

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum München
Klinik an der Technischen Universität München
(Chefarzt Univ.-Prof. Dr. R. Lange)

Auswirkung der Defibrillationsenergie auf die postoperative Hämodynamik und die Synthese vasoaktiver Substanzen beim herzchirurgischen Patienten

Stefan Lorenz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. R. Bauernschmitt
2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 09.08.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 16.11.2005 angenommen.

1. EINLEITUNG	4
1.1. Überblick über die Regulation des Gefäßwiderstandes und Bedeutung einiger wichtiger Vasokonstriktoren.....	4
1.2. Fragestellung/Hypothese	7
2. PATIENTEN UND METHODEN.....	8
2.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	8
2.2. Patientencharakteristik.....	9
2.3. Studienprotokoll	12
2.4. Intraoperative Methoden	13
2.4.1. Anästhesie	13
2.4.2. Der Coronarsinus-Katheter	14
2.4.3. Extrakorporale Zirkulation.....	16
2.4.4. Operative Methoden	16
2.4.5. Hämodynamische Messgrößen	18
2.4.6. Entnahme und Verarbeitung der Blutproben.....	18
2.5. Labormethoden.....	19
2.5.1. Bestimmung von Noradrenalin	19
2.5.2. Bestimmung von Neuropeptid Y.....	20
2.5.3. Bestimmung von aktivem Renin	20
2.5.4. Bestimmung von Endothelin-1	21
2.6. Messung von kardialem Troponin T	22
2.7. Statistische Methoden.....	23
3. ERGEBNISSE	24
3.1. Ergebnisse der perioperativen Hämodynamik.....	24
3.2. Vasopressoren im kardialen und zentralvenösen Blut.....	26
3.2.1. Noradrenalin	26

3.2.2.	Neuropeptid Y	29
3.2.3.	Endothelin-1.....	32
3.2.4.	Aktives Renin	35
3.2.5.	Übersicht über den Einfluss der Defibrillation auf die Plasmaspiegel	37
3.3.	Troponin T im koronarvenösen Plasma.....	39
3.4.	Beeinflussung der Messergebnisse durch Medikation, Begleiterkrankungen und andere Faktoren	40
3.5.	Korrelationen einzelner Messparameter zueinander	41
4.	DISKUSSION.....	43
	Klinische Relevanz.....	43
	Patientenauswahl - Ein/Ausschlußkriterien	44
	Methodische Fehlermöglichkeiten	44
	Hämodynamik	46
	Noradrenalin und NPY	47
	Endothelin-1	49
	Aktives Renin.....	51
	Troponin T.....	52
	Weitere Einflußgrößen	53
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	55
6.	ANHANG	57
	6.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	57
	6.2 Abkürzungsverzeichnis	58
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	59
8.	DANKSAGUNG.....	68
9.	LEBENS LAUF.....	69

1. Einleitung

Die elektrische Defibrillation des Herzens zur Terminierung tachykarder Herzrhythmusstörungen, vor allem aber des Kammerflimmerns, ist in den letzten Jahrzehnten in der Notfallmedizin, Kardiologie und Herzchirurgie zu einer häufig notwendigen Maßnahme geworden. Sie erfolgt entweder transthorakal, intrakardial oder epikardial. Letztere Applikationsart wird in der Herzchirurgie mittlerweile routinemäßig verwendet, um nach Eingriffen in kardioplegischem Herzstillstand den regelmäßigen Grundrhythmus des Herzens wiederherzustellen. Die Wahl der Defibrillationsenergie liegt dabei meist im Ermessen des Chirurgen/Anästhesisten. Je nach Erfahrung und Klinik werden Energien zwischen 5 und 50 Joule (J) appliziert.

Seit der Einführung der internen Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs) mehren sich Untersuchungen über die Auswirkungen der elektrischen Schocks auf die kardiale Funktion und mögliche Schäden des Myokards [30, 35, 77, 80]. In den meisten Veröffentlichungen – darunter auch Untersuchungen an herzchirurgischen Patienten – wurde dabei dem Zusammenhang zwischen Herz und peripherem Gefäßsystem, insbesondere dem peripheren Gefäßwiderstand, wenig Beachtung geschenkt. Auch eine mögliche neuronal-hormonelle Antwort ist bis dato wenig untersucht [24, 25, 75].

1.1. *Überblick über die Regulation des Gefäßwiderstandes und Bedeutung einiger wichtiger Vasokonstriktoren*

Bei herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist der totale periphere Widerstand ($TPR = SVR$, systemischer Gefäßwiderstand) des Patienten oft sehr starken Schwankungen unterworfen.

Letztendlich spielen 2 Komponenten bei seiner Regulation eine Rolle:

- die anatomische Geometrie der Gefäße und
- die Fließeigenschaften (Viskosität) des Blutes.

Der Gefäßdurchmesser wird in vivo im Wesentlichen vom autonomen Nervensystem und lokalen metabolischen Faktoren bestimmt. Diese Komponenten stellen physiologisch den wichtigsten Regelmechanismus für den Gefäßwiderstand dar.

Auf der Seite der gefäßverengenden Substanzen kommt dabei folgenden Mediatoren besondere Bedeutung zu:

Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS)

Aktives Renin, das in bedeutenden Mengen lediglich vom juxtaglomerulären Apparat der Niere sezerniert wird [82], stellt das Schlüsselenzym in der Reaktionskaskade des RAAS dar und reguliert über seine Plasmakonzentration die vasokonstriktorische Wirkung des Systems. Die Renin-Gewebkonzentration ist dabei eng mit den systemischen Plasmaspiegeln korreliert [12, 29]. Eine genauere Aussage über die tatsächliche Wirkung des RAAS auf die Gefäße ließe sich über eine Bestimmung des Endproduktes Angiotensin II machen. Dieses Hormon ist jedoch sehr labil und besitzt eine kurze Halbwertszeit, so dass sich seine Messung aufwändiger gestaltet.

Als wichtige physiologische Stimuli der Reninsekretion gelten neben einem Abfall des Blutdruckes und der NaCl-Konzentration im Blut auch die Erregung des Sympathikus und zirkulierende Katecholamine, Prostaglandine und Kinine [29].

Reninbestimmungen während herzchirurgischen Operationen zeigen in der Mehrzahl der Fälle bis zum Ende der EKZ ansteigende Werte [11, 14, 48]. Eine Korrelation mit dem systemischen Gefäßwiderstand bleibt jedoch fraglich [18].

Katecholamine

Noradrenalin, das über α_1 -Rezeptoren im peripheren Gefäßbett stets eine Vasokonstriktion herbeiführt, spielt neben Adrenalin und Dopamin die bedeutendste Rolle.

Es wird bei sympathischer Erregung aus den Varikositäten der periarteriellen Nervengeflechte ausgeschüttet und ist auch in den subepikardialen Nervenendigungen des Herzens reichlich vorhanden. Dort führt es über β -Rezeptoren zu einer Vasodilatation der Koronargefäße sowie einer Zunahme der Herzfrequenz und Kontraktionskraft [71].

Untersuchungen während kardiochirurgischen Eingriffen zeigen auch für Noradrenalin deutliche Konzentrationsanstiege [25, 68, 69, 86], wobei eine kardiale Noradrenalin-Freisetzung kontrovers diskutiert wird. Seine Rolle nach ventrikulären Defibrillationen ist noch nicht eindeutig geklärt. Im koronarvenösen Blut wurden erhöhte [75], wie auch normale [61] Noradrenalin-Spiegeln gemessen.

Neuropeptid Y

Neuropeptid Y (NPY) wird als Kotransmitter zusammen mit Noradrenalin (NA) in den Zellen

des zentralen und peripheren Nervensystems gespeichert. Dort findet es sich, je nach Lokalisation, in 40-80% der Ganglien des sympathischen Nervensystems [66]. Ein dichtes Netzwerk NPY-haltiger Nervenfasern umgibt die Blutgefäße und auch in intrakardialen Ganglien im Myokard von Vorhöfen und Kammern wird NPY gespeichert [10, 52].

Generell entfaltet NPY präsynaptisch, sowie postsynaptisch eine ähnliche Wirkung wie sein Ko-Transmitter Noradrenalin. Dabei potenziert es vor allem den vasokonstriktiven Effekt von NA im arteriellen – und zu geringem Maße auch venösen – Gefäßbett [16,51]. Aber auch unabhängig von NA besitzt es gefäßverengende Wirkung.

Klinisch fanden sich erhöhte NPY-Plasmaspiegel unter anderem während der Testung implantierbarer Cardioverter/Defibrillatoren [75] und im Verlauf herzchirurgischer Operationen mit extrakorporaler Zirkulation [25, 53].

Endothelin-1

Endothelin-1 (ET-1) wird vorwiegend von Endothelzellen produziert und sezerniert, wobei es im Endothel von Arterien – darunter vor allem in den Koronargefäßen – die höchste Konzentration aufweist [38]. Dort wird es nicht wie andere Peptide in sekretorischen Vesikeln gespeichert, sondern auf adäquate Stimulation hin neu synthetisiert und sezerniert [49].

Wichtige Auslöser der Endothelin-1 Produktion sind zum Beispiel Hypoxie, Ischämie, vermehrte Schubspannung, aber auch andere vasoaktive Hormone, wie Katecholamine und Angiotensin II [37, 49].

Die Sekretion erfolgt in bis zu 80 % abluminal in Richtung der glatten Gefäßmuskelzellen, so dass Endothelin-1 eher als parakrines, lokal wirksames, denn als endokrines, systemisch wirkendes Hormon angesehen werden muss [49, 83]. Dabei besitzt das Peptid eine vasokonstriktive Potenz, die nahezu 100mal so stark ist wie die von Noradrenalin.

Zahlreiche Untersuchungen während kardiochirurgischen Operationen zeigen einen deutlichen Anstieg der plasmatischen Endothelin-1- Konzentrationen, wobei auch hier Uneinigkeit bezüglich einer kardialen Freisetzung herrscht [17, 23, 51, 56, 87]. Zur Rolle von ET-1 bei Defibrillationen existieren derzeit keine Untersuchungen.

Neben den genannten humoralen Regulationsmechanismen kommt auch der Viskosität des Blutes entscheidende Bedeutung zu, da der Gesamtwiderstand des Gefäßsystems zu großen Teilen (bis 75%) von ihr abhängt [42]. Operationen unter Beteiligung der Herz-Lungen-Maschine führen hier durch Hypothermie, Hämodilution und Gerinnungsaktivierung zu deutlichen Schwankungen im systemischen Gefäßwiderstand [5, 18].

1.2. Fragestellung/Hypothese

Unlängst stellte man in einer tierexperimentellen Studie an Hunden nach epikardialer ventrikulärer Defibrillation eine Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes (SVR) fest. Diese hämodynamische Veränderung, die bis zu 15 Minuten anhielt, zeigte sich jedoch nur bei Defibrillationsschocks mit hoher Energie (34 J) und war bei Schocks mit 3-5 J nicht nachweisbar [3].

Vorausgesetzt, diese Befunde ließen sich auf den Menschen übertragen, so käme es zu einer Erhöhung der Nachlast des Herzens. Dies würde – insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion – das vorgeschädigte Herz zusätzlich belasten.

Betrachtet man nun herzchirurgische Eingriffe in kardioplegischem Herzstillstand, so ist die Reperusionsphase nach Wiedereinsetzen der koronaren Durchblutung ohnehin bereits hämodynamisch besonders labil. Da die epikardiale Defibrillation aber genau in diese Phase des Eingriffes fällt, wird klar, dass hier eine zusätzliche Belastung des Herzens nach Möglichkeit zu vermeiden ist. Eine Cardioversion/Defibrillation mit Energien ≤ 10 J wäre somit in jedem Fall erstrebenswert.

Runsiö et al. beschrieben nach wiederholten Episoden von Kammerflimmern und Defibrillation, wie sie bei ICD-Implantationen üblich sind, einen Anstieg von Neuropeptid Y und Noradrenalin im Sinus coronarius [75]. Ebenso finden sich bei den Substanzen Endothelin und Renin, dem Promotor der Renin-Angiotensin-Kaskade, während herzchirurgischen Operationen erhöhte Werte (siehe Kap.1.1.). All diese Substanzen spielen bei der Regulierung des Gefäßdurchmessers eine wichtige Rolle und wurden daher für diese Studie ausgewählt. Eine mögliche kardiale Freisetzung während hochenergetischer Defibrillationsschocks (> 10 J) mit konsekutiver Erhöhung des peripheren, systemischen Gefäßwiderstandes gilt als Arbeitshypothese.

Um zwischen einer systemischen Produktion einerseits und einer kardialen Sekretion andererseits differenzieren zu können, sollten die Blutabnahmen aus dem Sinus coronarius sowie dem rechten Vorhof/zentralvenös entnommen werden.

Ziel dieser Arbeit ist es nun, festzustellen, ob sich die tierexperimentellen Ergebnisse in der klinischen Routine während herzchirurgischer Operationen bestätigen lassen. Weiterhin soll untersucht werden, inwieweit vasoaktive Substanzen an den hämodynamischen Veränderungen beteiligt sind und ob diese möglicherweise direkt aus dem Herzen stammen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der Auswahl der Patienten, die für die Studie in Frage kommen, lag das Hauptaugenmerk auf der Art der Operation, der myokardialen Funktion und dem Allgemeinzustand der Patienten.

Im Vordergrund stand dabei zunächst, bezüglich der Operationstechnik und den myokardialen Parametern ein einigermaßen einheitliches Patientengut zu rekrutieren, um eine Vergleichbarkeit der zu untersuchenden Parameter zu gewährleisten. Daneben war ebenso von Bedeutung, die ausgewählten Patienten durch die Studie keinem zusätzlichen perioperativen Risiko auszusetzen.

Wir wählten Patienten aus, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation (ACVB) oder einem elektiven Ersatz der Aortenklappe (AKE) unterzogen. Weitere Voraussetzungen für eine Studienteilnahme waren:

- guter präoperativer Allgemeinzustand (keine Intensiv-Patienten)
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) > 40%
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) < 20 mmHg

Zusätzliche präoperative Ausschlusskriterien waren:

- ventrikuläre Rhythmusstörungen in der Anamnese
- chronisches oder intermittierendes Vorhofflimmern
- Patienten mit Herzschrittmacher oder implantiertem Kardioverter/Defibrillator (ICD)
- Reoperationen

Bei der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien waren mehrere Aspekte von Bedeutung. ACVB-Operationen stellen zusammen mit Operationen an der Aortenklappe mit Abstand die häufigsten Eingriffe in der Kardiochirurgie dar. Die Bypassoperation kommt ohne Eröffnung der Herzhöhlen aus und der Aortenklappenersatz beschränkt sich lediglich auf Manipulationen an der Aortenwurzel. Eine direkte Schädigung des Myokards ist dabei in der Regel nicht gegeben.

Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion können bereits präoperativ erhöhte Plasmaspiegel für die zu messenden Mediatoren aufweisen. Außerdem beobachtet man bei ihnen häufiger myokardiale Funktionseinschränkungen nach Defibrillation und das Risiko für perioperative Komplikationen ist erhöht.

Vorbestehende Rhythmusstörungen und/oder ein implantierter Herzschrittmacher bzw. ICD könnten die Defibrillation beeinflussen. Außerdem stellen die bereits vorhandenen intrakardialen Elektroden ein mögliches Hindernis für die Platzierung des Sinus-coronarius-Katheters dar. Bei der Sondierung des Coronarsinus kann es zudem in seltenen Fällen durch Irritationen des Endo-/Myokards zur Auslösung von Rhythmusstörungen kommen, was vor allem für bereits vorgeschädigte Herzen ein zusätzliches Risiko bedeuten würde.

Aus rein praktischen Gründen waren zuletzt auch Patienten mit stark vergrößerter Schilddrüse ausgeschlossen. Eine zweimalige Punktion der Vena jugularis interna, wie sie bei Studienteilnehmern notwendig war (Pulmonalarterien- und S.c.-Katheter), wäre bei ihnen technisch sehr schwierig gewesen

Intraoperative Ausschlusskriterien waren:

- >2 Defibrillationen
- Verabreichung von Antiarrhythmika im Rahmen der Defibrillation (z.B. Lidocain)
- Gabe hochdosierter Katecholamine intraoperativ

2.2. *Patientencharakteristik*

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission gaben primär 55 Patienten ihre Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie. Während 12 (22 %) von ihnen mit 10 J und 16 (29 %) mit 50 J defibriert wurden, entwickelten 9 (16 %) bei Reperfusionbeginn einen spontanen, supraventrikulären Rhythmus und bildeten die Kontrollgruppe. 18 Teilnehmer (33 %) erwiesen sich allerdings als nicht oder nur partiell für die Studie auswertbar (siehe Abb.1).

Davon gab es bei 7 Patienten (13 %) Komplikationen mit dem Coronarsinus-Katheter. In 4 Fällen war eine

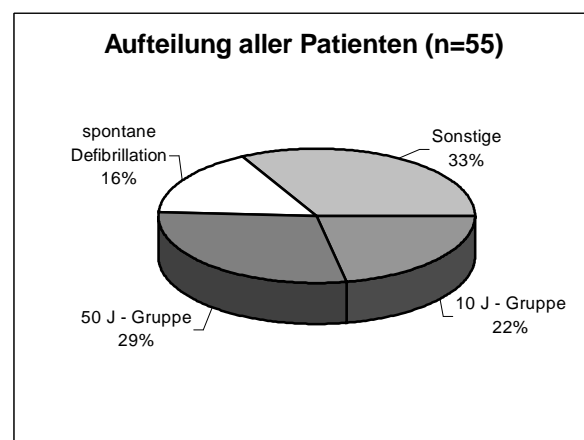


Abb. 1: Aufteilung aller für die Studie ausgewählten Patienten (Sonstige = nicht auswertbare Teilnehmer, siehe Abb.2)

Platzierung des Katheters im Coronarsinus nicht möglich. In 2 Fällen war der Katheter trotz aller Gegenmaßnahmen nicht mehr rückläufig, so dass eine Blutabnahme unmöglich war. Schließlich zeigte sich bei einer Patientin intraoperativ, dass der Katheter ins rechte Herzhorn disloziert war, so dass er entfernt werden musste.

5 Patienten (9 %) benötigten mehr als zwei Defibrillationen, bei einem Teilnehmer wurde aufgrund eines minimalinvasiven Eingriffs schließlich über externe Patches defibrilliert und in einem weiteren Fall zwang die mangelnde Kooperation des Chirurgen zum Studienabbruch. Bei drei Teilnehmern wurde auf eine Auswertung verzichtet da die Blutabnahmen zu einigen Zeitpunkten fehlten. Eine intraoperativ notwendige Dauerinfusion von Noradrenalin (Arterenol®) machte schließlich bei einem weiteren Patienten eine sinnvolle Auswertung unmöglich (Übersicht in Abb. 2).

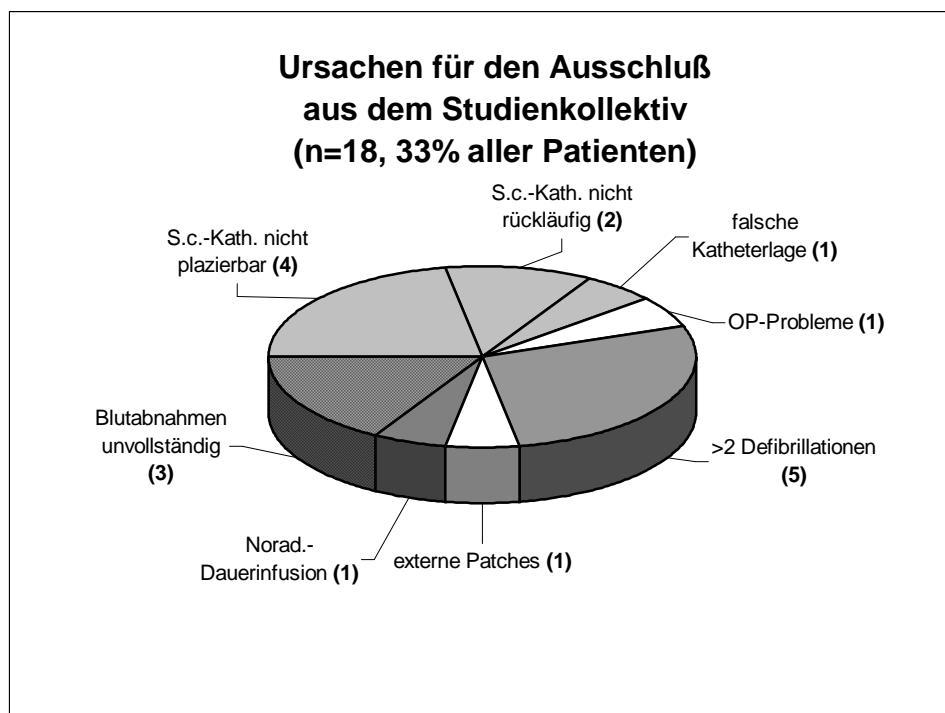


Abb. 2: Darstellung der Ursachen, aufgrund derer ein Großteil der ausgewählten Patienten nicht oder nur teilweise auswertbar waren.

Diejenigen Probanden, die für eine Auswertung geeignet waren (n=37, 67 % aller Patienten) sollen im folgenden näher charakterisiert werden.

31 (84 %) unterzogen sich einer koronaren Bypass-Operation (ACVB) aufgrund einer ischämischen koronaren Herzkrankheit (2-4 betroffene Gefäße). 4 (11 %) litten an einem Aortenvitium (Stenose und/oder Insuffizienz) und erhielten einen Aortenklappen-Ersatz (AKE). Bei 2 Patienten wurde eine Kombinationsoperation (ACVB + AKE) durchgeführt (siehe Abb. 3).

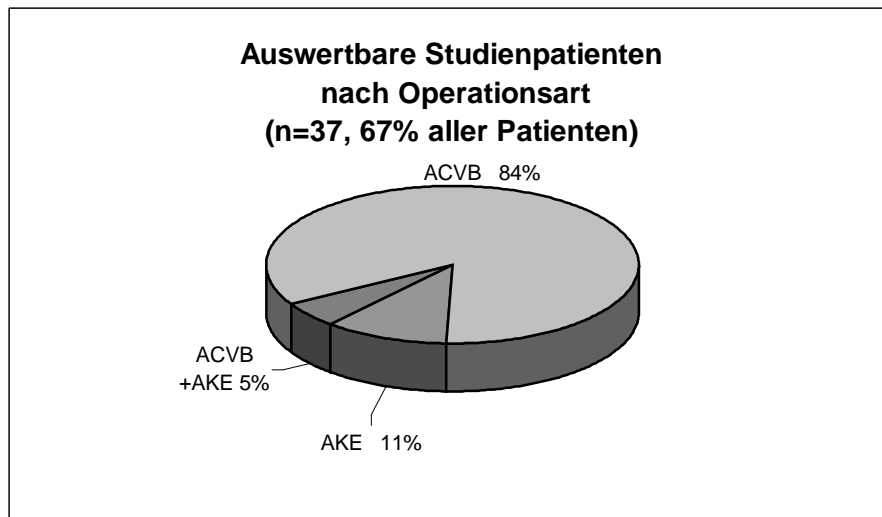


Abb. 3: Kollektiv der auswertbaren Patienten, aufgeteilt nach der durchgeführten Operation

Die Patientencharakteristiken der zwei Studiengruppen (Defibrillation mit 10 J vs. 50 J) und der Kontrollgruppe sind in untenstehender Tabelle dargestellt (Tab.1). Die Gruppen unterschieden sich in keinen wesentlichen Merkmalen. Auswurfraction (EF) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) wurden dem präoperativen Herzkatheterbericht entnommen. Die präoperative Medikation mit β -Blockern, Nitraten, ACE-Hemmern/AT-1-Blockern und Diuretika ist wegen ihres möglichen Einflusses auf die Plasmaspiegel der gemessenen Mediatoren zusätzlich aufgeführt.

