

**S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung
herzchirurgischer Patienten
Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf
(AWMF Register 001/016)**

Autoren der Leitlinie

M Carl¹, A Alms², J Braun¹, A Dongas³, J Erb¹, A Goetz⁴, M Goepfert⁴, W Gogarten⁵,
J Grosse¹, AR Heller⁶, M Heringlake⁷, M Kastrup¹, A Kroener⁸, SA Loer⁹, G
Marggraf¹⁰, A Markewitz¹¹, D Reuter⁴, DV Schmitt¹², U Schirmer³, C Wiesenack¹³,
B Zwissler¹⁴, C Spies¹

1. Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland.
2. Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Deutschland.
3. Institut für Anästhesiologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland.
4. Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland.
5. Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster, Deutschland.
6. Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland.
7. Klinik für Anästhesiologie, Universität Lübeck, Lübeck, Deutschland.
8. Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland.
9. Department of Anesthesiology, VU University Hospital Center, Amsterdam, The Netherlands.
10. Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Westdeutsches Herzzentrum Essen, Essen, Deutschland.
11. Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Koblenz, Deutschland.
12. Klinik für Herzchirurgie, Universität Leipzig Herzzentrum, Leipzig, Deutschland.
13. Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland.
14. Klinik für Anästhesiologie, Ludwig –Maximilians-Universität, München, Deutschland.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. C. Spies

Universitätskliniken für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
e-mail: claudia.spies@charite.de

1. Leitlinienerstellung – Methodik

1.1	Einleitung	5
1.2	Leitlinienthemen und Zielsetzung	7
1.3	Erstellungsprozess	7
1.4	Mitglieder der Leitliniengruppe	8
1.5	Auswahl der Literatur	8
1.6	Organisatorischer und methodischer Ablauf der Leitlinienerstellung	19
1.7	Finanzierung der Leitlinienerstellung	19
1.8	Evidenz- und Empfehlungsgradschema	20
1.9	Empfehlungsgrade (GoR)	22
1.10	Erläuterungen zu den Empfehlungen des Leitlinienentwurfes	22
1.11	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	22

2. Basismonitoring

2.1	EKG	24
2.2	Pulsoxymetrie	25
2.3	Kapnographie / Kapnometrie	26
2.4	Invasive Blutdruckmessung	27
2.5	Zentralvenöser Druck	27
2.6	Bilanzierung	28
2.7	Blutgasanalyse	28
2.8	Temperatur	29
2.9	Zentralvenöse Sättigung	30
2.10	Zusammenfassung	35
2.11	Evidenz-basierte Empfehlungen	36
2.12	Algorithmus	37

3. Erweitertes hämodynamisches Monitoring

3.1.1	Echokardiographie	38
3.1.2	Indikationen	38
3.1.3	Effektivität	39
3.1.4	Bestehende Guidelines	40
3.1.5	Messung des Herzzeitvolumens	43
3.1.6	Beurteilung der Kontraktilität	44
3.1.7	Vorlastparameter	45
3.1.8	Risiken	46
3.1.9	Kontraindikationen	47
3.1.10	Limitationen	47
3.1.11	Qualifizierung und Ausbildung	47
3.1.12	Zusammenfassung	48
3.2.1	Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse	48
3.2.2	Indikationen	49
3.2.3	Herzzeitvolumenmessung mittels Pulskonturanalyse	49
3.2.4	Vergleich transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse versus PAK	49
3.2.5	Rekalibration	51

3.2.4	Alternative Verfahren der Thermodilution	53
3.2.7	Intrathorakales Blutvolumen	53
3.2.8	Füllungsdrücke versus ITBV	53
3.2.9	Single versus double-Indikator-Methode	54
3.2.10	Mathematische Koppelung zwischen Herzzeitvolumen und ITBV	55
3.2.11	Parameter der Vorlast	55
3.2.12	Schlagvolumenvariationen und Pulsdruckvariationen	56
3.2.13	Risiken	59
3.2.14	Zusammenfassung	59
3.2.15	Unkalibrierte Pulskonturanalyse	60
3.2.16	Indikationen	60
3.2.17	Validierungsstudien	60
3.2.18	Risiken	65
3.2.19	Zusammenfassung	66
3.3.1	Pulmonalarterienkatheter	66
3.3.2	Bestehende Guidelines für den PAK-Einsatz in der kardiologischen chirurgischen Intensivmedizin	67
3.3.3	Indikationen	70
3.3.4	Neue Publikationen	71
3.3.5	Gemischtvenöse Sättigung	73
3.3.6	Parameter der Vorlast	76
3.3.7	Qualifizierung und Ausbildung	77
3.3.8	Kontraindikationen	78
3.3.9	Risiken	78
3.3.10	Zusammenfassung	79
3.4.1	Linksatrialer Katheter	80
3.4.2	Indikationen	80
3.4.3	Risiken	80
3.4.4	Zusammenfassung	81
3.5.1	Evidenz-basierte Empfehlungen	82
3.5.2	Algorithmus	84
<u>4. Zielparameter der Herz-Kreislauftherapie</u>		
4.1	Evidenz-basierte Zielparameter	85
4.2	Zusammenfassung	90
<u>5. Volumentherapie</u>		
5.1	Kristalloide Lösungen	91
5.2	Kolloidale Lösungen	92
5.3	Internationale und nationale Präferenzen des Volumenersatzes	94
5.4	Hypertone versus isotone kristalloide Lösungen	95
5.5	Kolloidale versus kristalloide Lösungen	95
5.6	Natürliche versus künstliche kolloidale Lösungen	98
5.7	Bestehende Guidelines für die Volumentherapie in der Kardiochirurgie	101
5.8	Risiken	101
5.9	Künstliche Kolloide und Blutgerinnung	102

5.10	Künstliche Kolloide und Nierenfunktion	109
5.11	Balancierte Lösungen	112
5.11	Hämotherapie	114
5.12	Zusammenfassung	114
5.13	Evidenz-basierte Empfehlungen	115
5.14	Algorithmus	116

6. Postoperative Kreislaufdysfunktion

6.1	Frequenz und Rhythmusoptimierung	118
6.2	Basisdiagnostik	118
6.3	Zusammenfassung	121
6.4	Evidenz-basierte Empfehlungen	121
6.5	Algorithmus	122

7. Positiv inotrope und vasoaktive Substanzen

7.1	Natürliche Katecholamine	123
7.2	Synthetische Katecholamine	126
7.3	Andere vasoaktive Substanzen	128
7.4	Reine Vasodilatoren	130
7.5	Vasopressoren	131
7.6	Dosierungen positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen	134

8a. Linksherzinsuffizienz

8.1a	Prädiktive Faktoren für den Einsatz vasoaktiver und positiv inotroper Substanzen nach kardiopulmonalem Bypass.	136
8.2a	Einsatz vasoaktiver und positiv inotroper Substanzen nach kardiopulmonalem Bypass	137
8.3a	Singuläre Gabe von PDE-III-Inhibitoren nach kardiopulmonalem Bypass	138
8.4a	Kombination von Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren nach kardiopulmonalem Bypass	139
8.5a	Prophylaktische Gabe von PDE-III-Hemmern zum Weaning vom kardiopulmonalen Bypass	140
8.6a	Alternative Substanzen	141
8.7a	Evidenz systematischer Übersichtsarbeiten	147
8.8a	Praxis in Deutschland	147
8.9a	Zielorientierte Therapie	148
8.10a	Evidenz-basierte Empfehlungen	150
8.12a	Algorithmus	151

8b. Rechtsherzinsuffizienz

8.1b	Diagnose	152
8.2b	Quantifizierung der Vorlast	152
8.3b	Quantifizierung der Nachlast	153
8.4b	Therapie	154
8.5b	Rechtsventrikulärer Infarkt	156
8.6b	Pulmonaler Hypertonus nach kardiochirurgischen Eingriffen	158
8.7b	Intravenöse Vasodilatoren	158
8.8b	Inhalative Vasodilatoren	159

8.9b	Alternative Substanzen	164
8.10b	Zusammenfassung	165
8.11b	Evidenz-basierte Empfehlungen	166
8.12b	Algorithmus	167

9. Herzklappenchirurgie

9.1	Frequenz- und Rhythmusoptimierung	168
9.2	Aortenklappenstenose postoperativ	168
9.3	Aortenklappeninsuffizienz postoperativ	169
9.4	Mitralklappeninsuffizienz postoperativ	169
9.5	Mitralklappenstenose postoperativ	170
9.6	Algorithmus	172

10. Intraaortale Ballonpumpe

10.1	Indikationen	174
10.2	Risiken	176
10.3	Kontraindikationen	177
10.4	Outcome	177
10.5	Zusammenfassung	178
10.6	Evidenz-basierte Empfehlungen	178
10.6	Algorithmus	179

11. Leitlinienverbreitung, Qualitätsmanagement und Ökonomie

11.1	Disseminierung und Implementierung der Leitlinie	180
11.2	Qualitätsmanagement und Implementierung von Leitlinien	180
11.3	Integration von Leitlinien in klinische Standards	183
11.4	Basismonitoring	183
11.5	Erweitertes hämodynamisches Monitoring	184
11.6	Volumentherapie	187
11.7	Positiv inotrope und vasoaktive Substanzen	188
11.8	Zielorientierte Therapieansätze	190
11.9	Zusammenfassung	191
11.10	Evidenz-basierte Empfehlungen	192
11.11	Algorithmus	194

<u>12.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	195
------------	-----------------------------	-----

1. Leitlinienerstellung – Methodik

1.1 Einleitung

Das hämodynamische Monitoring und die Differentialtherapie mittels adäquater Volumensubstitution sowie positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen sind die Grundpfeiler der postoperativen intensivmedizinischen Behandlung von kardiochirurgischen Patienten.

Empfehlungen zur Therapie mit Volumenersatzlösungen und kreislaufwirksamen Medikamenten im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung von kardiochirurgischen Patienten sind nur sinnvoll, wenn gleichzeitig Zielkriterien der Herz-Kreislauftherapie festgelegt werden. Durch entsprechendes Monitoring und die Erfassung der hämodynamischen Parameter muss eine Kontrolle des Behandlungsansatzes erfolgen. Die Auswertung der erhobenen Messwerte, zusammen mit dem klinischen Bild, welches der Patient bietet, erlaubt die Entwicklung eines weiterführenden Therapiekonzeptes.

Durch die Festlegung von Zielkriterien und deren Implementierung in Behandlungspfade soll die Ursache einer hämodynamischen Instabilität erfasst und adäquat behandelt werden. Das kardiochirurgische Patientengut ist in dieser Hinsicht sehr komplex, da häufig mehrere Ursachen vorliegen können.

Bislang existieren Leitlinien und Empfehlungen lediglich für Teilbereiche der kardiochirurgischen Intensivmedizin. So bestehen Leitlinien für den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters (Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference 1997) und der transösophagealen Echokardiographie (Cheitlin et al. 2003) für diesen speziellen Bereich der postoperativen Patientenversorgung.

Mehrere Veröffentlichungen haben basierend auf Befragungen zur intensivmedizinischen Praxis in Deutschland und Europa die weit variierenden Konzepte der Behandlung mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen und der Indikationsstellungen hinsichtlich des erweiterten hämodynamischen Monitorings aufgezeigt (Leone et al. 2004, Bastien et al. 2005). Die Ergebnisse weisen eine große Variabilität der Strategien und Ziele bei der Behandlung von Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen auf. Mögliche Erklärungen für diese divergierenden Ergebnisse sind der Mangel an klaren Daten aus der Literatur, regionale Präferenzen und persönliche Erfahrung der behandelnden Intensiv-mediziner.

Zur Erfassung der nationalen Praxis der kardiochirurgischen Intensivmedizin in Deutschland wurde daher eine Umfrage unter 80 kardiochirurgischen Kliniken im ersten Quartal 2005 über die Arbeitsgruppe Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und den wissenschaftlichen Arbeitskreis Kardioanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) initiiert.

Der Fragebogen umfasste 37 Fragen zum hämodynamischen Monitoring, zur Volumentherapie, zur Hämotherapie und zur Therapie mit inotropen und vasoaktiven Substanzen von postoperativen kardiochirurgischen Patienten. Die Rückläuferquote dieser anonym ausgewerteten Befragung betrug 69%. Die erfassten Daten repräsentieren ein Volumen von ca. 75.000 kardiochirurgischen Patienten, die im Jahr 2004 in den 55 an der Umfrage partizipierenden Zentren und Kliniken intensivmedizinisch behandelt wurden. Bei annähernd 100.000 kardiochirurgischen Eingriffe pro Jahr in Deutschland (Kalmár et al. 2004) ergibt sich durch die Ergebnisse ein repräsentatives Bild der gängigen nationalen Praxis der

kardiochirurgischen Intensivmedizin, dass mit in die Erstellung des Leitlinienentwurfes eingegangen ist (Kastrup et al. 2007).

Ziel dieser Leitlinie ist eine Bewertung der verfügbaren Monitoring-Verfahren im Hinblick auf Indikationen, Vorgehen, Aussagen, Limitationen, Kontraindikationen und Risiken. Weiterhin die Differentialtherapie mit Volumenersatzmitteln versus positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen, die differenzierte Katecholamintherapie einschließlich der Inodilatoren und Kalzium-Sensitizer sowie die Einsatzkriterien der intra-aortalen Ballonpumpe.

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in thematischer Abgrenzung zu den Leitlinien-Arbeitskreisen Transfusionsmedizin, Sepsis und perioperative Nierenfunktion.

Die bestehende Vielfalt an verfügbaren Monitoring-Verfahren und positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen verdeutlicht die Notwendigkeit der Entwicklung von Leitlinien in der kardiochirurgischen Intensivmedizin, wobei es nicht unbedingt entscheidend ist, dass die Leitlinie komplett umgesetzt wird, sondern dass ein lokal praxisorientiertes Konzept unter den örtlichen Gegebenheiten definiert und konsequent eingesetzt wird.

Nicht eingeschlossen in den Erstellungsprozess dieser Leitlinie wurden die thematischen Bereiche der Therapie mit Blut- und Blutprodukten und zur Indikationsstellung ventrikulärer Assistensysteme, extrakorporaler Membranoxygenation und der Herztransplantation, für welche die Entwicklung separater Leitlinien geplant ist. Der Ausschluss dieser Themenbereiche erfolgte im Konsens der Arbeitsgruppen.

Aus den unbestrittenen Vorteilen einer leitlinienorientierten Therapie ergibt sich für die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) die Zielsetzung, unter Bündelung aller verfügbaren Kräfte einen nationalen Ansatz zur Entwicklung einer Leitlinie zur Verbesserung der Qualität der Versorgung kardiochirurgischer Intensivpatienten zu schaffen.

Dieser Leitlinienentwurf muss folgenden grundsätzlichen Anforderungen gerecht werden:

- Leitlinien zum hämodynamischen Monitoring, einer adäquaten Volumentherapie und der Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen sind Hilfen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen, die auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und auf in der Praxis bewährten Verfahren beruhen.
- Ein einziges ideales Monitoring-Verfahren, das allen Anforderungen an die hämodynamische Überwachung erfüllt, ist nicht existent. Ebenso wenig gibt es ein ideales Therapiekonzept zur Volumensubstitution und zur Behandlung mit hämodynamisch aktiven Substanzen bei kardiochirurgischen Intensivpatienten.
- Mit dem vorliegenden Leitlinienentwurf sollte die überwiegende Mehrzahl der kardiochirurgischen Patienten gut therapierbar sein.
- Ein routinemäßiges Monitoring der Therapie und eine Kontrolle der Therapieeffekte sind erforderlich.

- Ein patientenorientiertes Monitoring, eine Volumentherapie sowie eine Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen erfordern die stetige kritische Überprüfung der angestrebten hämodynamischen Zielparameter an den jeweiligen Krankheitsverlauf.
- Ziele und Wege des Therapiekonzeptes müssen für alle am Behandlungsprozess Beteiligte transparent dargestellt werden.

1.2 Leitlinienthemen und Zielsetzung

Folgende thematische Bereiche wurden als Schwerpunkte der Leitlinie eingestuft:

- 1) Hämodynamisches Monitoring
- 2) Differentialtherapie mit Volumina sowie positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen
- 3) Intraaortale Gegenpulsationspumpe als mechanisches Kreislaufunterstützungssystem

Die Zielsetzung der vorliegenden Leitlinie umfasst eine Optimierung der intensivmedizinischen Behandlung postoperativer kardiochirurgischer Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation und/oder klappenchirurgischen Eingriffen auf den Ebenen der Struktur- und Prozessqualität zur Erzielung einer Verbesserung der Ergebnisqualität unter Berücksichtigung der Gesichtspunkte einer effektiven und effizienten Versorgung dieser spezifischen Patientenpopulation.

Die Leitlinie wurde konzipiert für das ärztliche und pflegerische Personal, welches im Bereich der postoperativen Versorgung kardiochirurgischen Patienten tätig ist.

1.3 Erstellungsprozess

Das methodische Vorgehen des Leitlinienentwicklungsprozesses entspricht den Anforderungen der Evidenz-basierten Medizin, wie sie von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität (ÄZQ) in der Medizin als Standard definiert wurden. Diese Leitlinie ist das Ergebnis einer systematischen Literaturrecherche und der kritischen Evidenzbewertung verfügbarer Daten mit wissenschaftlichen Methoden.

Folgende Arbeitsschritte sind durchgeführt worden:

- 1) Definition der Suchbegriffe zu allen Themenschwerpunkten und Festlegung der relevanten Datenbanken.
- 2) Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur, aber auch bereits verfügbarer Standardleitlinien, Empfehlungen und Expertenmeinungen.

- 3) Evaluation dieser Publikationen nach Evidenzkriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Levels of Evidence 2009).
(<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, Stand 12.2009)
- 4) Konsensusverfahren:
Für die Teilnehmer an dem Leitlinienverfahren wurde ein schriftliches Mandat für die Vertretung der beteiligten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften eingeholt.
Die Textversion der Leitlinie wurde durch die Redaktionsgruppe unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur erstellt. In zwei Konsensuskonferenzen (Nominaler Gruppenprozess) am 19.09.2005 und am 10.10.2005 unter Leitung einer externen Moderatorin der AWMF wurden die Kernaussagen und Empfehlungen mit der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Die vollständige Dokumentation der einzelnen Schritte des Konsensusprozesses ist bei den Leitlinienkoordinatoren hinterlegt.
Die Abstimmungsergebnisse wurden von der Redaktionsgruppe in den Text und die Algorithmen eingearbeitet und allen Mitgliedern zur Diskussion im Delphi-Verfahren gestellt.
Die Abstimmung der Änderungen und Ergänzungen, die sich durch die Aktualisierung der Leitlinie ergeben, wurden allen Mitgliedern zur Diskussion in einem erneuten Delphi-Verfahren gestellt.
Die endgültige Verabschiedung der Leitlinie und der Aktualisierung erfolgt durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

1.4 Mitglieder der Leitliniengruppe

Die Leitlinienkoordination erfolgte durch Prof. Dr. Markewitz, als Vertreter der DGTHG und Prof. Dr. Schirmer als Vertreter der DGAI.

Die methodische Begleitung der Leitlinienentwicklung erfolgte durch Prof. Dr. Kopp.

Die Redaktionsgruppe umfasste als Mitglieder Prof. Dr. Markewitz, Prof. Dr. Schirmer, Prof. Dr. Spies, Dr. Kastrup, Dr. Große, Dr. Braun, Dr. Carl.

Die Expertengruppe des Konsensusverfahrens umfasste als Mitglieder Dr. Alms, Dr. Dongas, Dr. Erb, Prof. Dr. Goetz, Dr. Göpfert, Priv.- Doz. Dr. Gogarten, Priv.- Doz. Dr. Heller, Prof. Dr. Heringlake, Dr. Kröner, Prof. Dr. Loer, Dr. Marggraf, Dr. Reuter, Dr. Schmitt, Dr. Wiesenack, Prof. Dr. Zwissler.

1.5 Auswahl der Literatur

In den Datenbanken Cochrane Library (Cochrane Reviews) und PubMed / Medline mit Hilfe eines Literaturverwaltungsprogramm sowie Embase zur gezielten Suche einzelner Arbeiten wurden für die oben genannten Themen in dem Recherchezeitraum 1990 bis Juli 2005 anhand von vorformulierten Schlüsselwörtern insgesamt 9.064 Arbeiten identifiziert. Nach Sichtung der Publikationstitel und Abstracts und Ausschluss aller nicht englisch- oder deutschsprachigen Veröffentlichungen wurden 1.995 Artikel für die weitere Literaturanalyse berücksichtigt. Nach Ausschluss von Duplikaten und Auswahl anhand der Schwerpunktkriterien gingen 655 themenrelevante Arbeiten in die weitere Literaturanalyse mit ein.

Nach Durchsicht der angegebenen Referenzen, Handsuche in relevanten Publikationsorganen, der Nachbenennung relevanter Literatur durch die Experten

des Arbeitskreis S3-Leitlinie Hämodynamisches Monitoring und Herz/Kreislauf und der Einbeziehung von häufig zitierten klinisch relevanten Arbeiten, die vor 1990 erschienen, wurden weitere 231 themenbezogene Veröffentlichungen mit in die Literaturanalyse eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Arbeiten, die nicht der gesuchten Thematik entsprachen, ältere Arbeiten vom gleichen Autor und Arbeiten deren Hauptschwerpunkt vorrangig pharmakologische Modelle waren bzw. die eine tierexperimentelle Grundlage hatten. Nach Einschluss der Literatur, die von den Experten genannt wurde, gingen 363 Veröffentlichungen in die Entwicklung des Leitlinienentwurfes ein.

Das erfolgte Aktualisierungsverfahren der Leitlinie beinhaltete eine erneute systematische Literaturrecherche nach den gleichen Vorgaben, die den Zeitraum August 2005 bis Oktober 2009 umfasste. Es erfolgte eine Ergänzung der Suchstichworte aufgrund der hohen klinischen Relevanz um:

- Central venous saturation and cardiac surgery postoperative

Hinsichtlich der geringen klinischen Relevanz entfielen die Suchstichworte:

- Dopexamine and cardiac surgery postoperative

Die aktualisierte Literaturrecherche anhand der vorformulierten Schlüsselwörter umfasste insgesamt 3.494 Arbeiten. Nach Sichtung der Publikationstitel und Abstracts und Ausschluss aller nicht englisch- oder deutschsprachigen Veröffentlichungen wurden 254 Artikel für die weitere Literaturanalyse berücksichtigt. Nach Ausschluss von Duplikaten, Auswahl anhand der Schwerpunktkriterien und Nachbenennung relevanter Literatur durch die Experten des Arbeitskreis S3-Leitlinie Hämodynamisches Monitoring und Herz/Kreislauf gingen 212 themenrelevante Arbeiten in die weitere Literaturanalyse mit ein.

Schwerpunkt Datenbanken:

- 1) Cochrane Library (Cochrane Reviews)
- 2) PubMed (MEDLINE)
- 3) Embase nur zur gezielten Suche einzelner Arbeiten

Schwerpunkt Auswahl (unter Berücksichtigung der Evidenzkriterien / Cochrane-kriterien für Studien):

- 1) Systematische Übersichtsarbeiten
- 2) Meta-Analysen
- 3) Kontrollierte Studien
- 4) Klassische Übersichtsarbeiten, Fallserien, Fallberichte, Kongressberichte, Lehrbücher
- 5) Informationsmaterialien der Pharmaindustrie zu ihren jeweiligen Produkten

Zeitraum:

- 1) Recherche ab 1990 bis Juli 2005 / Update August 2005 bis Oktober 2009
- 2) Zurückverfolgen älterer Arbeiten mit hoher klinischer Relevanz
- 3) Zurückverfolgen häufig zitiertes Arbeiten

Sprachen:

- 1) Englisch
- 2) Deutsch

Einschluss:

- 1) Alle Länder
- 2) Besondere Berücksichtigung von Arbeiten aus Europa und Deutschland
- 3) Vorrangig klinisch orientierte Arbeiten

Ausschluss (Ausnahme spezielle Relevanz):

- 1) Spezielle Patientengruppen: Kinder
- 2) Spezialthemen
- 3) Tierexperimentelle Arbeiten
- 4) Arbeiten mit vorrangig pharmakologischen Modellen wurden zurückgestellt
- 5) Existenz neuerer Arbeiten zur gleichen Thematik vom gleichen Autor

Kontrolle der Literatur:

Arbeitskreis S3-Leitlinie Hämodynamisches Monitoring und Herz/Kreislauf der DGTHC und der DGAI (Nachbenennung relevanter Arbeiten durch die Experten)

Literaturrecherche PubMed / Medline / Hämodynamisches Monitoring (Zeitraum 1990 bis Juli 2005)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Hämodynamisches Monitoring	Analysis blood gas and Cardiac surgery postoperative	797	144
	Echocardiography transesophageal and Cardiac surgery postoperative	487	61
	Hemodynamic monitoring and Cardiac surgery postoperative	455	97
	Lung water extravascular and Cardiac surgery postoperative	39	6
	Pulse contour analysis and Cardiac surgery postoperative	8	4
	Pulmonary artery catheterization and Cardiac surgery postoperative	592	46
	Venous pressure central and Cardiac surgery postoperative	386	58

Literaturrecherche PubMed / Medline / Volumentherapie (Zeitraum 1990 bis Juli 2005)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Volumentherapie	Plasma substitutes and Cardiac surgery postoperative	81	31
	Plasma volume and Cardiac surgery postoperative	201	41
	Molecular weight and Cardiac surgery postoperative	71	9
	Isotonic solutions and Cardiac surgery postoperative	36	7
	Crystalloids and Cardiac surgery postoperative	11	3
	Colloids and Cardiac surgery postoperative	57	17
	Hydrocolloids cardiac surgery and postoperative	41	10
	Hetastarch and Cardiac surgery postoperative	46	32
	Gelatin and Cardiac surgery postoperative	32	8
	Dextran and Cardiac surgery postoperative	48	7
	Albumin and cardiac surgery postoperative	265	37

Literaturrecherche PubMed / Medline / Vasoaktive Substanzen (Zeitraum 1990 bis Juli 2005)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Vasoaktive und inotrope Substanzen	Cardiovascular agents and Cardiac surgery postoperative	567	45
	Cardiotonic agents and Cardiac surgery postoperative	197	61
	Vasoconstrictor agents and Cardiac surgery postoperative	81	27
	Vasodilator agents and Cardiac surgery postoperative	410	107
	Vasopressors and Cardiac surgery postoperative	29	4
	Inotropic support and Cardiac surgery postoperative	393	45
	Catecholamines and Cardiac surgery postoperative	678	142
	Norepinephrine and Cardiac surgery postoperative	161	25
	Epinephrine and Cardiac surgery postoperative	257	42
	Dopamine and Cardiac surgery postoperative	275	71
	Dobutamine and Cardiac surgery postoperative	256	62
	Dopexamine and Cardiac surgery postoperative	26	18
	Phosphodiesterase inhibitors Cardiac surgery postoperative	66	34
	Amrinone and Cardiac surgery postoperative	61	32
	Milrinone and Cardiac surgery postoperative	34	16
	Enoximone and Cardiac surgery postoperative	59	33
	Levosimendan and Cardiac surgery postoperative	1	1
Nitroglycerin and Cardiac surgery postoperative	152	39	
Nitrates and Cardiac surgery postoperative	44	4	
Prostacyclin and Cardiac surgery postoperative	58	13	
Prostaglandine and Cardiac surgery postoperative	162	23	

Gültigkeit ab dem 1.1.2011 wird nicht überprüft

Recherche PubMed / Medline / Intra-aortic balloon pump (IABP) (Zeitraum 1990 bis Juli 2005)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
IABP	Heart-assist device and Cardiac surgery postoperative	374	98
	Assisted circulation and Cardiac surgery postoperative	303	107
	Intraaortic balloon pumping and Cardiac surgery postoperative	372	137

Literaturrecherche Cochrane / Hämodynamisches Monitoring (Zeitraum 1990 bis Juli 2005)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Hämodynamisches Monitoring	Analysis blood gas and Cardiac surgery postoperative	12	2
	Echocardiography transesophageal and Cardiac surgery postoperative	1	0
	Hemodynamic monitoring and Cardiac surgery postoperative	4	1
	Lung water extravascular and Cardiac surgery postoperative	15	4
	Pulse Contour analysis and Cardiac surgery postoperative	0	0
	Pulmonary artery catheterization and Cardiac surgery postoperative	1	0
	Venous pressure central and Cardiac surgery postoperative	19	4

Literaturrecherche Cochrane / Volumentherapie (Zeitraum 1990 bis Juli 2005)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Volumentherapie	Plasma substitutes and Cardiac surgery postoperative	10	5
	Plasma volume and Cardiac surgery postoperative	25	5
	Molecular weight and Cardiac surgery postoperative	7	3
	Isotonic solutions and Cardiac surgery postoperative	8	4
	Crystalloids and cardiac surgery postoperative	18	5
	Colloids and Cardiac surgery postoperative	15	5
	Hydrocolloids and Cardiac surgery postoperative	0	0
	Hetastarch and Cardiac surgery postoperative	10	4
	Gelatin and Cardiac surgery postoperative	10	4
	Dextran and Cardiac surgery postoperative	16	5
	Albumin and Cardiac surgery postoperative	13	4

Literaturrecherche Cochrane / Vasoaktive Substanzen (Zeitraum 1990 bis Juli 2005)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Vasoaktive und inotrope Substanzen	Cardiovascular agents and Cardiac surgery postoperative	19	2
	Cardiotonic agents and Cardiac surgery postoperative	53	22
	Vasoconstrictor agents and Cardiac surgery postoperative	1	1
	Vasodilator agents and Cardiac surgery postoperative	1	0
	Vasopressors and Cardiac surgery postoperative	1	0
	Inotropic support and Cardiac surgery postoperative	6	5
	Catecholamines and Cardiac surgery postoperative	6	1
	Norepinephrine and Cardiac surgery postoperative	8	2
	Epinephrine and Cardiac surgery postoperative	8	1
	Dopamine and Cardiac surgery postoperative	5	1
	Dobutamine and Cardiac surgery postoperative	2	1
	Dopexamine and cardiac surgery postoperative	1	1
	Phosphodiesterase inhibitors and Cardiac surgery postoperative	27	20
	Amrinone and cardiac surgery postoperative	3	0
	Milrinone and Cardiac surgery postoperative	10	9
	Enoximone and Cardiac surgery postoperative	22	21
	Levosimendan and Cardiac surgery postoperative	1	1
	Nitroglycerine and Cardiac surgery postoperative	0	0
	Nitrates and Cardiac surgery postoperative	0	0
	Prostacyclin and Cardiac surgery postoperative	0	0
	Prostaglandine and Cardiac surgery postoperative	0	0

Gültigkeit ab dem 01.01.2011 wird zzt. überprüft

Literaturrecherche Cochrane / Intra-aortic balloon pump (IABP) (Zeitraum 1990 bis Juli 2005)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
IABP	Heart-assist device and Cardiac surgery postoperative	11	5
	Assisted circulation and Cardiac surgery postoperative	2	0
	Intraaortic balloon pumping and Cardiac surgery postoperative	24	9

Update-Literaturrecherche August 2005 –Oktober 2009

Literaturrecherche PubMed / Medline / Hämodynamisches Monitoring

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Hämodynamisches Monitoring	Analysis blood gas and Cardiac surgery postoperative	194	14
	Echocardiography transesophageal and Cardiac surgery postoperative	306	24
	Hemodynamic monitoring and Cardiac surgery postoperative	201	27
	Lung water extravascular and Cardiac surgery postoperative	14	1
	Pulse contour analysis and Cardiac surgery postoperative	12	6
	Pulmonary artery catheterization and Cardiac surgery postoperative	132	16
	Venous pressure central and Cardiac surgery postoperative	96	13
	Central venous saturation and Cardiac surgery postoperative	17	14

Literaturrecherche PubMed / Medline / Volumentherapie

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Volumentherapie	Plasma substitutes and Cardiac surgery postoperative	25	12
	Plasma volume and Cardiac surgery postoperative	62	11
	Molecular weight and Cardiac surgery postoperative	46	4
	Isotonic solutions and Cardiac surgery postoperative	10	2
	Crystalloids and Cardiac surgery postoperative	2	0
	Colloids and Cardiac surgery postoperative	29	9
	Hydrocolloids cardiac surgery and postoperative	29	7

	Hydroxyethylstarch and Cardiac surgery postoperative	22	15
	Gelatin and Cardiac surgery postoperative	18	6
	Dextran and Cardiac surgery postoperative	4	0
	Albumin and cardiac surgery postoperative	127	8

Literaturrecherche PubMed / Medline / Vasoaktive Substanzen

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Vasoaktive und inotrope Substanzen	Cardiovascular agents and Cardiac surgery postoperative	297	30
	Cardiotonic agents and Cardiac surgery postoperative	86	19
	Vasoconstrictor agents and Cardiac surgery postoperative	43	5
	Vasodilator agents and Cardiac surgery postoperative	153	21
	Vasopressors and Cardiac surgery postoperative	87	2
	Inotropic support and Cardiac surgery postoperative	147	5
	Catecholamines and Cardiac surgery postoperative	102	5
	Norepinephrine and Cardiac surgery postoperative	37	5
	Epinephrine and Cardiac surgery postoperative	67	3
	Dopamine and Cardiac surgery postoperative	26	3
	Dobutamine and Cardiac surgery postoperative	57	5
	Phosphodiesterase inhibitors Cardiac surgery postoperative	20	15
	Amrinone and Cardiac surgery postoperative	17	7
	Milrinone and Cardiac surgery postoperative	24	9
	Enoximone and Cardiac surgery postoperative	2	0
	Levosimendan and Cardiac surgery postoperative	25	11
	Nitroglycerin and Cardiac surgery postoperative	14	4
	Nitrates and Cardiac surgery postoperative	14	3
	Prostacyclin and Cardiac surgery postoperative	19	3
	Prostaglandine and Cardiac surgery postoperative	30	7

Recherche PubMed / Medline / Intra-aortic balloon pump (IABP)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
IABP	Heart-assist device and Cardiac surgery postoperative	161	1
	Assisted circulation and Cardiac surgery postoperative	25	8
	Intraaortic balloon pumping and Cardiac surgery postoperative	25	13

Literaturrecherche Cochrane / Hämodynamisches Monitoring

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Hämodynamisches Monitoring	Analysis blood gas and Cardiac surgery postoperative	10	5
	Echocardiography transesophageal and Cardiac surgery postoperative	10	9
	Hemodynamic monitoring and Cardiac surgery postoperative	10	0
	Lung water extravascular and Cardiac surgery postoperative	6	1
	Pulse Contour analysis and Cardiac surgery postoperative	3	3
	Pulmonary artery catheterization and Cardiac surgery postoperative	8	3
	Venous pressure central and Cardiac surgery postoperative	10	8
	Central venous saturation and Cardiac surgery postoperative	8	2

Literaturrecherche Cochrane / Volumentherapie

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Volumentherapie	Plasma substitutes and Cardiac surgery postoperative	16	12
	Plasma volume and Cardiac surgery postoperative	62	10
	Molecular weight and Cardiac surgery postoperative	29	4
	Isotonic solutions and Cardiac surgery postoperative	16	8
	Crystalloids and cardiac surgery postoperative	8	4
	Colloids and Cardiac surgery postoperative	15	8
	Hydrocolloids and Cardiac surgery postoperative	1	0
	Hydroxyethylstarch and Cardiac surgery postoperative	12	6
	Gelatin and Cardiac surgery postoperative	14	9
	Dextran and Cardiac surgery postoperative	2	0
	Albumin and Cardiac surgery postoperative	30	9

Literaturrecherche Cochrane / Vasoaktive Substanzen

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
Vasoaktive und inotrope Substanzen	Cardiovascular agents and Cardiac surgery postoperative	73	6
	Cardiotonic agents and Cardiac surgery postoperative	28	11
	Vasoconstrictor agents and Cardiac surgery postoperative	12	4
	Vasodilator agents and Cardiac surgery postoperative	31	15
	Vasopressors and Cardiac surgery postoperative	8	5
	Inotropic support and Cardiac surgery postoperative	43	6
	Catecholamines and Cardiac surgery postoperative	11	0
	Norepinephrine and Cardiac surgery postoperative	25	7
	Epinephrine and Cardiac surgery postoperative	21	2
	Dopamine and Cardiac surgery postoperative	28	5
	Dobutamine and Cardiac surgery postoperative	25	4
	Phosphodiesterase inhibitors and Cardiac surgery postoperative	10	7
	Amrinone and cardiac surgery postoperative	3	1
	Milrinone and Cardiac surgery postoperative	16	10
	Enoximone and Cardiac surgery postoperative	1	1
	Levosimendan and Cardiac surgery postoperative	7	7
	Nitroglycerine and Cardiac surgery postoperative	16	3
	Nitrates and Cardiac surgery postoperative	7	1
	Prostacyclin and Cardiac surgery postoperative	7	5
	Prostaglandine and Cardiac surgery postoperative	12	1

Gültigkeit abgefragt wird zzt. überprüft

Literaturrecherche Cochrane / Intra-aortic balloon pump (IABP)

Bereich	Keywords	Anzahl	Einschluss
IABP	Heart-assist device and Cardiac surgery postoperative	2	2
	Assisted circulation and Cardiac surgery postoperative	12	1
	Intraaortic balloon pumping and Cardiac surgery postoperative	2	1

1.6 Organisatorischer und methodischer Ablauf der Leitlinienerstellung

Die Leitlinienerstellung wurde durch Frau Prof. Kopp (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF) methodisch begleitet. Die organisatorischen Vorbereitungen begannen im Oktober 2004. Bis Juni 2005 wurde die Literaturrecherche und Literaturbewertung der systematischen Suche und der erste Entwurf erstellt.

Ergänzungen der Literaturliste wurden noch bis zum 26.09.2005 berücksichtigt. Die Abstimmung der Evidenz-basierten Empfehlungen erfolgte auf zwei Konsensuskonferenzen (Nominaler Gruppenprozess) am 19.09.2005 und am 10.10.2005 unter Moderation von Frau Prof. Kopp (AWMF).

Die redaktionelle Überarbeitung des Volltextes, der Evidenz-basierten Empfehlungen und der Algorithmen nach den Konsensuskonferenzen erfolgte durch die Redaktionsgruppe bis April 2006.

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte durch die Redaktionsgruppe (2009/2010). Die Abstimmung der Änderungen und Ergänzungen, die sich durch die Aktualisierung der Leitlinie ergeben, wurden allen Mitgliedern zur Diskussion in einem erneuten Delphi-Verfahren gestellt. Die aktualisierte S3-Leitlinie wurde durch die beteiligten Fachgesellschaften geprüft und im April 2010 verabschiedet.

1.7 Finanzierung der Leitlinienerstellung

Die vorliegende Leitlinie wurde mit finanzieller Unterstützung der DGTHG und der DGAI erstellt. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenskonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt. Eine entsprechende schriftliche Erklärung (Formblatt) wurde von den teilnehmenden Experten abgegeben, die bei den Leitlinienkoordinatoren hinterlegt sind. Die bei den Konsensusverfahren angefallenen Reisekosten der Teilnehmer wurden von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften übernommen.

1.8 Evidenz- und Empfehlungsgradschema

Tabelle 1: Bewertung der Evidenz "Levels of Evidence"

Als Evidenz- und Empfehlungsgradschema wurde die Einteilung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine zu Grunde gelegt (Levels of Evidence 2009, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, 12/2009).

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Tabelle 2: Einteilung der Evidenzgrade entsprechend der Einteilung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009).

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because of:

- EITHER a single result with a wide Confidence Interval (such that, for example, an ARR in an RCT is not statistically significant but whose confidence intervals fail to exclude clinically important benefit or harm)
- OR a Systematic Review with troublesome (and statistically significant) heterogeneity.
- Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems which lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note #2 for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality <u>cohort</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality <u>case-control</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose <u>Specificity</u> is so high that a <u>Positive</u> result rules- <u>in</u> the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose <u>Sensitivity</u> is so high that a <u>Negative</u> result rules- <u>out</u> the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	<u>Good</u> reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. <u>Poor</u> reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (eg 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

1.9 Empfehlungsgrade (GoR)

Die Empfehlungsgrade wurden unter Berücksichtigung der folgenden Punkte erstellt:

- die ethische Verpflichtungen, die Patientenpräferenzen, die Effektstärken und die Konsistenz der Studienergebnisse
- die klinische Relevanz (Eignung der Effektivitätsmaße der Studie für die verschiedenen Bereiche der Intensivmedizin, Relevanz der Kontrollgruppen und verwendete Dosierungen)
- Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Behandlungsergebnissen
- die pathophysiologischen und klinische Plausibilitäten
- die Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe

- die Umsetzbarkeit in den ärztlichen Alltag (Leistungsfähigkeit, Ressourcenbedarf und –verbrauch etc.)
- die Nahtstellen zwischen den Leistungserbringern

In der Regel bestimmt der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad, d.h. eine Empfehlung mit einem mittleren Evidenzgrad würde auch zu einem mittleren Empfehlungsgrad führen. Auf Grund der oben genannten Konsensusaspekte kann es jedoch gelegentlich zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen. Die Stärke der Empfehlung berücksichtigt sowohl Wirksamkeitsaspekte mit Berücksichtigung der Evidenzlage als auch die Aspekte Sicherheit, Praktikabilität, Kosten/Nutzen Verhältnis u.a. Die Stärke der Empfehlung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz konsentiert.

Einstufung von LL-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (GoR=Grade of Recommendation) modifiziert und angeglichen nach Pedersen T, Møller AM (2001):

Stärke der Evidenz	Beschreibung	Empfehlungsgrad (GoR)
1a, 1b	Starke Empfehlung	A „Soll“
2a, 2b	Empfehlung	B „Sollte“
3, 4, 5	Offene Empfehlung	O „Kann“

1.10 Erläuterungen zu den Empfehlungen des Leitlinienentwurfes

Die Einstufung der Leitlinienempfehlungen erfolgt auf der Basis der bestverfügbaren Evidenz (Evidenzgrad) und der klinischen Beurteilung im formalen Konsensusverfahren (Empfehlungsgrad). Die Gründe für ein Abweichen des Empfehlungsgrades vom Evidenzgrad können sich aus ethischen Erwägungen, klinischer Relevanz, Abwägung von Nutzen und Risiken, Nebenwirkungen sowie der Anwendbarkeit der untersuchten Interventionen in der Breite und Berücksichtigung von Konsistenz und Effektstärke der Studienergebnisse ergeben.

Empfehlungen, für welche die verfügbare externe Evidenz nicht ausreichend bis nicht vorhanden ist, die aber erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, können trotzdem nach Konsensusfindung den höchsten Härtegrad erhalten.

Empfehlungen, für welche der Evidenz-Grad A vorliegt, können dagegen nach Konsensusfindung wegen ihrer geringfügigen klinischen Bedeutung einen niedrigeren Härtegrad erhalten. Dementsprechend sind die Hintergründe der Empfehlungen im Volltext der Leitlinie diskutiert.

1.11 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie erstreckt sich über einen Zeitraum von zwei Jahren. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist eine Aktualisierung der Leitlinie durch die Mitglieder der Expertengruppe projektiert. Das Aktualisierungsverfahren beinhaltet eine Prüfung und Bewertung der Kernaussagen anhand der aktuellsten verfügbaren Evidenz anhand einer systematischen Literaturrecherche durch die Redaktionsgruppe. Die

überarbeiteten Kernaussagen werden im Rahmen des geplanten Aktualisierungsverfahrens veröffentlicht.

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft

2. Basismonitoring

Patientenorientierte Therapiekonzepte in der Intensivmedizin setzen individuelle spezifische Therapieziele und damit ein adäquates Monitoring der Therapieeffekte voraus. Als Basismonitoring werden die Komponenten bezeichnet, mit deren Hilfe routinemäßig jeder Patient auf einer Intensivstation unabhängig vom Schweregrad einer Erkrankung überwacht werden sollte (Janssens 2001).

Auch wenn bis heute der definitive Nachweis eines verbesserten Outcomes durch randomisierte klinische Studien für die Verfahren des Basismonitorings zum Teil fehlen, exemplarisch sei hier auf eine systematische Übersichtsarbeit über die Pulsoxymetrie im perioperativen Monitoring verwiesen (Pedersen et al. 2003), steht außer Zweifel, dass das Basismonitoring neben der klinischen Untersuchung mit Beurteilung der peripheren Zirkulation, integraler Bestandteil der postoperativen intensivmedizinischen Versorgung kardiochirurgischer Patienten ist (Pozzella et al. 2004). Unterstrichen wird dies durch die Empfehlungen der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) zur apparativen Ausstattung der Stationen zur Intensivüberwachung und Intensivtherapie (Karimi et al. 2000), die eine Ausstattung mit diesen Techniken als essentiell vorschreiben.

Der Einsatz dieser Monitoring-Verfahren wird durch die Ergebnisse einer bundesweiten Befragung kardiochirurgischer Intensivstation unterstrichen (Kastrup et al. 2007). In fast 100% der mit der Umfrage erfassten Kliniken gehörte das EKG, die Messung des zentralen Venendruckes (ZVD) und der arteriellen Sättigung, die Bilanzierung, die Temperaturmessung und die invasive Blutdruckmessung zum routinemäßigen Basismonitoring. Diese Monitoring-Verfahren können somit als Standard des Basismonitorings für kardiochirurgische Patienten in Deutschland betrachtet werden.

Die Messung des endtidalen CO₂ mittels Kapnometrie, des linksatrialen Druckes, der zentralvenösen Sättigung und des EEG gehörten nur bei unter 25% der befragten Kliniken zum Standardmonitoring (Kastrup et al. 2007).

2.1 EKG

Die kontinuierliche Erfassung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus ist bei kritisch kranken Patienten mittels des EKG obligatorisch. Der Einsatz einer kontinuierlichen Arrhythmie- und ST-Streckenanalyse ermöglicht das frühzeitige Erkennen einer Rhythmusstörung und einer kardialen Ischämie. Bei kombinierter Überwachung der EKG-Ableitungen II und V5 konnten im perioperativen Verlauf bei 105 nichtkardiochirurgischen postoperativen Patienten in einer klinischen Studie Ischämieepisodes mit einer Sensitivität von 80% erkannt werden, bei der Kombination der Ableitungen V4 und V5 erhöhte sich die Sensitivität auf 90% (London et al. 1988). Die Ableitung II zeigte sich jedoch im Vergleich zu V5 bei der Arrhythmiediagnostik überlegen. Diese Studie wird entsprechend des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C bewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollen zur kontinuierlichen EKG-Überwachung zur Arrhythmie- und Ischämiediagnostik die Ableitungen II und V5 oder alternativ II und V3 oder II und V4 oder sofern technisch möglich V3, V4 und V5 verwendet werden. Diese Empfehlung erhält einen GoR von A.

Durch den Einsatz einer ST-Streckenanalyse liegt die Sensitivität dieses Verfahrens bei durchschnittlich 74% und die Spezifität bei durchschnittlich 73% (Leung et al. 1998). Yazigi et al. (1998) zeigten anhand einer prospektiven klinischen Studie mit

100 ACVB-Patienten die prädiktive Aussagekraft einer automatisierten ST-Streckenanalyse über die ersten postoperativen 24 Stunden. Als signifikante Episode einer kardialen Ischämie wurde eine ST-Senkung von 0,1 mV oder eine ST-Hebung von 0,2 mV für mindestens eine Minute definiert. 60 Patienten wiesen signifikante Episoden einer ST-Streckenveränderung auf (6±5 Episoden je Patient). 8 Patienten dieser Gruppe präsentierten entweder einen Herzinfarkt, Kammerflimmern oder ein letales Ereignis kardialer Ursache. Die 40 Patienten ohne eine signifikante ST-Streckenveränderung zeigten hingegen im Studienverlauf keine kardialen Ereignisse. Die automatisierte ST-Streckenanalyse als Screeninginstrument nach kardiochirurgischen Eingriffen zeigte in dieser Studie eine positive prädiktive Aussagekraft von 13% und eine negative prädiktive Aussagekraft von 100% hinsichtlich kardialer Morbidität und Mortalität.

In den Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings der American Heart Association (AHA) (Drew et al. 2004) wird ein ST-Segment-Monitoring über einen Zeitraum von 12 bis 24 h bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten empfohlen (entsprechend einer Klasse II-Empfehlung des American College of Cardiology Emergency Cardiac Care Committee 1991). Grundsätzlich wird aber nach Konsensusmeinung des Expertengremiums generell ein ST-Segment-Monitoring bei jedem EKG-Monitoring empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Empfehlungs-Grad D bewertet. Diese Empfehlung erhält einen GoR von 0.

Ein 12-Kanal-EKG bei postoperativen Intensivpatienten wird bei stationärer Aufnahme und im Verlauf der ITS-Behandlung einmal täglich empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf den Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery des American College of Cardiology und der American Heart Association (Eagle et al. 1996). Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums wird ein 12-Kanal-EKG mit einer Dokumentation bei Intensivpatienten bei stationärer Aufnahme und im Verlauf der ersten drei postoperativen Tage des ITS-Aufenthaltes einmal täglich empfohlen. Ab dem 3. Tag einer weiter bestehenden ITS-Behandlung erfolgt die Indikation nach der jeweiligen klinischen Situation. Diese Empfehlung wird aus sicherheitsrelevanten Aspekten mit dem GoR von 0 bewertet.

2.2 Pulsoxymetrie

Die spektralphotometrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung ermittelt nicht-invasiv und kontinuierlich die SaO₂, die als prozentualer Anteil des oxygenierten Hb an der Summe von oxygeniertem und desoxygeniertem Hb definiert ist. Sie ist in ihrer diagnostischen Bedeutung dem paO₂ vergleichbar. Das primär respiratorische Monitoring ermöglicht insbesondere die Beurteilung der pulmonalen Sauerstoff-Aufnahme und erlaubt bei Kenntnis der aktuellen Hb-Konzentration darüber hinaus die Abschätzung des arteriellen Sauerstoff-Angebots an die Gewebe. Zusätzlich wird durch die Erfassung der Pulskurve die mechanische Herzaktion ausgezählt. Durch qualitative Bewertung des peripheren Plethysmogramms kann das Verfahren auch zur orientierenden hämodynamischen Überwachung mit Abschätzung von MAP und Volumenstatus dienen.

Die aktuell eingesetzten Geräte können die Absorptionsspektren der nicht am Sauerstoff-Transport beteiligten Dyshämoglobine COHb und MetHb nicht

unterscheiden und werten sie ebenfalls als „oxygeniertes“ Hb. Die Methode erlaubt daher nur bei Ausschluss einer relevanten Dyshämoglobinämie, Kenntnis der aktuellen Hb-Konzentration und eines ausreichenden HZV die Abschätzung des arteriellen Sauerstoff-Angebots an die Gewebe.

Der gemessene Wert wird auf Basis von Referenzwerten im Bereich von 75-100% mit einer Genauigkeit von etwa $\pm 2\%$ errechnet (Nickerson et al. 1988). Der Normalwert beträgt 96-98%. Wegen des sigmoidalen Verlaufs der Sauerstoff-Bindungskurve ist bei einer partiellen Sauerstoffsättigung (psO_2) $< 90\%$ (entsprechend einem paO_2 von etwa 60 mmHg) eine kritische Grenze erreicht (Adams et al. 2005).

Bierman et al. (1992) wiesen den klinischen Nutzen der Pulsoxymetrie in einer randomisierten klinischen Studie anhand von 35 postoperativen kardiochirurgischen Patienten nach. Im Falle eines bettseitigen Monitorings der psO_2 konnte die Abnahmefrequenz von Blutgasanalysen im Vergleich zur geblindeten Aufzeichnung der psO_2 signifikant reduziert werden. In der bettseitig geblindeten Patientengruppe konnte bei 7 von 15 Patienten eine klinisch inapparente O_2 -Entsättigung mittels der Pulsoxymetrie erfasst werden. Die Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums detektiert ein kontinuierliches Monitoring mittels der Pulsoxymetrie das Auftreten klinisch inapparenter O_2 -Entsättigungen und sollte daher eingesetzt werden. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von A bewertet.

2.3 Kapnographie / Kapnometrie

Die bettseitige Verfügbarkeit der Kapnographie wird in der Empfehlung der DIVI zur Ausstattung von Intensivstationen mit Monitoring-Geräten als notwendig erachtet (Karimi et al. 2000). Die Bestimmung des Kohlendioxid-Partialdrucks im Atemgas mittels Infrarotspektrometrie wird als Kapnometrie bezeichnet, die zusätzliche graphische Darstellung als Kapnographie. Die Genauigkeit der Messung liegt bei $\pm 5\%$. Sie ermöglicht bei kontrollierter Beatmung die Überwachung der Normoventilation sowie der allgemeinen Kohlendioxid-Produktion und -Elimination. Bei ungestörtem pulmonalen Gasaustausch entspricht der $petCO_2$ dem $pACO_2$ und dieser annähernd dem $paCO_2$. Bei unverändertem Atemminutenvolumen erlaubt der $petCO_2$ einen Rückschluss auf das HZV; bei Abfall des HZV mit verminderter Gewebepfusion sinkt der $petCO_2$ ab und steigt bei suffizientem Kreislauf wieder an. Die Kapnographie/ -metrie ist bei beatmeten Patienten indiziert. Zur Normoventilation wird ein $petCO_2$ von 35-40 mmHg angestrebt (Adams et al. 2005). Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann die Kapnographie / -metrie bei beatmeten Patienten hilfreich eingesetzt werden. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von 0 bewertet.

2.4 Invasive Blutdruckmessung

Das Monitoring des arteriellen Blutdrucks bei kritisch kranken Patienten ist integraler Bestandteil einer intensivmedizinischen Überwachung. Die Erfassung des arteriellen

Perfusionsdruckes ist prinzipiell nichtinvasiv oszillometrisch oder invasiv, durch eine arterielle Gefäßkanülierung, möglich.

Jackson et al. (2005) zeigte anhand von 47 kritisch kranken Patienten die inakkuraten Messergebnisse einer Blutdruckmessung mit automatisierten nichtinvasiven oszillometrischen Messsystemen mit einer Unterschätzung von niedrigen und einer Überschätzung von hohen arteriellen Drücken im Vergleich zur invasiven Blutdruckmessung. Die Korrelation zwischen invasiv in der A. radialis und nichtinvasiv gemessenen Werten zeigte ein mäßiges Resultat ($r^2=0,52$). Auch die Arbeitsgruppe von Bur et al. (2000) zeigte anhand von 38 Patienten, dass oszillometrisch nichtinvasiv gemessene Blutdruckwerte nicht über eine ausreichende Präzision zum Monitoring kritisch kranker Patienten verfügen. Die mittlere Differenz zwischen invasiv und nichtinvasiv gemessenen Druckwerten belief sich auf $-6,7 \pm 9,7$ mmHg. 26,4% der insgesamt 1.494 parallelen Messungen wiesen eine Diskrepanz von ≥ 10 mmHg und 34,2% ≥ 20 mmHg auf. Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C bewertet. Eine Messwertabweichung bei Monitoringverfahren von $> 10\%$ gilt als klinisch nicht akzeptabel.

Die invasive Blutdruckmessung erlaubt die Schlag-zu-Schlag-Überwachung des Kreislaufes und damit die unmittelbare klinische Beurteilung von therapeutischen Interventionen (Hollenberg et al. 2004). Somit ist die invasive arterielle Druckmessung mit der Schlag-zu-Schlag-Überwachung des Kreislaufs nach kardiochirurgischen Eingriffen mit potentiell zu erwartenden hämodynamischen Instabilitäten obligat. Bei Einsatz von vasoaktiven und positiv inotropen Substanzen sind die Therapieeffekte kontinuierlich erfassbar und repetitive Blutentnahmen für Blutgas- und Laboranalysen sind problemlos durchzuführen.

Nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz besteht die Indikation zur kontinuierlichen invasiven arteriellen Druckmessung bei einer hämodynamischen Instabilität oder dem Bedarf einer häufigen arteriellen Blutgasanalyse. Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIa mit einem Evidenzlevel C (Dickstein et al. 2008). Diese Empfehlungsklasse entspricht einer gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Nach Konsensmeinung des Expertengremiums soll eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung nach kardiochirurgischen Eingriffen obligat sein, da nichtinvasive Messungen unzureichend präzise und diskontinuierlich sind.

Diese Empfehlung wird aus sicherheitsrelevanten Aspekten mit einem GoR von A bewertet.

2.5 Zentralvenöser Druck

Der zentralvenöse Druck (ZVD) entspricht dem rechtsatrialen Druck und dieser – bei fehlender Trikuspidalstenose – näherungsweise dem enddiastolischen Druck im rechten Ventrikel. Der ZVD darf jedoch nicht mit dem linksatrialen Druck gleichgesetzt werden, da vor allem akute Änderungen des linksatrialen Drucks – etwa bei schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion – nicht mit Änderungen des rechtsatrialen Drucks verbunden sind. Der ZVD hängt u.a. vom intravasalen Volumen und peripheren Gefäßtonus, der rechtsventrikulären Compliance, dem

pulmonalen Gefäßwiderstand sowie dem intrathorakalen Druck (PEEP-Beatmung / intrinsischer PEEP) ab. Sakai et al (1989) zeigte eine gute Korrelation zwischen zunehmendem PEEP und steigendem ZVD ($r=0,88$). Der therapeutische Einsatz von Vasodilatoren und Vasopressoren kann zu artifiziell erniedrigten respektive erhöhten Messwerten des ZVD führen (Martin et al. 2005). Der ZVD ist vor allem bei einem Volumenmangel vermindert und bei einem Rechtsherzversagen, einer Lungenembolie, einer Perikardtampnade, einem Spannungspneumothorax und einer Hypervolämie erhöht.

Wegen der hohen Compliance der venösen Kapazitätsgefäße ist die Aussagekraft des ZVD insgesamt begrenzt; im zeitlichen Verlauf kann er dennoch wertvolle Informationen über den Volumenstatus und die rechtsventrikuläre Vorlast und Compliance liefern (Adams et al. 2005, Magder 2005).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann der ZVD trotz methodenimmanenter Limitationen wichtige Informationen über akute Veränderungen der rechtsventrikulären Compliance und/oder den Volumenstatus geben und kann daher kontinuierlich gemessen werden. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz mit einem GoR von 0 bewertet.

2.6 Bilanzierung

Die postoperative Bilanzierung umfasst die Flüssigkeitszufuhr und die Flüssigkeitsabfuhr, unter Berücksichtigung der Diurese und der Drainagenverluste.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollte die Bilanzierung in den ersten 24 h in einem 1-stündlichen Intervall erfolgen. Danach kann die Bilanzierung in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten erfolgen, jedoch mindestens alle 4 Stunden. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz mit einem GoR von 0 bewertet.

2.7 Blutgasanalyse

Die arterielle und zentralvenöse Blutgasanalyse (BGA) ermöglicht die Bestimmung der Parameter pH, pO_2 , pCO_2 und SaO_2 . Der pO_2 und die SaO_2 erlauben die Einschätzung einer adäquaten Oxygenierung, der pCO_2 die Einschätzung einer adäquaten Ventilation und der pH ermöglicht eine Einschätzung des Säure-Base-Gleichgewichtes (Nieminen et al. 2005).

Mehall et al. (1997) wiesen anhand von 100 postoperativen kardiochirurgischen Patienten nach Implementierung einer Guideline einen rationelleren Umgang bezüglich der Indikationen und der Abnahmehäufigkeit von Blutgasanalysen nach.

Die Implementierung der Guideline führte zu einer Reduktion der Abnahmefrequenz von BGA's um 17%. Grundvoraussetzung zur Umsetzung der Guideline ist das kontinuierliche Monitoring mit der Pulsoxymetrie. Der Vergleich der Ergebnisse dieser Studie erfolgte anhand einer retrospektiven Datensammlung basierend auf 49 Patienten vor Einführung der Guideline mit einer prospektiven Datensammlung von 51 Patienten nach Umsetzung der neuen Vorgaben. Der Evidenz-Grad wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit C bewertet.

Die Zeitdauer der mechanischen Ventilation reduzierte sich signifikant nach Implementierung der Guideline zur BGA-Abnahme von durchschnittlich 13,7 Stunden auf 10,9 Stunden. Der Guideline-Algorithmus beinhaltet klinische Indikationsstellung zur BGA-Abnahme verbunden mit vorgegebenen Zeitintervallen:

- Eine BGA ist so schnell als möglich indiziert bei Neuaufnahme eines Patienten, bei Wiederaufnahme nach erneutem operativen Eingriff oder einer externen diagnostischen Maßnahme (z.B. CT, MRT) oder einer Reintubation.
- Eine BGA ist sofort indiziert bei Patienten mit systolischen oder diastolischen Blutdruckveränderungen > 30 mmHg, bei Veränderungen des MAP oder einer pulsoxymetrisch erfassten Abnahme der SaO_2 .
- Eine BGA ist innerhalb von 30 min indiziert bei Veränderungen des Ventilationsmodus, bei Veränderungen des PEEP um 3-5 cm H_2O oder der Umstellung auf ein inverses Inspirations-/Expirationsmuster.
- Eine weitere BGA ist alle 4 Stunden indiziert, wenn sich die vorliegenden BGA's und die pulsoxymetrisch bestimmte SaO_2 bei einer inspiratorischen $FIO_2 \geq 0,6$ innerhalb eines vorgegebenen Bereichs bewegen.
- Eine weitere BGA ist alle 8 Stunden indiziert, wenn sich die vorliegenden BGA's und die pulsoxymetrisch bestimmte SaO_2 bei einer inspiratorischen FIO_2 zwischen 0,45 und 0,55 innerhalb eines vorgegebenen Bereichs bewegen.
- Eine BGA ist eine Stunde nach erfolgter Extubation indiziert.

Auch die Arbeitsgruppe von Pilon et al. (1997) zeigte, dass die Implementierung eines Protokolls zur BGA-Abnahme, das sich nicht an starren festen zeitlichen Vorgaben orientiert, sondern an klinischen Indikationen, zu einer gesteigerten Effizienz, ohne Beeinflussung der Dauer einer mechanischen Beatmung oder des klinischen Outcomes, gemessen an der Mortalität auf der Intensivstation, führen kann.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann eine arterielle BGA-Abnahme zügig nach Aufnahme auf die ITS erfolgen. Bei Auftreten einer kardiopulmonalen Instabilität und bei Veränderung der Ventilationsparameter innerhalb eines Zeitintervalls von 30 min. Bei einer $FIO_2 \geq 0,6$ wird eine BGA alle 4 Stunden, sonst mindestens alle 8 Stunden empfohlen. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz mit einem GoR von B bewertet.

2.8 Temperatur

Eine Temperaturmessung sollte möglichst kontinuierlich erfolgen. Bei diskontinuierlicher Messmethode wird mindestens ein 4-stündliches Intervall empfohlen. Erikson et al. (1993) zeigten in einer prospektiven Studie an kritisch Kranken, dass im Vergleich zur Referenzmethode zur Erfassung der Körperkerntemperatur, dem Pulmonalarterienkatheter, die mittels Infrarottechnik bestimmte Mittelohrtemperatur und die Blasen-temperatur eine valide Temperaturbestimmung ermöglichte.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann eine Temperaturmessung, wenn möglich kontinuierlich, erfolgen. Bei diskontinuierlicher Messmethodik wird

mindestens ein 4-stündliches Intervall empfohlen. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz einem GoR von 0 bewertet.

2.9 Zentralvenöse Sättigung

Das Monitoring der zentralvenösen Sättigung soll der Früherkennung einer Gewebhypoxie dienen. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung SvO_2 wird im Blut der Pulmonalarterie, die das venöse Blut des gesamten Körpers führt, bestimmt. Der gemischtvenöse Sauerstoffgehalt (CvO_2) entspricht nach dem Fickschen Prinzip der Relation zwischen Sauerstoffverbrauch und Herzzeitvolumen. Die SvO_2 stellt bei konstanter Hämoglobinkonzentration dabei die wichtigste Determinante der CvO_2 dar. Daraus wurde gefolgert, dass die SvO_2 ein Maß für das Verhältnis zwischen dem vom Körper verbrauchten Sauerstoff und dem über das Herzzeitvolumen dem Gewebe zur Verfügung gestellten Sauerstoffs darstellt (Bloos et al. 2004).

Die Messung der SvO_2 ist nur nach Anlage eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) möglich. Aufgrund der Invasivität einer solchen Katheteranlage und der gegenwärtigen Diskussion über den Stellenwert des PAK in der Kreislaufüberwachung des Intensivpatienten stellte sich die Frage, ob die Messung der $ScvO_2$ die SvO_2 nicht suffizient ersetzen kann. Die $ScvO_2$ wird im distalen Schenkel eines zentralen Venenkatheters (ZVK) – d.h. in der oberen Hohlvene – bestimmt. Da ein ZVK bei kritisch Kranken in der Regel vorhanden ist, würde zur Messung der $ScvO_2$ eine zusätzliche Katheteranlage nicht notwendig sein. Bei Lage des ZVK in der oberen Hohlvene repräsentiert die dort gemessene Sauerstoffsättigung nur die $ScvO_2$ der oberen Körperhälfte, jedoch nicht die $ScvO_2$ des gesamten Körpers. Tatsächlich ist unter physiologischen Bedingungen die Sauerstoffsättigung in der V. cava inferior höher als in der V. cava superior. Da die Pulmonalarterie Blut aus beiden Hohlvenen führt, ist also unter physiologischen Bedingungen auch die SvO_2 höher als die $ScvO_2$ (Bloos et al. 2004).

Unter klinischen Bedingungen kann die $ScvO_2$ entweder kontinuierlich anhand eines mit einer Fiberoptik ausgestatteten ZVK oder diskontinuierlich über eine Blutgasanalyse, die aus dem distalen Schenkel des ZVK gewonnen wurde, gemessen werden. Bei kritisch Kranken kommt es allerdings häufig zu einer Umkehr der physiologischen Differenz zwischen $ScvO_2$ und SvO_2 . Diese Differenzumkehr ist dadurch begründet, dass der mesenteriale und renale Blutfluss während einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation zu Gunsten der Durchblutung bzw. Sauerstoffversorgung von Herz und Gehirn abnehmen, was zu einer kompensatorischen Zunahme der Sauerstoff-Extraktion in den Nieren und vor allem im Hepatikus-Splanchnikusgebiet führt. Damit kommt es zu einer vermehrten Desaturierung des Blutes in der unteren Hohlvene. Andererseits bleibt der zerebrale Blutfluss auch im Schock für einige Zeit erhalten, so dass die $ScvO_2$ erst sehr viel später als die SvO_2 abfällt (Bloos et al. 2004).

Veröffentlichungen aus den frühen neunziger Jahren zeigten divergierende Ergebnisse in der Vergleichbarkeit zwischen SvO_2 und $ScvO_2$. Berridge (1992) wies bei 51 ITS-Patienten eine sehr gute Korrelation zwischen den zentral- und gemischtvenösen Sättigungen nach. Diese Ergebnisse waren in drei Subgruppen mit unterschiedlichen Herzzeitvolumina ($< 2,5$ l/min/m², $2,5 - 4,0$ l/min/m² und $> 4,0$ l/min/m²) konsistent. Während hingegen Martin et al. (1992) bei 7 septischen Patienten sowohl bei 50% der Messungen einen Unterschied von $> 5\%$ feststellten als auch die absoluten Werte und Veränderungen der Sättigungen über die Zeit eine schlechte Korrelation miteinander aufwiesen. Ebenso zeigte Faber (1995) eine

unzureichende Korrelation der zentral- und gemischtvenösen Sättigungen bei 24 septischen Patienten.

Edwards et al. (1998) untersuchten in einer prospektiv klinisch unkontrolliert angelegten Studie 30 konsekutive Patienten mit einem akuten schweren Schock unterschiedlicher Ätiologien nach Aufnahme auf die ITS. Ziel dieser Studie war es, die Differenzen und eventuelle Korrelationen zwischen der ScvO₂ und der SvO₂, gemessen in der V. cava sup., dem rechten Atrium und in der Pulmonalarterie, zu untersuchen. Die mittlere Differenz zwischen der ScvO₂, gemessen in der V. cava sup. und der SvO₂ lag bei 2,9±10,4% mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen -18,4% und 24,2%. Die korrespondierenden Werte gemessen im rechten Atrium zeigten eine mittlere Differenz von -0,7±8,8% bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen -18,6% und 17,3%. Die mittlere Differenz der ScvO₂ zwischen V cava sup. und rechtem Atrium lag bei 3,6±8,8% mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen -14,4% und 21,6%. Anhand dieser Ergebnisse schlossen die Verfasser die Verwendung der zentralvenösen Sättigung zur Entscheidungsfindung bei der Therapie kritisch kranker Patienten aus.

Ladakis et al. (2001) zeigten anhand einer prospektiven klinischen Studie mit 61 Patienten, sowohl internistischen als auch chirurgischen Ursprungs, eine gute Korrelation zwischen ScvO₂ und SvO₂ von r=0,945 für die gesamte Patientenpopulation und r=0,937 für die chirurgischen Patienten. Bei 90% der Patienten bewegte sich der Unterschied der Sättigungen im Rahmen von weniger als 5%. Auch in Abhängigkeit des Herzzeitvolumens zeigte sich eine signifikante Korrelation über die Bereiche < 2,5 l/min/m², 2,5-4,5 l/min/m² und > 4,5 l/min/m². Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die beiden Parameter untereinander austauschbar sind.

Reinhart et al. (2004) untersuchten bei 29 Patienten einer interdisziplinären postoperativen Intensivstation zweimal täglich sowohl die zentralvenöse und die gemischtvenöse Sättigung in vitro als auch beide Sättigungen kontinuierlich in vivo. Die ScvO₂ war im Mittel um 7,05±3,98% höher als die SvO₂. Es zeigte sich eine gute Korrelation (r=0,88) zwischen der ScvO₂ und der SvO₂. Um den individuellen Bias der Sättigungen für jeden Patienten zu eliminieren, wurden die relativen Veränderungen zwischen zwei in vitro Messungen untersucht. Der Standard-Irrtum der Messungen lag bei 3,0%. Für die kontinuierliche in vivo Messung wurden 10 Sekunden-Perioden der alle zwei Sekunden stattfindenden Messung zugrunde gelegt. Auch in dieser Messreihe war die ScvO₂ mit einem durchschnittlichen Wert von 82,3% höher als die SvO₂ mit einem Durchschnittswert von 74,5%. Der Korrelationskoeffizient für die beiden in vivo-Messungen lag bei r=0,81. Ein Anstieg oder Abfall der gemischtvenösen Sättigung wurde in 90,2% der Fälle von einer korrespondierenden Veränderung der ScvO₂ gefolgt. Umgekehrt folgte die SvO₂ gleichgerichtet Veränderungen der ScvO₂ um mehr als 5% in 88,3% der Fälle. Die postoperative Patientengruppe wies mit 7,25±5,92% die geringste Differenz zwischen ScvO₂ und SvO₂ auf. In der Gruppe der Überlebenden in dieser Patientenpopulation lag der Anteil der Patienten, die eine zentralvenöse Sättigung unter 70% aufwiesen, bei 4,3%, in der Gruppe der Nichtüberlebenden lag der prozentuale Anteil hingegen bei 12,6%.

