

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss von Levosimendan auf den intensivmedizinischen Verlauf und das
180-Tage-Überleben bei Patienten mit mechanischen
Herzunterstützungsverfahren bei schwerem Postkardiotomieherzversagen**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dominik Jasulaitis
aus Langenfeld

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Braun
2. Priv.-Doz. Dr. med. H. Kern
3. Prof. Dr. med. U. Schirmer

Datum der Promotion: 22. März 2013

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses veröffentlicht:

l) Originalarbeit:

Braun, J. P., Jasulaitis, D., Moshirzadeh, M., Doepfmer, U. R., Kastrup, M., von Heymann, C., Dohmen, P. M., Konertz, W., Spies, C. : Levosimendan may improve survival in patients requiring mechanical assist devices for post-cardiotomy heart failure. Crit Care 2006, 10 (1): R17

1. Abkürzungen	7
2. Einleitung	8
2.1. Kardiopulmonaler Bypass und extrakorporale Zirkulation als Voraussetzung für Operationen am stehenden Herzen	9
2.2. Folgen der extrakorporalen Zirkulation und des Herzstillstandes	10
2.2.1. Ischämie	10
2.2.2. Reperfusion	10
2.2.3. „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS)	12
2.3. Myokardprotektion während der extrakorporalen Zirkulation	12
2.3.1. Entlastung des Myokards	13
2.3.2. Induktion des Herzstillstandes durch kardioplegische Lösungen	14
2.3.3. Hypothermie	14
2.3.4. Supportive Maßnahmen zur Myokardprotektion	16
2.4. Komplikationen kardiochirurgischer Eingriffe	17
2.5. Das Postkardiotomieherzversagen	19
2.5.1. Verschiedene Aspekte der Myokardschädigung.....	20
2.5.2. Das „stunning“ als Hauptursache des Postkardiotomieherzversagens	21
2.5.3. Pathogenese des „stunning“	22
2.5.4. Nachweis von „stunning“ beim Menschen	24
2.6. Stufenschema zur Therapie des Postkardiotomieherzversagens	25
2.6.1. Positiv inotrope Substanzen.....	25
2.6.2. Die intraaortale Ballonpumpe.....	27
2.7. „Ventricular Assist Devices“	28
2.7.1. Einteilung der ventrikulären mechanischen Herzunterstützungssysteme	29
2.7.2. Entwöhnung vom „Ventricular Assist Devices“	30
2.7.3. Komplikationen der Therapie mit Herzunterstützungssystemen	31
2.7.5. Überleben der Therapie mit „ventricular assist devices“ bei Postkardiotomieherzversagen	32
2.8. Levosimendan- ein Kalziumsensitizer zur additiven Therapie beim Postkardiotomieherzversagen	33
2.8.1. Die positiv inotrope Wirkung von Levosimendan	33
2.8.2. Kardioprotektive Effekte von Levosimendan.....	37
2.8.3. Tierexperimentelle Studien über die Wirkung von Levosimendan.....	38
2.8.4. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Levosimendan	39
2.8.5. Klinische Studien über Wirkungen von Levosimendan.....	40
3. Zielsetzung	43

4. Patienten und Methoden	45
4.1. Patienten	45
4.3. Herz-Lungen-Maschine	48
4.4. Anästhesiologisches Management	49
4.5. Therapie des Postkardiotomieherzversagens	49
4.6. Intensivmedizinisches Management	50
4.7. Statistische Methoden	51
5. Ergebnisse	52
5.1. Demographische Daten	52
5.2. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	52
5.3. Chirurgische Charakteristika	54
5.3.1. Art des Eingriffs	54
5.3.2. Therapie mit einer intraaortalen Ballonpumpe	54
5.3.3. Art des mechanischen Herzunterstützungssystems	56
5.3.4. Dauer der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem	56
5.4. Überleben	56
5.4.1. Überleben des mechanischen Herzunterstützungssystems	56
5.4.2. Überleben der Therapie auf der Intensivstation	57
5.4.3. Überleben der Klinik	57
5.4.4. 180-Tage-Überleben	58
5.5. Hämodynamische Parameter	60
5.5.1. Maximaldosierungen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin	60
5.5.2. Mittlere Dosierungen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin	62
5.6. Therapie mit Nierenersatzverfahren	64
5.7. Laktatkonzentrationen	66
5.8. Beatmungsdauer	68
6. Diskussion	69
6.1. Das 180-Tage-Überleben und Krankenhausletalität	69
6.2. Adrenalinbedarf	71
6.3. Noradrenalinbedarf	72
6.4. Inzidenz und Dauer der Nierenersatzpflichtigkeit	73
6.5. Laktatwerte vor und nach Explantation des „ventricular assist device“	75
6.6. Methodenkritik	76
6.7. Perspektiven	77
7. Zusammenfassung	79
8. Literaturverzeichnis	82

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>6</u>
9. Lebenslauf.....	91
10. Danksagung.....	91
11. Erklärung an Eides Statt	94

1. Abkürzungen

ATP	Adenosintri-phosphat
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
BIVAD	Biventricular Assist Device
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
RVAD	Right Ventricular Assist Device
SIRS	Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom
VAD	Ventricular Assist Device

2. Einleitung

Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, insbesondere die koronare Herzerkrankung, stellen in der heutigen Zeit die häufigste Todesursache dar [1]. Neben konventionellen medikamentösen und Katheter-assoziierten Verfahren stellen vor allem die kardiochirurgischen Operationen bedeutende Therapieoptionen dar. Von 1978 bis 2005 ist ein enormer Leistungszuwachs in der Kardiochirurgie in Deutschland zu verzeichnen. So stieg die Zahl der Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine in der Bundesrepublik Deutschland in diesem Zeitraum von 8365 auf 91967 Operationen/Jahr an. Auf die Koronarchirurgie entfielen 67336 Operationen, davon 5313 ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Es wurden 19203 Eingriffe an Herzklappen durchgeführt und 5634 Korrekturingriffe bei angeborenen Herzfehlern. Von letzteren wurden 1580 ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine vollzogen [2].

Neben den deutlich angestiegenen Leistungen ist in den vergangenen Jahren eine deutliche Leistungsverlagerung in immer höhere Altersgruppen zu verzeichnen. So hat sich die Zahl der Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (pro 100.000 Einwohner) in der Gruppe der 60- bis 70-Jährigen von 175 (im Jahre 1990) auf 319 (im Jahre 2003), in der Gruppe der 70- bis 80-Jährigen von 95 auf 489 und in der Gruppe der über 80-Jährigen von 13 auf 177 erhöht [3]. 36 Prozent der im Jahre 2005 operierten Patienten sind älter als 70 Jahre. Der Anteil der 80-Jährigen beträgt 6 Prozent.

Höheres Lebensalter (> 70 Jahre) ist mit einer höheren Mortalität assoziiert. Kennedy et al. fanden eine Mortalität von 7,9 Prozent in der Gruppe der über 70-Jährigen bei koronarchirurgischen Eingriffen [4], während die Gesamt-Mortalität bei herzchirurgischen Eingriffen circa 2,2 bis 2,9 Prozent beträgt [5, 6]. Neuere Untersuchungen bestätigen ein Alter über 70 Jahren als unabhängigen Prädiktor einer erhöhten perioperativen Mortalität [7-9].

Sowohl der Anteil von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, als auch die Zahl der Re- und Notfalleingriffe ist deutlich gestiegen. Diese Faktoren gelten ebenso wie ein erhöhtes Lebensalter als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität.

Tremblay et al. beschrieben eine um das Zwölfwache erhöhte Mortalität für Patienten mit zwei oder mehr der genannten Risikofaktoren [10].

2.1. Kardiopulmonaler Bypass und extrakorporale Zirkulation als Voraussetzung für Operationen am stehenden Herzen

Am 6. Mai 1953 führte Gibbon erstmals eine Operation eines Vorhofseptumdefektes mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durch. 1955 setzte Lillelei erstmals einen Oxygenator während einer extrakorporalen Zirkulation ein. Die moderne Ära der Herzchirurgie hatte damit begonnen. Damit bestand die Möglichkeit, Operationen am stillgelegten und offenen Herzen durchzuführen. Operationen am geschlossenen Herzen wie koronarchirurgische Eingriffe, Eingriffe am Perikard oder an intrathorakalen Gefäßen können unter optimalen Bedingungen erfolgen. Essenzieller ist die EKZ jedoch für Operationen am offenen Herzen. So ist es möglich, Herzhöhlen zu eröffnen und Eingriffe an Herzklappen durchzuführen.

Eine der wichtigsten physiologischen Veränderungen während der EKZ ist der Verlust des pulsatilen Flusses. Der pulsatile Fluss verbessert im Vergleich zum nichtpulsatilen Fluss die Mikrozirkulation, den Lymphabfluss und die Gewebepfusion in Gehirn, Herz und Nieren. Außerdem vermindert der pulsatile Fluss die neuroendokrinen Reaktionen im Vergleich zum nichtpulsatilen Fluss. Es existieren verschiedene Methoden, pulsatilen Fluss während des kardiopulmonalen Bypasses zu erzeugen. Bei partiellem Bypass kann die venöse Drainage vermindert werden, sodass die Vorlast des Herzens ansteigt und ein Auswurf erfolgen kann. Dies setzt jedoch voraus, dass auf die Aortenklemme verzichtet wird. Diese Möglichkeit eignet sich nur für koronarchirurgische Operationen am schlagenden Herzen. Die Insertion einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) und die Verwendung von Rollerpumpen können zur Erzeugung eines pulsatilen Flusses verwendet werden. Diese Verfahren sind jedoch teuer und erfordern einen technischen Mehraufwand, sodass sie sich bei fehlendem Nachweis eines eindeutigen klinischen Benefits bisher nicht durchgesetzt haben [11].

2.2. Folgen der extrakorporalen Zirkulation und des Herzstillstandes

2.2.1. Ischämie

Operationen im Herzstillstand sind mit eingreifenden Veränderungen der Koronardurchblutung verbunden. Nach Abklemmen der Aorta sistiert die koronare Perfusion. Das Herz unterliegt einer globalen Ischämie. Als primäre Folge der myokardialen Ischämie kann das Herz auf Grund des Sauerstoffmangels den Energiebedarf nur noch über die anaerobe Glykolyse decken, wobei nur 2 mol ATP aus 1 mol Glukose gewonnen werden. Bei der aeroben Glykolyse sind es 36 mol ATP. Bei rascher Erschöpfung der Energiereserven kommt es zur Akkumulation saurer Stoffwechselprodukte, vor allem von Laktat, und damit zu einer zellulären Azidose, die wiederum die anaerobe Glykolyse zum Erliegen bringt.

Als erste Folge verringert der Mangel an ATP die myokardiale Kontraktilität. Schon nach wenigen Minuten kommt es dann zu einer schweren Beeinträchtigung der zellulären Integrität. Aufgrund des ATP-Mangels fällt die Natrium-Kalium-ATPase aus. Somit kann Natrium nicht mehr auf normalem Wege aus der Zelle transportiert werden. Zusätzlich wird auf Grund der zellulären Azidose der Natrium-Protonen-Austauscher, der Protonen im Austausch gegen Natrium aus der Zelle fördert, aktiviert. Es kommt zu einem intrazellulären Natriumkonzentrationsanstieg. Das intrazelluläre Natrium wird letztlich über einen Natrium-Kalzium-Austauscher aus der Zelle befördert. Folge davon ist ein intrazellulärer Kalziumanstieg, der zu Kalziumablagerungen in den Mitochondrien führt, wodurch eine irreversible Schädigung der Myokardzelle eingeleitet wird. Als letzte Konsequenz der Übersäuerung kommt es bei länger bestehender Ischämie zur Zerstörung der Lysosomenmembran und zur Freisetzung hydrolysierender Enzyme. Diese zerstören wiederum zelluläre Strukturproteine und die Autolyse setzt ein [12].

2.2.2. Reperfusion

Während der intermittierenden Gabe der kardioplegischen Lösung unterliegt das Herz einem ständigen Wechsel von Ischämie und Reperfusion. Sind die kardiochirurgischen Korrekturmaßnahmen beendet, wird durch Öffnen der Aortenklemme die Koronarperfusion wieder freigegeben. Entgegen früherer Auffassungen, wonach durch

die Reperfusion lediglich die Läsionen demaskiert werden, die bereits während der Ischämie entstanden sind, gilt es heute als gesichert, dass die Reperfusion als solche selbst für Schäden am Myokard verantwortlich ist. Dabei spielen vor allem freie Radikale, Leukozyten und das Endothel eine maßgebliche Rolle [13].

Freie Radikale

Freie Radikale sind hochreaktive Moleküle, deren zytotoxischer Effekt durch Lipidperoxidation von Zellmembranen sowie die Denaturierung von Eiweißen und Nukleinsäuren zu Stande kommt. Durch Zerstörung des Sarkolemms sind freie Radikale in der Lage, die kalziumabhängige ATPase und somit die myokardiale Kontraktilität zu beeinträchtigen. Freie Radikale werden sowohl von Myokard- und Endothelzellen, als auch von aktivierten neutrophilen Granulozyten, die sich während der Reperfusion in ischämisch geschädigten Geweben ansammeln, produziert. Unter physiologischen Bedingungen kann die Bildung freier Radikale durch die antioxidative Kapazität begrenzt werden. Im Falle einer vorausgegangenen Ischämie und Reperfusion ist diese Kapazität hochgradig eingeschränkt [13].

Leukozyten

Leukozyten haben eine große Bedeutung für die Ausbildung des Reperfusionsschadens. Leukozyten im ischämischen Gewebe produzieren Mediatoren, die eine proinflammatorische Kaskade aktivieren können. Die Aktivierung neutrophiler Granulozyten geht mit Bildung von Superoxidanionen, Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikalen einher. Außerdem bewirkt die in den Neutrophilen vorhandene Myeloperoxidase die Reaktion von Wasserstoffperoxid zu hypochloriger Säure, welche wiederum toxische Chloramine bildet. Diese Chloramine verteilen sich in biologischen Membranen und zerstören diese durch Lipidperoxidation [12].

Endothel

Die Bedeutung eines intakten Endothels für die Myokardfunktion wurde lange Zeit unterschätzt. Dabei hat die endotheliale Dysfunktion einen entscheidenden Anteil am Ischämie- und Reperfusionsschaden. Intakte Endothelzellen produzieren verschiedene Verbindungen, wie z.B. Adenosin und Stickstoffmonoxid, die zur Aufrechterhaltung der

Mikrozirkulation unerlässlich sind. Während der Ischämie ist die Produktion dieser Substanzen deutlich vermindert [12].

2.2.3. „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS)

Kardiochirurgische Eingriffe können ein SIRS triggern. Mögliche Ursachen sind der Kontakt der zellulären Blutbestandteile mit den artifiziellen Oberflächen der EKZ, der Ischämie-Reperfusionsschaden, eine Endotoxämie und das operative Trauma. Das SIRS trägt zur Entwicklung postoperativer Komplikationen inklusive myokardialer, renaler, respiratorischer und neurologischer Dysfunktion, Blutungen und Multiorganversagen bei. Die Aktivierung des Komplementsystems ist bedingt durch Exposition des Blutes an Fremdoberflächen der extrakorporalen Zirkulation [13]. Weiterhin werden Zytokine als interzelluläre Botenstoffe von Leukozyten, Endothelzellen und Thrombozyten im Rahmen der EKZ produziert. Dabei sind erhöhte proinflammatorische Zytokinlevel mit schlechterem Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert. TNF alpha und IL-1 beta vermindern die myokardiale Pumpfunktion. TNF alpha erhöht die Gefäßpermeabilität und führt so zu einer Erhöhung des Lungenwassers und zu einer eingeschränkten Oxygenierung. TNF alpha induziert außerdem eine Fibrinablagerung in den Glomeruli und führt zu renaler Dysfunktion [13]. Endotoxine gram-negativer Bakterien, sogenannte Lipopolysaccharide, binden an Lipopolysaccharid-bindendes Protein und dann als Komplex an den Monozytenrezeptor CD14. Auf diesem Wege führen Endotoxine zur Freisetzung der Zytokine TNF alpha, IL-1 beta und IL-6 und somit zu oben genannten Wirkungen [13].

2.3. Myokardprotektion während der extrakorporalen Zirkulation

Nach Klemmen der Aorta werden die Koronargefäße und somit das Myokard nicht perfundiert. Das Myokard unterliegt einer globalen Ischämie. Nach Aufklemmen der Aorta nach vollzogenen chirurgischen Korrekturmaßnahmen wird die Koronarperfusion wieder frei gegeben. Somit kommt es während herzchirurgischer Operationen unter Einsatz der EKZ zu einer Ischämie-Reperfusion-Sequenz, die mit oben erläuterten Prozessen und Schädigungen des Myokards einhergeht. Diese Schädigungen werden als Ischämie-Reperfusionsschaden bezeichnet. Dabei ist zu beachten, dass die

intermittierenden Gaben der kardioplegischen Lösung im Falle einer Blutkardioplegie ebenso zusätzliche kurze Ischämie-Reperfusionen-Sequenzen darstellen [12].

Um das Myokard vor einem Ischämie-Reperfusionen-Schaden weitestgehend zu schützen und postoperativ eine suffiziente myokardiale Pumpfunktion zu gewährleisten, müssen mehrere Maßnahmen ergriffen werden. Die Gesamtheit dieser Maßnahmen nennt man Myokardprotektion.

Die Myokardprotektion basiert auf zwei grundlegenden Prinzipien. Dies sind die vollständige Entlastung des Herzmuskels mittels EKZ und die Verwendung von kardioplegischen Lösungen und damit die Induktion des Herzstillstandes. Dadurch wird der Energie- und Sauerstoffbedarf auf ein Minimum gesenkt und das Verhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot verbessert. Der Sauerstoffverbrauch eines normal schlagenden Herzens beträgt 8 Milliliter pro 100 Gramm Myokard. Dieser Verbrauch wird durch vollständige Entlastung durch die EKZ auf 5,6 und durch die Induktion des Herzstillstandes auf 1,1 Milliliter pro 100 Gramm Myokard gesenkt. Zusätzliche Kühlung senkt den Sauerstoffbedarf auf 0,3 Milliliter pro 100 Gramm Myokard [11].

2.3.1. Entlastung des Myokards

Die Entlastung des Myokards wird durch venöse Drainage erreicht. Dazu wird eine Kanüle über den rechten Vorhof in die Vena cava inferior eingeführt. Ein Teil des Blutes, vor allem aus der oberen Hohlvene, kann an dieser Kanüle vorbei über den pulmonalen Kreislauf zum linken Ventrikel fließen. Man spricht vom partiellen kardiopulmonalen Bypass. Der Anteil des Blutes, der zum linken Ventrikel fließt, wird über die Ventrikeldrainage abgesaugt.

Beim totalen kardiopulmonalen Bypass werden sowohl obere als auch untere Hohlvene kanüliert. Somit wird erreicht, dass der größte Teil des venösen Blutes in die HLM drainiert wird. Auch hier wird der minimale Anteil des an den Kanülen vorbei fließenden Blutes über die Ventrikeldrainage abgesaugt.

2.3.2. Induktion des Herzstillstandes durch kardioplegische Lösungen

Melrose et al. berichteten bereits 1955 über die Anwendung kardioplegischer Lösungen [14]. Ein Meilenstein für die Herzchirurgie war die Entwicklung der HTK-Lösung (Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat) durch Brettschneider [12].

Der Herzstillstand wird durch den hohen Kaliumgehalt der Lösungen induziert. Der Kalziumanteil ist niedrig, um Kalziumablagerungen in den Mitochondrien während Ischämie und Reperfusion zu vermindern. Zum Teil sind die Lösungen mit Substraten wie Glutamat und Aspartat angereichert. Beide Aminosäuren können als Substrate im Zitratzyklus zur Energiegewinnung verstoffwechselt werden.

Man unterscheidet kristalloide Kardioplegie und Blutkardioplegie. Bei der Blutkardioplegie wird die kristalloide Lösung mit sauerstoffangereichertem Blut gemischt. Mit diesem oxygenierten Blut wird dem Myokard Sauerstoff zugeführt, der einen geringen aeroben Stoffwechsel erlaubt. Außerdem enthält die Blutkardioplegie natürliche Radikalfänger und Antioxydanzien [12].

Die kardioplegischen Lösungen werden entweder kontinuierlich oder intermittierend appliziert. Da bei kontinuierlicher Applikation der kardioplegischen Lösung keine ausreichende Blutleere des Operationsfeldes erreicht werden konnte, empfiehlt sich die intermittierende Gabe von Blutkardioplegie. Außerdem kann die Kardioplegielösung als kalte oder warme Kardioplegie erfolgen. Calafiore et al. fanden eine niedrigere Letalität bei Verwendung warmer, statt kalter Blutkardioplegie [15].

2.3.3. Hypothermie

Kühlung des Myokards ist sinnvoll, da der myokardiale Sauerstoffverbrauch um 50 Prozent je 10°C Temperaturverminderung reduziert wird. Bigelow berichtete bereits 1950 über den gezielten Einsatz der Hypothermie zur Verlängerung der Ischämiedauer bei herzchirurgischen Eingriffen [16]. Die suffizienteste Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs liegt bei 25 °C. Bei niedrigeren Temperaturen überwiegen die Nachteile der Hypothermie, wie Veränderung transmembranaler Gradienten und myokardiale Ödembildung [17].

Eine randomisierte Studie mit 1732 Patienten mit koronarchirurgischen Eingriffen konnte keine Unterschiede bezüglich der Mortalität, perioperativem Infarkt und Apoplex zwischen normothermischer und milder hypothermischer extrakorporaler Zirkulation nachweisen [18]. Eine bessere myokardiale Pumpfunktion zeigte sich nach normothermer Zirkulation. Das Auftreten von Vorhofflimmern ist bei hypothermer Zirkulation häufiger [13].

2.3.4. Supportive Maßnahmen zur Myokardprotektion

Glukokortikoide, Aprotinin und Heparin

Die Gabe von Glukokortikoiden führt zu signifikant verringerten Spiegeln proinflammatorischer Zytokine und hat somit antiinflammatorische Wirkung. Der Proteaseninhibitor Aprotinin hat neben seinem positiven Einfluss auf die Blutgerinnung auch antiinflammatorische Eigenschaften. Aprotinin reduziert die Freisetzung von TNF alpha. Für Heparin konnte eine Verminderung der Genexpression proinflammatorischer Zytokine nachgewiesen werden. Glukokortikoide, Aprotinin und Heparin werden deshalb standardmäßig bei Operationen mit EKZ appliziert [13].

Nachdem Shaw und Schneeweiss eine erhöhte Mortalität bei kardiochirurgischen Patienten, die Aprotinin erhielten, nachweisen konnten, wurde Aprotinin durch Tranexamsäure ersetzt [19, 20]. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung wurde jedoch noch Aprotinin verwendet (siehe Abschnitt Material und Methoden).

Leukozytenfilter

Die Aktivierung von Leukozyten hat einen wesentlichen Anteil am Reperfusionsschaden. Granulozyten sind die Hauptquelle für freie Radikale. Deshalb werden Leukozytenfilter im Rahmen der Blutkardioplegie eingesetzt, um die Zahl der Leukozyten im Kapillarbett auf ein Minimum zu reduzieren [12].

