warme intermittierende Konzepte wie die warme intermittierende BCP nach Calafiore liefern auch nur eine begrenzt sichere Klemmzeit (256). Die in diesem Zeitrahmen erzielte gute Myocardprotektion einer warmen intermittierend applizierten BCP-Lösung kann auf den Effekt des Preconditioning zurückgeführt werden (254, 257). Bei korrekter Durchführung einer kontinuierlichen warm applizierten BCP, d.h. ohne Unterbrechung der Perfusion, können ischämiebelastete Herzen hiervon mehr profitieren als von einem Konzept in Hypothermie (86). Andere Studien können diesen Vorteil nicht aufzeigen (258).

Hypothermie verlangsamt den zellulären Metabolismus und reduziert den zellulären Sauerstoffbedarf (259). Unter Hypothermie wächst bei Ischämie mit aufgehobenem Sauerstoffangebot die Sauerstoffschuld nur langsam (219). Bereits 1950 stellten Bigelow, Lindsay und Greenwood die Hypothermie als protektive Maßnahme gegen Ischämie in der Herzchirurgie vor (12). In den Folgejahren etablierten Shumway und Lower die intraoperative Hypothermie zum Schutz des Herzens gegen Ischämie (260). Die von Shumway beschriebene topische Kühlung im Herzbeutel (261) und die solitäre Kühlung des Herzens

als Transplantat während der Transportzeit zeugen von einer guten protektiven Wirkung der Hypothermie. Allerdings kann die topische Kühlung des Herzens durch Einbringen von Eiswasser in das Pericard die pulmonale Funktion beeinträchtigen (262). Tiefe Hypothermie von 0,5° C über zwei Stunden bewahrt die Funktionen des Energiestoffwechsels sowie der Kontraktilität (263). Bei unvollständiger Verteilung der Cardioplegielösung durch Coronarstenosen kann die topische Hypothermie eine Protektion für minderperfundierte Myozytenareale erbringen (264). Selbst als alleinige Maßnahme zusammen mit mechanischer Dekompression bewirkt Hypothermie eine suffiziente Cardioplegie und Protektion (265). An Schweinen konnten wir eine sichere und zuverlässige Cardioplegie vermittelt durch kontinuierliche Perfusion von kaltem Blut erbringen. In Operationen an Menschen in systemischer tiefer Hypothermie von 15° C wiesen wir ebenfalls einen guten Schutz des Herzens durch Hypothermie vor ischämischem Kreislaufstillstand nach (220). Der mechanische Herzstillstand in Normothermie reduziert den myocardialen Sauerstoffbedarf bereits um 90 % auf 1 mL/100 g/min (259). Myocardiale Hypothermie von 22° C reduziert den Bedarf weiter auf 0,3 mL/100g/min oder um insgesamt 97 % (219). Allerdings kann der Abfall des Perfusionsdrucks der Cardioplegielinie unter 50 mmHg zu einer Mißverteilung der cardioplegischen Lösung führen mit Unterversorgung des Subendocards und somit entstehender ischämischer Belastung (266, 267). Darüber hinaus ist der Zusammenhang zwischen coronarem Perfusionsdruck und Sauerstoffverbrauch als Gregg's Phänomen bekannt (268). Die alleinige Hypothermie ohne plegische Substanzen unterstreicht die Bedeutung des mechanischen Stillstands und der metabolischen Reduzierung für die Protektion in Ischämie (265). Alle cardioplegischen Konzepte, die Hypothermie anwenden, profitieren maßgeblich von der Reduzierung des Stoffwechsels und somit des Sauerstoffbedarfs (259, 269). Der Nachteil einer applizierten cardialen Hypothermie liegt in einer erforderlichen Aufwärmphase bevor der zelluläre Stoffwechsel mit funktionstüchtigen Mitochondrien und die cardiale Kontraktilität wiederhergestellt sind (270). So erzielen blutcardioplegische Konzepte mit lauwarmer, d.h. nur geringer hypothermer Temperatur von 29° C, bei begrenzter Klemmzeit ebenfalls eine zufriedenstellende Protektion (271). Das Herz sollte erst in Hypothermie gebracht werden, nachdem es plegiert wurde (272), denn die rasche Kühlung des schlagenden Herzen kann zur Kalziumüberladung der Zellen und somit zur Kontraktur führen. Zur Aufrechterhaltung des myozellulären Stoffwechsels von ischämiebelasteten Herzen nutzt die BCP nach Buckberg eine warme Induktion (211) sowie eine abschließende warme Gabe von BCP (Hot Shot) (210, 273), bevor die kalte Induktion den zellulären Stoffwechsel plegiert bzw. die Reperfusion mit normalem Blut die cardiale Kontraktilität initiiert. Die Anwendung von Hypo- und Normothermie sollte sich ergänzen in der Nutzung der jeweiligen Vorteile und nicht zu einem dogmatischen Ausschluß führen (274).

Während der Extrakorporalen Zirkulation unterliegt der gesamte Organismus einer artifi-  
ziellen Perfusion. Bei ausreichender Perfusion entsteht keine Ischämie. Eine generelle  
Hypothermie kann vor regionaler Minderperfusion und subsequenter ischämischer Belas-  
tung der Organe schützen (220). Allerdings beeinträchtigt eine Hypothermie die zelluläre  
Homöostase und die Gerinnung (275, 276), weshalb an der EKZ im allgemeinen Normo-  
thermie anzustreben ist (277, 278). Zudem erhöht ein Abfall der Temperatur des Bluts die  
Viskosität und verschiebt die Hb-O<sub>2</sub>-Bindungskurve nach links (279). Kaltes Blut läßt sich  
besser oxygenieren, aber die Sauerstoff-Abgabe ins Gewebe verschlechtert sich. Eine er-  
höhte Viskosität kann zu einer verminderten Perfusion des Kapillarbetts führen. Beiden  
Effekten sollte Respekt gezollt werden, Hypothermie nicht unbegründet zu nutzen.

Die Coronarperfusion im Rahmen einer Cardioplegie dient dem Antransport eines „cardio-  
plegischen Agens“, Sauerstoff und Substraten sowie dem Abtransport von Kataboliten.  
Ein Vorteil einer Blutcardioplegie gegenüber einer kristalloiden Lösung liegt in dem hohen  
Sauerstoffgehalt, der maßgeblich durch den an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff be-  
stimmt wird, und in der hohen Pufferkapazität des Hämoglobins (280). Der Gehalt an Hä-  
moglobin bzw. Erythrozyten bestimmt auch die Rheologie. Mit kontinuierlicher Perfusion  
von kaltem Blut mit erniedrigtem Hämatokrit von 20 – 25 % gelang uns eine schadlose  
Cardioplegie (187). Die Anhebung des Hämatokrits auf 40 – 45 % bewirkte eine funktio-  
nelle wie metabolische Beeinträchtigung des Herzens. Bei Verwendung von Blutcardiople-  
gie sollte ein erhöhter Hämatokrit vermieden werden (281, 282). Hämatokrit und Rheolo-  
gie verhalten sich reziprok (283, 284). Die bekannten blutcardioplegischen Konzepte ver-  
wenden einen eher erniedrigten als erhöhten Hämatokrit durch Nutzung des Patientenblu-  
tes vermengt mit dem Primingvolumen der EKZ (285-287) und nochmaligen Verdünnung  
durch Zumischung des cardioplegischen Lösung-Konzentrats (95, 97, 108).

Ischämie und nachfolgende Reperfusion beeinträchtigen die kontraktile und die endotheli-  
ale Funktion (288-290). Diese Noxe addiert sich zu einer microvaskulären Dysfunktion der  
Coronarien durch die chronische relative Ischämie einer Koronaren Herzerkrankung (17).  
Cardioplegische Lösungen enthalten nebst Sauerstoff zugegebene Substrate die Cardio-  
myozyten zur Aufrechterhaltung ihrer Homöostase zu versorgen. Die Blutcardioplegie  
nach Buckberg enthält Zucker, Aminosäuren (135), Puffer, einen reduzierten Kalziumge-  
halt (80) sowie Elektrolyte als Energielieferanten und Bausteine für den zellulären Repara-  
turmechanismus (10, 291) und erhebt den Anspruch Belastungen der Reperfusion zu ver-  
meiden und ischämiebelastetes Myocard wiederzubeleben (292). Dieser erweiterte  
Schutz schloß die endotheliale Funktion nicht ein (289, 293). Auch kristalloide Cardiople-  
gie verfehlte eine endotheliale Protektion (294). Glutamat und Aspartat wirken als Ener-  
gielieferanten im anaeroben Stoffwechsel sowie als Bausteine für enzymatische Vorgänge

(295, 296). Die Zugabe einer weiteren Aminosäure, des L-Arginins, ermöglichte es uns die Protektion des Myocards zu verbessern und auf das Endothel auszuweiten (297). Die Protektion des Endothels war bisher von der hypotherm applizierten BCP ausgenommen (298). Schon die Anreicherung von normalem Blut mit L-Arginin zur Reperfusion verbesserte die endotheliale Funktion und reduzierte eine Infarktausweitung (299). Atherosklerose verschlechtert die Endothel-abhängige Gefäßrelaxation (300, 301) und beeinträchtigt die Mikrozirkulation (17, 302). Unter Einfluß von L-Arginin verbessert sich die eingeschränkte Vasodilatation von Gefäßen in Hypercholesterinämie (303-305). Darüber hinaus besitzt L-Arginin einen antiatherogenen Effekt (304, 306) und unterstützt die Endothel-vermittelte Vasodilatation (307, 308). Ischämie und Reperfusion lassen Sauerstoffradikale entstehen, die die Zellstrukturen des Herzgewebes angreifen (309). Hiervon ist auch die coronar-endotheliale Funktion betroffen (288). Ischämie und Reperfusion schädigen eine Komponente in dem Rezeptor/G<sub>i</sub>-Protein-Komplex, der den Rezeptorstimulus umsetzt in eine Aktivierung der Stickstoffmonoxid-Synthetase (290). Gleichzeitig bewirkt die Oxydierung durch Radikale eine eingeschränkte intrazelluläre Verfügbarkeit von L-Arginin (310). Die unter Ischämie und Reperfusion aufgehobene Funktion zur Vasodilatation (139) konnte unter L-Arginin bewahrt werden. L-Arginin wirkt bei der enzymatischen Umwandlung in Citrulin als Donor für Stickstoffmonoxid (NO) (141-143, 311). NO wirkt als lokaler Stimulus des Endothels auf die glatte Gefäßmuskulatur zur Vasodilatation, und wurde vor Identifizierung seiner Molekülstruktur als Endothelial Derived Relaxing Factor (EDRF) beschrieben\* (142, 143). Zugleich wirkt es als Antioxidant, Sauerstoffradikale zu fangen und unschädlich zu machen (312-314). Dies bestätigt vorgehende Befunde, wonach BCP angereichert mit einem unphysiologischen NO-Donor der post-ischämischen endothelialen wie kontraktilen Dysfunktion entgegenwirkt (315, 316). Unter NO wird ein chirurgisch induzierter Ischämie-Reperfusionsschaden begrenzt (317). L-Arginin beeinflusst zirkulierende neutrophile Leukozyten und mindert deren Abgabe von Sauerstoffradikalen (318). Dieser Effekt unterstützt die Protektion gegen den Ischämie-Reperfusionsschaden (319). Im Gegensatz dazu zeigen andere Arbeiten ungünstige Effekte des L-Arginin NO Stoffwechselweges im myocardialen Reoxygenationsschaden (320, 321), der eine Formierung von NO mit schädigenden Eigenschaften eines Radikals begünstigen kann (322-325). Dieses Phänomen scheint konzentrationsabhängig zu sein mit dualen Eigenschaften des NO zur Verstärkung (326-328) und Schwächung des Reperfusionsschadens (329).

---

\* Nobel Preis für Medizin 1998 an Louis J. Ignarro (1941; Pharmakologe), Robert Francis Furchgott (1916; Biochemiker, Pharmakologe), Ferid Murad (1936; Arzt, Biologe, Pharmakologe, Physiologe) für die Entdeckung der Identität des Botenstoffes EDRF mit NO – die parallel forschenden R.M. Palmer und S. Moncada gingen leer aus.

