

Anaesthesiology and Resuscitation
Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Anesthésiologie et Réanimation

scitatiion

66

Editors

Prof. Dr. R. Frey, Mainz · Dr. F. Kern, St. Gallen

Prof. Dr. O. Mayrhofer, Wien

Managing Editor: Prof. Dr. M. Halmágyi, Mainz

P. G. Spieckermann

Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens

Mit 32 Abbildungen



Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1973

Professor Dr. med. P. G. SPIECKERMANN
Physiologisches Institut der Universität Göttingen,
Lehrstuhl I (Direktor: Prof. Dr. med. H. J. BRETSCHNEIDER)

Habilitationsschrift, Göttingen 1970

ISBN-13: 978-3-540-05964-6

e-ISBN-13: 978-3-642-65450-3

DOI: 10.1007/978-3-642-65450-3

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist. © by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1973. Library of Congress Catalog Card Number 72-87923.

Vorwort

Die vorliegende Publikation wendet sich in erster Linie an den klinisch tätigen Anaesthesisten, Kardiochirurgen und internistischen Kardiologen. Mein Ziel war, einen Überblick über Funktion, Stoffwechsel und Struktur des Myokards im Sauerstoffmangel zu geben und das moderne Wissen auf diesem Gebiet für die Klinik zu erschließen. Vollständigkeit der Gesichtspunkte und der Literatur konnte bei dem begrenzten Umfang des Werkes nicht angestrebt werden.

Bei der Darstellung konnte weitgehend von Befunden der eigenen Arbeitsgruppe ausgegangen werden, die zunächst in Köln (Abt. für exp. Chir. der Univ.-Kl.), später in Göttingen (Physiologisches Inst., Lehrstuhl I) erhoben wurden. Während der etwa 8jährigen Arbeit, die von der DFG gefördert wurde, haben eine große Anzahl von Wissenschaftlern an dem Projekt mitgearbeitet. K. BONHOEFFER, U. BRAUN, H. J. BRETSCHEIDER, J. W. GETHMANN, H. GEHL, D. GREBE, N. u. R. HÄHN, I. HAGEMANN, K. HELLBERG, G. HÜBNER, D. KNOLL, W. KÜBLER, B. LOHR, H. NORDECK, L. E. ORELLANO, F. PAULUSSEN, J. C. REIDEMEISTER und K. STANDFUSS sei an dieser Stelle noch einmal herzlich gedankt.

Mein Dank gilt ebenso den Herausgebern der Reihe „Anaesthesiologie und Wiederbelebung“ und den Herren des Springer-Verlages.

Göttingen, Juli 1972

P. G. SPIECKERMANN

Inhalt

I. Einleitung	1
II. Funktionelle Störungen im Sauerstoffmangel. Definitionen – Zeiten	2
III. Der Energiebedarf des Myokards	7
IV. Prinzipielle Möglichkeiten zur Erhaltung der Organfunktion und zur Senkung des myokardialen Energiebedarfs	9
A. Die selektive Coronarperfusion	9
B. Der induzierte Herzstillstand	10
C. Die assistierte Zirkulation	15
V. Methodik	17
A. Versuchstiere, Prämedikation und Narkose	17
B. Operatives Vorgehen	17
C. Probenentnahme und chemische Nachweismethoden	21
D. Zur Methodik	22
VI. Die energiereichen Phosphate im Myokard während Aerobiose und Anaerobiose	24
A. Die energiereichen Phosphate im Myokard unter aeroben Bedingungen	24
B. Das Verhalten der energiereichen Phosphate im Myokard während Anaerobiose	28
VII. Die Ischämietoleranz des normothermen Hundeherzens in Abhängigkeit von der Narkoseart und der präischämischen hä- modynamischen Belastung	36
VIII. Die Adeninnucleotide und ihre Abbauprodukte im ischämi- schen Myokard	46
IX. Der Energiestoffwechsel im ischämischen Myokard	50
X. Der Stoffwechsel während der postischämischen Erholung	62
XI. Morphologische Veränderungen während des Sauerstoff- mangels und ihre Beziehungen zum Gehalt des Gewebes an energiereichen Phosphatverbindungen	66

XII. Die funktionellen Störungen des Herzmuskels im Sauerstoffmangel und ihre biochemischen und strukturellen Korrelate .	73
XIII. Klinische Schlußfolgerungen	81
XIV. Anhang: Biochemische Befunde zum Stillstand mit Cardioplegin	87
XV. Zusammenfassung	89
XVI. Summary	91
XVII. Literatur	93

Abkürzungen

ADP	= Adenosin-5-diphosphat
AMP	= Adenosin-5-monophosphat
cycl. 3.5-AMP	= Zyklisches Adenosin-3.5-monophosphat
ATP	= Adenosin-5-triphosphat
Σ AdN	= Summe der Adeninnukleotide
DAP	= Dihydroxyacetonphosphat
FDP, F-1.6.-diP	= D-Fruktose-1.6-diphosphat
F-6-P	= D-Fruktose-6-phosphat
G-1-P	= D-Glucose-1-phosphat
G-6-P	= D-Glucose-6-phosphat
G-1.6-P	= D-Glucose-1.6-diphosphat
β -HB	= β -Hydroxybutyrat
K _r	= Kreatin
MS	= Milchsäure
PEP	= Phosphoenolpyruvat
2-PGs	= D-Glycerinsäure-2-phosphat
3-PGs	= D-Glycerinsäure-3-phosphat
1.3-diPGs	= D-Glycerinsäure-1.3.-diphosphat
PK _r	= Phosphokreatin
pO ₂	= Sauerstoffdruck
Pyr	= Pyruvat

I. Einleitung

Die Anoxietoleranz des Gesamtorganismus wird vor allem durch die Empfindlichkeit des Herzens und des Zentralnervensystems gegenüber einem Sauerstoffmangel limitiert. Obwohl das Myokard einen O_2 -Mangel wesentlich länger toleriert als das Gehirn, ist letztlich der Herzmuskel für die Wiederbelebbarkeit des Gesamtorganismus entscheidend. Schon nach relativ kurzer Zeit ist das Muskelgewebe so insuffizient, daß eine für die Wiederbelebung ausreichende Perfusion des Zentralnervensystems – auch nach Aufhebung des Sauerstoffmangels – nicht mehr gewährleistet ist (SCHNEIDER, 1964).

