

3 Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei Erwachsenen in der Kardiochirurgie

The use of haemodynamically active substances in adult patients undergoing cardiac surgery

- 3.1 Einleitung
- 3.2 Linksherzversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen
 - 3.2.1 Stunning
 - 3.2.2 Hibernation
 - 3.2.3 Katecholamintoleranz
 - 3.2.4 Ischämische Präkonditionierung
- 3.3 Rechtsherzversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen
- 3.4 Katecholamine
 - 3.4.1 Adrenalin
 - 3.4.2 Noradrenalin
 - 3.4.3 Norfenefrin
 - 3.4.4 Isoproterenol, Orciprenalin
 - 3.4.5 Dopamin
 - 3.4.6 Dobutamin
 - 3.4.7 Dopexamin
- 3.5 Nicht adrenerge Substanzen
 - 3.5.1 Phosphodiesterasehemmer
- 3.6 Vasodilatoren
 - 3.6.1 Nitroglycerin
 - 3.6.2 Natriumnitroprussid
 - 3.6.3 Prostaglandine
 - 3.6.4 Stickstoffmonoxid
- 3.7 Prädiktoren für den Einsatz hämodynamisch aktiver Pharmaka
 - 3.7.1 Koronarchirurgie
 - 3.7.2 Klappenchirurgie
- 3.8 Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine
 - 3.8.1 Hämodynamisch aktive Substanzen zur Entwöhnung von und nach der HLM
- 3.9 Therapie der pulmonalen Hypertonie in der Kardiochirurgie
- 3.10 Therapie der Rechtsherzinsuffizienz in der Kardiochirurgie
- Literatur

Tabelle 1 zeigt die Ursachen für eine akute Herz-Kreislauf-Insuffizienz nach einem kardiochirurgischen Eingriff. Außer dem "Postperfusionssyndrom", das mit einem erhöhten Herzzeitvolumen und erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand einhergeht, haben sie alle ein "Low Cardiac Output Syndrome" zur Folge:

Tabelle 1: Ursachen eines akuten Herz-Kreislauf-Versagens nach kardiochirurgischen Eingriffen

HZV erniedrigt	HZV erhöht
Präoperativ eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF < 0,35)	Postperfusionssyndrom
Myokardischämie <ul style="list-style-type: none"> - Stunning - Hibernation - Infarkt 	
Katecholamintoleranz	
Reperfusionsschaden	
Arrhythmien	
Tamponade	
Klappendysfunktion	
Dissektion	
Hypovolämie	
Hypoxie	
Azidose	

3.2 Linksherzversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen

Die primären Ursachen für ein akutes Linksherzversagen nach einem herzchirurgischen Eingriff sind eine Myokardschädigung und -überbeanspruchung durch Druck- oder Volumenbelastung.

In den letzten Jahren wurden zusätzliche Phänomene beschrieben, die zur Myokardschädigung und/oder Herzinsuffizienz nach einem kardiochirurgischen Eingriff beitragen können:

- "Stunned myocardium"
- "Hibernating myocardium"
- "Ischämische Präkonditionierung"
- Downregulation β -adrenerger Rezeptoren.

Die Beobachtung einer linksventrikulären Dysfunktion nach kardiochirurgischen Eingriffen ist häufig. Dabei verschlechtert sich die Myokardfunktion nach der ersten bis fünften Stunde nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses und normalisiert sich innerhalb von 24 Stunden (6).

3.1 Einleitung

Die häufigste Indikation für die Applikation hämodynamisch aktiver Substanzen in der Kardiochirurgie ist das sogenannte "Low Cardiac Output Syndrome" (LCOS). Damit bezeichnet man Erkrankungen, die mit schwerem Rechts- und/oder Linksherzversagen einhergehen und zu einer inadäquaten Gewebsperfusion führen. Das LCOS ist durch die folgenden hämodynamischen Parameter und klinischen Zeichen charakterisiert:

- CI < 2,2 l/min/m²
- SVR > 1000 dyn.sec.cm-5
- erhöhte Herzfrequenz
- Diurese < 20 ml/h
- metabolische Azidose
- zyanotische und kalte Haut.

3.2.1 Stunning

Unter myokardialem Stunning (engl. für "Betäubung") versteht man eine prolongierte myokardiale Dysfunktion nach einer kurzfristigen Myokardischämie (5), die jedoch grundsätzlich voll reversibel ist. Nach der Reperfusion kann die Kontraktilität längerfristig eingeschränkt sein, ohne daß irreversible Zellschäden entstanden sind. Der Mechanismus myokardialen Stunnings ist noch nicht geklärt. Vermutet werden zur Zeit die Bildung freier Radikale und die Kalziumüberladung der Myozyten (11). Stunning kann sowohl aus einer regionalen (akute Koronarokklusion mit nachfolgender PTCA ohne Ausbildung eines Myokardinfarktes) als auch aus einer globalen Myokardischämie (kardioplegischer Herzstillstand mit anschließender Reperfusion nach kardiochirurgischen Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine) resultieren. Stunning manifestiert sich in klinischen Situationen häufig nur in einer Einschränkung der diastolischen Funktion. Die Therapie myokardialen Stunnings besteht in der Reperfusion des ischämischen Myokards. Die Kontraktilität kann sich dabei im Idealfall unmittelbar erholen. Bei ausgeprägter myokardialer Dysfunktion (z. B. nach kardiochirurgischen Operationen) ist je nach Ausprägung der Einsatz vasoaktiver Substanzen erforderlich. Eine Prävention dieses Phänomens (Gabe vor Beginn der Ischämie erforderlich) kann durch Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmer erreicht werden. Zusätzlich wurde bei präoperativem Einsatz der thorakalen Periduralanästhesie (TEA) ein geringerer Einsatz vasoaktiver Substanzen bei der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine (HLM) nachgewiesen (24). Dies kann ebenfalls Ausdruck eines protektiven Effekts der TEA auf das myokardiale Stunning sein. Im Tierexperiment an chronisch instrumentierten wachen Hunden wurde bereits nachgewiesen, daß die TEA vor Einsatz der Ischämie die Ausbildung des myokardialen Stunnings abschwächt (31).