Tab. 1

(Angaben u.a. als Mittelwert \pm SD)	Gruppe 1 (10 J)	Gruppe 2 (50 J)	Kontrollgruppe
Anzahl	12	16	9
Verhältnis AKE/ACVB	1/11	5/11	0/9
Alter (Jahre)	71 \pm 5	69 \pm 11	67 \pm 9
Geschlecht (m/w)	10 / 2	7 / 9	5 / 4
Gewicht (kg)	76 \pm 12	75 \pm 13	75 \pm 12
EF (%)	71 \pm 10	65 \pm 13	68 \pm 14
LVEDP (mmHg)	16 \pm 5	19 \pm 7	17 \pm 10
bekannte art. Hypertonie	75%	56%	67%
Diabetes mellitus	33%	13	33
Hyperlipidämie	58	81	66
präop. Medikamente			
β-Blocker	67%	63%	67%
Nitrate	67%	50%	55%
Diuretika	58%	38%	11%
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	58%	31%	56%

2.3. Studienprotokoll

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden die Patienten am Vortag der Operation ausgewählt, über das Studienprotokoll aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten. Die schriftliche Einverständniserklärung wurde – nach ärztlicher Gegenzeichnung – der Patientenakte beigelegt. Die Aufteilung in die 3 Studiengruppen verlief wie folgt: Randomisiert wurde jeder Patient je nach Energie, mit der defibrilliert werden sollte, entweder der 10 J-Gruppe, oder der 50 J-Gruppe zugeteilt. Probanden, die zu Beginn der Reperfusion einen spontanen supraventrikulären Rhythmus (meist Sinusrhythmus) entwickelten, bildeten die Kontrollgruppe (SR-Gruppe).

Zu definierten Zeitpunkten erfolgten unmittelbar nacheinander Blutentnahmen aus dem rechten Vorhof/zentralvenös und aus dem Sinus coronarius:

1. präoperativ nach Einleitung der Narkose und Platzieren des Coronarsinus-Katheters („prä-OP“)
2. innerhalb von 1-2 Minuten nach Anfahren der Herz-Lungen-Maschine, jedoch noch vor dem Abklemmen der Aorta („EKZ-Beginn“)
3. unmittelbar nach dem Öffnen der Aortenklemme („Beginn Reperfusion“)
4. 1-2 Minuten nach Defibrillation, wenn ein stabiler Grundrhythmus (SR oder regelmäßiger supraventrikulärer Ersatzrhythmus) erreicht war („nach Defibrillation“)

Die Blutproben wurden sofort aufbereitet und bis zur Bestimmung der Mediatoren Noradrenalin, Neuropeptid Y, Endothelin-1 und aktivem Renin eingefroren (siehe Kap. 2.4.6). Im Zeitraum 15 Minuten vor Defibrillation bis 15 Minuten danach, wurden kontinuierlich mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), zentraler Venendruck (ZVD) und der Fluss der Herz-Lungen-Maschine aufgezeichnet und daraus der systemische Gefäßwiderstand (SVR) berechnet. Zusätzlich lieferte die Messung des Herz-Zeit-Volumens per Thermodilutionsmethode (Swan-Ganz-Katheter) und der daraus berechnete SVR, Kontrollwerte vor und nach extrakorporaler Zirkulation. Einen Überblick über die Zeitpunkte der Blutentnahme liefert Abb. 4.

Setzte nach dem Öffnen der Aortenklemme Kammerflimmern ein, so wurde innerhalb der folgenden 2 Minuten mit epikardialen Elektroden defibrilliert. Je nach Studiengruppe betrug die Energie dabei 10 bzw. 50 J. War der erste Schock erfolglos, so folgte kurz darauf ein zweiter Schock mit gleicher Energie. War auch dieser erfolglos und benötigte der Patient somit mehr als 2 Defibrillationen, so wurde er aus der Studie ausgeschlossen.

Bei denjenigen Patienten, die bei Öffnen der Aortenklamme spontan defibrillierten, d.h. ohne elektrischen Schock einen regelmäßigen, dauerhaften Grundrhythmus entwickelten, ergaben sich nur 3 Abnahmezeitpunkte. Die 4. Abnahme erschien hier wenig sinnvoll, da 2-3 Minuten nach Zeitpunkt 3 – ohne äußere Einwirkung – nicht von einer Konzentrationsänderung der gemessenen Parameter auszugehen ist.

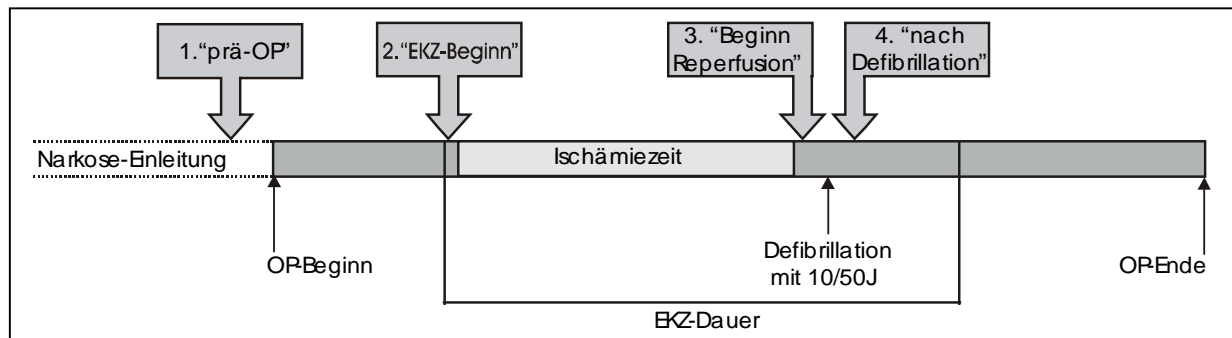


Abb. 4: Schema des Studienprotokolls: grauer Balken = Operationsdauer, dicke Pfeile = Blutabnahme-Zeitpunkte, dünne Pfeile = wichtige Zeitpunkte während der OP

2.4. Intraoperative Methoden

2.4.1. Anästhesie

Neben zwei peripheren venösen Zugängen wurde routinemäßig ein arterieller Katheter in die A. radialis gelegt. Ein daran angeschlossenes Statham-Element ermöglichte eine kontinuierliche Aufzeichnung des Blutdrucks. Zur Einleitung der Narkose dienten folgende Medikamentenkombinationen:

- Sufentanil (Sufenta[®]), Midazolam (Dormicum[®]), Pancuronium (Pancuronium[®]) (n=21)
- in einigen Fällen zusätzlich Isofluran, Desfluran oder Etomidat (Hypnomidate[®]) (n=7)
- oder Remifentanil (Ultiva[®]), Midazolam (Dormicum[®]), Rocuronium (Esmeron[®]) (n=9)

Nach Intubation des Patienten wurde die rechte V. jugularis interna punktiert und ein Swan-Ganz-Pulmonalkatheter bis in „wedge“-Position vorgeschoben. Über eine Öffnung auf Höhe des rechten Vorhofes/ V. cava sup. ermöglichte dieser Katheter die zentralvenösen Blutentnahmen.

Im Rahmen einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) wurden Sufentanil/Remifentanil

und Midazolam zur Aufrechterhaltung der Narkose im folgenden kontinuierlich weiterinfundiert, Muskelrelaxantien nach Bedarf gespritzt.

Intraoperativ erhielten ein Großteil der Patienten „low-dose“-Dopamin, entweder als Dauerinfusion oder als Bolus. Die Dosierungen bewegten sich dabei zwischen 3 (n=21) und 5 (n=9) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dopamin-Dosen $<5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sind als sogenannte „Nierendosis“ bekannt und führen zu einer Verbesserung der Durchblutung in Nieren, Splanchnikusgebiet und Koronarien. Ein Anstieg des SVR durch Dopamin ist erst ab Dosierungen $>5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ zu erwarten [8, 47]

Einige Patienten benötigten während der Operation zur Druckstabilisierung zusätzlich Noradrenalin (Arterenol[®]) als ein- oder mehrmaligen Bolus. Die gesamt applizierte Menge lag dabei zwischen 5 und 25 μg . Da die Wirkung dieses Medikamentes (Plasma-Halbwertszeit 1-2 Minuten) auf die Gefäße nur wenige Minuten anhält, ist 10-15 Minuten nach einer Bolusgabe mit keiner Erhöhung des Gefäßwiderstandes mehr zu rechnen. Auch im Plasma dürfte das exogene Noradrenalin – aufgrund seiner raschen Metabolisierung – nach 15 Minuten keinen wesentlichen Beitrag mehr zu den gemessenen Noradrenalin-Konzentrationen leisten. Basierend auf diese Überlegungen, nahmen diejenigen Patienten, die in einem Zeitraum <15 Minuten vor den Blutabnahmen exogenes Noradrenalin injiziert bekommen hatten, an einer Auswertung der Noradrenalin-Plasmaspiegel sowie des SVR nicht teil. Ein Patient hatte, wie bereits oben erwähnt, eine Noradrenalin-Dauerinfusion erhalten und wurde ganz aus der Studie ausgeschlossen.

In manchen Fällen wurde bei starkem Blutdruckabfall auch Etilefrin (Effortil[®]) statt Noradrenalin gegeben (n=5, Dosierung: 2-10mg). Diese Patienten wurden mitausgewertet.

2.4.2. Der Coronarsinus-Katheter

Neben dem Pulmonalis-Katheter benötigte jeder Studienpatient noch einen zweiten intrakardialen Katheter, den Coronarsinus-Katheter zur Gewinnung der Blutproben. Unterhalb der Punktionsstelle für den Swan-Ganz-Katheter wurde die rechte V. jugularis interna (bzw. V. anonyma dextra) ein weiteres Mal punktiert. In Seldinger-Technik erfolgt die Anlage einer 6 French-Schleuse (Firma Arrows, Deutschland) noch im Anästhesie-Vorraum. Am Hals weiterhin steril abgedeckt, wurde der Patient dann in den OP-Saal gefahren. Unter Durchleuchtung schob der Anästhesist einen 6 F-Koronarkatheter (Firma Cordis, USA) zunächst bis in den rechten Vorhof vor. Das Druckmesskabel des Pulmonalis-Katheters wurde vorübergehend mit dem Ende des Koronarkatheters konnektiert, so dass der Druck an der

Katheterspitze kontinuierlich zu verfolgen war. Unter ständiger radiologischer Kontrolle erfolgte nun das vorsichtige Verschieben des Katheters in Richtung der vermuteten Einmündungsstelle des Sinus coronarius. Bei den meisten Probanden erleichterte folgendes Manöver das Auffinden des Ostiums:

- Aufsuchen der V.cava inferior, gekrümmte Katheterspitze zeigt nach dorsal;
- langsames Zurückziehen des Katheters, bis die Spitze nachgibt, nach rechts kippt und im Ostium liegt.

Nach dem Verschieben des Katheter in den Sinus coronarius wurde seine Lage, wie schon bei Franco-Cereceda [25] beschrieben, anhand dreier Kriterien überprüft:

1. korrekte Lage des Katheters im a.p.-Röntgenbild in Relation zur Vorhof-Ventrikel-Ebene und dem Pulmonalis-Katheter (siehe Abb.7)
2. Druckprofil an der Katheterspitze entspricht dem des rechten Vorhofs
3. Sauerstoffsättigung einer über den Katheter abgenommenen Blutprobe $< 50\%$ (im Zweifelsfall $<$ als venöse Sättigung, Mittelwert in der Studie $42\% \text{ SO}_2$)

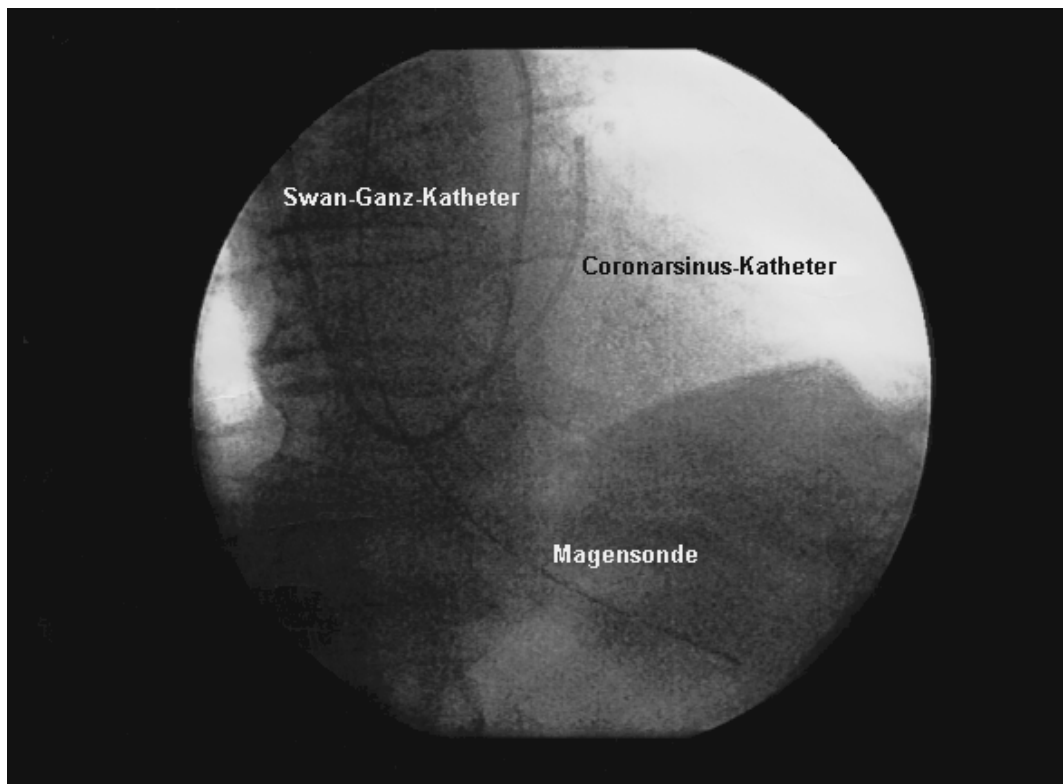


Abb. 5: Röntgenbild des Herzens zur Kontrolle der korrekten Lage des Coronarsinuskatheters: der Katheter sitzt tief im Coronarsinus, die Spitze zeigt nach links oben; zusätzlich stellen sich Swan-Ganz-Katheter und Magensonde dar

Die Katheterspitze sollte nach Möglichkeit mindestens 3-5 cm weit in den Coronarsinus hineinragen, um eine Vermischung mit rechtsatrialem Blut so gering wie möglich zu halten. Diese Eindringtiefe wurde lediglich subjektiv anhand des Röntgenbildes abgeschätzt.

Nach dem Fixieren des Katheters erfolgte sogleich die erste Blutabnahme.

Intraoperativ ließ sich die korrekte Lage des Katheter lediglich durch Palpation nach Eröffnung des Herzbeutels bestätigen. Eine kontinuierliche Überwachung der korrekten Katheterposition vor allem nach Manipulationen am Herzen durch den Chirurgen, war allerdings nicht möglich.

2.4.3. Extrakorporale Zirkulation

Die Durchführung der extrakorporalen Zirkulation erfolgte bei den meisten Patienten (n=33, 89%) standardisiert nach folgendem Verfahren:

Als Herz-Lungen-Maschine (HLM) stand ein Gerät mit Rollerpumpen und Membranoxygenator zur Verfügung (Fa. Stöckert, Deutschland). Zur Füllung („Priming“) der Schlauchsysteme wurde kristalloide Lösung, verwendet, deren Zusammensetzung Tab.2 zu entnehmen ist. Nach Anschluss der Maschinen über eine venöse Kanüle im rechten Vorhof und die arterielle Kanüle in der Aortenwurzel, begann die Zirkulation mit pulsatilem Fluss ($2,4\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$) und einer allmählichen Abkühlung auf $32\text{-}34^\circ\text{C}$ Körperkern-temperatur (gemessen über eine pharyngeale Temperatursonde). Zur Stabilisierung des Gerinnungssystems wurden bei allen Patienten zusätzlich 2 Millionen KIE Aprotinin (Trasylol®) und als Antibiotikaprophylaxe 1,5 g Cefuroxim der HLM-Füllung zugesetzt.

	ml
Ringer-Lactat	1500
Mannit 20%	220
Bicarbonat 4,2%	200
Inzolen®	20
Heparin (25.000 IE/ml)	1
Zusätze	
Aprotinin 10.000 KIE/ml	200
Cefuroxim (1,5g)	50

Tab. 2: Beispiel für eine kristalloide HLM-Füllung (Priming)

Bei 2 Studienteilnehmern wurde ein Teil der Maschinenfüllung durch Erythrozytenkonzentrate von insgesamt 600ml ausgetauscht, bei weiteren 2 erfolgte ein sogenanntes „autologes retrogrades Priming“. Hierbei wird nach Kanülierung die kristalloide Vorfüllung der Schlauchsysteme retrograd durch Patientenblut ersetzt. Einem hierbei auftretenden Blutdruckabfall kann mit Phenylephrin oder Noradrenalin begegnet werden.

2.4.4. Operative Methoden

Koronare Bypass-Operation:

In dieser Arbeit wird vereinfachend von einer aortokoronaren Venen-Bypass-OP (ACVB) gesprochen, obwohl jede OP auch die Anlage eines Mammaria-interna-Bypass beinhaltet.

Nach Sternotomie und Eröffnung des Perikards erfolgte zunächst die Präparation der A. mammaria interna, gleichzeitig mit dem Feilegen der V. saphena magna am Bein. War die Präparation beendet und Heparin (300-400 IE/kg) als Vorbereitung für die EKZ injiziert, konnte mit der Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofes fortgefahren werden. Die Kanülen wurden mit dem Schlauchsystem der HLM konnektiert und der Fluss langsam bis auf 100% des vorher berechneten Flusses gesteigert. Unmittelbar nach Abklemmen der Aorta ascendens wurde 4°C-kalte kristalloide Kardioplegie-Lösung (1400 ± 300 ml) über eine Kanüle proximal der Klemme in die Koronarien infundiert. Die Zusammensetzung der verwendeten sog. intrazellulären Kardioplegie nach Bretschneider geht aus nebenstehender Tabelle hervor.

Gleichzeitig erfolgte eine externe Abkühlung des Myokards durch das Einbringen eisgekühlter physiologischer Kochsalzlösung in das Perikard. Zeigte sich während der Operation eine elektrische/mechanische Tätigkeit des Myokard, so wurde je nach Bedarf Kardioplegie nachgegeben.

Nachdem die Venenbypässe und die A. mammaria int. distal anastomosiert waren, konnte die Aortenklemme entfernt werden. In der Reperfusionphase auftretendes Kammerflimmern wurde durch Defibrillation terminiert und ein Teil der Aorta ascendens für die proximalen Anastomosen bogenförmig ausgeklemmt. Das Anastomosieren der Venengrafts an vorgestanzte Löcher in der Aorta komplettierte die Operation. Die partielle Aortenklemme wurde entfernt und die Durchflußrate der Venengrafts mit einer Ultraschallsonde überprüft. Bei gutem chirurgischen Ergebnis und stabilen hämodynamischen Verhältnissen konnte der kardiopulmunale Bypass nun beendet werden.

Kardioplegie nach Bretschneider	
	mmol/l
Na ⁺	15
K ⁺	10
Mg ²⁺	4
Cl ⁻	51
Mannitol	30
Histidin	198
Tryptophan	2
KH-2-Oxyglutarat	1

Tab. 3: Zusammensetzung der intrazellulären Kardioplegie-Lösung nach Bretschneider, aus [67]

Aortenklappen-Ersatz (AKE)

Bei dieser Operation wurde zunächst neben der üblichen Kanülen in V.cava und Aorta asc. eine zusätzliche Kanüle als „Ventrikelsauger“ (Vent) im linken Ventrikel plaziert, um eine intraoperative Überdehnung des Myokards durch einen Bluteinstrom über Kollateralen zu verhindern. Nach EKZ-Beginn und querem Eröffnen der Aorta erfolgte die Kardioplegie-Gabe durch Katheter direkt in die Koronarostien. Nach Exzidieren der kranken Aortenklappe wurde (je nach Patient) eine biologische (Perimount) oder mechanische Klappe (St.Jude

medical) implantiert. Es folgten die Entlüftung des linken Ventrikels, Zunähen der Aorta und Entfernen der Aortenklammer. Defibrillation und Abgehen von der extrakorporalen Zirkulation entsprachen dem Vorgehen bei koronaren Bypass-Operationen.

2.4.5. Hämodynamische Messgrößen

Systolischer und diastolischer Blutdruck wurden kontinuierlich über ein an den A. radialis-Katheter angeschlossenes Statham-Element gemessen. Daraus erfolgte eine automatische Berechnung des arteriellen Mitteldrucks (MAP).

Der Pulmonalkatheter lieferte weitere hämodynamische Parameter: zentraler Venendruck (ZVD), pulmonalarterieller Druck (PAP), pulmonal-kapillärer Verschlussdruck („wedge“) und per Thermodilutionsmethode das aktuelle Herz-Zeit-Volumen (HZV).

Der für die Studie wichtigste Parameter war der systemische Gefäßwiderstand (SVR). Zu seiner Berechnung diente folgende Formel.

$$SVR = \frac{MAP - ZVD[\text{mmHg}]}{HZV[\text{l/min}]} \times 79,8 \text{ [dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}]$$

Als Kontrollwerte wurden vor und nach extrakorporaler Zirkulation die systemischen Gefäßwiderstände mit Hilfe des per Thermodilution ermittelten Herz-Zeit-Volumens berechnet. Während EKZ ersetzte in der Formel der entsprechenden Maschinenfluss der Herz-Lungen-Maschine das HZV.

Patienten, die während des Messintervalls exogene Katecholamine erhalten hatten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

2.4.6. Entnahme und Verarbeitung der Blutproben

Pro Blutabnahme-Zeitpunkt waren insgesamt 4 Röhrchen notwendig. 2 für die zentralvenösen Proben, 2 für das Blut aus dem Sinus coronarius.