Die Angaben der Literatur über die vom Herzen tolerierten Ischämiezeiten schwanken in einem weiten Bereich zwischen wenigen Minuten und etwa einer Stunde. Insbesondere von Herzchirurgen wird berichtet, daß normotherme Sauerstoffmangelphasen bis zu 60 min oder länger vom Myokard toleriert werden können. Diese Befunde ließen sich bisher im standardisierten Tierexperiment häufig nicht reproduzieren. Die vorliegende Arbeit versucht, die Diskrepanz zwischen klinischer Praxis und experimentellem Befund zu erklären. Für die unterschiedlichen Angaben über die Anoxietoleranz des Herzens dürfte insbesondere die differente präischämische Belastung des Organs verantwortlich sein. Hinzu kommt, daß die Anoxietoleranz des Herzens entscheidend von der angewandten Narkoseform abhängig ist.

Neben der Analyse dieser Verhältnisse werden Befunde zur Wechselwirkung zwischen Funktion, Stoffwechsel und Struktur des Myokards im Sauerstoffmangel vorgelegt. Sie erlauben es, funktionelle Störungen metabolischen und strukturellen Korrelaten zuzuordnen.

Voraussetzung für die Durchführbarkeit einer Reihe von Versuchen war die Anwendung eines relativ neuen Kardioplegieverfahrens (BRETSCHNEIDER, 1964), mit dem durch Natrium- und Calciumentzug in Kombination mit Procaingabe und Hypothermie der Energiebedarf des Myokards gegenüber Normalbedingungen um etwa den Faktor 100 gesenkt werden kann. Mit Hilfe dieses Verfahrens lassen sich metabolische und strukturelle Veränderungen so stark verlangsamten, daß sie einer exakten Analyse zugänglich werden.

II. Funktionelle Störungen im Sauerstoffmangel. Definitionen – Zeiten

Zur Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion benötigt jede Zelle Energie. Im Myokard kann der Energiebedarf nur unter aeroben Bedingungen voll gedeckt werden. Ist aus irgendeinem Grunde die Sauerstoffversorgung des Herzmuskelgewebes eingeschränkt, kommt es zum Auftreten eines cellulären Energiedefizits, das sich in Störungen aller energieverbrauchenden Prozesse äußert und schließlich zur irreversiblen Myokardschädigung führt.

Dabei ist es zunächst gleichgültig, ob die Behinderung der Sauerstoffversorgung des Gewebes durch Asphyxie (langsam eintretender Sauerstoffmangel bei zunächst erhaltener Perfusion), Anoxie (O_2 -Mangel bei erhaltener Perfusion) oder Ischämie (völlig aufgehobene Perfusion des Organs), also auf der Grundlage eines gestörten Transports des Sauerstoffs oder durch Hemmung der oxydativen Phosphorylierung zustande kommt. Die einzelnen Störungen unterscheiden sich lediglich durch die Schnelligkeit, mit der die Schädigung des Gewebes eintritt, und durch ihre unterschiedliche Reversibilität.

Es kommt zu Störungen der contractilen Funktion des Herzens, zu Elektrolytverschiebungen (LOWRY et al., 1942; KREUZIGER et al., 1954; PRINZMETAL et al., 1961; RUSSEL et al., 1961; JENNINGS et al., 1965) sowie als deren Folge zur Beeinträchtigung der elektrischen Fundamentalprozesse (SMITH, 1918; WEIDMANN, 1956; PRINZMETAL et al., 1961; FLECKENSTEIN, 1963), zu Umstellungen im Intermediärstoffwechsel mit Übergang von aerober auf anaerobe Energiegewinnung (Pasteur-Effekt) und zu strukturellen Veränderungen der Herzmuskelzelle. Auf die Bedeutung dieser globalen Störung des Myokards für den Gesamtorganismus soll in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden.

Nach Unterbrechung der O_2 -Versorgung treten die funktionellen Störungen in einer charakteristischen und fast gesetzmäßigen Reihenfolge auf. Die Terminologie geht im wesentlichen auf Untersuchungen von OPITZ u. SCHNEIDER (1950) am Zentralnervensystem zurück. Sie läßt sich ohne Schwierigkeit auf die Verhältnisse am Herzen übertragen (SCHNEIDER, 1958, 1964; BRETSCHNEIDER, 1964).

