

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. Karl Werdan)

**Hämodynamische Effekte von Phosphodiesterase-III-Inhibitoren am Beispiel von
Enoximon bei Patienten nach operativer Revaskularisation
und Low-Cardiac-Output-Syndrom**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Naim Benhassen
geboren am: 22.01.1984 in Gafsa, Tunesien
Betreuer: Professor Dr. med. Michael Buerke
Gutachter: 1. Professor Dr. Michael Buerke
2. Professor Dr. Andreas Simm
3. Professor Dr. Michael Hilker (Regensburg)
Eröffnungsdatum: 03.09.2013
Datum der Verteidigung: 23.10.2014

Referat

Hintergrund: Nach herzchirurgischen Operationen kann es bei einer eingeschränkten kardiovaskulären Funktion oder bei einer langen OP-Zeit durch Ischämie Reperfusion zu einem Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) kommen. Phosphodiesterase-III-Inhibitoren werden als Inodilatoren zur Therapie bei Patienten nach einer operativen Revaskularisation und bei einem LCOS zur Kreislaufstabilisierung eingesetzt. Trotz zahlreicher Studien wird ihr Nutzen noch kontrovers diskutiert.

Zielsetzung: Es sollte untersucht werden ob Phosphodiesterase-III-Inhibitoren die hämodynamischen Parameter bei Patienten nach einer operativen Revaskularisation und bei einem Low-Cardiac-Output-Syndrom sowohl geschlechts- als auch altersunabhängig verbessern.

Methoden: Enoximon wurde in dieser Arbeit als Vertreter der Phosphodiesterase-III-Inhibitoren untersucht. Dazu wurden 200 Patienten, die zwischen September 2005 und Juli 2009 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg am Herzen operiert und behandelt wurden, retrospektiv in einer Datenbank im Rahmen eines Revaskularisationsregisters erfasst. Anschließend wurden die Daten ausgewertet.

Ergebnisse: Enoximon führte zu einer Steigerung diverser hämodynamischer Parameter bei Patienten nach einer operativen Revaskularisation und einem Low-Cardiac-Output-Syndrom. Während eine Reihe anderer Parameter dadurch nicht beeinflusst wurden. Die Verbesserungen der hämodynamischen Parameter waren alters- und geschlechtsunabhängig. Es wirkte überwiegend in der linken Herzhälfte. Außerdem zeigte das Enoximon keine verbessernde Wirkung auf die Nierenfunktion.

Schlussfolgerung: Enoximon führte zu einer hämodynamischen Stabilisierung. Der Einsatz von Enoximon war sicher. Studien, die diese Ergebnisse prospektiv untersuchen, stehen noch aus.

1. EINLEITUNG	1
1.1 HERZINSUFFIZIENZ	1
1.2 KHK	3
1.3 PTCA	4
1.4 KORONARE BYPASS-OP	4
1.5 KOMPLIKATIONEN DER KORONAREN BYPASS-OP	5
1.6 LOW-CARDIAC-OUTPUT-SYNDROM	5
1.7 HERZ-LUNGEN-MASCHINE	6
1.8 MONITORING	7
1.9 MEDIZINISCHE THERAPIE DES LCOS	8
1.10 ECMO	9
1.11 PHOSPHODIESTERASE ENZYME	10
1.11.1 <i>Phosphodiesterase-III-Inhibitoren</i>	12
1.11.2 <i>Enoximon</i>	13
2. ZIELSTELLUNG	15
3. MATERIAL UND METHODEN	16
3.1 ERHEBUNG DER PATIENTENDATEN	16
3.2 EINSCHLUSSKRITERIEN	16
3.3 AUSSCHLUSSKRITERIEN	17
3.4 DATENBANK	17
3.5 DEFINITIONEN VERSCHIEDENER PARAMETER	17
3.6 STATISTIK	24
4. ERGEBNISSE	25
4.1 ERGEBNISSE FÜR DIE GESAMTGRUPPE	25
4.1.1 <i>Enoximon und Katecholamine</i>	26
4.1.2 <i>Effekte von Enoximon auf den systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS</i>	27
4.1.3 <i>Effekte von Enoximon auf HZV, CI, CPI, Wedge-Druck und LVSAI bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS</i>	28
4.1.4 <i>Effekte von Enoximon auf SVR, PVR und SVI, ZVD und MPAP bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS</i>	30
4.1.5 <i>Effekte von Enoximon auf RvCPI, RVSAI, Crea-CI. und Bilirubin bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS</i>	32
4.1.6 <i>Sicherheitsaspekte der PDE-Hemmer-Gabe bei Patienten mit LCOS</i>	34
4.1.7 <i>Effekte von Enoximon auf verschiedene Labor- und Beatmungsparameter bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS</i>	35
4.2 ERGEBNISSE DER UNTERGRUPPENEINTEILUNG NACH GESCHLECHT	38

4.2.1 Effekte von Enoximon auf Cardiac Index und SVR bei weiblichen und männlichen herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	38
4.2.2 Effekte von Enoximon auf ZVD und Crea-Cl. bei weiblichen und männlichen herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	40
4.3 ERGEBNISSE DER UNTERGRUPPENEINTEILUNG NACH ALTER	42
4.3.1 Effekte von Enoximon auf den Blutdruck und Cardiac Index bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS unter und über 70-Jähriger	42
4.3.2 Effekte von Enoximon auf CPI, RvCPI und Crea-Cl. bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS unter und über 70-Jähriger	43
4.4 ERGEBNISSE DER UNTERGRUPPENEINTEILUNG NACH ÜBERLEBEN	46
4.4.1 Effekte von Enoximon auf Leukozytenzahl, Lactat und Crea-Cl. bei überlebenden und verstorbenen herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	46
4.4.2 Entwicklung des SOFA- und APACHE-II-Scores bei überlebenden und verstorbenen herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS bei einer Enoximon-Therapie	48
5. DISKUSSION	50
5.1 Blutdruckverhalten bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	50
5.2 Anstieg des HZV bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	52
5.3 Verhalten des peripheren Widerstands (SVR) bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	53
5.4 Vergleich der Effekte von Enoximon auf den rechten und linken Ventrikel bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	54
5.5 Nierenfunktion unter Enoximon bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	55
5.6 Einfluss von Enoximon auf Blutungen bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	56
5.7 Effekte von Enoximon auf die Inflammation bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	57
5.8 Subgruppenanalyse bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS	58
5.9 Bedeutung des LCOS heutzutage und aktuelle Leitlinienempfehlungen	61
5.10 Methodenkritik	65
5.11 Ausblick	65
6. ZUSAMMENFASSUNG	66
7. LITERATURVERZEICHNIS	67
8. THESEN	74
Anhang	
Tabellarischer Lebenslauf	
Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche	
Danksagung	

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

1-G-KHK	1-Gefäß-KHK		Release Metoprolol Succinate in Subjects with advanced Chronic Heart Failure
Abb.	Abbildung		
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass		
ADP	Adenosinmonophosphat	ESSENTIAL	Studies of Oral Enoximon Therapy in advanced Heart Failure
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation		
Art.	Arteria	FFP	Fresh Frozen Plasma
ATP	Adenosintriphosphat	FiO ₂	Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft
AUG	Adenin-Uracil-Guanin-Startcodon	g	Gramm
BMI	Body-Mass-Index	GCS	Glasgow Coma Scale
BNP	Brain Natriuretic Peptide	GFR	glomerulären Filtrationsrate
bzw.	beziehungsweise	Ggf.	gegebenenfalls
ca.	circa	h	Stunde/n
Ca	Kalzium	HF	Herzfrequenz
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat	HLP	Hyperlipoproteinämie
cGMP	Cyclisches Guanosin-Monophosphat	HM	Hearte-mate-2
CI	Cardiac Index (Herzindex)	HZV	Herzzeitvolumen
CPI	Cardiac Power Index	IABP	Intra-Arterielle-Ballon-Pumpe
Cr.	Kreatinin	ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision
Crea-Cl.	Kreatinin-Clearance	i. v.	intravenös
CRP	C-reaktives Protein	J	Jahr/e
DCMP	Dilatative Kardiomyopathie	kDA	Kilodalton
d. h.	das heißt	kg	Kilogramm
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung	KG	Körpergewicht
EDV	Elektronische Datenverarbeitung	KHK	Koronare Herzkrankheit
EF	Ejektionsfraktion	KÖ	Körperoberfläche
EK	Erythrozytenkonzentrat	kPa	Kilopascal
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm	l	Liter
EMOTE	Oral Enoximon in Intravenous Inotrope-Dependent Subjects	LCOS	Low-Cardiac-Output-Syndrom
EMPOWER	Enoximon plus Extended	LV	linksventrikulär
		LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVSAI	Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex	SEM	Standard Error of the Mean
m	Mill, 10^{-3}	sig.	signifikant
MABP	mittlerer arterieller Blutdruck	SOFA	The Sequential Organ Failure Assessment Score
MPAP	Mittlerer Pulmonalarterien- druck	STEMI	ST-Streckenhebungs- Infarkt
min	Minute	SV	Schlagvolumen
mmHG	Millimeter Wassersäule	SVI	Schlagvolumen-Index
mMol/l	Millimol pro Liter	SVR	Systemic Vascular Resistance
mRNA	<i>messenger RNA</i>	Tab.	Tabelle
μ	Mikro, 10^{-6}	TK	Thrombozytenkonzentrat
NSTEMI	Non-ST- Streckenhebungsinfarkt	TNF	Tumornekrosefaktor
NYHA	New York Heart Associa- tion	u. a.	unter anderem
OP	Operation	Überleb.	überlebende Patienten
p	statistischer Parameter	UKH	Universitätsklinikum Halle
PaCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartial- druck	V.	Vena
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck	WHO	World Health Organisation
PCWP	Capillary Wedge Pressure	ZVD	zentraler Venendruck
PDE	Phosphodiesterase	z. B.	zum Beispiel
PEEP	positiver endexpirato- rischer Druck	Z.n.	Zustand nach
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output	zw.	zwischen
Post NI	postoperative Niereninsuf- fizienz	♀	weiblich
Prä NI	präoperative Niereninsuffi- zienz	-	keine Daten
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie	♂	männlich
PVR	Pulmonary Vascular Re- sistance	>	größer als
RR	Blutdruck n. Riva-Rocci	≥	größer als oder gleich
RvCPI	Rechtsventrikulärer Cardi- ac-Power-Index	<	kleiner als
RVSAI	Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex	[x]	Konzentration der Substanz
s	Sekunde	Δ	Differenz
		↑	Anstieg
		↓	Rückgang
		→	unverändert
		&	und

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist eine der am häufigsten gestellten internistischen Leitdiagnosen. In der Regel wird sie allerdings als Synonym für eine eingeschränkte Leistungsbereitschaft des Herzens bei Vorliegen einer kardialen Anomalie gestellt. Die tatsächliche Definition der Herzinsuffizienz muss sowohl der Pathogenese als auch der Symptomatik Rechnung tragen. Im Laufe der letzten 80 Jahre hat sich die Definition der Herzinsuffizienz gewandelt. 1933 wurde die Herzinsuffizienz als die Unfähigkeit des Herzens sich adäquat zu entleeren definiert. In den 50er Jahren wurde sie als Zustand definiert, bei dem das Herz nicht in der Lage ist, eine adäquate bedarfsgerechte Perfusion trotz normaler Füllungsdrücke herzustellen. 1980 hieß es, Herzinsuffizienz ist ein pathophysiologischer Zustand, bei dem die Myokardfunktion abnormal und nicht in der Lage ist, die peripheren Bedürfnisse metabolisierender Gewebe sicherzustellen. 1987 wurde die Herzinsuffizienz als ein Syndrom definiert, bei dem das Herz chronisch unfähig ist, einen adäquat hohen Blutdruck ohne äußere Unterstützungsmaßnahmen herzustellen. Bereits ein Jahr später wich man von dieser Definition wieder ab. Herzinsuffizienz war nun ein Syndrom der kardialen Dysfunktion, das mit einer reduzierten Belastbarkeit, einer hohen Arrhythmierate und einer verkürzten Lebensdauer assoziiert wurde. 1995 wurde die Herzinsuffizienz als die Unfähigkeit des Herzens, Blut und demzufolge Sauerstoff in entsprechendem Maße zu den Organen zu transportieren (pathophysiologisch), definiert. Klinisch bedeutet dies, dass durch eine kardiale Erkrankung die Symptome Luftnot und schnelle Ermüdbarkeit verursacht werden (WHO 1995) (Bäumer und Böhm 2000). Heute versteht man unter Herzinsuffizienz ein kardialbedingtes, unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen absolut oder relativ vermindertes Herzminutenvolumen. Pathophysiologisch stellt die Herzinsuffizienz ein Syndrom aus kardial bedingter Minderperfusion lebenswichtiger Organe mit sekundärer neurohumoraler Aktivierung und Schädigung dieser Organe (z. B. Nieren) dar. Klinisch liegt sodann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie z. B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsminderung) und/oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen (Erdmann 2011).

Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz liegt bei der europäischen Gesamtbevölkerung bei 0,4–2 %. In den westlichen Ländern treten pro Jahr 1–4 / 1000 Neuerkrankungen auf. Häufigkeit und Inzidenz sind bei einem mittleren Lebensalter eines herzinsuffizienten Patienten von etwa 74 Jahren deutlich altersabhängig. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren leiden weniger als 1 % der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, während es zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits bei 2–5 % und bei über 80-Jährigen bei fast 10 % liegt. Männer sind dabei mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5:1 häufiger betroffen als gleichaltrige Frauen (Erdmann 2011).

Bei der Herzinsuffizienz wird zwischen einem „*low output failure*“ und einem „*high output failure*“ unterschieden. Liegt die Ursache der kardialen Insuffizienz in einer reduzierten Förderleistung, ist die Rede von einem „*low output failure*“. Ist jedoch die Förderleistung normal oder sogar erhöht, wie z. B. bei einer Sepsis, handelt es sich um ein „*high output failure*“ (Harrison 1991). Die Herzinsuffizienz wird außerdem in Links- und Rechtsherzinsuffizienz, je nach ursächlicher Herzhälfte, unterschieden. Die Linksherzinsuffizienz kann sich als „*forward failure*“ (*low output*) mit peripherer Minderperfusion äußern. klinisch kann sich dabei neben einer Leistungsminderung und Schwindel auch ein muskuläres Schwächegefühl zeigen. Sie kann sich aber auch als „*backward failure*“ mit Lungenstauung äußern. In diesem Fall präsentieren die Patienten Symptome einer Dyspnoe bis Orthopnoe, Asthma cardiale, Hämoptysen bis hin zum Lungenödem. Bei Rechtsherzinsuffizienz findet man hingegen mehr die Symptome Halsvenenstauung, Knochen- und Beinödeme sowie Aszites, bis hin zur Hepatomegalie. Beide Formen verursachen eine Kardiomegalie mit Tachykardie und Nykturie.

Die Herzinsuffizienz kann sowohl akut als auch chronisch in Erscheinung treten. Eine akute Herzinsuffizienz wird als eine rasche klinische Verschlechterung, die auf eine akute kardiale Dysfunktion zurückzuführen ist, definiert. Eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz wird entsprechend des Blutdrucks in eine normotensive, hypertensive und hypotensive akute dekompensierte Herzinsuffizienz eingeordnet (Michaels und Kochanek 2010). Handelt es sich hingegen um ein dauerhaft kardial bedingt vermindertes Herzminutenvolumen, liegt eine chronische Herzinsuffizienz vor (Erdmann 2011). Der Grad der Herzinsuffizienz kann durch verschiedene Klassifikationen wiedergegeben werden. U. a. stehen hierbei die AHA-Klassifikation der *American Heart Association* und die NYHA-Klassifikation der *New York Heart Association* zur Verfügung (Michaels und Kochanek 2010). Ätiologisch können auf zellphysiologischer Ebene mehrere Faktoren eine Rolle spielen. Erstens können zellmembranständige Rezeptoren durch Hormone oder Pharmaka beeinflusst werden. Zweitens ist die passive Permeabilität der Zellmembran für Ionen, z. B. durch Kalziumantagonisten, modulierbar und der aktive Ionentransport kann beeinflusst werden. Treten Funktionsänderungen des sarkoplasmatischen Retikulums, Störungen der oxidativen Phosphorylierung und/oder Veränderungen in den regulatorischen und kontraktilen Proteinen auf, kann das zur Auslösung der Herzinsuffizienz beitragen. Weiterhin können die Verminderung der kalziumabhängigen ATPase-Aktivität und die Schädigung der Lysosomen mit Freisetzung lysosomaler Enzyme eine Rolle spielen. Auch Änderungen der Proteinsynthese und Störungen des mitochondrialen ATP-/ADP-Transports können der Herzinsuffizienz auf der Zellebene zugrunde liegen (Erdmann 2011). Die chronische Drucküberlastung des linken Ventrikels ist ein entscheidender ätiologischer Faktor bei der Entwicklung einer systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz. Als myokardialer Risikofaktor ist außerdem die Höhe der Herzfrequenz zu werten. Die KHK gilt neben der chronischen Druckbelastung als die

wichtigste Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, insbesondere nach einem erlittenen Myokardinfarkt. In einer epidemiologischen Studie aus Finnland zeigte sich, dass in 80 % der Fälle mit einer Herzinsuffizienz entweder eine Hypertonie oder eine KHK vorlag (Erdmann 2011).

1.2 KHK

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation einer Arteriosklerose an den Koronararterien, die zu Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lumeneinengung der herzversorgenden Gefäße führt. Sie geht mit einer Mangel durchblutung einher, die als Koronarinsuffizienz bezeichnet wird und sich in der Diskrepanz zwischen dem Bedarf und dem Angebot an Sauerstoff äußert (Mörl et al. 1998). Die Arteriosklerose selbst wurde 1958 von der WHO rein deskriptiv als variable Kombination von Veränderungen der Intima der Arterien, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen sowie Bindegewebe und Calciumablagerungen in Verbindung mit Veränderungen der Media definiert (Mörl et al. 1998). Die Prädilektionsstelle der Verengung liegt im Anfangsbereich der drei großen Herzkranzgefäße, ca. 2–5 cm von den Koronarostien der Aorta entfernt. Am häufigsten sind der Ramus interventricularis anterior und die Arteria coronaria dextra, seltener hingegen der Ramus circumflexus betroffen. Meist befällt die Sklerose mehrere Hauptäste gleichzeitig (Mörl et al. 1998).

Die Koronarreserve ist die Fähigkeit des Herzens, die Koronardurchblutung um das vier- bis sechsfache des Ruhewertes zu steigern. Die KHK schränkt diese Fähigkeit zunehmend ein, bis es zur akuten Koronarinsuffizienz kommt. Dies ist als ein Zustand unzureichender Myokarddurchblutung aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf definiert (Mörl et al. 1998). Durch die mangelhafte Durchblutung wird eine Ischämiekaskade ausgelöst. Klinisch äußert sich diese Kaskade in der Angina pectoris. Die Koronarsklerose schreitet mit einem schubweisen Wachstum ihrer Plaques langsam fort. Die Mortalität der KHK wird im Wesentlichen durch die akuten ischämischen Syndrome der instabilen Angina pectoris, des Myokardinfarkts und des plötzlichen Herztods bestimmt.

Ein Myokardinfarkt mit akutem Koronararterienverschluss ist bei 90 % aller Fälle die Folge der Deckplattenruptur einer arteriosklerotischen Plaque (Mörl et al. 1998).

Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK sind Rauchen, Bluthochdruck, genetische Disposition, veränderter Lipidspiegel im Blut, Diabetes mellitus, Adipositas und psychosoziale Belastungen (Beise et al. 2009).

Konservativ therapeutisch werden verschiedene Medikamentengruppen eingesetzt.

Nitrate führen durch die Verminderung des Gefäßwiderstands zu einer Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens und senken infolgedessen den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels. Es gibt kurz- und langwirksame Nitratpräparate. Kurzwirksame Nitrate werden zur symptomatischen Behandlung einer akuten Angina pectoris eingesetzt. Sie werden entweder sublingual

oder kutan appliziert, dabei tritt die Wirkung in wenigen Minuten ein. Beide Nitrate haben jedoch keinen Einfluss auf die Prognose der chronischen KHK (Bundesärztekammer (BÄK) 2006).

Beta-Blocker haben einen negativ chronotropen und negativ inotropen Effekt, was zu einer Senkung des Sauerstoffbedarfs der Herzmuskulatur und des arteriellen Blutdrucks führt. Das macht sie bei der stabilen Angina pectoris zu den Arzneimitteln der ersten Wahl.

Die Calciumantagonisten senken den in die Zelle gerichteten Calciumeinstrom und hemmen die elektromechanische Kopplung. Dies senkt sowohl die Kontraktilität als auch den Sauerstoffverbrauch im Myokard (Dietz 2003). Jedoch zeigen mehrere Studien, dass die Therapie mit Calciumantagonisten nach einem Herzinfarkt hinsichtlich der Mortalität keinen Nutzen, jedoch möglicherweise einen Schaden mit sich bringt (Teo et al. 1993). In einer systematischen Übersicht war eine Senkung der Sterblichkeit weder für Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp noch für die Herzfrequenz begrenzende Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) nachweisbar (Teo et al. 1993). Eine Tendenz zur Mortalitätssteigerung bestand in mehreren Studien nach Gabe eines Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp, insbesondere Nifedipin (Gibson und Boden 1996). Wenn die medikamentöse Therapie keine oder eine nur unzureichende Kontrolle der Angina-pectoris-Symptomatik ermöglicht bzw. ausgedehnte Myokardareale bei einer invasiven Bildgebung betroffen sind, so ist die Indikation zur Myokard-Revaskularisation gegeben. Die zwei Standardtherapien der Revaskularisation sind die perkutane Koronarintervention (PTCA) und die koronare Bypass-OP (ACVB) (Stierle und Maetzel 2008).

1.3 PTCA

Bei der Perkutanen Transluminalen Coronaren Angioplastie wird die Enge der Koronararterie unter einer Röntgenkontrolle mit einem Ballonkatheter, der meistens über die Art. femoralis in die Koronargefäße vorgeschoben wird, erweitert. Häufig wird gleichzeitig ein Koronarstent implantiert. Bei 20–40 % der Patienten, die sich dieser Behandlung unterziehen, tritt innerhalb von sechs Monaten nach der Dilatation eine Restenose auf, die eine erneute Intervention erforderlich macht. Koronar-stents sind feine, röhrenförmige Implantate aus Drahtgeflecht, die das verengte Gefäß von innen mechanisch stabilisieren (Zur Mühlen und Fischle 2010).

Für die PTCA konnte ein Prognosevorteil, insbesondere bei akutem Koronarsyndrom und Herzinfarkt, gegenüber der medikamentösen Therapie nachgewiesen werden. Bei einer stabilen KHK liegt hingegen kein Prognosevorteil der PTCA vor (Pinger 2011).

1.4 Koronare Bypass-OP

Indikationen für eine koronare Bypass-OP sind Hauptstammstenosen der linken Arterie, 3-Gefäß-Erkrankungen, medikamentös nicht beherrschbare Angina pectoris und Stenosen, die nicht durch eine PTCA aufgedehnt werden können. Als Bypass-Material zur Überbrückung der

Stenose dienen körpereigene Gefäße. Bei der häufigen ACVB-OP (Aorto-Koronarer-Venen-Bypass) wird die V. saphena magna zur Überbrückung eingesetzt. Alternativ kommt die Art. thoracica interna, die Art. radialis oder seltener die Art. epiploica in Betracht. Bei einer Bypass-OP arbeiten meistens zwei Operationsteams parallel. Zunächst entnimmt ein Team die V. saphena magna, während das andere Team die Art. thoracica interna präpariert und den Patienten zur Kreislaufstabilisierung an die Herz-Lungen-Maschine anschließt. Der Chirurg eröffnet die Koronararterie distal der Stenose. An diese Öffnung schließt er die am Bein entnommene Vene bzw. die Art. thoracica interna End-zu-Seit an. Danach wird die Bypass-Vene mit der Aorta anastomosiert (Zur Mühlen und Fischle 2010).

1.5 Komplikationen der Koronaren Bypass-OP

Die 5-Jahresüberlebensrate der Bypass-OP liegt zwischen 83 % und 92 %, die 10-Jahresüberlebensrate zwischen 47 % bis 63 %. Die Wiederverschlussrate nach einem Monat wird bei ca. 12 % und nach 10 Jahren bei 50 % angegeben. Die perioperative Mortalität beträgt zwischen 2,5 % und 3,9 % (Stierle und Maetzel 2008).

Die mit der koronaren Bypass-OP assoziierte Kardioplegie und Abklemmung der Aorta wird als Hauptursache für den Ischämie-Reperfusionsschaden betrachtet. An diesem Prozess sind eine Reihe von Mechanismen beteiligt. Er wird durch die Freisetzung von E-, L- und p-Selektin aus den Endothelzellen, Leukozyten und Thrombozyten in Gang gesetzt. Dies erlaubt eine niederfrequente Bindung zwischen den Leukozyten, Thrombozyten und den Endothelzellen. Neutrophile Granulozyten werden rekrutiert. Die Bindung zwischen p-Selektinen und Integrinen auf der Oberfläche der Thrombozyten führt zu einer Leukozyten-Thrombozyten-Mikroaggregation. Durch die freigesetzten Sauerstoffradikale und die Verstopfung der Blutgefäße durch die Mikroaggregation verursacht die Vasokonstriktion während der Revaskularisation ein „*No-Reflow-Phänomen*“. Apoptose und Freisetzung von TNF- α spielen ebenfalls eine Rolle bei der Gewebeschädigung, die unter dem Ischämie-Reperfusionsschaden zusammengefasst wird. Dieses Phänomen kann postoperativ auch zur systemischen inflammatorischen Reaktion führen (Gabriel 2010). Die durch den Bypass bedingte Aktivierung der Entzündungskaskade sowie die Erhöhung des systemischen und pulmonal-vaskulären Widerstandes verursachen sowohl ein Kapillarleck als auch eine pulmonale Dysfunktion, die letztendlich zum LCOS führen (Ziemer und Haverich 2010).

1.6 Low-Cardiac-Output-Syndrom

LCOS wurde definiert als die Notwendigkeit des Einsetzens einer positiv inotropen Therapie für mehr als 30 Minuten oder als die Notwendigkeit des Einsatzes einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) (Hardin und Kaplow 2010). Weiterhin wurde es auch als die Unfähigkeit des Herzens, eine adäquate bedarfsgerechte Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, definiert (Wheeler et al. 2007). Es handelt sich um ein kompliziertes Syndrom. Es tritt ein, wenn ein Zustand suboptima-

ler Perfusion herrscht und der Herzindex bei $< 2 \text{ l/min/m}^2$ liegt. Patienten mit LCOS zeigen hämodynamische Veränderungen, die ein Ausdruck der Minderperfusion sind. Typische Symptome sind Hypotonie, Tachykardie, kühle und feuchte Haut, Unruhezustände, Veränderungen der geistigen Verfassung und Tachypnoe (Garber et al. 2010). LCOS geht ohne medikamentöse Intervention häufig mit einem erhöhten systemvaskulären Widerstand einher. Besteht es länger, entwickeln die Patienten eine Hypoxie mit einer metabolischen Azidose und es kommt oft frühzeitig zu einer Reduktion der Diurese (Aken 2007). LCOS tritt oft nach herzchirurgischen Operationen auf.

Zusammengefasst ist ein LCOS durch ein niedriges HZV ($\text{CI} < 2,2 \text{ l/min m}^2$), periphere Vasokonstriktion mit erhöhter SVR, erhöhte HF, Hypertension, Oligurie (Diurese $< 20 \text{ ml/h}$), metabolische Azidose, zyanotische und kalte Haut sowie Unruhe und Verwirrtheit charakterisiert (Striebel 2009). Die häufigsten Ursachen des postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms sind Volumenmangel z. B. durch Blutungen, Perikardtamponade, Myokardinfarkt, bevorstehende Links- bzw. Rechtsherzinsuffizienz, vasoplegisches Syndrom oder im Extremfall ein Herz-Kreislauf-Stillstand mit einer kardiopulmonalen Reanimation (Ziemer und Haverich 2010). Außerdem kann sich ein LCOS postoperativ aufgrund einer transitorischen Perfusionsminderung, verursacht z. B. durch die Kardioplegie mit einer resultierenden linksventrikulären Dysfunktion, Anstieg der Vorlast, Reduktion der Nachlast und Arrhythmie, entwickeln (Hardin und Kaplow 2010). Folgende Kriterien deuten auf ein unmittelbar behandlungsbedürftiges Low-Cardiac-Output-Syndrom hin: $\text{MABP} < 60 \text{ mmHg}$, Urinausscheidung von $< 0,5 \text{ ml/kg KG/h}$ länger als eine Stunde bestehend, zentralvenöse Sauerstoffsättigung von $< 60 \%$, Lactatkonzentration von $> 2 \text{ mmol/l}$ sowie periphere Vasokonstriktion mit kühlen Extremitäten im Sinne einer Zentralisation (Ziemer und Haverich 2010). Durch Studien konnten mehrere Risikoparameter identifiziert werden, die als Prädiktor für das Auftreten eines LCOS gelten. Das sind neben einer linksventrikulären $\text{EF} < 20 \%$, Re-OP und Notfall-OP, das weibliche Geschlecht, $\text{Alter} \geq 70$, Diabetes als Vorerkrankung, Stenose der linken Koronararterie, neu aufgetretener Myokardinfarkt und die 3-Gefäß-Erkrankung (Carl et al. 2010). Eine retrospektive Studie mit über 2255 Patienten, bei denen eine isolierte Aortenklappen-OP ohne Revaskularisation durchgeführt wurde, zeigt die Niereninsuffizienz als wichtigsten Prädiktor (Ziemer und Haverich 2010).

1.7 Herz-Lungen-Maschine

Die moderne Herz-Lungen-Maschine ist eine komplexe Anlage, bei der die initiale Zweckbestimmung, nämlich die Funktion des Herzens im großen und die der Lunge im kleinen Kreislauf zu übernehmen, mit der Zeit durch eine Vielzahl von Zusatzgeräten, Steuerungsmechanismen und Sicherheitsfunktionen ergänzt wurde (Ziemer und Haverich 2010). Trotzdem droht weiterhin während des extrakorporalen Bypasses eine Schädigung des kardioplegischen, asystolischen Herzens. Dies ist vor allem bei einer unzureichenden Myokardprotektion zu befürchten. Die Ursache eines Myokardschadens ist normalerweise eine myokardiale Hypoxie, dessen Folge ein

LCOS, eine Herzrhythmusstörung oder eine ischämisch bedingte Myokardkontraktur sein kann. Beim Abgang von der Herz-Lungen-Maschine tritt häufiger ein LCOS auf. Ihm liegt zumeist ein „*stunned myocardium*“ zugrunde. Sprachlich steht das englische Wort „*stunning*“ für Betäubung. Damit wird eine verlängerte myokardiale Dysfunktion mit einer eingeschränkten Kontraktilität nach einer Myokardischämie verstanden, die jedoch voll reversibel ist. Es liegen dabei keine Zellschädigungen vor. Ursächlich dafür kann eine globale Myokardischämie aufgrund einer unzureichenden Kardioplegie sein (Striebel 2009). In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation auch zu einer ausgeprägten inflammatorischen Reaktion führen kann. Eine wichtige Rolle spielt dabei eine durch die Minderperfusion ausgelöste Endotoxinausschüttung mit Übertritt von Endotoxin aus gramnegativen Bakterien in die systemische Zirkulation. Dies erklärt, warum Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen eine systemische inflammatorische Reaktion aufweisen können (Wilhelm 2011). Die Therapie des *Stunning* besteht in der Reperfusion des ischämischen Areals ggf. über die Gabe vasoaktiver Substanzen. Im Extremfall kann ein LCOS beim Abgang von der Herz-Lungen-Maschine auch durch ein *stone heart* (irreversible ischämische Myokardkontraktur) bedingt sein (Striebel 2009).