Ischämische Präkonditionierung

Eine oder mehrere kurze ischämische Episoden, die keinen irreversiblen Myokardschaden verursachen, erhöhen die Resistenz gegenüber einer nachfolgenden, länger dauernden Ischämie. Man nennt diesen Sachverhalt ischämische Präkonditionierung. Die ischämische Präkonditionierung verringert die Infarktgröße und das Ausmaß von Arrhythmien während Ischämie und Reperfusion, nicht aber das „stunning“ [21]. Der Effekt wird über die Aktivierung ATP-abhängiger Kaliumkanäle und der daraus resultierenden koronaren Vasodilatation vermittelt. Für volatile Anästhetika konnte ein kardioprotektiver Effekt durch ischämische Präkonditionierung nachgewiesen

werden, sodass diese zur Aufrechterhaltung der Narkose während kardiochirurgischer Eingriffe zum Einsatz kommen [22].

Diese hier erläuterten Maßnahmen dienen dem Schutz des Myokards vor den Schädigungen, die durch die globale Ischämie während des Herzstillstandes im Rahmen der EKZ und die sich anschließende Reperfusionsphase hervorgerufen werden.

2.4. Komplikationen kardiochirurgischer Eingriffe

Postoperativer Myokardinfarkt

Mangano et al. zeigten in einer Placebo-kontrollierten Multicenterstudie eine Inzidenz von 3,7 Prozent für das Auftreten eines postoperativen Myokardinfarktes bei koronarchirurgischen Eingriffen. Das Auftreten eines postoperativen Myokardinfarktes erhöhte die 2-Jahresmortalität von 4,3 auf 18,0 Prozent [23].

Postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern

Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern nach einem kardiochirurgischen Eingriff kommt in 26 bis 28 Prozent vor. Es ist assoziiert mit Alter über 60 Jahre, männlichem Geschlecht, präoperativem Myokardinfarkt innerhalb von sieben Tagen, COPD, cerebrovaskulärer Insuffizienz und kombinierten Prozeduren, d.h. einzeitige Operation an Koronargefäßen und Herzklappen. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern erhöht nicht die Hospitalmortalität, jedoch sind bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern gastrointestinale, renale und infektionsbedingte Komplikationen häufiger [24, 25].

Sternuminfektion und Mediastinitis

Wundinfektionen des Sternums und des Mediastinums treten in ca. 3,6 Prozent nach herzchirurgischen Eingriffen auf. Diese Komplikationen bedingen Re-Operationen, verlängern den Klinikaufenthalt und erhöhen die Mortalität [26].

Re-Thorakotomie bei postoperativer Blutung

Postoperative Blutungen treten in ca. 3,6 Prozent kardiochirurgischer Operationen auf. Hall et al. konnten in einer retrospektiven Analyse an 2263 Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen zeigen, dass schwere, eine Re-Thorakotomie erfordernde Blutungen sowohl den Krankenhausaufenthalt, als auch die Morbidität und Mortalität signifikant erhöhen. Dabei waren 66 Prozent der Blutungen chirurgisch, die verbleibenden 34 Prozent durch Koagulopathien bedingt. Letztere waren assoziiert mit präoperativer Heparinapplikation. Re-Eingriffe, kombinierte Klappen- und koronarchirurgische Eingriffe, verlängerte Zeiten der HLM und der Aortenklemmzeit waren häufiger in der Gruppe der durch Koagulopathien bedingten Blutungen. Sowohl die Applikation inotroper Substanzen, als auch kardiale, pulmonale, renale und abdominelle Komplikationen waren häufiger in der Gruppe der Patienten mit schweren, postoperativen Blutungen [27].

Pulmonales Versagen

Canver et al. zeigten ein pulmonales Versagen mit Beatmungspflicht nach koronarchirurgischen Eingriffen in ca. 5,6 Prozent der Fälle. Postoperatives Auftreten extrakardialer Komplikationen erhöhte das Risiko, ein pulmonales Versagen zu entwickeln. Insbesondere waren sowohl Sepsis und Endokarditis, als auch gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen, Sternuminfektionen und Apoplexie mit einem erhöhten Risiko für ein pulmonales Versagen assoziiert [28].

Akutes Nierenversagen

Ein akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Operationen ist mit einer Inzidenz von bis zu 30 Prozent eine häufige Komplikation. Jedoch besteht nur in 1 bis 3 Prozent eine Dialysepflicht. Ursachen sind ein low-cardiac-output-syndrom (LCOS), renovaskuläre Thromben und Embolien, sowie die akute Tubulusnekrose und die Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nephritis. Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, erhöhte Serumkreatininwerte, eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, Notfall- und Re-Eingriffe, verlängerte Dauer des extrakorporalen Zirkulation und der Aortenklemmzeit,

Hypothermie und Sternuminfektionen. Die dialysepflichtige akute Niereninsuffizienz ist mit einer besonders hohen Mortalität von ca. 79,7 Prozent assoziiert [29].

Intraabdominelle Komplikationen

Intraabdominelle Komplikationen wie gastrointestinale Blutungen, akute Pankreatitis, akalkulöse Cholezystitis, Magen- und Duodenalulzera, Darmischämie, Divertikulitis und Leberdysfunktion kommen nach 0,3 bis 3 Prozent der kardiochirurgischen Operationen vor. Fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, Niereninsuffizienz, COPD sind Risikofaktoren für das Auftreten intraabdomineller Komplikationen. Chirurgische Prädiktoren sind Therapie mit einer intraaortalen Ballonpumpe, Re- und Kombinationseingriffe, Notfalloperationen und verlängerte Dauer des kardiopulmonalen Bypasses und der Aortenklammzeit [30, 31].

Neurologische Komplikationen

Der Apoplex als neurologische Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen tritt in 1,5 bis 5,2 Prozent der Fälle auf. Die Tendenz ist steigend, da in zunehmendem Maße ältere Patienten operiert werden und somit cerebrovaskuläre Nebenerkrankungen als Risikofaktoren häufiger werden. 42 Prozent der Schlaganfälle treten am ersten postoperativen Tag, weitere 20 Prozent am zweiten postoperativen Tag auf. Die Mortalität steigt bei Patienten mit postoperativem Apoplex auf 22,2 Prozent gegenüber 3,75 Prozent bei Patienten ohne diese Komplikation an.

Die Angaben zur Inzidenz einer postoperativen Enzephalopathie variieren zwischen 8,4 und 32 Prozent. Die Enzephalopathie tritt dabei als Delir, Verwirrtheit, Agitiertheit, Krampfanfall oder Koma in Erscheinung. Hierbei ist die Mortalität um das Dreifache gegenüber Patienten ohne Enzephalopathie erhöht [32].

2.5. Das Postkardiotomieherzversagen

Die im Fokus dieser Arbeit stehende Komplikation kardiochirurgischer Eingriffe ist das Postkardiotomieherzversagen. Dies ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation der Herzchirurgie unter Einsatz der HLM. Es ist definiert als myokardiale Dysfunktion mit konsekutivem „low-cardiac-output-syndrom“ (LCOS), welches in der

Unmöglichkeit resultiert, den Patienten erfolgreich von der extrakorporalen Zirkulation der HLM zu entwöhnen. Die Inzidenz beträgt 1-6% aller kardiochirurgischen Prozeduren [33, 34]. Faktoren, die zu myokardialer Dysfunktion prädisponieren, sind vor allem der präoperativ stattgehabte Myokardinfarkt und eine vorbestehende Herzinsuffizienz der NYHA-Klassifizierung III-IV. Weitere Prädiktoren sind eine COPD, eine präoperative Ejektionsfraktion (EF) unter 46%, sowie Alter über 65 Jahre [35, 36].

Als Ursachen des Postkardiotomieherzversagens gelten in erster Linie ein intraoperativer Myokardinfarkt, eine ineffiziente Kardioplegie und somit eine insuffiziente Myokardprotektion während der EKZ, hohe Kaliumwerte, die zu Herzrhythmusstörungen führen oder Embolisationen von Luft bzw. Debris in die Koronarien, die zu einer Ischämie führen können. Die Kombination von Herzstillstand während der EKZ im Sinne einer globalen Ischämie und der Reperfusion nach Öffnen der Aortenklemme kann vor allem bei einer Ischämiezeit bzw. Aortenklemmzeit unter HLM von länger als 90 Minuten zu einem stark ausgeprägten „stunning“ führen [37].

2.5.1. Verschiedene Aspekte der Myokardschädigung

Man unterscheidet systolisches und diastolisches Herzversagen. Das systolische Herzversagen imponiert durch eine myokardiale Kontraktionsschwäche und eine erhöhte Ventrikelwandspannung. Ist jedoch die Ventrikelfüllung durch eine verschlechterte Relaxation behindert, spricht man vom diastolischen Versagen.

Bezüglich der Dauer des Herzversagens unterscheidet man die permanente von der passageren Schädigung des Myokards. Die permanente Schädigung des Myokards tritt beim Myokardinfarkt auf. Durch eine länger bestehende Ischämie kommt es über anaeroben Stoffwechsel sowohl zur Zellazidose als auch zum ATP-Mangel und letztlich zur Zerstörung der Zellintegrität und zur Nekrose der Kardiomyozyten. Der Infarkt ist eine irreversible Schädigung des Myokards.

Die passagere bzw. reversible Schädigung des Myokards tritt bei zwei Phänomenen auf, die „hibernation“ und „stunning“ genannt werden. Beide Phänomene beschreiben Zusammenhänge zwischen Perfusion und Funktion im ischämischen und reperfundierten Myokard. Unter „hibernation“ versteht man eine aktive Anpassung des

Energieverbrauchs des Myokards durch Reduktion der Aktivität an ein vermindertes Energieangebot, die der Erhaltung der Vitalität dient. Im Kontext der koronaren Herzkrankheit wird damit eine aktive Reduktion der myokardialen kontraktile Funktion als Adaption an die Reduktion der Koronardurchblutung bezeichnet, die es dem Myokard erlaubt, seine strukturelle Integrität und Vitalität zu erhalten [38].

Im Gegensatz zur „hibernation“ kommt es beim „stunning“ zu einer längeren, über die Reperfusionphase hinaus anhaltenden myokardialen Dysfunktion. Die während der Ischämie bestehende enge Beziehung zwischen reduzierter myokardialer Durchblutung und Funktion ist während der Reperfusion aufgehoben, da einerseits die Durchblutung vollständig wiederhergestellt ist, andererseits die kontraktile Funktion eingeschränkt bleibt. Die Geschwindigkeit, mit der sich die kontraktile Funktion während der Reperfusion erholt, ist vom Schweregrad und der Dauer der Minderperfusion während der vorausgegangenen Ischämie abhängig [39].

2.5.2. Das „stunning“ als Hauptursache des Postkardiotomieherzversagens

Das „stunning“ ist der häufigste zu Grunde liegende Pathomechanismus für das Postkardiotomieherzversagen [33]. Es geht mit einer Dilatation des dysfunktionalen Myokards einher, wodurch wiederum die Wandspannung und der myokardiale Sauerstoffverbrauch erhöht und gleichzeitig die subendokardiale Perfusion vermindert wird. Dadurch kommt es zu einer zusätzlichen Ischämie im Subendokardium und einer weiteren Reduktion der Kontraktilität [40].

Das Phänomen einer postischämischen Dysfunktion wurde 1975 durch Hendrickx et al. beschrieben. Die Autoren berichteten erstmals über regionale Funktionsstörungen nach 5 minütiger koronarer Okklusion im Tierexperiment, die über 3 Stunden anhielten [41]. Die Begriffe „stunning“ und „stunned myocardium“ wurde von Braunwald et al. 1982 geprägt.

Das myokardiale „stunning“ ist definiert als postischämische Dysfunktion des Myokards, die in Abwesenheit irreversibler Schädigung, trotz Wiederherstellung normaler oder fast normaler koronarer Durchblungsverhältnisse nach Reperfusion persistiert. Essenzielle Punkte der Definition sind 1), dass es sich um eine vollständig reversible Dysfunktion

ohne Rücksicht auf deren Ausprägung und Dauer handelt und 2), dass dieser Störung kein primäres myokardiales Perfusionsdefizit zu Grunde liegt [39]. Das „stunning“ führt sowohl zu einer systolischen, als auch zu einer diastolischen Funktionsstörung [42].

2.5.3. Pathogenese des „stunning“

Der pathophysiologische Mechanismus, der zum „stunning“ führt, ist bisher nicht bis ins Detail geklärt. In der Literatur werden hauptsächlich 2 Hypothesen postuliert.

Erste Hypothese

Zum einen wird das „stunning“ auf die zellschädigenden Effekte freier Sauerstoffradikale, zum anderen auf ein vermindertes Ansprechen der kontraktile Proteine auf Kalzium und auf Kalzium-aktivierte zellschädigende Proteasen durch einen Exzess an intrazellulärem Kalzium, dem sogenannten „calcium-overload“, zurückgeführt.

Sekili et al. konnten an wachen Versuchstieren mittels spektroskopischer Methoden nachweisen, dass 1) direkt nach Reperfusion Sauerstoffradikale freigesetzt werden und dass 2) Antioxidanzien die Radikalfreisetzung und das myokardiale „stunning“ reduzieren [43].

Die Sauerstoffradikale können die kontraktile Funktion des Myokards hemmen. Angriffspunkte sind zelluläre Komponenten wie Lipide und Proteine. Radikalinduzierte Reaktionen führen nach einzelnen ischämischen Episoden sowohl zu Denaturierung der Zellproteine und Inaktivierung von Enzymen, als auch zur Oxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und somit zur Verminderung der Zellintegrität [39]. Das Sarkolemm ist ebenfalls Ziel radikalvermittelter Reaktionen. Sauerstoffradikale können die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ hemmen und über einen Natriumüberschuss die $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}\text{-Austauschpumpe}$ aktivieren, was letztlich zu dem bereits erwähnten „calcium-overload“ führt [44]. Ebenso konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, dass freie Radikale die Empfindlichkeit der Myofibrillen auf Kalzium beim „stunning“ herabsetzen [45]. Daraus ergibt sich eine starke Evidenz für die maßgebliche Rolle, die freie Sauerstoffradikale in der Pathogenese des myokardialen „stunning“ spielen.

Zweite Hypothese

In der zweiten Hypothese zur Entstehung des „stunning“ steht der Mediator zwischen Exzitation und Kontraktion der Myozyten, das Kalzium im Vordergrund. Hanich et al. konnten nachweisen, dass die Exzitation der Myozyten im „stunning“ normal ist [46]. Die Kontraktilität der Herzmuskelzellen muss demzufolge auf höherer Ebene verändert sein. Dies geschieht entweder durch eine Reduktion der Konzentration an freiem Kalzium oder durch ein vermindertes Ansprechen der Herzmuskelzellen auf Kalzium. Untersuchungen an isolierten Rattenherzen zeigten, dass die Kalziumkonzentrationen beim „stunning“ nicht vermindert sind, sich aber eine Reduktion in der maximalen Druckentwicklung pro Zeiteinheit als myokardialer Leistungsindex nachweisen lässt [47]. Diese Erkenntnis führte zu der Annahme, dass die elektromechanische Entkopplung beim „stunning“ auf der Ebene der kontraktilen Proteine stattfindet. Der Mechanismus, der dem verminderten Ansprechen der Herzmuskelzellen auf Kalzium zu Grunde liegt, ist noch nicht hinreichend geklärt. Zum einen können Sauerstoffradikale und zum anderen Strukturveränderungen an der elektromechanischen Kopplung beteiligter Proteine die Empfindlichkeit der Myofibrillen auf Kalzium im „stunned myocardium“ herabsetzen [48].

Seit Mitte der achtziger Jahre gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass ein Reperfusionsschaden mit einem Exzess an intrazellulärem Kalzium, dem sogenannten „calcium-overload“ assoziiert ist. Grinwald et al. formulierten die These, dass es während einer ischämischen Episode auf Grund eines ATP-Mangels zu einem intrazellulären Natriumanstieg kommt, während die $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Ionen-Pumpe durch die ischämiebedingte Azidose gehemmt ist. Die $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Ionen-Pumpe wird in der frühen Reperfusion durch Normalisierung des pH-Wertes reaktiviert und führt zu einem überschießenden intrazellulären Kalziumanstieg [49]. Weiterführende Untersuchungen, in denen durch Induktion einer Azidose in der frühen Reperusionsphase das myokardiale „stunning“ vermindert wurde, bestätigten diese These [50]. Direkte Messungen des intrazellulären Kalziums während Ischämie und Reperfusion ergaben einen Kalziumanstieg sowohl in der ischämischen, als auch in der Reperusionsphase. Jedoch kommt es in der ischämischen Phase weder zu einer verminderten Empfindlichkeit der kontraktilen Proteine auf Kalzium, noch zu einer proteolytischen

Degradation der kontraktilen Proteine, so dass die zwingende Notwendigkeit einer Reperfusion zum Auftreten eines „stunning“ postuliert wird [51-53].

Ein weiterer möglicher Mechanismus, bei dem Kalzium zum Entstehen eines „stunning“ beiträgt, ist die Kalzium-induzierte Proteolyse. Direkte Exposition kardialer Myofilamente gegenüber Calpain I, einer Kalzium-aktivierten Protease, die vor allem Troponin I angreift, reproduziert den Phänotyp des „stunned myocardium“ mit Verringerung der maximalen Kraftentwicklung der Kardiomyozyten und einer verminderten Empfindlichkeit der kontraktilen Proteine auf Kalzium [52].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Entstehung des „stunning“ ein multifaktorielles Geschehen ist. Einerseits führen Sauerstoffradikale über Denaturierung der Zellproteine und Inaktivierung von Enzymen, durch Oxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und einer damit verbundenen Verminderung der Zellintegrität zu einer Zellschädigung. Andererseits produzieren sie einen „calcium-overload“. Der „calcium-overload“ kann außerdem über Imbalancen im Säure-Basen-Haushalt hervorgerufen werden. Im „stunned myocardium“ wurde darüber hinaus ein vermindertes Ansprechen der kontraktilen Proteine auf Kalzium, die sogenannte Kalziumdesensibilisierung, beschrieben. Zusätzlich kommt es beim „stunning“ zu einer Kalzium-vermittelten Proteolyse von Proteinen, die an der elektromechanischen Kopplung beteiligt sind. Alle diese Faktoren führen nach einer Ischämie-Reperfusion-Sequenz zu einer verminderten Kraftentwicklung der Myofibrillen.

2.5.4. Nachweis von „stunning“ beim Menschen

Das Auftreten des „stunning“ wurde in der Literatur bei Patienten nach PTCA, bei instabiler und belastungsinduzierter Angina pectoris, sowie nach akutem Myokardinfarkt nachgewiesen [54-58]. Bereits 1979 beschrieben Gray et al. eine myokardiale Dysfunktion nach unkomplizierten koronarchirurgischen Operationen. Sie zeigten, dass 1-5 Stunden nach dem Eingriff sowohl linksventrikuläres Schlagvolumen, als auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion vermindert sind und sich nach 48 Stunden wieder auf Ausgangswerte erholten [59]. In mehreren Folgestudien wurde die Dysfunktion des „stunned myocardium“ beschrieben, die nach 1 bis 6 Stunden postoperativ auftrat und sich nach 12 bis 48 Stunden zurückbildete [60-62].

2.6. Stufenschema zur Therapie des Postkardiotomieherzversagens

Die Therapie des Postkardiotomieherzversagens erfolgt nach einem Stufenschema. Dies beinhaltet zunächst die intravenöse Applikation positiv inotroper Substanzen, die schrittweise gesteigert wird. Erzielt man damit kein zufriedenstellendes Ergebnis im Sinne einer ausreichenden ventrikulären Pumpfunktion, um den Patienten von der extrakorporalen Zirkulation zu entwöhnen, kommen mechanische Therapieoptionen zum Einsatz. Der erste Schritt ist die Insertion einer intraaortalen Ballonpumpe. Führt auch dies nicht zum Erfolg, wird ein mechanisches Herzunterstützungssystem implantiert. Die Inotropika können die ventrikuläre Pumpfunktion verbessern, indem sie Herzfrequenz und Schlagvolumen steigern. Die intraaortale Ballonpumpe verbessert die Koronarperfusion und senkt die Nachlast. Das mechanische Herzunterstützungssystem entlastet den unterstützten Ventrikel. Die Anwendung dieser Optionen stellt einen symptomatischen Therapieansatz dar.

2.6.1. Positiv inotrope Substanzen

Da einerseits das "stunning" die Hauptursache für ein „low-cardiac-output-syndrom“ (LCOS) nach EKZ ist und sich andererseits die kontraktile Funktion des „stunned myocardium“ durch Inotropika verbessern lässt, finden in erster Linie diese Substanzen therapeutische Anwendung beim LCOS [63]. Zwischen 9 und 52 Prozent der operierten Patienten benötigen inotrope Substanzen, um von der extrakorporalen Zirkulation erfolgreich entwöhnt werden zu können [64, 65]. Zu den positiv inotrop wirksamen Substanzen gehören sowohl Katecholamine, wie Dopamin, Dobutamin und Adrenalin, als auch Phosphodiesteraseinhibitoren, wie Milrinon und Enoximon. Diese Substanzen werden kontinuierlich intravenös verabreicht.

Katecholamine

Katecholamine sind sowohl natürliche als auch synthetische Substanzen, die über die Bindung an verschiedene adrenerge Rezeptoren ihre Effekte vermitteln. Durch Bindung an kardiale β_1 -adrenerge Rezeptoren wird die Adenylatzyklase aktiviert und die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) erhöht. cAMP aktiviert Kalziumkanäle vom L-Typ und führt zu erhöhten Kalziumkonzentrationen im Zytosol der

Myozyten. Dadurch wird die Kontraktilität des Aktin-Myosin-Systems durch Bindung von Kalzium an Troponin C erhöht [66]. Die Bindung an vaskuläre α 1-adrenerge Rezeptoren führt zu einer Aktivierung der Phospholipase C. Diese steigert die Konzentration von Inositol-1,4,5,-Triphosphat (IP3). IP3 bewirkt über Kalziumfreisetzung in glatten Muskelzellen eine Vasokonstriktion.

Adrenalin und Dopamin binden dosisabhängig sowohl an β 1- und β 2-adrenerge als auch an α 1-adrenerge Rezeptoren. Dopamin bindet außerdem an dopaminerge Rezeptoren. Für die Therapie des LCOS spielt vor allem die Bindung an kardiale β 1-adrenerge und α 1-adrenerge Rezeptoren eine Rolle. Adrenalin und Dopamin erhöhen das Schlagvolumen, die Herzfrequenz und den vaskulären Widerstand. Für Adrenalin wird eine Erhöhung des Herzzeitvolumens (HZV) durch Zunahme der Schlagkraft und der Herzfrequenz bereits für Dosierungen von 0,03 μ g/kgKG/min im LCOS beschrieben. Dopamin erhöht die Schlagkraft und Herzfrequenz ab Dosierungen von 2,5 bis 5 μ g/kgKG/min. Ab Dosierungen von 5 bis 7,5 μ g/kgKG/min nimmt lediglich der vaskuläre Widerstand, nicht aber die Schlagkraft weiter zu. Dobutamin bindet vorwiegend an kardiale β 1-adrenerge Rezeptoren und steigert das HZV signifikant in Dosierungen von 3 bis 6 μ g/kgKG/min. Dobutamin führt zu einer signifikanten Steigerung der Herzfrequenz [66]. Noradrenalin hat eine hohe Affinität zu vaskulären α 1-adrenergen Rezeptoren und führt durch Bindung an diese Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer Erhöhung des vaskulären Widerstandes.