Es lassen sich drei typische Phasen unterscheiden (Abb. 1):

1. Das Stadium der ungestörten Funktion, auch als störungsfreies Intervall oder Latenzzeit bezeichnet. Während dieses nur einige Sekunden

dauernden Intervalls kommt es noch zu keinen erkennbaren Funktionsstörungen, da ein Energiedefizit wegen des im Myokard physikalisch gelösten und chemisch gebundenen Sauerstoffs nicht eintritt. Nach OPITZ u. THEWS (1952) beträgt unter Normalbedingungen (Normothermie, Normoventilation) diese intramyokardiale O₂-Reserve 0,8 Vol%. Setzt man den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskelgewebes bei einer Frequenz von 100/min und einem mittleren arteriellen Druck von 100 mmHg mit 10 ml/100 g · min an, so reicht die intramyokardiale O₂-Reserve für etwa 8 Contractions. Tatsächlich treten nach den Untersuchungen von SAYEN et al. (1954, 1958) nach 6–8 Cyclen erste Veränderungen der Contractionsform auf. Auch TENNANT u. WIGGERS (1935) fanden nach etwa 10 Schlägen Störungen des Oberflächenmyogramms. TATOLES u. RANDALI (1961) beobachteten erste Veränderungen der Contraction schon 2 sec nach Beginn der Ischämie, ORIAS (1932) nach frühestens 11 sec. Nach WEST (1962) treten immer innerhalb 1 min Störungen auf. Diese Befunde stimmen mit den Untersuchungen von KREUZER u. SCHOEPPE (1963) überein. Je nach der Höhe des myokardialen Energiebedarfs dürfte die Dauer des störungsfreien Intervalls zwischen 2 und 30 sec liegen.

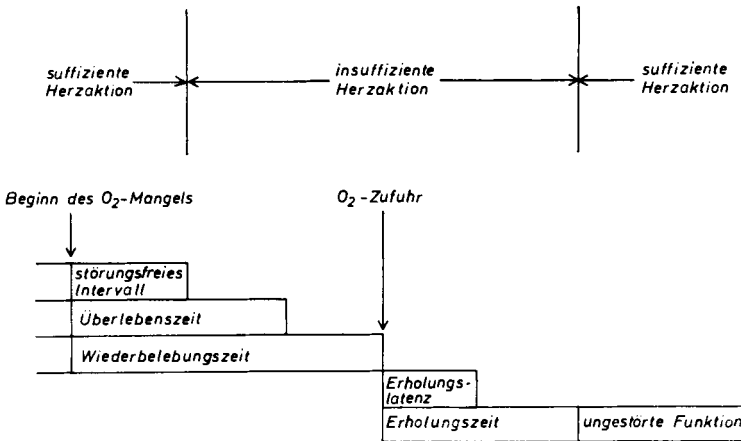


Abb. 1. Schematische Darstellung der funktionellen Störungen im Sauerstoffmangel und der Phasen während der postanoxischen Erholung

Die Phase der ungestörten Funktion ist beendet, wenn die O₂-Reserve aufgebraucht, bzw. wenn der intramyokardiale Sauerstoffdruck (pO₂) auf wenige mmHg, den sog. kritischen Sauerstoffdruck des Gewebes abgefallen ist. Dieser kritische Wert wird übereinstimmend von praktisch allen Untersuchern mit < 5 mmHg angegeben. (s. VI B 1).

Untersuchungen von SAYEN et al. (1958) zeigen, daß in 50% der Beobachtungen der polarographisch intramyokardial gemessene pO_2 innerhalb 4–20 sec auf Werte unter 10 mmHg abfällt, daß er nach 50 sec aber immer nicht mehr exakt meßbar ist.

Der Phase der ungestörten Funktion schließt sich

2. die Phase der abnehmenden Funktion an, die mit der Latenzzeit zur Überlebenszeit – oder nach einem Vorschlag von OPITZ (1952) – zur Lähmungszeit zusammengefaßt wird. Synonym werden maximale Funktionszeit (BLASIUS, 1950), Funktionserhaltungszeit und in der anglo-amerikanischen Literatur Survival Time (SUGAR u. GERHARD, 1938) gebraucht. Während dieser Zeit wird die contractile Funktion des Myokards zunehmend insuffizient. Schließlich steht das Herz nach einer häufig zu beobachtenden Flimmerphase still. CHIRAC hat diesen Ablauf schon Ende des 17. Jahrhunderts (1698) beschrieben, dem Phänomen wurde jedoch erst Mitte des vorigen Jahrhunderts größere Aufmerksamkeit zuteil (ERICHSEN, 1842; HALL, 1842; BEZOLD, 1867; COHNHEIM, 1881), als die Bedeutung der Coronarien für den plötzlichen Herztod und die Angina pectoris erkannt wurde. Wie das störungsfreie Intervall ist die Dauer der Überlebenszeit vom Energiebedarf des Myokards abhängig. Aus diesem Grunde schwanken die Angaben je nach den Versuchsbedingungen erheblich. Von KREUZER u. SCHOEPPE (1963) wurden für die Coronarligatur 45–110 sec angegeben, also für einen Zustand, bei dem das ischämische Myokard zunächst voll die Kreislaufarbeit aufrecht zu erhalten versucht. Ihre Befunde bestätigen ältere Ergebnisse von PORTER (1894) und TENNANT u. WIGGERS (1935), in deren Versuchen nach 25–340 sec bzw. nach 20–150 sec die Contractionen sistierten. Nach BRONSON (1938), PRINZMETAL et al. (1949) und GORLIN (1966) ist 2 min nach Beginn des Sauerstoffmangels nicht mehr mit einer koordinierten mechanischen Aktivität des Myokards zu rechnen.

Günstiger sind die Zeiten während Asphyxie, in der die Transportfunktion des Blutes für relativ lange Zeit erhalten sein kann, da das Herz bis zur Erschöpfung der O_2 -Reserve des Gesamtkörpers wenigstens z. T. aerob arbeiten kann (SCHNEIDER, 1958, 1964).