Während Stunning eine reversible Manifestation einer myokardialen Schädigung darstellt, gibt es zwei Phänomene endogener Myokardprotektion gegen ein ischämisches Ereignis, die mit Hibernation und ischämischer Präkonditionierung bezeichnet werden (11).

3.2.2 Hibernation

Hibernation (engl. für "Winterschlaf") beschreibt die Reduktion der myokardialen Kontraktilität als Anpassung an die reduzierte Koronardurchblutung. Dadurch wird die Vitalität des Myokard erhalten. Die kontraktile Dysfunktion erholt sich nach Wiederherstellung der Perfusion. Dieses Phänomen wurde erstmalig von *Rahimtoola* beschrieben (39), der nachwies, daß sich die chronische linksventrikuläre Dysfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach erfolgter Bypasschirurgie normalisierte. Grundsätzlich wird zwischen kurzzeitiger und chronischer Hibernation unterschieden. Der Mechanismus des kurzzeitig hibernierenden Myokards ist noch nicht geklärt. Ein chronisches Hibernieren kann bei instabiler oder chronisch stabiler Angina pectoris vorliegen.

3.2.3 Katecholamintoleranz

Eingriffe an der Herz-Lungen-Maschine sind mit einer Freisetzung endogener Katecholamine vergesellschaftet. Dadurch kann die Anzahl korrespondierender adrenerger Rezeptoren abfallen (Down-Regulation). Die zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen sind nicht ganz geklärt, eine Internalisierung der beta-adrenergen Rezeptoren bei längerer Exposition der Agonisten jedoch naheliegend. Im Tierexperiment wurde bewiesen, daß die β -Rezeptoren-Down-Regulierung nach der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine weiterbestehen kann (37).

3.2.4 Ischämische Präkonditionierung

Ischämische Präkonditionierung bezeichnet intentionelle Episoden kurzzeitiger myokardialer Ischämie, die keinen irreparablen Schaden verursachen (11). Hierdurch wird die Resistenz des Myokards gegenüber den Folgen einer längerdauernden Ischämie gesteigert. Es ist der wirkungsvollste Mechanismus zur Verzögerung eines Myokardinfarktes. Die Mechanismen der ischämischen Präkonditionierung werden in der Freisetzung protektiver Substanzen gesehen. Eine Beteiligung von Adenosin, Azetylcholin, Angiotensin II, Bradykinin, Endothelin und anderen wurde nachgewiesen. Als möglicher Effektor der ischämischen Präkonditionierung wird dabei die Aktivierung mitochondrialer ATP-abhängiger Kalium-Kanäle angesehen. Die Bedeutung der ischämischen Präkonditionierung beim Menschen zeigte sich unter anderem in einer signifikant niedrigeren Infarktgröße bei Patienten, die vor einer Thrombolysetherapie Angina pectoris hatten. Bei Patienten ohne Angina war das Infarktareal signifikant größer und demzufolge die Komplikationsrate höher. Bei vorhersehbaren ischämischen Ereignissen im Bereich der Herzchirurgie kann die Kardioprotektion durch ischämische Präkonditionierung genutzt werden (z. B. im Rahmen der minimal invasiven Koronarchirurgie). Experimentelle Untersuchungen zeigen, daß auch die volatilen Anästhetika direkte protektive Effekte aufweisen. So konnte sowohl myokardiales Stunning als auch die Größe eines Myokardinfarktes positiv beeinflusst werden, wenn volatile Anästhetika vor dem ischämischen Ereignis gegeben wurden. Dieser Effekt wird als anästhetikavermittelte Präkonditionierung bezeichnet und wird durch ATP-abhängige Kaliumkanalaktivierung in Myozyten vermittelt.

3.3 Rechtsherzversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen

Die Bedeutung der Rechtsherzfunktion wurde in vielen klinischen Untersuchungen gezeigt (12). Eine herabgesetzte Rechtsherzfunktion nach kardiopulmonalem Bypass ist meistens assoziiert mit:

- inadäquater Myokardpräservierung
- rechtsventrikulärer Ischämie
- rechtsventrikulärem Infarkt
- Druck- oder Volumenüberladung (akut oder chronisch).

Die Ursachen der primären Rechtsherzinsuffizienz sind von der Linksherzinsuffizienz mit konsekutivem Rechtsherzversagen abzugrenzen (pulmonale Hypertonie).

3.4 Katecholamine

Das primäre Therapieziel bei Patienten mit LCOS ist die Steigerung der Myokardkontraktilität und der Myokardrelaxation. Hierzu werden häufig Katecholamine eingesetzt, wovon Adrenalin, Noradrenalin, Norfenefrin, Isoprenalin, Orciprenalin, Dopamin, Dobutamin und Dopexamin zu den gebräuchlichen gehören.

