



# KARDIOTECHNIK

Perfusion · Monitoring · Organprotektion ·  
Medizinische Informatik · Elektrostimulation

Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V.

The Official Publication Organ of the German Society for Cardiovascular Engineering

Mai 2005

14. Jahrgang/Heft

2



MAQUET

**ORIGINALARBEITEN** Das Immunsystem während extrakorporaler Zirkulation

*A. Koch, O. Boehm, H. Xu, M. Hartmann, St. Loer, K. Zacharowski*

Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation

*M. Hartmann, O. Boehm, A. Koch, St. Loer, K. Zacharowski*

Biventrikuläre Stimulation nach koronarer Bypasschirurgie bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

*St. Raab, T. Weimann, F. Oertel, W. Schnur, M. Beyer*

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

*St. Thamasett*



# KARDIOTECHNIK

## German Journal of Perfusion

Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V.  
The Official Publication Organ of the German Society for Cardiovascular Engineering

Heft 2/2005  
14. Jahrgang

### Herausgeber, Verlag/Editor, Publisher

Kardiotechnik Verwaltungsgesellschaft mbH, D. Lorenz, M. Erber, Bad Nauheim

### Mitherausgeber und Redaktion/Co-Editors and Editorial Staff

M. Foltan, Regensburg; S. Meyer, Köln (Schriftleiter); G. Morche, Hamburg; A. Schulte, Siegburg;  
H. Seiler, Bayreuth; U. Wolfhard, Essen; T. Zimmermann, Düsseldorf. Autorenbetreuung: N. Doetsch, Köln

### Wissenschaftlicher Beirat/Editorial Board

M. Beyer, Augsburg; F. Beyersdorf, Freiburg; D. E. Birnbaum, Regensburg; M. Günnicker, Essen; G. Haimerl, Villingen-Schwenningen;  
H. Keller, Frankfurt; K. Klak, Bochum; R. Körfer, Bad Oeynhausen; A. Koster, Berlin; A. Laczkovics, Bochum;  
M. Pfaunder, München; A. Philipp, Regensburg; F.-X. Schmid, Regensburg; C. Ullmann, Leipzig; H.-G. Wollert, Karlsburg

Die Zeitschrift Kardiotechnik veröffentlicht im „Peer-review“-Verfahren Originalartikel, klinische und experimentelle Arbeiten, Fallberichte, Übersichtsreferate, Leserbriefe und Buchbesprechungen aus dem Bereich Perfusion, Monitoring, Organprotektion, Medizinische Informatik und Elektrostimulation.

The German Journal of Perfusion Kardiotechnik is a peer-reviewed journal. It publishes original articles, clinical and experimental papers, case reports, review articles, letters to the editors and book reviews in the field of perfusion, monitoring, organ protection, computer science in medicine and electric stimulation.



### Titelbild

**Maquet Cardiopulmonary AG**  
Die seit über 20 Jahren bewährten Produkte der Herz-Thorax-Chirurgie aus dem Hause der ehemaligen JOSTRA AG sind heute fester Bestandteil des umfangreichen MAQUET-Produktportfolios.

### Heft 3/2005

**Erscheinungstermin**  
2.9.2005  
Einsendeschluss für  
● redakt. Beiträge  
23.5.2005  
● Anzeigenaufträge  
10.8.2005

### Heft 4/2005

**Erscheinungstermin**  
2.12.2005  
Einsendeschluss für  
● redakt. Beiträge  
1.9.2005  
● Anzeigenaufträge  
4.11.2005

### Inhalt

	Seite
<b>Editorial</b> .....	31
<b>Das Immunsystem während extrakorporaler Zirkulation</b>	
<i>A. Koch, O. Boehm, H. Xu, M. Hartmann, St. Loer, K. Zacharowski</i> .....	32
<b>Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation</b>	
<i>M. Hartmann, O. Boehm, A. Koch, St. Loer, K. Zacharowski</i> .....	43
<b>Biventrikuläre Stimulation nach koronarer Bypasschirurgie bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion</b>	
<i>St. Raab, T. Weimann, F. Oertel, W. Schnur, M. Beyer</i> .....	49
<b>Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz</b>	
<i>St. Thamasett</i> .....	55
<b>Neues aus der Industrie</b> .....	59
<b>Bücherjournal</b> .....	59
<b>Das Porträt: TERUMO Cardiovascular Systems</b> .....	60
<b>Aktuell: „Leben mit Ersatzteilen“ – Sonderausstellung des Deutschen Museums München</b> ..	62
<b>Fortbildung: Menschliches Versagen in der Kardiotechnik</b>	
<i>T. Dreizler</i> .....	64
<b>Klinikporträt: Herzzentrum Augsburg-Schwaben</b> .....	68
<b>Kongressnotizen</b> .....	70
<b>Mitteilungen der DGfK</b> .....	72
<b>Kongressstermine</b> .....	74
<b>Impressum</b> .....	74

Redaktion KARDIOTECHNIK im Internet:  
<http://www.dgfk.de>

Gelistet in der Datenbank  
EMBASE – Excerpta Medica  
<http://www.elsevier.nl>

# Editorial



Liebe Leserinnen  
und Leser,

zu Beginn der Herzchirurgie wurden die riesig dimensionierten Herz-Lungen-Maschinen noch von bis zu drei Ärzten und Ingenieuren bedient und hatten einen Vor- und Nachbereitungsaufwand von mehreren Stunden. Nur wenige spezialisierte Ärzte wagten, verengte Herzklappen zu erweitern oder Löcher in der Kammerscheidewand zu schließen. Doch dank der enormen Fortschritte im Bereich der medizinischen Wissenschaft, der Medizin-Technologie und des Ideenreichtums von Kardiotechnikerinnen und Kardiotechnikern konnten sowohl die Geräteausmaße der Herz-Lungen-Maschinen als auch die erforderlichen Vorbereitungszeiten zur Durchführung einer extrakorporalen Zirkulation in den letzten Jahrzehnten deutlich reduziert werden. Heutzutage steht den Herzchirurgen bei elektiven Eingriffen die Möglichkeit einer extrakorporalen Zirkulation bereits nach einer Vorbereitungszeit von nur 20 Minuten zur Verfügung, und im Notfall, wo wenige Minuten über Leben und Tod eines Patienten entscheiden, sind die Herz-Lungen-Maschinen innerhalb von drei bis fünf Minuten einsatzfähig.

Die Bedienung, Steuerung und Überwachung der Herz-Lungen-Maschine ist heute alleinige Aufgabe der Kardiotechnikerin bzw. des Kardiotechnikers. Die Bedienung dieser komplizierten Technik in ihrem Zusammenspiel mit dem menschlichen Organismus setzt eine qualifizierte Ausbildung und eine große Berufserfahrung voraus. Die Kardiotechniker müssen nicht nur die komplizierte Steuer- und Regeltechnik verstehen, sie müssen auch wissen, wie der menschliche Körper in bestimmten Situationen reagiert. Die Kardiotechniker werden daher wohl niemals vollständig durch

Computer zu ersetzen sein, denn anders als ein „elektronisches Gehirn“, das auf der Basis eines vorgegebenen Systems agiert, ist der Mensch in der Lage, vorauszudenken und auf plötzlich eintretende Probleme vorausschauend einzugehen.

Die zunehmende Entwicklung der Technik und die Fortschritte in der Medizin erfordern somit eine fundierte und gezielte Ausbildung. Dies geschieht heute mit einer speziellen Ausbildung an Fachhochschulen in Aachen und Villingen-Schwenningen oder an der Akademie für Kardiotechnik in Berlin. Seit 1991 ist die Ausbildung an der Akademie für Kardiotechnik staatlich anerkannt und die Berufsbezeichnung der Kardiotechnikerin bzw. des Kardiotechnikers im Land Berlin gesetzlich geschützt (lt. KardTechAPro vom 10. Mai 1991). Somit existiert nur im Land Berlin eine staatliche Regelung über die Ausbildung zum Kardiotechniker.

Die Chancen für eine bundeseinheitliche Regelung zur Ausbildung zum Kardiotechniker stehen zurzeit schlecht, da sowohl das Grundgesetz mit Artikel 72 als auch die ständige Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts den Bundesländern hierfür die ausschließliche Gesetzgebungskompetenz zusprechen. Dem Bund steht nach den Vorgaben des Grundgesetzes erst dann die Gesetzgebungskompetenz zu, wenn zur Wahrung der Rechts- oder Wirtschaftseinheit eine bundesgesetzliche Regelung erforderlich ist. Diesen Vorrang in der Gesetzgebungskompetenz der Bundesländer hat das Bundesverfassungsgericht auch mit seinem Urteil zur „Juniorprofessur“ noch einmal deutlich gemacht. Die Bundesländer sind somit in der Pflicht zu prüfen, ob und inwieweit diese nun eine

Erforderlichkeit für eine länderspezifische Regelung zur Ausbildung zum Kardiotechniker sehen, und haben dann entsprechend aktiv zu werden.

Ich hoffe, dass die Landesregierungen dieses Recht bald wahrnehmen und somit ihrer Verantwortung für eine qualitätsgesicherte Versorgung durch hochqualifizierte und staatlich geprüfte Kardiotechnikerinnen und Kardiotechniker nachkommen. Die Mitglieder der CDU/CSU-Bundestagsfraktion werden die Kardiotechnikerinnen und Kardiotechniker bei ihren Bemühungen aktiv unterstützen.

Dr. med. Hans Georg Faust, MdB  
Berlin

*Dr. med. Hans Georg Faust, Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin, ist Mitglied der CDU und seit 1996 im Landesvorstand Niedersachsen seiner Partei. Seit 1998 ist er Abgeordneter im Deutschen Bundestag und dort Ordentliches Mitglied im Ausschuss für Gesundheit und Soziale Sicherung. Dr. Faust ist im Ehrenamt Mitglied des Medizinischen Beirates des Bundesverbandes Herzranke Kinder e. V.*

# Das Immunsystem während extrakorporaler Zirkulation

## ZUSAMMENFASSUNG

Das Immunsystem dient dem Organismus vornehmlich zur Abwehr von Krankheitserregern und Fremdstoffen (z. B. Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilzen). Darüber hinaus hat es die Fähigkeit, krankhaft veränderte körpereigene Zellen zu erkennen und zu beseitigen. Dem Organismus stehen dabei die unspezifische (angeborene) und die spezifische (erworbene) Abwehr zur Verfügung, die sich bei einer Immunantwort gegenseitig ergänzen können. In der Folge von Immunreaktionen entstehen Entzündungen, die zur Beseitigung der schädigenden Reize führen. Überschießende Immunreaktionen können in Form von Allergien auftreten. Bei so genannten Autoimmunerkrankungen richtet sich das Immunsystem gegen körpereigene Strukturen und schädigt diese. Unter physiologischen Bedingungen kann das Immunsystem zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen unterscheiden, so dass im Normalfall keine Immunreaktion gegen den eigenen gesunden Körper erfolgt („immunologische Toleranz“). Dieser Artikel soll zunächst einen Überblick über das Immunsystem unter Berücksichtigung der aktuellen Nomenklatur verschaffen. Im zweiten Teil sollen die vielfältigen und multifaktoriellen Einflüsse der extrakorporalen Zirkulation auf das Immunsystem in Kürze dargestellt werden.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Angeborenes und erworbenes Immunsystem, Zellen, Stickstoffmonoxid, extrakorporale Zirkulation, Komplement.

## ABSTRACT

The immune system is a natural defence mechanism which protects the body against pathogens such as bacteria, virus, parasites, fungi and cancer cells. The host organism has both an innate (unspecific) and acquired (specific) immune system, which function alone or in combination. After the initiation of an immune response, inflammation is triggered, a process by which foreign cells or organisms are eliminated. Under normal physiological conditions, the immune system has the ability to recognise

self from non-self, therefore allowing host immune cells and other cells to co-exist in a state of self tolerance. In contrast, during pathological conditions, the immune system mistakes self as non-self and directs attacks against its own cells resulting in autoimmune diseases. Overstimulation of the immune system can lead to a hypersensitive reaction called an allergy. The following discusses the immune system in general and during the clinical setting of extracorporeal circulation.

## KEY WORDS

Innate and acquired immune system, cells, nitric oxide, extracorporeal circulation, complement.

## EINLEITUNG

Das Immunsystem (lat. immunis = frei, unberührt) dient dem Organismus vornehmlich zur Abwehr von Krankheitserregern und Fremdstoffen (allg. Pathogene), die von außen in ihn eingedrungen sind. Darüber hinaus hat es die Fähigkeit, krankhaft veränderte körpereigene Zellen zu erkennen und zu beseitigen. Dem Organismus stehen dabei die unspezifische (angeborene) und die spezifische (erworbene) Abwehr zur Verfügung, die sich bei einer Immunantwort gegenseitig ergänzen können. In der Folge von Immunreaktionen entstehen Entzündungen, die zur Beseitigung der schädigenden Reize führen. Überschießende Immunreaktionen können in Form von Allergien auftreten. Bei so genannten Autoimmunerkrankungen richtet sich das Immunsystem gegen körpereigene Strukturen und schädigt diese. Als Immunsystem werden Organe, Zellen und Eiweißkörper zusammengefasst, deren Funktion in der Erhaltung der Individualstruktur durch die Abwehr körperfremder Substanzen und Krankheitserreger wie Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilzen besteht. Voraussetzung dafür ist, dass das Immunsystem zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen unterscheiden kann, so dass im Normalfall keine Immunreaktion gegen den eigenen gesunden Körper erfolgt („immunologische Toleranz“). Dieser Artikel soll zunächst einen Überblick

über das Immunsystem unter Berücksichtigung der aktuellen Nomenklatur verschaffen. Im zweiten Teil sollen die vielfältigen und multifaktoriellen Einflüsse der EKZ auf das Immunsystem in Kürze dargestellt werden. Die umfangreichen Erkenntnisse zu diesem Themenkomplex machen eine Reduzierung auf die – unserer Meinung nach – wichtigsten Aspekte nötig.

## NICHT-IMMUNOLOGISCHE ABWEHR

Die vorderste „Verteidigungslinie“ der Immunabwehr besteht aus Epithelzellen, welche sowohl die Haut bedecken als auch tubuläre Strukturen unseres Körpers auskleiden, wie Gastrointestinal-, Respirations- und Urogenitalsystem. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Oberflächenepithelien stellen ein äußerst effektives Abwehrsystem dar, welches uns üblicherweise vor dem Eindringen von Krankheitserregern schützt, und das, obwohl wir Letzteren gegenüber kontinuierlich exponiert sind. Mechanische Komponenten dieser Schutzfunktionen sind die festen Zell-Zell-Verbindungen (tight junctions) zwischen den Epithelzellen sowie Flimmerhärchen (Zilien) auf der Oberfläche des respiratorischen Epithels. Gelingt es Erregern dennoch, diese Barriere zu überwinden, so sehen sich diese Mikroorganismen mit zwei weiteren Abwehrmechanismen konfrontiert: dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem.

## ANGEBORENES IMMUNSYSTEM

Das angeborene Immunsystem verfügt über zelluläre und humorale Komponenten. Die angeborene zelluläre Abwehr wird durch Phagozyten gewährleistet. Hierzu zählen im Wesentlichen Makrophagen und neutrophile Granulozyten, die wie alle Leukozyten von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark abstammen (Abb. 1). Makrophagen befinden sich im Gewebe und reifen kontinuierlich aus im Blut zirkulierenden Monozyten heran, welche das Gefäßsystem verlassen haben. Die zweiten Hauptvertreter der Phagozyten stellen die neutrophilen Granulozyten (auch polymorphkernige neutrophile Zel-

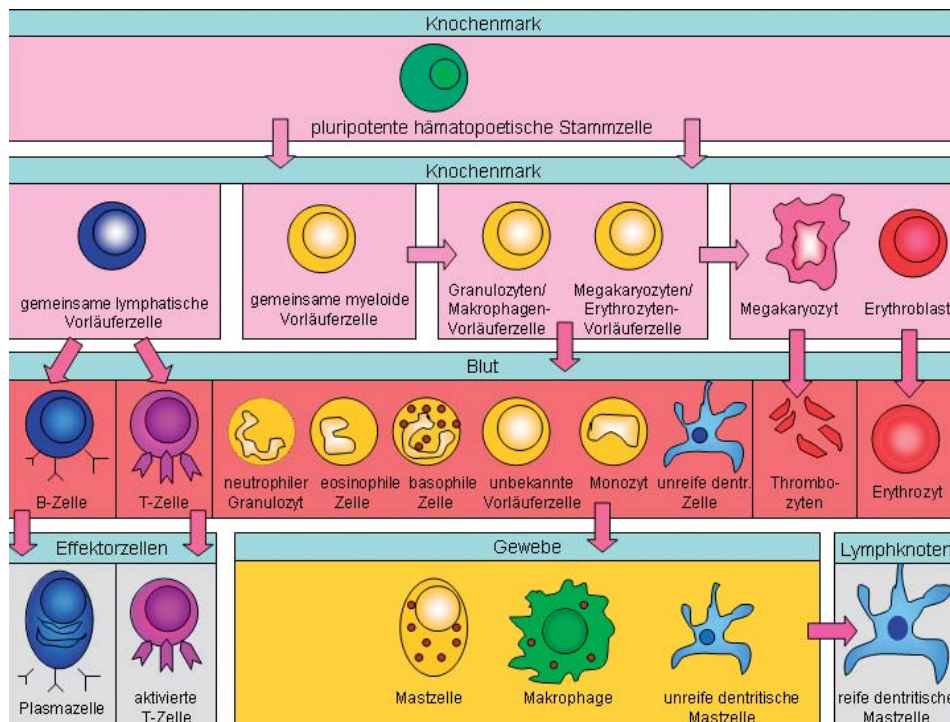


Abb. 1: Die zellulären Bestandteile des Blutes entstehen aus hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark.

len, PMN) dar, welche sich in großer Zahl im Blut befinden, nicht jedoch in gesundem Gewebe. Dringt ein Mikroorganismus in sonst steriles Gewebe ein, so sind es u. a. Makrophagen, die den Eindringling anhand von sog. „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) als Erste erkennen. Diese PAMPs sind molekulare Strukturen, die (1) physiologisch nicht im Wirtorganismus vorkommen, (2) von nahezu allen Krankheitserregern exprimiert/gebildet werden, (3) essenziell für das Überleben und die pathogenen Eigenschaften des Erregers sind und (4), von Ausnahmen abgesehen, konstant und spezifisch für die Erregerspezies sind [74]. Die bekanntesten Vertreter der PAMPs sind bakterielle Zellwandbestandteile wie Lipopolysaccharid (LPS) (oft auch syn. Endotoxin) von gramnegativen Bakterien sowie Lipoteichonsäure (LTA) und Peptidoglykan (PepG), ihres Zeichens die wichtigsten pathogenen Wandbestandteile grampositiver Bakterien. Einige Zelltypen sowohl des angeborenen als auch des erworbenen (s. u.) Immunsystems besitzen auf ihrer Oberfläche spezielle Rezeptoren, die o. g. PAMPs erkennen. Diese Rezeptoren – sog. „pattern-recognition receptors“ (PRRs) – befinden sich z. B. auf Makrophagen und ermöglichen es diesen u. a., den Vorgang der Phagozytose einzuleiten. PRRs (man unterscheidet Endocytic, Secreted und Signaling PRRs) sind äußerst entscheidende Initiatoren einer lokalen/generalisierten Entzündungsreaktion (Inflammation) des Organismus. [41]

Mannose-Rezeptoren (ManR) und Scavenger-Rezeptoren (SR) zählen zu den sog. Endocytic PRRs und sind in der Lage, die Phagozytose unmittelbar einzuleiten. [106, 109] Ein besonders gut erforschter PRR ist das mannanbindende Lektin (MBL). [43] Dieses Protein wird kontinuierlich in geringen Mengen in der Leber synthetisiert und im Rahmen der akuten Phase der angeborenen Immunantwort verstärkt sezerniert („Secreted PRRs“). MBL bindet spezifisch an Mannose- und andere Zuckermoleküle von Mikroorganismen und leitet über den sog. MB-Lektin-Weg die Kaskade des Komplementsystems ein.

Das Komplementsystem (humorale Abwehr; klassische und alternative Aktivierung) besteht aus einer Vielzahl verschiedener Plasmaproteine, die miteinander interagieren und im Wesentlichen folgende Effekte vermitteln: (1) Anlocken von Leukozyten, (2) direkte Zerstörung von Pathogenen und (3) Opsonisierung, d. h. „Markieren“ von Erregern mit Komplementkomponenten für eine effektivere, Komplementrezeptor-vermittelte Phagozytose. [39] Dem Komplementsystem wird eine wichtige Rolle im Rahmen der immunologischen Ganzkörperreaktion bei kardiochirurgischen Eingriffen mit EKZ zugeschrieben (s. u.). [24, 27, 63]

Die Aktivierung des Komplementsystems sowie die Freisetzung von Zytokinen sind für die Etablierung einer Entzündung und eine über deren lokale Grenzen hinausreichende Signalwirkung Voraussetzung.

Neben den bereits erwähnten Endocytic und Secreted PRRs sind hierfür insbesondere Signaling PRRs, die sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR), von besonderer Bedeutung. Mitte der 80er Jahre entdeckt [4], jedoch erst 1996 ihrer immunologischen Funktion zugeordnet [66], sind mittlerweile 10 verschiedene TLRs beim Menschen beschrieben. TLRs sind äußerst wichtige Rezeptoren der inflammatorischen Immunantwort, nicht zuletzt da sie nicht nur auf der Oberfläche immunologischer Zellen exprimiert werden, sondern z. B. auch auf Endothelzellen und der Nebenniere. [7, 13, 14, 73, 75, 108] In den letzten Jahren konnten den verschiedenen TLRs zunehmend spezifische Liganden zugeordnet werden. So wird beispielsweise der pathogene Zellwandbestandteil gramnegativer Bakterien LPS von TLR4 erkannt, wohingegen TLR2 den grampositiven Wandbestandteil LTA detektiert. Neben bakteriellen werden auch PAMPs von Viren, Protozoen und Pilzen von TLRs erkannt und es wird vermutet, dass jeglicher Mikroorganismus von diesem phylogenetisch alten Rezeptortyp erkannt werden kann. [7] Die meisten der transmembranär lokalisierten TLRs vermitteln ihre Effekte über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie Nuclear Factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) und Activator Protein 1 (AP-1). [100, 110, 125] Diese wandern in den Zellkern ein und aktivieren dort eine Vielzahl von – insbesondere inflammatorischen – Genen. In der Folge werden Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interferon (IFN), IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, Migration Inhibitory Factor (MIF) und andere Faktoren gebildet. Auch sind o. g. Transkriptionsfaktoren für die Produktion von Lipid-Mediatoren (z. B. Prostaglandine, Leukotriene, plättchenaktivierender Faktor u. a.) sowie Enzymsystemen wie beispielsweise die NADPH-Oxygenase oder induzierbare (i) Stickstoffmonoxid(NO)-Synthase (S), welche Sauerstoff- und Stickstoffderivate ( $O_2^-$ , NO) produzieren, verantwortlich. Einer Entzündung liegt eine äußerst komplexe inflammatorische Kaskade zugrunde, die im Wechselspiel mit immunologischen Zellen, Adhäsionsmolekülen, Komplementsystem, Gerinnungsfaktoren usw. steht. So können Zytokine wie z. B. TNF oder IFN ebenfalls Transkriptionsfaktoren (z. B. NF- $\kappa$ B) in Leukozyten, Endothelzellen u. a. aktivieren und sich somit selbst amplifizieren. Endothelzellen können über TLRs, Zytokine und Komplementfaktoren inflammatorisch aktiviert werden und dann ihrerseits durch die Ausschüttung von Zytokinen und weiteren Mediatoren die Inflammation mo-

dulieren. Calor, Dolor, Rubor und Tumor (Wärme, Schmerz, Rötung und Schwellung) sind die klassischen Charakteristika einer lokalen Entzündung, im Wesentlichen verursacht durch Veränderungen in den lokalen Blutgefäßen: (1) Vergrößerung des Gefäßdurchmessers (z. B. iNOS → NO → Vasodilatation), (2) Zunahme des endothelialen Zell-Zell-Abstandes mit der Folge eines Ödems („capillary leak“) und (3) Expression von Adhäsionsmolekülen. Diese Veränderungen haben im Wesentlichen das Ziel, den durch Chemokine angelockten Leukozyten (v. a. neutrophile Granulozyten und Monozyten) das Eindringen in den Infektionsherd zu erleichtern. Neben der Verlangsamung des Blutflusses und der Erweiterung des endothelialen Zellabstandes ist es insbesondere der Expression von Adhäsionsmolekülen zuzuschreiben, dass Leukozyten das Gefäßsystem verlassen können. Adhäsionsmoleküle können durch TNF, Komplementfaktoren oder auch direkt durch PAMPs aktiviert werden. Man findet sie sowohl auf endothelialen als auch leukozytären Zelloberflächen. Selektine (L-, P- und E-Selektin), Integrine, Chemokine (z. B. IL-8) und interzelluläre Adhäsionsmoleküle (Intercellular Adhesion Molecule; ICAM) sind für den Leukozyten-Endothel-Kontakt verantwortlich. Endothelial exprimierte E-Selektin bindet zunächst noch reversibel an den sog. Sialyl-Lewis<sup>X</sup>-Rest (s-Le<sup>X</sup>), ein Kohlenhydratligand auf der Zelloberfläche von Leukozyten. Daraus resultieren Rollbewegungen der Leukozyten, die auch physiologischerweise, d. h. ohne Inflammation, zu beobachten sind und als „rollende Adhäsion“ oder „rolling“ bezeichnet werden. [58] Die feste Bindung mit anschließender Diapedese (Durchdringen des Endothels) wird erst durch inflammatorisch induzierte, zeitgleich exprimierte Faktoren wie Integrine, ICAMs, IL-8 und Komplementfaktoren ermöglicht. [35]

## ERWORBENES IMMUNSYSTEM

Es wird vermutet, dass das angeborene Immunsystem in der Lage ist, die überwiegende Mehrheit der Erreger, die auf den Organismus einwirken, effektiv abzuwehren. [73] Es gibt jedoch Krankheitserreger, die Strategien zur Überwindung des angeborenen Immunsystems entwickelt haben. Im Laufe der Evolution entstand daher das erworbene (adaptive) Immunsystem. Durch dieses wird das hochspezifische Erkennen von Antigenen gewährleistet und in engem Zusammenspiel mit dem angeborenen Immunsystem werden spezifische Abwehr-

mechanismen eingeleitet. Außerdem ist das erworbene Immunsystem in der Lage, bei einem wiederholten Kontakt mit einem Antigen dieses effektiver und schneller zu bekämpfen („immunologisches Gedächtnis“). Die wichtigsten zellulären Komponenten der erworbenen Immunität stellen die von gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzellen des Knochenmarks abstammenden Lymphozyten dar. Es werden die zwei Hauptgruppen B- und T-Zellen voneinander unterschieden. Sowohl B- als auch T-Zellen entstehen im Knochenmark, aber nur die B-Zellen reifen dort auch (bone marrow; Knochenmark). T-Zellen wandern in den Thymus, wo ihre Reifung erfolgt. Gereifte Lymphozyten wandern ständig vom Blut zu lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz, Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe [MALT]) und kehren über Lymphgefäße in den Blutkreislauf zurück. Für jedes (!) erdenkliche Antigen sind im Organismus bereits spezifische Rezeptoren vorhanden. Dies wird durch einen einzigartigen genetischen Mechanismus gewährleistet, der während der Lymphozyten-Reifung Millionen von verschiedenen genetischen Variationen der Lymphozyten-Rezeptoren entstehen lässt. Jeder einzelne der vielen Millionen Lymphozyten unseres Körpers trägt somit einen individuellen, spezifischen Rezeptor auf seiner Oberfläche. Wie und ob das Immunsystem jedoch auf die erkannten Antigene reagiert, ist von verschiedenen regulativen Faktoren abhängig.

B-Zellen exprimieren auf ihrer Zelloberfläche sog. B-Zell-Rezeptoren. Diese stellen eine membrangebundene Form des Antikörpers dar, welchen die B-Zelle nach Antigenkontakt und Differenzierung zu einer Plasmazelle in großen Mengen sezerniert. [58] Die so produzierten Antikörper (Immunglobuline; Ig) binden hochspezifisch an Antigene. Antikörper werden in fünf Hauptklassen (IgG, IgA, IgM, IgD und IgE) sowie vier IgG- und zwei IgA-Subklassen eingeteilt. Antikörper können auf drei Arten an der Immunabwehr beteiligt sein: Neutralisierung, Opsonisierung und Komplementaktivierung. Durch die spezifische Bindung an Krankheitserreger oder deren toxische Produkte (Toxine) können Antikörper die Wechselwirkung mit immunologischen Effektorzellen und weiteren Zellen des Wirtsorganismus verhindern. Auch die Funktionen von T-Zellen stehen u. a. in engem supportiven Bezug zum angeborenen Immunsystem. T-Zell-Rezeptoren auf der Oberfläche von T-Zellen sind u. a. hinsichtlich ihrer großen

genetischen Variabilität mit B-Zell-Rezeptoren verwandt, erkennen Antigene jedoch nicht direkt. Sowohl B- als auch T-Zellen können unter bestimmten Voraussetzungen zu B- bzw. T-Gedächtniszellen proliferieren und differenzieren. Eine effektive adaptive Immunantwort oder eine Impfung führt somit einen Immunschutz herbei, der sich durch eine effektivere und schnellere Bekämpfung von bereits bekannten Pathogenen auszeichnet. [58]

## SEPSIS

In den meisten Fällen gelingt es dem Organismus, ein inflammatorisches Geschehen lokal zu begrenzen. Kommt es jedoch zur systemischen Ausbreitung, so bezeichnet man dieses Krankheitsbild als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). [25] Die Bezeichnung SIRS wurde 1991 im Rahmen einer Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) ins Leben gerufen. Ziel der Etablierung dieses Begriffs war es in erster Linie, der wichtigen Tatsache Rechnung zu tragen, dass eine generalisierte inflammatorische Reaktion auch auf nicht-infektiöse Stimuli wie Traumata, Verbrennungen, Pankreatitis etc. erfolgen kann. SIRS wird demnach ausgelöst durch die Liberation pro-inflammatorischer Mediatoren, jedoch definitionsgemäß ohne Beteiligung pathogener Erreger (z. B. in der Folge von [sterilen] Gewebstraumata; Operation). Zunehmend in Diskussion gerieten jedoch die klinischen Kriterien, die der Diagnose SIRS zugrunde lagen und welche mittelfristig ausgedient haben dürften. [34, 68, 69, 79, 117] Da aber viele wichtige klinische Studien und Erkenntnisse, insbesondere auch die extrakorporale Zirkulation betreffend, auf dieser SIRS-Definition beruhen, und nicht zuletzt weil es bisher an einer definitiven Alternative mangelt, seien sie an dieser Stelle aufgeführt. Zwei der folgenden vier klinischen Parameter wurden für die Diagnose SIRS gefordert: (1) Körperkerntemperatur >38 °C oder <36 °C, (2) Herzfrequenz >90 Schläge/Minute, (3) Tachypnoe, d. h. Atemfrequenz >20 Atemzüge/Minute und (4) Leukozytose (>12.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) oder Leukopenie (<4000 Zellen/mm<sup>3</sup>) oder >10 % stabkernige neutrophile Granulozyten. Tritt SIRS im Zusammenhang mit einer Infektion auf, d. h. ist zeitgleich ein Erregernachweis im Blut oder in sonst sterilen Körperhöhlen/Geweben positiv – oder offensichtlich naheliegend (z. B. Darmperforation) –, so handelt es sich definitionsgemäß um eine

Sepsis (SIRS + Infektion = Sepsis). Anstelle der o. g. recht unspezifischen klinischen SIRS-Kriterien werden in Zukunft vermutlich biochemische/immunologische Marker wie Prokalcitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP), IL-6 u. a. treten, um die Abgrenzung einer infektiösen von einer nicht-infektiösen systemischen Immunantwort zu ermöglichen. Hierzu bedarf es jedoch noch größerer Mengen prospektiver epidemiologischer Daten. [68, 69, 102] Für die Diagnosestellung „Sepsis“ werden derzeit die in Tabelle 1 aufgeführten Parameter berücksichtigt, etabliert im Rahmen der SCCM, ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), ACCP, ATS (American Thoracic Society), SIS (Surgical Infection Society) International Sepsis Definition Conference 2001 [68] (Tab. 1). Definitive Kriterien für SIRS konnten hier jedoch noch nicht etabliert werden, wenngleich für die Diagnosestellung „Sepsis“ nach wie vor die systemische inflammatorische Immunantwort als Folge einer Infektion gefordert wird. Unverändert bleiben des Weiteren die Definitionen von 1991, die die schwere Sepsis und den septischen Schock betreffen. [68] Die schwere Sepsis ist definiert als Sepsis in Kombination mit Zeichen des Organversagens (bis hin zum Multiple Organ Dysfunction Syndrome [MODS]), verbunden mit Hinweisen auf eine Hypoperfusion und/oder Hypotension. Ist diese Sepsis-induzierte Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution nicht ohne den Einsatz von Vasokonstriktoren (z. B. Katecholamine) zu beherrschen, so liegt die schwerwiegendste Form der systemischen Inflammation vor, der septische Schock [25, 68]. In Zukunft könnte zur besseren Charakterisierung septischer Patienten das PIRO-System, ähnlich dem TNM-System für Tumorerkrankungen, zum Einsatz gelangen. Die Buchstaben PIRO stehen für „predisposition“, „insult“ oder „infection“, „response“ und „organ dysfunction“. Diese Klassifizierung soll u. a. der Tatsache Rechnung tragen, dass z. B. männliche Patienten mit chronischen Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) und/oder hohem Lebensalter eine prognostisch schlechtere Überlebenschance aufweisen als unvorbelastete, junge weibliche Patienten. Des Weiteren wird das PIRO-System die Auswirkungen der genetischen Prädisposition auf das Outcome berücksichtigen, so sind genetische Polymorphismen von TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, CD14, TLR2, TLR4 u. a. entweder bereits als prognostisch einflussnehmend beschrieben oder unter dem Verdacht stehend