Zur Bestimmung von Noradrenalin, Neuropeptid Y und Endothelin-1 wurden Blutproben zu je 9 ml in EDTA-Röhrchen (Sarstedt Monovette®) gewonnen. Jedem Röhrchen waren zusätzlich 5400 KIE Aprotinin (Trasylool®) als Proteinaseinhibitor zugesetzt. Die Röhrchen wurden sofort nach Abnahme auf Eis gekühlt und so schnell wie möglich zur Weiterverarbeitung ins Labor geschickt. Dort wurde das Plasma bei 4°C abzentrifugiert und auf kleine Probengefäße verteilt. Die Bestimmung von Noradrenalin und Neuropeptid Y erforderte jeweils 2 x 1 ml (zur späteren Doppelbestimmung), die von Endothelin-1 zweimal 300µl Plasma. Die Proben zur Reninbestimmung durften wegen einer möglichen

Kryoaktivierung von Renin bei 4°C nicht gekühlt werden und wurden daher in gesonderten Röhrchen (Sarstedt Monovette®, 2,7ml) gewonnen. Nach ungekühlter Zentrifugation im Labor wurde auch hier das Plasma in Probengefäße abpipettiert (je 2 x 500µl) und schließlich zusammen mit den anderen Proben bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

2.5. Labormethoden

Sämtliche Tests wurden in Doppelbestimmung und zur Kontrolle mit Proben bekannter Konzentrationen durchgeführt. Die Radioaktivitätsmessungen im Rahmen der Radioimmunoassays (Noradrenalin, Neuropeptid Y und aktives Renin) erfolgten mit einem Gammacounter (Riastar™, Packard Instrument Company, Frankfurt), die Enzymimmunoassays (Endothelin-1) wertete ein Microtiterplatten-Lesegerät (Dynatech™ Microplate Reader, Dynex Hybaid Labsystems, Frankfurt) photometrisch aus.

2.5.1. Bestimmung von Noradrenalin

Zur Bestimmung von Noradrenalin kam ein kommerziell erhältlicher Radioimmunoassay der Firma IBL (Hamburg) zum Einsatz. Der Test ist als kompetitiver Radioimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Noradrenalin im Plasma konzipiert.

Zunächst wurden die eingefrorenen Proben aufgetaut und Noradrenalin mittels eines cis-Diol-spezifischen Boronat-Affinitätsgels aus dem Plasma extrahiert. Durch Zugabe des Enzyms COMT (Katecholamin-O-Methyl-Transferase) erfolgte eine enzymatische Umwandlung zu Normetanephrin und weiter zu N-Acylnormetanephrin. Danach zugegebenes ¹²⁵I-markiertes Noradrenalin wurde in gleicher Weise umgewandelt. Nach Beimischung von N-Acylnormetanephrin-spezifischem Antiserum konkurrierte nun das in der Probe vorhandene und das radioaktiv markierte (derivatisierte) Noradrenalin um die Bindungsplätze an den Antikörpern. Nach Inkubation über Nacht bei 4-8 °C wurde das gebundene Noradrenalin mit präzipitierendem Antiserum ausgefällt und das Präzipitat 15 Min. bei 3000 x g abzentrifugiert. Mit dem Abkippen des Überstandes befanden sich nun nur noch die präzipitierten Noradrenalin-Antikörper-Komplexe in den Teströhrchen. Je höher die anschließend im Gammacounter gemessene Radioaktivität war, desto niedriger fiel die Noradrenalin-Konzentration in der Plasma-Probe aus. Eine mit Hilfe von Standards (100-10.000 pg/ml Noradrenalin) erstellte Standardkurve diente der Zuordnung der Radioaktivität zu einer bestimmten Noradrenalin-Konzentration.

Der Test weist mit anderen Katecholaminen nur eine geringe Kreuzreaktivität auf (Adrenalin 3%, Dopamin 3%) und die niedrigste detektierbare Konzentration liegt bei 21 pg/ml. Die

Intra-Assay Varianz beträgt laut Herstellerangaben <8% (eigene Messungen 13%), die Inter-Assay-Varianz <13% und die mittlere Wiederfindungsrate in humanem Plasma wird mit 93,5% angegeben.

2.5.2. Bestimmung von Neuropeptid Y

Die Messung der Neuropeptid Y-Konzentrationen erfolgte ebenfalls in einem kompetitiven Radioimmunoassay (Fa. Eurodiagnostica, Malmö/Schweden). Zur Gewinnung unterschiedlicher Standardkonzentrationen musste zunächst eine Verdünnungsreihe hergestellt werden, deren Konzentrationen von 0-300 pmol/l reichte. Standards und aufgetaute Proben wurden dann mit NPY-Antiserum für 24 Stunden bei 2-8 °C inkubiert. Am nächsten Tag erfolgte die Zugabe von humanem radioaktiv markiertem ¹²⁵I-NPY und eine weitere Inkubation für 24 Stunden bei 2-8 °C. Nun wurden an Zellulose-Partikel gebundene präzipitierende Ig G-Antikörper dazupipettiert und nochmals 60 Minuten inkubiert. Nach Zentrifugation der Röhrchen für 15 Min. bei 4 °C und 3000 x g konnte der Überstand abgekippt und das Präzipitat im Gammacounter gemessen werden. Darin befanden sich jetzt nur mehr präzipitierte Anit-NPY-Antikörper, die entweder ¹²⁵I-NPY oder aber das NPY aus der Probe gebunden hatten. Je geringer die NPY-Konzentration der Probe, desto höher war der Anteil an konkurrierendem, gebundenem ¹²⁵I-NPY und desto höher somit auch die Radioaktivität des Röhrchens. Anhand der erstellten Standardkurve konnten nun die einzelnen NPY-Konzentrationen der Proben berechnet werden.

Die Kreuzreaktivität des Tests mit humanem Peptid YY beträgt <2%, mit pankreatischem Polypeptid <1%. Die niedrigste noch messbare NPY-Konzentration liegt bei 6 pmol/ml bei einer mittleren Wiederfindung von 82,4 %. Seine Intra-Assay-Varianz wird mit < 4% (bei eigenen Messungen 3%) und die Inter-Assay-Varianz mit <13% angegeben.

2.5.3. Bestimmung von aktivem Renin

Der verwendete Radioimmunoassay zur Messung aktiven Renins im Plasma (Nicols Institute Diagnostics, California/USA) arbeitet mit zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern gegen humanes aktives Renin.

Der erste Antikörper (Ak1) ist an Biotin gekoppelt, während der zweite (Ak2) mit ¹²⁵I radioaktiv markiert ist. Als erster Schritt wurden nun die Proben und Standards (0–2000 µU/ml) zusammen mit den beiden Antikörpern und einer Avidin-beschichteten Polystyrolkugel für 24 h bei Raumtemperatur inkubiert. In dem Röhrchen bildeten sich nun nach dem Sandwich-Prinzip Ak1-Renin-Ak2-Komplexe, die wiederum über Avidin an die

Polystyrolkugeln gebunden werden konnten (siehe Abb.8). Am anderen Tag wurden die Kugeln mehrmals mit Waschpuffer gesäubert und ihre Radioaktivität im Gammacounter gemessen. Im Gegensatz zu den vorherigen Test, lieferte dieser Assay eine genau spiegelverkehrte Kurve: je höher die Radioaktivität, desto mehr aktives Renin war an die Kugeln gebunden und desto höher somit auch der Gehalt an aktivem Renin in der Probe.

Vom Hersteller werden folgende Angaben gemacht: die Kreuzreaktivität des Assays mit Prorenin beträgt <0,2%, der kleinste detektierbare Wert für aktives Renin 1,4 µU/ml, und die mittlere Wiederfindungsrate

in Plasmaproben lag bei 95%. Bezüglich der Intra-Assay-Varianz lag der Variationskoeffizient <2,5%, die Inter-Assay-Varianz wird mit <10% angegeben (in eigenen Messungen durchschnittlich 6%).

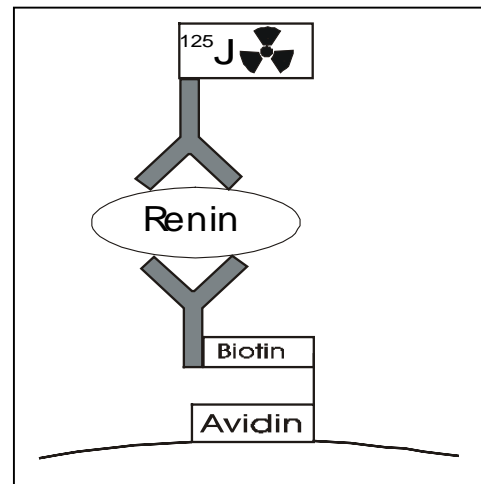


Abb. 6: Sandwich-Prinzip des Radioimmunoassays zur Bestimmung von aktivem Renin

2.5.4. Bestimmung von Endothelin-1

Die Messung der Endothelin-1 Plasmakonzentrationen in den gewonnenen Blutproben erfolgte mittels eines Enzymimmunoassays (ELISA) der Firma Biomedica (Wien/Österreich). Der Test arbeitet mit Mikrotiterplatten, die mit polyklonalen Antikörpern gegen Endothelin-1 beschichtet sind. Nach dem Pipettieren der Proben und Standards in die jeweiligen Vertiefungen der Platte wurde ein hochspezifischer monoklonaler Detektionsantikörper gegen Endothelin-1 zugegeben. Während der Inkubationszeit (24 h bei Raumtemperatur) konnten sich nun gebundener Antikörper, in der Probe vorhandenes Endothelin-1 und Detektionsantikörper zu einem Sandwich verbinden. Ein darauffolgender Waschschrift entfernte alle nicht spezifisch gebundenen Substanzen. Die Menge an in der Probe vorhandenem Endothelin-1 entsprach nun der Menge an gebundenem monoklonalem Detektionsantikörper. Um diesen aber messbar zu machen, wurde ein mit Peroxidase konjugierter IgG-Antikörper gegen ihn zugegeben. Anschließendes Inkubieren für 3 Stunden bei 37 °C und ein weiterer Waschschrift folgten. Zuletzt wurde Tetramethylbenzidin (TMP) als Substrat dazupipettiert und nochmals inkubiert (30 Min. im Dunkeln bei Raumtemperatur). Die am IgG-Antikörper gebundene Peroxidase löste eine Farbentwicklung

aus, die direkt proportional der Konzentration an Endothelin in der Probe war. Die Extinktion der Proben konnte nun in einem ELISA-Photometer gemessen werden und lieferte mit Hilfe der Standardkurve (Standards 0-10 fmol/ml) die entsprechenden Endothelin-1-Konzentrationen.

Kreuzreaktionen der verwendeten Antikörper mit anderen Mitgliedern der Endothelin-Familie werden wie folgt angegeben: ET-2 100%, ET-3 <5%. In normalen humanen EDTA-Plasmen soll allerdings die Konzentration an ET-2 weniger als 20% und die an ET-3 etwa 50% der Endothelin-1-Konzentration ausmachen [lt. Herstellerangaben].

Die untere Nachweisgrenze des Tests lag bei 0,05 fmol/ml, die Wiederfindung bei über 95%. Bezüglich der Präzision des Assays gibt der Hersteller eine Inter-Assay-Varianz von bis zu 7,6% und eine Intra-Assay-Varianz bis 4,5% an. Letztere betrug in eigenen Messungen allerdings bis 13%.

2.6. Messung von kardialem Troponin T

Als zusätzliche Untersuchung wurde bei allen Patienten mit koronarer Bypass-Operation eine Bestimmung der kardialen Troponin T (TnT)- Spiegel im Sinus coronarius durchgeführt. Diese wurde aus den Proben durchgeführt, die zu Beginn der Operation und nach Defibrillation bzw. zu Beginn der Reperfusion koronarvenös abgenommen worden waren.

Die Ergebnisse wurden hinterher nach Defibrillationsgruppen getrennt ausgewertet. Damit sollten zusätzliche Informationen über eine etwaige Myokardschädigung durch die Defibrillation gewonnen werden.

Der Test auf kardiales Troponin T erfolgte mittels eines kommerziellen ElektroChemilumineszenz-Immunoassays (Troponin T STAT, Roche Diagnostics/Mannheim) und wurde von einem Immunoassay Analysenautomaten (Elecsys 1010, Roche Diagnostics) ausgewertet.

Der Assay arbeitet nach dem Sandwich-Prinzip und verwendet 2 monoklonale TnT-spezifische Antikörper, von denen einer an Biotin, der andere an einen Ruthenium-Komplex gekoppelt ist. Nachdem sich die Sandwich-Komplexe gebildet haben, werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel zugegeben. Über die Bildung von Biotin-Streptavidin-Komplexen werden die Antikörper-Sandwiche somit an die Festphase gebunden. Die Mikropartikel werden anschliessend durch magnetische Wirkung an einer Elektrode fixiert, und die ungebundenen Substanzen können ausgewaschen werden. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

Über eine mitgeführte Standardkurve erfolgt letztendlich die Ermittlung der Troponin T-Konzentration in der Probe.

Der Messbereich des Tests liegt zwischen 0,01 und 25 ng/ml. Kreuzreaktionen mit anderen Substanzen, wie z.B. Skelettmuskel-Troponin T, liegen < 0,1 %, die Intra-assay-Präzision gibt der Hersteller im Mittel mit 1,2 %, die Inter-assay-Präzision mit 5,6 % an.

2.7. Statistische Methoden

Die erhobenen Messwerte wiesen zum größten Teil eine erhebliche Streuung und zahlreiche Ausreißer auf. Daher erfolgte die statistische Auswertung auf signifikante Unterschiede mit nichtparametrischen Tests. Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für zwei unverbundene Stichproben überprüft. Beim Vergleich mehrerer Stichproben miteinander kam der Test nach Kruskal-Wallis, bei Vergleichen innerhalb der Gruppen der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz.

Etwaige Korrelationen einzelner Parameter zueinander wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman überprüft.

Allgemein wurde ein p-Wert von <0,05 als statistisch signifikant betrachtet.

Wenn nicht anders erwähnt, wurde als mittlerer Lageparameter der Median verwendet und die Daten in Form von Boxplots graphisch aufbereitet. In den Abbildungen wurden für die unterschiedlichen Signifikanzniveaus folgende Symbole verwendet:

- * $p < 0,05$
- ** $p < 0,01$
- *** $p < 0,001$

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der perioperativen Hämodynamik

Das Hauptaugenmerk bezüglich der Hämodynamik lag auf dem perioperativen Verlauf des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR), wobei vor allem den SVR-Messwerten nach Defibrillation besonderes Interesse galt. Insgesamt kamen 37 Patienten für eine Auswertung des systemischen Gefäßwiderstandes in Frage. Da einige Patienten aber im Zeitraum um die

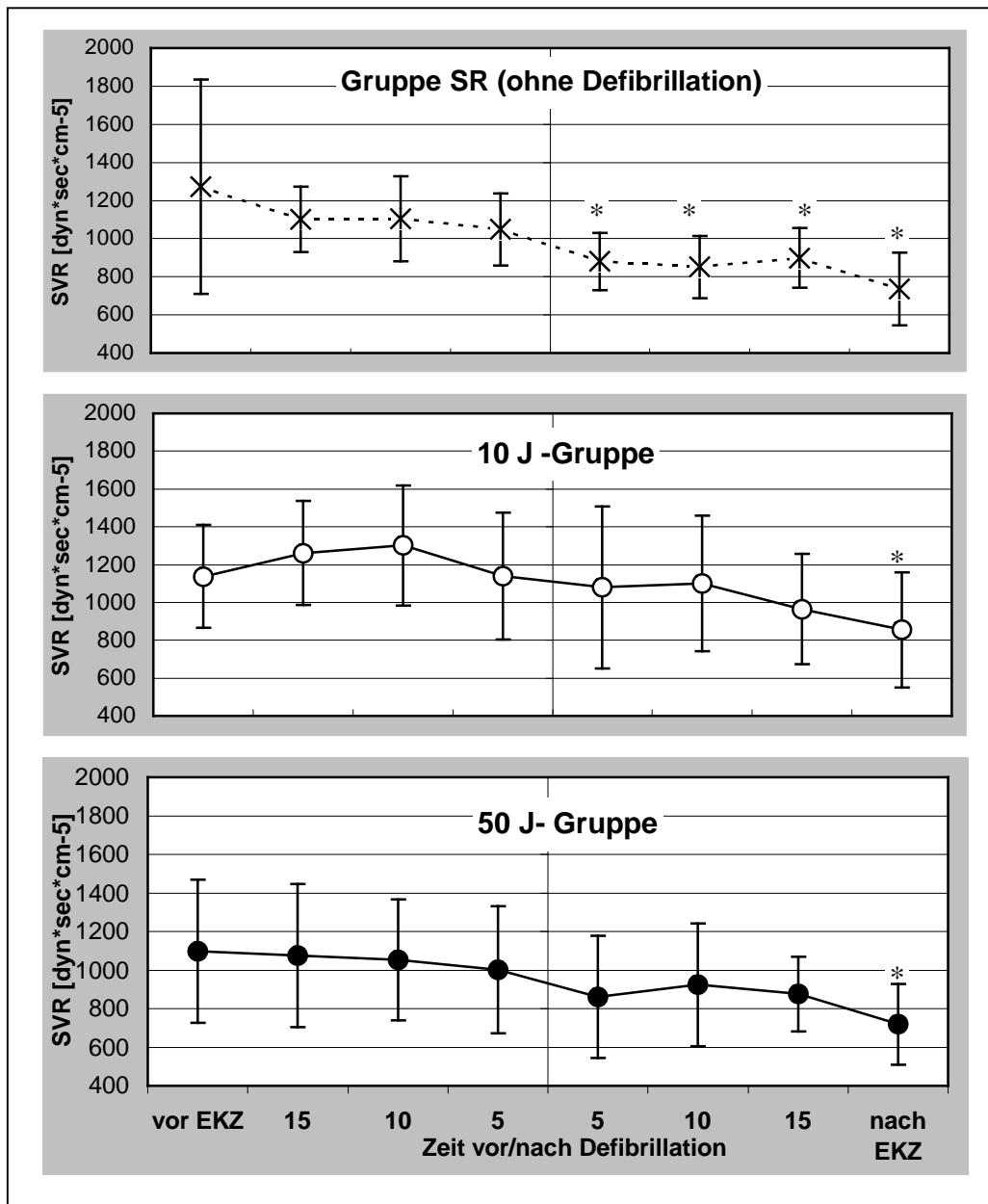


Abbildung 7: SVR-Verlauf 15 Min. vor bis 15 Minuten nach Defibrillation; zusätzlich dargestellt sind Kontrollwerte vor und nach extrakorporaler Zirkulation (vor/nach EKZ). Alle Angaben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. Der SVR steigt in keiner der Gruppen nach Defibrillation an, sondern fällt tendenziell ab. Hierbei sind sogar einige Werte (*, $p < 0,05$) signifikant niedriger als sämtliche SVR-Werte vor Defibrillation.

Defibrillation Katecholamine erhielten, die die Ergebnisse verfälschen könnten, wurden diese Probanden von der Auswertung ausgeschlossen. Somit blieben 32 Patienten übrig, von denen 9 nicht defibrilliert wurden (spontaner Rhythmus = SR), 10 mit 10 J und 13 mit 50 J defibrilliert wurden.

Der SVR-Messwert, der vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation per Thermodilutionsmethode bestimmt worden war („vor EKZ“), betrug im Mittel in der SR-Gruppe 1273, in der 10J-Gruppe 1138 und in der 50J-Gruppe 1097 dyn*sec*cm⁻⁵, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

Die nächsten Meßzeitpunkte 15, 10, 5 Minuten vor Defibrillation, d.h. gegen Ende der Aortenabklemmzeit, lieferten SVR-Werte, die sich nicht signifikant vom Kontrollwert unterschieden. Diese Tatsache sagt allerdings nichts über mögliche Widerstandsveränderungen in der Zwischenzeit (insbesondere nach EKZ-Beginn) aus, sondern lediglich, dass der SVR im Mittel kurz vor Entfernen der Aortenklemme wieder den Kontrollwert „vor EKZ“ erreicht hatte.

Abbildung 7 zeigt für alle 3 Gruppen einen ähnlichen Verlauf des systemischen Gefäßwiderstandes im Zeitraum 15 vor bis 15 Minuten nach Defibrillation. Zu keinem der dargestellten Meßzeitpunkte existieren signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen. Betrachtet man die prozentuale Veränderung des SVR gegenüber dem Kontrollwert „vor EKZ“, so werden die einzelnen Verläufe noch deutlicher (Abbildung 8).

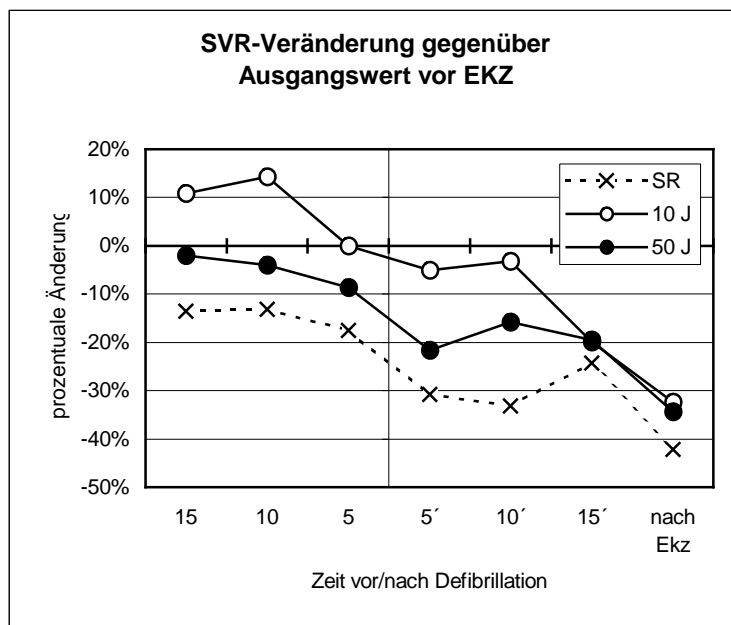


Abb. 8: Prozentuale Veränderung des systemischen Gefäßwiderstandes, verglichen mit dem Kontrollwert „vor EKZ“ (Mittelwerte). Den Zeitpunkt der Defibrillation (bzw. des Reperfusionbeginns bei SR) kennzeichnet eine vertikale Linie

In allen 3 Gruppen zeigt sich nach Entfernen der Aortenklemme (SR-Gruppe) bzw. nach Defibrillation ein deutlicher Abfall des SVR. Für die SR-Gruppe ergeben sich dabei für sämtliche Meßzeitpunkte nach Entfernen der Aortenklemme signifikant niedrigere Werte als vorher. In den zwei Gruppen mit Defibrillation ist dieser SVR-Abfall nicht so deutlich. Der Abfall 5 Minuten vor vs. 5 Minuten nach Defibrillation ist hier nicht signifikant. Die Werte 5', 10' und 15' sind lediglich signifikant niedriger als 10 Minuten (10J-Gruppe) bzw. 15 Minuten (50J-Gruppe) vor Defibrillation.

Zehn Minuten nach Defibrillation steigt in der 10 und 50 J-Gruppe der mittlere Gefäßwiderstand zwar leicht an, aber dieser Anstieg erweist sich als nicht signifikant und auch der Vergleich mit der SR-Gruppe zeigt hier statistisch keinerlei Unterschied.

Bis zum Meßzeitpunkt „nach EKZ“ sinkt der systemische Gefäßwiderstand weiterhin bei allen Patienten deutlich ab und ist dort erwartungsgemäß für alle Gruppen ebenfalls signifikant niedriger als sämtliche Werte vor Entfernen der Aortenklemme.

3.2. Vasopressoren im kardialen und zentralvenösen Blut

Da den Probengefäßen zur Bestimmung von Noradrenalin, Neuropeptid Y und Endothelin-1 bereits 0,54ml Aprotinin (5400 KIE) zugesetzt war, wurden sämtliche Werte bezüglich dieser Verdünnung korrigiert. Auf eine Korrektur der Werte hinsichtlich der Blutverdünnung durch HLM-Füllung und Kardioplegie-Lösung wurde verzichtet, da für die physiologische Wirkung der Mediatoren den absoluten Werte mehr Bedeutung zukommt, als den korrigierten.