Verschiedene Untersuchungen beschreiben die molekularen Mechanismen der Entzündungskaskade „*postcardiopulmonary bypass inflammation*“. Als wesentliche Mediatoren sind Interleukin 6, Interleukin 8, Tumornekrosefaktoren, Adhäsionsmoleküle wie Integrin und Selektin sowie Immunglobuline beschrieben. Zudem ist eine Komplementaktivierung zu beobachten. Der präoperative Zustand (pulmonale Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Sepsis) kann den Ausprägungsgrad beeinflussen. genetische Polymorphismen sind anzunehmen. Die verstärkte Komplementaktivierung bei Patienten mit C4-Mangel kann die systemische Entzündungsreaktion mit der Folge eines „*capillary leak Syndroms*“ triggern. Bisher existieren jedoch keine Strategien, um Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer systemischen inflammatorischen Reaktion nach einer extrakorporalen Zirkulation zu identifizieren. Die Folge der durch Zytokinaktivierung induzierten biologischen Abläufe führt durch die gesteigerte mikrovaskuläre Permeabilität zu einer interstitiellen Flüssigkeitsretention, die u. a. durch das Risiko einer Infektion und der längeren Verweildauer auf der Intensivstation die postoperative Morbidität erhöhen oder sogar zum Multiorganversagen führen kann (Ziemer und Haverich 2010). Aufgrund dieser möglichen Komplikationen ist ein intensives postoperatives Monitoring bei herzchirurgischen Patienten unbedingt erforderlich.

1.8 Monitoring

Für das postoperative Monitoring können Ballonkatheter, auch Pulmonalkatheter oder Swan-Ganz-Katheter genannt, eingesetzt werden. Eine detaillierte Darstellung des Swan-Ganz-Katheters und der mit dessen Hilfe messbaren hämodynamischen Parameter sind im Abschnitt Material und Methoden dargestellt. Weiterhin steht das „*Pulse Contour Cardiac Output*“ (PiC-

CO)-System zur Verfügung. Dieses System erfordert neben einem speziellen arteriellen Katheter (PiCCO-Katheter) auch einen zentralen Venenkatheter mit einem angebauten Temperaturmesser. Durch dieses System kann das HZV, das SV, das globale enddiastolische Blutvolumen, das extravaskuläre Lungenwasser, der arterielle Blutdruck sowie die Schlagvolumenvariation gemessen bzw. berechnet werden (Wilhelm 2011).

1.9 Medizinische Therapie des LCOS

Abgesehen von herzchirurgischen Interventionen, z. B. bei Perikardtamponade als Auslöser, besteht therapeutisch die Möglichkeit der kontinuierlichen Verabreichung von kreislaufwirksamen Medikamenten. Es gibt eine Reihe an Manipulationsstrategien, die hier Anwendung finden können. Man kann den Sauerstoffverbrauch limitieren, die Kontraktilität optimieren, die diastolische Funktion verbessern, eine adäquate Vorlast aufrechterhalten oder die Nachlast senken. Dafür stehen Inodilatoren, wie Dopamin und Dobutamin, inotrope Substanzen, wie Adrenalin und Levosimendan sowie Vasopressoren, wie Noradrenalin und PDE-III-Inhibitoren zur Verfügung. Adrenalin als inotrope Substanz wirkt je nach Dosierung unterschiedlich auf β_1 -, β_2 - und α -Adrenorezeptoren (Ziemer und Haverich 2010).

Tab. 1 Adrenalin-Wirkung je nach Dosierung (Ziemer und Haverich 2010)

Adrenalin-Dosis	0,05–0,2 µg/kg/KG/min	0,05–0,2 µg/kg/KG/min	> 0,2 µg/kg/KG/min
Rezeptor	β_1 -Adrenorezeptoren	α - & β -Adrenorezeptoren	α -Adrenorezeptoren
Wirkung	↑ Inotropie	↑ Inotropie	↑ Gefäßwiderstand
Nebenwirkung	Tachykardie und Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs Anstieg des pulmonal arteriellen Mitteldrucks, des Wedge-Drucks und einer selektiven Minderperfusion im Splanchnicus-Gebiet		

Dopamin als Inodilator kann je nach Dosierung α - und β -Adrenorezeptoren und dopaminerge Rezeptoren unterschiedlich aktivieren. Um das LCOS zu beherrschen, kommen neben natürlichen auch synthetische Katecholamine, wie Dobutamin zum Einsatz. Dobutamin wirkt relativ spezifisch über die β_1 -Adrenorezeptoren positiv inotrop und positiv lusitrop. Infolgedessen steigt das Herzzeitvolumen. Dobutamin steigert den myokardialen Sauerstoffverbrauch und kann je nach Dosis eine Tachykardie hervorrufen.

Weiterhin stehen als Alternative Vasodilatoren zur Verfügung. Ein Vertreter dieser Familie ist der Kalzium-Sensitizer Levosimendan. Levosimendan, als einzige zur Verfügung stehende Substanz dieser Stoffgruppe, sensibilisiert Troponin C für Kalzium. Dadurch wird die Bildung von Aktin-Myosin-Querbrücken erleichtert. Weil dieser Vorgang von der intrazellulären Kalziumkonzentration abhängig ist, findet er nur in der Systole statt. Levosimendan relaxiert über die

Aktivierung ATP-abhängiger Kaliumkanäle die glatte Muskulatur der Koronargefäße und der peripheren Zirkulation.

Die Verabreichung von Levosimendan wird zurzeit nur bei Patienten mit einem LCOS empfohlen, das durch eine systolische Dysfunktion verursacht wurde, die wiederum durch eine ausgeprägte Vasodilatation bedingt ist (Ziemer und Haverich 2010).

Wenn die Kombination einer Optimierung des Volumenstatus und einer positiv inotropen Therapie keine ausreichende Erhöhung des arteriellen Perfusionsdruckes erreichen konnte, können Vasopressoren eingesetzt werden. Noradrenalin ist eine solche Substanz. Es ermöglicht eine Vasokonstriktion in der Peripherie, gleichzeitig erhöht es durch die Aktivierung von β_1 -Adrenorezeptoren die Herzkontraktilität. In der Summe bleibt das Herzzeitvolumen unverändert. Noradrenalin verursacht eine weniger ausgeprägte Tachykardie als Adrenalin. Es steigert den mittleren pulmonal-arteriellen Druck und den Wedge-Druck. Vorteilhaft bei der Gabe von Noradrenalin ist, dass es keine selektive Minderperfusion in bestimmten Versorgungsgebieten verursacht. Vasopressin gehört ebenfalls zur Familie der Vasopressoren. Der Vasopressin-1-Rezeptor ist das Hauptziel von Vasopressin. Es erhöht die intrazelluläre Kalziumkonzentration. Vasopressin ist hervorragend beim vasoplegischen Syndrom geeignet. Es verursacht allerdings eine erhebliche Beeinträchtigung der Mikrozirkulation. Aus diesem Grund wird Vasopressin nicht empfohlen und dient lediglich als Ultima Ratio und hierbei nur in möglichst niedriger Dosierung. Methylenblau ist ebenfalls ein Vasopressor, der jedoch aufgrund einer unzureichenden Datenlage nur selten eingesetzt wird (Ziemer und Haverich 2010).

Die Phosphodiesterase-III-Hemmer kommen bei der LCOS-Behandlung zum Einsatz. Sie haben eine positiv inotrope, positiv chronotrope und positiv dromotrope Wirkung. Eine positiv lusitrope Wirkung ist nicht gesichert (Ziemer und Haverich 2010).

Die PDE-III-Inhibitoren werden im weiteren Verlauf ausführlich dargestellt.

Von entscheidender Bedeutung für die Therapie der Herz-Kreislauf-Insuffizienz ist die rasche Intervention. Die Prognose ist für herzchirurgische Patienten und für septische Patienten eng mit dem Faktor Zeit verknüpft (Ziemer und Haverich 2010). Er wurde als Risikofaktor für die Entwicklung von Komplikationen wie z. B. Herzinfarkte identifiziert. Die postoperative Mortalität von Patienten mit LCOS liegt höher als bei Patienten mit gleicher Ausgangsposition ohne LCOS (Wang 2009). Das LCOS wird mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die berichtete Inzidenz liegt bei 6 %, 12 % und 23 % für Patienten mit LVEF über 40 %, zwischen 20 % und 40 %, und unter 20 % respektiv. Das Low-Cardiac-Output-Syndrom steigert das Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen wie Nierenversagen, neurologische Blutungen und Lungenversagen (Garber et al. 2010).

1.10 ECMO

Die extrakorporale Membranoxygenierung stellt einen verlängerten Einsatz des extrakorporalen Kreislaufsystems dar. Definitionsgemäß versteht man darunter den Einsatz verschiedener For-

men der passageren extrakorporalen Zirkulation von bis zu 30 Tagen. Im englischsprachigen Raum haben sich andere Begriffe wie „*extracorporeal life support*“ oder „*life support system*“ durchgesetzt. Eine ECMO-Maschine verfügt über eine Blutpumpe und einen Oxygenator. Damit kann sie gleichermaßen zur Behandlung des therapierefraktären Kreislaufversagens und zur Aufrechterhaltung des Gasaustauschs bei einem fortschreitenden Lungenversagen eingesetzt werden. Das Prinzip der ECMO besteht in der Drainage des venösen Blutes mittels eines durch eine Pumpe erzeugten Unterdrucks. Über die Pumpe gelangt das Blut in die Oxygenator/Wärmeaustauscher-Einheit und von dort zurück in den Patientenkreislauf. Je nach Anforderungen ist ein partieller Bypass bis hin zur Übernahme des gesamten HZV möglich, sodass im Idealfall eine nahezu vollständige Entlastung beider Ventrikel und der Lunge möglich ist. Zu den kardialen Indikationen einer ECMO-Therapie gehören u. a. das progrediente Postperfusion-LCOS (*Stunning*), Myokardinfarkt mit LCOS und Kardiomyopathie (Feindt 2003).

1.11 Phosphodiesterase Enzyme

Phosphodiesterasen (PDE) heißen auch 3',5'-Zyklonukleotid-Phosphodiesterasen. Sie sind eine Gruppe von Enzymen, die ubiquitär bei Säugetieren vorkommen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Zell-Zell-Kommunikation durch die Hydrolyse von zyklischem Adenosin 3',5'-Monophosphat und zyklischem Guanosin 3',5'-Monophosphat. Dank ihrer starken Diversität haben die PDE ein spezielles Verteilungsmuster zwischen zellulärem und subzellulärem Niveau. PDEs können unterschiedliche Zellfunktionen haben.

Phosphodiesterasen werden in 11 Familien eingeteilt (PDE1–PDE11), je nach codierendem Gen ergeben sich unterschiedliche Substratspezifität, Regulation und pharmakologische Eigenschaften. PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE10 und PDE11 hydrolysieren cAMP. PDE1, PDE2, PDE3, PDE5, PDE6, PDE9, PDE10 und PDE11 hydrolysieren cGMP. Von diesen Enzymfamilien sind PDE1 und PDE5 die bekanntesten und am besten untersuchten Isoenzyme. PDE1 wird durch Ca^{2+} -Calmodulin aktiviert. PDE2 wird allosterisch durch cGMP aktiviert. PDE3, welches hauptsächlich cAMP hydrolysiert, wird kompetitiv von cGMP inhibiert, weil es cGMP bei einer niedrigeren Konzentration hydrolysiert als cAMP. PDE5 hydrolysiert spezifisch cGMP. Diese verschiedenen PDE-Enzyme helfen beim Verständnis der cAMP- und cGMP-Konzentrationen im Gewebe und in den Zellen als Antwort auf einen hormonellen oder physiologischen Reiz (Lugnier 2005).

Die Verteilung der PDE-Isoenzyme wird u. a. durch ihre NH_2 -terminalen Regionen bestimmt (Moldave 2001). Man findet PDE3 beispielsweise in zwei Isoformen. Beide Isoenzyme, PDE3A und PDE3B, haben ein hydrophobes Segment in ihren NH_2 -terminalen Regionen, das dafür prädestiniert ist, sechs transmembrane Helices zu bilden (Moldave 2001). PDE3A findet man wiederum in drei Isoformen vor. Diese Isoformen haben ein Molekulargewicht von 136.000 kDa, 118.000 kDa und 94.000 kDa und werden dementsprechend PDE3A-136, PDE3A-118 und PDE3A-94 genannt. Diese drei Formen sind identisch, mit Ausnahme einer

Deletion unterschiedlicher Länge der N-terminalen Sequenz. Diese enthält zwei membranassoziierte Domänen und Bindungsstellen für die Proteinkinase A und B. Durch die Bindung dieser Enzyme wird die PDE3A phosphoryliert und dadurch aktiviert. PDE3A-136 enthält beide membranassoziierten Domänen und Proteinkinase A- und Proteinkinase B-Bindungsstellen. PDE3A-118 enthält nur die untere membranassoziierte Domäne und die Bindungsstelle für die Proteinkinase A. PDE3A-94 hat keine Membranbindungsstellen, daher können sich weder Proteinkinase A noch Proteinkinase B binden. Alle drei werden aus zwei mRNAs translatiert, die aus dem PDE3A1-Gen stammen: PDE3A-136 wird translatiert aus PDE3A1 -mRNA, während PDE3A-118 und PDE3A-94 aus PDE3A2 -mRNA translatiert werden.

In-vitro-Experimente mit Transkription und Translation deuten darauf hin, dass PDE3A-118 und PDE3A-94 wahrscheinlich aus zwei verschiedenen AUGs in PDE3A2 -mRNA translatiert werden. Diese Tatsachen legen nahe, dass durch eine alternative Transkription und ein posttranskriptionales Processing des PDE3A-Gens zwei mRNAs und drei Protein-Isoformen in den Herzmuskelzellen resultieren. Das PDE3A-Gen wird vor allem in kardialen und vaskulären Myozyten sowie Thrombozyten exprimiert. Das PDE3B-Gen wird primär in Adipozyten, Hepatozyten und Pankreaszellen exprimiert (Wechsler et al. 2002).

In Abbildung 1 werden die Hauptwirkungen der PDE-III-Inhibitoren auf zellulärer Ebene bei den Kardiomyozyten schematisch dargestellt (Dart 2004).

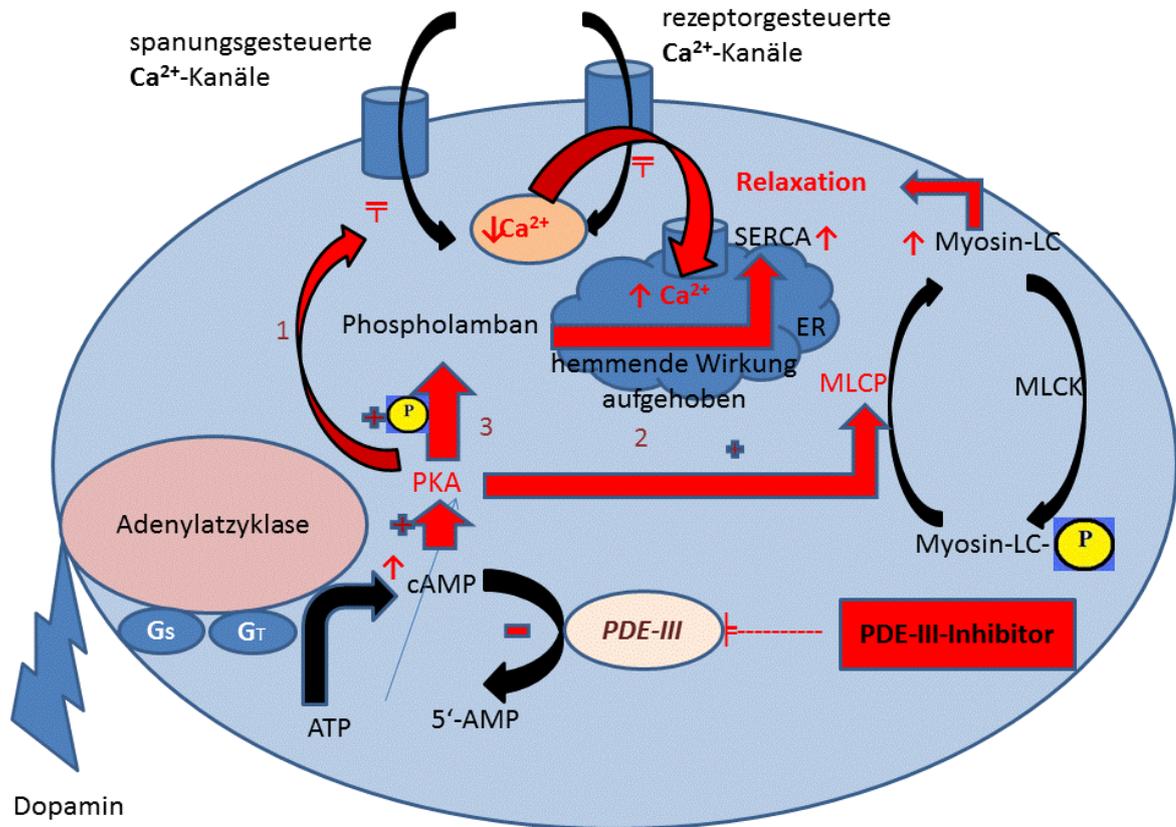


Abb. 1 Wirkung der PDE-III-Inhibitoren auf zellulärer Ebene bei den Kardiomyozyten

1.11.1 Phosphodiesterase-III-Inhibitoren

Man unterscheidet Bipyridinderivate und Imidazolderivate. Amrinon und Milrinon sind Imidazolderivate, während Enoximon und Piroximon aus Bipyridin stammen (Heck 2010).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Gruppe der Phosphodiesterase-III-Hemmer. Sie werden u. a. bei akuter Herzinsuffizienz und postoperativ bei einer LCOS-Behandlung eingesetzt. Sie wirken rezeptorunabhängig. Sie steigern die intrazelluläre cAMP-Konzentration und führen am Sinusknoten über einen cAMP-abhängigen Kalziumeinstrom zu einer Steigerung der HF und Verbesserung der atrioventrikulären Reizleitung. In der Summe resultiert eine positiv inotrope, positiv chronotrope und positiv dromotrope Wirkung (Ziemer und Haverich 2010). Die Vorlast wird gesenkt und die Ventrikelfüllung wird gefördert (Dart 2004). Dies alles erhöht die Kontraktilität und das Schlagvolumen des Herzens (Lang und Schmidt 2005).

Inamrinon war der erste spezifische PDE-III-Inhibitor. Ursprünglich hieß es Amrinon. Dieser Name wurde, um eine Verwechslung mit Amiodaron auszuschließen, geändert. Zurzeit ist Inamrinon (i. v.) durch die *US. Food and Drug Administration* für kurzfristige Interventionen bei einem Low-Cardiac-Output-Syndrom zugelassen (Dart 2004).

Tab. 2 PDE-III-Inhibitoren und deren Eigenschaften (Dart 2004), (Roebel et al. 1982)

Wirkstoff	Eigenschaften	Wirkungen	Nebenwirkungen
Amrinon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Halbwertszeit: 2,5–3,5 h ▪ Plasmaproteinbindung: 30 % ▪ 30 % renale Elimination ▪ Handelsname: Winco-ram® ▪ Klinikeinführung: 1983 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ die $[Ca^{2+}]$ intrazellulär in den Herzmuskelzellen ▪ positiv inotrop ▪ vasodilatatorisch ▪ reduziert Vor- & Nachlast 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ventrikuläre Arrhythmie ▪ reversible Thrombozytopenie ▪ Fieber ▪ Veränderung der Leberfunktion
Milrinon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Halbwertszeit: 1,5–2,5 h ▪ Plasmaproteinbindung: 70–91 % ▪ 80–90 % renale Elimination ▪ Handelsname: Corotrop® ▪ Klinikeinführung: 1994 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ die $[Ca^{2+}]$ intrazellulär in den Herzmuskelzellen ▪ positiv inotrop ▪ vasodilatatorisch 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ventrikuläre Arrhythmien ▪ Hypotension ▪ Kopf- & Brustschmerzen
Enoximon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Halbwertszeit: 2 h, Cave: bei Herzinsuffizienz: 6 h ▪ Plasmaproteinbindung: 85 % ▪ 80 % renale Elimination ▪ Handelsname: Perfan® ▪ Klinikeinführung: 1991 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ die $[Ca^{2+}]$ intrazellulär in den Herzmuskelzellen ▪ positiv inotrop ▪ vasodilatatorisch 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herzrhythmusstörungen ▪ Hypotonie ▪ Kopfschmerzen ▪ ↑ Transaminase ▪ ↑ Bilirubin ▪ ↓ Thrombozytenzahl

Nachdem Studien gezeigt haben, dass es zu einer höheren Hospitalisation und Todesrate kommen kann, wurde die Entwicklung von oralem Inamrinon wieder eingestellt. Inamrinon wurde auch zur Behandlung einer Überdosis negativ inotrop wirkender Medikamente, z. B. Beta-Blocker, eingesetzt, ebenso wie zur Entwöhnung von Patienten nach Herzoperationen von der Herz-Lungen-Maschine.

Inamrinon kann auch bei Patienten mit einem irreversiblen Herzfehler zur Stabilisierung und Überbrückung der Zeit bis zur Operation verwendet werden (Dart 2004).

Milrinon wurde in den 1980 er Jahren synthetisiert. Es scheint eine bessere inotrope Wirkung zu entfalten als Inamrinon, bei gleichzeitig weniger Nebenwirkungen. Es wurde auch von der *US Food and Drug Administration* für das Management von LCOS zugelassen. Es wird aber auch bei anderen Patienten, die eine kurzfristige inotrope Unterstützung brauchen, eingesetzt (Dart 2004).

1.11.2 Enoximon

Enoximon wurde früher MDL 17043 genannt. Es ist 1.3-dihydro-4-methyl-5-[4-(methylthio)benzoyl]-2H-imidazol-2-one. Die ersten Hinweise in der Literatur auf diese kardiovaskulär wirksame Substanz finden sich 1982 (Roebel et al. 1982). 1991 wurde Enoximon zum ersten Mal in der Klinik eingeführt (Heck 2010). Es ist ein Imidazolderivat, dessen Wirkungen im

Wesentlichen denen der anderen PDE-III-Hemmer entsprechen. Die Metabolisierung erfolgt hierbei vor allem in der Leber und zu einem geringeren Teil in der Niere. Die Halbwertszeit beträgt bei herzinsuffizienten Patienten und intravenöser Gabe 6 Stunden, bei oraler Gabe 13 Stunden. Die Initialdosierung bei LCOS beträgt 0,5 mg/kg/KG langsam i. v., gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion in einer Dosierung von 2,5–10 µg/kg/KG/min bzw. nach Wirkung (Larsen 2009). Enoximon gilt als optimal positiv inotrope Substanz. Die Wirkung ist unabhängig vom Katecholamineffekt und nur bedingt arrhythmogen. Die Bioverfügbarkeit ist bei günstiger Pharmakokinetik hoch. Es gibt keine Toleranzentwicklung. Bei einer gezielten Indikationsstellung besteht nur ein geringgradiges Nebenwirkungsrisiko. Es beschleunigt die myokardiale Erschlaffungsgeschwindigkeit (Ebner 2008).

Enoximon i. v. ist in der EU als inotrope Unterstützung für Patienten, die auf eine Herztransplantation warten, bei Herzinsuffizienz mit LCOS, für die Entwöhnung von Patienten von der Herz-Lungen-Maschine nach einer Bypass-OP und bei Patienten, die unter einem kardiogenen Schock leiden, zugelassen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem i. v. gegebenen Enoximon. Die Wirkung von oral verabreichtem Enoximon auf verschiedene Parameter wurde in diversen Studien untersucht. Erwähnenswert sind die Studien *Oral Enoximone in Intravenous Inotrope-Dependent Subjects* (EMOTE), *Studies of Oral Enoximone Therapy in advanced Heart Failure* (ESSENTIAL) I und II sowie *Enoximone plus Extended-Release Metoprolol Succinate in Subjects with advanced Chronic Heart Failure* (EMPOWER) (Endoh und Hori 2006).

2. Zielstellung

Phosphodiesterase-III-Inhibitoren werden bei der LCOS-Behandlung eingesetzt. Sie haben eine positiv inotrope, positiv chronotrope und positiv dromotrope Wirkung (Ziemer und Haverich 2010). Soweit dem Autor dieser Studie bekannt ist, existiert bis dato keine Studie, die sich umfassend mit den hämodynamischen Effekten von PDE-III-Inhibitoren beim Menschen befasst hat. Insbesondere im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin ist eine genaue Datenlage unerlässlich. Diese Arbeit ist ein wissenschaftlicher Beitrag, die vorhandene Datenlücke bei den PDE-III-Inhibitoren aus hämodynamischer Sicht zu schließen.

Um ein genaues Bild über die Wirkung von PDE-III-Inhibitoren am Beispiel von Enoximon auf die hämodynamischen Parameter bei Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen zu gewinnen, wurde diese Studie aufgestellt. Es wird verschiedenen Fragen nachgegangen, die einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome der Patienten haben können. Nachfolgend werden diverse Fragen vorgestellt, auf die diese Arbeit eine Antwort zu geben versucht.

Für welche hämodynamischen Parameter lassen sich signifikante Verbesserungen nachweisen? Welche Parameter verschlechtern sich und welche bleiben von der i. v. Enoximon-Applikation unbeeinflusst? Lassen sich Unterschiede in der Wirkung von Enoximon auf die beiden Herzhälften und damit im großen und kleinen Kreislauf nachweisen oder wirkt es unabhängig von der jeweiligen Herzhälfte? Welchen Einfluss hat Enoximon auf den Säure-Basen-Haushalt der LCOS-Patienten?

In vitro wurde den PDE-III-Inhibitoren ein Thrombozyten hemmender Effekt nachgewiesen (Feijge et al. 2004). Daher stellt sich die Frage, ob die Applikation von Enoximon zu einer vermehrten postoperativen Blutung führt. Anhand einer allumfassenden Bilanzerhebung wird dieser Frage nachgegangen.

Lässt sich bei der Enoximon-Applikation ein klarer Überlebensvorteil nachweisen? Diese Frage wird anhand der unterschiedlichen Entwicklung des APACHE-II-SCORE und des SOFA-Score der überlebenden und verstorbenen Patienten im Zeitverlauf beantwortet.

Sind die verschiedenen hämodynamischen Effekte von Enoximon altersabhängig oder gar geschlechtsabhängig?

Welchen Effekt auf die Nierenfunktion muss man erwarten, wenn LCOS-Patienten postoperativ i. v. Enoximon appliziert wird? Muss man mit einer Verbesserung oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion rechnen?

3. Material und Methoden

3.1 Erhebung der Patientendaten

In der vorliegenden Arbeit wurden 200 Patienten, die zwischen September 2005 und Juli 2009 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg am Herzen operiert und behandelt wurden, retrospektiv in einer Datenbank, im Rahmen eines von der Ethikkommission bewilligten Revaskularisationsregisters, erfasst.

Es wurden folgende Zeitpunkte definiert: Zeitpunkt 0 h ist immer als Zeitpunkt der erstmaligen Gabe von Enoximon definiert. Zeitpunkt -24 h liegt 24 Stunden vor dieser ersten Gabe von Enoximon. Zeitpunkt +24 h liegt 24 Stunden nach der ersten Enoximongabe. Zeitpunkt +48 h liegt entsprechend 48 Stunden, Zeitpunkt +72 h demzufolge 72 Stunden und Zeitpunkt +96 h schließlich 96 Stunden nach der Gabe des PDE-III-Hemmers.

In der Datenbank wurden pro Patient insgesamt 305 Parameter erhoben, errechnet und erfasst. Alle Parameter sind im Anhang dargestellt.

Durch eine Suche im EDV-System der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde eine Liste der Patienten, die zwischen 2005 und 2009 in der oben genannten Klinik mit Enoximon behandelt wurden, generiert.

In der Datenbank wurden Patienten, die mindestens 1 mg Enoximon innerhalb der ersten 24 Stunden nach der OP injiziert bekamen, aufgenommen. Die Patienten wurden – angefangen mit dem neuesten Aufnahmedatum – rückwärts bis zum 200. Patienten gezählt.

Als Outcome gelten in dieser Arbeit die Veränderungen der verschiedenen untersuchten Parameter.

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Outcome zu untersuchen, wurden Patientenuntergruppen gebildet. Die jeweiligen Daten wurden danach pro Gruppe einzeln gewertet und zu den Werten der anderen Gruppe in Beziehung gesetzt. Die Patientendaten wurden nach dem Geschlecht in zwei Gruppen, weibliche versus männliche Patienten, aufgeteilt und verglichen. Es wurden Patienten nach dem Alter in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten unter 70 Jahre sowie die Gruppe der Patienten über 70 Jahre. Weiterhin wurden die Daten der Gruppe der Überlebenden gegenüber denen der verstorbenen Patienten untersucht.

3.2 Einschlusskriterien

Entscheidend für die Aufnahme in die Datenbank war der Nachweis der Enoximongabe von mindestens 1 mg innerhalb der ersten 24 Stunden nach der OP. Eine weitere Voraussetzung war, dass sich der Patient im Low-Cardiac-Output-Syndrom befand.

Es wurden Fälle berücksichtigt, die direkt über die Notaufnahme aus den umliegenden Krankenhäusern zur weiteren Versorgung in das UKH eingewiesen, aufgenommen und im Rahmen

des stationären Aufenthalts im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg behandelt wurden. Die Diagnose wurde vor Ort gestellt oder bestätigt.

3.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich nicht im Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) befanden und Patienten, die kein oder weniger als 1 mg Enoximon nach der OP bekamen.

3.4 Datenbank

Die Daten wurden mithilfe von SPSS Inc ® SPSS 16.0 erfasst und bearbeitet. Diagramme wurden mithilfe von Microsoft ® Excel 2010 erstellt. Grafiken wurden mit Microsoft ® PowerPoint 2010 erstellt. Es gab fünf Typen von Parametern.

Beim 1. Typ war eine Antwort mit Ja oder Nein möglich, z. B. ob der Patient präoperativ eine Niereninsuffizienz aufwies oder nicht. Beim 2. Typ wurde ein Wert angegeben, z. B. wie viele Stunden der Patient insgesamt beatmet wurde. Beim 3. Typ war ein Datum anzugeben, während beim 4. Typ ein frei formulierbares Wort oder eine frei formulierbare Wortgruppe einzusetzen war, z. B. Todesursache. Beim 5. Typ wurde ebenfalls ein Wert angegeben, allerdings auf 24 Stunden bezogen, z. B. wie viel Adrenalin der Patient zwischen dem Zeitpunkt 0 h und dem Zeitpunkt +24 h erhielt. Mit dem Beobachtungszeitraum sind immer 96 Stunden gemeint, die um die Enoximongabe herum liegen; 24 Stunden davor und 72 Stunden danach. Die erhobenen Daten des Zeitpunkts +96 h fließen nur in der Errechnung des SOFA- und APACHE-Scores des Zeitpunkts +96 h mit ein. Der 5. Typ wurde in solche Daten, die direkt aus der Patientenakte ablesbar waren und solche, die aus den vorhandenen Daten errechnet wurden, eingeteilt.

Zum Errechnen des APACHE-II- und des SOFA-Scores wurden die Rechner der *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (SFAR 1977) eingesetzt. Die beiden Scores sind die einzigen, die über einen Zeitraum von 120 Stunden präsentiert werden, 24 Stunden vor der Enoximongabe und 96 Stunden danach.

3.5 Definitionen verschiedener Parameter

Um eine eindeutige Grundlage für Begrifflichkeiten und Definitionen zu schaffen, wird nachfolgend eine Reihe an Parametern, die in dieser Arbeit eine Rolle spielen, vorgestellt.

Der **diastolische Blutdruck** erreicht in Querschnittsuntersuchungen das Maximum zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr. Danach fällt dieser kontinuierlich ab. Deshalb sind eindeutig erhöhte diastolische Blutdruckwerte im Alter selten (Scholze 1997).

Der **zentrale Venendruck** wird über einen zentralen Venenkatheter gemessen. Ein zentraler Venenkatheter ist ein über eine größere Vene eingeführter Katheter, dessen Spitze bis in die klappenfreie V. cava kurz vor deren Einmündung in den rechten Vorhof vorgeschoben wird (Striebel 2008a). Der ZVD-Wert entspricht dem Druck im rechten Vorhof und liegt normalerweise zwischen 1 und 10 mmHg (Buddecke und Fischer 1992). Der ZVD ist wie jede physiologische Variable ohne jede Änderung des klinischen Zustandes eines Patienten spontanen

Schwankungen unterlegen. Generell gilt, dass eine Änderung des ZVD oder des PCWP von weniger als 4 mmHg nicht als klinisch signifikante Änderung angesehen werden kann (Marino et al. 2008).

Der **Lungenkapillaren-Verschchlussdruck (PCWP)** beschreibt den Druck, der beim vorübergehenden Verschließen (Blocken) der Arteria pulmonales mittels eines pulmonalen Arterienkatheters, der von W. Swan und H. J. Ganz entwickelt worden ist – daher auch Swan-Ganz-Katheter genannt –, *in Wedge-Position* (*to wedge* = sich festklemmen) distal zum geblockten Ballon gemessen wird (Larsen 2006). Zum besseren Verständnis wird an dieser Stelle kurz der Swan-Ganz-Katheter vorgestellt (Siehe Abb. 2).