Das isolierte, entlastete Hundeherz zeigte in unseren Versuchen während Ischämie – abhängig von der Prämedikation und der präischämischen hämodynamischen Ausgangslage – mechanische Aktivität bis etwa zur 7. bis 10. min. Diese Angabe steht in Übereinstimmung mit Befunden von CLOWES u. NEVILLE (1955), HELBIG (1961), SEBENING et al. (1963) und ISSELHARD et al. (1965). Wesentlich länger bleibt die Aktivität bei anoxischer Perfusion erhalten (KARDESCH et al., 1958, eigene Befunde), so daß anzunehmen ist, daß die Ausspülung saurer Stoffwechselendprodukte (insbesondere der Milchsäure) hierbei eine wesentliche Rolle spielt.

Kurz nach Eintritt des Sauerstoffmangels kommt es bei erhaltener Durchströmung des Myokards zu einer Katecholaminmobilisierung (WOLLENBERGER u. SHAHAB, 1965); sie erklärt die häufig zu beobachtende verstärkte Aktion des Herzmuskels zu Beginn dieses Zeitabschnitts.

Wird dem Herzen während der Phase der abnehmenden Funktion Sauerstoff in ausreichender Menge angeboten, nimmt es die normale Tätigkeit innerhalb kurzer Zeit wieder auf. Das Myokard benötigt praktisch keine Zeit zur Erholung. Wird der O₂-Mangel allerdings weiter fortgesetzt, steht das Herz schließlich still. Der Übergang zur

3. Phase der aufgehobenen Funktion ist fließend, da das Herz häufig transistorisch flimmert, bevor es makroskopisch völlig still steht.

Auch während der nun folgenden Zeitspanne ist das Herz durch O₂-Zufuhr zunächst noch wiederbelebbar. Es vergeht aber, bis das Herz erste Contractionen erkennen läßt, ein ständig wachsendes Zeitintervall, die sog. Erholungslatenz. Das Herz ist jedoch nicht sofort in der Lage, mechanische Belastungen zu tolerieren, sondern erst nach einer sog. Erholungszeit. Erholungslatenz und Erholungszeit sind mit der Dauer des Sauerstoffmangels annähernd exponentiell korreliert (SCHNEIDER, 1958, 1964). Definitionsgemäß ist die Phase der aufgehobenen Funktion beendet, wenn die Erholung einen unendlich langen Zeitraum in Anspruch nehmen würde. Das ist aber gleichbedeutend mit einer nicht mehr möglichen Wiederbelebung, mit einer irreversiblen Schädigung des Organs. Die Zeit bis zum Auftreten irreversibler Schäden – ein fließender Übergang, keine scharfe Grenze – wird deshalb auch als Wiederbelebungszeit bezeichnet und umfaßt die drei Phasen der ungestörten, abnehmenden und aufgehobenen Funktion.

Die experimentelle Bestimmung der Wiederbelebungszeit ist aus verschiedenen Gründen überaus problematisch. Anhand funktioneller Parameter kann sie nur retrospektiv, d. h. aus dem Erfolg oder Mißlingen der Wiederbelebung ermittelt werden. Dabei tritt die Schwierigkeit auf, daß durch die Perfusion während der Erholungslatenz, in der das Herz noch nicht wieder schlägt, sowie während der Erholungszeit, in der das Herz zunächst eine insuffiziente Contractionsform zeigt, zusätzliche Schädigungen – z. B. in Form eines Ödems – gesetzt werden können. Nach der Definition der Grenze der Wiederbelebungszeit müßte zudem gefordert werden, daß dem Herzen eine „unendlich lange“ Zeit zur Erholung zugebilligt wird. Außerdem ist damit zu rechnen, daß auch im relativ homogenen Myokard die einzelnen Zellen eine unterschiedliche Anoxietoleranz aufweisen (SCHNEIDER, 1964).

Diese Schwierigkeiten erklären die erheblich differierenden Angaben über die Dauer der maximal vom Herzen tolerierten Ischämiezeit. RUSCH (1898), WINTERSTEIN (1904) und BLUMGART (1941) ermittelten für die Wiederbelebungszeit Werte zwischen 4 und 25 min. Nach TENNANT u.

WIGGERS (1935), WIGGERS (1950), DANFORTH u. BING (1958), JENNINGS et al. (1965), COOLEY et al. (1958) sind Schäden des Myokards nach 20 bis 23 min länger, nach YABUKI et al. (1959) nach 45minütiger Ischämie nicht mehr reversibel. PAUL et al. (1954) und MILNES et al. (1958) geben Spannen zwischen 30 und 40 min bzw. 30 und 60 min an. TATOLES u. RANDALL (1961) kommen demgegenüber zu der Aussage, daß eine völlige Restitution der Contraction in allen Fällen nur zu beobachten ist, wenn eine Coronarobstruktion bei voller Belastung nicht länger als 1 min bestanden hat. Für eine kritische Grenze bei etwa 20–25 min sprechen auch pathologisch-anatomische Befunde (JENNINGS et al., 1960, 1965*; HORT, 1968).

Daß in der deutschsprachigen Literatur überwiegend kürzere Zeiten angegeben werden, beruht unter anderem auf der unterschiedlichen Versuchsanordnung, die sich an klinischen und speziell kardiochirurgischen Problemen orientierte (SCHNEIDER, 1958, 1964). So ermittelte SCHLOSSER (1965) eine „eben noch erträgliche Ischämiedauer des Herzens mit Erhalt einer postischämischen Sofortsuffizienz“ von $4\frac{1}{2}$ min. Ähnliche Ergebnisse publizierten LÄWEN u. SIEVERS (1910), COLE u. CORDAY (1956), HEINRICH (1958) und EISENREICH et al. (1958).