<p>Infektion<sup>a</sup>, dokumentiert oder verdächtig, und einige der folgenden Kriterien.<sup>b</sup></p> <p>Allgemeine Kriterien<sup>c</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fieber (&gt;38,3 °C)</li> <li>Hypothermie (&lt;36 °C)</li> <li>Herzfrequenz &gt;90/min oder &gt;2fach des altersadaptiven Normwertes</li> <li>Tachykardie</li> <li>Beeinträchtigung mentaler Funktionen</li> <li>signifikantes Ödem oder positive Flüssigkeitsbilanz (&gt;20 ml/kg über 24 Stunden)</li> <li>Hyperglykämie (Plasma-Glukose &gt;120 mg/dl oder 7,7 mmol/l) bei Nicht-Diabetiker</li> </ul> <p>Inflammatorische Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leukozytose (Leukozytenzahl &gt;12.000 <math>\mu\text{l}^{-1}</math>)</li> <li>Leukopenie (Leukozytenzahl &lt;4000 <math>\mu\text{l}^{-1}</math>)</li> <li>normale Leukozytenzahl, jedoch &gt;10 % unreife Formen</li> <li>PC-reaktives Protein &gt;2fach der normalen Plasmakonzentration</li> <li>Prokalcitonin &gt;2fach der normalen Plasmakonzentration</li> </ul> <p>Hämodynamische Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>arterielle Hypotonie<sup>b</sup> (<math>\text{RR}_{\text{Syst}}</math> &lt;90 mmHg, MAP &lt;70, oder an <math>\text{RR}_{\text{Syst}}</math> Abfall &gt;40 mmHg bei Erwachsenen oder &gt;2fach des altersadaptiven Normwertes)</li> <li><math>\text{SvO}_2</math> &gt;70 %<sup>b</sup></li> <li>Cardiac Index &gt;3,5 L <math>\text{min}^{-1} \text{M}^{-2}</math></li> </ul> <p>Parameter der Organdysfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>arterielle Hypoxämie (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math> &lt;300)</li> <li>akute Oligurie (Urin-Ausscheidung &lt;0,5 mL <math>\text{kg}^{-1}</math> Stunde<sup>-1</sup> oder 45 mmol/L für mindestens 2 Stunden)</li> <li>Kreatinin &gt;0,5 mg/dl</li> <li>Koagulationsstörung (INR &gt;1,5 oder aPTT &gt;60 Sekunden)</li> <li>Ileus (fehlende Darmgeräusche)</li> <li>Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl &lt;100.000 <math>\mu\text{l}^{-1}</math>)</li> <li>Hyperbilirubinämie (Totalbilirubin im Plasma &gt;4 mg/dL oder 70 mmol/L)</li> </ul> <p>Parameter der Gewebespersion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum-Laktat &gt;1 mmol/L</li> <li>verminderte Kapillarfüllung oder Marmorierung</li> </ul> <p><sup>a</sup> Infektion wird definiert als ein pathologischer Prozess, induziert durch Mikroorganismen.</p> <p><sup>b</sup> Aufgrund abweichender Normwerte der Parameter <math>\text{SvO}_2</math> und CI bei Kindern, sollten diese nicht als Sepsis-Zeichen bei Neugeborenen oder Kindern dienen.</p> <p><sup>c</sup> Kriterien für Sepsis bei pädiatrischen Patienten sind Zeichen und Symptome einer Entzündung in Kombination mit einer Infektion i. S. von Hyper- oder Hypothermie (rektale Temperatur &gt;38,5 oder &lt;35 °C), Tachykardie (kann bei hypothermen Patienten fehlen) und mindestens einem der folgenden Indikatoren einer beeinträchtigten Organfunktion: beeinträchtigte mentale Funktion, Hypoxämie, erhöhtes Serum-Laktat oder hohe Pulsamplitude.</p>
--

Tab. 1. Diagnostische Kriterien für Sepsis

[54, 60]. Auch wird zukünftig die Rolle der systemischen anti-inflammatorischen Immunantwort zunehmend Beachtung finden. Jede systemische Inflammation hat auch eine mehr oder weniger ausgeprägte anti-inflammatorische, kompensatorische Modulation zur Folge, welche die sonst ungedehmt sich selbst amplifizierende, generalisierte Inflammation in Grenzen halten soll. Hieran sind u. a. verschiedene, die Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren hemmende, anti-inflammatorische Zytokine (z. B. IL-10, TGF- $\beta$ ) oder auch endogen freigesetzte Teile des TNF-Re-

zeptors, welche TNF- $\alpha$  neutralisierend binden, beteiligt. [58] Der Begriff „compensatory anti-inflammatory response syndrome“ (CARS) bezeichnet die überschießende Gegenregulation des Organismus mit den Folgen einer Immunsuppression. Diese kann deletäre Folgen für den Patienten haben, sollte der auslösende inflammatorische Fokus noch existent sein oder eine erneute inflammatorische Konfrontation (z. B. Re-OP) mit dem paralysierten Immunsystem stattfinden. [11]

Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock stellen in der Intensivmedizin trotz

der zunehmend verbesserten Behandlungsmöglichkeiten nach wie vor ein großes Problem dar. Die Inzidenz der Sepsis beträgt derzeit in den USA 240 von 100.000 Einwohnern, mit steigender Tendenz. [70] Die Mortalität der Sepsis beträgt über 20 %, die des septischen Schocks 50–60 %. [45] Die schwere Sepsis und der septische Schock stellen somit die Haupttodesursachen auf operativen Intensivstationen dar. [18, 70, 96] Nicht zuletzt diese Zahlen verdeutlichen die Wichtigkeit der weiteren Ergründung des Immunsystems im perioperativen Kontext. Insbesondere Patienten, die sich einer Operation mit erhöhtem Risiko intra- und postoperativer immunologischer Komplikationen unterziehen, hierzu zählen insbesondere auch kardiochirurgische Eingriffe mit EKZ, könnten von immunmodulatorischen bzw. protektiven Strategien profitieren.

### INFLAMMATION UND KOAGULATION

Unter physiologischen Bedingungen stellt das Gerinnungssystem ein ausgewogenes System aus pro- und anti-koagulativen Komponenten dar. Im Rahmen einer Inflammation gerät diese ausgeglichene Regulation ins Wanken. Die inflammatorische Stimulation von Leukozyten und Endothelzellen sowie die damit verbundene intrazelluläre NF- $\kappa$ B-Freisetzung führt auch zur Aktivierung des Gerinnungssystems [30, 40]. Für weitere Details möchten wir auf den Artikel von Hartmann et al. in diesem Heft verweisen („Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation“).

### EKZ UND AKTIVIERUNG DES IMMUNSYSTEMS

Insbesondere kardiochirurgische Eingriffe unter Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) führen zu einer systemischen inflammatorischen Immunantwort. Wird diese vom Organismus nicht adäquat mit gegenregulatorischen anti-inflammatorischen Kompensationsmechanismen beantwortet, so ist dies mit dem nicht unerheblichen Risiko einer Organschädigung vergesellschaftet. Das Auftreten eines Multiorganversagens im Rahmen dieser systemischen Inflammation ist mit einer Mortalität von über 40 % versehen und stellt somit ein schwerwiegendes Problem der kardiovaskulären Chirurgie dar. [64] Die Ursachen dieser generalisierten Entzündungsreaktion sind äußerst vielfältig. Auslösende Faktoren wie Aktivierung, Generierung bzw. Expression von Thrombin, Komplement, Zytokinen, Leukozyten, Adhäsionsmolekülen, Sauerstoff-

radikalen, NO und weitere sind einerseits unspezifisch durch chirurgische Traumata, Blutverluste, Transfusion, Hypothermie und andere Ursachen bedingt. Die Anwendung der EKZ weist jedoch – im Wesentlichen – zusätzlich folgende drei Spezifika auf: (1) Aufgrund der direkten Exposition des Blutes mit artifiziellen Fremdmaterialien kommt es zu einer Kontaktaktivierung des Immun- und Gerinnungssystems. (2) Im Rahmen einer Aortenabklemmung sind Ischämie-Reperfusionsschäden zu beobachten. (3) Die Freisetzung von Endotoxin bzw. LPS (Endotoxinämie) im Rahmen der EKZ kann zur Aktivierung der inflammatorischen Kaskade beitragen. Im Folgenden sollen einige zentrale Aspekte des multifaktoriellen inflammatorischen Geschehens im Rahmen der EKZ erläutert werden.

### KOMPLEMENT

Die Aktivierung der Komplementkaskade während der EKZ geschieht vor allem durch den Kontakt von Blut mit Fremdmaterialien und Luft, die Reperfusion ischämischer Areale sowie Heparin-Protamin-Komplexe. Sowohl der ausgiebige Kontakt des extrakorporal zirkulierenden Blutes mit körperfremden Materialien als auch ein Ischämie-Reperfusionsschaden führen über den alternativen Weg zur Aktivierung des Komplementsystems, insbesondere der Komponenten C3a und C5a (Abb. 2). [23, 53] Die Neutralisierung von

Heparin mit Protamin (Bildung von Heparin-Protamin-Komplexen) hingegen induziert in erster Linie den klassischen Weg des Komplementsystems in Assoziation mit Komplement C4a. [21] Nicht zuletzt ist auch zirkulierendes Endotoxin ein weiterer wichtiger Aktivator sowohl der alternativen als auch der klassischen Komplementkaskade. [59] Auch gibt es Hinweise auf die Aktivierung des MB-Lektin-Weges im Rahmen von Ischämie-Reperfusionsschäden, [27] d. h. potenziell sind alle drei Wege der Komplementaktivierung im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe mit EKZ induzierbar (vgl. Abb. 2). Unter den funktionellen Komponenten des Komplementsystems sind im Rahmen der EKZ die zu den entzündungsvermittelnden Peptiden zählenden Komplementproteine C3a, C4a und C5a besonders gut untersucht. [23, 24, 59, 63, 105] C3a, C4a und insbesondere C5a stimulieren vor allem Endothelzellen, neutrophile Granulozyten und Mastzellen. [58] Folgen sind u. a. eine Gefäßdilatation (u. a. bedingt durch die Histaminausschüttung von Mastzellen), die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen, gesteigerte Extravasation und Aktivierung neutrophiler Granulozyten, die vermehrte Aggregation von Thrombozyten sowie die Freisetzung von Zytokinen. [77, 86, 119] C5a ist das aktivste terminale Komplementprotein und entsteht nach proteolytischer Spaltung von C5. [58] C5 setzt hierbei neben C5a auch C5b frei, wobei Letzteres mit C9 im Kom-

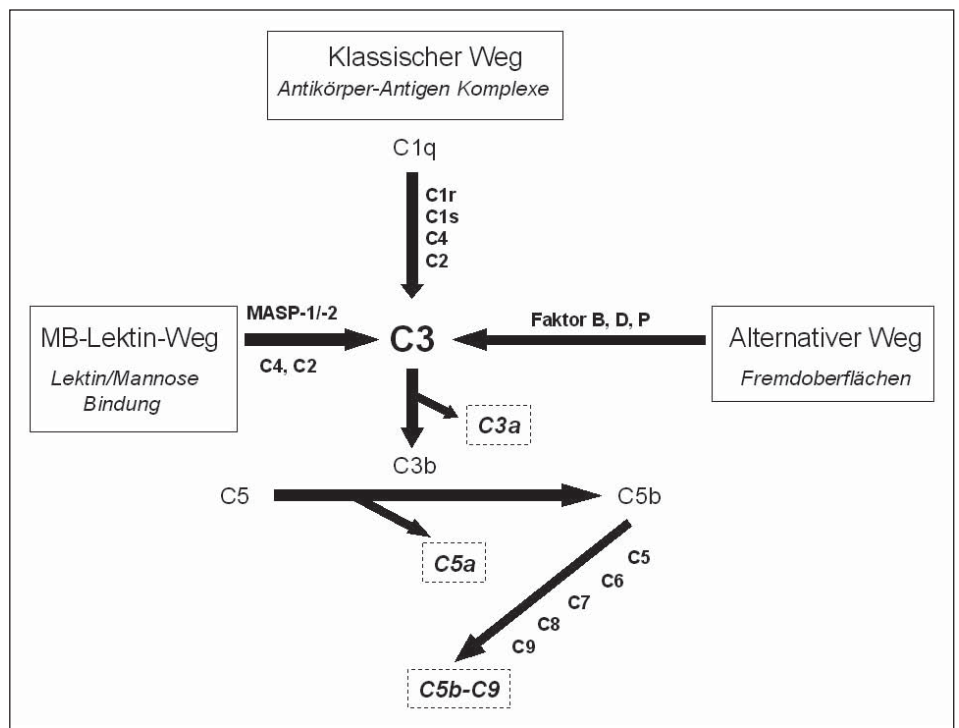


Abb. 2: Das Komplementsystem und dessen drei Aktivierungswege. Wichtige funktionelle Proteinklassen, die im Rahmen der EKZ in erhöhten Konzentrationen im Blutplasma auftreten und in diesem Zusammenhang gut untersucht sind, sind gestrichelt umrandet.

plex (C5b-9) zur direkten Lyse von Zellen inkl. Kardiomyozyten befähigt ist. [55, 114] Der Einsatz spezifischer Antikörper gegen C5, welche die Bildung von C5a und C5b-9 effektiv zu unterdrücken vermögen, führte in präklinischen Studien zu einer Reduktion der EKZ-induzierten Inflammation sowie einer gesteigerten Myokardprotektion im Sinne von reduzierten Infarktgrößen und reduzierter Apoptose. [87, 114] Das Ausmaß der Komplementaktivierung, welches u. a. abhängig ist vom Schweregrad der chirurgischen Traumatisierung, von der Dauer des Eingriffs und den verwendeten mechanischen Bestandteilen der EKZ, ist auch von klinischer Relevanz. Das Ausmaß der Freisetzung der Komplementfaktoren C3a, C4a, C5a und C5b-9 im Rahmen der EKZ korreliert mit der perioperativen klinischen Morbidität im Sinne von kardialen, pulmonalen, renalen und homöostatischen Komplikationen. [24, 63, 99] Die Blockade des Komplementfaktors C5 bei Patienten mit intraoperativer EKZ führt u. a. zu einer signifikanten Reduktion der Kreatinkinase CK-MB als Ausdruck eines verminderten Myokardschadens sowie zur Verringerung intraoperativer Blutverluste. [42] Unlängst konnte im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (n = 3099 Patienten) durch den Einsatz eines C5-Inhibitors eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Mortalität im Anschluss an eine aortokoronare Venen-Bypass- (ACVB-) oder Herzklappen-Operation mit EKZ-Beteiligung demonstriert werden. [116] Auch korreliert das Ausmaß des pulmonalen Shunts postoperativer Patienten mit dem Aktivierungsgrad der klassischen Komplementkaskade (C4), ausgelöst durch Heparin-Protamin-Komplexe. [101] Der Heparin-Protamin-Komplex wird darüber hinaus für eine zweite, zeitversetzte Komplementaktivierung innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage verantwortlich gemacht. [17] Von klinischer Relevanz sind auch Strategien, die eine reduzierte Komplementaktivierung bewirken durch eine verbesserte Biokompatibilität der EKZ-Systeme. Beispielsweise führt die Heparinbeschichtung des EKZ-Systems zu einer signifikant reduzierten Komplementaktivierung, verbunden mit einer verminderten Morbidität hinsichtlich pulmonaler und renaler Funktionsstörungen. [32, 48, 83] Die Verwendung des neueren Antikoagulans Poly(2-Methoxyethylacrylat) (PMEA) anstelle von Heparin für die Beschichtung des EKZ-Systems zeigt zwar im Vergleich zu Heparin inflammatorisch und koagulativ günstigere Eigenschaften

[51, 112], inwieweit hierbei jedoch die Modulation der Komplementkaskade von Bedeutung ist, bleibt umstritten [82] und Gegenstand aktueller Forschung.

### ZYTOKINE

Ein naheliegender Auslöser für eine Zytokin-Freisetzung während der EKZ sind Zellwandbestandteile von aus dem Darm translokalisierten Bakterien. [89] Die Freisetzung von Endotoxin (LPS) im Rahmen der EKZ ist ein vielfach beschriebenes Phänomen. [59, 62, 88] Daraus resultiert eine – wahrscheinlich TLR4-vermittelte – Aktivierung von Monozyten [97], die proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-8 produzieren. [78] Das Ausmaß der Beteiligung von Endotoxin an der systemischen Inflammation bzw. Zytokin-Liberation im Rahmen der EKZ ist jedoch in Diskussion. Die Hauptquelle von Endotoxin stellen vermutlich Bakterien des Darmmilieus dar. Diese durchdringen potenziell die im Rahmen der EKZ hypoperfundierte [107] und somit in ihrer Barrierefunktion gestörte Darmwand und gelangen ins Blut. [71, 89] Die fehlende Korrelation zwischen Dauer der Darmwand-Hypoperfusion, Zeichen der Darmwand-Schädigung, Darmwand-Permeabilität und Endotoxin-Freisetzung [3, 84] sowie mangelhafte Erfolge, mithilfe einer Darmdekontamination die Endotoxin- und TNF- $\alpha$ -Liberation zu unterdrücken [15], lassen den alleinigen ursächlichen Beitrag von Endotoxin aus dem Darm an der systemischen Inflammation und Zytokin-Freisetzung als fraglich erscheinen. [118] Außerdem stellt sich die Frage, ob die Bedeutung der Absolutmenge an Endotoxin dem Einfluss der Endotoxin-neutralisierenden Anti-Endotoxin-Antikörper überwiegt. Natürlicherweise vorkommende Anti-Lipid-A-Antikörper werden in Form von IgM/IgG endogen gebildet und richten sich gegen den eigentlichen TLR4-Agonisten und Endotoxin(LPS)-Bestandteil Lipid-A. [1] Im Rahmen der EKZ lässt sich eine signifikante Reduktion des Anti-Lipid-A-Antikörpers beobachten, was eine relativ höhere freie Menge an potentem Endotoxin zur Folge hat und sich zudem klinisch in einer Verlängerung der postoperativen Beatmungsdauer niederschlagen scheint. [6, 90] Komplizierend kommt hinzu, dass Endotoxin auch in Kardioplegielösungen, Priming-Flüssigkeiten, die zur Vorfüllung des EKZ-Systems dienen, Bluttransfusionen, Eis, welches zur lokalen Kühlung verwandt wird, sowie im Wassersystem von Hypothermiegeräten nachgewiesen werden

konnte. [2, 121] Im Tierexperiment zeigt sich, dass die Schädigung koronarer und pulmonaler Gefäße im Rahmen einer EKZ zwar mit der TNF- $\alpha$ -Freisetzung, nicht jedoch mit der Endotoxin-Plasmakonzentration korreliert. [31] Zahlreiche tierexperimentelle und klinische Daten belegen, dass ein Ischämie-Reperfusionsschaden unterschiedlichster Organe per se, also unabhängig von Endotoxin, zur Freisetzung von Zytokinen, insbesondere von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8 führt. [22, 28, 38, 57, 80, 123] Beobachtungen an Mäusen, die keine Darmflora besitzen, Ratten und isolierten Monozyten deuten auf eine synergistische, potenzierende Beziehung von Ischämie-Reperfusionsschaden und Endotoxin hinsichtlich der TNF- $\alpha$ -Induktion hin. [22, 29, 65, 104] Zudem existieren erste Hinweise auf eine unmittelbare Verbindung zwischen dem Ischämie-Reperfusionsschaden und der Aktivierung des angeborenen Immunsystems, insbesondere während der frühen postoperativen Phase nach EKZ. So konnte das im Zusammenhang mit einer Ischämie-Reperfusion freigesetzte Hitzeschockprotein HSP70 unmittelbar nach EKZ deutlich erhöht im Plasma von Patienten nachgewiesen werden. HSP70 ist – wie auch Endotoxin – ein Ligand des TLR4-CD14-Rezeptor-Komplexes und somit in der Lage, die Freisetzung von z. B. TNF- $\alpha$  und IL-6 aus Monozyten zu stimulieren. Interessanterweise zeigen Letztere im Anschluss an die EKZ eine gesteigerte Expression von TLR4, CD14 und TLR2. [37]

Die systemische Freisetzung von Zytokinen ist auch im klinischen Kontext bereits gut untersucht. Die Bestimmung der Zytokinkonzentrationen im Plasma von Patienten mit EKZ lässt die Induktion einer Vielzahl von Zytokinen mit verschiedenen Zeit-Konzentrations-Verläufen beobachten. Während die Plasma-Konzentrationen von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  bereits vor der EKZ, als Antwort auf das operative Trauma, erhöht sind, findet man die Maxima von IL-6 und IL-8 erst zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich 60 Minuten nach Lösen der Aortenklammer. [61, 72] Die komplexen, multifaktoriellen Auslöser der inflammatorischen Zytokin-Kaskade und deren autokrine dynamische Modulation erschweren jedoch die definitive Beurteilung ihrer Effekte und Auswirkungen auf den Organismus. Auch sind pharmakologische Eingriffe in das Zytokin-Netzwerk eine große, bisher in der klinischen Anwendung noch nicht umgesetzte Herausforderung. Gegenstand der aktuellen klinischen Forschung ist es in diesem Zu-

sammenhang, primär die Zytokin-Kaskade deskriptiv zu erfassen und als prognostische Marker einzusetzen. So korreliert die Höhe der Plasmakonzentrationen der proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8, IL-18, Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor (GM-CSF), aber auch die der anti-inflammatorischen Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$  mit dem Ausmaß der systemischen inflammatorischen Immunantwort und deren Beeinträchtigung von Organfunktionen. In diesem Zusammenhang zeigte sich auch, dass insbesondere IL-8 und IL-18 prädiktiven Charakter bezüglich der Mortalität aufweisen könnten. [94, 95] Die pro-inflammatorische wird von einer mehr oder minder ausgeprägten anti-inflammatorischen Zytokin-Ausschüttung beantwortet. IL-10 und TGF- $\beta$  spiegeln eine anti-inflammatorische Immunantwort des Organismus wider und führen in vitro z. B. bei isolierten Monozyten zu einer verminderten Liberation proinflammatorischer Zytokine. [120] Zwar ist IL-10 vermutlich weder ein geeigneter Outcome-Marker [94], noch konnte dessen unmittelbare Beteiligung an der häufig im Anschluss an die EKZ beobachteten TNF- $\alpha$ -Herabregulierung demonstriert werden [12], dennoch wird die häufig mit erhöhten IL-10-Plasmakonzentrationen einhergehende, übermäßige anti-inflammatorische Immunantwort (CARS) als großes Problem der (kardiologischen) postoperativen Phase angesehen. [26, 67] Die Erfassung des jeweils aktuellen Immunstatus ist bisher im klinischen Alltag noch nicht möglich, eine eventuell in der Zukunft angewandte immunmodulatorische Therapie mit pro- bzw. anti-inflammatorischen Zytokinen oder Mediatoren setzt dies jedoch voraus. Nicht zuletzt werden zukünftig vermehrt Aspekte genetischer Polymorphismen von Zytokinen Berücksichtigung erlangen müssen. So konnte diesbezüglich bereits eine Beeinflussung der Inflammation im Rahmen kardiologischer Operationen gezeigt werden. [98]

### STICKSTOFFMONOXID

NO ist ein biologischer Mediator mit wichtigen, regulativen physiologischen Eigenschaften und ubiquitärem Vorkommen. Zu den physiologischen Funktionen zählen Endothelzell-vermittelte Vasodilatation, Immunmodulation, Schmerzübertragung und andere. Während unter physiologischen Bedingungen die Bildung von NO durch die beiden konstitutiven enzymatischen Isoformen endotheliale NO-Synthase (eNOS) und neuronale NOS (nNOS) ge-

währleistet wird, ist die NO-Freisetzung während pathophysiologischer Prozesse maßgeblich durch die induzierbare Isoform iNOS bedingt. [81] Ausgelöst beispielsweise durch Inflammation, wird iNOS in verstärktem Maße in Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Endothelzellen u. v. a. gebildet. Das dadurch vermehrt entstehende NO – insbesondere in Verbindung mit Sauerstoffradikalen hochtoxisch – hat entscheidende Funktionen bei der Abtötung von (phagozytierten) Erregern. [10, 58] Allerdings kann diese Toxizität auch körpereigenes Gewebe betreffen, und somit werden inflammatorische Krankheitsbilder wie beispielsweise die Schocklunge (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) in engem Zusammenhang mit NO- bzw. NO-Sauerstoffradikal-Verbindungen gebracht. [103, 122] Wird NO in hohen Mengen aus Makrophagen oder Granulozyten freigesetzt, kann dies zu Nekrosierungen und Fibrosierungen des umgebenden Gewebes führen. [10] Diese Erkenntnisse und die Tatsache, dass NO durch eine massive Vasodilatation zu Hypotonie und Hypoperfusion im Rahmen von schwerer Sepsis und septischem Schock beiträgt, lassen leicht verkennen, dass NO – dosis- und zeitabhängig – durchaus auch protektive Eigenschaften zu vermitteln vermag. [10] So kann NO beispielsweise die Bildung von Thromben durch eine verminderte Adhäsion von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten verhindern. [76] Dies konnte auch zum Teil schon in Tierexperimenten mithilfe von der Kardioplegielösung hinzugefügten pharmakologischen NO-Donoren demonstriert werden. [91] Ebenso konnte bei Patienten, die während der EKZ den NO-Donor Nitroprussid-Natrium in geringen, nicht hämodynamisch relevanten Dosierungen verabreicht bekamen, eine verminderte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, verbunden mit einer verbesserten kardialen Pumpfunktion, im Anschluss an die EKZ gezeigt werden. [44] Als Ursachen für die negativen Auswirkungen der EKZ auf die pulmonale Hämodynamik im Sinne einer pulmonalen Hypertonie und die myokardiale Perfusion wird eine verminderte, durch proinflammatorische Zytokine bedingte, lokale NO-Konzentration diskutiert. Dies hat einen gesteigerten Gefäßtonus und eine vermehrte Adhäsion neutrophiler Granulozyten und Thrombozyten zur Folge. [5, 9, 115]

Während und vor allem in der frühen Phase nach EKZ ist die NO-Produktion jedoch phasenweise vermutlich über das organprotektive Maß hinaus erhöht. [92, 93]

Die pulsatile EKZ führt frequenz- und amplitudenabhängig zur Freisetzung höherer Dosen von NO als die nicht-pulsatile EKZ. [19] Während diese frühe, unmittelbar zu Beginn der EKZ zu beobachtende NO-Freisetzung vermutlich durch eNOS – aktiviert durch auf Endothel wirkenden Scherstress – bedingt ist, stellt die Hauptquelle von NO im Anschluss an die EKZ iNOS dar. [50] Induktoren für die iNOS-Aktivierung im Zusammenhang kardiologischer Eingriffe stellen insbesondere proinflammatorische Zytokine [8, 111] und Endotoxin [122] dar, welche in der Lage sind, iNOS in nahezu jeder Zelle zu induzieren. [10] Beispielsweise kann in der Lunge von Patienten nach EKZ in erhöhtem Maße iNOS bestimmt werden, wobei Erkenntnisse aus Tierversuchen zeigen, dass iNOS in inflammatorisch aktivierten und in Lungengewebe eingewanderten neutrophilen Granulozyten den Hauptanteil des pulmonalen iNOS-Gehalts ausmachen. [33, 52, 92, 113] Inwieweit sich diese vermehrte pulmonale iNOS-Konzentration auch hinsichtlich funktioneller Marker, wie beispielsweise NO-Gehalt der exhalierten Luft, auswirkt sowie der Einfluss von partieller NO-Beatmung auf Lungen- und Myokardprotektion, bleibt derzeit noch Gegenstand der Forschung. [5, 16] Ebenso ist die Untersuchung des zeitlich-dynamischen Verlaufs der NO-Bildung in Abhängigkeit der an der Freisetzung beteiligten Enzyme (insbesondere iNOS) von größtem Interesse. Wie auch das Zytokin-Netzwerk betreffend, ist die Ergründung der Einflussnahme der EKZ auf die Balance des NO-Systems und dessen potenten, teilweise – dosisabhängig – konträren Auswirkungen auf den Organismus wichtiger Bestandteil einer pharmakologischen NO-Modulation.

### ENDOTHEL UND ADHÄSION

Die Aktivierung, Adhäsion und Diapedese neutrophiler Granulozyten stellt einen entscheidenden frühen Mechanismus der Entzündung und evtl. Gewebsschädigung dar. Eine Vielzahl verschiedener, in Kombination agierender Adhäsionsmoleküle auf neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen sind hierfür verantwortlich. Im Zusammenhang mit der EKZ ist insbesondere das zu den Integrinen zählende CD11b/CD18-Adhäsionsmolekül untersucht. Dieses ist auf der Oberfläche von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen nachweisbar und bindet an ICAM-1, welches u. a. auf Endotheloberflächen vorkommt. [58] Zahlreiche Studien konnten eine verstärkte Expression von CD11b/CD18 im Rah-

men der EKZ demonstrieren [46, 49, 85], und die vermehrte Expression weiterer Adhäsionsmoleküle wie E- und P-Selektin in diesem Zusammenhang ist wahrscheinlich. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass im Rahmen der Adhäsion aktivierte neutrophile Granulozyten zu Lungenschäden und myokardialen Ischämie-Reperfusionsschäden beitragen. [36, 46, 47, 124] Die selektive Blockierung von Adhäsionsmolekülen mittels Antikörpern wird ebenfalls bereits im Tiermodell im Zusammenhang mit Ischämie-Reperfusionsschäden und EKZ untersucht. [20, 56] Zwar zeigen diese Tierexperimente erste Erfolge im Sinne einer Lungen- bzw. Herzprotektion, da die Blockierung von Adhäsionsmolekülen aber auch potenziell immunsuppressive Eigenschaften vermitteln kann, muss der Einsatz dieser Substanzen am Patienten derzeit noch kritisch betrachtet werden.

## KOAGULATION – FIBRINOLYSE

Wie bereits erwähnt, führen pro-inflammatorische Zytokine zu einer vermehrten Freisetzung von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche von Leukozyten und Endothelzellen. Dies führt zu einer vermehrten Adhäsion und Aktivierung von (vornehmlich) neutrophilen Granulozyten mit Gewebe- bzw. Endothel-schädigenden Folgen. Diese inflammatorische Reaktion bringt auch die vermehrte Freisetzung von Gewebstromboplastin (Tissue Factor; TF) aus Monozyten mit sich und trägt, unter der Verstärkung pro-inflammatorischer Zytokine, maßgeblich zur Aktivierung der Koagulation bei. Im Rahmen einer lokalen Inflammation ist diese Gerinnungsaktivierung mit dem protektiven Aspekt der thrombotisch bedingten Hemmung der Entzündungsausbreitung versehen. [58] Findet diese Gerinnungsaktivierung jedoch auf systemischer Ebene statt („disseminated intravascular coagulation“ [DIC]), so bildet sie die pathophysiologische Grundlage von Organversagen durch Mikrothrombosen mit entsprechend deletären Folgen für den Patienten mit Sepsis. Die Inflammation durch die EKZ führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Stimulation oben genannter gerinnungsaktivierender Mechanismen. Für weitere Details möchten wir auf den Artikel von Hartmann et al. in diesem Heft verweisen („Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation“).

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Das Immunsystem dient dem Organismus vornehmlich zur Abwehr von Krankheits-erregern. Insbesondere kardiochirurgische

Eingriffe unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation führen zu einer systemischen inflammatorischen Immunantwort. Wird diese vom Organismus nicht adäquat mit gegenregulatorischen anti-inflammatorischen Kompensationsmechanismen beantwortet, so ist dies mit dem nicht unerheblichen Risiko einer Organschädigung vergesellschaftet. Das Auftreten eines Multiorganversagens im Rahmen dieser systemischen Inflammation ist mit einer Mortalität von über 40 % versehen und stellt somit ein schwerwiegendes Problem der kardiovaskulären Chirurgie dar. Das genaue Verständnis des immunologischen Netzwerkes während extrakorporaler Zirkulation kann helfen, neue therapeutische „anti-inflammatorische“ Maßnahmen zu entwickeln. Denkbar ist auch eine Untersuchung von relevanten „Immunsystem-Polymorphismen“, um in Zukunft Risikopatienten zu identifizieren, damit diese dann gezielter therapiert werden können.

Diese Arbeit wurde gefördert durch die Forschungskommission Düsseldorf für A. Koch und K. Zacharowski sowie der DFG für K. Zacharowski (Za243/8-1).