Aufgrund der starken Streubreite aller Mediatoren (ausgenommen Neuropeptid Y) erwies sich die Auswahl der Mediane als Lageparameter und die Darstellung als Boxplot-Diagramm als am aussagekräftigsten.

3.2.1. Noradrenalin

Infolge exogener Noradrenalin-Gaben mussten bei insgesamt 5 Patienten die letzten 2 Messwerte (Zeitpunkt 3 und 4) von einer Auswertung ausgeschlossen werden. Somit konnten in der 10 J-Gruppe lediglich 10, in der 50 J-Gruppe 13 und in der Gruppe ohne Defibrillation (SR=spontaner Rhythmus) 9 Patienten komplett ausgewertet werden.

Um einen Überblick über den generellen Verlauf des Noradrenalin-Spiegel während dem kardiochirurgischen Eingriff zu bekommen, werden zunächst alle Patienten zusammen betrachtet. Sowohl im koronarvenösen, als auch zentralvenösen Blut waren die Werte zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 signifikant höher als der jeweilige Basiswert nach Narkoseeinleitung.

Dieser Anstieg der Noradrenalin-Spiegel im Laufe der Operation ist in Abbildung 9 dargestellt.

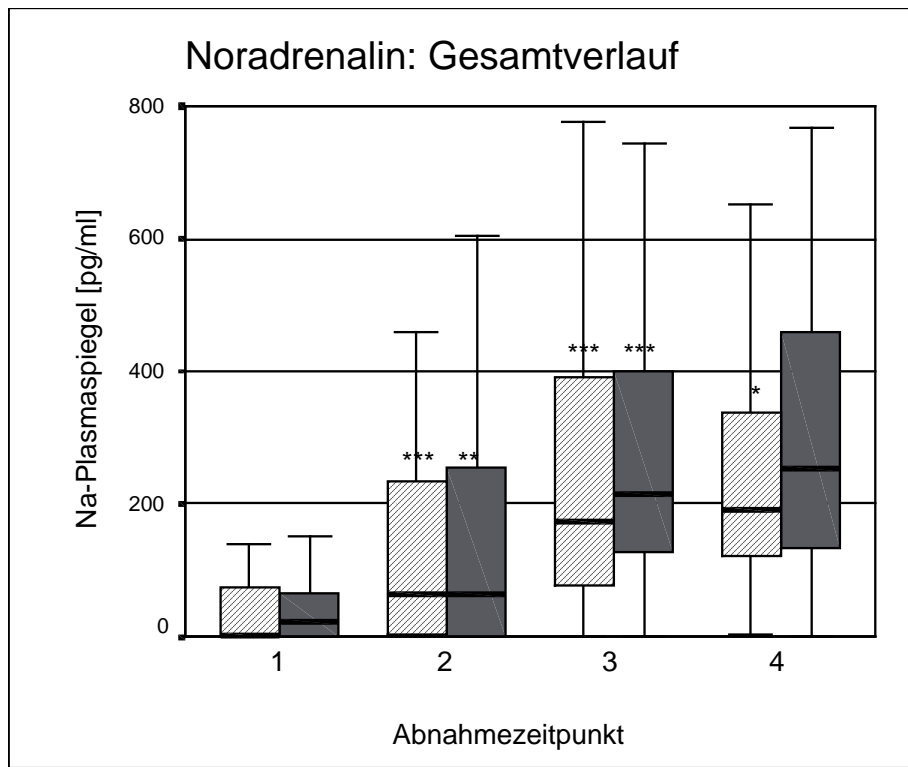


Abb. 9: Verlauf der Na-Plasmaspiegel perioperativ; Gesamtauswertung ohne Gruppenunterteilung; schraffierte Balken = S.c., graue Balken= zentralvenös, die Sternchen kennzeichnen die Signifikanzniveaus für die Anstiege zwischen den einzelnen Zeitpunkten, zwischen koronar- und zentralvenösen Werten besteht zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

Abnahmezeitpunkte: (1) prä-OP (2) EKZ-Beginn
(3) Beginn Reperfusion (4) nach Defibrillation

Während der Anstieg zwischen Zeitpunkt 1 und 2, ebenso wie zwischen 2 und 3 hochsignifikant war, zeigte sich zwischen 3 und 4 lediglich für den koronarvenösen Wert ein weiterer signifikanter Anstieg. Zu keinem Zeitpunkt unterschieden sich koronar- und zentralvenöser Wert signifikant.

Nach einer Aufteilung in die 3 Gruppen ergibt sich ein ähnliches Bild (siehe Abb.10 a,b). Die Anstiege der Noradrenalin-Konzentration erreichen jedoch nach der Gruppeneinteilung nicht immer das Signifikanzniveau. Es zeigen sich allerdings hierbei keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch zwischen den Konzentrationen im Sinus coronarius und im rechten Vorhof besteht zu keinem Zeitpunkt ein statistischer Unterschied.

Abb. 10 a

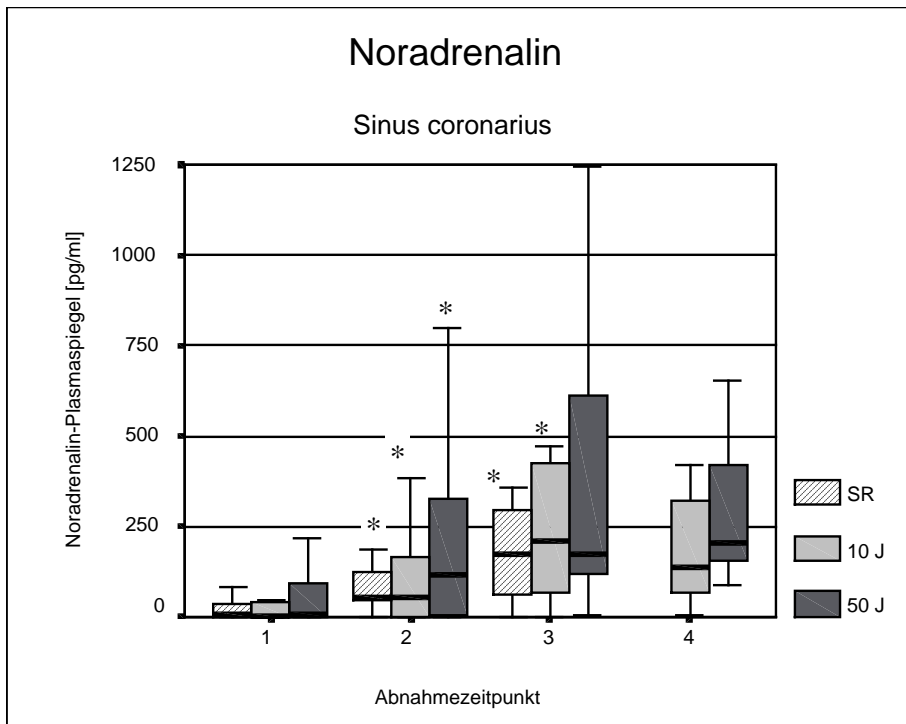


Abb. 10 b

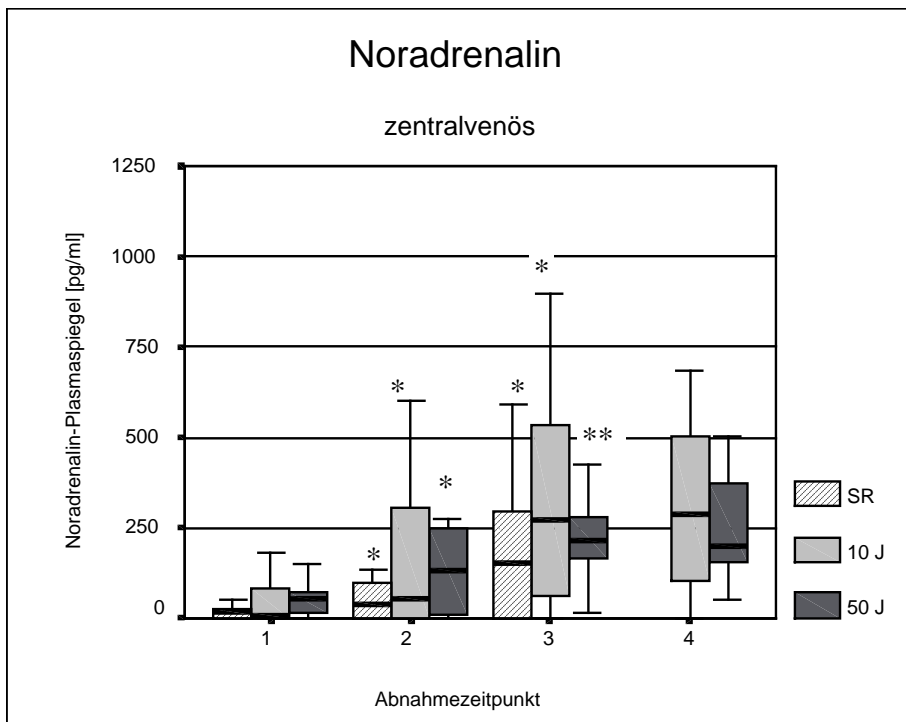


Abb. 10a und b: Perioperativer Noradrenalin-Verlaufs im Sinus coronarius (a) und zentralvenös (b), unterteilt nach Studiengruppen. Die SR-Gruppe weist lediglich 3 Meßzeitpunkte auf. Die Sternchen (*, $p < 0,05$) kennzeichnen signifikante Konzentrationsanstiege zwischen den Meßzeitpunkten
Abnahmezeitpunkte: (1) prä-OP (2) EKZ-Beginn
(3) Beginn Reperfusion (4) nach Defibrillation

Als Normalwerte für Noradrenalin im Plasma können Werte < 600 pg/ml angesehen werden. Im untersuchten Kollektiv zeigten sich demzufolge im Mittel zu keinem Zeitpunkt - weder im Sinus coronarius noch zentralvenös – Werte, die den Normalbereich überschritten.

Betrachtet man die einzelnen Werte, so hatten lediglich 2 Patienten als Ausgangswert (1) zentralvenöse Noradrenalin-Spiegel >600 pg/ml, alle anderen Messwerte – auch im Sinus coronarius- lagen darunter. Im weiteren Verlauf fanden sich in den 2 Gruppen die defibrilliert wurden tendenziell mehr Patienten mit Plasmaspiegeln über dem Normwert als in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren aber zu keinem Zeitpunkt signifikant.

War bei gemeinsamer Auswertung aller Patienten der Anstieg von Noradrenalin im Sinus coronarius zwischen Zeitpunkt 3 und 4, d.h. unmittelbar nach Defibrillation (siehe oben) noch signifikant, verfehlte er nach der Aufteilung in Gruppen für die 50J-Gruppe nur knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,055$).

3.2.2. Neuropeptid Y

Bei der Beurteilung der Messwerte für NPY konnten alle Patienten berücksichtigt werden, so dass für die SR-Gruppe 9, die 10J-Gruppe 12 und die 50J-Gruppe 16 Teilnehmer ausgewertet wurden. Eine Beeinflussung der NPY-Spiegel durch exogenes Noradrenalin ist zwar theoretisch möglich (im Sinne einer Inhibition [66]), bei den niedrigen applizierten Gesamtdosen (5-25 μ g Noradrenalin) praktisch jedoch irrelevant. Anhand der Meßwerte dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen NPY und Noradrenalin festgestellt werden (siehe 3.5)

Die gemessenen Werte wiesen eine sehr geringe Streubreite auf und bewegten sich bis auf einige wenige Fälle im Normbereich zwischen 30 – 70 pmol/l (ermittelt für gesunde Probanden, Alter 20-60 Jahre).

In der Gesamtauswertung (Abb.11) lässt sich zunächst erkennen, dass die Veränderungen im Verlauf der Operation insgesamt sehr gering sind. Trotzdem lassen sich aber signifikante Unterschiede darstellen:

Zunächst zeigt sich für die koronar- und zentralvenösen Konzentrationen ein signifikanter Abfall zwischen Zeitpunkt 1 und 2. Die unmittelbar nach EKZ-Beginn sehr niedrigen NPY-Spiegel steigen bis zum Beginn der Reperfusion wieder deutlich an ($p<0,001$) und bleiben bis zum Zeitpunkt nach Defibrillation weitgehend unverändert. Die Werte 3 und 4 sind dabei signifikant höher als der Ausgangswert vor der Operation.

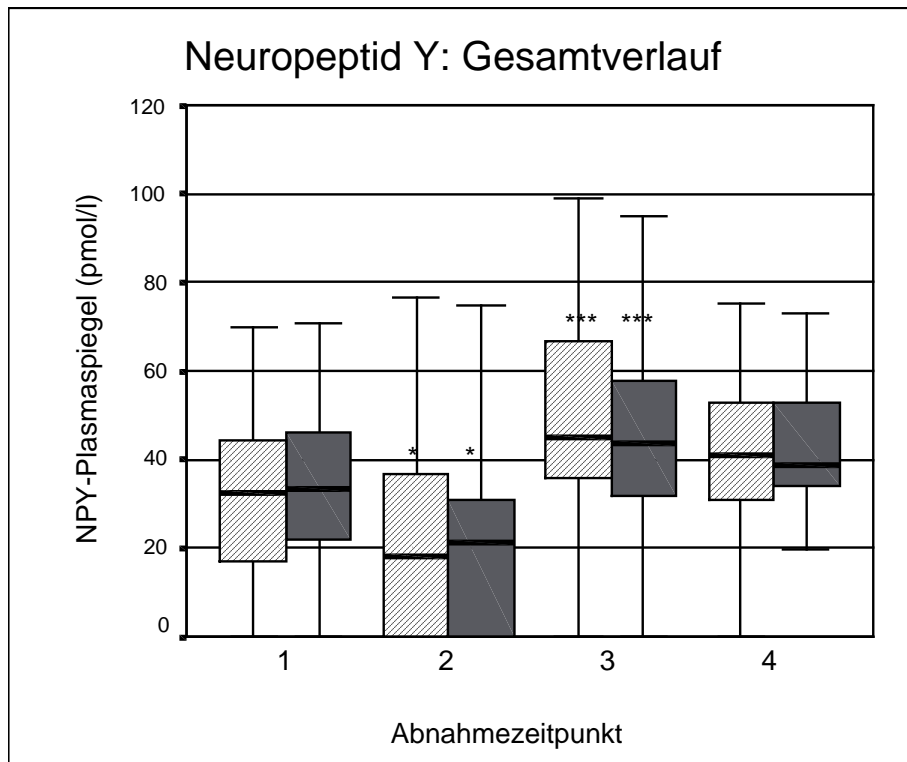


Abb. 11: Verlauf der NPY-Plasmaspiegel perioperativ; Gesamtauswertung ohne Gruppenunterteilung; schraffierte Balken = Sinus coronarius, graue Balken= zentralvenös, die Sternchen kennzeichnen die Signifikanzniveaus für die Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten.
 Abnahmezeitpunkte: (1) prä-OP (2) EKZ-Beginn
 (3) Beginn Reperfusion (4) nach Defibrillation

Wesentliche Unterschiede hinsichtlich des Abnahmeortes (Sinus coronarius vs. zentralvenös) lassen sich weder in der Gesamtauswertung (Abb. 11) noch nach Aufteilung in die Studiengruppen (Abb. 12 a/b) feststellen.

Sieht man sich alle Werte nach Aufteilung in Gruppen an (Abb. 12), so gestaltet sich das Bild weit unübersichtlicher, so dass hier die wesentlichen Aussagen kurz zusammengefasst sind:

1. Der Verlauf mit initialem Abfall und folgendem Anstieg ist auch in den einzelnen Gruppen zu erkennen, allerdings nur noch für die 10 und 50J-Gruppe signifikant (*).
2. In keiner Gruppe besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Wert 3 und 4
3. Die SR-Gruppe weist koronar- und zentralvenös zum Zeitpunkt 2 und 3 signifikant höhere Werte als die 10J-Gruppe auf, unterscheidet sich aber nicht von der 50J-Gruppe.

Abb. 12 a

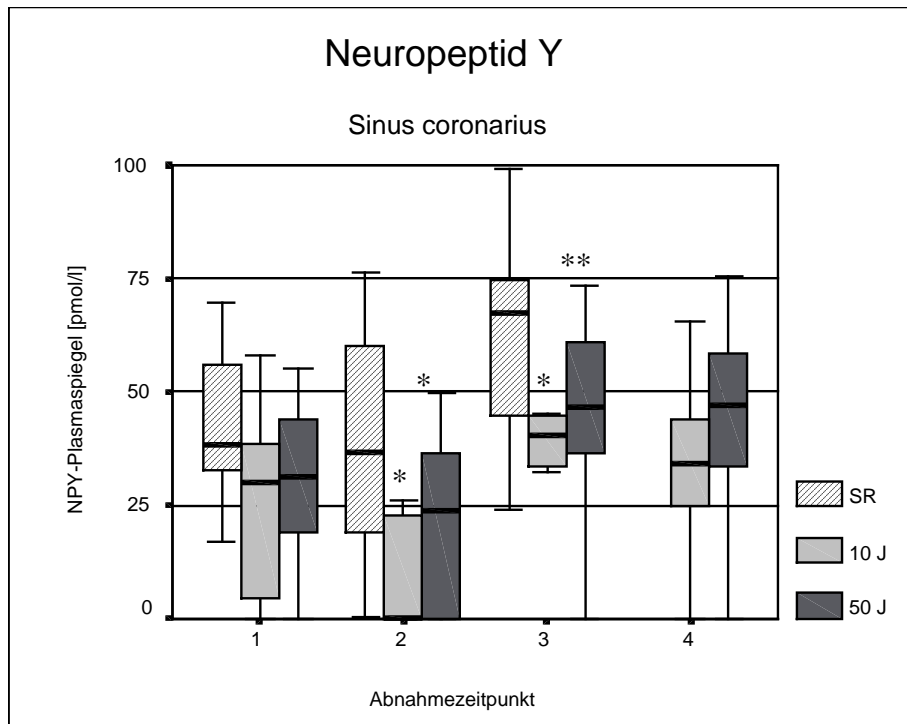


Abb. 12 b

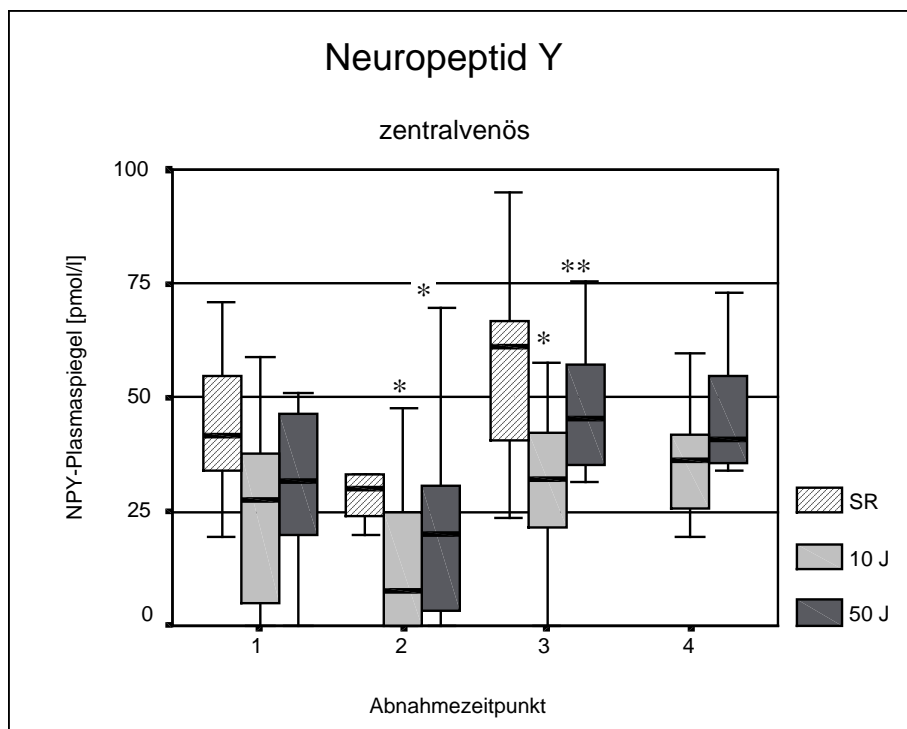


Abb. 12 a und b: Perioperativer NPY-Verlaufs koronar- (a) und zentralvenös (b), unterteilt nach Gruppen. Die SR-Gruppe weist lediglich 3 Meßzeitpunkte auf. Signifikante Konzentrationsabfälle/-anstiege sind mit Sternchen (*) gekennzeichnet. Bezüglich des Abnahmeortes (S.c. vs. zentralvenös) sowie auch zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 besteht kein signifikanter Unterschied

Abnahmezeitpunkte: (1) prä-OP (2) EKZ-Beginn (3) Beginn Reperfusion (4) nach Defibrillation

3.2.3. Endothelin-1

Alle Fälle gingen in die Auswertung ein. (n =37). Die Meßwerte für Endothelin-1 wiesen die größte Streubreite mit zahlreichen Ausreißern auf. Beispielsweise fanden sich bei einigen Patienten stark erhöhte Ausgangswerte.

Die Art der Erkrankung (Koronare Herzkrankheit, Aortenvitium) spielte dabei keine Rolle. Das Kollektiv mit stark erhöhten Ausgangswerten (>3 fmol/ml) ließ auch im Bezug auf Begleiterkrankungen keine Systematik erkennen und umfasste Patienten mit folgende Nebendiagnosen:

2 Patienten mit Lungenembolien in der Vorgeschichte, 2 mit leichtgradiger Mitralinsuffizienz. Weiterhin jeweils 1 Patient mit arterieller Hypertonie, Zustand nach Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ II. Hierbei wurden nur die kardiovaskulär bedeutsamen Begleiterkrankungen berücksichtigt und es muss betont werden, dass bei Patienten mit den selben Begleiterkrankungen auch völlig normale ET-1-Werte zu finden waren.

Die Normalwerte für Endothelin-1 im humanen EDTA-Plasma werden mit 0,2 – 0,7 fmol/ml angegeben. Danach lagen rund 40% aller gemessenen ET-1-Konzentrationen oberhalb des Normalbereichs, 7,6 % waren sogar um mehr als das 10fache erhöht (>7,0 fmol/ml). Wie bereits erwähnt folgte dies allerdings keiner Regel und war quer durch alle Gruppen zu beobachten.

Bei Auswertung aller Patienten zeigt sich im perioperativen Verlauf ein signifikanter, wenn auch nicht sehr ausgeprägter Anstieg der koronar- und zentralvenösen ET-1-Konzentrationen (Abbildung 13). Sämtliche Werte zu den Zeitpunkten 2,3 und 4 waren signifikant höher als der Ausgangswert. Sowohl in der Zeit bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation (1 à 2), als auch in deren Verlauf (2 à 3), stiegen die Werte kontinuierlich an, zeigten aber nach Defibrillation koronarvenös keine Änderung und fielen zentralvenös sogar leicht ab ($p < 0,001$).

Lediglich für den Zeitpunkt 1 ergaben sich zentralvenös höhere Werte als koronarvenös (Abb. 13, Zeitpunkt 1).

