

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Betrachtungen zur konventionellen Herzchirurgie

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

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

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

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

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

1.2. Kardioprotektion

1.2.1. Physiologische Aspekte des myokardialen Stoffwechsels

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

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

1.2.2 Myokardialer Stoffwechsel unter den Bedingungen der Anoxie bzw. Ischämie

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2.4. Hypothermie

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

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

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

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

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

1.2.5. Hibernation

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

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

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

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

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

1.2.6. Kardioplegische Protektion

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

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

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

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

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

1.2.7. Applikationsformen der kardioprotektiven Lösungen

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

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

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

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

des Herzmuskelgewebes erreicht wird.

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

1.2.8. Präoperative Konditionierung des herzchirurgischen Patienten

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