## LITERATUR

- [1] Alexander C, Rietschel ET: Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res* 2001; 7: 167–202
- [2] Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP: Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 115–119
- [3] Andersen LW, Landow L, Baek L, Jansen E, Baker S: Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993; 21: 210–217
- [4] Anderson KV, Bokla L, Nusslein-Volhard C: Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell* 1985; 42: 791–798
- [5] Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I: Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 532–534
- [6] Bennett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C, White WD, Barclay GR, Smith PK, King SA, Muhlbaier LH, Newman MF, Mythen MG: Relationship of preoperative antiendotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery. *JAMA* 1997; 277: 646–650
- [7] Beutler B: Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 2004; 430: 257–263
- [8] Bhagat K, Hingorani AD, Palacios M, Charles IG, Vallance P: Cytokine-induced venodilatation in humans in vivo: eNOS masquerading as iNOS. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 754–764

- [9] Bhagat K, Vallance P: Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997; 96: 3042–3047
- [10] Bogdan C: Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2001; 2: 907–916
- [11] Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1966; 24: 1125–1128
- [12] Borgermann J, Friedrich I, Flohe S, Spillner J, Majetschak M, Kuss O, Sablotzki A, Feldt T, Reidemeister JC, Schade FU: Tumor necrosis factor-alpha production in whole blood after cardiopulmonary bypass: down-regulation caused by circulating cytokine-inhibitory activities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 608–617
- [13] Bornstein SR, Zacharowski P, Schumann RR, Barthel A, Tran N, Papewalis C, Rettori V, McCann SM, Schulze-Osthoff K, Scherbaum WA, Tarnow J, Zacharowski K: Impaired adrenal stress response in Toll-like receptor 2-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 16695–16700
- [14] Bornstein SR, Schumann RR, Rettori V, McCann SM, Zacharowski K: Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human adrenals. *Horm Metab Res* 2004; 36: 470–473
- [15] Bouter H, Schippers EF, Luelmo SA, Versteegh MI, Ros P, Guiot HF, Frolich M, van Dissel JT: No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2002; 30: 38–43
- [16] Brett SJ, Quinlan GJ, Mitchell J, Pepper JR, Evans TW: Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1998; 26: 272–278
- [17] Bruins P, te Velthuis VH, Yazdambakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542–3548
- [18] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 580–588
- [19] Busse R, Fleming I: Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. *J Vasc Res* 1998; 35: 73–84
- [20] Byrne JG, Smith WJ, Murphy MP, Couper GS, Appleyard RF, Cohn LH: Complete prevention of myocardial stunning, contracture, low-reflow, and edema after heart transplantation by blocking neutrophil adhesion molecules during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1589–1596
- [21] Carr JA, Silverman N: The heparin-prothamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 659–666
- [22] Carrick JB, Martins O Jr, Snider CC, Means ND, Enderson BL, Frame SB, Morris SA, Karlstad MD: The effect of LPS on cytokine synthesis and lung neutrophil influx after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Surg Res* 1997; 68: 16–23
- [23] Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, Russo P, Orszulak TA, Schnell WA Jr,

- O'Brien JF, Pluth JR: Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation* 1986; 74: III130-III133
- [24] Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503
- [25] Cohen IL: Definitions for sepsis and organ failure. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee Report. *Chest* 1993; 103: 656
- [26] Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891
- [27] Collard CD, Vakeva A, Morrissey MA, Agah A, Rollins SA, Reenstra WR, Buras JA, Meri S, Stahl GL: Complement activation after oxidative stress: role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol* 2000; 156: 1549-1556
- [28] Colletti LM, Burtch GD, Remick DG, Kunkel SL, Strieter RM, Guice KS, Oldham KT, Campbell DA Jr: The production of tumor necrosis factor alpha and the development of a pulmonary capillary injury following hepatic ischemia/reperfusion. *Transplantation* 1990; 49: 268-272
- [29] Colletti LM, Green M: Lung and liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rat is increased by exogenous lipopolysaccharide which also increases hepatic TNF production in vivo and in vitro. *Shock* 2001; 16: 312-319
- [30] Conway EM, Van de Wouwer M, Pollefeyt S, Jurk K, Van Aken H, De Vriese A, Weitz JI, Weiler H, Hellings PW, Schaeffer P, Herbert JM, Collen D, Theilmeier G: The lectin-like domain of thrombomodulin confers protection from neutrophil-mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Exp Med* 2002; 196: 565-577
- [31] Dauber IM, Parsons PE, Welsh CH, Giclas PC, Whitman GJ, Wheeler GS, Horwitz LD, Weil JV: Peripheral bypass-induced pulmonary and coronary vascular injury. Association with increased levels of tumor necrosis factor. *Circulation* 1993; 88: 726-735
- [32] de Vroeghe R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stooker W, Huybregts WA, Hack CE, van Barneveld L, Eijnsman L, Wildevuur CR: The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004; 98: 1586-1594, table
- [33] Delgado R, Rojas A, Galaria LA, Torres M, Duarte F, Shill R, Nafeh M, Santin E, Gonzalez N, Palacios M: Ca<sup>(2+)</sup>-independent nitric oxide synthase activity in human lung after cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1995; 50: 403-404
- [34] Dellinger RP, Bone RC: To SIRS with love. *Crit Care Med* 1998; 26: 178-179
- [35] Delves PJ, Roitt IM: The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49
- [36] Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL, Geske RS: Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Evidence for a CD18-dependent mechanism. *Circulation* 1995; 92: 2276-2283
- [37] Dybdahl B, Wahba A, Lien E, Flo TH, Waage A, Qureshi N, Sellevold OF, Espevik T, Sundan A: Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signalling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105: 685-690
- [38] Ege T, Us MH, Sungun M, Duran E: Cytokine response in lower extremity ischemia/reperfusion. *J Int Med Res* 2004; 32: 124-131
- [39] Epstein J, Eichbaum Q, Sheriff S, Ezekowitz RA: The collectins in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 29-35
- [40] Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S: Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254-259
- [41] Fearon DT, Locksley RM: The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272: 50-53
- [42] Fitch JC, Rollins S, Matis L, Alford B, Aranki S, Collard CD, Dewar M, Eleftheriades J, Hines R, Kopf G, Kraker P, Li L, O'Hara R, Rinder C, Rinder H, Shaw R, Smith B, Stahl G, Sherman SK: Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100: 2499-2506
- [43] Fraser IP, Koziel H, Ezekowitz RA: The serum mannose-binding protein and the macrophage mannose receptor are pattern recognition molecules that link innate and adaptive immunity. *Semin Immunol* 1998; 10: 363-372
- [44] Freyholdt T, Massoudy P, Zahler S, Henze R, Barankay A, Becker BF, Meisner H: Beneficial effect of sodium nitroprusside after coronary artery bypass surgery: pump function correlates inversely with cardiac release of proinflammatory cytokines. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 372-378
- [45] Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-2086
- [46] Gillinov AM, Bator JM, Zehr KJ, Redmond M, Burch RM, Ko C, Winkelstein JA, Stuart RS, Baumgartner A, Cameron DE: Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 847-853
- [47] Gillinov AM, Redmond JM, Winkelstein JA, Zehr KJ, Herskowitz A, Baumgartner WA, Cameron DE: Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a study in the complement-deficient dog. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 345-352
- [48] Gu YJ, van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR: Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 917-922
- [49] Gu YJ, van Oeveren W, Boonstra PW, de Haan J, Wildevuur CR: Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 839-843
- [50] Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, Nakazawa H, Matsuda H: Inducible nitric oxide production is an adaptation to cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 149-155
- [51] Hazama S, Eishi K, Yamachika S, Noguchi M, Ariyoshi T, Takai H, Odate T, Matsukuma S, Onohara D, Yanatori M: Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly(2-methoxyethylacrylate)-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 90-96
- [52] Hickey MJ, Sihota E, Amrani A, Santamaria P, Zbytniuk LD, Ng ES, Ho W, Sharkey KA, Kubes P: Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in endotoxemia: chimeric mice reveal different cellular sources in various tissues. *FASEB J* 2002; 16: 1141-1143
- [53] Holers VM, Thurman JM: The alternative pathway of complement in disease: opportunities for therapeutic targeting. *Mol Immunol* 2004; 41: 147-152
- [54] Holmes CL, Russell JA, Walley KR: Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest* 2003; 124: 1103-1115
- [55] Homeister JW, Satoh P, Lucchesi BR: Effects of complement activation in the isolated heart. Role of the terminal complement components. *Circ Res* 1992; 71: 303-319
- [56] Horgan MJ, Wright SD, Malik AB: Antibody against leukocyte integrin (CD18) prevents reperfusion-induced lung vascular injury. *Am J Physiol* 1990; 259: L315-L319
- [57] Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ: Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1049-1061
- [58] Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M: *Immunologie Spektrum*, Akad Verl, Heidelberg/Berlin 2002
- [59] Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijnsman L, Wildevuur CR: Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-747
- [60] Kahlke V, Schafmayer C, Schniewind B, Seeger D, Schreiber S, Schroder J: Are post-operative complications genetically determined by TNF-beta NcoI gene polymorphism? *Surgery* 2004; 135: 365-373
- [61] Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993; 40: 1016-1021
- [62] Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Laub M, Rasmussen JP: Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 381-385
- [63] Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-857
- [64] Kollef MH, Wragge T, Pasque C: Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995; 107: 1395-1401
- [65] Lahat N, Rahat MA, Ballan M, Weiss-Cerem L, Engelmayer M, Bitterman H: Hypoxia reduces CD80 expression on monocytes but enhances their LPS-stimulated TNF-alpha secretion. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 197-205

- [66] Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA: The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973–983
- [67] Levy JH, Tanaka KA: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S715–S720
- [68] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JSL, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256
- [69] Marik PE: Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? *Crit Care Med* 2002; 30: 706–708
- [70] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–1554
- [71] Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J: Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1251–1257
- [72] McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995; 75: 724–733
- [73] Medzhitov R, Janeway C Jr: Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338–344
- [74] Medzhitov R, Janeway CA Jr: Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 4–9
- [75] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr: A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394–397
- [76] Mehta JL: Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 1995; 129: 382–391
- [77] Meuer S, Hugli TE, Andreatta RH, Hadding U, Bitter-Suermann D: Comparative study on biological activities of various anaphylatoxins (C4a, C3a, C5a). Investigations on their ability to induce platelet secretion. *Inflammation* 1981; 5: 263–273
- [78] Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481–1486
- [79] Muckart DJ, Bhagwanjee S: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1789–1795
- [80] Naidu BV, Woolley SM, Farivar AS, Thomas R, Fraga CH, Goss CH, Mulligan MS: Early tumor necrosis factor- $\alpha$  release from the pulmonary macrophage in lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1502–1508
- [81] Nathan C: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051–3064
- [82] Noguchi M, Eishi K, Tada S, Yamachika S, Hazama S, Izumi K, Tanigawa K: Biocompatibility of poly(2-methoxyethylacrylate) coating for cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 22–28
- [83] Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R, Grillone G, Casati V, Porreca L, Maugeri R, Meli M, Magagna P, Cirri S, Giomarelli P, Lorusso R, de Jong A: Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 994–1000
- [84] Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275: 1007–1012
- [85] Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R, Smith BR: Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79: 1201–1205
- [86] Rinder CS, Rinder HM, Johnson K, Smith M, Lee DL, Tracey J, Polack G, Higgins P, Yeh CG, Smith BR: Role of C3 cleavage in monocyte activation during extracorporeal circulation. *Circulation* 1999; 100: 553–558
- [87] Rinder CS, Rinder HM, Smith BR, Fitch JC, Smith MJ, Tracey JB, Matis LA, Suinto SP, Rollins SA: Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. *J Clin Invest* 1995; 96: 1564–1572
- [88] Roche DA, Gaffin SI, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG: Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 832–837
- [89] Rossi M, Sganga G, Mazzone M, Valenza V, Guarneri S, Portale G, Carbone L, Gatta L, Pioli C, Sanguinetti M, Montalto M, Glietta F, Fadda G, Schiavello R, Silveri NG: Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 612–618
- [90] Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, Berendes E, Schmid C, Tjan TD, Wilhelm MJ, Erren M, Bocker D, Scheld HH: The impact of anti-endotoxin core antibodies on endotoxin and cytokine release and ventilation time after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 124–130
- [91] Ruvolo G, Greco E, Speziale G, Mercogliano D, Marino B: „Mold-like“ calcification of the left atrium and of the pulmonary veins. Total endoatriectomy in a patient undergoing mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 54–55
- [92] Ruvolo G, Greco E, Speziale G, Tritapepe L, Marino B, Mollace V, Nistico G: Nitric oxide formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1055–1057
- [93] Ruvolo G, Speziale G, Greco E, Tritapepe L, Mollace V, Nistico G, Marino B: Nitric oxide release during hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 651–654
- [94] Sablotzki A, Dehne MG, Friedrich I, Grond S, Zickmann B, Muhling J, Silber RE, Czeslick EG: Different expression of cytokines in survivors and non-survivors from MODS following cardiovascular surgery. *Eur J Med Res* 2003; 8: 71–76
- [95] Sablotzki A, Mann V, Simm A, Czeslick E: Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes bei eskalierendem SIRS nach herzchirurgischen Operationen. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 552–559
- [96] Sands KE, Bates DW, Lancken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997; 278: 234–240
- [97] Sbrana S, Parri MS, De Filippis R, Gianetti J, Clerico A: Monitoring of monocyte functional state after extracorporeal circulation: a flow cytometry study. *Cytometry* 2004; 58B: 17–24
- [98] Schroeder S, Borger N, Wrigge H, Welz A, Putensen C, Hoeft A, Stuber F: A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 534–537
- [99] Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G: Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 978–987
- [100] Senfifleben U, Karin M: The IKK/NF- $\kappa$ B pathway. *Crit Care Med* 2002; 30: S18–S26
- [101] Shastri KA, Logue GL, Stern MP, Rehman S, Raza S: Complement activation by heparin-protamine complexes during cardiopulmonary bypass: effect of C4A null allele. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 482–488
- [102] Sierra R, Rello J, Bailen MA, Benitez E, Gordillo A, Leon C, Pedraza S: C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2038–2045
- [103] Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT, Myles C, Zhu S, Goodman RB, Hudson LD, Matalon S, Martin TR: Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 503–510
- [104] Souza DG, Vieira AT, Soares AC, Pinho V, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM: The essential role of the intestinal microbiota in facilitating acute inflammatory responses. *J Immunol* 2004; 173: 4137–4146
- [105] Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1008–1016
- [106] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, Ueda O, Sakaguchi H, Higashi T, Suzuki T, Takashima Y, Kawabe Y, Cynshi O, Wada Y, Honda M, Kurihara H, Aburatani H, Doi T, Matsumoto A, Azuma S, Noda T, Toyoda Y, Itakura H, Yazaki Y, Kodama A: A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997; 386: 292–296
- [107] Takahashi T, Kunimoto F, Ichikawa H, Ishikawa S, Sato Y, Hasegawa Y, Morishita Y: Gastric intramucosal pH and hepatic venous oximetry after cardiopulmonary bypass in valve replacement patients. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 308–310
- [108] Takeda K, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335–376
- [109] Thomas CA, Li Y, Kodama T, Suzuki H, Silverstein SC, El Khoury J: Protection from lethal gram-positive infection by macrophage

- scavenger receptor-dependent phagocytosis. *J Exp Med* 2000; 191: 147–156
- [110] Tian B, Brasier AR: Identification of a nuclear factor kappa B-dependent gene network. *Recent Prog Horm Res* 2003; 58: 95–130
- [111] Tsujino M, Hirata Y, Imai T, Kanno K, Eguchi S, Ito H, Marumo F: Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin-1 beta in cultured rat cardiocytes. *Circulation* 1994; 90: 375–383
- [112] Ueyama K, Nishimura K, Nishina T, Nakamura T, Ikeda T, Komeda M: PMEA coating of pump circuit and oxygenator may attenuate the early systemic inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery. *ASAIO J* 2004; 50: 369–372
- [113] Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW: Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 155–167
- [114] Vakeva AP, Agah A, Rollins SA, Matis LA, Li L, Stahl GL: Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy. *Circulation* 1998; 97: 2259–2267
- [115] Vallance P, Collier J, Bhagat K: Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997; 349: 1391–1392
- [116] Verrier ED, Shernan SK, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, Chen JC, Carrier M, Haverich A, Malloy KJ, Adams PX, Todaro TG, Mojcik CF, Rollins SA, Levy JH: Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 2004; 291: 2319–2327
- [117] Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372–374
- [118] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269–276
- [119] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676–692
- [120] Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM: Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 1995; 270: 9558–9563
- [121] Weitkemper HH, Spilker A, Knobl HJ: Untersuchung zur möglichen Keimreduzierung in Wasserkreisläufen am Beispiel von Hypothermie-Geräten. *Kardiotechnik* 2003; 3:107–111
- [122] Wizemann TM, Gardner CR, Laskin JD, Quinones S, Durham SK, Goller NL, Ohnishi ST, Laskin DL: Production of nitric oxide and peroxynitrite in the lung during acute endotoxemia. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 759–768
- [123] Yin L, Ohtaki H, Nakamachi T, Dohi K, Iwai Y, Funahashi H, Makino R, Shioda S: Expression of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) following transient cerebral ischemia. *Acta Neurochir* 2003; Suppl 86: 93–96
- [124] Youker KA, Hawkins HK, Kukielka GI, Perrard JL, Michael LH, Ballantyne CM, Smith CW, Entman ML: Molecular evidence for induction of intracellular adhesion molecule-1 in the viable border zone associated with ischemia-reperfusion injury of the dog heart. *Circulation* 1994; 89: 2736–2746
- [125] Zhang G, Ghosh S: Toll-like receptor-mediated NF-kappaB activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity. *J Clin Invest* 2001; 107: 13–19

Priv.-Doz. Dr. Dr. Kai Zacharowski,  
Jr.-Professur  
Dr. Alexander Koch  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Anästhesiologie  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
E-Mail:  
kai.zacharowski@uni-duesseldorf.de  
alexander.koch@uni-duesseldorf.de

# Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation

## ZUSAMMENFASSUNG

Herzchirurgische Eingriffe führen zu einer Beeinträchtigung sowohl der plasmatischen als auch der thrombozytären Gerinnung, ca. 1–3 % der Patienten müssen aufgrund dieser Gerinnungsstörung revidiert werden. Die Ursachen für diese Gerinnungsstörungen sind mannigfaltig: Wesentliche pathophysiologische Mechanismen, die bei Einsatz der extrakorporalen Zirkulation auftreten, sind die notwendige Antikoagulation, die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und der Thrombozyten sowie inflammatorische Vorgänge. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Verwendung des Kardiotomiesaugers das Ausmaß der Gerinnungsstörung mitbestimmen. Pharmakologisch kann man hämostaseologisch bedingte Blutungen durch eine prophylaktische Hemmung des fibrinolytischen Systems mit Aprotinin, Tranexamsäure und Epsilonaminocaprinsäure deutlich vermindern. Die zeitnahe Diagnostik von perioperativen Gerinnungsstörungen wird durch eine Vielzahl von Point-of-Care-Geräten versprochen, eine Senkung des Blutbedarfs konnte mittlerweile durch die Verwendung Thrombelastographie-basierter Algorithmen gezeigt werden. Neben der etablierten Therapie von Gerinnungsstörungen mit Blutprodukten wird möglicherweise rekombinanter Faktor VII in Zukunft das therapeutische Spektrum erweitern.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Extrakorporale Zirkulation, Gerinnungskaskade, Thrombozytenfunktion, Inflammation.

## ABSTRACT

Cardiac surgery affects both coagulation and platelet function. This can lead to coagulopathy and, hence, surgical revision in 1 to 3 % of cardiac patients. There are many reasons for coagulation disturbances when extracorporeal circulation is used. The activation of coagulation factors, platelets and inflammatory processes as well as anticoagulation contribute to coagulopathy. Therefore, it is obvious that the duration of extracorporeal circulation and the use of

cardiotomy suction affect the dimension of the coagulopathy. It has been demonstrated that the prophylactic inhibition of fibrinolysis with aprotinin, tranexamic acid and epsilonaminocaproic acid markedly reduces bleeding. Point-of-care testing of hemostasis allows the rapid diagnosis of coagulopathy, thrombelastography-based algorithms help to reduce the need of transfusions. The therapy of coagulopathies is based on the application of blood components according to national guidelines. The therapeutic value of recombinant activated factor VII for the treatment of coagulopathy during cardiac surgery is under investigation.

## KEY WORDS

Extracorporeal circulation, coagulation cascade, platelet function, inflammation.

## Einleitung

Blutungskomplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen sind häufig, in der Literatur ist eine Häufigkeit von ca. 20 % beschrieben. Bei 2–6 % der Patienten muss eine Revision aufgrund von Blutungen erfolgen [1, 2]. Nur bei ca. 50 % der Patienten kann allerdings bei der Revision eine operative Ursache gefunden werden, so dass in den verbleibenden Fällen (1–3 %) eine Gerinnungsstörung postuliert werden muss.

Die Nachblutung sowie die notwendige Revision verschlechtern die Prognose von herzchirurgischen Patienten deutlich: Typische akute Folgen einer Blutung, die innerhalb weniger Minuten zu einer lebensbedrohlichen Situation führen können, sind der Volumenmangelschock und die Perikardtamponade. Aber auch nach erfolgreicher Revision und erfolgreicher Blutstillung steigt die Wahrscheinlichkeit für einen komplizierten und verlängerten Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung an. So sind eine längere Beatmungspflichtigkeit aufgrund eines Lungenversagens, das vermehrte Auftreten von Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Infektionsrate häufig zu beobachten [3, 4].

Mittlerweile sind eine Reihe von Risikofaktoren für einen Transfusionsbedarf nach extrakorporaler Zirkulation identifiziert worden. Hierzu gehören Alter, Nierenin-

suffizienz, kleine Körperoberfläche, Notfallingriff und verlängerte Bypasszeit [5].

## PHYSIOLOGIE DER BLUTGERINNUNG

Die Folgen von Antikoagulation, extrakorporaler Zirkulation und Hypothermie für das Gerinnungssystem sind mannigfaltig: Neben der Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung und der Fibrinolyse wird auch die Funktion der Thrombozyten nachhaltig beeinflusst. Da Gerinnungssystem und Immunsystem entwicklungsgeschichtlich gesehen verwandte Systeme darstellen – beide dienen schließlich dem Schutz des Organismus bei Verletzung –, können auch immunologische Vorgänge zu Gerinnungsstörungen nach extrakorporaler Zirkulation führen.

Das Gerinnungssystem hat sich im Laufe der Evolution zu einem äußerst komplexen System entwickelt, da einerseits ein möglichst schneller Wundverschluss herbeigeführt werden muss, andererseits aber auch eine Gerinnung des Blutes im Gefäßsystem, also eine arterielle oder venöse Thrombose, vermieden werden muss. Die Blutstillung spielt sich in 2 Phasen ab: Ein erster provisorischer Verschluss wird durch Vasokonstriktion sowie durch Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten erzielt. In einer zweiten Phase nach Bildung der Thrombozytenaggregate wird die plasmatische Gerinnung aktiviert und so durch die Bildung eines Fibrinnetzes verstärkt. Obwohl die Kombination von Thrombozyten und plasmatischer Gerinnung für einen Wundverschluss unabdingbar ist, so gilt doch, dass im venösen Stromgebiet die plasmatische Gerinnung von größerer Bedeutung ist, während in Arterien, Arteriolen und Kapillaren Thrombozyten von größerer Wichtigkeit sind [6].

Zum System der Blutstillung gehören insgesamt 13 Gerinnungsfaktoren, die mit römischen Zahlen durchnummeriert sind. Die Benennung wurde nach der Reihenfolge der Entdeckung und nicht nach der Reihenfolge der Aktivierung bei der Blutgerinnung gewählt.

Beschrieben wurde die Gerinnungskaskade schon im Jahre 1964 [7, 8]. Eine schematische, vereinfachte Abbildung der Ge-

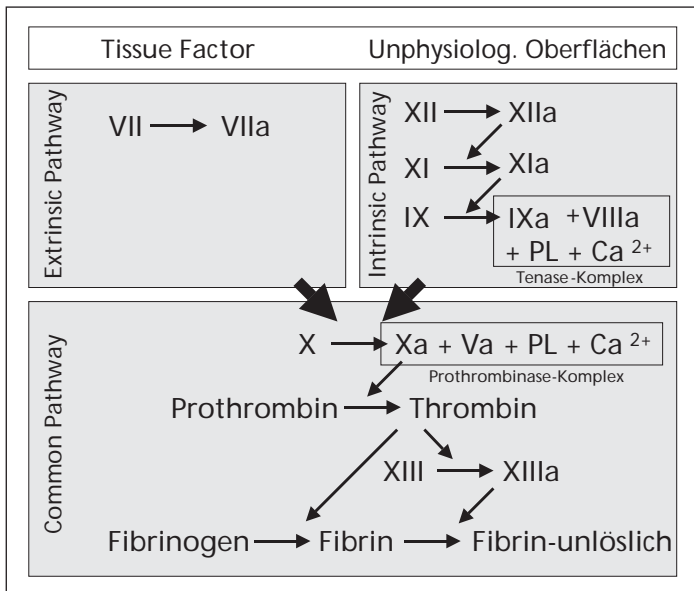


Abb. 1: Schema der Gerinnungskaskade, bestehend aus extrinsischem, intrinsischem und gemeinsamem (common) Pathway. Bei einer Verletzung kommt Faktor VII in Kontakt mit Tissue Factor, auf diese Weise wird das extrinsische Gerinnungssystem aktiviert. Kontakt mit unphysiologischen Oberflächen führt zu einer Aktivierung des Faktors XII. Phospholipide (PL) sind für die plasmatischen Gerinnungsvorgänge von großer Bedeutung. Sie finden sich bei nicht-aktivierten Thrombozyten auf der Zellmembraninnenseite, bei der Aktivierung von Thrombozyten werden diese Phospholipide durch einen so genannten „flip-flop“-Mechanismus zur Membranaußenseite transportiert. Der Tenase-Komplex wird durch Faktor IXa, VIIIa, Phospholipide und  $Ca^{2+}$  gebildet, der Prothrombinase-Komplex besteht aus Faktor Xa, Va, Phospholipiden und  $Ca^{2+}$ .

rinnungsvorgänge beim Menschen ist in Abbildung 1 gezeigt. Man erkennt, dass die Gerinnungskaskade prinzipiell auf zwei verschiedene Arten aktiviert werden kann. Der eine Mechanismus besteht darin, dass die Blutgerinnung durch einen Kontakt von Blut mit Gewebe zustande kommt, weshalb man diesen auch als extrinsisches System bezeichnet, da die Gerinnung durch einen Gerinnungsfaktor, den so genannten Tissue Factor (Synonyme sind Faktor III, Thrombokinas, Thromboplastin), zustande kommt. Den zweiten Mechanismus der Gerinnungsaktivierung bezeichnet man auch als intrinsisches System, dieses System wird beispielsweise durch Kontakt mit unphysiologischen Oberflächen aktiviert. Unabhängig davon, ob das extrinsische oder intrinsische Gerinnungssystem aktiviert wird, führt die Bildung von Thrombin aus Prothrombin letztlich zu einer Aktivierung von Fibrin aus Fibrinogen. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Gerinnungsaktivierung streng räumlich begrenzt erfolgt: Initial beginnt die Gerinnung am verletzten Gewebe und läuft dann auf der Oberfläche von Thrombozyten ab.

Eine Reihe von Kontrollmechanismen verhindern, dass sich die Gerinnung auf das Gefäßsystem ausdehnt, also eine Thrombose entsteht. So tragen das Endo-

thel, der Blutfluss und das Fibrinolyse-system dazu bei, dass eine ausufernde Gerinnung vermieden wird. Weiterhin kommt Inhibitoren des Gerinnungssystems eine wichtige Funktion zu. So stellt das Antithrombin III (AT III) den wichtigsten Hemmer von Thrombin dar [9], daneben hemmt die Substanz auch die Faktoren XIIa, XIa, Xa, IXa und TF-VIIa. Auch die Wirkung von Heparin wird durch AT III vermittelt. Die Bedeutung von AT III zeigt sich auch anhand der Tatsache, dass Patienten mit einem angeborenen AT-III-Mangel häufig von Thrombosen betroffen sind. Weitere Inhibitoren

sind der Heparin-Kofaktor II, ein Thrombininhibitor [10], Tissue Factor Inhibitor (TFPI) [11] und der Protein C Inhibitor [12]. Auch der Abbau aktivierter Gerinnungsfaktoren durch Leber und retikuloendotheliales System ist in diesem Zusammenhang von enormer Bedeutung.

### EXTRAKORPORALE ZIRKULATION UND GERINNUNGSSTÖRUNGEN

Während der extrakorporalen Zirkulation kommt es zu einem Abfall der Gerinnungsfaktoren, der nur teilweise durch die Hämodilution erklärt werden kann. Vielmehr geht man davon aus, dass ein Teil der Gerinnungsfaktoren durch Denaturierung bzw. Aktivierung an Blut-Luft-Grenzschichten von Kardiotomiesauger und Oxygenator verbraucht wird. So ist während des kardiopulmonalen Bypasses trotz Heparinisierung eine ständige Thrombinproduktion nachzuweisen [13]. Verbunden mit dieser Gerinnungsaktivierung ist auch eine Aktivierung von Thrombozyten und dem Endothel sowie eine Initiierung von inflammatorischen Vorgängen.

Als Hauptmechanismus für die Gerinnungsaktivierung wurde lange Zeit die Anlagerung und Aktivierung von Faktor XII an das Material angesehen, also eine Aktivierung des intrinsischen Systems [14]. Jedoch

zeigen eine Reihe neuerer Untersuchungen, dass vielmehr dem extrinsischen System eine maßgebliche Bedeutung zukommt [15]. So zeigte sich, dass selbst bei Patienten mit schwerem Faktor-XII-Mangel, und damit einem nicht funktionsfähigen intrinsischen Gerinnungssystem, eine starke Aktivierung des Gerinnungssystems im Rahmen einer extrakorporalen Zirkulation nachgewiesen werden kann [16]. Einen pathophysiologisch bedeutsamen Mechanismus, der zur Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems bei extrakorporaler Zirkulation führt, konnten Kappelmeyer et al. aufzeigen [17]. Die Autoren zeigten, dass bei einer simulierten extrakorporalen Zirkulation Tissue Factor auf der Oberfläche von Monozyten exprimiert wird. Auch in vivo konnten bei herzchirurgischen Eingriffen hohe Konzentrationen zirkulierenden Tissue Factors auf der Oberfläche von Monozyten nachgewiesen werden. Als Ursache der Tissue-Factor-Expression auf Monozyten und Endothel wird das operative Trauma sowie die Inflammation angesehen [18]. In Übereinstimmung mit dieser Sichtweise zeigen In-vitro-Studien, dass inflammatorische Mediatoren wie beispielsweise Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin-1 und Lipopolysaccharid zur Expression von Tissue Factor auf der Oberfläche von Endothelzellen und Monozyten führen [19, 20].

Auch aus dem Wundgebiet freigesetzter Tissue Factor trägt zu der Aktivierung des extrinsischen Systems bei. So konnten Chung et al. zeigen, dass das Perikard und die Pleurahöhle bedeutsame Mengen an Tissue Factor enthalten [21]. Die Relevanz dieser Befunde zeigt eine Studie von de Haan et al. 1995: Die Aktivierung des Gerinnungssystems fiel in dieser Studie deutlich geringer aus, wenn Blut aus der Pleurahöhle nicht retransfundiert wird, der Blutverlust war zudem geringer [22]. Die Ergebnisse wurden jüngst durch die Studie von Aldea et al. (2002) bestätigt [23].

### DAS FIBRINOLYSESYSTEM

Während der extrakorporalen Zirkulation ist eine Steigerung der Fibrinolyse nachweisbar, jedoch normalisiert sich die Fibrinolyse bereits kurz nach Beendigung des Blutkontaktes mit den unphysiologischen Oberflächen. Die Steigerung der Fibrinolyse während der extrakorporalen Zirkulation tritt erst nach der Aktivierung der Gerinnung auf und ist somit als sekundäres Phänomen zu sehen [24]. Sowohl Faktor XIIa als auch Thrombin induzieren eine vermehrte Freisetzung von t-PA aus dem Endothel und erhöhen damit die Menge an

Plasmin, welches letztlich die Fibrinolyse bewirkt.

### **THROMBOZYTEN UND EXTRAKORPORALE ZIRKULATION**

Im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation kommt es zu einem Abfall der Thrombozytenzahl und auch zu einer Einschränkung der Funktion. Die Abnahme der Thrombozytenzahl ist hierbei nicht allein durch die Hämodilution durch das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine zu erklären, vielmehr ist eine Adhäsion an die Materialien des extrakorporalen Kreislaufs, eine Aktivierung und mechanische Zerstörung sowie eine Sequestrierung nachzuweisen [25, 26]. Weiterhin konnte eine Einschränkung der Adenosindiphosphat- und Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden [27], die Thrombozytenfunktionsstörung bleibt auch postoperativ über längere Zeit bestehen [28].

In der Literatur werden eine Reihe von Maßnahmen diskutiert, die die Aktivierung von Thrombozyten während der extrakorporalen Zirkulation vermindern sollen. Neben dem unbestreitbaren Nutzen einer kontrollierten Benutzung des Kardiotomie-saugers unter Vermeidung von Luftblasen, wird der Nutzen und die Kosteneffizienz einer Heparinbeschichtung der Oberflächen, Verwendung von Mikrofiltern und Thrombozytenaggregationshemmern kontrovers diskutiert.

### **HYPOTHERMIE VERSUS NORMOTHERMIE**

Bei den meisten herzchirurgischen Eingriffen wird die Hypothermie zur Protektion der Organe gegen Ischämie-bedingte Schäden genutzt. Neben diesen erwünschten Effekten zeigt eine Hypothermie jedoch auch deutliche Effekte auf Thrombozytenfunktion und plasmatische Gerinnung. Im Vergleich zu einem normothermen kardiopulmonalen Bypass ist der Abfall der Thrombozytenzahl bei einem Vorgehen unter Hypothermie deutlich höher, weiterhin wird auch die Funktion der Thrombozyten durch die Hypothermie beeinflusst [29, 30].