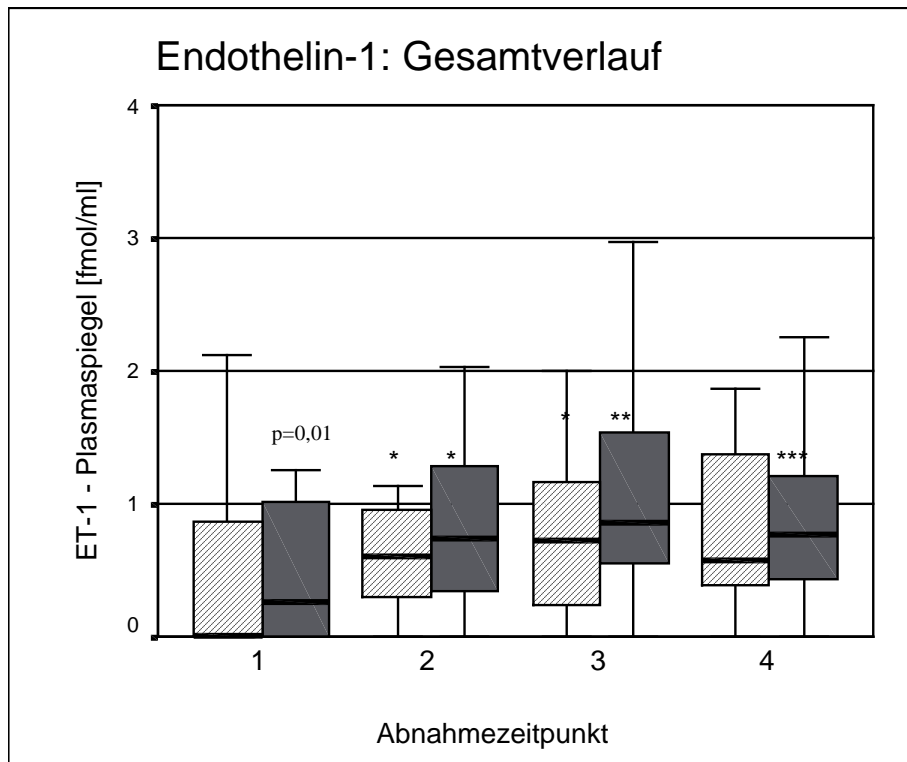


Abb. 13: ET-1-Verlauf perioperativ; Gesamtauswertung ohne Gruppenunterteilung; schraffierte Balken = S.c., graue Balken = zentralvenös, die Sternchen kennzeichnen die Signifikanzniveaus für die Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten. Zum Zeitpunkt 1 ist der zentralvenöse Wert sign. höher als der koronarvenöse ($p=0,01$), ansonsten ergeben sich keine Unterschiede bezüglich des Abnahmeortes.

Abnahmezeitpunkte: (1) prä-OP (2) EKZ-Beginn
(3) Beginn Reperfusion (4) nach Defibrillation

Nach Aufteilung der Patienten in die Studiengruppen (Abbildung 14) erreichen die Konzentrationsveränderungen, aufgrund der nun sehr geringen Fallzahl pro Gruppe, meist nicht mehr das Signifikanzniveau. Lediglich zentralvenös bleibt der Anstieg (2 à 3) und anschließende Abfall (3 à 4) für die 10 und 50J-Gruppe signifikant (Abb 14b).

In Abb.14 a/b sieht man gut, dass sich die Veränderungen der meisten Werte in einem sehr kleinen Rahmen, nämlich zwischen 0 und 1,0 fmol/ml abspielen, während, vor allem in der 50J-Gruppe, zahlreiche Ausreißer das Bild verzerren.

Der Unterschied zwischen zentral- und koronarvenösen Werten zum Zeitpunkt 1 blieb lediglich in der 50J-Gruppe signifikant ($p=0,006$).

Um die extrem hohen Werte zu relativieren, wurde von jedem Wert der jeweilige Ausgangswert (1) subtrahiert und so die Gruppen nochmals getestet. Hier ergaben sich für die 50J-Gruppe, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, lediglich signifikant höhere Werte zum Zeitpunkt 2 und 3, nicht aber nach Defibrillation (4).

Abb. 14 a

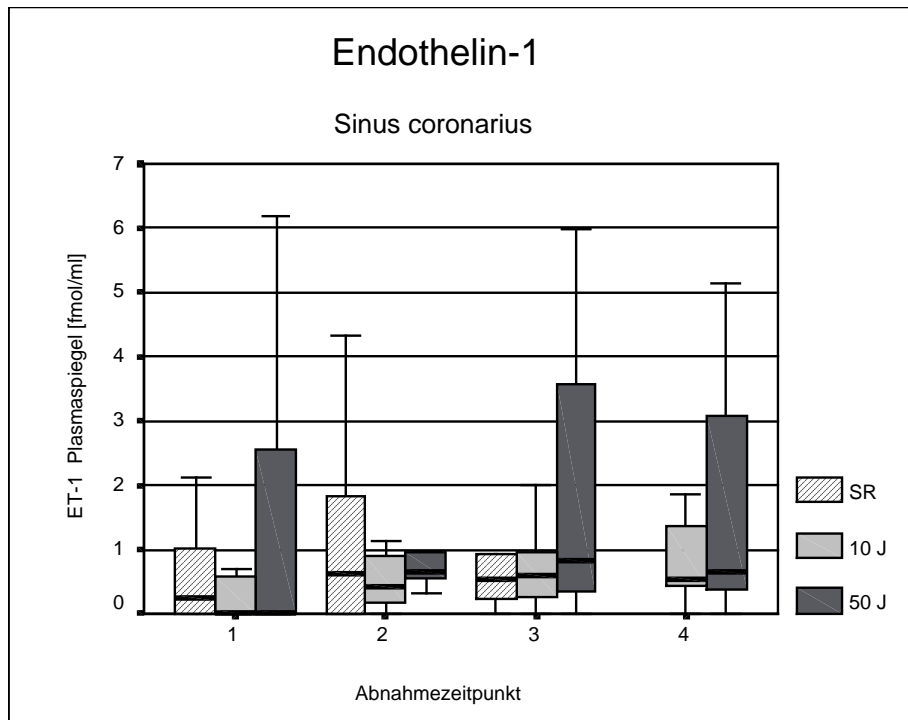


Abb. 14b

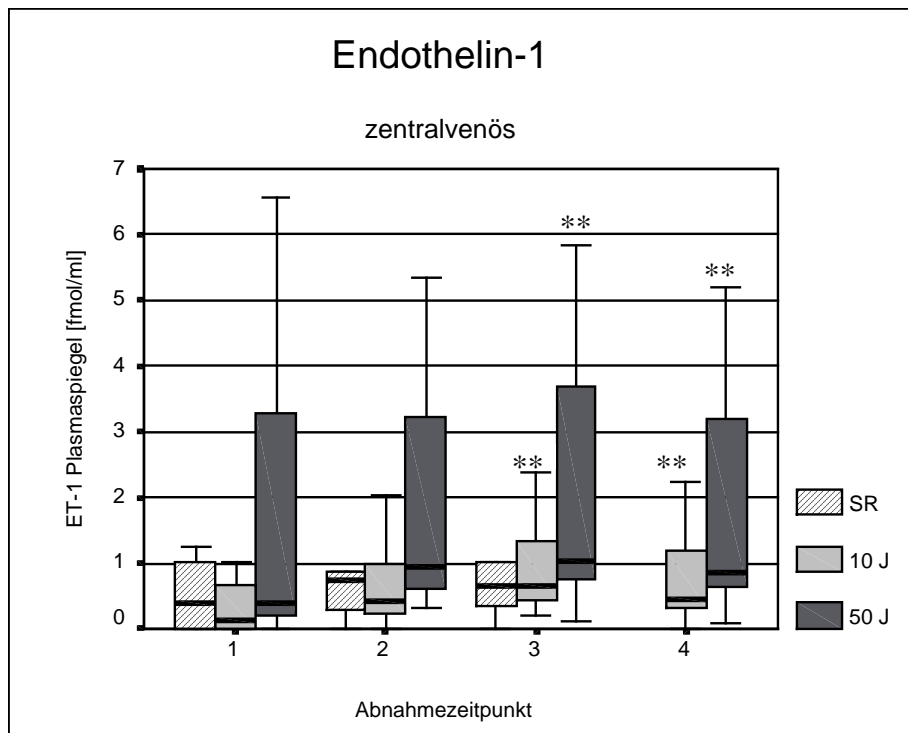


Abb. 14 a und b: Perioperativer ET-1-Verlauf im S.c. (a) und zentralvenös (b), unterteilt nach Gruppen. Die SR-Gruppe weist lediglich 3 Meßzeitpunkte auf. Beachte die große Streubreite der 50J-Gruppe und deren tendenziell höheren Werte zentralvenös (nur bei 2 und 3 signifikant). Signifikante Konzentrationsänderungen sind mit (*) markiert.

Abnahmezeitpunkte: (1) prä-OP (2) EKZ-Beginn
(3) Beginn Reperfusion (4) nach Defibrillation

3.2.4. Aktives Renin

Alle 37 Patienten wurden hinsichtlich ihrer Plasmareninaktivität ausgewertet. 5 (13,5%) hatten dabei Ausgangswerte die deutlich über dem Normalwert (ca. 50-80 $\mu\text{U/ml}$, je nach Normalkollektiv) lagen. 3 von diesen 5 waren mit einem ACE-Hemmer \pm Diuretikum vorbehandelt, was beides zu einer erhöhten Plasmareninaktivität führen kann. Laut Statistik, die bei diesen kleinen Fallzahlen nur sehr begrenzte Aussagekraft besitzt, ergaben sich keinerlei Unterschiede im Renin-Spiegel (wie auch allen anderen Mediatoren) zwischen den Patienten, die mit ACE-Hemmern oder Diuretika vorbehandelt worden waren und denjenigen ohne derartiger Therapie.

11 Patienten (29,7 %) entwickelten im Verlauf der Operation erhöhte Renin-Werte, wobei die Art der Operation (9 x ACVB , 2 x AKE, Gesamtkollektiv ACVB-AKE 31:6) keine Rolle zu spielen schien.

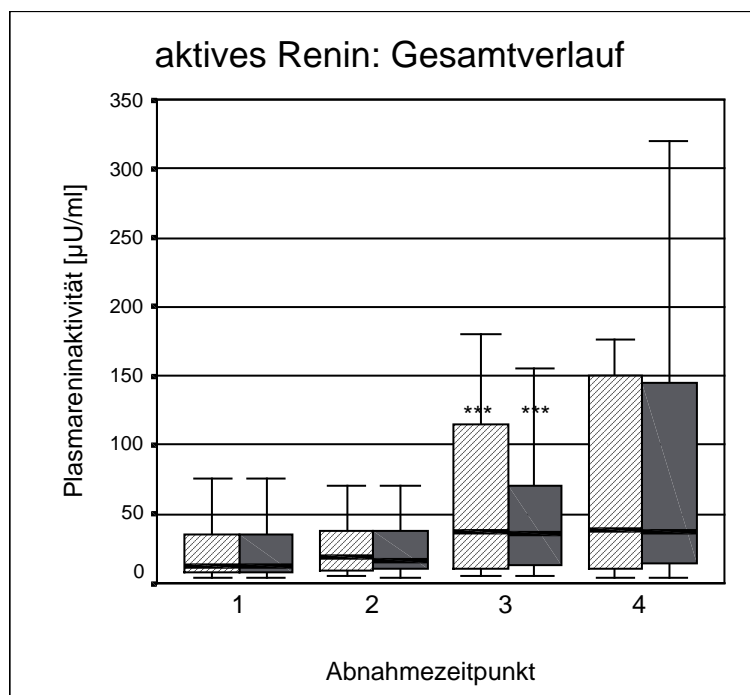


Abb. 15: Verlauf der Plasmareninaktivität perioperativ ohne Gruppenunterteilung; schraffierte Balken = S.c., graue Balken = zentralvenös, (*) kennzeichnen die Signifikanzniveaus für den Anstieg zwischen Zeitpunkt 2 und 3; zwischen 1 und 2, sowie 3 und 4 erfolgte keine weitere Veränderung der Plasmaspiegel. Im koronarvenös-zentralvenösem Vergleich zeigt sich lediglich bei 3 ein etwas höhere S.c.-Wert ($p=0,03$).

Abn.zeitpunkte: (1) prä-OP (2) EKZ-Beginn
(3) Beginn Reperfusion (4) nach Defibrillation

Die Auswertung ohne Gruppenunterteilung (Abb. 15) zeigte bei einem medianen Ausgangswert von 12,76 (S.c.) und 12,48 $\mu\text{U/ml}$ (zentralvenös) bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation keinerlei Veränderung. Bis zum Beginn der Reperfusion stiegen die Werte an beiden Abnahmeorten auf etwa das dreifache des Ausgangswertes an ($p = 0,001$), blieben im weiteren durch die Defibrillation unbeeinflusst.

Bezüglich eines Unterschiedes zwischen koronar- und zentralvenösen Werten zeigte sich nur in der Gesamtauswertung bei Reperfusionbeginn ein etwas höherer Wert im Sinus coronarius (Abb 15, Zeitpunkt 3, $p=0,03$). Dieser Unterschied war nach Aufteilung in Gruppen nicht mehr nachweisbar.

Abbildung 16 a/b zeigt in der Gruppenunterteilung im wesentlichen für alle 3 Kollektive einen ähnlichen Verlauf. Der Anstieg zwischen Zeitpunkt 2 und 3 war weiterhin signifikant, die Defibrillation hatte keinen zusätzlichen Effekt. Es zeigt sich, dass das Diagramm vor allem durch einige sehr hohe Renin-Werte in der 10 und 50J-Gruppe bestimmt wird, während die SR-Gruppe eine relativ geringe Streubreite aufweist. Die im Diagramm sichtbaren Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten aber zu keinem Zeitpunkt das Signifikanzniveau.

Nach Defibrillation unterschieden sich die Reninaktivitäten der 10 und 50J-Gruppe nicht.

Abb. 16a

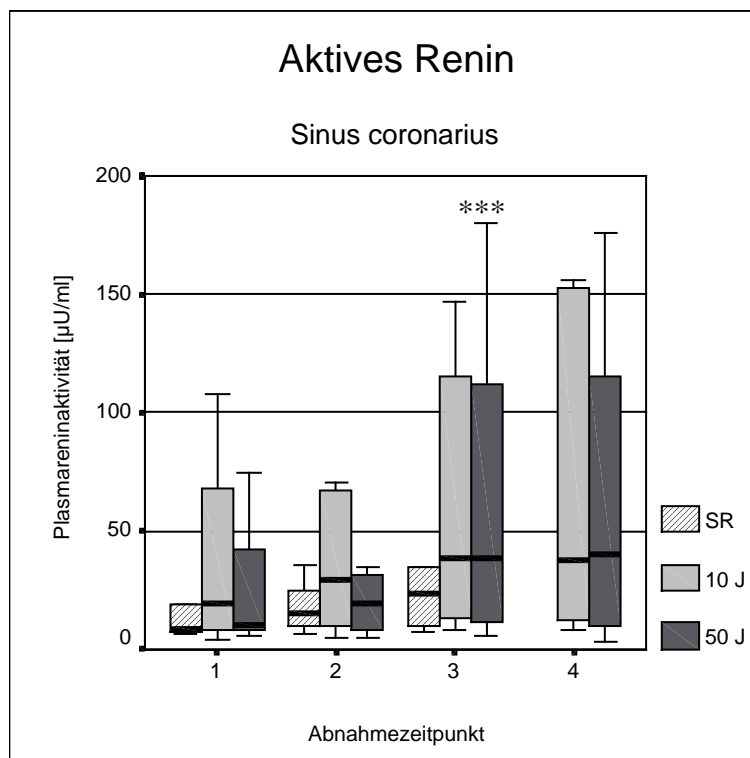


Abb. 16b

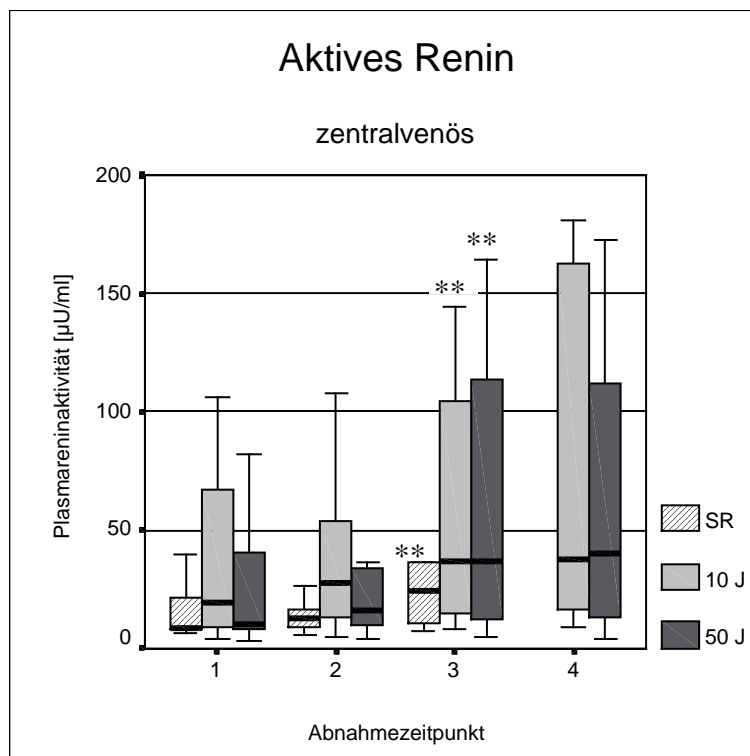


Abb. 16 a und b: Verlauf der perioperativen Plasmapreninaktivität im S.c. (a) und zentralvenös (b), unterteilt nach Gruppen. Die SR-Gruppe weist lediglich 3 Meßzeitpunkte auf. 10 und 50J-Gruppe zeigen tendenziell höhere Werte; im Vergleich untereinander, sowie zur SR-Gruppe allerdings ohne signifikante Unterschiede. (**)kennzeichnet den einzigen signifikanten Anstieg 2 à 3 für alle Gruppen. Koronar- vs. zentralvenös bestehen keine Unterschiede

Abnahmezeitpunkte: (1) prä-OP (2) EKZ-Beginn
(3) Beginn Reperfusion (4) n. Defibrillation

3.2.5. Übersicht über den Einfluss der Defibrillation auf die Plasmaspiegel

Die Veränderungen in den einzelnen Plasmaspiegeln durch die Defibrillation per se waren bei allen untersuchten Mediatoren sehr gering. Dies zeigt sich in den Diagrammen in den wenig ausgeprägten Konzentrationsveränderungen zwischen Abnahmezeitpunkt 3 und 4.

In der Gesamtauswertung zeigte sich in diesem Zeitraum lediglich für 2 Messwerte eine signifikante Veränderung:

- Die Noradrenalin-Konzentration im Sinus coronarius nahm zu ($p = 0,049$).
- Die Endothelin-1-Konzentration im zentralvenösen Blut nahm ab ($p = 0,0002$)

Nach der Aufteilung in Gruppen ergaben sich folgende Ergebnisse (Abbildung 17):

- *Noradrenalin*: In der 50J-Gruppe verfehlte der **koronarvenöse** Noradrenalin-Anstieg knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,055$). Gleichzeitig fiel die entsprechende **zentralvenöse** NA-Konzentration ab. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,028$).
- *Neuropeptid Y*: In der 10J-Gruppe stieg im Mittel der zentralvenöse NPY-Spiegel nach Defibrillation an, während der koronarvenöse Spiegel abfiel ($p=0,005$). In der 50 J-Gruppe war dagegen zentralvenös ein Abfall zu verzeichnen (einziger sign. Unterschied zw. 10 und 50 J-Gruppe, $p= 0,04$).
- *Endothelin-1*: Der zentralvenöse Abfall der ET-1-Konzentration zwischen Zeitpunkt 3 und 4 ist signifikant (jeweils $p = 0,01$).
- *Renin*: Keinerlei sign. Veränderungen zwischen den beiden Abnahmezeitpunkten.

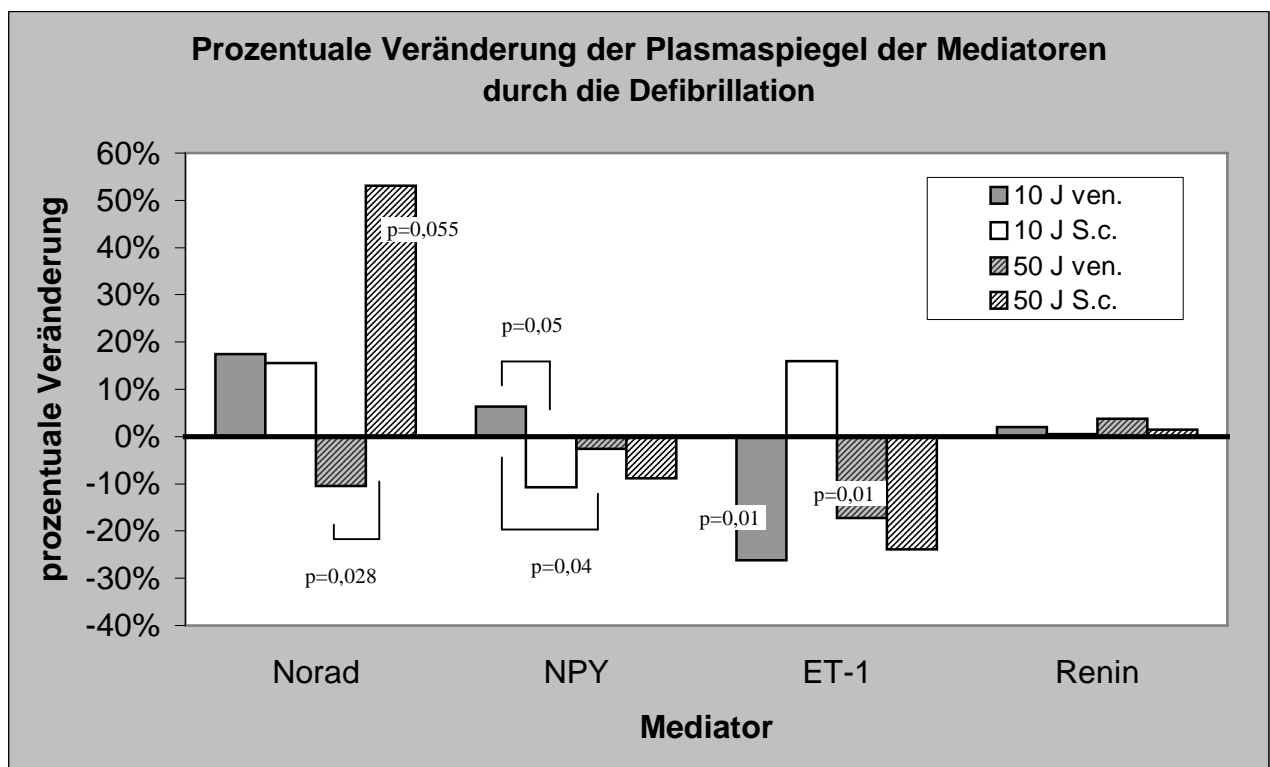


Abb. 17: Prozentuale (mittlere) Veränderung aller 4 gemessenen Mediatoren zentralvenös und im Sinus coronarius zwischen Reperfusionbeginn und unmittelbar nach Defibrillation (Veränderung durch den Defibrillationsschock). Signifikanzen siehe Text.