III. Der Energiebedarf des Myokards

Unter Normalbedingungen wird die Coronardurchblutung und damit die Sauerstoffzufuhr stets dem Energiebedarf des Myokards angepaßt. Es gibt kaum ein anderes Gefäßgebiet, bei dem die Anpassung der Durchblutungsgröße an den jeweiligen Stoffwechselbedarf des Gewebes so schnell und genau funktioniert wie im Coronarsystem. Unter physiologischen Bedingungen im weitesten Rahmen kann deshalb der Sauerstoffverbrauch des Herzens als Maß für den Energiebedarf und den Energieumsatz des Herzmuskelgewebes angesehen werden (BRETSCHNEIDER, 1961, 1963, 1964, 1967, 1968).

Der Energiebedarf des Myokards ist abhängig von der Höhe und der Art der Arbeit, die das Herz zu leisten hat. Der normale Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels liegt im Bereich zwischen 8 und 10 ml Sauerstoff/100 g · min (BRETSCHNEIDER, 1961, 1964). Schlägt das Organ leer, verbraucht das Myokard nur etwa 3,5–4 ml O₂/100 g · min (COHN u. STEELE, 1935; MCKEEVER et al., 1958; HOFFMEISTER et al., 1959). Unter maximaler Belastung sind Werte zwischen 25 und 35 ml O₂/100 g · min zu erwarten (LAURENT et al., 1956, KETTLER 1971).

Während einer Flimmeraktivität in Normothermie benötigt das Myokard frequenzabhängig etwa 4–5 ml O₂/100 g · min (SENNING, 1952; JARDETZKY et al., 1956; BEUREN et al., 1958; MCKEEVER et al., 1958; HOFFMEISTER et al., 1959; SEBENING et al., 1964). Nach BERGLUND et al. (1957) ist der Sauerstoffverbrauch des fibrillierenden Herzens etwa 4–9mal höher als der des stillstehenden Organs. Dieser Stillstandsumsatz schwankt je nach Kardioplegiemethode und Tierart erheblich (YEO, 1885; RHODE, 1910; VAN CITTERS et al., 1957; BEUREN et al., 1958; MCKEEVER et al., 1958; MONROE u. FRENCH, 1960; ARNOLD u. LOCHNER, 1965). BONHOEFFER (BONHOEFFER et al., 1964a u. b; BONHOEFFER, 1967) dürfte den echten Ruhesauerstoffverbrauch des Myokards am Hund bestimmt haben; die Werte liegen bei Normothermie um 0,6 ml/100 g · min und entsprechen damit etwa den Befunden für den O₂-Verbrauch der ruhenden Skelettmuskulatur.

Die Wertigkeit der einzelnen Faktoren, die den O₂-Verbrauch des Myokards beeinflussen können, wird z. Z. heftig diskutiert. Ältere Arbeiten – insbesondere deutscher und amerikanischer Autoren – haben vor allem den Einfluß der Frequenz, der Druckvolumenarbeit und der intramyokardialen Wandspannung in den Vordergrund gestellt. Als Maß für den O₂-Verbrauch wurde der „tension time index“ nach SARNOFF et al. (1958) (das

systolische Druck-Zeit-Integral des linken Ventrikels über 1 min), der „cardiac effort index“ (das Produkt aus mittlerem Aortendruck und der Frequenz) oder die von BRETSCHNEIDER und EBERLEIN angegebene Beziehung für die biologische Herzarbeit „mittlerer systolischer Druck \times Wurzel aus der Herzfrequenz“ errechnet (EBERLEIN, 1966). Unter nicht zu extremen Kreislaufverhältnissen sind diese Beziehungen gut mit dem myokardialen Energiebedarf korreliert.

Sie geben aber die Belastung nicht immer korrekt wieder. Bei stark positiv inotrop wirkenden Eingriffen, z. B. Calcium- oder Noradrenalin-gabe oder gepaarter Stimulation können sie abfallen, obwohl der Sauerstoffverbrauch des Myokards ansteigt (SONNENBLICK, 1968). Eine straffe Korrelation zwischen errechneter Maßzahl und dem Energiebedarf des Herzmuskels auch unter extremen Kreislaufbedingungen erhält man erst, wenn neben Frequenz- und Druckparametern auch das endsystolische Volumen und als Ausdruck positiver oder negativer Inotropie die maximale Druckanstiegs-Geschwindigkeit (dp/dt max) und -Beschleunigung (d^2p/dt^2 max) im linken Ventrikel berücksichtigt werden. Diese Überlegungen sind Grundlage einer Formel zur Bestimmung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs aus hämodynamischen Parametern, die von BRETSCHNEIDER u. Mitarb. entwickelt wurde (BRETSCHNEIDER, 1971, 1972; BRETSCHNEIDER et al., 1970, 1971; KETTLER, 1972). Angeregt haben diese Untersuchungen insbesondere die Befunde der Arbeitsgruppe um BRAUNWALD, die sich intensiv mit den Determinanten des myokardialen Energiebedarfs beschäftigt hat. Nach diesen Ergebnissen bestimmen vor allem

1. die intramyokardiale Wandspannung,
2. die Geschwindigkeit der Myokardcontraction,
3. die Herzfrequenz,
4. die Druck-Volumen-Arbeit,
5. der basale Stoffwechsel,
6. die Temperatur

den Sauerstoffverbrauch des Herzens (SONNENBLICK, 1968), wobei die Reihenfolge nur bedingt Ausdruck einer Wertung ist. Die einzelnen Faktoren sind nicht isoliert zu betrachten, sondern können sich teilweise wechselseitig beeinflussen.