Die Arbeitsgruppe von Chawla et al. (2004) untersuchte in einer prospektiven klinischen Studie 53 Patienten einer internistischen und 32 Patienten einer postoperativen Patientenpopulation, wovon 84% kardiochirurgische Patienten darstellten. Alle Patienten wiesen eine signifikant höhere mittlere ScvO₂ (73,9±9,7%) im Vergleich zur mittleren SvO₂ (68,8±10,6%) auf. Die Korrelation der beiden Parameter erwies sich mit r=0,88 als gut. Es zeigte sich ein durchschnittlicher Bias

von $-5,2 \pm 5,1\%$ im Vergleich der SvO_2 mit der $ScvO_2$. Die $ScvO_2$ war über den gesamten Messbereich höher als die SvO_2 mit der Tendenz eines größeren relativen Irrtums für die SvO_2 bei niedrigen $ScvO_2$ -Werten. Gerade dieser Bereich der niedrigen venösen Sättigungen ist aber von höchstem Interesse bei einer zielgerichteten Therapiestrategie. Die Studie untersuchte nicht, ob die sequentiellen Ergebnisse gleichgerichtet waren.

Dueck et al. (2005) verglichen parallele Messungen der $ScvO_2$ und der SvO_2 während neurochirurgischer Eingriffe anhand von 70 Patienten. Insgesamt wurden 502 Messpaare bestimmt. Es zeigte sich eine gute Korrelation der parallelen Veränderungen der $ScvO_2$ (gemessen in der V. cava sup.) mit der SvO_2 mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,75$ und der $ScvO_2$ (gemessen im rechten Atrium) mit der SvO_2 mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,82$.

Sander et al. (2007) untersuchten prospektiv intraoperative und postoperative Werte der $ScvO_2$ und SvO_2 anhand von 60 ACVB-Patienten mit einer $LVEF > 40\%$. Der signifikante Korrelationskoeffizient für alle Messpaare lag bei $r^2=0,52$. Der Bias zwischen den Sättigungen lag bei $0,3\%$ (LOA $-11,9\% - 12,4\%$) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 17% . Es erfolgte die Berechnung von $\Delta SvO_2 - ScvO_2$ und eine Korrelationsanalyse mit physiologischen Parametern hinsichtlich des Einflusses auf die Sättigungswerte. Weder das HZV, der Hämoglobingehalt, der MAP, der PAOP noch die Herzfrequenz zeigten eine signifikante Korrelation zu $\Delta SvO_2 - ScvO_2$. Nur für die O_2ER konnte eine signifikante Korrelation ($r^2=0,16$) gezeigt werden, die bei $ScvO_2$ -Werten unter 70% deutlicher wurde ($r^2=0,6$). Bei Patienten mit einer niedrigen $ScvO_2$ tendierten die Werte zu einer Überschätzung der SvO_2 bei Nutzung der $ScvO_2$ als Surrogatparameter. Während es hingegen bei hohen $ScvO_2$ -Werten zu einer Unterschätzung der SvO_2 -Werte kam. Eine lineare Regressionsanalyse zeigte einen $ScvO_2$ -Wert von $70,1\%$ als Cutt-off-Punkt einer beginnenden Überschätzung der SvO_2 . Der Bias für $ScvO_2$ -Werte unterhalb von $70,1\%$ lag bei $2,7\%$ (LOA $-11,5\% - 16,9\%$), für Werte oberhalb $70,1\%$ lag der Bias bei $-1,6\%$ (LOA $-12,1\% - 9,0\%$).

Lorentzen et al. (2008) führten postoperativ vergleichende Messungen zwischen $ScvO_2$ und SvO_2 bei ACVB- und Aortenklappeneingriffen durch. 236 Messpaare wurden bei 20 Patienten erfasst. Die Messung der $ScvO_2$ erfolgte durch jeweilige Entnahme am ZVK, die Erfassung der SvO_2 erfolgte durch eine kontinuierliche fiberoptische Messung via PAK ohne Rekalibrierung während der Messperiode. Die Messungen erfolgten alle 15 bis 20 Minuten bis zur Extubation der Patienten nach maximal 4 h. Einschlusskriterien waren eine $LVEF > 40\%$ und ein postoperativer Inotropika-Bedarf an Dopamin oder Dobutamin $< 6 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$. 3 Patienten erhielten eine Therapie mit niedrig dosierten Inotropika, 6 Patienten eine drucklimitierende Therapie mit NNP während der Messperiode.

Der Bias zwischen $ScvO_2$ und SvO_2 lag bei $1,9\%$ (95% CI $-8,2\% - 12,0\%$). In $49,2\%$ der Fälle war die Differenz der Werte $< \pm 5\%$, in 36% der Fälle lag die $ScvO_2$ um mehr als 5% über der SvO_2 und in $14,8\%$ lag die SvO_2 um 5% höher als die korrespondierende $ScvO_2$. Der Bias bei isolierten ACVB-Eingriffen lag bei $0,6\%$ im Vergleich zu $6,4\%$ bei aortalen Klappeneingriffen.

Bei 129 Messpaaren mit einer $ScvO_2 > 70\%$ zeigte sich bei 7 Messungen ($5,4\%$) eine gemischtvenöse Sättigung unter 64% . In einer Regressionsanalyse erwiesen sich arterielle Sättigung, Hämatokrit, CI, aortale Klappeneingriffe, Therapie mit Vasodilatoren und Sauerstoffverbrauch als signifikante Korrelationsfaktoren, welche die Differenzen zwischen $ScvO_2$ und SvO_2 beeinflussten. Die Patienten, die eine Therapie mit Vasodilatoren erhielten, wiesen eine signifikant höhere Differenz zwischen den Sättigungen ($3,9\%$ versus $1,6\%$) und ein signifikant höheres HZV auf.

Eine multizentrische Studie an drei Kliniken mit 60 Patienten hinsichtlich intra- und postoperativer ScvO₂-Werte und deren Outcome-Relevanz bei abdominalchirurgischen Eingriffen > 90 Minuten oder abdominellen Aorteneingriffen wurde durch die Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂-Monitoring (2006) unternommen. Die ScvO₂-Werte wurden alle 2 h bis 12 h postoperativ diskontinuierlich erfasst. Ausgewiesen wurden zwei Gruppen mit perioperativen Komplikationen und unkompliziertem Verlauf. Als Komplikationen gewertete Ereignisse wurden prospektiv definiert, die Spezifikation wies aber nur Angaben über kardiorespiratorische, chirurgische, infektiöse und als andere subsumierte Komplikationen aus.

In einem Zentrum mussten sich 12 von 21 Patienten Notfalleingriffen unterziehen, die mit einer Mortalitätsrate von 24% assoziiert waren, im Vergleich zu 0% und 6% in beiden anderen teilnehmenden Zentren mit rein elektiven Eingriffen.

Die durchschnittlichen ScvO₂-Werte lagen in der Gruppe ohne Komplikationen signifikant höher mit 74±6% im Vergleich zu 70±5%. Die geringsten Werte lagen korrespondierend bei 64±7% respektive 60±7%. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der ScvO₂-Werte zwischen den beiden Gruppen zeigten sich präoperativ, durchgehend intraoperativ und innerhalb der ersten 4 h auf der Intensivstation. Eine multivariante Analyse zeigte eine unabhängige Assoziation der ScvO₂-Werten, Krankenhausaufenthaltsdauer und SAPS-II-Werten mit Komplikationen im Verlauf. Eine ROC-Analyse zeigte als Cutt-off-Wert für die Entwicklung von Komplikationen einen ScvO₂-Wert von 73% (Sensitivität 72% und Spezifität 61%).

Es ist zu bemerken, dass die Gruppe mit komplikationslosem Verlauf bei ITS-Aufnahme einen signifikant höheren Hb aufwies (10,5±1,3 g/dl versus 9,5±1,7 g/dl).

Auch der SAPS II wies mit 41±14 versus 27±11 Punkten signifikant höhere Werte in der Gruppe mit Komplikationen auf.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer war in der Gruppe mit Komplikationen signifikant länger (13±7 versus 10±4 Tage). Eine Ausweisung der Mortalitätsraten der beiden unterschiedlichen Gruppen erfolgte nicht.

Pearse et al. (2005) erfassten ScvO₂-Studiendaten im Rahmen einer postoperativen zielorientierten Therapiestudie nach großen chirurgischen Eingriffen. Der Studienzeitraum umfasste 8 h postoperativ auf ITS. Outcome-Kriterien waren die 28-Tagesmortalitätsrate und die Komplikationsrate.

117 Patienten wurden analysiert, 64 Patienten entwickelten 123 als Komplikation gewertete Ereignisse. Die Definition der als Komplikation gewerteten Ereignisse erfolgte prospektiv, wurde aber nicht weiter spezifiziert.

Die Mortalitätsrate lag bei 10,2%, der Anteil nichtelektiver Eingriffe lag bei 17%.

Es erfolgte eine Volumentherapie orientiert anhand des ZVD in einer Kontrollgruppe und anhand des Schlagvolumens in einer Interventionsgruppe. In der Interventionsgruppe erfolgte eine Dopexamin-Gabe, wenn nicht durch Volumentherapie alleine eine DO₂ von 600 ml/min⁻¹/m⁻² erreicht wurde. Für die weitergehende Analyse erfolgte keine Unterscheidung der beiden Gruppen.

Eine multivariante Analyse zeigte für die niedrigsten CI-Werte (OR 0,58, 95%CI 0,37-0,9), die niedrigsten ScvO₂-Werte (OR 0,95, 95% CI 0,89-0,98) und den P-POSSUM-Score (OR 1,09, 95% CI 1,02-1,15) eine unabhängige Assoziation für postoperative Komplikationen.

ScvO₂-Cut-off-Wert hinsichtlich der Entwicklung postoperativer Komplikationen lag bei 64,4% (Sensitivität 67%, Spezifität 56%). Patienten mit einer ScvO₂ < 64,4% entwickelten signifikant häufiger Komplikationen im Vergleich zur Gruppe mit einer

ScvO₂ > 64,4%. Hinsichtlich Mortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Baulig et al. (2008) untersuchten die Übereinstimmung einer kontinuierlichen fiberoptischen Bestimmung von ScvO₂-Werten im Vergleich zu einer intermittierenden Messung anhand von 20 kardiochirurgische Patienten. Analysiert wurden 8 OPCABG, 2 CABG, 7 Klappeneingriffe und 3 Kombinationseingriffe mit einer LVEF von durchschnittlich 60% (10-78%).

221 Datenpaare, davon 115 intraoperativ und 106 postoperativ wurden berücksichtigt. 31 intraoperative Datenpaare wurden aufgrund technischer Probleme (open chest) verworfen, so dass 190 Paare in die Analyse einfließen.

Die kontinuierlich gemessenen Werte lagen zwischen 45% und 89%, die intermittierend gemessenen Werte zwischen 43% und 90%. Der Bias für alle Messpaare lag bei -1,1% (LOA -9,5-7,3%), für die intraoperativen Messpaare bei -0,9% (LOA -7,9-6,1%) und für die postoperativen Werte bei -1,2% (LOA -10,5-8,1%). In 37,9% lag die Differenz der zwei Werte außerhalb des klinisch akzeptablen Bereiches (< 1SD). Eine Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Bias und Hb, MAP und Bluttemperatur. Eine signifikante Korrelation zeigte sich für den ZVD (p=0,02) und den CI (p=0,0002).

Bei niedrigem CI zeigte sich eine Überschätzung der ScvO₂ durch die kontinuierliche Messung, während es hingegen bei hohen CI-Werten zu einer Unterschätzung kam.

Die präzise Einschätzung von Werten der SvO₂ anhand der ScvO₂ ist nur unter Vorbehalt möglich, obwohl sich in zahlreichen Studien eine gute bis sehr gute Korrelation zwischen den beiden Sättigungen fand. Für die therapeutische Entscheidungsfindung ist aber der parallele Verlauf der beiden Parameter über einen weiten Bereich nützlich.

Somit kann die ScvO₂ als eine einfache Methode gelten, um die auf einer Intensivstation standardmäßig erhobenen Werte wie Blutdruck, Herzfrequenz und zentraler Venendruck sinnvoll zu ergänzen. Obwohl die Korrelation zwischen SvO₂ und ScvO₂ insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten schlechter wird, bildet die ScvO₂ Änderungen der SvO₂ ausreichend gut ab und kann zur Beurteilung der Adäquatheit des kardiorespiratorischen Systems und zur Verlaufskontrolle mit herangezogen werden. Sofern keine kontinuierliche ScvO₂-Messung möglich ist, sollte eine Bestimmung in einem 8-stündlichen Intervall und nach Veränderungen des Therapieregimes mit vasoaktiven oder positiv inotropen Substanzen erfolgen.

Da die SvO₂ unter klinischen Bedingungen in der Regel unterhalb der ScvO₂ liegt, sollte eine Kreislauftherapie, die eine ScvO₂ >70% zum Ziel hat, in der Regel suffiziente Kreislaufverhältnisse zur Erreichung einer adäquaten Gewebeoxygenierung bewirken (Bloos et al. 2004).

Nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ermöglicht die ScvO₂ eine Abschätzung des Verhältnisses zwischen O₂-Angebot und O₂-Verbrauch.

Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIa mit einem Evidenzlevel C (Dickstein et al. 2008). Diese Empfehlungsklasse entspricht einer gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums bildet die ScvO₂ Verlaufsänderungen der SvO₂ ausreichend gut ab und kann daher alternativ zur SvO₂-

Messung eingesetzt werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine ScvO₂ im Normbereich nicht für SvO₂ –Normwerte beweisend ist. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von 0 bewertet.

2.10 Zusammenfassung

Der kritisch kranke Patient auf der Intensivstation benötigt ein adäquates hämodynamisches Monitoring. Das Basismonitoring für postoperative kardiochirurgischen Intensivpatienten sollte EKG, Pulsoxymetrie, invasive Blutdruckmessung, zentralen Venendruck, Bilanzierung (Drainagen, Ein- und Ausfuhr), arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen, mit einer an einem klinischen Protokoll orientierten Abnahmefrequenz und Temperaturmessung umfassen.

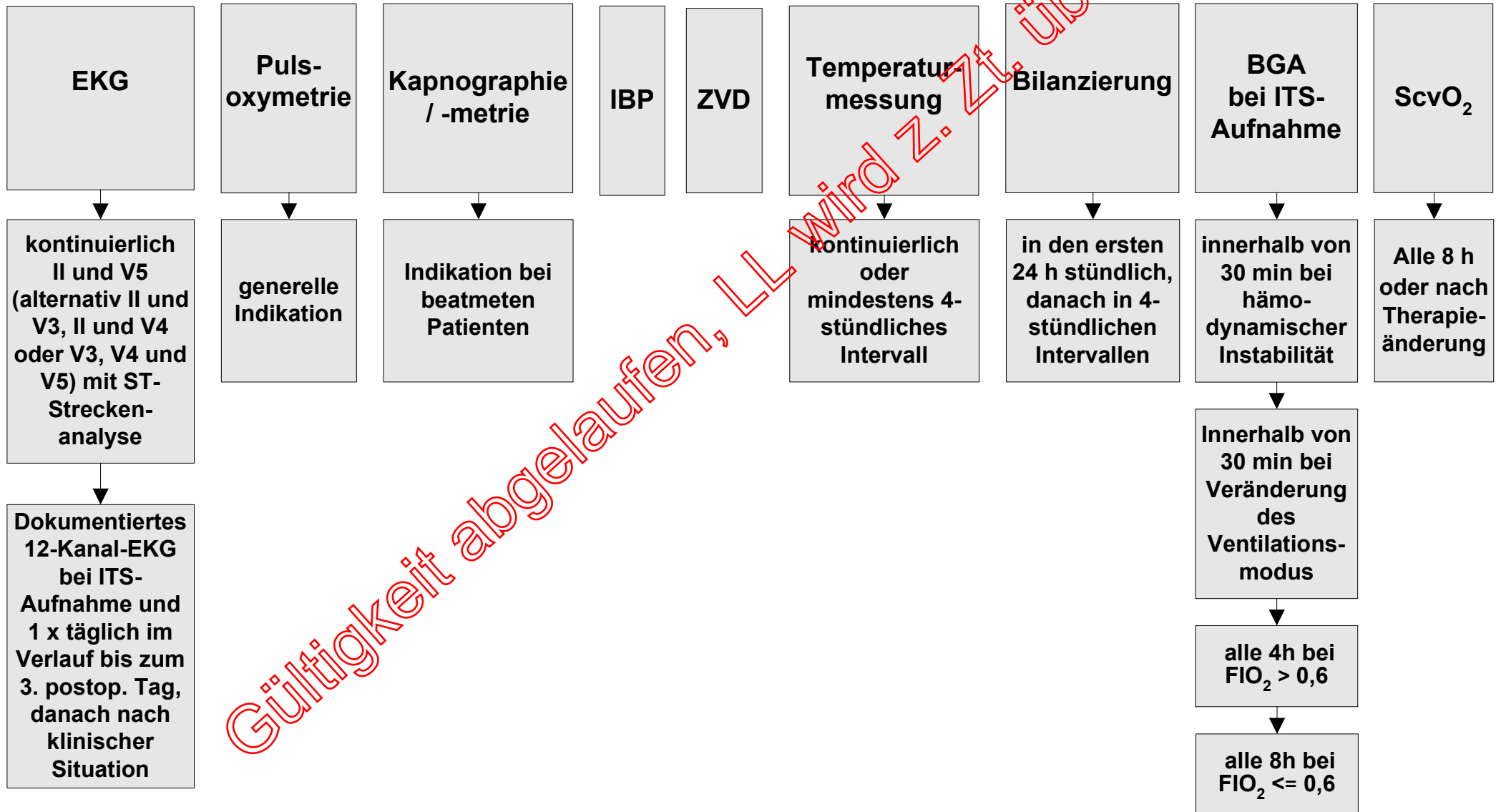
Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft

2.11 Evidenz-basierte Empfehlungen

Evidenz-basierte Empfehlungen Basismonitoring	Evidenz- Grad	Empfehlungs- Grad (GoR)
Zur kontinuierlichen EKG-Überwachung sollen zur Arrhythmie- und Ischämiediagnostik die Ableitungen II und V5 oder alternativ II und V3 oder II und V4 oder sofern technisch möglich V3, V4 und V5 verwendet werden.	C	A
Ein ST-Segment-Monitoring wird bei jeder EKG-Überwachung empfohlen.	D	0
Bei Intensivpatienten wird ein 12-Kanal-EKG mit Dokumentation bei stationärer Aufnahme und im Verlauf der ersten drei postoperativen Tage des ITS-Aufenthaltes einmal täglich empfohlen. Ab dem 3. Tag einer Weiterbehandlung auf ITS erfolgt die Indikation nach der jeweiligen klinischen Situation.	D	0
Das kontinuierliche Monitoring mittels der Pulsoxymetrie detektiert das Auftreten klinisch inapparenter O ₂ -Entsättigungen und soll daher als kontinuierliches Monitoringverfahren eingesetzt werden.	A	A
Eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung soll nach kardiochirurgischen Eingriffen obligat sein, da nichtinvasive Messungen unzureichend präzise und diskontinuierlich sind.	C	A
Der ZVD kann trotz methodenimmanenter Limitationen wichtige Informationen über akute Veränderungen der rechtsventrikulären Compliance und/oder des Volumenstatus liefern und kann daher kontinuierlich gemessen werden.	D	0
Eine Temperaturmessung kann kontinuierlich erfolgen. Bei diskontinuierlicher Messmethodik wird mindestens ein 4-stündliches Intervall empfohlen.	D	0
Die Bilanzierung kann in den ersten 24 h in einem 1-stündlichen Intervall erfolgen, danach in Abhängigkeit des klinischen Zustandes des Patienten in 4-stündlichen Intervallen.	D	0
Eine BGA sollte zügig nach Aufnahme auf die ITS, bei Auftreten einer kardiopulmonalen Instabilität oder bei Veränderung der Ventilationsparameter innerhalb eines Zeitintervalls von 30 min erfolgen. Bei einer FIO ₂ ≥ 0,6 wird eine BGA alle 4 Stunden, sonst mindestens alle 8 Stunden, empfohlen.	D	B
Die ScvO ₂ bildet Verlaufsänderungen der SvO ₂ ausreichend gut ab und kann alternativ verwendet werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine ScvO ₂ im Normbereich nicht für SvO ₂ -Normwerte beweisend ist.	C	0

Abb. 1

Algorithmus Basismonitoring



Gültigkeit abgelaufen, LL wird z.zt. überprüft

3. Erweitertes hämodynamisches Monitoring

3.1.1 Echokardiographie

Die transthorakale (TTE) und transösophageale (TEE) Echokardiographie werden in zunehmendem Maße beim postoperativen hämodynamischen Management kardiochirurgischer Patienten eingesetzt. In einer Umfrage unter kardiochirurgischen Intensivmedizinern in Deutschland wurde die TTE mit 38,1% an zweiter Position der eingesetzten erweiterten hämodynamischen Monitoring-Verfahren nach dem PAK mit 58,2% genannt. Den dritten Platz belegte die TEE mit 32,7% der Nennungen vor der Pulsconturanalyse mit 13,0% (Kastrup et al. 2007).

Die TTE bietet den leichtesten Zugang zu kardialen Strukturen. Grundsätzlich sollte daher eine echokardiographische Untersuchung primär transthorakal durchgeführt werden (Filipovic et al. 2005). In vielen klinischen Situationen zeigt sich aber eine Überlegenheit des transösophagealen Zugangs der TEE. Die Vorteile der TEE-Technik sind durch die kurze Entfernung zwischen Speiseröhre und Herz begründet, der Ultraschall wird nicht durch Brustkorb oder Lungengewebe abgeschwächt. Die Auflösungs- und Bildqualität sind höher als im Vergleich zur herkömmlichen Echokardiographie, insbesondere bei Patienten mit Adipositas, Lungenemphysem, unter mechanischer Ventilation oder Zustand nach Operationen im Thoraxbereich. Vor allem können von der Speiseröhre Schallebenen angeschnitten und Strukturen dargestellt werden, die in der Regel von transthorakal, wie zum Beispiel die Mitralklappe, nur schlecht oder gar nicht einsehbar sind, u.a. das linke Vorhofohr, die V. cava superior, die Bifurkation der A. pulmonalis und die thorakale Aorta (mit Ausnahme des Überganges von der Aorta ascendens in den Aortenbogen) (Mügge 2000).

Anhand der TEE lassen sich somit validere diagnostische Schlüsse bei beatmeten Patienten, dem Verdacht auf eine Tamponade, kardialen Thromben, Klappenvegetationen, Beurteilung der Funktion von prothetischen, rekonstruierten oder natürlichen Herzklappen oder hämodynamisch instabilen Patienten ziehen (Poelaert et al. 1998).

3.1.2 Indikationen

Die Technik der Echokardiographie ermöglicht es sowohl Informationen über die Kreislaufsituation in Hinsicht auf die Kontraktilität, die Füllungsverhältnisse und die globale ventrikuläre Funktion des Herzens als auch über die Klappenmorphologie und anatomisch strukturelle Abnormalitäten des Organs zu gewinnen.

Nach den Empfehlungen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) zur Diagnostik und Therapie der Schockformen sind die TTE und insbesondere die TEE essentieller Bestandteil der Diagnostik des kardialen Schocks (Adams et al. 2005).

Poelaert et al (2005) unterscheiden verschiedene Indikationsstellung zum Einsatz der TTE und TEE. Die Indikationen des primären Einsatzes der TTE umfassen die generelle hämodynamische Evaluation, den Ausschluss einer Tamponade und die Abklärung der Genese eines pulmonalen Ödems, eine akute Volumenbelastung des rechten Ventrikels bei einer Lungenembolie oder einer pulmonalen Hypertension und bei Kontraindikationen gegen eine TEE. Die primären Indikationen für eine TEE umfassen die hämodynamische Instabilität, die echokardiographische Untersuchung

von beatmeten Patienten, die Beurteilung einer lokalen Tamponade, das intra- und postoperative Monitoring nach kardiochirurgischen Eingriffen, eine akute Volumenbelastung des rechten Ventrikels mit begleitender Hypoxämie und die Diagnose oder den Ausschluss einer Aortendissektion, einer Endokarditis oder eines linksatrialen Thrombus.

Die Umfrage unter deutschen kardiochirurgisch tätigen Klinikern zeigte, dass 44% der Befragten primär die TEE zur Diagnostik einer Tamponade nutzen. 39% setzen die TEE zur Beurteilung der Klappenfunktion ein, 35% nutzen die TEE zur Beurteilung der ventrikulären Funktion, 24% zur Diagnostik eines Thrombus oder einer Embolie und 20% zur Diagnostik einer hämodynamischen Instabilität. Nur 7% der Kliniker nutzen die TEE zum Management der Volumetherapie (Kastrup et al. 2007).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums erfordert die Nutzung der TTE und der TEE die Dokumentation der Untersuchung. Diese Empfehlung erhält hinsichtlich der Umsetzung einer 'good clinical practice' einen GoR von A.

3.1.3 Effektivität

Mehrere Studien haben die Effektivität der Echokardiographie im perioperativen Setting, sowohl hinsichtlich klappenchirurgischer als auch koronarchirurgischer Eingriffe unterstrichen. Die mit Hilfe der TEE im Vergleich zu erweiterten hämodynamischen Monitoringverfahren neu gewonnenen Informationen bewegten sich zwischen 13% und 45%. Die aus diesen Informationen gewonnenen Erkenntnisse beeinflussten die Therapie in einer Bandbreite zwischen 10% und 52% der Fälle, vor allem bei der Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie (Bergquist et al. 1996, Kolev et al. 1998, Mishra et al. 1998, Sutton et al. 1998, Click et al. 2000, Couture et al. 2000, Michel-Cherqui et al. 2000 und Schmidlin et al. 2001).

Die Arbeitsgruppe von Vignon et al. (1994) untersuchte in einer prospektiven Studie die diagnostische Genauigkeit und die daraus resultierenden therapeutischen Implikationen der TTE im Vergleich zur TEE bei 111 kritisch kranken mechanisch ventilierten Patienten. Die TTE war generell die initiale Untersuchungsform, die TEE wurde eingesetzt, wenn die TTE nicht aussagekräftig hinsichtlich der klinischen Fragestellung war oder unerwartete Befunde erhoben wurden, die eine TEE erforderlich machten. Die Befunde der transthorakalen Echokardiographie lösten 38% der klinischen Probleme. Die Evaluierung der ventrikulären Funktion war in 77% der Fälle möglich. Die diagnostische Präzision der TEE erwies sich aber als signifikant höher im Vergleich zur TTE (in 95 von 98 Untersuchungen versus 60 von 158 Untersuchungen). Auch die aus den Untersuchungen resultierenden therapeutischen Implikationen waren signifikant häufiger bei der transösophagealen Echokardiographie (35 von 96 versus 20 von 128 Untersuchungen). In diese Untersuchung wurden keine kardiochirurgischen Patienten mit eingeschlossen.

Die Arbeitsgruppe von Joseph et al. (2004) zeigte anhand einer prospektiven Studie, die 100 Intensivpatienten mit einem Schock unklarer Genese umfasste, dass bei Einsatz der TTE die Spezifität zur Erfassung einer kardialen Ursache des Schocks bei 100% und die Sensitivität bei 95% lag. Bei 99% der Patienten erwies sich die anhand der TTE erfasste Bildqualität als adäquat zur Diagnosestellung; der Anteil der beatmeten Patienten betrug dabei in dieser Studie 70%. Ausgeschlossen aus dieser Studie wurden aber explizit postoperative kardiochirurgische Patienten.

Cook et al. (2002) untersuchten in einer retrospektiven Studie anhand von 166 Patienten einer interdisziplinären Intensivstation die diagnostische Qualität der TTE im Vergleich zur TEE. 38,2% der Untersuchungen mittels der TTE wurden als inadäquat bewertet, die konsekutiv durchgeführten transösophagealen Echokardiographien wiesen hingegen nur in 4% der Fälle insuffiziente Ergebnisse auf. 77,7% der untersuchten Patienten wurden mechanisch ventiliert. Als signifikante Prädiktoren einer hinsichtlich des Ergebnisses insuffizienten Untersuchung mittels der TTE erwiesen sich eine Gewichtszunahme der Patienten > 10% nach Aufnahme auf die Intensivstation, ein PEEP > 15 cm H₂O und das Vorhandensein einer Thoraxdrainage. Das untersuchte Patientenkollektiv wies keine postoperativen kardiochirurgische Patienten auf.

Auch die Guidelines für den klinischen Einsatzbereich der Echokardiographie der ACC/AHA (Cheitlin et al. 2003) verweisen auf den limitierten Einsatzbereich der TTE bei beatmeten Patienten, bei Patienten, die sich nicht komplikationstolos in eine Linksseitenlage bewegen lassen und speziell bei Patienten mit Inzisionen und Drainagen im Thoraxbereich, bei denen sich nur unbefriedigende Schallfenster im präkordialen und apikalen Bereich darstellen lassen. Die Empfehlung wird entsprechend des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet.

Als klinische Konsequenz ergibt sich aus diesen Ergebnissen und Empfehlungen der Einsatz der TEE bei intubierten beatmeten Patienten und erst nach erfolgter Extubation der Einsatz der TTE, wenn eine klinische Indikation zur echokardiographischen Untersuchung gestellt wird.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums bietet die TEE im Vergleich zur TTE vor allem bei beatmeten postoperativen Patienten diagnostische Vorteile und soll bevorzugt eingesetzt werden. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von B bewertet.

3.1.4 Bestehende Guidelines

Die Evidenz-basierten Leitlinien der American Society of Anesthesiologists und der Society of Cardiovascular Anesthesiologists (Thys et al. 1996) für den perioperativen Gebrauch der Echokardiographie aus dem Jahre 1996 wurden 2003 einem Update unterzogen (Cheitlin et al. 2003). Ergänzend wurde in der Überarbeitung dieser bestehenden Guidelines Empfehlungen für die intraoperative Echokardiographie mit aufgenommen.

Die Empfehlungen dieser Guidelines sind in drei Kategorien unterteilt, jeweils basierend auf der Stärke der vorliegenden Evidenz oder der bestehenden Expertenmeinung hinsichtlich der Verbesserung des klinischen Outcomes bei Einsatz der Echokardiographie im perioperativen Setting. Mit Hinweis auf das Fehlen von randomisierten klinischen Studien hinsichtlich des Patientenoutcomes basieren die Empfehlungen sowohl auf Beobachtungsstudien als auch auf konsertierter Expertenmeinung.

Hinsichtlich der Bewertung der Einsatzbereiche der Echokardiographie wurde für die Empfehlungen eine hierarchische Abstufung des klinischen Nutzens vorgenommen. Die Bewertungshierarchie orientierte sich an folgenden Kriterien:

- Technische Eigenschaften
- Diagnostische Leistungsfähigkeit

- Einfluss auf diagnostische und prognostische Überlegungen
- Einfluss auf die Therapie
- Gesundheitsrelevante Outcomeparameter

Entsprechend der Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based medicine werden die Empfehlungen einheitlich mit dem Evidenz-Grad D bewertet.

Bei Patienten die akute, anhaltende und lebensbedrohliche hämodynamische Störungen aufweisen, die nicht auf eine initiale Therapie reagieren und bei denen die ventrikuläre Funktion und ihre Determinanten unklar sind, ist die TEE zur Diagnosesicherung in der perioperativen Periode sinnvoll und verbessert das klinische Outcome. Diese Indikationsstellung entspricht einer Evidenz-basierten Empfehlung der Klasse I. Diese Empfehlungsgraduierung beruht auf sehr guter Evidenz und Expertenmeinung. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz wird diese Empfehlung mit einem GoR von B bewertet.

Die TEE in der perioperativen Periode ist sinnvoll, um das klinische Outcome bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko myokardialer Ischämie oder eines Infarktes aufweisen, zu verbessern. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Patienten mit stattgefundenem Myokardinfarkt oder einer koronaren Herzerkrankung, einer linksventrikulären Dysfunktion und Rhythmusstörungen. Des Weiteren bei ACVB-Operationen und Eingriffen an großen Gefäßen oder Eingriffen die ein Abklemmen der Aorta erfordern. Diese Indikationsstellung entspricht einer Evidenz-basierten Empfehlung der Klasse II. Diese Empfehlungsgraduierung beruht auf guter Evidenz und Expertenkonsens. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz wird diese Empfehlung mit einem GoR von B bewertet.

Die TEE in der perioperativen Periode ist sinnvoll, um das klinische Outcome bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko hämodynamischer Störungen aufweisen, zu verbessern. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Patienten nach Herzklappenchirurgie und kardiopulmonalem Bypass. Diese Indikationsstellung entspricht einer Evidenz-basierten Empfehlung der Klasse II. Diese Empfehlungsgraduierung beruht auf guter Evidenz und Expertenkonsens.

Die Empfehlungen wurden 2003 für den intraoperativen Einsatz der TEE erweitert (Cheitlin et al. 2003).

Es besteht eine Klasse-I-Empfehlung zum intraoperativen Einsatz des TEE für folgende Indikationen:

Zur Evaluierung einer akuten, anhaltenden und lebensbedrohlichen hämodynamischen Instabilität, die nicht auf eine initiale Therapie reagiert und bei der die ventrikuläre Funktion und ihre Determinanten unklar ist.

Bei chirurgischen Korrekturen einer Herzklappenläsion, einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie und einer Aortendissektion mit möglicher Beteiligung der Aortenklappe.

Zur Evaluierung von komplexen Klappeneingriffen wie beispielsweise der Ross-Operation.

Bei einer chirurgischen Korrektur der meisten kongenitalen Herzfehler, die den Einsatz einer Herzlungenmaschine erforderlich machen.

Yumoto et al. (2002) empfehlen bei Kindern mit einem Körpergewicht > 5 kg eine TEE-Sonde von 9 mm Durchmesser. Patienten mit einem Mindestgewicht von 15 kg

Körpergewicht können mit einer TEE-Sonde für Erwachsene untersucht werden (Stevenson et al. 1999).

Bei chirurgischen Interventionen auf Grund einer Endokarditis, wenn die präoperative Diagnostik inadäquat war oder die Beteiligung perivalvulären Gewebes vermutet wird.

Bei der Platzierung intrakardialer Assistensysteme und dem Monitoring der Positionierung bei kardiochirurgischen Interventionen.

Für eine Evidenz-Grad-I-Empfehlung besteht Evidenz und/oder generelle Übereinkunft, dass der Einsatz der TEE nützlich und effektiv ist.

Es besteht eine Klasse-IIa-Empfehlung zum intraoperativen Einsatz der TEE für folgende Indikationen:

Bei chirurgischen Eingriffen, bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer myokardialen Ischämie, eines Myokardinfarktes oder einer hämodynamischen Instabilität.

Bei der Evaluierung von klappenchirurgischen Eingriffen, einer atheromatösen Aortenerkrankung, einer Maze-Operation, der Korrektur eines kardialen Aneurysmas, der Entfernung eines kardialen Tumors, einer intrakardialen Thrombektomie und einer pulmonalen Embolektomie.

Bei der Suche nach einer Luftembolie während eines kardiochirurgischen Eingriffs oder einer Herztransplantation.

Es besteht eine Klasse-IIb-Empfehlung zum intraoperativen Einsatz der TEE für folgende Indikationen:

Bei der Evaluierung eines vermuteten kardialen Traumas, bei der operativen Korrektur einer thorakalen Aortendissektion ohne Aortenklappenbeteiligung und bei der Anastomoseninspektion während einer Herz- oder Lungentransplantation.

Bei der Evaluierung der regionalen myokardialen Funktion während und nach eines Off-pump-ACVB-Eingriffes.

Bei der Evaluierung einer Perikardektomie, eines perikardialen Hämatoms und eines chirurgischen Perikardeingriffes.

Bei der Evaluierung der myokardialen Perfusion, der koronararteriellen Anatomie und der Durchgängigkeit von aortokoronaren Bypassen.

Zur Dobutamin-Stressechokardiographie, um eine myokardiale Bedarfsischämie zu detektieren oder eine funktionale Veränderung nach erfolgter Myokardrevaskularisierung zu beurteilen.

Zur Beurteilung eines weiterbestehenden Flusses nach Unterbrechung eines Ductus arteriosus.

Für eine Evidenz-Grad-II-Empfehlung besteht divergierende Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen, ob der Einsatz der TEE nützlich und effektiv ist.

Es besteht eine Klasse-III-Empfehlung zum intraoperativen Einsatz des TEE für folgende Indikationen:

Zur Evaluierung einer chirurgischen Korrektur eines unkomplizierten atrialen Septumsecundum-Defektes.

Für eine Evidenz-Grad-III-Empfehlung besteht Evidenz und/oder generelle Übereinkunft, dass der Einsatz der TEE nicht nützlich und ineffektiv ist und in manchen Fällen auch schädlich sein kann.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums ist die TEE in der perioperativen Periode sinnvoll, um das klinische Outcome bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko

myokardialer Ischämien oder eines Infarktes aufweisen, zu verbessern. Diese Empfehlung wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine aufgrund der hohen klinischen Relevanz mit dem Empfehlungs-Grad C bewertet.

3.1.5 Messung des Herzzeitvolumens

Die Erfassung des Herzzeitvolumens mittels der Echokardiographie kann mit der Doppler-Methode und der Flächenbestimmung durchströmter Areale im Vergleich zu Verfahren, die das Thermodilutionsprinzip nutzen, genauso zuverlässig erfolgen. Im Vergleich zur Referenzmethode der Herzzeitvolumenmessung, der pulmonalarteriellen Thermodilution, zeigten eine Vielzahl von perioperativen Untersuchungen sehr gute Korrelationsergebnisse für kardiochirurgische Patienten (Damon et al. 1994, Feinberg et al. 1995, Pu et al. 1995, Poelaert et al. 1999, Bein et al. 2004) und nicht kardiochirurgische Patienten (Perrino et al. 1998, Estagnasié et al. 1997, Valtier et al. 1998). Laupland et al. (2002) untersuchten in einer Meta-Analyse vergleichende Studien zur Erfassung des Herzzeitvolumens anhand echokardiographischer Techniken und Thermodilutionsverfahren. Eingeschlossen wurden 25 relevante Studien. 18 dieser Studien wiesen einen Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Techniken aus. Der Median der Korrelationen lag bei $r=0,89$ mit einer Streuung von 0,52 bis 0,98. Der Bias betrug im Median $-0,01$ l/min mit einer Streuung zwischen $-1,38$ und 2 l/min. Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B bewertet.

Bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung mit einer Ejektionsfraktion $< 40\%$ und extremen Abweichungen in der Vorlast (Hypovolämie und Hypervolämie) konnte die Arbeitsgruppe von Fontes et al. (1999) bei 75 kardiochirurgischen Patienten eine bessere Aussagekraft über den hämodynamischen Zustand des Patienten mittels der TEE im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter zeigen. Die korrekte Erfassung des Volumenstatus im Falle einer Hypovolämie ($EDA < 8 \text{ cm}^2$) gelang mit dem PAK nur bei 50% der parallelen Messungen, im Falle einer Hypervolämie ($EDA > 22 \text{ cm}^2$) nur bei 22% der Patienten. Bei Vorliegen einer Normovolämie lag der Prozentsatz einer korrekten Diagnose mit dem PAK bei 60%.

Die klinische Relevanz der Herzzeitvolumenmessung mittels Echokardiographie wird durch die schnelle Verfügbarkeit der Messergebnisse in Notfallsituationen im Vergleich zu den diagnostischen Verfahren des Pulmonalarterienkatheters oder der Pulsconturanalyse deutlich, wenn diese Monitoring-Verfahren noch nicht installiert sind. Ein limitierender Faktor der TEE bei der Erfassung des Herzzeitvolumens ist die nur intermittierend mögliche Messung, im Vergleich zu Monitoring-Verfahren die eine kontinuierliche Bestimmung des HZV ermöglichen.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann die Erfassung des Herzzeitvolumens mittels der Echokardiographie mit der Doppler-Methode und der Flächenbestimmung durchströmter Areale im Vergleich zu Verfahren, die das Thermodilutionsprinzip nutzen, genauso zuverlässig erfolgen und sollte zur diskontinuierlichen HZV-Messung alternativ empfohlen werden. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von B bewertet.

3.1.6 Beurteilung der Kontraktilität

Durch eine quantitative Analyse der Informationen, welche die TEE liefert, lassen sich schon geringe Änderungen der Ventrikeldimensionen oder der Ejektionsfraktion darstellen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Index der Kontraktilität kann im Kurzachsenblick (mittlpapillärer Querschnitt) zweidimensionaler Echodarstellungen berechnet werden. Durch Subtraktion der endsystolischen von der enddiastolischen Fläche dividiert durch die enddiastolische Fläche lässt sich die Flächenverkürzungsfraktion (fractional area change / FAC) bestimmen. Eine linksventrikuläre Dysfunktion wird im Allgemeinen ab einer FAC < 35% definiert, wenn eine geringere Reduzierung klinisch nicht signifikant relevant erscheint (Hüttemann et al. 2004) und bei beschriebenen Referenzwerten unter Narkose und kontrollierter Ventilation für eine anterior-posterior Messung im transgastrischen Kurzachsenblick von 34 ± 9 (95% CI 30-38) für männliche Patienten und 37 ± 7 (95% CI 34-40) für weibliche Patienten (Skarvan et al. 2001).

In Studien wurde eine gute Korrelation dieser Technik im Vergleich zu nuklearmedizinischen Referenzverfahren auch unter hämodynamischen Veränderungen nachgewiesen (Gorscan et al. 1993, Lindower et al. 1993, Liu et al. 1996, Ryan et al. 1996). Damit stellt die echokardiographisch gemessene FAC eine akzeptable Näherung der linksventrikulären Ejektionsfraktion dar, wobei darauf zu verweisen ist, dass die EF und die FAC vor- und nachlastabhängig sind und daher nur unter Vorbehalt als ein Index der globalen linksventrikulären Funktion angesehen werden können. So kann ein Anstieg der FAC aufgrund einer Zunahme der Kontraktilität oder der Abnahme der Nachlast durch eine periphere Vasodilatation erfolgen. Ein Abfall der FAC kann andererseits sowohl durch eine Abnahme der Kontraktilität, z.B. durch eine Myokardischämie, oder durch die Zunahme der Nachlast, exemplarisch bei der Aortenabklemmung, verursacht sein (Filipovic et al. 2005).

Für die Analyse der regionalen Ventrikelfunktion besitzt die TEE eine übergeordnete Bedeutung. Durch die Erkennung von Wandbewegungsstörungen mittels der TEE steht somit ein sensibler Indikator myokardialer Ischämien zur Verfügung (Loick et al. 1997). In einer multizentrischen Studie anhand von 351 Patienten, die sich einer ACVB-Operation unterziehen mussten, wurde die Effektivität der TEE im Vergleich zur kontinuierlichen EKG-Überwachung zur Detektion von intraoperativen myokardialen Ischämien untersucht. 62 Patienten der Studienpopulation erlitten postoperativ einen Myokardinfarkt. Bei 21% dieser 62 Patienten wurden ST-Veränderungen erfasst, hinsichtlich eines Myokardinfarktes betrug die Sensitivität dabei 21,6% und die Spezifität 89,6%. Mittels der TEE wurden Wandbewegungsabnormalitäten bei 45% der 62 Patienten erfasst. Die Sensitivität betrug dabei 45,2% und die Spezifität 73,4% (Comunale et al. 1998). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B bewertet.

Ein segmentales Modell des linken Ventrikels zur genauen Beschreibung der Lokalisierung und des Ausmaßes einer abnormen Wandkinetik sind Grundvoraussetzung einer echokardiographischen Untersuchung. Die ASE/SCA-Guidelines empfehlen eine Einteilung des linken Ventrikels in 16 Segmente basierend auf 3 verschiedenen Höhenbereichen, unterteilt in einen basalen, mittleren und apikalen Abschnitt. Die qualitative Einteilung der ventrikulären Wandkinetik ist unterteilt in 5 Graduierungen, mit der Umschreibung einer normalen bis zu einer dyskinetischen Wandbewegung (Shanewise et al. 1999). Diese Empfehlung wird

entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet.

In wenigen Fällen kann die Bewertung der segmentalen Kontraktion durch Rotation des Herzens während der Systole deutlich erschwert sein, ebenso bei einem abnormen Kontraktionsmuster aufgrund eines Schenkelblocks oder eines Schrittmacherrhythmus (Hüttemann 1999).

3.1.7 Vorlastparameter

Als Vorlastparameter wird in der klinischen Praxis üblicherweise die enddiastolische Querschnittsfläche (enddiastolic area / EDA) respektive der enddiastolische Querschnittsflächenindex (EDAI) im Kurzachsenblick in Höhe der mittleren Papillarmuskeln verwendet. Da näherungsweise 80 % des Schlagvolumens durch die konzentrische Kontraktion in Höhe der Papillarmuskeln ausgeworfen wird, bietet sich die Verwendung der Querschnittsfläche anstelle des Volumens an. Ein weiterer Grund ist die gute intra- und interindividuelle Reproduzierbarkeit der midpapillären Querschnittsfläche. Dagegen ist die Ausmessung des Ventrikelvolumens anhand des 4-Kammerblickes insofern problematisch, als dass die Längsachse oft verkürzt dargestellt und somit ein falsch-niedriges Volumen ermittelt wird. Für die EDA konnte eine gute Korrelation ($r=0,86$) im Vergleich zu nuklearmedizinisch bestimmten enddiastolischen Ventrikelvolumina gezeigt werden (Clements et al. 1990).

Trotz dieser Limitationen kommt die Task Force on Transesophageal Echocardiography der American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (Thys et al. 1996) zu dem Ergebnis, dass durch die Echokardiographie zuverlässigere Informationen über die kardiale Vorlast als mit dem Pulmonalarterienkatheter gewonnen werden können. Die Erfassung von Volumina, die durch die Echokardiographie möglich ist, reflektiert die kardiale Vorlast besser als die anhand des PAK gemessenen Druckverhältnisse. Im Vergleich zum PAK kann eine transthorakale oder transösophageale Echokardiographie schneller eingesetzt werden, erfordert kein steriles Vorgehen und liefert auch in Hinblick auf die globale hämodynamische Situation detailliertere Informationen.

Der EDAI respektive die EDA in der transgastrischen mittpapillären Ebene ist als adäquater Parameter im Vergleich zu Standardmonitoringverfahren für die kardiale Vorlast anhand von zahlreichen klinischen Studien validiert worden:

1.) Toussignant et al. (2000) fand eine mäßige Korrelation ($r=0,60$) zwischen Schlagvolumen und EDA bei einem gemischten Patientengut aus postoperativen kardiochirurgischen und internistischen Intensivpatienten.

2.) Die Arbeitsgruppe von Hinder et al. (1998) wies eine mäßige Korrelation von $r=0,72$ zwischen Veränderungen des Schlagvolumens und dem EDAI bei Patienten nach kardiopulmonalem Bypass nach.

3.) Die Arbeitsgruppe von Greim et. Al. (1997) konnte bei 16 hämodynamisch instabilen Patienten in einer prospektiven Studie nach elektiven chirurgischen Eingriffen eine gute Korrelation ($r=0,89$) zwischen dem Vorlastindikator EDA und dem Schlagvolumen bei einem Herzzeitvolumen von $> 4,2$ l/min/m² darstellen. Allerdings war die Korrelation bei Patienten mit niedrigem Herzzeitvolumen nicht mehr so deutlich reproduzierbar. So lag der Korrelationskoeffizient bei einem HZV zwischen 3 und 4,2 l/min/m² bei $r=0,83$ und bei einem HZV unter 3 l/min/m² nur noch bei $r=0,72$.

4.) Buhre et al. (2001) zeigten bei 10 elektiven chirurgischen hämodynamisch stabilen Patienten mit Verwendung der transpulmonalen Thermodilution eine Korrelation von $r=0,76$ zwischen EDA und SVI.

3.1.8 Risiken

Die TEE stellt für den kritisch kranken Patienten ein relativ sicheres Monitoringverfahren dar. In einer multizentrischen Studie von Daniel et al. (1991) lag das mit der TEE assoziierte Mortalitätsrisiko bei 0,0098%. Kardiale, pulmonale oder Blutungskomplikationen erforderten in 0,18% der Fälle einen Abbruch der Untersuchung. In einer Studie von Seward et al. (1992) lag die Untersuchungsabbruchquote auf gleichem Niveau.

Die Arbeitsgruppe Piercy et al. (2009) untersuchte retrospektiv die Inzidenz gastrointestinaler Komplikationen nach intraoperativer TEE-Untersuchung bei kardiochirurgischen Eingriffen. Die Daten aus dem Zeitraum zwischen 2001 und 2007 aus 6 australischen Kliniken umfassten 11719 Patienten, die sich im genannten Zeitraum einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Der prozentuale Anteil der Patienten, die ein intraoperatives TEE erhalten hatten, lag in dem Zeitabschnitt zwischen 2005 und 2007 bei 89,9%. Für den Zeitabschnitt davor lagen keine expliziten Daten zu den TEE-Untersuchungen vor, so dass ein kalkulierter Anteil von 88,9% veranschlagt wurde. Im Zeitraum zwischen 2005 und 2007 ereigneten sich 6 Ösophagus- respektive Magenperforationen bei 4784 intraoperativen TEE's. Dies entsprach einer Inzidenz von 12,5 Fällen auf 10000 Untersuchungen. 8 weitere Fälle ereigneten sich in dem Zeitraum 2001 bis 2005 mit einer korrespondierenden Inzidenz von 9,2 Fällen auf 10000 Untersuchungen. Von den insgesamt 14 Fällen wurden 6 erst nach einem Zeitfenster von 48h klinisch symptomatisch. 3 Patienten mit Ösophagusperforation verstarben an den Folgen.

Lennon et al. (2005) führten eine retrospektive Untersuchung von 859 kardiochirurgischen Patienten nach intraoperativer TEE-Untersuchung hinsichtlich der Inzidenz schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen durch. Schwerwiegende Komplikationen wurden definiert als eine Ösophagus- respektive Magenperforation mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder eine Blutung mit Transfusionsbedarf, endoskopischer Intervention oder chirurgischer Intervention. Das Zeitfenster zur Erfassung aufgetretener Komplikationen erstreckte sich über 30 Tage. Über einen Zeitraum von 2 Jahren erhielten 516 Patienten der gesamten Patientenpopulation eine intraoperative TEE-Untersuchung. Die Inzidenz einer gastrointestinalen Verletzung lag in der Patientengruppe nach TEE-Untersuchung, verifiziert durch eine endoskopische Untersuchung mit Ausschluss einer anderen Genese als Ursache, bei 1,2%. Bei 2 Patienten präsentierten sich klinische Symptome innerhalb eines 24-stündigen Fensters, bei 4 Patienten erst nach 24 h. Keiner der Patienten wies spezifische Kontraindikationen gegen eine TEE-Untersuchung auf. In der Patientengruppe ohne TEE-Untersuchung lag die Inzidenz einer gastrointestinalen Verletzung bei 0,29% respektive einem Patienten.

O'Brien et al. (2004) analysierten Daten von 3988 ACVB-Patienten. Die Analyse zeigte ohne Risikofaktorenadjustierung bei einer Multivarianzanalyse für die perioperative Mortalität und Morbidität eine OR von 1,47 (95% CI 1,20 – 1,81) für die Nutzung der TEE. In einer post-hoc-Analyse zeigte sich jedoch keine signifikant erhöhte Mortalität für die intraoperative Nutzung der TEE (4,4% versus 3,5%, $p=0,121$) in der Patientenpopulation, wobei die Nutzung der TEE nur bei einem Drittel der Patienten erfolgte ($n=1337$).

Die Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung der TEE sind somit kontrovers. Während frühere Studien eine Inzidenz einer gastrointestinalen Perforation mit 0,2% anführen, liegt die Rate schwerer gastrointestinaler Komplikationen bei aktuellen Publikationen bei bis zu 1,2% (Lennon et al. 2005, Piercy et al. 2009).

Wird die TEE bei beatmungspflichtigen Intensivpatienten eingesetzt, muss mit vorübergehenden Hypotensionen gerechnet werden, die bei älteren Patienten (älter als 50 Jahre) drei- bis viermal so häufig beobachtet werden wie bei jüngeren Patienten (Loick et al. 1997).

3.1.9 Kontraindikationen

Nach den Richtlinien zur Weiterbildung in der transösophagealen Echokardiographie für Anästhesisten der DGAI (Loick et al. 1999) bestehen absolute Kontraindikationen für den Einsatz der TEE bei bestehenden Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes (Pharynx, Larynx, Ösophagus und Magen). Relative Kontraindikationen bestehen bei anatomischen Malformationen des oberen Verdauungstraktes, bei Zustand nach chirurgischen Eingriffen im Bereich des oberen Verdauungstraktes, bei schwieriger Intubation des Ösophagus, bei Ösophagusvarizen, bei klinisch relevanten Blutungen im Bereich des oberen Verdauungstraktes und bei hämorrhagischen Diathesen. Kallmeyer et al. (2007) erweiterten das Spektrum der relativen Kontraindikationen hinsichtlich einer Ösophagitis, eines Mallory-Weiss-Syndroms und einer symptomatischen Hiatushernie. Auch das Bestehen eines thorakalen Aortenaneurysmas wird als relative Kontraindikation für den Einsatz der TEE angeführt.

3.1.10 Limitationen

Nachteile der TEE sind in einem hohen Anschaffungspreis und in einem hohen apparativen und personellen Aufwand zu sehen. Allerdings kann der Einsatz der TEE durchaus eine Einsparung anderer Messverfahren zur Folge haben, so dass der Anschaffungspreis nicht der limitierende Faktor sein dürfte.

Für eine valide Anwendung der Technik und Interpretation der Ergebnisse ist eine längere Ausbildungsphase erforderlich. Generell besteht bei der TTE und TEE eine interindividuelle Untersucherabhängigkeit. In einer klinischen Studie von Greim et al. (1997) bewegte sich die intra- und interindividuelle Variabilität unter 8%. Otterstad et al. (1997) zeigten eine Abweichung bei wiederholten echokardiographischen Untersuchungen und offline Messungen zwischen verschiedenen Untersuchern von $\pm 5\%$. Die Arbeitsgruppe von Skarvan et al. (2001) beschrieb eine intraindividuelle Variabilität zwischen 2,5% und 8,1% und eine interindividuelle Variabilität zwischen 1,7% und 4,5%.

3.1.11 Qualifizierung und Ausbildung

Die Echokardiographie ist ein untersucherabhängiges Verfahren, das eine schnelle und vor allem eine 24-stündige Präsenz eines erfahrenen Untersuchers erfordert. Eine aktuelle Umfrage unter kardiochirurgischen Intensivstationen in Deutschland

(Kastrup et al. 2007) zeigte, dass nur 65% der erfassten Kliniken dieses hinsichtlich der TEE gewährleisten konnten.

Eine mangelhafte Ausbildung und ein insuffizientes Training können zu falschen Einschätzungen und Diagnosen und zu schädigenden Therapieentscheidungen vor allem bei instabilen kritisch kranken Patienten führen (Vignon 2005). So sollte bei der Nutzung der TEE eine regelmäßige Unterweisung durch qualifizierte Supervisoren erfolgen.

Bestrebungen eine formale Ausbildung und ein praktisches Training für die Anwender der Echokardiographie zu gewährleisten haben im angloamerikanischen und im europäischen Bereich in den letzten Jahren zugenommen (Swanevelder et al. 2003, Cahalan et al. 2002). Die DGAI bietet eine berufsbegleitende Fortbildung zur Erlangung eines TEE-Zertifikates in zertifizierten Zentren an (Greim et al. 2001). Die Inhalte der Ausbildung sind in den Richtlinien der DGAI festgelegt (Greim et al. 2008) und orientieren sich an den gemeinsamen Leitlinien der ASA, ASE und SCA.

3.1.12 Zusammenfassung

Die TTE und vor allem die TEE ermöglichen eine exzellente Visualisierung kardialer Strukturen und die Erfassung hämodynamisch relevanter Parameter wie die globale ventrikuläre Funktion beider Ventrikel, die kardialen Füllungsverhältnisse und das Herzzeitvolumen. Vorteile gegenüber anderen Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings sind in der schnellen Einsatzfähigkeit dieses Monitoring-Verfahrens und in seiner geringen Invasivität zu sehen. Nachteilig ist die Unmöglichkeit eines kontinuierlichen hämodynamischen Monitorings.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums ist bei Patienten, die akute anhaltende hämodynamische Störungen aufweisen, die nicht auf eine initiale Therapie reagieren und bei denen die ventrikuläre Funktion und ihre Determinanten unklar sind, die Echokardiographie zur Diagnosesicherung in der perioperativen Periode sinnvoll und verbessert das klinische Outcome. Diese Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz mit einem GoR von B bewertet.

3.2.1 Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse

Das System der transpulmonalen Thermodilution kombiniert eine transpulmonale Indikatorverdünnung mit der Pulskonturanalyse zur Bestimmung von Herzzeitvolumen, kardialen und intrathorakalen Volumina und weiteren hämodynamischen Parametern (Bein et al. 2005). Die arterielle Pulskonturanalyse mittels der transpulmonalen Thermodilution setzt die stammnah abgeleitete arterielle Druckkurve mit dem Schlagvolumen des Herzens in Verbindung. Das Schlagvolumen ist proportional der Fläche unter dem systolischen Teil der Aorten-Druckkurve und umgekehrt proportional der vaskulären Impedanz. Zur Berechnung der aortalen Impedanz erfolgt zunächst eine konventionelle HZV-Bestimmung durch transpulmonale und transkardiale Thermodilution zwischen ZVK und arteriellem Katheter. Neben der direkten Messung des ZVD und der arteriellen Drücke werden u.a. das HZV, der intrathorakale Blutvolumen-Index (ITBVI) als Parameter der Vorlast, der kardiale Funktionsindex (CFI) als Verhältnis von HZV und globalem enddiastolischen Volumen-Index (GEDVI) als Parameter der Kontraktilität und der extravasale Lungenwasserindex (EVLWI) als Parameter für Kapillarleck, Überwässerung und Stauungsödem, so wie der systemische Gesamtwiderstand

berechnet. Nach Kalibrierung der arteriellen Pulskonturanalyse werden u.a. kontinuierlich die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV) als weitere Parameter der Vorlast, das Pulskontur-HZV und der systemische Gesamtwiderstand von Schlag zu Schlag abgeschätzt (Adams et al. 2005).

3.2.2 Indikationen

Grundvoraussetzung für eine genaue Einhaltung eines definierten Volumenstatus und damit einer optimalen Vor- und Nachlast bei kritisch Kranken besonders nach kardiochirurgischen Eingriffen ist ein suffizientes hämodynamisches Monitoring. Ziel dieses Monitorings ist die Bereitstellung adäquater Füllungsvolumina zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Herzzeitvolumens und damit einer suffizienten Organperfusion. So sollte erst nach Optimierung von Vor- und Nachlast die differentialtherapeutische Entscheidung über den Einsatz von positiv inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen getroffen werden. Vorgaben optimaler Füllungsvolumina können, abhängig von der Grunderkrankung, nur grobe Orientierungswerte sein. Das erweiterte Monitoring mittels der Pulskonturanalyse ermöglicht die dynamische Evaluierung einer patientenangepassten Vor- und Nachlast.

3.2.3 Herzzeitvolumenmessung mittels Pulskonturanalyse

Der ursprünglich von Wesseling et al. (1983) entwickelte Originalalgorithmus der Pulskonturanalyse erwies sich in Studien als eine zu ungenaue Basis zur Berechnung des HZV, vor allem in Phasen schneller hämodynamischer Veränderungen. Dies ist wahrscheinlich auf eine ungenügende Berücksichtigung der dynamischen und physischen Charakteristika der Aorta im Originalalgorithmus zurückzuführen (Tannenbaum et al. 1993, Rodig et al. 1999). Diese Ergebnisse führten zur Überarbeitung des Algorithmus der Pulskonturanalyse, welcher der Berechnung des Herzzeitvolumens zugrunde liegt.

Felbinger et al. (2002) verglichen in einer prospektiven klinischen Studie den Originalalgorithmus mit dem neuen Berechnungsmodell und der klassischen pulmonalarteriellen Thermodilution des Pulmonalarterienkatheters (PAK) bei 20 postoperativen kardiochirurgischen Patienten mit einer EF zwischen 38 und 89%. Das mit dem PAK gemessene HZV reichte von 2,1 bis 6,3 l/min/m². Die Korrelation im Vergleich zum PAK lag für den Originalalgorithmus bei $r=0,89$ und für den modifizierten Algorithmus bei $r=0,93$. Die Werte des durch die transpulmonale Thermodilution erhaltenen Herzzeitvolumens, welche für die Kalibrierung der kontinuierlichen Pulskonturanalyse verwendet werden, korrelierten gut mit den Ergebnissen der pulmonalarteriellen Thermodilution ($r=0,96$).

3.2.4 Vergleich transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse versus PAK

Mehrere vergleichende Studien sind zwischen den Techniken der Messung des Herzzeitvolumens mittels der transpulmonalen Thermodilution und der Referenzmethode, der pulmonalarteriellen Thermodilution, veröffentlicht worden. Die Korrelationskoeffizienten in diesen Veröffentlichungen reichten von 0,88 bis zu 0,94,

das mittlere Herzzeitvolumen betrug $5,9 \pm 1,9$ l/min, der Bias $-0,1$ bis zu $0,3$ l/min und die Präzision reichte von $0,8$ bis zu $2,5$ l/min (Malbrain et al. 2005).

In dem speziellen intensivmedizinischen Bereich der postoperativen Kardiochirurgie ist die transpulmonale Thermodilution in zahlreichen Studien validiert worden:

Die Arbeitsgruppe von Goedje et al. (1999) stellte in einer prospektiven klinischen Studie die Messergebnisse der pulmonalarteriellen Thermodilution und der transpulmonalen Thermodilution im Vergleich zur kontinuierlichen Herzzeitvolumenbestimmung anhand der Pulskonturanalyse gegenüber. Die drei Verfahren zeigten bei 20 postoperativen kardiochirurgischen Patienten bei einem Herzzeitvolumen zwischen $3,0$ und $11,8$ l/min eine gute Übereinstimmung untereinander. Die mittlere Differenz (Bias) des Herzzeitvolumens zwischen pulmonalarterieller Bolus-Thermodilution und kontinuierlicher Pulskonturanalyse belief sich auf $0,07 \pm 1,48$ l/min, die Korrelation beider Verfahren lag bei $r=0,92$. Die mittlere Differenz (Bias) des Herzzeitvolumens zwischen transpulmonaler Thermodilution und kontinuierlicher Herzzeitvolumenbestimmung mittels der Pulskonturanalyse lag bei $-0,22 \pm 1,58$ l/min, die Korrelation beider Verfahren lag bei $r=0,90$. Die mittlere Differenz (Bias) des Herzzeitvolumens zwischen pulmonalarterieller Bolus-Thermodilution und transpulmonaler Thermodilution belief sich auf $-0,29 \pm 1,31$ l/min, die Korrelation beider Verfahren lag bei $r=0,93$. Nur bei vier Patienten zeigte sich keine Korrelation zwischen der transpulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse, diese Patienten wiesen jedoch entweder eine Arrhythmie oder extreme Schwankungen des Blutdruckes auf.

Rodig et al. (1999) untersuchten die kontinuierliche pulmonalarterielle Thermodilution anhand der Thermofilamenttechnik und die kontinuierliche Pulskonturanalyse auf Basis der transpulmonalen Thermodilution im Vergleich zur herkömmlichen Technik der intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution in einer prospektiven klinischen Studie mit 26 kardiochirurgische Patienten anhand zweier Gruppen mit jeweils 13 Patienten und einer jeweiligen Ausgangs-EF von $< 45\%$ und $> 45\%$. Das Herzzeitvolumen gemessen vor und während des kardiopulmonalen Bypass (CPB) und in der postoperativen Phase lag zwischen $1,8$ und $12,6$ l/min. Die durch die drei Messmethoden errechneten Ergebnisse zeigten keine signifikant unterschiedlichen Resultate in beiden Patientengruppen, auch bei Gabe von positiv inotropen Substanzen. Voraussetzung für eine genaue Messung anhand der Pulskonturanalyse im Vergleich zur intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution war eine Rekalibrierung nach CPB, bei Änderungen des peripheren Widerstandes $> 20\%$ und Änderungen des arteriellen Drucks $> 50\%$.

Zöllner et al. (2000) wiesen in einer prospektiven klinischen Studie an 19 kardiochirurgischen Patienten eine gute Übereinstimmung zwischen der konventionellen pulmonalarteriellen Thermodilution mit dem PAK und der transpulmonalen Thermodilution bei der Messung des HZV nach. Auch die durch die kontinuierliche Pulskonturanalyse gewonnenen Werte des HZV korrelierten gut mit den Werten des Pulmonalarterienkatheters ($r=0,88$). Die mittlere Differenz (Bias) des Herzzeitvolumens zwischen pulmonalarterieller Bolus-Thermodilution und kontinuierlicher Pulskonturanalyse belief sich auf $0,31 \pm 1,25$ l/min, die Differenz zwischen transpulmonaler Bolus-Thermodilution und pulmonalarterieller Bolus-Thermodilution lag bei $0,21 \pm 0,73$ l/min. Die Korrelation der beiden Verfahren lag bei $r=0,96$.

Die Arbeitsgruppe von Goedje et al. 2002 untersuchte prospektiv eine Patientenpopulation von postoperativen kardiochirurgischen Patienten, die im Verlauf

der intensivmedizinischen Behandlung Variationen des Herzzeitvolumens von > 20%, gemessen anhand der transpulmonalen Thermodilution, aufwiesen. 24 Patienten erfüllten diese Einschlusskriterien und wiesen zum Teil große hämodynamische Variationen des Herzzeitvolumens und des peripheravasculären Widerstandes auf. Trotz dieser hämodynamischen Veränderungen korrelierte das HZV, jeweils gemessen mit der transpulmonalen Thermodilution und der kontinuierlichen Pulskonturanalyse, gut. Es zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,88$ mit einem Bias von $-0,2\pm 1,2$ l/min.

Rauch et al. (2002) verglichen die kontinuierliche Pulskonturanalyse mit der intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution und kontinuierlichen pulmonalarteriellen Thermodilution mittels Thermofilament in einer klinischen Studie bei 25 kardiochirurgischen Patienten vor und bis zu 12 h nach CPB.

Bis auf das Zeitintervall 45 min nach CPB zeigten die drei Messmethoden eine moderate Übereinstimmung bei der Erfassung des HZV. In der Zeitspanne bis zu 45 min nach CPB unterschätzte die kontinuierliche pulmonalarterielle Thermodilution das HZV signifikant im Vergleich zur intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution und der kontinuierlichen Pulskonturanalyse. Bei nur einmaliger Rekalibration der Pulskonturanalyse nach Ankunft auf der Intensivstation zeigte sich eine geringere Unterschätzung des HZV im Vergleich zur intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution.

Der Bias über die gesamte Studienperiode betrug zwischen Pulskonturanalyse und intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution $-0,14\pm 1,16$ l/min und zwischen kontinuierlicher pulmonalarterieller Thermodilution und intermittierender pulmonalarterieller Thermodilution $-0,40\pm 1,25$ l/min.

Anhand dieser Ergebnisse kann die auf der transpulmonalen Thermodilution basierende Pulskonturanalyse als äquivalentes Monitoringinstrument zur Erfassung des Herzzeitvolumens bei kardiochirurgischen Intensivpatienten betrachtet werden. Klinische Vorteile der Pulskonturanalyse sind in der geringeren Invasivität und in der technisch einfacheren Handhabung im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter zu sehen. Nachteilig ist die eingeschränkte Anwendbarkeit der Technik bei bestehenden kardialen Arrhythmien (Reuter et al. 2003). Die Evidenz der Studien wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C bewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums zeigt die Pulskonturanalyse bei postoperativen kardiochirurgischen ACVB-Patienten eine gute Übereinstimmung zum Referenzverfahren der pulmonalarteriellen Thermodilution und kann zum erweiterten hämodynamischen Monitoring eingesetzt werden. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C und mit einem GoR von 0 bewertet.

3.2.5 Rekalibration

Eine für die klinische Praxis relevante Frage ist die Aussagefähigkeit der anhand der transpulmonalen Thermodilution gewonnenen Parameter unter hämodynamisch schnell wechselnden Bedingungen und die sich daraus anschließende Frage der Rekalibrationsintervalle dieser Technik hinsichtlich der Pulskonturanalyse.

Goedje et al. (2002) untersuchten 24 kardiochirurgische Patienten, die Veränderungen des Herzzeitvolumens von mindestens $\pm 20\%$ innerhalb einer Zeitperiode von 3 Stunden aufwiesen. Die mittleren Veränderungen des HZV der gesamten Population betrug $40 \pm 27\%$. Der mittlere systemische Gefäßwiderstand bewegte sich zwischen 772 ± 242 dyn \cdot sek \cdot cm $^{-5}$ und 1197 ± 417 dyn \cdot sek \cdot cm $^{-5}$. Die während der hämodynamischen Veränderungen anhand der Pulskonturanalyse gemessenen Werte des HZV korrelierten mit $r=0,88$ mit den Ergebnissen der transpulmonalen Thermodilution mit einem Bias von $-0,02 \pm 1,2$ l/min. Über den gesamten Zeitraum der hämodynamischen Überwachung, je nach Patient zwischen 8 und 44 Stunden, wurde keine Rekalibration der Pulskonturanalyse vorgenommen. Die Verfasser weisen jedoch darauf hin, dass, wie bei allen kontinuierlichen Monitoring-Verfahren, eine regelmäßige Rekalibration in kürzeren Abständen (alle 4-8 Stunden) oder bei substantiellen Veränderungen der Hämodynamik erfolgen sollte. Dieses Rekalibrationszeitfenster bietet ein akzeptables Verhältnis zwischen Messgenauigkeit und technischen und personellen Aufwand und offeriert durch die Erfassung des ITBV bei der Rekalibration anhand der transpulmonalen Bolusthermodilution eine zusätzliche Information hinsichtlich der hämodynamischen Situation des Patienten.

Irlbeck et al. (1995) empfahlen ebenfalls eine Rekalibration der Pulskonturanalyse alle 4 Stunden, wobei in dieser Studie noch ein älterer Algorithmus der Pulskonturanalyse Verwendung fand.

Sander et al. (2005) zeigten anhand von 45 Patienten eine deutliche Unterschätzung des Herzzeitvolumens, gemessen anhand der Pulskonturanalyse nach CPB und einer initialen Stabilisierungsphase ohne erneute Rekalibration im Vergleich zu einer Rekalibrationsmessung mittels der transpulmonalen Thermodilution und einer Vergleichsmessung mittels PAK.

So wiesen die Patienten nach CPB ein mittleres HZV von $7,9 \pm 0,3$ l/min, gemessen anhand einer pulmonalarteriellen Thermodilution mittels PAK, respektive ein mittleres HZV von $7,6 \pm 0,3$ l/min, erfasst mittels transpulmonaler Thermodilution, auf. Die Messungen der beiden Verfahren zeigten einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,82$, mit einem Bias von $0,3$ l/min und einem Limit of agreement (LOA) von $-1,9 + 2,5$ l/min. Die anhand der Pulskonturanalyse gemessenen HZV-Werte ohne Rekalibration nach CPB (HZV $6,5 \pm 0,3$ l/min) zeigten nur einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,67$, einen Bias von $-1,1$ l/min und einem LOA von $-1,9 + 4,1$ l/min im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution und einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,63$, einen Bias von $-1,4$ l/min und einem LOA von $-4,8 + 2,0$ im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution.