Phosphodiesteraseinhibitoren

Die Konzentration von cAMP im Myokard wird weiterhin durch die Aktivität der Phosphodiesterase beeinflusst. Wird dieses Enzym inhibiert, so steigt die Kalziumkonzentration im Zytosol der Herzmuskelzellen an und es kommt zu einer Kontraktilitätssteigerung. In der glatten Gefäßmuskulatur führt die Steigerung der cAMP-Konzentration über eine Aktivierung der Proteinkinase A zu einer Hemmung der Myosin-Leichtkettenkinase und somit zu einer Vasodilatation. Enoximon führt in Dosierungen von 2,5-5 μ g/kgKG/min zu einer Zunahme des HZV und zu einer Abnahme des systemischen vaskulären Widerstandes [66].

Dosierung der Inotropika im Stufenschema

Die Therapie des LCOS erfolgt nach einem Stufenschema. Beim LCOS wird zur Steigerung der Inotropie Dopamin (max. 5µg/kgKG/min) und zur Nachlastsenkung Glyceroltrinitrat (max. 2µg/kgKG/min) verabreicht. Zur Aufrechterhaltung eines arteriellen Mitteldruckes von mindestens 60mmHg wird zusätzlich Noradrenalin (max. 0,25µg/kgKG/min) gegeben. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Pumpfunktion wird Enoximon (0,3-0,5mg/kgKG) verabreicht. Ist dies nicht ausreichend, wird Adrenalin (0,15 bis 0,3µg/kgKG/min) gegeben [67]. Andere Autoren empfehlen Dobutamin (max. 10µg/kgKG/min) statt Dopamin, oder Milrinon (max. 0,5µg/kgKG/min) statt Enoximon [68].

2.6.2. Die intraaortale Ballonpumpe

Eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) ist ein Ballonkatheter, der in der Aorta descendens platziert und entsprechend des Herzrhythmus' EKG- oder Druckkurven-gesteuert inflatiert und deflatiert wird. Durch Inflation in der Diastole kommt es zu einer Volumenverschiebung des Blutes in der Aorta nach proximal und distal. Entscheidend ist die retrograde Strömung. Diese wird Gegenpulsation genannt. Sie führt zu vermehrten Koronarperfusion und somit zu einem gesteigerten myokardialen Sauerstoffangebot. In der Systole wird der Ballon deflatiert. Dies führt zu einer Reduktion des Widerstandes in der Aorta. Dadurch wird die Auswurfleistung des linken Ventrikels verbessert. Durch die Nachlastsenkung kommt es zu einer Verringerung des Sauerstoffverbrauchs. Sekundär führt dies sowohl zu einer Erhöhung des HZV und der Ejektionsfraktion, zur Steigerung des koronaren und systemischen Blutflusses, als auch zur Senkung der Herzfrequenz, des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes sowie des systemischen Widerstandes [12].

Die Insertion einer IABP als nächster Schritt im Stufenschema zur Therapie des LCOS verbessert die Koronarperfusion und führt zu einer Nachlastsenkung. Bei 75-85% der Patienten führen diese therapeutischen Optionen zu einer deutlichen Verbesserung der myokardialen Funktion [69].

2.7. „Ventricular Assist Devices“

Gelingt es auch unter Ausnutzung der genannten Maßnahmen des Stufenschemas wie Steigerung der pharmakologischen inotropen Therapie und Insertion einer IABP nicht, den Patienten von der EKZ zu entwöhnen, spricht man von der schwersten Form des LCOS, dem Postkardiotomieherzversagen.

Eine therapeutische Interventionsmöglichkeit beim Postkardiotomieherzversagen ist die Implantation eines „ventricular assist device“ (VAD). Wareing et al. berichteten, dass sich, wenn es während einer kardiochirurgischen Intervention zu einer reversiblen Myokardschädigung im Sinne eines „stunning“ kommt, die myokardiale Funktion verbessern kann, wenn die Arbeitsbelastung des Myokards verringert wird [70].

Wenn ein schweres LCOS nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit EKZ auftritt, ist dieses häufig durch ein „stunning“ bedingt [33]. Dieses „stunning“ ist eine reversible Dysfunktion des Myokards. Die Phase bis zur Erholung vom „stunning“ kann durch ein VAD überbrückt werden. Patienten mit einem durch ein „stunning“ verursachtes Postkardiotomieherzversagen profitieren von einer temporären Therapie mit einem VAD [71].

Das daraus abgeleitete Ziel der Implantation eines VAD ist es, die Füllung des insuffizienten Ventrikel zu verringern und durch temporäre mechanische Zirkulation die Organperfusion zu gewährleisten [72]. Durch die Reduktion der Belastung des Ventrikels werden sowohl der Druck im Vorhof, als auch der enddiastolische Druck in einem oder in beiden Ventrikeln gesenkt. Dies bewirkt wiederum eine verminderte Wandspannung, eine Reduktion der pulmonalen Stauung, sowie eine verbesserte Oxygenierung und Koronarperfusion.

Hat sich der Herzmuskel erholt, kann die Unterstützung durch das VAD reduziert und beendet werden. Diese temporäre Assistenz bis zur Erholung des reversibel geschädigten Myokards wird als „bridge-to-recovery“ bezeichnet. Es entstand aus dem „bridge-to-transplantation“-Konzept. Dieses Konzept besteht darin, Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz durch ein VAD zu versorgen, die vitalen Organfunktionen aufrechtzuerhalten und das Überleben der Patienten zu sichern, bis ein Spenderorgan

für eine Herztransplantation zur Verfügung stand. Bei einem Teil der Patienten erholte sich jedoch die myokardiale Pumpfunktion während der Therapie mit einem VAD, sodass die Patienten von diesem System entwöhnt und das VAD explantiert werden konnte.

Die Dauer der mechanischen Supplementierung durch ein VAD beim Postkardiotomieherzversagen im Sinne des „bridging-to-recovery“-Konzeptes beträgt im Durchschnitt zwischen 2,8 bis 4 Tagen [34, 72].

2.7.1. Einteilung der ventrikulären mechanischen Herzunterstützungssysteme

Die VAD werden nach Dauer ihrer Anwendung in Systeme für kurzfristige Assistenz, das heißt für wenige Tage bis 2 Wochen, und Systeme für langfristige Assistenz, das heißt für einige Wochen bis mehrere Monate, eingeteilt. Die mechanischen Herzunterstützungssysteme finden als links- („left ventricular assist device“, LVAD), rechts- („right ventricular assist device“, RVAD) oder biventrikuläre („biventricular assist device“, BIVAD) Systeme Anwendung.

Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal sind die systemspezifischen Flussmuster. Es werden VAD mit pulsatilem Fluss von Systemen mit kontinuierlichem Fluss unterschieden.

Systeme, die einen pulsatilen Fluss erzeugen, sind mit Membranpumpen ausgestattet. Der pulsatile Fluss wird erzeugt, indem eine blutgefüllte sack- oder diaphragmaförmige Membran in einem rigiden Gehäuse rhythmisch durch komprimierenden Luftdruck (pneumatisch) gefüllt und durch Sog entleert wird. Klappen als Ein- und Auslassventile garantieren einen unidirektionalen Fluss.

In einer Zentrifugalpumpe wird das Blut von einem zentralen Einlass auf rotierende Hohlkegel geleitet, durch Aufnahme kinetischer Energie zirkulär beschleunigt und mittels Zentrifugalkraft durch einen tangential angeordneten Auslass in kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Fluss versetzt [73].

Obwohl Systeme, die einen pulsatilen Fluss erzeugen, dem physiologischen Vorbild am ähnlichsten sind, muss die Frage nach dem günstigeren Strömungsprofil derzeit als

ungeklärt gelten. Lee et al. konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebensraten zwischen Zentrifugalpumpen, die kontinuierlichen Fluss erzeugen und pneumatischen Pumpen, die einen pulsatilen Fluss erzeugen, nachweisen. [72].

Das klinisch am häufigsten eingesetzte System ist die Zentrifugalpumpe. Vorteile der Zentrifugalpumpe sind geringe Hämolyserate und Thrombogenität, einfache Handhabung und geringe Störanfälligkeit [73]. Zentrifugalpumpen können sowohl als isolierte links- oder rechtsventrikuläre Herzunterstützungssysteme als auch als biventrikuläre Herzunterstützungssysteme implantiert werden. Zentrifugalpumpen sind durch einen kontinuierlichen Fluss gekennzeichnet, so dass häufig eine intraaortale Ballonpumpe zur Verbesserung der Koronarperfusion eingesetzt wird [74].

2.7.2. Entwöhnung vom „Ventricular Assist Devices“

Das Entwöhnen oder „weaning“ vom VAD im „bridge-to-recovery“-Konzept erfolgt unter der Vorstellung, dass sich das Myokard während der Entlastung durch das VAD vom „stunning“ sukzessive erholt. So wird zur Beurteilung der myokardialen Pumpfunktion die Unterstützung durch die Zentrifugalpumpe reduziert. Dadurch wird der unterstützte Ventrikel nicht mehr vollständig entlastet. Der Ventrikel füllt sich und kann, wenn sich die myokardiale Pumpfunktion bereits etwas erholt hat, Blut auswerfen. Zur Bewertung der Pumpfunktion wird eine transoesophageale Echokardiografie durchgeführt. Mit deren Hilfe können unter anderem die Ejektionsfraktion, die Klappenfunktionen und die Wandbewegungen des Ventrikels beurteilt werden. Weitere Parameter sind der arterielle Mitteldruck, der Herzzeitvolumenindex und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck. Mit Hilfe eines pulmonalarteriellen Katheters können der pulmonalarterielle Verschlussdruck als Parameter für den linksatrialen Druck und mittels Thermodilutionsverfahren das Herzzeitvolumen und der „cardiac index“ oder Herzzeitvolumenindex (Herzzeitvolumen bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten) ermittelt und zur weiteren Bewertung der Herzfunktion herangezogen werden.

Zeigt sich in der Echokardiografie eine verbesserte Pumpfunktion des Myokards im Sinne einer beginnenden Erholung, so kann die Supplementierung durch das VAD auf niedrigerem Niveau belassen werden, sofern die hämodynamischen Parameter wie der

Herzeitvolumenindex ($CI \geq 2l/min/m^2$), der arteriellen Mitteldruck ($MAD \geq 60mmHg$), sowie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck ($PCWP \leq 20-25mmHg$), stabil bleiben [75]. Auf diesem Wege wird die Unterstützung durch das VAD von Tag zu Tag reduziert. Hat sich die myokardiale Pumpfunktion weitgehend normalisiert unter reduziertem Pumpenfluss, so kann die elektive Explantation angestrebt werden.

2.7.3. Komplikationen der Therapie mit Herzunterstützungssystemen

Die mit einer Häufigkeit von 49 bis 66 Prozent unter der Therapie mit mechanischen Herzunterstützungssystemen auftretenden Komplikationen sind Blutungen [34, 76]. Trotz sorgfältiger Blutstillung und verbesserten Implantationstechniken treten Blutungen als Frühkomplikation bei Patienten mit VAD auf. Anamnestische Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen sind präoperative Leberstauung mit Leberinsuffizienz, die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und präoperative Therapie mit Heparin [77, 78]. Erworbene Risikofaktoren für postoperative Blutungen sind verlängerte EKZ an der HLM, lange Operationszeit, großflächige chirurgische Präparationen und Thrombozytenfunktionsverlust nach Kontakt mit künstlichen Oberflächen der HLM [73].

Das akute Nierenversagen im Rahmen der Therapie mit VAD hat eine Inzidenz von 36 bis 45 Prozent. Anamnestischer Risikofaktor für das postoperative Auftreten eines akuten Nierenversagens ist die präoperative Niereninsuffizienz. Erworbene Risikofaktoren sind inadäquate perioperative Nierenperfusion, perioperative Gabe von Blutprodukten, verlängerte extrakorporale Zirkulation, thromboembolische Ereignisse, Sepsis und hochdosierte Applikation von α -adrenergen Substanzen [79].

Weitere Komplikationen sind respiratorisches Versagen (19 bis 42 Prozent), neurologische Komplikationen (14 bis 32 Prozent), Infektionen (7 bis 23 Prozent) sowie Arrhythmien (ca. 18 Prozent) [34, 75, 76].

2.7.5. Überleben der Therapie mit „ventricular assist devices“ bei Postkardiotomieherzversagen

Die Ergebnisse bezüglich Entwöhnung bzw. Überleben einer Therapie mit VAD beim Postkardiotomieherzversagen sind jedoch nach wie vor enttäuschend. So berichten verschiedene Autoren von Entwöhnungsraten zwischen 44 und 68% [34, 75, 76].

Die Wahrscheinlichkeit, während einer kreislaufunterstützenden Therapie mit einem VAD zu versterben, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zu diesen zählen Alter über 70 Jahre, erhöhte Blutverluste während des Einsatzes des VAD, sowie die Verwendung eines BIVAD [34, 72]. Ebenso verschlechtert eine verzögerte Implantation des VAD und damit eine verlängerte EKZ unter HLM die Chancen, letztendlich erfolgreich vom VAD entwöhnt zu werden. Ursache hierfür ist die kompromittierte Organperfusion unter HLM.

Patienten, die einen perioperativen Myokardinfarkt erlitten haben, können lediglich zu 33 Prozent vom mechanischen Herzunterstützungssystem entwöhnt werden. [80]. Über den Einfluss der präoperativen Ejektionsfraktion gibt es unterschiedliche Angaben. So berichten Joyce et. al, dass ca. 75 Prozent der Patienten mit einer EF zwischen 25 und 35 Prozent zwar entwöhnt werden können, aber letztendlich nur 25 Prozent der Patienten entlassen werden. Im Gegensatz dazu wurden Patienten mit einer EF unter 25 Prozent zu nur 40 Prozent entwöhnt, aber auch zu diesem Prozentsatz entlassen [80].

Das Überleben der Patienten nach kreislaufunterstützender Therapie mit einem VAD wird in der Literatur meist als Anteil der aus der Klinik entlassenen Patienten an der Gesamtzahl der mechanisch unterstützten Patienten angegeben. Die Überlebensraten schwanken zwischen 24 und 44 Prozent. Todesursachen während oder nach Therapie mit einem VAD sind vor allem Herzversagen (51 bis 70 Prozent), renales Versagen (63 Prozent), Sepsis bzw. Multiorganversagen (26 bis 39 Prozent), Arrhythmien (7 bis 20 Prozent) sowie neurologische Komplikationen (11 bis 20%) und Blutungen (7 bis 16 Prozent) [34, 72, 75, 76, 81].

Zieht man in Betracht, dass Patienten im schweren Postkardiotomieherzversagen ohne eine kreislaufunterstützende Therapie mit einem mechanischen

Herzunterstützungssystem eine infauste Prognose haben und im Operationssaal versterben würden, scheint der Einsatz dieser Systeme trotz der multiplen Komplikationen gerechtfertigt. Trotzdem sind Krankenhausüberlebensraten von 24 bis 44 Prozent ein frustantes Ergebnis.

2.8. Levosimendan- ein Kalziumsensitizer zur additiven Therapie beim Postkardiotomieherzversagen

Ein viel versprechender pharmakologischer Therapieansatz zur Verbesserung der myokardialen Kontraktilität des insuffizienten Herzens sind Kalziumsensitizer. Aus dieser Gruppe wird lediglich Levosimendan klinisch angewendet.

Kalziumsensitizer wurden eher zufällig entdeckt, als man in den achtziger Jahren nach neuen Phosphodiesterasehemmern suchte [82]. Die ersten Kalziumsensitizer waren in ihrer Wirkung sehr unspezifisch. Sowohl der kalziumsensibilisierende Effekt als auch die Hemmung der Phosphodiesterase waren stark ausgeprägt. Mit Levosimendan steht eine Substanz zur Verfügung, die vorwiegend kalziumsensibilisierende Effekte hat und somit über ein Wirkungsmuster verfügt, welches sich von dem anderer Inotropika unterscheidet.

Levosimendan kann kalziumabhängig die Sensibilität des Troponin C für Kalzium erhöhen und auf diesem Wege die Kontraktilität steigern, ohne die diastolische Relaxation und den Energieverbrauch negativ zu beeinflussen. Levosimendan führt über die Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle zu einer Vasodilatation und kann auf diesem Wege sowohl die koronare als auch die mesenteriale Perfusion verbessern.

2.8.1. Die positiv inotrope Wirkung von Levosimendan

Der kontraktile Apparat des Myokards

Eine Herzmuskelzelle besteht aus Myofibrillen, die sich aus sich wiederholenden Einheiten von Sarkomeren zusammensetzen. Ein Sarkomer wiederum besteht aus zwei parallel angeordneten Filamenten: dem dicken Myosinfilament und dem dünnen Aktinfilament. Jedes Myosinfilament ist dabei in hexagonaler Anordnung von 6 Aktinfilamenten im Querschnitt umgeben. Myosinfilamente enthalten in regulären

Abständen Myosinköpfe. Diese Proteine interagieren mit den Aktinfilamenten. Am M-Streifen, im Zentrum des Sarkomers, sind die Myosinfilamente miteinander verbunden.

Die dünnen Aktinfilamente enthalten Regulatorproteine, die die Interaktion zwischen Aktin und Myosin modellieren: Tropomyosin und die Troponine T, I und C. Tropomyosin hat keine feste Position, es „rollt“ über die Oberfläche des Aktinfilaments in Abhängigkeit von der Kontraktionsphase. Diese Bewegung ist kalziumabhängig und führt während der Kontraktion zur Bindung des Myosinfilaments am Aktinfilament [83].

Der Troponinkomplex besteht aus den Troponinen T, I und C. Troponin T ist die Bindungsstelle für Tropomyosin, Troponin I die Verbindung zum Aktinfilament und Inhibitor der Aktinmyosin-ATPase und Troponin C die Bindungsstelle für Kalzium [84].

Die Rolle des Kalziums bei der elektromechanischen Kopplung

Kardiale Myozyten agieren als funktionelles Synzytium. Alle Zellen werden simultan erregt, um die Pumpleistung des Herzens zu gewährleisten [85]. Bei der Kontraktion des Herzmuskels spielt Kalzium eine zentrale Rolle. Es triggert und reguliert die Interaktionen zwischen den Muskelproteinen. Bei einer Depolarisation der Zellmembran von kardialen Myozyten kommt es über Kalziumkanäle vom L-Typ zu einem Kalziumeinstrom in die Zelle. Kalzium setzt über den Ryanodin-Rezeptor weiteres Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum frei. Dadurch wird die Kalziumkonzentration von diastolischen Werten von 10^{-7} Mol pro Liter auf systolische Werte von 10^{-5} Mol pro Liter erhöht. Bei Vorherrschen diastolischer Kalziumkonzentrationen inhibiert Troponin I die Interaktion von Aktin- und Myosinfilamenten. Aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetztes Kalzium diffundiert durch das Zytosol zu den kontraktilen Proteinen, um am Troponin C zu binden. Diese Bindung hebt die Inhibition durch Troponin I auf. Tropomyosin gibt durch eine Konformationsänderung die Bindungsstelle für die Myosinköpfe frei. Es kommt zur Bildung der Kreuzbrücken, zur Kraftentwicklung und letztlich zur Zellverkürzung im Sinne der Muskelkontraktion. Der Herzmuskel relaxiert, wenn die Kalziumkonzentration durch Aktivierung der Kalzium-ATPase SERCA („sarcoplasmatic endoplasmatic reticulum calcium-transporting ATPase“) und die Natrium-/Kalzium-ATPase wieder auf diastolische Werte gesenkt werden [85].

Die Kalzium-bezogenen Regulationsmechanismen der elektromechanischen Kopplung bestehen aus drei Prozessen. Zunächst ist dies der Einstrom-Prozess, der intrazelluläres Kalzium mobilisiert. Dieser wird vom zentralen Prozess der kontraktionsvermittelnden Kalziumbindung an Troponin C gefolgt. Zuletzt senkt der Ausstromprozess die Kalziumkonzentrationen und führt zur Relaxation.

Wirkungsweise von Levosimendan

Levosimendan unterscheidet sich in seinem Wirkprofil von herkömmlichen Inotropika wie z.B. Katecholaminen oder Phosphodiesterasehemmern. Beide Substanzklassen steigern die Kontraktilität über eine Erhöhung der Konzentration des zyklischen Adenosinmonophosphats. Dieses bewirkt einen Konzentrationsanstieg des intrazellulären Kalziums. Dieser Konzentrationsanstieg führt zu einer gesteigerten Kontraktion. Zwischen der Amplitude des Kalziumeinstroms und der kontraktilen Kraft besteht eine lineare Beziehung [85]. Daraus folgt, dass Katecholamine und Phosphodiesteraseinhibitoren ihre Wirkung während des Einstrom-Prozesses der elektromechanischen Kopplung entfalten. Katecholamine und Phosphodiesteraseinhibitoren sind sogenannte Kalziummobilizer. Levosimendan als Kalziumsensitizer beeinflusst im Gegensatz dazu den zentralen Prozess der elektromechanischen Kopplung. Levosimendan erhöht in therapeutischen Dosierungen nicht den Kalziumeinstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und beeinflusst somit nicht den Einstromprozess der elektromechanischen Kopplung [86].

Levosimendan bindet am N-terminalen Ende des kardialen Troponin C und erhöht die Empfindlichkeit des kardialen Troponin C auf Kalzium [87]. Die positiv inotrope Wirkung dieses Kalziumsensitizers wird durch die Stabilisierung des Komplexes aus Kalzium und Troponin C etabliert [88]. Dieser stabilisierte Komplex führt zu längeren Aktin-Myosin-Querbrückenverbindungen und damit zu mehr Kraftentwicklung der kontraktilen Elemente der Herzmuskelzelle.

Haikala et al. konnten eine Beschleunigung der isometrischen Kraftentwicklung am schlagenden Papillarmuskel von Meerschweinchen durch Levosimendan nachweisen. In derselben Studie zeigte der Vergleich verschiedener Kalziumsensitizer wie MCI 154,

Pimobendan und EMD 53998 mit Levosimendan, dass letztgenannter die stärkste inotropen Wirkung entfaltet [89].

In einer tierexperimentellen Studie an perfundierten Meerschweinherzen und isolierten Muskelfaserbündeln derselben zeigten Edes et al., dass Levosimendan die Kontraktilität steigert. Dieser Effekt ist sowohl von der Konzentration des Levosimendans als auch der des Kalziums abhängig. Levosimendan führte auch in dieser Studie nur in hohen Dosierungen zu einer Phosphodiesterase-Hemmung [86]. Neuere Studien belegen die positiv inotrope Wirkung von Levosimendan. Szilágyi et al. konnten eine signifikant stärkere Kontraktilitätszunahme für Levosimendan im Vergleich zu Enoximon nachweisen [90].