### **HEPARIN UND PROTAMIN**

Da bislang keine idealen biokompatiblen Materialien für die extrakorporale Zirkulation existieren, ist die Verwendung eines Antikoagulans unabdingbar. Seit den ersten Eingriffen am Menschen unter Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses bis zum heutigen Tag wird Heparin in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle

verwendet. Heparin entfaltet seine gerinnungshemmende Wirkung dadurch, dass es mit hoher Affinität an Antithrombin III (AT III) bindet [31]. Hierbei wird die Potenz von Antithrombin um das 1000fache gesteigert und dementsprechend die Bindung von Thrombin erhöht. Die Halbwertszeit von Heparin ist von vielen Faktoren abhängig. Bei einer Gabe von 100 U/kg beträgt die Halbwertszeit ca. 60 min, bei einer Dosierung von 400 U/kg steigt sie auf 240 min an [32]. Bei Hypothermie sinkt die Elimination deutlich ab, die durch retikuloendotheliales System, Leber und Niere erfolgt. Eine lebensbedrohliche Nebenwirkung des Heparins stellt die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) dar. Pathophysiologisch führt hierbei eine Heparin-gabe zu einer Produktion von Antikörpern, die Thrombozyten aktivieren. Pathognomonisch für ein HIT II ist daher ein Thrombozytenabfall und die Entstehung von Thrombosen. Diese können unterschiedliche Gefäßgebiete betreffen und so beispielsweise zu Myokardinfarkt, Schlaganfall, Darm- oder Extremitätenischämie führen. Zu diesem zunehmend an Bedeutung gewinnenden Thema sind aktuell einige Übersichtsartikel erschienen [33, 34, 35, 36].

Der entscheidende Vorteil des Heparins gegenüber allen anderen gerinnungshemmenden Substanzen ist der, dass seine Wirkung zuverlässig durch Protamin beendet werden kann. Diese Wirkung erklärt sich dadurch, dass Protamin Heparin bindet, der Komplex besitzt keine antikoagulatorische Wirkung. Die Effektivität der Antagonisierung einer Heparinwirkung mit Protamin hängt kritisch davon ab, dass das Verhältnis von Heparin zu Protamin 1:1 bis 1:1,3 beträgt. Nicht nur bei zu geringer Protamin-dosierung wird das Gerinnungssystem beeinträchtigt. Vielmehr führt auch eine Überdosierung von Protamin durch eine Hemmung von Thrombozytenaggregation und plasmatischem Gerinnungssystem zu einer erhöhten Blutungsneigung [37].

### **PROPHYLAXE VON GERINNUNGSSTÖRUNGEN**

Aufgrund der Häufigkeit und Relevanz von Gerinnungsstörungen während extrakorporaler Zirkulation sind eine Reihe von prophylaktischen Therapien untersucht worden. In diesen Studien wurden Dosierungen von Heparin und Protamin, Verwendung von heparinisierten Systemen, Normothermie und pharmakologische Interventionen untersucht. Unter den pharmakologischen Interventionen haben sich insbesondere die

Fibrinolytika bewährt. So konnte gezeigt werden, dass Epsilonaminocaprinsäure (Amicar®), Tranexamsäure (Cyklokapron®) und Aprotinin (Trasylo®) die Gerinnung verbessern und das Blutungsrisiko senken. So zeigen Metaanalysen, dass die Zahl der blutungsbedingten Revisionen, der Anteil der transfundierten Patienten und auch die Mortalität durch Antifibrinolytika deutlich gesenkt werden können [38, 39]. Ein typisches Schema für Aprotinin stellt die Gabe einer Loading Dose von 2.000.000 KIU gefolgt von 500.000 KIU/Stunde dar, auch die Effektivität einer halbierten Dosierung konnte gezeigt werden. Als wirksame Dosierungen von Tranexamsäure werden Einzelgaben von 10–15 mg/kg alle 6–8 Stunden angegeben. Welcher dieser Substanzen – auch unter Kostenaspekten – der Vorzug zu geben ist, war und ist Thema kontroverser Diskussionen [40, 41].

### **DIAGNOSTIK VON GERINNUNGSSTÖRUNGEN: POINT-OF-CARE-GERINNUNGSTESTS**

#### **1. ACT**

Schon 1966 wurde der in der Herzchirurgie meistbenutzte Gerinnungstest, die Activated Clotting Time (ACT), von Hattersley beschrieben [42]. Das Verfahren wird insbesondere in den Fällen verwendet, in denen hohe Heparinkonzentrationen bestimmt werden müssen, da hier die Bestimmung der aPTT unzuverlässig ist [32].

Heutzutage gibt es eine Vielzahl von Point-of-Care-Gerinnungsgeräten, die mit unterschiedlichen Methoden oft nicht nur die ACT messen, sondern mit Hilfe von speziellen Kartuschen die aPTT sowie den Einfluss von Heparin durch Zugabe von Heparinase erfassen können. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Despotis et al., die zeigen, dass während der extrakorporalen Zirkulation nur ein schwacher Zusammenhang zwischen ACT und Heparinplasmakonzentration bestand [43]. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass auch Temperatur und Hämatokrit den ACT-Wert beeinflussen. Ob allerdings die Bestimmung der Heparinkonzentration Vorteile gegenüber der Activated Clotting Time bietet, ist unklar.

#### **2. Thrombelastographie**

Die Thrombelastographie ist ein Verfahren zur Bestimmung der Kinetik der Thrombusentwicklung, das schon 1948 von Hartert entwickelt wurde [44]. Ein elastisch aufgehängter Stößel ragt bei diesem Verfahren in eine blutgefüllte Küvette, die sich

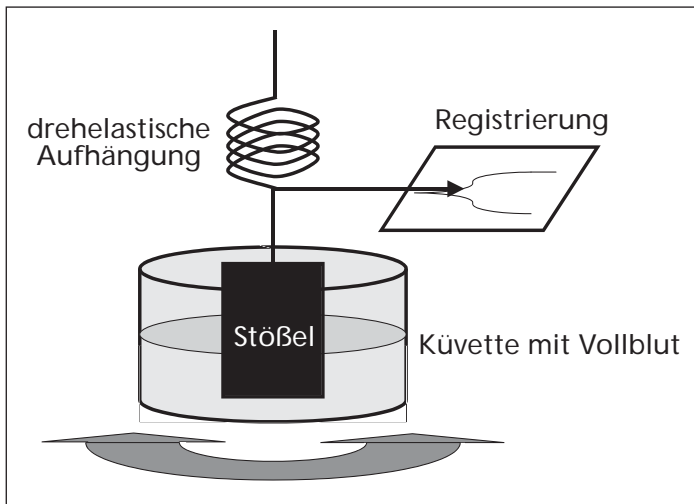


Abb. 2: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Thrombelastographen. In ein blutgefülltes Gefäß, das regelmäßig um wenige Winkelgrade hin und her bewegt wird, ragt ein drehelastisch aufgehängter Stößel. Sobald das Blut gerinnt, erfolgt eine Auslenkung des Stößels, die zeitabhängig registriert wird. Das Ausmaß der Auslenkung ist hierbei abhängig von den mechanischen Eigenschaften des Gerinnsels.

in regelmäßigen Zeitabständen um wenige Winkelgrade bewegt. Bildet sich ein Thrombus, so wird der Stößel abhängig von den physikalischen Eigenschaften des Thrombus bewegt, die Auslenkung wird grafisch dargestellt (siehe Abb. 2). Zur Auswertung werden üblicherweise vier Variablen verwendet: Die Clotting Time beschreibt die Zeit bis zur Bildung des Gerinnsels, die maximale Amplitude stellt ein Maß für die Festigkeit des Thrombus dar. Der Winkel  $\alpha$  beschreibt die Dynamik der Thrombusentwicklung, eine in der Aussage ähnliche Variable stellt die Clot Formation Time dar, die die Zeit von Beginn der Thrombusbildung bis zum Erreichen einer bestimmten Thrombusfestigkeit erfasst (siehe Abb. 3). Ein weiterer Parameter stellt das Verhältnis von maximaler Amplitude und Amplitude nach 60 Minuten dar.

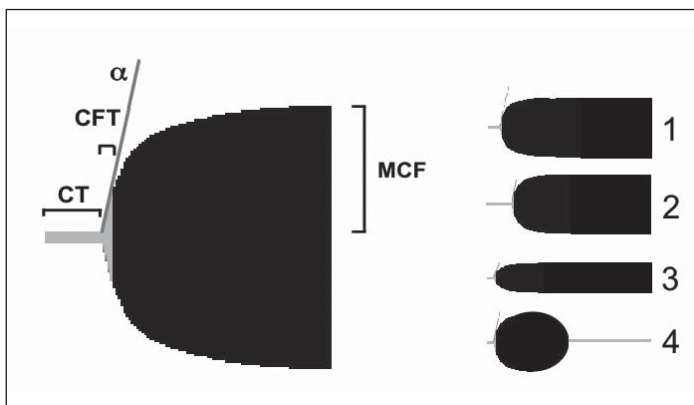


Abb. 3: Im linken Teil der Abbildung ist ein typisches Thrombelastogramm und die häufig verwendeten Messvariablen Clotting Time (CT), Clot Formation Time (CFT), der Winkel  $\alpha$  und Maximal Clot Formation (MCF) aufgetragen. Im rechten Teil ist neben einem Normalbefund (1) die Veränderung bei Heparin (2), bei Thrombozytopenie oder -pathie (3) und bei Hyperfibrinolyse (4) gezeigt.

Eine Differenzierung der Gerinnungsstörungen ist durch charakteristische Muster, die sich bei plasmatischen und thrombozytären Störungen bzw. einer Hyperfibrinolyse ergeben, möglich.

Sowohl Nativ- als auch Zitratblutproben können für die Thrombelastographie verwendet werden. Bevorzugt wird oft die Messung mit Zitratblut, da hier die Proben für bis zu vier Stunden stabil sind, die Gerinnung wird dann durch Zugabe

Thrombelastographie mit hoher Sicherheit eine Gerinnungsstörung als Ursache einer Nachblutung ausschließen kann [47].

Während die „klassische“ Form der Thrombelastographie ohne Gerinnungsaktivatoren durchgeführt wird, wurden in den letzten Jahren zunehmend Modifikationen des ursprünglichen Verfahrens eingeführt. So kann beispielsweise das intrinsische oder extrinsische Gerinnungssystem aktiviert werden sowie eine In-vitro-Blockade der Thrombozytenfunktion, eine Spaltung von Heparin durch Heparinase oder auch eine Hemmung der Fibrinolyse können durchgeführt werden. Zurzeit liegen noch zu wenige Studien vor, um den Nutzen in Bezug auf Blutverlust und Transfusionen zu beurteilen. Jedoch erscheint es plausibel, dass eine genauere Kenntnis von Gerinnungsvorgängen in der perioperativen Phase sehr wohl geeignet ist, eine adäquate Gerinnungstherapie durchzuführen.

### 3. Thrombozytenfunktionstests

Für die zeitnahe Bestimmung der Thrombozytenfunktion sind zwei Geräte erhältlich, das PFA-100 (Dade-Behring) und der Platelet-Activated-Clotting-Test, welcher auf dem Hepcon-HMS-System (Medtronic) durchgeführt wird. Beim PFA-100 wird Vollblut durch eine mit einem Koagulans beschichtete definierte Öffnung gesaugt und die Zeit bis zum Verschluss der Öffnung gemessen. Beim Hepcon-Haemostasis-System wird der Gerinnungseintritt nach Aktivierung der Proben mit unterschiedlichen PAF-Konzentrationen gemessen. Die Bedeutung beider Geräte für die Diagnostik perioperativer Gerinnungsstörungen muss noch weiter untersucht werden [48].

## THERAPIE VON GERINNUNGSSTÖRUNGEN

Nach wie vor stellt die bedarfsgerechte Gabe von Blutprodukten und Plasmaderivaten die etablierte Therapie bei Gerinnungsstörungen dar. Die Indikationen, Nebenwirkungen und auch Kontraindikationen sind ausführlich in den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, herausgegeben von der Bundesärztekammer, aufgeführt [49]. Eine Neuentwicklung, die möglicherweise in Zukunft das Vorgehen bei mikrovasculären, ansonsten therapierefraktären Blutungen verändern könnte, ist der rekombinante Faktor VII. Diese Substanz ist zugelassen für die Therapie von Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder IX (Hemmkörperhämophilie), mittlerweile deuten zudem

Nach wie vor stellt die bedarfsgerechte Gabe von Blutprodukten und Plasmaderivaten die etablierte Therapie bei Gerinnungsstörungen dar. Die Indikationen, Nebenwirkungen und auch Kontraindikationen sind ausführlich in den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, herausgegeben von der Bundesärztekammer, aufgeführt [49].

Eine Neuentwicklung, die möglicherweise in Zukunft das Vorgehen bei mikrovasculären, ansonsten therapierefraktären Blutungen verändern könnte, ist der rekombinante Faktor VII. Diese Substanz ist zugelassen für die Therapie von Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder IX (Hemmkörperhämophilie), mittlerweile deuten zudem

erste Ergebnisse darauf hin, dass die Substanz in Zukunft eventuell auch bei Thrombozytopenien, großen operativen Eingriffen und Traumen, zur schnellen Korrektur bei lebensbedrohlicher Marcumar-Blutung und bei eingeschränkter Leberfunktion mit Erfolg angewendet werden kann [50]. Der Wirkmechanismus beruht darauf, dass durch die Bolusgabe von Faktor VIIa die Konzentration des aktivierten Faktors auf ein Vielfaches der physiologischen Konzentration angehoben wird. Hierdurch wird die Komplexbildung von Tissue Factor und rekombinanten Faktor VII und damit die Aktivierung des extrinsischen Systems an der Verletzungsstelle gesteigert. Da Tissue Factor innerhalb des Gefäßsystems nur in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar ist, ist eine intravasale Aktivierung durch rekombinanten Faktor VIIa nicht zu erwarten. In Übereinstimmung mit diesen theoretischen Überlegungen zeigte sich, dass die Gabe von rekombinanten Faktor VIIa nur sehr selten zu thrombotischen Komplikationen führt [51]. Eine Reihe von Fallberichten weisen auf die Bedeutung der Substanz auch bei kardiologischen Eingriffen hin, eine Pilotstudie zur Wirksamkeit der Substanz an 20 Patienten wird zur Zeit ausgewertet [52], in dieser Studie betrug die Dosierung des rekombinanten Faktors VIIa 90 µg/kg. Ein Hindernis für die breitere Anwendung von rekombinanten Faktor VIIa stellen neben dem Fehlen von aussagekräftigen Studien auch die hohen Kosten der Substanz dar.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Hauptursache von Gerinnungsstörungen während/nach extrakorporaler Zirkulation ist der Kontakt des Blutes mit unphysiologischen Oberflächen und die dadurch hervorgerufene Aktivierung von plasmatischer Gerinnung, Thrombozyten und Immunsystem. Durch die prophylaktische Gabe von Antifibrinolytika kann das Ausmaß dieser Gerinnungsstörung vermindert werden. Zur zeitnahen Gerinnungsdiagnostik eignen sich Point-of-Care-Geräte wie beispielsweise die Thrombelastographie. Therapeutisch stellt die Leitlinien-gerechte Gabe von Blutprodukten die Standardtherapie dar; ob durch rekombinanten Faktor VIIa das therapeutische Spektrum in Zukunft erweitert wird, bleibt abzuwarten.

Diese Arbeit wurde gefördert durch die Forschungskommission Düsseldorf für A. Koch und K. Zacharowski sowie der DFG für K. Zacharowski (Za243/8-1).

## LITERATUR

- [1] Skubas NJ, Despotis GJ: Optimal management of bleeding complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 5: 217–228
- [2] Spiess BD: Maintenance of homeostasis in coagulation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13 (suppl): 2–5
- [3] Sellman M, Intonti MA, Ivert T: Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 521–527
- [4] Ottino G, De Paulis R, Pansini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglio C, Costa P, Orzan F, Morea F: Major sternal wound infection after open heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2,579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 173–179
- [5] Parr KG, Patel MA, Dekker R, Levin R, Glynn R, Avorn J, Morse SE: Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 176–181
- [6] Breen P: Basics of coagulation pathways. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 1–9
- [7] MacFarlane RG: An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature* 1964; 202: 498–499
- [8] Davie EW, Ratnoff OD: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310–1312
- [9] Rosenberg RD, Rosenberg JS: Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984; 74: 1–6
- [10] Tollefsen DM, Majerus DW, Blank MK: Heparin cofactor II. Purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Biol Chem* 1982; 257: 2162–2169
- [11] Rapaport SI: The extrinsic pathway inhibitor: a regulator of tissue factor-dependent blood coagulation. *Thromb Haemost* 1991; 66: 6–15
- [12] Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S: Protein C inhibitor. Purification from human plasma and characterization. *J Biol Chem* 1983; 258: 163–168
- [13] Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, Spitznagel E, Lappas DG: Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996; 82: 13–21
- [14] Ziats NP, Pankowsky DA, Tierney BP, Ratnoff OD, Anderson JM: Adsorption of Hageman factor (factor XII) and other human plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 687–696
- [15] Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, Smith KJ: Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82: 3350–3357
- [16] Burman JF, Chung HI, Lane DA, Philippou H, Adami A, Lincoln JC: Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1994; 344: 1192–1193
- [17] Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds LH Jr, Edgington TS, Colman RW: Tissue Factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. *Circ Res* 1993; 72: 1075–1081
- [18] Boyle EM Jr, Verrier ED, Spiess BD: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the procoagulant response. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1549–1557
- [19] Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA Jr: Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4533–4537
- [20] Mackman N, Brand K, Edgington TS: Lipopolysaccharide-mediated transcriptional activation of the human tissue factor gene in THP-1 monocytic cells requires both activator protein 1 and nuclear factor kappa B binding sites. *J Exp Med* 1991; 174: 1517–1526
- [21] Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH Jr: Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1996; 93: 2014–2018
- [22] de Haan J, Boonstra PW, Monnick SH, Ebels T, van Oeveren W: Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 901–907
- [23] Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, Shin YT, Curtis WE, Verrier ED: Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiopulmonary suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 742–755
- [24] Teufelsbauer H, Proidl S, Havel M, Vukovich T: Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass: evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis. *Thromb Haemost* 1992; 68: 250–252
- [25] Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA: Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988; 59: 62–67
- [26] Weerasinghe A, Taylor KM: The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2145–2152
- [27] Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA 2<sup>nd</sup>, Slichter SJ: Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824–834
- [28] Greilich PE, Carr ME, Carr SL, Chang AS: Reductions in platelet force development by cardiopulmonary bypass are associated with hemorrhage. *Anesth Analg* 1995; 80: 459–465
- [29] Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G: Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 130–135
- [30] Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987; 205: 175–181
- [31] Rosenberg RD: Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med* 1989; 87: 2S–9S

- [32] Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD: Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 674–684
- [33] Comunale ME, Van Cott EM: Heparin-induced thrombocytopenia. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 27–43
- [34] Merkle F, Koster A, Schäfer K, Schulz F: Intraoperatives Management von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie. *Kardiotechnik* 2004, 1: 11–15
- [35] Chong BH, Chong JH: Heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 547–559
- [36] Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 311S–337S
- [37] Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH: Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998; 87: 781–785
- [38] Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis GT, McLean RF, Goldman BS, Naylor CD: Meta-analysis of prophylactic drug treatment in the prevention of post-operative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1580–1588
- [39] Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E, Buller HR: Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940–1947
- [40] Maslow A, Schwartz C: Cardiopulmonary bypass-associated coagulopathies and prophylactic therapy. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 103–133
- [41] Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D: Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*, Chichester, UK: John Wiley Sons, Ltd
- [42] Hattersley PG: Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966; 196: 436–440
- [43] Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, Cox JL, Lappas DG: Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1076–1082
- [44] Hartert H: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wschr* 1948; 26: 577–583
- [45] Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E: Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 168–173
- [46] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 312–319
- [47] Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA: The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 51–57
- [48] Prisco D, Panizza R: Point-of-Care Testing of Hemostasis in Cardiac Surgery. *Thromb J* 2003; 1: 1
- [49] Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Herausgeber: Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2003, Deutscher Ärzte-Verlag
- [50] Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L, Despotis G, Eby C: Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion* 2004; 44(9): 1325–1331
- [51] Hedner U, Erhardtsen E: Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002; 42: 114–124
- [52] Herbertson M: Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15 Suppl 1: S31–S32

Priv.-Doz. Dr. Matthias Hartmann  
 Priv.-Doz. Dr. Kai Zacharowski,  
 Jr.-Professur  
 Klinik für Anästhesiologie  
 Universitätsklinikum Düsseldorf  
 Moorenstraße 5  
 40225 Düsseldorf  
 E-Mail:  
 matthias.hartmann@uni-duesseldorf.de  
 kai.zacharowski@uni-duesseldorf.de

# Biventrikuläre Stimulation nach koronarer Bypasschirurgie bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

## ZUSAMMENFASSUNG

Die biventrikuläre Stimulation des Herzens ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock eine erfolgreiche Therapieoption. Ziel unserer Studie war es nun, die Indikation für die kardiale Resynchronisationstherapie auf die Gruppe jener Patienten zu erweitern, die sich mit schlechter Ventrikelfunktion ohne Linksschenkelblock einer operativen Myokardrevaskularisation unterziehen.

Hierfür wurden drei Patientengruppen randomisiert: Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF <35 %), bei denen postoperativ entweder mittels passagerer Schrittmacherdrähte eine atrial getriggerte biventrikuläre Stimulation (V1-Gruppe) oder eine rechtsventrikuläre Demand-Stimulation (V2-Gruppe) durchgeführt wurde. Als dritte Patientengruppe wählten wir Patienten mit einer guten EF, die ebenfalls eine biventrikuläre Stimulation erhielten (0-Gruppe). Die Stimulation wurde bis zum 7. postoperativen Tag aufrechterhalten. Am 1., 3., 7. und 10. postoperativen Tag wurden unter anderem folgende Parameter erhoben: EF im transthorakalen Echo, Cardiac Index, EKG und myokardspezifische Enzyme.

Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einer schlechten EF von der biventrikulären Stimulation profitierten. Dies zeigte sich in einer gesteigerten EF und einem besseren postoperativen Verlauf. Dahingegen hatten Patienten mit einer guten EF von der Therapie keinen Nutzen.

Es konnte mit dieser Studie eine Indikation zur biventrikulären Stimulation für eine neue Patientengruppe etabliert werden.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Kardiale Resynchronisationstherapie, biventrikuläre Stimulation, Herzinsuffizienz.

## SUMMARY

Biventricular stimulation of the heart is a successful therapeutical option in patients with heart failure and left bundle branch block. The aim of our study was to widen the indication for cardiac resynchroniza-

tion therapy so as to include the group of patients with a poor ventricular function without left bundle branch block.

To achieve this aim three groups of patients were chosen: patients with a reduced ejection fraction (EF <35 %) in who, with the help of temporary pacemaker leads, atrially triggered biventricular stimulation (group 1) or right-ventricular demand stimulation (group 2) was performed. As a third group of patients we chose patients with a good ejection fraction also undergoing biventricular stimulation (group 0). Stimulation was kept up until post-operative day 7. On post-operative days 1, 3, 7 and 10, the following parameters were, among others, obtained: ejection fraction in transthoracic echocardiography, cardiac index, ECG and myocardium-specific enzymes.

We found that patients with a poor ejection fraction benefited from biventricular stimulation. This can be seen in an improved ejection fraction and a better post-operative course. By contrast, patients with a good ejection fraction do not benefit from this therapy.

In the course of this study an indication for biventricular stimulation could successfully be established for a new group of patients.

## KEY WORDS

Cardiac resynchronization therapy, biventricular pacing, heart failure.

## EINLEITUNG

Das Patientenkollektiv in der Herzchirurgie hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Neben dem steigenden Alter und der Multimorbidität der Patienten werden zunehmend Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion als Ultima Ratio bzw. alternativ zu einer indizierten Herztransplantation operiert. Zunehmend wird auch die Indikation zur Notfall-Myokardrevaskularisation im akuten Myokardinfarkt gestellt. Die Patienten leiden in dieser Akutsituation oft an einer stark reduzierten linksventrikulären EF. Diese Voraussetzungen bringen eine gesteigerte

Anforderung an die postoperative intensivmedizinische und rehabilitative Betreuung der Patienten mit sich. Oftmals reicht die medikamentöse Therapie zur Kompensation der bestehenden akuten oder chronischen Herzinsuffizienz nicht aus.

Eine zusätzliche Therapieoption wird hier in der Elektrostimulation gesehen. Es ist nachgewiesen, dass Patienten mit reduzierter LV-Funktion und Linksschenkelblock auf eine biventrikuläre Stimulation mit einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion reagieren. [2, 14] In Studien gibt es erste Hinweise, dass auch Patienten mit reduzierter LV-Funktion ohne Linksschenkelblock eine Verbesserung der Herzfunktion unter dieser Therapie erfahren. [15] Das Prinzip dieser Therapie liegt in der Resynchronisation der Ventrikelfunktion. Als pathophysiologisches Korrelat liegt eine zeitlich unterschiedliche Erregung von linkem und rechtem Ventrikel zugrunde. Eine daraus resultierende paradoxe Septumbewegung führt zur Ineffizienz des Kontraktionsablaufes. Verfolgt man diesen Kontraktionsablauf am offenen Thorax, sieht man eine asynchrone Bewegung von linkem und rechtem Ventrikel; das Herz windet sich.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten mit einer schlechten linksventrikulären Ausgangsfunktion nach operativer Myokardrevaskularisation von einer biventrikulären Stimulation profitieren. [13] Hierbei wird oftmals ein besseres Weaning von der Herz-Lungen-Maschine ermöglicht und es werden stabile Kreislaufverhältnisse unter moderater Katecholaminunterstützung erreicht. Ebenso erhofft man sich, dem Patienten den Einsatz eines mechanischen Herzunterstützungssystems (wie intraaortale Ballonpumpe) zu ersparen.

Eine rasche und effektive Verbesserung der linksventrikulären Funktion ermöglicht Patienten nach operativer Myokardrevaskularisation einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation und eine raschere Rehabilitation in der Anschlussheilbehandlung. Geringere Komplikationsraten und eine höhere Leistungsfähigkeit sind der Benefit

	V1-Gruppe	V2-Gruppe	0-Gruppe
EF	<35 %	<35 %	>35 %
Biventrikuläre Stimulation	+	-	+

Tab. 1: Einteilung der Gruppen (je n = 20)

Einschlusskriterien:	Ausschlusskriterien:
- alleinige CABG mit HLM	- Notfall-Operation
- präoperativ SR ohne LSB	- Dialyse/Hämofiltration präoperativ
- NYHA III / IV für Gruppen V1 und V2	- präoperatives Kreatinin >2,0 mg/dl
- präoperativ TTE u. Linksherzkatheter	- transfusionspflichtige Blutung
- Alter ≥ 18 Jahre	- präoperatives Hb <12 mg/dl
- schriftliche Einverständniserklärung	- akuter Myokardinfarkt (<6 Wochen)
	- Mitralklappeninsuffizienz (>I°)
	- Z. n. nach PM-Implantation (oder AICD)
	- bekannter Infektfokus oder Sepsis
	- Alter >75 Jahre
	- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 2 Monate
	- schwangere oder stillende Frauen
	- Schrittmacher- oder AICD-Indikation nach ACC/AHA-Guidelines
	- Linksschenkelblock

Tab. 2. Ein- und Ausschlusskriterien

für den Patienten. Auch aus ökonomischer Sichtweise sind diese kürzeren und komplikationsärmeren Krankenhausaufenthalte von Vorteil.

Ziel dieser Studie ist es, den Benefit für den Patienten zu untersuchen, der aus der Implantation eines biventrikulären passageren Schrittmachers resultiert. Dabei soll auch das Patientenkollektiv gefunden werden, welches am meisten profitiert. Eine mögliche Konsequenz der Studie sehen wir darin, dass nach operativer Myokardrevaskularisation Patienten mit einer schlechten EF mit einem permanenten biventrikulären Schrittmachersystem ausgerüstet werden. Intraoperativ kann dann eine epikardiale, linksventrikuläre permanente Sonde schnell und einfach implantiert werden. Somit kann das zeitaufwändige und komplikationsträchtige Implantationsverfahren der transvenösen linksventrikulären Implantation vermieden werden.

## MATERIAL UND METHODIK

### Patienten

Die Studie wurde prospektiv, randomisiert an der Klinik für Herzchirurgie, Herzzentrum Augsburg, durchgeführt. Insgesamt wurden drei Patientengruppen (Tab. 1) gebildet. Es wurde angenommen, dass vor allem Patienten mit einer schlechten linksventrikulären Funktion von der bi-

ventrikulären Stimulation profitieren. Diese Patienten wurden zwei Gruppen zugeordnet. In der Verumgruppe (V1) erhielten die Patienten eine biventrikuläre Stimulation, wohingegen Patienten der Kontrollgruppe (V2) nur die übliche rechtsventrikuläre Stimulation bei bradykarden Herzrhythmusstörungen erhielten.

Um zu eruieren, welche Patientengruppe am meisten von der Therapie profitierte, wurde eine dritte Gruppe gebildet (0). Diese bestand aus Patienten mit einer normalen linksventrikulären Funktion. In dieser Patientengruppe wurde ebenfalls eine biventrikuläre Stimulation durchgeführt.

Da die Varianz der zu messenden Parameter noch nicht bekannt war, wurden in dieser Studie 60 Patienten ausgewählt, die in drei Gruppen mit je 20 Patienten unterteilt wurden.

Patienten, die an der Studie teilnahmen, mussten die in Tabelle 2 genannten Parameter erfüllen. Da diese Studie einen Pilotcharakter hatte, wurde zunächst versucht, möglichst nur Patienten mit einer alleinigen koronaren Herzerkrankung in die Studie einzuschließen. Damit sollte verhindert werden, dass andere pathologische Prädispositionen auf den postoperativen Verlauf und die Messparameter Einfluss nehmen.

Bislang galt als ein Hauptkriterium zur Durchführung der biventrikulären Stimula-

tion das Vorhandensein eines Linksschenkelblocks. Unter der Vorstellung der Resynchronisation der Ventrikelkontraktion tritt unter Therapie eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion ein. Es wird hier ausdrücklich darauf hingewiesen, dass ein bestehender Linksschenkelblock ein Ausschlusskriterium darstellte.

### Implantation der Schrittmacherdrähte

Im Anschluss an die operative Myokardrevaskularisation erfolgte die Implantation der temporären Schrittmacherdrähte (Osypka Medical GmbH, Berlin). Entsprechend der Randomisierung wurde entweder je eine Elektrode am rechten Vorhof und Ventrikel oder je eine Elektrode am rechten Vorhof und am rechten und linken Ventrikel epikardial implantiert und anschließend mit einem externen Schrittmacher (Osypka PACE 203H, Osypka Medical GmbH) verbunden. Die Elektrodendrähte wurden in üblicher Weise im epikardialen Myokard verankert.

Die Implantation erfolgte noch vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation, da zur linksventrikulären Verankerung das Herz luxiert werden musste. Der linksventrikuläre Draht wurde im Bereich der zweiten Quervene posterolateral verankert. Die implantierten Drähte waren allesamt bipolar konfiguriert. Die ventrikulären Drähte wurden wie in Abb. 1 gezeigt miteinander verschaltet. Es war somit keine Einstellung eines ventrikuloventrikulären Delays möglich. Anschließend wurden die Drähte mit dem externen Schrittmacher verbunden. Bereits im Operationssaal begann die Stimulation des Herzens mit einer Frequenz von 90–100 bpm oder vorhofgetriggert mit einem AV-Delay von 130 ms.

### Stimulation

Im Operationssaal wurde zunächst mit einer Herzfrequenz von 90–100 bpm von der

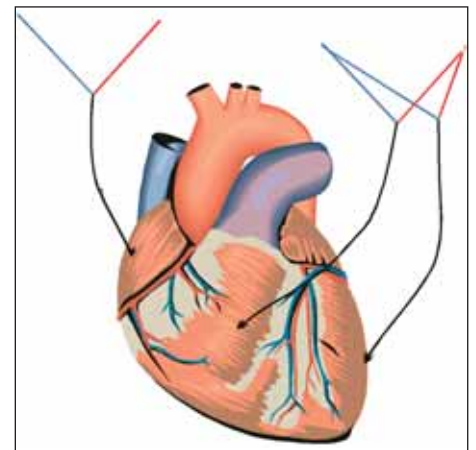


Abb. 1: Implantation der epikardialen rechtsatrialen, rechtsventrikulären und linksventrikulären Schrittmacherdrähte

Herz-Lungen-Maschine abgegangen. Hierbei wurde bei langsamerer Eigenfrequenz AV-sequenziell stimuliert. In der V1- und 0-Gruppe wurde eine vorhofgetriggerte biventrikuläre Stimulation angestrebt. Dazu wurde eine Schrittmacherfrequenz von 60 bpm und eine AV-Zeit von 130 ms gewählt. Beide Ventrikel wurden synchron stimuliert. Bei Unterschreiten einer Mindestfrequenz von 60 bpm wurden Vorhof und beide Ventrikel sequenziell stimuliert. Eine Überprüfung der Reizschwellen, der Wahrnehmungsfunktion und der Schrittmachereinstellung erfolgte mindestens einmal pro Tag. Die Stimulation erfolgte über sieben Tage kontinuierlich. Anschließend wurde die Stimulation beendet und die Schrittmacherdrähte wurden entfernt.

In der V2-Gruppe wurde die Eigenaktion des Herzens angestrebt. Der Schrittmacher wurde nur bei bradykarden Herzrhythmusstörungen, die hämodynamisch wirksam waren, eingeschaltet. Dann erfolgte eine univentrikuläre DDD-Stimulation mit Mindestfrequenz 60 bpm. Hierbei wurde ein frequenzabhängiges physiologisches AV-Delay gewählt. Die Schrittmacherdrähte wurden spätestens am siebten Tag nach Operation entfernt.