Somit erscheint bei kardiochirurgischen Patienten nicht nur eine regelmäßige Rekalibration der Pulskonturanalyse in einem 4- bis 8-stündigen Intervall empfehlenswert zu sein, sondern auch eine Rekalibration nach dem Weaning vom CPB bei intraoperativer Nutzung dieses Monitoringverfahrens.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums ist eine zusätzliche bedarfsadaptierte Rekalibration bei Änderungen der patientenindividuellen vaskulären Compliance erforderlich. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Empfehlungs-Grad B bewertet.

Einschränkungen für die Nutzung der Pulskonturanalyse bestehen für Patienten mit einer signifikanten Aorteninsuffizienz und einer peripheren Gefäßerkrankung.

Auch nach Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) hat der an einer physiologischen Pulskurve orientierte Algorithmus der Pulskonturanalyse zur Berechnung des HZV keine Gültigkeit mehr, da das Aufblasen des Ballons nach

Aortenklappenschluss die normale aortale Pulscontur durch einen zweiten Druckanstieg verändert. Somit schließt der Einsatz einer IABP die Nutzung dieser Technik aus, bis ein Algorithmus entwickelt und validiert worden ist, der die Veränderungen der Pulscontur durch eine IABP berücksichtigt.

3.2.6 Alternative Verfahren der Thermodilution

Ein alternatives Verfahren der Indikatorverdünnung zur Bestimmung des Herzzeitvolumens stellt die Lithiumdilution dar. Linton et al. (1997) zeigten für dieses Verfahren eine gute Übereinstimmung bei der Erfassung des HZV bei kardiochirurgischen Patienten im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution. Auch eine kontinuierliche Erfassung des HZV basierend auf der arteriellen Pulswellenform nach initialer Kalibration mittels der Lithiumdilution zeigte äquivalente Werte im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution (Hamilton et al. 2002). In Deutschland hat sich dieses Verfahren bis zum heutigen Zeitpunkt jedoch nicht durchgesetzt (Kastrup et al. 2007).

Ein alternatives Monitoringverfahren (unkalibrierte Pulsconturanalyse) ermöglicht basierend auf der arteriellen Pulsconturanalyse neben der kontinuierlichen Erfassung des HZV, dem Schlagvolumen und dem Schlagvolumenindex, den Schlagvolumenvariationen und dem systemischen Gesamtwiderstand auch die kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Zur Validierung des Verfahrens in der kardiochirurgischen Intensivmedizin sind aber noch klinische aussagekräftige randomisierte Studien zu fordern.

3.2.7 Intrathorakales Blutvolumen

Das mittels der transpulmonalen Thermodilution bestimmte intrathorakale Blutvolumen (ITBV) setzt sich definitionsgemäß aus dem globalen enddiastolischen Volumen (GEDV) und dem Volumen der Lungenstrombahn zusammen, wobei das GEDV die Summe der enddiastolischen Volumina beider Vorhöfe und Ventrikel darstellt. Das Volumen der Herzkammern beträgt beim Gesunden ca. 75% des intrathorakalen Blutvolumens, weswegen es als guter Indikator der totalen kardialen Vorlast angesehen werden kann. Das ITBV errechnet sich aus dem Produkt des Herzzeitvolumens und der mittleren Durchgangszeit eines Indikators (die Zeit von der Injektion des Indikators in den rechten Vorhof bis zum Erscheinen in der Aorta).

Das ITBV wird im Gegensatz zum PAOP und ZVD als volumetrischer Parameter mittels der Doppel-Indikator-Methode direkt gemessen respektive anhand der transpulmonalen Thermodilution abgeschätzt, damit entfällt der zum Teil problematische Rückschluss von einem Druckwert auf ein Volumen. Wegen der besonderen Kreislaufrelevanz als Vorlastparameter hat sich in der klinischen Routine das ITBV als besonders hilfreich erwiesen (v. Spiegel et al. 1998).

3.2.8 Füllungsdrücke versus ITBV

Die Messung des ITBV scheint bezüglich der Einschätzung der kardialen Vorlast der Messung des ZVD und des PAOP mittels PAK überlegen zu sein.

Gödje et al. (1998) zeigten bei einer kardiochirurgischen Patientenpopulation die nach einer unkomplizierten aortokoronaren Bypass-Operation keine inotrope Unterstützung erhielten, dass keine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen des Herzzeitvolumens und des SVI und den prozentualen Veränderungen des ZVD und des PAOP über einen Zeitraum von 24 Stunden postoperativ bestand. Auch die volumetrischen Parameter der rechtsventrikulären Vorlast, der RAEDVI und der RVEDVI, zeigten in ihren Veränderungen eine schlechte Korrelation zum globalen Herzzeitvolumen. Im Vergleich dazu zeigte das Δ ITBV eine Korrelation von $r=0,87$ zu den Veränderungen des Herzzeitvolumens. Die Messungen der kardialen Nachlast anhand des mittleren SVRI zeigten über die Studienperiode keine signifikanten Veränderungen.

Die Arbeitsgruppe von Brock et al. (2002) untersuchte verschiedene Vorlastparameter bei hypovolämischen kardiochirurgischen Patienten in Bezug auf die Veränderungen des Herzzeitvolumens vor und nach der Gabe von 1000 ml Hydroxyethylstärke. Sowohl der ZVD und PAOP als auch das ITBV stiegen signifikant nach Volumengabe, bei signifikant erhöhten Werten des CI und des SVI, an. Es zeigte sich aber keine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen des SVI im Vergleich zum ZVD, respektive des PAOP. Während hingegen die prozentualen Veränderungen des ITBV eine Korrelation zum SVI aufwiesen. Auch bei der Wiederholung der Messungen nach einstündiger Pause ohne Flüssigkeitszufuhr- oder Verlust zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Cardiac Output oder des intravaskulären Volumens, während hingegen die kardialen Füllungsdrücke signifikant sanken.

Diese Ergebnisse korrespondieren mit anderen Veröffentlichungen. Lichtwarck-Aschoff et al. (1992) zeigten eine gute Korrelation zwischen Veränderungen des ITBV und des CI unter verschiedenen Beatnungsmodi bei kritisch kranken Patienten, aber keine mit kardialen Füllungsdrücken. Hoefft et al. (1994) zeigten ebenfalls eine gute Korrelation zwischen intravaskulären Volumina und dem SVI. Ebenso Wiesenack et al. (2002) mit einer guten Korrelation zwischen Veränderungen des ITBV und des HZV, respektive dem SVI.

Das ITBV stellt damit einen volumetrischen Parameter zur Abschätzung der kardialen Vorlast dar und kann somit als diagnostischer Wegweiser bei Veränderungen des Herzzeitvolumens dienen. Klinischer Vorteil gegenüber der Messung des PAOP mittels des PAK als Vorlastparameter ist die präzisere Erfassung auch unter kontrollierter Beatmung mit hohem PEEP und in Phasen einer inkonstanten myokardialen Compliance (Zink et al. 2001).

Die Arbeitsgruppe von Reuter et al. (2002) ermittelte bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten in einer prospektiven klinischen Studie jeweils vor und nach einer Volumengabe anhand echokardiographischer Untersuchungen einen linksventrikulären EDAI von $8 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ respektive $9,5 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Die entsprechenden Werte des ITBVI beliefen sich korrespondierend dazu auf $877 \pm 195 \text{ ml}/\text{m}^2$ und $967 \pm 180 \text{ ml}/\text{m}^2$. Das mittels der Pulskonturanalyse bestimmte ITBVI zeigte damit innerhalb dieses Bereiches eine gute Übereinstimmung mit Normalwerten des EDAI.

3.2.9 Single versus double-Indikator-Methode

Die ursprünglich praktizierte Methodik einer Doppelindikatormessung zur Erfassung der Parameter der transpulmonalen Thermodilution ist heute weitestgehend durch die vereinfachte singuläre Kältethermodilutionstechnik ersetzt worden.

Auch wenn eine Tendenz zu einer geringen systematischen Überschätzung der Ergebnisse vorlag, die anhand der einfachen transpulmonalen Thermodilution gewonnen wurden, so geben die Werte die relativen Veränderungen des ITBV sowohl bei kardiochirurgischen als auch nichtkardiochirurgischen Patienten verlässlich wider (Buhre et al. 1998, Reuter et al. 2002, Sakka et al. 2000).

3.2.10 Mathematische Koppelung zwischen Herzzeitvolumen und ITBV

Die Berechnung des ITBV basiert auf den durch die transpulmonale Thermodilution generierten Werte des HZV (Reuter et al. 2002); prinzipiell entsteht durch dieses Modell das methodische Problem einer theoretischen mathematischen Koppelung zwischen diesen beiden hämodynamischen Parametern (Lichtwarck-Aschoff et al. 1996). Eine mathematische Koppelung der beiden Parameter wurde jedoch durch zwei klinische Studien mit unterschiedlichem Untersuchungsansatz von Buhre et al. (2001) und McLuckie et al. (2000) ausgeschlossen.

3.2.11 Parameter der Vorlast

Eine Volumengabe zur Verbesserung der hämodynamischen Situation gehört zu den elementaren Maßnahmen bei kritisch Kranken. Wie wichtig prädiktive Parameter zur Einschätzung einer positiven oder negativen hämodynamischen Reaktion auf eine Volumengabe sind, zeigten Michard et al. (2002) in einer systematischen Übersichtsarbeit. In den untersuchten Veröffentlichungen, die eine Vorhersagefähigkeit des hämodynamischen Resultates einer Volumengabe zum Ziel hatten, zeigte sich eine signifikante Steigerung des Schlagvolumens oder Herzzeitvolumens nach einer Volumenexpansion nur über einen unbefriedigenden weiten Bereich von 40% bis 72% der kritisch kranken Patienten.

Diese Ergebnisse unterstreichen den Bedarf an prädiktiven Verfahren zur Abschätzung eines positiver Effektes einer Volumengabe, um unnötige Volumengaben bei Patienten, die von einer Therapie mit vasoaktiven und inotropen Substanzen profitieren würden, zu vermeiden.

Der traditionelle Vorlastparameter ZVD, immer noch häufig genutzt zur Beurteilung der kardialen Vorlast, ist nur eine indirekte Messung eines volumetrischen Parameters und folgt den Veränderungen des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens unter positiver Überdruckbeatmung nicht.

Die Ergebnisse der Fragebogenerhebung der DGTHG und DGAI unter kardiochirurgischen Intensivmedizinern (Kastrup et al. 2007) zeigten ein verändertes Spektrum des Monitorings der Volumentherapie. Der ZVD liegt mit 87% immer noch an der Spitze gefolgt vom MAP mit 84%, während hingegen der PAOP nur noch von knapp einem Drittel der Kliniker verwendet wird. Ein dynamischer Parameter zum Monitoring einer Volumentherapie, die 'Systolic Pressure Variation' (SPV), ist mit fast 15% vertreten. Die TEE und die Messung des ITBV wurden mit jeweils etwa 10% genannt und verzeichneten damit eine steigende Bedeutung im klinischen Alltag.

Der PAOP als Vorlastparameter ist in vielen Veröffentlichungen mit zum Teil divergierenden Ergebnissen beurteilt worden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse spiegeln auch die methodischen und technisch immanenten Schwierigkeiten bei der Bestimmung des Wedge-Druckes wider. Abhängig von der Lage des PAK in Bezug auf die Westzonen, wird in den Zonen I und II der alveoläre Druck und nicht das angestrebte Äquivalent des linksatrialen Druckes erfasst. Zusätzlich beeinflussen

intrathorakale Drücke bei mechanisch ventilierten Patienten die Reliabilität des PAOP und eine empfohlene Druckmessung unter diskonnektierter Beatmung, kann deletäre Folgen bei hypoxischen Patienten haben (Bendjelid et al. 2003).

3.2.12 Schlagvolumenvariationen und Pulsdruckvariationen

Positive Beatmungsdrücke einer mechanischen Ventilation verursachen intermittierende Schwankungen der biventrikulären Vorlast. Dies führt zu deutlichen Variationen des Schlagvolumens und damit konsekutiv zu Variationen des systolischen arteriellen Druckes, sogenannten 'Systolic Pressure Variation' (SPV). Große SPV sind als Undulationen in der arteriellen Druckkurve sichtbar und als klinisches Zeichen einer Hypovolämie bekannt.

Systolische Pulsdruckveränderungen (SPV) und Pulsdruckvariationen (PPV), dem Quotienten aus der Differenz zwischen maximalen und minimalen Werten des Pulsdruckes und dem durchschnittlichen Pulsdruck während einer definierten Zeitperiode, haben sich als brauchbare Variablen der kardialen Vorlast in mehreren Studien erwiesen (Perel 1998, Kramer et al. 2004). Der Nachteil dieses methodischen Ansatzes zur Vorlastabschätzung ist in der schwierigen Umsetzbarkeit in der klinischen Routine zu sehen. Momentan sind keine automatisierten Monitoringsysteme zur Bestimmung der SPV erhältlich und die Abschätzung anhand der arteriellen Pulswelle kann zu ungenauen Ergebnissen führen.

Die arterielle Pulskonturanalyse ermöglicht dagegen die kontinuierliche Quantifizierung von linksventrikulärer Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) in Echtzeit, die ursächlich für die Ausprägung der SPV sind. Die klinische Aussagekraft der Schlagvolumenvariationen hinsichtlich des Volumenmanagements bei kritisch Kranken wurde in Studien an kardiochirurgischen und nichtkardiochirurgischen Patienten untersucht.

Reuter et al. (2002) untersuchten 20 Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff in Bezug auf Veränderungen der SVV respektive SPV nach einer Volumengabe und demonstrierten damit die enge Verbindung zwischen SVV und SPV. Nach der Volumengabe stieg der anhand der Pulskonturanalyse gemessene SVI von 40 ml/m² auf 50 ml/m², während hingegen die SVV von 23% auf 11% fielen. Die off-line errechneten SPV sanken von 16 mmHg auf 6 mmHg. Die Veränderungen der SVV und SPV zeigten eine signifikante Korrelation nach der Volumengabe. Auch die Δ SVI korrelierten mit den Ausgangswerten der SPV und der SVV vor Volumengabe ($r=0,60$ respektive $r=0,67$). Informationen hinsichtlich der Gabe von inotropen oder vasoaktiven Substanzen während der Studie und der linksventrikulären Ejektionsfraktion der untersuchten Patienten wurden nicht veröffentlicht.

Rex et al. (2004) untersuchten 14 Patienten mit einer LVEF > 30% unmittelbar nach ACVB-Eingriff in einer prospektiven klinischen Studie. Alle Patienten erhielten präoperativ eine β -Blockade und wurden mit einem Tidalvolumen von 8 ml/kg kontrolliert beatmet. Während der Studie erhielten die Patienten durchschnittlich eine positiv inotrope Unterstützung mit 0,01 μ g/kgKG/min (SD 0,01 μ g/kgKG/min) Adrenalin und 0,06 μ g/kgKG/min (SD 0,03 μ g/kgKG/min) Noradrenalin.

Um die Veränderungen der hämodynamischen Parameter auf ihre Aussagefähigkeit zu überprüfen wurden die Patienten in Anti-Trendelenburg-Lagerung und anschließend in Trendelenburg-Lagerung verbracht, die Messungen der Parameter erfolgten nach einer jeweils fünfminütigen Stabilisierungsphase. Alle gemessenen Parameter (MAP, ZVD, PAOP, HZV, SVI, LVEDAI) mit Ausnahme der Herzfrequenz, dem ITBV und dem SVR sanken signifikant nach Verbringung in die Anti-

Trendelenburg-Lagerung im Vergleich zur Ausgangsmessung. Die SVV stiegen signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten. Nach Wechsel von der Antitrendelenburg-Lagerung in die Trendelenburg-Lagerung zeigten alle Patienten einen Anstieg des SVI von mehr als 5% und signifikante Veränderungen mit Ausnahme der Herzfrequenz und dem SVR. Im Vergleich zu den Ausgangswerten waren die SVV als einziger Parameter signifikant mit den lagerungsbedingten Veränderungen des SVI und HZV korreliert. Die statischen Vorlastparameter wie der ZVD oder der PAOP zeigten diese Korrelation nicht.

Die Arbeitsgruppe von Marx et al. (2004) untersuchte 10 Patienten mit Sepsis in einer prospektiven klinischen Studie. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 6-8 ml/kg. Nach einer Volumengabe sanken die SVV signifikant, während der ZVD der PAOP, der ITBVI und das HZV anstiegen. Es zeigte sich nach der Volumengabe eine bessere Korrelation zwischen den Veränderungen des HZV und den prozentualen Veränderungen der SVV und den Werten des ITBVI, im Vergleich zu den Werten für den ZVD und den PAOP. Je größer der Betrag der SVV war, umso größer war die aus der Volumengabe resultierende Veränderung des HZV.

Berkenstadt et al. (2001) untersuchten 15 neurochirurgische Patienten in einer prospektiven klinischen Studie intraoperativ. Die Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 10 ml/kg. In dieser Studie erwies sich ein SVV-Wert $\geq 9,5\%$ als ein guter Prädiktor für den positiven Effekt einer Volumengabe. So zeigte sich ab diesem Wert mit einer guten Sensitivität und einer hohen Spezifität ein Anstieg des Schlagvolumens von 5% durch eine Volumengabe von 100 ml HAES.

Reuter et al. (2003) untersuchten in einer prospektiv klinischen Studie 26 Patienten unmittelbar nach ACVB-Operation. Davon wiesen 12 Patienten eine EF $< 35\%$ und 14 Patienten eine EF von $> 50\%$ auf. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 10 ml/kg. Auch in der Patientengruppe mit eingeschränkter linksventrikulärer EF zeigten die Veränderungen der SVV eine signifikante Korrelation ($r=-0,80$) mit den Veränderungen des Schlagvolumenindex nach einer schrittweise erfolgten Volumengabe. Angaben über den Einsatz von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen wurden nicht in der Veröffentlichung ausgewiesen.

Diese Arbeitsgruppe Wiesenack et al. (2003) untersuchte in einer prospektiven klinischen Studie 20 kardiochirurgische Patienten mit einer LVEF $> 50\%$ während eines ACVB-Eingriffs. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 10 ml/kg. Nach einer Volumengabe stiegen außer der Herzfrequenz die gemessenen Werte für das HZV, den SVI, MAP, ZVD und PAOP. Die SVV und der systemische Gesamtwiderstand sanken signifikant. Die Korrelation der Veränderungen der SVV (Δ SVV) nach Volumengabe mit den Ausgangswerten der SVV erwies sich als sehr gut. Allerdings zeigte sich keine Korrelation zwischen den Ausgangswerten der SVV und den prozentualen Veränderungen des HZV und des SVI nach Volumengabe in dieser Untersuchung. Während der Studie erfolgte keine Gabe von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen.

Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die SVV nicht zur Abschätzung eines positiven Effektes hinsichtlich auf das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen nach Volumengabe geeignet seien. Kritikpunkte an dieser Studie waren eine weite Variationsbreite der Ausgangs-SVV vor Volumengabe ($13,6 \pm 8,1\%$) und eine fehlende Beurteilbarkeit des Volumenstatus der untersuchten Patientenpopulation durch andere Vorlastparameter (Rex et al. 2004).

In einer aktuelleren Publikation untersuchten Wiesenack et al. (2005) 20 elektive ACVB-Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 7 ml/kgKG. Die Messungen wurden bei stabiler

hämodynamischer Situation und ohne Applikation von Katecholaminen oder vasoaktiven Substanzen durchgeführt. Nach einer definierten Volumengabe stiegen außer der Herzfrequenz die gemessenen Werte für das HZV, gemessen mittels transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse, das ITBVI, der SVI, MAP, MPAP, ZVD und PAOP signifikant an. Die Ausgangswerte der SVV ($r^2=0.66$) und PPV ($r^2=0.65$) korrelierten signifikant mit Δ SVI nach Volumengabe. Die SVV und PPV wiesen zu beiden Zeitpunkten, vor und nach Volumengabe, eine signifikante Korrelation auf ($r^2=0.72$). Die Blant-Altman-Analyse der gepoolten Daten der SVV und PPV wies einen Bias von 0,35% und Präzision von 4,02% auf. Während hingegen die Ausgangswerte der respiratorischen Schwankungen der aortalen Blutspitzengeschwindigkeit (Δv_{peak}) ($r^2=0.03$), ITBVI ($r^2=0.16$), ZVD ($r^2=0.12$) und PAOP ($r^2=0.06$) keine signifikante Korrelation zu Δ SVI nach Volumengabe aufwiesen. In der Untersuchung resultierte eine SVV > 10% mit einer Steigerung des SVI von mindestens 13%. Ein Schwellenwert zur Unterscheidung, ob eine Steigerung des SVI auf Volumengabe erfolgt, lies sich aber nicht definieren. So zeigten 13 Patienten nach Volumengabe einen Anstieg des SVI $\geq 20\%$ (23,1%-98,4%), während hingegen bei 7 Patienten nur ein Anstieg < 20% resultierte. Die Autoren führten die präzisere Aussagefähigkeit der SVV und PPV hinsichtlich einer positiven Volumenreagibilität auf einen verbesserten Pulskonturalgorithmus im Vergleich zur Untersuchung des Jahres 2003 zurück.

Die Veränderungen der SVV werden aber nicht nur durch den Volumenstatus, sondern auch durch die an das Tidalvolumen der Beatmung gekoppelten intrathorakalen Drücke beeinflusst. Reuter et al. (2003) untersuchten 20 Patienten nach elektivem ACVB und einer Beatmung von 5 ml/kg bis zu 15 ml/kg. Der niedrigste Wert der SVV zu Untersuchungsbeginn zeigte sich bei einer Beatmung mit 5 ml/kg, der höchste bei 15 ml/kg. Nach einer Volumengabe, die bei 13 Patienten zu einem Anstieg des SVI von > 10% führte, zeigten sich korrespondierende Ergebnisse. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den SVV und den entsprechenden Tidalvolumina vor und nach Volumengabe. Die Korrelation war nach Volumengabe größer bei konsekutiv kleineren SVV in den drei Gruppen. Angaben zur Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen, sowie zur LVEF der Patienten, wurden nicht veröffentlicht. Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, dass die SVV bei einem inadäquaten Volumenstatus auf einem ansteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve durch die Vorlast und die Beatmungsdrücke beeinflusst wird. Bei einem adäquaten Volumenstatus des Patienten nahezu nur noch durch die Beatmungsdrücke.

Somit muss bei der Nutzung der SVV und PPV zum Vorlast-Monitoring der Einfluss des Tidalvolumens beachtet werden und entsprechend die relativen Veränderungen im Zeitverlauf bei der Beurteilung des Volumenstatus des Patienten berücksichtigt werden.

Eine nachteilige methodische Einschränkung des Verfahrens der kontinuierlichen Erfassung der Schlagvolumenvariationen ist die Bedingung einer kontrollierten mechanischen Beatmung. Auch ist die Einsatzfähigkeit bei einer bestehenden kardialen Rhythmusstörung eingeschränkt. Ebenso besteht momentan keine ausreichende Evidenz klinischer Studien zum Einsatz der SVV bei Patienten unter einer hochdosierten Therapie mit positiv inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 40%.

3.2.13 Risiken

Scheer et al. (2002) untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit die Komplikationsrate von arteriellen Gefäßzugängen für das hämodynamische Monitoring. 11 Studien mit insgesamt fast 3.900 Punktionen wurden für den Zeitraum von 1978 bis 2001 in Bezug auf die Punktion der A. femoralis ausgewertet. Die häufigste Komplikation bestand in einer temporären Okklusion des Gefäßes mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 1,45%, schwerwiegende Komplikationen mit konsekutiv notwendiger Extremitätenamputation traten mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 0,18% auf. Komplikationen wie das Entstehen eines Pseudoaneurysmas, die Entwicklung einer Sepsis oder einer lokalen Infektion lag unter 1%. Blutungen wiesen eine Inzidenz von 1,58% und das Auftreten eines Hämatoms wurde in 6,1% der Fälle beschrieben.

Somit ist das Risiko der zur Nutzung der Pulskonturanalyse notwendigen arteriellen Punktion eines femoralen Gefäßes im Vergleich zur Komplikationsrate beim Pulmonalarterienkatheter relativ gering.

3.2.14 Zusammenfassung

Hinsichtlich der publizierten Daten erscheint die Pulskonturanalyse in der kardiochirurgischen Intensivmedizin eine valide Alternative zum Pulmonalarterienkatheter bei der Erfassung des Herzzeitvolumens auch in hämodynamisch instabilen Situationen zu sein, die sich durch eine deutlich geringere Invasivität auszeichnet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums zeigt die Pulskonturanalyse bei postoperativen kardiochirurgischen ACVB-Patienten eine gute Übereinstimmung zum Referenzverfahren der pulmonalarteriellen Thermodilution und kann zum erweiterten hämodynamischen Monitoring eingesetzt werden. Diese Empfehlung wird dem Empfehlungs-Grad C bewertet. Bei Nutzung der Pulskonturanalyse erfordern Änderungen der patientenindividuellen vaskulären Compliance eine bedarfsadaptierte Rekalibrierung des Systems. Diese Empfehlung wird mit dem Empfehlungs-Grad B bewertet.

Unter Beachtung der methodenimmanenten Limitationen sind nach Konsensusmeinung des Expertengremiums die Schlagvolumenvariationen und die Pulsdruckvariationen dem ZVD und dem PAOP als Prädiktoren der Volumenreagibilität überlegen und können daher die Diagnostik sinnvoll ergänzen. Auch die mittels der transpulmonalen Thermodilution bestimmten Indices ITBVI und GEDVI zeigen eine gute Korrelation zum LVEDAI. Die Parameter des ITBVI und GEDVI können somit die Diagnostik sinnvoll ergänzen und sind zur linksventrikulären Vorlastabschätzung dem ZVD und dem PAOP überlegen. Diese beiden Empfehlungen werden mit dem Empfehlungs-Grad C und entsprechend mit einem GoR von 0 bewertet.

Es wird auf einen Dissens innerhalb des Expertengremiums hinsichtlich der Anwendung der Pulskonturanalyse zum erweiterten hämodynamischen Monitoring bei kardiochirurgischen Patienten hingewiesen. Die Mehrheit der Experten ist der Auffassung, dass die Pulskonturanalyse ein sinnvolles und ergänzendes Monitoringverfahren darstellt. Einige Experten sehen aber aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit dieses Monitoring-Verfahrens und der nicht für alle klinisch relevanten Situationen gegebenen Validierung eine Empfehlung als verfrüht an.

3.2.15 Unkalibrierte Pulskonturanalyse

Die unkalibrierte Pulskonturanalyse bedient sich im Wesentlichen der Methode der Pulskontur-HZV-Messung. Die kontinuierliche Messung des HZV über einen peripheren arteriellen Katheter durch eine Pulskonturanalyse findet ohne initiale, externe Kalibrierung, sondern mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus, in den Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten eingehen, statt. Dies erfolgt über einen Sensor, der auf der einen Seite mit der arteriellen Kanüle und auf der anderen Seite mit einem Monitor verbunden ist. Anhand folgender Gleichung wird das SV berechnet: $SV = K \cdot \text{pulsatility}$ (K Konstante, in die Arterien-Compliance und der vaskuläre Widerstand eingehen, abgeleitet von Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht sowie Kurvencharakteristika; Pulsatility Standardabweichung der Druckkurve gemessen über ein 20-s-Intervall). Das HZV wird dann durch das Produkt aus HF und SV berechnet. Der Algorithmus berücksichtigt zwei für die Berechnung des vaskulären Widerstandes wesentliche Faktoren: Die Gefäßcompliance (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht des Patienten) und periphere Widerstandseffekte (die durch arterielle Kurvenformcharakteristika bestimmt werden) (Manecke 2005).

3.2.16 Indikationen

Das Monitoring-System stellt die Option, mittels arterieller Druckkurvenanalyse das kontinuierliche Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen, die Schlagvolumen-Variation und den systemischen Gefäßwiderstand unter Einbeziehung des ZVD ohne primäre und konsekutive Kalibration zu erfassen. Als Gefäßzugang ist eine arterielle Kanülierung radial oder femoral Grundvoraussetzung.

Berechnet wird primär das Schlagvolumen, welches nach Multiplikation mit der Pulsfrequenz das HZV ergibt. In der aktuellen Softwareversion erfolgt eine Aktualisierung des Schlagvolumens alle 20 Sekunden.

3.2.17 Validierungsstudien

Die Arbeitsgruppe Sander et al. (2006) verglichen anhand von 30 kardiochirurgischen Patienten HZV-Messungen mittels PAC, transpulmonaler Thermodilution und unkalibrierter Pulskonturanalyse. Die Messungen erfolgten bei hämodynamisch stabilen Patienten zu vier verschiedenen Zeitpunkten. Die Messungen erfolgten nach Anästhesieeinleitung, 15 Minuten nach Sternotomie, eine Stunde und sechs Stunden nach ITS-Aufnahme. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren und ein elektiver ACVB-Eingriff. Die Ausschlusskriterien waren eine symptomatische pAVK, Klappenvitien und eine LVEF < 40%.

Die Korrelation zwischen PAC und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei $r=0,53$, zwischen PAC und transpulmonaler Thermodilution bei $r=0,84$.

Der Bias zwischen unkalibrierter Pulskonturanalyse und PAC lag bei 0,6 l/min (LOA - 2,2 bis +3,4 l/min), der Bias zwischen PAC und transpulmonaler Thermodilution betrug -0,1 l/min (LOA - 1,8 bis +1,6 l/min). Der prozentuale Irrtum zwischen PAC und transpulmonaler Thermodilution lag bei 30%, zwischen PAC und unkalibrierter Pulskonturanalyse bei 54%.

McGee et al. (2007) untersuchten anhand einer multizentrischen prospektiven Studie die Übereinstimmung bezüglich HZV-Messungen mittels PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse. Es erfolgte keine Angabe, welche Software-Version der

unkalibrierter Pulskonturanalyse genutzt wurde. Einschlusskriterium war die klinische Indikation einer PAK-Einschwemmung und das Vorhandensein einer invasiven Blutdruckmessung. Es erfolgte auf den jeweiligen Intensivstationen eine 3-stündliche Messung in den ersten 12 h und danach eine 4-stündliche Messung bis zum Erreichen des 24-stündigen Studienzeitfensters. 4 Zentren schlossen jeweils 20 bis 23 Patienten in die Studie ein, insgesamt erfolgte der Einschluss von 86 Patienten. Ein Datensatz konnte aufgrund technischer Probleme nicht verwertet werden und ein Patient verstarb vor Beendigung der Studie, so dass 84 Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden.

69 Patienten hatten einen operativen, davon 27% kardiochirurgische Patienten und 15 Patienten einen internistischen Hintergrund. Es erfolgte keine Ausweisung über die Therapie mit positiv inotropen oder vasoaktiven Substanzen während der Studie. Der Bias zwischen unkalibrierter Pulskonturanalyse und intermittierender Thermodilution lag bei 0,20 l/min mit einer Präzision von $\pm 1,28$ l/min (LOA -2,36 – 2,75 l/min). Der Bias zwischen kontinuierlicher HZV-Messung via PAK und intermittierender Thermodilution lag bei 0,66 l/min mit einer Präzision von $\pm 1,05$ l/min (LOA -1,43 – 2,76 l/min). Bei Betrachtung von Veränderungen des HZV über die Zeit (Δ CO) lagen für die unkalibrierte Pulskonturanalyse 59% aller Werte im Bereich von $\pm 15\%$ im Vergleich zur intermittierenden Thermodilution. Im Bereich $\pm 30\%$ lagen 96% der Werte. Die korrespondierenden Werte lagen für die kontinuierliche HZV-Messung via PAK bei 58% und 95%.

Cannesson et al. 2007 untersuchten 11 konsekutive ACVB-Patienten. Die Messungen erfolgten intraoperativ und alle 4 h auf ITS. 166 Datenpaare, darunter 66 intraoperativ und 100 postoperativ erfasst, gingen in die Analyse mit ein. Keiner der Patienten erhielt vasoaktive oder positiv inotrope Substanzen respektive eine IABP im Studienzeitraum.

Das mittels PAK gemessenen HZV lag zwischen 2,0 und 7,6 l/min, das mittels unkalibrierter Pulskonturanalyse gemessene HZV lag zwischen 1,9 und 8,2 l/min. Die Durchschnittswerte zeigten eine signifikante Differenz mit $4,47 \pm 1,08$ l/min für den PAK und $4,74 \pm 0,94$ l/min für die unkalibrierte Pulskonturanalyse. Der Bias für alle erfassten Werte zwischen PAC und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei $-0,26 \pm 0,87$ l/min. Die Analyse der intraoperativen Werte zeigten einen Bias von $-0,37 \pm 0,82$ l/min. Auch hier unterschieden sich die HZV-Durchschnittswerte signifikant. Die postoperativen Werte zeigten ein Bias von $-0,17 \pm 0,85$ l/min, jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Durchschnitts-HZV.

Beide Monitoring-Verfahren zeigten nach einer Volumengabe von 500 ml HAES über einen Zeitraum von 10 min noch vor Sternotomie einen signifikanten Anstieg des HZV. Die prozentualen Veränderungen des HZV gemessen mittels PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse wiesen keine signifikanten Differenzen auf ($34 \pm 32\%$ respektive $30 \pm 23\%$). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen nach Volumenexpansion ($r=0,72$). Es zeigten sich bei 155 Messpaaren keine signifikanten Unterschiede bei den prozentualen Veränderungen des HZV zwischen zwei konsekutiven Messzeitpunkten. Es zeigte sich hingegen eine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen des HZV zwischen zwei konsekutiven Messungen.

Breukers et al. (2007) führten eine Studie mit 20 konsekutiven Patienten mit PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse durch (15 ACVB-Eingriffe, 2 Klappeneingriffe und 3 Kombinationseingriffe; 17 mit HLM, 3 OPCAB). Hinsichtlich der unkalibrierten Pulskonturanalyse wurde eine Version mit 20-sekündigem Analysefenster verwendet. Einschlussvoraussetzung war das Vorliegen eines Sinusrhythmus und keine Präsenz einer hämodynamisch relevanten Trikuspidalinsuffizienz. Die Messwerte wurden

postoperativ bei Aufnahme auf ITS, 3 Stunden danach und am folgenden Morgen erhoben. Die durchschnittlichen simultan gemessenen HZV-Werte lagen für die intermittierende Thermodilution mittels PAK zwischen 2,8 l/min und 10,3 l/min und für die unkalibrierte Pulskonturanalyse bei 3,3 l/min und 8,8 l/min. Der Variationskoeffizient für alle PAC-Messungen lag bei 7,3% respektive bei 3,0% für die unkalibrierte Pulskonturanalyse. Der Bias lag bei -1,04 (LOA -2,14 - 1,87) mit einer Präzision von $\pm 1,00$ l/min. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation für beide Monitoring-Verfahren ($r^2=0,55$) und eine Tendenz zur Überschätzung des HZV bei niedrigen Werten und einer Unterschätzung bei hohen Werten durch die unkalibrierte Pulskonturanalyse.

De Waal et al. (2007) verglichen transpulmonale Thermodilution, Pulskonturanalyse und unkalibrierte Pulskonturanalyse anhand von 22 kardiochirurgische Patienten intra- und postoperativ. Ausschlusskriterien waren eine LVEF < 35%, intrakardiale Shunts, signifikante Klappenvitien, eine pAVK und Notfalleingriffe.

In die Analyse flossen 184 Messpaare ein. Der Bias zwischen transpulmonaler Thermodilution und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei 0,00 l/min mit einer Präzision von 0,87 l/min (LOA -1,74 - 1,74 l/min) mit einer mittleren Irrtumswahrscheinlichkeit von 33%, der Bias zwischen Pulskonturanalyse und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei -0,01 l/min mit einer Präzision von 1,08 l/min (LOA -2,18 - 2,16 l/min) mit einer mittleren Irrtumswahrscheinlichkeit von 40 % und der Bias zwischen transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse lag bei 0,02 l/min mit einer Präzision von 0,93 l/min (LOA -1,83 - 1,87 l/min) mit einer mittleren Irrtumswahrscheinlichkeit von 35%.

Bei Betrachtung der einzelnen Messpunkte lag der Korrelationskoeffizient für die transpulmonale Thermodilution und unkalibrierter Pulskonturanalyse zwischen 0,53 und 0,8 und die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 24% und 45%. Die größte Übereinstimmung der Werte zeigte sich nach CPB mit geschlossenem Sternum und auf der ITS.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen Pulskonturanalyse und unkalibrierter Pulskonturanalyse lagen zwischen 0,21 und 0,78 und die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 26% und 56%. Es ist zu bemerken, dass nach CPB die Werte für die nicht rekali-brierte Pulskonturanalyse im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution bei $r=0,48$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 33% lagen.

Nach Ausschluss dieser Werte für die Pulskonturanalyse, sprich ohne empfohlene Rekalibrierung, ergaben sich Korrelationskoeffizienten von 0,76, 0,72 und 0,85 mit Irrtumswahrscheinlichkeiten von 33%, 33% respektive 27%.

Die Arbeitsgruppe von Button et al. (2007) verglich HZV-Messungen anhand der intermittierenden Thermodilution und kontinuierlichen HZV-Messung via PAK mit der transpulmonalen Pulskonturanalyse und der unkalibrierten Pulskonturanalyse (Software-Version 1.07). Die Ausschlusskriterien umfassten eine LVEF < 40%, präoperative Rhythmusstörungen, eine schwerwiegende Klappenregurgitation, einen intrakardialer Shunt, einen pulmonaler Hypertonus, eine schwerwiegende pAVK und ein Körpergewicht < 40 kg.

Postoperative hämodynamische Zielparameter waren ein CI > 2,0 l/min/m² und ein MAP zwischen 65 und 75 mmHg. Der Zielhämatokrit lag bei > 25%. Alle Patienten wurden postoperativ bei einer Frequenz < 80/min durch einen externen Schrittmacher stimuliert. Die Messungen erfolgten intraoperativ und nach Aufnahme auf ITS über einen Zeitraum von 24 h. Die Studienpopulation umfasste 31 Patienten mit einer durchschnittlichen EF von 62,4% (SD 12,2%), die alle präoperativ einen Sinusrhythmus aufwiesen. 58% der Patienten unterzogen sich einem isoliertem ACVB- oder Klappeneingriff, 42% eine Kombinationseingriff.

Während der Studienperiode konnte ein signifikanter Anstieg des CO und der Herzfrequenz verzeichnet werden, MAP, MPAP, ZVD und PAOP veränderten sich nicht signifikant. Intraoperativ lagen die HZV-Werte zwischen 2,4 und 7,5 l/min, postoperativ zwischen 3,1 und 9,3 l/min. Während der beiden ersten intraoperativen Messzeitpunkten lagen die mittels Pulskonturanalyse und unkalibrierter Pulskonturanalyse gemessenen Werte signifikant über den Werten der intermittierenden Thermodilution.

Die Bland-Altman-Analyse zeigte für alle Messzeitpunkte einen kontinuierlichen positiven Bias für alle 3 kontinuierlichen HZV-Messsysteme im Vergleich zur intermittierenden Thermodilution mittels PAK. Der maximale Bias zwischen unkalibrierter Pulskonturanalyse und intermittierender Thermodilution lag intraoperativ bei 0,6 l/min (LOA $\pm 1,8$ l/min) und postoperativ bei 0,2 l/min (LOA $\pm 2,5$ l/min). Die korrespondierenden Werte für die Pulskonturanalyse lagen bei 0,5 l/min (LOA $\pm 1,5$ l/min) respektive 0,2 l/min (LOA $\pm 3,8$ l/min) und für die kontinuierliche HZV-Messung via PAK bei 0,4 l/min (LOA $\pm 2,5$ l/min) respektive 0,5 l/min (LOA $\pm 2,2$ l/min).

Manecke et al. (2007) untersuchten 57 postoperative kardiochirurgische Patienten über einen Zeitraum von 12 h. Es erfolgte der Ausschluss von 7 Patienten aus technischen Gründen. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen hinsichtlich einer PAK-Einschwemmung, intrakardiale Shunts und postoperativ das Bestehen einer trikuspidalen oder aortalen Regurgitation respektive eine Aortenstenose.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 20 OPCAB-Eingriffen und 30 Thrombendarteriektomien zusammen. Während der Messperiode erhielt kein Patient einen Vasopressor oder eine hochdosierte Inotropikagabe.

Die Messungen mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse erfolgten bei 25 Patienten über einen radialen und bei 25 Patienten über einen femoralen arteriellen Zugang. 295 Messpaare gingen in die Analyse ein. Das gemessene HZV lag zwischen 2,77 l/min und 9,6 l/min. Der Bias zwischen intermittierender Thermodilution via PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei 0,55 l/min mit einer Präzision von 0,98 l/min. Der Bias zwischen kontinuierlicher HZV-Messung via Pak und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei 0,06 l/min mit einer Präzision von 1,06 l/min. Der Bias zwischen intermittierender HZV-Messung und kontinuierlicher Messung via PAK lag bei 0,50 l/min mit einer Präzision von 0,66 l/min.

Bei 21 Patienten erfolgte ein Vergleich der unkalibrierten Pulskonturanalyse zwischen radialen und femoralen Gefäßzugängen. Der Bias lag bei -0,15 l/min mit einer Präzision von 0,56 l/min. Nach Studienangaben lag bei keinem Patienten ein Vorhofflimmern vor.

Die Arbeitsgruppe von Senn et al. (2009) untersuchte 50 postoperative Patienten nach elektivem OPCAB hinsichtlich HZV-Messungen mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse und der transpulmonalen Thermodilution respektive Pulskonturanalyse.

Es erfolgte eine Bildung von zwei Gruppen mit jeweils 25 Patienten, in welchen jeweils ein Vergleich zwischen alter Software respektive neuer Software (Version 1.07) der unkalibrierten Pulskonturanalyse und transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse erfolgte. Ausschlusskriterien der Studie waren eine LVEF $< 40\%$, präoperative Rhythmusstörungen, schwerwiegende Klappenvitien, intrakardiale Shunts, schwere pAVK und ein Gewicht < 40 KG. Es zeigten sich keine signifikanten statistischen Unterschiede hinsichtlich der präoperativen Variablen wie Alter, Geschlecht, BMI, Euroscore, LVEF und Anzahl der Bypässe zwischen den Gruppen. Es erfolgte die Weiterführung der operativen Sedierung während der Messperiode. Alle Patienten wurden durch einen epikardialen Schrittmacher mit einer Frequenz

zwischen 80 und 90 Schlägen pro Minute stimuliert. Die Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 6-8 ml/kgKG. Einzige verwendete vasoaktive Substanz war Noradrenalin mit einer Dosierung von 0-10 µg/min.

Es erfolgte eine Messreihe in Rückenlage, gefolgt von einer 30°-Oberkörperhochlagerung, einer 30°-Oberkörpertieflagerung und erneut einer Rückenlage im Abstand von 15 Minuten. Die Bland-Altman-Analyse zeigte einen Bias von $0,1 \pm 2,1$ l/min⁻¹ bei der alten Softwareversion mit einem prozentualen Irrtum von 37,5% im Vergleich zur Messung des HZV mit transpulmonaler Thermodilution.

Der Vergleich transpulmonale Thermodilution versus unkalibrierte Pulskonturanalyse mit neuer Software ergab einen Bias von $-0,3 \pm 1,1$ l/min⁻¹ und einen prozentualen Irrtum von 21,6%. Der Vergleich zwischen Pulskonturanalyse und transpulmonaler Thermodilution zeigte einen Bias von $-0,2 \pm 1,4$ l/min⁻¹ mit einem prozentualen Irrtum von 25% in der Messgruppe mit alter Software und einen Bias von $-0,2 \pm 1,3$ l/min⁻¹ mit einem prozentualen Irrtum von 25,5% in der Messgruppe mit neuer Software. Es erfolgte während der Messreihe keine Rekalibrierung der Pulskonturanalyse.

Ostergaard et al. (2009) verglichen HZV-Messungen mittels PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse (Version 1.0) bei 27 CABG-Patienten nach Anästhesieeinleitung. Der Median der LVEF lag 40%. Ausschlusskriterien für die Studie waren Klappenvitien, intrakardiale Shunts und Arrhythmien. Zwei Patienten wurden aufgrund einer hämodynamischen Instabilität respektive eines technischen Problems aus der Analyse ausgeschlossen. Während der Studienmessungen erhielt keiner der Patienten positiv inotrope oder vasoaktive Substanzen.

Der Bias des HZV betrug zwischen PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse $-0,51$ l/min⁻¹ (95% CI $\pm 0,39$), (LOA) $\pm 1,87$ l/min⁻¹ (95% CI $\pm 0,66$) mit einem prozentualen Irrtum von 48%.

Hofer et al. (2008) untersuchten die prädiktive Aussagekraft der SVV basierend auf der kalibrierten- respektive der unkalibrierten Pulskonturanalyse nach OPCAB-Eingriffen. Ausschlusskriterien waren eine LVEF < 40%, präoperative Rhythmusstörungen, ein intrakardialer Shunt, ein pulmonaler Hypertonus, eine schwerwiegende pAVK und ein Körpergewicht < 40 kg. Eingeschlossen wurden 40 Patienten mit einer LVEF von $56,1 \pm 10\%$. Die Datenerhebung erfolgte postoperativ auf ITS bei sedierten, relaxierten und kontrolliert beatmeten Patienten mit einem Tidalvolumen von 8 – 10 ml/kgKG. Alle Patienten wurden mittels externen Schrittmacher mit einer Frequenz zwischen 80 – 90/min stimuliert. Die Messungen erfolgten 15 min vor und 15 min nach Umlagerung der Patienten aus einer 30°-Oberkörperhochlagerung in eine 30°-Oberkörpertieflagerung. Nach Umlagerung kam es zu einer signifikanten Zunahme des MAP, CO, SV, ZVD und GEDV bei unveränderter Herzfrequenz. Die SVV und PPV nahmen signifikant ab (SVV_{Unkalibrierte Pulskonturanalyse} von 14 ± 4 auf $8 \pm 3\%$ und SVV_{Kalibrierte Pulskonturanalyse} von 16 ± 5 auf $9 \pm 4\%$).

Bei 4 Patienten konnte eine Zunahme des SV um > 25% verzeichnet werden, die korrespondierenden SVV_{Unkalibrierte Pulskonturanalyse} von lagen bei $16 \pm 4\%$ und SVV_{Kalibrierte Pulskonturanalyse} von bei $19 \pm 5\%$. Bei Patienten mit einer SV-Zunahme < 10% lagen die korrespondierenden Werte der SVV_{Unkalibrierte Pulskonturanalyse} von bei $9 \pm 2\%$ und SVV_{Kalibrierte Pulskonturanalyse} von bei $11 \pm 3\%$.

Die Ergebnisse einer ROC-Analyse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Monitoring-Verfahren, um einen Anstieg des SV > 25% vorherzusagen. Der optimale Schwellenwert lag für die SVV_{Unkalibrierte Pulskonturanalyse} bei 9,6% (Sensitivität 91% und Spezifität 83%) und für die SVV_{Kalibrierte Pulskonturanalyse} bei 12,1% (Sensitivität 87% und Spezifität 76%).

Die Arbeitsgruppe von Sander et al. (2008) führte einen Vergleich von HZV-Messungen via unkalibrierter Pulskonturanalyse in einer radialen Arterie und der Aorta ascendens vor und nach CPB unter stabilen hämodynamischen Bedingungen

durch. Einschlusskriterien waren ein Lebensalter zwischen 18 und 80 Jahre und ein primärer ACVB-Eingriff. Ausschlusskriterien waren eine mehr als erstgradige Aorteninsuffizienz, präoperatives Vorhofflimmern und eine LVEF < 40%.

Die Messungen erfolgten vor und nach CPB bei eröffnetem Thorax. 84 parallele Messpaare wurden anhand von 21 Patienten ermittelt. Sowohl vor CPB zeigte sich eine signifikante Korrelation der Ergebnisse zwischen aortaler und radialer Abnahme ($r=0,477$, $p=0,02$), als auch nach HLM-Abgang ($r=0,65$, $p=0,02$). Der Bias betrug $0,1$ l/min (LOA $-1,9+2,2$ l/min) respektive $0,1$ l/min (LOA $-2,7+2,5$ l/min).

3.2.18 Risiken

Bei Nutzung der unkalibrierten Pulskonturanalyse ist nur eine invasive arterielle Druckmessung erforderlich. Die Risiken reduzieren sich damit auf eine arterielle Kanülierung.

3.2.19 Zusammenfassung

Klinische Untersuchungen intra- und postoperativ zeigten divergierende Ergebnisse hinsichtlich der Reliabilität und Validität dieses Monitoring-Verfahrens für kardiochirurgische Patienten. Eine abschließende Beurteilung der klinisch verlässlichen Einsetzbarkeit kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorgenommen werden.

Es sind weitere große randomisierte Studien mit aktualisierter Software und dem Vergleich mit einer Referenzmethode der HZV-Messung zu fordern.

Gültigkeit abgelaufen, LWI-Diagnostik wird zu. überprüft

3.3.1 Pulmonalarterienkatheter

Der Pulmonalarterienkatheter (PAK) gilt unbestritten seit 30 Jahren als Goldstandard des invasiven hämodynamischen Monitorings zur Messung des Herzzeitvolumens (Malbrain et al. 2005) und stellt in der Meinung von Intensivmediziner ein nützliches Instrument bei der Diagnose und Behandlung einer hämodynamischen Instabilität und der Einschätzung des Volumenstatus des kritisch kranken Patienten dar (Trottier et al. 1997).

Die kontrovers geführte Diskussion über den Sinn und die Indikationen des Einsatzes des Pulmonalarterienkatheters wurde nicht zuletzt durch eine von Connors et al. (1996) veröffentlichte retrospektive Studie neu angestoßen, die eine erhöhte Mortalität, eine längere Krankenhausverweildauer und erhöhte Kosten bei Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufwies, welche einen PAK erhielten. Richard et al. (2003) zeigten im Gegensatz zur Studie von Connors in einem nahezu korrespondierenden klinischen Setting anhand einer randomisierten prospektiven Studie keine erhöhte Mortalität und Morbidität, aber auch keinen Überlebensvorteil bei Nutzung eines PAK.

Diese beiden Studien stehen exemplarisch für die diametralen Meinungen in Bezug auf den klinischen Nutzen des Pulmonalarterienkatheters.

Steltzer et al. (1997) untersuchten 600 Publikationen, von denen 40% den klinischen Einsatz des PAK als vorteilhaft beurteilten, 32% als nicht vorteilhaft und 28% kamen zu einem unentschiedenen Ergebnis.

In einer postalischen Befragung in Deutschland tätiger kardiochirurgischer Intensivmediziner (Kastrup et al. 2007) steht der Pulmonalarterienkatheter mit 58,2% der genutzten Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings vor der TTE mit 38,1% an erster Stelle. Als Indikation der ersten Wahl für den Einsatz des PAK wurde primär das Monitoring einer hämodynamischen Instabilität (29%) genannt, gefolgt vom Monitoring einer pulmonalen Hypertonie (26%). An dritter Position steht die Messung des Herzzeitvolumens (24%). Werte zwischen 10% und 20% wurden in absteigender Reihenfolge für das Monitoring einer Sepsis, des systemischen Gesamtwiderstandes und dem Monitoring einer Katecholamintherapie angegeben.

Für die Indikationen der zweiten Wahl für den Einsatz des PAK wurde die Steuerung einer Katecholamintherapie (26%), gefolgt vom Monitoring einer Volumentherapie (20%) angegeben. In absteigender Reihenfolge wurden noch das Monitoring einer hämodynamischen Instabilität, des HZV und einer Sepsis genannt.

Bei Orientierung an der linksventrikulären Ejektionsfraktion wird der PAK durchschnittlich ab einer EF < 34,5% eingesetzt. Zum Monitoring einer pulmonalen Hypertonie liegt der Durchschnitt des mittleren pulmonalarteriellen Drucks für den Einsatz des PAK bei > 45 mmHg (Kastrup et al. 2007).

3.3.2 Bestehende Guidelines für den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters in der kardiochirurgischen Intensivmedizin

Die "Practice Guidelines For Pulmonary Artery Catheterization" der American Society of Anesthesiologists (ASA) (Roizen et al. 2003) subsummieren, dass eine widersprüchliche Evidenz aus den Ergebnissen von veröffentlichten Studien in Hinsicht auf einen Benefit einer pulmonalarteriellen Katheterisierung bei kardiochirurgischen Patienten besteht. Die Bewertung der Evidenz erfolgt

entsprechend des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D.

Folgende Veröffentlichungen flossen in dieses Statement mit ein:

Unkontrollierte Beobachtungsstudien die das Outcome von kardiochirurgischen Patienten, die ein PAK-Monitoring erhielten, untersuchten, haben durch die mangelnde Vergleichbarkeit der Daten von Patienten, die kein erweitertes hämodynamisches Monitoring erhielten eine limitierte Aussagekraft. Eine kleine retrospektive Studie (Moore et al. 1978) zeigte, dass 28 Patienten, die ein PAK-Monitoring im Rahmen einer LAD-Revaskularisation erhielten eine geringere Rate von perioperativen Myokardinfarkten, Kammerflimmern und eine geringere Mortalität aufwiesen, als 20 Patienten einer historischen Vergleichsgruppe des vorhergehenden Jahres, die ein Monitoring mit einem zentralvenösen Katheter erhielten. Bei der nicht sehr umfangreichen Patientenzahl blieb letztlich unklar, ob die Ergebnisse zusätzlich durch den Zeitfaktor oder Unterschiede zwischen den Patientengruppen bedingt waren (Sakka et al. 1997).

Eine prospektive Beobachtungsstudie an 1.094 ACVB-Patienten stellte keine Unterschiede im Bezug auf die Mortalität, myokardiale Ischämien und postoperative Infarkte bei Patienten fest, die ein Monitoring mit einem ZVK, einem elektiven PAK und einem notfallmäßigen PAK erhielten. Hoch-Risikopatienten, die eine elektive Pulmonalarterienkatheterisierung erhielten, wiesen eine längere ITS-Aufenthaltsdauer und einen höheren Bedarf an Vasopressoren auf (Tuman et al. 1989).

Weitere Beobachtungsstudien unterstellten nachteilige Auswirkungen des PAK auf das Patienten-Outcome bei koronarchirurgischen Eingriffen.

Stewart et al. (1998) untersuchten retrospektiv 194 Patienten, die nach festgelegten Kriterien nur ein ZVK-Monitoring für einen ACVB-Eingriff erhielten. Diese Kriterien umfassten eine LVEF \geq 40%, ein Serum-Kreatinin $<$ 2,0 mg/dl, keine COPD mit Steroid-Medikation oder Sauerstoffgabe, keine Notfalloperationen, keine akute instabile Angina mit Bedarf an Heparin- oder Nitroglyceringabe. Ein Drittel dieser Patienten erhielten nach Entscheidung durch den behandelnden Anästhesisten trotzdem einen PAK. Die Patienten mit einer Pulmonalarterienkatheterisierung wiesen eine größere Gewichtszunahme und eine längere Intubationszeit im Vergleich zur ZVK-Gruppe auf. Diese Ergebnisse und der Mangel an anderen unterschiedlichen Outcomeparametern können durch den unterschiedlichen Case-Mix, bedingt durch die selektive Gruppenzuordnung, zustande kommen. So wies zum Beispiel die PAK-Gruppe ein höheres Alter und einen höheren Anteil an kongestiven Herzerkrankungen auf.

Ramsey et al. (2000) untersuchten in einer retrospektiven Studie an über 13.000 elektiven ACVB-Patienten, die in 56 US-amerikanischen Kliniken operiert wurden, den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters in Hinsicht auf das klinische Outcome der Patienten. 58% dieser untersuchten Patientenpopulation erhielt einen PAK. Das relative Mortalitätsrisiko in der PAK-Gruppe betrug 2,1 (95% CI 1,40-3,14) im Vergleich zu den Patienten, die keinen PAK erhielten. Vor allem in Kliniken mit einer geringen Nutzungsfrequenz des PAK stieg das relative Risiko signifikant an, während es hingegen in Kliniken mit hoher Nutzungsfrequenz deutlich geringer war. Die Behandlungsdauer auf der ITS unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Die Gesamtaufenthaltsdauer war in der PAK-Gruppe signifikant um 0,26 Tage länger.

Pearson et al. (1989) untersuchten 226 Patienten zur elektiven koronaren Bypasschirurgie in einer randomisierten kontrollierten Studie. Im Vergleich zu

Patienten mit einem ZVK konnte kein Unterschied in der Mortalität, der Dauer der Intensivbehandlung oder der Gabe von Vasopressoren dokumentiert werden. Diese Ergebnisse sind möglicherweise durch die zu geringe Patientenzahl oder deren Gruppenzuordnung zu erklären, zumal einige Patienten nach der Randomisierung selektiv aus der Kontrollgruppe genommen wurden, falls der verantwortliche Anästhesist einen PAK für notwendig erachtete (Sakka et al. 1997).

Die Guidelines des American College of Cardiology (ACC) zur Nutzung eines Pulmonalarterienkatheters in der Kardiochirurgie basieren auf einer konsertierten Expertenmeinung, da definitive prospektive randomisierte Studien in diesem klinischen Bereich nicht vorliegen (Mueller et al. 1998) und entsprechen damit einem Evidenz-Grad D des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine.

Die Empfehlungen unterteilen sich in drei Wertungskategorien:

Die erste Klasse beinhaltet die klinischen Bedingungen, für die es eine generelle Übereinkunft gibt, dass die Nutzung eines PAK gerechtfertigt ist.

- Der Einsatz eines PAK ist gerechtfertigt bei der Differenzierung zwischen einer links- oder rechtsventrikulären Dysfunktion, wenn klinische und/oder echokardiographische Befunde nicht überzeugend sind.
- Der Einsatz eines PAK ist gerechtfertigt bei der Differenzierung der Ursache eines LCOS (Hypovolämie versus ventrikulärer Dysfunktion), wenn klinische und/oder echokardiographische Befunde nicht überzeugend sind.
- Der Einsatz eines PAK ist gerechtfertigt zur Steuerung der Behandlung eines schweren LCOS.
- Der Einsatz eines PAK ist gerechtfertigt zur Diagnose und Steuerung der Therapie einer pulmonalen Hypertonie bei Patienten, die eine systemische Hypotension und Anzeichen einer inadäquaten Organperfusion aufweisen.

Die zweite Klasse beinhaltet die klinischen Bedingungen, für die es differierende Meinungen in Bezug auf die Nutzung eines PAK gibt.

- Das Management einer Therapie mit inotropen oder vasopressorischen Pharmaka, nachdem Patienten mit einer signifikanten kardialen Dysfunktion eine hämodynamische Stabilität erreicht haben.

Das Management einer Hypotension und Anzeichen einer inadäquaten Organperfusion, wenn der therapeutische Versuch einer Volumengabe und/oder die Therapie mit inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen mit einem moderaten Risiko verbunden ist.

Die dritte Klasse beinhaltet die klinischen Bedingungen, für die eine Nutzung des PAK nicht gerechtfertigt ist.

- Das Routinemanagement eines unkomplizierten kardiochirurgischen Patienten mit einer guten ventrikulären Funktion und hämodynamischer Stabilität.

- Das initiale Management einer postoperativen Hypotension, wenn der therapeutische Versuch einer Volumengabe und/oder die Therapie mit inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen mit einem geringen Risiko verbunden sind.

Die Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference (1997) kam in ihrem Consensus Statement zu dem Ergebnis, dass der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko nicht zu einer Reduzierung perioperativer Komplikationen oder der Mortalität beiträgt.

Die Bewertung der Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference erfolgte basierend auf dem Evidenzschema von Sackett (1989) mit dem Evidenz-Grad C. Diese Graduierung entspricht der Evidenz aus kleinen randomisierten Studien mit unklaren Ergebnissen, die ein moderates bis hohes Risiko eines falsch-positiven oder falsch-negativen Irrtums beinhalten. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird diese Empfehlung mit dem Evidenz-Grad C bewertet.

Als Empfehlung, bis zum Vorliegen neuerer Erkenntnisse, wird der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko als nicht notwendig erachtet (Evidenz-Grad C).

Bei der Gruppe von kardiochirurgischen Hoch-Risikopatienten wird die Effektivität eines PAK hinsichtlich der Reduzierung von perioperativen Komplikationen und Mortalität als unsicher beurteilt.

Die Bewertung der Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference erfolgte entsprechend der ersten Empfehlung mit dem Evidenz-Grad C. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird diese Empfehlung ebenfalls mit dem Evidenz-Grad C bewertet.

Als Empfehlung wird der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Hoch-Risikopatienten mit einer klinisch deutlichen linksventrikulären Dysfunktion als potentiell hilfreich eingestuft (Evidenz-Grad C).

Zum Management eines Schockzustandes oder einer hämodynamischen Instabilität wird die Effektivität des PAK hinsichtlich eines verbesserten Outcomes der Patienten als unsicher bewertet.

Die Bewertung der Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference erfolgte mit dem Evidenz-Grad E. Diese Graduierung entspricht der Evidenz aus nichtrandomisierten Studien oder unkontrollierten Fallstudien und Expertenmeinungen. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird diese Empfehlung mit dem Evidenz-Grad C bewertet.

Als Empfehlung wird der Einsatz eines PAK bei Patienten im Schock bei ausbleibender Besserung auf die Gabe von Volumen oder Vasopressoren als potentiell hilfreich eingestuft (Evidenzgrad C).

Beim Management einer pulmonalen Hypertonie wird die Effektivität des PAK hinsichtlich eines verbesserten Outcomes der Patienten als unsicher bewertet.

Die Bewertung der Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference erfolgte mit dem Evidenz-Grad E. Diese Graduierung entspricht der Evidenz aus nichtrandomisierten Studien oder unkontrollierten Fallstudien und Expertenmeinungen. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird diese Empfehlung ebenfalls mit dem Evidenz-Grad C bewertet.

Als Empfehlung wird der Einsatz eines PAK bei der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie und der Steuerung einer Therapie mit Vasodilatoren bei Patienten mit pulmonalem Hypertonus als potentiell hilfreich eingestuft (Evidenzgrad C)

3.3.3 Indikationen

Aus den bestehenden Empfehlungen lassen sich die Indikationen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mit dem Pulmonalarterienkatheter ableiten. Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann die Nutzung eines Pulmonalarterienkatheters erfolgen:

- zur Differenzierung der Ursache und Steuerung der Therapie eines schweren LCOS
- zur Differenzierung zwischen links- oder rechtsventrikulärer Dysfunktion
- zur Differenzierung und Steuerung einer pulmonalen Hypertonie
- bei kardiochirurgischen Hoch-Risikopatienten mit komplexem Eingriff

Diese Empfehlungen werden entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

Der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko wird als nicht notwendig erachtet.

Diese Empfehlungen wird entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B bewertet. Die Empfehlung erhält aufgrund der hohen klinischen Relevanz einen GoR von B.

3.3.4 Neue Publikationen

Harvey et al. (2005) führten eine multizentrische randomisierte Studie auf 65 universitären und nichtuniversitären Intensivstationen in Großbritannien durch.

Studienziele waren die Erfassung der Krankenhausmortalität, die Liegedauer auf ITS und im Krankenhaus und Organersatztage bei Nutzung eines PAK oder alternativer Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings.

Ausschlusskriterien der Studie waren ein Lebensalter < 16 Jahre, ITS-Aufnahme zur präoperativen hämodynamischen Optimierung, PAK-Anlage vor ITS-Aufnahme oder hirntote Patienten vor Organexplantation. Die Studienpopulation umfasste 1263 Patienten, 1041 Patienten (82,4%) wurden randomisiert, davon erhielten 519 einen PAK und 522 keinen PAK. 66,3% der Patienten hatten eine internistische Aufnahmeindikation, der SOFA-Score betrug in beiden Gruppen durchschnittlich 8,6 Punkte, der Apache II-Score betrug in der Kontrollgruppe 22,7 Punkte und in der PAK-Gruppe 22,1 Punkte.

In der Kontrollgruppe waren die führenden Symptome akutes respiratorisches Versagen (13,0%), dekompensierte Herzinsuffizienz (11,0%), Multiorganversagen (66,3%) und andere Symptome (9,6%), korrespondierend dazu lagen die Symptome in der PAK-Gruppe bei 13,4%, 10,9%, 64,8% und 10,9%.

Es erfolgte eine weitere Stratifizierung für beide Gruppen mit der Option der Nutzung alternativer Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings (66% der Intensivstationen) oder dem Verzicht auf diese Verfahren (34% der Intensivstationen). In der Kontrollgruppe erfolgte die Erfassung des HZV alternativ mittels transösophagealen Dopplers (35,2%) und Indikator dilution (24,4%), andere Verfahren wie transthorakaler Doppler und Bioimpedance lagen bei $\leq 1\%$.

In der PAK-Gruppe erfolgte innerhalb von 2 h nach Katheterisierung in 80% der Fälle ein bis zwei Veränderungen des klinischen Managements. Die häufigsten Therapieveränderungen beinhalteten die Gabe von 200 ml Volumen (42,2%), die Dosisänderung einer Therapie mit vasoaktiven oder positiv inotropen Substanzen (43,4%) und die Initiierung einer Therapie mit vasoaktiven oder positiv inotropen Substanzen (32,1%).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Krankenhausmortalität mit 68,4% in der PAK-Gruppe und 65,7% in der Kontrollgruppe. Es zeigten sich ebenso keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der ITS- und Krankenhausaufenthaltsdauer und Organersatztagen bei Überlebenden und Nichtüberlebenden zwischen den beiden Gruppen.

Die Krankenhausmortalität betrug in der Kontrollgruppe ohne Option des alternativen erweiterten hämodynamischen Monitorings 66,4%, in der Kontrollgruppe mit der Option 65,5%. In der korrespondierenden PAK-Gruppe 71,4% respektive 67,7%.

Die für Alter, Geschlecht, chirurgischem Status, führende klinische Symptome, SOFA- und APACHE-II-Score adjustierte Hazard-Ratio PAK-Gruppe versus Kontrollgruppe lag bei 1,09 (95% CI 0,94 – 1,27)

Resano et al. (2006) führten eine retrospektive Datenanalyse bei kardiochirurgischen Patienten mit niedrigem Risiko hinsichtlich des Nutzens eines Monitorings mit einem PAK bei OPCAB-Eingriffen durch.

Ausschlusskriterien der Studie waren ein Lebensalter > 75 Jahre, eine LVEF $< 35\%$, eine präoperativ vorhergesagte Mortalität $> 5\%$ basierend auf dem Parsonnet-Score, Notfalloperationen, ein anderer chirurgischer Zugang als eine mediane Sternotomie und kombinierte Klappeneingriffe. Für den Zeitraum zwischen 2000 und 2003 wurden 2414 Patienten in die Analyse eingeschlossen. 1671 Patienten (69,2%) erhielten ein Monitoring mittels PAK, 743 Patienten (30,8%) erhielten einen ZVK.

Die präoperativen Basisdaten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die vorhergesagte Mortalität betrug in beiden Gruppen $1,5 \pm 0,9\%$.

Hinsichtlich der intraoperativen Daten differierten die Gruppen nur bei dem Bedarf an positiv inotropen Substanzen am Ende der Operation mit einem signifikant höheren Bedarf in der PAK-Gruppe mit 3,2% versus 1,3% in der ZVK-Gruppe.

Die postoperativen Daten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf eine verlängerte postoperative Beatmung, dem Bedarf an positiv inotropen Substanzen, der Implantation einer IABP, der Inzidenz eines LCOS, der Inzidenz eines akuten Nierenversagens und der Notwendigkeit einer Dialyse, der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes, der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Krankenhausmortalität.

Ein Review der Cochrane Collaboration 'Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care' (2006) analysierte 12 Studien mit insgesamt 4687 Patienten hinsichtlich Mortalität und Verweildauer bei Nutzung eines PAK's auf einer ITS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Die Auswertung erfolgte bezüglich auf die Gesamtmortalität, da zum Teil unterschiedliche Ansätze in den Studien gewählt wurden (ITS-Mortalität, 28-

Tagesmortalität und Krankenhausmortalität) und der Verweildauer auf ITS respektive der Krankenhausverweildauer.

Der Review wurde unterteilt in Studien, in denen nur ITS-Patienten berücksichtigt wurden, die entweder einen PAK oder ein alternatives Monitoring-Verfahren erhalten hatten (Guyatt 1991, Rhodes 2002, Richard 2003 und Harvey 2005). In den 4 Studien mit insgesamt 1923 Patienten zeigte sich eine Odds ratio von 1,05 (95% CI 0,87-1,26) für den PAK versus der Kontrollgruppe ohne PAK für die Mortalität.

Die 3 Studien mit ITS-Patienten die entweder einen PAK oder einen ZVK erhielten (Isaacson 1989, Joyce 1990 und Pearson 1989) umfassten 368 Patienten. In dieser Population zeigte sich eine Odds ratio von 1,1 (95% CI 0,13-9,06) PAK versus ZVK. Harvey (2005) und Richard (2003) wiesen die ITS-Aufenthaltsdauer in ihren Studien aus mit einer daraus resultierenden mittleren Differenz von -0,21 Tagen (95% CI 1,46-1,05) für PAK versus kein PAK. Die Liegedauer in den beiden jeweiligen Studiengruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander

9 Studien wiesen Daten für die Krankenhausaufenthaltsdauer aus. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Studiengruppen. Auch für diese Zeitvariable erfolgte eine gepoolte Analyse der Studien von Harvey (2005) und Richard (2003), welche die Standardabweichung ihrer Ergebnisse publizierten. Es zeigte sich eine mittlere Differenz von -0,8 Tagen (95% CI -2,71-1,12) für PAK versus Monitoring ohne PAK.

Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen des Reviews, dass zur Zeit nur eine große randomisierte und kontrollierte Studie, mit adäquater Patientenzahl und multizentrischem Ansatz (Harvey 2005), hinsichtlich der klinischen Effektivität des intensivmedizinischen Managements mittels PAK vorhanden ist. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit den Daten früherer kleinerer Studien (Rhodes 2002, Richard 2003 und Guyatt 1991), dass der Einsatz eines PAK weder zu dem von ihm erwarteten Überlebensvorteil beitragen kann, noch zu einer Reduzierung der Krankenhausverweildauer und der Kosten führt.

Wiener et al. (2007) untersuchten retrospektiv anhand des amerikanischen Nationwide Inpatient Sample, basierend auf einer stratifizierten Stichprobe, die 20% aller Entlassungen mit einem jährlichen Patientenaufkommen von 5 bis 8 Millionen umfasst, die Nutzung des PAK bei internistischen und chirurgischen Patienten.

Über den analysierten Zeitraum von 1993 bis 2004 zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Nutzung des PAK bei chirurgischen Patienten um 63%. Dieser Trend galt sowohl für kardiochirurgische als auch für nichtkardiochirurgische Patienten (RR 0,37, 95% CI 0,25-0,49).