Mit dem **Swan-Ganz-Katheter** können gleichzeitig ZVD, PAP und Körpertemperatur sowie intermittierend PCWP und HZV gemessen werden (Kramme 2011). Er besteht aus einer Ballonzuleitung (1), einem distalen Schenkel, einem proximalen Schenkel und einer Thermistorzuleitung. Die Ballonzuleitung dient zum Aufblasen des kurz vor der Katheterspitze befindlichen Ballons (1b).

Der Ballon wird mit 1–1,5 ml Luft aufgeblasen. Der distale Schenkel endet an der Katheterspitze (2b) und dient zur Messung des PCWP und zur Entnahme von gemischtvenösem Blut.

Der proximale Schenkel endet 30 cm vor der Katheterspitze und sollte kurz vor dem rechten Herzen liegen; über ihn kann der ZVD gemessen werden. Außerdem wird über dem proximalen Schenkel die meist eisgekühlte 0,9 %ige NaCl-Lösung zur Messung des HZV eingeführt. Die Thermistorzuleitung dient der Verbindung des kurz vor der Katheterspitze befindlichen Temperaturfühlers (4b), auch Thermistor genannt, mit einem Cardiac-Output-Monitor. Daneben verfügen manche Pulmonalkatheter über einen weiteren Schenkel, der unmittelbar neben dem proximalen Schenkel endet. Er wird meist zur herznahen Applikation von Medikamenten, vor allem von Katecholaminen, verwendet (Striebel 2009).

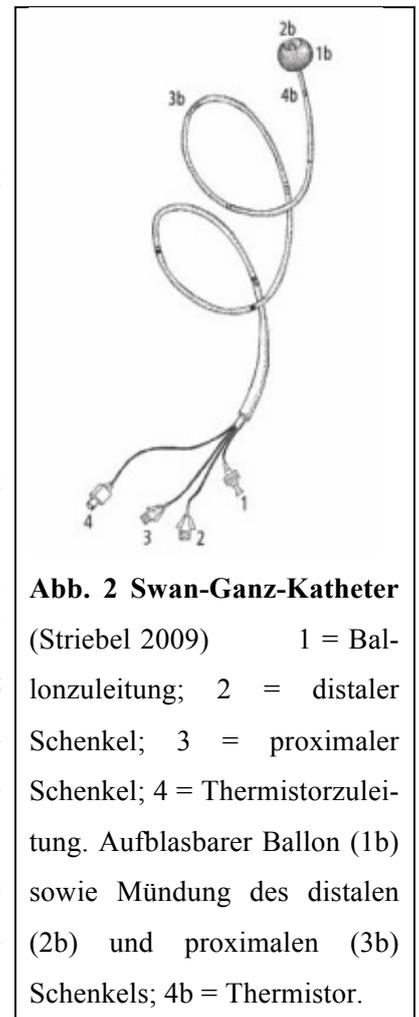


Abb. 2 Swan-Ganz-Katheter (Striebel 2009) 1 = Ballonzuleitung; 2 = distaler Schenkel; 3 = proximaler Schenkel; 4 = Thermistorzuleitung. Aufblasbarer Ballon (1b) sowie Mündung des distalen (2b) und proximalen (3b) Schenkels; 4b = Thermistor.

Der Wedge-Druck entspricht unter physiologischen Bedingungen den Druckverhältnissen im linken Vorhof (Larsen 2006). Die Messung der Widerstände im großen Körperkreislauf ist vor allem in der Intensivmedizin für Patienten im Schock wichtig. Es kann zwischen einem kardiogenen Schock (hohe Widerstände) und einem septischen Schock (niedrige Widerstände) differenziert werden (Siegenthaler 2006). Normalwerte der **SVR** liegen zwischen 800 und 1200 dyn·s/cm⁵ (Michaels und Kochanek 2010).

Das **Herzminutenvolumen** beim herzgesunden Erwachsenen liegt zwischen 6 und 8 l/min. Dennoch gibt es für das Herzminutenvolumen keinen Normalwert, da es vor allem von

Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht und von der Stoffwechsellage der Patienten abhängt. Um den Einfluss des Gewichts und der Körpergröße zu beheben, verwendet man den Herzindex oder Cardiac Index (CI), der das Verhältnis von Herzminutenvolumen zur Körperoberfläche angibt.

$$CI = \frac{HMV}{KÖ} = \frac{SV \times HF}{KÖ} \quad (\text{Krakau 2005}).$$

Der **Cardiac Power Index**, auch Cardiac Power Output genannt, repräsentiert die zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs zu erbringende Leistung des Herzens, die sich aus einer dynamischen und einer statischen Komponente zusammensetzt. Die dynamische Komponente ist der Blutfluss, die statische Komponente ist der Blutdruck. Patienten in kardiogenem Schock besitzen einen CPI von 0,1–0,4 W/m²; dagegen liegt der Normalbereich bei 0,5–0,7 W/m². Bei Patienten mit einem infarktbedingten kardiogenen Schock ist der CPI der beste unabhängige Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit (Erdmann 2011). Er lässt sich als Produkt von mittlerem Blutdruck (MABP) und Herzfluss in Relation zum systemischen Gefäßwiderstand errechnen: $CPI = MABP \times CI \times 0,0022$ (Engelmann und Schuster 2006).

Der **rechtsventrikuläre Cardiac Power Index** ist eine analog zum bereits eingeführten Cardiac Power Index geschaffene Größe. Der RvCPI kombiniert den Herzindex mit dem mittleren pulmonal arteriellen Druck (MPAP): $RvCPI = CI \times MPAP \times 0,0022$. Das Konzept des RvCPI gibt eine zusätzliche diagnostische Genauigkeit, um zwischen einem rechts- und linksventrikulären Problem zu unterscheiden und ermöglicht eine genauere Voraussage des therapeutischen Erfolges, z. B. bei der Behandlung mit Vasodilatoren (Russ et al. 2009).

Eine weitere hämodynamische Variable, die eine große Aussagekraft über die aktuelle Lage des Kreislaufes hat, ist der Schlagvolumenindex (SVI) oder auch Schlagindex genannt. Das **Schlagvolumen (SV)** ist das Herzminutenvolumen, auch Herzzeitvolumen genannt. Es ist das pro Zeiteinheit durch das Herz beförderte Blutvolumen. Es errechnet sich aus der Frequenz der Herzkontraktionen und dem pro Kontraktion ausgeworfenen Volumen (Lang und Lang 2007).

Der **Schlagvolumenindex** wird durch die Division des Schlagvolumens durch die Körperoberfläche oder aus dem Quotienten von Herzindex und Herzfrequenz errechnet (Sprung und Hüttemann 1999).

Der **Schlagarbeitsindex** ist mit dem Schlagvolumenindex eine stark verknüpfte Größe. Der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex (LVSAI) entspricht der Arbeit des linken Ventrikels beim Auswurf des Schlagvolumens. Die Arbeit wird durch die Kraft oder den Druck in Bezug auf das Volumen, das bewegt wird, bestimmt (Marino et al. 2008). $LVSAI = SVI \times (MABP - PCWP) \times 0,013$.

Der **rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex** beschreibt die äußere Arbeit des rechten Ventrikels bei jeder Kontraktion. Dieser errechnet sich aus dem Schlagvolumenindex und der Differenz zwischen dem pulmonalen arteriellen Mitteldruck und dem zentralen Venendruck. $RVSAI = SVI \times (mPAP - ZVD) \times 0,0136$ (Hintzenstern und Sakka 2005). Normalwerte des linksventri-

kulären Schlagarbeitsindex liegen zwischen $45 \text{ g}^*\text{m}/\text{m}^2$ und $60 \text{ g}^*\text{m}/\text{m}^2$, während die Normalwerte des rechtsventrikulären Schlagarbeitsindex zwischen $5 \text{ g}^*\text{m}/\text{m}^2$ und $10 \text{ g}^*\text{m}/\text{m}^2$ liegen (Pinnock et al. 2003).

Der **positive endexpiratorische Druck (PEEP)** ist ein wichtiges Element der Beatmungstherapie. Es führt zur Steigerung des endexpiratorischen Volumens und damit zur Veränderung des pulmonal-vaskulären Widerstandes. Dies verschiebt die Lungen-Compliance und die Ventilations-Perfusions-Verhältnisse in einen ergonomisch günstigen Bereich und behindert druckabhängig den venösen Rückstrom zum Herzen. Darum beeinflusst ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) direkt die Herz-Kreislauf-Funktion. Der Sauerstoffdruckgradient wird durch den PEEP günstig beeinflusst und es kann eine bessere Oxygenierung bei gleichem Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft (FiO_2) erreicht werden (Aken 2007). Ein hoher PEEP-Wert ist aber nicht immer von Vorteil. Bei konstantem Atemwegspitzendruck verursacht ein zunehmender PEEP eine Abnahme des Hubvolumens. Die Verbesserung der Lungen-Compliance kann dies nur teilweise kompensieren (Aken 2007).

Kreatinin entsteht beim Abbau von Kreatin im Rahmen des Muskelstoffwechsels (Hautmann und Huland 2006). Es wird bei einer normalen Nierenfunktion glomerulär filtriert und in den Tubuli weder rückresorbiert noch sezerniert. Deswegen eignet es sich gut zur indirekten Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Es besteht eine inverse hyperbolische Beziehung zwischen GFR und dem Serum-Cr. (Baenkler 2001). Das Cr.-Molekül ist 113 Dalton schwer. Es hat eine Halbwertszeit von 200 Minuten und verteilt sich im gesamten Körperwasser (Hautmann und Huland 2006). Der Normbereich für Cr. im Serum liegt zwischen 44 und $106 \mu\text{mol}/\text{l}$ (Baenkler 2001). Nach der Cockcroft-Gault-Formel zur Errechnung der Crea-Cl. sinkt die Clearance mit steigendem Alter.

Die **glomeruläre Filtrationsrate (GFR)** ist das Flüssigkeitsvolumen, das von allen Glomeruli beider Nieren pro Zeit filtriert wird. Sie beträgt normalerweise ca. $180 \text{ l}/24 \text{ h}$ (Silbernagl und Despopoulos 2007). Die GFR nimmt mit zunehmendem Alter ab. Ab dem 20. Lebensjahr geht die GFR pro Lebensdekade um 5 % zurück (Baenkler 2001). Die Cr.-Produktion sinkt im Alter, ebenso bei reduzierter Muskelmasse oder Eiweißrestriktion. Als Normalwerte der Crea-Cl. gelten beim Mann 98 bis $156 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2 \text{ KÖ}$ und bei der Frau 95 bis $160 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2 \text{ KÖ}$. Für die Berechnung der Crea-Cl. gilt folgende Formel:

$$\text{Crea - Cl} = \frac{[\text{Harn - Cr} \times (\text{mg}/100 \text{ ml}) \times 24 \text{ h Harnmenge (ml)}]}{[\text{Serum - Cr. (mg /100 ml)} \times 1440 \text{ min}]} \quad (\text{Baenkler 2001}).$$

Der **Säure-Basen-Haushalt** steht in unmittelbarer Verbindung zum Wasser- und Elektrolyt-haushalt. Die normale extrazelluläre Natriumkonzentration beträgt 135–145 mmol/l, während die normale extrazelluläre Kaliumkonzentration 3,5–5 mmol/l beträgt. Der Gesamtkörperbestand an Kalium beträgt ca. 50 mmol/kg KG. Kalium ist der wichtigste Elektrolyt in der Zelle. 90 % des Kaliumbestandes befinden sich intrazellulär (Braun 2006).

Der **pH-Wert** des Blutes beträgt im Mittel ca. 7,4, was einer H^+ -Aktivität von ca. 40 nmol/l entspricht. Für den Organismus ist ein konstanter pH-Wert besonders wichtig. Bei größeren Abweichungen von der Norm kommt es zu Störungen des Stoffwechsels, der Durchlässigkeit von Membranen und der Elektrolytverteilung. Vor allem Blut-pH-Werte unter 7,0 und über 7,8 sind mit dem Leben nicht vereinbar (Silbernagl und Despopoulos 2007). Eine Azidose liegt vor bei einem pH-Wert $< 7,35$, eine Alkalose bei einem pH-Wert $> 7,45$ (Knipfer und Bratke 2008). Aufgrund des Effektes von Enoximon auf die Nierenfunktion und das HZV war es sinnvoll, die Wirkung von Enoximon auf den Blut-pH-Wert zu untersuchen. Dieser wird durch verschiedene Puffersysteme konstant gehalten. Nicht zuletzt spielt das CO_2/HCO_3^- -Puffersystem eine wichtige Rolle (Silbernagl und Despopoulos 2007).

Der **arterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdruck ($PaCO_2$)** und die **Bikarbonat-Konzentration HCO_3^-** haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Blut-pH-Wert. Nach der Henderson-Hasselbach-Gleichung hängen alle drei Parameter wie folgt zusammen:

$$PH = 6,1 + \log\left(\frac{[HCO_3^-]}{0,226 \text{ mmol(l.kpa)}^{-1}}\right) - \log PaCO_2.$$

Damit ist das Verhältnis $[HCO_3^-]: PaCO_2 = 20: 1$. So errechnet sich für einen normalen pH-Wert von 7,4 und einen normalen arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruck ($PaCO_2$) von 40 mmHg eine $[HCO_3^-]$ von 24 mmol/l (Priewe und Tümmers 2007).

Der **arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)** bestimmt über die Sauerstoffbindungskurve die zugehörige Sättigung des Hämoglobins. Er unterliegt einer Altersabhängigkeit und hängt von der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) ab (Heck 2010). Auf Höhe des Meeresspiegels beträgt die Sauerstoffkonzentration in der Luft 21 %. Damit beträgt FiO_2 0,21 (Marino et al. 2008).

Alle registrierten Patienten dieser Studie sind operiert worden. Während der Narkose können Störungen des pulmonalen Gasaustausches auftreten und es besteht die Gefahr einer Hypoxie, wenn das Narkosegasgemisch einen zu geringen Sauerstoffanteil enthält. Deswegen gilt aus Sicherheitsgründen, dass die inspiratorische Sauerstoffkonzentration während der Narkose 30 % nicht unterschreiten darf (Larsen 2006). Bei Eingriffen mit einem Risiko einer Wundinfektion von mehr als 5 % sollte die FiO_2 0,8 intraoperativ betragen und postoperativ die Atemluft ebenfalls mit Sauerstoff angereichert werden (Schwenk et al. 2009).

Das **Lactat** wird zu 50 % bis 70 % von der Leber eliminiert. Eine erhöhte Lactatkonzentration kann entweder durch eine erhöhte Produktion oder eine Störung des hepatischen Abbaus zustande kommen (Aken 2007). Um eventuelle Leberschäden frühzeitig zu diagnostizieren, eignet sich deshalb u. a. der Lactatwert. Der normale Lactatspiegel im Blut liegt bei $< 6,3$ mmol/l (Berchtold und Bruch 2008). Eine erhöhte Lactatkonzentration korreliert eng mit der Letalität kritisch kranker Patienten (Berchtold und Bruch 2008).

Bilirubin ist ein Stoffwechselabbauprodukt vor allem von Hämoglobin. Der Hämoglobinabbau findet in Leber, Milz und Knochenmark statt. Das durch Abbau entstandene Bilirubin stellt das hydrophobe, indirekte Bilirubin dar. Es wird dann an Glucuronsäure gebunden, dadurch entsteht das konjugierte Bilirubin. Ab einer Bilirubinkonzentration von $34 \mu\text{mol/l}$ wird ein Ikterus sichtbar (Menche und Bürger-Mildenberger 2005). Der Normwert des Bilirubins liegt bei $< 20,5 \mu\text{mol/l}$ (Knipfer und Bratke 2008).

Einer der wichtigsten Parameter, der auf eine Entzündung hindeutet, ist der CRP-Wert.

Das **C-reaktive-Protein** ist ein Pentatrexin. Pentatrexine sind Lektine, die eine ungewöhnliche quartäre Struktur annehmen. CRP hat die Funktion, Gewebeschädigung während einer akuten Entzündung und autoimmune Reaktionen zu minimieren, indem es phosphocholine, geschädigte Membranen bindet. Diese Bindung scheint durch das in Phenylalanin (66) zentriert gebundene Calciumion und hydrophobe Anteile vermittelt zu sein (Garrett und Grisham 2009). Das C-reaktive Protein bekam seinen Namen aufgrund seiner calciumabhängigen Interaktion mit den somatischen C-Polysacchariden von Pneumokokken. 90 % aller scheinbar gesunden Menschen haben eine CRP-Konzentration von unter 3 mg/l . Dieser Wert ist unter 10 mg/l bei 99 % aller scheinbar gesunden Menschen (Warrell et al. 2010).

Die **Atemfrequenz** ist ein einfach zu ermittelnder, aber wichtiger Parameter zur Diagnose respiratorischer Störungen und zur Überwachung von Notfall- und postoperativen Patienten. Eine niedrige Atemfrequenz kann ein Hinweis auf eine mögliche Medikamentenüberdosierung oder eine zentrale Atemregulationsstörung sein. Eine hohe Atemfrequenz kann viele Ursachen haben, z. B. Erschöpfung der Atemmuskulatur, Hypoxie, Azidose, Fieber oder neurologische Erkrankungen. Die normale Atemfrequenz von Erwachsenen liegt bei 17 Atemzügen pro Minute. Eine Atemfrequenz < 8 Züge pro Minute oder > 25 Züge pro Minute kann auf eine respiratorische Insuffizienz hindeuten (Ziegenfuss 2007). In den ersten postoperativen Tagen stellt man bei Patienten eine veränderte Atemform fest, die durch flache Atemzüge gekennzeichnet ist (Pichlmaier 2006).

Als **Hämatokrit** wird der Anteil der zellulären Bestandteile am gesamten Blutvolumen bezeichnet. Ein erhöhtes Hämatokrit ist u. a. bei Exsikkose, Polyzythämia vera und einer sekundären Polyglobulie zu finden. Eine Verringerung des Hämatokrits kann u. a. bei Hyperhydratation und Anämie auftreten. Das Hämatokrit ist eine sensible Größe, da die Blutviskosität bei Erhöhung des Hämatokrits überproportional ansteigt und damit die Belastung für das Herz wächst. Normwertiges Hämatokrit liegt zwischen 40 % und 52 % bei Männern und zwischen 35 % und 47 % bei Frauen (Mahlberg 2005).

Es ist bekannt, dass postoperativ im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels in der Regel ein Anstieg der Leukozyten zu erwarten ist (Berchtold und Bruch 2008). Normalwerte der **Leukozyten** liegen zwischen $4,5 \times 10^3 \text{ mm}^3$ und $11 \times 10^3 \text{ mm}^3$ (Welsch und Sobotta 2005).

Mindestens genauso wichtig für den postoperativen Verlauf ist die Zahl der **Thrombozyten**. Diese sind vor allem relevant für die Gerinnung und damit eine potenzielle Nachblutungsgefahr. Normalwerte der Thrombozyten liegen zwischen $150 \times 10^3 \text{ mm}^3$ und $450 \times 10^3 \text{ mm}^3$ (Welsch und Sobotta 2005).

In der Regel gilt, dass bei postoperativen Werten über $50 \times 10^3 \text{ mm}^3$ und bei funktionstüchtigen Thrombozyten eine sichere Situation besteht. Für herzchirurgische Eingriffe muss dieser Wert über $80 \times 10^3 \text{ mm}^3$ liegen (Kretschmer et al. 2008).

Zur Beurteilung der Vigilanz der Patienten wurde im UKH routinemäßig die **GCS** eingesetzt. Dabei handelt es sich um ein System zum Grading des Bewusstseins. Es werden maximal 15 Punkte bei drei Parametern vergeben: Augen öffnen (1-4 Punkte), sprachliche Reaktion (1-5 Punkte) und motorische Reaktion der oberen Extremitäten (1-6 Punkte). Patienten mit einer GCS < 8 sind obligatorisch bewusstlos (Willital und Holzgreve 2006).

Eine Möglichkeit, bestimmte Organsysteme zu beurteilen, bietet der **SOFA-Score**. Der *Sequential Organ Failure Assessment-Score* wurde von einer Gruppe Intensivmediziner im Konsensverfahren entwickelt. Für dessen Entwicklung wurden Daten von 1449 Patienten aus 40 Intensivstationen berücksichtigt. Der SOFA-Score berücksichtigt sechs Organsysteme: respiratorisches System, Gerinnungssystem, Leber, kardiovaskuläres System, Niere und zentrales Nervensystem. Jedes System bekommt zwischen 0 und 4 Punkte, je nach Ausmaß der Dysfunktion. Die Daten werden für jeweils 24 Stunden gesammelt, der schlechteste Wert geht in die Berechnung ein. Höhere Scores bedeuten eine ausgeprägtere Organdysfunktion (Rossaint 2004).

Ein perfektes Scoring-System ist nicht vorhanden. Aus diesem Grund wurde neben dem SOFA-Score der **APACHE-II-Score** berechnet. APACHE steht für *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. Dieser Score wurde erstmals 1981 publiziert; 1985 wurde der APACHE-II-Score, als überarbeitete Version, veröffentlicht. Seit 1991 existiert ein APACHE-III-Score, dessen Software aber lizenzgebührenpflichtig ist. Deswegen wird der APACHE-II-Score noch verbreitet verwendet. Mit dem APACHE-II-Score soll letztendlich eine Mortalitätsprognose für den einzelnen Patienten gegeben werden. Es werden jeweils die schlechtesten Werte 17 unterschiedlicher physiologischer Parameter während der ersten 24 Stunden des Aufenthalts auf der Intensivstation erfasst. Je nach Abweichung der Norm gibt es Punkte von 0 bis 4. Zusätzlich werden bis zu 6 Punkte für das Alter vergeben. Berücksichtigung finden auch eventuelle bevorstehende Begleiterkrankungen und ob der Patient vor Aufnahme auf die Intensivstation operiert wurde oder nicht. Ebenso eine Rolle spielt, ob die OP eine Notoperation oder geplant war. Es werden zwischen 0 und 71 Punkte vergeben. Je höher die Punktzahl, desto schlechter ist das zu erwartende Outcome. Der APACHE-II-Score hat eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von > 98 % (Striebel 2008b).

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde anhand des Programmes SPSS 16.0 durchgeführt. Die mittlere Veränderung über einen Zeitraum von 72 Stunden wird über ein Effektmaß (mittlere Differenz) mit 95 % Konfidenzintervall und einen T-Test für abhängige Messungen beschrieben. Für die Signifikanzbeurteilung wurde der *Wilcoxon-Test* zwischen den Zeitpunkten 0 h und +72 h benutzt. Wenn für die jeweilige Variable keine 0 h-Werte vorhanden sind, wurden die Werte des Zeitpunkts +3 h genommen. Alle Variablen besitzen ausnahmslos einen +72 h-Wert. Für die Signifikanzbeurteilung zum gleichen Zeitpunkt zwischen Zwei Gruppen wurde der *Kruskal-Wallis-H-Test* eingesetzt. Variablen sind immer \pm SEM präsentiert. P-Werte $\leq 0,05$ gelten als signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse für die Gesamtgruppe

Alle 200 Patienten wurden in einer Gruppe mit dem Namen „Gesamtgruppe“ zusammengefasst (Tabelle 3).

Tab. 3 Patientencharakteristika nach unterschiedlicher Gruppeneinteilung

Gesamtgruppe	
Anzahl	200
Alter (J ± SEM)	67,98 ± 0,8
Frauen	89/44,5 %
Männer	111/55,5 %
Hypertonie	165/82,5 %
Diabetes	82/41 %
HLP	71/35,5 %
Adipositas	63/31,5 %
Vitium	120/60 %
Prä NI	52/26 %
Post NI	123/61,5 %
1-G-KHK	20/10 %
2-G-KHK	13/6,5 %
3-G-KHK	117/58,5 %
DCMP	14/7 %
Reanimation	32/16 %
STEMI	101/50,5 %
kardiogener Schock	39/19,5 %
revidiert	66/33 %
Zweiteingriff	48/24 %
überlebt	147/73,5 %
ECMO	19/9,5 %
HM	8/4 %
IABP	39/19,5 %

Zur weiteren Charakterisierung der Patienten wird an dieser Stelle die Entwicklung der SOFA-, APACHE-II-, und GCS-Scores im Zeitverlauf präsentiert (Tabelle 4).

Tab. 4 Entwicklung der SOFA-, APACHE-II- und GCS-Scores im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten

Zeitpunkt	-24	0	+24	+48	+72	+96	p-Werte*
SOFA-Score	10,36 ± 0,34	10,43 ± 0,24	10,86 ± 0,28	10,44 ± 0,3	10,10 ± 0,32	10,43 ± 0,32	0,091
APACHE-II-Score	21,36 ± 0,7	20,92 ± 0,52	18,82 ± 0,58	17,97 ± 0,56	17,54 ± 0,57	18,97 ± 0,62	< 0,0001
GCS-Score im Verlauf	5,44 ± 0,43	5,47 ± 0,32	7,45 ± 0,38	7,96 ± 0,40	8,33 ± 0,41	8,33 ± 0,41	< 0,0001

*p-Werte wurden zwischen den Zeitpunkten 0 h und +72 h berechnet

4.1.1 Enoximon und Katecholamine

In der Gesamtgruppe bekam jeder Patient im Durchschnitt in den ersten 24 Stunden der Enoximongabe $181 \pm 7,21$ mg Enoximon, $8,22 \pm 1,02$ mg Noradrenalin und $10,14 \pm 0,79$ mg Adrenalin. In den 24 Stunden davor waren es $6,5 \pm 0,65$ mg Adrenalin und $6,47 \pm 0,67$ mg Noradrenalin. Die Dosis wurde systematisch über die Zeit reduziert.

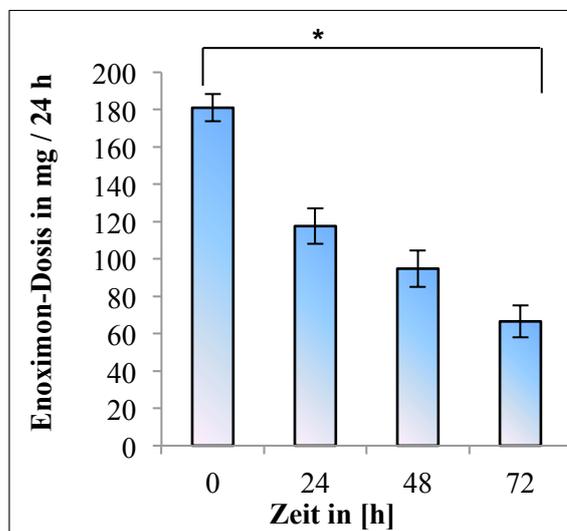


Abb. 3 Enoximon-Dosis im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten,* P < 0,0001

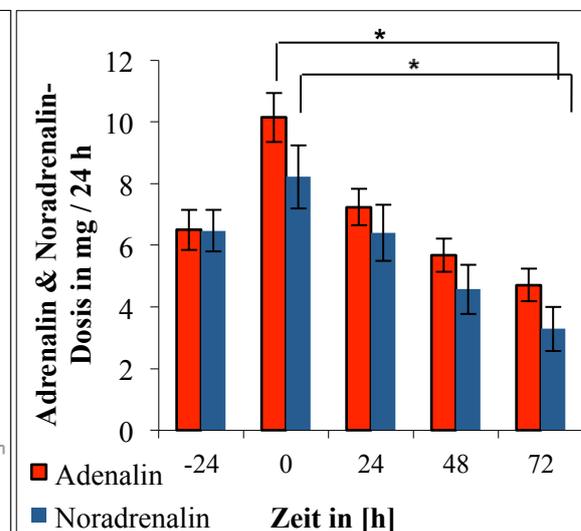


Abb. 4 Katecholamine-Dosis im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten,* P < 0,0001

Mit der Gabe von Enoximon zum Zeitpunkt 0 h musste sowohl die Adrenalin-Dosis als auch die Noradrenalin-Dosis gesteigert werden. Danach konnte die Dosis der beiden Katecholamine reduziert werden. Zum Zeitpunkt +72 h bekam jeder Patient $66,56 \pm 8,63$ mg Enoximon, $4,71 \pm 0,53$ mg Adrenalin und $3,29 \pm 0,72$ mg Noradrenalin, jeweils pro 24 h. Die Abbildungen 3 und 4 stellen diese Parameter im Zeitverlauf grafisch dar.

4.1.2 Effekte von Enoximon auf den systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Während der systolische Blutdruck im Laufe des Beobachtungszeitraums stetig anstieg, sank der diastolische Blutdruck zunächst, um zum Zeitpunkt +72 h wieder anzusteigen. Der systolische Blutdruck lag zum Zeitpunkt +72 h um 2,31 mmHg über dem Ausgangswert. Der mittlere arterielle Blutdruck wies einen ähnlichen Verlauf wie der diastolische Blutdruck auf. Er sank um 1,62 mmHg vom Zeitpunkt -24 h bis zum Zeitpunkt +24 h, um danach bis zum Ende des Beobachtungszeitraums um 3,59 mmHg anzusteigen. Insgesamt stieg er um vernachlässigbare 1,97 mmHg über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die HF sank von $94,19 \pm 1,1$ auf $89,47 \pm 1,17$ Schläge pro Minute. Sie blieb mit einer Variation um 4,72 Schlägen pro Minute quasi unverändert. Die Veränderungen des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks und der HF waren nicht signifikant (Tabelle 5).

Tab. 5 Entwicklung von Blutdruck und Herzfrequenz im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten

Zeitpunkt in h	-24	0	+24	+48	+72	p-Werte*
systolischer RR \pm SEM in mmHg	115,23 \pm 1,62	116,25 \pm 1,47	115,36 \pm 1,53	116,83 \pm 1,46	118,56 \pm 1,54	0,088
diastolischer RR \pm SEM in mmHg	64,00 \pm 1,31	63,03 \pm 1,05	62,09 \pm 1,08	63,32 \pm 0,92	64,56 \pm 1,14	0,079
MABP \pm SEM in mmHg	81,02 \pm 1,37	81,11 \pm 1,10	79,40 \pm 1,01	80,68 \pm 0,97	82,99 \pm 1,15	0,105
HF \pm SEM in Schlägen/min	94,19 \pm 1,10	90,17 \pm 0,83	91,65 \pm 0,9	90,76 \pm 1,00	89,47 \pm 1,17	0,089

*p-Werte wurden zwischen den Zeitpunkten 0 h und +72 h berechnet

4.1.3 Effekte von Enoximon auf HZV, CI, CPI, Wedge-Druck und LVSAI bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Vor der Enoximongabe hatte das HZV einen rückläufigen Trend und ging in den 24 Stunden vor der Enoximongabe um $0,05 \text{ l/min}$ zurück. In den ersten 24 Stunden der Enoximongabe stieg das HZV von $4,36 \pm 0,14 \text{ l/min}$ auf $4,63 \pm 0,1 \text{ l/min}$. In den darauffolgenden 24 Stunden erreichte es einen durchschnittlichen Wert von $4,71 \pm 0,15 \text{ l/min}$. Zum Zeitpunkt +72 h konnte dagegen ein leichter Rückgang auf $4,47 \pm 0,13 \text{ l/min}$ verzeichnet werden. Die HZV-Steigerung war mit $p = 0,088$ nicht signifikant (Abbildung 5).