Veränderungen dieser Determinanten bedingen eine entsprechende Reaktion des Energiebedarfs und dürften eine Zu- oder Abnahme der Anoxie- oder Ischämietoleranz des Myokards bewirken.

IV. Prinzipielle Möglichkeiten zur Erhaltung der Organfunktion und zur Senkung des myokardialen Energiebedarfs

Die Einführung der Technik der Gesamtkörperperfusion mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine ermöglichte es, das Herz zeitweise aus dem Körperkreislauf auszuschalten. Eine Reihe kardiologischer Eingriffe haben zusätzlich ein ruhiges, schlaffes Herz und ein trockenes Operationsfeld zur Voraussetzung. Diese Anforderungen sind nur zu erfüllen, wenn das Herz in Ischämie stillgestellt wird. Die geringe Anoxietoleranz des Herzens begrenzt jedoch die „nutzbare“ Ischämiezeit. Andere Operationen wiederum – z. B. Korrekturen veränderter Aortenklappen, Eingriffe an der herznahen Aorta oder den Coronarien – unterbrechen die Perfusion der Coronarien und bedingen so selbst eine Ischämie des Organs. In den letzten 20 Jahren sind eine Reihe von Verfahren entwickelt worden, die die dabei auftretenden Schwierigkeiten verringern oder beseitigen sollen. Es handelt sich um die selektive Coronarperfusion und um verschiedene Methoden, durch die das Herz stillgestellt und damit der myokardiale Energiebedarf reduziert wird. Hinzu kommen die verschiedenen Möglichkeiten der sog. assistierten Zirkulation, die überwiegend bei internistischen Problemen angewandt werden, deren praktische Bedeutung jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch gering ist.

A. Die selektive Coronarperfusion

Die Methode der selektiven Coronarperfusion hat sich in der Klinik für bestimmte Fragestellungen weitgehend durchgesetzt (GREGG u. SHIPLEY, 1944; SHUMWAY et al., 1955; ROE et al., 1958; KAY et al., 1958; LITTLEFIELD et al., 1960; BJÖRK, 1961; BORST, 1966; SENNING, 1967). Dabei wird der orthograden Perfusion gegenüber der retrograden vom Sinus coronarius aus (BLANCO et al., 1956; LILLEHEI et al., 1956, 1958; SALISBURY et al., 1956; GOTT, 1957; MICOZZI et al., 1959) der Vorzug gegeben (SHUMWAY, 1959). Eine Perfusion beider Coronarien ist aufgrund der anatomischen Gegebenheiten anzustreben (KAY et al., 1958; GIERSBERG u. THIELE, 1969). Die Coronarperfusion kann mit Hypothermie unterschiedlichen Ausmaßes kombiniert werden. Die auf NYSTEN (1811) zurückgehende ortho- oder retrograde Persufflation des Coronarsystems mit Sauerstoff (MAGNUS, 1902; SABISTON et al., 1959; TALBERT et al., 1960) hat sich nicht durchsetzen können, auch nachdem die Arbeitsgruppe um LOCHNER neue Befunde zu dieser

Methode vorgelegt hat (MÜLLER-RUCHHOLTZ et al., 1967; ARNOLD, 1967; LOCHNER et al., 1968). Zur Ausschaltung der Herzaktion kann die normale Herzschlagfolge' aufgehoben (HEADRICK et al., 1960) oder elektrisch in Flimmern überführt werden (SENNING, 1952, 1953, 1955; GLENN u. SEWELL, 1953). Die Möglichkeit, pharmakologisch Flimmern zu induzieren (BURN, 1960), wird praktisch nicht ausgenutzt.

Die selektive Coronarperfusion ist mit einer Reihe von Nachteilen verbunden (GLENN et al., 1960). Das Operationsfeld ist nicht trocken, das Herz tonisiert, die Coronarkanülen behindern den Operateur. Die Zeit bis zum Ingangkommen der Perfusion – nach SENNING (1967) 3–12 min – ist als eine das Myokard schädigende Ischämieperiode anzusehen. Bei den häufigen anatomischen Varianten des myokardialen Versorgungstyps, insbesondere bei ostiennahen Verzweigungen der Coronarien, bleiben einzelne Myokardbezirke ohne Sauerstoffversorgung. Außerdem muß mit Verletzungen und mit reaktiven stenosierenden Veränderungen der Gefäße auf Mikroläsionen gerechnet werden (ROE, 1964; HEILBRUNN u. ZIMMERMAN, 1965; ROBERTS, 1967; SENNING, 1967; FISHMAN et al., 1968; SILVER et al., 1969). Bei Fortfall koordinierter Herzaktionen, die normalerweise eine Flüssigkeitseinlagerung in das Muskelgewebe verhindern (BRETSCHNEIDER, 1961), kommt es zu einer erheblichen Ödembildung. Während einer einständigen normothermen Perfusionsphase mit Flimmern nimmt das Organgewicht um etwa 50% zu (SENNING, 1967). Die Vielzahl der Nachteile hat dazu geführt, andere Verfahren zur kurz- bis mittelfristigen Organkonservierung in situ zu erproben.

B. Der induzierte Herzstillstand

Die für die Coronarperfusion aufgezeigten Nachteile kommen den Kardioplegieverfahren nicht zu. Das Operationsfeld ist trocken, das Myokard ruhig und schlaff. Luftembolien können nicht auftreten. Die Dauer der nutzbaren Ischämiephase ist jedoch wegen der geringen Anoxietoleranz des Myokards begrenzt. Die Anoxietoleranz ist um so größer, je geringer der myokardiale Energiebedarf während der Ischämie ist.