3.3.5 Gemischtvenöse Sättigung

Das Monitoring der gemischtvenösen O₂-Sättigung (SvO₂) erlaubt eine globale Beurteilung des Gleichgewichtes zwischen individuellem Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot. Zusätzlich kann es als Frühwarnsystem für ein Missverhältnis zwischen O₂-Angebot und O₂-Bedarf und zur Optimierung der Therapie zur Wiederherstellung des O₂-Transportgleichgewichtes dienen (Nelson 1999).

Der Einsatz der SvO₂ als Frühwarnsystem für ein globales Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch ist zwar sensitiv, zeichnet sich aber durch eine mangelnde Spezifität aus. So können ein Hb-Abfall, ein Abfall der SaO₂, ein Abfall des HZV oder ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch ursächlich für eine solche Entwicklung sein. Der Vorteil einer kontinuierlichen SvO₂-Messung liegt bei

stabilen Hoch-Risikopatienten in der Vermeidung unnötiger Messungen mittels Techniken des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Im Falle einer Veränderung der SvO₂ kann aber zeitnah nach Bestimmung des Hb-Wertes und der SaO₂ eine Bestimmung des HZV wegweisend bei der weiteren Therapieentscheidung sein.

Die Kombination der kontinuierlichen SvO₂-Messung mit der Pulsoxymetrie mit dem Konzept der dualen Oxymetrie, ermöglicht das Monitoring der O₂-Extraktionsrate als einen Indikator einer relativen kardiopulmonalen Stabilität und des intrapulmonalen Shuntanteils als einen Indikator der pulmonalen Oxygenierungsfunktion. Bei einem pulsoxymetrisch erniedrigten Wert der SaO₂ zeigt eine Konvergenz zwischen SaO₂ und SvO₂ eine Verschlechterung des Rechts-links-Shunts an. Hingegen bedeutet die Divergenz von SaO₂ und SvO₂ eine Zunahme der peripheren O₂-Extraktion. Anhand dieser Technik lässt sich näherungsweise eruieren, ob Veränderungen der SaO₂ auf einer kardialen oder pulmonalen Funktionstörungen basieren (Nelson 1999).

Die Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference (1997) empfiehlt die Nutzung eines PAK mit kontinuierlicher venöser Oxymetrie im Falle eines zielgerichteten Therapieansatzes, der auf den Determinanten des Sauerstoffverbrauchs basiert. Diese Evidenz-basierte Empfehlung wurde mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Diese Graduierung entspricht der Evidenz aus prospektiven kontrollierten nicht-randomisierten Studien. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird diese Empfehlung mit dem Evidenz-Grad C bewertet.

Das eine an der gemischtvenösen Sättigung zielorientierte postoperative Therapie bei kardiochirurgischen Patienten die Morbidität und die Krankenhausverweildauer verbessern kann wiesen Polonen et al. (2000) nach. Die Arbeitsgruppe untersuchte anhand von 393 kardiochirurgischen Patienten in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie die Auswirkungen auf das klinische Outcome eines an der SvO₂ und der Laktatkonzentration orientierten postoperativen Therapieprotokolls im Vergleich zu einer Standardtherapie. Die Zielwerte des Studienprotokolls umfassten eine SvO₂ > 70% und eine Laktatkonzentration ≤ 2,0 mmol/l von Beginn der ITS-Behandlung über eine Zeitperiode von 8 Stunden. Die Standardtherapie umfasste eine Dobutamingabe, wenn das Herzzeitvolumen nach Volumengabe und einem PAOP zwischen 12 und 18 mmHg unter 2,5 l/min/m² lag. Der MAP wurde mit dem Einsatz von Vasopressoren (Dopamin oder Noradrenalin) oder Vasodilatoren (Natriumnitroprussid) zwischen 60 und 90 mmHg gehalten. Ab einer Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Die Patienten der Protokollgruppe erhielten signifikant mehr kristalloide und kolloidale Lösungen. Der Gebrauch von Blutprodukten unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Es wurden mehr inotrope Substanzen und weniger Vasopressoren in der Protokollgruppe eingesetzt. Die Gabe von Vasodilatoren unterschied sich nicht. In der Protokollgruppe erreichten 57% der Patienten die Zielparameter, in der Kontrollgruppe 42%.

Die Patienten in der Protokollgruppe wiesen am ersten postoperativen Tag und bei Entlassung signifikant weniger Organdysfunktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Es zeigte sich in der Protokollgruppe ein signifikant kürzerer Gesamtaufenthalt im Krankenhaus (6 Tage) im Vergleich zur Kontrollgruppe (7 Tage), in Bezug auf die ITS-Behandlungsdauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Mortalität nach 28 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Es ist aber darauf zu verweisen, dass die Patienten der Protokollgruppe eine höhere Anzahl an kombinierten Klappen- und ACVB-Eingriffen (30% versus 23,5%), eine längere OP-Zeit (251±78 min versus 242±68 min) und eine höhere Inzidenz an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (6,6% versus 2,6%)

aufwiesen. Die Ergebnisse der Studie sind auch im Kontext einer in beiden Studiengruppen präoperativen guten linksventrikulären EF zu interpretieren. So betrug die EF in der Protokollgruppe $64 \pm 15\%$ und in der Kontrollgruppe $63 \pm 14\%$.

Die Bewertung der Evidenz erfolgt entsprechend des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A. Diese Empfehlung wird aufgrund der Studieneinschränkungen entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Empfehlungs-Grad B bewertet.

Die Arbeitsgruppe von Svedjeholm et al. (1999) untersuchte retrospektiv anhand von 488 konsekutiven ACVB-Patienten postoperativ unmittelbar nach Aufnahme Werte der SvO_2 in Hinsicht auf die Aussagefähigkeit bezüglich der Morbidität und Mortalität dieser Patientenpopulation. Die gemischtvenösen Sättigungen wurden über einen chirurgisch eingesetzten Katheter gewonnen. Es erfolgte eine Unterteilung der Studienpopulation in zwei Gruppen orientiert an einer $SvO_2 < 55\%$ respektive einer $SvO_2 \geq 55\%$. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Alters (68 ± 9 versus 64 ± 8 Jahre), dem Frauenanteil (38% versus 18%), der Diabetes-Inzidenz (25% versus 11%), dem Anteil an Wiederholungseingriffen (9,4% versus 0,2%), dem Vorliegen einer LAD-Stenose (25% versus 9,5%), der Klemmzeit in Minuten (54 ± 23 versus 38 ± 17) und der HLM-Zeit in Minuten (126 ± 57 versus 78 ± 29). 32 Patienten wiesen eine $SvO_2 < 55\%$ und 456 Patienten eine $SvO_2 \geq 55\%$ auf. Die mittlere SvO_2 lag in der Gruppe $< 55\%$ bei $50 \pm 3\%$ und wies damit einen signifikant geringeren Wert im Vergleich zur Gruppe $\geq 55\%$ mit $68 \pm 6\%$ auf. Die Gesamtmortalität der Patientenpopulation, erfasst über einen Zeitraum von 30 Tagen, betrug 0,6%. Die Mortalitätsrate der Gruppe mit einer $SvO_2 < 55\%$ lag mit 9,4% signifikant höher im Vergleich zu der Gruppe mit einer $SvO_2 \geq 55\%$ mit 0%. Die Patientenpopulation mit der geringeren SvO_2 wies eine signifikant höhere Infarktrate (29% versus 6,2%), eine signifikant längere Beatmungsdauer ($25,7 \pm 54,9$ h versus $8,9 \pm 10,1$ h), eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung (6,3% versus 0%) und eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer Dobutamingabe $> 4 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ (9,4% versus 1,3%) auf. Die Inzidenz eines akuten Nierenversagens, ohne Notwendigkeit einer Hämodialyse, lag in der Gruppe $< 55\%$ bei 6,9% und in der Gruppe $\geq 55\%$ bei 2,0% und unterschied sich nicht signifikant. Die Dauer der Intensivbehandlung betrug in der Gruppe mit einer $SvO_2 < 55\%$ $2,1 \pm 1,7$ Tage und war damit signifikant länger als in der Gruppe mit einer $SvO_2 \geq 55\%$ Gruppe mit $1,4 \pm 1,2$ Tagen. Eine ITS-Behandlung länger als 2 Tage war in 28% der Fälle im Vergleich zu 8,8% erforderlich und damit signifikant häufiger in der Gruppe mit einer $SvO_2 < 55\%$.

Nur wenige Studien untersuchten die klinischen Vorteile eines Monitorings mit einem Pulmonalarterienkatheter ohne Vorgabe einer zielorientierten Therapie, der die kontinuierliche Messung der SvO_2 ermöglicht, im Vergleich zu einem Standard-PAK hinsichtlich des Patientenoutcomes und ökonomischer Aspekte bei kardiochirurgischen Patienten.

Pearson et al. (1989) untersuchten 226 kardiochirurgische Patienten, unterteilt in drei Gruppen, die ein Monitoring mit einem ZVK, einem PAK oder einem PAK mit kontinuierlicher SvO_2 -Messung erhielten, bezüglich des Outcomes und finanzieller Aspekte. Die ursprüngliche Randomisierung wurde zum Teil durch Zuordnung von Patienten der ZVK-Gruppe in eine der beiden anderen Gruppen unterlaufen. Die linksventrikuläre EF unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Dauer einer Vasopressor- oder Vasodilatator-Gabe zwischen den Gruppen. Auch die Aufenthaltsdauer auf der ITS unterschied sich nicht signifikant. Zwei Patienten

verstarben auf der Intensivstation, daraus resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Kosten für das hämodynamische Monitoring waren in der ZVK-Gruppe signifikant geringer im Vergleich zu den beiden PAK-Gruppen. Die Kosten für den Standard-PAK waren signifikant geringer im Vergleich zum SvO₂-PAK. Eingeschlossen in die Kostenanalyse wurden die Kosten für den Katheter, die Blutgasanalysen, die Messungen des HZV und die Bestimmung von Hämoglobin- und Hämatokritwerten.

Larson et al. (1989) konnten in einer retrospektiven Studie ebenso keine positiven Effekte bei der Nutzung eines fiberoptischen PAK (46 Patienten) bei elektiven aortokoronaren Bypass-Eingriffen im Vergleich zu einem Standard-PAK (41 Patienten) in Bezug auf das Patienten-Outcome feststellen. Es zeigten sich auch keine ökonomischen Unterschiede in der Untersuchung.

London et al. (2002) untersuchten in einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie an 3.265 kardiochirurgischen Patienten, die entweder einen Pulmonalarterienkatheter zur kontinuierlichen SvO₂-Messung oder einen Standard-Pulmonalarterienkatheter erhielten, die Effekte dieser beiden Kathetersysteme auf das klinische Outcome und den Ressourcenverbrauch.

Ein PAK zur kontinuierlichen SvO₂-Messung wurde bei 49% der Patienten genutzt, bei 51% der Patienten ein Standard-PAK. In Bezug auf die Mortalität innerhalb von 30 Tagen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Kathetertypen, bei der postoperativen ITS-Behandlung zeigte sich zwar eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer für Patienten, die einen Standard-PAK erhalten hatten, klinisch relevant scheint der Unterschied hingegen nicht zu sein (2,8 (1,9-4,8) versus 2,7 (1,8-3,9) Tage). Die Zeit bis zur Extubation war in der Patientengruppe mit SvO₂-PAK signifikant geringer im Vergleich zur Standard-PAK-Gruppe, 17,5 (14-21,7) versus 18,2 (14,8-23) Stunden, die Autoren wiesen aber auf eine signifikante Korrelation dieses Parameters mit einem in einigen Kliniken bestehenden 'fast-track protocol' hin. Die Anzahl der Blutgasanalysen innerhalb der ersten 24 Stunden war für die SvO₂-PAK-Gruppe signifikant geringer (8±3 versus 10±4), ebenso zeigte sich eine signifikante Reduktion der Herzzeitvoluminmessungen in der SvO₂-PAK-Gruppe (14±8 versus 15±9).

Die Aussagekraft der SvO₂ hinsichtlich der Veränderungen des Herzzeitvolumens bei kardiochirurgischen Patienten wird konträr bewertet. Magilligan et al. (1987) verglichen die kontinuierlich gemessene SvO₂ mit dem mittels pulmonalarterieller Thermodilution gemessenen HZV bei 25 postoperativen kardiochirurgischen Patienten über 24 Stunden. Der mittlere Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Variablen lag bei 0,05±0,42. Die Korrelation zwischen den Veränderungen der SvO₂ und HZV lag bei 0,19±0,44. Die Autoren kamen anhand dieser Ergebnisse zum Schluss, dass die SvO₂ keine prädiktive Aussagekraft hinsichtlich Veränderungen des HZV aufwies.

Die Arbeitsgruppe von Noll et al. (1990) zeigte anhand von 30 postoperativen kardiochirurgischen Patienten eine Korrelationsbandbreite zwischen SvO₂ und Herzzeitvolumen von 0,27 bis zu 0,45. Patienten, die eine kontinuierliche Gabe von vasoaktiven Substanzen erhielten zeigten eine Korrelation zwischen 0,21 und 0,31, während hingegen Patienten ohne eine pharmakologische Intervention eine Korrelation zwischen 0,53 und 0,81 aufwiesen.

Jamieson et al. (1982) konnten eine gute Korrelation zwischen SvO₂ und Cardiac Output bei kardiochirurgischen Patienten mit einer linksventrikulären EF < 40% beschreiben. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen Veränderungen des HZV und

der SvO₂. Hervorgehoben wurde die Signalwirkung eines mehr als 10% betragenden Abfalls der SvO₂ hinsichtlich einer hämodynamischen Veränderung noch bevor sich die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Blutdruck oder der pulmonalarterielle Verschlussdruck veränderten.

Inomata et al. (1994) zeigten anhand von 15 kardiochirurgischen Patienten nach Abgang von der HLM eine gute Korrelation ($r=0,75$) zwischen den Veränderungen der SvO₂ und dem HZV. Bei einem HZV $< 2,0$ l/min/m² zeigte sich eine bessere Korrelation ($r=0,87$) im Vergleich zu einem höheren HZV mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,66$.

Anhand dieser divergierenden Ergebnisse ist die Beurteilbarkeit der SvO₂ zur Abschätzung des HZV nicht abschließend möglich.

3.3.6 Parameter der Vorlast

In der täglichen Praxis wird der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PAOP) noch oft als Parameter für die Vorlast und Füllung des linken Ventrikels verwendet, dabei ist der Wert dieses Monitorings aufgrund der multifaktoriellen Einflüsse auf diesen Parameter als sehr begrenzt zu betrachten (Bangert et al. 2005).

Die kardiale Vorlast beschreibt die enddiastolische Spannung des linken Ventrikels, welche wiederum eine Funktion der ventrikulären Compliance und des linksventrikulären enddiastolischen Volumens ist. Die Frank-Starling-Kurve beschreibt die Beziehung zwischen der LV-Schlagarbeit bzw. des Schlagvolumens und enddiastolischen Faserlänge. Mit ansteigendem linksventrikulärem enddiastolischen Volumen und Faserlänge steigen sowohl die linksventrikuläre Schlagarbeit als auch das Schlagvolumen an, bis ein Punkt erreicht ist, bei dem ein zusätzlicher Anstieg im linksventrikulären enddiastolischen Volumens keine weitere Erhöhung dieser Indices hervorruft. Dieser Punkt auf der Kurve repräsentiert die optimale Vorlast.

Die direkte Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens ist mit dem PAK nicht möglich. Als Surrogatparameter für diese volumetrische Größe wird daher der PAOP gemessen, um die kardiale Vorlast einzuschätzen. Es müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, bevor der PAOP das linksventrikuläre enddiastolische Volumen akkurat widerspiegelt.

So muss der PAOP jeweils näherungsweise dem linksatrialen Druck und der linksatriale Druck dem linksventrikulären enddiastolischen Druck entsprechen. Weiterhin muss der linksventrikuläre enddiastolische Druck den linksventrikulären transmuralen Füllungsdruck zuverlässig wiedergeben. Zuletzt muss der transmurale Füllungsdruck eng mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen korrelieren.

Die Grundvoraussetzung der Abschätzung von volumetrischen Größen anhand von Druckparametern ist eine gleichbleibende Compliance des linken Ventrikels. Somit ist die genaue Bestimmung der Vorlast anhand des PAOP einigen potentiellen Störfaktoren unterworfen.

So kann der linksatriale Druck im Falle einer bestehenden Mitralstenose oder einer mitralen Regurgitation über dem linksventrikulären enddiastolischen Druck liegen, während hingegen der linksventrikuläre enddiastolische Druck bei einer reduzierten ventrikulären Compliance oder einer Hypervolämie bei der Vorhofkontraktion stark ansteigen und es somit zu einer Unterschätzung des anhand des PAOP gemessenen Druckes kommen kann. Dasselbe gilt für den Fall einer aortalen Regurgitation bei einer Aorteninsuffizienz.

Die Zuverlässigkeit des linksventrikulären enddiastolischen Druckes als ein Index des tatsächlichen transmuralen linksventrikulären Druckes am Ende der Diastole wird auch durch einen Perikarderguss oder bei Vorliegen eines endexpiratorisch positiven extravaskulären pleuralen Raumes durch einen PEEP beeinträchtigt.

Auch die direkte Beziehung zwischen transmuralen linksventrikulären enddiastolischen Druck und linksventrikulärem enddiastolischen Volumen kann durch einige Faktoren negativ beeinflusst werden. Eine solche eingeschränkte linksventrikuläre Compliance kann durch eine Ischämie, eine Aortenstenose, eine Myokardhypertrophie, hohe endogene oder exogene Katecholaminspiegel oder eine Dilatation des rechten Ventrikels mit Deviation des interventrikulären Septums hervorgerufen werden (Leatherman et al. 1999).

3.3.7 Qualifizierung und Ausbildung

Die Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference (1997) konstatierte, dass das theoretische Wissen und die praktischen Fähigkeiten der Intensivmediziner, die den PAK nutzen sehr unterschiedlich sind und Fehlinterpretationen der Messwerte ein verbessertes Outcome von Patienten verhindern.

Die Relevanz einer korrekten pulmonalarteriellen Katheterisierung, einer konsekutiven Datenerhebung, Interpretation und Implementation wird durch eine Studie von Iberti et al. (1990) unterstrichen. Von den insgesamt 496 Medizinern aus 13 Kliniken in den USA und Kanada waren letztlich 47% nicht in der Lage, grundlegende Parameter des PAK wie beispielsweise den PAOP richtig zu bestimmen. Eine ähnliche Situation konnte in einer Studie von Gnaegi et al. (1997) auch für den europäischen Raum bestätigt werden. Nur ca. 50% der auf einer Intensivstation tätigen Mediziner - unabhängig vom Ausbildungsstand - waren fähig, den PAOP richtig abzulesen (Sakka et al. 1997).

Diese Veröffentlichungen unterstreichen den Hinweis von Marik (1999), dass die Nutzung eines PAK zum hämodynamischen Monitoring nur durch ärztliches Personal mit adäquater Erfahrung hinsichtlich dieses Monitoringverfahrens erfolgen sollte.

3.3.8 Kontraindikationen

Nach den Guidelines des American College of Cardiology für den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters (Mueller et al. 1998) bestehen absolute Kontraindikationen gegen den Einsatz eines PAK bei einer Rechtsherzendokarditis, dem Vorhandensein eines Thrombus oder eines Tumors im rechten Vorhof oder rechten Ventrikel oder einer mechanischen Trikuspidal- oder Pulmonalklappe.

Relative Kontraindikationen bestehen bei einer Koagulopathie oder einer antikoagulatorischen Therapie, die nicht unterbrochen werden kann, bei einem Linksschenkelblock oder einer bioprothetischen Trikuspidal- oder Pulmonalklappe.

3.3.9 Risiken

Neben den generellen Komplikationen einer zentralvenösen Punktion mit einer Inzidenz einer arteriellen Punktion mit 1,2%, eines Pneumothorax mit 0,3-4,5%, einer Nervenläsion mit 0,3-1,3% oder einer Luftembolie mit 0,5% ist das Auftreten einer katheterbedingten Arrhythmie ein häufiges Ereignis bei Nutzung eines PAK. Die

Inzidenz von supraventrikulären Arrhythmien liegt bei ca. 15%, diejenige ventrikulärer dagegen bei 13-78%, wobei die Passagezeit des Katheters durch das rechte Herz die ausschlaggebende Variable darstellt. In ca. 2-3% dieser Fälle kommt es zu hämodynamisch relevanten Rhythmusstörungen, die ein sofortiges therapeutisches Eingreifen erfordern. In 3-6% der Fälle werden Überleitungsstörungen in Form eines akuten Rechtsschenkelblocks beobachtet, wobei pathologische Veränderungen der rechten Koronararterie den hauptsächlichen Risikofaktor darstellen.

Beschädigungen von Trikuspidal- oder Pulmonalklappe beim Einschwenken des PAK reichen von petechialen Blutungen (ca. 2%) bis zur Perforation einzelner Klappensegel (0,5-0,9%).

Die Inzidenz einer Pulmonalarterienruptur im Rahmen einer Katheterisierung wird in der Literatur mit 0,064 bis 2% der Fälle angegeben, die damit verbundene Mortalität liegt zwischen 25 und 83%. Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikation sind ein chronischer pulmonaler Hypertonus, vor allem bei älteren Patienten und eine Hypothermie bei extrakorporaler Zirkulation, die eine erhöhte Steifigkeit des Katheters bedingt. Die Inzidenz eines Lungeninfarktes durch einen nicht entleerten Wedgeballon eines PAK wird mit 0,8 bis 1% angegeben.

Für die potentiellen Komplikation wie einer intravasalen Knotenbildung, Fehllagen des Katheters, vor allem außerhalb der Westzone III und chirurgischer Annahrt bei Einsatz eines PAK liegen in der Literatur nur Fallberichte vor und lassen somit die Angabe einer Inzidenz nicht zu (Zink et al. 2001).

Die Daten hinsichtlich katheterassoziierter Infektionen zeigen eine deutliche Variationsbreite in der Literatur. Kac et al. (2001) untersuchten die Inzidenz von PAK-assoziierten Infektionen bei 157 kardiochirurgischen Patienten. Eine Kontamination lag in 11,6% der Fälle (17,7 Episoden auf 1000 Kathetertage) vor, definiert als eine Mikroorganismenkonzentration $> 10^3$ koloniebildender Einheiten/ml bei einer mittleren Katheterliegezeit von $7,5 \pm 2,8$ Tagen. Die Inzidenz einer Bakteriämie mit positiven Blutkulturen lag bei 0,6% der Fälle (0,93 Episoden auf 1000 Kathetertage). Eine Multivarianzanalyse identifizierte als einzige Variable, die mit einem signifikant erhöhten Risiko einer bakteriellen Kolonisation verbunden war, eine Katheterliegezeit > 4 Tage (odds ratio 9,71, 95% CI 1,24-77,5).

Die Daten des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS / <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/its.htm>) zeigten über den Zeitraum von Januar 1997 bis zum Juni 2005 eine ZVK-assoziierte Sepsis-Inzidenz von durchschnittlich 2,83 Episoden auf 1000 Kathetertage auf kardiochirurgischen Intensivstationen.

Das Risiko einer Katheterbesiedlung und der damit verbundenen Gefahr einer systemischen Infektion steigt nach 3 bis 4 Tagen signifikant an, weshalb empfohlen wird, den PAK nach diesem Zeitraum zu entfernen und gegebenenfalls an anderer Stelle neu zu platzieren. Obduktionsstudien konnten zeigen, dass es durch länger liegende Pulmonalarterienkatheter in bis zu 90% zu nichtinfektiösen Endokard- und Klappenläsionen kommt. Die Inzidenz einer septischen Endokarditis liegt dagegen bei weniger als 1,5% (Zink et al. 2001).

3.3.10 Zusammenfassung

Der Pulmonalarterienkatheter gilt als Goldstandard des erweiterten hämodynamischen Monitorings in der Intensivmedizin. Die in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelten Alternativen des hämodynamischen Monitorings wie die transösophageale Echokardiographie oder die Verfahren der Pulsconturanalyse

beschränken jedoch zunehmend die traditionellen Einsatzgebiete des PAK. So stehen mit diesen Verfahren Techniken zur Verfügung, die sich durch eine geringere Invasivität und Komplikationsrate auszeichnen. So ist die Indikation einer PAK-Einschwemmung im Vergleich zu den alternativen Monitoringverfahren hinsichtlich der bestehenden klinischen Situation des Patienten kritisch abzuwägen.

Der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko wird vom Expertengremium als nicht notwendig erachtet. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz mit dem Empfehlungs-Grad B nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine bewertet.

Das Monitoring des Pulmonalkreislaufes ist eine klare Indikation zur Nutzung des Pulmonalarterienkatheters. Damit ist der Einsatz des PAK nach Konsensusmeinung des Expertengremiums bei der Diagnostik und Therapie eines Hoch-Risikopatienten bei komplexen kardiochirurgischen Eingriffen, eines schweren Low-Cardiac-Output-Syndroms, eines pulmonalen Hypertonus und zur Differenzierung zwischen schwerer rechts- oder linksventrikulären Dysfunktion gerechtfertigt. Diese Empfehlung wird entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Empfehlungs-Grad D bewertet.

Als einziges Monitoring-Verfahren ermöglicht der PAK die Messung der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung. Eine an der SvO₂ orientierte Therapie hat sich als relevant hinsichtlich der Morbidität und der Krankenhausverweildauer bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten erwiesen (Polonen et al. 2000). In wie weit ein Vorteil gegenüber der ScvO₂ als Parameter einer zielorientierten Therapie, wie schon in der Sepsis-Behandlung erfolgreich umgesetzt (Rivers et al. 2001), besteht, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht klar formulieren. Diese Empfehlung wird aus den dargelegten Gründen mit dem Empfehlungs-Grad B nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine bewertet.

3.4.1 Linksatrialer Katheter

Die Nutzung eines linksatrialen Katheters ermöglicht die direkte Messung des linksatrialen Druckes als Korrelat der linksventrikulären Vorlast und somit neben der Erfassung des rechtsatrialen Druckes über einen zentralen Venenkatheter das Monitoring der Füllungsdrücke beider Ventrikel. Die Insertion eines linksatrialen Katheters erfolgt chirurgisch entweder indirekt über eine Pulmonalvene oder direkt durch Kanülierung des linken Vorhofs während des kardiochirurgischen Eingriffs.

Hinsichtlich der Einsatzhäufigkeit zeigten die Ergebnisse einer bundesweiten Befragung kardiochirurgischer Intensivstation, dass 23,3% der befragten Kliniken einen linksatrialen Katheter zum hämodynamischen Monitoring nutzen (Kastrup et al. 2007).

3.4.2 Indikationen

Neben der Funktion als Monitoring-Verfahren mit der direkten Erfassung des linksatrialen Druckes bietet der linksatriale Katheter eine besondere therapeutische Option bei der Gabe von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen unter Umgehung der pulmonalen Strombahn. So zeigte die Arbeitsgruppe von Haider et al. (1993) bei der Applikation von Adrenalin über einen linksatrialen Katheter bei 8 kardiochirurgischen Patienten einen höheren systolischen und diastolischen

systemarteriellen Druck bei gleichzeitig geringerem systolischen und diastolischen pulmonalarteriellen Druck im Vergleich zu einer Gabe von Adrenalin über einen zentralen Venenkatheter bei den gleichen Patienten. Bei Applikation von Adrenalin über den linksatrialen Katheter konnte zusätzlich eine signifikante Zunahme des HZV im Vergleich zur Applikation über einen ZVK gezeigt werden.

Bei Gabe von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen über einen linksatrialen Katheter kann somit bei direkter Wirkung über die koronararterielle Perfusion und schneller Metabolisierung in der systemarteriellen Strombahn ein hämodynamischer Effekt mit einer geringen Beeinflussung der pulmonalen Strombahn und damit verminderter Vasokonstriktion und konsekutiver Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast erzielt werden.

Einschränkend bei der Nutzung dieses Monitoring-Verfahrens ist die nur kurzfristig mögliche Verwendung eines linksatrialen Katheters in der klinischen Praxis, mit einer Katheterentfernung innerhalb eines Zeitfensters von 24h und in Ausnahmefällen 72h postoperativ (Santini et al. 1999). Bei einem längerfristig notwendigen hämodynamischen Monitoring ist der Einsatz alternativer Verfahren wie der transösophagealen Echokardiographie oder ein Pulmonalarterienkatheter erforderlich.

3.4.3 Risiken

In der Literatur beschriebene Risiken bei Nutzung eines linksatrialen Katheters umfassen Blutungskomplikationen und Katheterfragmentierungen bei der Katheterentfernung, mechanische Interferenzen mit Klappenprothesen in Mitralposition und das Risiko von zerebralen Luftembolien bei Insertion und Spülung des Katheters (Feerick et al. 1995).

Santini et al. (1999) untersuchten retrospektiv über einen Zeitraum von sieben Jahren die Komplikationsraten bei Einsatz eines linksatrialen Katheters bei kardiochirurgischen Eingriffen: 5.815 Patienten, 94% des gesamten operierten Patientengutes über die Studienperiode, erhielten ein Monitoring mittels eines linksatrialen Katheters. Die Komplikationsrate lag insgesamt bei 0,24% der Fälle, darunter 0,05% transfusionsbedürftige Blutungen, 0,12% Blutungen mit notwendiger Re-Thorakotomie und 0,07% mit problematischer Katheterentfernung.

3.4.4 Zusammenfassung

Das Monitoring linksatrialer Drücke anhand von chirurgisch insertierten Kathetern bietet die Option der Einschätzung der linksventrikulären Vorlast und die Applikation von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen, die bei schneller systemarterieller Metabolisierung eine geringe Beeinflussung der pulmonalarteriellen Strombahn bedingen. Eine Anwendungslimitierung besteht in der zeitliche Beschränkung der Monitoringdauer.

Es liegen jedoch bis jetzt keine ausreichenden Studiendaten, vor allem im Vergleich zu den alternativen Monitoring-Verfahren wie dem PAK oder der TEE vor, um eine Evidenz-basierte Empfehlung zur Nutzung eines linksatrialen Katheters in der postoperativen Kardiochirurgie auszusprechen.

3.5.1 Evidenz-basierte Empfehlungen

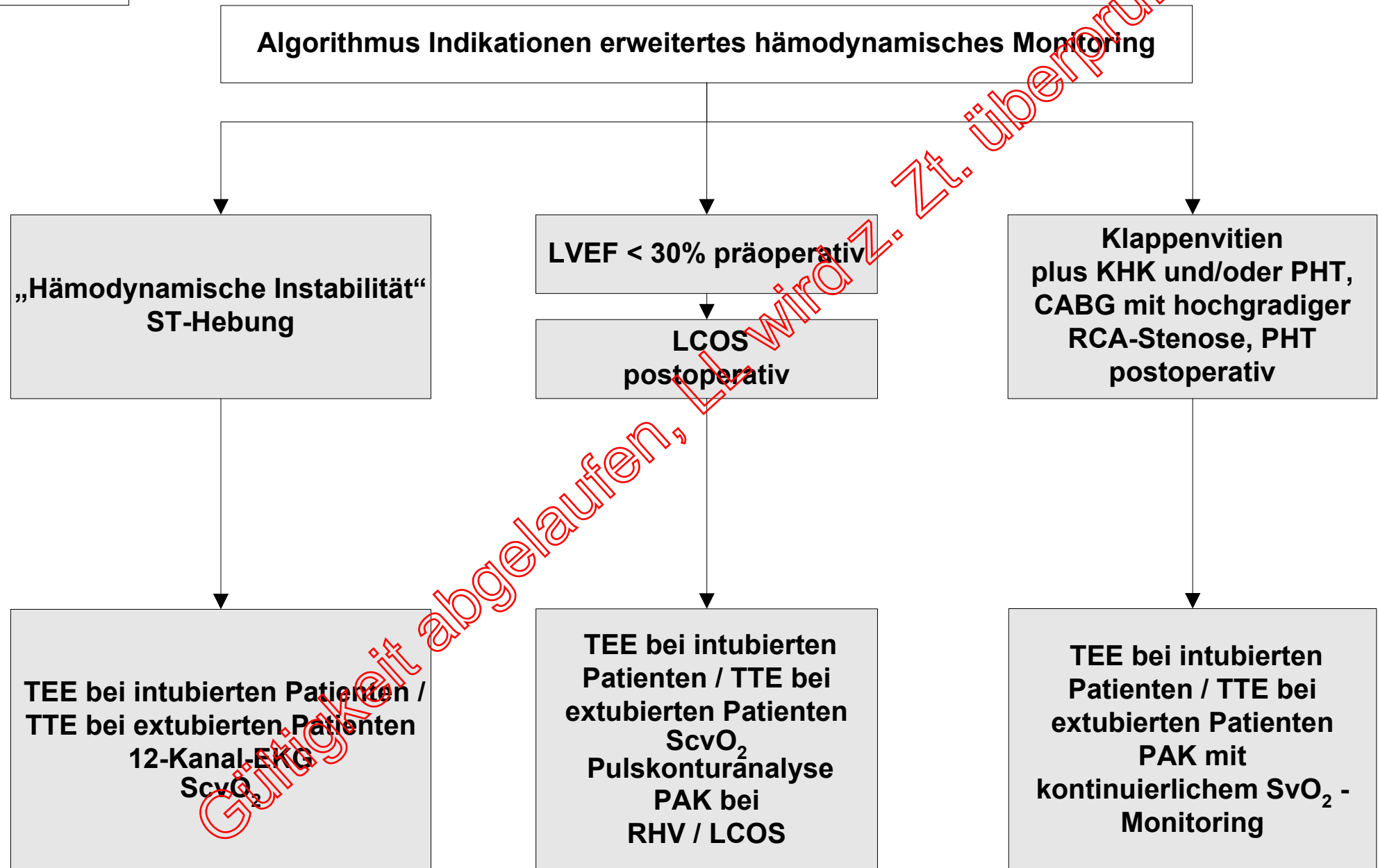
Evidenz-basierte Empfehlungen erweitertes hämodynamisches Monitoring Echokardiographie	Evidenz-Grad	Empfehlungs-Grad (GoR)
Bei Patienten, die akute anhaltende hämodynamische Störungen aufweisen, die nicht auf eine initiale Therapie reagieren und bei denen die ventrikuläre Funktion und ihre Determinanten unklar sind, ist die Echokardiographie zur Diagnosesicherung in der perioperativen Periode sinnvoll und verbessert das klinische Outcome.	D	B
Die TEE bietet im Vergleich zur TTE vor allem bei beatmeten postoperativen Patienten diagnostische Vorteile und sollte bei diesen Patienten bevorzugt eingesetzt werden.	D	B
Die TEE in der perioperativen Periode ist sinnvoll und sollte durchgeführt werden, um das klinische Outcome bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko myokardialer Ischämien oder eines Infarktes aufweisen, zu verbessern.	D	B
Die Erfassung des Herzzeitvolumens mittels der Echokardiographie kann mit der Doppler-Methode und der Flächenbestimmung durchströmter Areale im Vergleich zu Verfahren, die das Thermodilutionsprinzip nutzen, genauso zuverlässig erfolgen und sollte zur diskontinuierlichen HZV-Bestimmung alternativ eingesetzt werden.	B	B
Bei Nutzung der TTE und TEE soll die Dokumentation der Untersuchung erfolgen.	D	A

Gültigkeit abgefragt, wird z. Zt. überprüft

Evidenz-basierte Empfehlungen erweitertes hämodynamisches Monitoring Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse	Evidenz-Grad	Empfehlungs-Grad (GoR)
Die Pulskonturanalyse bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten (ACVB) zeigt eine gute Übereinstimmung zum Referenzverfahren der pulmonalarteriellen Thermodilution und kann zum erweiterten hämodynamischen Monitoring eingesetzt werden.	C	0
Die Messung des ITBV scheint bezüglich der Einschätzung der kardialen Vorlast der Messung des ZVD und des PAOP mittels PAK überlegen zu sein.	C	0
Unter Beachtung der methodenimmanenten Limitationen sind die Parameter der Schlagvolumenvariationen (Stroke volume variation / SVV) und der Pulsdruckvariation (PPV) dem zentralen Venendruck (ZVD) und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PAOP) als Prädiktoren der Volumenreagibilität überlegen und können daher die Diagnostik sinnvoll ergänzen.	C	0

Evidenz-basierte Empfehlungen erweitertes hämodynamisches Monitoring Pulmonalarterienkatheter	Evidenz-Grad	Empfehlungs-Grad (GoR)
Der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko wird als nicht notwendig erachtet.	C	B
Der PAK kann eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> - Zur Differenzierung der Ursache und Steuerung der Therapie eines schweren LCOS - Zur Differenzierung zwischen links- oder rechtsventrikulärer Dysfunktion - Zur Differenzierung und Steuerung einer pulmonalen Hypertonie - Bei kardiochirurgischen Hoch-Risikopatienten mit komplexem Eingriff 	D	0

Abb. 2



4. Zielparameter der Herz-Kreislauftherapie

Die Ziele einer Volumensubstitution und einer Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten sind eine suffiziente Gewebepfusion und eine Normalisierung des oxidativen Metabolismus. Das Herzzeitvolumen und damit das O₂-Angebot ist abhängig von einem adäquaten intravasalen Volumen und einer suffizienten kardialen Pumpfunktion.

Primäre Zielpunkte der postoperativen Kreislauftherapie sollten die zentralvenöse Sättigung, der mittlere arterielle Blutdruck, der zentrale Venendruck, die Diurese und die Laktatkonzentration als klinisch leicht zu erfassende Parameter des Basismonitorings sein.

Bei Einsatz der Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings kann eine präzise Einschätzung der kardialen Vor- und Nachlast und der globalen Pumpfunktion durch die Parameter der gemischtvenösen Sättigung, des Herzzeitvolumens, des echokardiographisch bestimmten linksventrikulären enddiastolischen Flächenindex (LVEDAI), des intrathorakalen Blutvolumenindex (ITBVI) respektive des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) und des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAOP) erfolgen.

Die einzelnen angeführten hämodynamischen Zielparameter der Monitoring-Verfahren sind als optionale Werkzeuge des postoperativen Kreislaufmanagements zu verstehen und sollten nach kritischer klinischer Abwägung und apparativer Verfügbarkeit eingesetzt werden.

Als Ziele der postoperativen Kreislauftherapie werden nach Konsensusmeinung des Expertengremiums folgende Parameter mit einem Empfehlungs-Grad D, entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-Based Medicine, empfohlen:

- $SvO_2 > 70\%$ oder $SvO_2 > 65\%$
- MAP > 65 mmHg
- Cardiac Index $> 2,0$ l/min/m²
- ZVD 8-12 mmHg (abhängig von der Beatmung)
- LV-EDAI 6-9 cm²/m²
- ITBVI 850-1000 ml/m²
- GEDVI 640-800 ml/m²
- PAOP 12-15 mmHg
- Diurese $> 0,5$ ml/kgKG/h
- Laktat < 3 mmol/l

4.1 Evidenz-basierte Zielparameter

Zentralvenöse und gemischtvenöse Sättigung (ScvO₂ / SvO₂)

Der Zielparameter einer zentralvenösen Sättigung (ScvO₂) > 70% respektive einer gemischtvenösen Sättigung > 65% (SvO₂) gilt sowohl in der zielorientierten Sepsistherapie seit dem Therapiekonzept der 'early goal-directed therapy' von Rivers et al. (2001), als auch bei der Therapie der akuten Herzinsuffizienz nach den ESC-Guidelines (Niemenen et al. 2005) als Goldstandard, um eine ausreichende Gewebeoxygenierung beim kritisch Kranken sicherzustellen.

Varpula et al. (2005) demonstrierten anhand einer retrospektiven Studie mit 1.419 septischen Patienten, dass die Zeitdauer einer SvO₂ < 70% einen unabhängigen prädiktiven Faktor hinsichtlich der Patientenmortalität auf der Intensivstation darstellte. Hinsichtlich der 5-prozentigen Differenz zwischen ScvO₂ und SvO₂ zeigten Reinhart et al. (2004) bei 29 Patienten einer interdisziplinären postoperativen Intensivstation bei zweimaliger täglicher Messung sowohl der zentralvenösen als auch der gemischtvenösen Sättigung in vitro als auch bei kontinuierlicher Messung beider Sättigungen in vivo eine im Mittel um 7,05±3,98% höhere ScvO₂ im Vergleich zur SvO₂, so dass eine ScvO₂ > 70% als nahezu äquivalent zu einer SvO₂ > 65% betrachtet werden kann.

Polonen et al. (2000) wiesen anhand von 403 kardiochirurgischen Patienten die positiven Effekte einer an der SvO₂ zielorientierten Therapie in einer randomisierten klinischen Studie nach. Zielparameter dieser Studie waren eine SvO₂ > 70% und ein Laktat < 2,0 mmol/l in den ersten 8 h nach postoperativer ITS-Aufnahme in der Interventionsgruppe. Die Patienten in der Interventionsgruppe wiesen eine signifikant kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer und eine geringere Inzidenz von Organversagen bei Krankenhausentlassung auf. Die Mortalität betrug nach 28 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten in der Interventionsgruppe jeweils 1,0%, 1,5% und 2,0%, in der Kontrollgruppe jeweils 3,0%, 3,6% und 4,6%.

Die Arbeitsgruppe von Svedholm et al. (1999) untersuchte retrospektiv anhand von 488 konsekutiven ACVB-Patienten postoperativ unmittelbar nach Aufnahme Werte der SvO₂ in Hinsicht auf die Aussagefähigkeit bezüglich der Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe. Die Unterteilung der Patientengruppe in zwei Gruppen, orientiert an einen SvO₂-Grenzwert < 55% mit einem Durchschnittswert von 50±3% respektive ≥ 55% mit einem Durchschnittswert von 68±6%, zeigte eine signifikant höhere Infarktrate, eine signifikant längere Beatmungsdauer, eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung und eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer Dobutamingabe > 4 µg/kgKG/h und auch eine signifikant längere ITS-Behandlungsdauer in der Gruppe mit einer SvO₂ < 55%. Die Mortalitätsrate der Gruppe mit einer SvO₂ < 55% lag mit 9,4% signifikant höher im Vergleich zu der Gruppe mit einer SvO₂ ≥ 55% mit 0%.

Aus den Literaturdaten ergeben sich Hinweise, dass in dem Zeitfenster der ersten 6 bis 8 Stunden nach kardiochirurgischen Eingriffen eine SvO₂ > 70% beziehungsweise eine ScvO₂ > 75% angestrebt werden sollte. Hinsichtlich der nach der initialen Stabilisierungsphase anzustrebenden Zielwerte lassen sich noch keine sicheren Aussagen aus der Literatur ableiten. Nach Expertenempfehlung sollte in dieser Situation eine SvO₂ > 65% respektive eine ScvO₂ > 70% angestrebt werden. Nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ermöglicht die ScvO₂ eine Abschätzung des Verhältnisses zwischen O₂-Angebot und O₂-Verbrauch.

Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIa mit einem Evidenzlevel C (Dickstein et al. 2008). Diese Empfehlungsklasse entspricht einer gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Als Zielparameter zur Aufrechterhaltung einer Autoregulation der Organdurchblutung gilt ein mittlerer arterieller Blutdruck von 65 mmHg als Grundvoraussetzung. Eine Steigerung des MAP über diesen Wert hinaus führt aber zumindest im septischen Schock nicht notwendigerweise zu einer besseren Organperfusion (LeDoux et al. 2000). Bei der 'goal-directed therapy' der Sepsis wird in aktuellen Übersichtsarbeiten und Guidelines ein MAP-Zielwert zwischen 60 mmHg und 75 mmHg empfohlen (Dellinger et al. 2004, Vincent et al. 2002, Reinhart et al. 2000 und Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine 1999). Nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz (Dieckstein et al. 2005) wird ein SAP > 90 mmHg im Rahmen eines zielorientierten Therapieansatzes empfohlen.

Die Arbeitsgruppe von Varpula et al. (2005) bestätigte in einer retrospektiven Kohortenstudie septischer Patienten die Wertigkeit dieses Zielparameters bezüglich des Outcomes. Hinsichtlich der 30-Tagesmortalität erwies sich innerhalb der ersten 48 h der Behandlung ein MAP < 65 mmHg in einer Regressionsanalyse als ein unabhängiger Prädiktor der Patientenmortalität. Die Studie zeigte, dass der frühe Ansatz einer zielorientierten Therapie mit einem MAP > 65 mmHg und < 90 mmHg, wie von Rivers et al. (2001) in einer randomisierten klinischen Studie postuliert, auch für einen längeren intensivmedizinischen Behandlungszeitraum Relevanz besitzt.

Herzzeitvolumen (HZV)

Als Zielparameter bei der Therapie einer Linksherzinsuffizienz wird immer ein Herzzeitvolumen > 2,0 l/min/m² empfohlen, obwohl dieser Grenzwert nicht wissenschaftlich belegt ist. Ein HZV > 2,0 l/min/m² erlaubt per se noch keinen Rückschluss auf eine ausreichende Organperfusion; so kann trotz des erreichten Zielparameters ein zirkulatorischer Schock bestehen, wenn ein erhöhter metabolischer Bedarf oder eine Verteilungsstörung des Blutflusses vorliegt (Pinsky 2003). Daher sollte die Beurteilung eines ausreichenden Herzzeitvolumens immer im Kontext indirekter Parameter der globalen Perfusion wie der zentralvenösen respektive gemischtvenösen Sättigung, dem Laktat und der Urinproduktion erfolgen.

Zentraler Venendruck (ZVD)

Als relativer Zielparameter zur Optimierung der kardialen Vorlast kann der ZVD unter Berücksichtigung seiner methodenimmanenten Limitationen verwendet werden. Rivers et al. (2001) legten im Rahmen ihrer Studie einen ZVD-Zielwert zwischen 8 und 12 mmHg als Bestandteil der zielorientierten Sepsistherapie fest. In Abhängigkeit von unterschiedlichen Beatmungsdrücken (PEEP) und vorbestehenden kardialen Erkrankungen können höhere Werte indiziert sein. Die Surviving Sepsis Campaign Guidelines von Dellinger et al. (2004) empfehlen bei mit PEEP beatmeten Patienten hinsichtlich des erhöhten intrathorakalen Druckes einen Ziel-ZVD von 12 bis 15

mmHg, allerdings sollte der ZVD keine größeren Schwankungen aufweisen. Schnelle Veränderungen des ZVD sollten eine weitergehende Diagnostik mittels des erweiterten hämodynamischen Monitorings zur Konsequenz haben.

Linksventrikulärer enddiastolischer Flächenindex (LVEDAI)

Als Zielparameter einer Optimierung der kardialen Vorlast eignet sich der echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre EDAI. Dieser Parameter erwies sich sowohl im Vergleich zu angiographischen Techniken als auch zu Vorlastparametern der Standardverfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings als valide in der Bestimmung der Vorlast kardiochirurgischer Patienten. Die Arbeitsgruppe von Skarvan et al. (2001) untersuchte in einer Studie 45 kardiopulmonal gesunde Probanden unter klinischen Bedingungen einer mechanischen Ventilation. Als Referenzwerte zur Einschätzung einer normalen linksventrikulären Vorlast im transgastrischen Kurzachsenblick wurde ein mittlerer LV-EDAI von $8,2 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (95% CI 7,5-9,0) für männliche Patienten und von $7,1 \pm 1,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (95% CI 6,3-7,9) für weibliche Patienten gemessen.

Intrathorakales Blutvolumen und globales enddiastolisches Volumen (ITBVI / GEDVI)

Als Zielparameter der anhand der transpulmonalen Thermodilution gemessenen Indices des ITBV und des GEDV lassen sich aus der vorliegenden Literatur keine genauen Evidenz-basierten Grenzwerte angeben. Aus vorliegenden Studienergebnissen lassen sich allerdings als Zielwerte zur Optimierung der kardialen Vorlast ein Bereich zwischen $850 \text{ ml}/\text{m}^2$ und $1000 \text{ ml}/\text{m}^2$ für den ITBVI und zwischen $640 \text{ ml}/\text{m}^2$ und $800 \text{ ml}/\text{m}^2$ für den GEDVI eingrenzen.

So ermittelte die Arbeitsgruppe von Reuter et al. (2002) bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten in einer prospektiven klinischen Studie jeweils vor und nach einer Volumengabe anhand echokardiographischer Untersuchungen einen linksventrikulären EDAI von $8,0 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ respektive $9,5 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Die entsprechenden Werte des ITBVI beliefen sich korrespondierend dazu auf $877 \pm 195 \text{ ml}/\text{m}^2$ und $967 \pm 180 \text{ ml}/\text{m}^2$.

Hofer et al. (2005) ermittelten in einer prospektiven klinischen Studie bei kardiochirurgischen Patienten vor einer Volumengabe einen LVEDAI von $6,8 \pm 1,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ mit einem korrespondierenden GEDVI von $664 \pm 87 \text{ ml}/\text{m}^2$. Nach erfolgter Volumengabe resultierte ein LVEDAI von $8,1 \pm 1,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und ein entsprechender GEDVI von $777 \pm 125 \text{ ml}/\text{m}^2$.

Pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP)

Als Zielparameter zur Optimierung der kardialen Vorlast wird sehr häufig ein PAOP zwischen 12 und 15 mmHg (Packman et al. 1983) oder 14 bis 18 mmHg (Mueller et al. 1998) respektive $< 18 \text{ mmHg}$ (Nieminen et al. 2005) angegeben, auch wenn sich nur schwer genaue Evidenz-basierte Grenzwerte aus der Literatur festlegen lassen. So kann ein PAOP $> 20 \text{ mmHg}$ bei einer insuffizienten diastolischen Funktion erforderlich sein, während bei einer guten ventrikulären Compliance ein Druck von 12 bis 15 mmHg adäquat ist (Goenen 1999).

Das Konzept eines optimalen PAOP zur Maximierung des linksventrikulären Output besteht seit Einführung des PAK in die klinische Praxis. Es ist aber darauf zu verweisen, dass die traditionellen Werte eines optimalen PAOP auf Studiendaten der

70iger Jahre von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (Crexells et al. 1973) basieren (Mueller et al. 1998).

Mueller et al. (1998) konstatierten, dass ein optimaler Wedgedruck über einen weiten Bereich bei Patienten variiert und es einer individuellen empirischen Annäherung mit Einbeziehung des klinischen Zustandes des Patienten und des HZV unter variierenden Füllungsdrücken bedarf, um den besten Füllungsdruck für den Patienten zu erreichen. Bei der Evaluierung therapeutischer Effekte erweisen sich damit die direktionalen Veränderungen des Wedgedruckes als nützlicher als die Angabe absoluter Werte.

Somit kann als Zielparameter der kardialen Vorlast ein PAOP zwischen 12-15 mmHg empfohlen werden. Abhängig von den Beatmungsdrücken (PEEP) und vorbestehenden kardialen Erkrankungen können jedoch höhere Werte indiziert sein.

Diurese

Als Zielparameter eines adäquaten intravasalen Volumens, eines suffizienten Perfusionsdruckes und einer ausreichenden renalen Organfunktion ist die Diurese fester Bestandteil einer zielorientierten Kreislauftherapie. Rivers et al. (2001) legten im Rahmen ihrer Studie bei septischen Patienten einen Zielwert der Diurese $> 0,5$ ml/kgKG/h fest. Dieser Zielwert ist auch auf postoperative kardiochirurgische Patienten übertragbar. Der Diurese-Zielwert von $> 0,5$ ml/kgKG/h ist nur ohne den Einsatz von Diuretika als adäquat zu betrachten.

Laktat

Als Zielparameter zur globalen Einschätzung einer ausreichenden Gewebeoxygenierung und -perfusion kann die postoperative Laktatkonzentration herangezogen werden. Das Auftreten einer postoperativ erhöhten Laktatkonzentration ist eine häufige metabolische Störung nach kardiopulmonalem Bypass. Die Assoziation einer postoperativen Hyperlaktatämie mit einer metabolischen Azidose hat sich jedoch als ein prädiktiver Faktor hinsichtlich einer erhöhten Mortalität erwiesen (Maillet et al. 2003).

Als mögliche kausale Ursachen kommt eine vermehrte Laktatproduktion von Geweben aufgrund einer Unterversorgung mit Sauerstoff im Sinne eines anaeroben Stoffwechsels, ein verminderter Abbau des Laktats durch eine reduzierte hepatische Laktatclearance, wobei diese Pathogenese in der Kardiochirurgie bei präoperativ guter Leberfunktion eine geringe Rolle spielt oder einer Minderperfusion von laktatverbrauchendem Gewebe in Frage.

Maillet et al. (2003) untersuchten prospektiv die Laktatkonzentration anhand von 325 konsekutiven Patienten nach HLM in Bezug auf die Vorhersagekraft der Mortalität und Morbidität. Ein Laktat von 3 mmol/l wies eine prädiktive Spezifität von $81,2\%$ und eine Sensitivität von $69,2\%$ hinsichtlich der Patientenmortalität auf. Patienten mit einem Laktat von $\leq 2,0$ mmol/l hatten eine signifikant geringere ITS-Mortalität mit $1,5\%$ im Vergleich zu Patienten mit einem Laktat $> 3,0$ mmol/l mit $14,9\%$. Auch hinsichtlich der Morbidität erwiesen sich die Laktatwerte als aussagekräftig. Patienten ohne ein erhöhtes Laktat, definiert als Laktat $\leq 2,0$ mmol/l, zeigten im postoperativen Verlauf eine signifikant geringere Dauer einer mechanischen Ventilation, einen signifikant kürzeren ITS-Aufenthalt und signifikant weniger schwerwiegende Komplikationen, definiert als Myokardinfarkt, LCOS, neurologisches Defizit, Infektionen und einer akuten Niereninsuffizienz, im Vergleich zur Patientengruppe mit einem Laktat von $> 3,0$ mmol/l.

Auch Polonen et al. (2000) zeigten in einer randomisierten Studie, dass ein Laktat $< 2,0$ mmol/l und $SvO_2 > 70\%$ als Parameter einer zielorientierten Therapie zu einem verbessertem Outcome bei kardiochirurgischen Patienten nach HLM beitragen können. Somit wird als Parameter einer zielorientierten Therapie eine Laktat-Konzentration $< 3,0$ mmol/l empfohlen werden.

4.2 Zusammenfassung

Mit entscheidend für den Therapieerfolg ist das Zeitfenster, in dem mit den Interventionen zur Erreichung der Zielparameter begonnen wird. So zeigten Kern et al. (2002) anhand einer Meta-Analyse von 21 randomisierten klinischen Studien mit der Zielsetzung einer Therapie mit supraphysiologischen Werten ($CI > 4,5$ l/min/m², $PAOP < 18$ mmHg, $DO_2 > 600$ ml/min/m², $VO_2 > 170$ ml/min/m²), dass gravierende Unterschiede beim Behandlungserfolg abhängig von einem noch nicht oder bereits eingetretenen Organversagen resultieren. In den untersuchten sieben Studien mit einer Mortalität $> 20\%$ in der Kontrollgruppe und einem Therapiebeginn vor Einsetzen eines Organversagens respektive in den ersten 12 bis 24 h nach ITS-Aufnahme reduzierte sich das relative Mortalitätsrisiko konsistent in allen Interventionsgruppen und in der Gesamtheit signifikant ($RR -0,23 \pm 0,07$). Bei den sechs Studien mit Beginn der Therapie nach Einsetzen eines Organversagens konnte nur eine Studie ein positives Outcome im Vergleich zur Standardtherapie ausweisen, resultierend mit einer nichtrelevanten Mortalitätsreduktion ($RR 0,0 \pm 0,07$) der zusammengefassten Ergebnisse. Somit erscheint eine zielorientierte Therapie im frühen Stadium nach ITS-Aufnahme sowohl bei septischen als auch postoperativen Patienten mit einer verminderten Mortalität und einer geringeren Prävalenz von Organversagen assoziiert zu sein.

Auch wenn heute der Ansatz einer Therapie mit supraphysiologischen Zielparametern verlassen worden ist (Rhodes et al. 2004), bestätigen neuere Studien das Konzept der initialen zielorientierten Therapie.

So zeigten Polonen et al. (2000) und Rivers et al. (2001) ein verbessertes Outcome bei kardiochirurgischen respektive septischen Patienten nach einem initialen zielorientierten Therapieansatz in einem frühen Zeitfenster von 6 bis 8 h im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Nachdem die perioperative Mortalität kardiochirurgischer Patienten generell relativ niedrig ist, ist eine signifikante Reduktion dieses Outcomeparameters in klinischen Studien schwer zu erreichen, so dass bei diesem Patientenkollektiv eine Verminderung der Morbidität und der Verweildauer auf ITS und im Krankenhaus als Parameter des Therapieerfolges zu berücksichtigen sind (Paerse et al. 2004).

5. Volumentherapie

Bei kardiochirurgischen Patienten liegt in der frühen postoperativen Phase häufig ein relativer oder absoluter Volumenmangel vor. Dieser kann zahlreiche Ursachen haben; so zum Beispiel ein kapillares Leck nach kardiopulmonalem Bypass, ungenügender Ersatz von Blutverlusten während der OP, durch Drainageverluste auf der Intensivstation, Kühlung und Wiedererwärmung oder durch präoperative Diuretikabehandlung. Auch kann unter Umständen eine erhöhte Vorlast durch eine vorübergehende Myokardinsuffizienz notwendig werden. Eine adäquate Volumentherapie zur Stabilisierung der hämodynamischen Situation ist sowohl in der perioperativen Phase als auch im Rahmen der Intensivmedizin von zentraler Bedeutung. Nicht nur die Makrozirkulation, sondern auch die Mikrozirkulation wird durch die Art der Volumengabe beeinflusst.

Die Stabilisierung der Makrozirkulation kann mit allen Volumenersatzmitteln gewährleistet werden, Veränderungen der Mikrozirkulation hinsichtlich des Volumenersatzes scheinen jedoch gerade in der operativen Medizin eine übergeordnete Rolle zu spielen. Bei der Frage nach dem geeigneten Volumenersatzmittel sollte auch die Pathophysiologie, vor allem die unterschiedlichen Flüssigkeitskompartimente, mit berücksichtigt werden. Bei einem Volumenmangel muss vor allem der intravasale Flüssigkeitsmangel ausgeglichen werden. So verteilen sich kristalloide Lösungen überwiegend im Extrazellulärraum, während kolloidale Lösungen hauptsächlich intravasal verbleiben.

5.1 Kristalloide Lösungen

Kristalloide Lösungen verteilen sich wegen ihres fehlenden Gehalts an Makromolekülen und damit des fehlenden kolloidosmotischen Druckes rasch zwischen Intravasalraum und Interstitium; nur etwa 25% der infundierten Lösung verbleiben intravasal (Vaupshas et al. 1990). Im Vergleich zu kolloidalen Lösungen ist daher etwa die vierfache Volumenmenge und eine wiederholte Infusionen zum Ausgleich eines analogen Volumendefizites erforderlich.

Eine Umfrage unter kardiochirurgisch tätigen Intensivmedizinern in Deutschland (Kastrup et al. 2007) zeigte, dass bei der ersten Wahl zum Volumenersatz kristalloide Lösungen mit 24,2% an zweiter Stelle hinter kolloidalen Stärkelösungen stehen.

Innerhalb der Gruppe der kristalloiden Lösungen kommen Vollelektrolytlösungen ohne verstoffwechselbare Anionen am häufigsten (60%) zur Anwendung. Der Anteil der Vollelektrolytlösungen mit verstoffwechselbaren Anionen bei der Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen lag bei 49% (Mehrfachnennungen waren bei der Umfrage möglich). Vollelektrolytlösungen mit einem Kohlenhydratanteil wurden von 20% der Kliniker zum Volumenersatz eingesetzt. Der Anteil des Einsatzes von isotoner Kochsalzlösung belief sich auf 49%.

Die Analyse von Publikationen die verschiedene isotone oder fast äquivalente isotone Lösungen miteinander verglichen, zeigte bei der Verwendung von isotoner Kochsalzlösung eine erhöhte Inzidenz von hyperchlorämischen Azidosen im Vergleich zu Ringerlaktat-Lösungen (Stephens et al. 2003). In wie weit diese laborchemischen Parameter Einfluss auf das klinische Outcome der Patientengruppe der kardiochirurgischen Intensivpatienten haben, ist in randomisierten klinischen Studien mit aussagekräftiger Patientenzahl zu untersuchen.

Waters et al (2001) zeigte in einer randomisierten Studie eine erhöhte Inzidenz einer hyperchlorämischen Azidose und eine signifikant höhere Transfusionsrate bei

Patienten, die während einer Aortenrekonstruktion isotone Kochsalzlösung im Vergleich zu einer Ringerlaktat-Lösung erhielten. Es zeigten sich im postoperativen Verlauf jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Outcome-Parameter der beiden Studiengruppen.

Kristalloide mit geringeren als plasmaisotonen Natriumkonzentrationen verteilen sich zunehmend in den Intrazellulärraum. Glukose 5%-Lösungen verteilen sich als freies Wasser nach rascher Metabolisierung der Glukose gleichmäßig im Gesamtkörperwasser und sind somit zum Ersatz intravasaler Flüssigkeitsverluste völlig ungeeignet (Luecke 2005).

5.2 Kolloidale Lösungen

Physiologischerweise sorgt das Konzentrationsgefälle von Humanalbumin zwischen Plasma und Interstitium dafür, dass über den kolloidosmotischen Druck das Plasmavolumen aufrecht erhalten wird. Es scheint daher sinnvoll zu sein, im Rahmen von perioperativen Flüssigkeits- und Blutverlusten auch Makromoleküle zu infundieren, die aufgrund ihrer Größe die intakte Endothelbarriere nicht passieren können. Durch ihre längere Verweildauer im Plasma bauen sie einen kolloidosmotischen Druck auf, der durch Bindung von Wasser in der Zirkulation zu einer Stabilisierung der Makro- und Mikrozirkulation beiträgt. Nach Einsatz dieser zum Teil hyperonkotischen Lösungen ist die Substitution des interstitiellen Defizits mit kristalloiden Lösungen erforderlich. Es stehen in Europa drei Gruppen künstlicher kolloidaler Lösungen und Humanalbumin zur Verfügung.

Humanalbumin

Humanalbumin wird aus menschlichen Plasmaspenden überwiegend mittels Cohn-Fraktionierung oder deren technischer Modifikation gewonnen. Eine Pasteurisierung der Humanalbuminlösungen hat sich für die Inaktivierung der wichtigsten potentiell im Plasma enthaltenen Viren (HIV, Hepatitis C und B) als ausreichend sicher erwiesen, wobei eine absolute Virussicherheit nicht besteht. Nach § 14 des Transfusionsgesetzes unterliegen Humanalbumin-Lösungen der Chargendokumentation. Der Anwender ist somit gesetzlich verpflichtet, jederzeit den Nachweis über den Verbleib einer jeden einzelnen Packung einer Charge in seinem Verantwortungsbereich führen zu können (Dieterich 2001). Albuminlösungen werden in 2 Präparationen als isoonkotische (4-5 %) sowie hyperonkotische (20-25 %) Infusionslösungen hergestellt. Wegen seiner hohen Wasserbindungskapazität von ca. 18 ml/g, einer intravasalen Verweildauer von mindestens 4 h bei physiologischer Kapillarpermeabilität sowie einer in-vivo-Halbwertszeit von ca. 18 Tagen ist exogen appliziertes Albumin in der Lage, in Abhängigkeit von der Menge des zugeführten Albumins einen erheblichen dauerhaften Volumeneffekt zu entfalten.

4-5%ige Humanalbuminlösungen sollten im Indikationsbereich Volumenersatz nur noch eingesetzt werden, wenn die Möglichkeiten eines eiweißfreien Volumenersatzes ausgeschöpft sind. Sie sind als Alternative zu kristalloiden und künstlichen kolloidalen Volumenersatzlösungen, wie Dextran, Hydroxyethylstärke und Gelatine dann einzusetzen, wenn für diese Infusionslösungen Gegenanzeigen bestehen, bereits eine Dosisobergrenze erreicht ist oder nicht verdünnungsbedingte Gerinnungsstörungen unter einer Substitution mit künstlichen Kolloiden auftreten (Bundesärztekammer 2003). Auch in den Empfehlungen der DIVI (Adams et al.

2005) zur Therapie des hypovolämischen Schocks sind Humanalbumin und Plasmaprotein-Lösungen nicht zum primären Volumenersatz indiziert und vollwertig durch künstliche Kolloide wie Hydroxyethylstärke und Gelatine zu ersetzen.

Hydroxyethylstärke (HAES)

HAES-Lösungen werden durch Konzentration, mittleres Molekulargewicht, Substitutionsgrad und Substitutionsmuster, dem Anteil und der Position der mit Glukose besetzten Hydroxyethylgruppe, charakterisiert, die in unterschiedlichem Maß für die Volumenwirkung der Lösungen verantwortlich sind. Die beiden in der Kardiochirurgie in Deutschland am häufigsten eingesetzten HAES-Lösungen (Kastrup et al. 2007) sind HAES 130/0,4 6% und HAES 200/0,5 6%. HAES 130/0,4 6% weist eine maximale Volumenwirkung von 120%, eine Volumenwirkdauer von nahezu 4 Stunden und eine Halbwertszeit der Volumenwirkung von ca. 7 Stunden auf (Adams et al. 2005).

Gelatine

Gelatine besteht aus Polypeptiden, die aus bovinen Rohstoffen hergestellt werden. Gelatinelösungen enthalten succinylierte Gelatine, harnstoffvernetzte oder Oxypoly-Gelatine. Im Vergleich zu HAES-Präparaten weisen sie eine hohe Gerinnungsneutralität und fehlende Nephrotoxizität auf. Bedingt durch die geringe Konzentration und das geringe Molekulargewicht haben Gelatinelösungen nur einen begrenzten Volumeneffekt von 80% bis zu maximal 100% und eine kurze Volumenwirkdauer von näherungsweise 2 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt nahezu vollständig renal, bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 5 bis 8 Stunden. Nach den Empfehlungen der DIVI (Adams et al. 2005) sind Gelatinelösungen über die Therapie des moderaten Volumenmangelschocks hinaus zum Volumenersatz bei Patienten mit bedrohter Nieren- oder Gerinnungsfunktion sowie bei schwerstem Volumenmangel geeignet, wenn die herstellerseitig empfohlenen hämostaseologischen und renalen Dosisgrenzen für HAES erreicht sind.

Dextrane

Dextrane zum Volumenersatz spielen in der kardiochirurgischen Intensivmedizin in Deutschland keine Rolle (Kastrup et al. 2007). Wegen negativer Effekte auf die Blutgerinnung mit erhöhter Blutungsneigung und Hypersensitivitätsreaktionen sind Dextrane in der Praxis durch andere künstliche kolloidale Lösungen ersetzt worden. Ergebnisse einer Meta-Analyse von Roberts et al. (2004) zeigten ein relatives Mortalitätsrisiko von 1,24 (95% CI 0,94-1,65) beim Vergleich von Dextranpräparaten zu kristalloiden Lösungen zum Volumenersatz und damit das höchste Risiko in der Gruppe der künstlichen kolloidalen Lösungen.

5.3 Internationale und nationale Präferenzen des Volumenersatzes

Eine internationale postalische Befragung der Mitglieder der European and French Societies of Intensive Care Medicine der Arbeitsgruppe von Schortgen et al. (2004) zeigte, dass 65% der Kliniker eine Kombination aus Kristalloiden und Kolloiden als erste Wahl beim Plasmavolumenersatz, gefolgt von der singulären Gabe von Kolloiden (18%) und Kristalloiden (17%), nutzen. Bei den Kolloiden wurden

Stärkederivate bei mehr als der Hälfte der Befragten als erste Wahl, gefolgt von Gelatine, angegeben. Albumin wurde nur zu 7% als erste Wahl des Volumenersatzes genannt. Die Nutzung von Albumin wurde von 24% der befragten Intensivmediziner innerhalb der letzten 5 Jahre vor der Erhebung eingestellt. Hauptgründe für den Verzicht auf Albumin, waren die Evidenz in der Literatur und die ungünstigen Begleiteffekte von Albumin.

Eine Fragebogenerhebung unter kardiochirurgisch tätigen Intensivmedizinern in Deutschland aus dem Jahre 2005 (Kastrup et al. 2007) ergab, dass 63,4% der Kliniker Hydroxyethylstärke als erste Wahl des Volumenersatzes einsetzen, gefolgt von kristalloiden Lösungen mit 21,2% und Gelatinelösungen mit 9,6%. Blutprodukte wurden in 1,9% der Fragebögen als erste Wahl angegeben. Als zweite Wahl stehen Kristalloide mit 46,8% an erster Stelle, gefolgt von Gelatine mit 23,4% und Hydroxyethylstärke mit 19,3%. Blutprodukte werden von 6,4% der Kliniker als zweite Wahl eingesetzt.

Beim Gebrauch von kolloidalen Stärkederivaten belegte HAES 130/0,4 mit 45% den ersten Platz, gefolgt von HAES 200/0,5 mit 11%. Höhermolekulare HAES-Lösungen spielen zum Volumenersatz in der Kardiochirurgie keine Rolle. Nur 5,7% der erfassten Kliniken verwendeten überhaupt keine Stärkederivate zum Volumenersatz. Eine Dosislimitierung für HAES-Präparate existierte in 78% der Kliniken.

Hinsichtlich des Einsatzes von Gelatinederivaten wurden 4% Gelatinelösungen mit 30% am häufigsten eingesetzt, 3,5%-Gelatinelösungen wurden von 11% der erfassten Kliniken verwendet. 55% der Intensivstationen verwenden überhaupt keine Gelatinederivate. Für Gelatinederivate besteht in 44% der Kliniken eine Dosislimitierung.

Dextranderivate wurden nur in einer der befragten Kliniken eingesetzt.

Beim Gebrauch von Humanalbuminpräparaten wurde von 26% der Kliniken ausschließlich Humanalbumin 20% und in 5,6% der Kliniken nur Humanalbumin 5% verwendet. 18,5% der Intensivstationen nutzten beide Albuminkonzentrationen zur Volumentherapie.

50% der Intensivstationen nutzen Humanalbumin generell nicht zum Plasma-volumenersatz bei kardiochirurgischen Intensivpatienten.

5.4 Hypertone versus isotone kristalloide Lösungen

Ob mit dem Einsatz von hypertonen kristalloiden Lösungen im Vergleich zu isotonen oder fast äquivalenten isotonen Lösungen zur Volumentherapie ein Überlebensvorteil erzielt werden kann, war Gegenstand einer aktuellen Meta-Analyse der Cochrane-Library (Bunn et al. 2004).

In die Analyse wurden 14 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 956 Patienten eingeschlossen. Es wurden 3 Subpopulationen, bestehend aus Traumatpatienten, Verbrennungspatienten und chirurgischen Patienten analysiert. Das gepoolte relative Mortalitätsrisiko betrug für hypertone kristalloide Lösungen im Vergleich zu isotonen oder fast äquivalenten isotonen Lösungen für Traumatpatienten 0,84 (CI 0,69-1,04), für Verbrennungspatienten 1,49 (CI 0,56-3,95) und für die chirurgische Patientenpopulation, darunter 2 Studien mit aortokoronaren Bypasspatienten, 0,51 (CI 0,09-2,73).

Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass bei der bestehenden Datenlage und den weiten Konfidenzintervallen, keine Evidenz-basierte Empfehlung gegeben werden kann, ob hypertone kristalloide Lösungen oder isotone oder fast äquivalente isotone Lösungen vorteilhafter sind. Dieses Ergebnis würde aber klinisch

bedeutsame Unterschiede nicht ausschließen. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird diese Empfehlung mit dem Evidenz-Grad A bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

5.5 Kolloidale versus kristalloide Lösungen

Die Frage, ob kolloidale oder kristalloide Lösungen zum Volumenersatz zu bevorzugen sind, war und ist Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen und ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht endgültig geklärt. Umfangreiche prospektive randomisierte Studien vor allem unter Berücksichtigung einer kardiochirurgischen Patientenpopulation sind nicht vorhanden. Allerdings sind eine Reihe von Meta-Analysen und systematischen Übersichtsarbeiten zum Volumenersatz bei kritisch kranken Patienten, die den Kriterien der Evidence Based Medicine Working Group (Oxman et al. 1994) entsprechen, veröffentlicht worden.

Meta-Analysen Humanalbumin versus kristalloide Lösungen

Eine Meta-Analyse der Cochrane-Library (Alderson et al. 2002) mit Zielsetzung des Vergleiches der Mortalität von Albumin als kolloidales Volumenersatzmittel und kristalloiden Lösungen untersuchte drei heterogene Patientengruppen. In diese Meta-Analyse wurden hypovolämie kritisch Kranke, Patienten mit Verbrennungen und Patienten mit Hypalbuminämie in Hinblick auf die Mortalitätsrate nach einer Volumensubstitution mit Albumin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die kristalloide Lösungen erhielten, eingeschlossen.

Die Analyse von 1.519 Patienten in 31 randomisierten kontrollierten Studien mit dem Outcome-Kriterium der Mortalität kam zu dem Ergebnis, dass der Gebrauch von Humanalbumin bei kritisch kranken Patienten mit Hypovolämie mit einem relativen Risiko der Mortalität von 1,46 (CI 0,97-2,22) assoziiert war. Für die gesamte eingeschlossene Patientenpopulation lag das gepoolte relative Mortalitätsrisiko bei einer Albumingabe bei 1,52 (CI 1,17-1,99). Diese Meta-Analyse muss mit Vorsicht interpretiert werden. So umfassen die untersuchten Studien für die Untergruppe hypovolämer kritisch Kranker ein sehr unterschiedliches Patientengut. In die Analyse wurden unter anderem frühreife Neugeborene und Patienten, die eine Interleukin 2-Therapie erhielten, mit eingeschlossen, zumal die Hälfte der analysierten Studien Gruppen untersuchten, die weniger als 30 Patienten umfassten.

Die aktualisierte Meta-Analyse der Cochrane-Library (Alderson et al. 2004) mit der Zielsetzung der Quantifizierung der Mortalitätsrate beim Einsatz von Albumin zum Volumenersatz im Vergleich zu kristalloiden Lösungen untersuchte 32 randomisierte klinische Studien mit dem Outcome-Kriterium der Mortalität, die insgesamt 8.452 Patienten einschlossen. Auch in dieser Meta-Analyse wurden drei Subgruppen, kritisch kranke Patienten mit Hypovolämie, mit Hypalbuminämie und Verbrennungspatienten, gebildet. Im Vergleich zu der vorhergenannten Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2003 (Alderson et al. 2003) wurde die SAFE-Studie (Finfer et al. 2004) mit berücksichtigt. Das relative Risiko der Mortalität einer Humanalbumingabe im Vergleich zu einer Gabe kristalloider Lösungen lag in Patientengruppe mit Hypovolämie bei 1,01 (CI 0,92-1,10). In der Gruppe der Patienten mit Hypalbuminämie betrug es 1,38 (CI 0,94-2,03).

Auch für diese Meta-Analyse gelten dieselben Vorbehalte hinsichtlich der eingeschlossenen Studien.

Die wohl ausführlichste Meta-Analyse mit einem Vergleich von Humanalbuminlösungen und kristalloiden Volumenersatzlösungen, von Wilkes et al. (2001) untersuchte 55 randomisierte kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 3.504 Patienten. Alle diese Veröffentlichungen wiesen als Outcome-Kriterium die Mortalität aus. Diese Meta-Analyse bildete Subgruppen aus chirurgischen Patienten, Verbrennungspatienten, Patienten mit Hypalbuminämie, Neonaten, Patienten mit Aszites, ARDS-Patienten, Patienten mit Hyperbilirubinämie, Patienten mit akutem ischämischen Insult, Patienten mit 'vascular-leak'-Syndrom und ovariellen Hyperstimulationssyndrom.

In die chirurgische Subpopulation wurden acht kardiochirurgische Studien mit eingeschlossen.

Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Beeinflussung der Mortalität durch Albumin sowohl für die gesamte Patientenpopulation als auch für die einzelnen Subpopulationen. Das relative Risiko der Mortalität für Albumin im Vergleich zur Kontrollgruppe lag insgesamt bei 1,11 (95% CI 0,95-1,28). Die Analyse der Studien, die sich durch eine hohe methodologische Qualität auszeichneten, wiesen durchgehend ein relatives Risiko von unter 1 auf.

Es ist anzumerken, dass in die Kontrollgruppen sowohl isotonische und hypertone kristalloide Lösungen als auch geringere Albumindosierungen respektive keine Albumingabe mit eingeschlossen wurden.

Die Arbeitsgruppe von Alderson et al. (2004) stellte als Ergebnis ihrer Meta-Analyse fest, dass keine Evidenz eines Patientenbenefits bei einer Volumentherapie mit Albumingabe zur Behandlung einer Hypovolämie oder einer Hypalbuminämie im Vergleich zu einer Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen vorhanden ist. Offen ließen die Verfasser die Möglichkeit, dass eine spezielle Subpopulation von kritisch Kranken möglicherweise von einer Albumingabe profitieren könnte.

Die Arbeitsgruppe von Wilkes et al. (2001) hingegen stellte in ihrer Meta-Analyse anhand des Ergebnisses die Sicherheit von Albumin zur Volumentherapie im Vergleich zu einer Therapie mit kristalloiden Lösungen in den Vordergrund.

Meta-Analysen künstlicher und natürlicher Kolloide versus kristalloide Lösungen

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 1998 (Schierhout et al. 1998) untersuchte kolloidale und kristalloide Volumenersatzmittel bei kritisch kranken Patienten. 19 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1.315 kritisch Kranken beinhalteten die Mortalität als Outcome-Kriterium. Das zusammengefasste relative Mortalitätsrisiko lag für Kolloide im Vergleich zu Kristalloiden bei 1,29 (95% CI 0,94-1,77) und entsprach damit einem um 4% erhöhten Mortalitätsrisiko bei der Verwendung von kolloidalen Volumenersatzmitteln. Auch in dieser Meta-Analyse wurden Patientenpopulationen nach chirurgischen Eingriffen, Verbrennungspatienten und Traumapatienten, die zum Teil Humanalbuminlösungen oder künstliche Kolloide und isotonische oder hypertone Kristalloide erhielten, mit eingeschlossen.

Es ist anzumerken, dass in dieser Meta-Analyse in 12 Studien Humanalbumin, in 8 Studien Dextrane und in 3 Studien Gelatine mit kristalloiden Lösungen verglichen wurden. Nur 5 Studien verglichen HAES-Präparate mit Kristalloiden. Moderne mittelmolekulare mittel- oder niedrigsubstituierte HAES-Lösungen wurden in diese Untersuchung nicht mit eingeschlossen, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige klinische Praxis einschränkt (Dieterich 2001).

Eine Meta-Analyse von Choi et al. (1999) verglich physiologische und künstliche kolloidale und isotonische kristalloide Volumenersatzmittel anhand von 17 Studien, die insgesamt 814 Patienten umfassten. Die untersuchten Studien gliederten sich in fünf verschiedene Patientenpopulationen auf. Die Subpopulationen beinhalteten Verbrennungspatienten, Traumapatienten, kritisch kranke Patienten, kardiochirurgische und gefäßchirurgische Patienten. 15 dieser Veröffentlichungen wiesen als Outcome-Kriterium eine Mortalitätsanalyse aus. Die Analyse der gesamten Patientenpopulation ergab in Hinblick auf die Mortalität ein relatives Risiko von 0,86 (95% CI 0,63-1,17) im Vergleich von kristalloiden zu kolloidalen Volumenersatzmitteln. Die einzige Subgruppe die eine signifikant geringere Mortalität bei der Nutzung von kristalloiden Lösungen aufwies (RR 0,39, 95% CI 0,17-0,89) war die Gruppe der Traumapatienten. Die differenzierte Analyse dieser Übersichtsarbeit zeigte auch anhand von sechs Studien, darunter eine mit kardiochirurgischen Patienten, weder Unterschiede bei der Inzidenz von pulmonalen Ödemen in der gesamten Population, noch in einer der Subgruppen. Fünf Studien untersuchten die Aufenthaltsdauer auf der ITS und die Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten in der Klinik. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Volumenersatzmittel. Auch in dieser Meta-Analyse liegt ein wesentliches Problem in der Auswahl der herangezogenen Studien, so wurden 14 albuminhaltige Lösungen, 3 Dextran-Präparate und 4 HAES-Lösungen mit Kristalloiden verglichen. Die Autoren kommentieren aber, dass sich durch methodische Einschränkungen Evidenz-basierte Empfehlungen anhand der Ergebnisse ausschließen.

Eine weitere Meta-Analyse von Roberts et al. (2004) verglich physiologische und künstliche kolloidale und kristalloide Lösungen anhand von 53 randomisierten Studien. Die Gabe von HAES-Lösungen war in 10 Studien mit 374 randomisierten Patienten im Vergleich zu kristalloiden Lösungen mit einem relativen Mortalitätsrisiko von 1,16 (95% CI 0,68-1,96) verbunden. Es ist darauf zu verweisen, dass sehr unterschiedliche Studienpopulationen untersucht wurden und in 3 Studien explizit hochmolekulare Stärkelösungen (Pentastarch) eingesetzt wurden. Der Einsatz von Gelatine-Lösungen in sieben Studien, darunter zwei Studien mit kardiochirurgischen Patienten, mit insgesamt 346 Patienten zeigte ein relatives Risiko von 0,54 (95% CI 0,16-1,85) im Vergleich einer Volumengabe mit kristalloiden Lösungen. Der Volumenersatz mit Dextranpräparaten zeigte in 9 Studien mit 834 Patienten ein relatives Risiko von 1,24 (95% CI 0,94-1,65). Eingeschlossen wurden eine Studie mit kardiochirurgischen Patienten respektive eine Studie mit Patienten nach aortalen Eingriffen. Bei der Gabe von Humanalbumin im Vergleich zu kristalloiden Lösungen resultierte bei Analyse von 20 Studien mit 7.576 Patienten ein relatives Risiko von 1,02 (0,93-1,11). Auch für diese Meta-Analyse gelten methodische Einschränkungen hinsichtlich des Einschusses heterogener Patientenpopulationen.

5.6 Natürliche versus künstliche kolloidale Lösungen

Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten natürlicher kolloidaler Lösungen versus künstlicher kolloidale Lösungen

Eine Meta-Analyse der Cochrane-Library aus dem Jahre 2003 (Bunn et al. 2003) untersuchte die Mortalitätsrate bei verschiedenen kolloidalen Lösungen zum Volumenersatz für chirurgische und kritisch kranke Patienten. 57 randomisierte oder quasi-randomisierte Studien mit insgesamt 3.659 Patienten wurden in die Analyse

eingeschlossen. Davon enthielten 36 Untersuchungen Angaben zur Patientenmortalität.

Das relative Risiko für die Mortalität in dieser Meta-Analyse lag bei Albumin und physiologischen Plasmaersatzlösungen versus kolloidalen Stärkepräparaten bei 1,17, (95% CI 0,91-1,50) bei Albumin und physiologischen Plasmaersatzlösungen versus Gelatinepräparaten bei 0,99 (95% CI 0,69-1,42) und bei Gelatinepräparaten versus Stärkepräparaten bei 1,00 (95% CI 0,78-1,28). Die Autoren dieser Studie resümierten aus den Ergebnissen, dass keine Evidenz bestehen würde, die den Schluss zulassen würde, dass ein kolloidales Volumenersatzmittel sicherer als ein anderes sei. Mit Hinweis auf die zum Teil sehr unterschiedlichen untersuchten Patientenpopulationen, Interventionsprotokolle und differierendem follow-up der analysierten Studien seien aber signifikante Unterschiede in der Sicherheit der kolloidalen Volumenersatzmittel nicht auszuschließen. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine erfolgt die Bewertung dieser Empfehlung mit dem Evidenz-Grad A.

Unterzieht man die kardiochirurgischen Studien dieser Publikation, die Humanalbumin mit künstlichen kolloidalen Lösungen verglichen, einer genaueren Analyse, wurden in keiner der Veröffentlichungen negative Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität, Effizienz und Sicherheit beim Einsatz von künstlichen kolloidalen Lösungen beschrieben (Diehl et al. 1982, Moggio et al. 1983, Kirklin et al. 1984, Munsch et al. 1988, London et al. 1989, Mastroianni et al. 1994).

Eine Arbeitsgruppe der American Thoracic Society (2004) untersuchte in einer systematischen Übersichtsarbeit die Effekte von natürlichen und künstlichen Kolloiden bei kritisch kranken Patienten. Eine der Zielgruppen dieser Untersuchung waren kardiochirurgische Patienten. Die Literaturanalyse zeigte, dass die Gabe von hochmolekularen HAES-Lösungen die postoperativen Blutverluste bei kardiochirurgischen Patienten im Vergleich zu einer Gabe von Albumin erhöhte, auch wenn vorgeschriebene Dosislimitierungen beachtet wurden. Die Evidenz dieser Feststellung basierte auf methodisch gut aufgebauten Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien. In die Analyse von Blutungskomplikationen wurde eine retrospektive Studie von 444 kardiochirurgischen Patienten, die entweder eine hochmolekulare HAES-Lösung (Hetastarch) oder Humanalbumin und kristalloide Lösungen erhielten, eingeschlossen (Knutsen et al. 2000). Bei intraoperativer Gabe von Hetastarch zeigte sich ein signifikant höherer postoperativer Blutverlust über 24 h im Vergleich zu der Gruppe, die Albumin und Kristalloide erhalten hatten. Weiterhin wurde eine Fall-Kontrollstudie in die Analyse mit einbezogen, welche die Gabe der hochmolekularen HAES-Lösung Hetastarch als einen signifikanten Risikofaktor eines erhöhten postoperativen Blutverlustes im Vergleich zu einer Volumentherapie mit Albumin zeigte (Herwaldt et al. 1998). Die Arbeitsgruppe der American Thoracic Society konstatierte aber auch das Vorliegen einer guten Evidenz, basierend auf mindestens einer methodisch gut aufgebauten randomisierten kontrollierten Studie, dass die Gabe von mittelmolekularen HAES-Lösungen in einer randomisierten doppelblinden Multicenter-Studie nicht zu einem klinisch auffällig höheren postoperativen Blutverlust nach kardiochirurgischen Eingriffen führte (Gallandat et al. 2000).

Hinsichtlich der unterschiedlichen vorliegenden Ergebnisse der Einzelstudien, wird in dem von der Arbeitsgruppe verfassten Consensus Statement auf die Ergebnisse der Meta-Analyse von Wilkes et al. (2001) verwiesen, die den Einfluss einer Volumentherapie mittels Humanalbumin oder Hydroxyethylstärke auf den postoperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Patienten untersuchte. Eine Analyse

aller 14 in diese Meta-Analyse mit einbezogenen Studien mit Erwachsenen, die sowohl den präoperativen, intraoperativen, postoperativen Einsatz von Albumin und HAES als auch Priming-Lösungen auf Basis von Albumin oder HAES untersuchten, zeigte eine nicht signifikante Differenz von 96 ml hinsichtlich des postoperativen Blutverlustes (693 ± 350 ml für Albumin respektive 789 ± 487 ml für HAES) zwischen den beiden Gruppen. Nur in einer der sieben Studien (Mastroianni et al. 1994) zeigte sich ein signifikant erhöhter postoperativer Blutverlust beim Einsatz von HAES im Vergleich zu Albumin 5% bei der postoperativen Volumentherapie kardiochirurgischer Patienten. Es ist aber darauf zu verweisen, dass in dieser Meta-Analyse sowohl hochmolekulare als auch mittelmolekulare HAES-Lösungen eingeschlossen wurden.

In dem Consensus Statement erfolgt der Verweis auf eine retrospektive Studie von Sedrakyan et al. (2003). Diese retrospektive Datensammlung von 19.578 Patienten mit ACVB-, Klappenersatz- oder Klappenrekonstruktionseingriffen wurde zum Vergleich der Outcome-Daten von Patienten, die entweder Albumin oder HAES-Lösungen respektive Dextran-Lösungen zum Volumenersatz erhielten, herangezogen. Die nichtspezifische Datensammlung basiert auf Angaben von 182 respektive 116 US-amerikanischen Krankenhäusern aus den Jahren 1997 und 1998. Die Ausschlusskriterien umfassten Patienten jünger als 18 Jahre und Patienten, die sowohl Albumin als auch künstliche kolloidale Lösungen zum Volumenersatz erhalten hatten. 8.084 der Patienten (41,3%) erhielten Albumin als Volumenersatz. 11.494 Patienten (58,7%) entweder hochmolekulare HAES-Lösungen oder Dextrane. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der Begleiterkrankungen. Die Krankenhausmortalität betrug in der Albumin-Gruppe 2,47% und in der Gruppe, die künstliche kolloidale Lösungen zum Volumenersatz erhielt, 3,03%. Die Mortalitätsrate erwies sich damit in der Albumin-Gruppe als signifikant geringer. In einer multivariaten Analyse nach Adjustierung von 16 Kofaktoren resultierte eine odds ratio bezüglich der Mortalität von 0,80 (95% CI 0,67-0,96) bei der Nutzung von Albumin im Vergleich zu Dextranen oder HAES zur Volumentherapie. Es wurden keine Angaben hinsichtlich der LVEF oder der kardiopulmonalen Bypasszeit der Patienten gemacht. Es ist darauf zu verweisen, dass in dieser Publikation der Anteil der Patienten, die Dextrane oder hochmolekulares HAES erhielten nicht aufgeschlüsselt ist, sondern nur eine einheitliche Gruppe der künstlichen kolloidalen Lösungen gebildet wurde, so dass eine isolierte Betrachtung der Effekte von HAES-Lösungen im Vergleich zu Albumin auf die Patientenmortalität nach kardiopulmonalem Bypass anhand dieser Publikation nicht möglich ist.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums können sowohl HAES als auch Humanalbumin zum Volumenersatz bei kardiochirurgischen Patienten eingesetzt werden. Ein medizinischer Vorteil des teureren Albumins gegenüber mittelmolekularen 6%ig HAES-Präparaten ist wissenschaftlich nicht belegt. Es wird aber auf einen Dissens innerhalb der Expertengruppe hinsichtlich des Einsatzes von Humanalbumin zum Volumenersatz in der postoperativen Kardiochirurgie verwiesen.

Anhand dieser 7 veröffentlichten Meta-Analysen kann keine Evidenz-basierte Empfehlung gegeben werden, ob kolloidale oder kristalloide Volumenersatzmittel einen Vorteil in Bezug auf die Mortalität bei kritisch kranken Patienten erbringen. Es bleibt fraglich, ob Meta-Analysen hinsichtlich der Volumentherapie, bei denen das singuläre Outcome-Kriterium die Patientenmortalität ist, geeignet sind, um eindeutige Empfehlungen auszusprechen.

Die widersprüchlichen Ergebnisse können durch die Schwierigkeit erklärbar sein, den positiven oder den negativen Effekt respektive den Einfluss einer einzelnen therapeutischen Intervention auf die Mortalität kritisch kranker Patienten zu demonstrieren (Dubois et al. 2002). Vor allem bei kardiochirurgischen Patienten ist aufgrund der multifaktoriellen Ursachen, die das Outcome beeinflussen eine kausale Zuordnung der Einflüsse einer Volumentherapie nur sehr schwer zu erfassen. Auch bestehen weitere limitierende Faktoren, welche die Gültigkeit der durch die Meta-Analysen basierten Ergebnisse einschränken. So datieren einige in die Bewertung eingeschlossene Studien aus den siebziger Jahren. Es bleibt daher offen, in wie weit sich eine verbesserte chirurgische Technik und Verbesserungen bei der Herstellung der kolloidalen und kristalloiden Lösungen auf das Patienten-Outcome auswirken. Als grundsätzlich schwierig ist die sehr heterogene Patientenpopulationen in den herangezogenen Veröffentlichungen zu bewerten, auch die unterschiedlichen Studiendesigns in Bezug auf eine peri-, intra- oder postoperative Volumengabe und die oft fehlende Berücksichtigung der Priming-Lösung für die Herz-Lungen-Maschine schränken die Beurteilbarkeit der Ergebnisse für die Kardiochirurgie ein.

5.7 Bestehende Guidelines für die Volumentherapie in der Kardiochirurgie

Die amerikanischen University Hospital Consortium Consensus Guidelines aus dem Jahre 1995 (Vermeulen et al. 1995) sind das Ergebnis eines Consensus Statements basierend auf einer modifizierten Delphi-Methode.

Die Empfehlung für den postoperativen Volumenersatz in der Kardiochirurgie sieht als erste Wahl den Einsatz von kristalloiden Lösungen vor, gefolgt von kolloidalen Nichtprotein-Lösungen als zweite Wahl und zuletzt Albumin.

Nach der Expertenmeinung der Guidelines können kolloidale Nichtprotein-Lösungen Vorteile bringen, wenn die Reduktion eines systemischen Ödems angestrebt wird.

Es bestehen aber traditionell deutliche Unterschiede zwischen den Vereinigten Staaten und Europa hinsichtlich der Volumenersatztherapie. So werden in den Vereinigten Staaten hauptsächlich hochmolekulare Stärkelösungen eingesetzt, nachdem Gelatinelösungen Ende der siebziger Jahre vom Markt genommen wurden. In Europa hingegen werden vornehmlich mittelmolekulare Stärkelösungen oder Gelatinelösungen verwendet. Dahingehend ist es fraglich, ob bei diesen sehr divergierenden Ansätzen des Plasmavolumenersatzes eine Übertragbarkeit dieser Empfehlungen auf den europäischen Raum sinnvoll ist.

Es erfolgt der Verweis auf die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. Auflage/08.2008). Die Empfehlungen des Kapitels 5 der Leitlinien zur Verwendung von Humanalbumin sind bis zu einer erforderlichen Aktualisierung ausgesetzt. Bis zur Überarbeitung dieses Kapitels 5 sollten die darin enthaltenen Empfehlungen nicht zu differenzialtherapeutischen Entscheidungen herangezogen werden (Bekanntgaben der Herausgeber, Wissenschaftlicher Beirat der Querschnitts-Leitlinien 2011).

Zum aktuellen Zeitpunkt besteht jedoch nach Konsensus-Meinung des Expertengremiums keine ausreichende Evidenz für die Ablehnung oder die Empfehlung einer Humanalbumin-Gabe.

5.8 Risiken

Eine Meta-Analyse (Barron et al. 2004) untersuchte Sicherheitsaspekte bei der Verwendung kolloidaler Lösungen zur Volumentherapie. 113 Studien mit insgesamt $1,54 \times 10^6$ Patienten, darunter 35 Studien mit kardiochirurgischen Patienten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die anhand von 9 Studien gepoolte Inzidenz der Verhältnisrate für nicht näher spezifizierte anaphylaktoide Reaktionen lag im Vergleich zur Referenzsubstanz Albumin für Hydroxyethylstärke-Präparate viermal so hoch und für Dextran-Präparate doppelt so hoch. Gelatine zeigte im Vergleich zu Albumin eine zwölfmal höhere Verhältnisrate. Aus dieser Meta-Analyse wurde eine Studie ausgeschlossen, die nur über schwerwiegende Reaktion nach Gelatinegabe berichtete und zwei Studien, in welchen Patienten sowohl eine Hapten-Prophylaxe als auch keine Prophylaxe vor einer Dextrangabe erhielten.

In einer französischen Multicenter-Studie (Laxenaire et al. 1994) lag die Inzidenz der anaphylaktoiden Reaktion (Grad III-IV) für Albumin bei 0,099%, für Stärkepräparate bei 0,058%, für Dextranpräparate bei 0,273%, für harnstoffvernetzte Gelatinepräparate bei 0,345% und für succinylierte Gelatine ebenfalls bei 0,345%. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine erfolgt die Bewertung dieser Studie mit dem Evidenz-Grad C.

Die Arbeitsgruppe von Ford et al. (2001) untersuchte in einer retrospektiven multizentrischen Studie bei kardiochirurgischen Patienten die Inzidenz anaphylaktoider Reaktionen hinsichtlich verschiedener Pharmaka. Dabei war die Gabe von harnstoffvernetzter Gelatine mit 26% die zweithäufigste Ursache einer anaphylaktoiden Reaktion. Übertroffen wurde die Inzidenz nur durch die Antibiotikagruppe der Cephalosporine mit 30%. Die Ausprägung der erfassten anaphylaktoiden Reaktion erforderte in dieser Studie den Gebrauch von Katecholaminen oder den Einsatz der HLM. Entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine erfolgt die Bewertung dieser Studie mit dem Evidenz-Grad C.

Dementsprechend besteht bei harnstoffvernetzter Gelatine das höchste Risiko einer Unverträglichkeitsreaktion, gefolgt von Oxypolygelatine und succinylierter Gelatine (Gombotz et al. 2001; Grocott et al. 2002).

In wie weit die zum Teil sehr unterschiedlichen Elektrolytzusammensetzungen der Trägerlösungen der Gelatinepräparate einen Einfluss auf klinische Situationen haben, kann bisher nicht hinreichend beurteilt werden.

Die gegebene Evidenz lässt somit keine sichere Aussage über die Sicherheit in Bezug auf anaphylaktoide Reaktionen bei kolloidalen Volumenersatzlösungen zu. Es kann die Empfehlung gegeben werden HAES-Präparate oder Humanalbumin für den klinischen Einsatz bevorzugt zu verwenden. Bei der Verwendung von Gelatine scheinen succinylierte Präparate mit einem geringeren Risiko behaftet zu sein.

Die mögliche Auslösung eines generalisierten Juckreizes durch HAES-Lösungen erscheint in der Intensivmedizin als ein tolerierbares Risiko.

5.9 Künstliche Kolloide und Blutgerinnung

Kolloide verursachen durch ihren Volumenfülleffekt eine unspezifische Dilution der Gerinnungsfaktoren. Darüber hinaus haben alle künstlichen Kolloide spezifische Effekte auf die Blutgerinnung. Nicht in jedem Fall kann jedoch bei verstärkter

Blutungsneigung von einer Gerinnungsstörung gesprochen werden; oft ist es schwer, zwischen einer beeinträchtigten Gerinnung und einer verbesserten Mikrozirkulation durch die Gabe von Kolloiden zu unterscheiden (Dieterich 2001).

Gelatinelösungen galten lange Zeit als gerinnungsinert. Mardel et al. (1998) konnten jedoch spezifische Einflüsse auf die Gerinnselbildung in vitro ("Clot-Formation") nachgewiesen. Vermutlich werden die Gelatinepolypeptide, in die sich bildenden Gerinnsel inkorporiert und reduzieren die Fähigkeit von Fibronektin, mit Fibrin kovalente Bindungen einzugehen. Dadurch wird die Polymerisation von Fibrinmonomeren behindert. Klinisch relevante Gerinnungsstörungen konnten bisher nur in der Herzchirurgie nachgewiesen werden, wobei Gelatine als Priming-Lösung der Herzlungenmaschine und in hohen Dosen verwendet wurde (Tabuchi et al. 1995, Dieterich 2001).

Bei Anwendung hochmolekularer hochsubstituierter HAES-Präparate, die in den USA bis heute als einzige Lösung zum Volumenersatz auf Hydroxyethylstärkebasis zugelassen sind, wurde wiederholt ein von-Willebrand-ähnliches Syndrom mit einem Abfall der Faktor-VIII-Cofaktor-Aktivität beschrieben. Es kommt vermutlich zu einer Bindung des zirkulierenden Faktor-VIII-Cofaktors (von-Willebrand-Faktor) an bestimmte Abschnitte des HAES-Moleküls. Diese Bindung ist bei HAES mit mittlerem Molekulargewicht und mittlerem Substitutionsgrad (200/0,5) wesentlich geringer ausgeprägt und klinisch nur bei Patienten mit einem angeborenen von-Willebrand-Syndrom von Bedeutung. Ferner steht mit Desmopressin (Minirin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg eine therapeutische Option zur Normalisierung der Faktor-VIII:C-Spiegel durch Freisetzung aus dem Endothel zur Verfügung. Neu entwickelte HAES-Präparate (mittelmolekulare niedrigsubstituierte HAES 130/0,4) scheinen noch geringere Einflüsse auf die Gerinnung zu haben. Für hochmolekulare hochsubstituierte HAES-Lösungen besteht eine Dosisbegrenzung. Für mittelmolekulare mittel- und niedrigsubstituierte Lösungen (HAES 200/0,5 bzw. 130/0,4) liegt die Grenzdosis bei 33 ml/kgKG/d respektive 50 ml/kgKG/d oder 2,0 g/kgKG/d (Kozek-Langenecker 2005). In der Schweiz ist HAES 130/0,4 ohne jede Dosisbegrenzung zugelassen (Dieterich 2001).

Wilkes et al. (2001) untersuchten in einer Meta-Analyse den Einfluss einer Volumentherapie mittels Humanalbumin oder Hydroxyethylstärke auf den postoperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Patienten. 16 randomisierte Studien mit insgesamt 653 Patienten wurden in die Analyse mit eingeschlossen. Wobei 7 Studien den Effekt einer postoperativen Volumentherapie, 3 den Effekt einer intraoperativen Volumentherapie, 5 Studien Priming-Lösungen und eine Studie die präoperative Volumentherapie untersuchten. Es zeigte sich in 88% der randomisierten Vergleiche ein geringerer Blutverlust bei mit Humanalbumin behandelten Patienten. Die standardisierte mittlere Differenz für den postoperativen mediastinalen Blutverlust für alle Studien war für Humanalbumin im Vergleich zu HAES-Derivaten signifikant geringer (-0,24, 95%-Konfidenzintervall zwischen -0,40 und -0,08). In den 4 Studien, in denen Daten in Bezug auf die Intubationsdauer und die Länge des Intensiv Aufenthaltes vorlagen, waren beide Parameter für mit Humanalbumin behandelte Patienten kürzer, allerdings nicht auf signifikantem Niveau. Es ist bei dieser Meta-Analyse darauf zu verweisen, dass sowohl hochmolekulare HAES-Lösungen (9 Studien) als auch mittelmolekulare HAES-Lösungen (7 Studien) mit Humanalbumin verglichen wurden.

De Jonge et al. (2001) analysierten in einer systematischen Übersichtsarbeit Veröffentlichungen, welche die unterschiedlichen Effekte verschiedener Volumenersatzlösungen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Blutgerinnung untersuchten. Die

Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass vor allem Dextrane und hochmolekulare Stärkelösungen mit einem erhöhten postoperativen Blutverlust vergesellschaftet sind. Ungünstige Effekte auf die Blutgerinnung wurden auch für mittelmolekulare Stärkelösungen mit einem hohen Substitutionsgrad (HAES 200/0,62) und für mittelmolekulare Stärkelösungen mit hohem C_2/C_6 -Verhältnis beschrieben. Während hingegen sowohl Stärkelösungen mit einem niedrigen Substitutionsgrad und einem geringem C_2/C_6 -Verhältnis als auch Gelatinelösungen nur marginale Effekte auf die Blutgerinnung zeigten.

Gallandat et al. (2000) untersuchten in einer randomisierten doppelblinden multizentrischen Studie 59 Patienten in Bezug auf zwei verschiedene Volumensubstitutionsregime, die sich einer elektiven ACVB-Operation unterziehen mussten. 30 Patienten erhielten über die gesamte perioperative Periode ausschließlich HAES 130/0,4, 29 Patienten ausschließlich HAES 200/0,5 (6%) als künstlichen kolloidalen Volumenersatz. Die infundierte Menge an kolloidalen und kristalloiden Lösungen unterschied sich nur marginal zwischen den beiden Gruppen. Der kolloidosmotische Druck, die hämodynamischen Parameter und die Diurese unterschieden sich ebenso nur minimal. Bei den hämostaseologischen Parametern zeigte sich ein signifikant gesteigener von-Willebrand-Faktor in der HAES 130/0,4-Gruppe am ersten postoperativen Tag, andere Blutgerinnungsparameter differierten nicht zwischen den beiden Gruppen.

Die Arbeitsgruppe von Kasper et al. (2003) führten eine vergleichende randomisierte klinische Studie mit 120 elektiven ACVB-Patienten hinsichtlich postoperativer Blutverluste bei einem Volumenersatz mit HAES 130/0.4 (6%) und HAES 200/0.5 (6%) durch.

Einschlusskriterien waren ein Lebensalter zwischen 45 und 75 Jahren und ein BMI zwischen 19 und 30 kg/m^2 . Ausschlusskriterien waren eine LVEF $< 40\%$, eine blutgerinnungsbeeinflussende Medikation, vorbestehende Gerinnungsstörungen (INR $> 1,2$, PTT $> 40\text{s}$ und Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/\text{l}$) und ein Serum-Kreatinin $> 1,5$ mg/dl . Es zeigten sich keine signifikanten prä- oder intraoperativen Unterschiede bei den Patientenbasisdaten. Es erfolgte der Ausschluss von 3 Patienten nach Re-Thorakotomie.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder HAES 130/0.4 bis maximal 50 ml/kgKG oder HAES 200/0,5 bis maximal 33 ml/kgKG intraoperativ und in den ersten 24 h postoperativ. Das HLM-Priming erfolgte mit den korrespondierenden HAES-Lösungen und Ringerlaktat. Der zusätzliche Bedarf an kolloidalen Lösungen wurde mit Gelatine gedeckt; der Basisbedarf mit Ringerlaktat (40 bis 60 ml/h). Die Gesamtdosis HAES 130/0.4 lag im Median bei 49 ml/kgKG (21-53) und bei 33 ml/kgKG (29-40) HAES 200/0.5. Die HAES-130/0.4-Gruppe erhielt signifikant weniger Gelatine (7 ml/kgKG (0-60)) im Vergleich zur HAES-200/0.5-Gruppe (20 ml/kgKG (0-58)). Korrespondierend erhielten 36% der Patienten keine Gelatine im Vergleich zu 5% in der HAES-200/0.5-Gruppe. Die infundierte Gesamtmenge an Kristalloiden, HAES und Gelatine unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Die Blutverluste über die Thoraxdrainagen lagen nach 24 h in der HAES-130/0.4-Gruppe im Median bei 660 ml (280-1440) und in der HAES-200/0.5-Gruppe bei 705 ml (330-1750) und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten intra- und postoperativ unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen und betrug im Median bis zum 7. postoperativen Tag 1 (0-6) Erythrozytenkonzentrate in beiden Patientengruppen. 10 Patienten in der HAES-130/0.4-Gruppe und 19 Patienten in der HAES-200/0.5-Gruppe erhielten im

Median 2 FFP's ($p=0,056$). Insgesamt wurden in beiden Gruppen korrespondierend 24 respektive 41 FFP's transfundiert. Plasmatische Gerinnungsfaktoren oder Thrombozytenkonzentrate wurden nicht transfundiert. Bis zum 7. postoperativen Tag zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Gerinnungsparameter wie Quick, aPTT, Thrombozytenzahl, Fibrinogen, FVIII:C-Aktivität und von Willebrand-Faktor-Antigen-Aktivität. Die perioperativen Kreatinin-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Eine intermittierende Nierenersatztherapie war bei 2 Patienten in der HAES-130/0.4-Gruppe und bei 3 Patienten in der HAES 200/0.5-Gruppe über maximal 4 Tage notwendig.

Van der Linden et al. (2005) untersuchten in einer randomisierten Studie 132 elektive kardiochirurgische Patienten. Ausschlusskriterien waren eine signifikante Leber- respektive Nierenfunktionsstörung mit einer um das 2,5-fache der Norm erhöhten ALAT und ASAT und ein Serumkreatinin $> 1,3$ mg/dl. Die Studienperiode umfasste einen 20-stündigen Zeitraum nach Anästhesieeinleitung.

64 Patienten erhielten einschließlich HLM-Priming HAES 130/0,4 mit maximal 50 ml/kgKG/d und 68 Patienten Gelatine 3% mit ebenfalls einer Dosislimitierung von 50 ml/kgKG/d. Hämodynamische Zielparameter waren eine CI $> 2,5$ l/min/m², ein PAOP zwischen 8 und 15 mmHG und eine Diurese $> 0,5$ ml/kgKG/h. Bei einem zusätzlichen Volumenbedarf wurden isotonische Kristalloide infundiert.

Die prä- und intraoperativen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die HAES-Gruppe erhielt über den Studienzeitraum insgesamt $48,9 \pm 17,2$ ml/kgKG und die Gelatine-Gruppe $48,9 \pm 14,6$ ml/kgKG kolloidale Lösungen. Die Volumina an zusätzlich infundierten kristalloiden Lösungen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen und lag bei $51,7 \pm 11,2$ ml/kgKG respektive $53,6 \pm 11,1$ ml/kgKG. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des intra- und postoperativen Blutverlustes. Der am 5. postoperativen Tag errechnete Blutverlust lag in der HAES-Gruppe bei 596 ± 242 ml und in der Gelatine-Gruppe bei 565 ± 237 ml. Die Standardgerinnungsparameter wiesen keine signifikanten Differenzen auf. Die intra- und postoperativen Diuresevolumina unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Kreatininwerte lagen in der HAES-Gruppe bei $1,05 \pm 0,23$ mg/dl präoperativ, bei $1,00 \pm 0,26$ mg/dl 20 h postoperativ und bei $1,02 \pm 0,29$ mg/dl am 5. postoperativen Tag. Die Werte in der Gelatine-Gruppe lagen korrespondierend bei $1,09 \pm 0,29$ mg/dl, $1,04 \pm 0,34$ mg/dl und $1,17 \pm 0,74$ mg/dl. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die hämodynamischen Daten und der Bedarf an positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander. Hinsichtlich der Kosten für die Volumentherapie mit Kolloiden zeigten sich signifikant höhere Kosten in der HAES-Gruppe mit $92,0 \pm 23,5$ US\$ im Vergleich zu $40,5 \pm 11,1$ US\$ in der Gelatine-Gruppe ($p < 0,05$). Die Gesamtkosten für Volumentherapie einschließlich FFP's und Thrombozytenkonzentraten unterschieden sich signifikant zwischen der HAES-Gruppe mit $289,5 \pm 376,6$ US\$ und der Gelatine-Gruppe mit $170,3 \pm 246,9$ US\$.

Niemi et al. (2006) untersuchten Effekte auf Blutgerinnungsparameter nach der Gabe von HAES (200/0.5, 10%), Gelatine (4%) und Albumin bei 45 Patienten mit elektiven kardiochirurgischen Eingriffen (ACVB und Klappeneingriffen).

Ausschlusskriterien waren das Bestehen einer präoperativen Gerinnungsstörung, eine renale oder hepatische Funktionseinschränkung und eine Medikation mit Heparin, niedermolekularen Heparinen, Cumarin-Derivaten, Clopidogrel oder ASS 5 Tage vor dem Eingriff. Es erfolgte der Ausschluss von 9 Patienten wegen des

Einsatzes einer intraoperativen antifibrinolytischen Therapie, einer Off-pump-Operation oder einer verschobenen Operation. Die Autoren geben jedoch jeweils 15 Patienten in der Ergebnisliste je Gruppe an.

Intraoperativ erfolgte die Verwendung von Ringer-Acetat-Lösung zum HLM-Priming und zur Volumentherapie. Postoperativ erfolgte eine Randomisierung in 3 Gruppen, die jeweils 15 ml/kgKG HAES 200/0.5 (6%), succinylierte Gelatine (4%) oder Albumin 4% als kolloidale Lösung erhielt. Die prä- und intraoperativen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Hämodynamische Zielparameter waren eine PAOP zwischen 10 und 14 mmHG und ein $CI > 2,0$ l/min/m². Nach der Kolloidgabe erfolgte die weiterführende Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen. Intraoperativ wurden ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Albumin-Gruppe 4500 ml (1700-8600), in der Gelatine-Gruppe 5100 ml (2200-8000) und in der HAES-Gruppe 5500 ml (3600-9000) Kristalloide infundiert. Angaben über die Menge an postoperativ infundierten kristalloiden Lösungen erfolgten nicht.

Postoperativ wurden in der Albumin-Gruppe 1125 ml (750-1500 ml), in der HAES-200-Gruppe 1185 ml (750-1530 ml) und in der Gelatine-Gruppe 1200 ml (750-1650 ml) Kolloide infundiert. Die jeweilige Dauer der Infusion lag korrespondierend bei durchschnittlich 95, 100 und 105 Minuten und unterschied sich nicht signifikant.

Alle prä- und postoperativen Werte der Rotationsthrombelastographie mit extrinsischem Aktivator unterschieden sich nicht signifikant untereinander. Einzige Ausnahme war eine signifikant verlängerte Koagulationszeit mit extrinsischem Aktivator in der HAES-200-Gruppe im Vergleich zur Albumin- und Gelatine-Gruppe unmittelbar postoperativ. Die intrinsischen und extrinsischen Clot formation times (CFT) waren in der Albumin-Gruppe im Vergleich zu den beiden Vergleichsgruppen HAES-Gruppen postoperativ und 2 h nach ITS-Aufnahme signifikant kürzer. Unmittelbar postoperativ war im Vergleich die Gelatine-CFT signifikant kürzer als die HAES-CFT. Die Werte der α -Winkel-Grade waren bei allen Rotationsthrombelastographie-Ansätzen in der Albumin-Gruppe signifikant größer im Vergleich zu den Vergleichsgruppen, bis auf die Werte in der Gelatine-Gruppe 2 h postoperativ.

Die MCF war unmittelbar postoperativ in der Albumin-Gruppe im Vergleich zu beiden Vergleichsgruppen signifikant größer. 2 h postoperativ zeigte sich diese Signifikanz noch im intrinsischen Ansatz, FibTEM[®]-Ansatz und NATem[®]-Ansatz für die HAES-Gruppe. Es ist darauf zu verweisen, dass anhand der graphischen Darstellung der Werte nicht zu erkennen ist, ob tatsächlich Normwerte unterschritten wurden.

Der Median der Drainageverluste lag in der Albumin-Gruppe bei 840 ml (510-1850), in der HAES-200-Gruppe bei 1140 ml (580-1800) und in der Gelatine-Gruppe bei 1070 ml (410-2100). Die Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,28$). Desweiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der transfundierten Blutprodukte, wobei keine Ausweisung der Daten erfolgte.

Bei ITS-Aufnahme waren die Werte für den Hb, den Hkt und die Thrombozytenzahl in den beiden Gruppen mit künstlichen kolloiden Lösungen im Vergleich zur Albumin-Gruppe signifikant geringer (8,5 g/dl und $87 \times 10^9/l$ in der Gelatine-Gruppe, 7,8 g/dl und $102 \times 10^9/l$ in der HAES-200-Gruppe und 9,4 g/dl und $138 \times 10^9/l$ in der Albumin-Gruppe). Im weiteren Verlauf zeigten sich nach 2 h keine signifikanten Unterschiede mehr für die Hb-Werte, während die Thrombozytenzahl erst am 1. postoperativen Tag keine signifikanten Differenzen mehr aufwies.

Kozek-Langenecker et al. (2008) untersuchten in einer gepoolten Analyse von prospektiven randomisierten klinischen Studien die Auswirkungen von HAES der

zweiten und dritten Generation auf operativen Blutverlust und Gerinnungsparameter. Insgesamt sieben Studien flossen in die Analyse ein, darunter 4 kardiochirurgische Studien, 4 orthopädische und eine urologische Studie. Insgesamt wurden 449 Patienten in die Analyse eingeschlossen, darunter 228 in die HAES 130/0,4-Gruppe und 221 in die HAES-200/0,5-Gruppe.

Die demographischen Basisdaten unterschieden bis auf höheres Lebensalter in der HAES-200/0,5-Gruppe nicht voneinander ($60,3 \pm 11,4$ versus $62,4 \pm 9,9$ Jahre).

Die durchschnittlich infundierten Volumina lagen mit 2546 ± 1075 ml in der HAES-130/0,4-Gruppe signifikant höher, als in der HAES-200/0,5-Gruppe mit 2104 ± 622 ml. Die prozentuale Anzahl der Patienten die $> 2,5$ l HAES erhielten lag in der HAES-130/0,4-Gruppe bei 43% und in der HAES-200/0,5-Gruppe bei 17%.

Umgerechnet auf Dosismenge je kgKG wurden in der HAES-130/0,4-Gruppe mit $33,2 \pm 13,2$ ml/kgKG signifikant mehr Volumen im Vergleich zu $28,0 \pm 7,9$ ml/kgKG in der HAES-200/0,5 infundiert. Der Anteil der Patienten, die > 35 ml/kgKG HAES erhielten lag in der HAES-130/0,4-Gruppe bei 42% und in der HAES-200/0,5-Gruppe bei 12%.

In der HAES-130/0,4-Gruppe lagen sowohl geschätzte als auch der berechnete Blutverlust signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Für die Population der kardiochirurgischen Patienten lag der Drainageverlust in der HAES-130/0,4-Gruppe bei 930 ± 539 ml im Vergleich zu 1050 ± 850 ml in der HAES-200/0,5-Gruppe und war damit signifikant geringer.

Die transfundierten Volumina an Erythrozytenkonzentraten waren für die gesamte Studienpopulation in der HAES-130/0,4-Gruppe signifikant geringer im Vergleich zur HAES-200/0,5-Gruppe. In der kardiochirurgischen Patientengruppe betragen die transfundierten Volumina 383 ± 329 ml in der HAES-130/0,4-Gruppe respektive 464 ± 491 ml in der Vergleichsgruppe ($p=0,6$).

Hinsichtlich der bestimmten Gerinnungsparameter zeigte sich eine signifikant kürzere PTT in der HAES-130/0,4-Gruppe 4-8 h nach OP-Ende. Der Quick-Wert lag 24 h nach Studienbeginn signifikant höher in der HAES-130/0,4-Gruppe und der von Willebrand-Faktor (Ristocetin-Cofaktoraktivität und Antigen) 4-8 h nach OP-Ende ebenfalls. Auch die Thrombozytenzahl lag 4-8 h nach OP-Ende und 24 h nach Studienbeginn in der HAES-130/0,4-Gruppe signifikant höher.

Schramko et al. (2009) untersuchten Effekte auf Blutgerinnungsparameter nach der Gabe von HAES-Produkten und Albumin bei 45 Patienten mit elektiven kardiochirurgischen Eingriffen (ACVB, Klappen- und Kombinationseingriffen).

Ausschlusskriterien waren das Bestehen einer präoperativen Gerinnungsstörung, eine renale oder hepatische Funktionseinschränkung (Kreatinin > 120 $\mu\text{mol/L}$ und ALAT > 90 U/l) und eine Medikation mit Heparin, niedermolekularen Heparinen, Cumarin-Derivaten, Clopidogrel oder ASS 5 Tage vor dem Eingriff.

Intraoperativ erfolgte die Verwendung von Ringer-Acetat-Lösung zum HLM-Priming und zur Volumentherapie. Postoperativ erfolgte eine Randomisierung in 3 Gruppen, die entweder 15 ml/kgKG HAES 200/0,5 (6%), HAES 130/0,4 (6%) oder Albumin 4% als kolloidale Lösung erhielten. Die prä- und intraoperativen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Hämodynamische Zielparameter waren eine PAOP zwischen 10 und 14 mmHG und ein CI $> 2,0$ l/min/m². Nach der Kolloidgabe erfolgte die weiterführende Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen. Intraoperativ wurden ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen durchschnittlich zwischen 2800 bis 3000 ml Kristalloide infundiert. Bis 18 h postoperativ in der HAES-200-Gruppe 1700 ml (1000-2000 ml), in der HAES-130-Gruppe 1802 ml (1000-3075 ml) und in der Albumin-

Gruppe 1365 ml (916-2200 ml). Im gleichen postoperativen Zeitfenster erfolgte die Gabe von 1249 ml (1065-1500 ml) HAES 200, 1260 ml (1200-1380 ml) HAES 130 und 1200 ml (930-1350 ml) Albumin. Die jeweilige Dauer der Infusion lag korrespondierend bei durchschnittlich 100, 105 und 95 Minuten und unterschied sich nicht signifikant. Die Diuresemenge lag in der HAES-130-Gruppe signifikant über den beiden Vergleichsgruppen

Die Drainageverluste lagen in der HAES-200-Gruppe bei durchschnittlich 870 ml, in der HAES-130-Gruppe bei 895 ml und in der Albumin-Gruppe bei 990 ml. Hinsichtlich der Drainageverluste zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Alle prä- und postoperativen Rotationsthrombelastographie-Werte der Coagulation time unterschieden sich nicht signifikant untereinander. Einzige Ausnahme war eine signifikant verlängerte extrinsische Coagulation time in der HAES-130-Gruppe im Vergleich zur Albumin-Gruppe 2 h postoperativ. Die intrinsische, extrinsische und ApTem[®] Clot formation times (CFT) waren in der Albumin-Gruppe im Vergleich zu beiden HAES-Gruppen postoperativ und 2 h nach ITS-Aufnahme signifikant kürzer. Es ist darauf zu verweisen, dass die extrinsischen Werte bei allen Gruppen nach 2 h postoperativ im Normbereich waren. Die Werte der α -Winkel-Grade waren bei allen Rotationsthrombelastographie-Ansätzen in der Albumin-Gruppe signifikant größer im Vergleich zu den HAES-Gruppen. Es ist darauf zu verweisen, dass sich alle Werte im Normbereich bewegten. Die MCF war unmittelbar postoperativ in der Albumin-Gruppe im Vergleich zu beiden HAES-Gruppen signifikant größer. 2 h postoperativ zeigte sich diese Signifikanz noch im FibTem[®]-Ansatz und im Vergleich zur HAES-130-Gruppe im ApTem[®]-Ansatz. Es ist darauf zu verweisen, dass anhand der graphischen Darstellung der Werte nicht zu erkennen ist, ob tatsächlich Normwerte unterschritten wurden. Der Lyse-Index unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen und bewegte sich im Normalbereich. In der Studie wurden keine ACT-Werte ausgewiesen.

Bei ITS-Aufnahme waren die Werte für den Hb, den Hkt und die Thrombozytenzahl in den beiden HAES-Gruppen im Vergleich zur Albumin-Gruppe signifikant geringer (7,6 g/dl, 24%, $91 \times 10^9/l$ in der HAES-130-Gruppe, 8,2 g/dl, 25%, $86 \times 10^9/l$ in der HAES-200-Gruppe und 9,1 g/dl, 27%, $124 \times 10^9/l$ in der Albumin-Gruppe). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Menge an transfundierten Blutprodukten.

Die Arbeitsgruppe von Hecht-Dolnik (2009) untersuchte 156 Patienten, die sich einem OPCAB-Eingriff unterzogen, hinsichtlich des perioperativen kolloidalen Volumenersatzes mit Hetastarch oder Albumin. Es wurden jeweils 68 Patienten in eine Albumin-Gruppe respektive in eine HAES-Gruppe randomisiert. Die HAES-Gruppe erhielt intraoperativ 1000 ml Hetastarch, der Zusatzbedarf an kolloidalen Lösungen wurde auch in dieser Gruppe mit Albumin gedeckt. Es erfolgte keine detaillierte Ausweisung hinsichtlich der verwendeten Hetastarch-Lösung und der verwendeten Albumin-Lösung. Das HAES-Derivat Hetastarch ist in zwei verschiedenen Zusammensetzungen verfügbar: 1. Hespan[®] 6% (MW 450000 D) in 0,9% NaCl und 2. Hextend[®] 6% (MW 670000 D) in laktat-basierter Elektrolytlösung. Beide Darreichungsformen sind in Deutschland nicht verfügbar und werden vorwiegend im angloamerikanischen Raum verwendet.

Die präoperativen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Hetastarch-Gruppe erhielt intraoperativ mit 1479.5 ml (545.85) signifikant mehr Kolloide im Vergleich zur Albumin-Gruppe mit 1192.3 ml (303.99). Die Hetastarch-Gruppe erhielt intraoperativ 2976 ml (1358) und die Albumin-Gruppe 3030 ml (988) kristalloide Lösungen. Hinsichtlich des Transfusionsbedarfes

(Erythrozytenkonzentrate, FFP's und Kryopräzipitat) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

Die Drainageverluste in den ersten 12 h postoperativ waren in der HAES-Gruppe im Vergleich zur Albumin-Gruppe signifikant höher (728,7 ml versus 563,6 ml). In der HAES-Gruppe erhielten 46,2% der Patienten Blutprodukte und in der Albumin-Gruppe 25,6%. Die HAES-Gruppe erhielt im Verlauf des ersten postoperativen Tages signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate (1,14 versus 0,4 Einheiten), FFP's (0,57 versus 0,15 Einheiten) und Thrombozytenkonzentrate (0,35 versus 0,1 Einheiten). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Re-Operation aufgrund einer Blutung, der postoperativen Beatmungsdauer und der ITS- respektive Krankenhausaufenthaltsdauer.

Die vorliegenden Studien zeigten bei Verwendung moderner mittelmolekularer HAES-Lösungen oder Gelatine-Lösungen keine klinisch signifikant erhöhten Blutverluste im Vergleich zum Volumenersatz mit Humanalbumin bei kardiochirurgischen Patienten.

5.10 Künstliche Kolloide und Nierenfunktion

In einer retrospektiven Studie anhand von 2.683 kardiochirurgischen Patienten, die postoperativ einem follow-up über einen Zeitraum von 3 Jahren unterzogen wurden (Vargas Hein et al. 2006), erwies sich das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens, definiert als Bedarf einer kontinuierlichen venösen Hämofiltration, in einer Multivarianzanalyse als stärkster unabhängiger Risikofaktor bezüglich der intensivstationären Mortalität mit einer odds ratio von 9,07 (95% CI 4,66-17,64) und der Krankenhausmortalität mit einer odds ratio von 5,50 (95% CI 3,19-9,51). Weiterhin zeigte die Kaplan-Meier-Kurve über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine kumulative Überlebensrate von 89% für Patienten ohne akutes postoperatives Nierenversagen im Gegensatz zu einer signifikant geringeren Überlebensrate von 39% nach Auftreten eines akuten Nierenversagens.

Die Inzidenz eines akuten Nierenversagens war zusätzlich ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen respiratorischen Insuffizienz, definiert durch die Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation > 48 h, mit einer odds ratio von 2,82 (95% CI 1,62-4,90).

Die Arbeitsgruppe von Rioux et al. (2009) untersuchten retrospektive 563 kardiochirurgische Patienten nach CABG- oder Klappeneingriffen hinsichtlich des Risikofaktors einer Volumentherapie mit hochmolekularen HAES-Derivaten auf die Inzidenz einer 'Acute kidney injury' (AKI).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem aortalen Notfalleingriff und Patienten, die schon präoperativ dialysepflichtig waren. Der Anteil der Notfalleingriffe lag bei 7% und der Anteil der klappenchirurgischen Eingriffe bei 27%, eine IABP erhielten 5% der Patienten. 9% der Patienten benötigten eine supportive Vasopressortherapie > 24 h.

Als kolloidaler Volumenersatz wurde HAES (Pentastarch) 10% mit einem mittleren Molekulargewicht von 250kD und einem Substitutionsgrad von 0,45 verwendet. 91% aller Patienten erhielten intraoperativ bis zum Ende des ersten postoperativen Tages durchschnittlich 11 ± 7 ml/kgKG HAES.

10% der Patienten entwickelten ein Risiko für ein akutes Nierenversagen nach den Rife-Kriterien. Das Rife-Stadium 'Injury' lag mit einer Inzidenz von 4% vor. 4 Patienten benötigten eine Nierenersatztherapie im Verlauf der ersten postoperativen Woche. Patienten mit einer AKI erhielten im Durchschnitt signifikant mehr HAES

(16±9 ml/kgKG), im Vergleich zu den Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung (10±7 ml/kgKG).

In einer multivariaten Analyse erwies sich die Gabe von Pentastarch als unabhängiger Risikofaktor für eine AKI (OR 1,08, 95% CI 1,04-1,12).

Neben der Pentastarch-Gabe erwiesen sich ein vorbestehender arterieller Hypertonus, die Kreatinin-Clearance, die LVEF, die HLM-Zeit und der SOFA-Score als Risikofaktoren.

Auch wenn bis zum heutigen Zeitpunkt keine großen randomisierten Studien vorliegen, die den Einfluss von kolloidalen Volumenersatzmitteln in der multifaktoriellen Genese eines postoperativen Nierenversagens bei kardiochirurgischen Patienten ausreichend untersuchten, sollte zur Minimierung von postoperativen renalen Komplikationen, mit Verweis auf die Hypothese eines hyperonkotisch bedingten Nierenversagens, der Einsatz von hochmolekularen, hochsubstituierten oder hyperonkotischen kolloidalen Volumenersatzmitteln wie HAES 200/0.5 (10% und 6%), HAES 200/0.62 (10% und 6%), HAES 450/0.7 (6%), Albumin 10% oder 20% vermieden werden. Auch sollte die Verwendung von harnstoffvernetzten Gelatinelösungen aufgrund des hohen Kalium- und Calciumgehaltes restriktiv erfolgen (Ragaller et al. 2001).

5.10 Balancierte Lösungen

Balancierte Elektrolytlösungen beinhalten mit Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Chlorid und ihren Beiträgen zu Osmolalität möglichst das physiologische Elektrolytmuster des Plasmas und mit Bicarbonat oder ersatzweise metabolisierbaren Anionen wie Malat und Azetat einen physiologischen Säuren-Basen-Status.

Es liegt zum jetzigen Zeitpunkt noch keine ausreichende Evidenz vor, die eine definitive Beurteilung balancierter kristalloider und kolloidaler Lösungen hinsichtlich relevanter Outcome-Parameter wie Mortalität und Verweildauer ermöglicht. Hinsichtlich des Risiko/Benefit-Verhältnisses erscheinen 6%-prozentige mittelmolekulare und niedrigsubstituierte HAES-Lösungen in einer isoonkotischen Konzentration bei Nutzung unterhalb des Dosislimits/d und begleitender Substitution von adäquaten Mengen von kristalloiden Lösungen als kolloidaler Volumenersatz der Wahl. Bei nierensuffizienten Patienten ist ein tägliches Monitoring der Nierenfunktion zu empfehlen (Ragaller et al. 2001).

Zu diesem Themenbereich erfolgt weiterführend der Verweis auf eine geplante kardiochirurgische Leitlinie des Arbeitskreises 'Perioperative Nierenfunktion'.

5.11 Hämotherapie

Hinsichtlich der Indikationsstellungen zur Transfusion von Blut oder Blutprodukten erfolgt der Verweis auf die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. Auflage/08.2008) und auf das Transfusionsgesetz vom 01.06.1998, zuletzt geändert am 28.08.2007.

Des Weiteren erfolgt der Verweis auf die geplante Erstellung einer interdisziplinären Leitlinie zur Therapie mit Blut- und Blutprodukten.

5.12 Zusammenfassung

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollten bei der Verwendung von kristalloidem und kolloidalem Volumenersatz balancierte Lösungen bevorzugt werden. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

Bei der Wahl künstlicher Kolloide sollten bevorzugt HAES-Derivate mit einem mittleren MW von 130 KD (6%) oder succinylierte Gelatinepräparate verwendet werden. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

Die Volumensubstitution bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten sollte anhand formulierter Zielparameter erfolgen. Ob kristalloide oder kolloidale Volumenersatzlösungen in der Kardiochirurgie zu bevorzugen sind, kann anhand der gegebenen Evidenz zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden.

Als kolloidale Lösungen können sowohl HAES und Gelatine als auch Humanalbumin eingesetzt werden. Ein medizinischer Vorteil des teureren Albumins gegenüber mittelmolekularen HAES-Präparaten (6%) ist wissenschaftlich jedoch nicht belegt. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

Der Einsatz von hochmolekularen, hochsubstituierten oder hyperonkotischen kolloidalen Volumenersatzmitteln wie HAES 200/0.5 (10% und 6%), HAES 200/0.62 (10% und 6%), Albumin 10% oder 20% ist zu vermeiden. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

In der nationalen kardiochirurgischen intensivmedizinischen Praxis werden aber als erste Wahl künstliche kolloidale Lösungen, vor allem mittelmolekulare Hydroxyethylstärkederivate, bevorzugt eingesetzt. Als zweite Wahl des Volumenersatzes werden kristalloide Lösungen verwendet. Zum Plasmavolumenersatz wird Humanalbumin von 50% der kardiochirurgischen Intensivstation nicht mehr eingesetzt (Kastrup et al. 2007).

Gültigkeit abgelaufen, wird überprüft

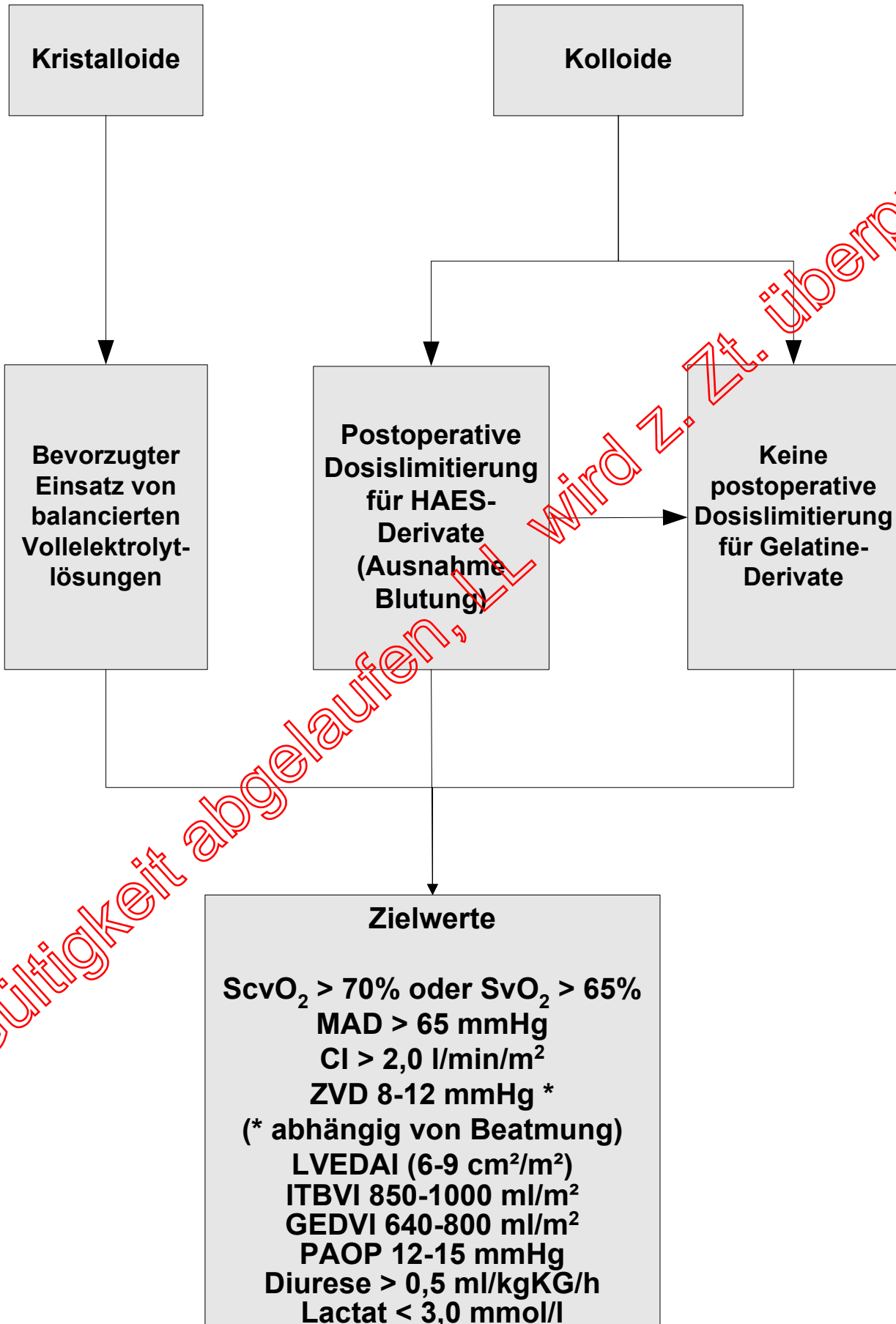
5.13 Evidenz-basierte Empfehlungen

Evidenz-basierte Empfehlungen Volumentherapie	Evidenz- Grad	Empfehlungs- Grad (GoR)
Bei der Verwendung kristalloider Lösungen können balancierte Vollelektrolytlösungen bevorzugt werden.	D	0
Ein Vorteil für hypertone kristalloide Lösungen ist im Vergleich zu isotonen oder nähungsweise äquivalenten isotonen kristalloiden Lösungen nicht belegt.	A-	0
Bei der Wahl künstlicher Kolloide können bevorzugt HAES-Derivate mit einem mittleren MW von 130 KD (6%) oder succinylierte Gelatinepräparate verwendet werden.	D	0
Zum Volumenersatz bei kardiochirurgischen Patienten können sowohl HAES als auch Humanalbumin eingesetzt werden. Ein medizinischer Vorteil des teureren Albumins gegenüber mittelmolekularen HAES-Präparaten (6%) ist zum jetzigen Zeitpunkt wissenschaftlich nicht belegt.	D	0
Der Einsatz von hochmolekularen, hochsubstituierten oder hyperonkotischen kolloidalen Volumenersatzmitteln wie HAES 200/0.5 (10% und 6%), HAES 200/0.62 (10% und 6%), Albumin 10% oder 20% ist zu vermeiden.	D	0

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft

Abb. 3

Algorithmus postoperative Volumentherapie



Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft

6. Postoperative Kreislaufdysfunktion

Eine postoperative kardiale Kreislaufdysfunktion kann durch einen bereits präoperativ vorgeschädigten und funktionseingeschränkten Ventrikel bedingt sein. Ursächlich für eine solche Funktionseinschränkung können Mikrozirkulationsstörungen, eine hypertensive Herzerkrankung, kongestive Verläufe einer KHK, hypertrophe obstruktive und nonobstruktive Kardiomyopathien und dilatative Kardiomyopathien sein. Diese ventrikulären Dysfunktionen finden ihren Ausdruck in einer Reduktion der Ejektionsfraktion, einer Erhöhung des ventrikulären Druckes und Volumens und in einer Erniedrigung des Herzzeitvolumens.

Trotz Verwendung moderner Myokardprotektion können zusätzlich intraoperative Schäden am Myokard entstehen, die zur Ausbildung einer Kreislaufinsuffizienz im Sinne einer Dysfunktion führen können. Ebenso sind intraoperative technische Probleme (anatomische Besonderheiten, thorakale Voroperationen) sowie die Unmöglichkeit der kompletten Revaskularisation (z.B. qualitativ und quantitativ unzureichendes Venenmaterial bzw. diffuse Form der KHK) als mitursächlich für das Entstehen einer solchen Symptomatik anzuschuldigen. Postoperative Störungen wie Elektrolytentgleisungen, Rhythmusstörungen, Blutungen, Tamponaden, Hyper- oder Hypovolämie können gleichfalls maßgeblich an der Entstehung einer Kreislaufdysfunktion beteiligt sein.

Die Diagnose einer Kreislaufdysfunktion wird anhand von klinischer Symptomatik, Hämodynamik und laborchemischen Ergebnissen gestellt. Es gibt keine einheitlichen Kriterien oder Surrogat-Parameter, die eine Kreislaufinsuffizienz eindeutig charakterisieren. Eine Kreislaufinsuffizienz liegt sicher dann vor, wenn das Herzzeitvolumen nicht ausreicht, um eine für alle Organe adäquate Perfusion zu gewährleisten. Organdysfunktionen und eine Laktatämie von über 2 mmol/l sind relativ sichere Zeichen einer bestehenden oder abgelaufenen Kreislaufinsuffizienz. Da ein adäquater Sauerstofftransport das Ziel suffizienter Kreislaufverhältnisse ist, reicht die Information über die Blutflüsse im Körper nicht aus, um einen adäquaten Kreislauf zu beschreiben. Informationen über die Sauerstoffausschöpfung sind daher zur Beurteilung erforderlich. Als Parameter bietet sich dafür die venöse Sauerstoffsättigung als reziproker Messwert der O_2 -Extraktionsrate an.

Folgende Surrogatparameter, adaptiert nach den Kriterien eines Low-cardiac-output-Syndroms von Swan et al. (1970) und El-Banayosy et al. (1994) weisen auf eine Kreislaufinsuffizienz hin:

- $ScvO_2 < 60\%$ bei $SaO_2 98\%$
- Mittlerer arterieller Druck < 60 mmHg
- Urinausscheidung $< 0,5$ ml/h, länger als eine Stunde bestehend
- Plasmalaktat $> 2,0$ mmol/l
- Periphere Vasokonstriktion mit verzögerter Rekapillarierungszeit bzw. kühlen Extremitäten im Sinne einer Zentralisation

6.1 Frequenz- und Rhythmusoptimierung

Generell steht die kardiale Frequenz- und Rhythmusoptimierung, neben einer adäquaten Volumentherapie, bei einer postoperativen Kreislaufinsuffizienz an erster Stelle.

Zu den häufigsten kardialen Rhythmusstörungen nach kardiopulmonalem Bypass gehören Vorhofflimmern, Sinustachykardien und Sinusbradykardien, ventrikuläre Arrhythmien mit ektopen Erregungszentren, ventrikuläre Tachykardien und AV-Blockierungen ersten, zweiten und dritten Grades (Pezella et al. 2004). Die Bedeutsamkeit einer schnellen adäquaten Rhythmusoptimierung wird durch eine erhöhte Inzidenz thrombembolischer Komplikationen, eine Verlängerung der Verweildauer auf der Intensivstation und damit konsekutiv höheren Behandlungskosten deutlich (Knotzer et al. 2004).

Bei einem angenommenen postoperativen Schlagvolumenindex zwischen 35 und 65 ml/m² sollte eine Herzfrequenz > 60/min angestrebt werden, um ein Herzzeitvolumen > 2,0 l/min/m² zu gewährleisten.

Zur differenzierten Evidenz-basierten Therapie kardialer Rhythmusstörungen erfolgt der Verweis auf bestehende Leitlinien

- ACC/AHA Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery (Eagle et al. 2004)
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (Dickstein et al. 2008)
- ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – Executive Summary (Fuster et al. 2006)
- Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery (Dunning et al. 2006)
- Guideline for resuscitation in cardiac arrest after cardiac surgery (Dunning et al. 2009)

Weiterführend erfolgt nach Konsensmeinung des Expertengremiums der Verweis auf die geplante Erstellung einer AWMF-Leitlinie zur perioperativen Rhythmustherapie bei kardiochirurgischen Patienten.

6.2 Basisdiagnostik

Neben der Frequenz- und Rhythmusoptimierung sollte initial bei klinischen Hinweisen einer postoperativen Kreislaufdysfunktion eine orientierende Bewertung des Volumenstatus anhand des zentralen Venendruckes erfolgen, auch wenn dieser per se aufgrund seiner methodenimmanenten Limitationen im Vergleich zu Messparametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings keine geeignete Messgröße zur Beurteilung der kardialen Vorlast und der Volumenreagibilität darstellt.