In Dosierungen, die bei therapeutischer Anwendung nicht erreicht werden, kann Levosimendan eine Phosphodiesterase-hemmende Wirkung entfalten und über diesen Weg die intrazelluläre Kalzium-Konzentration erhöhen. Zur effektiven Phosphodiesterasehemmung müssen jedoch mindestens zwei Isoenzyme der Phosphodiesterase blockiert werden. Levosimendan hat jedoch einen Selektionsfaktor von ca. 10.000 für die Phosphodiesterase III, so dass lediglich Dosierungen, welche man bei therapeutischer Anwendung nicht erreicht, zur Inhibition zweier Isoenzyme und somit zu einer cAMP-steigernden Phosphodiesterase-Inhibition führen [90, 91]. Im Vergleich dazu hat Enoximon einen Selektionsfaktor von nur 90 für die Phosphodiesterase III und hemmt somit in wesentlich geringerer Äquivalenzdosis die Isoenzyme III und IV und führt somit zu einer signifikanten Phosphodiesterasehemmung. Dass Levosimendan weder via Phosphodiesterase-Inhibition noch über β -adrenerge Stimulation zu einer gesteigerten Kontraktilität führt, zeigten Haikala et al.. Die Verwendung eines Proteinkinase-A-Inhibitors führte nicht zu einer Verminderung der Levosimendan-induzierten Kontraktilitätssteigerung in perfundierten Meerschweinherzen [92].

Einfluss von Levosimendan auf die diastolische Funktion

Mehrere Studien zeigten, dass Levosimendan die Kontraktilität steigert, ohne die diastolische Relaxation zu behindern [93]. Ursache hierfür ist die Abhängigkeit des Levosimendans von der intrazellulären Kalziumkonzentration, die in der Diastole abfällt. Levosimendan dissoziiert von Troponin C, wenn Kalzium dissoziiert [84]. Pagel et al. zeigten im Tierexperiment, dass Levosimendan die Füllung der Ventrikel verbessert und nicht die diastolische Relaxation verzögert [94]. Barraud et al. verglichen die Wirkungen von Levosimendan, Dobutamin und Milrinon auf die myokardiale Funktion bei Endotoxin-induzierter Sepsis an Kaninchen. Während Dobutamin und Milrinon lediglich die systolische Pumpfunktion verbesserten, konnte Levosimendan sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion bei Endotoxin-induzierter Sepsis verbessern [95].

Einfluss von Levosimendan auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch

Darüber hinaus scheint die Levosimendan-vermittelte positive Inotropie nicht mit einem höheren Sauerstoffverbrauch einherzugehen. Kaheinen et al. zeigten, dass Levosimendan ein wesentlich stärkeres Inotropikum als Milrinon ist, jedoch den Sauerstoffverbrauch wesentlich weniger erhöhte als Milrinon [96]. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass eine Steigerung der intrazellulären Kalziumkonzentration mit einem höheren Sauerstoffverbrauch verbunden ist [97]. Levosimendan steigert nicht die Kalziumkonzentration und somit bleibt auch der Sauerstoffverbrauch unbeeinflusst. Eriksson et al. bestätigten diese These. Untersuchungen an perfundierten Meerschweinherzen ergaben, dass Levosimendan weder auf die Regulation ATP-produzierender Prozesse noch auf die Prozesse selbst einen negativen Einfluss hat. Der gemessene Anstieg des Sauerstoffverbrauchs korrelierte mit dem Anstieg der Herzfrequenz und ist somit auf die geleistete Mehrarbeit zurückzuführen [98].

2.8.2. Kardioprotektive Effekte von Levosimendan

Die ATP-abhängigen Kaliumkanäle der vaskulären Muskelzellen sind involviert in der Aufrechterhaltung des basalen Gefäßtonus. Levosimendan ist im Tierexperiment in der Lage, diese Kaliumkanäle zu aktivieren, was zu einer Vasodilatation führt [99].

Levosimendan wirkt dabei synergistisch mit ADP. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass in ischämischen Regionen des Myokards die Ratio ADP/ATP erhöht ist und Levosimendan durch seine ADP-synergistische Wirkung Kaliumkanäle in diesen Regionen aktivieren und durch eine Verminderung des vaskulären Widerstandes eine Erhöhung des koronaren Blutflusses und eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes bewirken kann [100].

Kersten et al. konnten tierexperimentell nachweisen, dass Levosimendan trotz Beschleunigung der isometrischen Kraftentwicklung die Infarktgröße reduzieren kann [101]. Dass dieser Effekt durch den Kaliumkanalantagonisten Glibenglamid aufgehoben wurde, impliziert, dass Levosimendan Kaliumkanäle öffnet und auf diesem Wege kardioprotektive Effekte zu haben scheint. Die vasodilatorischen Wirkungen des Levosimendans treten unabhängig von einer Phosphodiesterase-hemmenden Komponente auf. Haikala et al. antagonisierten die cAMP-abhängige Proteinkinase. Dies führte nicht zu einer Abschwächung der koronaren Vasodilatation des Levosimendans [92].

Eine Metanalyse von Zangrillo et al. an 139 kardiochirurgischen Patienten aus 5 kontrollierten, randomisierten Studien zeigte einen kardioprotektiven Effekt von Levosimendan, der in einer niedrigeren Troponin-Freisetzung resultiert [102].

2.8.3. Tierexperimentelle Studien über die Wirkung von Levosimendan

In einem *in-vivo*-Modell mit narkotisierten Schweinen wurde der Einfluss von Levosimendan auf die myokardiale Kontraktilität während der Ischämie- und der Reperfusionsphase untersucht. Dabei verhinderte Levosimendan den ischämie-induzierten Kontraktilitätsabfall im Vergleich zur Plazebo-Gruppe. Die Kontraktilität in der frühen Reperfusionsphase wurde durch Levosimendan deutlich verbessert [103]. In einer Studie derselben Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass Levosimendan weder in der Ischämie- noch in der Reperfusionsphase die Inzidenz von Arrhythmien erhöht. Gleichzeitig senkte Levosimendan die Laktat- und steigerte die ATP-Werte im ischämischen Gewebe [104].

Eine Studie an narkotisierten Hunden zeigte, dass Levosimendan, in diesem Falle intrakoronar appliziert, die kontraktile Funktion beim „stunning“ verbessert. In diesem Experiment wurde durch repetitive Koronarokklusion ein „stunning“ induziert, welches in reduziertem Schlag- und Herzzeitvolumen resultierte. Levosimendan verbesserte signifikant die prozentuale Verkürzung („fractional shortening“) der Myozyten im Vergleich zum Plazebo [105].

Weiterhin führt Levosimendan zu einer peripheren Vasodilatation und somit zu einer Nachlastsenkung. Dies wiederum ermöglicht eine leichtere Ejektion und reduziert das enddiastolische Volumen und dadurch wiederum auch die Vorlast [94]. Die periphere Vasodilatation durch Levosimendan führt zur Senkung des peripheren Widerstandes und zur einer Verbesserung der renalen und intestinalen Durchblutung [106, 107]. Oldner et al. konnten sowohl eine deutliche Verminderung der Endotoxin-induzierten pulmonalen Hypertension als auch eine Verbesserung der Durchblutung der Pfortader und des Intestinums im experimentellen septischen Schock nachweisen [108].

2.8.4. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Levosimendan

Levosimendan wird in einer Dosierung von 0,05 bis 0,4 µg/kgKG/min kontinuierlich intravenös appliziert. Der kontinuierlichen Applikation kann die Bolusgabe von 6 bis 24 µg/kgKG vorausgehen [91, 109, 110].

Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zeigten, dass Levosimendan einem starken Metabolismus vor allem durch Konjugation an Glutathion unterliegt und über Urin und Fäzes ausgeschieden wird [111]. Die Clearance beträgt 200-360ml/min. Levosimendan hat zwei wirksame Metaboliten: OR 1855 und OR 1896. Diese entstehen durch die Wirkung intestinaler Bakterien, die Levosimendan zu OR 1855 reduzieren. Dieses wird zu OR 1896 azetyliert [112]. Die Plasmaeiweißbindung von Levosimendan beträgt ca. 97%, für die Metaboliten ca. 40%. Die Halbwertszeit von Levosimendan beträgt 1 Stunde, die der aktiven Metaboliten 72 bis 81 Stunden. Das „steady state“ wird bei kontinuierlicher Gabe von Levosimendan nach 4 Stunden erreicht. In bisherigen Studien wurde das „steady state“ der Metaboliten während der Infusion auf Grund der langen Halbwertszeit nicht erreicht.

Eine Korrelation zwischen Kreatinin- und Levosimendan-Clearance konnte nicht nachgewiesen werden, was daraufhin deutet, dass die Pharmakokinetik von Levosimendan bei Niereninsuffizienz nicht verändert ist [113].

Takahashi et al. wiesen für den aktiven Metaboliten die gleiche Wirkung wie für Levosimendan nach [114]. Nach kontinuierlicher Infusion waren die Metaboliten noch nach 14 Tagen messbar. Durch die lange Halbwertszeit und die gleiche Wirkung des aktiven Metaboliten OR 1896 erklären sich die langanhaltenden hämodynamischen Effekte von Levosimendan [115]. Das Cytochrom P450 scheint nicht in den Abbau von Levosimendan involviert zu sein. Außerdem wurden keine relevanten Interaktionen zwischen Levosimendan und Captopril, Isosorbitmononitrat und Carvedilol nachgewiesen [91]. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass ACE-Hemmer, Nitrate und Betarezeptorantagonisten fester Bestandteil der Therapie der Herzinsuffizienz sind und in ihrer Wirksamkeit nicht durch Levosimendan beeinflusst werden.

2.8.5. Klinische Studien über Wirkungen von Levosimendan

Nicht nur in experimentellen, sondern auch in klinischen Studien konnten die vorteilhaften Wirkungen von Levosimendan bei myokardialer Insuffizienz gezeigt werden.

Studien an isolierten Herzmuskelstreifen von gesunden Spenderherzen, die nicht transplantiert werden konnten, und von Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz belegten die im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der positiven inotropen und lusitropen Effekte von Levosimendan [116, 117].

Sundberg et al. erbrachten in einer Studie an gesunden Probanden den Nachweis, dass Levosimendan sowohl das Schlagvolumen und Herzzeitvolumen erhöht, als auch den systemischen Widerstand und somit die Nachlast in Ruhe und unter Belastung senkt [118]. Ebenso zeigten Ukkonen et al., dass Levosimendan das Herzzeitvolumen über seine Erhöhung des Schlagvolumens bei gesunden Probanden steigert. Dobutamin erreichte zwar eine stärkere Steigerung des HZV, dies jedoch auf Kosten des Energieverbrauchs. Levosimendan im Gegensatz erhöhte nicht den Energieverbrauch [119].

Während Levosimendan bei gesunden Probanden eine schwächere inotrope Wirkung im Vergleich mit Dobutamin zu haben scheint, ist der kontraktilitätssteigernde Effekt bei Patienten im Herzinsuffizienzstadium 3-4 der New York Heart Association wesentlich stärker ausgeprägt als der von Dobutamin. In einer randomisierten multizentrischen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 151 Patienten im Stadium NYHA 3-4 der Herzinsuffizienz erhöhte Levosimendan in verschiedenen Dosierungen sowohl das Schlag- als auch das Herzzeitvolumen in signifikant höherem Ausmaß als Dobutamin. Ebenso senkte Levosimendan den pulmonalvaskulären Verschlussdruck in deutlich stärkerem Maße als Dobutamin. Währenddessen Dobutamin die Inzidenz von ventrikulären Arrhythmien erhöhte, konnte für Levosimendan lediglich bei exorbitant hohen Dosen eine solche nachgewiesen werden [120]. Auch Slawsky et al. zeigten in einer randomisierten multizentrischen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 146 Patienten, ebenfalls im Herzinsuffizienzstadium NYHA 3 bis 4, dass Levosimendan Schlag- und Herzzeitvolumen erhöht und sowohl pulmonalkapillären Verschlussdruck als auch systemischen und pulmonalen Widerstand senkt [121]. Auf Grund dieser vorteilhaften Wirkungen auf die Herzinsuffizienz wurde Levosimendan erstmals im Jahre 2001 in den Richtlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology empfohlen [122].

Die Wirksamkeit von Levosimendan wurde nicht nur bei Patienten mit Herzinsuffizienz ischämischer oder dilatativer Genese, sondern auch bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht. Die unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführten Eingriffe setzen das Myokard einer globalen Ischämie aus, infolge derer es zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten „stunning“ kommt. Mehrere Untersuchungen demonstrierten, dass die im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der positiv inotropen Effekten von Levosimendan beim „stunned myocardium“ auch in der klinischen Anwendung am Patienten zutreffen.

Eine randomisierte Doppelblindstudie an „low-risk“-Patienten mit unkomplizierten koronarchirurgischen Eingriffen belegte die Fähigkeit von Levosimendan, das Herzzeitvolumen über eine Steigerung des Schlagvolumens zu erhöhen, ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen. Der systemische und der pulmonalvaskuläre Widerstand wurden gesenkt, die koronare Durchblutung verbessert [123]. Labriola et al.

untersuchten die Wirksamkeit von Levosimendan beim LCOS nach EKZ bei Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion und vermindertem Herzindex. Levosimendan steigerte auch bei diesen „high-risk“-Patienten das Herzzeitvolumen über ein erhöhtes Schlagvolumen bei nur gering erhöhter Herzfrequenz. Diese hämodynamischen Effekte begannen nach einer Stunde nach Infusionsbeginn, waren nach 3 bis 6 Stunden am deutlichsten ausgeprägt und nach 24 Stunden noch nachweisbar [124].

Weitere Untersuchungen zeigten, dass Levosimendan die myokardiale Pumpfunktion verbessert ohne zu einem signifikanten Anstieg der Inzidenz von Herzrhythmusstörungen zu führen [125]. Dazu untersuchten Lilleberg et al. an 366 Patienten mit Herzinsuffizienz das Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter Levosimendan-Infusion und verglichen dies mit einer Plazebo-Gruppe (142 Patienten). In der Levosimendan-Gruppe war die Herzfrequenz leicht erhöht, jedoch weder die Inzidenz von supraventrikulären oder ventrikulären Tachykardien noch die von Vorhofflimmern [126].

3. Zielsetzung

Beim Postkardiotomieherzversagen kommt es zu einer schweren Einschränkung der myokardialen Pumpleistung, sodass die Patienten nach stufenweiser Eskalation der Therapie mit positiv inotroper Medikation und Nachlastsenkung durch eine intraaortale Ballonpumpe nicht von der extrakorporalen Zirkulation der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden können. Als letzte Eskalationsstufe erfolgt die Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems, die bisher jedoch mit frustranen Überlebensraten einhergeht [34, 75, 76].

Der zu Grunde liegende Pathomechanismus dieser myokardialen Insuffizienz ist das „stunning“. Diese reversible Myokardschädigung wird durch die globale Ischämie während der extrakorporalen Zirkulation und die nachfolgende Reperfusion ausgelöst. Beim „stunning“ besteht eine deutlich herabgesetzte Sensibilität der kontraktilen Proteine für Kalzium. Levosimendan, eine Substanz aus der Gruppe der Kalziumsensitizer, kann die Sensibilität der kontraktilen Proteine für Kalzium erhöhen und damit die Kontraktilität steigern, ohne das Verhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch zu verschlechtern. Auch die diastolische Relaxation wird nicht durch Levosimendan behindert. Weiterhin führt Levosimendan über die Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle zu einer koronaren und systemischen Vasodilatation, wodurch das myokardiale Sauerstoffangebot erhöht, die Perfusion der peripheren Organe verbessert und die Nachlast gesenkt wird.

Levosimendan scheint eine vorteilhafte Wirkungsweise zu haben, weil es durch seine kalziumsensibilisierende Wirkung dem „stunning“ und somit der Ursache der myokardialen Insuffizienz beim Postkardiotomieherzversagen direkt entgegenwirkt und keine deletären Effekte im Sinne einer kompromittierten diastolischen Funktion und eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs hat. In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass Levosimendan die Kontraktilität nach kardiochirurgischen Eingriffen sowohl bei Patienten mit normaler als auch mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion verbessern kann.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Levosimendan auf das 180-Tage-Überleben und auf verschiedene Aspekte des intensivmedizinischen Aufenthaltes

von Patienten im Postkardiotomieherzversagen untersucht, denen als letzte Stufe der Therapie ein „ventricular assist device“ implantiert wurde.

Primäres Ziel dieser Analyse war es zu klären, ob Levosimendan die 180-Tage-Mortalität bei Patienten, die mit „ventricular assist device“ bei Postkardiotomieherzversagen therapiert wurden, verbessern konnte?

Sekundär wurde untersucht, welchen Einfluss Levosimendan auf die hämodynamische Therapie des Postkardiotomieherzversagens und auf die Nierenfunktion vor und nach Explantation des „ventricular assist device“ hatte?

4. Patienten und Methoden

4.1. Patienten

Im Zeitraum vom 01. Juli 2000 bis zum 01. Juni 2005 wurden Daten von insgesamt 41 Patienten gesammelt, denen im genannten Zeitraum ein mechanisches Herzunterstützungssystem zur Therapie des Postkardiotomieherzversagens implantiert wurde. Drei Patienten wurden ausgeschlossen, da sie bereits im Operationssaal verstarben, so dass die Analyse letztendlich 38 Patienten umfasst.

In der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte wurden allein im Jahre 2004 insgesamt 1564 Prozeduren unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Davon waren 1360 Revaskularisationseingriffe und Klappenersatz- bzw. –rekonstruktionsoperationen an adulten Patienten. Von diesen erlitten 9 Patienten ein Postkardiotomieherzversagen und wurden mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem therapiert. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,6 Prozent.

4.2. Gruppeneinteilung

Levosimendan-Gruppe

Im Februar 2003 wurde Levosimendan in die Therapie des „low-cardiac-output-syndrom“ aufgenommen. Seither erhielten 5 Patienten dieses Medikament beim Abgang von der HLM, 4 weitere erhielten Levosimendan postoperativ auf der Intensivstation. Die Gabe erfolgt als Bolus ($20\mu\text{g}/\text{kgKG}$) über 10min und dann kontinuierlich ($0,1$ bis $0,2\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) für 48 Stunden.

Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurden 29 Patienten retrospektiv eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Juli 2000 bis zum 01. Februar 2003 mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem therapiert wurden und kein Levosimendan erhielten.

4.3. Daten

Zur retrospektiven Analyse wurden Patientendaten aus Epikrisen, Arztbriefen, Anästhesieprotokollen, Perfusionsprotokollen der Kardiatechnik, Operationsberichten sowie aus Patientenakten und seit Einführung der elektronischen Patientendatenerfassung (COPRA™, Leipzig, Bundesrepublik Deutschland; MEDVISION™, MedVision AG, Unna, Bundesrepublik Deutschland) aus selbiger erfasst und in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Excel 2000) aufgezeichnet.

Fakten wie Hauptdiagnose, Operation, Vorerkrankungen, Lebensgewohnheiten wie Nikotinabusus und Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden bei der Durchsicht der Arztbriefe, Operationsberichte und anästhesiologischen Prämedikationsprotokolle gewonnen. Die Erfassung der linksventrikulären Ejektionsfraktion als Parameter für die präoperative Herzfunktion erfolgte durch die Befunddokumentation der die Echokardiographie durchführenden Fachdisziplin.

Weitere Daten wie Kliniküberleben, 180-Tage-Überleben wurden durch telefonischen Kontakt zu weiterbehandelnden Kliniken, Rehabilitationseinrichtungen, sowie den Patienten oder deren Hausärzten erfasst.

Sämtliche Daten die Operation betreffend, wie z.B. die intraoperativ bzw. während der extrakorporalen Zirkulation gemessenen Laktatwerte (Maximalwerte), wurden den Anästhesieprotokollen, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, der Aortenklemm- und Reperfusionzeit den Perfusionsprotokollen der Kardiatechnik entnommen. Die Art der Operation und die Art des mechanischen Herzunterstützungssystems wurden aus den Operationsberichten übernommen. Die Anzahl der intra- und postoperativ transfundierten Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma sowie Thrombozytenkonzentrate wurden mittels der Begleitscheine für Blutprodukte erfasst.

Für die Zeit des Aufenthaltes auf der Intensivstation wurden die Daten aus den bis zur Einführung von COPRA™ 2001 handgeschriebenen Patientenkurven und ab 2001 aus COPRA™ entnommen. COPRA™ ist eine elektronische Patientenakte, installiert neben jedem Patientenbett auf der Intensivstation, die hämodynamische Parameter,

Blutgasanalysewerte, Laborwerte, Beatmungsparameter, Bilanzen aus Ein- und Ausfuhr, Nierenersatzverfahren etc. erfasst. Zum Teil werden dabei Daten direkt vom Patientenmonitor, vom Blutgasanalysator und vom Beatmungsgerät übernommen. Weiterhin werden sämtliche Medikamentengaben bei Bolusapplikation und Laufraten bzw. Dosierungen bei kontinuierlicher Applikation von Medikamenten dokumentiert. Ebenso werden in COPRA™ der tägliche Status, Untersuchungsbefunde und Konsile festgehalten.

Zur Beurteilung des Bedarfs an medikamentöser hämodynamischer Unterstützung wurden die Dosierungen und Applikationsdauer von Levosimendan und der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aus COPRA™ entnommen. Die inotropen Medikamente werden mittels Perfusor kontinuierliche intravenös appliziert und sind in COPRA™ gewichtsadaptiert in „ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ “ angegeben. Es wurden jeweils die Maximaldosierungen dieser Medikamente am Operationstag und am Tag der Explantation des mechanischen Herzunterstützungssystems erfasst.

Berechnung der mittleren Dosierungen

Mittlere Tagesdosierung Tag 1 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)= (Dosierung in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ x Dauer in min) /1440min

Mittlere Tagesdosierung Tag 2 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)= (Dosierung in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ x Dauer in min) /1440min

Mittlere Tagesdosierung Tag...

Mittlere Dosierung ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)= (Summe der mittleren Tagesdosierungen) / Anzahl der Applikationstage

Beispiel: Wurden einem Patienten am Tag 1 während der Therapie mit einem Herzunterstützungssystem 8 Stunden entsprechend 480 Minuten 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin, weitere 8 Stunden 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin und weiter 8 Stunden 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ appliziert, am Tag 2 erhält er 6 Stunden 0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin, 10 Stunden 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin und die verbleibenden 8 Stunden 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin, so errechnet sich folgende mittlere Dosierung:

Mittlere Tagesdosierung Tag 1 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

= (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ x 480 min + 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ x 480 min + 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ x 480 min) /1440 min

= 0,11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Mittlere Tagesdosierung Tag 2 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

= (0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ x 360 min + 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ x 600 min + 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ x 480 min) /1440 min

= 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Mittlere Dosierung = (0,11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) /2 = 0,075 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Um die Katecholaminpflichtigkeit der Patienten zu beurteilen und dabei die auftretenden Schwankungen zu umgehen, wurden weiterhin die mittleren Dosierungen der Katecholamine in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ wie oben dargestellt errechnet.

Weiterhin wurden die Beatmungsdauer (in Stunden), die Dauer der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem (in Stunden und Tagen), einer IABP (in Stunden) und einem Nierenersatzverfahren (in Stunden) erfasst. Auch die Dauer des ITS-Aufenthaltes wurde aus COPRA™ entnommen.