3.3. Troponin T im koronarvenösen Plasma

Die Messung der Troponin T-Spiegel (TnT) im Sinus coronarius wurde nur bei Patienten mit ACVB-Operation durchgeführt, da eine vergleichsweise stärkere Traumatisierung des Myokards bei AKE-Operationen die Messwerte beeinflussen könnte. Somit wurden in der 10 und 50 J-Gruppe jeweils 11, in der SR-Gruppe 9 Patienten ausgewertet.

Pro Patient wurden 2 Werte bestimmt: ein Ausgangswert („nach Einleitung“) und ein Wert nach Defibrillation bzw. Reperfusion (SR-Gruppe).

Da die Konzentrationsbestimmungen aus den mit Aprotinin versetzten Proben erfolgte, wurden auch hier alle Werte hinsichtlich der Probenverdünnung korrigiert.

Der Referenzbereich der Normalwerte für Troponin T beträgt 0–0,01 ng/ml. Als Ausgangswert hatten demzufolge in der SR-Gruppe 4 (40 %), in der 10J-Gruppe 7 (63,4 %), in der 50J-Gruppe keiner (0%) und Patienten erhöhte TnT-Spiegel.

Im Mittel stiegen die Konzentrationen dann bis nach Defibrillation/Reperfusion in allen Gruppen an.

Die Konzentrationsänderungen im Vergleich zum Ausgangswert sind in Abbildung 18 graphisch dargestellt. Dort sieht man, dass die Anstiege der TnT-Spiegel in der Reihenfolge SR-10J-50J-Gruppe immer höher ausfallen, wenn auch die Veränderungen insgesamt nicht besonders groß sind. In der SR-Gruppe ist kein Anstieg, in der 10J-Gruppe mit 0,009 ng/ml ein nur sehr geringer zu verzeichnen. Einzig der Anstieg in der 50J-Gruppe ist mit 0,026 ng/ml signifikant ($p=0,012$). Im Gruppenvergleich ist dieser Anstieg zwar höher als in der SR-Gruppe ($p=0,03$), unterscheidet sich aber nicht von der 10J-Gruppe.

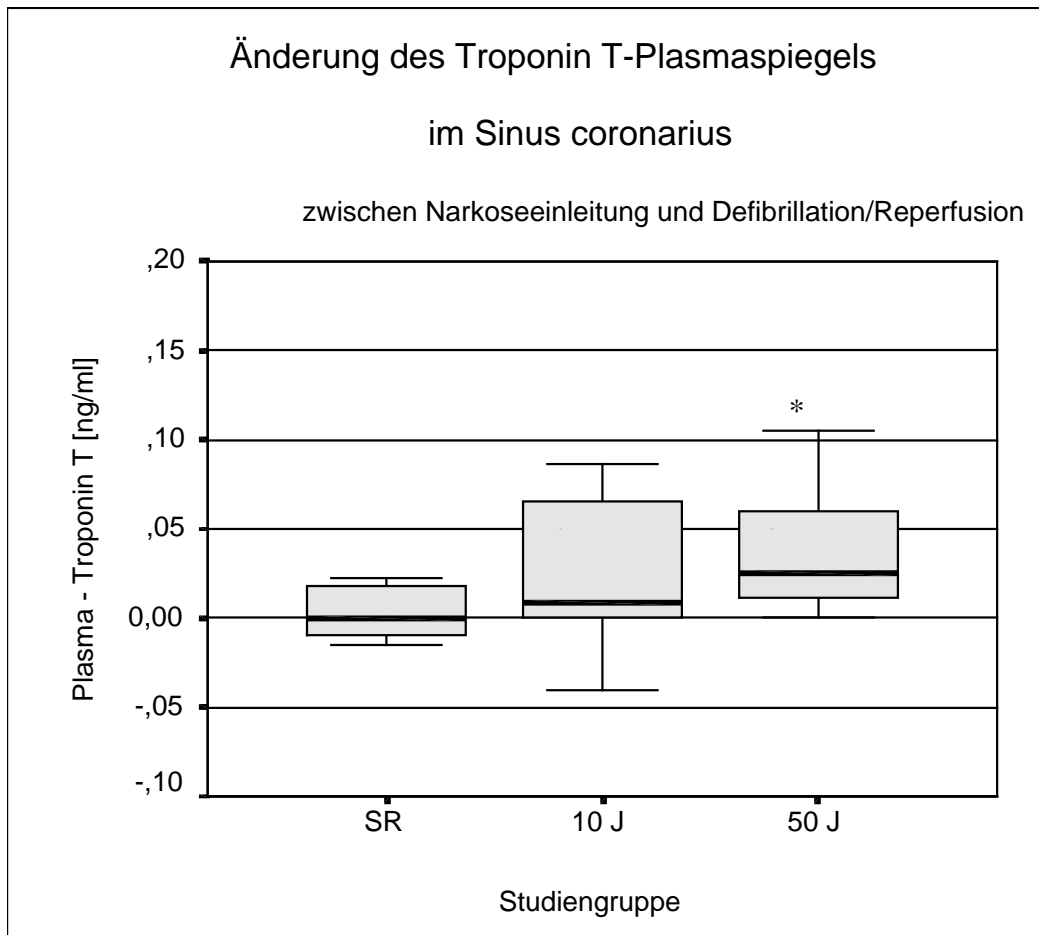


Abb. 18: Veränderung der TnT-Konzentration im Sinus coronarius zwischen Narkoseeinleitung und Defibrillation/Reperfusion, aufgeteilt nach Gruppen. Der einzige signifikante Anstieg (1 à 4) findet sich in der 50J-Gruppe (*). Dieser unterscheidet sich zwar von der SR-Gruppe ($p=0,029$) nicht aber von der 10J-Gruppe.

3.4. Beeinflussung der Messergebnisse durch Medikation, Begleiterkrankungen und andere Faktoren

Medikation:

Der Großteil aller Patienten erhielt bereits vor Aufnahme ins Krankenhaus ein oder mehrere Medikamente zur Behandlung einer Hypertonie, Hyperlipidämie, Angina pectoris oder Herzinsuffizienz. Als Nebeneffekt dieser Studie konnte ein etwaiger Einfluss dieser Medikamente (Nitrate, ACE-Hemmer, Diuretika und β -Blocker) auf die Messergebnisse untersucht werden:

	ja	nein
ACE/AT1-Blocker	17	20
Diuretika	14	23
β -Blocker	24	13
Nitrate	21	16
Diabetes	9	28
Hypertonie	24	13
Hyperlipidämie	26	11

Tab.4: Darstellung der Fallzahlen der Patienten mit und ohne entsprechende Vormedikation bzw. Begleiterkrankung. Gesamtauswertung ($n=37$), vgl. Tab. 1.

ACE-Hemmer und *Diuretika* hatten im untersuchten Kollektiv keinerlei Einfluss auf die gemessenen Parameter, insbesondere nicht auf die Höhe der Plasminogenaktivität.

Bei denjenigen Patienten, die *Nitrate* einnahmen, waren die zentralvenösen Endothelin-1-Spiegel zum Zeitpunkt 1 und 2 höher ($p = 0,01$) als in der Gruppe ohne Nitrate.

Eine Therapie mit β -Blockern führte tendenziell zu niedrigeren Noradrenalin- und höheren Neuropeptid Y-Plasmakonzentrationen, was allerdings nur für den Noradrenalin-Ausgangswert im Sinus coronarius signifikant war.

Begleiterkrankungen:

Bei 65% der Patienten war eine *arterielle Hypertonie* bekannt. Diese hatten tendenzielle niedrigere Noradrenalin- und höhere NPY-Spiegel, signifikante Unterschiede zu Probanden ohne Hypertonie ließen sich aber nur für die Ausgangswerte beider Mediatoren nachweisen. Diese Tendenz hängt aber wahrscheinlich auch mit einer β -Blocker-Therapie zusammen (siehe oben), da 75% der Hypertoniker mit β -Blockern therapiert wurden.

Auch Patienten mit *Hyperlipidämie* (70,2 %) hatten signifikant niedrigere Noradrenalin- und höhere NPY-Konzentrationen koronar- und zentralvenös.

24,3 % litten an *Diabetes mellitus Typ II* und wiesen in der Untersuchung, zu nahezu allen Messzeitpunkten (außer „vor EKZ“ und „5 Min vor Defib.“), signifikant höhere systemische Gefäßwiderstände auf, als Studienteilnehmer ohne diabetische Stoffwechsellage. Bezüglich der Mediatoren ergaben sich jedoch keinerlei signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

sonstige Faktoren:

Wie bereits erwähnt, hatte die Art der Operation (ACVB oder AKE) keinerlei Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse. Ebenso konnte zwischen unterschiedlichen Narkose-Verfahren (Remifentanyl vs. Sufentanyl, mit oder ohne Inhalationsanästhetikum) kein Unterschied hinsichtlich der gemessenen Parameter festgestellt werden.

3.5. Korrelationen einzelner Messparameter zueinander

Zwischen der Dauer der Aortenabklemmzeit (Ischämiezeit, im Mittel 53, Minimum 29, Maximum 91 Minuten) und der Konzentration der Mediatoren nach Entfernen der Aortenklemme konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Auch die Troponin T-Spiegel zeigten keinerlei signifikante Korrelation mit der Dauer der Myokardischämie.

Bei allen vier der untersuchten Mediatoren korrelierten die zentralvenösen Konzentrationen eng mit den koronarvenösen Messwerten. Korrelationen der Mediatoren untereinander, insbesondere zwischen Noradrenalin und Neuropeptid Y, waren aber zu keinem Zeitpunkt nachweisbar.

Die Konzentrationen von Noradrenalin, Endothelin-1 und aktivem Renin (zu Reperfusionbeginn und nach Defibrillation) korrelierten zu keinem Zeitpunkt signifikant mit dem jeweiligen systemischen Gefäßwiderstand. Lediglich für Neuropeptid Y fand sich ein negativer Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und SVR:

5 und 10 Minuten nach Defibrillation ergab sich eine schwache, negative Korrelation zwischen den koronar- und zentralvenösen NPY-Konzentrationen (Abnahme 4) und dem SVR (Korrelationskoeffizient zwischen $-0,43$ und $-0,52$).

4. Diskussion

Klinische Relevanz

Die epikardiale Defibrillation zur Terminierung des Kammerflimmerns in der Reperfusionphase nach kardioplegischem Herzstillstand ist eine derzeit wenig standardisierte Methode. Abhängig von Patientengut, Operations- und Anästhesieverfahren benötigen ca. 70-80 % aller Patienten (78% bei Lake/Sellers [45]., in unserer Studie unter Einschluß aller bis zur Reperfusion beobachteten Patienten 73%) nach kardioplegischem Herzstillstand mindestens einen Defibrillationsschock. Dabei liegen die verwendeten Energien meist zwischen 10-50 Joule, obwohl Daten vorliegen, die auch bei deutlich niedrigeren Energien (<10J) einen ausreichenden Defibrillationserfolg belegen [1, 46, 78, 79].

Die Frage, inwieweit höhere Energien eine Beeinträchtigung der Funktion und Integrität des Myokards verursachen können, wurde bereits in zahlreichen Studien mit zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnissen untersucht [9, 21, 36, 84, 85]. Die meisten Studien deuten darauf hin, dass, vor allem bei Patienten mit vorbestehender schlechter myokardialer Pumpfunktion, durch die hochenergetische Defibrillation eine weitere Verschlechterung der Hämodynamik verursacht werden kann [30, 35, 77, 80]. Effekte auf das periphere Gefäßsystem sind jedoch bisher wenig untersucht.

Eine tierexperimentelle Studie zeigte, dass nach Defibrillationen mit höheren Energien (>34 J) ein signifikanter Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR) zu beobachten war [3].

Als Ursache für den Anstieg des SVR nach hochenergetischer Defibrillation wurde die Freisetzung vasoaktiver Substanzen postuliert. Voruntersuchungen von Runsiö lenken hierbei die Aufmerksamkeit vor allem auf Noradrenalin und Neuropeptid Y, da eine Erregung kardialer sympathischen Nervenendigungen durch Defibrillationsschocks mit konsekutiver Ausschüttung der darin gespeicherten Botenstoffe plausibel erscheint [71]. Als weitere potente Vasokonstriktoren kommen Endothelin-1 und das RAAS-System in Frage, dessen Aktivität sich über die Messung des aktiven Renins bestimmen lässt [29, 82].

Im Falle einer Übertragbarkeit auf den Menschen könnte sich die daraus resultierende Mehrarbeit des Myokards – insbesondere bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion – negativ auf den weiteren klinischen Verlauf der Patienten auswirken.

Patientenauswahl - Ein/Ausschlußkriterien

In vielen Studien, die die Auswirkung unterschiedlicher Defibrillationsenergien auf Myokard und Hämodynamik untersuchten, wurden vor allem Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF <40%, NYHA-Klasse \geq III) untersucht [30, 35, 77, 80].

In dieser Studie wurden bewußt nur Patienten ohne klinisch fortgeschrittene Herzinsuffizienz und mit guter myokardialer Pumpfunktion (EF >40%, LVEDP <20 mmHg) ausgewählt. Ebenso wurden Notfall- (Endokarditis, akuter Myokardinfarkt, instabile A.p.) und Intensivpatienten von der Teilnahme ausgeschlossen. Dadurch sollten einerseits homogene, vergleichbare Studiengruppen (siehe Tab.1) gewonnen werden. Zum anderen liegen Daten vor, die belegen, dass bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder Herzinsuffizienz von vornherein erhöhte Konzentrationen für Noradrenalin, Neuropeptid Y, Endothelin-1 und Renin im Plasma nachweisbar sind [2, 12, 20, 37, 49, 81].

Die Auswahl der Operationsart fiel auf koronar- wie auch klappenchirurgische (Aortenklappe) Eingriffe, da es sich zum einen um die beiden häufigsten kardiochirurgischen Eingriffe beim Erwachsenen handelt und zum anderen beide (zum damaligen Zeitpunkt noch routinemäßig) in kardioplegischem Herstillstand und mit extrakorporaler Zirkulation durchgeführt wurden. Auch implizieren beide eine lediglich minimale Traumatisierung des Myokards.

Methodische Fehlermöglichkeiten

Methodisch ergeben sich intraoperativ einige mögliche Fehlerquellen:

Die korrekte Position des Sinus-coronarius-Katheters konnte zwar initial durch Druckmessung, Blutgasanalyse und radiologische Kontrolle verifiziert werden, intraoperativ erfolgte jedoch aus praktischen Gründen lediglich die palpatorische Kontrolle durch den Chirurgen. Somit konnte eine zeitweilige Luxation des Katheters in den rechten Vorhof nicht sicher ausgeschlossen werden, obwohl auf ein möglichst tiefes Einführen des Katheters in den Sinus coronarius (3-5 cm) geachtet wurde. So sollte auch ein Vermischen mit atrialem Blut so gut wie möglich vermieden werden. Eine Erhöhung der Endothelin-1-Konzentration durch Kathetermanipulationen (mit möglichen Endothelschäden) spielt keine Rolle [58].

Um eine Ausschüttung der Peptide durch das Myokard exakt zu bestimmen, hätte genaugenommen der Konzentrationsgradient über des Herz ([Aorta]-[S.c.]) bestimmt werden müssen: (vgl. [25, 54, 56]). Noch genauer wäre die myokardiale Ausschüttung der Substanzen pro Zeiteinheit mit zusätzlicher Bestimmung des Blutflusses im Coronarsinus gewesen ([S.c.]

– [arteriell] x Blutfluss im S.c.). Es darf nicht vergessen werden, dass ohnehin lediglich ca. 60% des koronarvenösen Blutes über den Coronarsinus abfließen und der Rest direkt in Vorhöfe und Kammern einströmt [89]. Eine 100%ige Abbildung der physiologischen Verhältnisse ist somit praktisch kaum möglich.

Eine weitere „Annäherung“ stellt die Berechnung des SVR aus den Meßgrößen MAP, ZVD und HZV dar. Eine kontinuierliche Messung und Berechnung – insbesondere des HZV- z.B. mittels dopplersonographischer Flußmessung in der Aorta ascendens wurde versucht, war jedoch unter in der klinischen Routine nicht praktikabel. Durch die Messungen in 5 Minuten-Abständen wurden kurzfristige hämodynamische Änderungen möglicherweise nicht erfaßt. Eine klinische Bedeutung solch kurzer vorübergehender Veränderungen bleibt jedoch ohnehin fraglich.

In der Reperfusionphase wiesen alle Patienten, die nicht spontan in regelmäßigen Rhythmus konvertierten, recht unterschiedliche Flimmerzeiten auf (15-180 sec.). Hierdurch könnten sich Unterschiede in den Studiengruppen ergeben, da die Länge des Kammerflimmerns möglicherweise einen größeren Einfluß auf die Hämodynamik hat als der Defibrillationsschock per se [62]. Die Wahl des richtigen Zeitpunktes zur Defibrillation ist hierbei jedoch schwierig, da zwar eine längere Reperusionszeit (bei einem MAP >50mmHg) den Defibrillationserfolg begünstigt, lange Episoden von Kammerflimmern ihn jedoch wieder verringern und zur Einschränkung der myokardialen Funktion führen können [1, 4, 46, 55].

Zuletzt können auch bei der Abnahme und Verarbeitung der Proben Fehler aufgetreten sein. Die Möglichkeit, dass signifikante Mengen der zu bestimmenden Substanzen bereits vor der Messung abgebaut wurden, wurde trotz der z.T. recht labilen Substanzen so gut wie möglich minimiert. Beispielsweise wurden zum Abnahmezeitpunkt 4 die Proben innerhalb von ca. 30 Sekunden nach Defibrillation abgenommen und (wie zu allen Abnahmezeitpunkten) sofort auf Eis gekühlt und abzentrifugiert. Noradrenalin weist die kürzeste Plasmahalbwertszeit mit ca. 1-2 Minuten, gefolgt von Endothelin-1 mit 4-7 Minuten und Neuropeptid Y mit ca. 20 Minuten auf. Renin ist zwar kälteempfindlich (Kryoaktivierung) ansonsten jedoch vergleichsweise stabil (bei Raumtemperatur mehrere Tage).

Noradrenalin-Meßwerte, die durch iatrogene Noradrenalin-Applikation verfälscht worden waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Nahezu alle Studienteilnehmer erhielten „low-dose“-Dopamin-Infusionen (<5µg/kg/min), was jedoch in dieser Dosierung nachweislich zu keiner Steigerung des SVR führt [8, 47].

Was die Auswahl der Messkits und die Durchführung der Immunoassays angeht, so wurden mit den Kit zur Bestimmung von Noradrenalin, aktivem Renin und Troponin T bereits im klinischen Alltag etablierte Meßverfahren angewandt. Dementsprechend stabil waren auch die gewonnenen Eichkurven und Kontrollen. Ähnliches galt für Neuropeptid Y. Die Bestimmung von Endothelin-1 erfolgte zwar auch mittels eines kommerziell erhältlichen, etablierten Kits, gestaltete sich jedoch in der Durchführung störanfälliger. Dementsprechend stark variierten die Ergebnisse, wobei einige Werte mehrfach kontrolliert werden mussten.

33% der für die Studie ausgewählten Patienten mussten letztlich aus unterschiedlichen Gründen von einer Auswertung ausgeschlossen werden, um die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht zu gefährden (siehe Abb.1 und 2). Mit einer derart hohen Ausschlußquote war im Vorfeld nicht gerechnet worden, so dass die ursprünglich geplante Patientenzahl (12 pro Gruppe) nicht erreicht werden konnte. Darin spiegeln sich aber auch die Probleme wieder, mit denen eine Studie im klinischen Alltag zu kämpfen hat.

Zuletzt limitieren die geringen Patientenzahlen/Gruppe die Aussagekraft der Ergebnisse. Aufgrund der großen Streubreite der Werte mußte auf nichtparametrische Tests zurückgegriffen werden, die im Vergleich zu parametrischen Tests eine geringere Aussagekraft besitzen.

Hämodynamik

Während Operationen mit extrakorporaler Zirkulation werden Veränderungen des totalen peripheren Widerstandes (SVR) bis ca. 75% von Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes (Viskosität) bestimmt [42]. Hämodilution, Änderungen der Körpertemperatur und Gerinnungsaktivierung schlagen sich daher unmittelbar in Veränderungen des SVR nieder [5, 18]. Veränderungen der myokardialen Funktion und des Gefäßtonus spielen dabei eine untergeordnete, wenn auch klinisch nicht weniger bedeutsame Rolle.

Gemäß der Formel $SVR = (MAP - ZVD) / HZV$ kann ein SVR-Anstieg reflektorisch auch durch einen Abfall des Herz-Zeit-Volumens verursacht sein. Bei Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion führten in einigen Studien Defibrillationsschocks > 20 Joule (intra- und epikardial) zu einer signifikanten Verschlechterung des Cardiac Index [30, 77, 80] oder der diastolischen Funktion [27, 73]. Eine andere Studie konnte bei ähnlichem Patientengut und wiederholten Episoden von Kammerflimmern und Defibrillationen keine Beeinträchtigung der Auswurfleistung feststellen [57]. Bei guter Pumpfunktion ergaben sich nach Defibrillation keine Änderungen oder sogar eine Verbesserung der Kontraktionskraft [9,

35,39, 90]. Meistens jedoch schienen die gemessenen Veränderungen nicht nur Folge des Elektroschocks, sondern vor allem des Kammerflimmerns und der Ischämie zu sein [30, 62].

Ein Anstieg des SVR unmittelbar nach Defibrillation ist beim Menschen bisher nicht beschrieben. Da bei Operationen im kardioplegischen Herzstillstand die Defibrillation meist zu Beginn der Reperfusionphase erfolgt, wird die Differenzierung eventueller Veränderungen noch schwieriger. Beispielsweise beobachteten Digerness et al. ca. 30 Sek. nach Reperfusionbeginn ein Absinken des SVR [15]. Als Ursache wird ein Ausschwemmen vasodilatierender Substanzen (Laktat, Adenosin) aus dem ischämischen Myokard vermutet.

In den hier vorliegenden Ergebnissen zeigt sich in allen 3 Gruppen nach Defibrillation/Reperfusion ein mehr oder weniger ausgeprägter Abfall des SVR (Abb. 7), der bis zum Meßzeitpunkt nach Beendigung der EKZ anhält. In den Defibrillationsgruppen ist der Rückgang des SVR jedoch nicht so ausgeprägt, wie in der SR-Gruppe. Dahinter könnte man die Defibrillation als Ursache vermuten, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Ein Einfluß der Defibrillationsenergie auf den SVR scheint unwahrscheinlich, da sich die Meßwerte der 50J-Gruppe nicht von denen der 10J-Gruppe unterscheiden. Bei durchschnittlich sehr guter linksventrikulärer Pumpfunktion der untersuchten Patienten (EF $69 \pm 12\%$) sind die hämodynamischen Ergebnisse folglich mit den oben zitierten Studien vereinbar, die in diesem Patientenkollektiv keinen Einfluss der Defibrillation auf die Hämodynamik feststellten. In der dieser Untersuchung zugrunde liegenden Arbeit [3] ist der SVR-Anstieg nach hochenergetischer Defibrillation somit vermutlich als Gegenregulation auf einen ebenfalls gemessenen Abfall des Herz-Zeit-Volumens zurückzuführen.

Die ausgeprägten SVR-Schwankungen durch EKZ (Hämodilution), Hypothermie und Kardioplegie spielen sich vorwiegend in den ersten 45 Minuten nach EKZ-Beginn ab [5] und sind daher in dem beobachteten Messintervall nicht erfaßt – zumal sie nicht Gegenstand dieser Studie sind.