3.4.1 Adrenalin

Anfangsdosierung: Die Standardinfusionsrate liegt bei 0,05-0,1 µg/kg/min.

Klinischer Einsatz: Adrenalin ist von den verfügbaren Medikamenten sicherlich das am stärksten positiv inotrope. Äquipotente Dosen von Adrenalin führen zu einer geringer ausgeprägten Tachykardie als Dobutamin nach Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (nicht randomisierte Studie) [8]. Adrenalin wird in ausgewählten Fällen linksatrial appliziert, um pulmonale Hypertonien zu vermeiden (prospektive Studie) (14).

3.4.2 Noradrenalin

Anfangsdosierung: Die Standardinfusionsmenge beträgt 0,05-0,1 µg/kg/min.

Klinischer Einsatz: Krankheitsbilder, die durch einen stark erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand mit erhöhtem HZV gekennzeichnet sind (z.B. Postperfusionssyndrom). Hier ist der Einsatz von Noradrenalin gerechtfertigt, wenn andere Therapieverfahren, insbesondere Volumengabe, keinen ausreichenden Blutdruck sicherstellen. Noradrenalin wird titriert, um eine ausreichende Perfusion der vitalen Organe zu erreichen. Ein weiteres Anheben des Blutdrucks ("Blutdruckkosmetik") verursacht eine erhöhte Herzarbeit und eine Abnahme der Gewebepfusion.

Bei der Therapie von Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz ist die kurzfristige Gabe von Noradrenalin bei der Therapie mit PDE-III-Hemmern nach Volumengabe häufig notwendig, um den initialen Blutdruckabfall abzufangen (Perfusor bereithalten) (nicht randomisierte Studie) (18).

3.4.3 Norfenefrin

Anfangsdosierung: Die Standardinfusionsmenge beträgt 3-5 µg/kg/min.

Klinischer Einsatz: Norfenefrin ist ein reiner Alpha-Agonist und wird wie Noradrenalin bei Krankheitsbildern, die durch einen stark erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand mit erhöhtem HZV gekennzeichnet sind (z.B. Postperfusionssyndrom), eingesetzt. Im Gegensatz zu Noradrenalin hat es keine beta-adrenerge Wirkung. Eine ausgeprägte Vasokonstriktion im Bereich des Gastrointestinaltraktes, der Niere und

Extremitäten lassen nur einen kurzfristigen Einsatz von Norfenefrin zu.

3.4.4 Isoproterenol, Orciprenalin

Anfangsdosierung: 0,01 µg/kg/min.

Klinischer Einsatz: Die Anwendung wird durch Nebenwirkungen wie Tachykardie, Arrhythmie und Senkung des diastolischen Blutdrucks eingeschränkt. Die Kombination von Tachykardie (gesteigerter myokardialer O₂-Bedarf) und Senkung des diastolischen Drucks (verminderte myokardiale O₂-Zufuhr) kann bei Patienten mit Koronarsklerose deletär sein. Aus diesen Gründen kommen die Substanzen in der Kardioanästhesie nicht mehr zum Einsatz. Geringe Dosen können bei hämodynamisch signifikanten Bradykardien mit erniedrigtem HZV vorübergehend eingesetzt werden, wenn diese Bradykardien passager sind oder bis eine definitive Therapie, wie z. B. die Implantation eines Herzschrittmachers, erfolgt ist.

3.4.5 Dopamin

Dosierung: Dopamin hat ein dosisabhängiges Wirkungsprofil. In niedriger Dosierung (0,5-5 µg/kg/min) wird vor allem eine direkte renale Vasodilatation beobachtet. Die hämodynamischen Effekte bei mittlerer Dosierung (bis zu 10 µg/kg/min) werden durch β₁-Stimulation hervorgerufen und führen zu gesteigerter myokardialer Kontraktilität, Erhöhung des HZV und des renalen Blutflusses. Bei hoher Dosierung (>10 µg/kg/min) steht die Vasokonstriktion im Vordergrund.

Die Übergänge des dosisabhängigen Wirkungsprofils sind fließend. So kann z. B. die Infusion von Dopamin in niedriger Dosierung eine Vasokonstriktion zur Folge haben.

Unerwünschte Wirkungen:

1. Herz: Dopamin erhöht im Gegensatz zu Dobutamin den pulmonalarteriellen Druck (geblindet, Cross-over-Studie) (4). Die Infusion von Dopamin kann Vorhoffarrhythmien hervorrufen.
2. ZNS: Dopamin ist der zentrale Neurotransmitter für viele Hypophysenvorderlappenhormone. Dopamin supprimiert die Sekretion von Prolactin, LH und Wachstumshormon. Darüber hinaus führt die Dopaminanwendung zu erniedrigten TSH-, T₃- und T₄-Spiegeln, die eine eventuelle Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen notwendig machen können. Die supprimierte Prolactinsekretion kann zu einer Immunsuppression führen. Die Supprimierung der Hypophysenvorderlappenhormone tritt bereits nach wenigen Stunden kontinuierlicher Applikation auf (randomisierte Studie) (40). Diese Effekte sind wahrscheinlich für die kurzzeitige Infusion von geringerer Bedeutung, sie können sich jedoch bei der Langzeittherapie kritisch kranker kardiochirurgischer Patienten negativ auswirken (z.B. Immunsuppression, T₃ hat positiv inotrope Wirkung).
3. Niere: Die diuresesteigernde Wirkung des Dopamin wird gerne zur Prophylaxe eines akuten Nierenversagens eingesetzt, obwohl diese prophy-