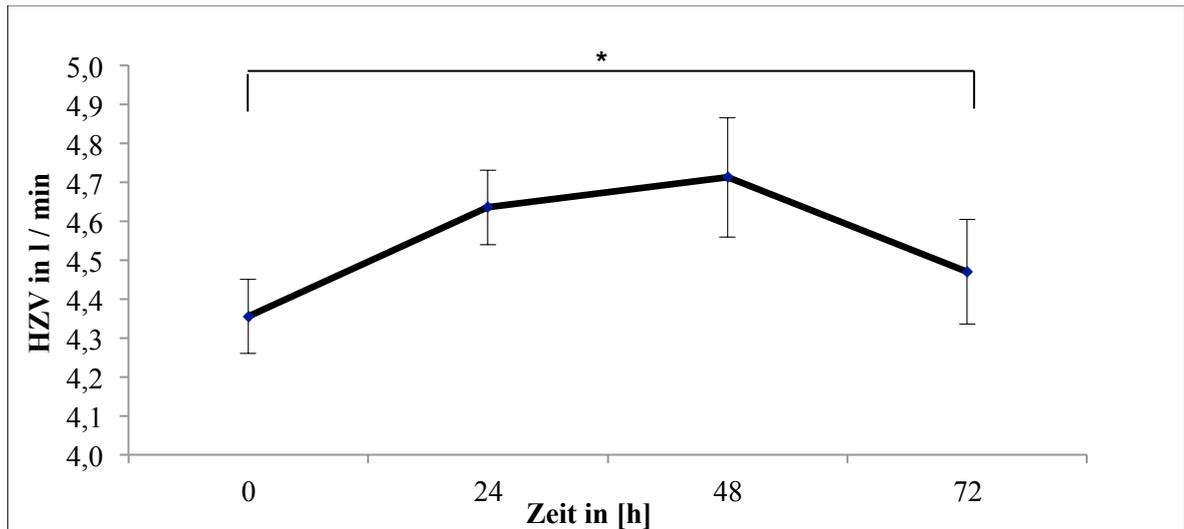


Abb. 5 Herzzeitvolumen im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, *P = 0,088

Nach einer initialen Verschlechterung zwischen den Zeitpunkten -24 h und 0 h stieg der Herzindex in den ersten drei Stunden nach Gabe des Enoximons um $0,51 \text{ l/min/m}^2$. In den darauffolgenden 69 Stunden findet man einen moderaten Anstieg um insgesamt $0,2 \text{ l/min/m}^2$.

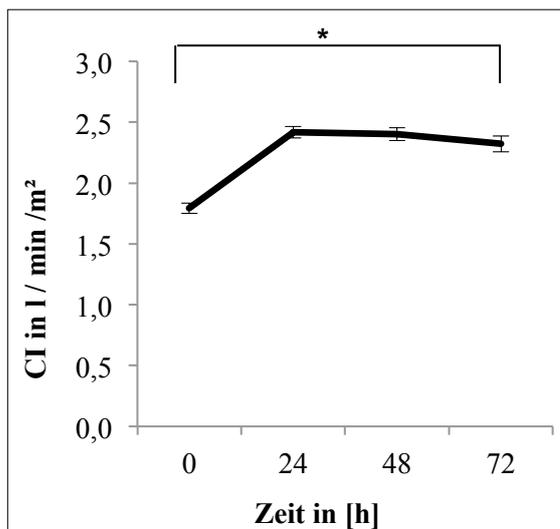


Abb. 6 CI im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P < 0,0001

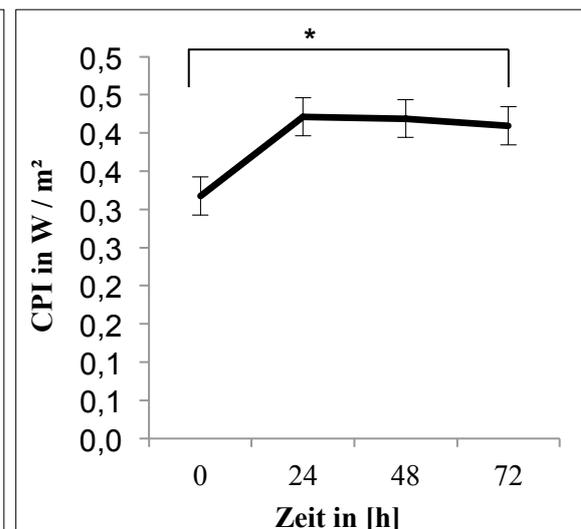


Abb. 7 CPI im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P < 0,0001

Zum Zeitpunkt +72 h lag der Herzindex bei $2,32 \pm 0,07 \text{ l/min/m}^2$ und damit knapp unter dem Normwert von $2,5\text{--}4 \text{ l/min/m}^2$ (Striebel 2010). Der Anstieg des CI von initial $1,79 \pm 0,04$

l/min/m² zum Zeitpunkt 0 h auf $2,32 \pm 0,07$ l/min/m² zum Zeitpunkt +72 h war mit $P < 0,0001$ signifikant. Die bedrohliche Situation der Patienten zum Zeitpunkt 0 wird anhand der Entwicklung des CPI deutlich. Die Patienten hatten sich zum Zeitpunkt 0 im Vergleich zum Zeitpunkt -24 h auf $0,32 \pm 0,01$ W/m² deutlich verschlechtert. Innerhalb von drei Stunden konnte das Enoximon den CPI auf $0,4 \pm 0,01$ W/m² steigern. Es zeigt in den darauffolgenden 69 Stunden einen diskreten Einfluss auf den Cardiac Power Index, denn es konnte den CPI-Wert um $0,01$ W/m² erhöhen. Die CPI-Steigerung war mit $p < 0,0001$ signifikant. Abbildungen 6 und 7 stellen diese Entwicklung grafisch dar.

Im Laufe des Beobachtungszeitraums wurden nur Schwankungen des Wedge-Druckes um maximal 2,63 mmHg beobachtet. Der Wedge-Druck stieg innerhalb der ersten drei Stunden der Enoximongabe durchschnittlich um 1,6 mmHg, um sich rasch wieder auf Werte um die 18 mmHg zu stabilisieren. Die Reduktion des PCWP war mit $p = 0,012$ signifikant (Abbildung 8).

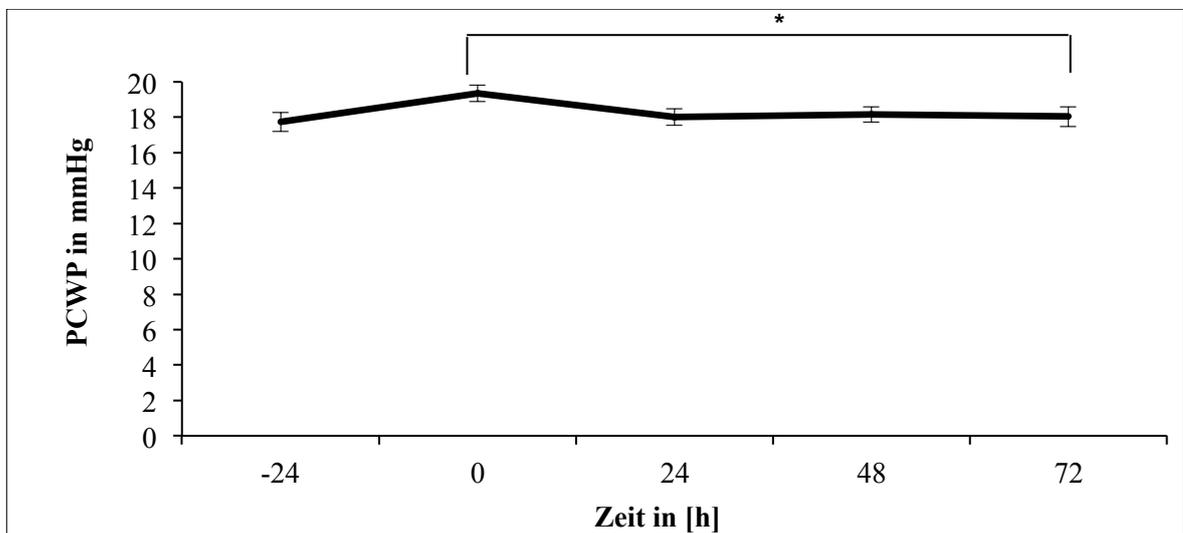


Abb. 8 Wedge-Druck im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * $P = 0,012$

Der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex der Patienten lag zum Zeitpunkt 0 h bei $16,24 \pm 0,48$ $\text{g} \cdot \text{m} / \text{m}^2$ und damit deutlich unter dem Normalwert. Durch die Gabe von Enoximon konnte dieser Wert innerhalb von drei Stunden um $4,44$ $\text{g} \cdot \text{m} / \text{m}^2$ gesteigert werden. Ein Maximum von $22,22 \pm 0,69$ $\text{g} \cdot \text{m} / \text{m}^2$ konnte nach 24 Stunden der Enoximongabe erreicht werden. In den darauffolgenden 24 Stunden blieb der LVSAI-Wert fast konstant. Danach sank er zum Zeitpunkt +72 h auf $20,78 \pm 1,01$ m / m^2 zurück. Insgesamt stieg der LVSAI um $4,54$ $\text{g} \cdot \text{m} / \text{m}^2$ bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Gabe des PDE-Inhibitors.

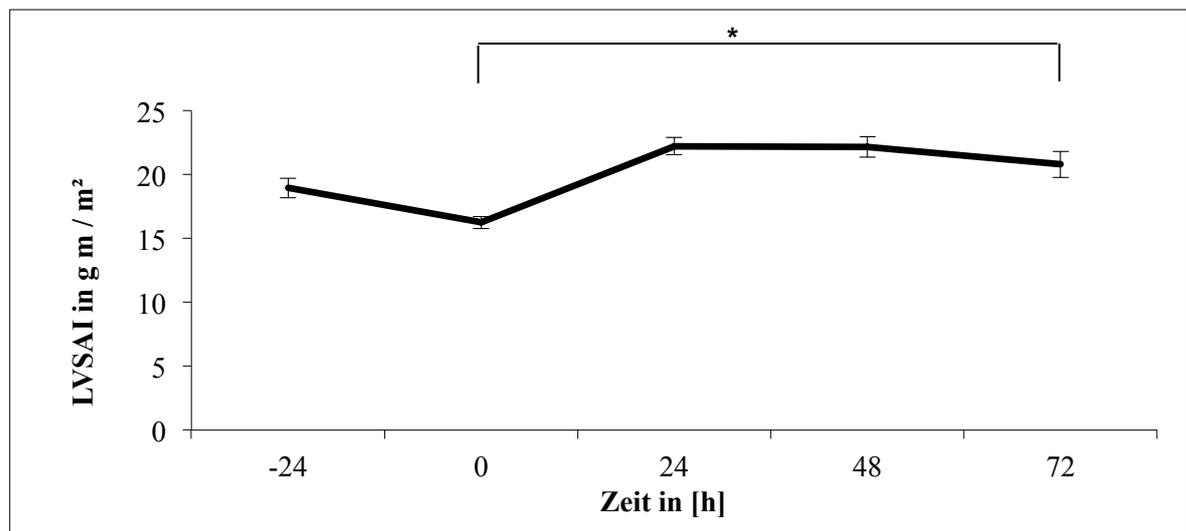


Abb. 9 LVSAI im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * $P < 0,0001$

Die Steigerung des LVSAI war mit $p < 0,0001$ signifikant. Abbildung 9 stellt diese Entwicklung grafisch dar.

4.1.4 Effekte von Enoximon auf SVR, PVR und SVI, ZVD und MPAP bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Der systemische Widerstand der LCOS-Patienten der Gesamtgruppe lag initial bei $1259,84 \pm 54,81$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$. Drei Stunden nach der Enoximongabe sank der SVR-Wert auf $1248,30 \pm 34,91$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$. Die Hauptwirkung des Enoximons auf den SVR-Wert zeigte sich in den ersten 24 Stunden. Der 24-Stunden-Wert lag bei $1142,24 \pm 25,23$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$. Danach stieg der SVR-Wert rasch um $58,45$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$ bis zum Zeitpunkt +72 h. Am Ende des Beobachtungszeitraums sank der SVR-Wert auf $1229,04 \pm 41,15$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$.

Vergleichbar stellte sich die Entwicklung des PVR dar. Vor der Enoximongabe stieg der PVR-Wert um $52,25$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$ auf $333,96 \pm 13,1$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$. Damit lag er eindeutig über dem Normalwert von $80\text{--}120$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$ (Michaels und Kochanek 2010). 24 Stunden nach der Enoximongabe konnte ein Rückgang des PVR-Wertes auf $217,02 \pm 7,22$ $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$ verzeichnet werden. 68,5 % des Rückgangs fanden in den ersten drei Stunden der Gabe statt.

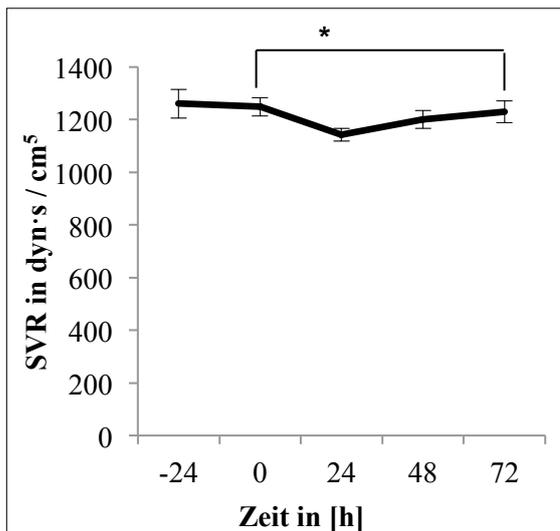


Abb. 10 SVR-Veränderungen im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P = 0,112

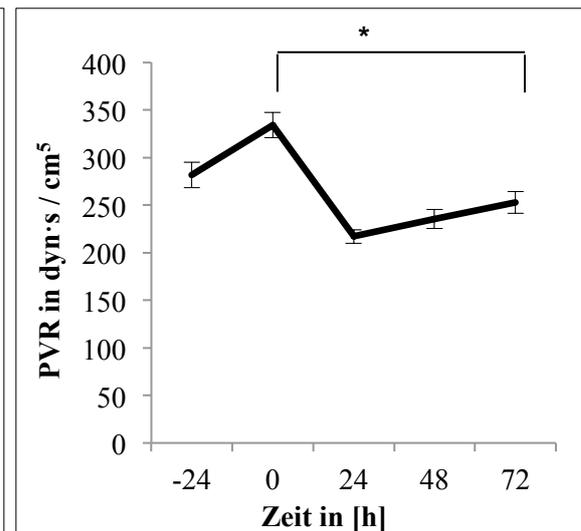


Abb. 11 PVR-Veränderungen im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P < 0,0001

Ähnlich wie bei dem SVR zeigte der PVR einen tendenziellen Anstieg in den darauffolgenden 24 Stunden. Am Ende des Beobachtungszeitraums sank er auf $252,79 \pm 11,61 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$. Der Abfall des PVR war mit $p < 0,0001$ signifikant, während der Abfall des SVR mit $p = 0,112$ nicht signifikant war (Abbildung 10 und 11).

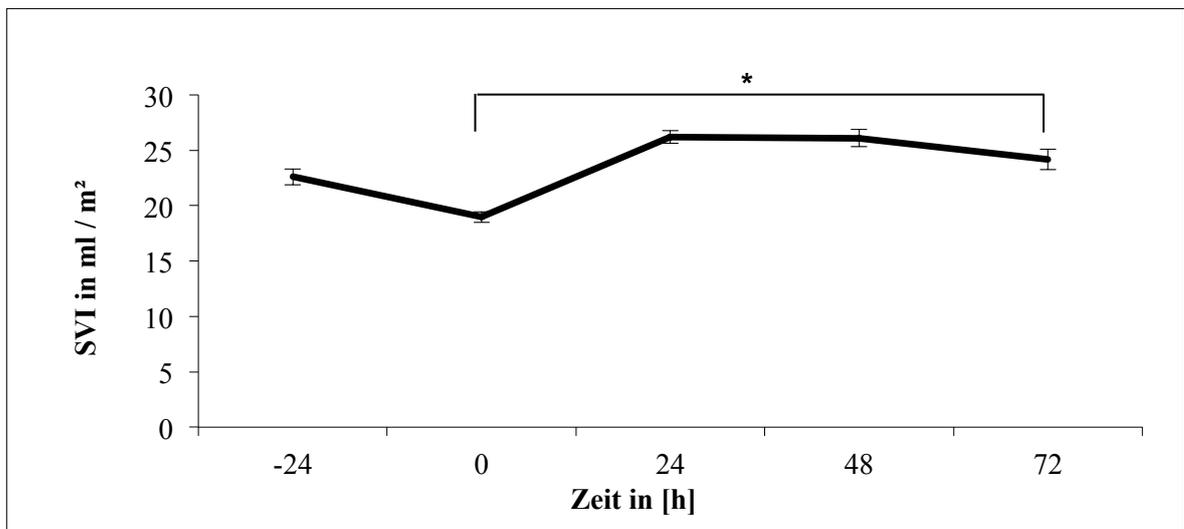


Abb. 12 SVI im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P < 0,0001

In den ersten drei Stunden stieg der Schlagvolumenindex von $18,96 \pm 0,47 \text{ ml}/\text{m}^2$ auf $24,24 \pm 0,54 \text{ ml}/\text{m}^2$ pro Herzschlag. In den darauffolgenden 45 Stunden war der Anstieg moderat und erreichte den Wert $26,1 \pm 0,79 \text{ ml}/\text{m}^2$. Zwischen den Zeitpunkten +48 h und +72 h sank der SVI um $1,95 \text{ ml}/\text{m}^2$ trotz fortgesetzter Enoximongabe. Diese Entwicklung war mit $p < 0,0001$ signifikant und wird durch Abbildung 12 dargestellt.

Um den Wirkungsverlauf von Enoximon auf den rechten Vorhof bei LCOS-Patienten zu untersuchen, wurden die ZVD-Werte erhoben. In den 24 Stunden vor der Enoximongabe stieg der ZVD um $1,35 \text{ mmHg}$. Danach sank er in den ersten 3 Stunden um $1,37 \text{ mmHg}$. Die Steige-

zungstendenz konnte umgekehrt werden und der ZVD-Wert sank langsam aber nachhaltig in den darauffolgenden Tagen ab. Der mittlere Pulmonalarteriendruck hat sich im gesamten Beobachtungszeitraum unwesentlich verändert. Vor der Enoximongabe zeigte er jedoch eine steigende Tendenz. In den ersten 24 Stunden der Enoximongabe wiederum sank der Mittelwert tendenziell.

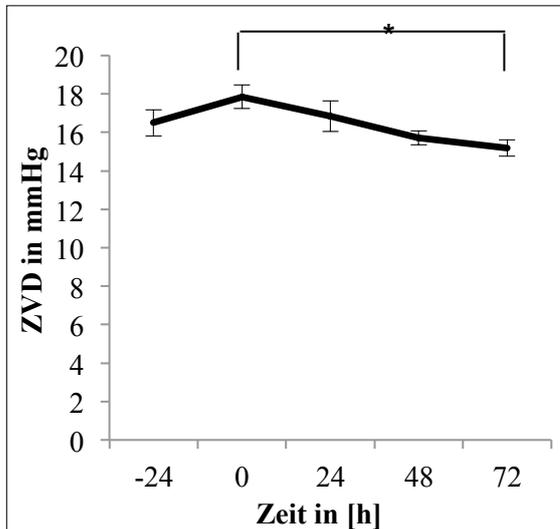


Abb. 13 ZVD im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P < 0,0001

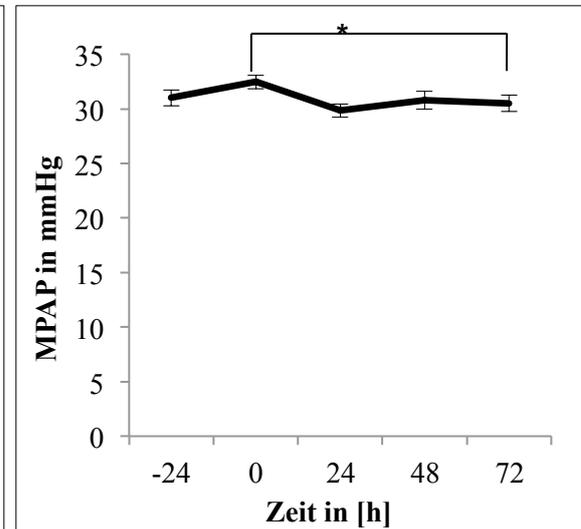


Abb. 14 MPAP im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P = 0,009

Danach blieb er quasi unverändert. Die Reduktion des ZVD und die Reduktion des MPAP waren mit $p < 0,0001$ und $p = 0,009$ signifikant. Abbildung 13 und Abbildung 14 stellen diese Entwicklungen grafisch dar.

4.1.5 Effekte von Enoximon auf RvCPI, RVSAI, Crea-Cl. und Bilirubin bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Anhand der untersuchten Patientengruppe lassen sich die Effekte von Enoximon auf den rechten Ventrikel von LCOS-Patienten ablesen.

Der RvCPI hat sich im gesamten Beobachtungszeitraum kaum verändert und lag im Mittel bei $0,15 \pm 0,01$ W/m² vor Enoximongabe und bei $0,15 \pm 0,004$ W/m² 72 Stunden danach. Die maximale Verbesserung der RvCPI lag mit $0,01$ W/m² gering und damit klinisch nicht bedeutsam trotz statistische Signifikanz ($p = 0,003$).

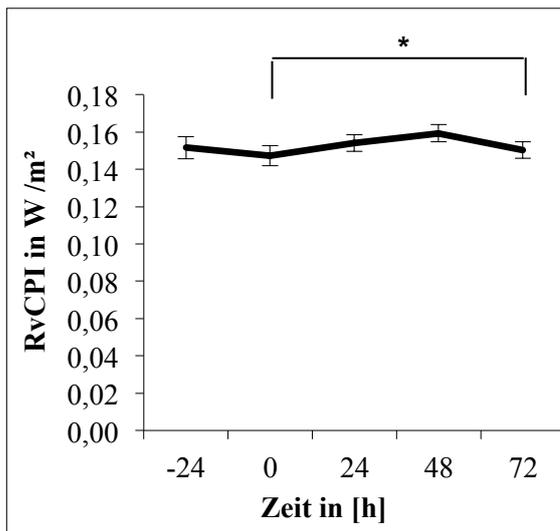


Abb. 15 RvCPI im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P = 0,003

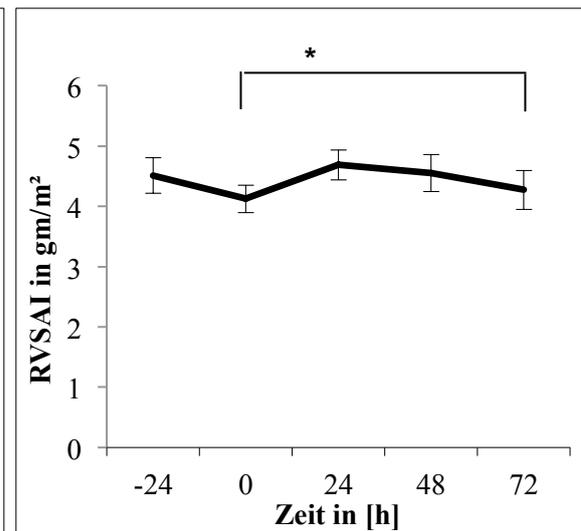


Abb. 16 RVSAI im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P < 0,0001

Abbildung 15 stellt den RvCPI grafisch dar. Der RVSAI stieg in den ersten drei Stunden der Enoximongabe von $4,12 \pm 0,23 \text{ g}^*\text{m}/\text{m}^2$ auf $5,04 \pm 0,24 \text{ g}^*\text{m}/\text{m}^2$. Danach sank er auf $4,27 \pm 0,32 \text{ g}^*\text{m}/\text{m}^2$ am Ende des Beobachtungszeitraums. Damit blieb der RVSAI kontinuierlich über den Ausgangswert. Der RVSAI war mit $p < 0,0001$ signifikant. In der Abbildung 16 werden diese Entwicklungen grafisch dargestellt.

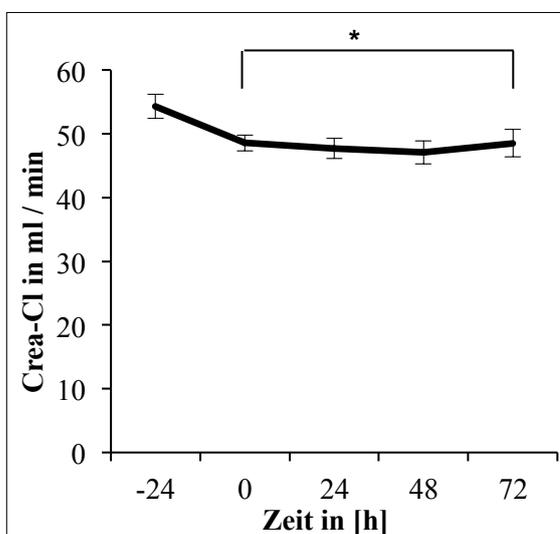


Abb. 17 Crea-Cl. im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P = 0,327

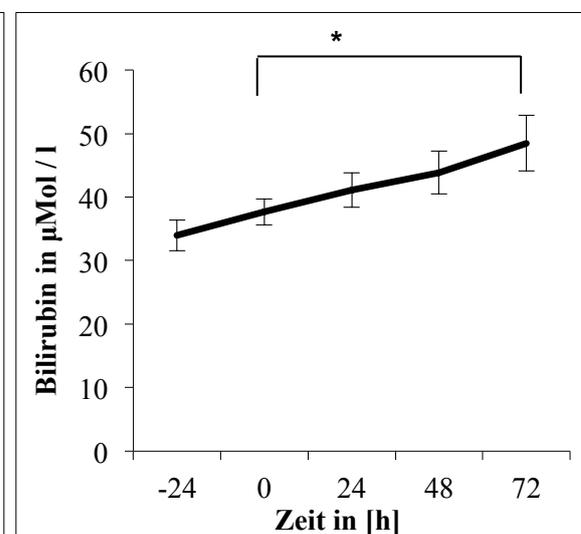


Abb. 18 Bilirubin im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * P = 0,092

Die erfassten Patienten wiesen 24 Stunden vor der Enoximongabe eine Crea-Cl. von $54,3 \pm 1,88 \text{ ml}/\text{min}$ auf. Zum Zeitpunkt 0 h lag die Crea-Cl. bei $48,58 \pm 1,26 \text{ ml}/\text{min}$. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums stieg die Clearance auf $49,6 \pm 2,5 \text{ ml}/\text{min}$. Diese Entwicklung ist mit $p = 0,327$ nicht signifikant (Abbildung 17).

Die Patientengruppe wies initial zum Zeitpunkt -24 h eine hohe Gesamtbilirubinkonzentration von $33,93 \pm 2,4 \text{ µmol}/\text{l}$ auf. Diese Konzentration stieg fast linear bis zum Zeitpunkt +72 h auf $48,46 \pm 4,39 \text{ µmol}/\text{l}$. Insgesamt lagen die Gesamtbilirubinwerte während des gesamten Be-

obachtungszeitraums im pathologischen Bereich. Die Veränderungen waren mit $p = 0,092$ nicht signifikant (Abbildung 18).

4.1.6 Sicherheitsaspekte der PDE-Hemmer-Gabe bei Patienten mit LCOS

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist es herauszufinden, welche Effekte Enoximon auf den Wasserhaushalt und auf die Nierenfunktion der Patienten hat. Dazu wurde die gesamte Ein- und Ausfuhr im Laufe des Beobachtungszeitraums erhoben. Das stellte sich wie folgt dar: Die Einfuhr sank nach 24 Stunden der Enoximongabe im Mittel um 433,5 ml, während die Gesamtdiurese um 220 ml zurückgegangen war. Nach einem weiteren Tag erreichte die Diurese mit $4150,75 \pm 108,7$ ml pro 24 h höhere Werte als zum Zeitpunkt 0 h mit $3931,17 \pm 89,65$ ml pro 24 h.

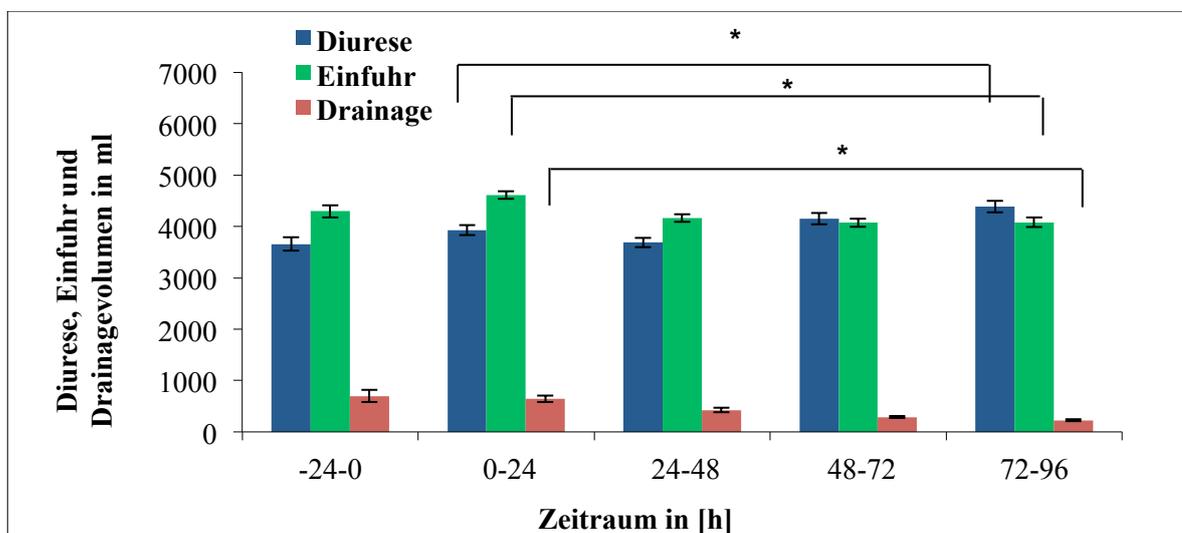


Abb. 19 Diurese, Einfuhr und Drainagevolumen im Zeitverlauf für die Gesamtgruppe, * $P < 0,0001$

Die steigende Tendenz der Diurese setzte sich fort und erreichte $4382,51 \pm 113,07$ ml pro 24 h am Ende des Beobachtungszeitraums.

Die Gesamteinfuhrmenge blieb nach dem Zeitpunkt 0 h bis zum Ende des Beobachtungszeitraums relativ konstant. Weiterhin hatten die untersuchten Patienten $0,79 \pm 0,23$ mg Levosimendan über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten. Die Steigerung der Diurese und die Reduktion der Einfuhr waren mit $p < 0,0001$ hoch signifikant (Abbildung 19).

Aufgrund des nachgewiesenen antikoagulatorischen Effekts des PDE-III-Hemmers wurden die Blut- und Drainageverluste nach der Enoximongabe erfasst. 24 Stunden vor der Enoximongabe konnten ca. $695,62 \pm 118,84$ ml Drainageverluste gemessen werden. Nach 3 Stunden der Enoximongabe wurden $131,91 \pm 16,69$ ml und in den ersten 24 Stunden insgesamt $641,12 \pm 60,58$ ml drainiert. In der darauffolgenden Zeit sank das Drainagevolumen auf $227,51 \pm 22,65$ ml pro 24 h am letzten Tag. Der Rückgang des Drainagevolumens war mit $p < 0,0001$ signifikant und wird in Abbildung 19 dargestellt.

Die erfassten Patienten haben im gesamten Beobachtungszeitraum einen pathologisch erniedrigten Hämatokrit-Wert von 32 %. Entsprechend mussten Blutprodukte angehängt werden. Im Durchschnitt am häufigsten wurden mit $3,08 \pm 0,25$ Konserven im Zeitraum [-24-0] FFP-Produkte angehängt, gefolgt von EK mit $2,01 \pm 0,17$ Konserven im gleichen Zeitraum. Die TK-Gabe lag im Zeitraum [-24-0] mit $0,43 \pm 0,07$ TK-Konserven am höchsten. Die gegebenen Blutprodukte über die verschiedenen Zeiträume sind in Abbildung 20 zusammengefasst.

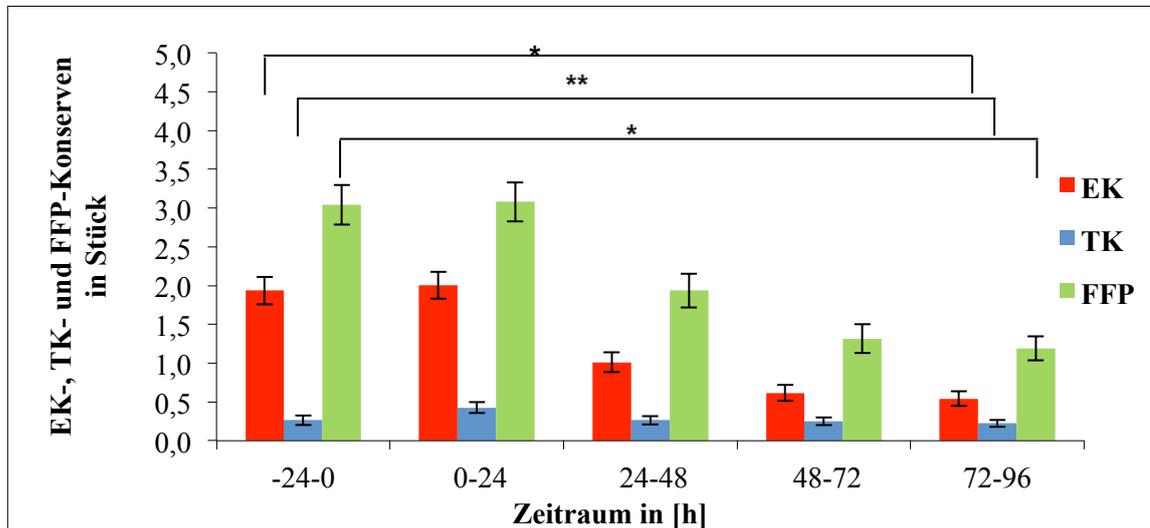


Abb. 20 Blutkonserven im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * $P < 0,0001$, ** $P = 0,008$

4.1.7 Effekte von Enoximon auf verschiedene Labor- und Beatmungsparameter bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Die erfasste Patientengruppe hatte 24 Stunden vor der Enoximongabe einen CRP-Wert von $116,68 \pm 10,87$ mg/l. Der CRP-Wert stieg bis zum Zeitpunkt +48 h auf maximal $200,17 \pm 7,05$ mg/l, um in den darauffolgenden Stunden stetig zu sinken. Diese Veränderungen waren mit $p = 0,003$ signifikant.