Ein Anstieg des ZVD im postoperativen Verlauf oder im Vergleich zu intraoperativen Werten, im Besonderen ein akuter Anstieg, sollte den diagnostischen Ausschluss eines hämodynamisch relevanten Perikardergusses oder eines lokal begrenzten tamponierenden Hämatoms mittels einer Echokardiographie (TTE/TEE) nach sich ziehen. Zusätzliche klinische Hinweise eines hämodynamisch relevanten perikardialen Hämatoms liegen bei Hypotension, Oligurie, zunehmendem Basendefizit und Azidose, zunehmender Tachykardie und einem arteriellen Pulsus paradoxus vor (Price et al. 2004).

Die Inzidenz perikardialer Hämatome liegt nach Kardiotomie zwischen 50% und 64%. Zu einer Kompromittierung der kardialen Pumpfunktion kommt es in 0,8% bis 6% der Fälle. In einer retrospektiven Untersuchung von 2.297 kardiochirurgischen Patienten,

von denen 50 innerhalb von 72 h postoperativ eine chirurgisch durch Rethorakotomie gesicherte Tamponade aufwies, gelang die echokardiographische Diagnosestellung anhand der TTE nur bei 40% der Patienten, während hingegen bei transösophagealer Echokardiographie der Nachweis einer Tamponade bei zusätzlich 56% der Patienten möglich war (Price et al. 2004).

In einer Studie von Imren et al. (2008) lag Inzidenzrate einer interventionsbedürftigen Tamponade bei 4%. In 59% der Fälle mit radiologischer und klinischer Verdachtsdiagnose einer Tamponade konnte die Diagnose mittels TEE gestellt werden, nachdem eine primäre TTE-Untersuchung keine klare Diagnose ermöglichte. 98% der Patienten, bei denen mittels TEE die Diagnose einer Perikardtampnade gestellt wurde zeigten intraoperativ ein entsprechendes Korrelat. Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums ist die chirurgische Intervention Mittel der Wahl bei einem klinischen Verdacht auf eine Perikardtampnade. In Zweifelsfällen kann eine Echokardiographie zur Diagnosesicherung beitragen. Diese Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz aufgewertet und einem GoR von A bewertet.

Bei einem Abfall des ZVD im Vergleich zum intra- respektive postoperativen Ausgangswert sollte ein intravasaler Volumenmangel durch Testung der Reagibilität auf eine Vorlasterhöhung ausgeschlossen werden. Klinische Hinweise einer vorliegenden Hypovolämie gemäß den Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI) sind Agitiertheit und gegebenenfalls Bewusstseinsintrübung infolge zerebraler Hypoxie, Hautblässe und Kaltschweißigkeit infolge Vasokonstriktion bei sympathoadrenerger Aktivierung, gegebenenfalls mit Zyanose infolge vermehrter O₂-Ausschöpfung, Tachypnoe und Hyperventilation infolge Hypoxie und metabolischer Azidose, Hypotonie und Tachykardie infolge Hypovolämie und sympathoadrenerger Aktivierung und Oligurie infolge renaler Minderperfusion.

Die positive oder negative hämodynamische Reaktion einer Volumengabe zur Vorlastoptimierung kann durch eine Autotransfusion anhand eines Anhebens der Beine ('passive leg raising') orientierend abgeschätzt werden. Boulain et al. (2002) untersuchten anhand einer interdisziplinären intensivmedizinischen Patientenpopulation in einer prospektiven klinischen Studie die Aussagefähigkeit des 'passive leg raising' zur Vorhersage eines positiven Effektes einer Volumengabe von 300 ml Gelatinelösung bei beatmeten Patienten mit einem akuten zirkulatorischen Versagen. Eine Steigerung des Schlagvolumens führt bei unverändertem peripherem Widerstand direkt proportional zu einer Zunahme des aortalen Pulsdruckes und damit verbunden zu einer Zunahme des radialen Pulsdruckes. Somit würde ein gesteigertes Schlagvolumen und ein damit zunehmender Pulsdruck, hervorgerufen durch das Anheben der Beine, die positive Auswirkung einer Volumengabe verifizieren. Grundbedingung dieses Testes ist die Hypothese, dass eine Volumengabe die aortale Compliance des Patienten nicht beeinflusst.

Dieses Verfahren wurde an 39 Patienten evaluiert. Es zeigte sich eine gute Korrelation ($r=0,98$) zwischen dem Verhältnis des gemessenen Schlagvolumens und der Zunahme des arteriellen Pulsdruckes (systolischer minus diastolischer Blutdruck) vor und während des Anhebens der Beine. Auch die durch das Anheben der Beine bedingten Veränderungen des arteriellen Pulsdruckes wiesen eine gute Korrelation ($r=0,84$) mit den durch die Volumengabe hervorgerufenen Veränderungen des Schlagvolumens auf.

Kyriakides et al. (1994) und Lafanechère et al. (2006) wiesen eine gesteigerte Vorlast durch ein 'passive leg raising' anhand echokardiographischer Messungen nach. So stiegen bei normovolämen Patienten die linksventrikuläre enddiastolische Fläche, die fractional shorting area und die aortale Blutspitzengeschwindigkeit signifikant nach Anheben der Beine an. Somit zeigte sich nach dem Frank-Starling-Prinzip bei zunehmender Vorlast ein gesteigertes Herzzeitvolumen.

Somit kann anhand eines steigenden arteriellen Pulsdruckes nach erfolgtem Anheben der Beine eine positive Auswirkung einer Volumengabe auf das Schlagvolumen respektive das Herzzeitvolumen orientierend abgeschätzt werden. Nach Konsensmeinung des Expertengremiums sollte zur Abschätzung der akuten Volumenreagibilität vor einer Volumengabe ein Anheben der Beine durchgeführt werden. Diese Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz aufgewertet und einem GoR von A bewertet.

Die Volumengabe sollte in konsekutiven Schritten in einem Umfang von initial 200 bis 300 ml einer kolloidalen oder kristalloiden Lösung erfolgen. Als Zielparameter kann ein ZVD von 8-12 mmHg in Abhängigkeit von der Beatmung zur Orientierung dienen (Rivers et al. 2001, Kastrup et al. 2007).

Klinische Zielpunkte bei der Gabe von Volumen sind die Herzfrequenz, das Urinvolumen und der Blutdruck. Grundlegendes Prinzip muss die Optimierung der myokardialen Vorlast sein. Wird nach Gabe von maximal 10 ml/kg Körpergewicht einer kolloidalen oder kristalloiden Lösung eine hämodynamische Stabilisierung erreicht, sollte eine zeitnahe Therapieevaluierung anhand formulierter Zielparameter erfolgen.

Lässt sich durch eine vorübergehende Vorlasterhöhung durch ein Anheben der Beine oder nach Gabe von 10 ml/kg Körpergewicht einer kolloidalen oder kristalloiden Lösung keine hämodynamische Stabilität erzielen, ist eine orientierende transthorakale oder transösophageale echokardiographische Untersuchung indiziert. Mit Hilfe dieser semiinvasiven Untersuchungstechnik lassen sich restriktive Veränderungen des Myokards sowie segmentale Wandbewegungsstörungen bei neu aufgetretenen Ischämien, die ursächlich zu einer postoperativen Kreislaufdysfunktion beitragen können, schnell und gut diagnostizieren und dokumentieren.

Zusätzlich ist beim weiterhin instabilen Patienten ein 12-Kanal-EKG zum Ausschluss einer ischämischen Komponente, eine intermittierende Messung der ScvO₂ zur Beurteilung des Sauerstoffangebotes und des -verbrauches, eine Bestimmung der Laktatkonzentration sowie eine engmaschige Bilanzierung indiziert.

Die Beurteilung der kardialen Vorlast, der myokardialen Kontraktilität und der Nachlast anhand der TTE/TEE ermöglicht die kausale Einteilung der bestehenden Kreislaufinstabilität und die daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen. Anhand der erhobenen Befunde kann die orientierende Unterteilung in eine kompromittierte links-, rechts- oder biventrikuläre Dysfunktion erfolgen und eine Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes eines erweiterten hämodynamischen Monitorings und der Therapie mit positiv inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen getroffen werden.

Damit verbunden ist die Fragestellung einer ätiologisch angemessenen chirurgischen Intervention im Falle einer Perikardtampnade, einer Nachblutung, eines Bypassverschlusses, einer Klappendysfunktion oder einer Aortendissektion.

6.3 Zusammenfassung

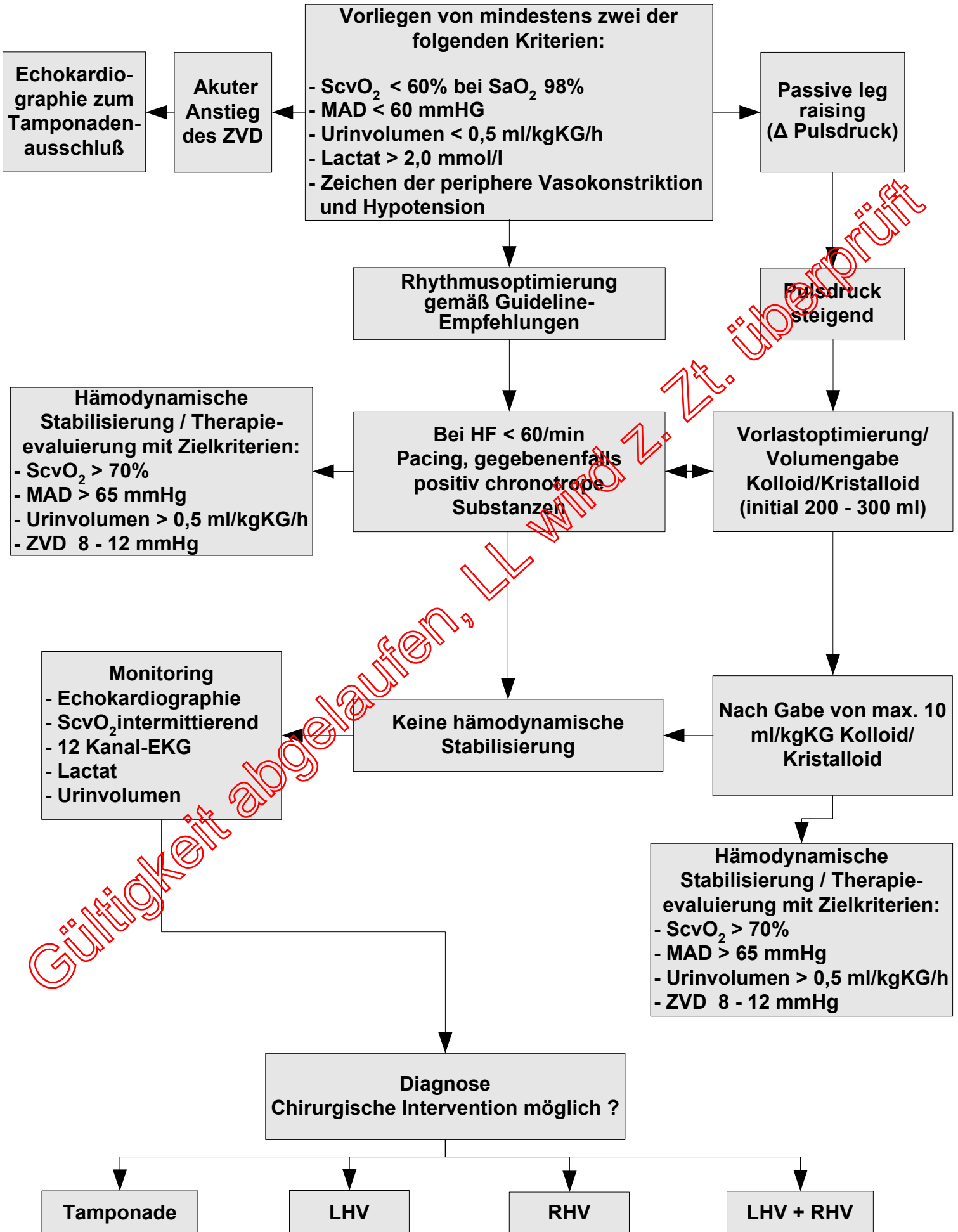
Zusammenfassend steht bei der initialen Behandlung einer postoperativen Kreislaufdysfunktion die Optimierung der kardialen Vorlast, die Frequenz- und Rhythmusoptimierung und die Therapieevaluierung anhand formulierter Zielparameter an erster Stelle. Bei weiterbestehender hämodynamischer Instabilität sollte eine Diagnostik zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen, mit dem Ausschluss kausaler Ursachen, die einer spezifischen Therapie bedürfen, erfolgen. Nach initial orientierender Diagnostik anhand der Echokardiographie kann die Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes eines erweiterten hämodynamischen Monitorings und der Gabe positiv inotroper und/oder vasoaktiver Substanzen getroffen werden.

6.4 Evidenz-basierte Empfehlungen

Evidenz-basierte Empfehlungen postoperative Kreislaufdysfunktion	Evidenz-Grad	Empfehlungs-Grad (GoR)
Bei klinischem Verdacht auf eine Perikardtamponade ist die chirurgische Intervention Mittel der Wahl. In Zweifelsfällen muss eine Echokardiographie zur Diagnosesicherung erfolgen.	C	A
Zur Abschätzung der akuten Volumenreagibilität soll vor Volumengabe ein Anheben der Beine durchgeführt werden.	B	A

Gültigkeit abgelaufen, wird zzt. überprüft

Algorithmus postoperative Kreislaufdysfunktion



Gültigkeit abgelaufen, LL wird jetzt überprüft

7. Positiv inotrope und vasoaktive Substanzen

Die pharmakologische Unterstützung der Herzkreislauffunktion beim kritisch kranken Patienten muss zielorientiert auf die venöse Sättigung, das Herzzeitvolumen und auf den systemischen und pulmonalvaskulären Widerstand gerichtet sein. Das Ziel einer Therapie mit vasoaktiven und inotropen Substanzen ist nicht nur die Wiederherstellung des Blutflusses, sondern gleichzeitig auch die Optimierung der Sauerstoffversorgung für Gehirn, Leber, Niere und Darm, um ein der kardiozirkulatorischen Insuffizienz möglicherweise nachfolgendes Organversagen zu verhindern.

Zur Erreichung dieser Ziele stehen heute eine Reihe von zum Teil sehr unterschiedlich wirkenden positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen für die klinische Anwendung zur Verfügung, so dass eine genaue Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften und Nebenwirkungen dieser Pharmaka von großer Bedeutung ist, um eine den pathophysiologischen Veränderungen angepasste Therapie durchzuführen.

Vertreter dieser Gruppe von Pharmaka sind die natürlichen Katecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin und die synthetischen Katecholamine Dobutamin und Dopexamin, sowie die Gruppe der Phosphodiesterasehemmer und Kalziumsensitizer.

7.1 Natürliche Katecholamine

Dopamin

Dopamin wirkt auf β - und α -Adrenozeptoren sowie im Gegensatz zu anderen Katecholaminen auch auf dopaminerge Rezeptoren. Zusätzlich ist Dopamin in der Lage, aus den sympathischen Nervenendigungen Noradrenalin freizusetzen. Die rezeptorvermittelten Effekte unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Dosierung des Dopamins. Im Dosisbereich von 0,5 bis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ werden hauptsächlich die dopaminergen Rezeptoren stimuliert, woraus eine Vasodilatation in der Niere und im Splanchnikusgebiet resultiert. Bei einer Dopamindosierung von 3 bis 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dominiert die über β -Adrenozeptoren vermittelte Wirkung, die sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens äußert, wobei arterieller und pulmonalarterieller Druck mit ansteigen. Ab 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ beginnt auch die Aktivierung von α -Adrenozeptoren, die bei einer Dosierung $> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in den Vordergrund rückt und einen Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes induziert. Die direkt vasokonstringierenden Effekte des Dopamins werden im Dosisbereich über 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durch eine zusätzliche Noradrenalin-Freisetzung aus den sympathischen Vesikeln verstärkt. Im Gegensatz zu Dobutamin führen hämodynamisch wirksame Dosierungen von Dopamin zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes. Diese potentiell ungünstigen Effekte sollen durch die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin korrigierbar sein (Schütz et al. 2000).

Dopamin wird aber auch mit unerwünschten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Dopamin ist der zentrale Neurotransmitter für viele Hypophysenvorderlappenhormone. Dopamin supprimiert die Sekretion von Prolactin, LH und Wachstumshormonen. Darüber hinaus führt die Dopaminanwendung zu erniedrigten TSH-, T3- und T4-Spiegeln, die eine eventuelle Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen notwendig machen können. Die supprimierte Prolactin-

sekretion kann zu einer Immunsuppression führen. Die Supprimierung der Hypophysenvorderlappenhormone tritt bereits nach wenigen Stunden kontinuierlicher Applikation auf. Diese Effekte sind wahrscheinlich für die kurzzeitige Infusion von geringer Bedeutung, sie können sich jedoch bei der Langzeittherapie kritisch kranker kardiochirurgischer Patienten negativ auswirken.

In Bezug auf den Gastrointestinaltrakt kann sich der mukosale kapilläre Blutfluß nach Dopamininfusion verschlechtern und zur Mukosaischämie führen, obwohl Dopamin den gastrointestinalen Blutfluss erhöht (Möllhoff 2000).

Auf der einen Seite wird Dopamin in der Kardiochirurgie häufig zur Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass eingesetzt. Für die Indikation spricht die relativ große therapeutische Sicherheit - bei Überdosierung aufgrund geringerer Potenz weniger ausgeprägte Nebenwirkungen als Adrenalin - und die im Vergleich zu Dobutamin höhere Wahrscheinlichkeit, einen ausreichenden arteriellen Mitteldruck und koronaren Perfusionsdruck zu erzielen.

Auf der anderen Seite stehen mit Dobutamin und Noradrenalin alternative Substanzen zur Verfügung, die ein weniger ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Den Einsatz von low-dose-Dopamin zur Prophylaxe oder Therapie eines Nierenversagens ist obsolet. Sowohl eine Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien (Kellum et al. 2001) als auch randomisierte klinische Einzelstudien (Woo et al. 2002, Lassnigg et al. 2000, Tang et al. 1999) an kardiochirurgischen Patientenpopulationen wiesen keine signifikanten positiven Effekte von Dopamin in Nierendosis bei der Prophylaxe oder Therapie des akuten Nierenversagens nach. Kellum et al. (2001) untersuchten 24 Studien mit dokumentierten Outcome-Daten, davon 17 randomisierte Studien, die 854 Patienten einschlossen. Das relative Risiko für das Auftreten eines Nierenversagens bei Nutzung von Dopamin im Vergleich zu einer Placebogabe lag bei 0,81 (95% CI 0,55-1,19) und auch das relative Risiko der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie lag bei 0,83 (95% CI 0,55-1,24).

Entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine wird die bestehende Studienlage mit einem Evidenz-Grad A bewertet. Die Empfehlung wird mit einem GoR von A bewertet.

Nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist Dopamin als inotrope Substanz indiziert bei einer bestehenden Hypotension. Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIb mit einem Evidenzlevel C (Dickstein et al. 2008). Diese Evidenzklasse entspricht einer weniger gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Adrenalin

Adrenalin aktiviert β_1 -, β_2 - und α -Adrenozeptoren, hat aber keine Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren. Abhängig von der Dosierung überwiegt die β - oder α -adrenozeptoren vermittelte Wirkung des Adrenalins. Im Dosisbereich von $0,02 \pm 0,05 \mu\text{g/kg/min}$ werden primär die β -Adrenozeptoren stimuliert, bei $0,05 \pm 0,2 \mu\text{g/kg/min}$ resultiert eine gemischte Stimulierung beider Rezeptortypen und bei einer Dosis über $0,2 \mu\text{g/kg/min}$ überwiegen die Effekte an α -Adrenozeptoren.

Auf Grund der hohen Potenz und den damit verbundenen ausgeprägten Auswirkungen auf den Metabolismus und das Splanchnikusgebiet steht Adrenalin bei

der akuten Linksherzinsuffizienz am Ende der Stufentherapie mit positiv inotrop wirkenden Substanzen. Die über β_1 -Adrenozeptoren vermittelte Wirkung des Adrenalins steigert die Inotropie des Myokards, bewirkt aber in höheren Dosierungen oftmals einen ausgeprägten Anstieg der Herzfrequenz. In äquipotenten Dosierungen führte es jedoch in einer nichtrandomisierten Studie zu einer geringer ausgeprägten Tachykardie als Dobutamin nach aortokoronarer Bypass-Operation (Butterworth et al. 1992).

Divergierende Ergebnisse dreier Studien liegen zur Beeinflussung des Blutflussverhaltens in den arteriellen und venösen Bypassgrafts bei Adrenalingabe vor. Cracowski et al. (1997) untersuchten in einer randomisierten doppelblinden Studie an 30 Patienten intraoperativ die Effekte einer low-dose-Adrenalingabe, im Vergleich zu Dobutamin (3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) und Enoximon (200 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ als Bolus), auf den Fluss in der A. mammaria interna. Bei einer Adrenalin-Dosierung von 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ zeigte sich eine nichtsignifikante Zunahme des Blutflusses. Nur eine Dobutamingabe führte zu einem signifikanten Anstieg der Flussrate. Der MAP betrug bei Gabe von Adrenalin durchschnittlich $86,1 \pm 3,8$ mmHg, in der Dobutamingruppe $86,9 \pm 3,1$ mmHg und in der Enoximongruppe $80,6 \pm 2,5$ mmHg.

Die Arbeitsgruppe von Lobato et al. (2000) zeigte in einer randomisierten klinischen Studie an 20 postoperativen ACVB-Patienten anhand einer Doppler-Flussmessung keine signifikanten Veränderungen des Flusses in der A. mammaria interna bei einer Adrenalindosierung von 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

In einer Crossover-Studie von DiNardo et al. (1991) an 28 ACVB-Patienten zeigte sich bei einer Adrenalingabe eine signifikante Verbesserung des Flusses in der A. mammaria interna und den venösen Bypassgrafts.

Noradrenalin

Die Wirkung von Noradrenalin an α - und β_1 -Adrenozeptoren ist weitgehend mit der von Adrenalin vergleichbar, während die Wirkung an β_2 -Adrenozeptoren deutlich geringer ist. So ist die Affinität des Noradrenalin zu β_1 -Adrenozeptoren ungefähr zwanzigmal höher als zu β_2 -Adrenozeptoren. Dennoch setzt Noradrenalin in hohen Konzentrationen über β_2 -Adrenozeptoren mehr cAMP frei als hohe Konzentrationen von Dopamin, Dobutamin oder Dopexamin. Auf Grund der dominierenden Stimulation von α -Adrenozeptoren bewirkt Noradrenalin an den peripheren Gefäßen allerdings eine Vasokonstriktion. Jedoch bleibt das Herzzeitvolumen durch eine gleichzeitige Steigerung der Kontraktilität über β_1 -Adrenozeptoren des Herzens trotz einer Erhöhung des peripheren Widerstandes meist unbeeinflusst. Über Pressorezeptoren vermittelte, bradykarde Effekte bewirken aber, dass die Herzfrequenz nach Gabe von Noradrenalin deutlich geringer ansteigt als nach der Gabe von Adrenalin. Der vorherrschende klinische Effekt einer Noradrenalin-Anwendung ist eine Steigerung des systemischen Perfusionsdruckes. Daraus resultiert ein Anstieg des koronaren Perfusionsdruckes, aber auch eine Erhöhung des zerebralen Perfusions- und des renalen Filtrationsdruckes, so dass unter Noradrenalin eine aufgrund der Hämodynamik reduzierte Urinproduktion wieder ansteigen kann (Schütz et al. 2000).

Neben einer nur geringen Wirkung auf β_1 - und β_2 -Rezeptoren ist Noradrenalin in erster Linie ein Vasopressor und wird daher zur Erhöhung des arteriellen Blutdrucks eingesetzt. Ungünstige Auswirkungen auf die regionale Perfusion, wie für Dopamin und Adrenalin beschrieben, sind für Noradrenalin nicht bekannt (Meier-Hellmann 2004).

Im Falle einer Hypotension bei septischen Patienten ist Noradrenalin Vasopressor der Wahl. Die Evidenz dieser Empfehlung der Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock (Dellinger et al. 2004) weist einem Empfehlungs-Grad E nach Sackett (1989) auf, basierend auf nicht-randomisierten Studien, historischen Fallstudien oder Expertenmeinung entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine wird die Evidenz mit einem Evidenz-Grad C bewertet.

Der klinische Einsatz von Noradrenalin in der kardiochirurgischen Intensivmedizin umfasst Krankheitsbilder, die durch einen stark erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand mit erhöhtem Herzzeitvolumen, wie exemplarisch bei einem Postperfusionssyndrom, gekennzeichnet sind. Der Einsatz von Noradrenalin ist gerechtfertigt, wenn andere Therapieverfahren, insbesondere eine Volumengabe, keinen ausreichenden Blutdruck sicherstellen. Noradrenalin wird titriert, um eine ausreichende Perfusion der vitalen Organe zu erreichen. Bei der Therapie von Links- oder Rechtsherzinsuffizienz ist die kurzfristige Gabe von Noradrenalin bei der Therapie mit PDE-III-Hemmern nach Volumengabe häufig notwendig, um den initialen Blutdruckabfall abzufangen (Möllhoff 2000). Nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist Noradrenalin indiziert in Kombination mit einer positiv inotropen Substanz bei einem bestehenden kardiogenen Schock zur Erzielung eines systolischen Blutdrucks > 90 mmHg. Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIb mit einem Evidenzlevel C (Dickstein et al. 2008). Diese Evidenzklasse entspricht einer weniger gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf keinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Ist ein Vasopressor indiziert, so ist nach Konsensusmeinung des Expertengremiums Noradrenalin als einziger zugelassener Vasopressor das Mittel der Wahl. Diese Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz aufgewertet und mit einem GoR von A bewertet.

7.2 Synthetische Katecholamine

Dobutamin

Dobutamin ist ein synthetisches Dopaminderivat, das sich aus einem racemischen Gemisch aus L- und D-Isomeren zusammensetzt. Das linksdrehende Enantiomer besitzt vorwiegend α_1 -Aktivität, das rechtsdrehende vorwiegend β -Aktivität.

Dobutamin ist ein relativ spezifischer Aktivator der β_1 -Adrenozeptoren und bedingt nur eine mäßige β_2 - und α_1 -Stimulation. Die Beeinflussung des systemischen Gefäßwiderstandes durch Dobutamin ergibt sich aus den relativen Effekten an β_2 - und α_1 - Adrenozeptoren, mit meist überwiegender β_2 -Wirkung, so dass in der Regel eine milde Vasodilatation resultiert. Zu der positiven Inotropie gesellt sich ein positiv lusitroper Effekt, also eine verbesserte Myokardrelaxation während der Diastole.

Die Abnahme der Nachlast zusammen mit der positiv inotropen Wirkung führt zu einem deutlichen Anstieg des Herzzeitvolumens, aber auch der Herzfrequenz. Im Gegensatz zu Dopamin sinken unter Dobutamin der pulmonalarterielle Mitteldruck und der pulmonalarterielle Verschlussdruck. An dopaminergen Rezeptoren zeigt Dobutamin keinen Effekt (Schütz et al. 2000).

Dobutamin führt zu einer Zunahme des hepatischen Blutflusses und der Perfusion der Magenmukosa. Der verbesserte hepatische Blutfluss unter Dobutamin ist jedoch eine Folge des erhöhten globalen Blutflusses. Eindeutige Beweise, dass mittels Dobutamin selektiv die Perfusion des Splanchnikusgebietes verbessert werden kann, fehlen (Meier-Hellmann 2004).

Nach den Guidelines der ESC zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist Dobutamin indiziert im Zustand einer peripheren Minderperfusion und einer abnehmenden Nierenfunktion mit oder ohne Vorliegen einer kardialen Stauung oder eines pulmonalen Ödems, welche therapierefraktär auf eine optimal dosierte Diuretika oder Vasodilatorenmedikation ist (Dickstein et al. 2008). Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIa mit einem Evidenzlevel C der ESC. Diese Evidenzklasse entspricht einer gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Dopexamin

Dopexamin ist ein synthetisches Dopamin-analoges Katecholamin mit Wirkung auf β_2 - sowie DA_1 -Rezeptoren und in geringem Umfang auch auf DA_2 -Rezeptoren. Der Effekt auf β_1 -Adrenozeptoren ist minimal und wird indirekt über eine baroreflektorisch vermittelte Freisetzung von Noradrenalin und über eine Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von endogenen Katecholaminen erzielt. Ein direkter Effekt auf α -Rezeptoren fehlt. Im Vergleich zu Dopamin soll Dopexamin an β_2 -Adrenozeptoren stärker und an dopaminergen Rezeptoren schwächer wirken (Schütz et al. 2000).

Hinsichtlich des Einsatzes von Dopexamin zur Verbesserung der intestinalen und renalen Perfusion liegen divergierende Veröffentlichungen vor.

Renton et al. (2005) untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit die Effekte von Dopexamin hinsichtlich einer protektiven Wirkung auf die hepato-splanchnikuläre und renale Perfusion bei chirurgischen Hoch-Risikopatienten und kritisch Kranken. Die Verfasser kamen zu dem Ergebnis, dass die bestehende Evidenz aus den vorliegenden Veröffentlichungen inkonsistent und inadäquat ist und damit keine gültigen Empfehlungen zur Nutzung von Dopexamin zum Schutz der hepato-splanchnikulären und renalen Perfusion bei chirurgischen Hoch-Risikopatienten oder kritisch Kranken zu geben seien.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sind die protektiven Einflüsse von Dopexamin auf die hepato-splanchnikuläre Durchblutung und die Erhöhung der Kreatinin-Clearance bei kardiochirurgischen Patienten nicht nachgewiesen. Die Gabe von Dopexamin wird daher nicht empfohlen. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet. Diese Empfehlung wird aufgrund der geringen klinischen Relevanz abgewertet und mit einem GoR von B bewertet.

Dopexamin spielt in Deutschland nach einer aktuellen Umfrage unter Intensivmedizinern beim Management von kardiochirurgischen Patienten keine Rolle (Kastrup et al. 2007).

7.3 Andere vasoaktive Substanzen

Phosphodiesterase (PDE)-III-Hemmer

Die Gruppe der PDE-III-Hemmer erhöht die intrazelluläre cAMP-Konzentration durch Blockade des cAMP-Abbaus. Über den cAMP-Anstieg mit vermehrtem Kalziumeinstrom in die Zelle und erhöhter Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum kommt es schließlich zur positiv-inotropen Wirkung. Durch Steigerung der Kalzium-Wiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum wird möglicherweise die myokardiale Relaxation verbessert (lusitrope Wirkung). In der glatten Gefäßmuskulatur wird durch die erhöhte cAMP-Konzentration die intrazelluläre Kalzium-Sequestrierung gesteigert, was zur Relaxation der glatten Muskulatur und somit zur Vasodilatation führt. Am Sinusknoten bewirken die PDE-III-Hemmer über einen cAMP-abhängigen Kalziumeinstrom eine Steigerung der Herzfrequenz (chronotrope Wirkung). Ferner führen sie zu einer Beschleunigung der Erregungsüberleitung von Vorhof auf Ventrikel (dromotrope Wirkung). Im Gegensatz zu den Katecholaminen nimmt der kardiale O_2 -Verbrauch (VO_2) unter PDE-Hemmern nicht zu, da die Effekte der positiv inotropen Wirkung auf den VO_2 durch die gleichzeitige Vor- und Nachlastsenkung egalisiert werden (Schütz et al. 2000).

Der Vorteil der PDE-III-Hemmer im Vergleich zu den Katecholaminen besteht in der rezeptorunabhängigen Steigerung der Myokardkontraktilität. Die Infusion von Phosphodiesterasehemmern nach kardiopulmonalem Bypass führt zu einer signifikanten Erhöhung von Herzindex, Herzfrequenz und Schlagvolumen sowie zu einem signifikantem Abfall von rechtsatrialem Druck, PAOP, mittlerem pulmonalarteriellen Druck, pulmonalvaskulärem Widerstand, mittlerem arteriellen Druck und systemvaskulärem Widerstand. Nach kardiochirurgischen Eingriffen scheinen Enoximon und Milrinon die gastrointestinale Perfusion zu verbessern. In Kombination mit Adrenalin können Phosphodiesterasehemmer die rechts- und linksventrikuläre Funktion verbessern. Eine weitere wichtige Eigenschaft der Phosphodiesterasehemmer ist eine sowohl in vitro nachgewiesene Dilatation der Arteria mammaria interna (Salmenpera et al. 1998) als auch eine in einer randomisierten Studie mittels Doppler in vivo nachgewiesene Flussverbesserung durch Milrinon im Vergleich zu Adrenalin (Lobato et al. 2000). Als wichtige Nebenwirkung der Therapie mit Phosphodiesterasehemmern gilt die Thrombozytopenie, die insbesondere nach Gabe von Amrinon auftritt. Die Infusion von Milrinon und Enoximon während kardiochirurgischer Eingriffe hatte keine signifikante Thrombozytopenie zur Folge (Möllhoff 2000).

Die Arbeitsgruppe von Kikura et al. (1997) untersuchte in einer randomisierten klinischen Studie 27 Patienten nach kardiopulmonalem Bypass. 10 Patienten erhielten unmittelbar nach Weaning einen Amrinon-Bolus und eine anschließende Infusion über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden. 17 Patienten erhielten keinen PDE-III-Hemmer und fungierten als Kontrollgruppe. In beiden Gruppen sank die Thrombozytenzahl nach 2 und 24 Stunden signifikant, die Blutungszeit stieg in beiden Gruppen nach 2 Stunden signifikant und zeigte auch nach 24 Stunden eine Verlängerung. In der Thrombelastographie, bei der Thrombozytenaggregation und beim Blutverlust über die Thoraxdrainagen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Nach den Guidelines der ESC aus dem Jahre 2005 zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz sind PDE-III-Hemmer indiziert im Zustand einer peripheren Minderperfusion bei erhaltenem systemischen Blutdruck mit oder ohne Vorliegen einer kardialen Stauung, welche therapierefraktär auf eine optimal dosierte Diuretika- und Vasodilatorenmedikation ist. Die PDE-III-Hemmer sind Dobutamin bei Patienten mit bestehender β -Blockade und /oder einer inadäquaten hämodynamischen Reaktion auf Dobutamingabe zu bevorzugen.

Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIa mit einem Evidenzlevel C (Nieminen et al. 2005).

Diese Empfehlungsklasse entspricht einer gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

In der überarbeiteten Fassung der ESC-Guidelines aus dem Jahre 2008 (Dickstein et al. 2008) wurde eine Herabstufung der Empfehlung (Klasse IIb) und eine Hochstufung des Evidenzlevels (B) auf Basis der Publikation von Felker et al. (2003) vorgenommen. Der Evidenzlevel B basiert auf einer randomisierten oder großen nichtrandomisierten klinischen Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad B des Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Es erfolgt die Warnung der Gabe von PDE-III-Inhibitoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit hinsichtlich einer mittelfristig erhöhten Mortalität.

Felker et al. (2003) untersuchten retrospektiv 949 Patienten der OPTIME-CHF-Studie mit systolischer Dysfunktion und dekompensierter Herzinsuffizienz hinsichtlich einer Therapie mit Milrinon oder Plazebo. Basis der retrospektiven Untersuchung war eine doppelblinde randomisierte klinische Studie mit einer Milrinon-Therapie über 48 bis 72 h oder Plazebo-Gabe bei dekompensierter Herzinsuffizienz. Die begleitende Therapie unterlag keinen detailliert aufgeschlüsselten weiteren Vorgaben.

Ausschlusskriterien waren ein ischämisches Ereignis innerhalb der letzten 3 Monate, ein Serum-Kreatinin > 3 mg/dl und eine Hypotension mit einem SBP < 80 mmHg oder instabile Arrhythmien. Die Studienpopulation wurde in eine Gruppe mit ischämisch bedingter Herzinsuffizienz und nichtischämisch bedingter Herzinsuffizienz aufgeteilt. Die Einteilung in ischämische und nichtischämische Gruppe erfolgte primär durch eine klinische Einschätzung.

Vor Datenauswertung erfolgte eine Kontrolle der Gruppeneinteilungen, die zu einer Umverteilung von 101 Patienten von der nichtischämischen in die ischämische Gruppe aufgründ einer CABG-OP, einer PCI oder einem stattgefundenen Infarkt führte. Andererseits erfolgte anhand von Nichtvorhandensein der drei genannten Kriterien eine Umverteilung von 41 Patienten von der ischämischen in die nichtischämische Gruppe. Analysiert wurden 485 Patienten (51%) in der Ischämie-Gruppe und 464 Patienten (49%) in der Vergleichsgruppe.

In den beiden Patientengruppen, ischämisch versus nichtischämisch, zeigten sich signifikante Unterschiede der Basisdaten. So waren unter anderem die Patienten in der ischämischen Gruppe signifikant älter (70 ± 11 versus 61 ± 16 Jahre), signifikant häufiger männlichen Geschlechtes (70% versus 62%), signifikant häufiger Angehörige der weißen Rasse (81% versus 48%), wiesen signifikant häufiger anamnestisch bekannte Arrhythmien (54% versus 42%), eine signifikant erhöhte Inzidenz an Diabetes mellitus (50% versus 38%) und ein signifikant höheres Serum-Kreatinin auf. Die nichtischämische Patientengruppe wies eine signifikant geringere durchschnittliche EF ($22 \pm 8\%$ versus $25 \pm 8\%$), eine durchschnittlich signifikant höhere Anzahl an mit Digitalis behandelten Patienten (77% versus 69%) auf.

Die 60-Tagesmortalität lag in der ischämischen Gruppe bei 11,6% im Vergleich zu 7,5% zur nichtischämischen Gruppe signifikant höher. In der ischämischen Gruppe lag die Krankenhausmortalität für die mit Milrinon behandelten Patienten mit 5,0% versus 1,6%, der mit Plazebo behandelten Patienten, signifikant höher im Vergleich zur nichtischämischen Gruppe mit einer Mortalität von 2,6% respektive 3,1%. Der signifikante Unterschied zeigte sich jedoch nicht mehr in der 60-Tagesmortalität (13,3% versus 10,0% und 7,3 versus 7,7%). Die statistische Berechnung der signifikanten Unterschiede erfolgte anhand eines multivariablen Modells.

Onorati et al. (2004) untersuchten 216 konsekutive ACVB-Patienten hinsichtlich eines Therapieregimes mit Enoximon und alternativ Dobutamin. Ausschlusskriterien waren eine EF < 30%, eine hämodynamische Instabilität, ein symptomatisches Klappenvitium und schwerwiegende Begleiterkrankungen wie eine renale oder hepatische Insuffizienz, eine Autoimmunerkrankung oder ein Karzinom. 72 Patienten erhielten Enoximon in einer Dosierung von 5 µg/kgKG/min und 144 Patienten Dobutamin in einer Dosierung von 5 µg/kgKG/min nach Öffnen der Aortenklammer. Die prä- respektive intraoperativen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, bis auf eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit instabiler Angina in der Enoximon-Gruppe.

2 Patienten in der Enoximon-Gruppe (2,8%) und 5 Patienten in der Dobutamin-Gruppe (3,5%) verstarben in der Klinik (p=0,312). Die jeweils gleiche Anzahl an Patienten entwickelte postoperativ einen akuten Myokardinfarkt (p=0,571). 3 Patienten in der Enoximon-Gruppe und 6 Patienten in der Dobutamin-Gruppe bedurften einer IABP-Implantation und einer hochdosierten Inotropika-Gabe (> 10 µg/kgKG/min Enoximon oder Dobutamin) (p=0,652). Es zeigten sich keine postoperativen signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich ST-Streckenveränderungen, neu aufgetretenem Vorhofflimmern, LCOS, IABP-Implantationen, dem Bedarf an einer Adrenalin-Gabe und ITS- und Krankenhausaufenthaltsdauer. In der Enoximon-Gruppe hatte eine signifikant geringere Anzahl an Patienten Bedarf an einer hochdosierten Inotropika-Gabe und in der Gruppe mit niedrigdosierten Inotropika hatte die Enoximon-Gruppe einen signifikant höheren Anteil.

Die Dobutamin-Gruppe wies postoperativ höhere Werte an CK-MB-Isoenzym und TroponinI im Vergleich zur Enoximon-Gruppe auf, allerdings ohne signifikantes Niveau. In gebildeten Untergruppen für Diabetes mellitus, LV-Hypertrophie und komplette arterielle Revaskularisierung lagen die TroponinI-Werte signifikant unter denen der Dobutamin-Gruppe. Die postoperativen echokardiographischen Befunde zeigten eine signifikant größere Zunahme der LVEF in der Enoximon-Gruppe im Vergleich zur Dobutamin-Gruppe (47,9±10,3% präoperativ respektive 59,0±7,5% postoperativ versus 50,3±10,1% präoperativ respektive 60,6±6,1% postoperativ).

Levosimendan

Als klinisch verfügbarer Kalziumsensitizer erzielt Levosimendan seine positiv-inotrope Wirkung direkt, d.h. ohne Vermittlung eines 'second messengers', wie cAMP, durch Sensibilisierung des kardiospezifischen Troponin C für Kalzium. Levosimendan begünstigt die kalziumabhängige Umkonfigurierung des Troponin-Komplexes, was die Ausbildung von Aktin-Myosin-Querbrücken-Ankoppelungen erleichtert und damit zu einer höheren Kraftentwicklung der kontraktile Elemente der Herzmuskelzelle führt. Dieser Vorgang ist von der intrazellulären Kalziumkonzentration abhängig und findet daher nur in der Systole statt. Da die

Amplitude des Kalziumgradienten nicht verändert wird, kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Relaxationsphase, d.h. Levosimendan beeinflusst die diastolische Funktion nicht negativ. Es kommt im Vergleich zu allen anderen Katecholaminen zu keinem oder einem nur schwach ausgeprägten Mehrverbrauch von Sauerstoff.

Auf die glatte Muskulatur wirkt Levosimendan relaxierend über eine Aktivierung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle. In experimentellen Studien wurde eine vasodilatierende Wirkung an den Koronarien, im gesamten arteriellen System, in der Lungenstrombahn und im Portalkreislauf nachgewiesen (Braun et al. 2004).

Aufgrund der antiischämischen Effekte auf das Myokard und andere Organe scheint Levosimendan im Sinne einer Präkonditionierung protektiv Zellschädigungen entgegenzuwirken. Der inotrope Effekt ist daher besonders effektiv im ischämischen (bzw. stunned) Myokard (Sonntag et al. 2004)

Nach den Guidelines der ESC (Dickstein et al. 2008) führt die Therapie mit Levosimendan bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz zu einer Steigerung des HZV und des Schlagvolumen und zu einer Reduktion des PAOP, des pulmonalvaskulären und des systemischen Widerstandes. Es erfolgt der explizite Verweis auf die β -adrenorezeptorenunabhängige Wirkung der Substanz.

Um eine Hypotension zu vermeiden wird vor einer Bolusgabe bei einem SBP < 100 mmHg gewarnt.

Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIa mit einem Evidenzlevel B. Diese Empfehlungsklasse entspricht einer gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel B basiert auf Daten aus einer randomisierten oder großen nichtrandomisierten Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad B des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Die in mehreren europäischen Ländern, aber nicht in Deutschland, zugelassene Substanz bleibt damit auf ausgewählte Fälle nach kritischer Indikationsstellung beschränkt.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann Levosimendan bei Patienten mit einem akuten schweren symptomatischen perioperativen LCOS, bedingt durch eine systolische Dysfunktion, eingesetzt werden. Eine kritische Indikationsstellung bei einer vorliegenden systemischen Vasodilatation ist zu beachten.

7.4 Reine Vasodilatoren

Nitroglycerin

Nitroglycerin (NTG) wird nach kardiochirurgischen Eingriffen zur Prophylaxe und Therapie einer Myokardischämie eingesetzt. Zusätzlich wird es begleitend bei erhöhtem pulmonalarteriellen Druck und Rechtsherzinsuffizienz eingesetzt. Relevante Nebenwirkungen umfassen eine Herzfrequenzsteigerung und einen Blutdruckabfall. Problematisch kann die NTG-Zufuhr bei bereits vorbestehend eingeschränktem Gasaustausch sein.

Durch die Hemmung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion, ist mit einer Erhöhung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts und einer Verschlechterung der Oxygenation sowie Erhöhung der alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (PAaO₂) zu rechnen (Möllhoff 2000).

Nach den ESC-Guidelines zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist der Einsatz von Nitraten bei adäquatem Blutdruck bei bestehender peripherer Minderperfusion

und geringer Diurese zur Verbesserung der peripheren Zirkulation und zur Vor- und Nachlastsenkung mit einer Klasse-I-Empfehlung mit dem Evidenzlevel B empfohlen worden. Einschränkungen bestehen bei Zeichen einer symptomatischen Hypotension, einem systolischem Blutdruck < 90 mmHg und schwerwiegenden obstruktiven Klappenerkrankungen (Dickstein et al. 2008). Diese Empfehlungsklasse entspricht einer Evidenz und/oder einer generellen Übereinkunft, dass der Einsatz nützlich und effektiv ist. Der Evidenzlevel B basiert auf einer randomisierten oder großen nichtrandomisierten klinischen Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad B des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums wird der Einsatz von Nitraten zur Vor- und Nachlastsenkung bei akuter Herzinsuffizienz empfohlen. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B bewertet. Die Empfehlung wird mit einem GoR von B bewertet.

Natriumnitroprussid

Natriumnitroprussid (NNP) wird bei akuter Herzinsuffizienz mit einem erhöhten periphervaskulären Widerstand eingesetzt. Dabei ist die Verbesserung der Pumpfunktion mit NNP ausschließlich auf eine mechanische Entlastung des Herzens zurückzuführen. Die systolische und die diastolische Entlastung des Herzens gehen mit einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einher. Das Ausmaß der HZV-Änderung hängt davon ab, wie stark der Füllungsdruck gesenkt wird. Die Auswurfleistung des insuffizienten Herzens lässt sich deshalb am besten damit steigern, dass parallel zur Verminderung der Nachlast die Vorlast des linken Ventrikels durch Volumenzufuhr im oberen Normbereich gehalten wird. Problematisch kann die NNP-Gabe, wie bei NTG auch, bei eingeschränktem Gasaustausch sein.

Zur sicheren Vermeidung einer Zyanidintoxikation ist bei jeder Natriumnitroprussid-Infusion gleichzeitig eine Natriumthiosulfatlösung zu applizieren. Bei längerdauernder Infusion und besonders bei vorliegender Niereninsuffizienz sollten die Thiozyanatspiegel kontrolliert werden (maximaler Thiozyanatspiegel: 10 mg/100 ml) (Möllhoff 2000).

Nach den ESC-Guidelines zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist der Einsatz von Natriumnitroprussid bei schwerer Herzinsuffizienz mit erhöhter Nachlast mit einer Klasse-I-Empfehlung mit dem Evidenzlevel C empfohlen worden. Einschränkungen bestehen bei Zeichen einer symptomatischen Hypotension, einem systolischem Blutdruck < 90 mmHg und schwerwiegenden obstruktiven Klappenerkrankungen. (Dickstein et al. 2008). Diese Empfehlungsklasse entspricht einer Evidenz und/oder einer generellen Übereinkunft, dass der Einsatz von NNP nützlich und effektiv ist. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Nach den Umfrageergebnissen unter kardiochirurgischen Intensivmedizinern in Deutschland ist Nitroglyzerin der Vasodilatator der ersten Wahl (89,1%), Natriumnitroprussid wird mit 7,3% als Präferenz der ersten Wahl angegeben (Kastrup et al. 2007).

7.5 Vasopressoren

Wenn die Kombination einer positiv inotropen Therapie und einer Optimierung des Volumenstatus trotz eines Anstieges des Herzzeitvolumens nicht ausreichend ist, um

einen adäquaten arteriellen Perfusionsdruck und damit eine suffiziente Organdurchblutung zu gewährleisten, ist der Einsatz eines Vasopressors indiziert. So besteht die Therapie der Wahl bei einem stark erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand, wie er im Rahmen eines Postperfusionssyndroms auftreten kann, nach den Umfrageergebnissen unter kardiochirurgischen Intensivmedizinern in der Gabe von Noradrenalin. 84% der Kliniker bevorzugten in dieser Konstellation die Gabe von Noradrenalin, 16% die Kombination von Noradrenalin und Vasopressin (Kastrup et al. 2007).

Die Arbeitsgruppe von Weis et al. (2006) untersuchte 1558 konsekutive kardiochirurgische Patienten mit CABG und/oder Klappen- respektive Kombinationseingriffen hinsichtlich einer postoperativen Vasopressorabhängigkeit. Der Vasopressorbedarf wurde definiert als eine Noradrenalinosis $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ für eine Dauer $> 3 \text{ h}$ zur Erzielung eines MAP $> 70 \text{ mmHg}$ bei Vorliegen einer Normovolämie. Eine postoperative Normovolämie wurde in der Studienpopulation als ein ZVD zwischen 8 und 12 mmHg und ein PAOP zwischen 12 und 15 mmHg definiert.

424 Patienten der Studienpopulation (27%) erfüllten die Kriterien für einen Vasopressor-Bedarf. Die Gruppe mit Noradrenalinbedarf $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ unterschied sich signifikant hinsichtlich geringerer LVEF und längerer HLM- respektive Klemmzeit. Cut-off-Werte waren eine LVEF $< 37\%$ und eine Bypasszeit $> 94 \text{ min}$, die Inzidenz eines Vasopressorenbedarfes in dieser Patientengruppe lag bei 74%.

Die Inzidenz eines postoperativen Nierenversagens war mit 15,7% versus 0,6% signifikant höher, ebenso zeigte sich eine signifikant längere Beatmungszeit und eine signifikant längere ITS-Verweildauer in der Gruppe mit Vasopressorenbedarf

Der Einsatz eines Vasopressors kann auch im Rahmen der Therapie einer Linksherzinsuffizienz mit PDE-III-Hemmern indiziert sein. So ist die Gabe von Noradrenalin vor allem nach initialer Bolusgabe von Phosphodiesterase-Hemmern häufig notwendig, um dem trotz ausreichender Vorlast häufig eintretenden Blutdruckabfall entgegenzuwirken (Hardy et al. 1993, Möllhoff 2000).

Alternative Vasopressoren

Bei insuffizienter Wirkung von Noradrenalin als Vasopressor bei Bestehen einer katecholaminrefraktären Hypotension (vasoplegisches Syndrom) nach kardiochirurgischen Eingriffen ist in der Literatur die alleinige oder supplementierende Gabe von Vasopressin und Vasopressin-Analoga oder alternativ von Methylenblau zur hämodynamischen Stabilisierung beschrieben worden.

Die Inzidenz einer katecholaminrefraktären Hypotension liegt in der Kardiochirurgie nach kardiopulmonalem Bypass bei bis zu 10% der Fälle. Pathophysiologisch wird dieses Phänomen mit einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) in Verbindung gebracht (Groeben et al. 2005).

Dünser et al. (2001) untersuchten anhand einer retrospektiven Studie 60 Patienten mit einer katecholaminrefraktären Hypotension, darunter 25 Patienten nach Kardiotomie. Die Gabe von Vasopressin in Kombination mit Noradrenalin führte zu einem signifikantem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes, bei einer durchschnittlichen Zunahme des systemischen Gesamtwiderstandes von 50% und zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz, mit konsekutiver signifikanter Abnahme des Herzzeitvolumens ohne Veränderungen des Schlagvolumenindex. Der mittlere pulmonalarterielle Druck verringerte sich ebenso signifikant. In Kombination mit Vasopressin konnten die Dosierung von Noradrenalin im Verlauf deutlich

reduziert werden. Es ist anzumerken, dass im Studienverlauf eine signifikante Zunahme der Leberenzyme und des Bilirubins zu verzeichnen waren.

Den Ouden et al. (2005) untersuchten in einem systematischen Review die therapeutischen Effekte und Nebenwirkungen von Vasopressin bei Gabe im vasodilatatorischen Schock anhand von 24 Studien mit septischen und kardiochirurgischen Patienten. Bei Zusammenfassung aller Studienergebnisse zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes in einem Range von 7 bis 40 mmHg bei zusätzlicher Gabe von Vasopressin zu einer bestehenden Katecholamintherapie; Vasopressin verursachte aber auch, korrespondierend zu den Studienergebnissen von Dünser et al. (2001), einen generellen Abfall des Herzzeitvolumens ohne Beeinflussung des MAP.

Hinsichtlich relevanter Nebenwirkungen wurden Herz-Kreislaufstillstände, ein erhöhter gastraler pCO_2 als Hinweis auf eine gastrointestinale Minderperfusion, das Auftreten von ischämischen Hautläsionen und die von Dünser et al. (2001) beschriebenen erhöhten Leberenzyme beschrieben.

Methylen-Blau

Leyh et al. (2003) untersuchten die Effekte einer einmaligen Gabe von Methylenblau bei Patienten mit einem vasoplegischem Syndrom nach Eingriffen mit CPB, definiert anhand eines MAP < 60 mmHg und einem systemischen Gesamtwiderstand < 600 dyn/s/cm⁻⁵ trotz einer Noradrenalingabe $> 0,5$ µg/kgKG/min. 54 Patienten, die diese Kriterien erfüllten, erhielten Methylenblau (2 mg/kgKG über 20 Minuten iv). Innerhalb von 24 h stabilisierte sich die Hämodynamik bei 50 Patienten. Die Noradrenalin-laufrate konnte innerhalb von 12 h um 50% reduziert werden. Drei der Patienten verstarben in der Folge. Nebenwirkungen wurden von den Autoren nicht berichtet.

Die Arbeitsgruppe von Levin et al. (2004) untersuchte in einer plazebokontrollierten randomisierten Studie ebenfalls die Effekte einer Gabe von Methylenblau bei einem vasoplegischem Syndrom nach kardiochirurgischen Eingriffen. Definiert wurde eine Vasoplegie bei Vorliegen eines MAP < 50 mmHg, niedrigen Füllungsdrücken, einem CI $> 2,5$ l/min/m², einer SVR < 800 dyn/s/cm⁻⁵ trotz einer Vasopressorgabe. 56 Patienten erhielten randomisiert entweder Methylenblau (1,5 mg/kgKG über 60 Minuten iv) oder eine Plazebogabe, zusätzlich zur bestehenden Therapie. Alle Patienten in der Interventionsgruppe wiesen nach 2 h eine stabile Hämodynamik auf, während bei 8 Patienten in der Kontrollgruppe die Vasoplegie über mehr als 48 h persistierte. Nach Gabe von Methylenblau verstarb kein Patient, während die Mortalität in der Kontrollgruppe 21,4% betrug.

Die Arbeitsgruppe von Levin et al. (2004) untersuchte 638 konsekutive kardiochirurgische Patienten mit HLM-Eingriff in Bezug auf die Ausbildung einer postoperativen Vasoplegie. 56 Patienten (8,8%) der Gesamtpopulation entwickelten ein vasoplegisches Syndrom. In einer randomisierten plazebokontrollierten multizentrischen Studie erfolgte die Unterteilung in 2 Gruppen mit jeweils 28 Patienten, die entweder 1,5 mg/kgKG Methylenblau oder Plazebo über eine Zeitdauer von einer Stunde erhielten. Studieneinschlusskriterien waren ein MAP < 50 mmHG, ein ZVD < 5 mmHG, ein PAOP < 10 mmHG, ein CI $> 2,5$ l/min/m², ein SVR < 800 dyn/s/cm⁻⁵ und der Bedarf eines Vasopressors.

Der CI lag in der Interventions-Gruppe bei 4,3 l/min/m² und in der Plazebo-Gruppe bei 4,5 l/min/m², die SVR korrespondierend bei 497 dyn/s/cm⁻⁵ versus 488 dyn/s/cm⁻⁵. Die durchschnittliche Noradrenalin-Dosis bei 0,72 µg/kgKG/min und 0,69 µg/kgKG/min.

Die Mortalitätsrate lag in der Plazebo-Gruppe bei 21,6%, in der Interventions-Gruppe verstarb kein Patient. Bei allen Patienten der Methylenblau-Gruppe war die Vasoplegie nach spätestens 2 h erfolgreich therapiert, während bei 8 Patienten der Plazebo-Gruppe die Vasoplegie für mehr als 48 h anhielt. Innerhalb der ersten 96 h wies keiner der Patienten eine positive Blutkultur auf, nach 96 h wurde bei 7 Patienten in der Plazebo-Gruppe ein positiver Keimnachweis erbracht.

Neben der signifikant erhöhten Mortalität wiesen die Patienten in der Plazebo-Gruppe eine signifikant erhöhte Inzidenz hinsichtlich der Entwicklung einer Sepsis, eines Multiorganversagens und einer ITS-Liegezeit > 48 h auf.

Anhand dieser Studienergebnisse können zum jetzigen Zeitpunkt noch keine definitiven Aussagen zur Verbesserung des Outcomes bei kardiochirurgischen Patienten mit einem vasoplegischem Syndrom gemacht werden, die eine Therapie mit Vasopressin oder Methylenblau erhielten. Auch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils dieser Therapieansätze bedarf es noch großer multizentrischer Studien mit einer ausreichenden Patientenzahl.

7.6 Dosierungen positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen

Entsprechend der Leitlinien der ESC für die Therapie der akuten Herzinsuffizienz (Niemenin et al. 2005) können folgende Empfehlungen zu den Dosierungen von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen gegeben werden:

Substanz	Bolusgabe	Dosierungsraten
Dobutamin	keine	2 bis 20 µg/kgKG/min (β+)
Dopamin	keine	(< 3 µg/kgKG/min – renale Wirkung) 3 bis 5 µg/kgKG/min (β+) > 5 µg/kgKG/min (β+/α+)
Milrinon	25 bis 75 µg/kgKG über 20 min	0,375 bis 0,75 µg/kgKG/min
Enoximon	0,25 bis 0,75 µg/kgKG	1,25 bis 7,5 µg/kgKG/min
Levosimendan	keine	0,1 µg/kgKG/min
Adrenalin	Reanimation	0,05 bis 0,5 µg/kgKG/min
Noradrenalin	keine	0,2 bis 1,0 µg/kgKG/min

8a. Linksherzinsuffizienz

In der Herzchirurgie stellt die Linksherzinsuffizienz eine der wichtigsten Komplikationen dar, die für die Morbidität und Mortalität der Patienten entscheidend ist. Häufigkeit und Schweregrad einer postoperativen Myokardinsuffizienz werden sowohl von intraoperativen Einflussgrößen wie Dauer der kardioplegischen Ischämie, Qualität der Myokardprotektion und Art und Qualität der operativen Versorgung der zugrundeliegenden Herzerkrankung bestimmt als auch vom Lebensalter, dem Ausmaß einer vorbestehenden Kardiomegalie, vorausgegangener Herzoperation, peripherer Gefäßerkrankung und der Priorität des kardiochirurgischen Eingriffs.

Die primären Ursachen für eine akute Linksherzinsuffizienz nach einem herzchirurgischen Eingriff sind eine Myokardschädigung und -überbeanspruchung durch Druck- oder Volumenbelastung. In den letzten Jahren wurden aber auch zusätzliche Phänomene beschrieben wie das „stunned myocardium“ und das „hibernating myocardium“, die pathognomisch zur Myokardschädigung beziehungsweise einer Herzinsuffizienz nach einem kardiochirurgischen Eingriff beitragen können (Murday et al. 1993).

Unter einem myokardialen Stunning („Betäubung“) versteht man eine prolongierte myokardiale Dysfunktion nach einer kurzfristigen Myokardischämie, die jedoch grundsätzlich voll reversibel ist. Nach der Reperfusion kann die Kontraktilität längerfristig eingeschränkt sein, ohne dass irreversible Zellschäden entstanden sind. Der Mechanismus des myokardialen Stunnings ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutet werden zur Zeit die Bildung freier Radikale und die Kalziumüberladung der Myozyten. Stunning kann sowohl aus einer regionalen (akute Koronarklusion mit nachfolgender PTCA ohne Ausbildung eines Myokardinfarktes) als auch aus einer globalen Myokardischämie (kardioplegischer Herzstillstand) mit anschließender Reperfusion nach kardiochirurgischen Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine (HLM) resultieren. Das myokardiale Stunning manifestiert sich in klinischen Situationen häufig nur in einer Einschränkung der diastolischen Funktion. Die Kontraktilität kann sich dabei im Idealfall unmittelbar erholen. Bei ausgeprägter myokardialer Dysfunktion nach kardiochirurgischen Operationen ist je nach Ausprägung der Einsatz positiv inotroper und/oder vasoaktiver Substanzen erforderlich. Das Stunning stellt somit eine reversible Manifestation einer myokardialen Schädigung dar.

Der Begriff Hibernation („Winterschlaf“) beschreibt die Reduktion der myokardialen Kontraktilität als Anpassung an die reduzierte Koronardurchblutung im Sinne einer Drosselung der myokardialen Funktion, um die O₂-Bilanz aufrecht zu erhalten. Dadurch wird die Vitalität des Myokard erhalten. Die kontraktile Dysfunktion erholt sich nach Wiederherstellung der Perfusion oder geht in einen „Stunned“-Zustand über. Grundsätzlich wird zwischen kurzzeitiger und chronischer Hibernation unterschieden. Der Mechanismus des kurzzeitig hibernierenden Myokards ist noch nicht geklärt. Ein chronisches Hibernieren kann bei instabiler oder chronisch stabiler Angina pectoris vorliegen (Möllhoff 2000).

8.1a Prädiktive Faktoren für den Einsatz vasoaktiver und positiv inotroper Substanzen nach kardiopulmonalem Bypass

Royster et al. (1991) zeigten retrospektiv an 128 ACVB-Patienten, dass sich als Faktoren, die mit einem notwendigen postoperativen Einsatz inotroper oder vasoaktiver Substanzen verbunden waren, in absteigender signifikanter Ausprägung eine präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 55%, ein Patientenalter > 60 Jahre, eine Herzvergrößerung, weibliches Geschlecht, ein erhöhter linksventrikulärer Druck, die Dauer der Aortenklemmzeit und die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, erwiesen.

In einer korrespondierenden Untersuchung von Butterworth et al. (1998) wurde ein Patientenkollektiv mit der gleichen Fragestellung nach klappenchirurgischen Eingriffen untersucht. Bei der 149 Patienten umfassenden Studienpopulation erwies sich der spezifisch vorliegende Klappendefekt und dessen Korrektur nicht als aussagekräftiger prädiktiver Faktor einer notwendigen postoperativen inotropen Unterstützung. Hingegen erwiesen sich ein Patientenalter > 60 Jahre, das Bestehen

einer Stauungsherzinsuffizienz, eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ein Kombinationseingriff mit einem aortokoronaren Bypass, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, jedoch nicht die Aortenklammzeit, eine Reoperation und zuletzt die Präferenz des behandelnden Anästhesisten als aussagekräftige Faktoren.

8.2a Einsatz vasoaktiver und positiv inotroper Substanzen nach kardio-pulmonalem Bypass

Nach einer aortokoronaren Bypass-Operation kann es selbst bei Patienten mit präoperativ guter ventrikulärer Funktion zu einem kritischen Abfall der kardialen Pumpfunktion kommen. Dabei verschlechtert sich die Myokardfunktion nach der ersten bis fünften Stunde nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation, so dass eine inotrope Unterstützung zur Stabilisierung des Kreislaufes notwendig werden kann.

Liegt einer schweren hämodynamischen Verschlechterung, im Sinne eines Low-cardiac-output-Syndroms, keine länger vorbestehende Herzinsuffizienz und eine nur mäßig eingeschränkte präoperative ventrikuläre Funktion zugrunde, ist von einer normalen myokardialen β -Adrenorezeptoren-Anzahl und -Funktion des Myokards auszugehen. Die Therapie sollte hier primär auf eine Arbeitsentlastung des Herzens mit gleichzeitiger Steigerung der Kontraktilität mit einer Normalisierung der Vorlast und Ökonomisierung der Nachlast zielen. Die positive pharmakologische inotrope Unterstützung sollte sich in dieser Situation an einem Stufenkonzept einer Katecholamingabe mittlerer Wirkstärke mit Dobutamin und höherer Wirkstärke mit Adrenalin orientieren. Eine Reduktion der Vorlast kann durch eine Gabe eines venös wirkenden Vasodilatators wie Nitroglycerin, eine kombinierte Senkung der Vor- und Nachlast mit der Gabe des venös und arteriell wirkenden Vasodilatators Natriumnitroprussid erzielt werden.

Diese therapeutischen Ansätze werden nach den Evidenz-basierten ESC-Guidelines zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz empfohlen (Dickstein et al. 2008) und können als klinischer Status quo in der Behandlung des Linksherzversagens in der kardiochirurgischen Intensivmedizin nach Umfrageergebnissen in Frankreich und Deutschland (Bastien et al. 2005, Kastrup et al. 2007) betrachtet werden.

Der Einsatz der α - und β -sympathomimetischen Katecholamine wird jedoch durch deren positiv chronotrope, peripher-vaskulär konstringierende und arrhythmogene Wirkung limitiert. Mit zu berücksichtigen ist der prinzipiell erhöhte Sauerstoff- und Energieverbrauch bei Substanzen, denen ein positiv inotroper adrenerger Wirkungsmechanismus zugrunde liegt.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation befindet sich das Herz in einer besonders vulnerablen Situation, da es nach einer Phase der Ischämie mit entsprechender Verminderung der energiereichen Substrate wieder die Perfusion des gesamten Organismus übernehmen muss. Neben einer eingeschränkten myokardialen Pumpfunktion wird die Ventrikelökonomie durch die extrakorporale Zirkulation verschlechtert, die zu einer Aktivierung beziehungsweise Freisetzung vasoaktiver Mediatoren führt, die zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer erhöhten rechts- und linksventrikulären Nachlasterhöhung beitragen. In dieser Situation sollte die Steigerung der kardialen Pumpfunktion nicht mit einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einhergehen.

In dieser klinischen Situation kann der Einsatz von PDE-III-Hemmern vorteilhaft sein. Durch ihre rezeptorunabhängige Steigerung der myokardialen Kontraktilität, mit nur

einer geringen Steigerung des O₂-Verbrauchs aufgrund der Reduktion des systolischen Ventrikelradius und ihrer ebenfalls cAMP vermittelten direkten Wirkung auf den vaskulären Tonus mit der daraus resultierenden vasodilatierenden Komponente können sie singulär eingesetzt das Herzzeitvolumen und den Schlagvolumenindex, bei moderaten chronotropen Effekten, wirksam erhöhen.

Bei Patienten mit akuter, perioperativer Exazerbation oder durch die Operation ausgelöster Dekompensation einer schweren chronischen Herzinsuffizienz, bedingt durch eine dilatative Kardiomyopathie, ischämische Kardiomyopathie oder fortgeschrittenen Klappenvitien, ist eine differierende kardiale Ausgangssituation zu erwarten.

Die schwere chronische Herzinsuffizienz mit den Veränderungen im neurohumoralen System bedingt Veränderungen der Regulationsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems und damit die therapeutische Beeinflussbarkeit nachhaltig. Wesentlich sind davon die Rezeptorensysteme betroffen. Die damit verbundene konsekutive Down-Regulation von kardialen β -Rezeptoren, hat ein vermindertes Ansprechen auf endogene und exogene Katecholamine zur Folge.

Die Effektivität einer Katecholamintherapie wird auch durch eine häufig bis zum Operationstag weitergeführte β -Blockertherapie limitiert. Hier weisen Katecholamine mit sowohl α - als auch β -mimetischen Effekten ungünstige Eigenschaften auf. Bei Patienten zeigte sich hier aufgrund des in dieser Situation dominanten α -mimetischen Effekts ein erhöhter peripherer Widerstand mit einem konsekutiv erniedrigtem Herzzeitvolumen (Vroom 1998). Wobei darauf zu verweisen ist, dass die Rezeptoraffinität des jeweiligen β -Blockers dabei eine entscheidende Rolle spielt (Metra et al. 2002). Alternativ zur Stufentherapie mit Katecholaminen kann in diesen Situationen der alleinige Behandlungsansatz mit einem PDE-III-Hemmer effektiv sein.

Nach Meinung des Expertengremiums sind PDE-III-Hemmer bei Patienten mit bestehender β -Blockade und/oder einer inadäquaten hämodynamischen Reaktion auf eine Dobutamingabe zu bevorzugen. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

8.3a Singuläre Gabe von PDE-III-Inhibitoren nach kardiopulmonalem Bypass

Die Arbeitsgruppe von Birnbaum et al. (1991) untersuchte 20 Patienten nach unkomplizierter ACVB-Operation in einer randomisierten klinischen Studie hinsichtlich der hämodynamischen Effekte von Dopamin im Vergleich zu Enoximon. Als Vergleichsgruppe, wurden 20 Patienten eingeschlossen, die keiner inotropen Unterstützung bedurften. Im Vergleich zur Kontrollgruppe stieg das Herzzeitvolumen und der Schlagvolumenindex in beiden Gruppen signifikant an. Die prozentualen Veränderungen waren aber im direkten Vergleich zur Dopamingruppe in der Enoximongruppe doppelt so hoch. Verbunden mit der Gabe des PDE-III-Hemmers war ein deutlicher Abfall des systemischen Gesamtwiderstandes, der sich in der Dopamin- und Kontrollgruppe nicht zeigte. Die Herzfrequenz stieg in der Dopamingruppe, während hingegen die Frequenz in der Enoximongruppe fiel, somit ließ sich das gesteigerte Herzzeitvolumen auf die Zunahme des Schlagvolumenindex zurückführen. Der MAP sank in beiden Interventionsgruppen, in der Enoximongruppe signifikant. Auffällig war ein starker Rückgang der diastolischen Blutdruckwerte in der Enoximongruppe.

In einer randomisierten klinischen Studie (Feneck et al. 2001) mit 120 Patienten nach elektivem aortokoronarem Bypass mit einem HZV $< 2,0 \text{ l/min/m}^2$ bei adäquatem PAOP wurden die hämodynamischen Wirkungen von Milrinon und Dobutamin miteinander verglichen. Beide Gruppen zeigten nach 1 Stunde einen Anstieg des HZV. Dobutamin führte zu einer Steigerung von 55% und Milrinon von 36%. Dobutamin führte dabei zu einer signifikant größeren Steigerung des HZV bei ebenfalls signifikant zugenommener Herzfrequenz, mittlerem arteriellen Blutdruck und linksventrikulärem Schlagarbeitsindex. Die Gabe von Milrinon zeigte eine signifikante Abnahme des PAOP im Vergleich zur Dobutamingruppe. Die Erzielung der verbesserten hämodynamischen Ergebnisse waren in der Dobutamingruppe mit einer signifikant höheren Inzidenz einer Hypertension und einer signifikant häufigeren Konversion vom Sinusrhythmus in ein Vorhofflimmern verbunden. Die Gabe von Milrinon führte signifikant häufiger zum Auftreten einer Sinusbradykardie. Die Arbeitsgruppe von Royster et al. (1993) verglich in einer randomisierten plazebokontrollierten doppelblinden Studie die hämodynamischen Effekte von Adrenalin und Amrinon anhand von 40 Patienten nach ACVB-Operation. Sowohl die Gabe von Amrinon als auch von Adrenalin führte zu einer signifikanten Zunahme des Schlagvolumens und des HZV. Der systemische und pulmonalvaskuläre Widerstand sank in der Amrinon-Gruppe, nicht jedoch in der Adrenalin-Gruppe. Adrenalin führte auch zu einer Zunahme des MAP und des mittleren pulmonalarteriellen Drucks. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion stieg nach Gabe des PDE-III-Inhibitors signifikant, bei Adrenalingabe blieb sie nahezu unverändert.