laktische Wirksamkeit nie bewiesen wurde. Im Tierexperiment wurde nachgewiesen, daß eine Erhöhung des Perfusionsdrucks an der HLM den Blutfluß im Splanchnikusgebiet und den renalen Blutfluß eher erhöht als die Infusion von Dopamin in Nierendosis (randomisierte Studie) (14). Bei Patienten mit präoperativ eingeschränkter Nierenfunktion wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der Nierenfunktion bei der Infusion von niedrigdosiertem Dopamin im Vergleich zu einer Erhöhung des Perfusionsdrucks an der HLM mittels Phenylephrin nachgewiesen (randomisierte Studie) (23).

4. Gastrointestinaltrakt: Obwohl Dopamin den gastrointestinalen Blutfluß erhöht, kann sich der mukosale kapilläre Blutfluß nach Dopamininfusion verschlechtern und zur Mukosaischämie führen (vgl. Kapitel 4.3).

Für Dopamin könnte demnach gelten: It might be time to say good-bye to an historically significant old friend.

3.4.6 Dobutamin

Dosierung: Dobutamin wird in einer Dosierung von 2,5-20 µg/kg/min gegeben.

Klinischer Einsatz: Bei der Entwöhnung kardiologischer Patienten von der HLM zählt Dobutamin wie Adrenalin zu den häufig eingesetzten Katecholaminen (nicht randomisierte Studie) (13), (randomisierte Studie) (16). Im Vergleich mit Dopexamin hat Dobutamin ähnliche hämodynamische, renale, diuretische und natriuretische Effekte wie Dopexamin. Während sich das Herzzeitvolumen durch beide Substanzen signifikant steigern läßt, werden bei der Behandlung mit Dopexamin häufiger Tachykardien beobachtet (randomisierte Studie) (26).

3.4.7 Dopexamin

Dosierung: 0,5-1 µg/kg/min.

Klinischer Einsatz: Eine multizentrische Studie zur Therapie des LCOS nach herzchirurgischen Eingriffen zeigt, daß Dopexamin dem Dopamin überlegen ist (randomisierte Studie) (32). Wegen der ausgeprägten hämodynamischen Nebenwirkungen (Tachykardie, Hypotonie) (randomisierte Studien) (2, 38) darf es jedoch nur mit größter Vorsicht bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eingesetzt werden.

Erste klinische Untersuchungen belegen den Stellenwert des Dopexamins in der Therapie der pulmonalen Hypertonie und des Rechtsherzversagens (prospektive, randomisierte Studie) (20).

Daten zur Steigerung des gastrointestinalen Blutflusses sind teilweise widersprüchlich.

3.5 Nicht adrenerge Substanzen

3.5.1 Phosphodiesterasehemmer

Dosierung:

Amrinon: 0,75-1,5 mg/kg Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 5-10 µg/kg/min.

Enoximon: 0,25-0,5 mg/kg Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 2,5-10 µg/kg/min.

Milrinon: 25-50 µg/kg Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,375-0,75 µg/kg/min.

Klinischer Einsatz: Die Vorteile der Phosphodiesterasehemmer im Vergleich zu den Katecholaminen bestehen in der rezeptorunabhängigen Steigerung der Myokardkontraktilität (s. a. 3.2.3 Downregulation). Sie werden von einigen Zentren prophylaktisch an der Herz-Lungen-Maschine infundiert, wenn bereits präoperativ eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion besteht und Schwierigkeiten bei der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine zu erwarten sind (Review) (17). Die Infusion von Phosphodiesterasehemmern nach kardiopulmonalem Bypass führt zu einer signifikanten Erhöhung von Herzindex, Herzfrequenz und Schlagvolumen sowie zu einem signifikanten Abfall von rechtsatrialem Druck, von PCWP, mittlerem pulmonalarteriellem Druck, pulmonalvaskulärem Widerstand, mittlerem arteriellem Druck und systemvaskulärem Widerstand (randomisierte Studien) (7, 9, 16, 22, 25, 28, 30). Nach kardiologischer Eingriffen scheinen Enoximon und Milrinon die gastrointestinale Perfusion zu verbessern (randomisierte Studien) (25, 28). In Kombination mit Adrenalin können Phosphodiesterasehemmer die rechtsventrikuläre Funktion verbessern (randomisierte Studie) (33). Eine weitere wichtige Eigenschaft der Phosphodiesterasehemmer während koronarer Bypassoperationen ist die in vitro nachgewiesene Dilatation der Arteria mammaria interna (36).

Als wichtige Nebenwirkung der Therapie mit Phosphodiesterasehemmern gilt die Thrombozytopenie, die insbesondere nach Gabe von Amrinon auftritt. Die Infusion von Milrinon und Enoximon während kardiologischer Eingriffe hat keine signifikante Thrombozytopenie zur Folge (randomisierte Studien) (3, 21).

3.6 Vasodilatoren

3.6.1 Nitroglycerin

Dosierung: 0,5-2 µg/kg/min.