Um ein umfassendes Gesamtbild über den Zustand der Patienten zu erlangen, wurde die Leukozyten- und Thrombozytenzahl sowie das Hämatokrit mit erhoben.

Die Leukozytenzahl lag initial mit $16,3 \times 10^3 \pm 611$ mm³ deutlich über dem Normalwert. Nach der Perfan-Gabe stieg diese um vernachlässigbare $0,35 \times 10^3$ mm³ zwischen den Zeitpunkten 0 h und +48 h an. Zum Zeitpunkt +72 h lag die Leukozytenzahl bei $15,28 \times 10^3 \pm 571$ mm³. Die Entwicklung der Leukozytenzahl war mit $p = 0,187$ nicht signifikant.

Die Thrombozytenzahl betreffend hatten die registrierten Patienten initial einen Wert von $149,43 \times 10^3 \pm 7050$ mm³ und lagen damit im Normbereich. Im Laufe des Beobachtungszeitraums sank die Thrombozytenzahl bis zum Zeitpunkt +48 h auf $103,39 \times 10^3 \pm 4751$ mm³.

Am Ende des Beobachtungszeitraums betrug die Thrombozytenzahl $104,23 \times 10^3 \pm 5089$ mm³. Damit bewegten sich die Werte im Normbereich. Diese Entwicklung war mit $p < 0,0001$ signifikant. Die Gesamtgruppe hatte während des gesamten Beobachtungszeitraums pathologisch niedrige Hämatokritwerte. Diese bewegten sich von $32,19 \pm 0,43$ % 24 Stunden vor der Enoximi-

mongabe auf $32,57 \pm 0,3$ % im Zeitpunkt +72 h. Dieser Anstieg war mit $p = 0,454$ nicht signifikant.

Weitere Laborparameter, die erfasst wurden, sind Natrium, Kalium und der pH-Wert. Diese sind gewissermaßen unverändert geblieben. Tabelle 6 stellt diese verschiedenen Parameter sowie ihre Signifikanz dar. Auch wenn die Temperatur kein Laborparameter ist, wird sie hier mit aufgeführt.

Tab. 6 Entwicklung verschiedener Labor- und Beatmungsparameter im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten

Zeitpunkt in h	-24	0	+24	+48	+72	p-Werte *
CRP ± SEM in mg/l	116,68 ± 10,87	-	171,60 ± 6,70	200,17 ± 7,05	172,94 ± 6,59	0,003
Leukozyten ± SEM in $10^3/\text{mm}^3$	16,3 ± 0,61	15,83 ± 0,51	16,01 ± 0,48	16,18 ± 0,68	15,28 ± 0,57	0,187
Thrombozyten ± SEM in $10^3/\text{mm}^3$	149,43 ± 7,05	135,91 ± 5,10	113,13 ± 4,54	103,39 ± 4,75	104,23 ± 5,09	< 0,0001
Hämatokrit ± SEM in %	32,19 ± 0,43	32,54 ± 0,31	32,07 ± 0,26	32,41 ± 0,24	32,57 ± 0,30	0,454
pH-Wert ± SEM	7,41 ± 0,01	7,41 ± 0,01	7,45 ± 0,00	7,44 ± 0,00	7,44 ± 0,00	< 0,0001
Natrium ± SEM in [mmol/L]	139,37 ± 0,42	139,83 ± 0,31	140,88 ± 0,35	140,17 ± 0,37	140,15 ± 0,39	0,903
Kalium ± SEM in [mmol/L]	4,58 ± 0,06	4,85 ± 0,04	4,90 ± 0,04	4,75 ± 0,03	4,75 ± 0,03	0,124
Temperatur ± SEM in °C	36,30 ± 0,15	36,93 ± 0,06	36,91 ± 0,05	36,95 ± 0,05	37,03 ± 0,07	0,076
Atemfrequenz pro Minute ± SEM	20,18 ± 0,54	19,83 ± 0,28	19,32 ± 0,35	19,55 ± 0,36	19,51 ± 0,43	0,740
PaO₂ ± SEM in kPa	23,26 ± 1,47	21,76 ± 1,03	13,81 ± 0,46	13,37 ± 0,34	13,32 ± 0,34	< 0,0001
PaCO₂ ± SEM in kPa	4,88 ± 0,12	4,74 ± 0,08	4,96 ± 0,06	4,96 ± 0,07	5,01 ± 0,07	0,005
FiO₂ ± SEM	0,66 ± 0,03	0,57 ± 0,02	0,49 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01	< 0,0001
Lactat in ± SEM [mmol/l]	3,85 ± 0,28	5,40 ± 0,33	2,97 ± 0,23	2,15 ± 0,17	1,90 ± 0,13	< 0,0001

*p-Werte wurden zw. den Zeitpunkten 0 h & +72 h berechnet, außer für CRP zw. -24 h & +72 h.

Die Patienten hatten initial einen Lactat-Wert von $3,85 \pm 0,28$ mmol/l. Im Zeitpunkt 0 h stieg dieser Wert auf $5,4 \pm 0,33$ mmol/l an. Danach sank er kontinuierlich bis auf $1,9 \pm 0,13$ mmol/l am Ende des Beobachtungszeitraums ab. Damit lagen die erfassten Patienten im Durchschnitt im physiologischen Bereich.

Bei den erfassten Patienten konnte die FiO₂ von initial $0,66 \pm 0,03$ zu Beginn des Beobachtungszeitraums bis auf $0,46 \pm 0,01$ im Zeitpunkt +72 h gesenkt werden. Die sinkende

Tendenz scheint beständig und innerhalb der ersten 24 Stunden der Enoximongabe schneller zu sein als in den darauffolgenden Tagen. Zwischen den Zeitpunkten +24 h und +72 h lag eine quasi-Stabilität vor. Die Zahl der beatmeten und spontanatmenden Patienten über den Beobachtungszeitraum wird in der Tabelle 7 dargestellt.

Tab. 7 Zahl beatmeter und spontanatmender LCOS-Patienten im Zeitverlauf

Zeitraum in h	-24-0	0-24	24-48	48-72	72-96
Patientenzahl beatmet	199	133	116	110	11
Patientenzahl spontanatmend	1	67	84	90	189

Die Atemfrequenz der registrierten Patienten lag mit $20,18 \pm 0,54$ pro Minute initial deutlich über dem Normwert. Die Aussagekraft dieser Zahl wird durch die hohe Zahl an beatmeten Patienten eingeschränkt. Im Laufe des Beobachtungszeitraums sank die Atemfrequenz und lag bei $19,51 \pm 0,43$ Atemzüge bei nur 11 beatmeten und 189 spontanatmenden Patienten.

Der Sauerstoffpartialdruck entwickelte sich von $23,26 \pm 1,47$ kPa vor der Enoximongabe bis auf $13,32 \pm 0,34$ kPa im Zeitpunkt +72 h, während der Kohlenstoffdioxidpartialdruck von $4,88 \pm 0,12$ kPa vor der Enoximongabe bis auf $5,01 \pm 0,07$ kPa im Zeitpunkt +72 h anstieg.

Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) lag vor der Enoximongabe bei $7,39 \pm 0,29$ mbar.

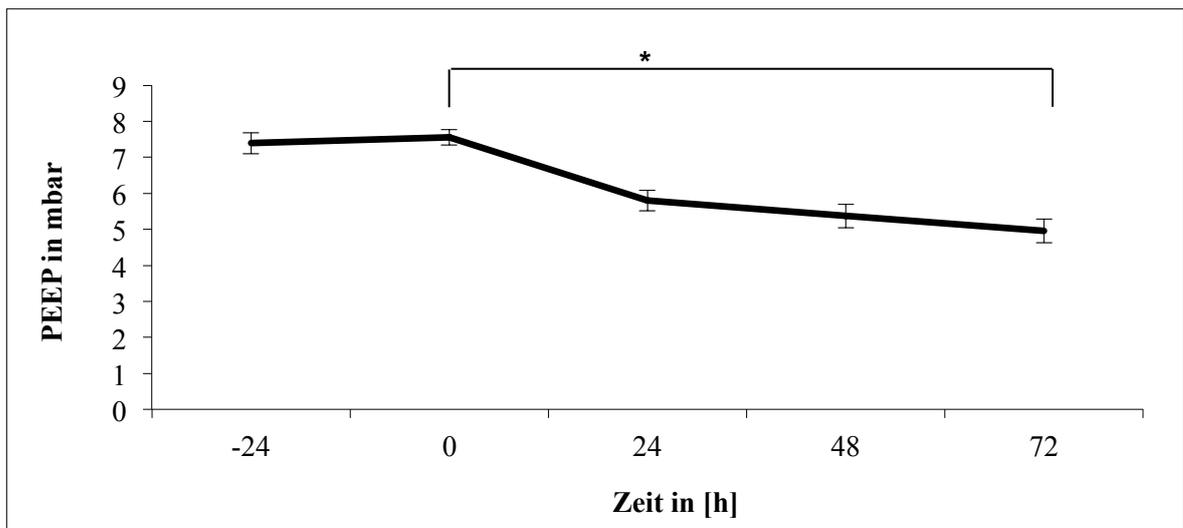


Abb. 21 PEEP im Zeitverlauf für die LCOS-Patienten, * $P < 0,0001$

Danach konnte der positive endexpiratorische Druck innerhalb von 21 Stunden um über 2 mbar gesenkt werden. Diese Tendenz konnte in den darauffolgenden Stunden und Tagen fortgesetzt werden. Die sinkende Tendenz des PEEP war innerhalb der ersten 48 h der Enoximongabe am schnellsten. Nach 72 Stunden der Enoximongabe mussten die Patienten im Durchschnitt mit ca. $4,96 \pm 0,33$ mbar Überdruck beatmet werden. Die Veränderungen von PEEP waren mit $p < 0,0001$ signifikant und werden anhand der Abbildungen 21 veranschaulicht.

4.2 Ergebnisse der Untergruppeneinteilung nach Geschlecht

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, Patientengruppen bzw. Risikogruppen zu identifizieren, bei denen unterschiedliche Effekte von Enoximon auf die eine oder andere Gruppe zu erwarten sind und deren Daten miteinander zu vergleichen. Es wird hier bei den jeweiligen Untergruppen eine Auswahl an Parametern präsentiert. Der Patientenpool enthält 111 männliche und 89 weibliche Patienten. Das gesamte Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen geteilt, wobei das Geschlecht das einzige Teilungskriterium war. In der Tabelle 8 werden die Charakteristika der beiden Gruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe dargestellt.

Tab. 8 Charakteristika der Untergruppen - Männliche und weibliche Gruppe im Vergleich zur Gesamtgruppe

	Gesamtgruppe	♂	♀
Anzahl	200	111/55,5 %	89/44,5 %
Alter (J ± SEM)	67,98 ± 0,8	66,4 ± 0,99	69,9 ± 1,26
Hypertonie	165/82,5 %	91/82 %	74/83,1 %
Diabetes	82/41 %	50/45 %	32/36 %
HLP	71/35,5 %	42/37,8 %	29/32,6 %
Adipositas	63/31,5 %	32/28,8 %	31/34,8 %
Vitium	120/60 %	57/51,4 %	63/70,8 %
Prä NI	52/26 %	32/28,8 %	20/22,5 %
Post NI	123/61,5 %	70/63,1 %	53/59,6 %
1-G-KHK	20/10 %	9/8,1 %	11/12,4 %
2-G-KHK	13/6,5 %	8/7,2 %	5/5,6 %
3-G-KHK	117/58,5 %	75/67,6 %	42/47,2 %
DCMP	14/7 %	9/8,1 %	5/5,6 %
Reanimation	32/16 %	19/17,1 %	13/14,6 %
STEMI	101/50,5 %	42/37,8 %	18/20,2 %
kardiogener Schock	39/19,5 %	26/23,4 %	13/14,6 %
revidiert	66/33 %	37/33,3 %	29/32,6 %
Zweiteingriff	48/24 %	30/27 %	18/20,2 %
überlebt	147/73,5 %	79/71,2 %	68/76,4 %
ECMO	19/9,5 %	12/10,81 %	7/7,9 %
HM	8/4 %	5/4,5 %	3/3,4 %
IABP	39/19,5 %	24/21,62 %	15/16,9 %

4.2.1 Effekte von Enoximon auf Cardiac Index und SVR bei weiblichen und männlichen herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Beim Herzindex hatten initial beide Patientengruppen erheblich unterschiedliche CI-Werte. Vor der Enoximongabe lag der CI der weiblichen Gruppe mit $1,9 \pm 0,09$ l/min/m² deutlich unter dem der männlichen Gruppe mit $2,46 \pm 0,08$ l/min/m². Nach 24 Stunden gab es einen erheblichen Rückgang bei der männlichen Gruppe auf $1,84 \pm 0,05$ l/min/m², während der Wert bei den weiblichen Patienten leicht auf $1,73 \pm 0,07$ l/min/m² zurückging.

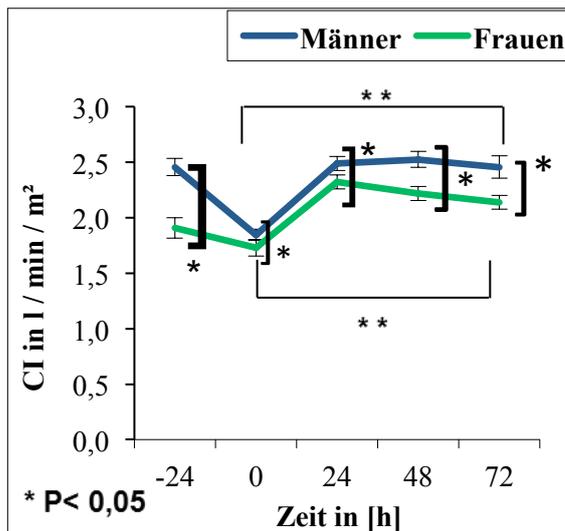


Abb. 22 CI im Zeitverlauf für Männer und Frauen, ** $P < 0,0001$

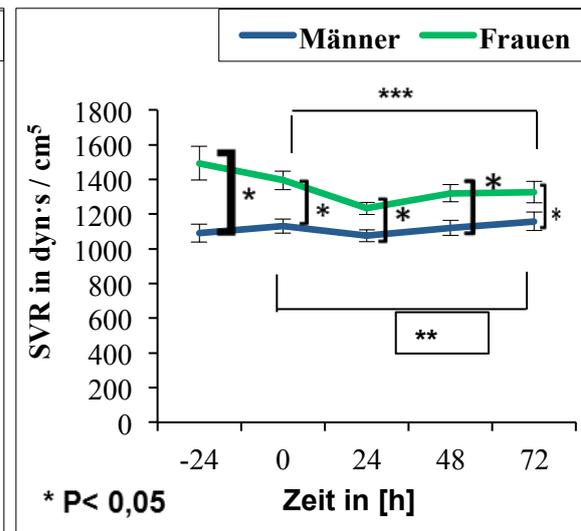


Abb. 23 SVR im Zeitverlauf für Männer und Frauen, ** $P = 0,375$, *** $P = 0,170$

Nach der Gabe des Enoximons stieg bei beiden Gruppen der CI um ca. 0,5 l/min/m² an. 21 Stunden nach der Gabe setzte sich der Anstieg bei beiden Gruppen fort. Ab dem Zeitpunkt +24 h nahmen beide Kurven unterschiedliche Verläufe. Die männlichen Patienten behielten zwei Tage lang einen fast stabilen CI und verzeichneten am letzten Beobachtungstag einen leichten Anstieg. Unterdessen sank der CI bei den weiblichen Patienten leicht um 0,28 l/min/m² bis zum Zeitpunkt +72 h. Danach stieg er leicht an. Diese Veränderungen waren mit $p < 0,0001$ für beide Gruppen signifikant. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen waren zu allen Zeitpunkten signifikant (Abbildung 22).

Für die SVR zeigte sich ein anderes Bild. Hier hatte die weibliche Gruppe deutlich höhere Werte als die männliche Gruppe. Initial hatten die Frauen einen SVR-Wert von $1493,41 \pm 97,75$ dyn*s/cm⁵, währenddessen die Männer bei einem SVR-Wert von $1090,39 \pm 50,74$ dyn*s/cm⁵ lagen. Die SVR der Frauen sank trotz Enoximongabe unaufhaltsam auf $1234,01 \pm 35,42$ dyn*s/cm⁵ im Zeitpunkt +24 h. Die SVR der Männer stieg dagegen um ca. 40 dyn*s/cm⁵. Im weiteren Verlauf näherten sich die beiden Gruppen bis zum Zeitpunkt +24 h an. Ein Unterschied zugunsten der Frauengruppe von mindestens 159 dyn*s/cm⁵ blieb allerdings im gesamten Beobachtungszeitraum bestehen. Die Veränderungen sind sowohl für die Männer ($p = 0,375$) als auch für die Frauengruppe ($p = 0,170$) nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen waren zu allen Zeitpunkten signifikant (Abbildung 23).

Die Unterschiede bei den SVR-Werten werfen die Frage auf, ob dies mit einer höheren Katecholamindosis pro kg KG für Frauen erklärbar ist. Tabelle 9 stellt die Katecholamin- und Enoximondosis in mg/kg KG für Männer und Frauen im Zeitverlauf dar.

Tab. 9 Katecholamin- und Enoximon-Dosis für Männer und Frauen im Zeitverlauf

Zeitraum		0–24	24–48	48–72	72–96
♂	Adrenalin $\times 10^{-2}$ mg/kg KG	1,2 \pm 0,4	8,3 \pm 0,7	14,3 \pm 1,5	9,4 \pm 1,0
	Noradrenalin $\times 10^{-2}$ mg/kg KG	6 \pm 0,8	9,6 \pm 1,3	12,5 \pm 2	9,4 \pm 1,8
	Enoximon mg/kg KG	2,3 \pm 0,11	1,48 \pm 0,15	1,08 \pm 0,15	0,61 \pm 0,12
♀	Adrenalin $\times 10^{-2}$ mg/kg KG	0,8 \pm 0,4	8,6 \pm 1,8	11,7 \pm 1,2	9,5 \pm 1,2
	Noradrenalin $\times 10^{-2}$ mg/kg KG	6,2 \pm 1,2	6,8 \pm 1,1	8 \pm 1,4	6,9 \pm 1,3
	Enoximon mg/kg KG	2,44 \pm 0,15	1,61 \pm 0,2	1,45 \pm 0,22	1,22 \pm 0,19

Es wird dadurch deutlich, dass Frauen, gemessen an ihrem Körpergewicht, deutlich höhere Enoximon-Dosen, jedoch keinesfalls höhere Katecholamin-Dosen in den unterschiedlichen Zeiträumen erhalten haben.

4.2.2 Effekte von Enoximon auf ZVD und Crea-Cl. bei weiblichen und männlichen herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Der zentrale Venendruck hat sich bei den Patienten je nach Geschlecht unterschiedlich entwickelt, auch wenn die Unterschiede recht marginal sind. Initial hatten beide Gruppen annähernd gleiche Werte. Zum Zeitpunkt 0 h lagen die Werte um weniger als 2 mmHg auseinander. In den ersten drei Stunden der Enoximongabe zeigten beide Geschlechter eine sinkende Tendenz. In den darauffolgenden 21 Stunden sank der ZVD bei den männlichen Patienten weiter, während dieser bei den weiblichen Patienten anstieg. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag zum Zeitpunkt +24 h bei knapp 3 mmHg. Darauf folgte ein Rückgang des ZVD in der weiblichen Gruppe, während der ZVD bei den männlichen Patienten langsam aber beständig sank.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der ZVD der weiblichen Gruppe durch eine Unbeständigkeit in der Entwicklungsrichtung gekennzeichnet war, indes die männliche Gruppe sich tendenziell stabil sinkend zeigte. Am Ende des Erfassungszeitraums für den ZVD lag die weibliche Gruppe um weniger als 2 mmHg über der männlichen Gruppe. Diese Veränderungen beider Gruppen waren, wie auch die Veränderungen der Gesamtgruppe, signifikant.

Tab. 10 ZVD und Crea-Cl. im Zeitverlauf für Männer und Frauen

Zeitpunkt		-24	0	+3	+24	+48	+72	P-Werte*
♂	ZVD in mmHg	16,24 ± 0,9	17,08 ± 0,86	15,72 ± 0,4	15,61 ± 0,43	15,39 ± 0,51	14,40 ± 0,52	< 0,0001
	Crea-Cl. in ml/min	58,65 ± 2,59	-	50,12 ± 1,71	49,12 ± 2,04	49,11 ± 2,31	51,27 ± 2,51	0,684
♀	ZVD in mmHg	16,77 ± 1,04	18,78 ± 0,84	17,39 ± 0,87	18,34 ± 1,68	16,11 ± 0,49	16,21 ± 0,69	0,002
	Crea-Cl. in ml/min	49,09 ± 2,55	-	46,64 ± 1,83	45,95 ± 2,49	44,41 ± 2,92	44,92 ± 3,64	0,313

*p-Werte für den ZVD wurden zwischen den Zeitpunkten 0 h und +72 h und für die Crea-Cl. zwischen den Zeitpunkten +3 h und +72 h berechnet

Neben der Wirkung von Enoximon auf das Herz ist dessen Wirkung auf die Nierenfunktion für diese Arbeit wichtig. Wie bei der Gesamtgruppe wurde die Crea-Cl. herangezogen, um die Nierenfunktion zu untersuchen. Die Veränderungen der Crea-Cl. waren für beide Gruppen nicht signifikant. Vor der Enoximongabe hatte die männliche Gruppe eine um 10 ml/min höhere Clearance als die Gruppe der weiblichen Patienten. Mit ca. 50 ml/min für die männliche und ca. 46,6 ml/min für die weibliche Gruppe drei Stunden nach der Enoximongabe hatten beide Gruppen annähernd gleiche Werte. In den darauffolgenden Stunden war die Clearance für die männliche Gruppe fast konstant um 50 ml/min geblieben. Die Clearance der weiblichen Gruppe sank um wenige ml/min bis zum Zeitpunkt +72 h. Insgesamt blieb die Clearance bei beiden Gruppen im gesamten Zeitverlauf quasi unverändert.

4.3 Ergebnisse der Untergruppeneinteilung nach Alter

Der Patientenpool enthält 95 Patienten unter 70 Jahre und 105 Patienten über 70 Jahre. Das gesamte Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen geteilt, wobei das Alter das einzige Teilkriterium war.

Tab. 8 Charakteristika der Untergruppen unter 70 Jahre und über 70 Jahre im Vergleich zur Gesamtgruppe

	gesamte Gruppe	<70 J	≥70 J
Anzahl	200	95/47,5 %	105/52,5 %
Alter (J ± SEM)	67,98 ± 0,8	59,3 ± 1,06	75,8 ± 0,37
Frauen	89/44,5 %	30/31,57 %	59/56,19 %
Männer	111/55,5 %	65/68,42 %	46/43,8 %
Hypertonie	165/82,5 %	71/74,7 %	94/89,5 %
Diabetes	82/41 %	34/35,8 %	48/45,7 %
HLP	71/35,5 %	26/27,4 %	45/42,9 %
Adipositas	63/31,5 %	26/27,4 %	37/35,2 %
Vitium	120/60 %	58/61,1 %	62/59 %
Prä NI	52/26 %	21/22,1 %	31/29,5 %
Post NI	123/61,5 %	51/53,7 %	72/68,6 %
1-G-KHK	20/10 %	9/9,5 %	11/10,5 %
2-G-KHK	13/6,5 %	3/3,2 %	10/9,5 %
3-G-KHK	117/58,5 %	51/53,7 %	66/62,9 %
DCMP	14/7 %	11/11,6 %	3/2,9 %
Reanimation	32/16 %	17/17,9 %	15/14,3 %
STEMI	101/50,5 %	30/31,6 %	30/28,6 %
kardiogener Schock	39/19,5 %	21/22,1 %	18/17,1 %
Revidiert	66/33 %	38/40 %	28/26,7 %
Zweiteingriff	48/24 %	28/29,5 %	20/19 %
Überlebt	147/73,5 %	72/75,8 %	75/71,4 %
ECMO	19/9,5 %	16/16,84 %	3/2,9 %
HM	8/4 %	7/7,36 %	1/1 %
IABP	39/19,5 %	18/18,94 %	21/20 %

4.3.1 Effekte von Enoximon auf den Blutdruck und Cardiac Index bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS unter und über 70-Jähriger

Die diastolischen Blutdruckwerte der Patienten unter 70 Jahre lagen zwischen 5 mmHg und knapp 9 mmHg höher als die Patienten über 70 Jahre. Beide Altersgruppen zeigten auch unterschiedliche Verläufe der diastolischen Blutdruckkurven auf. Während die Gruppe der unter 70-Jährigen zwischen den Zeitpunkten +3 h und +24 h einen minimalen Anstieg des diastolischen Blutdrucks verzeichnete, sank er bei den über 70-Jährigen um 2 mmHg. Eine Betrachtung des Zeitraums zwischen 0 und +72 zeigte einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks um knapp 4 mmHg bei den unter 70-Jährigen, während die über 70-Jährigen einen quasi unveränderten Wert hatten. Insgesamt zeigten beide Gruppen eine maximale Veränderung des diastolischen Blutdrucks von höchstens 5 mmHg in 96 Stunden.

Der systolische Blutdruck war bei beiden Gruppen vor der Enoximongabe fast gleich. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes näherten sich die Werte an.

Entsprechend der Entwicklung des systolischen Blutdrucks und der minimalen Unterschiede des diastolischen Blutdrucks zeigte sich der mittlere Blutdruck beider Gruppen quasi deckungsgleich. Signifikant waren alle Blutdruckveränderungen der unter 70-Jährigen, indessen die Veränderungen der über 70-Jährigen nicht signifikant waren.

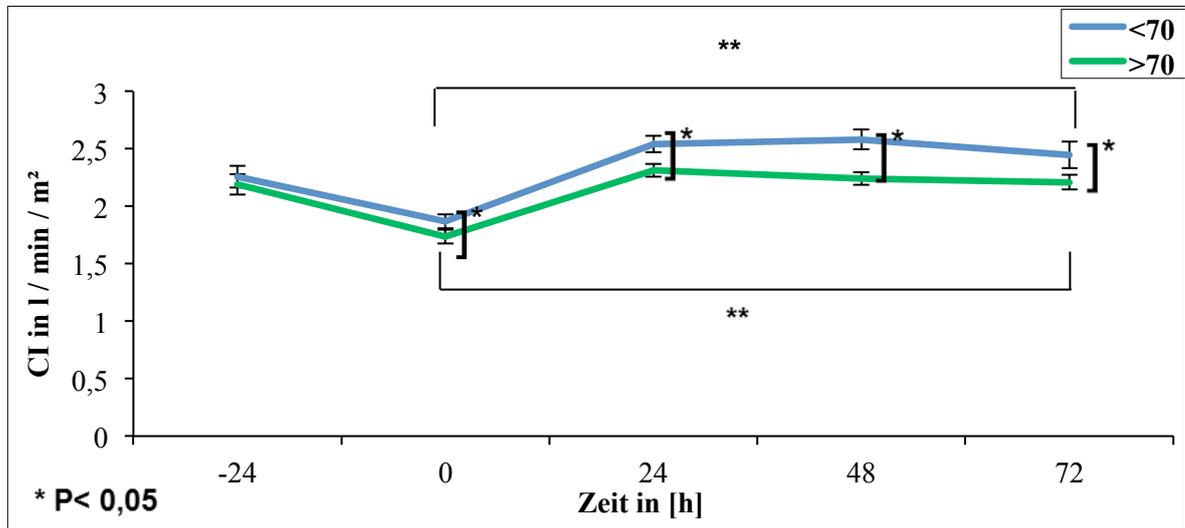


Abb. 24 Cardiac Index im Zeitverlauf für unter und über 70-Jährige, ** P < 0,0001

Bei der Betrachtung der CI-Kurve fällt sofort auf, dass ab der Enoximongabe der CI beider Gruppen sofort anstieg. In den ersten drei Stunden scheint das Ausmaß des Anstiegs altersunabhängig zu sein. Danach unterscheiden sich beide Altersgruppen grundlegend. Während die Patienten unter 70 Jahre einen weiteren Anstieg des CI auf $2,45 \pm 0,12$ l/min/m² am Ende des Beobachtungszeitraums zeigten, blieb der CI der Patienten über 70 Jahre fast unverändert. Der Maximalwert, den die Gruppe der unter 70-Jährigen erreichte, war zum Zeitpunkt +24 h $2,31 \pm 0,06$ l/min/m². Eine wesentliche Verbesserung danach war nicht zu registrieren. Die Gruppe der unter 70-Jährigen erreichte ihren besten CI-Wert am Ende des Beobachtungszeitraums. Die Veränderungen des CI sind mit $p < 0,0001$ signifikant. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen waren zu allen Zeitpunkten bis auf Zeitpunkt -24 h signifikant (Abbildung 24).

4.3.2 Effekte von Enoximon auf CPI, RvCPI und Crea-CI. bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS unter und über 70-Jähriger

Entsprechend der Entwicklung des CI hat sich der CPI in den ersten drei Stunden der Enoximongabe bei beiden Gruppen stark verbessert. Die Steigerung mit $0,9$ W/m² in drei Stunden bei den über 70-Jährigen und $0,8$ W/m² in drei Stunden bei den unter 70-Jährigen spricht eindeutig für die Wirkung von Enoximon auf diesen Parameter. Ab dem Zeitpunkt 0 h entwickelten sich beide Gruppen unterschiedlich stark. Während die Gruppe ≥ 70 Jahre einen kleinen Rückgang verzeichnete und danach einen auf diesem niedrigen Niveau bleibenden CPI zeigte, stieg der

CPI der Gruppe < 70 Jahre fast kontinuierlich bis auf 0,51 W/m² am Ende des Beobachtungszeitraums an. Damit verbesserte sich der CPI in 72 Stunden um 0,13 W/m².

Um die Wirkung von Enoximon in der rechten bzw. linken Herzhälfte besser unterscheiden zu können, wird der RvCPI nachfolgend tabellarisch vorgestellt. Dieser hat sich bei beiden Gruppen über 72 Stunden nahezu nicht verändert.

Tab. 9 Veränderungen des CPI und RvCPI im Zeitverlauf bei über und unter 70-Jährigen

Zeitpunkt in h		-24	0	+24	+48	+72	p-Werte*
<70	CPI in W/m ²	0,40 ± 0,02	0,33 ± 0,01	0,45 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,44 ± 0,02	< 0,0001
	RvCPI in W/m ²	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,715
≥70	CPI in W/m ²	0,37 ± 0,002	0,31 ± 0,001	0,40 ± 0,001	0,40 ± 0,001	0,38 ± 0,001	< 0,0001
	RvCPI in W/m ²	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,893

*p-Werte wurden zwischen den Zeitpunkten 0 h und +72 h berechnet

Erwartungsgemäß liegt die Crea-Cl. der ≥ 70 -Jährigen-Gruppe um mindestens 12 ml/min höher als die der < 70 -Jährigen-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum. Beide Kurven verliefen in den ersten 48 Stunden nach der Enoximongabe fast parallel. Danach stieg die Crea-Cl. der Gruppe der < 70 -Jährigen zum Zeitpunkt +72 h bis auf ca. $58,18 \pm 3,74$ ml/min an. Die Clearance der ≥ 70 -Jährigen-Gruppe blieb bis zum Ende des Erfassungszeitraums fast unverändert. Ein eindrucksvoller Effekt von Enoximon auf die Crea-Cl. blieb aus. Beider Gruppen im Zeitverlauf waren nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen waren zu allen Zeitpunkten nicht signifikant (Abbildung 25).