Noradrenalin und NPY

Die elektrische Erregung kardialer sympathischer Nervenendigungen löst eine Freisetzung der Botenstoffe Noradrenalin und NPY aus [10, 71]. Durch ihre β -adrenerge Aktivität begünstigen Katecholamine nicht nur den Defibrillationserfolg, sie tragen hinterher auch durch Wiederherstellung der Kontraktilität zur Erholung des Myokards bei [59, 62, 72]. Negative Effekte sind jedoch der Anstieg von Nachlast ($\alpha 1$ -Rezeptoren) und myokardialem

Sauerstoffverbrauch. Bei höheren Defibrillationsenergien >10J scheinen zudem sympathische Effenzen Schaden zu nehmen [40].

NPY kann – sowohl als Potenzierung der noradrenergen Wirkung als auch für sich alleine – eine langanhaltende Vasokonstriktion auslösen [16, 31, 51, 52, 66].

Zu Beginn der Reperfusionphase wurde von Franco eine Ausschüttung von Noradrenalin und Neuropeptid Y aus dem Myokard beobachtet, die von ihm auf die vorangegangene Ischämie zurückgeführt wurde [25]. Runsiö stellte unmittelbar nach ICD-Testungen (20J) signifikant erhöhte Plasmaspiegel dieser beiden Mediatoren im Coronarsinus fest [75]. Beide Konzentrationsanstiege hielten nur wenige Minuten an. Die zeitliche Limitierung dieses Effektes könnte zum einen durch einen Abbau der Substanzen, oder aber eine „Mischung“ mit dem Verteilungsvolumen der jeweiligen Substanz bedingt sein. Andere Untersuchungen stellten nach Reperfusion/Defibrillation keinerlei kardiale und/oder systemische Katecholamin-Freisetzung fest [6, 61, 68,].

Im Vergleich zum Ausgangswert (Abnahme 1) steigen die Plasmaspiegel beider Mediatoren perioperativ bis zum Beginn der Reperfusion (Abnahme 3) signifikant an (Abb. 9 und 11). Dieser Konzentrationsanstieg wäre ohne die bei EKZ-Beginn einsetzende ausgeprägte Hämodilution wohl noch sehr viel deutlicher. Lediglich bei NYP könnte die Hämodilution für den Konzentrationsabfall nach EKZ-Beginn verantwortlich sein (Abb11).

Für den Anstieg (1 à 3) der beiden Mediatoren kommen im wesentlichen folgende Ursachen in Betracht: die extrakorporale Zirkulation, damit verbundene Volumen- und Blutdruckschwankungen, aber auch Ischämie/kardioplegischer Herzstillstand, und das Operationstrauma. Sie alle führen zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Freisetzung von NPY und Noradrenalin [7, 11, 68]. Dies unterstreichen Studien, in denen gegen EKZ-Ende maximale Noradrenalin-Spiegel gemessen wurden, die hinterher rasch rückläufig waren. [41, 48, 69]. Unter physiologischen Bedingungen werden ca. 25% des zirkulierenden Noradrenalins durch die Lungen extrahiert [28]. Wird die Lunge während des kardiopulmonalen Bypasses umgangen, bleibt diese Extraktion aus. Die Konzentration an freigesetztem Nordrenalin müsste somit während EKZ allein dadurch höher gemessen werden als vor EKZ

Nach Defibrillation steigt in der Gesamtauswertung (Abb. 9) nur noch der koronarvenöse Wert für Noradrenalin weiter an. Dieser Anstieg verfehlt in der 50J-Gruppe knapp das Signifikanzniveau (Abb 10a) und ist in den anderen Gruppen nicht mehr nachweisbar. Die Konzentrationsänderung 3 à 4 im S.c. ist signifikant größer als zentralvenös (Abb. 17, p=0,028) Hieraus Rückschlüsse auf eine kardiale Noradrenalin-Freisetzung durch die

Defibrillation, oder einen Einfluß der Defibrillationsenergie zu ziehen, wäre anhand der Messdaten jedoch rein spekulativ.

Für NPY zeigen sich insgesamt nur sehr geringe Konzentrationsschwankungen. Weder die Defibrillation, noch die Höhe der dabei applizierten Energie hat einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Konzentrationen.

Die Frage, inwieweit Noradrenalin- und NPY-Spiegel überhaupt untereinander (Cotransmitter) und mit dem systemischen Gefäßwiderstand korrelieren, kann nicht eindeutig beantwortet werden, da in der Literatur hierzu widersprüchliche Ergebnisse existieren [19,20,33]. Die eigenen Ergebnisse zeigen hier jedenfalls keinerlei Korrelation.

Die gemessenen Noradrenalin-Plasmaspiegel (0-2925 pg/ml) sind mit denen ähnlicher Untersuchungen bei kardiochirurgischen Operationen vergleichbar [7, 25 68]. Ein Großteil der Werte liegt jedoch auch nach Defibrillation unterhalb von 500pg/ml (Normbereich). Therapeutische Dosen für iatrogen zugeführtes Noradrenalin liegen gewöhnlich deutlich höher (ca. 500-3000 pg/ml). Obwohl die Plasmakonzentration nicht mit der lokalen Konzentration am glatten Gefäßmuskel gleichgesetzt werden kann, bleibt fraglich ob die gemessenen Spiegel überhaupt ausreichen, um eine klinisch bedeutsame Vasokonstriktion auszulösen [25, 75].

Die gemessenen NPY-Plasmaspiegel (0-155 pmol/l) liegen zum größten Teil im Normbereich für gesunde Probanden (<70 pmol/l). In tierexperimentellen und klinischen Studien lag der Schwellenwert für eine messbare gefäßverengende Wirkung für exogen zugeführtes NPY zwischen 1000 und 10.000 pmol/l und somit 10mal höher als in den gemessenen Proben [16, 26, 52, 53]. Abgesehen von der Möglichkeit höherer lokaler Gewebskonzentrationen (s.o.) erscheint in dieser Studie auch für NPY eine bedeutsame Vasokonstriktion und damit Veränderung des SVR unwahrscheinlich.

Endothelin-1

Endothelin-1 vermag als potentester Vasokonstriktor bereits in niedrigen Konzentrationen einen Anstieg des koronaren, pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstandes auszulösen, der in der Reperfusionsphase und nach Defibrillation eine Erholung des Myokard und die Stabilisierung der Kreislaufsituation negativ beeinflussen könnte.

Erhöhte ET-1-Werte finden sich in der Literatur bei Rauchern, Diabetikern, sowie Patienten mit Hyperlipidämie, pulmonaler Hypertonie, Angina pectoris und fortgeschrittener Herzinsuffizienz [37, 49]. Dies könnte als mögliche Erklärung für das Vorliegen massiv erhöhter präoperativer ET-1-Plasmaspiegel bei einigen Patienten herangezogen werden. Allerdings liegen die Werte anderer Patienten mit ähnlichen Erkrankungen im Normbereich.

Übereinstimmend mit der Literatur [17, 54, 56, 63, 76, 88] zeigt sich perioperativ bis zum Beginn der Reperfusion ein kontinuierlicher, signifikanter – wenn auch geringer – Anstieg der koronar- und zentralvenösen Plasmaspiegel (Abb. 7). Dieser Anstieg bleibt auch hier trotz einsetzender Hämodilution (EKZ-Beginn) nachweisbar. Während des kardiopulmonalen Bypasses ist keine Metabolisierung von ET-1 durch die Lungen mehr möglich (first-pass-Effekt physiologischerweise ca. 80-90% [13]). Außerdem kommt es zu einer Aktivierung des endothelialen Systems und des Gerinnungssystems [5]. All diese Faktoren können zu einem Anstieg der Endothelin-1-Plasmaspiegel führen. Ebenso können zirkulierende Katecholamine, sowie Ischämie, Reperfusion und möglicherweise sogar die Kardioplegielösung eine ET-1-Synthese, bzw. -Freisetzung induzieren [22, 49]. Ob Endothelin-1 dabei allerdings aus dem Herzen oder aber der Peripherie stammt, wird kontrovers diskutiert [23, 32, 44, 54, 56]. Auch die vorliegenden Ergebnisse können diese Frage nicht klären, da sich außer beim Ausgangswert (Abb. 13 und 14) kein nennenswerter Unterschied zwischen zentral- und koronarvenösen Werten zeigt.

Nach Defibrillation war schließlich weder in der Gesamtauswertung, noch in der 10/50 J-Gruppe ein weiterer Konzentrationsanstieg zu verzeichnen. Auch spielte die Höhe der applizierten Energie keine Rolle. Dem leichten Absinken des zentralvenösen Wertes nach Defibrillation dürfte angesichts der minimalen Konzentrationsschwankungen keine Bedeutung zukommen.

Die gemessenen ET-1-Plasmaspiegel wiesen ohne erkennbare Ursache eine enorme Streubreite auf (0-23,8 fmol/ml). Ca. 40% der gemessenen Werte lagen oberhalb des Normbereiches (<0,7 fmol/ml). Der in-vitro-Schwellenwert für eine meßbare Vasokonstriktion in den meisten Untersuchungen lag deutlich höher (exogenes ET-1, ca. 2000 fmol/kg Körpergewicht [64, 65]). Trotzdem ist eine Endothelin-1-vermittelte Vasokonstriktion nicht ausgeschlossen, da Endothelin-1 zu ca. 78% abluminal ins Gewebe sezerniert wird und somit eher als lokales/parakrines Hormon, denn als systemisch wirkendes Peptid anzusehen ist [37, 38, 49, 83, 87].

Einige Studien bezweifeln allerdings einen Zusammenhang zwischen ET-1-Spiegeln und systemischen hämodynamischen Parametern [43,63]

Aktives Renin

Aktives Renin gilt als Schlüsselenzym des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Es wird lediglich in der Niere in bedeutenden Mengen produziert, obwohl auch Hinweise für ein lokales/parakrines RAAS (unter anderem im Myokard) existieren [12,70]. Eine Freisetzung von aktivem Renin aus dem Myokard ist jedoch bisher nicht beschrieben worden. Die dort nachweisbaren RAAS-Komponenten inklusive (Pro-)Renin entstammen höchstwahrscheinlich dem Plasma [82].

Ähnlich wie die anderen 3 Mediatoren zeigt auch Renin perioperativ einen signifikanten Anstieg (Abb.15), wobei dieser im Gegensatz zu Noradrenalin und Endothelin-1 nicht mit dem Beginn der Operation einsetzt, sondern in die Phase der extrakorporalen Zirkulation (zwischen Abnahme 2 und 3) fällt. Ein Konzentrationsabfall durch die Hämodilution bei EKZ-Beginn ist allerdings nicht zu verzeichnen, so dass auch für Renin ein kontinuierlicher, wenn auch sehr geringer Anstieg bis zum EKZ-Ende angenommen werden kann. Diese Zunahme der Plasmareninaktivität, die in vergleichbaren Studien ähnlich ausfällt [11, 48, 86] kann durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren ausgelöst werden. Zum einen spielt sicher eine Erniedrigung des mittleren arteriellen Drucks (MAP) während EKZ mit verminderter renaler Durchblutung (trotz Dopamin) eine Rolle [14]. Der Blutdruckabfall führt zu einer Stimulation des Sympathikus (siehe Noradrenalin), die ebenso wie die Freisetzung von Prostaglandinen und Kininen während EKZ eine Ausschüttung von Renin auslösen kann [5, 29]. Eine Korrelation zwischen SVR und den Renin-Werten nach Reperfusion/Defibrillation konnte jedoch ähnlich wie von Estafanous [18] nicht gefunden werden. Auch gibt es Studien die keine eindeutigen Veränderungen der Reninaktivität während ACVB-Operationen feststellen [34, 63].

Die Defibrillation – egal ob mit hohen oder niedrigen Energien – hat keinerlei Einfluß auf die gemessenen Plasmareninaktivitäten (Abb. 17). Zentralvenöse und koronarvenöse Werte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, so dass das freigesetzte Renin lediglich dem systemischen Kreislauf (Niere) entstammt.

Auch die Renin-Meßwerte wiesen eine große Streubreite (3,6-1453 μ U/ml) auf. Wenn man von einem Normbereich zwischen 50-80 μ U/ml ausgeht, liegen zumindest nach Reperfusion die Werte von 29,7% aller Patienten darüber. Ob diese Plasmakonzentrationen für eine

Vasokonstriktion ausreicht, ist schwer zu sagen, da das wirksame Endprodukt Angiotensin II nicht mitbestimmt werden konnte. Dessen Bildung dürfte darüberhinaus während EKZ durch Ausschaltung der Lungen und damit Abschirmung vom Angiotensin-Converting-Enzym deutlich herabgesetzt sein.

Bis zu 46% (n=17) aller Patienten waren mit einem ACE-Hemmer vorbehandelt (siehe Tab. 4). Aus dieser Gruppe wiesen jedoch nur 4 deutlich erhöhte präoperative Renin-Werte auf. Eine Vorbehandlung mit ACE-Hemmern kann zwar zu erhöhten Plasma-Renin-Spiegeln führen, die endokrine und hämodynamische Antwort auf herzchirurgische Eingriffe bleibt aber unbeeinflusst [50]. In Bezug auf Reninplasmaspiegel und SVR ergaben sich in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne ACE-Hemmer (+/- Diuretika).

Troponin T

Es existieren bereits Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen Defibrillation, Reperfusion und Kammerflimmern mit den Plasmaspiegeln kardialer Enzyme (Trop T, CK-MB) untersucht haben [36, 74]. Allerdings wurde in diesen Studien nur periphervenöses Blut untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation der kardialen Enzyme mit der Anzahl der Defibrillationen und der Dauer des Kammerflimmerns. Auch schien die Höhe der applizierten Defibrillations-Energie eine Rolle zu spielen.

In unserer Studie kann in den Defibrillationsgruppen ebenfalls perioperativ (von Einleitung der Narkose bis nach Defibrillation/Reperfusion) ein geringer Anstieg der Trop-T-Spiegel im Sinus coronarius beobachtet werden. Dieser ist tendenziell umso größer, umso höher die applizierte Defibrillations-Energie gewählt wurde. Statistisch signifikant ist die Änderung des TnT-Spiegels perioperativ jedoch nur in der 50J-Gruppe.

Nach Schädigungen des Myokards ist jedoch frühestens nach ca. 1 Stunde mit einem Anstieg des TnT-Plasmaspiegels zu rechnen (Maximum nach 3 Stunden). Eventuelle Auswirkungen der Defibrillation und/oder des Kammerflimmerns auf die TnT-Spiegel sind daher zum Zeitpunkt der Blutentnahme noch nicht zu beobachten. Umgekehrt könnte man jedoch anhand der Daten vermuten, dass diejenigen Patienten, die perioperativ einen höheren TnT-Anstieg zeigten (entsprechend einer stärkeren Schädigung des Myokards), am Ende der Ischämie eher einer Defibrillation (10 oder 50 J) bedurften. Dies bleibt jedoch rein spekulativ.

Am ehesten ist der Anstieg jedoch auf das Operationstrauma zurückzuführen, das in der 50J-Gruppe möglicherweise höher war.

Die Defibrillation/Reperfusion erfolgte in der Regel ca. 2 Stunden nach Narkose-Einleitung. Der fehlende TnT-Anstieg in der SR-Gruppe und die nur sehr geringen Anstiege in den Defibrillationsgruppen zeugen jedoch von keiner klinisch relevanten Traumatisierung des Myokards durch die koronare Bypass-Operation und Ischämie. So konnte keine signifikante Korrelation zwischen Dauer des kardioplegischen Herzstillstandes/Ischämiezeit und TnT-Spiegeln gefunden werden.

In den bereits erwähnten Studien [36, 74] führte auch die Defibrillation lediglich zu einem leichten und vorübergehenden Anstieg von TnT, CK-MB. Ebenso sind beobachtete ST-Veränderungen im EKG nur kurzzeitig und von fraglicher klinischer Relevanz [60]. Eine Schädigung des Myokards durch die Defibrillation dürfte somit bei den heutzutage verwendeten Energien im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle spielen.

Weitere Einflußgrößen

Auf den Einfluß weiterer Faktoren wie Art der Narkose/Operation, sowie Vormedikation und Begleiterkrankungen soll hier nur kurz eingegangen werden:

Die Art der Narkose (Präparatwahl, mit/ohne Inhalationsanästhetikum) hatte keinen Einfluß auf die gemessenen Parameter – insbesondere auf die Noradrenalin-Spiegel. Bei einigen Patienten war parallel eine Bestimmung der Adrenalin-Plasmaspiegel durchgeführt worden, die jedoch fast ausnahmslos unter der Nachweisgrenze lagen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen älterer Studien [7, 68, 69] scheint somit unter Anwendung moderner Anästhesieverfahren (TIVA, hochdosierte Opiate) perioperativ keine signifikante Streßreaktion des Körpers aufzutreten.

Auch die Art der Operation (ACVB oder AKE) sowie die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses und der kardialen Ischämie hatten keinen Einfluß auf die gemessenen Plasmaspiegel.

Eine Vorbehandlung mit β -Blockern beeinträchtigte die hämodynamische Antwort nicht (vgl. [69]), führte aber tendenziell präoperativ zu niedrigeren Noradrenalin-Spiegeln. Patienten, die mit Nitraten vorbehandelt worden waren, wiesen zu Beginn der Operation zentralvenös signifikant höhere Endothelin-1-Spiegel auf. Dies ist möglicherweise als endotheliale Gegenregulation auf die NO-vermittelte Vasodilatation zu verstehen.

Eine Tendenz zu erhöhten Neuropeptid Y-Werten war bei Studienteilnehmern mit arterieller Hypertonie (vgl. [2]) und/oder Hyperlipidämie zu beobachten. Als Erklärung kommt eine generelle Erhöhung der Sympathikusaktivität in Betracht.

24,3% der Studienteilnehmer litten an Diabetes mellitus Typ II und unterschieden sich zu nahezu allen Meßzeitpunkten von den übrigen Patienten durch signifikant höhere periphere Gefäßwiderstände. Eine mögliche Erklärung ist die bei Diabetikern ausgeprägtere Makro/Mikroangiopathie mit Verlust der vasodilatierenden Funktion des Endothels. Dies führt zu einer eingeschränkten Regulation der Gefäßweite bei perioperativen hämodynamischen Veränderungen. Bezüglich der Mediatorspiegel ließ sich jedoch kein Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern feststellen

5. Zusammenfassung

In einer tierexperimentellen Studie kam es nach hochenergetischer epikardialer Defibrillation (>30J) zu einer vorübergehenden Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes [3]. Während kardiochirurgischen Operationen (koronare Bypass-Operation und AKE) mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) sollte nun untersucht werden, ob sich diese Befunde beim Menschen bestätigen lassen und ob es dabei zu einer Freisetzung vasokativer Substanzen kommt.

Die Techniken der Anästhesie, EKZ und Chirurgie waren standardisiert. Die Patienten wurden nach Öffnen der Aortenklemme entweder mit 10 J (n=12) oder 50 J (n=16) defibrilliert oder aber entwickelten spontan einen regelmäßigen supraventrikulären Rhythmus (SR, n= 9, Kontrollgruppe). Blutabnahmen zur Bestimmung von Noradrenalin, Neuropeptid Y, Endothelin-1 und aktivem Renin erfolgten zu mehreren Zeitpunkten sowohl zentralvenös als auch aus dem Sinus coronarius. Die hämodynamischen Parameter wurden vor und nach Defibrillation in regelmäßigen Abständen aufgezeichnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels nichtparametrischer Tests.

Im Vergleich zum Ausgangswert (Abnahme 1) stiegen die Plasmaspiegel aller gemessenen Mediatoren perioperativ bis zum Beginn der Reperfusion (Abnahme 3) signifikant an, zeigten dann aber – mit Ausnahme von Noradrenalin – keinen weiteren Anstieg.

Als Ursachen kommen autonome Reflexe mit Aktivierung des Sympathikus bei Veränderungen von Blutdruck und kardialer Pumpfunktion sowie die extrakorporale Zirkulation und kardiale Ischämie/Kardioplegie in Betracht. Letztere führen zur Aktivierung des Endothelsystems, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und zur endogenen Katecholaminausschüttung. Auch kommen Kardioplegie, Ischämie und Reperfusion als Auslöser endokriner/parakriner Reaktionen in Betracht.

Es ließ sich keine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes durch die epikardiale Defibrillation feststellen. Ebenso konnte nach Defibrillation koronar- und zentralvenös kein Konzentrationsanstieg für Neuropeptid Y, Endothelin-1 und aktivem Renin nachgewiesen werden. Lediglich für Noradrenalin könnte man eine kardiale Freisetzung durch den elektrischen Schock vermuten, wobei die Messdaten für eine genaue Aussage nicht ausreichen. Die Höhe der Defibrillationsenergie (10-50 Joule) schien dabei keine Rolle zu

spielen, da sich in allen gemessenen Parametern zwischen der 10 und 50 J-Gruppe keine signifikanten, systematischen Unterschiede ergaben.

Die Plasmakonzentrationen aller gemessenen Parameter bewegten sich durchschnittlich in einem Bereich, in dem eine Vasokonstriktion durch einen der Botenstoffe allein in vitro bisher nicht gezeigt werden konnte. Synergistische Wirkungen, sowie parakrine Effekte durch höhere (Gewebs-)Konzentrationen sind theoretisch denkbar. In dieser Studie ergaben sich dafür jedoch keine Hinweise.

Die Befunde der zugrundeliegenden tierexperimentellen Studie konnten mit dieser Untersuchung am Menschen unter klinischen Bedingungen nicht bestätigt werden.