4.3. Herz-Lungen-Maschine

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten handelte es sich um Patienten, die sich kardiochirurgischen Eingriffen mit normothermer extrakorporaler Zirkulation unter Einsatz der Herzlungenmaschine unterzogen. Hierfür wurde der Patient nach der Sternotomie vollheparinisiert, um eine Gerinnung des Blutes im extrakorporalen Kreislauf zu verhindern. Die Heparindosis lag bei 350 bis 400 I.E./kgKG mit dem Ziel ein „activated clotting time“ (ACT) von 350 bis 450 Sekunden zu erreichen. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung erhielt jeder Patient Aprotinin (1,5 Mio. IE).

Zur extrakorporalen Zirkulation wurden nicht-pulsatile Zentrifugalpumpen (Rotaflow™, Fa. Jostra, Hirrlingen, Bundesrepublik Deutschland) verwendet. Das „priming“ der HLM enthielt Vollelektrolytlösung (500ml), HÄS (500ml), Mannitol 20% (250ml) sowie Aprotinin (50.000IE/kgKG), Methylprednisolon (1.000mg) und Heparin (8.000IE). Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine kaliumreiche Lösung mit oxygeniertem Blut vermischt und als modifizierte Blutkardioplegie nach Calafiore intermittierend appliziert [15]. Die Infusion der kardioplegischen Lösung muss alle 15 Minuten wiederholt werden.

Ziel-Wert nach der EKZ war ein mittlerer arterieller Druck von mindestens 60mmHg. Die Zeit, in der die Herz-Lungen-Maschine die Herz-Lungen-Funktion übernahm, wurde als Dauer der extrakorporalen Zirkulation oder HLM-Zeit angegeben. Nach venöser Dekanülierung erfolgte die 1:1-Antagonisierung des Heparins mit Protamin. Die danach gemessene ACT sollte unter 120 Sekunden betragen. Das Reservoir der Herz-Lungen-Maschine wurde entleert und das Blut aus der Herz-Lungen-Maschine als Reperfusat dem Patienten retransfundiert.

4.4. Anästhesiologisches Management

Das anästhesiologische Prozedere erfolgte nach den klinikinternen Standards in der Herzchirurgie [127]. Für kardiochirurgische Eingriffe erhielten die Patienten am Vorabend der Operation eine Prämedikation mit Flunitrazepam (1-2mg als Tablette) und am Operationstag Midazolam (0,1mg/kgKG als Saft oder Tablette).

Zur Narkoseeinleitung wurde Fentanyl (1 bis 4 μ g/kgKG), Midazolam (0,02 bis 0,04 μ g/kgKG) und Etomidate (0,2 bis 0,3mg/kgKG) intravenös titriert. Die Muskelrelaxation erfolgte mit Pancuronium (0,1mg/kgKG), bei Niereninsuffizienz mit cis-Atracurium (0,15mg/kgKG). Die Patienten wurden in ausreichender Narkosetiefe endotracheal intubiert und bis zur extrakorporalen Zirkulation mit einer FiO₂ von 50% druckkontrolliert normoventiliert. Die Narkoseführung erfolgte mit kontinuierlicher Applikation von Fentanyl (0,5 bis 1,0mg/h), Isofluran (0,5 bis 1,5Vol%) bzw. Sevofluran (1 bis 2 Vol%) und intermittierender Gabe von Midazolam (0,02 bis 0,04mg/kgKG).

Alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten wurden mit einem Pulmonalarterienkatheter (Opticath™, Abott, North Chicago, Illinois, USA) zur kontinuierlichen Messung der gemischtvenösen Sättigung und des Herzzeitvolumens versorgt. Zum Abgang von der HLM erfolgte die Beurteilung der Pumpfunktion mittels transoesophagealer Echokardiographie (Sonos 4500 bzw. 5500, Hewlett Packard, Andover, Massachusetts, USA). Dabei erfolgte die medikamentöse hämodynamische Unterstützung nach Standard [127].

4.5. Therapie des Postkardiotomieherzversagens

Bei LCOS wurde zur Steigerung der Inotropie Dopamin (max. 5 μ g/kgKG/min) und zur Nachlastsenkung Glyceroltrinitrat (max. 2 μ g/kgKG/min) verabreicht. Zur Aufrechterhaltung eines arteriellen Mitteldruckes von min. 60mmHg wurde ggf. Noradrenalin (max. 0,25 μ g/kgKG/min) gegeben. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Pumpfunktion wurde Enoximon (0,3 bis 0,5mg/kgKG) verabreicht. War dies nicht ausreichend, wurde Adrenalin (0,15 μ g/kgKG/min) gegeben.

War dadurch keine Stabilisierung zur Beendigung der extrakorporalen Zirkulation zu erreichen, erfolgte die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (Datascope, USA).

Während des zweiten Abgangsversuches von der EKZ konnte Adrenalin (max. 0,3mg/kg/min) gesteigert werden. War auch dies frustant, wurde ein „ventricular assist device“ (Medtronic Biomedicus, Minneapolis, Minnesota, USA) implantiert.

Für die Implantation als linksventrikuläres Herzunterstützungssystem wurde eine venöse Kanüle entweder in das linke Herzohr, in das Dach des linken Vorhofs oder in den Apex des linken Ventrikels eingesetzt. Zur rechtsventrikulären Assistenz wurde die venöse Kanüle im rechten Vorhof platziert. Als biventrikuläre Herzunterstützungssysteme wurden dann entsprechend zwei Zentrifugalpumpen implantiert, von denen eine den systemischen, die andere den pulmonalen Kreislauf unterstützt. Der vom Herzunterstützungssystem erzeugte Blutfluss wurde an der Steuerkonsole des Systems über die Drehzahl reguliert. Mittels Ultraschall wurde der Blutfluss pro Minute gemessen. Dieser Blutfluss entspricht dem Herzminutenvolumen des Patienten, wenn das Herz vollständig entlastet wird.

Ziel der hämodynamischen Therapie waren eine gemischtvenöse Sättigung von mindestens 70 Prozent und ein arterieller Mitteldruck von 60 bis 70mmHg. Der Pumpenfluss wurde so justiert, dass minimale Öffnungen der Aortenklappe in der transoesophagealen Echokardiographie zu sehen sind, um intrakavitäre Thrombenbildung zu verhindern.

Nach Implantation des mechanischen Herzunterstützungssystems wurde versucht, die medikamentöse inotrope Therapie so weit wie möglich zu reduzieren. Zur Reduktion des Sauerstoffverbrauchs des Myokards wurde die Herzfrequenz durch Betablockade auf max. 100 Schläge/min begrenzt. Bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern wurde elektrisch und medikamentös kardiovertiert. Die IABP wurde im Verhältnis 1:1 EKG-getriggert.

4.6. Intensivmedizinisches Management

Die Patienten wurden sediert und beatmet vom Operationssaal zur Intensivstation gebracht. Die Sedierung erfolgte mit Propofol (1,5 bis 4mg/kgKG/h) und Remifentanyl (0,1 bis 0,3µg/kgKG/min). Dabei wurde zur Vermeidung von Dislokationen der intrakavitären Kanülen des mechanischen Herzunterstützungssystems durch

Bewegungen des Patienten ein Ramsay-Score von 5 angestrebt. Die Patienten wurden druckkontrolliert beatmet. Das hämodynamische Monitoring erfolgte über die kontinuierliche Messung der gemischtvenösen Sättigung.

Die Indikation zur Explantation des Herzunterstützungssystems bestand, wenn sich die hämodynamischen Parameter (gemischtvenöse Sättigung mindestens 70 Prozent, mittlerer arterieller Druck mindestens 60 bis 70mmHg) unter reduziertem Fluss der Zentrifugalpumpe nicht verschlechterten und in der transoesophagealen Echokardiographie keine akute Myokarddilatation im Sinne eines myokardialen Pumpversagens auftritt. Die applizierte Adrenaldosis sollte dabei $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nicht überschreiten.

Wenn postoperative Blutverluste unter 50ml/h lagen, wurde Heparin appliziert, um eine PTT um 50 sec. zu erreichen.

4.7. Statistische Methoden

Zur statistischen Evaluation der Daten wurde SPSS Version 12.0 (IAC, Chicago, Illinois, USA) verwendet. Zum Vergleich metrischer, nicht normalverteilter Merkmale in zwei unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test, zum Vergleich dichotomer Merkmale in zwei unabhängigen Gruppen der Chi-Quadrat- bzw. Exakttest nach Fischer herangezogen. Der Vergleich metrischer Merkmale, die wiederholt gemessen wurden, erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mittels Log-Rang-Test ermittelt und nach Kaplan Meier geschätzt. Die statistische Signifikanz wurde definiert als $p < 0,05$. Der Einfluss des Faktors Alter in beiden Gruppen auf das 180-Tage-Überleben wurde mittels Kovarianzanalyse (Cox-Regression) beurteilt.

5. Ergebnisse

5.1. Demographische Daten

Die demographischen Daten der 38 Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. In der Levosimendan-Gruppe waren 9 Patienten (8 Männer, 1 Frau) im Alter zwischen 45 und 65 Jahren, in der Kontrollgruppe waren 29 Patienten (19 Männer, 10 Frauen) im Alter zwischen 53 und 84 Jahren. Bezüglich des Durchschnittsalters in beiden Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Die Patienten unterscheiden sich in der Geschlechterverteilung und in ihrem BMI nicht signifikant (Tabelle 1).

5.2. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Die Inzidenz von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, dargestellt in Tabelle 1, unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Als häufigste Nebenerkrankungen traten in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit die koronare Herzkrankheit und der arterielle Hypertonus auf, gefolgt von der Hyperlipidämie, dem Nikotinabusus, der absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern und dem Diabetes mellitus. Weiterhin waren der pulmonale Hypertonus, die chronische Niereninsuffizienz, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und die chronische obstruktive Lungenerkrankung in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Parameter für die präoperative Herzfunktion unterschied sich nicht (Levosimendan-Gruppe EF=33%; Kontrollgruppe EF=34%). Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass es in beiden Gruppen jedoch große interindividuelle Unterschiede bezüglich der Ejektionsfraktion gab. So schwankte die EF in der Levosimendan-Gruppe zwischen 15 und 60%, in der Kontrollgruppe von 10 bis 61%.

	Levosimendan-Gruppe n=9	Kontrollgruppe n=29	p-Wert
Alter (Jahre)	57 (8)	68 (7)	0,001
Body mass index	26,3 (3)	27,1 (3)	0,410
Verhältnis m:w	08:01	19:10	0,279
Präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	33 (17)	34 (14)	0,950
Koronare Herzkrankheit	7	28	0,134
Arterieller Hypertonus	7	23	0,625
Pulmonaler Hypertonus	2	2	0,233
Diabetes mellitus	1	12	0,099
Chronische Niereninsuffizienz	1	10	0,179
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	7	0,375
Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	3	12	0,490
Hyperlipidämie	4	15	0,282
Nikotinabusus	4	3	0,041
Chronische obstruktive Lungenerkrankung	2	4	0,441

Tabelle 1: Übersicht über Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und präoperative Ejektionsfraktion der Patienten (Standardabweichung in Klammern)

5.3. Chirurgische Charakteristika

Die chirurgischen Charakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt.

5.3.1. Art des Eingriffs

Die am häufigsten durchgeführte Operation war in beiden Gruppen die koronare Revaskularisation (CABG, „coronary artery bypass grafting“). In der Levosimendan-Gruppe waren es 66,6 Prozent, in der Kontrollgruppe 62,1 Prozent der Operationen. Wesentlich seltener waren im hier untersuchten Patientenkollektiv der isolierte Aortenklappenersatz (Levosimendan-Gruppe: 11,1 Prozent; Kontrollgruppe: 3,4 Prozent) und der isolierte Mitralklappenersatz (Levosimendan-Gruppe: 11,1 Prozent; Kontrollgruppe: 13,8 Prozent). Ein Teil der Patienten unterzog sich einem Kombinationseingriff, bestehend aus koronarer Bypass-Operation und einem Herzklappenersatz (Levosimendan-Gruppe: 11,1 Prozent; Kontrollgruppe: 20,7 Prozent). Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der Eingriffe.

Ebenso wenig unterschieden sich die durchschnittliche Dauer der extrakorporalen Zirkulation ($p=0,651$) und die Aortenklemmzeit ($p=0,758$). Hier zeigten sich in beiden Gruppen große interindividuelle Unterschiede. In der Levosimendan-Gruppe reichte die Dauer der extrakorporalen Zirkulation von 104 bis 384 Minuten, in der Kontrollgruppe von 71 bis 321 Minuten. Die Aortenklemmzeit betrug in der Levosimendan-Gruppe zwischen 17 und 245 Minuten, in der Kontrollgruppe 0 bis 198 Minuten. Die 0 Minuten Klemmzeit ergab sich aus dem Umstand, dass ein Patient einen sogenannten „off-pump-bypass“ erhielt, einem koronaren Revaskularisationseingriff ohne HLM. Postoperativ entwickelte er ein schweres Herzversagen, sodass er rethorakotomiert und unter Einsatz der Herzlungenmaschine ohne Klemmen der Aorta ein rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem implantiert bekam.

5.3.2. Therapie mit einer intraaortalen Ballonpumpe

Ein Teil der Patienten erhielt zur Nachlastsenkung und zur Verbesserung der koronaren Perfusion eine intraaortalen Ballonpumpe (IABP): in der Levosimendan-Gruppe 8 von 9 Patienten (88,9 Prozent), in der Kontrollgruppe 19 von 29 Patienten (65,5 Prozent; $p=0,237$). In der Levosimendan-Gruppe betrug die durchschnittliche Dauer der Therapie

mit einer IABP 7,2 Tage (2,6 bis 12,2 Tage), in der Kontrollgruppe 9,5 Tage (5 bis 19 Tage) und unterschied sich damit nicht signifikant.

	Levosimendan-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
	n=9	n=29	
Art des Eingriffs			
CABG	6	17	0,841
Aortenklappenersatz	1	2	0,790
Mitralklappenersatz	1	4	0,713
Klappenersatz und CABG	1	6	0,366
Zeiten			
Dauer der extrakorporalen Zirkulation (Minuten)	176 (101)	170 (70)	0,651
Ischämiezeit (Minuten)	80 (81)	69 (60)	0,758
Art des „ventricular assist device“ (VAD)			
LVAD	7	22	0,643
RVAD	1	5	0,559
BIVAD	1	2	0,567
Durchschnittliche Dauer der Unterstützung durch ein VAD (Tage)	3,8 (1,5)	3,2 (2)	0,323
IABP-Therapie			
IABP-Unterstützung	8	19	0,237
Dauer der IABP (Tage)	7,2	9,5	0,699

Tabelle 2: Chirurgische Charakteristika der untersuchten Patienten

5.3.3. Art des mechanischen Herzunterstützungssystems

Der Einsatz der unterschiedlichen Herzunterstützungssysteme, unterteilt in links-, rechts- und biventrikuläre Systeme, ist ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Am häufigsten Verwendung fand in beiden Gruppen das linksventrikuläre System (Levosimendan-Gruppe 77,8 Prozent; Kontrollgruppe 75,9 Prozent), seltener das rechtsventrikuläre (Levosimendan-Gruppe 11,1 Prozent; Kontrollgruppe 17,2 Prozent) und das biventrikuläre System (Levosimendan-Gruppe 11,1 Prozent; Kontrollgruppe 6,9 Prozent).

5.3.4. Dauer der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem

Die durchschnittliche Dauer der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem betrug in der Levosimendan-Gruppe 3,8 Tage, in der Kontrollgruppe 3,2 Tage. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,323$).

5.4. Überleben

In Bezug auf das Überleben wurden das Überleben der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem, das Überleben der Therapie auf der Intensivstation, das Kliniküberleben und das 180-Tage-Überleben der Patienten beider Gruppen verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

5.4.1. Überleben des mechanischen Herzunterstützungssystems

Das Überleben der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem wurde angegeben als Überleben der Patienten bis zur erfolgreichen Explantation des mechanischen Herzunterstützungssystems. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In der Levosimendan-Gruppe überlebten alle 9 Patienten bis zur Explantation des mechanischen Herzunterstützungssystems, in der Kontrollgruppe von 29 Patienten lediglich 20 ($p=0,082$). In der Literatur wird der Anteil der erfolgreich vom entwöhnten Patienten als Entwöhnungsrate („weaning rate“) angegeben. Für die Levosimendan-Gruppe betrug die „weaning rate“ 100%, für die Kontrollgruppe 69%.

	Levosimendan-Gruppe n=9	Kontrollgruppe n=29	p-Wert
Überleben des mechanischen Herzunterstützungssystems	9	20	0,082
Überleben der ITS	8	9	0,005
Überleben der Klinik	8	7	0,001
180-Tage-Überleben	7	3	<0,001

Tabelle 3: Überleben

5.4.2. Überleben der Therapie auf der Intensivstation

In Hinsicht auf das Überleben der Therapie auf der Intensivstation, d.h. Verlegung der Patienten zur weiteren Therapie auf einer Wach- oder Normalstation, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Levosimendan-Gruppe verstarb lediglich ein Patient während der Therapie auf der Intensivstation. Acht Patienten konnten somit verlegt werden. In der Kontrollgruppe verstarben 9 von 29 Patienten, nur 20 konnten verlegt werden ($p=0,005$).

5.4.3. Überleben der Klinik

Wurden die Patienten aus der Klinik entlassen, um sich einer Rehabilitationsbehandlung o.ä. zu unterziehen, wurde dies als „die Klinik überlebt“ gewertet. In der Levosimendan-Gruppe wurden alle 8 Patienten, die die Intensivstation überlebt haben, aus der Klinik entlassen. In der Kontrollgruppe verstarben von den 20 Patienten, die von der Intensivstation verlegt wurden, 13 Patienten, lediglich 7 Patienten wurden aus der Klinik entlassen. Der Anteil der aus der Klinik entlassenen Patienten wird in der Literatur als Entlassungsrate („discharge rate“) angegeben und betrug für die Levosimendan-Gruppe 89%, für die Kontrollgruppe 24%. Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$).

5.4.4. 180-Tage-Überleben

Als Maß für das Langzeitüberleben wurde das Überleben nach mindestens 180 Tagen postoperativ angegeben. Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Levosimendan-Gruppe. In der Levosimendan-Gruppe verstarb 1 Patient, nachdem er aus der Klinik entlassen wurde, 7 von 9 Patienten in dieser Gruppe lebten noch nach 180 Tagen. In der Kontrollgruppe überlebten lediglich 3 von 29 Patienten 180 Tage ($p < 0.001$).

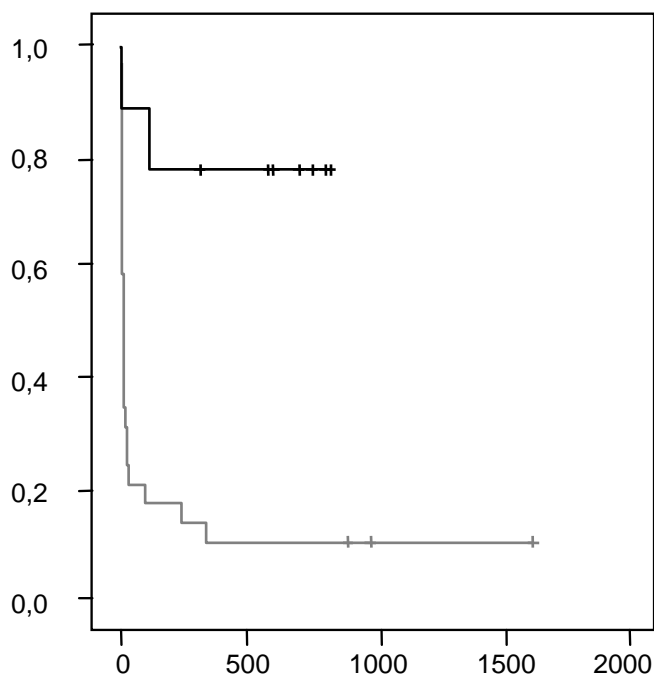


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve; Überleben der Levosimendan-Gruppe (schwarze Kurve) und der Kontrollgruppe (graue Kurve) in Tagen

Wegen des oben beschriebenen signifikanten Altersunterschiedes der Patienten in beiden Gruppen, wurde der Einfluss des Faktors „Alter“ auf das 180-Tage-Überleben untersucht. Eine multifaktorielle Varianzanalyse (Cox-Regression) ergab keine signifikante Korrelation zwischen dem Unterschied des Lebensalters der Patienten beider Gruppen und dem 180-Tage-Überleben ($p = 0,357$).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach Kaplan Meier geschätzt und betrug in der Levosimendan-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum mindestens 50%. Die mediane Überlebenszeit in der Kontrollgruppe betrug 7 Tage ($p < 0,001$).

5.5. Hämodynamische Parameter

Zielwerte der Katecholamintherapie waren eine gemischtvenöse Sättigung von mindestens 70% und ein arterieller Mitteldruck von 60mmHg. Es wurden einerseits die Maximaldosierungen ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) als auch die mittleren Tagesdosierungen ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) für Adrenalin und Noradrenalin, die notwendig waren, um oben genannte Zielwerte zu erreichen, verglichen.

5.5.1. Maximaldosierungen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin

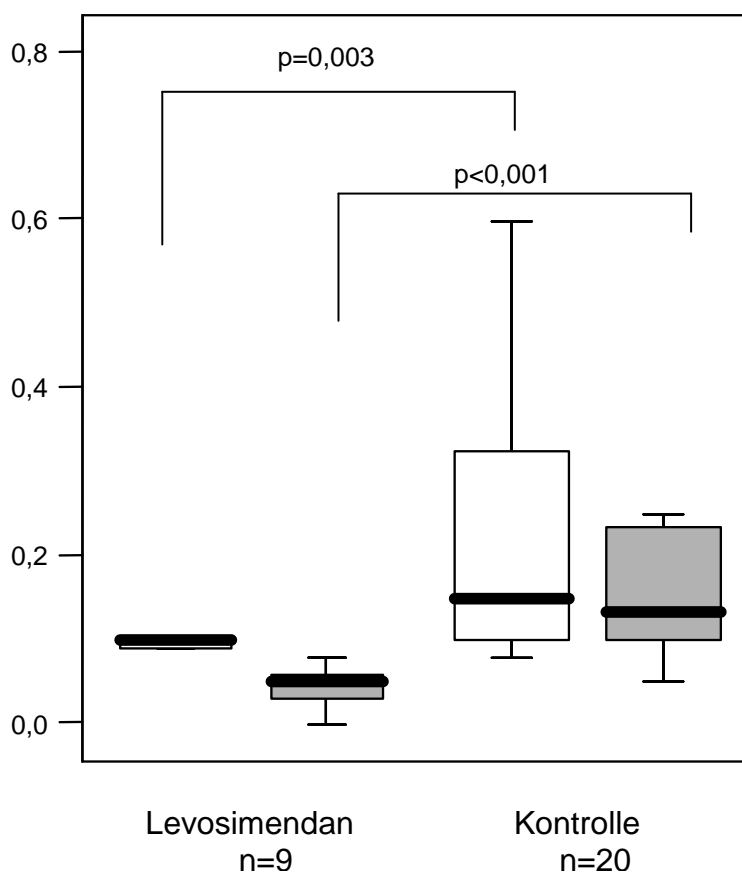


Abbildung 2: Maximaldosierung von Adrenalin während der Therapie mit einem Herzunterstützungssystem (weiß) und nach dessen Explantation (grau) im $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Die Maximaldosis von Adrenalin wurde am Operationstag und am Explantationstag bei Patienten beider Gruppe verglichen, die die Explantation des Herzunterstützungssystems überlebten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt.

Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Levosimendan-Gruppe. Die Patienten dieser Gruppe benötigten deutlich niedrigere Dosierungen von Adrenalin, um die Zielwerte der hämodynamischen Therapie zu erreichen, als die Kontrollgruppe. Die Maximaldosis für Adrenalin am Operationstag lag in der Levosimendan-Gruppe bei $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, in der Kontrollgruppe bei $0,22 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0,003$). Am Explantationstag benötigten die Patienten der Levosimendan-Gruppe $0,06 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin, die Patienten der Kontrollgruppe jedoch $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p<0,001$). Sowohl der tendenzielle Abfall der maximalen Adrenalindosis vom Operationstag zum Explantationstag in der Levosimendan-Gruppe ($p=0,238$), als auch der tendenzielle Anstieg der maximalen Adrenalindosis in der Kontrollgruppe ($0,917$) waren jedoch nicht signifikant.

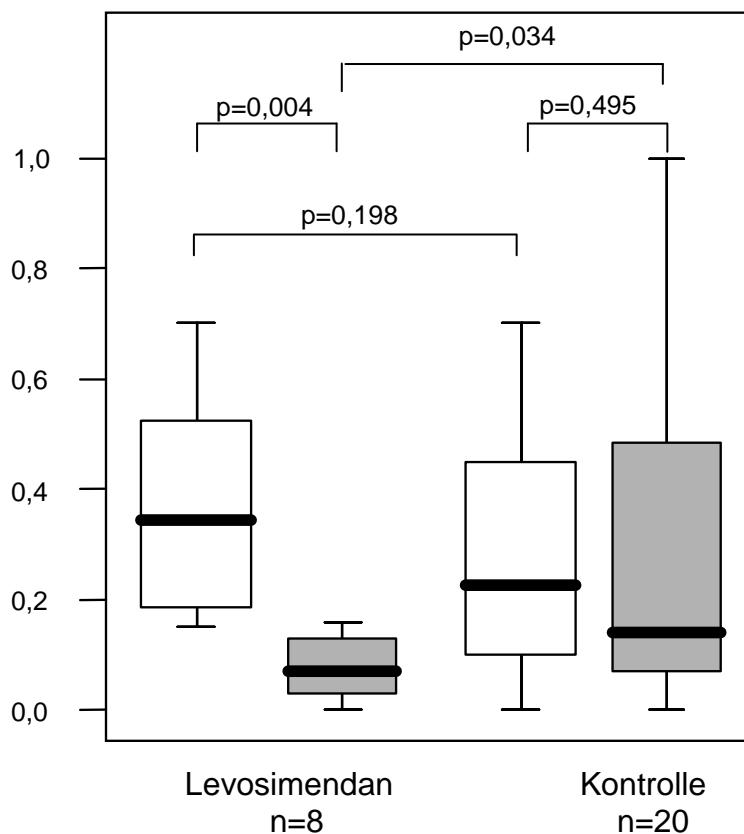


Abbildung 3: Maximaldosierung von Noradrenalin während der Therapie mit einem Herzunterstützungssystem (weiß) und nach dessen Explantation (grau) in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Die Maximaldosierungen von Noradrenalin wurden analog zu den Maximaldosierungen von Adrenalin verglichen und in Abbildung 3 dargestellt. Sie betragen in der

Levosimendan-Gruppe am Operationstag 0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, in der Kontrollgruppe 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0,198$).

Nach Explantation des Herzunterstützungssystems benötigten Patienten, die eine Therapie mit Levosimendan erhalten hatten, signifikant weniger Noradrenalin (0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) als die Patienten, die kein Levosimendan erhalten hatten (0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ($p=0,034$). Während die Patienten der Kontrollgruppe nach Explantation weiterhin hohe Dosierungen Noradrenalin benötigten (0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), sank die Maximaldosis von Noradrenalin in der Levosimendan-Gruppe vom Operationstag (0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) zum Explantationstag (0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) signifikant ab ($p=0,008$).

5.5.2. Mittlere Dosierungen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin

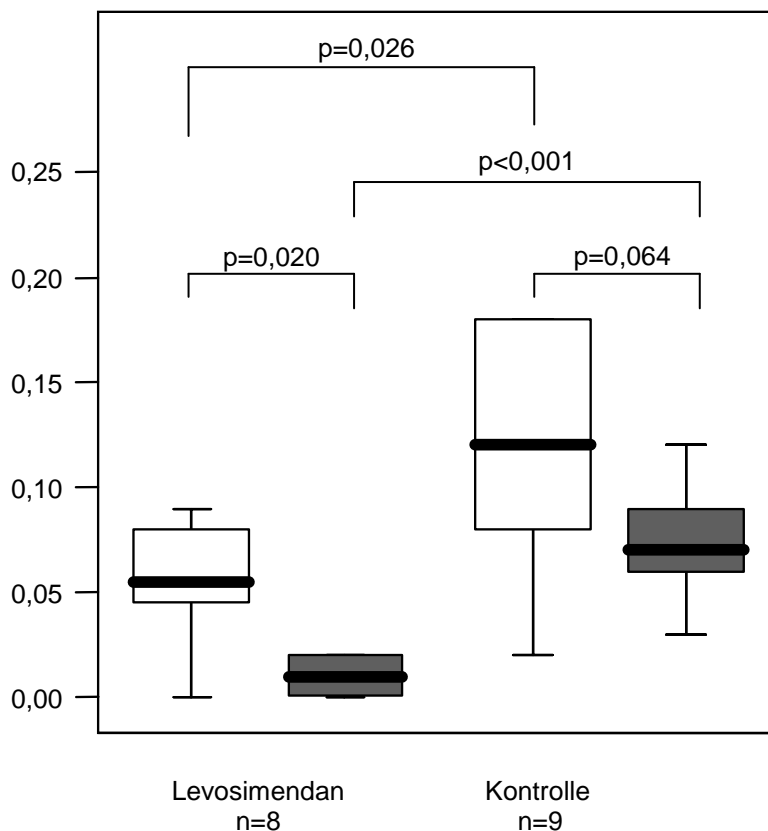


Abbildung 4: Mittlere Adrenalin- und Noradrenalin-Dosierung während der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem (weiß) und nach dessen Explantation (dunkelgrau) in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Die mittleren Dosierungen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin wurden bei den Patienten beider Gruppen verglichen, die die Therapie auf der Intensivstation überlebten.

Die mittlere Adrenalinosis während der Therapie mit einem Herzunterstützungssystem war in der Levosimendan-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p=0,026$). Sie betrug in ersterer $0,06 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, in letzterer $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

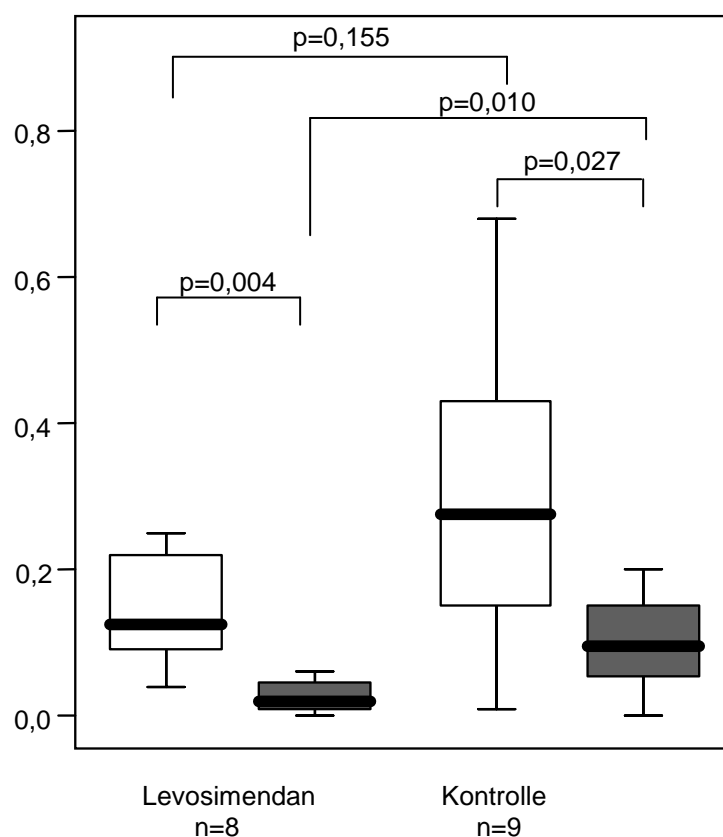


Abbildung 5: Mittlere Noradrenalinosis während der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem (weiß) und nach dessen Explantation (dunkelgrau) in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Nach Explantation des Herzunterstützungssystems benötigten die mit Levosimendan behandelten Patienten signifikant weniger Adrenalin als die Patienten der Kontrollgruppe. Die mittlere Adrenalinosis in der Levosimendan-Gruppe betrug nach Explantation $0,014 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, in der Kontrollgruppe $0,077 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p<0,001$).

Innerhalb der Levosimendan-Gruppe fiel die mittlere Adrenalindosis nach Explantation signifikant ab ($p=0,039$).

Die mittlere Noradrenalindosis wurde ebenfalls bei den Patienten beider Gruppen untersucht, die die Therapie auf der Intensivstation überlebten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt. Die mittlere Noradrenalindosis war analog der Adrenalindosis tendenziell niedriger in der Levosimendan-Gruppe als in der Kontrollgruppe ($p=0,155$). Die Patienten der Levosimendan-Gruppe benötigten durchschnittlich $0,15 \mu\text{g/kg/min}$ Noradrenalin während der Therapie mit einem Herzunterstützungssystem, die Patienten der Kontrollgruppe $0,27 \mu\text{g/kg/min}$. Nach Explantation des Herzunterstützungssystems kam es in der Levosimendan-Gruppe zu einem signifikanten Abfall der mittleren Noradrenalindosis auf $0,026 \mu\text{g/kg/min}$ ($p=0,004$). Auch die Patienten der Kontrollgruppe benötigten signifikant weniger Noradrenalin ($0,12 \mu\text{g/kg/min}$) nach Explantation ($p=0,027$). Dennoch war die mittlere Noradrenalindosis nach Explantation in der Levosimendan-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p=0,010$).

5.6. Therapie mit Nierenersatzverfahren

In der Levosimendan-Gruppe bedurften 5 von 9 Patienten eines Nierenersatzverfahren (56 Prozent), in der Kontrollgruppe 26 von 29 Patienten (90 Prozent).

Ein Teil der Patienten verstarb jedoch während der Dialysetherapie, sodass die Beurteilung des längeren Verlaufs der Dialysedauer dadurch beeinträchtigt ist. Aus diesem Grunde wurde die Dauer der Nierenersatzpflichtigkeit bei den Patienten beider Gruppen untersucht, die die Therapie auf der Intensivstation überlebten und somit die Beendigung der Dialyse nicht durch den Tod des Patienten bedingt wurde.

Bei diesen Patienten bedeutete die Beendigung der Nierenersatztherapie die Erholung vom akuten Nierenversagen. In der Levosimendan-Gruppe ergaben sich Dialysezeiten bis maximal 488 Stunden, in der Kontrollgruppe bis maximal 720 Stunden.

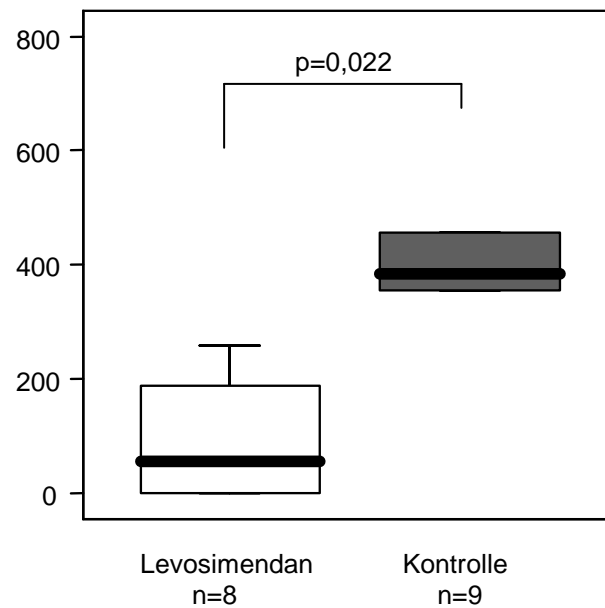


Abbildung 7: Dialysedauer in Stunden bei ITS-Überlebenden

Bezüglich der Inzidenz der Nierenersatzpflichtigkeit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,131$). Die Dauer der Nierenersatzpflichtigkeit war in der Levosimendan-Gruppe signifikant niedriger.

	Levosimendan-Gruppe n=9	Kontrollgruppe n=29	p-Wert
Inzidenz der Nierenersatzpflichtigkeit	5 von 9 Patienten	26 von 29 Patienten	0,131
	Levosimendan-Gruppe n=8	Kontrollgruppe n=9	p-Wert
Durchschnittliche Dialysedauer (Stunden)	122 (± 174)	377 (± 242)	0,022

Tabelle 4: Vergleich der Inzidenz der Nierenersatzpflichtigkeit und Dialysedauer (in Stunden; Standardabweichung in Klammern)

5.7. Laktatkonzentrationen

Bei den Patienten beider Gruppen, die die Explantation des mechanischen Herzunterstützungssystems überlebten, wurden die jeweils höchsten Laktatwerte während der extrakorporalen Zirkulation der Herzlungenmaschine, während der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem und in den ersten 3 Tagen nach Explantation des Systems dokumentiert und zwischen den Gruppen verglichen.

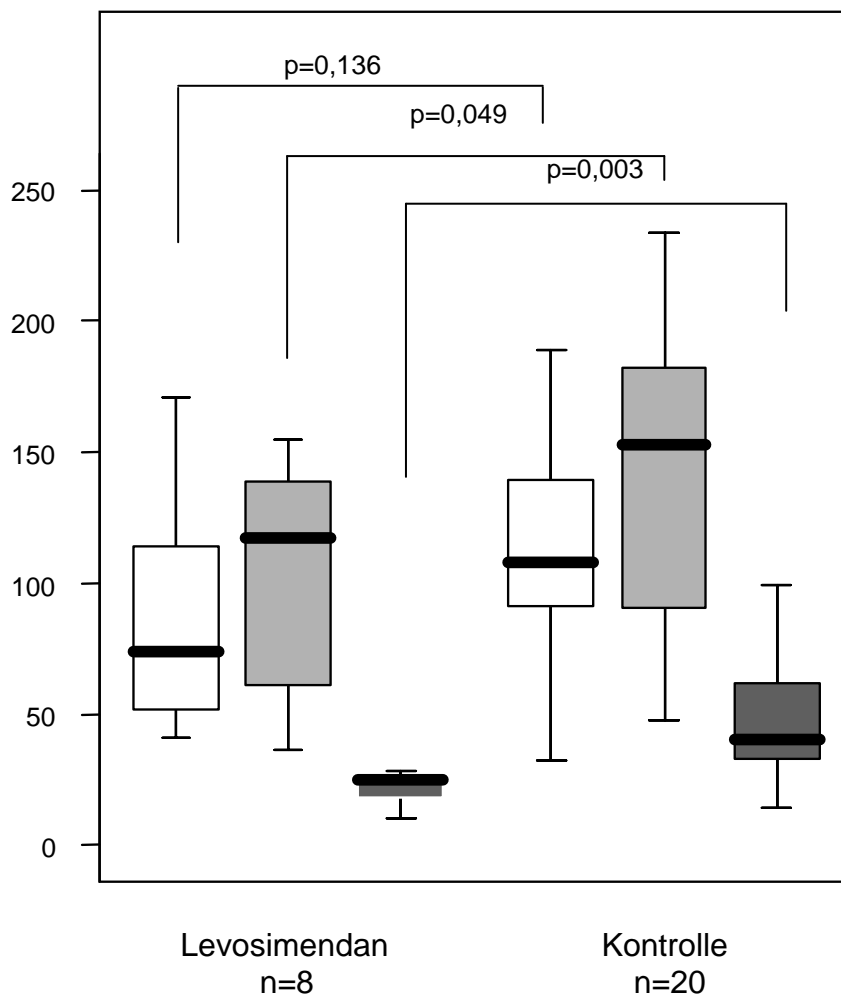


Abbildung 8: Laktatkonzentrationen während Herz-Lungen-Maschine (weiß), während der Therapie durch ein mechanisches Herzunterstützungssystem (grau), nach Explantation des mechanischen Herzunterstützungssystems (schwarz) in mg/dl

	Levosimendan-Gruppe n=8	Kontrollgruppe n=20	p-Wert
Extrakorporale Zirkulation	86 (± 45)	112 (± 43)	0,136
Herzunterstützungssystem	103 (± 45)	142 (± 55)	0,049
Nach Explantation	40 (56)	51 (± 27)	0,003

Tabelle 5: Laktatkonzentrationen während extrakorporaler Zirkulation, während Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem und nach dessen Explantation in mg/dl, Standardabweichung in Klammern

Während der extrakorporalen Zirkulation unter HLM zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0,136$). Jedoch hatten die Patienten der Levosimendan-Gruppe während der Therapie mit einem Herzunterstützungssystem eine niedrigere Laktatkonzentration als die Patienten der Kontrollgruppe ($p=0,049$). Nach Explantation des Herzunterstützungssystems waren die Laktatkonzentrationen der Levosimendan-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p=0,003$).

5.8. Beatmungsdauer

Die Beatmungsdauer ist in Tabelle 6 und Abbildung 9 dargestellt.

	Levosimendan-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Durchschnittliche Beatmungsdauer (Stunden)	587 (± 554)	547 (± 267)	0,481

Tabelle 6: Beatmungsdauer

Beim Vergleich der Beatmungsdauer der Patienten beider Gruppen, die die Therapie auf der Intensivstation überlebten, stellte sich kein signifikanter Unterschied heraus ($p=0,481$). Es gab in beiden Gruppen große interindividuelle Unterschiede. So lag die Beatmungsdauer in der Levosimendan-Gruppe zwischen 66 und 1600 Stunden, in der Kontrollgruppe zwischen 114 und 906 Stunden.

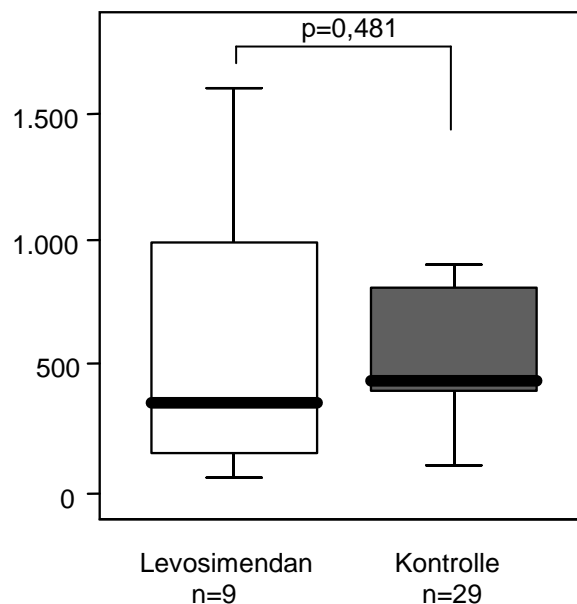


Abbildung 9: Beatmungsdauer in Stunden

6. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung waren:

1. Bei den Patienten, die im schweren Postkardiotomieherzversagen mit einem „ventricular assist device“ therapiert wurden und Levosimendan erhielten, wurde eine signifikant niedrigere Krankenhausletalität als auch ein signifikant verbessertes 180-Tage-Überleben beobachtet.
2. Unter Levosimendan-Therapie sank der Bedarf an Adrenalin als Inotropikum.
3. Unter Levosimendan-Therapie sank der Bedarf an Noradrenalin als Vasopressor.
4. Unter Levosimendan-Therapie sank die Dauer der Nierenersatzpflichtigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant.
5. Patienten, die Levosimendan erhielten, zeigten nach Explantation des VAD signifikant niedrigere Laktatwerte.

6.1. Das 180-Tage-Überleben und Krankenhausletalität

Levosimendan konnte bei Patienten, die bei schwerem Postkardiotomieherzversagen mit einem „ventricular assist device“ therapiert wurden, das 180-Tage-Überleben signifikant verbessern. In der Levosimendan-Gruppe lebten 78 Prozent der Patienten nach 180 Tagen, während es in der Kontrollgruppe lediglich 10 Prozent waren. Der Unterschied war signifikant. Dabei muss diskutiert werden, dass die Patienten in der Levosimendan-Gruppe signifikant jünger waren als in der Kontrollgruppe. Eine multifaktorielle Varianzanalyse (Cox-Regression) ergab jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Unterschied des Lebensalters der Patienten beider Gruppen und dem 180-Tage-Überleben. Somit ist das Lebensalter kein unabhängiger Parameter bezüglich des 180-Tage-Überlebens der Patienten in den beiden Gruppen.

Zum Langzeitüberleben nach Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem gibt es bisher nur wenige Daten. Hoy et al. berichten von 62 Patienten, die bei einem Postkardiotomieherzversagen mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem therapiert wurden. Von diesen Patienten konnten 68% vom

mechanischen Herzunterstützungssystem entwöhnt und 44 Prozent aus der Klinik entlassen werden. Nach 10 Jahren lebten noch 23 Prozent der Patienten [76].

Zum Zeitpunkt der Arbeit gab es in der Literatur keine vergleichbare kontrollierte Analyse, die den Einfluss von Levosimendan auf das Überleben beim Einsatz von mechanischen Herzunterstützungssystemen im Postkardiotomieherzversagen zum Gegenstand der Untersuchung hatte. In einer Metaanalyse von Landoni et al. wurde der Einfluss von Levosimendan auf die Mortalität bei kardiochirurgischen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht in 10 prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien untersucht. Levosimendan konnte die Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen signifikant senken. Endpunkte waren in dieser Metaanalyse die Entlassung aus der Klinik bzw. das 30-Tage-Überleben [128].

Die Studien zu Levosimendan bezüglich des Langzeitüberlebens sind Studien bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder akutem Myokardinfarkt. Moiseyev et al. konnten in der RUSSLAN-Studie bei Patienten im „low-cardiac-output-syndrom“ bei akutem Myokardinfarkt eine signifikante Senkung der Mortalität nach 14 Tagen nach Therapie mit Levosimendan im Vergleich zu Placebo zeigen [110]. Der Unterschied bestand nach 180 Tagen fort, war jedoch nicht mehr signifikant. In der LIDO-Studie wurde die Therapie des „low-cardiac-output-syndrom“ mit Levosimendan bzw. Dobutamin verglichen. Es konnte für Patienten im „low-cardiac-output-syndrom“ eine signifikante Senkung der 180-Tage-Mortalität bei Therapie mit Levosimendan im Vergleich zur Therapie mit Dobutamin gezeigt werden [109]. Auch die CASINO-Studie, in der Levosimendan mit Dobutamin und Placebo verglichen wurde, zeigte einen signifikanten Benefit bezüglich des 180-Tage-Überlebens von Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz [129].

Eine randomisierte Doppelblindstudie SURVIVE verglich den Effekt von entweder Levosimendan oder Dobutamin auf das 180-Tage-Überleben bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz. Hier konnte kein positiver Effekt auf das 180-Tage-Überleben der Patienten durch Levosimendan gezeigt werden [130].