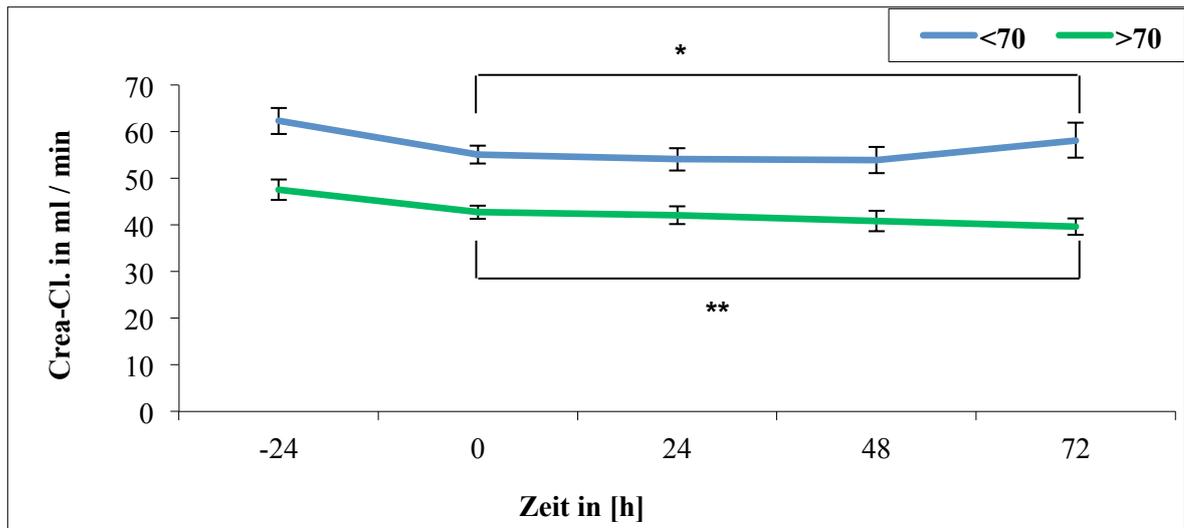


Abb. 25 Crea-Cl. im Zeitverlauf für über und unter 70-Jährige, * $P = 0,667$, ** $P = 0,374$

4.4 Ergebnisse der Untergruppeneinteilung nach Überleben

Der Patientenpool enthält 147 überlebende Patienten und 53 verstorbene Patienten. Damit haben 73,5 % der mit Enoximon behandelten herzchirurgischen Patienten mit einem Low-Cardiac-Output-Syndrom überlebt (Tabelle 10).

Tab. 10 Charakteristika der Untergruppen „Überlebende“ und „Verstorbene“ im Vergleich zur Gesamtgruppe

	Gesamtgruppe	Überleb.	Verst.
Anzahl	200	147/73,5 %	53/26,5 %
Alter (J ± SEM)	67,98 ± 0,8	67,9 ± 0,88	68,3 ± 1,75
Frauen	89/44,5 %	68/46,25 %	21/39,62 %
Männer	111/55,5 %	79/53,75 %	32/60,37 %
Hypertonie	165/82,5 %	120/81,6 %	45/84,9 %
Diabetes	82/41 %	61/41,5 %	21/39,6 %
HLP	71/35,5 %	50/34 %	21/39,6 %
Adipositas	63/31,5 %	46/31,3 %	17/32,1 %
Vitium	120/60 %	89/60,5 %	31/58,5 %
Prä NI	52/26 %	34/23,1 %	18/34 %
Post NI	123/61,5 %	72/49 %	51/96,2 %
1-G-KHK	20/10 %	15/10,2 %	5/9,4 %
2-G-KHK	13/6,5 %	12/8,2 %	1/1,9 %
3-G-KHK	117/58,5 %	83/56,5 %	34/64,2 %
DCMP	14/7 %	12/8,2 %	2/3,8 %
Reanimation	32/16 %	16/10,9 %	16/30,2 %
STEMI	101/50,5 %	42/28,6 %	18/34 %
kardiogener Schock	39/19,5 %	19/12,9 %	20/37,7 %
revidiert	66/33 %	40/27,2 %	26/49,1 %
Zweiteingriff	48/24 %	34/23,1 %	14/26,4 %
ECMO	19/9,5 %	9/6,12 %	10/18,9 %
HM	8/4 %	6/4,08 %	2/3,8 %
IABP	39/19,5 %	21/14,28 %	18/34 %

4.4.1 Effekte von Enoximon auf Leukozytenzahl, Lactat und Crea-CI. bei überlebenden und verstorbenen herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Beide Gruppen zeigten einen fast konstanten Wert der Leukozyten in den ersten 48 Stunden. Ab dem Zeitpunkt +24 h sank die Leukozytenzahl bei der Gruppe der überlebenden Patienten, während sie bei der Gruppe der verstorbenen Patienten anstieg. Am Ende des Beobachtungszeitraums hatte die Gruppe der Verstorbenen $4,96 \times 10^3 \text{ mm}^3$ mehr Leukozyten im Blut als die Gruppe der Überlebenden. Insgesamt lag ein abfallender Trend der Leukozytenzahl bei den überlebenden Patienten und eine steigende Tendenz bei den verstorbenen Patienten vor. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt +48 h waren mit $p = 0,063$ nicht signifi-

kant, unterdessen konnte mit $p = 0,017$ zum Zeitpunkt +72 h Signifikanz für die Unterschiede gezeigt werden. Die Variationen der Leukozytenzahlen waren für beide Gruppen mit $p = 0,063$ für die überlebenden Patienten und $p = 0,632$ für die verstorbenen Patienten nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen waren zu den Zeitpunkten +48 h und +72 h signifikant (Abbildung 26).

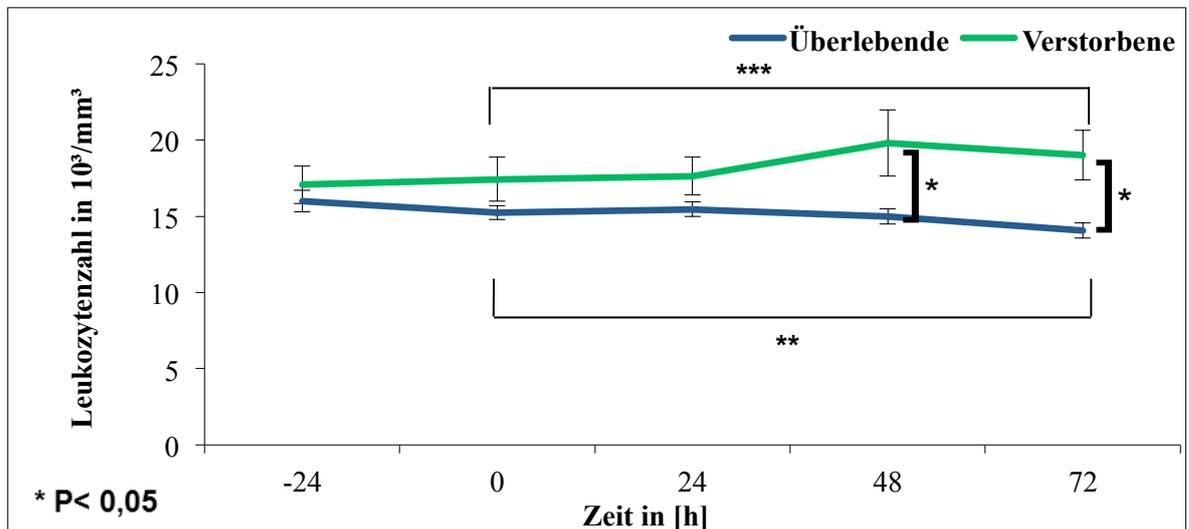


Abb. 26 Leukozytenwerte der Überlebenden und Verstorbenen im Zeitverlauf, ** $P = 0,063$, *** $P = 0,632$

Die Lactatveränderungen für beide Gruppen waren signifikant. Beide Gruppen zeigen bis zum Zeitpunkt +48 h einen ähnlichen, fast parallelen Verlauf. Die Gruppe der Verstorbenen hatte eine höhere Lactatkonzentration im Blut. Am größten war der Unterschied zum Zeitpunkt 0 h mit 3,14 mmol/l. Die Gruppe der Verstorbenen befand sich zeitweise im pathologisch hohen Bereich.

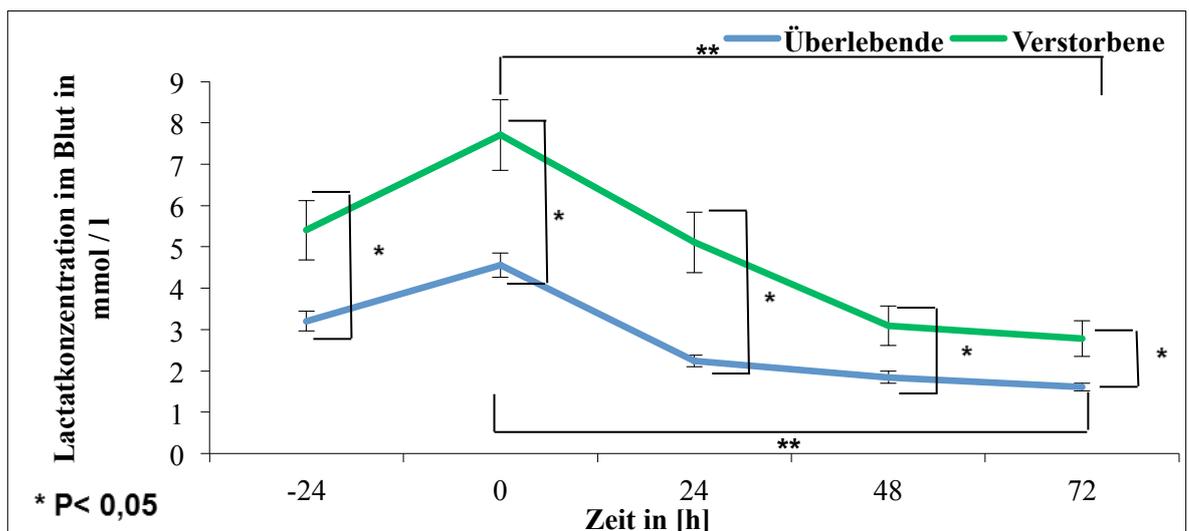


Abb. 27 Lactatwerte bei Überlebenden und Verstorbenen im Zeitverlauf, ** $P < 0,0001$

Zum Ende des Beobachtungszeitraums hin näherten sich beide Kurven an. In beiden Gruppen war ein deutlicher Rückgang der Lactatkonzentration nach der Enoximongabe zu verzeichnen. Am stärksten war der Rückgang zwischen den Zeitpunkten +3 h und +24 h. In 21 Stunden sank die Lactatkonzentration um 2,59 mmol/l bei der Gruppe der Verstorbenen und um 2,32 mmol/l bei der Gruppe der Überlebenden. Die Unterschiede waren bereits zum Zeitpunkt -24 h mit $p = 0,043$ signifikant. Auch am Ende des Beobachtungszeitraums zeigten beide Gruppen einen signifikanten Unterschied von 1,17 mmol/l ($p < 0,0001$). Die erfassten Lactatabfälle sind für beide Untergruppen signifikant. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen waren zu allen Zeitpunkten signifikant (Abbildung 27).

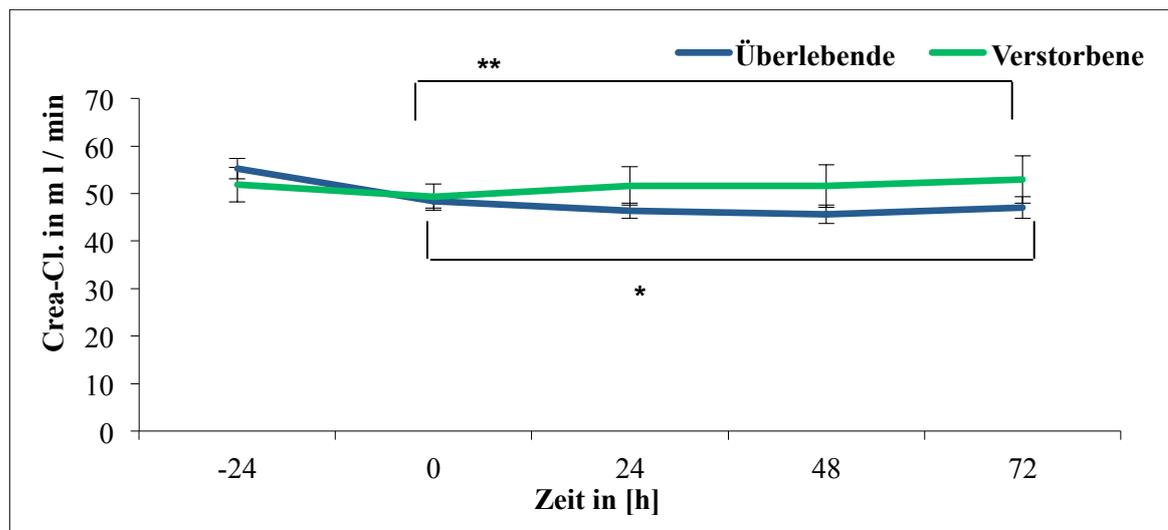


Abb. 28 Crea-Cl. bei Überlebenden und Verstorbenen im Zeitverlauf, * P = 0,062, ** P = 0,184

Die Nierenfunktion betreffend zeigen die Kurven beider Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Zum Zeitpunkt -24 h hatten die überlebenden Patienten eine Crea-Cl. von $55,27 \pm 2,18$ ml/min, während die verstorbenen Patienten eine Crea-Cl. von $51,85 \pm 3,65$ ml/min aufwiesen. Zum Zeitpunkt +72 h hatten die überlebenden Patienten eine Crea-Cl. von $47,408 \pm 2,03$, die verstorbenen Patienten wiesen eine Crea-Cl. von $52,98 \pm 5,02$ ml/min auf. Die Veränderungen der Crea-Cl. waren für beide Gruppen nicht signifikant (Abbildung 28). Auch die Unterschiede waren sowohl zum Zeitpunkt -24 h mit $p = 0,3$ als auch zum Zeitpunkt +72 h mit $p = 0,27$ nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen waren zu allen Zeitpunkten nicht signifikant.

4.4.2 Entwicklung des SOFA- und APACHE-II-Scores bei überlebenden und verstorbenen herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS bei einer Enoximon-Therapie

Eindrucksvoll zeigt sich der Unterschied beider Gruppen beim SOFA-Score. Während die Überlebenden bis zum Zeitpunkt +72 h fast einen Punkt weniger im Score aufwiesen, stieg der Score der Verstorbenen im gleichen Zeitraum um die gleiche Größe an. Zeitweise lagen fast 3,5 Punkte zwischen den beiden Gruppen. In den ersten 24 Stunden der Enoximon-Behandlung

stieg der Score der verstorbenen Gruppe um ca. einen Punkt an, was auf eine ausgeprägtere Organdysfunktion hindeutet.

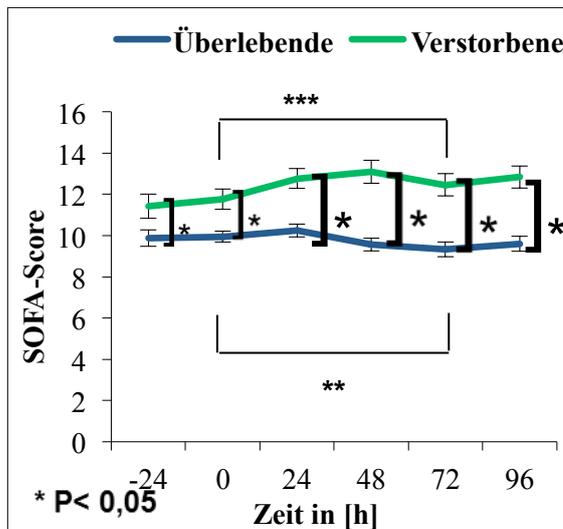


Abb. 29 SOFA-Score bei Überlebenden und Verstorbenen im Zeitverlauf, ** P = 0,0009, *** P = 0,262

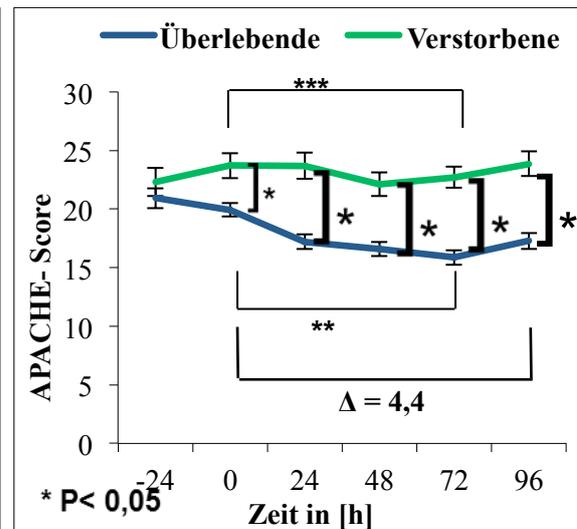


Abb. 30 APACHE-II-Score bei Überlebenden und Verstorbenen im Zeitverlauf, ** P < 0,0001, *** P = 0,406

Den APACHE-II-Score betreffend hatten beide Gruppe initial annähernd gleiche Ausgangswerte, diese lagen bei knapp 21 Punkten für die überlebende Gruppe und bei 22 Punkten für die verstorbene Gruppe. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums drifteten beide Kurven rasch auseinander. In den ersten 24 Stunden nach der Enoximongabe sank der APACHE-II-Score der überlebenden Gruppe auf 17 Punkte ab, unterdessen stieg der Score der verstorbenen Gruppe auf knapp 24 Punkte an. Im weiteren Verlauf gingen beide Kurven weiter auseinander, sodass am Ende des Beobachtungszeitraums die verstorbene Gruppe 22,7 Punkte und die überlebende Gruppe 15,8 Punkte aufwies. Die Veränderungen beider Scores sind für die Überlebenden signifikant, die Veränderungen der Scores für die Verstorbenen sind nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen waren für die SOFA-Score zu allen Zeitpunkten und für die APACHE-II-Score für alle Zeitpunkten bis auf Zeitpunkt -24 h signifikant. Abbildung 29 und 30 stellen beide Parameter grafisch dar.

Die Differenz Δ -APACHE-II-Score zwischen den Zeitpunkten 0 h und +96 h lag bei der Gruppe der verstorbenen Patienten bei 0,02 und bei der Gruppe der überlebenden Patienten bei 4,45 Punkten. Damit sank der APACHE-II-Score bei den überlebenden Patienten prognostisch bedeutsam um über 4 Punkte.

5. Diskussion

Die Daten des Registers geben ein aktuelles, repräsentatives Bild der Behandlung der Patienten mit einem Low-Cardiac-Output-Syndrom nach einer operativen Revaskularisation in der Universitätsklinik Halle wieder und ermöglichen eine Diskussion über die verschiedenen Aspekte des Einsatzes von PDE-III-Inhibitoren und den Vergleich mit der aktuellen Literatur. Weiterhin stellt diese Arbeit ein Glied in der Kette von Dissertationen dar, die an der Martin-Luther-Universität durchgeführt werden, mit dem Ziel, Vergleiche zwischen Enoximon-, Levosimendan- und ECMO-Unterstützung bei herzchirurgischen Patienten nach operativer Revaskularisation und Low-Cardiac-Output-Syndrom anzuführen.

5.1 Blutdruckverhalten bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Nach herzchirurgischen Operationen, allen voran kardiopulmonale Bypass-Operationen, sind vasodilatatorische Schocks ein gängiges Problem. Die dabei entstehende Hypotension ist in der Regel mild und braucht für wenige Stunden meist direkt postoperativ geringe Mengen an Katecholaminen, um ihr entgegenzuwirken. Trotz dessen entsteht bei 8 % der Fälle ein schwerer Verteilungsschock mit einem systolischen Blutdruck unter 80 mmHg trotz $CI > 5$ l/min, was die Gabe von hohen Katecholamin-Dosen notwendig macht (Argenziano et al. 1998).

Unter einer Enoximontherapie fanden sich in dieser Arbeit keine signifikanten Veränderungen, sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks, obwohl die Patienten zwischen $8,22 \pm 1,02$ und $3,29 \pm 0,72$ mg Noradrenalin /24 h und zwischen $10,14 \pm 0,79$ und $4,71 \pm 0,53$ mg Adrenalin /24 h erhielten. Weiterhin bekamen die Patienten $7,52 \pm 0,25$ Konserven FFP, $4,18 \pm 0,17$ EK, 1,17 TK sowie hohe Einfuhrvolumen. Dass es nicht zu einem Anstieg des Blutdrucks kam, könnte einerseits mit den hohen Diurese- und Drainagevolumen zusammenhängen, andererseits könnten die bereits vor der Enoximongabe hohen MABP-Werte eine Erklärung sein. Zum Zeitpunkt 0 h lag der MABP bereits mit $81,11 \pm 1,1$ mmHg über der Norm. Warum dies der Fall war, könnte mit den eingesetzten Katecholaminen vor dem Zeitpunkt 0 h der Enoximongabe zusammenhängen. Die Patienten erhielten in den 24 Stunden vor der Enoximongabe durchschnittlich $6,5 \pm 0,65$ ml Adrenalin und $6,47 \pm 0,67$ mg Noradrenalin. Eine weitere mögliche Erklärung könnte in den vor dem Zeitpunkt 0 h zugeführten $4614,3 \pm 119,86$ ml Volumen liegen. obwohl dies durch die hohen Diuresevolumen von $3657 \pm 127,57$ ml und die drainierten $695,62 \pm 118,84$ ml in diesem Zeitraum relativiert wird.

Keine signifikante Veränderung des MABP unter PDE-Hemmer-Therapie wies auch eine 2010 veröffentlichte, randomisiert kontrollierte Studie nach. Diese Studie hat drei Gruppen von herzchirurgischen Patienten untersucht, die randomisiert prä- und postoperativ entweder den PDE-III-Inhibitor Milrinon, den PDE-Inhibitor Aminophylline oder Placebo bekamen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen dem MABP, dem zentralvenösen Blutdruck und der Herzfrequenz im Zeitverlauf, weder zwischen den Gruppen noch innerhalb der Gruppen (Abdel-Aal 2010).

Im gleichen Kontext fand auch eine japanische Studie aus dem Jahr 2009 keine signifikanten Unterschiede, weder im MABP noch im MPAP. Hier wurden je 14 Patienten in zwei Gruppen mit und ohne Milrinon direkt nach einer Bypass-Operation behandelt und 24 Stunden postoperativ beobachtet (Yamaguchi et al. 2009).

Nach herzchirurgischen Operationen kommt in letzter Zeit neben Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren verstärkt Levosimendan zum Einsatz. Zum Vergleich mit Enoximon hat sich Levosimendan in Hinsicht auf eine Hypotension als unbedenklich erwiesen. Dies konnte eine Studie der Martin-Luther-Universität aus dem Jahr 2007 nachweisen. Darin konnte gezeigt werden, dass Levosimendan-Infusionen im kardiogenen Schock nach einem akuten Myokardinfarkt die kardiovaskulären hämodynamischen Parameter verbesserte, ohne zu einer Hypotension zu führen. Dabei wurde Levosimendan als Bolus 12 g/kg KG für 10 Minuten appliziert, danach wurde eine Dosis von 0,05–0,2 g/kg/min für 24 h gegeben. Erwähnenswert dabei ist, dass alle Patienten gleichzeitig Katecholamine in Form von Dobutamin und/oder Noradrenalin erhielten und dass $9433,2 \pm 93,6$ ml während des Beobachtungszeitraums von 48 Stunden gegeben wurden (Russ et al. 2007). Wenn sowohl Levosimendan als auch PDE-III-Inhibitoren keine hypotensiven Effekte zeigen, stellt sich die berechtigte Frage, welche der beiden Substanzen einen größeren Vorteil für die LCOS-Patienten mit sich bringt. In der Literatur findet sich eine randomisierte, monozentrische, prospektive, klinische Studie der Universität Dresden aus dem Jahr 2008. Sie hatte den Vergleich der Wirksamkeit von Enoximon und Levosimendan bei Patienten mit einem Herzinfarkt nach einer Revaskularisation zum Ziel. Diese Studie hatte ein ähnliches Design wie die vorliegende Studie. Es wurden Zeitpunkte definiert (Zeitpunkt 0 h, 2 h, 12 h, 24 h, 48 h); verschiedene hämodynamische Parameter wurden zu den jeweiligen Zeitpunkten gemessen. Wurden die Ergebnisse dieser Studie unter dem Aspekt der Entwicklung des MABP und des PCWP im Zeitverlauf gelesen, so zeigten sich bei beiden Parametern keine signifikanten Unterschiede.

In Tabelle 11 werden Teilergebnisse dieser Studie vorgestellt (Fuhrmann et al. 2008).

Tab. 11 Entwicklung des MABP bei der Gabe von Enoximon und Levosimendan im Zeitverlauf (Fuhrmann et al. 2008)

MABP pro Zeitpunkt	Baseline (n=36)	2 h (n=36)	12 h (n=36)	24 h (n=33)	48 h (n=32)
Levosimendan	72 [63–80]	70 [64–80]	65 [64–71]	73 [67–77]	75 [58–79]
Enoximon	67 [60–77]	62 [56–74]	64 [58–69]	68 [63–71]	70 [63–83]

Trotzdem findet diese Arbeit Levosimendan überlegen im Vergleich zu Enoximon, was die Überlebensrate betrifft. Weiterhin waren u. a. CI, CPI und LVSAI signifikant höher bei den Patienten, die Levosimendan erhielten, im Vergleich zu den Enoximon-Patienten.

Nicht alle Studien in der Literatur bescheinigen Levosimendan eine bessere Stellung. Wird diese Substanz mit Dobutamin verglichen, ergibt sich ein diskussionswürdiges Ergebnis. Die SURVIVE-Studie ist eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, multinationale Studie, die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenösem Levosimendan zu intravenösem Dobutamin bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, die eine inotropische Unterstützung brauchten, verglichen hat. Mit Levosimendan behandelte Patienten zeigten in dieser Studie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckes als die mit Dobutamin behandelten Patienten. Dies führten die Autoren allerdings auf die Applikationsweise von Levosimendan zurück und vermuteten das Problem bei den Levosimendan-Bolus-Gaben. Die Rede ist hier allerdings von einem nicht signifikanten Abfall beider Blutdrücke von weniger als 6 mmHg in den ersten 24 Stunden der Applikation. Die Autoren sehen einen Bedarf an weiteren Studien, die das optimale Applikationsschema von Levosimendan ermitteln sollen (Mebazaa et al. 2007). Damit scheint eine absolute Überlegenheit von Levosimendan mit der aktuellen Studienlage wenig wahrscheinlich. Es ist sicher von Vorteil, die optimale Dosierung von PDE-III-Inhibitoren, Levosimendan und Dobutamin in einer vergleichenden Studie bei LCOS-Patienten zu ermitteln und dann miteinander zu vergleichen.

5.2 Anstieg des HZV bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Die vorliegende Arbeit konnte keinen signifikanten Anstieg des HZV nachweisen. In der Literatur finden sich aber Hinweise auf eine konzentrationsabhängige Wirkung von Enoximon auf das HZV. In einer experimentellen Arbeit, die sich mit den Herzen von Hausmeerschweinchen (*Cavia porcellus*) beschäftigte, konnte nachgewiesen werden, dass Enoximon bis zu einer Konzentration von 1 μMol keine Steigerung des HZV hervorruft; ab 1 μMol konnte jedoch ein signifikanter HZV-Anstieg verzeichnet werden. In der gleichen Arbeit konnte eine HZV-steigernde Wirkung von Levosimendan in der Dosis zwischen 10 nMol und 50 nMol nachgewiesen werden. Darüber hinaus war kein weiterer Anstieg des HZV messbar (Szilágyi et al. 2005). Eine neue multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie aus den USA verglich die hämodynamischen Effekte zwischen drei Patientengruppen. Die erste wurde mit Placebo behandelt, die zweite mit Dobutamin und die dritte mit Enoximon. Diese Studie zeigte, dass sowohl Enoximon als auch Dobutamin eine signifikante Steigerung des HZV bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz bewirken (Bader et al. 2010). Es stellt sich die Frage, warum in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Anstieg des HZV nachweisbar war. Eine mögliche Erklärung könnte in der angewandten Dosis liegen. Jedoch liegt diese mit umgerechnet ca. $72,89 \cdot 10^4 \mu\text{Mol}$ deutlich über der oben ermittelten Grenze von 1 μMol , womit diese Ursache weniger wahrscheinlich erscheint. Eine weitere Erklärung könnte die niedrige SVR liefern. Dies trifft in der vorliegenden Studie aber auch nicht zu. Fast durchgehend über den gesamten Beobachtungszeitraum lag die SVR über der oberen Normgrenze von 1200 $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$. Eine dritte Möglichkeit, warum das HZV nur gering angestiegen ist, könnte die

niedrige EF darstellen. Die Patienten hatten präoperativ eine EF von $44,05 \pm 1,21$ % und postoperativ einen Wert von $30,95 \pm 1,84$ %. Diese Werte könnten tatsächlich hinter dem fehlenden HZV-Anstieg stecken. Weiterhin käme eine möglicherweise nach Ischämie und Reperfusion eingetretene Stunning als Ursache in Frage. Die gleichzeitige Gabe von Noradrenalin und Adrenalin in Kombination könnte auch zur Erklärung herangezogen werden.

5.3 Verhalten des peripheren Widerstands (SVR) bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Abfall des SVR unter Enoximon nachgewiesen werden. Dagegen kamen die Autoren der oben zitierten amerikanischen Studie jedoch zu einem signifikanten Abfall des SVR durch Enoximon im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Weiterhin fügten die Autoren hinzu, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Enoximon und Dobutamin gab, was den Abfall der SVR betrifft. Einschränkend muss hier die Zahl der Patienten angeführt werden. Die Placebo-Gruppe enthielt 47, die Dobutamin-Gruppe 43, die Enoximon-Gruppe 46 Patienten (Bader et al. 2010).

Eine prospektive klinische Studie mit 20 Patienten der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und der Universitätsklinik der Wilhelms Universität Münster bescheinigt, dass Enoximon sogar eine signifikante Senkung der SVR um 45 % in den ersten 60 Minuten postoperativ bei Patienten nach einer Mitralklappen-OP herbeiführt. Die Enoximon-Gruppe umfasste in dieser Arbeit zehn Patienten. Die anderen zehn Patienten erhielten randomisiert entweder Dobutamin oder Nitroglycerin. Während die untersuchten Patienten in den ersten 24 Stunden $218,6 \pm 16,05$ mg erhielten, bekamen die Patienten in der oben erwähnten Studie eine Bolus-Dosis von 1 mg/kg/KG, gefolgt von $10 \mu\text{g/kg/min}$. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen beider Studien könnten einerseits in den unterschiedlichen Dosierungen liegen, andererseits in den unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen. Die Studie aus Greifswald und Münster erfasste die Patienten bis 60 Minuten postoperativ, während sich in der vorliegenden Arbeit die Erfassung des SVR auf 72 Stunden nach der Enoximon-Applikation erstreckte. Weiterhin unterscheiden sich beide Studien im Design. Erwähnenswert ist beispielsweise, dass die vorliegende Studie nur Patienten erfasste, die postoperativ Enoximon erhielten. In der Studie aus München und Greifswald wurde Enoximon prä- und postoperativ appliziert (Hachenberg et al. 1997). Auch die unter Abschnitt 5.1 erwähnte Studie aus Dresden fand einen signifikanten Rückgang des SVR-Index unter Enoximon. Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede in diesem Fall könnte ebenso die unterschiedliche Beobachtungslänge sein. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten 24 Stunden länger beobachtet als in der Dresdner Studie, bei vergleichbarer Dosis (Fuhrmann et al. 2008).