Die Geometrie des Herzens hat entscheidenden Einfluß auf die Kontraktilität der Herzwände regional und des Herzens als Pumpkörper insgesamt sowie auf die Perfusion der Wände des linken Ventrikels (144). Grundsätzlich bestimmen Länge und Diameter der epi- und intracardialen Coronargefäße den Gefäßwiderstand (330). Der intracavitäre Druck sowie die Wandspannung des linken Ventrikels können sich zu funktionellen Widerständen der Perfusion entwickeln (331). Sie werden durch die Geometrie des Herzens bestimmt (145). Die cavitiäre Füllung des linken Ventrikels läßt den Druck ansteigen, der sich gegen die Perfusion der Herzwände richtet. Je höher der intracavitäre Druck, desto geringer der Druckgradient der Coronarperfusion (330). Daher hat die mechanische Entlastung der Herzhöhlen von Druck und Volumen in der Diastole und in der diastolischen Relaxation an der Herz-Lungen-Maschine besondere Bedeutung (45). Ist die Entlastung an der HLM über den venösen Abfluß ungenügend, kann das Herz durch einen einzulegenden Vent gesondert entlastet werden. Die Wandspannung des linken Ventrikels wird maßgeblich von der Kontraktionskraft der ventrikulären Myozyten bestimmt sowie nach dem Gesetz von Laplace durch Wanddicke und Diameter des Ventrikels (146). Dilatierte Herzen mit ausgedünnter Ventrikelmuskulatur und eingeschränkter Kontraktilität unterliegen somit einer rein mechanisch vielfachen Beeinträchtigung (332). Dilatation und ausgedünnte Ventrikelwand lassen die Wandspannung steigen, gestiegene Vorlast mit erhöhter Druck- und Volumenfüllung wirkt dem coronaren Perfusionsgradienten entgegen und verminderte Kontraktilität verbunden mit einer Tachycardie schmälern die Coronarperfusion (146). Den direkten Einfluß der Geometrie des linken Ventrikels auf seine Kontraktilität untersuchten wir am Schweineherzen (333). Eine sphärische Distension des linken Ventrikels durch Einnähen eines Patches schränkte die Herzfunktion ein. Die elliptische Modellierung durch Entfernen des Patches ließ die Herzfunktion wieder signifikant ansteigen und sich deutlich verbessern. Bei unveränderter Anzahl der Myozyten und gleicher Wanddicke reduzierte allein die Änderung der Geometrie im Sinne einer sphärischen Distension die Kontraktilität des Herzens. Das linksventrikuläre Remodeling schmälert auch den cardiomyozytären Metabolismus zur Bereitstellung von energiereichen Phosphaten (334). Bei Ausbildung eines linksventrikulären Aneurysmas ist eine Steigerung der Kontraktilität nach Ventrikulotomie und Aneurysmektomie maßgeblich durch Änderung der Ventrikelgeometrie zu erwarten (335-339).

Kalzium wird eine Schlüsselrolle in der Entwicklung des Ischämie-Reperfusionsschadens (148, 340, 341) bzw. des Hypoxie-Reoxygenationsschadens zugesprochen (23, 24, 147, 148, 342, 343). Es kommt zu einer intrazellulären Kalziumakkumulation, die zu einer Hyperkontraktur der Cardiomyozyten führt (344). Aus Untersuchungen der Reperfusion nach Ischämie an Neugeborenen ist der Benefit einer Hypokalzämie zum Zeitpunkt der Reperfusion bekannt (345), um eine Überschwemmung der Zelle mit Kalzium zu vermeiden

(346). An hypoxischen Ferkeln konnten wir ebenfalls den protektiven Effekt eines erniedrigten Kalziums zum Zeitpunkt der Reoxygenierung nachweisen (25). Hypokalzämie bewirkte eine bessere Kontraktilität, einen geringeren Membranschaden, eine bessere Sauerstoffaufnahme als Zeichen eines postischämisch erhöhten Metabolismus und eine verbesserte antioxidative Reservekapazität. Zudem senkte sich der unter Normokalzämie stark erhöhte pulmonale Gefäßwiderstand auf physiologische Werte. Hypokalzämie und schrittweise Steigerung der Oxygenierung haben Einzug in die klinische Handhabung der Extrakorporalen Zirkulation gehalten zur Verhinderung eines Reoxygenationsschadens hypoxischer Neugeborener mit zyanotischen Vitien (147, 347). Auch in vielen cardioplegischen Konzepten findet sich ein erniedrigtes Kalzium der Perfusionslösung, um bei Perfusion des ischämischen Gewebes einer Kalziumüberschwemmung der Myozyten zuvorzukommen (122, 245, 345). Die Zugabe von Kalziumkanalblockern, sog. Kalziumantagonisten, zur cardioplegischen Lösung sollte diesen Effekt unterstützen (119, 348, 349). Einer ungenügenden Steuerung wegen kam diese Substanzgruppe bisher kaum zur klinischen Anwendung.

Die physikalischen Eigenschaften der cardioplegischen Konzepte und Präservationslösungen für thorakale Organe haben maßgeblichen Einfluß auf deren Effekte (149). Dazu gehören Temperatur, Osmolarität, Druck und Volumen des Perfusats sowie dessen Perfusionroute (150). Am Herzen sind die ante- und retrograde Gabe (132), deren Kombination (126) sowie eine integrierte Gabe (108), d.h. die gleichzeitig ante- und retrograde Gabe bekannt. Die Rationale der unterschiedlichen Perfusionswege ist eine ubiquitäre Verteilung der Perfusionslösung in der kapillaren Strombahn (350). Hindernisse wie Stenosen oder Verschlüsse im arteriellen Schenkel können somit umgangen werden. Für die Applikation einer Präservationslösung im Rahmen der Lungentransplantation stehen mehrere Gefäßsysteme zur Verfügung: das pulmonal- und bronchialarterielle und das pulmonalvenöse (351, 352). Der Vorbereitung der Lunge durch die Organpräservierung mit dem Ziel einer guten Perfusion aller Gewebeareale des Lungenparenchyms sowie der bronchialen Strukturen wird wachsende Bedeutung zugemessen (149). Es gilt das durch Ischämie und Reperfusion ausgelöste initiale Schockgeschehen mit nachfolgender Entwicklung einer bronchialen Anastomoseninsuffizienz und Bronchiolitis obliterans einzudämmen und zu verhindern (151). An Lungen von Schweinen untersuchten wir verschiedene Perfusionswege (353) antegrad über die Pulmonalarterien und retrograd über die Pulmonalvenen. Atelektasen bewirkten eine Perfusionsminderung der Präservationslösung im Lungenparenchym. Eine bessere Verteilung der Präservationslösung im Lungenparenchym sowie im bronchialen Gefäßsystem wiesen wir bei retrograder Gabe nach. Somit stehen wie beim Herzen verschiedene Perfusionrouten für die Applikation einer Präservationslösung zur Verfügung.

Die in der hier vorliegenden klinischen Studie verglichenen cardioplegischen Konzepte der Blutcardioplegie und der kristalloiden Kirsch/HAES-Lösung erzielten eine anhaltende Cardioplegie zur Anlage der coronaren Bypässe und ermöglichten eine vollständige Revaskularisation. Unter Routinebedingungen einer elektiven Operation an Herzen ohne vorbestehende Ischämie gelten das kristalloide wie das blutcardioplegische Konzept als effektiv und sicher eine begrenzte aortale Klemmzeit unbeschadet zu ermöglichen (9). Herzen vorbelastet durch eine präoperative Ischämie bedürfen zur operativen Plegie in additiver Ischämie einer erweiterten Protektion (354). Buckberg erhebt für seine Blutcardioplegie sowohl den Anspruch der Sicherheit für die Plegie (79), der Verhinderung des Ischämie-Reperfusionsschadens durch die „Kontrollierte Reperfusion“ (355) als auch der Rekonstitution von präoperativ Ischämie-belasteten Myozyten (10). Im Vergleich herzspezifischer Funktionsparameter boten Herzen, operiert in Blutcardioplegie nach Buckberg, eine bessere kontraktile wie metabolische Funktion und schwächere Zeichen einer zellulären Schädigung als nach kristalloider Cardioplegie. Die wirksame Protektion der BCP schlug sich besonders in der Gruppe der Schock-Patienten nieder mit einer schnelleren Erholung der cardiomyozytären Kontraktilität und der geringeren Abgabe von Herzenzymen. Gerade die eingeschränkte Ejektionsfraktion ist als Risikofaktor in einer Aortocoronaren Bypass Operation bekannt (188, 356-359). Die Ergebnisse einer besseren Cardioprotektion durch BCP schlugen sich nicht in einer allumfassenden Überlegenheit im klinischen Verlauf nieder. Dies mag an der Begrenztheit des Studienkollektivs aber auch an der Mannigfaltigkeit der Variablen liegen, die Patienten in cardialer Ischämie von einem Infarkt ohne hämodynamische Beeinträchtigung bis hin zur Dekompensation und allein damit verbundener erhöhter Comorbidität vor einer Notfalloperation zur Revaskularisation entfalten. Betrachtet man die Ergebnisse der mit kristalloider Lösung plegierten Herzen, so bietet sich ein ähnlich guter klinischer Verlauf, was für eine hinreichende Protektion des Kirsch/HAES-Konzeptes spricht. Kalte kristalloide Cardioplegie gehörte zu den ersten Konzepten, die eine postulierte Myocardprotektion beim Herzstillstand auch im klinischen Nachweis vollzogen (360, 361). Maßgebend für den Behandlungserfolg ist die Revaskularisation. Deren Vollständigkeit, Güte und Zeitpunkt in der ischämischen Dynamik spielen eine entscheidende Rolle (20, 220, 238, 362). Während eine kardiologische Intervention möglichst rasch im Sinne von zeitnah zum Ischämiebeginn erfolgen sollte („Shortest Door to Ballon Time“) (312, 363, 364), sind für die operative Revaskularisation im akuten Myocardinfarkt mehrere Zeitfenster zur erfolgreichen Operation bekannt (238, 239, 365). Auch die individuelle Coronar-Anatomie mit Ausbildung eines extracoronaren, kollateralen myocardialen Blutflusses spielt für die ischämischen Belastung einerseits wie für ein mögliches Auswaschen der Cardioplegie-Lösung andererseits eine erhebliche Rolle (366). Letztlich steht die Aortocoronare Bypass Operation im Verbund mit anderen möglicherweise erforderlichen Maßnahmen zur Unterstützung des kontraktiven Myocards (367).

Das zur Anwendung kommende cardioplegische Konzept ist nur eine Variable in diesem Geschehen. Die kristalloide Cardioplegie erbringt eine zufriedenstellende Protektion für Herzen ohne Sauerstoffschuld. Die anaerobe metabolische Toleranz kann durch die ungeschützte präoperative Ischämie überschritten werden, daß das cardioplegische Konzept zur Protektion einer dann folgenden operativ-bedingten Ischämie nicht ausreicht, die Myozyten umfassend zu schützen. In Fällen einer vorbestehenden Ischämie verspricht die Blutcardioplegie nach Buckberg eine solide Protektion zur Wiedererlangung einer metabolischen wie kontraktiven Herzfunktion.

Die Herzchirurgie verdankt der Extrakorporalen Zirkulation und der Cardioplegie die Möglichkeit zu komplexen Operationen am stillstehenden Herzen, in einem blutleeren Operationsfeld, d.h. an einem ischämischen aber geschützten Herzen und unter ausreichender Perfusion des übrigen Körpers mit seinen vital wichtigen Organsystemen. EKZ und Cardioplegie haben in ihrer Anwendung auch nachteilige Folgen für den Patienten wie Beeinträchtigung der Gerinnung, Stimulation der Kaskaden der Immunologie, Gerinnung und des Komplementsystems, Ödembildung oder Belastung des gesamten Organismus durch Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen. Die Vorteile überwiegen bei weitem, und bilden häufig die Voraussetzung für herzchirurgisches Handeln. Die herzchirurgische Entwicklung versucht EKZ und Cardioplegie hinter sich zu lassen, um deren störende Einflüsse zu vermeiden. Für einzelne Operationsarten ist das möglich wie für Operationen am Pericard und Epicard, bei der Anlage aortocoronarer Bypässe (OPCAB) (98) oder Implantationen künstlicher Klappen über Katheter (100, 101). Eine Bewertung derer im Langzeitverlauf steht aus. EKZ und Cardioplegie werden vorerst den Standard zur operativen Güte in der Herzchirurgie vorgeben.