#### Messparameter

Das präoperative Untersuchungsprogramm für Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, unterschied sich nur geringfügig von den üblichen herzchirurgischen, präoperativen Routineuntersuchungen.

Die während des ca. zweiwöchigen Klinikaufenthaltes notwendigen Untersuchungen sind aus dem Ablaufdiagramm (Tab. 3) ersichtlich.

Im transthorakalen Echokardiogramm (TTE) wurden Wandbewegungsstörungen und die Ventrikelfunktion erfasst. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde im apikalen Vierkammerblick mittels Planimetrie nach der Scheibchen/Flächenmethode erfasst und berechnet. Dabei wurden beide Ebenen so weit möglich erfasst. Die FS (fractional shortening), parasternal erfasst, erschien postoperativ als ungeeignet, da bei der Mehrheit der Patienten nach Bypassoperation mit kardioplegischem Herzstillstand eine Septumdyskinesie bzw. paradoxe Septumbewegung vorliegt. Die FS würde somit die tatsächliche Ventrikelfunktion immer unterschätzen.

Zur Messung der Hämodynamik intra- und postoperativ erhielten alle Patienten mit schlechter EF einen PICCO-Katheter. Kontraindikationen wie pAVK wurden dabei beachtet. Mit diesem Katheter konn-

Ablaufdiagramm	Präop.	Op-Tag	Post-op. 1 Tag	Post-op. 3 Tage	Post-op. 7 Tage	Post-op. 10 Tage	Post-op. 3 Mon.
Einverständniserklärung	+						
Allgemeine Anamnese – demographische Daten	+						
Vitalfunktionen – EKG – RR	+	+	+	+	+	+	+
Herzkatheter – EF % – CI – LVEDP	+						
PICCO – CI – ZVD		+	+				
TTE – Kontraktilität – Wandbewegungsstörungen – EF %	+		+	+	+	+	+
Blutlabor – BNP – CK – CK (MB) – Troponin I – Kreatinin – Harnstoff – Bilirubin – Hb/HKT		+	+	+	+	+	+
Verlaufsparemeter – Drainagevolumen – Flüssigkeitsbilanz		+	+	+			
Medikation – Katecholamine – Diuretika – Antiarrhythmika	+	+	+	+	+	+	+
Passagere Schrittmacher-Stimulation		+	+	+	+		
Unerwünschte Ereignisse	+	+	+	+	+	+	+

Tab. 3: Ablaufdiagramm der einzelnen Messzeitpunkte und Messparameter

ten hämodynamische Parameter, insbesondere der Cardiac Index, kontinuierlich erfasst werden. Weitere Parameter waren der linksatriale (LA) und zentralvenöse Druck (ZVD). Der systemische arterielle Druck wurde invasiv gemessen und ein 5-Pol-EKG abgeleitet.

Die Bestimmung des BNP-Wertes erfolgte mittels Schnelltest (Triage® BNP Test, Biosite Diagnostics Incorporated, San Diego, USA). Benötigt wurden hierzu 5 ml EDTA-Blut. Da die Werte den Messbereich des Testkits überschreiten konnten, wurde das Patientenblut mit Fremdplasma 1:1 ver-

dünnt. Wurde der Wert erneut überschritten, erfolgte eine nochmalige Verdünnung mit Fremdplasma 1:1. Das Fremdplasma wurde zuvor auf annähernde Freiheit von diesem Peptidhormon getestet. Die Probenverarbeitung erfolgte nach den Vorgaben der Firma Biosite.

#### ERGEBNISSE

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden insgesamt 44 Patienten in die Studie eingeschlossen (11 in der 0-Gruppe, 15 in der V2-Gruppe und 16 in der V1-Gruppe). Die 0-Gruppe wurde aufgrund der unten be-

schriebenen Ergebnisse geschlossen. Ein Patient der 0-Gruppe verstarb an einem großen intraoperativen Vorderwandinfarkt.

Kein Patient der V1-Gruppe blieb länger als 3 Tage unmittelbar postoperativ auf der Intensivstation. Fast alle Patienten konnten bereits am ersten postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt werden. Dahingegen betrug die Liegezeit der Patienten der V2-Gruppe auf der Intensivstation mindestens zwei Tage. Keiner der Patienten wies prä- oder postoperativ einen Schenkelblock auf.

Hinsichtlich der Rhythmusstabilität bestand zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,73$  für V2 und  $p = 0,65$  für 0 im Vergleich zu V1,  $\chi^2$ -Test). In allen drei Gruppen trat statistisch gleich häufig eine intermittierende Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern auf. Diese konnte in fast allen Fällen innerhalb kurzer Zeit mittels Antiarrhythmika in einen stabilen Sinusrhythmus konvertiert werden. Bei einem Patienten der Gruppe V1 trat eine ventrikuläre Tachykardie auf, die mittels Defibrillation beendet werden konnte. Die anschließend durchgeführte EPU zeigte auslösbares Kammerflimmern. Somit konnte von einer Prädisposition zur ventrikulären Tachykardie ausgegangen werden, und es lag kein schrittmacherbezogenes Ereignis vor.

Die kurzfristige Änderung des Cardiac Index nach Sistieren der Stimulation in der V1-Gruppe konnte leider aufgrund technischer oder patientenbezogener Probleme (pAVK) nicht oft genug beobachtet werden, um eine statistische Aussage zu treffen. Aber in den Fällen (5 Patienten der V1-Gruppe), die gemessen werden konnten, wurde nach Sistieren der biventrikulären Stimulation ohne Frequenzänderung ein Abfall des Cardiac Index um ca.  $\frac{1}{3}$  be-

obachtet. Zum Messzeitpunkt waren die Patienten noch intubiert und kontrolliert beatmet und hatten niedrig dosiert Katecholaminsupport. Nach erneutem Beginn der Schrittmachertherapie konnte wieder der Ausgangswert erzielt werden. Die Änderungen stellten sich jeweils kurzfristig innerhalb weniger Herzzyklen ein.

### Linksventrikuläre EF

In den Abbildungen 2 bis 4 sind linksventrikuläre Ejektionsfraktionen, wie sie im TTE bestimmt worden sind, für die einzelnen Gruppen dargestellt. Aufgetragen werden die prozentualen Veränderungen der EF im Vergleich zur präoperativen Messung. Ein signifikanter Anstieg der EF war lediglich bei der V1-Gruppe zu beobachten. Das Signifikanzniveau des ersten postoperativen Tages gegenüber dem Ausgangswert betrug  $p = 0,002$  und am dritten Tag  $p < 0,001$  (t-Test nach Student). Nach Beendigung der Stimulation am 7. bzw. 10. postoperativen Tag wurden die Ausgangswerte wieder erreicht.

Anders hingegen der Verlauf bei der V2-Gruppe ohne Stimulation (s. Abb. 3). Hier war in den ersten postoperativen Tagen ein Abfall in der EF zu verzeichnen. Das Signifikanzniveau wurde aber mit  $p = 0,121$  bzw.  $p = 0,081$  knapp verfehlt (t-Test nach Student). Bemerkenswert ist allerdings, dass am 7. postoperativen Tag der Abfall der EF mit  $p = 0,05$  signifikant wird. Die Patienten erreichen auch am 10. postoperativen Tag nicht mehr ihr Ausgangsniveau.

Einen gegensätzlichen Effekt zeigte auch die 0-Gruppe (s. Abb. 4). Sie zeigte zu jedem Zeitpunkt einen signifikanten Abfall der EF unter Stimulation. Das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde mit

0,02, 0,05 und 0,028 immer unterschritten, wengleich auch die meisten Patienten am 10. Tag nach der Bypassoperation ihre Ausgangs-EF wieder erreicht hatten.

In Abbildung 5 sind alle drei Verläufe der EF der jeweiligen Gruppen dargestellt. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der einzelnen Messzeitpunkte. Zwischen der V1- und V2-Gruppe bestehen für den 1. und 3. Tag signifikante Unterschiede (jeweils  $p < 0,001$ ). Am siebten Tag, nach Beendigung der biventrikulären Stimulation, setzt sich zwar die Tendenz der größeren EF der V1-Gruppe noch fort, der Unterschied ist jedoch nicht mehr signifikant ( $p = 0,07$ ).

In der 0-Gruppe ist wiederum gut der bereits beschriebene signifikante Abfall der EF unter Stimulation (Tag 1 und 3) zu erkennen. Nach Beendigung der Stimulation erholt sich die EF wieder.

Die bisherigen Ergebnisse lassen den Rückschluss zu, dass nur Patienten mit einer schlechten EF von der biventrikulären Stimulation profitieren und Patienten mit einer guten Ventrikelfunktion sogar schlechter werden. Die Frage ist deshalb, ab welcher Ventrikelfunktion Patienten einen Nutzen von der biventrikulären Stimulation haben.

Unter der Annahme, dass je kleiner die Ausgangs-EF ist, desto größer die relative Zunahme der EF unter biventrikulärer Stimulation am 1. postoperativen Tag, wird eine Korrelation zwischen der Ausgangs-EF und der relativen EF-Zunahme hergestellt (V1-Gruppe). Umgekehrt wird angenommen, dass je größer die Ausgangs-EF (0-Gruppe) ist, desto größer die relative Abnahme der EF unter biventrikulärer Stimulation im Vergleich zur Ausgangs-EF. Die Werte werden für beide Gruppen

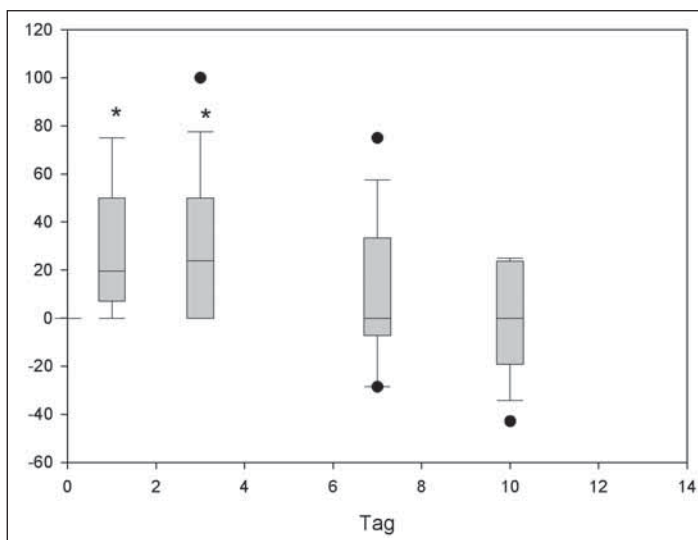


Abb. 2: Prozentuale Änderung der EF innerhalb der V1-Gruppe. Unter Stimulation am 1. und 3. Tag bestand ein signifikanter Anstieg der EF.

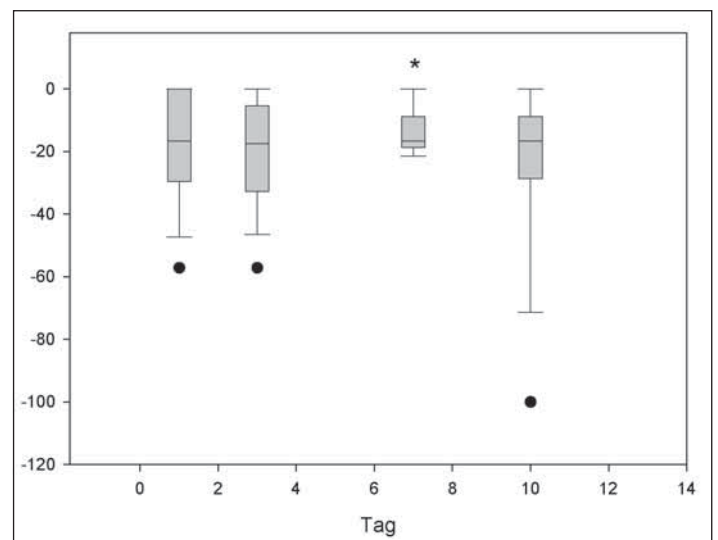


Abb. 3: Prozentuale Änderung der EF innerhalb der V2-Gruppe. Am 7. Tag bestand ein signifikanter Abfall der EF gegenüber der Ausgangs-EF.

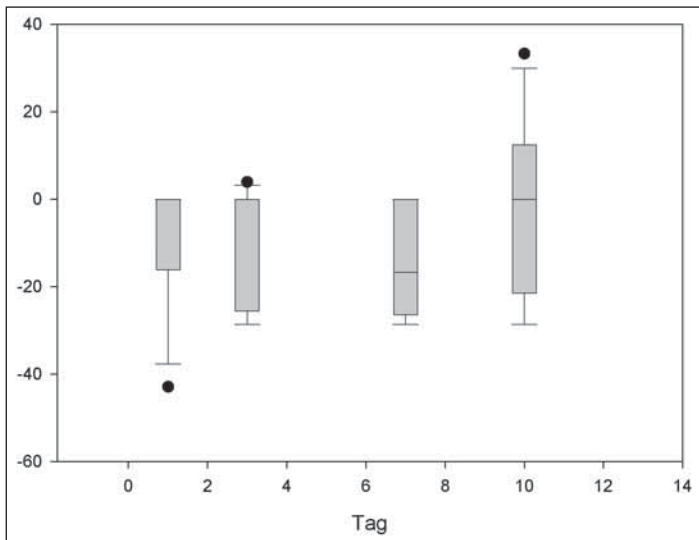


Abb. 4: Prozentuale Änderung der EF innerhalb der 0-Gruppe. An allen Tagen besteht ein signifikanter Abfall der EF.

(V1 und 0) in Abbildung 6 dargestellt. Es ergibt sich eine Korrelation mit  $r^2 = 0,66$ . Die Korrelationsgerade durchschneidet die Nulllinie bei etwa 49 % EF. Hier wäre somit der Grenzwert zum Nutzen der biventrikulären Stimulation zu suchen.

## DISKUSSION

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock eine in vielen Studien erwiesene Therapieoption [3, 14]. In einer 2003 publizierten Studie geben Breithardt et al. [5] den Hinweis, dass nicht der Linksschenkelblock, sondern der echokardiographische Befund maßgeblich für die Entscheidung zu dieser Therapie sein sollte. Diese Gruppe postuliert, dass die Desynchronisation der links- und rechtsventrikulären Kontraktion ein entscheidendes Kriterium zur Implantation eines biventrikulären Schrittmachers sei.

Patienten nach einer Herzoperation weisen oft diese Desynchronisation auf. Besonders bei bereits präoperativ bestehender schlechter Ventrikelfunktion tritt postoperativ eine paradoxe Septumbewegung auf. Bei noch geöffnetem Thorax ist dieses asynchrone Bewegungsmuster intraoperativ gut zu sehen. Das Herz windet sich während der Kontraktion.

Gerade aber Patienten mit schlechter präoperativer EF sind in der frühen postoperativen Phase aufgrund einer kurzfristigen Verschlechterung der EF noch zusätzlich gefährdet. Ursachen für diese Verschlechterung werden im Postperfusionssyndrom mit Ausschüttung von Radikalen und Ödem des Herzmuskels gesehen. Für dieses Patientenkollektiv sollte jede Therapieoption in der postoperativen Phase ausge-

schöpft werden, um diese kritische Phase zu überbrücken.

Andererseits ist eine biventrikuläre Stimulation bei Patienten mit einer guten EF nicht sinnvoll. Diese weisen auch selten echokardiographisch ein desynchrones Bewegungsmuster auf. Unter der Therapie sahen wir keinen Patienten, der sich verbesserte. Unsere Zwischenauswertung ließ sogar vermuten, dass sich diese Patienten unter Stimulation verschlechtern. Aus diesem Grund wurde die 0-Gruppe geschlossen.

Der positive Effekt ist bei Patienten mit einer schlechten EF evident. Die resultierende Frage ist daher, ab welcher EF die biventrikuläre Stimulation einen positiven Effekt aufweist. Nimmt man eine direkte Proportionalität zwischen Ausgangs-EF und EF-Änderung unter Stimulation an, so erhält man die in Abbildung 6 gezeigte Korrelation. Der Nulldurchgang liegt knapp unter 50 % Ausgangs-EF. Bei der von uns beobachteten Patientenkohorte ist ein deutlich positiver Effekt ab einer EF von ca. 35 % zu erwarten.

Versucht man die Proportionalität zu erklären, muss untersucht werden, welcher Mechanismus zugrunde liegt. In unserem Patientengut ist dies zumeist eine ischämische dilatative Kardiomyopathie. Diese strukturelle Veränderung sehen wir auch

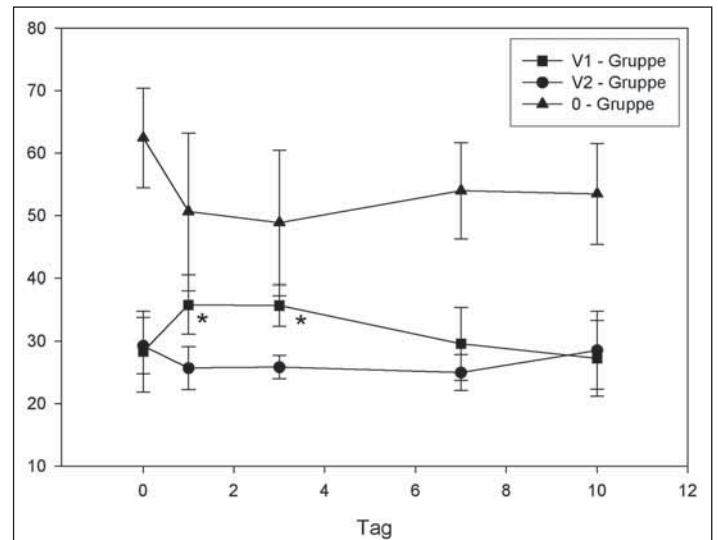


Abb. 5: Verlauf der EF in allen drei Gruppen

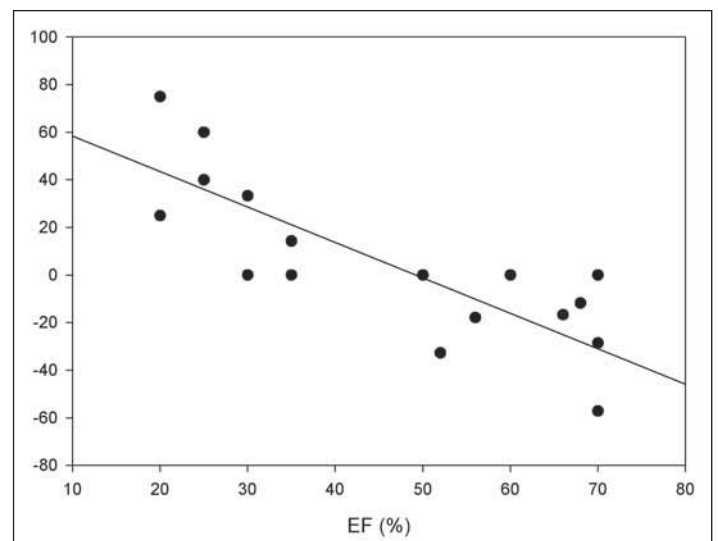


Abb. 6: Korrelation ( $r^2 = 0,66$ ) zwischen der prozentualen Änderung der EF am 1. Tag und der Ausgangs-EF

als Ursache für den positiven Effekt der biventrikulären Stimulation. Ähnlich wie beim Linksschenkelblock kann man sich auch hier vorstellen, dass durch die Vergrößerung des Ventrikels eine Verlangsamung der intrakardiellen Erregungsausbreitung vorliegt. Nur ist sie nicht wie beim Linksschenkelblock im Tawara-Schenkel lokalisiert, sondern später im dilatierten Ventrikelmyokard. Diesen quasi „Ventrikelmyokardblock“ erklären wir uns als Ursache für eine asynchrone Ventrikelbewegung. Diese kann im Oberflächen-EKG nicht beobachtet werden, was auch erklärt, dass keiner unserer Patienten einen Linksschenkelblock aufwies, wohl aber immer eine Veränderung im Bewegungsmuster der Ventrikelkontraktion. Dies kann im Herzecho stets beobachtet werden.

Der positive Effekt der biventrikulären Stimulation stellt sich sofort ein und lässt sich ebenso schnell wieder beenden. Dies

zeigt sich in der sofortigen Änderung der Hämodynamik bei Ein- bzw. Ausschalten des Schrittmachers als auch darin, dass der Effekt der Verbesserung der EF nach Beendigung der Therapie wieder rückgängig ist. Diese gute Steuerbarkeit ist auch ein großer Vorzug einer Therapie.

Bei einer akuten hämodynamischen Verschlechterung kann diese Therapie die Ventrikelfunktion schnell verbessern. Unserer Einschätzung nach kann durch den deutlichen Effekt der biventrikulären Stimulation zum einen exogene Katecholaminzufuhr eingespart werden, zum anderen kann die Implantation von mechanischen Unterstützungssystemen wie der Intraaortalen Ballonpumpe vermieden werden. Beide etablierte Therapiestrategien werden häufig eingesetzt, besitzen aber auch ein Nebenwirkungspotenzial. Im Vergleich dazu weist die biventrikuläre Stimulation unserer Meinung nach wenige Komplikationen auf.

Ziel unserer derzeitigen Studie ist es, zu beobachten, ob dieser positive Effekt länger andauert. Hierzu ist in der Folgestudie geplant, bei der operativen Myokardrevaskularisation eine permanente epikardiale linksventrikuläre Sonde zu implantieren und zunächst elektrisch isoliert im Bereich der Pectoralisfaszie zu fixieren. Zu diesem Zeitpunkt wird jedoch noch kein biventrikuläres Schrittmachersystem implantiert. Zusätzlich werden passagere rechtsatriale, rechtsventrikuläre und linksventrikuläre epikardiale Schrittmacherdrähte in üblicher Weise implantiert. In der postoperativen Phase wird dann beobachtet, ob der Patient von der biventrikulären Stimulation profitiert. Kriterien hierfür sind die EF (Kontraktilität und Kontraktionsverhalten im TTE), der Cardiac Index und der BNP-Wert. Bei einem positiven Effekt kann dann im weiteren postoperativen Verlauf ein biventrikuläres Schrittmachersystem unter Verwendung der epikardialen permanenten Schrittmachersonde einfach und schnell implantiert werden. Der Vorteil hierbei ist, dass man die langwierige übliche Implantation der linksventrikulären Sonde über den Koronarsinus umgehen kann.

Diese Studie wurde freundlicherweise durch St. Jude Medical unterstützt.

## LITERATUR

- [1] Abraham WT: Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000; 6: 369–368
- [2] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H: The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999 11; 83: 130D–135D
- [3] Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J: Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999 15; 99: 2993–3001
- [4] Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, Sinha AM, Franke A, Salo R, Schiffgens B, Huvelle E, Auricchio A: PATH-CHF Study Group. Echocardiographic Quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 536–545
- [5] Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, Auricchio A, Huvelle E, Sack S, Bakker P, Hanrath P: Echocardiographic evidence of hemodynamic and clinical improvement in patients paced for heart failure. *Am J Cardiol* 2000 2; 86: K133–K137
- [6] Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, Balta O, Diem BH, Bakker P, Sack S, Auricchio A, Pochet T, Salo R: Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group; Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 34–44
- [7] Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J: The Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001 18; 104: 3026–3029
- [8] Cazeau S, Gras D, Lazarus A, Ritter P, Mugica J: Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart* 2000; 84: 579–581
- [9] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001 22; 344: 873–880
- [10] Conraads V, Vrints C: Biventricular pacing in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001 26; 345: 293–294
- [11] Etienne Y, Mansourati J, Touiza A, Gilard M, Bertault-Valls V, Guillo P, Boschat J, Blanc JJ: Evaluation of left ventricular function and mitral regurgitation during left ventricular-based pacing in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 441–447
- [12] Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C: New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HEFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999 11; 83: 91D–97D
- [13] Kleine P, Doss M, Aybek T, Wimmer-Greinecker G, Moritz A: Biventricular pacing for weaning from extracorporeal circulation in heart failure. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 960–962
- [14] Neri G, Zanco P, Buchberger R: Myocardial perfusion and metabolic changes induced by biventricular pacing in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block: description of a case evaluated by positron emission tomography. *Ital Heart J* 2001; 2: 472–474
- [15] Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J: Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002 1; 89: 346–350
- [16] Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sack S, Vogt J, Bocker D, Block M, Kirkels H, Ramdat-Misier A: Pacing therapies in congestive heart failure II study. *Am J Cardiol* 2000 2; 86: K138–K143
- [17] Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, Pochet T, Salo R, Kramer A, Spinelli J: The PATH-CHF (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure) Investigators; CPI Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1957–1965
- [18] Touiza A, Etienne Y, Gilard M, Fatemi M, Mansourati J, Blanc JJ: Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1966–1970
- [19] Vogt J, Krahnfeld O, Lamp B, Hansky B, Kirkels H, Minami K, Korfer R, Horstkotte D, Kloss M, Auricchio A: Electrocardiographic remodeling in patients paced for heart failure. *Am J Cardiol* 2000 2; 86: K152–144
- [20] Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, Faris OP, McVeigh ER: Effects of single- and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H372–H379

Dr. Stephan Raab  
Klinik für Herzchirurgie  
Herzzentrum Augsburg-Schwaben  
Klinikum Augsburg  
Stenglinstraße 2  
86156 Augsburg  
s.raab@herzchirurgie-klinikum-augsburg.de

# Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

## ZUSAMMENFASSUNG

Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild, das trotz deutlicher Fortschritte der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen in den letzten Jahren immer häufiger diagnostiziert wird. Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) stellt ein neues und vielversprechendes Therapieverfahren für herzinsuffiziente Patienten mit optimaler medikamentöser Therapie dar. Die Resynchronisation des insuffizient schlagenden Herzens wird dabei durch eine simultane, biventrikuläre Stimulation erreicht. Dafür wird zusätzlich zur Implantation einer atrialen und rechtsventrikulären Elektrode eine endokardiale Elektrode im koronarvenösen System über dem linken Ventrikel platziert. Untersuchungen haben gezeigt, dass durch die CRT das Herzzeitvolumen des erkrankten Herzens erhöht werden kann, ohne dass es wie bei der Katecholamingabe zu einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs kommt. Insbesondere wurden in der letzten Zeit zahlreiche wegweisende klinische Studien zur CRT veröffentlicht, die eine drastische Verringerung der Hospitalisierung, eine deutliche Steigerung der Lebensqualität und eine Zunahme der Belastungsfähigkeit nachwiesen. Außerdem konnte die COMPANION-Studie eindeutig belegen, dass die Mortalitätsreduktion ein weiterer wesentlicher Effekt der Resynchronisationstherapie ist. Weiterhin konnte eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion (EF) dokumentiert werden. Alle diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die CRT für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine wichtige Ergänzung der therapeutischen Optionen darstellt.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Kardiale Resynchronisationstherapie, COMPANION, Herzinsuffizienz.

## ABSTRACT

Heart failure is an endemic which will only grow in time with the ongoing improvement of interventional cardiology and drug therapy. Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) is a new procedure that has recently been approved by the Food and Drug Administration of the United States of Amer-

ica for the treatment of Heart Failure (HF). CRT is delivered by means of bi-ventricular pacing to the heart. This indicates that in addition to the right ventricular lead, there is an epicardial lead placed on the left ventricle by way of the coronary venous system. CRT has been demonstrated to increase the Net Cardiac Output of the diseased heart, yet without any increase in the oxygen consumption. CRT therefore does not increase the work performed by the myocardium but rather ensures better coordination and more effective work. Many clinical studies have been published demonstrating a decrease in hospitalization time, and better quality of life, submaximal exercise, and peak oxygen uptake. The COMPANION trail shows the first time a dramatically reduction of mortality due to CRT and CRT-P next to an improvement of all functional parameters. Furthermore, significant reduction in the size of the left ventricle at the end of both systole and diastole have been demonstrated repeatedly. The patients that are best suited for CRT are the patients suffering from symptomatic heart failure with left ventricular dysfunction, and intra-ventricular conduction disorder such as left bundle branch block (LBBB). This would correspond from 10 % to 30 % of patients suffering from HF.

## KEY WORDS

Cardiac resynchronization therapy, COMPANION, heart failure.

## HERZINSUFFIZIENZ – EINE IMMER GRÖßER WERDENDE MEDIZINISCHE HERAUSFORDERUNG

Nicht nur die klar abzusehende Bevölkerungsentwicklung in Deutschland, sondern auch die jüngsten Fortschritte in der Akutbehandlung von Herzinfarkten beeinflussen die Fallzahlen der Herzinsuffizienz. Die interventionelle Kardiologie hat durch die PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) und die Lysetherapie den Anteil derjenigen Patienten, die einen Herzinfarkt überleben, erhöht. Als Folge des Infarktgeschehens verbleibt bei diesen Patienten zumeist eine nekrotische Narbe im Myokard, die zu einer Dilatation und Überleitungsstörungen im linken Ventrikel

führen kann. Die optimale medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz beinhaltet mindestens fünf verschiedene Substanzen. Eine mangelnde Compliance hinsichtlich der verordneten Medikamente und der Ernährung ist die Ursache für 60 % der Einweisungen ins Krankenhaus. [1] Weiterhin ist die Herzinsuffizienz bei Patienten, welche über 65 Jahre alt sind, die häufigste Ursache für Einweisungen ins Krankenhaus. [2] In Schweden machen die Ausgaben aufgrund der Behandlung herzinsuffizienter Patienten fast 2 % des Gesamtbudgets des Gesundheitswesens aus, hiervon werden 65 % bis 75 % für die Versorgung im Krankenhaus aufgewendet. [3] Die Kombination der besten medikamentösen Therapien bei einem Patientenkollektiv, das eine durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 20 % hat, weist immer noch eine Mortalität von über 11 % auf. [4] Die Entwicklung der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) hat neue Therapiemöglichkeiten eröffnet, die im Folgenden weiter vorgestellt werden. Doch wie vielen Patienten mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz kann mit der CRT geholfen werden? Nach jüngsten Schätzungen ist die CRT bei 10 % bis 30 % aller Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz indiziert. [5, 6]

## WAS IST DIE KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE (CRT)?

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) wird auch als Schrittmacher-Therapie mittels biventrikulärer Stimulation bezeichnet. Das Behandlungssystem besteht

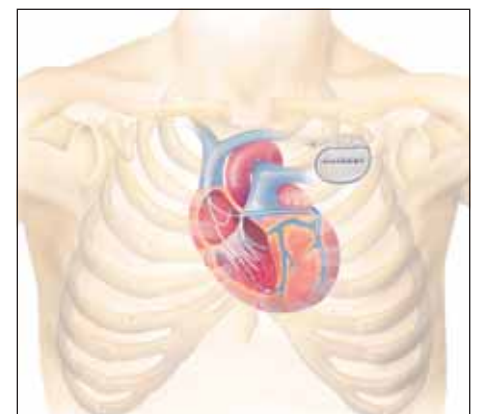


Abb. 1: Schematische Sondenplatzierung bei der biventrikulären Stimulation

aus einem Aggregat, welches unter der Haut im oberen Brustbereich implantiert wird, und 3 Elektroden, die über das venöse System in das Herz geführt werden, ähnlich wie bei einer konventionellen Schrittmacherimplantation. Ziel dieser neuartigen Stimulationstherapie ist es, die durch die Herzinsuffizienz häufig vorhandene Asynchronität beider Ventrikel durch simultane, biventrikuläre Stimulation zu resynchronisieren und damit eine mechanisch induzierte Verbesserung der Hämodynamik des Herzens zu erreichen. (Abb. 1)

### Merkmale der Patienten, die typischerweise von der CRT profitieren können

- symptomatische Herzinsuffizienz mit NYHA Klasse III oder IV unter optimierter medikamentöser Therapie
- dilatative Kardiomyopathie, unabhängig von der Ätiologie
- linksventrikuläre (LV-)Dysfunktion
- verbreiteter QRS-Komplex im EKG als Anzeichen einer LV-Dyssynchronie

Je größer die QRS-Dauer ist, um so größer ist der erwartete Nutzen der CRT, wie aufgrund der Erhöhung der Kontraktilität ( $dp/dt_{max}$ ) in der folgenden Abbildung zu sehen ist (Abb. 2). [7]

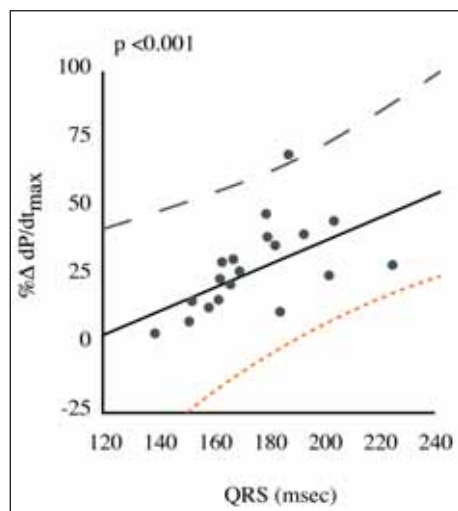


Abb. 2: Die systolische Reaktion korreliert mit der basalen QRS-Dauer.

Zusätzliche echokardiographische Variablen, die als Auswahlkriterien dienen können, werden derzeit in mehreren Studien untersucht.

1. Aortale Präejektionsverzögerung >140 ms, definiert als das Intervall zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Beginn des aortalen Flusses mittels Pulsed-Wave-Doppler.
2. Interventrikuläre mechanische Verzögerung >40 ms, definiert als die Zeitdifferenz zwischen dem Beginn der pulmo-

nen Ejektion und der aortalen Ejektion mittels Pulsed-Wave-Doppler.