5.4 Vergleich der Effekte von Enoximon auf den rechten und linken Ventrikel bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Diese Arbeit zeigte eine signifikante Steigerung des CPI durch Enoximon, während der RvCPI unverändert blieb. Der Anstieg des CPI lässt einen signifikanten Anstieg des HZV erwarten, es sei denn, der MABP sinkt ab. Tatsächlich war aber der Anstieg des HZV nicht signifikant und der MABP hat sich auch nicht signifikant verändert. Eine mögliche Erklärung für diese scheinbare Diskrepanz könnte das Phänomen „*Loss to Flow up*“ sein. Damit ist gemeint, dass die Zahl der Patienten im Zeitverlauf weniger wird, dadurch dass Sie versterben. Es ist problematisch, von einer statistischen Signifikanz direkt auf die theoretische und praktische Bedeutsamkeit zu schließen. Für einen direkten Rückschluss scheinen andere statistische Verfahren geeigneter zu sein, wie die sog. praktische Signifikanz. Die von der vorliegenden Studie angewandte statistische Signifikanzmethode hat die Schwäche, einerseits von der Standardabweichung, andererseits von der Zahl der vorhandenen Datensätze abhängig zu sein. Der CPI wurde aus den erhobenen Daten des CI errechnet. Die Zahl der vorhandenen Werte des CI und des HZV ist mit 95 Werten zum Zeitpunkt +72 h gleich. Allerdings besteht ein großer Unterschied in der Standardabweichung. Während der CI zum Zeitpunkt +72 h eine Standardabweichung von $\pm 0,64$ l/min/m² aufweist, beträgt dieser Wert für den HZV zum gleichen Zeitpunkt $\pm 1,31$ l/min.

Weiterhin haben sich sowohl der LVSAI als auch der RVSAI signifikant erhöht. Der PVR ist durch Enoximon signifikant gefallen, während der Abfall des SVR nicht signifikant war. Damit scheint Enoximon sowohl im rechten als auch im linken Ventrikel zu wirken. Der Schlagarbeitsindex konnte in beiden Herzhälften gesteigert werden, während zur Steigerung des CPI nur der linke Ventrikel beizutragen scheint. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, die Empfehlung der S3-Leitlinie (Evidenzgrad D und Empfehlungsgrad B), PDE-III-Inhibitoren bei der Rechts Herzinsuffizienz einzusetzen (Dupuis et al. 1992). In der Literatur finden sich Studien, die sich mit dieser Frage befasst haben. In diesem Rahmen werden einige Arbeiten vorgestellt. Im *The British Journal of Anaesthesia* wurde 1994 eine Studie publiziert, die sich mit den Effekten von Amrinon auf dem rechten Ventrikel beschäftigte. Zwölf Bypass-Patienten wurden in der Narkose vor der Operation mit Amrinon behandelt und präoperativ verschiedene hämodynamische Parameter gemessen. Der CI war durch Amrinon um 23 % gestiegen, primär durch die Senkung der Nachlast. Der ZVD blieb unverändert und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion stieg innerhalb von 30 Minuten um 28 % an (Petry und Dütschke 1994).

Die zweite Arbeit, die hier Erwähnung finden soll, ist eine in Kanada durchgeführte prospektiv klinisch randomisierte Studie. Sie hat sich u. a. mit der unterschiedlichen Wirkung von Amrinon als Vertreter der PDE-III-Inhibitoren auf den rechten und linken Ventrikel beschäftigt. Eine signifikante Steigerung des LVSAI und des RVSAI konnte hier nachgewiesen werden (Dupuis et al. 1992).

Weiterhin hat sich eine etwas ältere belgische Studie aus dem Jahr 1988 mit der Wirkung von intravenösem Enoximon auf verschiedene hämodynamische Parameter befasst. Dabei bekamen

Patienten, die postoperativ einen $CI < 2,2 \text{ l/min/m}^2$ hatten und weitere Einschlusskriterien erfüllten, 1 mg/kg/KG Enoximon als langsamen Bolus injiziert. 15 Minuten später wurden $0,5 \text{ mg/kg/KG}$ intravenös verabreicht. Zwei Stunden später wurde mit einer achtstündigen Enoximon-Infusion mit $0,5 \mu\text{g/kg/KG}$ begonnen. Neben einem signifikanten Anstieg des CI und des Schlagvolumenindex sowie einem signifikanten Abfall des PCWP und des ZVD konnte ein signifikanter Anstieg des LVSAI und des RVSAI nachgewiesen werden (Gonzalez et al. 1988). Trotz dieser Datenlage könnte eine Metaanalyse, die sich spezifisch mit der Wirkung von PDE-III-Inhibitoren beschäftigt, den Evidenzgrad, auf dem die Empfehlung der S3-Leitlinie beruht, entscheidend verbessern.

5.5 Nierenfunktion unter Enoximon bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass Enoximon keinen signifikanten Abfall oder Anstieg der Crea-CI bei herzchirurgischen Patienten mit einem Low-Cardiac-Output-Syndrom bewirkt. Damit scheint eine nierenprotektive, aber auch eine nierenschädigende Wirkung unwahrscheinlich.

Der Effekt von PDE-III-Inhibitoren auf die Niere, speziell auf die Ischämie-Reperfusion-Verletzungen der Niere, zu der es bei LCOS kommen kann, wurde in mehreren Studien untersucht und ergab teilweise gegensätzliche Ergebnisse. Eine experimentelle Studie aus Japan aus dem Jahre 2005 hat durch Senkung der Nierenschädigung nach den Ischämie-Reperfusion-Ereignissen einen protektiven Effekt von PDE-III-Inhibitoren auf Rattennieren nachweisen können. Als Vertreter der PDE-III-Inhibitoren wurde hier Olprinone eingesetzt. Die Autoren vermuten eine Hemmung der Leukozyten als Wirkmechanismus der Nephroprotektivität (Mizutani et al. 2005). Zu gleichen Ergebnissen kam eine weitere japanische Studie aus dem Jahre 2007. Hier konnten die Autoren einen nephroprotektiven Effekt für Olprinone sowohl bei lokaler als auch bei systemischer Applikation nachweisen. Die Autoren schlagen diesen PDE-III-Inhibitor zur Prävention und Behandlung von akuter Niereninsuffizienz bei kardiovaskulären Operationen vor (Anas et al. 2007).

Eine neuere Studie der UFUK Universität in der Türkei aus dem Jahre 2009 hingegen sagt, dass Enoximon nicht zu einer Senkung des Ischämie-Reperfusion-Schadens führt. Die Autoren dieser Studie fordern sogar, dass auf den Einsatz von Enoximon bei kardiologischen Patienten mit bekannter Nierenbeeinträchtigung bis auf weiteres verzichtet werden soll. Sie empfehlen, die Enoximonwirkungwen noch näher zu untersuchen, bevor es wieder bei der oben genannten Patientengruppe eingesetzt wird (Pampal et al. 2009). Auch in diesem Rahmen versucht die vorliegende Arbeit einen Beitrag zu leisten. Durch die vollzogene Datenanalyse sollen Hypothesen generiert werden, die in einer prospektiven Studie überprüft werden sollten.

5.6 Einfluss von Enoximon auf Blutungen bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein herzchirurgischer Patient in Halle mit einem Low-Cardiac-Output-Syndrom im Durchschnitt in den ersten 24 Stunden postoperativ $2,01 \pm 0,2$ EK, $0,44 \pm 0,1$ TK und $3,1 \pm 0,3$ FFP-Konserven bekommt und $4614,3 \pm 75,1$ ml Flüssigkeit, $641,12 \pm 60,58$ ml über die Drainage und $3931,17 \pm 98,65$ ml durch Diurese, verliert. Die freizügige Volumengabe könnte dies erklären.

Die Thrombozytenzahl fiel in den ersten 72 Stunden postoperativ signifikant ab, während sich das Hämatokrit nicht signifikant verändert hat. Ein Abfall der Thrombozytenzahl ist aufgrund des unvermeidlichen Blutverlusts postoperativ zu erwarten. Eine Zuschreibung dieses Abfalls zu einem eventuellen Enoximon-Effekt kann nicht getroffen werden, obwohl Untersuchungen eine Hemmung der Plättchenaggregation sowohl in vivo als auch in vitro nachgewiesen haben (Buerke et al. 1997).

Eine prospektive klinische Studie aus dem Jahr 1992 hat den Einfluss von präoperativ intravenös gegebenem Enoximon, Piroximom und Adrenalin auf den Blutverlust untersucht. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den genannten Gruppen und einer Kontrollgruppe, die keine Prämedikation bekam. Die Hämoglobinkonzentration war zwischen allen Gruppen vergleichbar und die Thrombozytenzahl zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen. Zum Vergleich mit den Zahlen dieser Arbeit werden folgende Daten dieser Studie zitiert: 24 Stunden postoperativ verlor jeder Enoximon-Patient 490 ± 130 ml Blut, bekam 830 ± 120 ml Infusion sowie 1 EK (Boldt et al. 1992).

Die nachgewiesene Thrombozytopenie durch Amrinon und die damit erhöhte Blutungsgefahr hat sich für Enoximon nicht bestätigt. Zu bemerken ist, dass hier nur LCOS-Patienten berücksichtigt wurden. Die Einschlusskriterien waren u. a. ein $CI < 2,20$ l/min/m² und ein PCWP über 15 mmHg (Boldt et al. 1992).

2004 wurde eine Arbeit von Marion et al. unter dem Titel „*Control of platelet activation by cyclic AMP turnover and cyclic nucleotidophosphodiesterase type-3*“ veröffentlicht. Die Autoren dieser Studie haben nachgewiesen, dass PDE-III-Inhibitoren über eine Hemmung der intrazellulären Ca^{2+} -Freisetzung die Aktivität von gewaschenen menschlichen Thrombozyten unter Laborbedingungen herabsetzen. Auch in thrombozytenreichem Plasma wurde dieser Effekt nachgewiesen (Feijge et al. 2004). Hingegen war in der vorliegenden Arbeit kein Effekt in vivo messbar. Diese Unterschiede zwischen in vitro- und in vivo-Ergebnissen könnten sich durch die komplizierten Interaktionen der Thrombozyten in der Hämostase in vivo erklären.

Auch eine Studie aus der Justus-Liebig-Universität Gießen zeigte, dass intravenös gegebenes Enoximon keinen Einfluss auf die Koagulation hat, selbst bei relativ hohen Dosen nicht. Damit ist, den Autoren nach, im Gegensatz zu anderen PDE-III-Inhibitoren kein Abfall der Thrombozytenzahl und kein Einfluss auf die Thrombozytenfunktion zu erwarten (Boldt et al. 1990).

Um die Frage der verschiedenen PDE-III-Inhibitoren auf die Blutgerinnung in vivo abzuklären, scheinen weitere Studien notwendig zu sein. Sie könnten den gleichen Aufbau wie die vorliegende Arbeit haben, allerdings mehrere Substanzen der Gruppe der PDE-III-Inhibitoren miteinander vergleichen. Dies könnte es erlauben, einen substanzspezifischen von einem substanzklassenspezifischen Effekt zu unterscheiden.

5.7 Effekte von Enoximon auf die Inflammation bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Die vorliegende Arbeit hat keine signifikanten Änderungen der erfassten Entzündungsparameter nachweisen können. Dies trifft vor allem für die Leukozytenzahl zu. Der CRP-Wert stieg minimal signifikant an.

Es gibt nur wenige Studien zu diesem Thema. Die Studie einer ungarischen Arbeitsgruppe hat den Effekt von Amrinon als PDE-III-Inhibitor zu Theophylin als unselektiven PDE-Inhibitor durch die Messung diverser Entzündungsparameter untersucht. Die Ergebnisse sind insofern interessant, als dass für die PDE-III-Inhibitoren sowohl ein entzündungshemmender als auch ein entzündungsfördernder Effekt im Zeitverlauf nachgewiesen werden konnte. Dabei wurden zwei Gruppen von Hausmäusen (*Mus musculus*) mit jeweils einer der beiden Substanzen vorbehandelt und danach bakterielle Polysaccharide injiziert. Eine Kontrollgruppe wurde nicht vorbehandelt. Die Mäuse wurden nach einem bestimmten Zeitschema getötet und IL6, IL10 und TNF- α zu sechs verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Amrinon hatte die TNF- α -Produktion nur in zwei Zeitpunkten in den ersten 90 Minuten signifikant gesenkt. Danach war kein signifikanter Effekt nachweisbar. Die Interleukin-10-Produktion wurde in den ersten sechs Stunden signifikant gehemmt, danach jedoch signifikant, im Vergleich zur Kontrollgruppe, gesteigert. Die Interleukin-6-Produktion wurde durch Amrinon in den ersten 180 Minuten nach der Injektion des bakteriellen Polysaccharides signifikant gehemmt. Danach hatten die nicht vorbehandelten Mäuse bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 360 Stunden höhere Interleukin 6-Konzentrationen. Die Unterschiede haben jedoch kein signifikantes Niveau erreicht (Németh et al. 1997).

In Mai 2004 wurde eine Studie über die Effekte von PDE-III-, PDE-IV- und PDE-V-Inhibitoren und in deren Kombination auf Entzündungsparameter von Mäusen mit allergischem Asthma veröffentlicht (Clayton et al. 2004). Dabei wurden gegen Ovalbumin sensibilisierte Balb/c-Mäuse nach einer Allergen-Exposition mit Cilostazol als PDE-III-Inhibitor, RO 20-1724 als PDE-IV-Inhibitor, Sildenafil als PDE-V-Inhibitor bzw. mit einer Kombination behandelt.

Es konnte kein signifikanter Einfluss auf die Entzündungsparameter festgestellt werden, weder von Cilostazol, noch von Sildenafil. Lediglich RO 20-1724 als PDE-IV-Inhibitor verringerte den Strom eosinophiler Zellen in der Lunge und senkte die Entzündungsfaktoren TNF- α , Interleukin 4 und Interleukin 5. Bemerkenswert ist, dass eine Kombination von RO 20-1724 mit Cilostazol oder mit Sildenafil zu einer Abschwächung dieses Effekts führte (Clayton et al. 2004).

Diese verschiedenen Ergebnisse der Studien fordern eine differenzierte Betrachtung über die Wirkung von PDE-III-Inhibitoren auf das Entzündungsgeschehen. Die Differenzierung muss sowohl der Substanzklasse, der Substanz selber als auch dem Entzündungsparameter im Zeitverlauf Beachtung schenken. Einer pauschalen Aussage kann den Anforderung nicht gerecht werden. Eine weiterführende Untersuchung der Entwicklung der Entzündungsparameter erscheint sinnvoll. Dies könnte in kurzen Zeitabständen von jeweils einer Stunde erfolgen und mehrere Tage fortgeführt werden. Dieses Vorgehen könnte eine genauere Verfolgung der Entwicklung der Entzündungsparameter gewährleisten und eine Richtungsänderung von initial hemmend auf später entzündungsfördernd aufdecken.

5.8 Subgruppenanalyse bei herzchirurgischen Patienten mit einem LCOS

Die gebildeten Patientengruppen ermöglichten die Beobachtung der Enoximongabe auf Geschlecht, Alter und Überleben für die verschiedenen Parameter.

Die männlichen Patienten hatten zum Zeitpunkt +72 h nach Enoximongabe einen signifikant höheren CI als die weiblichen Patienten, während die weiblichen Patienten einen signifikant höheren SVR- und ZVD-Wert vorwiesen. Es zeigten sich signifikanten Unterschiede beider Gruppen in Bezug auf die Crea-CI. zwischen den Zeitpunkten 0 h und +72 h nach der Enoximongabe. Dass die Männer einen höheren CI haben, könnte sich aus den physiologischen Unterschieden zwischen den beiden Geschlechtern erklären lassen. Die höheren SVR- und ZVD-Werte der weiblichen Patienten werfen Fragen auf. Eine mögliche Erklärung dafür könnten die unterschiedlichen Katecholamin-Dosen sein. Eine höhere Katecholamindosis pro Kilogramm Körpergewicht bei den weiblichen Patienten würde die höhere SVR bei dieser Gruppe erklären. Die weiblichen Patienten erhielten jedoch zum Zeitpunkt 0 h 19×10^{-3} mg Noradrenalin/kg KG weniger als die männlichen Patienten. Dieser negative Unterschied erstreckt sich über den gesamten Zeitraum sowohl für Adrenalin als auch für Noradrenalin. Damit scheiden die Katecholamine als Erklärung aus. Man könnte das Alter beider Gruppen zur Erklärung heranziehen. Tatsächlich sind die männlichen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 66,4 Jahren jünger als die weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 69,9 Jahren. Das höhere Alter der weiblichen Patienten könnte ihre hohe SVR einerseits und ihren höheren ZVD andererseits erklären.

Zum Zeitpunkt +72 h hatten die < 70-Jährigen einen signifikant höheren diastolischen Blutdruck und MABP. Der RvCPI war in beiden Gruppen gleich und die Unterschiede im systolischen Blutdruck, CI, CPI und Crea-CI waren nicht signifikant. Dass die Patientengruppen gleich hohe RvCPI-Werte hatten, lässt vermuten, dass diese physiologischen Änderungen scheinbar mehr den systemischen als den kleinen Kreislauf betreffen. Diesem signifikanten Unterschied des diastolischen Blutdrucks eine große Bedeutung zuzuschreiben ist wahrscheinlich nicht berechtigt, vor allem, da der systolische Blutdruck keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen aufwies.

Dass jüngere Patienten bessere CI-, CPI- und Crea-Cl.-Werte haben, scheint sich aus der Physiologie des Alterns, sowohl des Herz-Kreislauf-Systems als auch der Nierenfunktion, zu erklären.

Die verstorbenen Patienten hatten zum Zeitpunkt +72 h keine signifikant höhere Leukozytenzahl und keinen signifikant höheren Lactatspiegel, während die Unterschiede in der Crea-Cl. signifikant waren. Dabei stellt sich trotzdem die Frage, ob sich der Lactatspiegel und die Leukozytenzahl als Prädiktoren für den Outcome einsetzen lassen. In der Literatur findet sich eine neue Studie aus dem Jahre 2012, die sich genau mit diesem Thema beschäftigt. Die südkoreanischen Wissenschaftler haben auf der Suche nach Faktoren, die den Outcome von postoperativen, mit ECMO unterstützten LCOS-Patienten beeinflussen, zwischen 2005 und 2011 insgesamt 9267 Patienten untersucht. Die Autoren sind zu dem Schluss gekommen, dass ein hoher Lactatspiegel vor einer ECMO-Therapie ein unabhängiger Prädiktionsfaktor für die Mortalität nach der ECMO-Therapie ist. Sie empfehlen daher, die ECMO-Therapie bei ansteigendem Lactatspiegel früher einzusetzen (Park et al. 2012).

Vergleichbare Studien, die sich mit solchen Subgruppen, wie sie in der vorliegenden Arbeit aufzufinden sind, beschäftigt haben, waren in der Literatur leider nicht auffindbar. Daher ist ein Vergleich aller Subgruppenergebnisse mit früheren wissenschaftlichen Arbeiten schwierig.

Die Unterschiede des Δ -APACHE-II-Score zwischen den Zeitpunkten 0 h und +96 h lag bei der Gruppe der Überlebenden mit 4,45 Punkten über der Schwelle von 4 Punkten, bei der Gruppe der Verstorbenen hingegen mit 0,02 deutlich unter der 4-Punkte-Grenze. Nach den Ergebnissen einer Studie, die an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurde, erwies sich der APACHE-II-Score bei Score-Abfall ≥ 4 Punkten bis zum 4. Tag nach dem Therapiebeginn mit einer Spezifität von 88 % und einer Sensitivität von 67 % als prognostisch bedeutsam (Pilz und Werdan 1990). Diese Ergebnisse lassen es sehr wahrscheinlich erscheinen, dass der Einsatz von Enoximon bei herzchirurgischen Patienten mit einem Low-Cardiac-Output-Syndrom prognostisch bedeutsam sein kann.

Die Tabelle 12 präsentiert zusammengefasst die Vor- und Nachteile von PDE-III-Inhibitoren.

Tab. 12 Auswahl einige Vor- und Nachteile von PDE-III-Inhibitoren

	Vorteile	Nachteile
PDE-III-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (Ziemer und Haverich 2010) → positiv inotrope, positiv chronotrope und positiv dromotrope Wirkung ▪ (Dart 2004) → ↓ die Vorlast und ↑ die Ventrikelfüllung ▪ (Lang und Schmidt 2005) → ↑ die Kontraktilität des Herzens ↑ signifikant: CI, CPI, LVSAI, RVSAI, SVI ↓ signifikant: PVR, PCWP, ZVD, Δ-APACHE-II-Score 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (Dart 2004), (Roebel et al. 1982) → reversible Thrombozytopenie ▪ Fieber (Dart 2004), (Roebel et al. 1982) → Veränderung der Leberfunktion ▪ (Dart 2004), (Roebel et al. 1982) → Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Kopfschmerzen, ↑ Transaminasen, ↑ Bilirubin, ↓ Thrombozytenzahl ▪ (Carl et al. 2010) → ↑ O₂-Verbrauch

Die vorliegende Studie hat sich mit dem kurzzeitigen, postoperativen Einsatz von Enoximon beschäftigt. In der Literatur liegen hingegen Arbeiten vor, die den langfristigen Effekt einer Enoximon-Einnahme untersuchten. Die ESSENTIAL-I und II-Studien (*The Studies of Oral Enoximon Therapy in Advanced Heart failure*) sind zwei große multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die sich mit dem oral eingenommenen Enoximon beschäftigten. Beide Studien unterscheiden sich nur in den geografischen Durchführungsorten. ESSENTIAL-I wurde in Nord- und Südamerika, ESSENTIAL-II in Europa durchgeführt. Die Studien liefen über mehr als 32 Monate. ESSENTIAL-I und II sind zu dem Schluss gekommen, dass der Einsatz von oralem Enoximon in niedriger Dosierung zusätzlich zur etablierten Medikation bei der Herzinsuffizienz zwar sicher ist, bei drei vordefinierten Kriterien konnte allerdings kein positiver Effekt festgestellt werden. Mit der sicheren Dosierung sind Mengen unter 100 mg pro Tag auf drei Einnahmen aufgeteilt gemeint. Die Zeit bis zur Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Hospitalisation als erstes Kriterium konnte nicht verbessert werden. Außerdem hat sich weder die Gesamtlage der Patienten noch die vom Patienten geleistete Gehstrecke im sogenannten 6-Minuten-Lauftest nach sechs Monaten verbessert. Daraus schlossen die Autoren der Studie einen positiven Effekt bei langfristig eingenommenem oralem Enoximon aus (Metra et al. 2009). Die Ergebnisse der Studien ESSENTIAL-I und -II in Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit regen dazu an, gezielt die Unterschiede zwischen oralem und intravenös appliziertem Enoximon zu untersuchen. Dies könnte Gegenstand weiterer Arbeiten sein.

5.9 Bedeutung des LCOS heutzutage und aktuelle Leitlinienempfehlungen

Im Jahre 2009 gingen in der Bundesrepublik Deutschland 10 % der Patienten ($n = 5733$ von 60.373), die sich einer koronaren Bypass-Operation, einem Aortenklappenersatz oder einer Kombination aus beiden Eingriffen unterzogen, bereits mit ungünstigen Voraussetzungen (LVEF < 30 %) in die Operation. 8 % (4797) aller Operierten entwickelten ein LCOS, das zur Hälfte medikamentös und zur anderen Hälfte zusätzlich mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung, überwiegend mit der IABP, behandelt wurde. Damit handelt es sich beim LCOS um ein häufiges Krankheitsbild auf herzchirurgischen Intensivstationen (Lante und Markewitz 2011). Eine Studie aus dem Jahr 2006 hat eine Momentaufnahme von deutschen Intensivstationen erhoben. U. a. wurden die Ärzte nach ihren Präferenzen befragt, wann der Einsatz eines positiv inotropen Wirkstoffs bei einem LCOS-Patienten notwendig wird. Als Medikamente der ersten Wahl wurden Adrenalin (41,8 %) und Dobutamin (30,9 %), gefolgt von Phosphodiesterase-Inhibitoren (14,5 %) genannt. Als Medikament der zweiten Wahl wurden u. a. Enoximon (29 %), Milrinone (25 %) genannt (Kastrup et al. 2007). In vielen Krankenhäusern erfolgt die Stabilisierung der Patienten mit einem kardiogenen Schock mittels IABP. Diese Ballonpumpe soll das HZV steigern, ohne dabei den Sauerstoffverbrauch des Myokards zu steigern. Bis jetzt sind nur wenige prospektive Studien über den Vorteil eines solchen Pumpeneinsatzes verfügbar. Eine 2009 erschienene, prospektiv randomisierte Metaanalyse konnte keine Verbesserung des APACHE-II-Scores sowie der hämodynamischen oder Entzündungsparameter aufzeigen (Buerke et al. 2011). In einer prospektiv randomisierten Studie konnte auch gezeigt werden, dass unter dem Einsatz der IABP kein Vorteil in Bezug auf die Reduktion der Krankheitsschwere (Abfall des APACHE-II-Scores) erzielt werden konnte und dass die Therapie mit IABP keine Unterschiede in Bezug auf hämodynamische Parameter im Vergleich zu rein medikamentös behandelten Patienten aufwies (Prondzinsky et al. 2010). Für die Therapie des LCOS stehen die Phosphodiesterase-III-Inhibitoren, der Kalziumsensitizer Levosimendan und Dobutamin, allein oder in Kombination mit Noradrenalin und/oder Adrenalin, zur Verfügung. Die PDE-III-Inhibitoren und das Levosimendan haben wie Dobutamin den Vorteil, dass neben der positiv inotropen Wirkung auch die beim LCOS häufig erhöhten Widerstände im systemischen und pulmonalen Gefäßsystem gesenkt werden. Geschieht dies überschießend, kann ggf. mit Noradrenalin oder Volumen gegenreguliert werden. Die lange Halbwertszeit der PDE-III-Inhibitoren und des Levosimendans verursacht mitunter Probleme und zudem darf nicht unerwähnt bleiben, dass die Verabreichung des Levosimendans beim postoperativen LCOS in Deutschland nach wie vor einem „*off-label use*“ entspricht. Nicht selten reichen die genannten Medikamente allein nicht aus, sodass zusätzlich Adrenalin verabreicht werden muss (Lante und Markewitz 2011). Dabei ist ein kontinuierliches Monitoring unabdingbar. Ein Auswahl der kontrovers diskutierten Effekte der PDE-III-Inhibitoren sollen in der Gegenüberstellung in Tabelle 13 dargestellt werden.

Tabelle 13 Intensivmedizinische Studien zur Erfassung relevanter Parameter und Vergleich mit PDE-III-Inhibitoren

Ergebnisse	Parameter	Studien mit übereinstimmenden Ergebnissen u. a.	Studien mit abweichenden Ergebnissen u. a.
keine sig. Änderung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MABP, ZVD, HF, MPAP, PCWP, HZV, SVR, RvCPI, Leukozyten, Thrombozyten-Hemmung, Crea-Cl. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (Abdel-Aal 2010) → für MABP, ZVD, HF ▪ (Yamaguchi et al. 2009) → für MABP, MPAP ▪ (Fuhrmann et al. 2008) → für MABP, PCWP ▪ (Clayton et al. 2004) → für die Entzündungsparameter ▪ (Feijge et al. 2004) → Thrombozytenhemmung in vitro nachgewiesen, jedoch nicht in vivo ▪ (Boldt et al. 1992) → keine Thrombozytenhemmung durch Enoximon (jedoch durch Amrinon) ▪ (Boldt et al. 1990) → keine Thrombozytenhemmung durch Enoximon (jedoch durch andere PDE-III-Inh.) ▪ (Pampal et al. 2009) → für Crea-Cl. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (Bader et al. 2010) → sig. ↓ für SVR ▪ (Hachenberg et al. 1997) → sig. ↓ für SVR in den ersten 60 min ▪ (Fuhrmann et al. 2008) → sig. ↓ für SVR ▪ (Szilágyi et al. 2005) → ab 1 µMol sig. ↑ für HZV ▪ (Bader et al. 2010) → sig. ↑ für HZV ▪ (Buerke et al. 1997) → Thrombozytenhemmung in vivo und in vitro ▪ (Németh et al. 1997) → entzündungshemmend, dann entzündungsfördernd im Zeitverlauf (Amrinon) ▪ (Mizutani et al. 2005), (Anas et al. 2007) → Crea-Cl. (nephroprotektive Wirkung für Olprinone)
sig. ↑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CPI, CRP, LVSAI, RVSAI, Lactat bei Überlebenden vs. Verstorbenen, CI, SVI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (Petry und Dütschke 1994) → für CPI ▪ (Dupuis et al. 1992) → für LVSAI und RVSAI ▪ (Gonzalez et al. 1988) → für LVSAI und RVSAI ▪ (Park et al. 2012) → Lactat ist ein sig. Prädiktor für die Mortalität ▪ (Gonzalez et al. 1988) → für CI und SVI sig. ↑ 	
sig. ↓	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PVR, PCWP, ZVD, Δ-APACHE-II-Score zwischen den Zeitpunkten 0 h und +72 h 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (Gonzalez et al. 1988) → für PCWP und ZVD sig. ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ESSENTIAL-I & -II für Δ-APACHE-II → keine prognostische Bedeutsamkeit (orale Applikation, mehrere Monate)

Für eine bessere Übersichtlichkeit folgt die Abbildung 31. Sie fasst die hämodynamischen Effekte von Enoximon nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zusammenfasst.

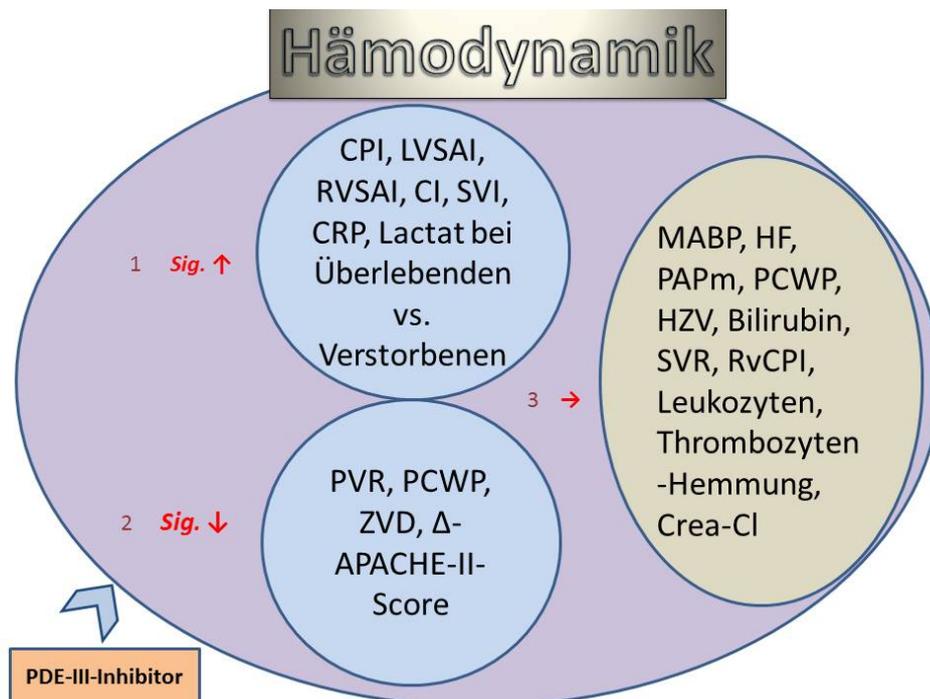


Abb. 31 Hämodynamische Effekte von PDE-III-Inhibitoren

Nach der S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten sollte das Basismonitoring für postoperative kardiochirurgische Intensivpatienten EKG, Pulsoxymetrie, invasive Blutdruckmessung, Messung des zentralen Venendrucks, Bilanzierung (Drainagen, Ein- und Ausfuhr), arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen sowie mit einer sich am klinischen Protokoll orientierten Abnahmefrequenz und Temperaturmessung umfassen. Zum erweiterten Monitoring zählt die S3-Leitlinie die Echokardiografie, den Pulmonalarterienkatheter, die transpulmonale Thermodilution sowie sowohl die kalibrierte als auch die unkalibrierte Pulsconturanalyse (Carl et al. 2010).