Klinischer Einsatz: Nitroglycerin (NTG) wird nach kardiologischer Eingriffen zur Prophylaxe und Therapie einer Myokardischämie eingesetzt. Zusätzlich wird es begleitend bei erhöhtem pulmonalarteriellem Druck und Rechtsherzinsuffizienz infundiert. Wichtige Nebenwirkungen sind Herzfrequenzsteigerung und Blutdruckabfall. Problematisch kann die NTG-Zufuhr bei bereits vorbestehend eingeschränktem Gasaustausch sein. Durch die Hemmung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (randomisierte Studie) (29), ist mit einer Erhöhung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts (Qs/Qt) und einer Verschlechterung der Oxygenation sowie Erhöhung der alveolararteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (PAaO₂) zu rechnen.

3.6.2 Natriumnitroprussid

Dosierung: Natriumnitroprussid (NNP) wird als kontinuierliche Infusion von etwa 0,5-2 µg/kg/min appliziert.

Klinischer Einsatz: NNP wird bei akuter Herzinsuffizienz mit einem erhöhten peripheren Widerstand infundiert. Dabei ist die Verbesserung der Pumpfunktion mit NNP ausschließlich auf eine mechanische Entlastung des Herzens zurückzuführen. Die systolische und die diastolische Entlastung des Herzens gehen mit einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einher. Das Ausmaß der HZV-Änderung hängt davon ab, wie stark der Füllungsdruck gesenkt wird. Die Auswurfleistung des insuffizienten Herzens läßt sich deshalb am besten damit steigern, daß parallel zur Verminderung der Nachlast die Vorlast des linken Ventrikels durch Volumenzufuhr im oberen Normbereich gehalten wird. Problematisch kann die NNP-Gabe, wie bei NTG auch, bei eingeschränktem Gasaustausch sein (randomisierte Studie) (29). Zur sicheren Vermeidung einer Zyanidintoxikation ist bei jeder Natriumnitroprussid-Infusion gleichzeitig eine Natriumthiosulfatlösung zu applizieren. Bei längerdauernder Infusion und besonders bei Niereninsuffizienz sollten die Thiozyanatspiegel kontrolliert werden (maximaler Thiozyanatspiegel: 10 mg/100 ml).

3.6.3 Prostaglandine

Dosierung: Prostaglandin E₁ (Minprog®) und Prostacyclin (Flolan®) werden intravenös in einer Dosierung von 5-50 ng/kg/min, inhalativ in einer Dosierung von 10-100 ng/kg/min verabreicht.

Klinischer Einsatz: Diese Prostaglandine verursachen eine pulmonale Vasodilatation mit konsekutiver Senkung pulmonaler Drücke und des pulmonalvaskulären Widerstandes. Sie werden bei Rechtsherzversagen und pulmonaler Hypertension teilweise in Kombination mit linksatrial appliziertem Noradrenalin eingesetzt, um einem systemischen Blutdruckabfall entgegenzuwirken (nicht randomisierte Studie, jedoch erste Studie überhaupt, die den Effekt linksatrial gegebener Vasokonstriktoren untersucht) (10). Inhalativ werden Prostaglandinderivate zur Therapie einer pulmonalen Hypertension und zur Behandlung von Ventilations-Perfusionsstörungen verabreicht. Bei topischer Applikation treten die unerwünschten Wirkungen (ausgeprägte systemische Vasodilatation mit konsekutivem Blutdruckabfall), wie sie bei systemischer Applikation beobachtet werden können, abschwächt auf (Review) (19).

3.6.4 Stickstoffmonoxid

Dosierung: Stickstoffmonoxid (NO) wird inhalativ in einer Dosis von 5-40 ppm verabreicht.

Klinischer Einsatz: In der Therapie des Rechtsherzversagens und der pulmonaler Hypertonie nach herzchirurgischen Eingriffen bewirkt inhaliertes NO eine selektive pulmonale Vasodilatation ohne systemvaskuläre Nebenwirkungen. Die pulmonale Vasodilatation geschieht ohne Beeinträchtigung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion, so daß es

weder zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Shuntes noch zu einer Reduktion der arteriellen Oxygenierung kommt. Zur Zeit wird NO genauso wie die inhalierten Prostaglandine zur Therapie der pulmonaler Hypertonie und des Rechtsherzversagens, eingesetzt (randomisierte Studien) (1, 35). Die Wirkung von NO kann jedoch variieren (nicht randomisierte Studie) (15).

3.7 Prädiktoren für den Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen

Welche Faktoren den Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei Patienten, die sich einem koronar- oder klappenchirurgischen Eingriff unterziehen, nahelegen, wurde in zwei Studien untersucht (7, 34). Falls nicht anders vermerkt, waren die angegebenen Faktoren signifikante Prädiktoren für den Einsatz vasoaktiver Pharmaka.

3.7.1 Koronarchirurgie (34)

- Ejektionsfraktion < 0,55
- Alter > 60 Jahre
- Herzvergrößerung
- Weibliches Geschlecht
- Erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck
- Lange Aortenklemmzeit
- Längere Dauer der extrakorporalen Zirkulation.

3.7.2 Klappenchirurgie (7)

- Alter > 60 Jahre
- Anamnestiche Stauungsherzinsuffizienz
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- Gleichzeitige operative Versorgung einer koronaren Herzerkrankung
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation, jedoch nicht der Aortenklemmzeit
- Wiederholungseingriff
- Vorliebe des Anästhesisten.