3. Verzögerte Aktivierung der posterolateralen linken Ventrikelwand, definiert als maximale posterolaterale Einwärtsbewegung der Wand, mittels M-Mode- oder Gewebe-Doppler-Echo, die später als der Beginn der LV-Füllung auftritt, mittels transmitem Doppler-Flussignal.

### LEBENSQUALITÄT DES PATIENTEN UND ERHÖHTE BELASTUNGSFÄHIGKEIT

In mehreren Studien wurden eine Reihe von Parametern gemessen, welche hinsichtlich der Therapieerwirkung eine große Übereinstimmung zeigten. Es wurden die Auswirkungen der CRT bei Patienten mit folgenden Einschlusskriterien untersucht:

- moderate bis schwere symptomatische Herzinsuffizienz
- linksventrikuläre (LV-) Dysfunktion
- QRS von 120 ms oder breiter
- optimale medikamentöse Therapie

Die Studien waren prospektiv und placebokontrolliert angelegt. Die PATH-CHF- und die MUSTIC-Studie haben ein Crossover-Design. Dies erklärt in Kombination mit dem großen Therapieeffekt, der bei der CRT festgestellt wurde, warum nur eine kleine Anzahl von Probanden erforderlich war. Die MIRACLE- und die CONTAK-CD-Studie hatten ein paralleles Studiendesign. Hinsichtlich der Lebensqualität, die mit Hilfe des „Minnesota Living with Heart Failure“-Fragebogens ermittelt wurde, wiesen alle durchgeführten Studien einen signifikanten Therapieeffekt auf. Der positive Effekt der CRT ist auch beim Vorliegen von Vorhofflimmern (AF) vorhanden, auch wenn derzeit im Rahmen kontrollierter klinischer Studien dies erst bei wenigen Patienten gezeigt werden konnte. Weitere Untersuchungen sind derzeit im Gange. (Abb. 3)

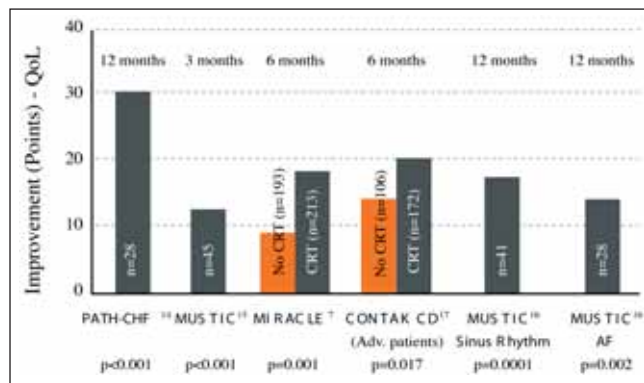


Abb. 3: Alle Studien zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität.

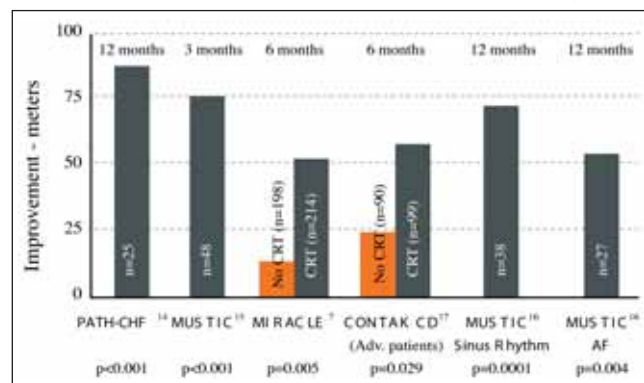


Abb. 4: Alle Studien zeigen eine Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtest.

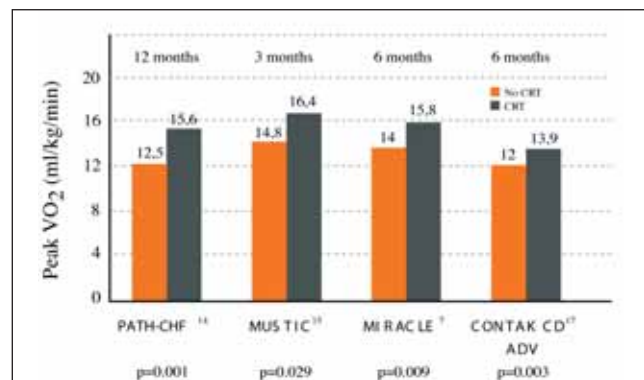


Abb. 5: Der maximale  $VO_2$ -Wert in den CRT-Studien bestätigt die Verbesserungen, die durch die anderen untersuchten Parameter belegt wurden.

Ebenso verbesserte sich die submaximale Belastungsfähigkeit, die durch den 6-Minuten-Gehtest belegt werden konnte. Auch hier blieb der Effekt der CRT, bei Vorliegen von Vorhofflimmern, erhalten. (Abb. 4)

Die maximale Sauerstoffaufnahme bei der Spiro-Ergometrie, die für viele Herztransplantationszentren noch immer der goldene Standard ist, um zu entscheiden, ob ein Patient in die Transplantationsliste aufgenommen wird, verbesserte sich ebenfalls signifikant. (Abb. 5)

Ebenso wurde die mitrale Regurgitation durch CRT signifikant verringert wie auch der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser, was auf eine mögliche mechanische Umkehrung der pathologischen Veränderungen der Ventrikelgeometrie, die aufgrund der Herzinsuffizienz auftraten, hinweist.

## DIE EFFEKTIVITÄT DER CRT

Ein weiterer sehr wichtiger Effekt für eine neue Therapieform der Herzinsuffizienz ist die Verringerung der häufigen Krankenhausaufenthalte dieser Patientengruppe. Dies hat einen signifikanten Einfluss auf die Kostenentwicklung, da 65 % bis 75 % der Therapiekosten herzinsuffizienter Patienten durch stationäre Aufenthalte anfallen, [3] Braunschweig et al. haben gezeigt, dass sich die Gesamtanzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage bei allen Patienten von 253 Tagen im Jahr vor der Verwendung der CRT auf 45 Tage nach dem Beginn der CRT signifikant verringerte. [9] Diese Ergebnisse stimmen mit denjenigen anderer Gruppen überein wie zum Beispiel einer Publikation von Eucomed, die eine Kostenamortisierung der CRT einschließlich der Sachkosten für das Aggregat bereits im ersten Jahr aufzeigte. (Abb. 6 und Abb. 7)

Betrachtet man die Druck- bzw. Volumenkurven, zeigt sich, dass die CRT die Schlagkraft und das Schlagvolumen um ca. 40 % erhöht. Damit wird ein effektiveres Pumpen des Herzens erzielt. [10] Eine rein rechtsventrikuläre Stimulation führt nicht zur Verbesserung der hämodynamischen Situation. (Abb. 8)

Darüber hinaus ist der Anstieg (Kontraktilität [dp/dt<sub>max</sub>] und Pulsdruck [PP]) der systolischen Funktion, welcher mit Hilfe der

CRT erreicht wird, nicht mit einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs (MVO<sub>2</sub>) assoziiert, wie dies zum Beispiel bei der Verwendung von Katecholaminen der Fall ist. Die Energie, die das insuffiziente Herz bei der Behandlung mit CRT verbraucht, wird ohne Veränderung der Herzfrequenz um 8 % verringert. [11]

## HERZINSUFFIZIENZ UND PLÖTZLICHER HERZTOD

In vielen wissenschaftlichen Untersuchungen wurde die insgesamt sehr hohe Letalität des Syndroms der Herzinsuffizienz gezeigt. Auch hinsichtlich der Prognose wurde festgestellt, dass die Letalität der Herzinsuffizienz mit den bekanntermaßen sehr schlechten Lebenserwartungen der malignesten Krebsformen vergleichbar ist. [17] Die häufigste Todesart bei der Herzinsuffizienz ist abhängig vom NYHA-Stadium. In den NYHA-Klassen II und III ist der plötzliche Herztod mit 64 bzw. 59 % der weitest häufigste Grund des Versterbens. In der NYHA-Klasse IV ist die Haupttodesursache mit 56 % das Pumpversagen, und der plötzliche Herztod rangiert mit 33 % unmittelbar auf Platz zwei.

Die COMPANION-Studie [18] (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) ist mit 1.520 eingeschlossenen Patienten die bislang größte Untersuchung zur kardialen Resynchronisationstherapie bei schwer herzinsuffizienten Patienten (NYHA-Klasse III oder IV) mit einer Auswurffraktion von  $\leq 35$  %. Weitere Einschlusskriterien waren ein verbreiteter QRS-Komplex von  $< 120$  ms sowie mindestens eine Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate. Randomisiert wurden die Patienten in drei Gruppen in einem Verhältnis 1:2:2. Eine Gruppe wurde ausschließlich mit einer optimalen medikamentösen Therapie versorgt (OPT), die beiden anderen Gruppen wurden

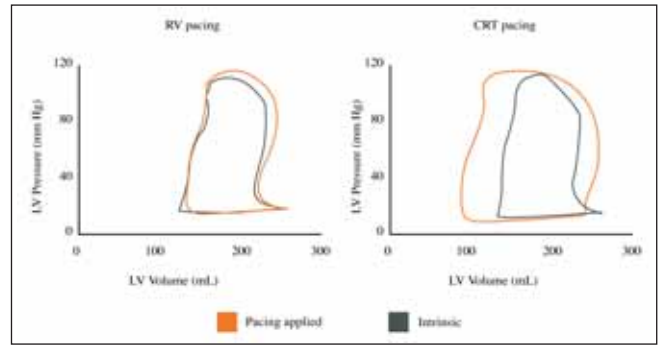


Abb. 8: Verbesserung der Hämodynamik durch zusätzliche linksventrikuläre Stimulation

zusätzlich zur OPT mit einem System für die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bzw. einem System für kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion (CRT-D) behandelt. Die COMPANION-Studie hat ein weiteres Mal den Benefit der CRT zur Behandlung der Herzinsuffizienz bestätigt, und sie konnte als erste Studie beweisen, dass die kardiale Resynchronisationstherapie die Mortalität senkt. Verglichen wurde jeweils die Studiengruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde, mit den beiden Aggregat-Gruppen. Der primäre Endpunkt in dieser Untersuchung setzte sich zusammen aus der Kombination von Tod oder Hospitalisierung jeglicher Ursache. Der sekundäre Endpunkt war Tod jeglicher Ursache und kardiale Morbidität. Die Kombination von Tod oder Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache bzw. aufgrund von Herzinsuffizienz wurde ebenfalls analysiert.

Die Ergebnisse der COMPANION-Studie zeigten hinsichtlich des primären Endpunktes eine Reduktion der Gesamtmortalität oder -hospitalisierung im CRT-Arm um 19 % und im CRT-D-Arm eine Reduktion um 20 %. Jeweils im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT-Arm).

CRT alleine erreichte eine 24%ige Reduktion der Mortalität jeder Ursache (sekundärer Endpunkt) in Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT), CRT-D eine signifikante Reduktion um 36 %.

CRT alleine konnte die Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz um 34 % senken. Mit Defibrillatorschutz (CRT-D) konnte eine Senkung um 40 % im Vergleich zur singulären optimalen medikamentösen Therapie (OPT) gezeigt werden. (Tab. 1)

Wichtig ist, bei der Betrachtung der Ergebnisse zu bedenken, dass diese Effekte zusätzlich zur optimierten medikamentösen Therapie beobachtet werden konnten, die alle Patienten in dieser Studie erhielten. Die Effekte der CRT in der COMPANION-Studie waren deutlich besser als er-

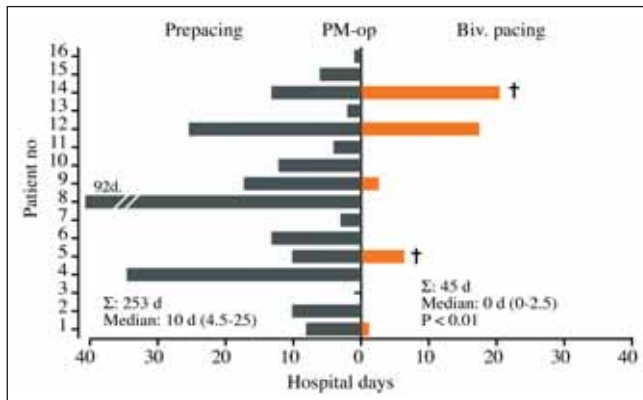


Abb. 6: Vergleich der Gesamt-Krankenhausverweildauer für ein volles Jahr vor und nach der Implantation eines Herzinsuffizienz-Therapie-systems bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (nach Braunschweig et al. [9]).

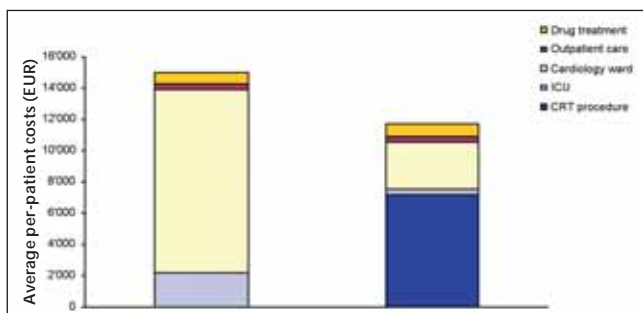


Abb. 7: Ein-Jahres-Gesamtkosten (EUR) der kardialen Resynchronisationstherapie im ersten Jahr inkl. der Sachkosten nach Kurt Banz, Outcomes International AG, Basel

Primärer Endpunkt: Reduktion der Gesamtmortalität oder -hospitalisierung		
CRT	19 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)
CRT-D	20 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)
Sekundärer Endpunkt: Reduktion der Mortalität jeder Ursache		
CRT	24 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT), ns
CRT-D	36 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)
Endpunkt: Reduktion von Mortalität oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz		
CRT	34 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)
CRT-D	40 %	Reduktion im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (OPT)

Tab. 1: Ergebnisse der COMPANION-Studie. Verglichen wurde immer CRT + OPT bzw. CRT-D + OPT vs. OPT allein.

(OPT = optimale medikamentöse Therapie, CRT = kardiale Resynchronisation ohne Defibrillatorbackup, CRT-D = kardiale Resynchronisation mit Defibrillatorbackup, ns = nicht signifikant)

wartet. Für das Design der Studie ging man von der Annahme aus, dass 2.200 Patienten eingeschlossen werden müssen, um 1.000 primäre Endpunkte zu erhalten. Tatsächlich hatten bei erst 1.520 eingeschlossenen Patienten bereits 1.020 den primären Endpunkt erreicht. Ursächlich kommt dafür die hohe Ereignisrate für den primären Endpunkt und der große Behandlungseffekt durch die CRT in Frage. 68 % hatten innerhalb eines Jahres den primären Endpunkt bereits erreicht, also deutlich mehr als die angenommenen 40 %. Aufgrund dieser unerwartet hohen Rate empfahl dann das Data Safety and Monitoring Board, die Studie protokollgemäß (sequenzielles Studiendesign) zu beenden, da sie gezeigt hatte, dass die kardiale Resynchronisationstherapie bei herzinsuffizienten Patienten, die medikamentös gut behandelt sind, die Mortalität und Hospitalisierung deutlich senkt, insbesondere wenn die CRT mit einem Defibrillator kombiniert wird. Die Reduktion der Gesamtmortalität in der CRT-D-Gruppe bestätigt die Ergebnisse von reinen Defibrillatorstudien zu Primärprävention. In der MADIT-II-Studie [19] reduzierte die Defibrillatortherapie die Mortalität um 31 %. Im Unterschied zu COMPANION waren in diesen Studien nur Patienten mit ischämischer Herzerkrankung eingeschlossen und wurden mit einem reinen ICD, ohne biventrikuläre Stimulation, versorgt. In der COMPANION-Studie waren Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie eingeschlossen. Beide Gruppen hatten in dieser Untersuchung von der Gerätetherapie profitiert, wie auch in der unlängst veröffentlichten SCD-HeFT-Studie [20]. Sie zeigte eine Reduktion der Mortalität durch den ICD um 23 % gegenüber der Kontrollgruppe. Die Behandlung mit Amiodarone zur Prävention von malignen

Arrhythmien zeigt jedoch keinen Effekt hinsichtlich der Sterblichkeit.

### SCHLUSSFOLGERUNG

Die bisher veröffentlichten Daten zeigen hinlänglich eine Verbesserung der Lebensqualität sowie der Belastungsfähigkeit durch die CRT. Die maximale Sauerstoffaufnahme wird nach Verwendung der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) ebenfalls signifikant verbessert. Die Größe des linken Ventrikels stabilisiert sich nicht nur, sondern nimmt unter CRT sogar ab. Die CRT hat sich nicht nur bei Patienten mit normalem Sinusrhythmus, sondern auch bei Patienten mit Vorhofflimmern als effizient erwiesen, wengleich hierzu die Datenlage noch etwas dünn ist. In der COMPANION-Studie konnte gezeigt werden, dass die CRT nicht nur die Symptomatik der Herzinsuffizienz deutlich verbessert, sondern auch die Mortalität signifikant senkt bei der Verwendung eines CRT-Aggregates mit Defibrillatortschutzfunktion. Alle diese Verbesserungen für den Patienten, gepaart mit dem Wissen, dass die CRT für schwer herzinsuffiziente Patienten auch zu einer Kosteneinsparung für das Gesundheitssystem sorgt, führen in den letzten Monaten zu einer stetig steigenden Akzeptanz dieser Therapieform.

### LITERATUR

- [1] Whellan D et al: Disease management of congestive heart failure. *Am J Manag Care* 1999; 4: 499–507
- [2] Congestive heart failure worldwide markets, clinical status and product development opportunities. *New Medicine Inc.* 1997; 3
- [3] Ryden-Bagsten T et al: The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med* 1999; 246 (3): 275–284
- [4] Packer M et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658
- [5] Farwell D, Patel NR, Hall A et al: How many people with heart failure are appropri-

ate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000; 21: 1246–1250

[6] Abraham W, Fisher W, Smith A et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2002; 346: 1845–1853

[7] Nelson G et al: Predictors of systolic augmentation from left ventricular pre-excitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circul* 2000; 101: 2703–2709

[8] Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al: The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and endpoints. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4): 481–489

[9] Braunschweig et al: Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 399–406

[10] Kass D et al: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circul* 1999; 99: 1567–1573

[11] Nelson G et al: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circul* 2000; 102: 3053–3059

[12] Wyman B et al: Effects of single and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am J Phys Heart Circul Phys* 2002; 282: H372–H379

[13] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026–2033

[14] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–880

[15] Linde C, Leclercq C, Rex S et al: Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111–118

[16] July 10th Circulatory Systems Device Panel (CONTAK CD Trial; IDE-G970259). [www.FDALive.com](http://www.FDALive.com)

[17] Steward S: Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Mon* 2003, Issue 3.3

[18] Bristow MR et al: Cardiac Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; Volume 350

[19] Moss AJ et al for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators: "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction" *Engl J Med* 2002; 346 (12): 877–883

[20] Brady GH et al for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT): Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237

Dr. med. Stefan Thamasett  
Guidant GmbH  
Wingertshecke 6  
35392 Gießen

# Neues aus der Industrie

## FIRMENVERBUND UNTER NEUEM NAMEN

Seit Januar dieses Jahres firmieren die bekannten Unternehmen CarboMedics, Cobe Cardiovascular, Dideco, ELA Medical, Mitroflow, Sorin Biomedica und Stöckert unter dem Namen Sorin Group Deutschland GmbH. Alle Geschäftsbereiche bleiben unter der Dachfirmierung Sorin Group



Deutschland GmbH operationell erhalten. Die Firmenadresse lautet: Sorin Group Deutschland GmbH, Lindberghstraße 25, 80939 München. Für die Kunden wird sich hinsichtlich der Ansprechpartner nichts ändern.

## INNOVATIVER PARTNER IM GESUNDHEITSWESEN

Gezielte Konzentration auf die Vermarktung innovativer Medizinprodukte und individueller Klinik-Dienstleistungskonzepte – die Hamburger KRAUTH Unter-

nehmensgruppe zeigt, wie man auch in Zeiten dynamischer Marktentwicklung und wandelnder gesellschaftlicher Rahmenbedingungen in der Gesundheitsbranche auf Erfolgskurs liegen kann.

Neben den Geschäftsfeldern MedicalSupplies und MedicalSystems spezialisiert sich KRAUTH mit seinem neuen und in dieser Form einmaligen Bereich Medical Business Services darauf, Herstellern und Vertriebsfirmen aus aller Welt den Weg auf den deutschen und europäischen Markt zu ebnet. Ob Regulatory Affairs, Marketing oder Customer Service, zeitlich begrenzt oder auf Dauer – KRAUTH unterstützt die ausländischen Unternehmen mit maßgeschneiderten Servicemodulen und fördert deren Geschäftserfolg.

„Um die Weichen für eine erfolgreiche Zukunft zu stellen und uns als führendes Unternehmen unserer Branche zu behaupten, konzentrieren wir uns ausschließlich auf Märkte, die mittel- und langfristig Wachstum erwarten lassen“, erläutert Stefan Widensohler, Inhaber und Vorsitzen-

der der Geschäftsführung. Diese zukunftsorientierte Ausrichtung kommuniziert die KRAUTH Unternehmensgruppe durch ein modifiziertes CD mit neuem Logo und relaunchedem Internetauftritt im 111. Jahr des Firmenbestehens auch bewusst nach außen.

Zahlreiche Produktlinien und Dienstleistungen von KRAUTH konnten auf dem deutschen Markt bereits Standards setzen – beispielsweise die zur Unternehmensgruppe gehörende Firma Life Systems, die sich im Segment kardiotechnischer Vollversorgungskonzepte für Klinik und Praxis innerhalb weniger Jahre zum Marktführer in Deutschland entwickelte. Sie hat gerade zum 1. 4. 2005 alle HLM der Herzchirurgie im Hanseatischen Herzzentrum Hamburg, AK St. Georg, ersetzt. Es wurden vier hochmoderne Stöckert-HLM angeschafft, mit denen die Abt. Herzchirurgie (Lt. Prof. Dr. Jörg Ostermeyer) die EKZ durchführt. Bereits seit dem 1. 9. 1997 kooperiert Life Systems als Betreiber der Abt. Kardiotechnik mit dem AK St. Georg.

## Bücherjournal



### *Lexikon Medizin und Recht*

Hans Lilie, Joachim Radke  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005  
208 Seiten, gebunden  
ISBN 3-13-129741-7  
Preis 49,95 €, 82,- sfr

Wer weiß, dass man einen anderen Menschen fahrlässig gar nicht töteln kann, sondern immer nur töten kann, der braucht ab hier nicht weiterzulesen. Allen anderen sei das Lexikon Medizin und Recht empfohlen. Denn wer kann schon von sich behaupten, die Sprache der Juristen zu verstehen? Beispiele wie das oben genannte mögen ja ganz amüsant sein – solange es einen nicht betrifft.

Doch wenn man selbst sich äußern muss, gegenüber der Polizei, der Staatsanwaltschaft oder vor Gericht, kann man gar nicht exakt genug sein in der Wahl seiner Worte. Genau hier setzt das Lexikon Medizin und Recht an. Geschrieben von Juristen und Medizinern, will es primär den Ärzten helfen, die als Gutachter tätig sind. Diesem Zweck dienen nicht nur die auf 201 Seiten ausführlich erklärten Stichwörter mit vielen Querverweisen, sondern auch ein kompakter Leitfaden zur Erstellung von Gutachten, der dem Buch als Anhang beigegeben ist.

Aber dieses Lexikon ist ein Novum im deutschen Sprachraum; und so wird auch derjenige davon profitieren, der nicht Arzt ist, dessen berufliches Handeln im medizinischen Bereich ihn aber trotzdem irgendwann zu einer juristisch unanfechtbaren Erklärung zwingt. Denn auch die Stellungnahme zu einem durchgeschlagenen Ventil in der Saugerlinie, und sei sie „nur“ für den Justiziar in der Klinikverwaltung verfasst, ist letztlich ein kleines Gutachten. Und dann kann es sehr hilfreich sein zu wissen, dass „unverzüglich“ im juristischen Sinne nicht etwa „sofort“ bedeutet, sondern „oh-

ne schuldhafte Zögern“. Interessant ist auch der Begriff „Kennenmüssen“: Danach muss man sich Unkenntnis als Kenntnis zurechnen lassen, wenn diese Folge von Fahrlässigkeit ist – Dummheit schützt also nur dann nicht vor Strafe, wenn man sie sich erworben hat.

An dieser Stelle hätte das Buch schon seinen Zweck erfüllt. Deshalb bleibt unverständlich, warum in einem medizinisch-juristischen Fachlexikon auch „politische Parteien“ oder das aus dem Kommunalwahlrecht stammende „Panaschieren“ erklärt werden müssen. Aufklärung ist noch dem eingangs genannten Beispiel geschuldet: Ein Totschlag ist keine fahrlässig begangene, sondern eine mit Vorsatz verübte Tötung – nur ohne die erschwerenden Momente, die ihn als Mord qualifizieren würde. In Österreich allerdings versteht man darunter die Tötung aus einer allgemein begreiflichen heftigen Gemütsbewegung. Doch das steht nicht in diesem Lexikon, das findet man wieder im guten alten Brockhaus.

Holger Zorn,  
Halle/Saale

# TERUMO Cardiovascular Systems – innovative Medizintechnik für die Herzchirurgie

Als 1921 der japanische Medizinwissenschaftler Dr. Kitasato eine Fertigung von Thermometern für den klinischen Bedarf einrichtete, war das die Ausgangsbasis für Terumo. Denn abgeleitet vom deutschen Wort „Thermometer“, kam das Unternehmen Terumo zu seinem Namen. Mit dem Produktionsstart und Verkauf des weltweit ersten Oxygenators mit Hohlfasermembran stieg Terumo 1982 in den Bereich Herzchirurgie ein.

1999 kam es zur Akquisition des 3M-Bereichs Sarns/CDI mit einer Palette eingeführter und bewährter Produkte für die Herzchirurgie. Gleichzeitig entstand innerhalb der Terumo Corporation das Tochterunternehmen Terumo Cardiovascular Systems, das alle Leistungen und Produkte auf diesem Gebiet bündelte. Die Europazentrale hat ihren Sitz in Leuven bei Brüssel/Belgien. Derzeit beschäftigt Terumo weltweit 8.750 Mitarbeiter. Der Vertrieb für Deutschland, Österreich und die Schweiz mit 25 Mitarbeitern ist in Eschborn bei Frankfurt/M. ansässig. In diesem Jahr feiert Terumo Deutschland 30-jähriges Jubiläum.

Wir sprachen mit Herrn Manfred Koch, Salesmanager Cardiovascular.

**KARDIOTECHNIK:** Herr Koch, Terumo Cardiovascular Systems ist ein Teil des Herz-und-Gefäß-Geschäftsbereichs der Terumo-Firmenfamilie. Welche Schwesterfirmen gehören noch dazu?

**Terumo:** Primär ist dies die Firma Vascutek mit Sitz in Hamburg. Sie kam 2002 zum Konzern und vertreibt Gefäßprothesen, Patches und Zusatzprodukte wie z. B. Venenstripper, Shunts und Ballonkatheter. Weiter ist Terumo Heart mit Deutschland-sitz in Borken/Westfalen zu nennen, das ein Linksherz-Unterstützungssystem der dritten Generation anbietet. Beide Unternehmen betreuen vorrangig Ärzte, wogegen Cardiovascular Systems als Hauptzielgruppe die Kardiotechniker hat.

**KT:** Ihr Unternehmensteil beinhaltet verschiedene Produktbereiche. Welche sind dies, und was sind dort die wichtigsten Produkte?

**T:** Zunächst einmal bieten wir verschiedene Hardware-Komponenten an wie z. B. unser „Herzstück“, die HLM System 1, sowie Mo-

onitoringsysteme und Blutgasanalysegeräte. Zu den Hardware-Komponenten gehören wiederum die entsprechenden Disposable-Komponenten. Bei der HLM zählen dazu die Oxygenatoren und Schlauchsysteme, bei den Blutgasanalysegeräten sind es die entsprechenden Sensoren, die in die Schlauchsets eingebaut werden. Auch für die Geräte unseres Monitoringsystems liefern wir die erforderlichen Disposables. Nicht zuletzt führen wir eine große Anzahl an Kanülen, Kathetern usw.

**KT:** Im Bereich Perfusion bieten Sie den Oxygenator RX 25 an. Was ist das Besondere daran?

**T:** Diese neue Generation von Oxygenatoren zeichnet sich durch eine einzigartige Kombination von Leistungsmerkmalen aus. Der RX 25 bietet ein sehr geringes Primingvolumen von nur 250 ml zusammen mit einem sehr niedrigen Druckabfall und höchster Sauerstofftransferkapazität. Die RX-Serie, zu der auch der Baby-Oxygenator RX 05 gehört, wird in Japan gefertigt und ist standardmäßig mit X-Coating, der biokompatiblen Oberflächenbeschichtung von Terumo, ausgestattet.

**KT:** Zu Ihrem Monitoring-Programm gehört ein Messsystem für die Myokardprotektion. Was leistet es?

**T:** Das Khuri Myocardial pH-Monitoringsystem bietet erstmals Zugang zu einem kontinuierlich gemessenen Marker für den Metabolismus im Myokard. Damit können aktuell eingesetzte Myokardprotektionsstrategien überprüft und patientenindividuell angepasst werden. Gleichzeitig ermöglicht das System Rückschlüsse auf die Qualität der Revaskularisierung.

**KT:** Die endoskopische Venenentnahme wird als Arbeitsfeld der Kardiotechniker zunehmend interessant. Welches Verfahren bietet Terumo hierzu an?

**T:** Wir haben ein noch im Erprobungsstadium befindliches Verfahren der minimal-



Firmensitz seit zwei Jahren in Eschborn



Neue Oxygenator-Generation RX 25

invasiven Venenentnahme unter der Bezeichnung „VirtuoSaph“ im Programm. Im Gegensatz zu unserem Wettbewerb bieten wir hier ein virtuelles Verfahren an, mit dem Herzchirurgen und Kardiotechniker softwaregesteuert die Venenentnahme lernen können. Wir gehen davon aus, dass sich dieses Verfahren in Zukunft in Zentraleuropa etablieren wird. Die Erprobungsphase ist derzeit angelaufen.

**KT:** Was verbirgt sich hinter dem „Transcranial Ultrasound System“?

**T:** Terumo ist gerade dabei, den bewährten pH- und Blutgas-Monitoringsystemen auch ein Brain-Monitoringsystem hinzuzufügen. Noch stehen wir hier am Anfang der Entwicklung ...

**KT:** Bei welchen Terumo-Produkten sind Neuerungen zu erwarten?

**T:** Dies trifft für unsere Schlauchsysteme zu. Außerdem werden wir neue arterielle Filter mit einem signifikant geringeren Primingvolumen, entwickelt von unserem Kooperationspartner, der Firma Pall, einsetzen.

operierendes Unternehmen sicherstellen, dass durch die vorhandenen Logistikcenter jeder Winkel Europas versorgt wird. Hinzu kommt neuerdings, dass der technische Service für ganz Europa von Eschborn aus zentral gesteuert wird.

**KT:** Für die Fort- und Weiterbildung der Kardiotechniker leistet Terumo wichtige Beiträge. Werden Sie sich auch in Zukunft auf diesem Gebiet engagieren?

**T:** Das Terumo Technologieseminar ist aufgrund des Erfolgs zum festen Bestandteil unserer jährlichen Veranstaltungen geworden und wird auf jeden Fall fortgesetzt. Das nächste, ursprünglich für Herbst 2005 geplante Seminar wird aus Termingründen auf Frühjahr 2006 verschoben. Wir haben hier eine Plattform geschaffen, um mit den Kardiotechnikern neue Technologien und Arbeitsmaßnahmen diskutieren zu können. Außerdem möchten wir auch künftig mit unseren Terumo-Awards die Veröffentlichung von Fachbeiträgen durch Kardiotechniker in der Zeitschrift KARDIOTECHNIK fördern und anregen.



Khuri Myocardial pH-Monitoringsystem

**KT:** Voraussetzung für eine schnelle Lieferfähigkeit der Produkte sind nicht allzu ferne Lager- bzw. Fertigungsstandorte. Wie hat Terumo dies organisiert?

**T:** Unser europäisches Zentrallager in der Nähe von Brüssel wird aus Japan und den USA mit Oxygenatoren und der genannten Hardware bestückt. Terumo kann als weltweit

**KT:** Cardiovascular Systems ist Teil der Terumo Corporation und vermutlich an Konzernorder gebunden. Wie viel Spielraum bleibt da für eigene Ideen und Einfluss auf europäische bzw. deutsche Produkt- oder Marktentwicklungen?

**T:** Wir haben in unserem Unternehmen dafür einen großen Spielraum, denn wir treffen hier in Europa auf unsere Hauptkonkurrenten. So sind die Terumo-Entwickler in Japan und den USA auf unser Feedback angewiesen, damit es nicht zu Fehlentwicklungen bei Produkten und dem Design kommt. Deshalb nehmen wir großen Einfluss in diesem Bereich, um derartige Fehler zu vermeiden.

**KT:** Sicherlich haben Sie sich für dieses Jahr noch einiges vorgenommen. Auf welchen Gebieten werden sich Veränderungen ergeben?

**T:** Mit Sicherheit ist Terumo Europe gerade in einer Phase der Konsolidierung bezüglich Struktur und Organisation. Wir sind dabei, unseren Service für Kardiotechniker und Chirurgen in Zentraleuropa zu reorganisieren, um für die Terumo-Produkte des Bereichs Cardiovascular Systems ein besseres Entree zu schaffen. Unser Ziel ist es nach wie vor, eine hohe Akzeptanz von Terumo zu erreichen, exzellente Produktqualität zu bieten und zu den wichtigsten Playern im Markt zu gehören.