## 6 Zusammenfassung

Konzepte zur thorakalen Organpräservierung beherbergen eine Reihe von physikalischen wie chemischen Beschaffenheiten, die einzeln wie in ihrer Gesamtkomposition auf Herz und Lunge einwirken. Die vorliegende Habilitationsschrift präsentiert Untersuchungen an cardioplegischen Konzepten zum Einfluß der Temperatur, des Hämatokrits, des Kalziums, der Zugabe von L-Arginin, sowie an der Richtung und Route einer Perfusion mit Präservationslösung auf die Protektion der Lunge im Rahmen der Organgewinnung zur Lungentransplantation, sowie an der Geometrie des linken Ventrikels auf die Kontraktilität des Herzens und eine klinische Vergleichsstudie zweier cardioplegischer Konzepte an Notfall-Patienten mit Ischämie-belasteten Herzen, die operativ revaskularisiert werden.

Der gut steuerbare Herzstillstand, die verlässliche Wiederbelebung des Herzschlags sowie die Cardioprotektion der Myozyten und der Endothelzellen vor Ischämie und den Konsequenzen der Reperfusion und Reoxygenation nach Hypoxie bestimmen maßgeblich die Güte einer Cardioplegie.

Normothermie erlaubt die Aufrechterhaltung des zellulären Stoffwechsels und ermöglicht metabolische Reparaturmechanismen unter Ausschluß einer Ischämie oder Hypoxie. Hypothermie reduziert den Stoffwechsel, senkt den Sauerstoffbedarf der Zellen und kann vor den Folgen einer Ischämie schützen. In einer Versuchsanordnung konnten wir zeigen, daß die kontinuierliche Coronarperfusion mit kaltem Blut eine anhaltende Cardioplegie ermöglicht und eine gute Cardioprotektion bewirkt.

Der Hämatokrit wird maßgeblich durch den Gehalt an Hämoglobin bestimmt (ausgenommen die onkologisch-maligne veränderte Blutzusammensetzung). Hämoglobin transportiert den Großteil des Sauerstoffs im Blutstrom und ist eine der Säulen der Pufferkapazität des Blutes. An der Extrakorporalen Zirkulation wird eine möglichst geringe Hämodilution angestrebt mit dem Ziel den Hämatokrit nicht abfallen zu lassen. In einer Versuchsanordnung konnten wir zeigen, daß bei kontinuierlicher artifizieller Coronarperfusion mit Blut-cardioplegie sich ein niedriger Hämatokrit von 20 – 25 % als vorteilhaft erweist zur Plegie und Versorgung des Herzens, ein hoher Hämatokrit von 40 – 45 % dagegen als schädlich mit Einbuße der cardialen Funktion und Bildung eines cardialen Ödems.

Der zytoplasmatische Gehalt an Kalzium zusammen mit anderen Elektrolyten bewirkt Kontraktion und Relaxation der Cardiomyozyten. Die zytoplasmatische Überladung mit Kalzium entsteht in der Aetiologie vieler Noxen wie der Ischämie-Reperfusion und der Hy-

poxie-Reoxygenation. Als Folge können eine temporäre Hyperkontraktur, ein „stunning“ oder „stone-heart“ entstehen. In einer Versuchsanordnung konnten wir zeigen, daß sich eine Hypokalzämie in der Phase der Reoxygenation nach Hypoxie als vorteilhaft erweist zur Minderung des Hypoxie-Reoxygenationsschadens an Herz und Lunge mit verbesserter Herzfunktion und Reduktion des erhöhten Gefäßwiderstandes in der pulmonalvaskulären Strombahn.

Die Zugabe von Aminosäuren zur blutcardioplegischen Lösung erhöht deren Protektionswirkung. So unterstützen Glutamat und Aspartat in der Blutcardioplegie die metabolische und funktionelle Erholung des Cardiomyozyten von einer Ischämie-Reperfusion. In einer Versuchsanordnung mit cardialer Ischämie, Reperfusion und Protektion durch Blutcardioplegie konnten wir zeigen, daß die Funktion des Endothels hiervon ausgenommen ist. Die Zugabe von L-Arginin zu Blut oder Blutcardioplegie in der Phase der Reperfusion nach Ischämie schützt Cardiomyozyten und Endothelzellen und verbessert ihre metabolische wie funktionelle Rekonvaleszenz.

Der Organpräservierung kommt entscheidender Einfluß auf den Erfolg der Lungentransplantation zu mit initialem Gasaustausch, Heilung der Bronchusanastomosen und Verhinderung der Entwicklung einer Bronchiolitis obliterans. Für eine gute Organpräservierung ist die vollständige Perfusion des Lungenparenchyms und Bronchialgewebes mit der Präservationslösung wichtig. Als Gefäßbett bieten sich die pulmonalarterielle, pulmonalvenöse und die bronchialarterielle Strombahn. In einer Versuchsanordnung mit unterschiedlichen Perfusionsrouten konnten wir zeigen, daß die retrograde Perfusionsroute über die Pulmonalvenen zu einer besseren Perfusion des Lungen- und Bronchialgewebes führt als die antegrade über die Pulmonalarterien, und daß Atelektasen die Perfusion des Lungenparenchyms beeinträchtigen.

Die Geometrie des linken Ventrikels beeinflußt dessen Pumpfunktion. Die Vergrößerung des linken Ventrikels durch Dilatation oder Ausbildung eines Aneurysmas führt zu einer sphärischen Distension. In einer Versuchsanordnung konnten wir zeigen, daß eine sphärische Distension die Elastizität und Kontraktilität des linken Ventrikels beeinträchtigt, und die anschließende Aufhebung der sphärischen Distension und Rückführung in eine ellipthische Modellierung mit physiologischem Ventrikeldiameter die linksventrikuläre Elastizität und Kontraktilität verbessert.

In einer klinischen Vergleichsstudie wurde die protektive Wirkung zweier cardioplegischer Konzepte überprüft. Notfall-Patienten mit Ischämie-belasteten Herzen wurden für die ope-

relative Revaskularisierung randomisiert für die kristalloide Cardioplegie mit Kirsch/HAES oder die Blutcardioplegie nach Buckberg. Mit beiden Konzepten der Cardioplegie, der kristalloiden Cardioplegie nach Kirsch/HAES sowie der Blutcardioplegie nach Buckberg, ließen sich die zu operierenden Herzen zuverlässig stillstehen und relaxieren. Patienten nach Blutcardioplegie boten bessere cardiale Verlaufsparemeter wie in der regionalen Kontraktilität, der Enzymexpression sowie Ischämiezeichen im EKG. Dieser Unterschied wurde vor allem bei Patienten im cardiogenen Schock deutlich. Die Wahl der Cardioplegie hatte allerdings nur einen undeutlichen Einfluß auf den klinischen Verlauf: die Mortalität, die Verweildauer auf der Intensivstation sowie die Anzahl der Tage der künstlichen Beatmung waren in beiden Gruppen der Cardioplegie ohne signifikanten Unterschied mit Tendenz der schnelleren Rekonvaleszenz in der Gruppe der Blutcardioplegie. Patienten der Blutcardioplegie-Gruppe ohne Schocksymptomatik erforderten signifikant weniger Kreislaufunterstützung durch Katecholamine und eine intraaortale Ballonpumpe. Auch wurden nach Blutcardioplegie signifikant weniger Fremdbluteinheiten transfundiert.

## 7 Literatur

1. Kouchoukos N, Blackstone E, Doty D, Hanley F, Karp R. Myocardial protection during operations with cardiopulmonary bypass. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG, editors. *Cardiac Surgery*. 3 ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone; 2003. p. 65-129.
2. Robinson LA, Schwarz GD, Goddard DB, Fleming WH, Galbraith TA. Myocardial protection for acquired heart disease surgery: Results of a National Survey. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59:361-72.
3. Schober K-L. Wege und Umwege zum Herzen. Über die frühe Geschichte der Chirurgie des Thorax und seiner Organe. *Thorac cardiovasc Surgeon*. 1993;41 (suppl II):155-256.
4. Hearse D, Braimbridge M, Jynge P. Myocardial Preservation: Historical review. *Protection of the ischemic myocardium: Cardioplegia*. New York: Raven Press; 1981. p. 3-18.
5. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation*. 1990 Sep;82(3):723-38.
6. Braunwald E. Stunning of the myocardium: an update. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1991 Oct;5(5): 849-51.
7. Borowski A, Lauterbach G, S M, Korb H. Kontinuierliche, isolierte hypotherme Koronarperfusion in Kombination mit ultrakurz wirksamer  $\beta$ -Blockade. *Kardiotechnik*. 1996;2:37-9.
8. Braunwald E. Personal reflections on efforts to reduce ischemic myocardial damage. *Cardiovascular research*. 2002 Dec;56(3):332-8.
9. Hearse D, Braimbridge M, Jynge P. *Protection of the ischemic myocardium: Cardioplegia*. New York: Raven Press; 1981.
10. Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60:805-14.
11. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1980 Oct;28(5):295-302.
12. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg*. 1950;132:849-66.
13. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*. 1960 Jul;70:68-78.
14. Kaltenbach JP, Jennings RB. Metabolism of ischemic cardiac muscle. *Circ Res*. 1960 Jan; 8:207-13.
15. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *The New England journal of medicine*. 2007 Sep 13;357(11):1121-35.
16. Piek JJ. Beyond epicardial reperfusion. *The New England journal of medicine*. 2007 May 3;356(18):1880-2.
17. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2007 Feb 22;356(8):830-40.
18. Bretschneider H, Hübner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann P. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis. *J Cardiovas Surg*. 1975;16:241-60.
19. Jennings RB, Reimer KA. Factors involved in salvaging ischemic myocardium: Effect of reperfusion of arterial blood. *Circulation*. 1983;68 (suppl I):I-25.
20. Hetzer R. Experimentelle und klinische Beiträge zum Thema der chirurgischen Reperfusion des ischämischen Myokardinfarktes. Habilitationsschrift: Medizinische Hochschule Hannover; 1979.
21. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell Death. Mechanisms of disease. *The New England journal of medicine*. 2009;361(16):1570-83.

22. Hearse DJ. Ischemia, reperfusion, and the determinants of tissue injury. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1990 Aug;4 Suppl 4:767-76.
23. Hearse DJ, Humphrey SM, Nayler WG, Slade A, Border D. Ultrastructural damage associated with reoxygenation of the anoxic myocardium. *J Mol Cel Cardiol*. 1975;7:315-24.
24. Hearse DJ, Humphrey SM, Bullock GR. The oxygen paradox and the calcium paradox: Two facets of the same problem? *J Mol Cel Mol*. 1978;10:641-68.
25. Baretti R, Mizuno A, Buckberg GD, Young HH. Hypocalcemia in piglets reduces cardiac and pulmonary vascular disturbance after hypoxemia and reoxygenation during cardiopulmonary bypass. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1999 Oct;47(5):302-10.
26. Buckberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischemia. A series of experimental and clinical observations from the division of thoracic surgery, UCLA school of medicine, Los Angeles, California. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986 September;92(3):483-648.
27. Hurt R. Injuries of the heart. In: Hurt R, editor. *The history of cardiothoracic surgery From early times*. New York London: The Pathenon Publishing Group; 1996. p. 399-410.
28. Böttcher W, Alexi-Meskishvili V. Die Herznaht im neunzehnten Jahrhundert. *Historischer Überblick*. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir*. 2006;20:36-44.
29. Müller U. Herznaht wider ethische Bedenken. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;1-2:A26-A8.
30. Hetzer R, Zipfel B. Verletzungen des Herzens und der großen thorakalen Gefäße. In: Trentz O, editor. *Tscherne Unfallchirurgie Kopf und Körperhöhlen*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2000. p. 159-226.
31. Böttcher W, Merkle F, Weitkemper HH. Historische Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses von der Idee bis zur klinischen Anwendung. *Kardiotechnik*. 2003;2:44-54.
32. Gibbon J. Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37:171-80.
33. Lewis F, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: Experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery*. 1953;33:52-9.
34. Bigelow WG, T MW, Evans JG. Some physiologic concepts of hypothermia and their applications to cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1954;28:463-80.
35. Swan H, Virtue RW, Blount SG, Kircher LT. Hypothermia in surgery: Analysis of 100 clinical cases. *Ann Surg*. 1955;142:382-400.
36. Sealy WC, Brown IW, Young W. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open-heart surgery. *Ann Surg*. 1958;147:603-13.
37. Drew CE, Anderson IM. Profound hypothermia in cardiac surgery: Report of 3 cases. *Lancet*. 1959;1:748-50.
38. Baker JBE, Bentall HH, Dreyer B, Melrose DG. Arrest of isolated heart with potassium citrate. *Lancet*. 1957;2:555-9.
39. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JBE. Elective cardiac arrest. *Lancet*. 1955;2:21-2.
40. Gerbode F, Melrose DG. The use of potassium arrest in open cardiac surgery. *Am J Surg*. 1958;96:221-7.
41. Lam CR, Gahagan T, Sergeant C, Green E. Clinical experience with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedure. *Ann Surg*. 1957;146:439-49.
42. Helmsworth JA, Kaplan S, Clark LC, McAdams AJ, Matthews EC, Edwards FK. Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate. *Ann Surg*. 1959;149:200-6.
43. Waldhausen JA, Braunwald NS, Bloodwell RD, Cornell WP, Morrow AG. Left ventricular function following elective cardiac arrest. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1960;39:799-807.