3.8 Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine

Vor der Entwöhnung des Patienten von der Herz-Lungen-Maschine (HLM) müssen folgende Grundvoraussetzungen gewährleistet sein:

- Adäquate Körpertemperatur
- Oxygenierung
- Ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt
- Adäquate(r) Herzrhythmus und -frequenz (Pacer-Elektroden)
- Ausreichende Reperfusionzeit einhalten (mindestens 1/3 der Ischämiezeit)
- Optimaler Preload beider Ventrikel (akute Dilatation der Ventrikel unbedingt vermeiden!)
- Ausschluß neuer regionaler Wandbewegungsstörungen (EKG, TEE).

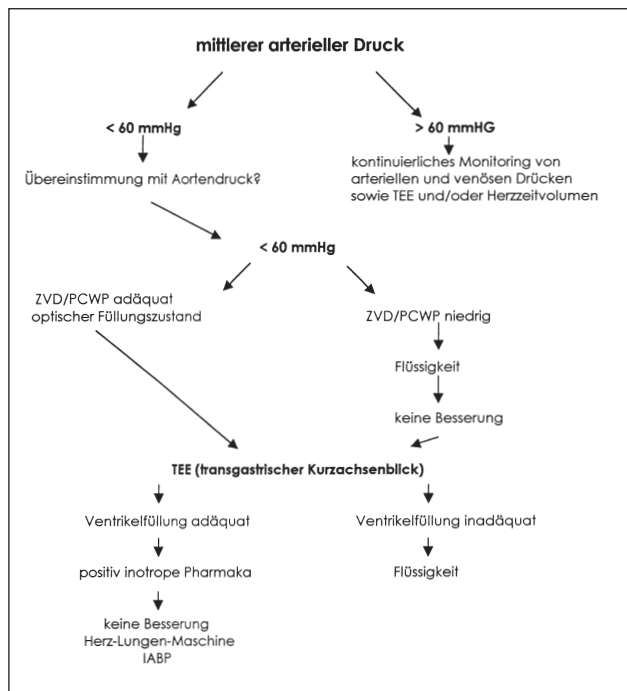


Abbildung 1: Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine.

Differenziertes Weaning von der Herz-Lungen-Maschine erfordert den intraoperativen Einsatz der transösophagealen Echokardiographie und/oder eines pulmonalarteriellen Katheters!

Mißlingt die Entwöhnung von der HLM, stehen drei Optionen zur Auswahl:

- Reperfusion an der Herz-Lungen-Maschine
- Erneuter Weaningversuch und differenzierte Therapie mit hämodynamisch aktiven Substanzen
- Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe.

3.8.1 Hämodynamisch aktive Substanzen zur Entwöhnung von und nach der HLM

Welche hämodynamisch aktiven Substanzen sollten in der Kardioanästhesie zur Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine und postoperativ auf der Intensivstation eingesetzt werden?

Bypasschirurgie

Präoperativ gute Ventrikelfunktion, jedoch nicht ohne positiv inotrope Pharmaka von der Herz-Lungen-Maschine zu entwöhnen:

- Dobutamin (4-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) oder Adrenalin (0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) plus Nitroglycerin (0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
- Erneute Reperfusion, neue Wandbewegungsstörungen, Ischämie, Stunning, Hibernation
- ggf. Bypassrevision
- Frühzeitig den Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe erwägen
- Adrenalinosis erhöhen oder zusätzliche Gabe von Phosphodiesterasehemmern in Kombination mit Noradrenalin (insbesondere bei Rechtsherzinsuffizienz).

Präoperativ eingeschränkte Ventrikelfunktion (EF < 0,4):

- Frühzeitiger, evtl. bereits präoperativer Einsatz der IABP (z.B. bei EF < 0,3)
- Intraoperativ, während der HLM, Gabe von Phosphodiesterasehemmern
- Bei der Entwöhnung von der HLM - falls erforderlich - Phosphodiesterasehemmer in Kombination mit Noradrenalin (0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und/oder Adrenalin.

Klappenchirurgie

- Aortenklappenstenose
Häufig muskelkräftiger, gut kontraktiver Ventrikel, der keine positiv inotrope Stimulation benötigt. Wenn positiv inotrope Stimulation notwendig sein sollte, sind Dobutamin oder Phosphodiesterasehemmer zusätzlich zur Volumengabe Medikamente der ersten Wahl (diastolische Compliancestörung!).
- Aortenklappeninsuffizienz
Häufig großer Ventrikel mit exzentrischer Hypertrophie. Zusätzlich zur Volumengabe ist Adrenalin (0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) das Medikament der ersten Wahl zur Tonisierung des linken Ventrikels.
- Pericarditis constrictiva
Tonisierung des linken Ventrikels mit Adrenalin (0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).
- Mitralklappenstenose
Nach operativer Revision der Mitralklappenstenose werden die Patienten mit einem Phosphodiesterasehemmer eventuell in Kombination mit Adrenalin (0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und vorsichtiger Volumengabe entwöhnt. Der linke Ventrikel neigt zur Linksherzdekompensation, da er kaum an Volumen gewöhnt ist. Bei häufig zusätzlich bestehender pulmonaler Hypertension siehe 3.9.
- Mitralklappeninsuffizienz
Häufig schlechte Ventrikelfunktion und gleichzeitig bestehende koronare Herzerkrankung. Positiv inotrope Substanzen der ersten Wahl sind Dobutamin (4-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Adrenalin (0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) in Kombination mit Nitroglycerin (0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

3.9 Therapie der pulmonalen Hypertonie in der Kardiochirurgie

Primärmaßnahmen:

- moderate Hyperventilation (pCO₂: 30-33 mmHg)
 - paO₂ > 100 mmHg, FiO₂ > 0,5, PEEP: 5 cm H₂O
 - intensive Bronchialtoilette
 - Rekrutierung nicht ventilierter Lungenareale durch intermittierendes Blähen (cave akute Rechtsherzbelastung)
 - Ausgleich einer bestehenden Azidose
- plus
- NTG (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), Dobutamin (3-12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) oder
 - Dopexamin (0,65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Wenn Primärmaßnahmen nicht erfolgreich:

- Milrinon: (Bolus 30µg/kg über 10 Minuten), kontinuierlich 0,375-0,75 µg/kg/min
 - falls zusätzliche Inotropie erwünscht (z.B. RV)
 - ggf. Kombination aus PGE₁ i.v. und Milrinon oder PGE₁ inhal. und Milrinon
- Stickstoffmonoxid (NO) 5-40 ppm oder PGE₁: 10-50 ng/kg/min inhalativ
 - falls wesentliche Oxygenierungsstörungen
 - falls wesentliche Blutdruckprobleme bei i.v. Gabe von PGE₁
- PGE₁: 10-50 ng/kg/min über ZVK
 - falls keine wesentliche Oxygenierungsstörungen: dem PGI₂ vorzuziehen, da günstigeres PVR/SVR-Verhältnis.

Gleichzeitig: Stabilisierung der Hämodynamik

- differenzierte Katecholamintherapie, u. U. mit syst. Vasopressoren (RV-Perfusionsdruck)
- Katecholamine ggf. über LAP-Katheter (vorteilhafteres PVR/SVR-Wirkungsgleichgewicht)

Cave: Hypervolämie des rechten Ventrikels.

Anmerkung: Die Infusion der Vasokonstriktoren über einen linksatrialen Katheter wird zwar empfohlen, die Wirksamkeit ist allerdings umstritten!

3.10 Therapie der Rechtsherzinsuffizienz in der Kardiochirurgie

Diagnosestellung:

- transösophageale Echokardiographie
- ZVD, pulmonalarterieller Katheter
- Preload optimieren
- LAD.

Primärmaßnahmen:

- moderate Hyperventilation (pCO₂: 30-33 mmHg)
- paO₂ > 100 mmHg, FiO₂ erhöhen (>0,5)
- intensive Bronchialtoilette
- Rekrutierung nicht ventilierter Lungenareale durch intermittierendes Blähen (cave akute Rechtsherzbelastung)
- Ausgleich einer bestehenden Azidose.

Pharmakotherapie:

- Dobutamin (3-12 µg/kg/min) oder Adrenalin (0,05-0,1 µg/kg/min) plus NTG (1 µg/kg/min)
- oder
- Phosphodiesterasehemmer (z. B. Milrinon 0,375-0,75 µg/kg/min plus NA 0,01-0,1 µg/kg/min über LA-Katheter)
- oder
- Dopexamin (0,65 µg/kg/min)
- oder
- PGE₁ 10-50 ng/kg/min über ZVK plus NA 0,01-0,1 µg/kg/min über LA-Katheter

Pharmakotherapie per Inhalationem

- Stickstoffmonoxid 5-40 ppm
- PGE₁ 10-50 ng/kg/min.

Gegebenenfalls ist eine Kombination der Substanzen notwendig (z.B. intravenöse plus inhalativ verabreichte Substanzen).

Der Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe kann ebenfalls zur Optimierung der Rechtsherzfunktion durch Verbesserung der Perfusion der rechten Koronararterie beitragen. Die Implantation der Ballonpumpe in die Pulmonalarterie bleibt Extremfällen vorbehalten (technisch aufwendig!).

Literatur

1. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al.: Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 340-345
2. Berendes E, Möllhoff T, Van Aken H, Schmidt C, Erren M, Deng MC, et al.: Effects of dopexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1997; 84: 950-957
3. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Herold C, Dapper E, Hempelmann G: Phosphodiesterase-inhibitors enoximone and piroximone in cardiac surgery: influence on platelet count and function. *Intensive Care Med* 1992; 18: 449-454
4. Booker PD, Evans C, Franks R: Comparison of the haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in young children undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74: 419-423
5. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-1151
6. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, Follansbee WP, Capozzi J, Armitage JM, et al.: Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1261-1269
7. Butterworth JFt, Legault C, Royster RL, Hammon JW, Jr: Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 461-467
8. Butterworth JFt, Prielipp RC, Royster RL, Spray BJ, Kon ND, Wallenhaupt SL, et al.: Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aorto-coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 535-541
9. Butterworth JFt, Royster RL, Prielipp RC, Lawless ST, Wallenhaupt SL: Amrinone in cardiac surgical patients with left-ventricular dysfunction. A prospective, randomized placebo-controlled trial. *Chest* 1993; 104: 1660-1667
10. D'Ambra MN, LaRaia PJ, Philbin DM, Watkins WD, Hilgenberg AD, Buckley MJ: Prostaglandin E1. A new therapy for refractory right heart failure and pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 567-572
11. Dorge H, Schulz R, Heusch G: Pathophysiology of hibernation, stunning and ischemic preconditioning. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46 Suppl 2: 255-62
12. Doyle AR, Dhir AK, Moors AH, Latimer RD: Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 3-11
13. Fowler MB, Alderman EL, Oesterle SN, Derby G, Daughters GT, Stinson EB, et al.: Dobutamine and dopamine after cardiac surgery: greater augmentation of myocardial blood flow with dobutamine. *Circulation* 1984; 70: I103-11
14. Fullerton DA, St. Cyr JA, Albert JD, Grover FL: Hemodynamic advantage of left atrial epinephrine administration after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1263-1266