**KT:** Viel Erfolg dabei und besten Dank für das ausführliche Gespräch.

Interview: Gunter Morche, Hamburg

# „Leben mit Ersatzteilen“

## Eine neue Sonderausstellung des Deutschen Museums München

Kaum ein Technikbereich hat in den letzten Jahren so viele den Menschen unmittelbar betreffende und ihm nutzende Innovationen hervorgebracht wie die Medizintechnik. Man denke nur an die Herz-Lungen-Maschine, die vor gut 50 Jahren der Herzmedizin völlig neue Therapiemöglichkeiten eröffnete (siehe *Kardiotechnik* 2/2003), ferner an Herzschrittmacher, Herzklappen und Herzunterstützungssysteme, an Stents oder auch an diagnostische Methoden wie Koronarangiographie, CT, MRT, PET etc. Alle diese Innovationen haben erst in den letzten 40 bis 50 Jahren Eingang in die Medizin gefunden. Das Gleiche gilt für künstliche Gelenke, Hörgeräte, Cochlea-Implantate, Intraokularlinsen oder Titan-Zahnimplantate. Doch wem außer den Medizinern und den im Gesundheitswesen tätigen Fachleuten sind die geschichtlichen Daten und die dahinter stehenden Leistungen eigentlich bewusst? Kaum jemandem! Andererseits wird viel und kritisch über die Apparatedizin gesprochen, die den Arzt vom Patienten zu trennen drohe oder die Kosten explodieren ließe.

Diese Beobachtung veranlasste das Deutsche Museum Ende der 1990er Jahre, die Medizintechnik als neues Sammel-, Ausstellungs- und Forschungsgebiet aufzugreifen. Als eines der weltweit größten und beliebtesten technischen Museen und Bildungsinstitutionen (über eine Million Besucher pro Jahr) ist es schließlich seine Aufgabe, solche Diskussionen aufzugreifen und mit sachlicher, verständlicher Information zu begleiten.

Eine erste Wanderausstellung zur Medizintechnik war den bildgebenden Verfahren gewidmet. Ihr Titel: „Unter die Haut – eine Reise durch den menschlichen Körper“. Sie war ab Oktober 1999 für fünf Monate im Deutschen Museum zu sehen, bevor sie nach Lissabon und Siena ging.

Die zweite Ausstellung zur Medizintechnik wurde im Mai 2004 eröffnet. Sie trägt den Titel „Leben mit Ersatzteilen“ und schildert in acht Themenbereichen, welche Hilfen Medizin und Technik heute und in naher Zukunft anbieten, wenn wichtige Funktionen des Körpers versagen. Die 450 Quadratmeter große Ausstellung geht sowohl auf die Entwicklung technischer Seh- und Hörhilfen, Zahnprothesen, Herz-, Nieren-, Leber- und Lungenunter-

stützung, künstliche Glieder und Gelenke ein als auch auf die neueren Methoden der Zell- und Gewebezüchtung, mit denen man versucht, erkranktes Gewebe auf biologischem Wege zu ersetzen. Ebenso werden moderne Operationsmethoden mit Kurzfilmen vorgestellt und typische Instrumente dazu ausgestellt. Schließlich bedingt die Operation den langfristigen „Erfolg“ eines Implantats. Die Themen sind hier: Laser in der Augenheilkunde zur Transplantation von Hornhaut, Mikrochirurgie in der Ohrenheilkunde beim Ersatz von Gehörknöchelchen, minimal-invasive Chirurgie in der Thorax- und Herzchirurgie (unter Einsatz der Telepräsenz) und Navigationsverfahren bei der Implantation von künstlichen Gelenken. Die Ausstellung wagt sich

durchaus in Zukunftsprojekte vor, deren Perspektiven noch keineswegs klar sind.

In einem separaten Raum zeigt ein 20-minütiger Film, eine Gemeinschaftsproduktion des Bayerischen Rundfunks und des Deutschen Museums, neueste Entwicklungen von Prothesen und Operationsmethoden.

Das Herz und die Unterstützung des kranken Herzens bilden einen Schwerpunkt der Ausstellung (Abb. 1). Wegen ihrer besonderen Bedeutung für die Herzmedizin ist eine komplett ausgerüstete Herz-Lungen-Maschine ausgestellt und zwar vor einem Großfoto aus dem OP. Auf diesem Bild steht einmal nicht der Chirurg im Vordergrund, sondern der Kardiotechniker (Abb. 2). Breiteren Raum nehmen Bal-



Abb. 1: Eingang zum Ausstellungsbereich „Innere Organe“. In dieser Abteilung geht es um die Unterstützung von Herz (hauptsächlich), Niere, Leber und Lunge. Einführende Themen sind: Wie hat sich die Vorstellung vom Zusammenwirken der Organe entwickelt? Wie ist das Herz aufgebaut? Was leistet die Herzpumpe? Wie verläuft mein EKG? Wie hört sich ein krankes Herz an? Themen, die Unterstützung des kranken Herzens betreffend, sind: Herz-Lungen-Maschine, Ballonkatheter und Stents, Herzschrittmacher und Defibrillatoren, mechanische und biologische Herzklappen, Bypass, Kunstherzen und, mit letzterem Thema zusammenhängend, die Herztransplantation. Die vergleichbaren Aspekte zur Niere, Leber und Lunge werden ebenfalls behandelt, nur kürzer.



Abb. 2: Moderne Herz-Lungen-Maschine Stöckert S III (Stiftung der Maschine: Stöckert Instrumente GmbH, München, 2003; Stiftung und Montage der Ausrüstung: Deutsches Herzzentrum München)

Großfotos im Hintergrund: (links) Blick in den Operationssaal mit Herz-Lungen-Maschine, um 1964, Klinikum der Universität München, Foto: H. Meisner, München; (rechts) Herz-Lungen-Maschine im Deutschen Herzzentrum München, 2004; Foto: Fotoatelier Deutsches Museum

londilatation und Stents, Herzschrittmacher und Herzklappen sowie das künstliche Herz bzw. die Herzunterstützungssysteme ein. Letztere Ersatzsysteme sind „umsatzmäßig“ in der Medizin zwar weniger bedeutend, dafür aber technisch und emotional besonders relevant.

Ein Anliegen des Museums ist es zu zeigen, dass die oft so segensreichen Erfolge der Medizintechnik erst erzielt werden konnten, nachdem Mediziner, Naturwissenschaftler und Ingenieure gelernt hatten, partnerschaftlich-interdisziplinär, auf der viel zitierten gleichen Augenhöhe, zusammenzuarbeiten. Prominente Beispiele sind die Entwicklung der ersten Herzschrittmacher durch den Arzt Ake Senning (Arzt) und den Techniker Rune Elmquist (1958 in Schweden) oder durch den Ingenieur Wilson Greatbatch und den Arzt William Chardack (1960 in den USA). In der Geschichte der Herzklappen hat das Team Albert Starr (Arzt) und Lowell Edwards (Ingenieur) um 1960 mit ihrer Starr-Edwards-Kugelklappe einen Meilenstein gesetzt. Auch die Herz-Lungen-Maschine wurde in Zusammenarbeit von John H. Gibbon und IBM zur Einsatzreife gebracht.

Als eher reine Domäne der Medizin und Operationskunst ist hingegen die Organtransplantation zu sehen. Mit der ersten Herztransplantation im Jahr 1967 wurde der wagemutige Chirurg Christiaan Barnard weltberühmt. Die Ergebnisse dieser Therapie werden, nach vielen Rückschlägen, immer besser. Nur mangelt es eklatant an Organspendern. So gewinnt für die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz die technische Lösung – zum Beispiel ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem oder gar ein künstliches Herz – zunehmend an Bedeutung. Einige der wichtigsten Systeme, von der ursprünglichen Idee eines totalen Herzersatzes (Bücherl, Kolff, Jarvik) bis hin zu den neuesten Axialpumpensystemen (Micromed Debaquey und Berlin Heart Incor [Abb. 3]), sind ausgestellt. Auch diese Geschichte ist ein Paradebeispiel für interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Der nicht unumstrittene Titel „Leben mit Ersatzteilen“

ist bewusst gewählt, um deutlich zu machen, dass es hier um mehr geht als um den technischen Ersatz von Organfunktionen. Die Betroffenen werden mit Technik am oder im Körper konfrontiert und müssen lernen, damit umzugehen. Zahlreiche mit Video aufgezeichnete Interviews mit Patienten lassen den Besucher teilhaben an den Sorgen und Problemen der Menschen, die mit Ersatzteilen leben (müssen).

Und natürlich wird, dem Stil des Deutschen Museums entsprechend, die Physiologie der Körperfunktionen und die Funktionsweise einiger Ersatzteile mit Hilfe von Demonstrationen anschaulich erläutert. Dabei geht es um Fragen wie: Was passiert im Auge? Wie funktioniert ein Cochlea-Implantat? Wie öffnen und schließen sich Herzklappen? Es kann doch nur gut sein, wenn die Besucher durch ein besseres Verständnis vom Funktionieren ihrer Organe Respekt vor dem Wunder des menschlichen Körpers gewinnen und sorgsamer mit ihm umgehen.

Die inhaltliche Gestaltung der Ausstellung ist das Ergebnis einer engen Zusammenarbeit mit vielen Kliniken, Forschungsinstituten und Unternehmen der



Abb. 3: Axiales Linksherz-Unterstützungssystem Berlin Heart Incor, 2003 (Leihgabe: Deutsches Herzzentrum Berlin)

Medizintechnik. An der Finanzierung haben sich über 20 Firmen, die Medtronic Foundation und das Bundesministerium für Bildung und Forschung beteiligt. Bundesministerin Edelgard Bulmahn hat die Ausstellung zum offiziellen Projekt im Jahr der Technik erklärt, die Schirmherrschaft übernommen und sie am 8. Mai 2004 eröffnet. Die Zeit scheint reif zu sein für eine Darstellung der Medizintechnik in einem großen Technik-Museum und damit für den direkten Dialog mit der breiten Öffentlichkeit.

Die Ausstellung ist bis zum 30. Juni 2005 im Deutschen Museum zu sehen, vermutlich wird sie bis zum Ende des Jahres verlängert.

Ein Katalog ist zum Preis von 12 Euro, ein Themenheft der Zeitschrift Kultur & Technik (2/2004) für 6 Euro beim Deutschen Museum Shop ([www.deutsches-museum-shop.com](http://www.deutsches-museum-shop.com)) zu beziehen. Weitere Informationen sind unter [www.deutsches-museum.de](http://www.deutsches-museum.de) zu finden. Für medizinisch Interessierte kann übrigens noch die vor fünf Jahren eröffnete Dauerausstellung „Pharmazie“ empfohlen werden.

Dr.-Ing. Walter Rathjen

# Menschliches Versagen in der Kardiotechnik

T. Dreizler,

Herz- & Neurozentrum Bodensee Kreuzlingen AG, Herzzentrum Bodensee Konstanz GmbH (Leiter: Prof. Dr. Dierk Maass)

## ZUSAMMENFASSUNG

Menschliches Versagen in der Medizin ist kein seltener, sondern ein häufig vorkommender Fall. Es ist nicht nur in der Öffentlichkeit ein Tabuthema, sondern auch im medizinischen Bereich selbst. Psychologen sagen, dass Fehler normal sind, dass Irren menschlich ist. Aufgrund des Fehlens von gut dokumentierten, öffentlich zugänglichen Zwischenfällen aus dem herzchirurgischen Bereich werden in dieser Abhandlung Fallbeispiele aus Luftfahrt und Reaktorsicherheit herangezogen. Während in diesen Bereichen eine hervorragende Kultur im Umgang mit Versagen geschaffen wurde, fehlt diese im medizinisch-kardiotechnischen Bereich fast völlig. Auslösende Faktoren für Fehler sind Technikversagen, Strukturversagen und schlechter Wissenstransfer. Die Diskussion über menschliches Versagen in der Klinik muss weg von der Schuldfrage hin zur Fehlervermeidung.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Tabuthema, Irren ist menschlich, Technikversagen, Strukturversagen, Transferversagen, Fehlermanagement, Standards.

## ABSTRACT

Human error is far from being a rare occurrence in medicine. Not only is it a taboo in the public domain but also among medical personal. Psychologists claim that mistakes will happen, to make mistakes is a human trait. Due to the lack of well documented cases in the cardiovascular field the author uses examples from the field of aviation and reactor security. Whilst in these areas a good culture of handling human errors prevails this seems to be non existant amongst perfusionists. Amongst the factors responsible for mistakes are technical failure, structural failure and poor transfer of know-how. The discussion about human error must move away from being a search for the guilty party and towards constructive risk management.

## KEY WORDS

Taboo, human error, technical failure, structural failure, poor know-how transfer, risk management, standardization.

## EINLEITUNG

Im Jahre 1999 wurde in den USA eine Analyse des Institute of Medicine (IOM) [1] unter dem Titel „To err is human“ (Irren ist menschlich) veröffentlicht. Die Verfasser kamen zu dem Schluss, dass ca. 98.000 Amerikaner pro Jahr an den Folgen stationärer Krankenhausbehandlung sterben. Von hundert Patienten mussten also vier mit ernst zu nehmenden Komplikationen bis hin zum Tod rechnen. Aufgrund dieses Artikels reagierte die Öffentlichkeit geschockt, weil über Fehler in der Medizin selten etwas nach außen dringt, sie sind ein Tabuthema. In den USA führte der Bericht zu einem heftigen Echo, welches sich beispielsweise in der Presse in über hundert Leitartikeln niederschlug. Mangels entsprechender Daten ist unklar, ob sich solche Zahlen auf Deutschland übertragen lassen, entsprechende Studien hierzu sind sicherlich überfällig. In jüngster Zeit hat man auch hierzulande die Problematik erkannt. Es mehren sich die Stimmen, die mehr Transparenz und vor allem Qualitätskonzepte fordern.

An die Öffentlichkeit gelangen nur spektakuläre Zwischenfälle wie z. B. vergangenes Jahr, als in der Schweiz ein Patient in Bern durch einen verkehrt eingelegten Ventschlauch zu Tode kam [2] oder in Zürich eine Patientin durch ein Spenderherz mit der falschen Blutgruppe starb [3]. Viele andere Zwischenfälle werden nur hinter vorgehaltener Hand weitergegeben. Aufgrund des Mangels an dokumentierten Zwischenfällen werden im vorliegenden Artikel die weit reichenden Folgen menschlichen Versagens anhand von Beispielen aus Luftfahrt und Reaktorsicherheit aufgezeigt.

## ENTSTEHUNG VON VERSAGEN:

### ZWEI FALLBEISPIELE

#### Absturz der Birgenair-Maschine in der Dominikanischen Republik

Die Piloten der Birgenair-Maschine werden etwa zwei Minuten nach dem Start mit einem Problem konfrontiert. Ihr Bordcomputer warnt sie akustisch vor dem Überschreiten der maximal zulässigen Fluggeschwindigkeit, gleichzeitig meldet eine andere Warneinrichtung zu niedrige Geschwindigkeit. Die Piloten vertrauen dem

Bordcomputer und reduzieren den Schub. Ein verhängnisvoller Irrtum, denn sie sind zu langsam, was vier von fünf Geschwindigkeitsmessern vor ihren Augen anzeigen. Als sie ihre tatsächliche Lage erkennen, können sie das Unglück nicht mehr abwenden. Bei dem Absturz am 6. Februar 1996 starben 189 Menschen.

Die Piloten wurden zeitgleich mit gegensätzlichen Informationen versorgt. Die offizielle Untersuchung der Unglücksursache brachte den Auslöser der Unfallkette (nicht Ursache des Unfalls) – ein defektes Staurohr – ans Tageslicht. Es lieferte falsche Luftdruckdaten an die Geschwindigkeitsanzeige des Kapitäns und an den damit gekoppelten Autopiloten, wahrscheinlich war das Staurohr während einer längeren Standzeit verstopft. Ein Staurohr läuft allerdings fortwährend Gefahr, verstopft zu werden, diese Tatsache war auch der Crew bekannt. Das auslösende Ereignis kann somit eher als ein alltägliches Risiko als eine Störung ersten Grades angesehen werden. Die Sicherheitsanforderungen schreiben vor, dass Staurohre mehrfach vorhanden sein müssen. Bei einem Defekt kann jederzeit auf ein alternatives Staurohr umgeschaltet werden. Als einzige Schwierigkeit bleibt den Piloten hierbei, den Defekt zu erkennen. Schon beim am Start vorgeschriebenen Check hatte die Geschwindigkeitsanzeige nichts angezeigt. Der Pilot, wissend, dass mehrere Ersatzsysteme zur Verfügung stehen, lässt sich die Werte vom Copiloten ansagen. Nach nur kurzer Zeit zeigt die Geschwindigkeitsanzeige des Piloten scheinbar wieder Werte an. Der Pilot verlässt sich nun wieder auf „seine“ Anzeige. Hier liegt der Auslöser des Desasters.

#### Tschernobyl (Super-GAU)

Der Reaktor 4 des Kernkraftwerks Tschernobyl wurde im Dezember 1983 übergeben. Es wird nach dem offiziellen Unfallbericht vermutet [4], dass der Reaktorblock 4 für betriebsbereit erklärt wurde, obwohl entsprechende Sicherheitsexperimente am Turbogenerator fehlgeschlagen waren. Hätte Kernkraftwerksdirektor Brjuchanow das Genehmigungspapier nicht bis 31. Dezember 1983 (die Fertigstellung erfolgte am 20. Dezember 1983) unterschrieben, wären

die beteiligten Mitarbeiter ohne Prämien geblieben.

Ganz offensichtlich sollten fehlgeschlagene Tests an den Turbogeneratoren Ende April 1986 wiederholt werden. Es sollte geprüft werden, ob sich die Notstromversorgung des Reaktors nach einer Schnellabschaltung noch für kurze Zeit über den Hauptstromgenerator aufrechterhalten ließ. Dieses Experiment wurde aufgrund des hohen Risikos von anderen Kernkraftwerksleitungen abgelehnt. Die Verfasser des Unfallberichtes betonen in ihren Arbeiten immer wieder die Tatsache, dass die Nachtschicht auf die Durchführung des Experimentes nicht vorbereitet war, und weisen auf die mangelnde Erfahrung und Ausbildung des Personals hin, hier insbesondere des stellvertretenden Chefindgenieurs Djatlow.

Um 23.00 Uhr wurde mit der Reduzierung der Reaktorleistung (bisher 50 %) begonnen, 23.10 Uhr begann das Bedienungspersonal, die Leistung des Reaktors auf ein Viertel seiner Kapazität zu reduzieren. Dabei sackte die Leistung plötzlich auf weniger als 1 % ab. Entgegen den Warnungen der Operatoren Toptunow und Akimow, die sich darauf beriefen, dass das technische Regelwerk bei einem Leistungsabfall von mehr als 50 % ein Wiederanfahren des Reaktors verbot, da sich in diesem Falle die Vergiftung des Reaktors durch radioaktive Spaltprodukte intensiver entwickle, gab der stellvertretende Chefindgenieur Djatlow Anweisung, das Leistungsniveau hochzubringen. Der Reaktor produzierte nun fortwährend Spaltprodukte, Djatlow unterschätzte die Vergiftung. Toptunow und Akimow, die beide das Experiment abbrechen wollten, wagten keinen weiteren Widerspruch und fügten sich den Anweisungen Djatlows.

Der verringerte Dampfdruck und der niedrigere Wasserstand hätten normalerweise die Notabschaltung des Reaktors zur Folge gehabt. Akimow ordnete jedoch, mit Zustimmung seines Vorgesetzten Djatlow, die Blockierung des Sicherheitssystems an, d. h. die notwendigen Notschaltknöpfe wurden abgeklemmt, um den Test ungestört durchführen zu können, obwohl sich der Reaktor zu diesem Zeitpunkt in einem nicht mehr steuerbaren, explosionsgefährdeten Zustand befand! Zu diesem Zeitpunkt hätte eine Explosion durch sofortiges Abbrechen des Experiments und das Einschalten des Notkühlsystems sowie des Dieselstromgenerators noch verhindert werden können. Djatlows historische Worte zu diesem Zeitpunkt: „Etwas beweglicher, meine Herren! Noch ein, zwei Minuten, und alles ist vorbei!“

„Ich hätte nie gedacht, dass ein Unfall, wie er in Tschernobyl geschah, jemals passieren könnte. Einfach, weil ich mir nicht vorstellen konnte, dass jemand einen Reaktor derart saublöd auslegt, die Anlage dann in einen so instabilen Zustand fährt – und damit auch noch einen gefährlichen Versuch macht.“ [5] Das Zitat stammt von Adolf Birkhofer, dem ehemaligen Vorsitzenden der deutschen Reaktorsicherheits-Kommission.

### **IRREN IST MENSCHLICH**

Menschliches Versagen ist nicht so einfach abzugrenzen, da es sich nicht um einen vorhersagbaren, berechenbaren Vorgang handelt, sondern das Ergebnis einer meist unübersichtlichen, stressigen oder chaotischen Situation. Es ist eine Kette von kritischen Ereignissen, die das Desaster verursachen. Verantwortlich sind Versagen von Technik (Auslöser von menschlichen Fehlentscheidungen), Schwächen des Systems (schlechte Vorbereitung, mangelhafte Organisation, unzureichende Kontrolle der Abläufe) und eine mangelhafte, falsche oder gar nicht vorhandene Umsetzung von Theorie in Praxis. Trotzdem soll der Versuch gemacht werden, Versagen einzugrenzen, wohl wissend, dass es große Schnittmengen gibt.

### **Technikversagen**

Am Beispiel des Birgenair-Absturzes kann demonstriert werden, wie das Versagen eines technischen Bausteins eine Unglückskette auslöst, weil der Pilot nicht auf ein Ersatzsystem zurückgreift, wie es seine Vorschriften vorsehen. Ein Beispiel aus dem kardio-technischen Bereich könnte z. B. der Ausfall der invasiven arteriellen Druckmessung während der Perfusion sein. Ein Vorfall, der hin und wieder vorkommt. Zum Zwischenfall kann er erst werden, wenn er nicht erkannt wird, die Perfusion mit falschen Werten fortgesetzt wird und Medikamente nicht angepasst dosiert werden. Sollten Zweifel an der arteriellen Messung bestehen, so muss diesen auf den Grund gegangen werden, ggf. muss eine andere Druckmessung installiert werden. Außerdem müssen der Vorgang und die ergriffenen Maßnahmen korrekt dokumentiert werden.

Technik muss versagen, wenn sie falsch bedient wird, aber auch wenn sie nicht oder mangelhaft gewartet ist. Ein wichtiger Aspekt ist eine kompetente Einweisung in alle verwendeten medizinischen Geräte nach MPG durch den Hersteller und die regelmäßige Durchführung der STK nach den Vorschriften des Herstellers.

### **System- oder Strukturversagen**

Ein eindrücklicheres Beispiel für komplettes Versagen der Strukturen wie die Reaktorkatastrophe von Tschernobyl lässt sich wahrscheinlich kaum finden. Erstens wurden die gesetzlichen Bestimmungen klar umgangen, als der Reaktor in Betrieb genommen wurde, ohne dass die erforderlichen Tests positiv verlaufen waren. Hierin liegt eigentlich schon der Auslöser für die folgende Katastrophe. Der Versuch sollte dann im laufenden Betrieb nachgeholt werden, was von anderen Kernkraftwerksbetreibern derselben Bauart als zu gefährlich angesehen wurde – der zweite Fehler. Zum Dritten dann ein überfordertes Team mit einem offensichtlich autoritären und fachlich mangelhaft ausgebildeten Vorgesetzten, der die schwach vorgetragene Kritik und die Einwände seiner Untergebenen in den Wind schlug und keinen Widerspruch duldete.

Beispiele dieser Art gibt es aus dem klinischen Alltag sicherlich zuhauf, wenn die Argumente des Teams oder der einzelnen Mitarbeiter von autoritären Abteilungsleitern oder Ärzten vom Tisch gewischt werden oder eine Stimmung herrscht, die konstruktive Zusammenarbeit von vornherein unterbindet, so dass von einem Klima der Angst gesprochen werden kann.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Überbelastung der Mitarbeiter. Jüngst wurde in ZDF Frontal über eine Klinik in Hamburg berichtet, in der mehr als 170 Ärzte eine Überlastungsanzeige an die Verwaltung richteten, weil sie die sichere und adäquate Versorgung der Patienten durch Personalmangel, der durch Einsparungen entstanden war, nicht mehr gewährleisten sahen. Die gesetzlichen Bestimmungen und der wirtschaftliche Druck, dem fast alle Einrichtungen des Gesundheitswesens ausgesetzt sind, führen viele Klinikbetreiber in Versuchung, den Mitarbeitern viele Überstunden und zu viel Nacharbeit abzuverlangen. Hierbei muss man sich klar machen, dass rechtlich die Verantwortung beim Arbeitnehmer liegt und dieser nach geltendem Recht sogar die Pflicht hat, derartige Überbelastungen der Verwaltung schriftlich anzuzeigen.

### **Transferversagen**

Beide Fallbeschreibungen können als Beispiele für mangelnden Theorie-Praxis-Transfer genommen werden. Beim Birgenair-Unglück wurde das Wissen um ein Staurohr, welches falsche Werte liefern kann, nicht in die Praxis umgesetzt, und in Tschernobyl hätte der völlig herunter-

gefahrenere Reaktor eigentlich nicht mehr hochgefahren werden dürfen.

Auch aus unserem beruflichen Bereich gibt es hierzu genügend Beispiele. Fast schon eine Binsenweisheit dürfte sein, dass der Vent nicht verkehrt herum eingelegt sein darf. Trotzdem kommt es immer wieder vor – mit meist fatalen Folgen für den Patienten.

### SCHLUSSFOLGERUNG

Versagen entsteht bei denen, die in einem System die Leistung erbringen – Piloten, Kontrollpersonal in einem Kernkraftwerk oder eben Chirurgen und Kardiotechnikern im OP. Gefahr droht aus fehlerhaften Entscheidungen der Leitung, unzureichender Ausstattung, überlastetem Personal, zeitlichem Druck, Kommunikationsfehlern und dem Einsatz wenig erprobter Verfahren. Nichts davon ist allein oder direkt für ein Unfallereignis ursächlich. Die Mängel erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass ein unerwünschtes Ereignis eintritt. Ein Unglück entsteht aus der Verkettung mehrerer fehlerhafter Vorgänge. Je schlechter eine Organisation strukturiert ist, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von weitreichenden Fehlern. Ein Zug verunglückt, weil mehrfach Sicherungen versagten und den Zugführer passieren ließen.

Die menschliche Fehlbarkeit ist die zentrale Ursache in den meisten Unfallstatistiken. Die Zahlen schwanken je nach Quelle, über 70 % aller Unfälle in der Luftfahrt sollen durch menschliche Fehler verursacht worden sein. Dabei sind sich Psychologen einig, dass diese Fehler eigentlich kein Versagen darstellen, sondern eine normale Eigenschaft des Menschen sind. Es liegen keine Studien darüber vor, wie viele Katastrophen durch beherztes menschliches Eingreifen verhindert werden konnten.

Kardiotechniker müssen daher auf einen rasch eintretenden Zwischenfall vorbereitet sein. Sie sollten sich über die möglichen lebensbedrohlichen Szenarien Gedanken machen. Nur so kann gesichert werden, dass bei Eintreten eines Problems die richtigen Maßnahmen ergriffen werden. Alle Kardiotechniker sollten daher darin geschult sein, Worst-Case-Szenarien zu verhindern. Es sollte zentral sein, eine umfassende Philosophie des Sicherheitsdenkens im ganzen Team zu verankern und zu pflegen.

### Fehlervermeidung

Das Problem beim Umgang mit Fehlern ist, dass sie oft zu persönlicher Schuld erklärt werden. Sie werden möglicherweise als Haftungsfall oder gar Strafsache behandelt.



*OP-Simulation mit CardioSim in zwei Räumen: hinten der virtuelle OP-Saal mit Statisten und dem Kardiotechniker, vorn die Trainer im Überwachungsraum – zu sehen in der FH Furtwangen, Abt. Villingen-Schwenningen*

Wo Fehler die berufliche Laufbahn bedrohen, hält man sich selbst auf einer Komplikationskonferenz bedeckt. Als weitere Bedrohung gilt, wenn der Vorfall erst an die Presse gelangt. Eine Schlagzeile – und die Klinik ist im Gespräch. Kann man sich dies in der heutigen Situation des verschärften Wettbewerbs leisten?

Eine Strategie zum Umgang mit Fehlern fehlt fast komplett. In anderen hochtechnologischen Industriezweigen wie Nuklearanlagen, Luftfahrt, Chemiewerken und bei der Eisenbahn stützt man sich auf Einzelfallberichte. Jedem Fehler wird nachgegangen, auch dann, wenn er keine ernsthaften Konsequenzen hatte. Sogar nach bloß denkbaren Fehlermöglichkeiten gräbt man wie nach einem Schatz. Jede Idee kann wertvoll sein. Jedes Beinahvorkommnis ist so ernst wie ein Unfall.

### Fehler als Chance

Nach jedem Absturz eines Flugzeugs macht sich eine Expertenkommission daran die Ursache des Unglückes festzustellen, dies geschieht nicht in erster Linie, um einen Schuldigen zu ermitteln, sondern um daraus Lehren zu ziehen. Was war der Grund für den Unfall, was müssen andere Flugzeugbesatzungen unbedingt erfahren, was muss der technische Ausstatter der Maschinen ändern oder was sollte in die Trainingsprogramme der Flugsimulatoren aufgenommen werden.

Auch in der Medizin ist dieses Vorgehen nicht völlig neu. Bei der Zulassung eines Arzneimittels sind die Kenntnisse über das Arzneimittel relativ begrenzt. Berichte

über Nebenwirkungen werden gesammelt und ausgewertet. Bei der Anwendung von Medizinprodukten ist eine Meldung von Vorkommnissen und Beinahvorkommnissen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eigentlich gesetzlich vorgeschrieben. Ähnliches gilt für den Umgang mit Blut und biologischen Arbeitsstoffen. Im Bereich der Arbeitssicherheit sind Betriebsunfälle, z. B. Stich- und Schnittverletzungen, zu dokumentieren.

Trotzdem ist unser medizinisches Arbeitsgebiet noch meilenweit davon entfernt, mit der Luftfahrt verglichen zu werden. Beispielsweise gibt es für Piloten standardisierte und detailliert ausgearbeitete Checklisten, die zumindest auf größeren Maschinen von einem Piloten gecheckt und von einem zweiten dokumentiert werden. In welcher kardiotechnischen Abteilung wird die aufgerüstete Maschine einer zweiten dokumentierten Überprüfung eines Kollegen unterzogen oder der Maschinencheck vor Perfusionsbeginn zu zweit durchgeführt, falls er überhaupt durchgeführt wird? Fragen, die uns schnell den Unterschied zeigen. So ein Maschinencheck zu zweit mag natürlich auf den ersten Blick etwas überzogen anmuten, er mag in 999 Fällen stupide sein, aber ein zweiter Blick könnte in einem Fall, dem Tausendsten, einen falsch eingelegten Vent entdecken helfen. Jedoch stoßen hier die meisten Abteilungen schon personell an ihre Grenzen. Was uns auch noch von der Luftfahrt unterscheidet, ist das Fehlen standardisierter Handlungs- oder Befehlsketten. Die Kommunikation der Crew mit dem Tower folgt

nach strengen Vorgaben, die Anweisungen sind genormt. Derartige Strukturen fehlen in unserem Bereich fast völlig. Die Kommandos unterscheiden sich nicht nur von Klinik zu Klinik, sondern von Operateur zu Operateur. Natürlich birgt jeder genormte Prozess ein Potenzial des immer Gleichen, was er aber auf jeden Fall bietet, ist ein hohes Maß an Sicherheit. Kommt es dann nämlich zur Krisensituation, arbeitet ein Team, das in standardisierten Befehlsketten aufeinander trainiert wurde, viel besser als eines, welches die Bedeutung von Kommandos während des Zwischenfalls klären muss. Eben aus der Luftfahrt stammt die Erkenntnis, nicht mehr nur den einzelnen Piloten im Simulator zu trainieren, sondern die gesamte Crew, auch die Flugbegleiter, so ließen sich die Ergebnisse noch mal deutlich verbessern. Für den kardiotechnischen Bereich heißt also die Devise: Risikomanagement.

Eine erste Maßnahme, die in jeder Klinik sofort umgesetzt werden könnte, wäre beispielsweise: Prozesse müssen standardisiert werden. Jeder Operateur, Assistent, Anästhesist und jede Pflegekraft bekommt ihre Rolle zugewiesen, auch der Kardiotechniker. Man könnte eine Art Standard-

OP-Katalog erstellen. Haben sich solche Abläufe in der Praxis bewährt, könnten im weiteren Verlauf Notfallstandards entwickelt werden, in denen jedem Akteur eine Rolle zugewiesen ist und diesem bekannt ist, was er zu tun hat, wenn ein bestimmte Situation eintritt.

Wenn man weiß, dass die meisten Fehler aufgrund einer unglücklichen Verkettung zustande kommen, so ist es von Nutzen, die fehlerträchtigen Punkte einer OP, um beim Beispiel der Standard-OP zu bleiben, herauszuarbeiten und diese zu entschärfen.

Ein sicherlich guter Ansatz ist auch der Kardiotechnik-Simulator (Cardio-Sim), der in der FH Furtwangen unter der Leitung von Prof. G. Haimerl entwickelt wird und der bereits in der Lage ist, Perfusionen wirklichkeitsnah zu simulieren.