44. Gay WA, Ebert PA. Functional, metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery*. 1973;74:284-90.
45. Buckberg GD. Left ventricular subendocardial necrosis. *The Annals of thoracic surgery*. 1977;24:379-93.
46. Buckberg GD, Towers B, Paglia DE, Mulder DG, Maloney JV. Sub-endocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1972;669-84;64.
47. Hottenrott C, Buckberg GD, Maloney JV. Effects of ventricular fibrillation on distribution and adequacy of coronary blood flow. *Surg Forum*. 1972;23:200-2.
48. Hottenrott C, Maloney JV, Buckberg G. Studies on the effects of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow. III. Mechanisms of ischemia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1974;68:634-45.
49. Hottenrott C, Maloney JV, Buckberg G. Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow. I. Electrical vs. spontaneous fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1974;68:615-25.
50. Hottenrott CE, Towers B, Kurkji H, Maloney JV, Buckberg G. The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1973;66:742-53.
51. Buckberg GD, Hottenrott CE. Ventricular fibrillation: Its effect on myocardial flow, distribution and performance. *The Annals of thoracic surgery*. 1975;20:76-85.
52. Najafi H, Henson D, Dye WS, Javid H, Hunter JA, Callaghan R, et al. Left ventricular hemorrhagic necrosis. *The Annals of thoracic surgery*. 1969;7:550-61.
53. Colapinto ND, Silver mD. Prosthetic heart valve replacement: Causes of early postoperative death. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1971;61:938-44.
54. Ramsey HW, de la Torre A, W LJ, Wheat MW. Complications of coronary artery perfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1967;54:714-8.
55. Reed GE, Spencer FC, Boyd AD, Engleman RM, Glassman E. Late complications of intraoperative coronary artery perfusion. *Circulation*. 1973;48:80-4.
56. Shumway NE, Lower RR. Topical cardiac hypothermia for extend periods of anoxic arrest. *Surgical Forum*. 1960;10:563-6.
57. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Selective Hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg Gynecol Obstet*. 1959;109:750-4.
58. Brody WR, Reitz BA. Topical hypothermic protection of the myocardium. *The Annals of thoracic surgery*. 1975;20:66-71.
59. Robiczek F. Discussion of Griep, R B, Stinson, E B, Shumway N E: Profound local hypothermia for myocardial protection during open heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1973;66:731-41.
60. Tyers GFO, Hughes HC, Todd GJ, Williams DR, Andrews EJ, Prophet GA, et al. Protection from ischemic cardiac arrest by coronary perfusion with cold Ringer's lactate solution. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1974;67:411-8.
61. Iyengar SRK, Ramchand S, Charrette EJP, Lynn RB. An experimental study of subendocardial hemorrhagic necrosis after anoxic cardiac arrest. *The Annals of thoracic surgery*. 1972;13:214-24.
62. Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC. Ischemic contracture of the heart: "Stone heart". *The American journal of cardiology*. 1972;29:575-7.
63. Günther T, Hölscher B. Biochemischen Untersuchungen bei verschiedenen Formen des pharmakologischen Herzstillstandes. *Thoraxchirurgie*. 1963;10:382-7.
64. Hölscher B. Studies by electron microscopy on the effects of magnesium chloride-procainamide or potassium citrate on the myocardium in induced cardiac arrest. *J Cardiovasc Surg*. 1967;8:163-6.

65. Hölscher B, Just OH, Merker HJ. Studies by electron microscope on various forms of induced cardiac arrest in dog and rabbit. *Surgery*. 1961;49:492-9.
66. Bonhoeffer K, Standfuss K, Spieckermann PG. Der Sauerstoffverbrauch des Hundeherzens nach Kardioplegie durch extrazellulären Natriumentzug und Novocainapplikation. *Pflügers Arch Ges Physiol*. 1964;281:19.
67. Bretschneider HJ. Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch*. 1964;30:11-34.
68. Sondergaard T, Berg E, Staffeldt I, Szczepanski K. Cardioplegic cardiac arrest in aortic surgery. *J Cardiovasc Surg*. 1975;16:288-90.
69. Sondergaard T, Senn A. Klinische Erfahrungen mit der Kardioplegie nach Bretschneider. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*. 1967;319:661-5.
70. Kirsch U. Untersuchungen zum Eintritt der Totenstarre an ischämischen Meerschweinchenherzen in Normothermie. Der Einfluß von Procain, Kalium und Magnesium. *Arzneim Forsch*. 1970;20:1071-4.
71. Kirsch U, Rodewald G, Kalmár P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1972;63:121-30.
72. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemia arrest. *Circulation*. 1976;54:193-202.
73. Braimbridge MV, Chayen J, Bitensky L, Hearse DJ, Jynge P, Cankovic-Darracott S. Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1977;74:900-6.
74. Webb WR, Dodds RP, Unal MO, Kerow AM, Cook WA, Daniel CR. Suspended animation of the heart with metabolic inhibitors. *Ann Surg*. 1966;164:343-51.
75. Mundth ED, Sokol DM, Levine FH, Austen WG. Evaluation of methods for myocardial protection during extended periods of aortic cross-clamping and hypoxic cardiac arrest. *Bull Soc Intern Chir*. 1970;29:227-35.
76. Todd GJ, Tyers GFO. Potassium-induced arrest of the heart: Effect of low potassium concentrations. *Surg Forum*. 1975;26:255-6.
77. Tyers GFO, Todd GJ, Niebauer IM, Manley NJ, Waldhausen JA. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery*. 1975;78:45-53.
78. Gharagozloo F, Bulkley BH, Hutchins GM, Bixler TJ, Schaff HV, Flaherty JT, et al. Potassium-induced cardioplegia during normothermic cardiac arrest. Morphologic study of the effect of varying concentrations of potassium on myocardial anoxic injury. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1979;77:602-7.
79. Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1979;77:803-15.
80. Follette DM, Mulder DG, Maloney JVJ, Buckberg GD. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion and intermittent ischemia: Experimental and clinical study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1978;76:604-17.
81. Barner HB. Blood cardioplegia: A review and comparison with crystalloid cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery*. 1991;52:1354-67.
82. 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 Cardio-thorac Surg*. 1991;5:183-90.
83. Gundry SR, Wang N, Bannon D, Vigessa RE, Eke C, Pain S, et al. Retrograde continuous warm blood cardioplegia: Maintenance of myocardial homeostasis in humans. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55:358-63.
84. Buckberg G, Drinkwater D, Laks H. A new technique for delivering antegrade/retrograde blood cardioplegia without right heart isolation. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 1990;4:163-8.

85. Page RD, Sharpe DA, Bellamy CM, Rashid A, Fabri BM. Normothermic arrest with continuous hyperkalaemic blood: initial experience. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1992;6:461-8.
86. Brown III WM, Jay JL, Gott JP, Huang AH, Pan-Chih, Horsley WS, et al. Warm blood cardioplegia: Superior protection after acute myocardial ischemia. *The Annals of thoracic surgery.* 1993;55:32-42.
87. Vaughn CC, Opie JC, Florendo FT, Lowell PA, Austin J. Warm blood cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery.* 1993;55:1227-32.
88. Fiore AC, Swartz MT, Nevett R, Vieth PJ, Magrath RA, Sherrick A, et al. Intermittent antegrade tepid versus cold blood cardioplegia in elective myocardial revascularization. *The Annals of thoracic surgery.* 1998;65:1559-65.
89. Misare BD, Krukenkamp IB, Lazer ZP, Levitsky S. Recovery of postischemic contractile function is depressed by antegrade warm continuous blood cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1993;105:37-44.
90. Matsuura H, Lazar HL, Yang X, Rivers S, Treanor P, Bernard S, et al. Warm versus cold blood cardioplegia - is there a difference? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1993;105:45-51.
91. Calafiore AM, Teodori G, Bosco G, Di Giammarco G, Vitolla G, Fino C, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia in aortic valve replacement. *Journal of cardiac surgery.* 1996 Sep-Oct;11(5):348-54.
92. Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *The Annals of thoracic surgery.* 1994;57:298-304.
93. Salerno RA, Houck JP, Barrozo CA, Panos A, Christakis GT, Abel JG, et al. Retrograde continuous warm blood cardioplegia: A new concept in myocardial protection. *The Annals of thoracic surgery.* 1991;51:245-7.
94. Lichtenstein SV, Fremes SE, Abel JG, Christakis GT, Salerno TA. Technical aspects of warm heart surgery. *J Cardiac Surg.* 1991;6:278-85.
95. Lichtenstein SV, Ashe K, Dalati HL, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1991;101:269-74.
96. Buckberg GD. Normothermic blood cardioplegia. Alternative or adjunct? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1994;107:860-7.
97. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery.* 1995 Feb;59(2):398-402.
98. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine.* 2009 Nov 5;361(19):1827-37.
99. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EW, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2007 Feb 21;297(7):701-8.
100. Walter T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: Multicenter experience. *Circulation.* 2007;116:I-240-I-5.
101. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116:755-63.
102. Bleese N, Döring V, Kalmar P, Lutz G, Pokar H, Steiner D, et al. Myokardprotektion durch den induzierten Herzstillstand in tiefer Hypothermie. *Kardiotechnik.* 1977;2:20-4.
103. Bleese N, Döring V, Kalmar P, Krebber HJ, Pokar H, Rodewald G. Clinical application of cardioplegia in aortic cross-clamping periods longer than 150 minutes. *The Thoracic and cardiovascular surgeon.* 1979 Dec;27(6):390-2.

104. Beyersdorf F, Satter P. Methods of myocardial protection in pediatric and adult open heart surgery: a national survey. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1994;24:107-8.
105. Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of blood on the contraction of the heart. *J Physiol*. 1883;4:29-42.
106. Toledo-Pereyra LH. Sydney Ringer and the origins of cardioplegia. *Surg Gynecol Obstet*. 1986;163:183-90.
107. Hooker D. *The American journal of physiology*. 1929;91:305.
108. Buckberg GD, Beyersdorf F, Allen B, Robertson JM. Integrated myocardial management: background and initial application. (Collective Review). *Journal of cardiac surgery*. 1995; 10:68-89.
109. Buckberg GD. Myocardial Protection. *Sem Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;5(2):97-175.
110. Bleese N, Doring V, Kalmar P, Pokar H, Polonius MJ, Steiner D, et al. Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1978 Mar;75(3):405-13.
111. Ledingham SJM, Braimbridge MV, Hearse DJ. The St. Thomas Hospital cardioplegic solution. A comparison of the efficacy of two formulations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1987;93:240-6.
112. Gay Jr WA. Potassium-induced cardioplegia: Evolution and present status. *The Annals of thoracic surgery*. 1989;48:441-3.
113. Kalmar P, Bleese N, Doring V, Gercken G, Kirsch U, Lierse W, et al. Induced ischemic cardiac arrest. Clinical and experimental results with magnesium-aspartate-procaine solution (Cardioplegin). *The Journal of cardiovascular surgery*. 1975 Sep-Oct;16(5):470-5.
114. Foglia RP, Steed DL, Follette DM, DeLand E, Buckberg GD. Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1979;78: 217-22.
115. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-9.
116. Allen B, Okamoto F, Buckberg GD, Bugyi H, Young H, Leaf J, et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XV. Immediate functional recovery after six hours of regional ischemia by careful control of conditions of reperfusion and composition of reperfusate. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;92 (suppl):621-35.
117. Allen BS, Buckberg GD, Schwaiger M, Yeatman L, Tillisch J, Kawata N, et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XVI. Early recovery of regional wall motion in patients following surgical revascularization after eight hours of acute coronary occlusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;92:636-48.
118. Allen BS, Rosenkranz ER, Buckberg GD, Vinten-Johansen J, Okamoto F, Leaf J. Studies of controlled reperfusion after ischemia. VII. High oxygen requirements of dyskinetic cardiac muscle. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;92:543-52.
119. Allen BS, Okamoto F, Buckberg GD, Acar C, Partington M, Bugyi H, et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia. IX. Reperfusion conditions: Benefits of marked hypocalcemia and diltiazem on regional recovery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;92:564-72.
120. Allen BS, Rosenkranz E, Buckberg GD, Davtyan H, Laks H, Tillisch J, et al. Studies on prolonged acute regional ischemia. VI. Myocardial infarction with left ventricular power failure: A medical/surgical emergency requiring urgent revascularization with maximal protection of remote muscle. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;98:691-703.
121. Beyersdorf F, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical intervention for treatment of acute myocardial infarction. *Texas Heart Inst J*. 1992;19:26-40.
122. Beyersdorf F, Buckberg GD. Principles of myocardial protection during acute coronary ischemia and reperfusion. In: Lazar HL, editor. *Current therapy for acute coronary ischemia*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co, Inc.; 1993. p. 111-47.