15. Fullerton DA, Jagers J, Wollmering MM, Piedalue F, Grover FL, McIntyre RC, Jr: Variable response to inhaled nitric oxide after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1251-1256
16. Hachenberg T, Möllhoff T, Holst D, Hammel D, Brüssel T: Cardiopulmonary effects of enoximone or dobutamine and nitroglycerin on mitral valve regurgitation and pulmonary venous hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 453-457
17. Hardy JF, Belisle S: Inotropic support of the heart that fails to successfully wean from cardiopulmonary bypass: the Montreal Heart Institute experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 33-39
18. Hardy JF, Searle N, Roy M, Perrault J: Amrinone, in combination with norepinephrine, is an effective first-line drug for difficult separation from cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993; 40: 495-501
19. Hines R: Right ventricular function and failure: a review. *Yale J Biol Med* 1991; 64: 295-307
20. Honkonen EL, Kaukinen L, Kaukinen S, Pehkonen EJ, Laippala P: Dopexamine unloads the impaired right ventricle better than iloprost, a prostacyclin analog, after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 647-653
21. Kikura M, Lee MK, Safon RA, Bailey JM, Levy JH: The effects of milrinone on platelets in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 44-48
22. Kikura M, Levy JH, Michelsen LG, Shanewise JS, Bailey JM, Sadel SM, et al.: The effect of milrinone on hemodynamics and left ventricular function after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1997; 85: 16-22
23. Lema G, Urzua J, Jalil R, Canessa R, Moran S, Sacco C, et al.: Renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass with preoperative abnormal renal function [see comments]. *Anesth Analg* 1998; 86: 3-8
24. Liem TH, Booij LH, Hasenbos MA, Gielen MJ: Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part I: Hemodynamic results. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 148-155
25. Loick HM, Möllhoff T, Berendes E, Hammel D, Van Aken H: Influence of enoximone on systemic and splanchnic oxygen utilization and endotoxin release following cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 1997; 23: 267-275
26. MacGregor DA, Butterworth JFt, Zaloga CP, Prielipp RC, James R, Royster RL: Hemodynamic and renal effects of dopexamine and dobutamine in patients with reduced cardiac output following coronary artery bypass grafting. *Chest* 1994; 106: 835-841
27. Mackay JH, Feerick AE, Woodson LC, Lin CY, Deyo DJ, Uchida T, et al.: Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: comparison of dopamine and perfusion pressure. *Crit Care Med* 1995; 23: 1090-1098
28. Möllhoff T, Loick HM, Van Aken H, Schmidt C, Rolf N, Tjan TDT, et al.: Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 1999; 90: 72-80
29. Möllhoff T, Van Aken H, Mulier JP, Muller E, Lauwers P: Effects of urapidil, ketanserin and sodium nitroprusside on venous admixture and arterial oxygenation following coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1990; 64: 493-497
30. Rathmell JP, Prielipp RC, Butterworth JF, Williams E, Villamaria F, Testa L, et al.: A multicenter, randomized, blind comparison of amrinone with milrinone after elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 683-690
31. Rolf N, Van de Velde M, Wouters PF, Möllhoff T, Weber TP, Van Aken HK: Thoracic epidural anesthesia improves functional recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Anesth Analg* 1996; 83: 935-940
32. Rosseel PM, Santman FW, Bouter H, Dott CS.: Postcardiac surgery low cardiac output syndrome: dopexamine or dopamine? *Intensive Care Med* 1997; 23: 962-968
33. Royster RL, Butterworth JFt, Prielipp RC, Zaloga GP, Lawless SG, Spray BJ, et al.: Combined inotropic effects of amrinone and epinephrine after cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1993; 77: 662-672
34. Royster RL, Butterworth JFt, Prough DS, Johnston WE, Thomas JL, Hogan PE, et al.: Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1991; 72: 729-736
35. Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, Balea M, Rouine Rapp K, Brook M, et al.: The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. *Anesth Analg* 1998; 87: 46-51
36. Salmenpera M, Levy JH: The in vitro effects of phosphodiesterase inhibitors on the human internal mammary artery. *Anesth Analg* 1996; 82: 954-957
37. Schwinn DA, Leone BJ, Spahn DR, Chesnut LC, Page SO, McRae RL, et al.: Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors during cardiopulmonary bypass. Evidence for early uncoupling and late downregulation. *Circulation* 1991; 84: 2559-2567
38. Stephan H, Sonntag H, Henning H, Yoshimine K: Cardiovascular and renal haemodynamic effects of dopexamine: comparison with dopamine. *Br J Anaesth* 1990; 65: 380-387
39. Tubau JF, Rahimtoola SH: Hibernating myocardium: a historical perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 267-271
40. Van den Berghe G, de Zegher F, Vlasselaers D, Schetz M, Verwaest C, Ferdinande P, et al.: Thyrotropin-releasing hormone in critical illness: from a dopamine-dependent test to a strategy for increasing low serum triiodothyronine, prolactin, and growth hormone concentrations. *Crit Care Med* 1996; 24: 590-595.

Key-words:
Heart surgery;
Weaning;
Vasoconstrictor agents;
Vasodilator agents.

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. T. Möllhoff
 Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 D-48149 Münster.