Risikomanagement bedeutet nicht nur, die möglichen Fehlerquellen zu ermitteln und unschädlich zu machen, es bedeutet auch, als Fernziel einen fortwährenden Prozess anzustoßen, der den Pool erkannter möglicher Fehlerquellen und Gefahren ständig vergrößert durch die Integration eines Fehlermeldesystems innerhalb der Klinik. Hier soll dem Mitarbeiter die Möglichkeit gegeben werden, eigene Fehler

oder die Fehler anderer zu melden, ohne Angst vor Sanktionen, einzig und allein unter dem Gesichtspunkt zukünftiger Fehlervermeidung.

T. Dreizler, Kardiotechniker  
Herz- & Neurozentrum Bodensee  
Kreuzlingen AG, Herzzentrum Bodensee  
Konstanz GmbH  
E-Mail: info@cardiotechnik.com

#### LITERATUR:

- [1] Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds.): *Committee on Quality of Health Care in America, To Err is Human: Building a Safer Health System. National Academy Press; Washington/DC 1999.*
- [2] *Tagesanzeiger online: Mann stirbt wegen Fehlmanipulation, 26.03.2004.*  
URL: [www.nzz.ch](http://www.nzz.ch)
- [3] Albrecht H: *Vertrauenskrise im OP-Saal.*  
In: *Die Zeit, Nr. 15 vom 6. 4. 2005, S. 33–34*
- [4] Rothmund M: *Schluss mit dem Schweigen.*  
In: *Die Zeit, Nr. 15 vom 6. 4. 2005, S. 34*
- [5] *Universitätsspital Zürich, Medienmitteilung: Zwischenfall am Universitätsspital. Menschliches Versagen im Vordergrund. 27.04.2004*
- [6] Medwedew, Grigori: *Verbrannte Seelen: Die Katastrophe von Tschernobyl. Hanser Verlag, München/Wien 1991*
- [7] *Online im Internet, 8.3.1999: URL: [www.umweltinstitut.org/frames/all/m83.htm](http://www.umweltinstitut.org/frames/all/m83.htm)*

# 20 Jahre Herzchirurgie am Klinikum Augsburg Herzzentrum Augsburg-Schwaben



## EINLEITUNG

Das Herzzentrum Augsburg-Schwaben dient in erster Linie der regionalen Versorgung herzkranker Patienten des bayerischen Regierungsbezirkes Schwaben. Zur Zeit stehen dem Herzzentrum drei moderne Operationssäle und drei Herzkatheterplätze zur Verfügung. Zudem besteht das Zentrum aus einer Kardiologischen Abteilung mit 148 Betten, der Herz-/Thoraxchirurgie mit 60 Betten (davon 4 Intermediate-Betten) sowie einer anästhesistisch geführten Intensivstation mit 42 Betten. Somit können geplante Operationen nach kurzer Vorbereitungszeit sowie Notfalloperationen rund um die Uhr durchgeführt werden. Einen hohen Stellenwert haben modernste Diagnostik- und Behandlungsverfahren. Ein weiterer Schwerpunkt der Herz-/Thoraxchirurgie sind Rhythmusdiagnostik, -therapie und -chirurgie. Die Abteilung Kardiotechnik ist zur Zeit mit fünf Kardiotechnikern besetzt. Eine Besonderheit der Klinik ist, dass ihr eine Abteilung für Thoraxchirurgie zugeordnet ist, in der alle großen Operationen an der Lunge und im Thoraxraum durchgeführt werden.

## HISTORIE

Das Herzzentrum Augsburg-Schwaben ist räumlich und organisatorisch im Klinikum Augsburg integriert. Dieses wurde durch einen Zweckverband, der Landkreis und Stadt Augsburg umfasst, gegründet und bezog 1982 einen lang erwarteten Neubau. Am 17. Mai 1985 ersetzte Prof. Dr. Struck eine Aortenklappe bei einer 47-jährigen Patientin mit einer Aortenklappenstenose. Dies war die Geburtsstunde der Herzchirurgie in Augsburg. Seit dieser Zeit wurden hier über 19.000 Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

## KLINIK FÜR HERZ-/THORAX- CHIRURGIE

In der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, deren Leitung am 1. Juni 2001 von Prof. Dr. Michael Beyer übernommen wurde, werden jährlich 2.500 Eingriffe durchgeführt, davon 1.400 Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Das Operationsspektrum umfasst neben der koronaren Bypasschirurgie mit und ohne Herz-Lungen-Maschine die Chirurgie der thorakalen Aorta und die Herzklappenchirurgie. Hierbei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Erhaltung bzw. Rekonstruktion der Herzklappen. Bei gegebener



*Kunstherz TCI Thoratec im Einsatz*

Indikation werden Herzunterstützungssysteme (Ventricular Assist Device, VAD) implantiert. Für Patienten mit schwerer End-Stage-KHE, die interventionell oder mit konventionellen Bypassoperationen nicht therapiert werden können, wird an unserer Klinik ein besonderes Verfahren angeboten: die „indirekte Myokardrevaskularisation“. Hierbei wird der gestielte Musculus latissimus dorsi auf das ischämische Myokard transplantiert. Durch Neovaskularisation entstehen Kollaterale zwischen Muskelgefäßen und den Koronargefäßen. Ein weiterer Schwerpunkt unserer Abteilung sind rhythmischirurgische Eingriffe, wobei ungefähr 300 kardiale Schrittmacher- und Defibrillatorsysteme jährlich implantiert werden. Darunter sind in jüngster Zeit vermehrt biventrikuläre Schrittmacher. In der dem Zentrum angehörenden Abteilung für Thoraxchirurgie werden zusätzlich Operationen an der Lunge vorgenommen. Schwerpunkte der Sektion Thoraxchirurgie sind neben Tumorchirurgie Triade-Operationen bei Mesothelionen. Auch die Behandlung mittels Laser und videoassistierter Thoraskopien (MIC) gehören zum Spektrum.

## KARDIOTECHNIK

Das Aufgabengebiet der Kardiotechnik in unserer Abteilung hat sich, wie wohl in



*Klinikum Augsburg*



Standard-HLM-Aufbau in der Abt. Kardiotechnik Augsburg

den meisten Kliniken Deutschlands, in den letzten Jahren stark erweitert. Gab es früher nur ein Perfusionssystem für Erwachsene, so setzen wir in Augsburg zur Zeit je nach Indikation drei verschiedene Sets ein. Bei längeren Perfusionen benutzen wir eine Zentrifuge als Blutpumpe. Des Weiteren kommen verschiedene Arten der Myokardprotektion zum Einsatz wie zum Beispiel die Methode der Blutkardioplegie. Im letzten Jahr wurden die modifizierte Ultrafiltration (MUF de Luxe) sowie die selektive Hirnperfusion etabliert. Außerdem steht eine ECMO-Einheit für Erwachsene zur Verfügung. Auch der Einsatz verschiedener IABP-Systeme (Datascope System 98, Arrow AutoCat 2 WAVE) sowie die Assist-Device-Technologie gehören in unserer

Klinik zum Bereich der Kardiotechnik. Ein weiteres Aufgabenfeld ist die Mithilfe bei der Implantation von Schrittmachern durch Einmessen, Abfragen und Umprogrammieren der Aggregate.

Die Datenerfassung sowie Datensicherung erfolgt computergestützt, alle Herz-Lungen-Maschinen sind mit einem Zentralcomputer über ein eigenes Netz verbunden. Auch das Bestellwesen erfolgt weitgehend papierlos. Die Kardiotechniker in unserer Klinik sind auch in die Qualitätssicherung der Abteilung involviert.

Zur Sicherung und Erweiterung unseres Wissens erfolgen regelmäßig klinikinterne Fortbildungen, bzw. werden Geräte erprobt und situationsgerechtes Handeln bei Notfällen wird trainiert. Die Teilnahme an

nationalen und internationalen Kongressen gehört zum Alltag unserer Abteilung.

### SELBSTVERSTÄNDNIS UND PROFIL UNSERER KLINIK

Wir sehen als Schwerpunkt unserer Arbeit die adäquate Versorgung der herzkranken Patienten der Region Augsburg-Schwaben. Dies beinhaltet, dass über 25 % unserer Patienten Notfälle sind und somit schnellstmöglich eines herzchirurgischen Eingriffes bedürfen. Daraus ergibt sich hohe Einsatzbereitschaft, flexible und straffe Planung, gute Nutzung von knappen Ressourcen und ein gute interdisziplinäre Zusammenarbeit im Management dieser Hochrisikopatienten. Diesen Herausforderungen konnte sich das Herzzentrum Augsburg-Schwaben in den 20 Jahren seines Bestehens zum Wohle unserer Patienten mit Erfolg stellen.

Wolfgang Schnur, Heinz Wackers



Das Augsburger Kardiotechniker-Team (v. l. n. r.: G. Schwarz, P. Metzmacher, B. Braun, W. Schnur (Ltd. KT), H. Wackers (stv. Lt. KT))

# Kongressnotizen

## Kardiotechnik-Workshop: Status quo der Kinder- und Säuglingsperfusion, 9. 10. 2004 in Frankfurt/Main

Auf Einladung der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Abteilung Kardiotechnik, der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main fand im vergangenen Herbst ein Workshop zum Thema Kinder- und Säuglingsperfusion statt. Aus den Kliniken Mainz, Heidelberg, Hannover, Tübingen, St. Augustin, Erlangen, Gießen und Frankfurt stellten Kardiotechniker ihre jeweiligen Standards und besonderen Verfahren auf diesem speziellen Gebiet der Perfusion vor.

Die 18 Teilnehmer des Workshops trafen sich in der Nähe von Frankfurt zum Erfahrungsaustausch. Initiiert und moderiert wurde die Veranstaltung von Harald Keller und Karl-Heinz Oeinck aus Frankfurt.

Die einzelnen Vorträge zum Thema und deren Präsentation waren von hervorragender Qualität. Durch die Darstellung der Perfusionstechniken der einzelnen Kliniken bekamen die Teilnehmer ein transparentes Bild der Arbeit in den Abteilungen. Der Frankfurter Arbeitsgruppe bot der Workshop Gelegenheit, ihr neu erstelltes Konzept im Bereich Säuglingsperfusion zu präsentieren, damit auf den Prüfstand zu stellen und mit den Standards jener Kliniken zu vergleichen, die weitaus mehr kinderherzchirurgische Eingriffe pro Jahr durchführen.

Am Nachmittag wurden spezielle Problematiken in der Planung eines neuen Säuglingsoxygenators von einem Mitarbeiter aus der Industrie vorgestellt. Wichtig für



die Hersteller sind in diesem Zusammenhang die Erwartungen der Perfusionisten an ein neues Produkt.

Prognostisch wird in den nächsten Jahren die Zahl der Operationen kongenitaler Vitien bei Kindern bis zu 4 kg durch verbesserte Operationstechniken zunehmen. Darauf wies auch der Frankfurter Chefarzt und Schirmherr der Veranstaltung, Prof. Dr. Anton Moritz, in seinem Grußwort hin. Umso intensiver sind die Anstrengungen der Hersteller, für diese Patienten optimale, ausbaufähige Oxygenierungssysteme anzubieten.

Die Erlanger Arbeitsgruppe stellte in einem Fallbeispiel das Organ-Management

bei einem Kind mit HIT-Typ II vor. Beendet wurde die Veranstaltung mit einem wissenschaftlichen Beitrag aus Gießen zur Problematik der Gerinnungsanalyse und deren Interpretation während des sog. ECLS-Einsatzes (extracorporeal life support).

Die Veranstalter dankten allen Teilnehmern für ihr Engagement und denken nach dem erfolgreichen Tag bereits über einen weiteren Workshop zum Thema „Status quo der ECMO bei Säuglingen und Kindern“ nach.

Harald Keller,  
Frankfurt

## Satellitensymposium Kardiotechnik: „Aktueller Stand und Erfahrungsberichte zum Thema Mini-ECC“ während der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Mikrozirkulation, 4.–6. 11. 2004 in Dresden

Der diesjährige Themenschwerpunkt der Deutschen Gesellschaft für Mikrozirkulation war das Myokard. Hier lag es nahe, ein Symposium zu den neuesten Entwicklungen und Ergebnissen der Miniaturisierung der extrakorporalen Zirkulation als Satellitenveranstaltung durchzuführen. Im Gegensatz zu den sonstigen Veranstaltungen zu diesem Thema, an denen in der Regel eine Firma ihre spezielle Vorgehensweise präsentiert, sollten hier die verschiedenen, auf diesem Gebiet aktiven Kliniken

und Firmen Gelegenheit bekommen, ihre Techniken zu präsentieren. Angesprochen wurden alle herzchirurgischen Kliniken und angeschrieben bzw. telefonisch kontaktiert wurden alle Firmen, die sich aktiv mit der Mini-ECC auseinandersetzen. Die Firmen Maquet/Jostra, Dideco/Stöckert und Medos nahmen die Gelegenheit wahr und präsentierten ihre Erfahrungen und Ergebnisse.

Michel de Jong für Maquet (MECC) und Mike van Driel für Dideco (ECCO)

präsentierten eindrucksvoll ihre wissenschaftlich sehr gut fundierten Ergebnisse des Vergleichs der neuen, miniaturisierten Vorgehensweise. Anhand von weit über 200 erfolgreich durchgeführten Perfusionen wiesen sie die deutlichen Vorteile gegenüber der herkömmlichen HLM nach. Die ersten Ansätze des Vergleichs gegenüber den OPCAB-Operationen waren vielversprechend. Besonders Michel de Jong unterstrich den Beginn einer Studie, die sich mit den Auswirkungen der verschie-

denen Techniken auf die Lunge befasst. Hier sei ein positiver Trend zur MECC zu verzeichnen.

Andreas Spilker für Medos (Softfusion) erläuterte die Komponenten für diverse Konfigurationen, welche, basierend auf der Deltastream-Technologie, zurzeit in den Kliniken verfolgt werden. Darauf aufbauend stellte der Autor (Softfusion) den Weg der Entwicklung eines universell einsetzbaren Mini-Perfusionssystems dar. Ziel dieser Entwicklung ist es, die Vorteile der Miniaturisierung für verschiedenste OP-Konzepte in einem System zu vereinen.

Die Reaktion der Kardiotechniker auf die Einladungen war sehr erfreulich. Ob-

wohl das spezielle Thema Mini-ECC ein relativ junges ist und erst wenige Kliniken dieses im Routineeinsatz praktizieren, kamen 26 Kardiotechniker aus Deutschland und Polen zu diesem Erfahrungsaustausch. Für das Konzept, die verschiedenen Perfusionsphilosophien für das Thema „Mini-ECC“ unter einer gemeinsamen Tagung zu präsentieren, gab es ausnahmslos positive Kritiken. Der Kollege Thorsten Schlumbohm aus Braunschweig empfand es als besonders motivierend, da Kardiotechniker, die sich mit diesem Thema befassen, in vielen Kliniken noch Einzelkämpfer sind und sich hier sozusagen „unter einem Geist“ zum direkten Austausch treffen. Die besondere Stärke lag in der Möglich-

keit, spezielle Situationen des Perfusionsmanagements direkt zu diskutieren und für den Einzelnen Lösungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Dank der durchweg positiven Resonanz wird zurzeit eine Wiederholung dieses Treffens erörtert.

Die Mini-ECC scheint eine der interessantesten Herausforderungen und Entwicklungen auf dem Weg zu einer Verbesserung der extrakorporalen Zirkulation zu sein. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit sie ihren Platz, besonders im direkten Vergleich mit der OPCAB-Technologie, einnehmen wird.

Volker Schmidt,  
Herzzentrum Dresden

## Fortbildungsveranstaltung Perfusionsmanagement 2005, 22. Januar 2005 in Bochum

Im nagelneuen Hörsaal des Pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Bergmannsheil begrüßte Dirk Buchwald die ca. 60 Teilnehmer der Fortbildungsveranstaltung „Perfusionsmanagement 2005“. Prof. Laczkovics schloss sich in seiner bekannt freundlichen Art an und lobte die enorme Leistung der Kardiotechnik. Im Hinblick auf die in Europa wieder sinkende Zahl der OPCAB-Eingriffe beruhigte er das Auditorium mit seiner Aussage: „Die Generation der hier anwesenden Kardiotechniker braucht sich keine übermäßigen Sorgen zum Thema Arbeitsplatzsicherheit zu machen!“

Ergänzend dazu bewertete Dr. Fritz die gegenwärtige und zukünftige Entwicklung der Herzchirurgie in Deutschland. Trotz der zu erwartenden Zunahme kardiologischer Interventionen spräche insbesondere die demografische Entwicklung für einen gleichbleibend hohen Bedarf an Herzoperationen.

Erfreulich praxisnah stellten Referenten aus Essen, Bochum, Bad Bevensen, Kiel, Bad Berka, München, Lahr, Leipzig und Bad Oeynhausen ihr kardiotechnisches Management bei Standardoperationen vor. Themen wie HLM-Zusammensetzung, Myokardprotektion, EKZ-Führung, aber auch Personalsituation und Datenerfassung gehörten zu den bemerkenswert offenen vorgetragenen Präsentationen und anschließenden Diskussionen.

Im Verlauf des Vormittags kristallisierten sich offensichtliche Tendenzen heraus. So konnte ein zunehmender Trend zum vermehrten Einsatz des Kardioplegieverfahrens nach Calafiore sowie zur Verwen-



dung offener EKZ-Systeme beobachtet werden.

Unter Inkaufnahme eines höheren Lagerplatzbedarfs und reduzierter Flexibilität bei der Produktkonfektion werden zunehmend komplett vorkonnetzte HLM-Schlauchsets eingesetzt. Lebhaftige Diskussionen entwickelten sich zu den Themen Klappenersatzoperationen ohne Kardioplegiegabe, retrograde Calafiore-Kardioplegieapplikation sowie hygienische Aspekte der HLM-Aufrüstung.

Innovativ erscheint die Kombination von vakuumassistierter venöser Drainage und auf Herzniveau installiertem Oxygenationsmodul. Das Füllvolumen kann folglich aufgrund kürzerer Linien reduziert werden. Derzeit wird dieses Verfahren von der Bochumer Arbeitsgruppe bei

sechs von zehn Patienten erfolgreich eingesetzt.

Abschließend stellte Krzysztof Klak in seinem Vortrag „Grundsatzüberlegungen zur Optimierung von Perfusionsystemen“ auf der Basis der aktuellen wissenschaftlichen Publikationen ein „optimales EKZ-System“ schematisch zusammen.

Diese praxisorientierte und kurzweilige Fortbildungsveranstaltung ist den Bochumer Kollegen wieder einmal gut gelungen. Die gute Organisation, das hohe Niveau der Vorträge und nicht zuletzt die konstruktive Stimmung machten die Teilnahme lohnenswert.

Stefan Hennes und Frank Gramstat  
Klinik für Thorax- und  
Kardiovaskularchirurgie, Duisburg



# Mitteilungen

der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT  
FÜR KARDIOTECHNIK E. V.

Vorstand: Gerhard Lauterbach, Herderstraße 67, 50931 Köln, Telefon 02 21 / 4 78-56 90, abends 4 06 18 13, Fax 02 21 / 4 00 98 10, E-Mail: gerhard.lauterbach@medizin.uni-koeln.de

## MASTERSTUDIUM AM FACHBEREICH PHYSIKALISCHE TECHNIK DER FH MÜNSTER

Im vergangenen Jahr wandte sich die Fachhochschule Münster an die DGfK mit dem Angebot, einen kardiotechnischen Studiengang in den Masterstudiengang „Biomedizinische Technik“ einzubinden. Nach Prüfung und Beratung im Vorstand und einem Gespräch vor Ort wurde dem zugestimmt. So steht künftig eine zusätzliche Ausbildungsstätte zur Verfügung, um z. B. Engpässe bei FH-ausgebildeten Kardiotechnikern zu vermeiden, die teilweise zur Industrie abwandern.

G. Lauterbach, Vorstand

## FACHKRÄFTE FÜR KARDIOTECHNIK SIND AM ARBEITSMARKT GEFRAGT

Eingebettet in den Masterstudiengang der Biomedizinischen Technik wird es an der Fachhochschule Münster ab 2005 auch ein Angebot zur Kardiotechnik geben.

„Zurzeit gibt es auf dem Arbeitsmarkt viel zu wenige Spezialisten auf diesem Gebiet“, erklärt Prof. Dr.-Ing. Uvo Hölscher vom Fachbereich Physikalische Technik. Die eingesetzten Medizingeräte von der

Herz-Lungen-Maschine bis hin zum verschwindend kleinen Herzschrittmacher werden immer komplexer und diffiziler. Das Masterstudium mit dem Schwerpunkt Medizingerätetechnik wird neben dem Fachwissen zur Kardiotechnik auch den notwendigen Hintergrund mit ingenieurwissenschaftlichem Wissen bieten, um sich für dieses Gebiet zu spezialisieren. „Der Fachbereich verfügt über ein Intensivstationszimmer und einen Operationsaal, die den engen Bezug zur Kardiotechnik ermöglichen“, betont der Hochschullehrer. In enger Zusammenarbeit mit Gerhard Lauterbach, dem 1. Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V., werden die Lehrinhalte aus dem Bereich Kardiotechnik zusammengestellt und die Vorlesungen und Praktika entwickelt.

„Die in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegene Zahl der Einschreibungen in die Studienrichtung Biomedizintechnik am Fachbereich Physikalische Technik macht ein exzellentes und umfangreiches Angebot an Masterstudiengängen notwendig“, hebt der Dekan des Fachbereichs, Prof. Dr.-Ing. Gerd Klinge hervor. Dabei sei es besonders wichtig, auf Bedürfnisse am Arbeitsmarkt zu reagieren.

Nähere Informationen zum Studium am Fachbereich Physikalische Technik der FH Münster sind unter [www.fh-muenster.de](http://www.fh-muenster.de) veröffentlicht. Fragen zum geplanten Schwerpunkt Kardiotechnik beantwortet Prof. Dr.-Ing. Uvo Hölscher telefonisch unter 025 51/96 26 13 oder per E-Mail: [hoelscher@fh-muenster.de](mailto:hoelscher@fh-muenster.de).

## NEUER STANDORT FÜR JAHRESTAGUNG 2006

Zum dritten und letzten Mal wird die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik dieses Jahr in Celle durchgeführt. Da ein Vorstandsbeschluss die Anzahl der Tagungen an ein und demselben Tagungsort auf maximal drei begrenzt, musste somit für das Jahr 2006 sowie die nächsten zwei Jahre ein neuer Standort gefunden werden.

Mehrere Tagungsstätten wurden unter den Gesichtspunkten Wirtschaftlichkeit, Erreichbarkeit und Attraktivität ausgewählt. Nach Besichtigung und Abwägen der Vor- und Nachteile verschiedener Standorte entschloss sich der Vorstand der DGfK am 13.2.2005 in der Vorstandssitzung in Hamburg, die 35. Jahrestagung der DGfK vom 25.5.–27.5.2006 in Frankenthal (Pfalz) zu veranstalten.



Die OP-Einrichtungen des Fachbereichs Physikalische Technik bieten ideale Voraussetzungen für das Studium im Fach Biomedizintechnik.



Ausschlaggebend für die Entscheidung des Vorstands für das CongressForum Frankenthal in Frankenthal bei Ludwigshafen/Rhein als künftigem Tagungsort war einerseits die Kostensituation, was die Tagungs- und Ausstellungsräume betrifft, andererseits auch die Verkehrsanbindungen Schiene, Straße und Flugplatz und natürlich die hervorragend konzipierten Ausstellungsräume.

Das Veranstaltungszentrum CongressForum Frankenthal mit seiner außergewöhnlichen Architektur liegt am Rande des Zentrums von Frankenthal. Die Hotels für die Tagungsteilnehmer liegen im



*CongressForum Frankenthal*

Stadtzentrum 5 bis 10 Gehminuten vom Kongresszentrum entfernt.

Frankenthal (Pfalz), einst dritte Hauptstadt der Kurpfalz, ist heute ein florierendes, weltoffenes und sympathisches Mittelzentrum im Rhein-Neckar-Dreieck (Worms – Mannheim – Bad Dürkheim) mit rund 50.000 Einwohnern, das an ein dichtes regionales und überregionales Verkehrsnetz angebunden ist. Die Stadt liegt am nordwestlichen Rand des Rhein-Neckar-Dreiecks, das zu den bedeutendsten kulturellen und wirtschaftlichen Ballungszentren Deutschlands zählt.

Ein hoher Wohn-, Freizeit- und Erholungswert machen Frankenthal zu einer lebens- und liebenswerten Stadt. Die überschaubare Innenstadt mit einer ansprechend gestalteten Fußgängerzone, dem malerischen Wochenmarkt und dem gastronomischen Angebot laden zum Einkaufen und Verweilen ein. Nicht umsonst ist Frankenthal bei seinen Einwohnern und

dem Umland als „Stadt der kurzen Wege“ bekannt.

Mit seinen Sehenswürdigkeiten in und um Frankenthal wird es sicherlich möglich sein, den Tagungsteilnehmern ein interessantes Rahmenprogramm zu bieten, und das nicht nur für eine Jahrestagung. Die Organisation wird wiederum vom Tagungsausschuss, dem Herr Lorenz, Herr Rühl und Herr Erber angehören, durchgeführt. Das wissenschaftliche Programm der Tagung in Frankenthal und der nachfolgenden Jahrestagungen gestaltet weiterhin der wissenschaftliche Beirat der DGfK unter Leitung von A. Philipp, Regensburg.

M. Erber, Ulm

#### **E-MAIL-DIENSTE DER DGfK**

Viele Mitglieder der DGfK verfügen über eine eigene E-Mail-Adresse bei unserem Verband. Bei einigen Teilnehmern, die eine Weiterleitung an eine andere Adresse

eingerrichtet haben, stimmt diese offensichtlich nicht mehr. Ich möchte daher bitten, dass mir folgende Personen ihre aktuelle E-Mail-Adresse mitteilen, damit ich die Weiterleitung entsprechend aktualisieren kann:

Thomas Bitter	Olaf Frank
Marc Bohn	Stefan Seiler
Thomas Bowge	Michael Wechner
Bernhard Braun	Heinz Winklmaier
Rolf Eggers	

Bitte senden Sie Ihre Angaben an [update@dgfkt.de](mailto:update@dgfkt.de).

Dirk Buchwald

E-Mail-Administrator der DGfK

#### **NEUE MITGLIEDER IN DER DGfK**

Bis 13. Februar 2005 wurden als **außerordentliche Mitglieder** in die DGfK aufgenommen:

El Hage, Rabith, Jülich  
 Hartmann, Renate, Aachen  
 Hunds, Nadine, Aachen  
 Jans, Stefan, Aachen  
 Kasischke, Nicole, Jülich  
 Moerders, Anne, Viersen  
 Nießen Patrick, Aachen  
 Reiners, Judith, Hückelhoven  
 Schroeder, Timm, Jülich  
 Stange, Norman, Jülich  
 Younan, Cesar, Jülich

**HERZLICH WILLKOMMEN!**



*Rathausplatz von Frankenthal*

#### **UNBEKANNT VERZOGENE MITGLIEDER**

Die folgenden Mitglieder sind leider unbekannt verzogen. Wer den neuen Arbeits- oder Wohnort kennt, wird um eine Nachricht an die DGfK gebeten:

Tel.: 02 21 / 4 78-56 90,  
 abends: 02 21 / 4 06 18 13, Fax: 02 21 / 4 00 98 10  
 E-Mail: [gerhard.lauterbach@medizin.uni-koeln.de](mailto:gerhard.lauterbach@medizin.uni-koeln.de)

Amha, Mesfin, Hamburg  
 Baumann, Erasmus, VS-Schwenningen  
 Brandenburger, Torsten, Berlin  
 Breitbarth, Sonja, Münster  
 Eckstein, Christian, Höxter  
 Ekorong, Seraphin, Jülich  
 Kassab, Tarak Joseph, Jülich  
 Keyser, Olaf Thorsten, Magdeburg  
 Vetter, Christian, Aachen

# Kongresstermine

2005

1. The First International Conference on Pediatric Mechanical Circulatory Support Systems and Pediatric Cardiopulmonary Perfusion  
19.–21. Mai, Hershey, PA/USA  
**Info:** Bonnie J. Bixler, MED, Director of Special Projects, Continuing Education, Penn State College of Medicine, PO Box 851, Hershey, PA, 17033-0851, USA  
Tel.: (0 01-7 17) 531 64 83  
E-Mail: bbixler1@psu.edu, Web: www.hmc.psu.edu/ce/pediatrics/
2. 54<sup>th</sup> International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery  
19.–22. Mai, Athen/Griechenland  
**Info:** Triaena Tours & Congress S.A., Atchley House, 15, Mesogion Avenue, Athen 11526, Griechenland  
Tel.: (00 30-2 10) 749 93 00, Fax: (00 30-2 10) 770 57 52  
E-Mail: congress@triaenatours.gr, Web: www.escvsannualcongress.org
3. 11<sup>th</sup> European Congress on Extracorporeal Circulation Technology – FECECT 2005  
8.–11. Juni, Orosei, Sardinien/Italien  
**Info:** www.fecect.org
4. 58<sup>th</sup> Congress of The French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery  
8.–11. Juni, Paris/Frankreich  
**Info:** Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, Frankreich  
Tel.: (00 33-1) 53 62 91 19, Fax: (00 33-1) 53 62 61 20  
E-Mail: sfctcv@wanadoo.fr
5. 54<sup>th</sup> Annual Meeting of SATS and 25th Annual Meeting of SCANSECT  
25.–27. August, Bergen/Norwegen  
**Info:** Kongress & Kultur AS, P.O. Box 947 Sentrum, 5808 Bergen, Norwegen  
Tel.: (00 47) 55 55 36 55, Fax: (00 47) 55 55 36 56  
E-Mail: mail@kongress.no, Web: http://flimra.intermedia.uib.no/
6. 4<sup>th</sup> EACTS-ESTS Meeting  
25.–28. September, Barcelona/Spanien  
**Info:** The European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 3 Park Street, Windsor, Berks, SL4 1LU, UK  
Tel.: (00 44-17 53) 83 21 66, Fax: (00 44-17 53) 62 04 07  
E-Mail: info@eacts.org.uk, Web: www.eacts.org
7. 1. International Congress: Cardiac Surgery in the 3<sup>rd</sup> Millennium – Biological Solutions  
30. November – 2. Dezember, Salzburg/Österreich  
**Info:** PD Dr. Nils Reiss, Georgstr.11, 32545 Bad Oeynhausen, Deutschland  
Tel.: (057 31) 97 13 33, Fax: (057 31) 97 18 20  
E-Mail: straut@hdz-nrw.de, Web: www.3rd-millennium-cs.de

## Impressum

### Anschrift für Autoren bzw. Fachbeiträge

Stefan Meyer, Schriftleiter  
Graf-Berghe-von-Trips-Ring 23,  
50169 Kerpen-Horrem  
Telefon 02 21 / 478-31 88  
Telefon 0 22 73 / 60 69 66 (abends)  
Telefax 0 22 73 / 60 69 67  
E-Mail: S-H.Meyer@T-online.de

### Chefredaktion, Firmenporträts, Abonentenservice

Gunter Morche  
Am Backofen 18, 22339 Hamburg  
Telefon 0 40 / 5 38 37 74  
Telefax 0 40 / 5 38 37 84  
E-Mail: GMMedien@aol.com  
Lektorat und Schlussredaktion:  
Gisela Merz-Busch  
E-Mail: mail@Merz-Busch.de

### Satz und Litho

EPAS Joachim Böttcher, 22926 Ahrensburg

### Druck

Schipplick + Winkler Printmedien,  
23569 Lübeck

### Anzeigenverwaltung, Gestaltungsservice

VIADUCT Werbeagentur GmbH  
Hofweg 62, 22085 Hamburg  
Telefon 0 40 / 229 40 20  
Telefax 0 40 / 229 40 222  
ISDN 0 40 / 229 40 244  
E-Mail: kt@viaduct.de

### Erscheinungsweise

4 x jährlich: Februar, Mai, September,  
Dezember

### Jahresabonnement € 34,-

Einzelheft-Preis € 10,-  
Ausland: € 40,- / Einzelheft € 12,-  
jeweils zzgl. Versandkosten.  
Inlandspreise inkl. ges. MwSt.  
Abonnementbestellung schriftlich beim Verlag.  
Mindestbezugsdauer 1 Jahr, Verlängerung  
jeweils um 1 Jahr, wenn keine Abbestellung  
erfolgt.  
Kündigung 3 Monate zum Jahresende.

### Druckauflage: 1500 Exemplare

Von Autoren gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Schriftleitung wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte übernehmen Herausgeber, Schriftleitung und Verlag keine Haftung. Mit der Annahme der Manuskripte von Erstveröffentlichungen erwirbt der Verlag das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Verbreitung und Übersetzung. Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, Mikroverfilmung, Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen einschl. Aufnahme in die Internet-Seiten der DGfK, auch auszugsweise, sind dem Herausgeber/Verlag vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung und mit Quellenangabe gestattet. Fotokopien für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als Einzelkopien hergestellt werden.

### ISSN 0941-2670

Die KARDIOTECHNIK wird auf chlorfrei gebleichtem Papier gedruckt.

Weitere TERMINE und HINWEISE FÜR AUTOREN finden Sie auch im Internet unter:

[www.dgfk.de/indexzeitneu.htm](http://www.dgfk.de/indexzeitneu.htm)

Wünsche über aufzunehmende Termine bitte an: [Anja.Schulte@web.de](mailto:Anja.Schulte@web.de)

! Angabe der Rezertifikationspunkte ohne Gewähr