8.4a Kombination von Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren nach kardiopulmonalem Bypass

Auch die Kombination von Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren zeigte bei schweren Low-cardiac-output-Syndromen vorteilhafte Effekte auf die hämodynamische Herz-Kreislauf-Situation. So resultieren bei dieser pharmakologischen Kombination aus einer Steigerung der cAMP-Produktion durch die Wirkung der Katecholamine und eines verminderten Abbaus des cAMP durch einen PDE-III-Hemmer positive Effekte auf die Hämodynamik.

Die Arbeitsgruppe von Vincent et al. (1992) zeigte anhand einer klinischen Studie von 12 kardiochirurgischen Patienten mit LCOS unter entweder singulärer Dobutamingabe oder in Kombination mit Dopamin und Noradrenalin die synergistischen Effekte einer Bolusgabe eines PDE-III-Hemmers. Das HZV stieg signifikant nach Gabe des PDE-III-Hemmers ohne Zunahme der Herzfrequenz und signifikante Veränderungen des MAP. Die rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke sanken, der linksventrikuläre Schlagvolumenarbeitsindex stieg konsekutiv. Der systemische Gesamtwiderstand sank signifikant.

Iversen et al. (1992) demonstrierten anhand von 13 kardiochirurgischen Patienten mit katecholaminrefraktärem LCOS, zum Teil mit IABP-Unterstützung die positiven Effekte einer Kombinationstherapie mit Katecholaminen und PDE-III-Hemmern auf die Wiederherstellung eines ausreichenden Herzzeitvolumens. Das Herzzeitvolumen und der Schlagvolumenindex stiegen in der Patientengruppe signifikant, rechts- und linksatriale Drücke sanken dagegen signifikant. Die Herzfrequenz stieg moderat um durchschnittlich 5%, der MAP, der pulmonalvaskuläre und systemische Widerstand erniedrigten sich signifikant.

Die Arbeitsgruppe von Murday et al. (1993) untersuchte 19 Patienten, die trotz einer inotropen Unterstützung mit Dopamin, Adrenalin und Dobutamin ein LCOS

aufwiesen. Nach Therapiemodifizierung mit Dopamin, Adrenalin und einem PDE-III-Hemmer stieg innerhalb von 30 Minuten das HZV signifikant an, während sich der PAOP signifikant verringerte. Der systemische Gesamtwiderstand und die Herzfrequenz sanken maximal um 40%. Der MAP zeigte nur geringfügige Änderungen. Bei 7 Patienten wurde aufgrund eines stark gesunkenen diastolischen Druckes eine IABP implantiert.

Die Arbeitsgruppe von Royster et al. (1993) zeigte in einer randomisierten plazebokontrollierten doppelblinden Studie, dass die Kombination aus Adrenalin und Amrinon zu einem signifikantem Anstieg des Schlagvolumens im Vergleich zu einer Kontrollgruppe führte. Die resultierende Steigerung des Schlagvolumens war doppelt so hoch als bei der singulären Gabe von einer der beiden Substanzen. Der systemische und pulmonalvaskuläre Widerstand sank mit der Kombinationstherapie bei einer signifikanten Zunahme der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion.

8.5a Prophylaktische Gabe von PDE-III-Hemmern zum Weaning vom kardiopulmonalen Bypass

Der prophylaktische Einsatz von PDE-III-Hemmern vor Abgang vom kardiopulmonalem Bypass ist bei Patienten mit bereits präoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und zu erwartenden Schwierigkeiten bei der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine untersucht worden. Dieser präventive Ansatz der Gabe von PDE-III-Hemmern kann den Bedarf an inotropen Substanzen zum Weaning von der Herzlungenmaschine und in der unmittelbar postoperativen Phase reduzieren.

Die Arbeitsgruppe von Butterworth et al. (1993) untersuchte die Effekte einer Amrinon-Bolusgabe mit anschließender kontinuierlicher Infusion vor dem Weaning von der HLM in einer randomisierten doppelblinden und plazebokontrollierten Studie anhand von 39 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion. 14 von 19 Patienten in der Kontrollgruppe, aber nur einer von 20 Patienten aus der Amrinon-Gruppe, benötigten zum Abgang vom kardiopulmonalen Bypass eine inotrope Unterstützung mit Adrenalin. 14 Patienten in der Kontrollgruppe und 17 Patienten aus der Amrinon-Gruppe benötigten eine Phenylephringabe, um einen systolischen Druck > 90 mmHg zu gewährleisten. Eine antiarrhythmische Therapie benötigten 4 Patienten der Versuchsgruppe und 3 Patienten der Kontrollgruppe. Hinsichtlich des Outcomes der Studienpatienten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Lobato et al. (1998) untersuchten in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie 21 Patienten mit einer moderat eingeschränkten linksventrikulären Funktion (LVEF 30-50%). 11 Patienten erhielten vor Ende der extrakorporalen Zirkulation eine 'loading dose' Milrinon, die Kontrollgruppe mit 10 Patienten einen Bolus isotoner Kochsalzlösung. Alle Patienten konnten erfolgreich beim ersten Versuch von der HLM gewannt werden. 8 Patienten aus der Kontrollgruppe benötigten eine inotrope Unterstützung mit Dobutamin, um hämodynamisch stabile Verhältnisse zu erzielen. Im Gegensatz dazu war der Einsatz inotroper Substanzen in der Milrinon-Gruppe nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses nicht erforderlich. 3 Patienten der Versuchsgruppe bedurften 30 Minuten nach HLM-Abgang einer Dobutaminingabe. Der Einsatz von Phenylephrin zur Stabilisierung des arteriellen Mitteldruckes war bei 5 Patienten der Milrinon-Gruppe und bei 2 Patienten der Kontrollgruppe erforderlich.

Die Analyse der hämodynamischen Parameter zeigte keine signifikanten Unterschiede bei der Herzfrequenz, während hingegen das Herzzeitvolumen und die mittels TEE gemessene FAC in der PDE-III-Hemmer-Gruppe signifikant größer war.

Der periphere Gesamtwiderstand war erwartungsgemäß signifikant geringer in der Interventionsgruppe.

Korrespondierende Ergebnisse bei der prophylaktischen Gabe von Milrinon vor Abgang von der Herzlungenmaschine zeigten auch Kikura et al. (2002).

Lewis et al. (2000) untersuchten die Effekte einer prophylaktischen Gabe eines PDE-III-Inhibitors als Bolus plus anschließender kontinuierlicher Infusion vor Abgang von der HLM in einer randomisierten doppelblinden, plazebokontrollierten klinischen Studie anhand von 229 Patienten. Phenylephrin und Nitroglyzerin wurde zur Titrierung des arteriellen Mitteldrucks, < 55 mmHg während des kardiopulmonalen Bypass und > 65 mmHg nach Abgang von der HLM, genutzt. Die Patientengruppe, die Amrinon erhalten hatte, zeigte ein signifikant geringeres Auftreten eines gescheiterten Weaningversuches, der durch einen MAP < 65 mmHg, ein HZV $> 2,0$ l/min/m², einen PAOP > 25 mmHg, eine sichtbare ventrikuläre Dilatation oder Dysfunktion oder das Auftreten elektrokardiographischer Ischämiezeichen oder Rhythmusstörungen definiert war. Nach Abgang von der HLM war der Bedarf an Phenylephrin in der PDE-III-Hemmergruppe signifikant höher, in Bezug auf den Bedarf an zusätzlichen inotropen Substanzen, einer intraaortalen Gegenpulsation und dem Auftreten von Arrhythmien unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Gesamtaufenthaltsdauer und die Mortalität während der Hospitalisierung unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

8.6a Alternative Substanzen / Levosimendan

Hinsichtlich des neuen Kalzium-Sensitizer Levosimendan liegt aus den letzten Jahren eine umfangreiche Anzahl von Veröffentlichungen für den klinischen Einsatz in der Kardiochirurgie vor.

In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Untersuchung der hämodynamischen Effekte von Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin bei einer akuten Herzinsuffizienz von Follath et al. (2002) zeigte sich eine effektivere Wirkung von Levosimendan bei der Steigerung der kardialen Leistung im Vergleich zu Dobutamin und eine reduzierte Mortalität. Allerdings beinhaltete die Studie nur einen sehr geringen Anteil von postoperativen kardiochirurgischen Patienten mit einem LCOS.

Die Arbeitsgruppe von Nijhawan et al. (1999) untersuchte anhand einer randomisierten, doppelblinden klinischen Untersuchung von 18 Patienten nach einer aortokoronaren Revaskularisierung die hämodynamischen Effekte von Levosimendan nach einer Bolusgabe vor Weaning vom CPB und einer kontinuierlichen Infusion über 6 Stunden nach Abgang von der HLM. Die Herzfrequenz stieg signifikant in der Levosimendangruppe innerhalb der ersten Stunde dosisabhängig an, nach 2 Stunden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen. Der MAP sank im Vergleich zur Plazebogruppe. Das HZV und das Schlagvolumen waren in der Levosimendangruppe signifikant höher, der systemische Gesamtwiderstand signifikant geringer. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des ZVD, des MPAP und des PAOP zwischen den Gruppen. Die Gruppe mit höherer Levosimendan-Dosierung zeigte einen signifikanten Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes. Keine signifikanten Unterschiede waren bei der arteriellen und gemischtvenösen Sättigung und der pulmonalen Shuntfraktion zwischen den Gruppen feststellbar. Das Sauerstoffangebot und der -verbrauch waren in der höherdosierten Levosimendangruppe höher im Vergleich zur niedrigdosierten

Levosimendangruppe und der Placebogruppe. Hinsichtlich der Inzidenz supraventrikulärer und ventrikulärer Rhythmusstörungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Lilleberg et al. (1998) untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie die hämodynamischen Effekte von Levosimendan nach ACVB-Operation anhand von 23 Patienten mit einer LVEF > 30%. Abhängig von der Dosierung stiegen das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen und die Herzfrequenz signifikant im Vergleich zur Placebogruppe, der mittlere arterielle Druck sank dosisabhängig signifikant. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des systemischen und pulmonalvaskulären Widerstandes und eine Reduktion des mittleren pulmonalarteriellen Drucks. Keine signifikanten Veränderungen der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke wurden beobachtet. Die pulmonale Shuntfraktion nahm im Vergleich zur Placebogruppe signifikant zu. Der koronararterielle Blutfluss nahm mit Levosimendan-Gabe bei einer statistisch nicht signifikanten myokardialen Zunahme des O₂-Verbrauchs zu.

Die Arbeitsgruppe von Tritapepe et al. (2006) untersuchte in einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie den Effekt einer Levosimendan-Bolusgabe (24 µg/kgKG) 10 Minuten vor HLM auf den postoperativen Troponin-I-Verlauf nach elektiver koronarer Revaskularisierung.

Die beiden Vergleichsgruppen mit jeweils 12 Patienten wiesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, präoperativer Medikation, LVEF (≥ 50%), Anzahl der Bypässe und HLM- respektive Klemmzeit auf.

Nach Bolusgabe von Levosimendan entwickelte ein Patient eine therapiebedürftige Hypotension. Zum HLM-Abgang erfolgte eine Dobutamingabe bei Vorliegen eines CI < 2,0 l/min/m² und einem MAP < 65 mmHg bei einem gleichzeitigen PAOP > 15 mmHG initial mit 5 µg/kg/min. Eine Dobutamin-Gabe war bei einem Patienten in der Levosimendan-Gruppe und bei 3 Patienten in der Kontrollgruppe mit einer maximalen Dosis von 7 µg/kgKG/min erforderlich.

Im postoperativen Verlauf wies die Levosimendan-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe über einen 24-stündigen Zeitraum einen signifikant höheren CI auf. Die hämodynamischen Parameter MAP, PAOP und ZVD unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In der Levosimendan-Gruppe konnte ein im Vergleich zum Ausgangswert signifikant geringerer SVRI verzeichnet werden.

Die postoperativen Troponin I-Werte waren über einen Zeitraum von 48 h in der Levosimendan-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Placebogruppe. Eine postoperativ neuaufgetretene signifikante myokardiale Ischämie im EKG wurde bei einem Patienten in der Interventionsgruppe und bei 2 Patienten in der Kontrollgruppe diagnostiziert.

Postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf neuaufgetretenes Vorhofflimmern, Notwendigkeit einer Schrittmachertherapie, Therapie mit positiv inotropen Substanzen, Dauer der Nachbeatmung, Dauer der ITS-Therapie und dem Krankenhausaufenthalt.

Tasouli et al. (2007) untersuchten 45 konsekutive Patienten mit einer LVEF < 35% und einem NYHA III-IV-Status hinsichtlich des Zeitpunktes einer Therapie mit Levosimendan bei kardiochirurgischen Eingriffen. Die Patientenpopulation setzte sich aus 16 ACVB-Patienten, 7 Patienten mit Klappenersatz und 22 Patienten mit einem Kombinationseingriff zusammen. Einschlusskriterien war ein CI < 2,0 l/min/m² und ein PAOP > 18 mmHG.

Es erfolgte eine Randomisierung in zwei Gruppen, die sich hinsichtlich des Therapiebeginns schon intraoperativ oder erst am zweiten postoperativen Tag auf ITS unterschieden. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Alter und die HLM- respektive Klemmzeit voneinander.

Es erfolgte eine additive Therapie mit Levosimendan zusätzlich zur Standardtherapie mit Adrenalin 0,08-0,1 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$, Dobutamin 8-10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ und IABP. Die Gabe von Levosimendan erfolgte mit 0,1 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ über 24h bis maximal 48h ohne Bolusgabe in Kombination mit Noradrenalin um einen MAP > 70 mmHG zu gewährleisten.

Die OP-Interventionsgruppe wies im Vergleich zur ITS-Interventionsgruppe eine signifikant kürzere ITS-Liegedauer (5 (4-6) d) versus 8 (6-15) d) und eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer (9 (8-11) d) versus 15 (11-29) d) auf. 4 Patienten in der ITS-Interventionsgruppe verstarben auf Grund eines Multiorganversagens im Rahmen einer Sepsis.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Beatmungsdauer, dem postoperativem Kreatininanstieg und dem Bedarf einer Nierenersatztherapie.

Die Arbeitsgruppe von Al-Shawaf et al. (2006) untersuchte in einer randomisierten klinischen Studie Levosimendan versus Milrinon bei einem LCOS nach CABG-Operation anhand von 40 Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$. Einschlusskriterien der Studie waren ein LCOS, im Zeitfenster von 12 postoperativ auftretend, definiert als ein CI $\leq 2,2$ l/min/m², ein PAOP ≥ 18 mmHg, ein MAP ≤ 50 mmHg und eine SVR ≤ 1500 dyn/sek/cm⁻⁵. Zusätzliche Kriterien waren ein NIDDM Typ II eingestellt mit Sulfonylharnstoffen, eine elektive Koronarrevaskularisierung und eine LVEF $\leq 35\%$.

Ausschlusskriterien waren eine COPD, vorbestehende Klappenvitien außer einer ischämisch bedingten Mitralklappenregurgitation und eine symptomatische Herzinsuffizienz in Ruhe.

Es erfolgte der Ausschluss von 10 Patienten. 7 Patienten entwickelten kein LCOS, 1 Patient wies eine postoperative Hypothermie auf, 1 Patient entwickelte eine signifikante Blutung und 1 Patient wies eine persistierende ST-Hebung auf, die eine Re-Sternotomie mit RCA-Bypass erforderlich machte. 14 Patienten wurden in die Levosimendan-Gruppe und 16 Patienten in die Milrinon-Gruppe randomisiert. Die prä- respektive intraoperativen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Hämodynamische Zielp Parameter der Studie waren ein CI $\geq 2,4$ l/min/m², ein MAP ≥ 70 mmHg, ein PAOP < 18 mmHg und eine SVR ≤ 1200 dyn/sek/cm⁻⁵.

Eine Bolus-Gabe zum HLM-Abgang erhielten 8 Patienten in der Levosimendan-Gruppe (12 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$) und 10 Patienten in der Milrinon-Gruppe (50 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$). Die restlichen Patienten erhielten eine Bolus-Gabe innerhalb von 4 h nach HLM-Abgang.

In der Levosimendan-Gruppe erfolgte eine kontinuierliche Gabe von 0,1 bis 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und in der Milrinon-Gruppe eine kontinuierliche Gabe von 0,3 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ über 24 h. Bei einem MAP ≤ 60 mmHg und einem SVR ≤ 600 dyn/sek/cm⁻⁵ erfolgte eine Noradrenalin-Gabe. Bei weiterbestehender Hypotension und einer Noradrenalin-Gabe > 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ erfolgte eine IABP-Implantation.

Über die gesamte Studienperiode (48h) lag der CI in der Levosimendan-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Milrinon-Gruppe ($3,5 \pm 0,75$ l/min/m² versus $3,3 \pm 0,8$ l/min/m²), desweiteren zeigten sich auch signifikant höhere Werte hinsichtlich der SvO₂ ($73\% \pm 6\%$ versus $70\% \pm 7\%$). Signifikant niedriger lagen die Werte für die O₂ER ($25\% \pm 5\%$ versus $27\% \pm 6\%$), den PAOP (13 ± 3 mmHg versus 14 ± 3 mmHg) und die

SVR (936 ± 330 dyn/sek/cm⁻⁵ versus 1050 ± 416 dyn/sek/cm⁻⁵). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Herzfrequenz, MAP, ZVD, SV, Laktat und postoperativen Troponin-Werten. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei der Noradrenalin-Dosis, Noradrenalin erhielten 6 Patienten in der Levosimendan-Gruppe (42%, durchschnittlich $0,009 \pm 0,016$ µg/kgKG) und 10 Patienten in der Milrinon-Gruppe (62%, durchschnittlich $0,016 \pm 0,05$ µg/kgKG). Kein Patient bedurfte einer IABP-Implantation.

Die Inzidenz kardialer Arrhythmien lag bei jeweils 50%, 6 Patienten entwickelten VHF und eine ventrikuläre Arrhythmie trat in der Levosimendan-Gruppe auf, in der Milrinon-Gruppe entwickelten 8 Patienten VHF. Ein Patient in der Milrinon-Gruppe entwickelte ein dialysepflichtiges Nierenversagen. Die postoperative Beatmungsdauer lag in der Levosimendan-Gruppe bei $1,4 \pm 1,3$ Tage und in der Milrinon-Gruppe bei $2,7 \pm 2,75$ Tagen. Die ITS-Aufenthaltsdauer korrespondierend bei $7,7 \pm 10,5$ Tagen versus 13 ± 33 Tage.

DeHert et al. (2008) untersuchten 60 konsekutive Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$ zur elektiven Koronarrevaskularisierung, Klappenersatz oder Kombinationseingriffen. Es wurden 3 Gruppen randomisiert, die alternativ zum HLM-Abgang Milrinon in einer Dosierung von $0,5$ µg/kgKG/min oder Levosimendan in einer Dosierung von $0,1$ µg/kgKG/min ohne jeweilige Bolusgabe erhielten. Die dritte Patientengruppe erhielt Levosimendan ($0,1$ µg/kgKG/min) direkt nach Anästhesieeinleitung. Alle 3 Gruppen erhielten Dobutamin in einer Dosierung von 5 µg/kgKG/min zum HLM-Abgang, welches bei einem CI $< 2,5$ l/min/m⁻² schrittweise bis auf 10 µg/kgKG/min gesteigert wurde. Bei einem MAP < 60 mmHg erhielten die Patienten Noradrenalin mit einer Startdosierung von $0,1$ µg/kgKG/min.

Hinsichtlich der präoperativen Basisdaten, der Art der Eingriffe und HLM- und Klemmzeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. 6 Patienten in jeder Gruppe erhielten präoperativ eine IABP. Die LVEF lag in der Milrinon-Gruppe bei $25 \pm 3\%$, in der Levosimendan-Gruppe, mit Gabe nach Einleitung, bei $22,5\%$ und in der Levosimendan-Gruppe, mit Gabe zum HLM-Abgang, bei $23 \pm 5\%$.

Der kumulative Bedarf an Dobutamin und Noradrenalin war in der Milrinon-Gruppe signifikant höher im Vergleich zu den beiden Levosimendan-Gruppen.

Hinsichtlich der hämodynamischen Parameter unterschieden sich die 3 Gruppen innerhalb der ersten 24 h in Bezug auf die Herzfrequenz, den MAP, den ZVD und den PAOP nicht signifikant voneinander. Der CI nahm in allen Gruppen im Vergleich zur Ausgangsmessung signifikant zu. Nur die Levosimendan-Gruppe mit Gabe zur Einleitung wies innerhalb der ersten 6 h einen signifikant höheren CI im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen auf. Im Zeitraum 12 bis 24 h postoperativ lag der CI in der Milrinon-Gruppe signifikant unter dem CI der Vergleichsgruppen. Auch das Schlagvolumen war im Zeitraum 12 h bis 48 h postoperativ in den beiden Levosimendan-Gruppen signifikant größer im Vergleich zur Milrinon-Gruppe. Die SVR lag in der Milrinon-Gruppe nach ITS-Aufnahme durchgehend signifikant über den Werten in den Levosimendan-Gruppen.

Die postoperativen Troponin-I-Werte differierten zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander.

Die Patienten mit präoperativer IABP hatten in der Milrinon-Gruppe eine signifikant längere postoperative IABP-Weaningzeit im Vergleich zu den beiden Levosimendangruppen (Milrinon 210 ± 84 h versus 45 ± 11 h respektive 52 ± 20 h). Ebenfalls waren die postoperative Beatmungszeit, die ITS- und Krankenhausverweildauer in der Milrinon-Gruppe im Vergleich zu den beiden

Levosimendan-Gruppen signifikant verlängert. Die Patientengruppe, die Levosimendan vor HLM-Beginn erhalten hatte, wies eine signifikant geringere Inzidenz postoperativen Vorhofflimmerns auf.

Die Arbeitsgruppe von Levin et al. (2008) verglich anhand von 137 Patienten in einer randomisierten klinischen Studie Levosimendan oder Dobutamin bei einem postoperativ bestehendem LCOS.

Einschlusskriterien waren ein CI $< 2,2$ l/min/m², ein PAOP ≥ 16 mmHG und eine SvO₂ $< 60\%$ innerhalb der ersten 6 h nach Intervention. Bei den Patienten lag keine postoperative Ischämie, Hypovolämie, Tamponade, Bradykardie respektive Hypothermie vor.

Ausschlusskriterien waren ein Notfalleingriff, Klappen- oder Kombinationseingriffe, eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung (GFR < 59 ml/min) und die präoperative Nutzung einer IABP oder positiv inotroper Substanzen.

Es erfolgte eine Randomisierung der Patienten in eine Levosimendan-Gruppe mit einer Bolus-Gabe von 10 µg/kgKG über eine Stunde mit konsekutiver kontinuierlicher Gabe von 0,1 µg/kgKG/min über 24 h oder eine Dobutamin-Gabe mit initial 5 µg/kgKG/min mit Steigerung bis 12,5 µg/kgKG/min bei weiter bestehendem LCOS. Bei weiterbestehendem LCOS erfolgte eine Therapieeskalation primär mit Milrinon (0,375 µg/kgKG/min) und sekundär mit Adrenalin (1-10 µg/min).

Es wurden 69 Patienten in die Levosimendan-Gruppe (LVEF 36,3%) und 68 Patienten in die Dobutamin-Gruppe (LVEF 38,2%) randomisiert.

Die mittlere Dobutamindosis lag 9,2 µg/kgKG/min (8-11) bei Patienten ohne vorhergehende Beta-Blockade und 10,5 µg/kgKG/min (8-13) mit vorheriger Beta-Blockade. Innerhalb des gesamten Studienzeitraums über 48 h zeigte sich in der Levosimendan-Gruppe durchgehend ein signifikant höherer CI, durchgehend signifikant höhere SvO₂-Werte ($> 70\%$) im Vergleich zur Dobutamin-Gruppe mit durchschnittlich max. 64,1% nach 48 h bei einem signifikant geringerem PAOP. Hinsichtlich der Herzfrequenz und des MAP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Gesamtmortalität lag bei 16,8%, in der Levosimendan-Gruppe bei 8,7% und in der Dobutamin-Gruppe bei 25%. Es zeigte sich eine signifikant geringere Mortalität in der Levosimendan-Gruppe (OR 0,29; 95%CI 0,09-0,85).

Es erfolgte eine signifikant häufigere IABP-Implantation in der Dobutamin-Gruppe (14,7%) im Vergleich zur der Levosimendan-Gruppe (2,9%) (OR 0,17; 95%CI 0,03 – 0,89). Der Einsatz von Milrinon war in der Levosimendan-Gruppe signifikant weniger häufig erforderlich (8,7% versus 36,8%), ebenso der Einsatz von Adrenalin (2,9% versus 14,7%). Der Einsatz von Vasopressoren war in der Dobutamin-Gruppe ebenso signifikant häufiger notwendig als in der Levosimendan-Gruppe (25% versus 17,6%, OR 0,29; 95%CI 0,11-0,75). Die durchschnittliche ITS-Liegedauer lag bei 88 h in der Levosimendan-Gruppe bei 66h (IQR 58-74 h) und in der Dobutamin-Gruppe bei 158 h (IQR 106-182 h) ($p < 0,05$)

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich für die Dobutamin-Gruppe eine signifikant höhere Rate für postoperative Infarkte, eine Vasoplegie, ein akutes Nierenversagen, eine ventrikuläre Arrhythmie, ein SIRS und eine Sepsis respektive eine prolongierten Beatmungsdauer.

Die Arbeitsgruppe Landoni et al. (2009) untersuchte in einer Meta-Analyse 10 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 440 kardiochirurgischen Patienten, die entweder Levosimendan oder eine alternative Kontroll-Therapie erhielten. 8 Studien umfassten HLM-Eingriffe und 2 Studien Eingriffe ohne HLM.

Als Kontroll-Therapie diente in 4 Studien eine Plazebo-Gabe und in jeweils 3 Studien entweder Milrinon oder Dobutamin. 235 Patienten wurden in eine Levosimendan-Gruppe und 205 Patienten in eine Kontroll-Gruppe randomisiert.

Es zeigte sich in der gepoolten Analyse eine signifikante Mortalitätsreduktion für die Levosimendan-Therapie. 11/235 (4,7%) (OR 0,35; 0,18 – 0,71) versus 26/205 (12,7%).

Zusätzlich konnte eine signifikant geringere Inzidenz postoperativen VHF gezeigt werden; 40/175 (22,9%) versus 59/156 (31,4%), (OR 0,48; 0,29-0,78).

Die Meta-Analyse zeigte weiterhin eine signifikant geringere Inzidenz myokardialer Infarkte auf Basis von 336 Patienten (1,1% versus 5,9%, OR 0,26; 0,07-0,97) und akutem postoperativen Nierenversagen auf Basis von 228 Patienten (6,7% versus 23,9%, OR 0,26; 0,12-0,60).

Eine durchgeführte Subgruppenanalyse bestätigte die signifikante Mortalitätsreduktion für die Levosimendan-Subgruppe mit HLM-Operation (11/202 Patienten (5,4%) versus 26/188 Patienten (14,2%) (OR 0,38; 0,19-0,76). Auch für die Kontroll-Untergruppen, die mit Dobutamin oder Milrinon behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Mortalitätsreduktion. Während hingegen für die Subgruppe, die ohne HLM operiert wurde, keine signifikante Mortalitätsreduktion nachgewiesen wurde.

In einer früher publizierten Meta-Analyse der gleichen Arbeitsgruppe (Zangrillo et al. 2007) konnte ein signifikant geringerer Anstieg der postoperativen Troponin-Werte im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Gewichtete durchschnittliche Differenzen (MWD) -2,5 (-3,86 - -1,14) ng/ml) auf Basis von 139 Patienten gezeigt werden.

Hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer, der ITS-Liegezeit und der postoperativen Beatmungsdauer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Levosimendan-Gruppe und der Kontroll-Gruppe.

8.7a Evidenz systematischer Übersichtsarbeiten

Die Arbeitsgruppe von Gillies et al. (2005) fasste in einer systematischen Übersichtsarbeit die Evidenz der Therapie mit inotropen und vasoaktiven Substanzen in der Kardiochirurgie in folgenden Empfehlungen zusammen:

Es besteht Evidenz, dass β -Agonisten und PDE-III-Inhibitoren effizienter in der Steigerung des Herzzeitvolumens im Vergleich zu einer Plazebogabe im Zustand eines LCOS sind. β -Agonisten sind mit einer häufigeren Inzidenz von Tachykardien und Tachyarrhythmien vergesellschaftet. Die Gabe eines PDE-III-Inhibitors erfordert oft den zusätzlichen Einsatz eines Vasokonstriktors.

Die Evidenz-Graduierung basiert auf randomisierten klinischen Studien mit der Wahrscheinlichkeit eines großen α - oder β -Fehlers, entsprechend einem Evidenz-Grad B nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Es besteht Evidenz, dass Katecholamine wie Dopamin, Adrenalin und Dopexamin keine klaren Vorteile gegenüber Dobutamin bieten und eine höhere Inzidenz von nachteiligen Effekten aufweisen. Die Evidenz-Graduierung basiert auf randomisierten klinischen Studien mit der Wahrscheinlichkeit eines großen α - oder β -Fehlers, entsprechend einem Evidenz-Grad B nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Es besteht Evidenz, dass die Gabe von PDE-III-Inhibitoren vor Abgang von der Herzlungenmaschine die Chance eines erfolgreichen Weanings im Vergleich zu einer Plazebogabe erhöht und den notwendigen Einsatz von Katecholaminen in der

postoperativen Periode reduziert. Bedenken hinsichtlich des Auftretens einer Thrombozytopenie schränken den Gebrauch von Amrinon ein. Die Evidenz-Graduierung basiert auf randomisierten klinischen Studien mit der Wahrscheinlichkeit eines großen α - oder β -Fehlers, entsprechend einem Evidenz-Grad B nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Es besteht Evidenz, dass sich die Auswahl von inotropen Substanzen nicht an den Einflüssen der Substanzen auf die regionale Perfusion orientieren sollte. Die Evidenz-Graduierung basiert auf randomisierten klinischen Studien mit der Wahrscheinlichkeit eines großen α - oder β -Fehlers, entsprechend einem Evidenz-Grad B nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Es besteht Evidenz, dass die Gabe von Milrinon zu einem Anstieg des Blutflusses durch arterielle Bypässe führt. Die Evidenz-Graduierung basiert auf randomisierten klinischen Studien mit der Wahrscheinlichkeit eines großen α - oder β -Fehlers, entsprechend einem Evidenz-Grad B nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

8.8a Praxis in Deutschland

Nach den Umfrageergebnissen unter Klinikern kardiochirurgischer Intensivstationen ist die Substanz der ersten Wahl zur Therapie eines postoperativen LCOS Adrenalin (41,8%), gefolgt von Dobutamin (30,9%). Die PDE-III-Inhibitoren belegen als therapeutische Option den dritten Platz mit 14,5%, gefolgt von Dopamin mit 7,2%.

Als zweite Wahl werden mit Abstand bevorzugt PDE-III-Inhibitoren eingesetzt (46,3%), gefolgt von Dobutamin (24,1%) und Adrenalin (22%). Noradrenalin und Dopamin spielen mit jeweils 13% respektive 11% eine untergeordnete Rolle. Levosimendan wird von 3,8% der Intensivmediziner eingesetzt.

Bei der Kombination von positiv inotropen oder vasoaktiven Substanzen werden als erste Wahl Adrenalin und PDE-III-Hemmer (22,2%) zur Therapie eines LCOS eingesetzt. Die kombinierte Gabe von Dobutamin und Noradrenalin (20,4%) und PDE-III-Hemmern mit Noradrenalin (13,0%) folgt in der Präferenz. Die Kombination aus Adrenalin und Noradrenalin und Dopamin und PDE-III-Hemmer wird mit 7,4% und 3,7% deutlich seltener eingesetzt.

Die Angabe der zweiten Präferenz einer Kombinationstherapie unterscheidet sich nicht von der ersten Wahl. Auch hier steht die Gabe von Adrenalin und PDE-III-Hemmer an erster Stelle, gefolgt von Dobutamin und Noradrenalin.

Der klinische Einsatz von Dopexamin spielt nach den Ergebnissen der Umfrage in Deutschland keine Rolle (Kastrup et al. 2007).

8.9a Zielorientierte Therapie

Empfehlungen zur Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen in Kombination mit einer Optimierung des Volumenstatus bei kardiochirurgischen Patienten sind nur sinnvoll, wenn gleichzeitig die Zielkriterien der therapeutischen Intervention festgelegt werden.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums ist eine Vorlastoptimierung die Grundvoraussetzung für eine medikamentöse oder apparative Therapie der Linksherzinsuffizienz. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem evidenz-Grad D bewertet. Hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz erfolgt ein Upgrade des GoR auf A.

Werden nach einer Vorlastoptimierung die angestrebten hämodynamischen Zielwerte nicht erreicht, ist nach Konsensusmeinung des Expertengremiums eine Therapie mit positiv inotropen Mitteln indiziert. Die Auswahl der Substanz richtet sich nach der patientenindividuellen Situation. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem evidenz-Grad D bewertet. Hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz erfolgt ein Upgrade des GoR auf B.

Mit Hilfe eines entsprechenden Monitorings muss eine Bestimmung der hämodynamischen Ausgangssituation und nach Auswertung der erfassten Parameter zusammen mit der Klinik, welche der Patient bietet, die Entwicklung eines Therapiekonzeptes erfolgen. Durch die Festlegung von Zielkriterien und die Implementierung dieser in Behandlungspfade, soll versucht werden, das zentrale Problem des Patienten zu erfassen und adäquat zu behandeln. Das kardiochirurgische Patientengut ist in dieser Hinsicht komplex, da häufig mehrere Ursachen für eine hämodynamische Instabilität vorliegen können.

Je nach Grad der Linksherzinsuffizienz und deren Auswirkungen auf den globalen und regionalen Kreislauf können orientierend 4 klinische Situationen resultieren, die mit Nutzung der Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings spezifiziert werden können.

Der hypovoläme Patient weist eine Tachykardie und eine inadäquate Ventrikelfüllung auf. Bei Vorliegen eines linksventrikulären enddiastolischen Flächenindex $< 5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, alternativ eines pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAOP) $< 5 \text{ mmHg}$ oder eines intrathorakalen Blutvolumenindex $< 750 \text{ ml}/\text{m}^2$ sollte der primäre therapeutische Ansatz in einer Optimierung der kardialen Vorlast liegen.

Bei kardiochirurgischen Patienten liegt in der frühen postoperativen Phase häufig ein relativer oder absoluter Volumenmangel vor. Dieser kann zahlreiche Ursachen haben: 'capillary leak' nach HLM, ungenügender Ersatz von Blutverlusten während der OP oder durch Drainageverluste auf der Intensivstation oder durch präoperative Diuretikabehandlung. Durch eine vorübergehende Myokardinsuffizienz ist unter Umständen in dieser Situation eine erhöhte Vorlast notwendig.

Bei Vorliegen eines geringeren Volumendefizits mit einem linksventrikulären enddiastolischen Flächenindex $< 7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, alternativ eines pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAOP) $< 10 \text{ mmHg}$ oder eines intrathorakalen Blutvolumenindex $< 850 \text{ ml}/\text{m}^2$ sollte eine vorsichtige Volumenzufuhr ('volume challenge') unter Beachtung der hämodynamischen Auswirkungen erfolgen. So sollte die Volumenzufuhr bei einem deutlichen Anstieg der Vorlastparameter, die ohne einen adäquaten Effekt auf das Herzzeitvolumen oder den systemischen Blutdruck bleiben, beendet werden. Hier besteht die Gefahr einer konsekutiven Kontraktilitätsabnahme bei Überschreiten der optimalen Vorlast.

Zusätzlich zu einer Vorlastoptimierung sollte eine inotrope Unterstützung des linken Ventrikels erfolgen. Orientierend am mittleren arteriellen Blutdruck ist der Einsatz von Dobutamin, bei einem MAP $< 60 \text{ mmHg}$, oder eines PDE-III-Inhibitors, bei einem MAP $> 60 \text{ mmHg}$, zu empfehlen. Wichtig ist hierbei die ausreichende Volumengabe, da es bei einer Nachlastsenkung zu einem weiteren Abfall des Perfusionsdruckes kommen kann. Bei einer systemischen Hypotension kann die Kombination mit einem Vasopressor erforderlich sein. Bei unzureichender hämodynamischer Stabilisierung

bei diesen Therapieansätzen oder bei Vorliegen einer gravierenden Hypotension ist der Einsatz von Adrenalin indiziert.

Der Patient mit einer ausreichenden Vorlast mit einem linksventrikulären enddiastolischen Flächenindex $> 9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, alternativ eines pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAOP) $> 15 \text{ mmHg}$ oder eines intrathorakalen Blutvolumenindex $> 1000 \text{ ml}/\text{m}^2$ sollte orientierend am mittleren arteriellen Blutdruck der Einsatz von Dobutamin oder eines PDE-III-Inhibitors erfolgen. Zur Gegenregulation einer systemischen Hypotension und zur Erhöhung der koronaren Perfusion ist die Gabe von Noradrenalin zu erwägen. Beim Vorliegen einer gravierenden Hypotension ist der initiale Einsatz von Adrenalin angezeigt. Zeigt der Patient auch nach Gabe von Dobutamin oder eines PDE-III-Hemmers keine entscheidende Verbesserung seines LCOS ist die inotrope Supplementierung mit Adrenalin indiziert. Insbesondere bei vermuteter Down-Regulation der adrenergen β -Adrenorezeptoren ist die Kombination von Adrenalin mit einem PDE-III-Hemmer sinnvoll. Bei ausgeprägtem LCOS ist eine Gabe von Levosimendan zu erwägen. Nach ACVB-Operationen ist zu diesem Zeitpunkt auch eine IABP-Implantation indiziert.

Bei einem hypervolämen Patient mit einer deutlich erhöhten Vorlast, mit einem linksventrikulären enddiastolischen Flächenindex $> 11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, alternativ eines pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAOP) $> 20 \text{ mmHg}$ oder eines intrathorakalen Blutvolumenindex $> 1200 \text{ ml}/\text{m}^2$, sollte als primäres Ziel zusammen mit einer pharmakologischen Kreislaufunterstützung ein Volumenentzug sein. Als adjuvante Therapieformen können Verfahren der Hämofiltration/Hämodialyse eingesetzt werden. Die hämodynamische Stabilisierung sollte mit Dobutamin oder einem PDE-III-Hemmer erfolgen, auch hier kann eine zusätzliche Adrenalingabe, die Kombination von Adrenalin mit einem PDE-III-Hemmer oder Levosimendan indiziert sein.

Nach Erreichen eines suffizienten arteriellen Mitteldrucks und einer hämodynamischen Stabilität kann die Senkung der Vor- beziehungsweise der Nachlast des Herzens in Erwägung gezogen werden.

Die Modulation des peripheren Gesamtwiderstandes sollte in Hinsicht einer Arbeitsentlastung des Herzens, aber auch einer Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes mit der Gabe von Vasodilatoren wie Nitroglycerin oder Natriumnitroprussid und von Vasopressoren wie Noradrenalin erfolgen.

8.10a Evidenz-basierte Empfehlungen

Evidenz-basierte Empfehlungen Linksherzinsuffizienz	Evidenz- Grad	Empfehlungs- Grad (GoR)
Eine Vorlastoptimierung ist die Grundvoraussetzung für eine medikamentöse oder apparative Therapie der Linksherzinsuffizienz.	D	A
Werden nach einer Vorlastoptimierung die Zielwerte nicht erreicht, ist eine Therapie mit positiv inotropen Mitteln indiziert. Die Auswahl der Substanz richtet sich nach der patientenindividuellen Situation.	D	B
PDE-III-Hemmer sind bei Patienten mit bestehender β -Blockade und/oder einer inadäquaten hämodynamischen Reaktion auf eine Dobutamingabe zu bevorzugen.	C	0
Zur Vor- und Nachlastsenkung bei akuter Herzinsuffizienz wird der Einsatz von Nitraten zur Therapie empfohlen.	B	B
Ist ein Vasopressor indiziert, ist Noradrenalin als einziger zugelassener Vasopressor das Mittel der Wahl.	C	A
Den Einsatz von Low-dose-Dopamin zur Prophylaxe oder Therapie eines Nierenversagens ist obsolet.	A	A
Die protektiven Einflüsse von Dopexamin auf die hepato-splanchnikuläre Durchblutung und die Erhöhung der Kreatininclearance bei kardiochirurgischen Patienten ist nicht nachgewiesen. Die Gabe von Dopexamin wird daher nicht empfohlen.	A	B
Levosimendan soll zur Prävention hämodynamischer Komplikationen bei Patienten mit eingeschränkter LVEF und bei Patienten mit bestehendem LCOS eingesetzt werden. Die empfohlene Dosierung liegt bei 0,1 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ über 24 h. Auf eine Bolusgabe soll verzichtet werden. Aktuell keine Zulassung in Deutschland, daher GoR-Down-Grading.	B	0

Abb. 5

Algorithmus Linksherzinsuffizienz

Erweitertes hämodynamisches Monitoring
TEE / PAK / Pulskonturanalyse

LV-EDAI $< 5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
PAOP $< 5 \text{ mmHg}$
ITBVI $< 750 \text{ ml}/\text{m}^2$

LV-EDAI $< 7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
PAOP $< 10 \text{ mmHg}$
ITBVI $< 850 \text{ ml}/\text{m}^2$

LV-EDAI $> 9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
PAOP $> 15 \text{ mmHg}$
ITBVI $> 1000 \text{ ml}/\text{m}^2$

LV-EDAI $> 11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
PAOP $> 20 \text{ mmHg}$
ITBVI $> 1200 \text{ ml}/\text{m}^2$

Vorlast-
optimierung

Vorlast-
optimierung
Inotropie-
steigerung

Inotropie-
steigerung

Vorlast-
reduzierung
Inotropie-
steigerung

Volumen

Volume-Challenge
1. Dobutamin oder
PDE-Hemmer
2. Adrenalin

Dobutamin \pm
Noradrenalin
PDE-Hemmer \pm
Noradrenalin

1. Dobutamin oder
PDE-Hemmer
2. Adrenalin
3. Levosimendan

Dobutamin \pm
Noradrenalin
PDE-Hemmer \pm
Noradrenalin

1. Adrenalin plus
PDE-Hemmer
2. Levosimendan

gegebenenfalls
vorsichtiger
Volumenentzug

Zielwerte

ScvO₂ $> 70\%$ oder SvO₂ $> 65\%$
MAD $> 65 \text{ mmHg}$
CI $> 2,0 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$
ZVD $8-12 \text{ mmHg}^*$
(*abhängig von Beatmung)
LV-EDAI $6-9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
ITBVI $850-1000 \text{ ml}/\text{m}^2$
GEDVI $640-800 \text{ ml}/\text{m}^2$
PAOP $12-15 \text{ mmHg}$
Diurese $> 0,5 \text{ ml}/\text{kgKG}/\text{h}$
Laktat $< 3 \text{ mmol}/\text{l}$

IABP /
Assist-
system

Chirurgische
Intervention ?

Optimierung
der Therapie
möglich ?

Nein

Zielwerte
erreicht ?

Ja

Therapie-
evaluierung

Gültigkeit abgelaufen

8b Rechtsherzinsuffizienz

Die Häufigkeit eines therapiebedürftigen rechtsventrikulären Versagens nach kardiochirurgischen Eingriffen liegt in einem Bereich von 0,04 - 1% (Kaul et al. 2000). Das Management eines rechtsventrikulären Versagens stellt aber hohe Anforderungen an die behandelnden Intensivmediziner und ist gerade nach Mitralklappeneingriffen mit einer schlechten Prognose verbunden (Doyle et al. 1995).

Die Ursachen eines Rechtsherzversagens sind multifaktoriell, so kann ein insuffizienter kardioplegerischer Schutz, eine intraoperative Ischämie, eine Reperfusionstörung oder eine intra- respektive postoperative Volumenüberladung ursächlich für eine reduzierte Kontraktilität und damit ein Pumpversagen sein. Eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast kann durch eine anaphylaktoide Reaktion auf eine Protamingabe, ein generelles inflammatorisches Geschehen nach kardiopulmonalem Bypass, einen pulmonalen Hypertonus oder durch ein linksventrikuläres Versagen bedingt sein.

8.1b Diagnose

Die Echokardiographie ist die beste Methode zum Nachweis einer akuten rechtsventrikulären Dysfunktion bzw. Insuffizienz. Sie erlaubt eine visuelle Beurteilung der regionalen Myokardkontraktion, die Analyse von Dicke und Kontraktionsdynamik des Herzseptums sowie einen Größenvergleich von linkem und rechtem Ventrikel. Die Kombination aus kleinem, gut kontrahierendem linken Ventrikel und großem, akinetischen rechten Ventrikel ist pathognomonisch für die akute rechtsventrikuläre Insuffizienz. Eine exakte Quantifizierung von rechtsventrikulären Volumina ist wegen der komplexen Geometrie des rechten Ventrikels sowie fehlender Standardisierung der Schnittebenen derzeit noch nicht möglich. Die Dopplersonographie gestattet bereits bei geringer Trikuspidalinsuffizienz die Erfassung des Druckgradienten an der Trikuspidalklappe. Durch Addition des rechtsatrialen Drucks lässt sich hieraus der systolische Druck in der A. pulmonalis als indirektes Maß der rechtsventrikulären Nachlast ermitteln. Mit Hilfe der Farbdopplerechokardiographie kann eine Trikuspidalinsuffizienz visualisiert werden. Fehlt ein Regurgitations-Jet, ist eine schwere pulmonale Hypertension ausgeschlossen (Zwissler 2000).

Bestehen klinisch Hinweise auf ein rechtsventrikuläres Versagen, ist eine invasive Diagnostik indiziert. Ziel hierbei ist es, mit Vorlast, Nachlast und Kontraktilität alle Determinanten der rechtsventrikulären Funktion zu analysieren, wenn möglich zu quantifizieren und in ihrem Verlauf zu beurteilen (Zwissler 2000).

8.2b Quantifizierung der Vorlast

Zur Abschätzung der Vorlast werden üblicherweise der zentralvenöse (ZVD) bzw. rechtsatriale (RAP), selten der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck (RVEDP) verwendet. Werte über 10 cm H₂O gelten als Indikator einer guten, niedrigere Werte als Indikator einer schlechten Ventrikelfüllung. Viele Untersuchungen belegen jedoch, dass der ZVD das enddiastolische Volumen und damit die rechtsventrikuläre Vorlast häufig nicht korrekt widerspiegelt. Hierfür gibt es 3 mögliche Erklärungen (Zwissler 2000):

- Die Beziehung von Druck und Volumen verläuft nicht linear. Bei „leerem“ rechten Ventrikel gehen auch große Volumenänderungen mit nur kleinen Druckänderungen einher. Dagegen bewirkt dieselbe Volumenänderung bei dilatiertem rechten Ventrikel einen deutlichen Anstieg des Füllungsdrucks.
- Die Compliance des Myokards kann sich verändern. So ist bei ischämischem rechten Ventrikel zur Erzielung des gleichen Füllungsvolumens ein höherer Füllungsdruck nötig als bei intaktem Myokard.
- Änderungen des intrathorakalen bzw. intraperikardialen Drucks (z.B. PEEP, Perikardtamponade) täuschen Veränderungen der rechtsventrikulären Vorlast nur vor.

Der individuelle Volumenbedarf eines Patienten lässt sich aber letztlich nur durch eine Volumenbelastung austarieren, die unter engem hämodynamischen Monitoring erfolgen sollte. Wenn unter Volumengabe lediglich der rechtsatriale Füllungsdruck ansteigt ohne konsekutive Zunahme des Herzminutenvolumens ist eine weitere Volumentherapie sicher nicht indiziert. Hinsichtlich des angestrebten zentralvenösen Druckes kann als Orientierung dienen, dass eine Volumengabe bei einem ZVD unter 10 mmHg indiziert ist und ein ZVD bis 15 mmHg sinnvoll sein kann. Eine Volumentherapie ist nicht indiziert, wenn bei hohem Füllungsdruck rechts und niedrigem Herzzeitvolumen bereits eine systemische arterielle Hypotension vorliegt (Wagner et al. 2002).

Gelegentlich wichtiger als der ZVD ist daher die Registrierung der zentralvenösen Druckkurve. So findet sich bei hypertrophiertem rechten Ventrikel häufig eine prominente A-Welle und bei Trikuspidalinsuffizienz eine V-Welle. Wegen der limitierten Validität von Füllungsdrucken muss es das Ziel sein, Füllungsvolumina des rechten Ventrikels zu quantifizieren. Bildgebende Verfahren erlauben bislang lediglich qualitative, nicht jedoch exakte quantitative Aussagen. Im Gegensatz dazu gestattet die Indikatorverdünnungstechnik mittels 'fast-response'-Thermodilution eine Quantifizierung von Füllung und Auswurfraction des rechten Ventrikels.

Alle Zusatzinformationen des Pulmonalkatheters können genutzt werden. Nicht geeignet ist die Methode bei Patienten mit Tachykardie >150/min, Arrhythmien oder Trikuspidalinsuffizienz. Die erhobenen Daten verbessern nicht nur das pathophysiologische Verständnis, sondern beeinflussen die Therapie und erlauben eine Überprüfung von deren Effektivität. Alternativ kann das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) sowie das globale enddiastolische Volumen des Herzens (GEDV) mit Hilfe der transpulmonalen Thermodilution gemessen werden. Während GEDV und ITBV die globale Vorlast des Herzens adäquat widerspiegeln, ist deren Validität beim isolierten rechtsventrikulären Versagen fraglich. Informationen über die Höhe des PAP und damit eine Abschätzung der Nachlast sind anhand dieses Verfahrens nicht verfügbar (Zwissler 2000).

8.3b Quantifizierung der Nachlast

Bislang existiert kein akzeptierter und klinisch messbarer Parameter zur Quantifizierung der Nachlast des rechten Ventrikels. Der pulmonalarterielle Mitteldruck (MPAP) spiegelt die rechtsventrikuläre Nachlast zwar klinisch meist ausreichend genau wider, bei Schwankungen des HZV, aber auch bei Änderung der Herzgröße treten jedoch Probleme auf: So ist nach LaPlace die Nachlast eines

dilatierten rechten Ventrikels mit dünner Wand bei gleichem PAP größer als die Nachlast eines kleinen rechten Ventrikels mit dicker Wand. Neben dem PAP wird häufig der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) als indirektes Maß der rechtsventrikulären Nachlast verwendet.

Die Berechnung setzt die Platzierung eines PAK voraus, da sowohl der PAP, das Herzzeitvolumen (HZV) als auch der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PAOP) bekannt sein müssen. Auch der PVR kann eine Zunahme der rechtsventrikulären Wandspannung infolge einer Ventrikeldilatation nicht erfassen und unterschätzt daher Änderungen der Nachlast. Hinzu kommt, dass bei einem Abfall des HZV infolge verschlechterter Kontraktilität rechnerisch der PVR zunimmt, ohne dass sich die Wandspannung des rechten Ventrikels geändert haben muss.

Zur Messung der rechtsventrikulären Kontraktilität wurden mehrere Techniken beschrieben, z. B. die Messung der rechtsventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} , die Erstellung von Ventrikelfunktionsdiagrammen oder die Bestimmung endsystolischer Druck-Volumen-Beziehungen. Die Methoden sind jedoch wenig praktikabel oder nicht ausreichend valide und werden daher selten klinisch eingesetzt. Im Gegensatz dazu hat die Messung der Auswurffraktion seit der Etablierung der 'fast-response'-Thermodilutionstechnik an Popularität gewonnen. Auch dieser Parameter stellt jedoch kein ideales Maß für die rechtsventrikuläre Kontraktilität dar. So ist bekannt, dass ein Anstieg der Vorlast auch bei konstanter Kontraktilität die Auswurffraktion erhöht. Umgekehrt sinkt die Auswurffraktion bei Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast. Die Auswurffraktion reflektiert daher nur unter konstanten Lastbedingungen Änderungen der rechtsventrikulären Kontraktilität (Zwissler 2000).

8.4b Therapie

Ziel der Therapie ist es ein LCOS zu verhindern. Primär sollte eine Reduktion des erhöhten pulmonalvaskulären Widerstandes erfolgen, die myokardiale Sauerstoffzufuhr verbessert und der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt werden. Zusätzlich ist eine adäquate Vorlast sicherzustellen und der koronare Perfusionsdruck durch einen ausreichenden Aortendruck sicherzustellen (Wagner et al. 2002). Inotropika, die selektiv den rechten Ventrikel beeinflussen, gibt es nicht. Zur Verbesserung der Kontraktilität werden daher bei Rechtsherzversagen dieselben Substanzen eingesetzt wie bei akuter Linksherzinsuffizienz. Jede positiv inotrope Stimulation des Myokards steigert jedoch auch dessen O_2 -Verbrauch. Hinzu kommt die bei Dopamin und Adrenalin in höherer Konzentration auftretende pulmonale Vasokonstriktion, so dass der positiv inotrope Effekt dieser Substanzen durch eine dosisabhängige Vasokonstriktion in der pulmonalen Strombahn konterkariert werden kann (Wagner et al. 2002). Im Einzelfall kann sich dadurch das Verhältnis von O_2 -Angebot und -bedarf sogar verschlechtern. Trotz dieser Bedenken sind Katecholamine bei akutem RV-Versagen häufig unverzichtbar (Zwissler 2000).

Eine sinnvolle Ergänzung bei der Therapie mit positiv inotropen Substanzen stellen Phosphodiesterase-III-Hemmer dar, die sowohl eine positiv inotrope Wirkung als auch einen relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur hervorrufen. Hieraus ergibt sich aber auch die potenzielle Nebenwirkung eines arteriellen Blutdruckabfalls, die bei Patienten mit akuter pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen mit systemischer Hypotension rasch zum Unterschreiten eines kritischen Systemdrucks führen kann. Daher kommt der Einsatz von Phosphodiesterase-III-Inhibitoren in dieser Situation nur unter größter Vorsicht in Betracht, zumal der Effekt, wenn er

einmal eingetreten ist, aufgrund der langen Halbwertszeit dieser Substanzgruppe, lange persistiert (Wagner et al. 2002).

Die Ergebnisse einer Umfrage unter kardiochirurgischen Intensivmedizinern (Kastrup et al. 2007) zum Einsatz vasoaktiver und inotroper Substanzen bei der Behandlung eines Rechtsherzversagens zeigte, dass die erste Präferenz zur pharmakologischen Unterstützung des rechten Ventrikels in der Gabe von Adrenalin und PDE-III-Hemmern besteht. Beide Substanzen werden nahezu gleichwertig als erste Wahl mit 26,4% respektive 24,5%, gefolgt von Dobutamin mit 20,8% und Noradrenalin mit 7,5% angegeben. Bei der Angabe der zweiten Präferenz werden die Phosphodiesterasehemmer mit 50% klar bevorzugt. An zweiter Stelle folgen Iloprost und Dobutamin mit jeweils 10% und Adrenalin mit 7,5%.

Nur wenige Veröffentlichungen zur Therapie des rechtsventrikulären Versagens existieren. So zeigten Vincent et al. (1988) bei 15 kritisch Kranken ein höheres HZV und eine zunehmende rechtsventrikuläre EF bei einer verbesserten Dehnbarkeit des rechten Ventrikels bei der Gabe von Dobutamin im Vergleich zu Dopamin. Voraussetzung bei der Nutzung von Dobutamin ist allerdings ein ausreichender systemischer Blutdruck, um eine durch die peripher vasodilatierende Wirkung von Dobutamin bedingte Hypotension zu vermeiden.

Bei Patienten mit einem dekompensierten Rechtsherzversagen, assoziiert mit einer Hypotension, stellt Noradrenalin hingegen wegen seines ausgewogenen Verhältnisses von α - und β_1 -adrenergen Wirkung das Mittel der Wahl dar. Die positiven Effekte von Noradrenalin resultieren in dieser hämodynamischen Situation nicht nur aus der α -mimetischen Wirkung mit Erhöhung des arteriellen Perfusionsdruckes, sondern auch auf einer positiv inotropen Stimulation (Zwissler 2000). Es ist aber anzumerken, dass bisher der klinische Nutzen von Noradrenalin beim Rechtsherzversagen nur in Tierversuchen nachgewiesen wurde. Eine Überwachung des pulmonalarteriellen Druckes ist bei Einsatz eines Vasopressors indiziert.

Eine sinnvolle Ergänzung zu der Therapie mit Katecholaminen stellt der Einsatz von PDE-III-Inhibitoren dar. Diese Substanzgruppe eignet sich für Patienten, die eine rechtsventrikuläre Dysfunktion, induziert durch einen gesteigerten pulmonalen Gefäßtonus, aufweisen. Diese Konstellation kann sich mit einer myokardialen Ischämie mit reduzierter Kontraktilität und einem gesteigerten pulmonalen Gefäßwiderstand nach extrakorporaler Zirkulation ergeben, vor allem nach Mitralklappeneingriffen mit vorbestehendem pulmonalen Hypertonus.

Jenkins et al. (1997) untersuchten 20 Patienten mit einem vorbeschriebenen pulmonalen Hypertonus (MPAP > 30 mmHg) nach Mitralklappenersatz. In der randomisierten doppelblinden Studie wurde Amrinon versus Dobutamin nach Beendigung der HLM verglichen. Die absoluten Werte für die RVEF, den SVI den LVSWI und das Herzzeitvolumen stiegen in der Amrinon-Gruppe im Vergleich zur Dobutamin-Gruppe über die gesamte Studiendauer signifikant an. Auch die pulmonalarteriellen Drucke fielen in der PDE-III-Hemmer-Gruppe signifikant. Hinsichtlich des mittleren arteriellen Blutdrucks, des ZVD und des RVSWI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Inzidenz einer erforderlichen Adrenalin-Gabe und deren Dosis in den beiden Gruppen war nahezu identisch. Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet.

Die Arbeitsgruppe von Hachenberg et al. (1997) untersuchte 20 Patienten mit schwerer Mitralklappenregurgitation und einem MPAP > 25 mmHg zur

Mitralklappenrekonstruktion oder Ersatz in einer randomisierten klinischen Studie. Die Patienten erhielten als Referenztherapie Dobutamin und Glyceroltrinitrat oder alternativ Enoximon vor dem kardiopulmonalem Bypass und zum Weaning. Beide Therapieregime führten zu einem signifikanten Anstieg des HZV und der Herzfrequenz. Enoximon senkte im Vergleich zur Kombination aus Dobutamin und Glyceroltrinitrat den pulmonalarteriellen Druck signifikant und führte zu einer Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes. Der MAP blieb in beiden Gruppen nahezu unverändert. Der systemische Widerstand sank in beiden Gruppen auf gleichem Niveau. Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet.

Zusammenfassend ist nach Konsensusmeinung des Expertengremiums zur Therapie einer Rechtsherzinsuffizienz bei adäquatem koronarem Perfusionsdruck die Therapie mit Dobutamin, PDE-III-Hemmer oder Nitroglycerin Mittel der ersten Wahl. Bei unzureichendem Perfusionsdruck ist zusätzlich die Gabe von Noradrenalin indiziert. Bei unzureichendem Erfolg sollte die zusätzliche Gabe von Adrenalin erwogen werden. Die Bewertung dieser Empfehlung erfolgt entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D. Die Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz mit einem GoR von B bewertet.

8.5b Rechtsventrikulärer Infarkt

Im Vergleich zum linken Ventrikel zeichnet sich die rechte Herzkammer durch eine geringere Empfindlichkeit auf eine Ischämie aus. Zu dieser geringeren Vulnerabilität tragen eine geringere Muskelmasse, eine geringere Arbeitsbelastung, ein ausgeglicheneres Verhältnis von O_2 -Angebot und -verbrauch und eine ausgeprägtere kollaterale Kapillarversorgung bei (Kaul et al. 2000).

Der isolierte rechtsventrikuläre Infarkt ist selten und bildet sich bei einem proximalen Verschluss der RCA aus. Beim häufigen Hinterwandinfarkt ist in ca. 50% der Fälle partiell der rechte Ventrikel mit einbezogen.

Diagnose

Die Patienten weisen gestaute Jugularvenen und einen ZVD, der über dem PAOP liegt, auf. Begleitend tritt eine systemische Hypotonie auf. Differentialdiagnostisch muss eine Lungenarterienembolie ausgeschlossen werden, wobei Patienten mit Rechtsherzversagen keine Dyspnoe aufweisen. Eine bestehende rechtsventrikuläre Dilatation kann zu einer Septumdeviation in den linken Ventrikel führen und damit zu einer enddiastolischen Drucksteigerung führen, so dass ein primäres Links Herzversagen vorgetäuscht werden kann.

Erweitertes hämodynamisches Monitoring

- ZVD > 18 mmHG
- ein normaler oder leicht reduzierter PAOP, bedingt durch ein geringer gefüllten linken Vorhof
- ein CI < 2,0 l/min/m²
- ein reduzierter rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex
- ein erhöhtes rechtsventrikuläres Volumen

- Echokardiographisch zeigt sich ein deutlich dilatierter rechter Ventrikel mit eingeschränkter Kontraktilität, ein erhöhtes enddiastolisches Volumen, eine herabgesetzte linksventrikuläre Füllung, eine umgekehrte Septumbewegung, eine Trikuspidalklappenregurgitation und eine verfrühte Pulmonalklappenöffnung.

Die Therapieoptionen eines ischämiebedingten rechtsventrikulären Versagens umfassen

- Die Wiederherstellung eines physiologischen Rhythmus
- Optimierung der rechtsventrikulären Vorlast
- Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen
- Mechanische Unterstützungsverfahren mittels IABP / Assist Device

Rhythmustherapie

Eine Metaanalyse zeigte ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen und ein 3,4-fach erhöhtes Risiko für AV-Blockierungen bei einer rechtsventrikulären Beteiligung eines Hinterwandinfarktes (Metha et al. 2001).

Der kompromittierte rechte Ventrikel weist unter ischämischen Bedingungen ein relativ fixes Schlagvolumen auf. Somit sind Bradyarrhythmien deletär für ein adäquates biventrikuläres HZV, auch bei Bestehen einer regulären atrioventrikulären Synchronizität.

Die Abhängigkeit des ischämischen Ventrikels von einer regulären Vorhofkontraktion zur Erzielung eines adäquaten Füllungsvolumens unterstreicht die Wichtigkeit einer regulären AV-Erregungsleitung, um eine weitere Verschlechterung der Hämodynamik zu vermeiden. Eine AV-Rhythmusstörung kann weiterhin zu einer Verschlechterung einer bestehenden Trikuspidalregurgitation führen.

Der Versuch einer medikamentösen positiv chronotropen Therapie mit Atropin kann unternommen werden. Bei unzureichendem Frequenzanstieg ist eine temporäre Schrittmachertherapie indiziert. In diesem Fall ist eine AV-sequentielle Schrittmachertherapie zu bevorzugen (Goldstein 2002).

Vorlastoptimierung

Eine Volumengabe zur Vorlastoptimierung des rechten Ventrikels muss vorsichtig erfolgen. Eine zu schnelle oder zu großzügige Volumengabe führt zu einer überproportionalen Zunahme des RVEDP ohne Zunahme des Schlagvolumens. Die Größenzunahme des rechten Ventrikels ist durch das Perikard begrenzt, so dass bei einer Volumenbelastung das Risiko einer Septumdeviation besteht. Zusätzlich führt eine rechtsventrikuläre Dilatation zu einer Zunahme der Wandspannung, so dass es zu einer kritischen rechtsventrikulären Koronarperfusion, trotz der biphasischen Durchblutung in Systole und Diastole, kommen kann.

Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen

Inotropikum der Wahl bei der Therapie eines LCOS auf Basis eines rechtsventrikulären Infarktes ist Dobutamin (Goldstein 2002). Von Vorteil ist bei dieser Substanz die geringe Auswirkung auf die rechtsventrikuläre Nachlast.

Bei Bestehen einer ausgeprägten systemischen Hypotension sollte der hochdosierte Einsatz von Vasopressoren hinsichtlich der damit einhergehenden pulmonalen Vasokonstriktion zurückhaltend erfolgen. Stattdessen sollte die Indikation zur Implantation einer IABP mit konsekutiver diastolischer Augmentation zur Verbesserung der Koronarperfusion erfolgen (Heß 2004).

Boeken et al. (2009) zeigten in einer retrospektiven Analyse von kardiochirurgischen Patienten mit primärem Rechtsherzversagen eine signifikante Zunahme von CI, MAP und SvO₂ nach Implantation einer IABP.

Eine Vorlastsenkung durch Vasodilatoren und Diuretika ist bei einem rechtsventrikulären Infarkt primär kontraindiziert. Ein venöses Pooling führt zu einer Reduktion des enddiastolischen Volumens des rechten Ventrikels. Der infarzierte rechte Ventrikel benötigt jedoch ein hohes enddiastolisches Volumen, um via Frank-Starling-Mechanismus ein ausreichendes Schlagvolumen zu generieren, da bei dem dünnwandigen rechten Ventrikel eine Zunahme des Schlagvolumens nur über eine Kontraktitätssteigerung oft nicht möglich ist.

Auch der Einsatz von Beta-Blockern und Kalzium-Antagonisten sollte, aufgrund ihrer negativ chronotropen und negativ dromotropen Wirkung, zurückhaltend erfolgen.

8.6b Pulmonaler Hypertonus nach kardiochirurgischen Eingriffen

Eine pulmonale Hypertonie im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe und in der Intensivmedizin ist nicht selten und kann durch eine Reihe unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen bedingt sein. Aufgrund der Gefahr eines assoziierten perioperativen Rechtsherzversagens stellt die pulmonale Hypertonie einen wesentlichen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität bei kardiochirurgischen Eingriffen dar (Langer et al. 2004).

Der Pulmonalkreislauf ist die entscheidende Größe für die rechtsventrikuläre Nachlast und bestimmend für die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion. Unabhängig von der Ätiologie hat die pulmonale Hypertonie einen Anstieg der Nachlast für den rechten Ventrikel zur Folge. Der dünnwandige trapezförmige rechte Ventrikel verfügt über eine erhebliche Compliance und ist somit in der Lage eine beträchtliche Volumenbelastung zu tolerieren. Hingegen verfügt der rechte Ventrikel nur über geringe kontraktile Reserven und Adaptionsmechanismen, um einen akuten Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstand zu verkraften (Wagner et al. 2002).

8.7b Intravenöse Vasodilatoren

Bei Bestehen eines erhöhten pulmonalvaskulären Widerstands, zum Beispiel nach Mitralklappeneingriffen, können Nitroglyzerin, Natriumnitroprussid und intravenöse Prostanoiden als Vasodilatoren die rechtsventrikuläre Nachlast senken. Die damit verbundene Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion durch eine Reduzierung des rechtsventrikulären myokardialen Sauerstoffverbrauchs und eine Verbesserung der linksventrikulären Füllung, kann eventuell zu einem Anstieg des systemischen Blutdruckes und damit konsekutiv zu einer verbesserten Perfusion der rechten Koronararterie führen. Dies kann im Gegenzug zu einer Abnahme des rechtsatrialen Druckes und der Rechtsherzstauung führen. Somit können intravenöse Vasodilatoren einen positiven Effekt bei einem isoliertem rechtsventrikulären Versagen aufweisen (Mebazaa et al. 2004).

Kunimoto et al. (1997) untersuchten prospektiv anhand von 16 Patienten nach Mitralklappenersatz, davon 9 Patienten mit Stenose und 7 Patienten mit Regurgitation, die Wirkung von intravenösem PGE₁ auf die Hämodynamik. Die

untersuchte Patientenpopulation wies einen mittleren pulmonalarteriellen Druck > 25 mmHg auf. Nach der intravenösen PGE₁-Gabe sank der MPAP signifikant, der systolische arterielle Druck jedoch ebenfalls. Der PVRI und der SVRI sanken signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten. Das Herzzeitvolumen nahm zu, allerdings nicht auf signifikantem Niveau.

Die Arbeitsgruppe von Cámara et al. (1992) untersuchte 30 Patienten mit Mitralstenose mit einem vorbeschriebenen Mitralgradienten in Ruhe > 10 mmHg. In der randomisierten doppelblinden Studie wurden die Effekte von Isoproterenol oder PGE₁ (iv) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe über 24 Stunden postoperativ analysiert. PGE₁ senkte den pulmonalvaskulären Widerstand, im Vergleich zu den beiden anderen Versuchsgruppen, signifikant. Der mittlere pulmonalarterielle Druck stieg in der Prostanoid-Gruppe nicht, während er sich in den Vergleichsgruppen signifikant erhöhte. Das Herzzeitvolumen stieg in den beiden Interventionsgruppen über die Zeit signifikant an, der systemische Gesamtwiderstand fiel in allen drei Gruppen signifikant über die postoperative Periode. Der mittlere arterielle Druck stieg in der Isoproterenol-Gruppe an, es zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der PGE₁-Gruppe. Die Autoren schlossen daraus, dass PGE₁ ein effektives Pharmakon nach Mitralklappenersatz zur Senkung des MPAP und des PVR ist, ohne den arteriellen Blutdruck und das Herzzeitvolumen zu reduzieren.

Eine Option dem systemischen Blutdruckabfall entgegenzuwirken ist die Applikation eines Vasokonstriktors über einen linksatrialen Katheter (D'Ambra et al. 1985).

Im Gegensatz zu den inhalativen Vasodilatoren ist der Einsatz intravenöser Vasodilatoren, trotz ihrer Effektivität, in der klinischen Praxis in den Hintergrund getreten. So nutzen nach der aktuellen Befragung zur klinischen Praxis der kardiochirurgischen Intensivmedizin in Deutschland 81% der Kliniken inhalative Vasodilatoren (Kastrup et al. 2007).

Hauptgrund für die mangelnde klinische Akzeptanz intravenöser Vasodilatoren bei der Therapie des Rechtsherzversagens sind deren potentielle Nebenwirkungen. So erweitert keiner der Vasodilatoren die Lungenstrombahn selektiv. Meist kommt es gleichzeitig zu einer Gefäßdilatation im Systemkreislauf mit konsekutivem Blutdruckabfall und damit zu einer Beeinträchtigung der Organperfusion. Intravenöse Vasodilatoren erweitern auch Gefäße in Lungenarealen, die wegen einer Minderbelüftung nicht zur Oxygenierung des Blutes beitragen und daher der hypoxisch-pulmonalen Vasokonstriktion unterliegen. Die Aufhebung dieser pulmonalen Vasokonstriktion erhöht den intrapulmonalen Rechts-links-Shunt und verschlechtert die Oxygenierung. Gerade beim kritisch kranken Patienten jedoch können Hypoxämie und Hypotension deletäre Folgen haben. Ähnlich wie bei vasodilatierenden Katecholaminen und Phosphodiesterase-III-Inhibitoren muss daher vor dem Einsatz eines intravenösen Vasodilators ein ausreichender arterieller Mitteldruck sichergestellt sein (Zwissler 2000).