123. Buckberg GD, Beyersdorf F, Kato NS. An overview on myocardial protection and technical considerations for antegrade/retrograde blood cardioplegia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 1993;1:171-95.
124. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, Canali E, Scardala R, Calabrese FA, et al. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009 Dec 1;54(23):2145-53.
125. Pinto DS, Southard M, Ciaglio L, Gibson CM. Door-to-balloon delays with percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *American heart journal.* 2006 Jun;151(6 Suppl):S24-9.
126. Buckberg GD. Antegrade/retrograde blood cardioplegia to ensure cardioplegic distribution: Operative techniques and objectives. *Journal of cardiac surgery.* 1989;4:216-38.
127. Brown AH, Brainbridge MV, Niles NR, Gerbode F, Aguilar MJ. The effect of excessively high perfusion pressure on the histology, histochemistry, birefringence, and function of the myocardium. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1969;58:655-63.
128. Shaw RF, Mosher P, Ross J, Joseph JI, Lee ASJ. Physiologic principles of coronary perfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1962;44:608-16, 33-37.
129. Okamoto F, Allen B, Buckberg GD, Bugyi H, Leaf J. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XIV. Reperfusion conditions: Importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief of coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92 (suppl): 613-20.
130. Johnson RE, Dorsey LM, Moye SJ, Hatcher CR, Guyton RA. Cardioplegic infusion. The safe limits of pressure and temperature. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1982;83:813-23.
131. Swanson DK, Myerowitz PD. Effect of reperfusion temperature and pressure on the functional and metabolic recovery of preserved hearts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1983;86:242-51.
132. Buckberg G. Recent advances in myocardial protection using antegrade/retrograde blood cardioplegia. *European heart journal.* 1989;10:43-8.
133. Sawatari K, Kadoba K, Bergner KA, Mayer JE. Influence of initial reperfusion pressure after hypothermic cardioplegic ischemia on endothelial modulation of coronary tone in neonatal lambs. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1991;101:777-82.
134. Irtun O, Sorlie DG. Delivery pressure of the cardioplegic solution influences myocardial protection. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1995;9:139-42.
135. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, Robertson JM, Vinten-Johansen J, Bugyi H. Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. III. Aspartate enrichment of glutamate-blood cardioplegia in energy-depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1986;91:428-35.
136. Bernard M, Menasche P, Canioni P, Fontanarava P, Grousset C, Piwnica A, et al. Influence of the pH of cardioplegic solutions on intracellular pH, high-energy phosphates, and postarrest performance. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1985;90:235-42.
137. Nugent WC, Levine FH, Liapis CD, LaRaia PJ, Tsai CH, Buckley MJ. Effect of pH of cardioplegic solution on postarrest myocardial preservation. *Circulation.* 1982;66:68-72.
138. Baretti R, Knecht JP, Baumann-Baretti B, Hubler S, Krabatsch T, Pannek N, et al. Risk scores currently used in German heart surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon.* 2001 Aug;49(4):254-5.
139. Quillen JE, Sellke FW, Brooks LA, Harrison DG. Ischemia-reperfusion impairs endothelium-dependent relaxation of coronary microvessels but does not affect large arteries. *Circulation.* 1990;82:586-94.

140. Rengasamy A, Johns RA. Characterization of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase from bovine cerebellum and mechanism of modulation by high and low oxygen tension. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;259:310-6.
141. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
142. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1990;30:535-60.
143. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-6.
144. Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1990;322:100-10.
145. Sabbah HN, Kono T, Stein PD, Mancini GBJ, Goldstein S. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure. *The American journal of physiology*. 1992;263:H266-H70.
146. Batista R, Verde J, Nery P, Bocchino L, Takeshita N, Bhayana J, et al. Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;64:634-8.
147. Corno A, Samaja M, Casalini S, Allibardi S. The effects of the rate of reoxygenation on the recovery of hypoxemic hearts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;109:1250-1.
148. Hess ML, Kukreja RC. Free radicals, calcium homeostasis, heat shock proteins, and myocardial stunning. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60:760-6.
149. Cooper JD. Lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 1989;47:28-44.
150. LoCicero J, Massad M, Matano A, Greene R, Dunn M, Michaelis LL. Contribution of the bronchial circulation to lung preservation. *J Thorac Cardiovascular Surg*. 1991;101:807-15.
151. Schäfers HJ, Haydock DA, Cooper JD. The prevalence and management of bronchial anastomotic complications in lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991;101:1044-52.
152. Bruckenberg E. Herzbericht 2008 mit Transplantationschirurgie. 2009;21:1 - 258.
153. Statistisches Bundesamt Deutschland ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) Bevölkerungsstand. Geburten und Sterbefälle. Das Statistische Bundesamt 2010.
154. Hunink M, Doldmann L, Tosteson A, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980 - 1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA*. 1997;277:535-42.
155. Behar S, Haim M, Hod H, et al. Long term prognosis of patients after a Q wave compared with a non-Q wave first acute myocardial infarction. Data from the SPRINT Registry. *European heart journal*. 1996;17:1532-7.
156. Kornowski R, DGoldbout U, Zion M, et al. Predictors and long-term prognostic significance of recurrent infarction in the year after a first myocardial infarction. SRPINT Study Group. *The American journal of cardiology*. 1993;72:883-8.
157. Kirklin J, Naftel C, Blackstone E, Pohost G. Summary of a consensus concerning death and ischemic events after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 1989;79:181-91.
158. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *The American journal of cardiology*. 2002 Aug 15;90(4):358-63.
159. Gersh B, Kronmal R, Schaff H, Frye R, Ryan T, Mock M, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients 65 years of age or older. A nonrandomized study from the Coronary Artery Study (Cass) registry. *NEJM*. 1985;313:217-24.
160. Group ECSS. Coronary-artery bypass surgery in stable angina pectoris: survival at two years. *Lancet*. 1979.

161. Varnauskas E, Group at ECSS. Randomized trials: survival, myocardial infarction, and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery. *Circulation*. 1985;suppl V:V-90.
162. Varnauskas E, Group at ECSS. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European coronary surgery study. *NEJM*. 1988;319:332-7.
163. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009 Mar 5;360(10):961-72.
164. Hetzer R, Atuahene K, Balten U, Sippel R, Hundeshagen H, Walter P, et al. Proceedings: Cineradiographical studies of the behavior of contraction of temporary ischemic areas of the myocardium in pigs (author's transl). *Thoraxchirurgie, vaskulare Chirurgie*. 1973 Aug; 21(4):301-5.
165. Hetzer R, Balten U, Nevermann L, Vykoupil KF, Borst HG. [Histochemical studies on the extension of infarct in temporary regional myocardial ischemia in the swine]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie*. 1974;Suppl:5-10.
166. Beyersdorf F, Allen BS, Buckberg GD, Acar C, Okamoto F, Sjöstrand F, et al. Studies on prolonged acute regional ischemia. I. Evidence for preserved cellular viability after 6 hours of coronary occlusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;98:112-26.
167. Gerbode FL, Hetzer R, Krebber HJ. Surgical management of papillary muscle rupture due to myocardial infarction. *World journal of surgery*. 1978 Nov;2(6):791-6.
168. Borst HG, Hetzer R. [Myocardial survival after acute coronary occlusion]. *Coeur et medecine interne*. 1980 Apr-Jun;19(2):289-91.
169. Isselhard W. Myocardial protection for cardiovascular surgery. 1979; Köln: Pharmazeutische Verlagsgesellschaft; 1979. p. 1-496.
170. Celik T, Yuksel UC, Iyisoy A, Kilic S, Kardesoglu E, Bugan B, et al. The impact of preinfarction angina on electrocardiographic ischemia grades in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008 Jul;13(3):278-86.
171. Freudenberger RS, Kim J, Tawfik I, Sonnenberg FA. Optimal medical therapy is superior to transplantation for the treatment of class I, II, and III heart failure: a decision analytic approach. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I62-6.
172. Lown B, Temte JV, Arter WJ. Cardiac arrhythmias. 6. Ventricular tachyarrhythmias. *Clinical aspects*. *Circulation*. 1973 Jun;47(6):1364-81.
173. Gottlieb SO. Diagnostic procedures for myocardial ischaemia. *European heart journal*. 1996 Dec;17 Suppl G:53-8.
174. Cohen M, Monsen C, Francis X, Sherman W, Ambrose JA, Teichholz LE, et al. Comparison of single plane videodensitometry-based right ventricular ejection fraction in right and left anterior oblique views to biplane geometry-based right ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987 Jul;10(1):150-5.
175. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, Wang TJ, Levy D, O'Donnell CJ, et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *The New England journal of medicine*. 2006 Jul 13;355(2):138-47.
176. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England journal of medicine*. 2009 Aug 27;361(9):858-67.
177. Puschendorf B, Mair J. Kardiale Diagnostik. In: Thomas L, editor. *Labor und Diagnose*. 5 ed. Frankfurt am Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 1998. p. 103-22.
178. Teichholz LE. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence of asynergy. *The American journal of cardiology*. 1976;3(7):7-11.
179. Goldman ME, Packer M, Horowitz SF, Meller J, Patterson RE, Kukin M, et al. Relation between exercise-induced changes in ejection fraction and systolic loading conditions at rest in aortic regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984 Apr;3(4):924-9.

180. Popio KA, Gorlin R, Teichholz LE, Cohn PF, Bechtel D, Herman MV. Abnormalities of left ventricular function and geometry in adults with an atrial septal defect. Ventriculographic, hemodynamic and echocardiographic studies. *The American journal of cardiology*. 1975 Sep;36(3):302-8.
181. Di Stefano R, Di Bello V, Barsotti MC, Grigoratos C, Armani C, Dell'Omodarme M, et al. Inflammatory markers and cardiac function in acute coronary syndrome: difference in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and in non-STEMI models. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2009 Dec;63(10):773-80.
182. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *European heart journal*. 2007 Jun;28(12):1409-17.
183. Rott D, Leibowitz D. STEMI and NSTEMI are two distinct pathophysiological entities. *European heart journal*. 2007 Nov;28(21):2685; author reply
184. Steinberg BA, French WJ, Peterson E, Frederick PD, Cannon CP. Is coding for myocardial infarction more accurate now that coding descriptions have been clarified to distinguish ST-elevation myocardial infarction from non-ST elevation myocardial infarction? *The American journal of cardiology*. 2008 Sep 1;102(5):513-7.
185. Weber E. Grundriß der biologischen Statistik. Anwendung der mathematischen Statistik in Forschung, Lehre und Praxis. Stuttgart New York: Gustav Fischer Verlag; 1980.
186. Sachs L. Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden. Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest: Springer Verlag; 1992.
187. Baretta R, Mizuno A, Buckberg GD, Young HH, Hetzer R. Cold continuous antegrade blood cardioplegia: high versus low hematocrit. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 May;19(5):640-6.
188. Baretta R, Pannek N, Knecht JP, Krabatsch T, Hubler S, Hetzer R. Risk stratification scores for predicting mortality in coronary artery bypass surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2002 Aug;50(4):237-46.
189. Jishi F, Hudson PR, Williams CP, Jones RP, Davies GK, Yousef ZR, et al. Troponin I, laboratory issues, and clinical outcomes in a district general hospital: crossover study with "traditional" markers of myocardial infarction in a total of 1990 patients. *Journal of clinical pathology*. 2004 Oct;57(10):1027-32.
190. Balk EM, Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*. 2001 May;37(5):478-94.
191. Bucciarelli-Ducci C, Rasile C, Proietti P, Mancone M, Volponi C, Vestri A, et al. Troponin I as a specific marker of myocardial injury: from theory to clinical practice in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Coronary artery disease*. 2004 Dec;15(8):499-504.
192. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 1996 Oct 31;335(18):1342-9.
193. Qin H, Walcott GP, Killingsworth CR, Rollins DL, Smith WM, Ideker RE. Impact of myocardial ischemia and reperfusion on ventricular defibrillation patterns, energy requirements, and detection of recovery. *Circulation*. 2002 May 28;105(21):2537-42.
194. Loubani M, Hickey MS, Spyt TJ, Galinanes M. Residual atrial fibrillation and clinical consequences following postoperative supraventricular arrhythmias. *International journal of cardiology*. 2000 Jul 31;74(2-3):125-32.
195. Atar S, Birnbaum Y. Ischemia-induced ST-segment elevation: classification, prognosis, and therapy. *Journal of electrocardiology*. 2005 Oct;38(4 Suppl):1-7.
196. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama*. 1999 Feb 24;281(8):707-13.
197. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, et al. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with

- acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *European heart journal*. 2001 Nov;22(21):1997-2006.
198. Armstrong PW, Fu Y, Westerhout CM, Hudson MP, Mahaffey KW, White HD, et al. Baseline Q-wave surpasses time from symptom onset as a prognostic marker in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Apr 28;53(17):1503-9.
  199. Leroy F, Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, Bertrand ME. Prognostic value of changes in R-wave amplitude during exercise testing after a first acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1992 Jul 15;70(2):152-5.
  200. Bashour TT, Kabbani SS, Brewster HP, Wald SH, Hanna ES, Cheng TO. Transient Q waves and reversible cardiac failure during myocardial ischemia: electrical and mechanical stunning of the heart. *American heart journal*. 1983 Oct;106(4 Pt 1):780-3.
  201. Lim LL, Kinlay S, Fisher JD, Dobson AJ, Heller RF. Can ECG changes predict the long-term outcome in patients admitted to hospital for suspected acute myocardial infarction? *Cardiology*. 1997 Sep-Oct;88(5):460-7.
  202. Bolling SF, Olszanski DA, Childs KF, Gallagher KP, Ning XH. Stunning, preconditioning, and functional recovery after global myocardial ischemia. *The Annals of thoracic surgery*. 1994 Sep;58(3):822-7.
  203. Handy JR, Dorman BH, Cavallo MJ, Hinton RB, Roy RC, Crawford FA, et al. Direct effects of oxygenated crystalloid or blood cardioplegia on isolated myocyte contractile function. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;112:1064-72.
  204. Young JN, Choy IO, Silva NK, Obayashi DY, Barkan HE. Antegrade cold blood cardioplegia is not demonstrably advantageous over cold crystalloid cardioplegia in surgery for congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997 Dec;114(6):1002-8; discussion 8-9.
  205. Elwatidy AM, Fadalah MA, Bukhari EA, Aljubair KA, Syed A, Ashmeg AK, et al. Antegrade crystalloid cardioplegia vs antegrade/retrograde cold and tepid blood cardioplegia in CABG. *The Annals of thoracic surgery*. 1999 Aug;68(2):447-53.
  206. Catinella FP, Cunningham Jr JN, Spencer FC. Myocardial protection during prolonged aortic cross-clamping. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;88:411-23.
  207. Femes SE, Christakis GT, Weisel RD, Mickle DAG, Madonik MM, Ivanov J, et al. A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;88:726-41.
  208. Vinten-Johansen J, Thourani VH. Myocardial protection: an overview. *The Journal of extracorporeal technology*. 2000 Mar;32(1):38-48.
  209. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Femes SE. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(Suppl): I331-8.
  210. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, Femes SE, Mickle DA, Romaschin AD, et al. Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986 Jun;91(6):888-95.
  211. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Okamoto F, Edwards H, Bugyi H. Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1982;84:667-77.
  212. Acar C, Partington MT, Buckberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XX. Reperfusate composition: Detrimental effects of initial asanguineous cardioplegic washout after acute coronary occlusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991; 101:294-302.
  213. Allen BS, Okamoto F, Buckberg GD, Leaf J, Bugyi H. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XII. Effects of "duration" of reperfusate administration versus reperfusate "dose" on regional functional, biochemical, and histochemical recovery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;92:594-604.

214. Rosenkranz ER. Substrate enhancement of cardioplegic solution: Experimental studies and clinical evaluation. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60:797-800.
215. Allen BS, Okamoto F, Buckberg GD, Bugyi H, Leaf J. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XIII. Reperfusion conditions: Critical importance of total ventricular decompression during regional reperfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;92:605-12.
216. Acar C, Partington MT, Buckberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XVIII. Reperfusion conditions: Attenuation of the regional ischemic effect by temporary total vented bypass before controlled reperfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990;100:737-44.
217. Foglia RP, Steed DL, Follette DM, DeLand EC, Buckberg GD. Creation and avoidance of myocardial edema by potassium cardioplegia. *Surg Forum*. 1977;28:226-9.
218. Yuan SM, Zhu LB, Li GS, Liu MH, Dong C, Yu YF, et al. Myocardial protection of cold crystalloid and warm blood cardioplegia. A comparative study. *Chin Med J (Engl)*. 1994 Jul; 107(7):515-20.
219. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1977;73:87-94.
220. Baretti R, Hetzer R. Bigelow's hypothermia – an old new standard. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2000;48:112.
221. Hottenrott C, Nelson RL, McConnell DH, Goldstein SM, Buckberg GD. Effect of mannitol on coronary flow in ventricles made ischemic by fibrillation or arrest during bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1975;Surgical Forum:266-8.
222. Beyersdorf F, Buckberg GD. Myocardial protection in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Sem Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;5:151-61.
223. Buckberg GD. Myocardial protection: entering the new millennium. *Journal of cardiac surgery*. 2002 Sep-Oct;17(5):447-50.
224. Svedjeholm R, Hakanson E, Vanhanen I. Rationale for metabolic support with amino acids and glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59:S15-S22.
225. Aldea GS, Hou D, Fonger JD, Shemin RJ. Inhomogeneous and complementary antegrade and retrograde delivery of cardioplegic solution in the absence of coronary artery obstruction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;107:499-504.
226. Partington MT, Acar C, Buckberg GD, Julia P, Kofsky ER, Bugyi HI. Studies of retrograde cardioplegia. I. Capillary blood flow distribution to myocardium supplied by open and occluded arteries. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;97:605-12.
227. Haan C, Lazar HL, Bernard S, Rivers S, Zallnick J, Shemin RJ. Superiority of retrograde cardioplegia after acute coronary occlusion. *The Annals of thoracic surgery*. 1991;51:408-12.
228. Drinkwater DC, Laks H, Buckberg GD. A new simplified method of optimizing cardioplegic delivery without right heart isolation. Antegrade/retrograde blood cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990;100:56-63.
229. Jegaden O, Eker A, Montagna P, Ossette J, Vial C, Guidollet J, et al. Antegrade/retrograde cardioplegia in arterial bypass grafting: Metabolic randomized clinical trial. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59:456-61.
230. Shiki K, Masuda M, Yonenaga K, Asou T, Tokunaga K. Myocardial distribution of retrograde flow through the coronary sinus of the excised normal canine heart. *The Annals of thoracic surgery*. 1986;41:265-71.
231. Stirling MC, McClanahan TB, Schott RJ, Lynch MJ, Bolling SF, Kirsh MM, et al. Distribution of cardioplegic solution infused antegradely and retrogradely in normal canine hearts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;98:1066-76.

232. Allen BS, Winkelmann JW, Hanafy H, Hartz RS, Bolling KS, Ham J, et al. Retrograde cardioplegia does not adequately perfuse the right ventricle. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;109:1116-26.
233. Buckberg GD. Protean causes of myocardial stunning in infants and adults. *Journal of cardiac surgery*. 1993;8:214-9.
234. Kofsky ER, Julia PL, Buckberg GD. Overdose reperfusion of blood cardioplegic solution. A preventable cause of postischemic myocardial depression. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991;101:275-83.
235. Allen BS, Buckberg GD, Fontan FM, Kirsh MM, Popoff G, Beyersdorf F, et al. Superiority of controlled surgical reperfusion versus percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute coronary occlusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993;105:864-84.
236. Rashid A, Fabri BM, Jackson M, Desmond MJ, Grech ED, Battistessa SA, et al. A prospective randomised study of continuous warm versus intermittent cold blood cardioplegia for coronary artery surgery: preliminary report. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8(5):265-9.
237. Asai T, Grossi EA, LeBoutillier III M, Parish MA, Baumann FG, Spencer FC, et al. Resuscitative retrograde blood cardioplegia. Are amino acids or continuous warm techniques necessary? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;109:242-8.
238. Thielmann M, Neuhauser M, Knipp S, Kottenberg-Assenmacher E, Marr A, Pizanis N, et al. Prognostic impact of previous percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus and triple-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007 Aug;134(2):470-6.
239. Baretti R, Hafermalz M, Krabatsch T, Hausmann H, Musci M, Hetzer R. Timing of coronary artery bypass grafting for ongoing myocardial ischemia. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2003;51(Suppl 1):101.
240. Nappi G, Maresca L, Torella M, Cotrufo M. Body perfusion in surgery of the aortic arch. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. 2007*;34(1):23-9.
241. Panos A, Myers PO, Kalangos A. Novel technique for aortic arch surgery under mild hypothermia. *The Annals of thoracic surgery*. 2008 Jan;85(1):347-8.
242. Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Apr;37(4):912-9.
243. Poling J, Rees W, Mantovani V, Klaus S, Bahlmann L, Ziaukas V, et al. Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis during bypass surgery with cold blood- or Calafiore cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Oct;30(4):597-603.
244. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
245. Demmy TL, Haggerty SP, Boley TM, Curtis JJ. Lack of cardioplegia uniformity in clinical myocardial preservation. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;57:648-51.
246. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiac Surgery*. 2 ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone; 1993. p. 129-65.
247. Li G, Sullivan JA, You JM, Hall RI. Effect of pressure on myocardial function after 6-hour preservation with blood cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery*. 1998 Jan;65(1):115-24.
248. Acar C, Partington MT, Buckberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XVII. Reperfusion conditions: Controlled reperfusion through an internal mammary artery graft - A new technique emphasizing fixed pressure versus fixed flow. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990;100:724-36.
249. Hirose T, Madden RE. Optimal coronary flow in the bypassed normothermic and hypothermic heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1964;48:82-93.
250. Aldea GS, Austin Jr RE, Flynn AE, Coggins DL, Hussein W, Hoffman JIE. Heterogeneous delivery of cardioplegic solution in the absence of coronary artery disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990;99:345-53.

251. Shin'oka T, Shum-Tim D, Laussen PC, Zinkovsky SM, Lidov HG, du Plessis A, et al. Effects of oncotic pressure and hematocrit on outcome after hypothermic circulatory arrest. *The Annals of thoracic surgery*. 1998 Jan;65(1):155-64.
252. Bartels C, Babin-Ebell J, Boeken U, Doenst T, Feindt P, Gerdes A, et al. Extrakorporale Zirkulation - wissenschaftlich begründet? Darmstadt: Steinkopff; 2001.
253. Lell WA. Con: Intermittent hypothermic cardioplegia is preferable to warm continuous cardioplegia for myocardial protection during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth*. 1990;4:282-6.
254. Landymore RW, Marble AE, Fris J. Effect of intermittent delivery of warm blood cardioplegia on myocardial recovery. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;57:1267-72.
255. Mastuura H, Lazar HL, Yang XM, Rivers S, Treanor PR, Shemin RJ. Detrimental effects of interrupting warm blood cardioplegia during coronary revascularization. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993;106:357-61.
256. Isomura T, Hisatomi K, Sato T, Hayashida N, Ohishi K. Interrupted warm blood cardioplegia for coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995;9(3):133-8.
257. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-36.
258. Lajos TZ, Esparsen CC, Lajos PS, Fiedler RC, Bergsland J, Joyce LT. Comparison of cold versus warm cardioplegia. Crystalloid antegrade or retrograde blood?. *Circulation*. 1993; 88:344-9.
259. Buckberg GD. Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery. Protection, preoccupation, and perspective. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991;102:895-903.
260. Shumway NE, Lower R. Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. *Surg Forum*. 1959;10:563-6.
261. Griep RB, Stinson EB, Shumway NE. Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1973; 66:731-46.
262. Allen BS, Buckberg GD, Rosenkranz ER, Plested W, Skow J, Mazzei E, et al. Topical cardiac hypothermia in patients with coronary disease. An unnecessary adjunct to cardioplegic protection and cause of pulmonary morbidity. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1992;104:626-31.
263. Shragge BW, Digerness SB, Blackstone EH. Complete recovery of the heart following exposure to profound hypothermia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1981; 81:455-8.
264. Lazar HL, Rivers S. Importance of topical hypothermia during heterogeneous distribution of cardioplegic solution. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;98:251-7.
265. Baretti R, Mizuno A, Buckberg G, Young H, Baumann-Baretti B, Hetzer R. Continuous antegrade blood cardioplegia: cold vs. tepid. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2002; 50:25-30.
266. Brazier JR, Cooper N, McConnell DH, Buckberg GD. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. III. Effects of temperature, time and perfusion pressure in fibrillating hearts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1977;73:102-9.
267. McConnell DH, Brazier JR, Cooper N, Buckberg GD. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. II. Ischemia during moderate hypothermia in continually perfused beating hearts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1977;73:95-101.
268. Gregg DE. Editorial: Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the myocardium. *Circ Res*. 1963;13:497-500.
269. Juffé A, Burgos R, Montero CG, Tellez G, Prades G, Lloves E, et al. Rewarming rate of the myocardium during aortic cross-clamp time: Variations with different levels of body hypothermia. *Texas Heart*. 1985;24:401-5.