Levosimendan konnte bei Patienten, die bei schwerem Postkardiotomieherzversagen mit einem „ventricular assist device“ therapiert wurden, die Krankenhausletalität

signifikant senken. In der Literatur werden die Entlassungsraten aus der Klinik angegeben. In der Levosimendan-Gruppe wurden alle Patienten, die von der Intensivstation entlassen wurden, auch aus der Klinik entlassen. In der Kontrollgruppe waren es lediglich 24 Prozent der Patienten. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Levosimendan-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Entlassungsrate der Levosimendan-Gruppe ist sowohl höher im Vergleich mit der Kontrollgruppe, als auch höher im Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Entlassungsraten, die zwischen 24 und 44 Prozent liegen [34, 75, 76]).

6.2. Adrenalinbedarf

Levosimendan konnte den Bedarf an Adrenalin als Inotropikum senken. Die Adrenalinindosierung war in der Levosimendan-Gruppe sowohl während als auch nach der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Dass die mittlere Adrenalinindosierung in der Levosimendan-Gruppe nach Explantation des mechanischen Herzunterstützungssystems signifikant reduziert werden konnte, erklärt sich durch den länger anhaltenden inotropen Effekt von Levosimendan. Eriksson et al. konnten bei Patienten mit einer präoperativen LVEF unter 50 Prozent bei koronarchirurgischen Operationen zeigen, dass in der Gruppe, die kein Levosimendan nach Einleitung der Anästhesie bekommen hatte, signifikant mehr Patienten einer zusätzlichen Adrenalinapplikation bedurften, um erfolgreich vom kardiopulmonalen Bypass entwöhnt zu werden [131]. Tasouli et al. untersuchten 45 Patienten mit „low-output-syndrome“ bei kardiochirurgischen Eingriffen. Die mit Levosimendan behandelten Patienten konnten innerhalb von 3 Tagen von der traditionellen inotropen Therapie mit Adrenalin entwöhnt werden [132]. Auch die Arbeitsgruppe von Tritapepe et al. konnte in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie einen signifikant reduzierten Bedarf an zusätzlicher inotroper Therapie bei kardiochirurgischen Patienten, die mit Levosimendan behandelt wurden, zeigen [133]. In einer prospektiven, randomisierten Studie von De Hert et al. an 60 Patienten mit einer LVEF unter 30% bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen waren sowohl die Dauer als auch die Dosis von Dobutamin als zusätzliches Inotropikum in der Levosimendan-Gruppe reduziert [134].

Levosimendan hat durch seinen langwirksamen Metaboliten OR-1896 ein langanhaltenden positiv inotropen Effekt, der den Bedarf an zusätzlicher inotroper Therapie mit Katecholaminen und /oder Phosphodiesterasehemmern reduziert.

6.3. Noradrenalinbedarf

Levosimendan konnte den Bedarf an Noradrenalin als Vasopressor nach Explantation des VAD verringern. Die Dosierungen von Noradrenalin während der Therapie mit einem VAD unterschieden sich nicht signifikant. Die Ursache für den Fakt, dass die Patienten der Levosimendan-Gruppe trotz reduzierten Bedarfes an Adrenalin als Inotropikum ähnlich hohe Dosierungen von Noradrenalin als Vasopressor wie die Patienten der Kontrollgruppe bedurften, ist die durch Levosimendan induzierte, periphere Vasodilatation, der eine Öffnung der ATP-abhängigen Kalium-Kanäle zu Grunde liegt [99, 100]. Ein Abfall des peripheren Widerstandes durch Levosimendan wurde einerseits für gesunde Probanden und für herzinsuffiziente Patienten und andererseits für Patienten mit koronarchirurgischen Eingriffen und Patienten mit LCOS nach EKZ nachgewiesen [118, 120, 121, 123, 124]. Nach Explantation sank der Bedarf an Noradrenalin in der Levosimendan-Gruppe signifikant ab, in der Kontrollgruppe jedoch nicht. Ursache hierfür kann die unterschiedliche Dauer der verschiedenen hämodynamischen Effekte von Levosimendan sein. Lilleberg et al. konnten nachweisen, dass die Steigerung des Herzminutenvolumen und die periphere Vasodilatation unterschiedliche zeitliche Verläufe aufweisen. So hält die Steigerung des Herzminutenvolumens, die auf die kalziumsensibilisierende Wirkung von Levosimendan zurückzuführen ist, ca. 12 bis 13 Tage an, während die Senkung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes, die auf die Öffnung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle zurückgeführt wird, ca. 7 bis 9 Tage andauert [135]. Somit könnte der signifikante Abfall der Noradrenalin-dosierung in der Levosimendan-Gruppe durch die nachlassende, vasodilatierende Wirkung von Levosimendan erklärt werden. Morelli et al. konnten in einer prospektiven, randomisierten Studie an 28 Patienten mit einer Sepsis-induzierten myokardialen Dysfunktion keinen Unterschied in den Noradrenalin-dosierungen zwischen der Levosimendan- und der Dobutamin-Gruppe feststellen [136]. Nijhawan et al. fanden in einer prospektiven, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie an 18 Patienten mit einer LVEF über 30% zu elektiven

herzchirurgischen Eingriffen keinen erhöhten Bedarf an Noradrenalin in der Levosimendan-Gruppe [125]. Eriksson et al. konnten in einer prospektiven, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie an 60 Patienten mit einer LVEF unter 50% bei koronarchirurgischen Operationen keinen Unterschied im Bedarf des Vasopressors Noradrenalin feststellen [131]. Im Gegensatz dazu zeigten De Hert et al. in zwei prospektiven, randomisierten Studien an insgesamt 90 Patienten mit einer LVEF unter 30% zu elektiven kardiochirurgischen Eingriffen, dass Patienten, die Levosimendan erhielten, signifikant niedrigere Dosierungen an Noradrenalin benötigten [134, 137]. Auch die Dauer der Noradrenalinapplikation war signifikant kürzer in der Levosimendan-Gruppe.

Zurzeit gibt es keine prospektive Studie, die den Einfluss von Levosimendan auf den Bedarf an zusätzlichen inotropen Medikamenten und an Vasopressoren bei Patienten unter Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem bei Postkardiotomieherzversagen als Gegenstand der Untersuchung hat.

6.4. Inzidenz und Dauer der Nierenersatzpflichtigkeit

Die Inzidenz des dialysepflichtigen Nierenversagens betrug in der Levosimendan-Gruppe 56%, in der Kontrollgruppe 90%. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,131$). Die Inzidenz des akuten Nierenversagens mit Dialysepflicht als Komplikation der Therapie mit mechanischen Herzunterstützungssystemen wird von verschiedenen Autoren mit 10-56% angegeben und korreliert signifikant mit der Mortalität [34, 75, 76, 138]. Die Inzidenz der Nierenersatzpflichtigkeit in der Levosimendan-Gruppe liegt mit 56% gerade noch in dem in der Literatur angegebenen Bereich von 10-56%. Die Inzidenz in der Kontrollgruppe lag mit 90% deutlich über den in der Literatur angegebenen Inzidenzen. Dafür verantwortlich sein kann das häufigere Vorhandensein einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz in der Kontrollgruppe (34%) im Vergleich zur Levosimendan-Gruppe (11%). Curtis et al. beschrieben die chronische Niereninsuffizienz als Risikofaktor für das Auftreten eines akuten Nierenversagens während der Therapie mit einem VAD [79]. In derselben Arbeit wird auch der Einsatz α -adrenerger Substanzen wie Noradrenalin und Adrenalin als Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen beschrieben. Die Dosierung von Adrenalin als Medikament mit α -adrenerger Wirkung war in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der Levosimendan-

Gruppe. Die Dosierung von Noradrenalin als α -adrenerger Vasopressor fiel in der Levosimendan-Gruppe nach Explantation des VAD signifikant ab und war auch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Dies könnte die hohe Inzidenz des akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens in der Kontrollgruppe erklären. In einer Metaanalyse von Landoni et al. wurde in 10 prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien an insgesamt 440 kardiochirurgischen Patienten kein Unterschied für die Inzidenz des akuten Nierenversagens zwischen der Levosimendan- und der Kontrollgruppe gefunden [128].

Levosimendan konnte in der hier vorliegenden Arbeit die Dauer der Nierenersatzpflichtigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant senken. Die Patienten der Levosimendan-Gruppe wurden über einen signifikant kürzeren Zeitraum dialysiert. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs insofern eingeschränkt möglich ist, da ein Teil der Patienten verstarb, während sie noch dialysepflichtig waren. In diese Analyse gingen deshalb nur die Patienten ein, die die Intensivstation überlebten. Somit spiegelt diese Analyse nur die Ergebnisse der Patienten wider, die per se schon einen Überlebensvorteil hatten. Dies gilt jedoch für beide Gruppen.

Vargas-Hein et al. untersuchten 2683 kardiochirurgische Patienten hinsichtlich Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität auf der Intensivstation beziehungsweise im Krankenhaus. Das akute dialysepflichtige Nierenversagen stellte neben Faktoren wie Re-Operation, eingeschränkte Pumpfunktion, Therapie mit einer IABP oder einem VAD einen unabhängigen Risikofaktor für die erhöhte Intensivstations- und Krankenhausmortalität dar [139]. Dieser Umstand könnte zur höheren Mortalität in der Kontrollgruppe beitragen, da die Patienten dieser Gruppe signifikant länger dialysiert wurden und somit sich deutlich langsamer vom akuten Nierenversagen erholten als die Patienten der Levosimendan-Gruppe.

Dieser Zusammenhang korrespondiert mit den Ergebnissen einer klinischen Studie von Topkara et al.. Diese Arbeitsgruppe untersuchte das Überleben von Patienten mit einem linksventrikulären Herzunterstützungssystem im Rahmen des „bridge-to-transplantation“-Konzeptes bei schwerer Herzinsuffizienz. Dabei zeigte sich, dass das

Auftreten eines dialysepflichtigen Nierenversagens hochsignifikant mit der Mortalität korrelierte [138].

Der Einfluss von Levosimendan auf die Nierenfunktion wurde sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien untersucht. Pagel et al. konnten einen erhöhten renalen Blutfluss und einen reduzierten renalen Widerstand durch Levosimendan an anästhesierten Hunden nachweisen [106]. Aber auch klinische Studien belegen einen positiven Effekt auf die Organdurchblutung durch Levosimendan. In einer Studie wurde die Wirkung von Levosimendan auf die glomeruläre Filtrationsrate mit der Wirkung von Dobutamin bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz verglichen. Levosimendan steigerte signifikant die glomeruläre Filtrationsrate im Vergleich zu Dobutamin und im Vergleich zu Ausgangswerten [140].

Morelli et al. untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz bedingt durch einen septischen Schock, wobei eine Gruppe der Patienten eine konventionelle Therapie mit Dobutamin und eine zweite Gruppe Levosimendan erhielt. In dieser Studie steigerte Levosimendan die Kreatinin-Clearance signifikant gegenüber den Ausgangswerten als auch gegenüber Dobutamin. Ebenso war die Urinausscheidung in der Levosimendan-Gruppe signifikant höher als in der Dobutamin-Gruppe [136]. Somit scheint Levosimendan einen direkten Effekt auf die renale Durchblutung zu haben, was sich in der hier vorliegenden Arbeit in der kürzeren Dialysedauer niederschlug.

Levosimendan scheint somit einen günstigen Einfluss auf die Nierenfunktion bei Patienten, die mit einem VAD therapiert wurden.

6.5. Laktatwerte vor und nach Explantation des „ventricular assist device“

Patienten, die Levosimendan erhielten, hatte nach Explantation des VAD signifikant niedrigere Laktatwerte. Dies könnte ein Hinweis für eine verbesserte Organperfusion in der Levosimendan-Gruppe sein. Ursächlich kommt die koronare, pulmonale und periphere Vasodilatation durch die Öffnung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle in Betracht [141]. Eine weitere Ursache für die niedrigeren Laktatwerte in der Levosimendan-Gruppe könnten die niedrigeren Adrenalinindosierungen sein, denn Adrenalin verursacht eine Hyperlaktatämie [142]. Eine Ursache dafür ist die durch

Adrenalin hervorgerufene Verschlechterung der Splanchnikusperfusion [143]. Du Toit et al. konnten tierexperimentell eine Senkung der Laktatwerte nach Ischämie und Reperfusion durch Levosimendan zeigen [104]. Schwarte et al. fanden keine erhöhten Laktatwerte durch Levosimendan in einem Hypoxie-Modell an anästhesierten Hunden [144]. Im Gegensatz dazu zeigten Dubin et al. ebenfalls tierexperimentell in einem Sepsis-Modell, dass Laktatwerte sowohl in der Levosimendan- als auch in der Dobutamin-Gruppe anstiegen. In einer prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 60 Patienten mit Dreifäß-KHK und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 50% waren die Laktatwerte in der Levosimendan-Gruppe nach einer koronaren Bypass-Operation mit kardiopulmonalem Bypass nach Öffnen der Aortenklappe sowie nach 4 und 24 Stunden niedriger als in der Kontrollgruppe [131].

Die wichtigste Ursache einer Laktatazidose ist die unzureichende Zelloxygenierung sowohl im kardiogenen als auch im septischen Schock. Bei Patienten im Schock ist das Ausmaß der Laktatazidose prognostisch von Bedeutung. Bei einem Anstieg des Blutlaktatspiegels über 90mg/ml ist die Überlebenswahrscheinlichkeit sehr gering [145]. Morelli et al. zeigten, dass die Applikation von Levosimendan mit einer signifikanten Senkung der Laktatwerte einhergeht [136]. Dieser Effekt kann zum Überlebensvorteil der Patienten der Levosimendan-Gruppe positiv beigetragen haben.

6.6. Methodenkritik

Die hier präsentierten Ergebnisse wurden auf Basis einer retrospektiven Analyse erzielt und sollten unter Berücksichtigung dessen interpretiert werden. Die Fallzahl dieser Analyse ist auf Grund der niedrigen Inzidenz des Postkardiotomieherzversagens gering. Obwohl Levosimendan seit Februar 2003 bei Patienten im Postkardiotomieherzversagen eingesetzt wird, ist die Fallzahl besonders in dieser Gruppe sehr klein.

Durch die hohe Letalität in der Kontrollgruppe gestalten sich Vergleiche der zeitlichen Verläufe zum Beispiel der Katecholamintherapie oder der Therapie mit Nierenersatzverfahren schwierig. Letztlich wurden die zeitlichen Verläufe der Patienten verglichen, die ein Mindestmaß an Überlebenszeit boten. Dies waren die Patienten,

welche die Therapie auf der Intensivstation überlebten und somit, wie oben erwähnt, bereits einen Überlebensvorteil hatten. Die trifft sowohl auf die Levosimendan-Gruppe als auch auf die Kontrollgruppe zu.

6.7. Perspektiven

Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion sind durch die Ischämie und Reperfusion bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass besonders gefährdet, ein ausgeprägtes „stunning“ zu entwickeln und damit ein Postkardiotomieherzversagen zu erleiden. Mehrere Studien konnten den positiven Effekt von Levosimendan auf die kardiale Pumpfunktion von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion nach kardiopulmonalem Bypass zeigen. De Hert et al. untersuchten in einer prospektiven, randomisierten Studie 30 Patienten mit einer LV-EF unter 30% bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen hinsichtlich des Schlagvolumens nach kardiopulmonalem Bypass als Marker für die linksventrikuläre Pumpfunktion. Es zeigte sich, dass die Patienten, die Dobutamin und Levosimendan erhielten, im Intervall von 12 bis 48 Stunden nach dem kardiopulmonalen Bypass signifikant höhere Schlagvolumenindizes hatten als die Patienten, die Dobutamin und Milrinon erhielten [137]. Bei den Patienten beider Gruppen, die präoperativ eine IABP erhalten hatten, zeigte sich in der Levosimendan-Gruppe eine signifikant kürzere Dauer der mechanischen Unterstützung. In einer Folgestudie an Patienten mit einer LV-EF unter 30% bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen konnten De Hert et al. zeigen, dass auch der Zeitpunkt der Levosimendan-Applikation eine wichtige Rolle spielt. Drei Gruppen wurden untersucht. Die Gruppe A erhielt Milrinon, Gruppe B erhielt Levosimendan vor dem kardiopulmonalen Bypass und Gruppe C erhielt Levosimendan nach dem kardiopulmonalen Bypass. Alle Gruppen erhielten zusätzlich Dobutamin. Es zeigte sich, dass die Patienten der Gruppe B, die Levosimendan vor dem kardiopulmonalen Bypass erhielten, direkt nach dem kardiopulmonalen Bypass signifikant höhere Schlagvolumenindizes hatten, als die Patienten der beiden anderen Gruppen. Bei den Patienten der Gruppe C, die Levosimendan erst nach dem kardiopulmonalen Bypass erhielten, stiegen die Schlagvolumenindizes im Intervall vom Erreichen der Intensivstation bis 48 Stunden nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses signifikant gegenüber den Patienten,

die Milrinon erhielten an und erreichten das Niveau der Gruppe B [134]. In einer Studie von Eriksson et al. wurden Patienten mit einer LVEF unter 50% hinsichtlich des Einflusses der Levosimendan-Gabe vor dem kardiopulmonalen Bypass bei elektiven koronarchirurgischen Operationen auf das „weaning“ vom kardiopulmonalen Bypass untersucht. In der Levosimendan-Gruppe konnten signifikant mehr Patienten erfolgreich vom Bypass entwöhnt werden als in der Kontrollgruppe [131]. Diese Daten zeigen, dass der Einsatz von Levosimendan bei Patienten mit präoperativ eingeschränkter LVEF positive Effekte auf die Pumpfunktion nach dem kardiopulmonalen Bypass hat. Es steigert das Schlagvolumen und führt zu einer höheren „weaning rate“. Besonders die Gabe von Levosimendan vor Anschluss an die Herzlungenmaschine scheint für Patienten mit präoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion von Vorteil zu sein. Ob der Einsatz von Levosimendan die Inzidenz des Postkardiotomieherzversagens verringern kann, müssen weiterführende Studien zeigen.

7. Zusammenfassung

Fragestellung:

Das Postkardiotomieherzversagen stellt eine schwerwiegende Komplikation herzchirurgischer Eingriffe dar und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Die Inzidenz beträgt 1-6% [33, 34]. Gelingt es nicht, über ein Stufenschema mit positiv inotropen Substanzen, wie Katecholaminen und Phosphodiesteraseinhibitoren, sowie der Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe den Patienten vom kardiopulmonalen Bypass zu entwöhnen, erfolgt die Implantation eines „ventricular assist devices“ im Rahmen des „bridge-to-recovery“-Konzeptes. Die myokardiale Funktion kann sich durch die Entlastung des Myokards unter der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem verbessern und sich vom „stunning“ erholen [70]. Die Entwöhnungsraten von mechanischen Herzunterstützungssystemen mit 24 bis 68% sowie die Überlebensraten von 24 bis 44% sind jedoch nicht zufriedenstellend [34, 75, 76].

Der zugrundeliegende Pathomechanismus des Postkardiotomieherzversagens ist das „stunning“, welches mit einer herabgesetzten Sensibilität der kontraktilen Proteine für Kalzium einhergeht [48]. Levosimendan, ein Kalziumsensitizer, kann diese Sensibilität der kontraktilen Proteine für Kalzium erhöhen und die Inotropie steigern, ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen und die diastolische Relaxation zu verschlechtern [87, 93, 96].

Ziel

Primäres Ziel dieser retrospektiven Analyse war es zu klären, ob Levosimendan die 180-Tage-Mortalität bei Patienten, die mit „ventricular assist device“ bei Postkardiotomieherzversagen therapiert wurden, verbessern konnte?

Sekundär wurde untersucht, welchen Einfluss Levosimendan auf die hämodynamische Therapie des Postkardiotomieherzversagens und auf die Nierenfunktion vor und nach Explantation des „ventricular assist device“ hat?

Methodik

In dieser retrospektiven Analyse wurden zwischen Juli 2000 und Juni 2005 insgesamt 41 Patienten mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem therapiert. Davon starben 3 Patienten im Operationssaal, sodass letztlich 38 Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden. Die letzten 9 Patienten erhielten zum Standardstufenschema zur Therapie des Postkardiotomieherzversagens zusätzlich Levosimendan. Anästhesiologisches und intensivmedizinisches Management sowie die Bedingungen unter Herzlungenmaschine unterschieden sich nicht in den Gruppen.

Ergebnisse

In der Levosimendan-Gruppe konnten alle Patienten erfolgreich vom mechanischen Herzunterstützungssystem entwöhnt werden. In der Levosimendan-Gruppe konnten 8 von 9 Patienten, in der Kontrollgruppe 9 von 29 von der Intensivstation entlassen werden ($p=0,005$). 8 von 8 Patienten in der Levosimendan-Gruppe und 7 von 29 Patienten in der Kontrollgruppe konnten aus der Klinik entlassen werden ($p=0,001$).

Nach 180 Tagen lebten in der Levosimendan-Gruppe noch 7 Patienten, in der Kontrollgruppe noch 3 Patienten ($p<0,001$).

In der Levosimendan-Gruppe war die zusätzliche Therapie mit Adrenalin als Inotropikum bereits unter der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem und die Therapie mit Noradrenalin als Vasopressor nach der Therapie mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem signifikant niedriger.

Es gab keinen Unterschied bezüglich der Inzidenz des akuten Nierenversagens zwischen den Gruppen, jedoch war die Dauer der Dialysepflichtigkeit der Patienten der Levosimendan-Gruppe signifikant kürzer ($p=0,022$).

Nach Explantation des mechanischen Herzunterstützungssystems waren die Laktatwerte in der Levosimendan-Gruppe signifikant niedriger.

Schlussfolgerungen

Levosimendan konnte bei Patienten, die mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem bei Postkardiotomieherzversagen therapiert wurden, das 180-Tage-Überleben signifikant verbessern, den Bedarf an zusätzlicher positiv inotroper Therapie mit Adrenalin, den Bedarf an zusätzlicher Therapie mit Noradrenalin als Vasopressor nach Explantation des mechanischen Herzunterstützungssystems, die Dauer der Dialysepflichtigkeit und die postinterventionellen Laktatwerte signifikant senken. Die Daten dieser retrospektiven Analyse rechtfertigen die Durchführung einer randomisierten, prospektiven Untersuchung in dieser Patientengruppe.

