

## 5. Diskussion

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

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

Nicht adäquate Kardioprotektion führt zu einer Imbalance zwischen myokardialem Energiebedarf und anaerober Energiebereitstellung. Diese Situation widerspiegelt sich im Kumulieren von sauren Metaboliten vorrangig Laktat, CO<sub>2</sub>, H<sup>+</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> intramyokardial und zu Beginn der Reperfusion auch intrakoronarvenös durch einen Auswascheffekt. Wie Frombach et al. (31) gezeigt haben, widerspiegelt die Menge Laktat, welche im Koronarvenensinus zu Beginn der Reperfusion bestimmt werden kann nur einen Anteil der tatsächlich akkumulierenden sauren zellulären Metabolite, welche nach Beisel et al. (6) im ischämischen Myokardareal zu spezifischen Kontraktilitätsstörungen führt. Das heißt, die Produktion der Laktatmenge und der Schweregrad der Azidität sind globale Ischämieindikatoren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

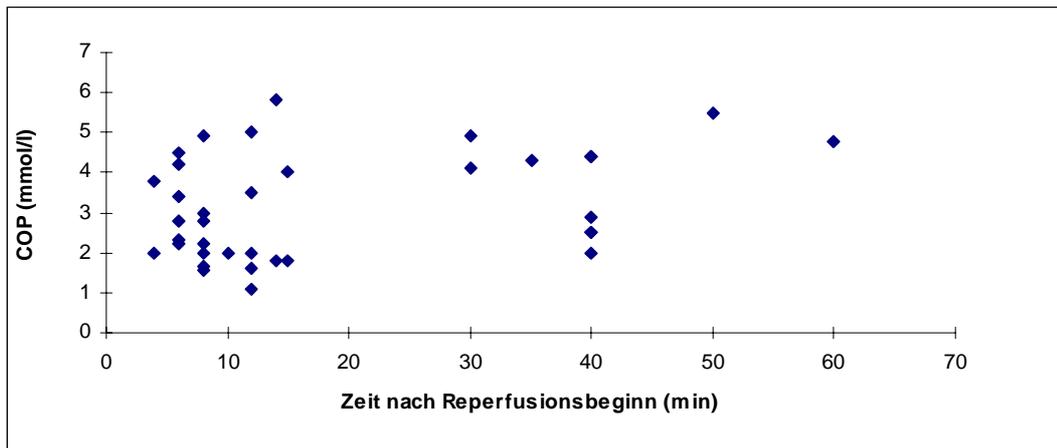
Ein direkter Zusammenhang zwischen verlängertem Nachweis freier Radikale und dem Laktatkonsumtions- / -produktionsverhalten konnte in den vorliegenden Studien nicht gezeigt werden. Dies sollte sicher in weiterführenden Projekten untersucht werden. Auch zeigte Kaukinen et al. (52) keine Korrelation von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

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

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

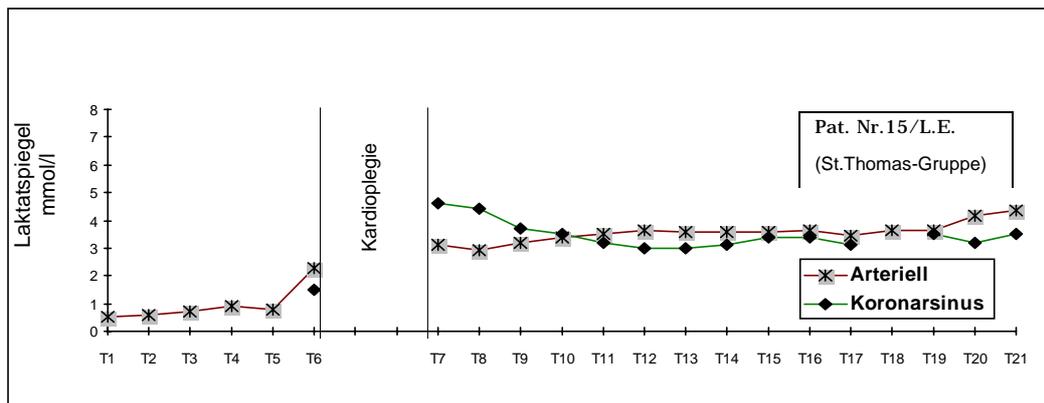
Wie Wollert et al. (110) sahen wir im Gesamtkollektiv bezüglich der Laktatextraktion ein ähnlich typisches Verhalten.

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



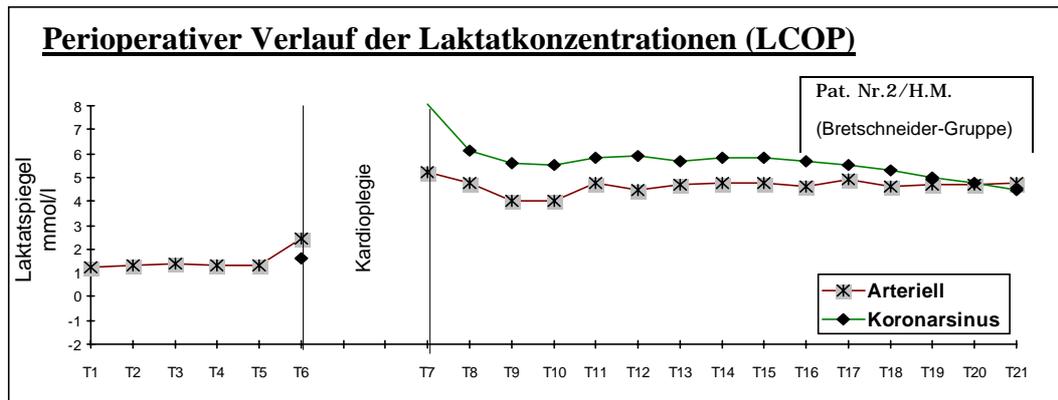
Es gab Patienten (ECOP-Gruppe), welche unabhängig von Alter, Geschlecht und Dauer der Aortenabklemmzeit sehr früh positive Extraktionen von Laktat aus dem Koronarvenensinus als Ausdruck der Wiedererlangung der aeroben Stoffwechsellage zeigten.

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



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

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



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

## 5.2. Betrachtungen zur perioperativen Hämodynamik und prognostische Relevanz

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

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

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

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

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

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

Wir haben in dieser Studie ähnliche Beobachtungen machen können.

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

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

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

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

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

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

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

### 5.3. Schlußfolgerungen

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