An eine optimale Herzstillstandsmethode müssen folgende Forderungen gestellt werden:

1. Einfache Durchführung.
2. Der Stillstand muß prompt eintreten.
3. Das Herz muß in Diastole elektrisch und mechanisch zuverlässig ruhigstehen.
4. Der Ruheenergieumsatz des Myokards muß niedrig sein, um eine möglichst große Anoxie-Toleranz des Organs zu gewährleisten.
5. Das Verfahren muß gut reproduzierbar sein.
6. Die Kardioplegie muß gut reversibel sein.

7. Das Kardioplegicum darf nicht toxisch wirken, wenn es in den Kreislauf gelangt.

Die Auswertung der Literatur zeigt, daß keine der in der zweiten Hälfte der 50er Jahre entwickelten Kardioplegieformen diesen strengen Kriterien genügt. Wegen ihrer einfachen Durchführbarkeit hat sich in der Klinik lediglich der rein ischämische Herzstillstand in Normo- oder Hypothermie durchsetzen können (SCHAUDIG u. BORST, 1965).

Nachteile des künstlichen Herzstillstands sind die Empfindlichkeit des Myokards einer Überdehnung gegenüber (SENNING, 1952; MILLER et al., 1954; DARBY et al., 1958; MONROE u. FRENCH, 1960; SEBENING et al., 1964), die fehlende Möglichkeit, Verletzungen des Reizleitungsgewebes rechtzeitig zu erkennen und die Effektivität einer Korrektur zu beurteilen sowie die mit der Ischämiedauer zunehmende anoxische Schädigung des Myokards (SCHAUDIG u. BORST, 1965).

Ein Herzstillstand kann durch Anoxie, Hypothermie, pharmakologisch oder durch Eingriffe in den Elektrolythaushalt induziert werden. Die Möglichkeiten sind seit etwa 100 Jahren bekannt (ANREP, 1879; RINGER, 1883), praktisch bedeutsam wurden die Kardioplegieverfahren jedoch erst mit der schnellen Entwicklung der Herzchirurgie nach etwa 1950.

1. Der rein ischämische Herzstillstand

a) *Der normotherme ischämische Herzstillstand.* Wird die Aorta abgeklemmt bzw. der Aortenbulbus eröffnet, steht das Herz nach Ablauf der Überlebenszeit still. Unter normothermen Bedingungen ist die nutzbare Ischämiedauer auf 10–15 min begrenzt (Sicherheitsgrenze – COOLEY et al., 1958; BRETSCHNEIDER, 1961; SCHAUDIG u. BORST, 1965), keinesfalls sollte die Ischämie jedoch über 25 min ausgedehnt werden (WESOLOWSKI et al., 1953; CLOWES u. NEVILLE, 1954; CASS, 1959). Durch intermittierende Perfusion verlängert sich die nutzbare Ischämiezeit entsprechend.

b) *Der hypotherme ischämische Herzstillstand.* Unterhalb 25° C geht normalerweise die Herzaktion in Flimmern über, dessen Frequenz bei weiterer Temperatursenkung kleiner wird (THAUER u. BRENDDEL, 1961). Bis etwa 15° C ist die Aktivität des Myokards in der Regel mit bloßem Auge gut sichtbar, unterhalb 15° C lassen sich aber praktisch immer im EKG Flimmerwellen nachweisen. Die Herzen sind relativ stark tonisiert. Ein echter diastolischer Herzstillstand in Hypothermie wird nur extrem selten beobachtet (GOLLAN, et al. 1955; BONHOEFFER, 1967).

Entsprechend der RGT-Regel wird der Energiebedarf des Myokards gesenkt und damit die Anoxietoleranz des Organs verbessert. Der hypotherme Herzstillstand wurde nach den klassischen Experimenten von GOLLAN (1954, 1959, GOLLAN et al., 1957) in die Klinik eingeführt. Senkung der Temperatur um 10° C verdoppelt etwa die Anoxietoleranz. Nach

den Berechnungen BRETSCHNEIDERS (1961) beträgt die zulässige Asystoliezeit bei 37° C 10, bei 27° C 20, bei 17° C 42 und bei 7° C 92 min. Diese Werte stimmen gut mit der klinischen Erfahrung überein (BORST, 1966; BIRCKS u. PULVER, 1967). Ein homogenes intramyokardiales Temperaturfeld kann nur durch Perfusion mit gekühltem Blut oder kalten Blutersatzlösungen gewährleistet werden. Umschichtung des Herzens mit Eisschnee oder Übergießen des Myokards mit kalten Lösungen (SHUMWAY et al., 1959; URSCHEL et al., 1959; HIRSCH et al., 1960; HEIMBECKER u. LAJOS, 1962) führt zu erheblichen Temperaturgradienten bis zu 15° C (KREUZER et al., 1963) und birgt zudem die Gefahr subendo- oder subepikardialer Schädigung (SPEICHER et al., 1962; MEESEN, 1964).