6. Anhang

6.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

- Abb. 1 Aufteilung aller Patienten
- Abb. 2 Ursachen für den Ausschluß aus dem Studienkollektiv
- Abb. 3 Auswertbare Studienpatienten nach Operationsart
- Abb. 4 Schema des Studienprotokolls/Blutabnahmezeitpunkte
- Abb. 5 Röntgenbild zur Lagekontrolle des Coronarsinuskatheters
- Abb. 6 Prinzip des RIA´s zur Bestimmung von aktivem Renin
- Abb. 7 Verlauf des SVR unterteilt nach Studiengruppen
- Abb. 8 Prozentuale Veränderung des SVR im Vergleich zum Kontrollwert
- Abb. 9 Noradrenalin: Gesamtverlauf unterteilt nach Abnahmeort (koronar-/zentralvenös)
- Abb. 10 Noradrenalin: Verlauf im Sinus coronarius (a) und zentralvenös (b) unterteilt nach Studiengruppen
- Abb. 11 Neuropeptid Y: Gesamtverlauf unterteilt nach Abnahmeort (koronar-/zentralvenös)
- Abb. 12 Neuropeptid Y: Verlauf im Sinus coronarius (a) und zentralvenös (b) unterteilt nach Studiengruppen
- Abb. 13 Endothelin-1: Gesamtverlauf unterteilt nach Abnahmeort (koronar-/zentralvenös)
- Abb. 14 Endothelin-1: Verlauf im Sinus coronarius (a) und zentralvenös (b) unterteilt nach Studiengruppen
- Abb. 15 Aktives Renin: Gesamtverlauf unterteilt nach Abnahmeort (koronar-/zentralvenös)
- Abb. 16 Aktives Renin: Verlauf im Sinus coronarius (a) und zentralvenös (b) unterteilt nach Studiengruppen
- Abb. 17 Prozentuale, mittlere Veränderung der Mediatoren zwischen Abnahmezeitpunkt 3 und 4
- Abb. 18 Änderung der Troponin T-Plasmaspiegel im Sinus coronarius

Tabellen

- Tab. 1 Patientiencharakteristika
- Tab. 2 Beispiel für eine kristalloide HLM-Füllung (Priming)
- Tab. 3 Zusammensetzung der Kardioplegie-Lösung nach Bretschneider
- Tab. 4 Fallzahlen der Patienten mit/ohne Vormedikation bzw. Begleiterkrankungen

6.2 Abkürzungsverzeichnis

ACVB	aortokoronarer Venenbypass
AKE	Aortenklappenersatz
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ET-1	Endothelin-1
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ICD	implantierbarer automatischer Cardioverter-Defibrillator
J	Joule
KIE	Kallikrein-Inhibitor-Einheit
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAP	mittlerer arterieller Druck
NA	Noradrenalin
NPY	Neuropeptid Y
RAAS	Renin-Angiotensin-(Aldosteron)-System
S.c.	Sinus coronarius
SR	spontaner, supraventrikulärer Rhythmus
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
Tn T	Troponin T
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
VF	Kammerflimmern
ZVD	zentralvenöser Druck

7. Literaturverzeichnis

1. Atlee JL
Cardiac Pacing and Electroversion
In "Cardiac Anesthesia"
Kaplan, Reich, Konstadt (Hrsg.)
W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999, 4th. ed., 972-74
2. Balasubramaniam A
Clinical potentials of neuropeptide Y family of hormones.
Am J Surg 2002 183(4):430-4
3. Bauernschmitt R, Mehmanesh H, Schulz S, Vahl C, Lange R, Hanfler M,
Müller A, Hagl S.
Aortic Input impedance and ventriculoarterial coupling following
cardioversion/defibrillation.
Pacing Clin Electrophysiol. 1999 22(7): 1047-53
4. Beyersdorf F
Myokardprotektion
in „Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie: Technik,
Klinik, Therapie“
Hombach V (Hrsg.)
Schattauer, Stuttgart/New York, 2001, 217-26
5. Birnbaum DE
Extrakorporale Zirkulation
in „Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie: Technik,
Klinik, Therapie“
Hombach V (Hrsg.)
Schattauer, Stuttgart/New York, 2001, 195-215
6. Bode F, Wiegand U, Raasch W, Richardt G, Potratz J.
Differential effects of defibrillation on systemic and cardiac sympathetic activity.
Heart 1998 79(6):560-7
7. Bovill JG, Sebel PS, Fiolet JW, Touber JL, Kok K, Philbin DM.
The influence of sufentanil on endocrine and metabolic responses to cardiac surgery.
Anesth Analg 1983 62(4):391-7
8. Carcoana OV, Hines RL
Is renal dose dopamine protective or therapeutic? Yes.
Crit Care Clin 1996 12(3):677-85
9. Cobb FR, Wallace AG, Wagner GS.
Cardiac inotropic and coronary vascular responses to countershock.
Circ Res 1968 23(6):731-42

10. Dalsgaard CJ, Franco-Cereceda A, Saria A, Lundberg JM, Theodorsson-Norheim E, Hökfelt T
Distribution and origin of substance P- and neuropeptide Y-immunoreactive nerves in the guinea-pig heart.
Cell Tissue Res 1986 243(3):477-85
11. de Leeuw PW, van der Starre PJ, Harinck-de Weerd JE, de Bos R, Tchang PT, Birkenhager WH.
Humoral changes during and following coronary bypass surgery: relationship to postoperative blood pressure.
J Hypertens Suppl 1983 1(2):52-4
12. De Mello WC, Danser AH
Angiotensin II and the heart: on the intracrine Renin-Angiotensin System
Hypertension 2000 35(6): 1189-90
13. de Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C, Warner TD, Vane JR.
Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor.
Proc Natl Acad Sci U S A 1988 85(24):9797-800
14. Diedericks BJ, Roelofse JA, Shipton EA, Gray IP, deWet JI, Hugo SA
The renin-angiotensin-aldosterone system during and after cardiopulmonary bypass
S Afr Med J 1983 64(24): 946-9
15. Digerness SB, Kirklin JW, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JK, Samuelson PN.
Coronary and systemic vascular resistance during reperfusion after global myocardial ischemia.
Ann Thorac Surg 1988 46(4):447-54
16. Donoso MV, Miranda R, Irarrazaval MJ, Moran S, Zalaquett R, Huidobro-Toro JP.
Neuropeptide Y contribution and the physiology of human sympathetic co-transmission. Studies in saphenous vein biopsies
liegt nur als Abstract vor, Originalartikel auf Spanisch
Rev Med Chil 2000 128(8):829-38
17. Dorman BH, Bond BR, Clair MJ, Walker CA, Pinosky ML, Reeves ST, Kratz JM, Zellner JL, Crumbley AJ 3rd, Multani MM, Spinale FG.
Temporal synthesis and release of endothelin within the systemic and myocardial circulation during and after cardiopulmonary bypass: relation to postoperative recovery.
J Cardiothorac Vasc Anesth 2000 14(5):540-5
18. Estafanous FG, Urzua J, Yared JP, Zurick AM, Loop FD, Tarazi RC.
Pattern of hemodynamic alterations during coronary artery operations.
J Thorac Cardiovasc Surg 1984 87(2):175-82
19. Eurin J, Barthelemy C, Masson F, Maistre G, Soualmia H, Noe E, Sarfati E, Eurin B, Carayon A.
Release of neuropeptide Y and hemodynamic changes during surgical removal of human pheochromocytomas.
Regul Pept 2000 86(1-3):95-102

20. Feng QP, Hedner T, Andersson B, Lundberg JM, Waagstein F.
Cardiac neuropeptide Y and noradrenaline balance in patients with congestive heart failure.
Br Heart J 1994 71(3):261-7
21. Fotuhi PC, Epstein AE, Ideker RE.
Energy levels for defibrillation: what is of real clinical importance?
Am J Cardiol
1999 11;83(5B):24D-33D
22. Franco-Cereceda A, Barr G, Owall A, Liska J, Lundberg JM.
Is endothelin-1 release at reperfusion of the ischaemic human heart due to cold-induced displacement of endothelin from binding sites?
Eur J Pharmacol 1995 279(1):105-7
23. Franco-Cereceda A, Ericsson A, Sellei P, Vaage J, Valen G, Lundberg JM.
Endothelin release at reperfusion of the porcine ischaemic heart in relation to noradrenaline and neuropeptide Y.
Acta Physiol Scand 1994 151(4):541-3
24. Franco-Cereceda A, Lundberg JM, Dahlof C
Neuropeptide Y and sympathetic control of heart contractility and coronary vascular tone
Acta Physiol Scand 1985 124(3): 361-69
25. Franco-Cereceda A, Owall A, Settergren G, Sollevi A, Lundberg JM.
Release of neuropeptide Y and noradrenaline from the human heart after aortic occlusion during coronary artery surgery.
Cardiovasc Res 1990 24(3):242-6
26. Franco-Cereceda A.
Endothelin- and neuropeptide Y-induced vasoconstriction of human epicardial coronary arteries in vitro.
Br J Pharmacol 1989 97(3):968-72
27. Gazmuri RJ, Deshmukh S, Shah PR.
Myocardial effects of repeated electrical defibrillations in the isolated fibrillating rat heart.
Crit Care Med 2000 28(8):2690-6
28. Gillis CN, Greene, NM, Cronau LH, Hammond GL.
Pulmonary extraction of 5-Hydroxytryptamine and norepinephrine before and after cardiopulmonary bypass in man
Circ Res 1972 30: 666-73
29. Greger R
Introduction to renal function, renal blood flow and the formation of filtrate
in "Comprehensive human physiology: from cellular mechanisms to integration, Vol.2"
Greger R, Windhorst W
Springer, Berlin/Heidelberg, 1996, 1483-84

30. Hachenberg T, Hammel D, Mollhoff T, Brussel T, Block M, Borggreffe M, Haberecht H, Scheld HH, Wendt M.
Cardiopulmonary effects of internal cardioverter/defibrillator implantation.
Acta Anaesthesiol Scand 1991 35(7):626-30
31. Han S, Yang CL, Chen X, Naes L, Cox BF, Westfall T.
Direct evidence for the role of neuropeptide Y in sympathetic nerve stimulation-induced vasoconstriction.
Am J Physiol 1998 274(1 Pt 2):H290-4
32. Hasdai D, Erez E, Gil-Ad I, Raanani E, Sclarovsky S, Barak Y, Sulkes J, Vidne BA.
Is the heart a source for elevated circulating endothelin levels during aorta-coronary artery bypass grafting surgery in human beings?
J Thorac Cardiovasc Surg 1996 112(2):531-6
33. Hauser GJ, Danchak MR, Colvin MP, Hopkins RA, Wocial B, Myers AK, Zukowska-Grojec Z.
Circulating neuropeptide Y in humans: relation to changes in catecholamine levels and changes in hemodynamics.
Neuropeptides 1996 30(2):159-65
34. Hawkins S, Forsling M, Treasure T, Aveling W.
Changes in pressor hormone concentrations in association with coronary artery surgery. Renin and vasopressin responses.
Br J Anaesth 1986 58(11):1267-72
35. Hayashi K.
Effect of defibrillation on hemodynamics during cardioverter defibrillator implantation
J Cardiol 1999 34(1):25-34
36. Hippelainen MJ, Tuppurainen TT, Huttunen KT.
Reperfusion ventricular fibrillation and electric countershocks during coronary artery bypass operations--association with postoperative CK-MB release.
Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1994 28(2):73-8
37. Hocher B, Thone-Reineke C, Bauer C, Raschack M, Neumayer HH.
The paracrine endothelin system: pathophysiology and implications in clinical medicine.
Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997 5(3):175-89
38. Holm P, Franco-Cereceda A.
Tissue concentrations of endothelins and functional effects of endothelin-receptor activation in human arteries and veins.
J Thorac Cardiovasc Surg 1996 112(2):264-72
39. Holmes HR, Bourland JD, Tacker WA Jr, Geddes LA.
Hemodynamic responses to two defibrillating trapezoidal waveforms.
Med Instrum 1980 14(1):47-50

40. Ito M, Pride HP, Zipes DP
Defibrillation shocks delivered to the heart impair efferent sympathetic responsiveness
Circulation 1993 88(6): 2661-73
41. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG
Cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications
Churchill Livingstone Inc., 1993, 2nd ed.
42. Knobl HJ, Dramburg W, Kind K, Breymann T, Körfer R
Durchführung der EKZ
in „Handbuch der Kardiotechnik“
Lauterbach G, Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V.
Urban&Fischer, München/Jena, 2002, 4. Aufl., 239-263
43. Knothe C, Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Dapper F, Hempelmann G.
Endothelin plasma levels in old and young patients during open heart surgery: correlations to cardiopulmonary and endocrinology parameters.
J Cardiovasc Pharmacol 1992 20(4):664-70
44. Kruger D, Sheikhzadeh A, Giannitsis E, Stierle U.
Cardiac release and kinetics of endothelin after severe short-lasting myocardial ischemia.
J Am Coll Cardiol 1997 30(4):942-6
45. Lake CL, Sellers TD, Nolan SP, Crosby IK, Wellons HA Jr, Crampton RS.
Determinants of reperfusion cardiac electrical activity after cold cardioplegic arrest during coronary bypass surgery.
Am J Cardiol 1984 1;54(6):519-25
46. Lake CL, Sellers TD, Nolan SP, Crosby IK, Wellons HA Jr, Crampton RS.
Energy dose and other variables possibly affecting ventricular defibrillation during cardiac surgery.
Anesth Analg 1984 63(8):743-51
47. Larsen, R
Anästhesie
Urban&Fischer, München/Jena, 2002, 7.Aufl., 187-200
48. Lehot JJ, Villard J, Piriz H, Philbin DM, Carry PY, Gauquelin G, Claustrat B, Sassolas G, Galliot J, Estanove S.
Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass.
J Cardiothorac Vasc Anesth 1992 6(2):132-9
49. Levin ER
Endothelins.
N Engl J Med 1995 333(6):356-63

50. Licker M, Neidhart P, Lustenberger S, Valloton MB, Kalonji T, Fathi M, Morel DR. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1996 84(4):789-800
51. Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Lacroix JS, Pernow J. Neuropeptide Y and sympathetic neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci* 1990 .611:166-74
52. Lundberg JM, Terenius L, Hökfelt T, Martling CR, Tatemoto K, Mutt V, Polak J, Bloom S, Goldstein M. Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol Scand* 1982 116(4):477-80
53. Lundberg JM, Torssell L, Sollevi A, Pernow J, Theodorsson Norheim E, Anggard A, Hamberger B. Neuropeptide Y and sympathetic vascular control in man. *Regul Pept* 1985 13(1):41-52
54. Mair P, Mair J, Bleier J, Waldenberger F, Furtwaengler W, Balogh D, Puschendorf B. Coronary sinus endothelin-1 concentrations after cardioplegic cardiac arrest. *Coron Artery Dis* 1995 6(7):533-7
55. Mangano CM, Hill L, Cartwright CR, Hindman BJ. Cardiopulmonary Bypass and the Anesthesiologist in "Cardiac Anesthesia" Kaplan, Reich, Konstadt (Hrsg.) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999, 4th. ed., 1086-87
56. Matheis G, Haak T, Beyersdorf F, Baretta R, Polywka C, Winkelmann BR. Circulating endothelin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995 9(5):269-74
57. Meyer J, Mollhoff T, Seifert T, Brunn J, Rotker J, Block M, Prien T. Cardiac output is not affected during intraoperative testing of the automatic implantable cardioverter defibrillator *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996 7(3):211-6
58. Montalescot G, Viossat I, Chabrier PE, Sotirov I, Detienne JP, Drobinski G, Frank R, Grosgeat Y, Thomas D. Endothelin-1 in patients with coronary heart disease undergoing cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1994 24(5):1236-41
59. Niebauer MJ, Geddes LA, Babbs CF. Direct activation of cardiac adrenergic nerve endings by defibrillator shocks. *Med Instrum* 1986 20(3):162-3

60. Niemann JT, Burian D, Garner D, Lewis RJ.
Transthoracic monophasic and biphasic defibrillation in a swine model: a comparison of efficacy, ST segment changes, and postshock hemodynamics.
Resuscitation 2000 47(1):51-8
61. O'Leary MJ, Timmins AC, Appleby JN, Medbak S, Grossman AB, Nathan AW, Hinds CJ.
Dissociation of pituitary-adrenal and catecholamine activation after induced cardiac arrest and defibrillation.
Br J Anaesth 1999 82(2):271-3
62. Pansegrau DG, Abboud FM.
Hemodynamic effects of ventricular defibrillation.
J Clin Invest 1970 49(2):282-97
63. Pasaoglu I, Erbas B, Varoglu E, Yorgancioglu C, Hazan E, Koray Z, Bekdik C, Bozer YA.
Changes in the circulating endothelin and atrial natriuretic peptide levels during coronary artery bypass surgery.
Jpn Heart J 1993 34(6):693-706
64. Pernow J, Ahlborg G, Lundberg JM, Kaijser L.
Long-lasting coronary vasoconstrictor effects and myocardial uptake of endothelin-1 in humans.
Acta Physiol Scand 1997 159(2):147-53
65. Pernow J, Franco-Cereceda A, Matran R, Lundberg JM.
Effect of endothelin-1 on regional vascular resistances in the pig.
Cardiovasc Pharmacol 1989 13 Suppl 5:S205-6
66. Pernow J.
Co-release and functional interactions of neuropeptide Y and noradrenaline in peripheral sympathetic vascular control.
Acta Physiol Scand Suppl 1988 568:1-56
67. Reichart B
Grundlagen der Chirurgie des Herzens und der herznahen Gefäße
In „Saegesser - spezielle chirurgische Therapie“
Denecke H, Reichart B, Muhr G
Hans Huber Verlag, Bern, 1996, 11.Aufl., 351-364
68. Reves JG, Buttner E, Karp RB, Oparil S, McDaniel HG, Smith LR.
Elevated catecholamines during cardiac surgery: consequences of reperfusion of the postarrested heart.
Am J Cardiol 1984 53(6):722-8
69. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, Kreusch GR, Oparil S.
Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man.
Circulation 1982 66(1):49-55

70. Rosenthal J
Role of renal and extra-renal renin-angiotensin system in the mechanism of arterial hypertension and its sequelae.
Steroids 1993 58(12): 566-72
71. Rudehill A, Sollevi A, Franco-Cereceda A, Lundberg JM.
Neuropeptide Y (NPY) and the pig heart: release and coronary vasoconstrictor effects.
Peptides 1986 7(5):821-6
72. Ruffly R, Leonard M.
Chemical cardiac sympathetic denervation hampers defibrillation in the dog.
J Cardiovasc Electrophysiol 1997 8(1):62-7
73. Runsiö M, Bergfeldt L, Brodin LA, Ribeiro A, Samuelsson S, Rosenqvist M.
Left ventricular function after repeated episodes of ventricular fibrillation and defibrillation assessed by transoesophageal echocardiography.
Eur Heart J 1997 18(1):124-31
74. Runsiö M, Kallner A, Källner G, Rosenqvist M, Bergfeldt L.
Myocardial injury after electrical therapy for cardiac arrhythmias assessed by troponin-T release.
Am J Cardiol 1997 1;79(9):1241-5
75. Runsiö M, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Öwall A, Lundberg JM, Franco-Cereceda A.
Cardiac outflow of endothelin, neuropeptide Y and noradrenaline in relation to hyperaemia in coronary sinus flow following electrical conversion of induced ventricular fibrillation in man.
Eur Heart J 1995 16(12):1925-9
76. St Rammos K, Koullias GJ, Hatzibougias JD, Argyrakis NP, Panagopoulos PG.
Plasma endothelin-1 levels in adult patients undergoing coronary revascularization.
Cardiovasc Surg 1996 4(6):808-12
77. Steinbeck G, Dorwarth U, Mattke S, Hoffmann E, Markewitz A, Kaulbach H, Tassani P.
Hemodynamic deterioration during ICD implant: predictors of high-risk patients.
Am Heart J 1994 127(4 Pt 2):1064-7
78. Tacker WA Jr, Guinn GA, Geddes LA, Bourland JD, Korompai FL, Rubio PA.
The electrical dose for direct ventricular defibrillation in man.
J Thorac Cardiovasc Surg 1978 75(2):224-6
79. Tacker WA Jr, Rubio PA, Reyes LH, Korompai FL, Guinn GA.
Low energy electrical defibrillation of human hearts during cardiac surgery.
J Thorac Cardiovasc Surg 1974 68(4):603-5
80. Tokano T, Bach D, Chang J, Davis J, Souza JJ, Zivin A, Knight BP, Goyal R, Man KC, Morady F, Strickberger SA.
Effect of ventricular shock strength on cardiac hemodynamics.
J Cardiovasc Electrophysiol 1998 9(8):791-7

81. Ullman B, Franco-Cereceda A, Hulting J, Lundberg JM, Sollevi A.
Elevation of plasma neuropeptide Y-like immunoreactivity and noradrenaline during myocardial ischaemia in man.
J Intern Med 1990 228(6):583-9
82. von Lutterotti N, Catanzaro DF, Sealey JE, Laragh JH
Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. A review of experimental evidence.
Circulation 1994 89(1): 458-70
83. Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny P, Schneider B, Waldhäusl W, Rinder BR
Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells
J Biol Chem 1992 267: 16066-68
84. Walcott GP, Knisley SB, Zhou X, Newton JC, Ideker RE.
On the mechanism of ventricular defibrillation
Pacing Clin Electrophysiol 1997 20(2 Pt 2):422-31
85. Walcott GP, Walcott KT, Ideker RE.
Mechanisms of defibrillation. Critical points and the upper limit of vulnerability.
J Electrocardiol 1995 28 Suppl:1-6
86. Wallach R, Karp RB, Reves JG, Oparil S, Smith LR, James TN. Wallach R, Karp RB, Reves JG, Oparil S, Smith LR, James TN.
Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors.
Am J Cardiol 1980 46(4):559-65
87. Wang QD, Hemsén A, Li XS, Lundberg JM, Uriuda Y, Pernow J.
Local overflow and enhanced tissue content of endothelin following myocardial ischaemia and reperfusion in the pig: modulation by L-arginine.
Cardiovasc Res 1995 29(1):44-9
88. Wen S, Wang J, Zhang C.
Dynamic change of tumor necrosis factor and endothelin during perioperative period in patients undergoing coronary artery bypass grafting,
liegt nur als Abstract vor, Originalartikel auf chinesisich
Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2001 10;81(23):1450-2
89. Windecker S, Maier W, Hess OM
Koronarangiographie
in „Herzkatheter: Einsatz in Diagnose und Therapie“
Hess OM, Simon-Berling R.(Hrsg.)
Springer, 2000, S. 97
90. Yaku H, Goto Y, Futaki S, Ohgoshi Y, Kawaguchi O, Suga H.
Ventricular fibrillation does not depress postfibrillatory contractility in blood-perfused dog hearts.
J Thorac Cardiovasc Surg 1992 103(3):514-20

8. Danksagung

All denen, die mir diese Dissertation ermöglicht haben gilt hier mein Dank.

Besonders erwähnen möchte ich meinen Doktorvater PD Dr. R. Bauernschmitt, der mir das Thema zur Verfügung gestellt hat und mich bis zur letzten Korrektur begleitet hat.

Danke an die gesamte Anästhesieabteilung am Dt. Herzzentrum München und dort vor allem an Hr. Dr. A. Barankay, der mich während der „klinischen Phase“ der Arbeit am meisten unterstützt hat (und unter anderem fast alle Coronarsinuskatheter gelegt hat); an Hr. Dr. Braun und Fr. Löschenkohl, die mich mit den Tücken der Laborarbeit vertraut gemacht haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Zuletzt gilt mein Dank auch meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und all meinen Freunden, die mich bis heute unterstützen.

9. Lebenslauf

Stefan Lorenz, geboren am 14.12.1974 in München, ledig, keine Kinder.

Eltern: Gertraud und Alois Lorenz, Schwester: Angelika Lorenz

Schulbildung:

1981 – 85 Volksschule Gräfelfing
1985 – 94 Kurt-Huber-Gymnasium Gräfelfing (neusprachlich)
1994 Abitur am Kurt-Huber-Gymnasium

Zivildienst:

1994-95 Zivildienst in der Kinderchirurgischen Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Universität München

Hochschulbildung:

11/1995 Beginn des Medizinstudiums an der Technischen Universität München
8/1997 Ärztliche Vorprüfung
8/1998 1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
3/2001 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
4/01 – 3/02 Praktisches Jahr in München, Samedan (Schweiz), Passau und Basel
4/2002 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Abschluß des Medizinstudiums

Praktika:

Famulaturen in Wien, Irland, Garmisch-Partenkirchen und München (Chirurgie, Herzchirurgie, Innere Medizin, Kinderheilkunde, Gynäkologie, Allgemeinmedizin, Palliativmedizin). PJ-Tertiale am Klinikum r. d. Isar und am Spital Oberengadin Samedan (Chirurgie), Klinikum Passau (Innere Medizin) und an der Universitätsfrauenklinik Basel (Gynäkologie)

Bisherige Berufstätigkeit

12/02 – 5/04 AIP in der Abteilung für Innere Medizin des Krankenhauses Agatharied
seit 7/04 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Klinikum Freising