270. Yau TM, Weisel RD, Mickle DAG, Komeda M, Ivanov J, Carson S, et al. Alternative techniques of cardioplegia. *Circulation*. 1992;86 (suppl II):II-377-II-84.
271. Hayashida N, Weisel RD, Shirai T, Ikonomidis JS, Ivanov J, Carson SM, et al. Trepid antegrade and retrograde cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59:723-9.
272. Rebeyka IM, Hanan SA, Borges MR, Lee KF, Yeh Jr T, Tuchy GE, et al. Rapid cooling contracture of the myocardium. The adverse effect of prearrest cardiac hypothermia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990;100:240-9.
273. Allen BS, Okamoto F, Buckberg GD, Bugyi H, Young H, Leaf J, et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XV. Immediate functional recovery after six hours of regional ischemia by careful control of conditions of reperfusion and composition of reperfusate. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;92:621-35.
274. Buckberg GD. Warm versus cold blood cardioplegia: A self-imposed and counterproductive dilemma. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;56:1007-10.
275. Qiu Y, Galinanes M, Haddock PS, Hcarse DJ. Continuous warm versus intermittent cold cardioplegic infusion: a comparison of energy metabolism, sodium-potassium adenosine triphosphatase activity, and postischemic functional recovery in the blood-perfused rat heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996 Sep;112(3):797-805.
276. Tönz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Schmid ER, Joller-Jemelka HI, Pei P, et al. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: A randomized, controlled trial. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59:137-43.
277. Hvass U, Depoix J-P. Clinical study of normothermic cardiopulmonary bypass in 100 patients with coronary artery disease. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59:46-51.
278. Singh AK, Bert AA, Feng WC, Rotenberg FA. Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion. *The Annals of thoracic surgery*. 1995; 59:84-9.
279. Davenport HW. Säure-Basen-Regulation. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1979.
280. Roussou JA, Engelmann RM, Breyer RH, Otani H, Lemeshow S, Das DK. The effect of temperature and hematocrit level of oxygenated cardioplegic solutions on myocardial preservation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1988;95(4):625-30.
281. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, Dries D, Zecca A, Rao T. Cardiovascular adjustments and gas exchange during extreme hemodilution in humans. *Crit Care Med*. 1991;19:700-4.
282. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, Sullivan H, Kumar P, Dries D. Myocardial metabolism and adaptation during extreme hemodilution in humans after coronary revascularization. *Crit Care Med*. 1992;20:1420-5.
283. Gordon RJ, Ravin M, Rawitscher RE, Daicoff GR. Changes in arterial pressure, viscosity, and resistance during cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1975;69:552-61.
284. Rand PW, Lacombe E, Hunt HE, Austin WH. Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions. *J App Physiol*. 1964;19:117-22.
285. Lilleaasen P, Froysaker T, Stokke O. Cardiac surgery in extreme hemodilution without donor blood, blood products or artificial macromolecules. *Scand J Thor Cardiovasc Surg*. 1978;12:249-51.
286. Stein J, Gombotz H, Rigler B, Metzler H, Suppan C, Beitzke A. Open heart surgery in children of Jehovah's Witnesses: Extreme hemodilution on cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol*. 1991;12:170-4.
287. Cooper DKC. Correspondence: Nonhemic prime in cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1992;53:180.
288. Lin PJ, Chang C-H, Lee Y-S, Chou Y-Y, Chu J-J, Chang J-P, et al. Acute endothelial reperfusion injury after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 1994; 58:782-8.

289. Nakanishi K, Zhao Z-Q, Vinten-Johansen J, Lewis JC, McGee DS, Hammon JW. Coronary artery endothelial dysfunction after global ischemia, blood cardioplegia, and reperfusion. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;58:191-9.
290. Secombe JF, Schaff HV. Coronary artery endothelial function after myocardial ischemia and reperfusion. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60:778-88.
291. Tixier D, Matheis G, Buckberg GD, Young HH. Donor hearts with impaired hemodynamics. Benefit of warm substrate-enriched blood cardioplegic solution for induction of cardioplegia during cardiac harvesting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991;102:207-14.
292. Beyersdorf F, Kirsh M, Buckberg GD, Allen BS. Warm glutamate/aspartate-enriched blood cardioplegic solution for perioperative sudden death. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1992;104:1141-7.
293. Digerness SB, Kirklin JW, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JK, Samuelson PN. Coronary and systemic vascular resistance during reperfusion after global myocardial ischemia. *The Annals of thoracic surgery*. 1988;46:447-54.
294. Saldanha C, Hearse DJ. Cardioplegia and vascular injury. Dissociation of the effects of ischemia from those of the cardioplegic solution. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;108:279-90.
295. Pisarenko OI, Oleynikov OD, Shulzhenko VS, Studneva IM, Ryff IM, Kapelko VI. Association of myocardial glutamate and aspartate pool and functional recovery of postischemic heart. *Biochem Med Metabol Biol*. 1989;42:105-17.
296. Lazar HL, Buckberg GD, Mangaro AM, Becker H. Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acids during reperfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1980;80:350-9.
297. Mizuno A, Baretti R, Buckberg GD, Young HH, Vinten-Johansen J, Ma XL, et al. Endothelial stunning and myocyte recovery after reperfusion of jeopardized muscle: a role of L-arginine blood cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997 Feb;113(2):379-89.
298. Ferguson ER, Spruell RD, Vicente WVA, Murrah CP, Holman WL. Coronary vascular regulation during postcardioplegia reperfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;112:1054-63.
299. Nakanishi K, Vinten-Johansen J, Lefer DJ, Zhao Z, Fowler III WC, McGee DS, et al. Intracoronary L-arginine during reperfusion improves endothelial function and reduces infarct size. *The American journal of physiology*. 1992;263 (Heart Circ. Physiol. 32):H1650-H8.
300. Bossalier C, Habib GB, Yamamoto H, Williams C, Wells S, Henry PD. Impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic guanosine 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta. *J Clin Invest*. 1987;79:170-4.
301. Freiman PC, Mitchell GC, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res*. 1986;58:783-9.
302. Chilian WM, Dellsperger KC, Layne SM, Eastham CL, Armstrong MA, Marcus ML, et al. Effects of atherosclerosis on the coronary microcirculation. *The American journal of physiology*. 1990;258 (Heart Circ. Physiol. 27):H529-H39.
303. Cooke JP, Andon NA, Girerd XJ, Hirsch AT, Creager MA. Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Circulation*. 1991;83:1057-62.
304. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest*. 1992;90:1168-72.
305. Girerd XJ, Hirsch AT, P CJ, Dzau VJ, Creager MA. L-arginine augments endothelium-dependent vasodilation in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res*. 1990;67:1301-8.
306. Kuo L, Davis MJ, Cannon MS, Chilian WM. Pathophysiological consequences of atherosclerosis extend into the coronary microcirculation. Restoration of endothelium-dependent responses by L-arginine. *Circ Res*. 1992;70:465-76.

307. Drexler H, Fischell TA, Pinto F, Chenzbraum A, Botas J, Cooke JP, et al. Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients. Relation to vessel wall morphology. *Circulation*. 1994;89:1615-23.
308. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet*. 1991;338:1546-50.
309. Menasché P, Piwnica A. Free radicals and myocardial protection: a surgical viewpoint. *The Annals of thoracic surgery*. 1989;47:939-45.
310. Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1991;83:2012-20.
311. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333:664-6.
312. Rubanyi GM, Ho EH, Cantor EH, Lumma WC, Botelho LHP. Cytoprotective function of nitric oxide: Inactivation of superoxide radicals produced by human leukocytes. *Biochem Biophys Res Com*. 1991;181:1392-7.
313. Samuni A, Winkelsberg D, Pinson A, Hahn SM, Mitchell JB, Russo A. Nitroxide stable radicals protect beating cardiomyocytes against oxidative damage. *J Clin Invest*. 1991;87:1526-30.
314. Kanner J, Harel S, Granit R. Nitric oxide, an inhibitor of lipid oxidation by lipoxygenase, cyclooxygenase and hemoglobin. *Lipids*. 1992;27:46-9.
315. Nakanishi K, Zhao Z-Q, Vinten-Johansen J, Hudspeth DA, McGee DS, Hammon Jr JW. Blood cardioplegia enhanced with the nitric oxide donor SPM-5185 counteracts postischemic endothelial and ventricular dysfunction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;109:1146-54.
316. Siegfried MR, Erhardt J, Rider T, Ma X-L, Lefer AM. Cardioprotection and attenuation of endothelial dysfunction by organic nitric oxide donors in myocardial ischemia-reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260:668-75.
317. Vinten-Johansen J, Zhao Z-Q, Sato H. Reduction in surgical ischemic-reperfusion injury with adenosine and nitric oxide therapy. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60:852-7.
318. Wiedermann CJ, Sitte B, Zilian U, Reinisch N, Beimpold H, Finkenstedt G, et al. Inhibition of superoxide anion release from circulating neutrophils by L-arginine in man. *Clin Investig*. 1993;71:985-9.
319. Hiramatsu T, Forbess JM, Miura T, Nomura F, Mayer Jr JE. Additive effects of L-arginine infusion and leukocyte depletion on recovery after hypothermic ischemia in neonatal lamb hearts. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;110:172-9.
320. Baccaro C, Bennardini F, Dini G, Franconi F, Giotti A, Matucci R, et al. Cardiac hypoxia and subsequent reoxygenation: sensitivity to L-arginine methylester. *Br J Pharmac*. 1986;87:649-56.
321. Matheis G, Sherman MP, Buckberg GD, Haybron DM, Young HH, Ignarro LJ. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in myocardial reoxygenation injury. *The American journal of physiology*. 1992;262 (Heart Circ. Physiol. 31):H616-H20.
322. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:1620-4.
323. Hogg N, Darley-Usmar VM, Wilson MT, Moncada S. Production of hydroxyl radicals from the simultaneous generation of superoxide and nitric oxide. *Biochem J*. 1992;281:419-24.
324. Patel VC, Yellon DM, Singh KJ, Neild GH, Woolfson RG. Inhibition of nitric oxide limits infarct size in the in situ rabbit heart. *Biochem Biophys Res Comm*. 1993;194:234-8.
325. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys*. 1991;288:481-7.