8. Literaturverzeichnis

1. Gleisberg, C., J. Seidel, and P. Kiencke, *Qualität sichtbar machen*, in *BQS-Qualitätsreport 2001*. 2001, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GGmbH. p. 104-114.
2. Gummert, J.F., et al., *Cardiac surgery in Germany during 2005: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. *Thorac Cardiovasc Surg.*, 2006. **54**(5): p. 362-71.
3. Bruckenberger, *Bruckenbergers Herzbericht 2003 vorgelegt: Geriatriisierung der Herzmedizin*. *CARDIOVASC*, 2004. **4**((9)): p. 18-20.
4. Kennedy, J.W., et al., *Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary artery surgery (CASS)*. *Circulation.*, 1981. **63**(4): p. 793-802.
5. Glance, L.G., et al., *Effect of complications on mortality after coronary artery bypass grafting surgery: evidence from New York State*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2007. **134**(1): p. 53-8.
6. Nilsson, J., et al., *Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery*. *Eur Heart J.*, 2006. **27**(7): p. 867-74. Epub 2006 Jan 18.
7. Eagle, K.A., et al., *ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery---executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery)*. *Circulation.*, 2002. **105**(10): p. 1257-67.
8. Boersma, E., et al., *Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy*. *Jama.*, 2001. **285**(14): p. 1865-73.
9. *Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery*. *American College of Physicians*. *Ann Intern Med.*, 1997. **127**(4): p. 309-12.
10. Tremblay, N.A., et al., *A simple classification of the risk in cardiac surgery: the first decade*. *Can J Anaesth*, 1993. **40**(2): p. 103-11.
11. Hensley, F., Martin, D., Gravlee, G., *A Practical Approach To Cardiac Anaesthesia. Third Edition*. 2003. 2003: Lippincott Williams Wilkins.
12. Feindt, F., Weyand, *Empfehlungen zum Einsatz der Herz-Lungen-Maschine*. *Steinkopff-Verlag*. 2006. 2006.
13. Paparella, D., T.M. Yau, and E. Young, *Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update*. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2002. **21**(2): p. 232-44.
14. Melrose, D.G., et al., *Elective cardiac arrest*. *Lancet.*, 1955. **269**(6879): p. 21-2.
15. Calafiore, A.M., et al., *Intermittent antegrade warm blood cardioplegia*. *Ann Thorac Surg*, 1995. **59**(2): p. 398-402.
16. Bigelow, W.G., W.K. Lindsay, and W.F. Greenwood, *Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures*. *Ann Surg.*, 1950. **132**(5): p. 849-66.
17. Nelson, R.L., et al., *Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. V. Profound topical hypothermia during ischemia in arrested hearts*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1977. **73**(2): p. 201-7.

18. Investigators, T.W.H., *Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. The Warm Heart Investigators.* Lancet., 1994. **343**(8897): p. 559-63.
19. Schneeweiss, S., et al., *Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death.* N Engl J Med., 2008. **358**(8): p. 771-83.
20. Shaw, A.D., et al., *The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting.* N Engl J Med., 2008. **358**(8): p. 784-93.
21. Jenkins, D.P., W.B. Pugsley, and D.M. Yellon, *Ischaemic preconditioning in a model of global ischaemia: infarct size limitation, but no reduction of stunning.* J Mol Cell Cardiol., 1995. **27**(8): p. 1623-32.
22. Belhomme, D., et al., *Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery.* Circulation., 1999. **100**(19 Suppl): p. II340-4.
23. Mangano, D.T., et al., *Post-reperfusion myocardial infarction: long-term survival improvement using adenosine regulation with acadesine.* J Am Coll Cardiol., 2006. **48**(1): p. 206-14. Epub 2006 May 11.
24. Maisel, W.H., J.D. Rawn, and W.G. Stevenson, *Atrial fibrillation after cardiac surgery.* Ann Intern Med., 2001. **135**(12): p. 1061-73.
25. Kalavrouziotis, D., K.J. Buth, and I.S. Ali, *The impact of new-onset atrial fibrillation on in-hospital mortality following cardiac surgery.* Chest., 2007. **131**(3): p. 833-9.
26. Paul, M., et al., *Sternal wound infection after coronary artery bypass graft surgery: validation of existing risk scores.* J Thorac Cardiovasc Surg., 2007. **133**(2): p. 397-403.
27. Hall, T.S., et al., *Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes.* Ann Thorac Cardiovasc Surg., 2001. **7**(6): p. 352-7.
28. Canver, C.C. and J. Chanda, *Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass.* Ann Thorac Surg., 2003. **75**(3): p. 853-7; discussion 857-8.
29. Bahar, I., et al., *Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis.* Perfusion., 2005. **20**(6): p. 317-22.
30. Yilmaz, A.T., et al., *Gastrointestinal complications after cardiac surgery.* Eur J Cardiothorac Surg., 1996. **10**(9): p. 763-7.
31. Khan, J.H., et al., *Abdominal complications after heart surgery.* Ann Thorac Surg., 2006. **82**(5): p. 1796-801.
32. McKhann, G.M., et al., *Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update.* Stroke., 2006. **37**(2): p. 562-71. Epub 2005 Dec 22.
33. Goldstein, D.J. and M.C. Oz, *Mechanical support for postcardiotomy cardiogenic shock.* Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **12**(3): p. 220-8.
34. Pae, W.E., Jr., et al., *Ventricular assist devices for postcardiotomy cardiogenic shock. A combined registry experience.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **104**(3): p. 541-52; discussion 552-3.
35. Muller, M., et al., *Incidence and risk calculation of inotropic support in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using an automated anaesthesia record-keeping system.* Br J Anaesth, 2002. **89**(3): p. 398-404.
36. Royster, R.L., et al., *Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting.* Anesth Analg, 1991. **72**(6): p. 729-36.

37. Rodrigus, I.E., et al., *Emergency ventricular assist device: better survival rates in non-post cardiotomy-related cardiogenic shock*. Acta Chir Belg, 2001. **101**(5): p. 226-31.
38. Heusch, G. and R. Schulz, *Hibernating myocardium: a review*. J Mol Cell Cardiol., 1996. **28**(12): p. 2359-72.
39. Bolli, R., *Mechanism of myocardial "stunning"*. Circulation, 1990. **82**(3): p. 723-38.
40. Lewis, K.P., *Early intervention of inotropic support in facilitating weaning from cardiopulmonary bypass: the New England Deaconess Hospital experience*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1993. **7**(4 Suppl 2): p. 40-5.
41. Heyndrickx, G.R., et al., *Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs*. J Clin Invest, 1975. **56**(4): p. 978-85.
42. Charlat, M.L., et al., *Prolonged abnormalities of left ventricular diastolic wall thinning in the "stunned" myocardium in conscious dogs: time course and relation to systolic function*. J Am Coll Cardiol, 1989. **13**(1): p. 185-94.
43. Sekili, S., et al., *Direct evidence that the hydroxyl radical plays a pathogenetic role in myocardial "stunning" in the conscious dog and demonstration that stunning can be markedly attenuated without subsequent adverse effects*. Circ Res, 1993. **73**(4): p. 705-23.
44. Hearse, D.J., *Stunning: a radical re-view*. Cardiovasc Drugs Ther, 1991. **5**(5): p. 853-76.
45. MacFarlane, N.G. and D.J. Miller, *Depression of peak force without altering calcium sensitivity by the superoxide anion in chemically skinned cardiac muscle of rat*. Circ Res, 1992. **70**(6): p. 1217-24.
46. Hanich, R.F., et al., *Electrophysiologic recovery in postischemic, stunned myocardium despite persistent systolic dysfunction*. Am Heart J, 1993. **125**(1): p. 23-32.
47. Gao, W.D., et al., *Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium. Direct evidence for decreased myofilament Ca²⁺ responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle*. Circ Res, 1995. **76**(6): p. 1036-48.
48. Matsumura, Y., et al., *Inhomogeneous disappearance of myofilament-related cytoskeletal proteins in stunned myocardium of guinea pig*. Circ Res, 1996. **79**(3): p. 447-54.
49. Grinwald, P.M., *Calcium uptake during post-ischemic reperfusion in the isolated rat heart: influence of extracellular sodium*. J Mol Cell Cardiol, 1982. **14**(6): p. 359-65.
50. Kitakaze, M., M.L. Weisfeldt, and E. Marban, *Acidosis during early reperfusion prevents myocardial stunning in perfused ferret hearts*. J Clin Invest, 1988. **82**(3): p. 920-7.
51. Miller, W.P., K.S. McDonald, and R.L. Moss, *Onset of reduced Ca²⁺ sensitivity of tension during stunning in porcine myocardium*. J Mol Cell Cardiol, 1996. **28**(4): p. 689-97.
52. Gao, W.D., et al., *Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium*. Circ Res, 1997. **80**(3): p. 393-9.
53. Carrozza, J.P., Jr., et al., *Decreased myofilament responsiveness in myocardial stunning follows transient calcium overload during ischemia and reperfusion*. Circ Res, 1992. **71**(6): p. 1334-40.

54. Ito, H., et al., *Time course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction*. Circulation, 1993. **87**(2): p. 355-62.
55. Nixon, J.V., C.N. Brown, and T.C. Smitherman, *Identification of transient and persistent segmental wall motion abnormalities in patients with unstable angina by two-dimensional echocardiography*. Circulation, 1982. **65**(7): p. 1497-503.
56. Sheiban, I., et al., *Left ventricular dysfunction following transient ischaemia induced by transluminal coronary angioplasty. Beneficial effects of calcium antagonists against post-ischaemic myocardial stunning*. Eur Heart J, 1993. **14**(Suppl A): p. 14-21.
57. Robertson, W.S., et al., *Exercise echocardiography: a clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 1983. **2**(6): p. 1085-91.
58. Sonntag, S., et al., *The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12): p. 2177-82.
59. Gray, R., et al., *Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1979. **77**(4): p. 504-10.
60. Mangano, D.T., *Biventricular function after myocardial revascularization in humans: deterioration and recovery patterns during the first 24 hours*. Anesthesiology, 1985. **62**(5): p. 571-7.
61. Roberts, A.J., et al., *Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting. Early postoperative results with myocardial protection afforded by multidose hypothermic potassium crystalloid cardioplegia*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **81**(1): p. 69-84.
62. Bolli, R., et al., *An accurate, nontraumatic ultrasonic method to monitor myocardial wall thickening in patients undergoing cardiac surgery*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(5): p. 1055-65.
63. McFalls, E.O., et al., *Recruitment of myocardial work and metabolism in regionally stunned porcine myocardium*. Am J Physiol, 1992. **263**(6 Pt 2): p. H1724-31.
64. Butterworth, J.F.t., et al., *Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery*. Anesth Analg, 1998. **86**(3): p. 461-7.
65. Rao, V., et al., *Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **112**(1): p. 38-51.
66. Gillies, M., et al., *Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review*. Crit Care., 2005. **9**(3): p. 266-79. Epub 2004 Dec 16.
67. Braun JP, G.J., Doepfmer U, von Heymann C, *Standards in der Herzchirurgie*, in *Check-up Anästhesiologie*. 2005, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg.
68. Samuels, L.E., et al., *Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system*. J Card Surg, 1999. **14**(4): p. 288-93.
69. DeRose, J.J., Jr., et al., *Improved results for postcardiotomy cardiogenic shock with the use of implantable left ventricular assist devices*. Ann Thorac Surg, 1997. **64**(6): p. 1757-62; discussion 1762-3.
70. Wareing, T.H. and N.T. Kouchoukos, *Postcardiotomy mechanical circulatory support in the elderly*. Ann Thorac Surg, 1991. **51**(3): p. 443-7.

71. Golding, L.A., et al., *Postcardiotomy centrifugal mechanical ventricular support*. Ann Thorac Surg, 1992. **54**(6): p. 1059-63; discussion 1063-4.
72. Lee, W.A., et al., *Centrifugal ventricular assist device for support of the failing heart after cardiac surgery*. Crit Care Med, 1993. **21**(8): p. 1186-91.
73. Hombach, V., *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie*. 2001: F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH. 227-240.
74. Bellotto, F., et al., *Mechanical assistance of the left ventricle: acute effect on cardiac performance and coronary flow of different perfusion patterns*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **104**(3): p. 561-8.
75. Noon, G.P., J.W. Ball, Jr., and H.D. Short, *Bio-Medicus centrifugal ventricular support for postcardiotomy cardiac failure: a review of 129 cases*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(1): p. 291-5; discussion 311-3.
76. Hoy, F.B., et al., *Bridge to recovery for postcardiotomy failure: is there still a role for centrifugal pumps?* Ann Thorac Surg, 2000. **70**(4): p. 1259-63.
77. Karthik, S., et al., *Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay*. Ann Thorac Surg., 2004. **78**(2): p. 527-34; discussion 534.
78. von Heymann, C., et al., *Aspirin and clopidogrel taken until 2 days prior to coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative drainage loss*. Thorac Cardiovasc Surg., 2005. **53**(6): p. 341-5.
79. Curtis, J.J., et al., *Use of centrifugal pumps for postcardiotomy ventricular failure: technique and anticoagulation*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(1): p. 296-300; discussion 311-3.
80. Mehta, S.M., et al., *Results of mechanical ventricular assistance for the treatment of post cardiotomy cardiogenic shock*. Asaio J, 1996. **42**(3): p. 211-8.
81. Joyce, L.D., et al., *Experience with generally accepted centrifugal pumps: personal and collective experience*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(1): p. 287-90; discussion 311-3.
82. Solaro, R.J. and J.C. Ruegg, *Stimulation of Ca⁺⁺ binding and ATPase activity of dog cardiac myofibrils by AR-L 115BS, a novel cardiotonic agent*. Circ Res., 1982. **51**(3): p. 290-4.
83. Gordon, A.M., E. Homsher, and M. Regnier, *Regulation of contraction in striated muscle*. Physiol Rev., 2000. **80**(2): p. 853-924.
84. Sorsa, T., P. Pollesello, and R.J. Solaro, *The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: interaction of levosimendan, a calcium sensitizer, with cardiac troponin c*. Mol Cell Biochem., 2004. **266**(1-2): p. 87-107.
85. Endoh, M., *Signal transduction and Ca²⁺ signaling in intact myocardium*. J Pharmacol Sci., 2006. **100**(5): p. 525-37.
86. Edes, I., et al., *Effects of Levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart*. Circ Res, 1995. **77**(1): p. 107-13.
87. Pollesello, P., et al., *Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study*. J Biol Chem, 1994. **269**(46): p. 28584-90.
88. Sorsa, T., et al., *Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C*. J Biol Chem, 2001. **276**(12): p. 9337-43. Epub 2000 Dec 11.

89. Haikala, H., J. Levijoki, and I.B. Linden, *Troponin C-mediated calcium sensitization by levosimendan accelerates the proportional development of isometric tension*. *J Mol Cell Cardiol*, 1995. **27**(10): p. 2155-65.
90. Szilagyi, S., et al., *Two inotropes with different mechanisms of action: contractile, PDE-inhibitory and direct myofibrillar effects of levosimendan and enoximone*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005. **46**(3): p. 369-76.
91. Kivikko, M., et al., *Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure*. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002. **40**(10): p. 465-71.
92. Haikala, H., et al., *The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan*. *Cardiovasc Res.*, 1997. **34**(3): p. 536-46.
93. Haikala, H., et al., *Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995. **25**(5): p. 794-801.
94. Pagel, P.S., et al., *Levosimendan (OR-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs*. *Anesthesiology*, 1994. **81**(4): p. 974-87.
95. Barraud, D., et al., *Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone*. *Crit Care Med.*, 2007. **35**(5): p. 1376-82.
96. Kaheinen, P., et al., *Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004. **43**(4): p. 555-61.
97. Kojima, S., et al., *Relationship between intracellular calcium and oxygen consumption: effects of perfusion pressure, extracellular calcium, dobutamine, and nifedipine*. *Am Heart J*, 1994. **127**(2): p. 386-91.
98. Eriksson, O., P. Pollesello, and H. Haikala, *Effect of levosimendan on balance between ATP production and consumption in isolated perfused guinea-pig heart before ischemia or after reperfusion*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004. **44**(3): p. 316-21.
99. Yokoshiki, H., et al., *The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997. **283**(1): p. 375-83.
100. Kaheinen, P., et al., *Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001. **37**(4): p. 367-74.
101. Kersten, J.R., et al., *Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels*. *Anesth Analg*, 2000. **90**(1): p. 5-11.
102. Zangrillo, A., et al., *Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies*. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2009. **23**(4): p. 474-8. Epub 2009 Feb 12.
103. du Toit, E., et al., *Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model*. *Heart*, 2001. **86**(1): p. 81-7.
104. Du Toit, E.F., et al., *Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999. **290**(2): p. 505-14.

105. Jamali, I.N., et al., *Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium*. *Anesth Analg*, 1997. **85**(1): p. 23-9.
106. Pagel, P.S., D.A. Hettrick, and D.C. Wartier, *Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs*. *Br J Pharmacol.*, 1996. **119**(3): p. 609-15.
107. Schwarte, L.A., et al., *Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs*. *Crit Care Med*, 2005. **33**(1): p. 135-42; discussion 246-7.
108. Oldner, A., et al., *Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock*. *Crit Care Med*, 2001. **29**(11): p. 2185-93.
109. Follath, F., et al., *Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial*. *Lancet.*, 2002. **360**(9328): p. 196-202.
110. Moiseyev, V.S., et al., *Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN)*. *Eur Heart J.*, 2002. **23**(18): p. 1422-32.
111. Jonsson, E.N., et al., *Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure*. *Br J Clin Pharmacol*, 2003. **55**(6): p. 544-51.
112. Lehtonen, L.A., S. Antila, and P.J. Pentikainen, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents*. *Clin Pharmacokinet*, 2004. **43**(3): p. 187-203.
113. Antila, S., et al., *Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after an extended continuous infusion of levosimendan*. *Br J Clin Pharmacol*, 2004. **57**(4): p. 412-5.
114. Takahashi, R. and M. Endoh, *Effects of OR-1896, a metabolite of levosimendan, on force of contraction and Ca²⁺ transients under acidotic condition in aequorin-loaded canine ventricular myocardium*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 2002. **366**(5): p. 440-8. Epub 2002 Sep 17.
115. Kivikko, M., et al., *Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure*. *J Clin Pharmacol*, 2002. **42**(1): p. 43-51.
116. Brixius, K., S. Reicke, and R.H. Schwinger, *Beneficial effects of the Ca²⁺ sensitizer levosimendan in human myocardium*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. **282**(1): p. H131-7.
117. Hasenfuss, G., et al., *Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium*. *Circulation*, 1998. **98**(20): p. 2141-7.
118. Sundberg, S., et al., *Hemodynamic and neurohumoral effects of levosimendan, a new calcium sensitizer, at rest and during exercise in healthy men*. *Am J Cardiol*, 1995. **75**(15): p. 1061-6.
119. Ukkonen, H., et al., *Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers*. *Clin Pharmacol Ther*, 1997. **61**(5): p. 596-607.
120. Nieminen, M.S., et al., *Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(6): p. 1903-12.

121. Slawsky, M.T., et al., *Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators.* Circulation, 2000. **102**(18): p. 2222-7.
122. Remme, W.J. and K. Swedberg, *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.* Eur Heart J., 2001. **22**(17): p. 1527-60.
123. Lilleberg, J., et al., *Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting.* Eur Heart J., 1998. **19**(4): p. 660-8.
124. Labriola, C., et al., *Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery.* Int J Clin Pharmacol Ther., 2004. **42**(4): p. 204-11.
125. Nijhawan, N., et al., *Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial.* J Cardiovasc Pharmacol, 1999. **34**(2): p. 219-28.
126. Lilleberg, J., et al., *The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies.* Scand Cardiovasc J., 2004. **38**(2): p. 80-4.
127. Kox, W., Spies, C., *Check-up Anästhesiologie. Standards. Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerztherapie, Notfallmedizin.* Berlin. Springer Verlag. 2005(2. Auflage): p. 3-655.
128. Landoni, G., et al., *Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Cardiothorac Vasc Anesth., 2010. **24**(1): p. 51-7. Epub 2009 Aug 22.
129. Coletta, A.P., et al., *Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy.* Eur J Heart Fail., 2004. **6**(5): p. 673-6.
130. Mebazaa, A., et al., *Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial.* Jama., 2007. **297**(17): p. 1883-91.
131. Eriksson, H.I., et al., *Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function.* Ann Thorac Surg, 2009. **87**(2): p. 448-54.
132. Tasouli, A., et al., *Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use.* Eur J Cardiothorac Surg., 2007. **32**(4): p. 629-33. Epub 2007 Aug 15.
133. Tritapepe, L., et al., *Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.* Br J Anaesth., 2009. **102**(2): p. 198-204.
134. De Hert, S.G., et al., *A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction.* J Cardiothorac Vasc Anesth., 2008. **22**(5): p. 699-705. Epub 2008 May 14.
135. Lilleberg, J., et al., *Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure.* Eur J Heart Fail, 2006. **6**: p. 6.
136. Morelli, A., et al., *Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression.* Intensive Care Med., 2005. **31**(5): p. 638-44. Epub 2005 Apr 6.

137. De Hert, S.G., et al., *The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function*. *Anesth Analg.*, 2007. **104**(4): p. 766-73.
138. Topkara, V.K., et al., *Predictors and outcomes of continuous veno-venous hemodialysis use after implantation of a left ventricular assist device*. *J Heart Lung Transplant.*, 2006. **25**(4): p. 404-8. Epub 2006 Feb 28.
139. Hein, O.V., et al., *Three-year survival after four major post-cardiac operative complications*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(11): p. 2729-37.
140. Yilmaz, M.B., et al., *Levosimendan Improves Renal Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Comparison with Dobutamine*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007. **20**: p. 20.
141. Braun, J.P., et al., *Levosimendan may improve survival in patients requiring mechanical assist devices for post-cardiotomy heart failure*. *Crit Care.*, 2006. **10**(1): p. R17.
142. James, J.H. and J.E. Fischer, *Epinephrine and gut lactate production*. *Crit Care Med.*, 2001. **29**(2): p. 454-5.
143. De Backer, D., et al., *Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best?* *Crit Care Med*, 2003. **31**(6): p. 1659-67.
144. Schwarte, L.A., et al., *The effects of levosimendan and glibenclamide on circulatory and metabolic variables in a canine model of acute hypoxia*. *Intensive Care Med*, 2011. **37**(4): p. 701-10.
145. Mizock, B.A. and J.L. Falk, *Lactic acidosis in critical illness*. *Crit Care Med.*, 1992. **20**(1): p. 80-93.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Jan-Peter Braun, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow- Klinikum und Campus Charité- Mitte und bei Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow- Klinikum und Campus Charité- Mitte für die Überlassung des Promotionsthemas, die hervorragende Betreuung und den fachlichen Beistand bei Planung, Durchführung und Niederschrift der Arbeit und die umfassende Korrektur der Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Oberarzt Dr. med. Tom König, Herrn Oberarzt Dr. med. Olaf Ahlers, Herrn Oberarzt Dr. med. Marc Kastrup, Herrn Oberarzt Dr. med. Rainer Kuhly, Herrn Dr. med. Michael Krämer und Herrn Oberarzt Prof. Dr. med. Christian von Heymann, allesamt Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow- Klinikum und Campus Charité- Mitte sowie bei Herrn Alexander Bode, Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesie, perioperative Medizin und Schmerztherapie am Helios-Klinikum Berlin Buch für die motivierenden Worte und nützlichen Ratschläge bedanken.

Bei Herrn Prof. Wolfgang Konertz, Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Charite Campus Mitte und Herrn Dr. Simon Dushe, Oberarzt der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Charite Campus Mitte, möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bedanken.

Für die besondere Unterstützung, Motivation und außerordentlich viel Verständnis möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Frau Kerstin Haubold bedanken.

Ferner möchte ich mich bei Prof. Dr. K.- D. Wernecke, Ordinarius emeritus des Instituts für Biomedizin der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité- Mitte, jetzt Geschäftsführer der Sostana GmbH Berlin, und Frau Dr. rer. nat. G. Siebert, ehemalige wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Biomedizin der Charité-

Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité- Mitte für die statistische Begleitung der Arbeit bedanken.

11. Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Dominik Jasulaitis, dass die vorgelegte Dissertationsschrift von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 14.02.2012

Dominik Jasulaitis