2. Der pharmakologisch induzierte Herzstillstand

a) *Lokalanaesthetica*. ANREP berichtete schon 1879 über einen durch Cocain induzierten Herzstillstand. HERBST und Mitarb. (1958a u. b) sowie FERUGLIO u. ZILLOTTO (1959) versuchten, die Acetylcholin-bedingte Asystolie durch Zugabe geringer Mengen Procain (0,02%) zu stabilisieren. Procain allein und zusätzlich in Kombination mit Natrium- und Calciumentzug wurde erstmalig von BRETSCHNEIDER (1964) zur gezielten Erzeugung eines Herzstillstandes verwandt. Später hat HÖLSCHER (1965) versucht, den Magnesium-Chlorid-Stillstand durch Gabe von Procainamid zu verbessern. Die Wirkung des Procains beruht auf einer Stabilisierung der Membran im polarisierten Zustand (BISHOP, 1932) durch Beeinflussung des Natriumtransportsystems (FLECKENSTEIN, 1954; WEIDMANN, 1956, 1964).

1967 wurde die Verwendung des an der Zellmembran ähnlich wie Procain wirkenden Chlorpromazins (kein Lokalanaestheticum) als Mittel zur Verlängerung der Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens vorgeschlagen (NAKAE).

b) *Acetylcholin*. Intrakardiale Applikation von Acetylcholin unterbricht am isolierten, perfundierten Organ für eine kurze Zeit die Aktivität des Myokards (FRÖHLICHER, 1945). Untersuchungen von BJÖRK (1948) am Ganztier führten jedoch nicht zum Erfolg. Erst die von LAM und Mitarb. (1955, 1957a u. b, 1958) und SERGANT et al. (1956) angewandten hohen Dosen stellten das Herz still. Der Mechanismus beruht auf der durch Steigerung der Kaliumpermeabilität bedingten Hyperpolarisation besonders der Membranen des spezifischen Reizbildungs- und Reizleitungssystems (WEIDMANN, 1956, 1964; REICHEL, 1961; PAES DE CARVALHO, 1965). Der Herzstillstand kann durch mechanische Irritation des Myokards aufgehoben werden, ektopische Extrasystolen sind nicht selten zu beobachten (DEL MISSIER et al., 1957; ISSELHARD et al. 1965). Häufig tritt der Stillstand verzögert ein, so daß an eine Interferenz mit anoxischen Schädigungen zu denken ist (GOTT et al., 1959; BHONSLAY et al., 1961; HELBIG, 1961). BROCKMAN u. FONKALSRUD (1958) benutzten anstelle des Acetylcholins

Mecholyl und MERRITT et al. (1958) Prostigmin. Weitere Befunde zum Herzstillstand mit Acetylcholin stammen von MOULDER et al. (1956), HERBST et al. (1958a u. b), FERUGLIO u. ZILLOTTO (1959), REDO u. PORTER (1959) und PRSKORZ et al. (1959).

Unspezifisch auf das Herz wirkende Pharmaka wie etwa hohe Dosen von Barbituraten, können wegen ihres allgemein depressiven Einflusses auf Myokard und Gesamtkörper nicht zur Induzierung eines artefiziellen Herzstillstandes verwandt werden.

3. Der durch Eingriffe in den Elektrolythaushalt bedingte Herzstillstand

Über den Elektrolythaushalt kann die Kardioplegie prinzipiell durch Veränderungen der Kationenkonzentration hervorgerufen werden. Seit 1955 sind die einzelnen Möglichkeiten isoliert oder in verschiedenen Kombinationen experimentell erprobt und zum Teil auch klinisch angewandt worden.

a) *Der Kaliumstillstand.* Erhöhung der extracellulären Kaliumkonzentration senkt entsprechend der Nernstschen Formel konzentrationsabhängig das Membranpotential, so daß schließlich mit der auftretenden Depolarisation die Zellmembran unerregbar wird (WEIDMANN, 1956; HOFFMANN u. SUCKLING, 1956; HOFFMANN u. CRANFIELD, 1960; PAS DE CARVALHO, 1965). Die erste Mitteilung eines durch Kaliumerhöhung hervorgerufenen Herzstillstandes stammt von RINGER (1883). WINCKLER u. Mitarb. (1938) bestimmten die einen Stillstand auslösende Konzentration zu 14–16 mval/l. Zur Verlängerung der Wiederbelebenszeit wurde das Kalium in Form des Citrats 1955 von MELROSE et al. empfohlen. Die den Energiebedarf senkende Wirkung der Kaliumerhöhung wird durch die citratbedingte Erniedrigung des Calciums unterstützt (BAKER u. DREYER, 1956; BAKER et al., 1957). Der Kaliumstillstand wurde in die Klinik eingeführt (EFFLER et al., 1956), nachdem KOLFF et al. (1956) am Hund die Reversibilität der Kardioplegie nachgewiesen hatten. KOLFF et al. (1957b), BAKER et al. (1957), WASSERMAN et al. (1959), ISSELHARD et al. (1965) verglichen Kaliumchlorid und Kaliumcitrat miteinander. SONES (1958) faßte die Ergebnisse von EFFLER et al. (1957) und KOLFF et al. (1957a) zusammen. Weitere Befunde wurden von LAM et al. (1955), BENTALL u. MELROSE (1957), HELMSWORTH et al. (1958a), KAPLAN et al. (1958), NUNN et al. (1958), DODRILL u. TAKAGI (1960), HALL et al. (1960), MCFARLAND et al. (1960), GOTT et al. (1962), JORDAN u. LOCHNER (1962), LEE et al. (1962, 1966), BONHOEFFER (1967) vorgelegt. Bei der meistgewählten Applikationsart des Kaliums – Stoßinjektion in den Anfangsteil der Aorta – ist eine notwendige genaue Dosierung des Kardioplegicums schwierig. Die Dosierung ist jedoch kritisch: unterhalb einer bestimmten Kaliummenge tritt kein Stillstand auf, oberhalb einer nur sehr schmalen Sicherheitsspanne