Als Zielwerte der postoperativen Kreislauftherapie empfiehlt die S3-Leitlinie mit einem Empfehlungsgrad D, entsprechend den Kriterien des *Oxford Centre for Evidenced-Based Medicine*: $\text{PaO}_2 > 70\%$ oder $\text{PaO}_2 > 65\%$, $\text{MABP} > 65\text{ mmHg}$, $\text{CI} > 2,0\text{ l/min/m}^2$, $\text{ZVD} 8\text{--}12\text{ mmHg}$ (abhängig von der Beatmung), $\text{LVSAI} 6\text{--}9\text{ cm}^2/\text{m}^2$, intrathorakaler Blutvolumenindex $850\text{--}1000\text{ ml/m}^2$, globale enddiastolische Blutvolumen Index $640\text{--}800\text{ ml/m}^2$, $\text{PCWP} 12\text{--}15\text{ mmHg}$, Diurese $> 0,5\text{ ml/kg KG/h}$, $\text{Lactat} < 3\text{ mmol/l}$ (Carl et al. 2010). Generell steht die kardiale Frequenz- und Rhythmusoptimierung bei einer postoperativen Kreislaufinsuffizienz an erster Stelle. Daneben sollte initial bei klinischen Hinweisen einer postoperativen Kreislaufdysfunktion eine orientierende Bewertung des Volumenstatus anhand des zentralen Venendrucks erfolgen. Ggf. muss eine Volumentherapie angefangen werden, wobei die Volumensubstitution anhand formulierter Zielparameter erfolgen sollte. Ein akuter Anstieg des ZVD im postoperativen Verlauf oder im Vergleich zu intraoperativen Werten sollte den diagnostischen Ausschluss

eines hämodynamisch relevanten Perikardergusses oder eines lokal begrenzten tamponierenden Hämatoms mittels einer Echokardiografie nach sich ziehen (Carl et al. 2010). Bei einer Linksherzinsuffizienz und einer schweren hämodynamischen Verschlechterung im Sinne eines LCOS, dem keine länger vorbestehende Herzinsuffizienz und eine nur mäßig eingeschränkte präoperative ventrikuläre Funktion zugrunde liegt, sollte die Therapie primär auf eine Entlastung des Herzens mit gleichzeitiger Steigerung der Kontraktilität mit einer Normalisierung der Vorlast und Ökonomisierung der Nachlast abzielen. Die positiv inotrope Unterstützung sollte sich in dieser Situation an einem Stufenkonzept einer Katecholamin-Gabe mittlerer Wirkstärke mit Dobutamin und einer höheren Wirkstärke mit Adrenalin orientieren. Eine Reduktion der Vorlast kann durch die Gabe eines venös wirkenden Vasodilatators wie Nitroglycerin oder eine kombinierte Senkung der Vor- und Nachlast mit Gabe des venös und arteriell wirkenden Vasodilatators Natriumnitroprussid erzielt werden. Ist ein Vasopressor indiziert, ist Noradrenalin als einziger zugelassener Vasopressor das Mittel der Wahl. Der Einsatz von Low-dose-Dopamin zur Prophylaxe oder Therapie eines Nierenversagens ist obsolet. Die Gabe von Dopexamin wird nicht empfohlen. Levosimendan soll zur Prävention hämodynamischer Komplikationen bei Patienten mit eingeschränkter LVEF und bei Patienten mit bestehendem LCOS eingesetzt werden. PDE-III-Hemmer sind bei Patienten mit bestehender β -Blockade und/oder einer inadäquaten hämodynamischen Reaktion auf Dobutamin zu bevorzugen (Carl et al. 2010). Bei einer Rechtsherzinsuffizienz ist das Therapieziel die Verhinderung eines Low-Cardiac-Output-Syndroms. Primär sollte eine Reduktion des erhöhten pulmonalvaskulären Widerstandes erfolgen, die myokardiale Sauerstoffzufuhr verbessert und der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt werden. Zusätzlich ist eine adäquate Vorlast sicherzustellen und der koronare Perfusionsdruck durch einen ausreichenden Aortendruck sicherzustellen. Zur Verbesserung der Kontraktilität werden daher bei Rechtsherzversagen dieselben Substanzen eingesetzt wie bei einer akuten Linksherzinsuffizienz (Carl et al. 2010). Levosimendan soll zur Prävention hämodynamischer Komplikationen bei Patienten mit eingeschränkter LVEF und bei Patienten mit bestehendem LCOS eingesetzt werden. Dies empfiehlt die S3-Leitlinie mit einem Empfehlungsgrad von 0, da für diese Anwendung noch keine Zulassung in der Bundesrepublik Deutschland erfolgt ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Therapie mit Phosphodiesterase-III-Inhibitoren als sinnvolle Ergänzung. Der Einsatz der PDE-III-Hemmer soll aber nur unter größter Vorsicht erfolgen. Diese Zurückhaltung wird durch die potenziellen Nebenwirkungen eines arteriellen Blutdruckabfalls begründet, der bei Patienten mit akuter pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen mit systemischer Hypotension rasch zum Unterschreiten eines kritischen Systemdrucks führen kann. Weiterhin wird die lange Halbwertszeit dieser Substanzgruppe als Risiko angesehen, sodass einmal aufgetretene Nebenwirkungen schwer umkehrbar sind. Nicht eingeschlossen in den Erstellungsprozess dieser Leitlinie wurden die thematischen Bereiche der Therapie mit Blut- und Blutprodukten sowie zur Indikationsstellung ventrikulärer

Assistenzsysteme, extrakorporaler Membranoxygenation und der Herztransplantation (Carl et al. 2010). Dabei wird heutzutage bei Lungenversagen während eines LCOS die ECMO eingesetzt. Es stehen für diesen Zweck vollständig heparinbeschichtete Ausführungen zur Verfügung (Aken 2007).

5.10 Methodenkritik

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie. Diese Methode bringt eine Reihe von Schwächen mit sich, die auch diese Arbeit betreffen. Die Daten, die als Kern der Arbeit gelten, wurden aus elektronischen Akten des Universitätsklinikums Halle entnommen. Die Patienten wurden nach der zur Zeit ihrer Behandlung gültigen Leitlinien behandelt. Diese sind mit den aktuellen Leitlinien nicht deckungsgleich. Die Daten wurden retrospektiv erfasst und waren nicht so umfassend, wie es bei einer prospektiv durchgeführten Studie der Fall gewesen wäre. Ein Randomisieren lässt diese Methode nicht zu, was einen großen Nachteil darstellt. Es ist nicht sicher, ob ein Confounder die ursächlichen Zusammenhänge zweier Parameter beeinflusst hat. Diese Methode kann keine endgültigen Beweise für bestimmte Zusammenhänge liefern, jedoch eignet sie sich sehr gut für eine Hypothesengewinnung, um den Weg für gezielte prospektive Studien zu ebnet. Außerdem werden neue Fragestellungen generiert, denen gegebenenfalls in späteren prospektiven Studien nachgegangen werden kann. Erwähnenswert ist, dass diese Methode, wie sie hier angewendet wurde, keinen Recall-Bias-Nachteil mit sich bringt, da alle Daten zeitnah vom medizinischen Personal eingegeben wurden.

5.11 Ausblick

Diese Arbeit hat diverse Sicherheitsaspekte von Enoximon abgeklärt. Es ist bei entsprechend korrekter Volumengabe keine Hypotension bei der Anwendung von Enoximon zu erwarten. Außerdem kommt es weder zu einer Störung der Elektrolyte noch zu vermehrten Blutungen. Die durch diese Arbeit gezeigten Effekte von Enoximon auf diverse hämodynamische Effekte bei herzchirurgischen Patienten, nicht zuletzt der relativ schwach ausgefallenen Steigerung des Herzindex, sollten den Weg für weitere Forschungsarbeiten mit dieser Substanz ebnet. Eine denkbare Fortsetzung dieser Arbeit wäre eine prospektive klinische Studie mit Enoximon als zusätzlicher Pfeiler der Therapie von Patienten, die postoperativ in ein Low-Cardiac-Output-Syndrom entwickeln. Eine solche Arbeit sollte die Wirkung von Enoximon auf die diversen hämodynamischen Parameter im Vergleich zu einer Kontrollgruppe einerseits und im Vergleich zu Levosimendan andererseits untersuchen. Je nach Ergebnis wäre eine Aufnahme von Enoximon der Levosimendan in der Therapie von LCOS-Patienten als Empfehlung denkbar.

6. Zusammenfassung

Zielsetzung: Diese Arbeit untersucht die verschiedenen hämodynamischen Effekte von Enoximon als Vertreter der PDE-III-Inhibitoren auf herzchirurgische Patienten, die sich postoperativ in einem Low-Cardiac-Output-Syndrom befanden.

Einleitung: Nach herzchirurgischen Operationen kann es bei einer eingeschränkten kardiovaskulären Funktion oder einer langen OP-Zeit durch Ischämie (Reperfusion) zum LCOS kommen. Die PDE-III-Inhibitoren haben aufgrund ihres Wirkungsmechanismus ein großes Potenzial als Inodilatoren bei Patienten nach einer operativen Revaskularisation und einem Low-Cardiac-Output-Syndrom, vor allem zur Kreislaufstabilisierung. Trotz mehrerer Studien mit PDE-III-Inhibitoren ist ihr Nutzen weiterhin umstritten.

Material und Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurden 200 Patienten, die zwischen September 2005 und Juli 2009 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg am Herzen operiert und behandelt wurden, retrospektiv in einer Datenbank, im Rahmen eines von der Ethikkommission bewilligten Revaskularisationsregisters, erfasst. In die Datenbank aufgenommen wurden Patienten, die mindestens 1 mg Enoximon innerhalb der ersten 24 Stunden nach der OP injiziert bekamen und sich im LCOS befanden. Beobachtet wurden die Patienten bis zu 96 Stunden nach der OP. Um gruppenspezifische Einflüsse zu filtern, wurden Patientenuntergruppen nach Geschlecht, Überleben und Alter gebildet.

Ergebnisse: Enoximon führte zu einer Steigerung diverser hämodynamischer Parameter bei Patienten nach einer operativen Revaskularisation und einem Low-Cardiac-Output-Syndrom (CPI, LVSAI, RVSAI, CI u. a.). Während eine Reihe anderer Parameter dadurch nicht beeinflusst wurden (z. B. PCWP, PAPm, SVR u. a.), signifikant sank u. a. PVR, PCWP und ZVD. Die Verbesserungen der hämodynamischen Parameter waren alters- und geschlechtsunabhängig. Es wirkte überwiegend in der linken Herzhälfte. Außerdem zeigte das Enoximon keine verbessernde Wirkung auf die Kreatinin-Clearance und damit auf die Nierenfunktion.

Ausblick: Der nachgewiesene, positive Effekt von Enoximon auf die Prognose der LCOS-Patienten ermutigt zu einer weiteren Arbeit, die diese Ergebnisse klinisch prospektiv überprüfen könnte. Sollten sich die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe bestätigen, wäre eine Aufnahme von Enoximon in die Therapie von LCOS-Patienten als Empfehlung für LCOS-Patienten denkbar.

7. Literaturverzeichnis

Abdel-Aal FA (2010) The effect of Aminophylline versus Milrinone on ischemia-reperfusion myocardial injury during open heart surgery. *EJCTA* 4:22–34.

Aken HK, *Intensivmedizin*. 2. Aufl. G. Thieme, Stuttgart, 2007, S. 179, 363, 893, 1056.

Anas C, Ozaki T, Maruyama S, Yamamoto T, Gotoh M zu, Ono Y, Matsuo S (2007) Effects of olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on ischemic acute renal failure. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 3:219–225.

Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR, JR, Rose EA, Landry DW, Oz MC (1998) Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 6:973–980.

Bader FM, Gilbert EM, Mehta NA, Bristow MR (2010) Double-blind placebo-controlled comparison of enoximone and dobutamine infusions in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)* 6:265–270.

Baenkler H, *Innere Medizin. Sonderausg.* . Aufl. Thieme, Stuttgart, 2001, S. 594-595, 603.

Bäumer AT und Böhm M, *Herzinsuffizienz* Thieme, Stuttgart [u. a.], 2000, S. 1-2.

Beise U, Heimes S, Schwarz W, *Gesundheits- und Krankheitslehre*. 2. Aufl. Springer, Heidelberg, 2009, S. 45-49.

Berchtold R und Bruch H, *Chirurgie*. 6. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München [u. a.], 2008, S. 7, 144.

Boldt J, Kling D, Dieterich HA, Marck P, Hempelmann G (1990) The new phosphodiesterase inhibitor enoximone in patients following cardiac surgery--pharmacokinetics and influence on parameters of coagulation. *Intensive care medicine* 1:54–59.

Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Herold C, Dapper E, Hempelmann G (1992) Phosphodiesterase-inhibitors enoximone and piroximone in cardiac surgery: influence on platelet count and function. *Intensive care medicine* 8:449–454.

Braun T, *Paket Physiologie* Elsevier, München, 2006, S. 141.

Buddecke E und Fischer M, *Pathophysiologie, Pathobiochemie, klinische Chemie* de Gruyter, Berlin, 1992, S. 349.

Buerke M, Cyrus T, Darius H (1997) Phosphodiesterase inhibitors piroximone and enoximone inhibit platelet aggregation in vivo and in vitro. *Thrombosis research* 2:89–98.

- Buerke M, Lemm H, Dietz S, Werdan K (2011) Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. *Herz* 2:73–83.
- Bundesärztekammer (BÄK) (2006) Bekanntmachungen: Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK (Klinisch relevante Auszüge aus der Leitlinie). *Deutsches Ärzteblatt* 44:A-2968.
- Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer S, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt D, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C (2010) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 5:294–310.
- Clayton RA, Dick CA, Mackenzie A, Nagasawa M, Galbraith D, Hastings SF, MacKenzie SJ (2004) The effect of selective phosphodiesterase inhibitors, alone and in combination, on a murine model of allergic asthma. *Respiratory research* 4.
- Dart RC, *Medical toxicology*. 3. Aufl. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp. 706-708.
- Dietz R (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). *Clinical Research in Cardiology* 92:501–521.
- Dupuis JY, Bondy R, Cattran C, Nathan HJ, Wynands JE (1992) Amrinone and dobutamine as primary treatment of low cardiac output syndrome following coronary artery surgery: a comparison of their effects on hemodynamics and outcome. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 5:542–553.
- Ebner E (2008) Der Einsatz von Phosphodiesterase-III-Hemmern (Enoximon) in der Therapie schwerer Formen der chronischen Herzinsuffizienz und deren Effektivitätskontrolle. *Ärzteblatt Thüringen* 6:345–348.
- Endoh M und Hori M (2006) Acute heart failure: inotropic agents and their clinical uses. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16:2179–2202.
- Engelmann L und Schuster H, *Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen* Steinkopff Verlag Darmstadt, Darmstadt, 2006, S. 112.
- Erdmann E, *Klinische Kardiologie*. 8. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011, S. 121-124, 198.
- Feijge MA, Ansink K, Vanschoonbeek K, Heemskerk JW (2004) Control of platelet activation by cyclic AMP turnover and cyclic nucleotide phosphodiesterase type-3. *Biochemical pharmacology* 8:1559–1567.

- Feindt P, Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung Steinkopff, Darmstadt, 2003, S. 11-16.
- Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH (2008) Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction*. *Critical care medicine* 8:2257–2266.
- Gabriel EA, Principles of pulmonary protection in heart surgery Springer-Verlag London Limited, London, 2010, pp. 130.
- Garber JS, Gross M, Slonim AD, Avoiding common nursing errors Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010, pp. 367.
- Garrett RH und Grisham CM, Biochemistry Brooks/Cole Pub Co, 2009, pp. 215.
- Gibson RS und Boden WE (1996) Calcium channel antagonists: friend or foe in postinfarction patients? *American journal of hypertension* 12 Pt 2:172S-176S.
- Gonzalez M, Desager JP, Jacquemart JL, Chenu P, Muller T, Installe E (1988) Efficacy of enoximone in the management of refractory low-output states following cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic anesthesia* 4:409–418.
- Hachenberg T, Mollhoff T, Holst D, Hammel D, Brussel T (1997) Cardiopulmonary effects of enoximone or dobutamine and nitroglycerin on mitral valve regurgitation and pulmonary venous hypertension. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 4:453–457.
- Hardin SR und Kaplow R, Cardiac surgery essentials for critical care nursing Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, Mass, 2010, pp. 260.
- Harrison TR, Harrison's principles of internal medicine. 12 . Aufl. McGraw-Hill, New York u.a, 1991, pp. 891-892.
- Hautmann R und Huland H, Urologie. 3 . Aufl. Springer, Heidelberg, 2006, S. 51.
- Heck M, Repetitorium Anästhesiologie. 6 . Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2010, S. 520, 599-600.
- Hintzenstern Uv und Sakka SG, Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring Urban & Fischer in Elsevier, 2005, S. 72.
- Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U (2007) Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 3:347–358.
- Knipfer E und Bratke R, Klinikleitfaden Intensivpflege. 4 . Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München [u. a.], 2008, S. 369, 904.

- Krakau I, Das Herzkatheterbuch. 2 . Aufl. Thieme, Stuttgart, 2005, S. 12.
- Kramme R, Medizintechnik. 4 . Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011, S. 705.
- Kretschmer V, Gombotz H, Rump G, Transfusionsmedizin - klinische Hämotherapie Thieme, Stuttgart [u. a.], 2008, S. 73.
- Lang F und Lang P, Basiswissen Physiologie. 2 . Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2007, S. 60.
- Lang F und Schmidt RF, Physiologie des Menschen Springer Medizin Verlag Heidelberg, [New York], 2005, S. 135-136.
- Lante W und Markewitz A (2011) Therapie des Low-cardiac-output-Syndroms nach herzchirurgischen Operationen. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie 3:159–167.
- Larsen R, Anästhesie. 8 . Aufl. Elsevier, Munich, 2006, S. 471, 736.
- Larsen R, Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 7 . Aufl. Springer, Heidelberg, 2009, S. 32.
- Lugnier C, Phosphodiesterase Methods and Protocols Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2005, pp. 63-64.
- Mahlberg R, Hämatologie. 2 . Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, 2005, S. 6-7.
- Marino PL, Sutin KM, Taeger K, Abt G, Das ICU-Buch. 4 . Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München, 2008, S. 813.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 17:1883–1891.
- Menche N und Bürger-Mildenberger A, Innere Medizin. 4 . Aufl. Elsevier, Urban und Fischer, München, 2005, S. 240.
- Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, Linseman J, Böhm M, Corbalan R, DeMets D, Marco T de, Elkayam U, Gerber M, Komajda M, Liu P, Mareev V, Perrone SV, Poole-Wilson P, Roecker E, Stewart J, Swedberg K, Tendera M, Wiens B, Bristow MR (2009) Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. European heart journal 24:3015–3026.
- Michaels G und Kochanek M, Repetitorium internistische Intensivmedizin Springer, Berlin, Heidelberg, 2010, S. 40, 152-154.

- Mizutani A, Murakami K, Okajima K, Kira S, Mizutani S, Kudo K, Takatani J, Goto K, Hattori S, Noguchi T (2005) Olprinone reduces ischemia/reperfusion-induced acute renal injury in rats through enhancement of cAMP. *Shock* (Augusta, Ga 3:281–287.
- Moldave K, *Progress in nucleic acid research and molecular biology* Academic Press, San Diego, Calif, 2001, pp. 259.
- Mörl H, Haders P, Fallois Jv, *Koronare Herzkrankheit de Gruyter*, Berlin, 1998, S. 99.
- Németh ZH, Haskó G, Szabó C, Vizi ES (1997) Amrinone and theophylline differentially regulate cytokine and nitric oxide production in endotoxemic mice. *Shock* (Augusta, Ga.) 5:371–375.
- Pampal A, Ozen IO, Demirogullari B, Gol IH, Guclu MM, Bukan N, Poyraz A, Karabulut R, Basaklar AC, Kale N (2009) Apart from the other members of PDE inhibitors' family, enoximone does not enhance renal ischemic reperfusion injury: the effects of enoximone on renal ischemia reperfusion. *Renal failure* 10:971–976.
- Park SJ, Kim JB, Jung S, Choo SJ, Chung CH, Lee JW (2012) Outcomes of extracorporeal life support for low cardiac output syndrome after major cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, Epub ahead of print, [http://www.jtcvsonline.org/article/S0022-5223\(12\)01383-9/abstract](http://www.jtcvsonline.org/article/S0022-5223(12)01383-9/abstract), Aufrufdatum: 30.12.2012)
- Petry A und Dütschke P (1994) Effects of amrinone on left and right ventricular function in patients with impaired myocardial performance during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 5:567–570.
- Pichlmaier H, *Thoraxchirurgie. Sonderausgabe der 1987 erschienenen 3. Auflage. . Aufl.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006, S. 46.
- Pilz G und Werdan K (1990) Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 5:253–262.
- Pinger S, *Repetitorium Kardiologie. 3 . Aufl. Dt. Ärzte-Verl., Köln*, 2011, S. 149-152.
- Pinnock CA, Lin T, Smith T, *Fundamentals of anaesthesia. 2 . Aufl. GMM, London*, 2003, pp. 326.
- Priewe J und Tümmers D, *Kompodium Vorklinik - GK1 Springer Medizin Verlag Heidelberg*, Berlin, Heidelberg, 2007, S. 1017.
- Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K, Buerke M (2010) Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Critical care medicine* 1:152–160.

- Roebel LE, Dage RC, Cheng HC, Woodward JK (1982) Characterization of the cardiovascular activities of a new cardiotoxic agent, MDL 17043 (1,3-dihydro-4-methyl-5-[4-(methylthio)-benzoyl]-2H-imidazole-2-one). *Journal of cardiovascular pharmacology* 5:721–729.
- Rossaint R, Weiterbildung für den Anästhesisten 2003. 1. Aufl. Springer, Berlin, 2004, S. 151-152.
- Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, Schlitt A, Ebel H, Schmidt H, Lemm H, Heinroth K, Söffker G, Winkler M, Werdan K, Buerke M (2009) Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Critical care medicine : official journal of the Society of Critical Care Medicine* 12:3017–3023.
- Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Winkler M, Carter JM, Reith S, Werdan K, Buerke M (2007) Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Critical care medicine* 12:2732–2739.
- Scholze J, Hypertonie Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Boston, 1997, S. 253.
- Schwenk W, Spies CD, Müller JM, Fast track in der operativen Medizin Springer, Heidelberg, 2009, S. 15.
- SFAR, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.
<http://www.sfar.org/scores2/sofa2.html>, <http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>, Aufrufdatum: 21.01.2011.
- Siegenthaler W, Klinische Pathophysiologie. 9. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, S. 656.
- Silbernagl S und Despopoulos A, Taschenatlas Physiologie. 7. Aufl. Thieme [u. a.], Stuttgart [u. a.], 2007, S. 146, 152.
- Sprung CL und Hüttemann E, Pulmonalarterienkatheter. 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, 1999, S. 82.
- Stierle U und Maetzel F, Klinikleitfaden Kardiologie. 4. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München [u. a.], 2008, S. 238-239.
- Striebel HW, Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin. 6., aktualisierte und erw. Aufl., 2. Nachdr. . Aufl. Schattauer, Stuttgart, 2008a, S. 542.
- Striebel HW, Operative Intensivmedizin Schattauer, Stuttgart, New York, NY, 2008b, S. 166-167, 335-337.
- Striebel HW, Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin. 7. Aufl. Schattauer, Stuttgart, 2009, S. 198, 1132, 1136.

- Striebel HW, Die Anästhesie. 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart, 2010, S. 243, 530, 546, 552.
- Szilágyi S, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H, Bak I, Tószaki A, Borbély A, Edes I, Papp Z (2005) Two inotropes with different mechanisms of action: contractile, PDE-inhibitory and direct myofibrillar effects of levosimendan and enoximone. *Journal of cardiovascular pharmacology* 3:369–376.
- Teo KK, Yusuf S, Furberg CD (1993) Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 13:1589–1595.
- Wang A, Valvular Heart Disease Humana Press, Totowa, 2009, pp. 301-302.
- Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Oxford textbook of medicine. 5. Aufl. Oxford University Press, Oxford, 2010, pp. 150-151.
- Wechsler J, Choi Y, Krall J, Ahmad F, Manganiello VC, Movsesian MA (2002) Isoforms of cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE3A in cardiac myocytes. *The Journal of biological chemistry* 41:38072–38078.
- Welsch U und Sobotta J, Atlas Histologie. 7. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München, 2005, S. 262.
- Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP, Pediatric critical care medicine Springer, London, 2007, pp. 758.
- Wilhelm W, Praxis der Intensivmedizin Springer, Berlin, New York, 2011, S. 216, 745.
- Willital GH und Holzgreve A, Definitive chirurgische Erstversorgung. 6. Aufl. de Gruyter, Berlin, New York, 2006, S. 72.
- Yamaguchi A, Tanaka M, Naito K, Kimura C, Kobinata T, Okamura H, Ino T, Adachi H (2009) The efficacy of intravenous milrinone in left ventricular restoration. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 4:233–238.
- Ziegenfuss T, Notfallmedizin. 4. Aufl. Springer, Heidelberg, 2007, S. 31-32.
- Ziemer G und Haverich A, Herzchirurgie. 3. Aufl. Springer Medizin, Berlin, New York, 2010, S. 75, 147, 188, 191.
- Zur Mühlen Mv und Fischle G, Chirurgie, Orthopädie, Urologie. 3. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München, 2010, S. 476-477.

8. Thesen

Nach Auswertung, Analyse und Diskussion der Daten aus dem für diese Arbeit erstellten Revas-kularisationsregister werden folgende Thesen aufgestellt:

1. PDE-III-Inhibitoren verbessern diverse hämodynamische Parameter bei Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen.
Diese betrifft: HZV, CI, CPI, LVSAI, SVI, RVSAI, Einfuhr, Diurese, pH, PaCO₂, PCWP, PVR, ZVD, MPAP, Drainagevolumen, Thrombozytenzahl, CRP, PaO₂, FiO₂ und PEEP.
2. Die hämodynamische Verbesserung durch die PDE-III-Inhibitoren bei Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen rührt überwiegend aus der Wirkung auf den linken Ventrikel her.
3. Die Gabe von Enoximon bei Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen führt zu einer Verbesserung des Säure-Basen-Haushaltes.
4. In vivo haben PDE-III-Inhibitoren keinen thrombozytenhemmenden Effekt und damit kein gesteigertes Blutungsrisiko für Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen.
5. Eine Verbesserung des APACHE-II-Scores bei Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen ist unter PDE-III-Inhibitoren zu erwarten.
6. PDE-III-Inhibitoren haben keinen nephroprotektiven Effekt bei Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen.
7. Effekte von PDE-III-Inhibitoren bei Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom sind geschlechtsunabhängig.
8. Effekte von PDE-III-Inhibitoren bei Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom sind altersunabhängig.

9. Anhang

Erhobene, errechnete und erfasste Parameter /Patientendaten

1. Patientennummer im EDV-System der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
2. Patientennamenname
3. Patientenalter
4. Geburtsdatum des Patienten
5. Geschlecht des Patienten
6. Größe
7. Gewicht
8. Körperoberfläche: eine aus anderen Variablen errechnete Größe
9. Body-Mass-Index BMI: eine aus anderen Variablen errechnete Größe

Vorerkrankungen

1. Das Vorliegen einer Hypertonie: Ja oder Nein
2. Das Vorliegen von Diabetes: Ja oder nein
3. Das Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie: Ja oder Nein
4. Das Vorliegen einer Adipositas: Ja oder Nein
5. Das Vorliegen einer Vitium: Ja oder Nein
6. Das Vorliegen einer präoperativen Niereninsuffizienz: Ja oder Nein
7. Das Vorliegen einer postoperativen Niereninsuffizienz: Ja oder Nein
8. Das Vorliegen einer anderen Organinsuffizienzen: Ja oder Nein
9. Das Vorliegen einer 1-Gefäß-KHK: Ja oder Nein
10. Das Vorliegen einer 2-Gefäß-KHK: Ja oder Nein
11. Das Vorliegen einer 3-Gefäß-KHK: Ja oder Nein
12. Das Vorliegen einer dilatativen Kardiomyopathie: Ja oder Nein
13. Das Vorliegen eines STEMI: Ja oder Nein
14. Das Vorliegen eines kardiogenen Schocks: Ja oder Nein

Herzchirurgische Operation

1. Operationsdatum
2. Ob der Patient reanimiert werden musste: Ja oder Nein
3. Herz-Lungen-Maschinenzeit
4. Dringlichkeit der OP: Notfall oder elektiv
5. Ob die OP revidiert werden musste: Ja oder Nein
6. Ob ein zweiter Eingriff erfolgen musste: Ja oder Nein
7. Ob der Patient den gesamten Aufenthalt überlebt hat: Ja oder Nein.
8. Todesursache, falls der Patient gestorben ist.

Unterstützung

1. Ob ECMO eingesetzt werden musste: Ja oder Nein
2. HM: Ja oder Nein
3. Ob eine IABP eingesetzt werden musste: Ja oder Nein

Medikamente

1. Levosimendan: Ja oder Nein, falls Ja, ob Prä-, intra- oder postoperativ
2. Gesamtdosis Levosimendan
3. Noradrenalin-Dosis
4. Adrenalin-Dosis
5. Enoximon-Dosis

Hämodynamische Parameter

1. Drainagevolumen
2. Anzahl EK-Konserven
3. Anzahl TK-Konserven
 4. Anzahl FFP-Konserven
5. Diuresevolumen
6. Flüssigkeitseinfuhr
7. Die präoperative Ejektionsfraktion
8. Die postoperative Ejektionsfraktion
9. CPI
10. CI
11. PCWP
12. MABP
13. Systolischer Blutdruck
14. Diastolischer Blutdruck
15. SVR
16. HZV
17. RvCPI: eine aus anderen Variablen errechnete Größe
18. CPI: eine aus anderen Variablen errechnete Größe
19. LVSAI
20. RVSAI
21. HF
22. MPAP
23. PVR
24. SVI: eine aus anderen Variablen errechnete Größe
25. ZVD

Beatmungsparameter

1. Beatmungsdauer

2. PEEP
3. PCO₂
4. Atemfrequenz
5. FiO₂
6. PO₂

Laborparameter

1. Kreatinin-Wert
2. Lactat-Wert
3. Leukozyten-Wert
4. CRP
5. pH-Wert
6. Natrium-Wert
7. Kalium-Wert
8. Bilirubin-Wert
9. Körpertemperatur
10. Prozentanteil des Hämoglobin im Patientenblut
11. Thrombozyten-Wert
12. Crea-Cl.: eine aus anderen Variablen errechnete Größe

Scores

1. GCS: eine aus anderen Variablen errechnete Größe
2. SOFA-Score: eine aus anderen Variablen errechnete Größe
3. APACHE-Score: eine aus anderen Variablen errechnete Größe

Lebenslauf

Naim Benhassen

Wohnort	Mathildenstraße 4, 90489 Nürnberg
Geburtsdatum	22.01.1984
Geburtsort	Gafsa, Tunesien
Staatsangehörigkeiten	tunesisch, deutsch
Schulbildung	
9/1989–6/2002	Schulausbildung, Tunesien
23.06.2002	Abschluss mit <i>Baccalauréat</i> (Note: 2,0)
Propädeutikum	
11/2002–2/2003	Intensiv-Sprachkurs 'Deutsch als Fremdsprache' an der Privatschule Utz-Institut, Erlangen
02.04.2003	DSH, die Deutsche Sprachprüfung für den Hochschulzugang an der Bayerischen Julius- Maximilians-Universität Würzburg
Studium	
4/2003–9/2003	Studium der Informatik an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
10/2003–12/2012	Studium der Humanmedizin an der Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg
11.09.2008	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
06.12.2012	Abschluss mit der ärztlichen Prüfung
12.12.2012	Approbation als Arzt
klinische Erfahrung	
2/2009–3/2009	Famulatur, Klinik für Innere Medizin, Diako- niekrankenhaus Halle
7/2009–8/2009	Famulatur, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle
2/2010–3/2010	Famulatur, Helios Klinik, Sangerhausen
7/2010–8/2010	Famulatur, kardiologische Praxis Antar, Halle
2/2011	Famulatur, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle
8/2011–12/2011	PJ Medizin, Spital Herisau, Schweiz
12/2011–3/2012	PJ Chirurgie, Spital Herisau, Schweiz
3/2012–7/2012	PJ HNO Krankenhaus Martha-Maria, Halle

Sprachen

Arabisch

Muttersprache

Französisch

schulische Unterrichtssprache, verhandlungssicher

English

verhandlungssicher

Deutsch

verhandlungssicher

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Frühere Promotionsversuche

Ich bestätige, dass ich bisher keine Promotionsversuche habe.

Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein ausgesprochener Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Michael Buerke für die tatkräftige Unterstützung auf allen Ebenen sowie seine freundliche und nette Art. Er stand mir stets mit seinem Fachwissen zur Seite und gab mir wertvolle Anregungen, die ich in meine Arbeit einfließen ließ.

Ich bedanke mich bei meinem Vater Mohieddine Benhassen dafür, dass er mir eine universitäre Ausbildung in Deutschland ermöglicht hat und bei meiner Mutter Chadlia Slim für die unendliche und aufopferungsvolle Unterstützung während meiner gesamten Schul- und Hochschullaufbahn. Diese Arbeit widme ich meinen Eltern.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Karl Werdan, Herrn Prof. Dr. med. Rolf-Edgar Silber, Frau Dr. med. Katharina Krohe, für ihre Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und die hilfreichen Ratschläge.