326. Reif DW, Simmon RD. Nitric oxide mediates iron release from ferritin. *Arch Biochem Biophys.* 1990;283:537-41.
327. Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD. Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem.* 1985;260:3275-80.
328. Thomas CE, Aust SD. Reductive release of iron from ferritin by cation free radicals of paraquat and other bipyridyls. *J Biol Chem.* 1986;261:13064-70.
329. Rubbo H, Radi R, Trujillo M, Telleri R, Kalyanaraman B, Barnes S, et al. Nitric oxide regulation of superoxide and peroxynitrite-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem.* 1994;269:26066-75.
330. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiological reviews.* 1983;63:13-22.
331. Helmer GA, McKirnan D, Shabetai R, Boss GR, Ross J, Hammond HK. Regional deficits of myocardial blood flow and function in left ventricular pacing-induced heart failure. *Circulation.* 1996;94:2260-7.
332. Kawata T, Kitamura S, Kawachi K, Morita R, Yoshida Y, Hasegawa J. Systolic and diastolic function after patch reconstruction of left ventricular aneurysms. *The Annals of thoracic surgery.* 1995;59:403-7.
333. Baretta R, Mizuno A, Buckberg GD, Child JS. Batista procedure: elliptical modeling against spherical distention. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Jan;17(1):52-7.
334. Zhang J, McDonald KM. Bioenergetic consequences of left ventricular remodeling. *Circulation.* 1995;92:1011-9.
335. Dor V. Left ventricular aneurysms: the endoventricular circular patch plasty. *Sem Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;9(2):123-30.
336. Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1985;89:321-31.
337. Cooley D. Ventricular Endoaneurysmorrhaphy: a simplified repair for extensive postinfarction aneurysm. *Journal of cardiac surgery.* 1989;4(3):200-5.
338. Sakamoto Y, Mizuno A, Buckberg GD, Baretta R, Child JS, Fonarow G. Restoring the remodeled enlarged left ventricle: experimental benefits of in vivo porcine cardioreduction in the beating open heart. *Journal of cardiac surgery.* 1998 Nov-Dec;13(6):429-39.
339. Athanasuleas CL, Stanley Jr AWH, Buckberg GD. Restoration of contractile function in the enlarged left ventricle by exclusion of remodeled akinetic anterior segment: Surgical strategy, myocardial protection, and angiographic results. *Journal of cardiac surgery.* 1998;13:418-28.
340. Jynge P. Protection of the ischemic myocardium: Cold chemical cardioplegia, coronary infusates and the importance of cellular calcium control. *Thorac Cardiovasc Surgeon.* 1980;28:310-21.
341. Tani M. Mechanisms of Ca<sup>2+</sup> overload in reperfused ischemic myocardium. *Ann Rev Physiol.* 1990;52:543-59.
342. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol.* 1973;5:395-407.
343. Matheis G, Tixier DB, Buckberg GD, Ihnken K, Morita K, Sherman MP, et al. Cardiopulmonary dysfunction produced by reoxygenation of immature hypoxemic animals supported by cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1993;105:513-9.
344. Borgers M. The role of calcium in the toxicity of the myocardium. *Histochem J.* 1981;13:839-48.
345. Kofsky E, Julia P, Buckberg GD, Young H, Tixier D. Studies of myocardial protection in the immature heart. V. Safety of prolonged aortic clamping with hypocalcemic glutamate/aspartate blood cardioplegia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1991;101:33-43.

346. Tani M, Neely JR. Mechanisms of reduced reperfusion injury by low  $Ca^{2+}$  and/or high  $K^+$ . *The American journal of physiology*. 1990;258(Heart Circ. Physiol.27):H1025-H31.
347. Li R-K, Mickle DAG, Weisel RD, Tumiati LC, Jackowski G, Wu T-W, et al. Effect of oxygen tension on the anti-oxidant enzyme activities of tetralogy of Fallot ventricular myocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1989;21:567-75.
348. Yamamoto F, Manning AS, Braimbridge MV, Hearse DJ. Cardioplegia and slow calcium-channel blockers. Studies with verapamil. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983;86:252-61.
349. Flameng W, Borgers M, Van der Vusse GJ, Demeyere R, Vandermeersch E, Thoné F, et al. Cardioprotective effects of lidoflazine in extensive aorto-coronary bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983;85:758-68.
350. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *NEJM*. 1994;330:1782-8.
351. Schreinemakers HHJ, Weder W, Miyoshi S, Harper BD, Shimokawa S, Egan TM, et al. Direct revascularization of bronchial arteries for lung transplantation: An anatomical study. *Ann Thoracic Surg*. 1990;49:44-54.
352. Patterson GA. Airway revascularisation: Is it necessary? *The Annals of thoracic surgery*. 1993;56:807-8.
353. Baretti R, Bitu-Moreno J, Beyersdorf F, Matheis G, Francischetti I, Kreitmayr B. Distribution of lung preservation solutions in parenchyma and airways: influence of atelectasis and route of delivery. *J Heart Lung Transplant*. 1995 Jan-Feb;14(1 Pt 1):80-91.
354. Buckberg GD, Allen BS, Beyersdorf F. Blood cardioplegic strategies during adult cardiac operations. In: Piper HM, Preusse CJ, editors. *Ischemia-reperfusion in cardiac surgery*. Amsterdam, New York: Kluwer academic publishers; 1993. p. 181-227.
355. Buckberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischemia. I. When is cardiac muscle damaged irreversibly? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;92:483-7.
356. Parsonnet V, Dean D, Bernstein A. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*. 1989;79(suppl. 1):I-3-I-12.
357. Higgins T, Estafanous F, Loop F, Beck G, Blum J, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score. *JAMA*. 1992;267:2344-8.
358. Hausmann H, Warnecke H, Ennker J, Topp H, Schiessler A, Hempel B, et al. Survival predictors in patients with a left ventricular ejection fraction of 10-30% receiving a coronary bypass: analysis of preoperative variables. *Cardiovascular surgery (London, England)*. 1993 Oct;1(5):558-62.
359. Nashef S, Roques F, Michel P. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.
360. Adappa MG, Jacobson LB, Hetzer R, Hill JD, Kamm B, Kerth WJ. Cold hyperkalemic cardiac arrest versus intermittent aortic cross-clamping and topical hypothermia for coronary bypass surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1978 Feb;75(2):171-8.
361. Warnecke H, Hetzer R, Franz P, Borst HG. Standardized comparison of cardioplegic methods in the isolated paracorporeal dog heart. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1980 Oct;28(5):322-8.
362. Zubiato P, Kay JH, Mendez AM. Myocardial revascularization for the patient with drastic impairment of function of the left ventricle. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1977;73:84-6.
363. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2006 Dec 7;355(23):2395-407.
364. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2007 Oct 18;357(16):1631-8.

365. Hochberg M, Parsonnet V, Gielchinsky I, Hussain S, Fisch D, Norman J. Timing of coronary revascularization after acute myocardial infarction. Early and late results in patients revascularized within seven weeks. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;88:914-21.
366. Hetzer R, Warnecke H, Wittrock H, Engel HJ, Borst HG. Extracoronary collateral myocardial blood flow during cardioplegic arrest. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1980 Jun;28(3):191-6.
367. Hetzer R, Loebe M. [The role of surgery in the treatment of acute myocardial infarct]. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1988;77 Suppl 4:52-61.

## Danksagungen

Herrn Professor Roland Hetzer bin ich zu Dank verpflichtet für die Möglichkeit am Deutschen Herzzentrum Berlin und vor allem an seiner Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie klinisch-operativ wie auch wissenschaftlich zu arbeiten. Ihm verdanke ich den Rahmen zum klinischen Vergleich zweier cardioplegischer Konzepte sowie die Initiierung und praktische Unterstützung für die Umsetzung der Studie im klinischen Geschehen. Begleitet haben mich sein klinisches Primat der Patientenversorgung, sein vorbehaltloses Denken, sein stets wacher Geist und ein forsch-kompromißloser Forscherdrang.

Herrn Professor Gerald D. Buckberg gilt mein Dank für zwei lehrreiche und schöne Jahre in seinem herzchirurgischen Laboratorium an der University of California in Los Angeles (UCLA). Seinem wissenschaftsphilosophischen Denken „The results ask the questions“ erschlossen sich neue Erkenntnisse und immer wieder neue Fragestellungen.

Herrn Professor Friedhelm Beyersdorf danke ich für die Eröffnung des interessanten Themas und der frühen Lehre „nicht locker zu lassen“, als bis das Ziel erreicht sei.

Herrn Professor Peter Satter mein Dankesruf in die Steiermark für Start und Förderung meiner ersten Schritte in der Herzchirurgie sowie Bahnung der folgenden. Sein Patronat war stets von Humor und Geist geprägt. Ein wahrer Steirer!

Ein herzliches „Vergelts Gott“ den herzchirurgischen und kardiotechnischen Kollegen des Deutschen Herzzentrums Berlin, die sich in der Kernzeit der Studiendurchführung und Datenakquisition der Randomisierung der cardioplegischen Konzepte beugten, und trotz der Herausforderung einer Notfall-Operation den Erfordernissen der jeweiligen Cardioplegie und Maschinenausrüstung in preußischer Akribie nachkamen. Herrn Dipl.-Med.Päd.Frank Merkle, Leiter der Akademie für Kardiotechnik, und Wolfgang Böttcher herzlichen Dank für aufrührende Gespräche über Plegie und Protektion in anstiftendem akademischem Unternehmergeist.

Herrn Professor Hermann Kuppe und den Kollegen der Anaesthesie des Deutschen Herzzentrums Berlin ein bayrisch-herzliches „Vergelts Euch“ für die rasche Vorbereitung der Notfallpatienten und die Einflechtung der Diagnostik in die Cardioanaesthesie.

Herrn Professor Eckart Fleck und allen Kollegen der Kardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin ein nunmehr drittes aber nicht minder bayrisch-herzliches „Dank und Vergelts Euch“ für die kardiologische Diagnostik während der Versorgung der Notfallpatienten und den „revaskulierenden“ Geist.

Herrn PD Doktor Michael Dandel und PD Doktor Henryk Siniawski Danke für die perioperativen Echocardiographien und die im Notfallgeschehen oftmals zuvorkommende Diagnostik mit weitreichendem Echo.

Geteilte Freude über die gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse, Anerkennung und Dank für die Leistungen der Dissertationen oder Diplomarbeiten vollendet oder in Arbeit: Dr.med.Barbara Kreitmayr, Dr.med.Nicola Pannek, Dr.med.Masoumeh Amiri, Dr.med. dent.Jürgen Brandt, Dr.med.Birgit Debus, Dr.med.Matthias Hafermalz, Zahnarzt Carsten Becker, Cand.med.Ruben Evertz, Cand.med.Anne Lorang, Dipl.cur.Franziska Klepka.

Frau Astrid Benhennour danke ich für die bibliothekarische Unterstützung und ihre wertvollen literarischen Hinweise bis hin zur „Wissenschafts poesie“. Frau Anne Gale danke ich für ihre redaktionelle Unterstützung bei der Verfassung englischsprachiger Publikationen und ihre Hilfe eines „never got lost in translation“.

Frau Gudrun Peters danke ich für die organisatorische Projektierung des Administrativen in universitär-akademischer Verflechtung sowie ein immer offenes Ohr für „habilitatorische Dringlichkeiten“ im Sekretariatsgeschehen. Frau Ulrike Richert, Herrn Dr. Norbert Franz, Herrn Dipl.-Ing.Thomas Höhn, Frau Barbara Barth und Frau Diana Kendall Dank und ein „Berliner Vergelts Euch“ für Unterstützung in Logistik reisender Publizistik zu wissenschaftlichen Foren und operativer Dienstplanregelung Wissenschaft leben zu lassen.

Herrn Arno Stein und seiner Buchbinderei freundschaftlichen Dank für das Einschlagen der habilitatorischen Drucke zum wissenschaftlichen Nachschlag. Auf „Petros“ ist zu binden und zu bauen!

Meiner Familie mein inniger Dank für alle Unterstützung und Langmut in der habilitatorischen Schaffensphase. Meiner Frau, Dr.med.Bärbel, ein besonderes Dankeschön für die anregenden Diskussionen zum Thema während der Frankfurter, Californischen und Berliner Zeit. Meinen Töchtern, Carla-Marie und Magdalena California, Dank für temporär-toleriertes väterliches temporär-nicht-ansprechbar-Sein, anhaltendes Verständnis für das zeitweilige wissenschaftliche Abtauchen und Eure stets anregenden Fragen nach einem allumspannenden „Warum“.

Meinen Eltern, Dipl.Ing.Arno und Gudula Baretta, mein Dankeschön für Ihre Mitgift „des Staunens und Fragens an die Welt“, sowie die Grundfrage der Philosophie: „Warum ist überhaupt etwas und nicht vielmehr nichts?“

Allen guten Geistern schließlich, die, namentlich bisher genannt oder nicht, begeistert, begeisternd und beseelt zum Gelingen der Arbeit beitragen, mein herzliches Dankeschön!

# ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 23. Mai 2010

Dr.med.Rufus Baretti