8.8b Inhalative Vasodilatoren

Die inhalative Zufuhr von Vasodilatoren über die Atemwege steigert deren lokale Effektivität und minimiert systemische Nebenwirkungen. Sowohl Stickstoffmonoxid als auch Prostanoid-induzieren nach Inhalation eine selektive pulmonale Vasodilatation.

Nach den Ergebnissen einer postalischen Befragung kardiochirurgischer Intensivstationen (Kastrup et al. 2007) nutzen 81% der erfassten Kliniken inhalative

Vasodilatoren. Erste Wahl der Kliniker ist Iloprost mit 44%, gefolgt von der Kombination aus Iloprost und NO mit 30%. Prostacyclin wurde mit 12% an dritter Stelle genannt.

Die Beimischung von Stickstoffmonoxid (NO) in das inspiratorische Gasgemisch dilatiert selektiv pulmonale Gefäße in ventilierten Lungenbezirken über eine Aktivierung der Guanylatcyclase (cGMP). Der Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes und die Umverteilung des pulmonalen Blutflusses in ventilierte Lungenbezirke reduziert den pulmonalarteriellen Druck und verbessert die arterielle Oxygenierung. Die schnelle Inaktivierung von NO durch Hämoglobin verhindert im Gegensatz zu intravenösen Vasodilatoren einen Effekt auf den systemischen Gesamtwiderstand.

Die inhalative NO-Gabe ist bislang mit Ausnahme von Neugeborenen mit primärer pulmonaler Hypertension nicht für den klinischen Einsatz zugelassen. Jeder Anwender muss daher im besonderen Maße über deren potentielle Nebenwirkungen informiert sein. Trotzdem hat die klinische Anwendung von inhalativem NO in den vergangenen Jahren stetig zugenommen. Hauptindikationen in der perioperativen Phase bzw. auf der Intensivstation sind die arterielle Hypoxämie sowie die Behandlung des akuten Rechtsherzversagens bei pulmonaler Hypertension unterschiedlicher Ätiologien.

An potentiell toxischen Effekten und Nebenwirkungen wurde die Bildung toxischer Stickoxyde wie das NO₂, die Methämoglobinbildung und eine Verlängerung der Blutungszeit durch eine Thrombozyteninhibition beschrieben. Die Bildung von toxischen Stickoxyden ist abhängig von der verabreichten NO-Dosis sowie der Kontaktzeit mit Sauerstoff und steigt exponentiell mit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration. Das Erreichen von klinisch signifikanten NO₂-Konzentrationen erscheint bei Dosierungen von < 20 ppm und effizienten Vernebelungsgeräten unwahrscheinlich (Germann et al. 2005).

Eine toxische Methämoglobinämie tritt in therapeutischen verwendeten Dosierungen von NO (< 20 ppm) praktisch nicht auf (Germann et al. 2005). Trotzdem wird bei inhalativer Gabe von NO die Messung des Methämoglobinspiegels 4h nach Beginn der Therapie und danach mindestens einmal täglich im Verlauf von einem Expertengremium der European Society of Intensive Care Medicine and European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists empfohlen (Germann et al. 2005). Eine korrespondierende Empfehlung ergeht auch durch die UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs (Cuthbertson et al. 1997). Diese Empfehlungen werden entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet.

Der Verdacht einer erhöhten Blutungsneigung bei inhalativer NO-Gabe fand sich in der klinischen Anwendung nicht bestätigt (Wagner et al. 2002).

Fullerton et al. (1996) zeigten in einer prospektiven klinischen Studie bei 20 kardiochirurgischen Patienten die positiven Effekte einer inhalativen NO-Therapie. Der MPAP und der PVR verringerten sich nach Inhalation von NO signifikant nach Weaning von der HLM. Der SVR und MAP veränderten sich nicht unter NO-Inhalation. Nach Unterbrechung der inhalativen Gabe kehrten der PVR und der MPAP auf ihre Ausgangswerte zurück.

Die Arbeitsgruppe von Lindberg et al. (1994) untersuchte 7 Patienten mit einer normalen präoperativen Lungenfunktion nach ACVB in einer prospektiven klinischen Studie. Unter verschiedenen inhalativen NO-Konzentration (2-25 ppm) über 6 bis 10 Minuten sank der MPAP und der PVR signifikant ab. Die systemischen

hämodynamischen Parameter veränderten sich nicht, während sich hingegen die Oxygenierung verbesserte.

Bender et al. (1997) wiesen anhand von 13 Patienten mit einem Verhältnis MPAP zu MAP $> 0,5$ und einem Horowitz-Quotienten < 300 mmHg in den ersten 24 h nach CPB die positive Wirkung von iNO in einer prospektiven klinischen Studie nach. Nach inhalativer Gabe von NO (20 ppm) sank der mittlere Quotient von MPAP zu MAP von 0,53 auf 0,39 und der mittlere Horowitz-Quotient stieg von 167 mmHg auf 235 mmHg an.

Die Arbeitsgruppe von Beck et al. (1999) untersuchte 34 kardiochirurgische Patienten, darunter 16 Implantationen eines LVAD und 10 Transplantationen, mit einem MPAP > 25 mmHg und einer rechtsventrikulären Dysfunktion mit einem Herzzeitvolumen $< 2,0$ l/min/m². 87% der Patienten erhielten inhalatives NO aufgrund einer hämodynamischen Instabilität trotz hochdosierter inotroper Unterstützung nach Weaning von der HLM. Die mittlere Inhalationsdauer betrug 36 h (6-246 h). Alle Patienten wiesen eine Methämoglobinkonzentration unter 2,5% auf und es zeigte sich kein signifikanter Anstieg des Methämoglobins gekoppelt an die Inhalationsdauer. Alle Patienten zeigten nach 15 Minuten Inhalationsdauer einen signifikanten Abfall des MPAP.

3 Patienten nach Mitralklappenersatz zeigten einen fixierten pulmonalen Hypertonus auf und erwiesen sich als Nonresponder, während 6 Patienten nach MKE einen Abfall des MPAP aufwiesen. Die Reduktion des PVR und des MPAP führte zu einem signifikanten Anstieg des HZV. Eine systemische Hypotension wurde nicht beobachtet, es zeigte sich sogar bei den meisten Patienten durch ein verbessertes HZV ein signifikanter Anstieg des MAP.

Positive Effekte einer NO-Inhalation auf das pulmonale Gefäßsystem nach Mitralklappenersatz und ACVB-Operationen zeigten auch Girard et al. (1992), Rich et al. (1993), Snow et al. (1994) und Maxey et al. (2002). In diesen Studien wurde eine Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes zwischen 22% und 42% erreicht.

Konträre Ergebnisse wurden in einer Studie von Fullerton et al. (1997) gezeigt, in der keine Senkung des PVR nach MKE erreicht werden konnte. Ein möglicher Grund für diese Ergebnisse könnte in dem in dieser untersuchten Patientenpopulation stark erhöhten PVR liegen, der im Durchschnitt bei $622 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ lag (Hayward et al. 1999).

Der vasodilatierende Effekt von inhalativem NO hängt somit stark davon ab, ob der pulmonale Hypertonus schon mit einem fibrotischen Umbau der Lungengefäße fixiert ist oder prinzipiell noch einen reversiblen Charakter aufweist.

Die inhalative NO-Gabe führt zu einer dem erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand proportionalen Abnahme der Vasokonstriktion. So hat die Inhalation bei einem nicht erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand, bei einem fixierten fibrotisch bedingtem pulmonalen Hypertonus oder einem durch ein gesteigertes HZV erhöhten Pulmonalarteriendruck nur einen minimalen Effekt. Der Einfluss der durch NO induzierten pulmonalen Vasodilatation auf das HZV, ist von der rechtsventrikulären Funktion abhängig. Bei nicht kompromittierter rechtsventrikulärer Funktion resultiert nur ein geringer Effekt auf die rechtsventrikuläre EF und das HZV, während hingegen bei Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion eine Verbesserung der rechtsventrikuläre EF und des Herzzeitvolumens resultieren kann (Haddad et al. 2000).

Eine potenziell vital bedrohliche Komplikation kann sich aus einer abrupten Unterbrechung der NO-Zufuhr ergeben, die zu einer dramatischen Verschlechterung des Gasaustausches und zu einem hämodynamischen Kollaps führen kann. Diese

Reboundphänomene sind aus der klinischen Anwendung gut bekannt, und legen nahe, dass die inhalative NO-Therapie ausschleichend und unter kontinuierlichem Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes beendet werden sollte (Vlahakes 2005). Im Falle eines Gerätedefektes mit Ausfall der NO-Zufuhr muss ein Ersatzgerät rasch verfügbar sein (Wagner et al. 2002, Germann et al. 2005). Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums ist die Vorhaltung eines Ersatzgerätes zur NO-Applikation aber nicht praktikabel.

Als alternative Substanz zur inhalativen Anwendung erscheinen Prostanoiden besonders attraktiv, da der Einsatz von NO, wie beschrieben, mit einigen Risiken verbunden ist. So kann nach Beendigung der NO-Gabe ein ausgeprägter Reboundeffekt beobachtet werden, zusätzlich werden Patient und Umwelt durch toxische Metaboliten gefährdet. Die Prostanoiden, PGE₁, PGI₂ und das stabile PGI₂-Analogon Iloprost, werden zur inhalativen Therapie eingesetzt.

Der molekulare Wirkmechanismus des Prostacyclin resultiert aus einer Stimulation eigener G-Protein-gekoppelter-Rezeptoren, sogenannte IP-Rezeptoren und steigert dadurch die Aktivität der Adenylatcyclase. Durch die intrazelluläre Erhöhung von cAMP nimmt die Kalziumkonzentration in den Gefäßmuskelzellen ab, was zu einer Gefäßdilatation führt.

Vorteile von Iloprost gegenüber anderen Prostanoiden sind in der Wasserlöslichkeit, in der geringeren Viskosität, die ein einfacheres Vernebeln ermöglicht und in der signifikant längeren Wirkungszeit zu sehen (Lowson 2002). Die Dauer der beobachteten hämodynamischen Effekte beträgt rund 60-120 min, so dass Iloprost auch sinnvoll bei extubierten Patienten angewendet werden kann (Langer et al. 2004).

Langer et al. (2003) untersuchten 10 Patienten mit langbestehendem Mitralklappen- und assoziierter pulmonaler Hypertonie nach Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz. Nach Weaning von der HLM zeigte sich eine persistierende pulmonale Hypertonie mit einem MPAP von durchschnittlich 31,6 mmHg. Durch eine Iloprost-Inhalation konnte der MPAP signifikant auf im Mittel 26,1 mmHg gesenkt werden. Der pulmonale Gefäßwiderstand sank ebenfalls signifikant nach Inhalation von Iloprost. Es zeigte sich unter konstanter Dosierung von Vasopressoren bzw. Vasodilatoren eine deutliche pulmonale Selektivität. Sowohl der systemische mittlere arterielle Druck als auch der systemische Widerstand blieben nahezu unverändert. Das Herzzeitvolumen stieg moderat.

Die Arbeitsgruppe von Theodoraki et al. (2002) untersuchte 12 Patienten mit pulmonalem Hypertonus und echokardiographischen Anzeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach kardiopulmonalem Bypass. Die Studienpopulation bestand aus Patienten nach Aorten- oder Mitralklappenersatz, Doppelklappenersatz, Mitralklappenersatz plus aortokoronarer Revaskularisierung und singulärer aortokoronarer Revaskularisierung. Die inhalative Iloprost-Gabe über 20 Minuten führte zu einer signifikanten Reduktion des transpulmonalen Druckgradienten, des PVR und des Quotienten aus PAP und MAP respektive PVR und SVR. Der systemische Gesamtwiderstand und der mittlere arterielle Druck wurden nicht beeinflusst. Das HZV stieg durchschnittlich über die Marke von 2,5 l/min/m².

De Wet et al. (2003) untersuchten eine 126 Patienten umfassende Population nach kardiothorakalen, davon 78 kardiochirurgischen, Eingriffen in einer prospektiven klinischen Studie. Einschlusskriterien waren ein pulmonaler Hypertonus mit einem MPAP > 30 mmHg oder ein systolischer PAP > 40 mmHg, eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und eine refraktäre Hypoxämie mit einem Horowitz-Index < 150 mmHg. Die inhalative Gabe von PGI₂ senkte den MPAP und verbesserte den Quotienten aus

MPAP und MAP. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des MAP. Das Herzzeitvolumen verbesserte sich signifikant nach 4-6-stündiger Inhalation. Es zeigte sich keine klinisch signifikant erhöhte Blutungsneigung. Eine Verbesserung des Oxygenierungsindex war nicht bei allen Patienten nachweisbar, der Oxygenierungsindex für die gesamte Patientengruppe verbesserte sich aber signifikant.

Die Arbeitsgruppe von Fattouch et al. (2005) verglich bei 58 Patienten in einer randomisierten Studie die Effekte von inhalativem Prostacyclin, inhalativem NO und Natriumnitroprussid i.v. nach Mitralklappenersatz bei vorbestehender Stenose. NO und Prostacyclin inhalativ verabreicht führten gleichwertig zu einem signifikanten Abfall von PAP, PVR und dem Quotienten aus MPAP und PAOP, bei signifikantem Anstieg des HZV, Natriumnitroprussid i.v. erwies sich als ungeeignet aufgrund seiner systemischen hypotensiven Effekte, die bei 62% der Patienten in der Natriumnitroprussid-Gruppe zum Therapieabbruch führte.

PGI₂ gilt als einer der potentesten Thrombozytenaggregationshemmer, negative Effekte einer Gerinnungskompromittierung wurden aber anhand einer Studie kardiochirurgischer Patienten widerlegt. Die Arbeitsgruppe von Haraldsson et al. (2000) untersuchte in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie an 28 kardiochirurgischen Patienten die Effekte einer Prostacyclin-Inhalation auf die Thrombozytenfunktion. Die Patienten erhielten in drei Gruppen alternativ NaCl 0,9%, PGI₂ 5 µg/ml oder PGI₂ 10 µg/ml inhalativ über 6h verabreicht. In vitro zeigte sich in der Gruppe mit der höheren PGI₂-Konzentration in der Thrombelastographie eine signifikant verlängerte Reaktionszeit. In den 3 Gruppen war aber in vivo keine Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion ersichtlich, so zeigten sich keine Unterschiede der Blutungszeiten oder der Drainageverluste.

In vielen Einrichtungen wird nach kardiochirurgischen Eingriffen wie einer Transplantation oder einer Implantation eines linkventrikulären Assistsystems routinemäßig eine NO-Inhalation eingesetzt; wodurch die Inzidenz eines Rechtsherzversagens aufgrund einer vorbestehenden oder assist-bedingten pulmonalen Hypertonie deutlich zurückgegangen ist (Wagner et al. 2002).

Ein rechtsventrikuläres Versagen nach Implantation eines linksventrikulären Assistsystems wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 20% bis 40%, trotz einer verbesserten rechtskoronaren Perfusion, beschrieben.

Argenziano et al. (1998) zeigten in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie den positiven Effekt einer NO-Inhalation nach einer linksventrikulären Assist-Implantation. 11 Patienten wiesen nach Implantation einen mittleren pulmonalvaskulären Widerstand > 25 mmHg und eine Assistflussrate < 2,5 l/min/m² auf und erhielten entweder eine NO- oder eine Stickstoff-Inhalation. Nach NO-Inhalation zeigte sich eine signifikante Reduktion des MPAP und ein signifikanter Anstieg der Assistflussrate. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine hämodynamische Verbesserung. Nach einem Crossover der mit Stickstoff behandelten Patienten in die NO-Gruppe erwiesen sich die Ergebnisse als reproduzierbar. In keiner der Gruppen veränderte sich der mittlere arterielle Druck signifikant.

Korrespondierende Studienergebnisse wiesen auch Wagner et al. (1997) nach. 8 konsekutive Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach Implantation eines linksventrikulären Assistsystems zeigten nach NO-Inhalation eine dosisabhängige Verbesserung der Hämodynamik. Der pulmonalvaskuläre und pulmonalarterielle Widerstand sanken signifikant während hingegen das HZV signifikant bei unverändertem MAP zunahm. Die echokardiographisch bestimmte rechtsventrikuläre EF stieg signifikant und das enddiastolische rechtsventrikuläre Volumen nahm signifikant ab.

Somit stellt eine NO-Inhalation eine mögliche Option zur Vermeidung eines rechtsventrikulären Versagens mit konsekutivem Einsatz einer biventrikulären Unterstützung dar.

Zusammenfassend wird der Therapieansatz einer inhalativen Gabe von selektiven pulmonalen Vasodilatoren wie Prostanoiden oder NO bei Bestehen eines therapierefraktären Rechtsherzversagens im Rahmen eines Heilversuches nach Konsensusmeinung des Expertengremiums entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Die Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz auf einen GoR von B upgraded.

Die Empfehlung dieser Substanzen ohne Zulassung für die ausgewiesenen Indikationen begründet sich auf das Vorliegen von Studiendaten und der großen bestehenden klinischen Erfahrung beim Einsatz dieser Substanzen.

8.9b Alternative Substanzen

Eine weitere therapeutische Option zur Behandlung eines pulmonalen Hypertonus besteht in der Gabe von oralen PDE-V-Hemmern (Sildenafil), die den Abbau von cGMP verhindern und damit zu einer pulmonalen Gefäßdilatation führen. So erwies sich die Kombination einer inhalativen NO-Therapie zur Stimulation der Produktion von cGMP und einem PDE-V-Hemmer zur Hemmung des Abbaus von cGMP als effektiver als die alleinige Gabe einer der beiden Substanzen zur Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalvaskulären Widerstandes (Preston et al. 2005, Lepore et al. 2005).

Auch die Kombination von Sildenafil und inhalativen Prostanoiden zeigte eine synergistische Wirkung bei internistischen Patienten mit pulmonalem Hypertonus, die sich in einer randomisierten Studie als effektiver erwies als die alleinige Gabe einer der beiden Substanzen (Ghofrani et al. 2002).

Zur Behandlung eines pulmonalen Hypertonus in der Kardiochirurgie mit PDE-V-Hemmern liegen zur Zeit nur einzelne Fallberichte vor. Trachte et al. (2004) setzten Sildenafil bei 8 Patienten additiv zur konventionellen Therapie mit systemischen und inhalativen Vasodilatoren refraktärem pulmonalem Hypertonus nach Mitralklappeneingriffen oder Einbau eines linksventrikulären Assistsystems ein. Nach Sildenafil-Gabe in einer Dosierung von 25 bis 50 mg/d reduzierte sich der MPAP signifikant im Verlauf der ersten Stunde nach Behandlungsbeginn. Auch der durchschnittliche MAP sank signifikant, allerdings nicht unter den Wert von 60 mmHg. Der PVRI wies ebenso eine deutliche signifikante Abnahme nach Therapiebeginn auf, während hingegen der systemische Gesamtwiderstand sich nicht signifikant veränderte. Innerhalb von 24 h nach Therapiebeginn konnten die Patienten von der konventionellen vasodilatativen Therapie gewent werden. Die Sildenafil-Gabe wurde über die Krankenhausentlassung hinaus therapeutisch weitergeführt.

Madden et al. (2004) berichteten von einem Patienten der nach ACVB und Mitralklappenrekonstruktion nach Abgang von der HLM einen MPAP von 58 mmHg, einen PAOP von 32 mmHg und eine schwere Hypotension aufwies. Nach Gabe von 50 mg Sildenafil sank der MPAP innerhalb einer Stunde auf 29 mmHg und der PAOP auf 18 mmHg. Ein weiterer Patient mit schwerer Aorteninsuffizienz und vorbeschriebenem pulmonalem Hypertonus entwickelte nach Einleitung zum Aortenklappenersatz akut einen systolischen pulmonalarteriellen Druck von 90 mmHg und eine schwere Hypotension trotz Adrenalin- und Milrinon-Gabe. 30

Minuten nach der Gabe von 50 mg Sildenafil fiel der systolische pulmonalarterielle Druck auf 50 mmHg und der systemische systolische Druck stieg auf 100 mmHg. Klare Angaben hinsichtlich einer Dosierung bei alleiniger Gabe oder in Kombination mit inhalativen Vasodilatoren mit Sildenafil für kardiochirurgische Patienten können zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gegeben werden. Die Dosierungen lagen in den vorliegenden Studien zwischen 12,5 und 100 mg/d.

Es ist darauf zu verweisen, dass die Konsensus-Empfehlung des Expertengremiums eines Therapieansatzes mit PDE-V-Hemmern im Sinne eines Heilversuches bei einem pulmonalem Hypertonus auf Fallberichten und Expertenmeinung beruht, entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird diese Empfehlung mit dem Empfehlungs-Grad D bewertet.

8.10b Zusammenfassung

Die Therapieempfehlungen zur Behandlung des Rechtsherzversagens basieren auf Konsensusmeinung des Expertengremiums und werden entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Es werden analog zu den Empfehlungen drei hämodynamische Ausgangssituationen aufgeschlüsselt:

- Im Falle eines niedrigen rechtsventrikulären Füllungsvolumens im TEE oder eines Quotienten von PAOP zu ZVD > 1 sollte der vorsichtige Versuch einer Volumengabe erfolgen.
Bleibt dieser Ansatz erfolglos, ist die medikamentöse Therapie indiziert. Bei normotensiven Patienten ist die Gabe eines Vasodilatators gerechtfertigt. Bleibt dieser Therapieansatz erfolglos, ist die Gabe von Inotropika gerechtfertigt. Bei hypotensiven Patienten ist primär die positiv inotrope Unterstützung angezeigt.
- Im Falle einer rechtsventrikulären Volumenbelastung mit Zeichen einer rechtsventrikulären Dilatation im TEE oder eines Quotienten von PAOP zu ZVD < 1 respektive einem schnellen Anstieg dieses Quotienten sollte bei normotensiven Patienten mit einem MAP > 70 bis 80 mmHg primär eine Steigerung der Inotropie mit Dobutamin und/oder einem PDE-III-Hemmer erfolgen. Supplementierend sollte eine Nachlastsenkung mit einem Vasodilatator wie Nitroglycerin in Erwägung gezogen werden. Ist die Kombination Dobutamin mit NTG und/oder PDE-III-Hemmer nicht erfolgreich, sollte auf Adrenalin, gegebenenfalls mit Nitroglycerin und/oder PDE-III-Hemmer, umgestellt werden.
Bei Bestehen eines pulmonalen Hypertonus und/oder eines therapierefraktären Rechtsherzversagen kann die inhalative Gabe eines Prostanoids oder von NO zusätzlich zu einer positiv inotropen Therapie in Erwägung gezogen werden. Behandlungsziel sollte nicht ein möglichst niedriger PAP oder PVR sein, sondern eine optimale Verminderung des Quotienten aus PVR und SVR, mit maximaler Unterstützung des rechten Ventrikels ohne signifikanten Abfall von O_2 -Zufuhr und Blutdruck (MAP > 60 mmHg).
- Hypotensive Patienten mit einem MAP < 70 mmHg mit hoher rechtsventrikulärer Vorlast befinden sich im dekompenzierten Rechtsherzversagen. Hier ist eine maximale inotrope Stimulation angezeigt. Initial kann die Therapie

mit Dobutamin und einem PDE-III-Hemmer in Kombination mit Noradrenalin erfolgen. Bei einer insuffizienten hämodynamischen Stabilisierung ist Adrenalin Mittel der Wahl, abhängig vom peripheren Widerstand mit oder ohne zusätzliche Gabe von Nitroglycerin.

Bei Bestehen eines pulmonalen Hypertonus können inhalative Prostanoiden oder NO zum Einsatz kommen.

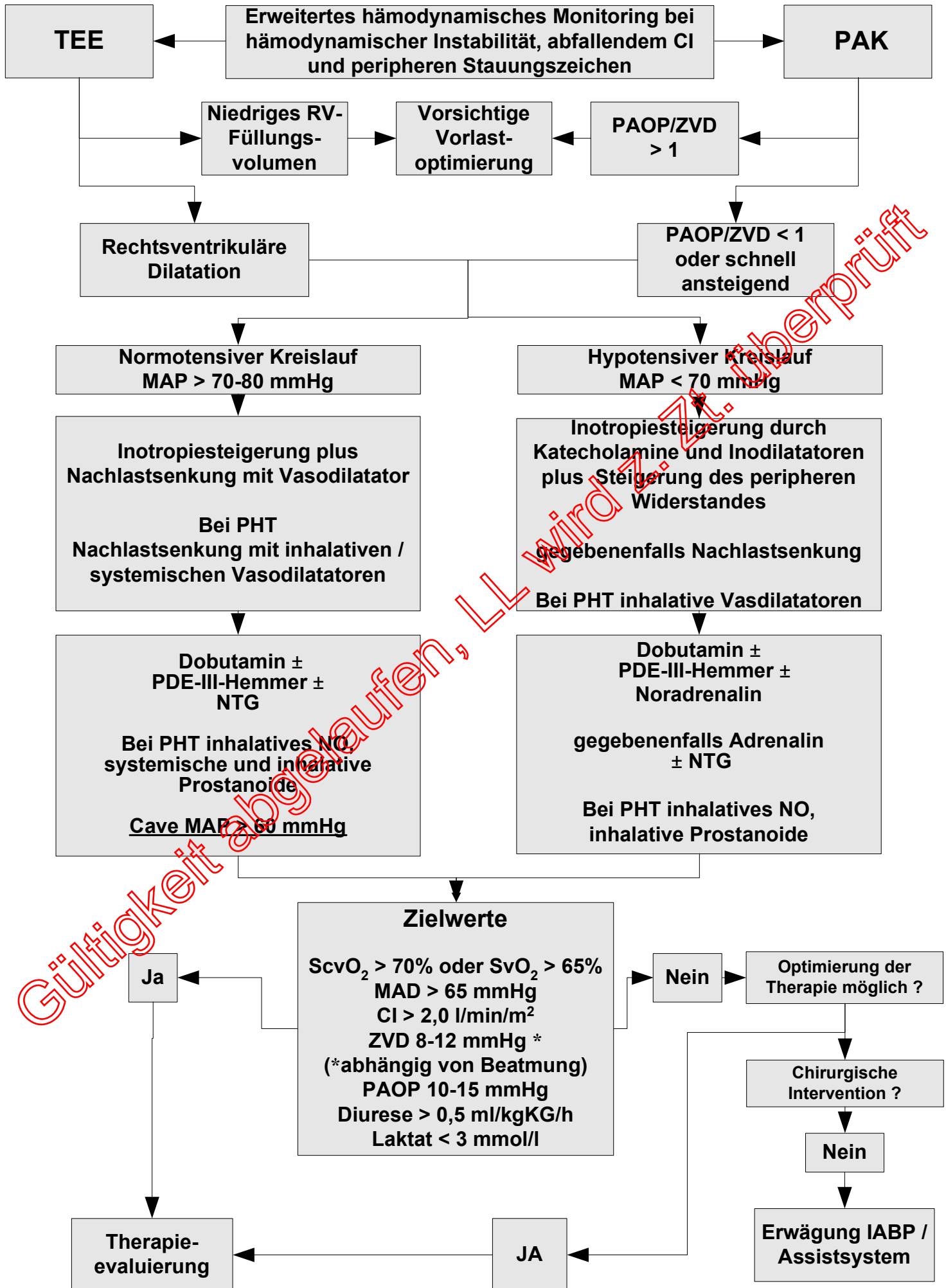
8.11b Evidenz-basierte Empfehlungen

Evidenz-basierte Empfehlungen Rechtsherzinsuffizienz	Evidenz- Grad	Empfehlungs- Grad (GoP)
Zur Therapie einer Rechtsherzinsuffizienz ist bei adäquatem koronarem Perfusionsdruck die Therapie mit Dobutamin, PDE-III-Hemmer oder Nitroglycerin Mittel der ersten Wahl. Bei unzureichendem Perfusionsdruck ist zusätzlich die Gabe von Noradrenalin indiziert. Bei unzureichendem Erfolg soll die zusätzliche Gabe von Adrenalin erwogen werden.	D	B
Bei Bestehen einer therapierefraktären Rechtsherzinsuffizienz soll die Gabe von inhalativen Vasodilatoren (NO, Prostanoiden) im Rahmen eines Heilversuches in Erwägung gezogen werden.	D	B

Gültigkeit abgelaufen, LL wird zzt. überprüft

Abb. 6

Algorithmus Rechtsherzinsuffizienz



9. Herzklappenchirurgie

Die operierten Klappenvitien erfordern zum Teil, basierend auf ihren pathophysiologischen Ausgangssituationen in der postoperativen Phase nach erfolgter Klappenkorrektur oder Klappenersatz, grundlegend verschiedene therapeutische Ansätze (Kalmár et al. 2004). Die therapeutischen Behandlungsoptionen mit positiv inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen werden ausgehend vom zugrundeliegenden Pathomechanismus, einer Stenose oder einer Insuffizienz, für die Aorten- und Mitralklappe dargestellt (Abb. 7a).

9.1 Frequenz- und Rhythmusoptimierung

Ventrikuläre Rhythmusstörungen stehen häufig postoperativ beim Aortenklappenersatz im Vordergrund, Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie beim Ersatz oder Rekonstruktion der Mitralklappe.

Zur Erzielung einer stabilen hämodynamischen Kreislaufsituation ist eine koordinierte Herzaktion eine Grundvoraussetzung. Somit sollte eine Frequenz- und Rhythmusoptimierung beim postoperativen hämodynamischen Management nach kardialen Klappeneingriffen mit initialer Priorität erfolgen. Zur Therapie der kardialen Rhythmusstörungen erfolgt der Verweis auf bestehende Leitlinien der ACC/AHA (Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery 2004), der ACC/AHA/ESC (Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation 2001) und der ESC (Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology 2005).

9.2 Aortenklappenstenose postoperativ

Postoperativ können sich Patienten mit vorbestehender Aortenstenose nach erfolgtem Klappenersatz hämodynamisch unterschiedlich verhalten. War der linke Ventrikel präoperativ in seinem Kontraktionsverhalten nicht wesentlich beeinträchtigt, die Kardioplegie für den Herzstillstand gut und die Aortenklammzeit kurz, so arbeitet das Herz postoperativ, aufgrund der deutlich reduzierten Nachlast durch die Beseitigung der Stenose, hyperdynam. In dieser spezifischen Situation sollte eine Begrenzung der Herzfrequenz und damit eine Ökonomisierung der Herzarbeit angestrebt werden, da diese Hyperdynamik bei der noch bestehenden beträchtlichen Hypertrophie zu subendokardialen Ischämien führen kann.

Außerdem sollte der Blutdruck früh postoperativ begrenzt werden, um die Aortennaht nicht zu sehr zu belasten. Die Belastung der Aortennaht ist aber nicht nur vom Blutdruck allein abhängig, sondern auch von der Weite der Aorta ascendens. Je stärker die Aorta poststenotisch erweitert ist, umso höher ist die daraus resultierende Wandspannung. Die Druckkontrolle ist demnach bei einer dünnwandigen oder aneurysmatisch erweiterten Aorta besonders indiziert. Hinsichtlich einer Obergrenze des systolischen Blutdruckes zur nützlichen und sinnvollen Vermeidung von postoperativen Komplikationen liegen keine verwertbaren Daten aus der Literatur vor. Nach herzchirurgischer Expertenmeinung ist es allerdings insbesondere bei einer dünnwandigen oder aneurysmatisch veränderten Aorta ascendens ebenso wie in Situationen, in denen der Verschluss der Aortotomie mit erheblichen Blutungsproblemen verbunden war, sinnvoll, den systolischen Blutdruck nicht über 150 mmHg ansteigen zu lassen. Die postoperative Dämpfung der Hyperdynamik des

linken Ventrikels nach Klappenersatz kann mit einem β -Blocker erfolgen und gegebenenfalls mit einem Vasodilatator kombiniert werden.

War der linke Ventrikel präoperativ schon insuffizient, kommt es nach Klappenersatz zu keiner hyperdynamen Pumpfunktion, obwohl die erhöhte Nachlast mit einer neuen Klappe wegfällt. Die myogene Insuffizienz kann sich entsprechend der Dauer der Aortenklammzeit und der Güte der Kardioplegie postoperativ noch mehr oder weniger verstärken. Bevor eine positiv inotrope Substanz zur Verbesserung der Pumpfunktion nach Abgang von der HLM eingesetzt wird, sollte der Frank-Starling-Mechanismus mit einer Volume-Challenge ausgeschöpft werden. Erst nach vorsichtiger Volumentherapie werden eventuell Katecholamine gegeben. Der Einsatz eines PDE-III-Hemmers ist ein weiterer therapeutischer Schritt, der erst nach Gabe eines Katecholamins erfolgen sollte, um die synergistisch inotrope Wirkung der Katecholamine und Phosphodiesterase-Hemmer zu nutzen. Ein weiterer positiver Effekt der PDE-Hemmer besteht in der positiv lusitropen Komponente, die zu einer verbesserten Relaxation und Compliance des linken Ventrikels führt (Heß 2004, Möllhoff 2000). In Hinsicht auf die meistens bestehende diastolische Relaxationsstörung sollte der Gebrauch von Adrenalin zurückhaltend erfolgen (Möllhoff 2000).

9.3 Aortenklappeninsuffizienz postoperativ

Die länger vorbestehende Aortenklappeninsuffizienz ist häufig assoziiert mit einer durch Volumenbelastung bedingten Myokarddilatation, mit einem großen linksventrikulären Volumen durch eine exzentrische Hypertrophie und mäßig guter Kontraktilität.

Postoperativ kann der Einsatz von Adrenalin aufgrund der schlechten Kontraktilität zur Tonisierung des dilatierten Ventrikels indiziert sein (Möllhoff 2000). Die Gabe von einem PDE-III-Hemmer schon vor Abgang von der HLM kann hämodynamische Vorteile bringen. Korrespondierend zur operativen Korrektur der Aortenstenose sollte der Blutdruck früh postoperativ nicht zu hoch sein (systolisch < 150 mmHg), um die Aortennaht nicht zu sehr zu belasten.

Häufig ist die Volumenbilanz nach der Herzlungenmaschine schon positiv, daher ist eine Optimierung der kardialen Vorlast mit Vorsicht zu titrieren. Eine Volumenüberladung kann zur Dilatation des Vorhofs und des Ventrikels und zu konsekutiven Rhythmusstörungen und/oder AV-Klappeninsuffizienzen führen.

9.4 Mitralklappeninsuffizienz postoperativ

Bei einer vorbestehenden Mitralklappeninsuffizienz liegt häufig eine Myokarddilatation mit einem großen linksventrikulären Volumen ohne Wandhypertrophie vor.

Die Kontraktilität ist meistens durch eine gleichzeitig bestehende koronare Herzerkrankung zusätzlich eingeschränkt.

Ein präexistenter pulmonaler Hypertonus und damit eine erhöhte Nachlast für den rechten Ventrikel ist bei diesem Klappenvitium häufig. Eine Optimierung der Vorlast ist daher mit Vorsicht zu handhaben, da der große linke Ventrikel zu einer leichtfertigen Volumengabe verleitet, um eine ausreichende Vorlast zu erreichen. Hier besteht besonders die Gefahr einer Rechtsherzdekompensation. Positiv inotrope Substanzen wie Dobutamin und Adrenalin sollten mit einem gut wirksamen Vasodilatator kombiniert werden. Dobutamin sollte hinsichtlich seiner pulmonal vasodilatativen Komponente bevorzugt zum Einsatz kommen. Zur positiv inotropen Unterstützung empfehlen sich bei dieser Konstellation auch PDE-III-Hemmer, um

zusätzlich eine pulmonalarteriell und systemische Vasodilatation zu erreichen. Eine Stabilisierung des systemischen Widerstandes kann mit Gaben von Noradrenalin erfolgen.

Jenkins et al. (1997) untersuchten 20 Patienten nach Mitralklappenersatz und einem vorbeschriebenen mittleren pulmonalarteriellen Druck > 30 mmHg in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie. Verglichen wurden die hämodynamischen Effekte von Dobutamin versus Amrinon. Die Patientengruppe, welche Amrinon erhielt, zeigte nach Bolusgabe zum Weaning und kontinuierlicher Infusion im Vergleich zur Dobutamingruppe eine signifikante Verbesserung der rechtsventrikulären EF und ebenfalls eine signifikante Zunahme des Cardiac Index über den gesamten Studienzeitraum (180 min nach Weaning). Die Amrinon-Gruppe zeigte eine Abnahme der rechtsventrikulären Nachlast bedingt durch einen gesunkenen pulmonalarteriellen Druck. Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet.

Die Arbeitsgruppe von Hachenberg et al. (1997) untersuchte 20 Patienten mit schwerer Mitralklappenregurgitation und einem MPAP > 25 mmHg zur Mitralklappenrekonstruktion oder Ersatz in einer randomisierten prospektiven klinischen Studie. Die Patienten erhielten als Referenztherapie Dobutamin und Glyceroltrinitrat oder Enoximon vor CPB und zum Weaning. Beide Therapieregime führten zu einem signifikanten Anstieg des CI und der Herzfrequenz. Enoximon senkte im Vergleich zur Kombination aus Dobutamin und Glyceroltrinitrat den pulmonalarteriellen Druck signifikant und führte zu einer Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes. Der MAP blieb in beiden Gruppen nahezu unverändert. Der systemische Widerstand sank in beiden Gruppen auf gleichem Niveau. Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet.

Hausen et al. (1992) untersuchte in einer randomisierten prospektiven klinischen Studie 27 Patienten nach Rekonstruktion oder Ersatz der Mitralklappe bei Stenose oder Regurgitation. Untersucht wurden zwei Patientengruppen unmittelbar nach Klappeneingriff postoperativ über 18 Stunden. Die Referenzgruppe erhielt Dopamin in Kombination mit Nitroglycerin, die andere Gruppe singular Enoximon. Für beide Gruppen wurde anhand eines Studienprotokolls im Falle eines persistierenden LCOS Adrenalin zusätzlich eingesetzt. Der Cardiac Index erwies sich in der mit Enoximon behandelten Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie mit Dopamin und Glyceroltrinitrat als signifikant höher. Der systemische Gesamtwiderstand war in der mit dem PDE-III-Hemmer behandelten Gruppe signifikant geringer. Der pulmonalvaskuläre Widerstand, der mittlere pulmonalarterielle Druck und der MAP differierte zwischen den Gruppen nicht signifikant, zeigte aber geringere Werte in der Enoximongruppe. Nur zwei Patienten in der Enoximongruppe im Vergleich zur Referenzgruppe mit sechs Patienten bedurften einer zusätzlichen Adrenalingabe nach initialer hämodynamischer Stabilisierung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf supraventrikuläre oder ventrikuläre Rhythmusstörungen, auch die Häufigkeit von ST-Streckenveränderungen unterschied sich nicht signifikant.

9.5 Mitralklappenstenose postoperativ

Bei langjähriger Mitralklappenstenose ist der linke Ventrikel oft muskelschwach und in seiner Funktion gemindert. Nach erfolgter Rekonstruktion oder Ersatz der Mitralklappe wird der Ventrikel postoperativ mit normalen Füllungsdrücken konfrontiert, was eine akute

linksventrikuläre Volumenbelastung zur Folge hat und eine Neigung zur Linksherzdekompensation mit sich bringt. Hier ist der Einsatz von einem PDE-Hemmer in Kombination mit Adrenalin indiziert. Die Gabe von Volumen sollte äußerst vorsichtig erfolgen (Möllhoff 2000).

Zum Management eines bei diesem Vitium häufig bestehenden pulmonalen Hypertonus erfolgt der Verweis auf Kapitel 8.

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft

10. Intraaortale Ballonpumpe

Die intraaortale Gegenpulsation ist heute in der Herzchirurgie ein Routineverfahren der Kreislaufunterstützung bei Versagen der linksventrikulären Funktion.

Das Grundprinzip der IABP beruht auf einer Volumenverschiebung innerhalb der Aorta mit Zunahme des Aortendruckes, der zum Effekt hat, dass der koronare Blutfluss durch eine Zunahme des diastolischen Perfusionsdruckes erhöht und damit konsekutiv die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessert wird. Zusätzlich wird die ventrikuläre Arbeit durch eine Reduzierung der Nachlast und der linksventrikulären Wandspannung bei der schnellen systolischen Ballondeflation gesenkt, was mit einem geringerem myokardialen Sauerstoffverbrauch verbunden ist. Die Reduzierung der linksventrikulären Nachlast und Wandspannung bedingt eine Verminderung des linksventrikulären Füllungsdruckes und damit mittelbar auch eine reduzierte rechtsventrikuläre Nachlast. Diese Mechanismen können zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens von bis zu 20% führen. Diese Beschränkung in Bezug auf ein vergrößertes Herzzeitvolumen zeigen auch die Grenzen der IABP auf. Sie liegen in der reinen Druckentlastung des Herzens und nicht in einer Volumenentlastung.

Die zwei wesentlichen Effekte der IABP sind in der Erhöhung des koronaren Blutflusses sowie der Nachlastsenkung zu sehen. Durch die diastolische Augmentation resultiert eine gesteigerte Perfusion aller Koronargefäße und somit ein gesteigertes Energieangebot für das gesamte Myokard, links- wie rechtsventrikulär. Das prä-systolische Leersaugen des Ballons führt zu einer Senkung der linksventrikulären Nachlast, zu einer herabgesetzten linksventrikulären Wandspannung und somit zu einer Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Druckes. In der Summation der Effekte resultiert eine Herabsetzung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Die Nachlastsenkung durch die IABP hat auch Auswirkungen auf den rechten Ventrikel; über die Senkung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes kommt es auch zu einer Herabsetzung der rechtsventrikulären Nachlast sowie der Wandspannung und somit auch zu einer Reduktion des rechtsventrikulären Energiebedarfs. In der Summe der Effekte kann bei optimalen Bedingungen eine um ca. 15% verbesserte myokardiale Energiebilanz angenommen werden. Daraus resultieren ein moderater Anstieg des Herzzeitvolumens, ein moderater Abfall des systemvaskulären Widerstands, eine Zunahme des arteriellen Mitteldrucks sowie eine Abnahme der Herzfrequenz (Möhnle et al. 2002).

10.1 IABP-Indikationen

Begünstigt durch die rasche Verfügbarkeit, einfache Anwendung und – im Vergleich zu anderen Herzassistenzsystemen – relativ niedrige Komplikationsrate der IABP, ist ihr Indikationsspektrum in den letzten Jahren deutlich erweitert worden. Gegenwärtig wird die IABP in 2% bis 13% aller kardiochirurgischen Eingriffe bei Erwachsenen bei sehr unterschiedlichen institutionellen Philosophien bezüglich Indikationsstellung und Zeitpunkt der Implantation eingesetzt. Dabei sind in den letzten Jahren Trends sowohl zu einem generell häufigeren perioperativen Einsatz als auch einem häufigeren präoperativen Einsatz zu beobachten, die einerseits einer erweiterten Indikationsstellung und andererseits dem zunehmenden Anteil von kardial schwerkranken und multimorbiden Patienten zu zuschreiben ist (Mehlhorn et al. 2001).

So zeigte eine prospektive Kohortenstudie (Baskett et al. 2003) in 10 Institutionen anhand von 29.961 Patienten, die sich in dem Zeitraum von 1995 bis 2000 einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten, dass der prozentuale Anteil der prä-, intra- und postoperativ implantierten intraaortalen Gegenpulsationspumpen von 7,0% auf 10,3% anstieg. Der Anteil präoperativer IABPs erhöhte sich signifikant von durchschnittlich 5,4% auf 7,8%. Die Häufigkeit einer intra- oder postoperativen Implantation zeigte keinen eindeutigen Trend und variierte über die Jahre zwischen 1,7% und 3,4%. Es zeigten sich große Unterschiede in Bezug auf die IABP-Nutzung zwischen den 10 untersuchten Kliniken, mit einer prozentualen Häufigkeit zwischen 5,9% und 16,4% aller Patienten. Auch nach einer Angleichung der beobachteten Unterschiede der präoperativen Patienten- und Krankheitscharakteristika zwischen den Kliniken blieb dieser große Unterschied, zwischen 3,6% und 13,7%, erhalten. Auch Ghali et al. (1999) berichteten in einer früheren multizentrischen Studie von einer Variationsbreite von 7,8% bis 21,8% bei der Nutzung der IABP.

Diese Ergebnisse unterstreichen den mangelnden Konsens hinsichtlich des Einsatzes der IABP in der aortokoronaren Bypasschirurgie, trotz über 30-jähriger Erfahrung mit dieser Technik.

Der optimale Zeitpunkt eines IABP-Einsatzes in der Kardiochirurgie bleibt somit ein kontrovers diskutiertes Thema. Ein Protokoll zur Formulierung der Einsatzkriterien einer mechanischen Kreislaufunterstützung sowohl prä- als auch intra- und postoperativ kann somit hilfreich sein.

Der Einsatz bei einem postoperativen Low-Cardiac Output-Syndrom bzw. bei einem intra- oder postoperativen Myokardinfarkt nach aortokoronaren Bypassoperationen so wie nach Klappeneingriffen ist der klassische Indikationsbereich in der Herzchirurgie. Die IABP wird in der Mehrzahl der Fälle noch intraoperativ implantiert, um das Weaning von der HLM zu erleichtern oder postoperativ auf der Intensivstation bei Verschlechterung der Hämodynamik bzw. zur kardialen Unterstützung nach nicht optimaler Revaskularisation (Möhnle et al. 2002).

Grundlage für den Nutzen eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems ist die Tatsache, dass Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation und Kardioplegie eine Phase von Ischämie, wenn auch unter Protektion und Reperfusion beinhalten, die die Funktion des grenzwertig insuffizienten oder auch des prolongiert ischämischen Myokards, bedingt durch ein interstitielles und zelluläres Ödem, kritisch verschlechtern kann. Die mit mechanischer Unterstützung erreichbare Senkung der Nachlast und die Verbesserung der Koronarperfusion können hier im Verlauf von einigen Tagen postoperativ zu einer deutlichen Erholung der Herzfunktion mit einer Verbesserung des Sauerstoffangebotes bei entsprechender Minimierung des Bedarfs führen, so dass vitale aber insuffiziente Myokardbereiche ihre volle Funktion wieder aufnehmen. Die mechanische Kreislaufunterstützung bietet somit zumindest theoretisch deutliche Vorteile gegenüber der aggressiven pharmakologischen Therapie mit Katecholaminen, die den Kreislauf im Wesentlichen auf Kosten eines höheren myokardialen Sauerstoffverbrauches stabilisiert (Baumert et al. 1998).

Primär gilt der iliofemorale Zugangsweg zur Implantation einer IABP in der Kardiochirurgie als erste Wahl (Mueller et al. 1998). Bei Bestehen einer peripheren vaskulären Verschlusskrankheit oder vorrausgegangen Operationen im ilio-femorale Stromgebiet besteht auch die Option einer transthorakalen Implantation einer IABP. Es ist aber zu bemerken, dass der transthorakale Zugangsweg technisch als anspruchsvoller und im perioperativen Management als aufwendiger gilt. Abhängig von der operativen Implantationstechnik ist zur Entfernung einer transthorakalen IABP eine erneute Thorakotomie erforderlich.

Baskett et al. (2002) untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit in Anlehnung an die Evidenz-Kriterien der Guidelines des American College of Cardiology und der American Heart Association (Smith et al. 2001) die Indikationen einer postoperativen Anlage einer IABP und evaluierten die Evidenz der klinischen Effektivität für kardiochirurgische Patienten:

Es besteht eine Klasse I, Level C-Evidenz für den Einsatz einer IABP zum Weaning von der HLM nach ACVB-Operationen.

Die Evidenz-Klasse I entspricht einer generellen Übereinkunft, dass das Procedere oder die Behandlung nützlich und effektiv ist. Die Level C-Empfehlung basiert auf Fallstudien oder der Konsensmeinung von Experten, entsprechend einem Evidenz-Grad D des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine.

Es besteht eine Grad IIa Level C-Evidenz für den postoperativen Einsatz einer IABP bei ACVB-Patienten.

Die Evidenz-Klasse IIa entspricht der Evidenz oder der Meinung, dass das Procedere oder die Behandlung hinsichtlich ihrer Nützlichkeit und Effizienz gut begründet ist. Die Level C-Empfehlung basiert auf Fallstudien oder der Konsensmeinung von Experten, entsprechend einem Evidenz-Grad D des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine.

Es bestehen bis zum heutigen Zeitpunkt keine konsentierten Empfehlungen für die Indikationen einer intra- oder postoperativen IABP-Implantation in der Kardiochirurgie.

Hausmann et al. (2002) formulierten im Rahmen einer Studie Kriterien für die postoperative IABP-Implantation für ACVB-Patienten nach erfolgtem Weaning von der HLM. Die Indikationskriterien umfassten einen linksatrialen Druck > 18 mmHg, ein HZV < 2 l/min/m² und einen mittleren systolischen arteriellen Druck < 90 mmHg trotz einer Adrenalingabe $> 0,2$ µg/kg/min.

Die Arbeitsgruppe von Samuels et al. (2001) orientierte sich für die Indikationsstellung eines intraoperativen IABP-Einsatzes bei Bestehen eines LCOS, definiert als ein systolischer Blutdruck < 100 mmHg, ein mittlerer pulmonalarterieller Druck > 25 mmHg, ein ZVD > 15 mmHg und ein HZV $< 2,0$ l/min/m², ebenso an Dosierungen inotroper und vasoaktiver Substanzen.

Kriterien für eine Implantation waren eine Persistenz des LCOS trotz pharmakologischer Unterstützung mit der Gabe von zwei der folgenden Substanzen: Adrenalin $> 0,15$ µg/kg/min, Dobutamin > 10 µg/kg/min, Dopamin > 10 µg/kg/min oder Milrinon $> 0,5$ µg/kg/min. Bei Vorliegen einer solchen Konstellation sollte eine IABP-Implantation innerhalb eines Zeitfensters von 30 min nach erstem Weaning-Versuch von der HLM erfolgen.

Es wird aber darauf verwiesen, dass diese fixen Indikationskriterien nur als Anhaltspunkte für einen Einsatz einer IABP dargestellt werden. Entscheidend für den Einsatz einer IABP nach kardiochirurgischen Eingriffen ist eine ausbleibende hämodynamische Stabilisierung trotz einer steigenden Dosierung positiv inotroper Substanzen respektive eine inadäquate Reaktion auf eine Katecholamintherapie. Es bestehen nur unzureichende Kriterien in der Literatur, welche die Indikationen und den Zeitpunkt einer Implantation einer IABP in der postoperativen Kardiochirurgie definieren. Dabei ist gerade der rechtzeitige Einsatz einer solchen Kreislaufunterstützung entscheidend, um ein Multiorganversagen mit seinen konsekutiven Konsequenzen zu vermeiden.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums wird der frühzeitige postoperative Einsatz einer IABP bei bestehendem LCOS, einer Ischämie oder einer unvollständigen Koronarrevaskularisation und fehlender chirurgischer Korrekturmöglichkeit empfohlen. Die Bewertung dieser Empfehlung erfolgt mit einem Evidenzgrad D entsprechend des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine. Der GoR wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz auf A upgraded (Tab. 9, Abb.7).

10.2 Risiken

Die Häufigkeit von vaskulären Komplikationen bei femoraler Implantation einer IABP wird in der Literatur mit 6%–33% angegeben; die meisten Studien hierzu basieren jedoch auf Daten, die vor mehreren Jahren oder über einen Zeitraum von vielen Jahren erhoben wurden. Die Daten von Kathetern mit kleinerem Außendurchmesser sowie schleusenloser Insertion werden hierbei nicht wiedergegeben. In den letzten Jahren kann man bei zunehmender Erfahrung der Anwender sowie zunehmendem Einsatz der schleusenlosen Insertion von Ballonkathetern mit kleinem Außendurchmesser eine Abnahme von Komplikationen beobachten (Ferguson et al. 2001).

Eine Ischämie des Beines auf der Seite der Insertion wird mit 5%–18% angegeben; der überwiegende Anteil dieser Ischämien bildet sich jedoch mit Entfernen des Ballonkatheters zurück und bedarf keiner weiteren Therapie. Schwerwiegende vaskuläre Komplikationen an der Insertionsstelle, die eine operative Versorgung wie Thrombektomie, Gefäßrekonstruktion oder Faszienspaltung bei Kompartmentsyndromen nötig machen, werden in einem Bereich von 1%–4% angegeben. Ischämien im Bereich der Mesenterialgefäße werden in der Literatur mit einer Häufigkeit um 1% angegeben. Die Aortenperforation/-dissektion ist ein seltenes, jedoch dramatisches Ereignis; die Inzidenz wird mit unter 1% angegeben. Fehllagen des intravasalen Katheters werden nach der Literatur jedoch mit bis zu 5% beobachtet. Zur Vermeidung von Fehlplatzierungen einer IABP sollte die Implantation unter einer TEE-Kontrolle erfolgen.

Hinsichtlich der Komplikationsraten bei einer transthorakalen Implantation einer IABP liegen in der Literatur nur begrenzte Daten vor. Mueller et al. (1998) zeigten in einer retrospektiven Studie eine erhöhte prozentuale Anzahl von zerebrovaskulären Ereignissen und Fällen eines akuten Nierenversagens bei Nutzung einer transthorakalen IABP. Bei einer Anzahl von 2.304 Patienten mit femoraler IABP lag die Inzidenz von zerebrovaskulären und renalen Komplikationen bei jeweils 1%. Im Gegensatz dazu lag bei 24 Patienten, die eine transthorakale IABP erhalten hatten die Inzidenz von zerebrovaskulären Komplikationen bei 10% beziehungsweise bei 2% hinsichtlich eines akuten Nierenversagens.

Der Thrombenbildung am Ballonkatheter kann am wirksamsten durch Vermeidung des Belassens des Katheters in seiner intravasalen Position ohne Augmentation entgegengewirkt werden. Eine Stillstandszeit von 30 Minuten sollte in keinem Fall überschritten werden. Eine PTT-wirksame Heparinisierung wird zur Vermeidung der Thrombenbildung hingegen von den Herstellern der Ballonkatheter nicht generell empfohlen; jedoch hat sich in der Praxis eine Heparinisierung der Patienten auf moderat erhöhte PTT-Werte durchgesetzt. Falls ein Ballonkatheter längere Zeit immobil im Patienten belassen wurde, sollte die Möglichkeit der chirurgischen Explantation über die Leiste zur Vermeidung des Abscherens von Thromben erwogen werden.

Das Ballonleck mit der Gefahr einer arteriellen Gasembolie stellt eine weitere, jedoch sehr seltene Komplikationsmöglichkeit dar. Besonders bei stark atherosklerotisch

veränderten Gefäßwänden kann es durch die mechanische Beanspruchung zu einer Arrosion der Ballonmembran kommen, aus der Gas austreten kann. Die Steuergeräte reagieren jedoch im Alarmverhalten sehr sensitiv bei Verdacht auf Gasverlust, so dass der fulminante Gasaustritt in das arterielle Stromgebiet bislang nur auf Einzelfallbeschreibungen beschränkt bleibt.

Die Unterstützung durch die IABP kann in Einzelfällen zur Thrombozytopenie führen; eine laborchemische Überwachung ist in jedem Fall indiziert.

Wie bei jedem intravasalen Katheter kann es auch bei dem intraaortalen Ballonkatheter zu Blutungen aus der Kanülierungsstelle sowie zu katheter-assoziierten Infektionen (Häufigkeit in der Literatur bis 6%) kommen. In Multivarianzanalysen wurden folgende Faktoren mit einem gehäuften Auftreten vaskulärer Komplikationen assoziiert: pAVK, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Nikotinanamnese und postoperative IABP-Implantation (Möhnle et al. 2002).

10.3 Kontraindikationen

Eine schwere Aortenklappeninsuffizienz stellt aufgrund der durch die IABP erhöhten Regurgitation eine Kontraindikation dar. Bei thorakalen und abdominellen Aortenaneurysmen kann es bei dem Einführen des intraaortalen Ballonkatheters zu Fehlpositionen, Abscheren von thrombotischem Material sowie Gefäßperforationen kommen. Bei schwerer pAVK ist die Durchblutung des Beines distal der Insertion des Katheters gefährdet. Eine gering ausgeprägte Aortenklappeninsuffizienz sowie eine gering ausgeprägte pAVK stellen relative Kontraindikationen dar; hier sollte im Einzelfall der Nutzen der IABP gegenüber dem potenziellen Risiko abgewogen werden. Eine weitere relative Kontraindikation zur Insertion des Ballonkatheters stellt das Vorhandensein einer Gefäßprothese in der Leiste dar. Alternativ besteht in diesen Fällen die Option einer transthorakalen Implantation einer IABP.

Mit neueren Steuergeräten ist es auch möglich bei Vorhofflimmern mit schneller, unregelmäßiger Überleitung eine IABP einzusetzen; die Tachyarrhythmia absoluta stellt somit keine Kontraindikation für den Einsatz der IABP mehr dar (Möhnle et al. 2002).

10.4 Outcome

Die Patienten, welche eine IABP erhalten, stellen per se eine Hoch-Risikopopulation dar. So beträgt die 5-jahres Überlebensrate in verschiedenen Veröffentlichungen, in Abhängigkeit der Häufigkeit einer präoperativen Implantation, zwischen 22% und 47% (Baskett et al. 2002).

Arafa et al. (1998) untersuchten in einer Studie über einen Zeitraum von 10 Jahren kardiochirurgische Patienten, die eine IABP erhalten hatten. Über den Zeitraum erhielten von insgesamt 5.768 kardiochirurgischen Patienten 344 eine IABP. 163 überlebende Patienten wurden einem retrospektiven Follow-up über durchschnittlich 7,45 Jahre unterzogen. Der Anteil der präoperativen IABP-Implantation lag bei 15,4%. Die prozentuale Anzahl der schweren durch die IABP bedingten Komplikationen lag bei 7,6%, die Mortalitätsrate bei 0,58%. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug für Patienten, die präoperativ eine IABP erhielten, 41,5%, im Vergleich dazu lag die Überlebensrate bei intraoperativer Anlage bei 20,8% und bei postoperativer Anlage 20,3%. Präoperativ war die Hauptindikation ein refraktäres zirkulatorisches Versagen, bedingt durch eine ischämische Septumruptur oder eine Mitralregurgitation. Intraoperativ wurde die IABP zum Weaning von der HLM genutzt und postoperativ zur Therapie eines LCOS.

In einer retrospektiven Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe (Arafa et al. 2001) über 18 Jahre anhand von 12.290 kardiochirurgischen Patienten war eine IABP-Implantation in 5,25 % der Fälle bei einem perioperativen LCOS indiziert. In 3,7% der Fälle erfolgte die Implantation der IABP transthorakal, in 96,3% der Fälle transfemorale. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der 30-Tages Mortalität mit 58,3% Mortalität bei transthorakalem Zugang im Gegensatz zu 46,1% bei transfemoralem Zugang.

Die Arbeitsgruppe von Baskett et al. (2002) kam in ihrer systematischen Evidenzbasierten Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass der Einsatz einer IABP das Langzeitüberleben von kardiochirurgischen Patienten verbessert. Die Evidenz wurde nach den Kriterien der American College of Cardiology und der American Heart Association Guidelines mit dem Grad IIb, Level B bewertet.

Die Evidenz-Klasse IIb entspricht der Evidenz oder der Meinung, dass das Prozedere oder die Behandlung hinsichtlich ihrer Nützlichkeit und Effizienz weniger begründet ist. Die Level B-Empfehlung basiert auf einer einzelnen randomisierten Studie oder nichtrandomisierten Studien und entspricht damit nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine einem Evidenz-Grad B.

10.5 Zusammenfassung

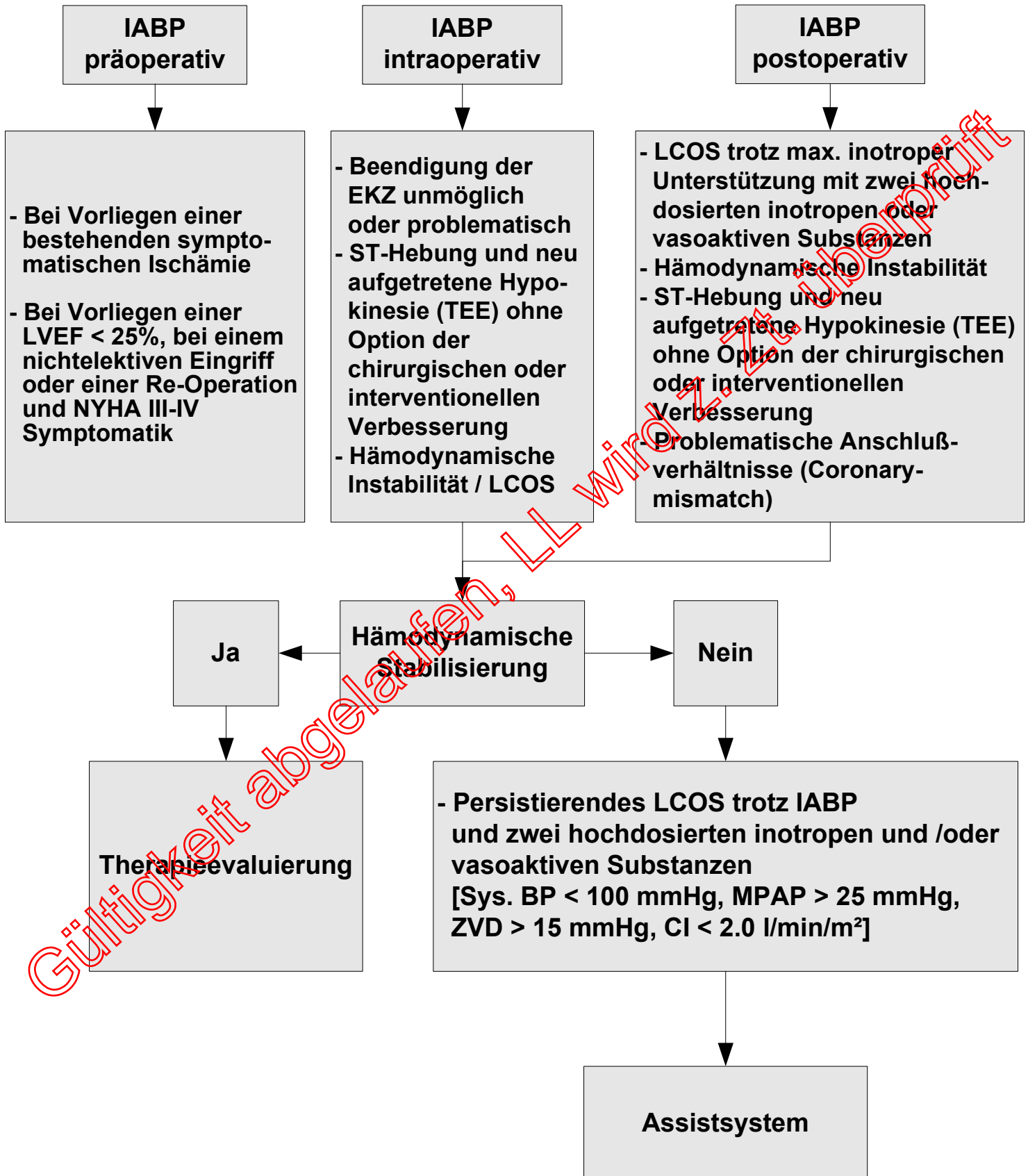
Die IABP bleibt das am häufigsten eingesetzte mechanische Kreislaufunterstützungssystem in der Herzchirurgie. Die Komplikationsraten des Einsatzes von intraaortalen Ballonpumpen haben sich durch zunehmende Erfahrung und eine verbesserte Technik in den letzten Jahren deutlich reduzieren lassen. Die klassischen Indikationen der IABP-Implantation umfassen ein persistierendes oder sich verschlechterndes LCOS unter Therapie mit hochdosierten inotropen oder vasoaktiven Substanzen, eine ST-Hebung und neu aufgetretene Hypokinesie (TEE) ohne Option der chirurgischen oder interventionellen Verbesserung und/oder problematische Anschlussverhältnisse und eine unvollständige Koronarrevaskularisierung.

10.6 Evidenz-basierte Empfehlungen

Evidenz-basierte Empfehlungen IABP	Evidenz-Grad	Empfehlungs-Grad (GoR)
Bei bestehendem LCOS, einer Ischämie oder einer unvollständigen Koronarrevaskularisation und fehlender chirurgischer Korrekturmöglichkeit sollte der frühzeitige Einsatz einer IABP erfolgen.	D	A

Abb. 7

Algorithmus IABP



11. Leitlinienverbreitung, Qualitätsmanagement und Ökonomie

11.1 Disseminierung und Implementierung der Leitlinie

Für die vorliegende Leitlinie ist eine Publikation in Form einer Kurzversion in einer medizinischen Fachzeitschrift projektiert. Als Ergänzung und Erweiterung dieser traditionellen Form der Disseminierung werden die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften von der AWMF entweder im Volltext, in einer Kurzfassung oder als Algorithmus im World Wide Web des Internet elektronisch publiziert und kommen damit einer Grundforderung der Implementierungsstrategien, der allgemeinen Zugänglichkeit und leichten Verfügbarkeit, nach (<http://awmf.net/>). Die weiterführende Verbreitung der Leitlinie durch Pressemitteilungen und kontinuierliche Fortbildungsveranstaltungen wird durch die DGHTG und DGAI unterstützt.

Die Implementierung einer Leitlinie kann nur durch einen abgestuften Prozess erreicht werden:

- 1) Entwicklung der Leitlinie mit anschließender breiter Disseminierung.
- 2) Aufnahme der Leitlinie durch die relevanten Zielgruppen auf lokaler Ebene mit konsekutiver Umsetzung in die Praxis mit Berücksichtigung problem- und prozessorientierter, arbeitsplatzspezifischer Gegebenheiten im Konsens aller Beteiligten (local tailoring).
- 3) Anwendung in der täglichen Praxis und Entwicklung klinischer Messgrößen zur Beurteilung der Effektivität der Leitlinie mit Anwendbarkeit im Bereich des klinikinternen Qualitätsmanagements und zum externen Qualitätsvergleich.

11.2 Qualitätsmanagement und Ökonomie

Unter dem Aspekt der Kostenreduktion im Gesundheitssystem hat die Intensivmedizin eine besondere Bedeutung. In Krankenhäusern der Maximalversorgung werden für die Intensivstationen annähernd 20% des Gesamtetats aufgewendet, obwohl nur ca. 5% aller Krankenhauspatienten in diesem Bereich behandelt werden (Barckow 2000). Somit gehören die Intensivstationen neben den Operationseinheiten zu den teuersten Abteilungen einer Klinik. Eine Befragung unter deutschen anästhesiologisch geführten Intensivstationen zeigte, dass ein Behandlungstag abhängig von der Bettenzahl und der Versorgungsstufe der Klinik (ohne Einbeziehung der Abschreibung für die Investitionskosten der apparativen Ausstattung) ca. 900 Euro (874 – 1.889 Euro) kostet (Prien et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse wurden von Jacobs et al. (2004) auch für britische Intensivstationen ermittelt.

In Anbetracht von annähernd 100.000 kardiochirurgischen Patienten (Kalmár et al. 2004), die in ca. 1.000 Intensivbetten in Deutschland pro Jahr behandelt werden, wird die ökonomische Dimension der kardiochirurgischen Intensivmedizin deutlich. 5%-10% dieser Patientenpopulation sind Problempatienten, die eine längere intensivmedizinische Versorgung benötigen und eine 30-Tage-Mortalität von 30% bis 35% aufweisen (Kuhn et al. 2000, Isgro et al. 2002) und dabei 48% der Kosten der

intensivmedizinischen Behandlung in der Kardiochirurgie verursachen (Bashour et al. 2000).

Um die unter ökonomischem Aspekt angestrebte Reduktion der Therapiekosten sinnvoll zu erzielen, ist eine Kosten-Effektivitäts-Analyse unter besonderer Berücksichtigung Evidenz-basierter Therapieformen durchzuführen (Schleppers 2001). Als generelle Zielstellung gilt es dabei, eine optimale Behandlung zu angemessenen finanziellen Bedingungen zu fördern und unnötige oder gar schädliche Therapiemaßnahmen auszuschließen. Dies beinhaltet die Beantwortung der folgenden Fragestellungen:

- Was ist notwendig?
- Was ist in Einzelfällen nützlich?
- Was ist überflüssig?
- Was ist obsolet?

Sinnvoll ist es, Therapiekosten im Kontext mit Konzepten in der Prozesskette einer Behandlung zu analysieren. Eine Kostendiskussion ohne Erhebung von patientengruppenbezogenen Qualitätsdaten ist strikt abzulehnen. Der Kerndatensatz Intensivmedizin (Martin et al. 2004) bietet hierfür die Grundlage. Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse des hämodynamischen Monitorings und der Therapie mit inotropen und vasoaktiven Substanzen muss sich messen lassen an Qualitätsmerkmalen wie der Mortalität, besser noch der adjustierten Standardisierten Mortalitätsrate (SMR) (Metnitz et al. 1999), welche die tatsächliche in Relation zur vorhergesagten Sterblichkeit betrachtet. Eine Kosten-Minimierungsanalyse würde bezogen auf das gleiche Outcome, z.B. bezogen auf die Gruppe der Überlebenden, die Therapiekosten oder in diesem Fall die Kosten des hämodynamische Monitoring und der pharmakologischen Therapie untersuchen. Geht man vom reinen Kostenminimierungsansatz aus, so wäre zunächst das Ziel, die Kosten für das hämodynamische Monitoring und die pharmakologischen Substanzen möglichst gering zu halten. Dies beinhaltet jedoch die Gefahr, dass man unter Umständen eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer auf Grund eines insuffizienten Monitorings oder dem Einsatz einer kostengünstigeren Therapiealternative ein schlechteres Patienten-Outcome in Kauf nimmt. Eine Kosten-Minimierungsanalyse ist nur dann sinnvoll, wenn bei den genannten Qualitätsmerkmalen keine Verschlechterung auftritt.

Ein grundsätzliches Problem von Kostenerhebungen im Krankenhaus ist neben der Gruppenspezifität des Patientenkollektivs die Methode der Kostenerhebung selbst. Man unterscheidet zwischen Top-Down-Analysen (Kostenstellenrechnung) und Bottom-Up-Analysen (Kostenträgerrechnung). Top-Down-Analysen ermitteln die Kosten der Intensiveinheit über einen Zeitraum bezogen auf das Patientenkollektiv. Sie sind mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Bottom-Up-Analysen gehen von einer fallbezogenen Kostenermittlung aus. Sind ausreichend Daten vorhanden, die eine Differenzierung von Patientengruppen erlauben, ist dieses Verfahren vorzuziehen. Therapiekosten sollten immer im Kontext der Prozessqualität (z.B. wie hochwertig ist der Monitoringstandard) und im Hinblick auf die Ergebnisqualität (z.B. Beatmungsdauer, Liegedauer, Infektionsrate, Sterblichkeit, Lebensqualität) analysiert werden.

Die ökonomische Evaluation von Therapieformen hilft, sich die Konsequenzen und Kosten zu verdeutlichen. Sie kann und darf jedoch niemals die alleinige Basis der klinischen Entscheidung für den individuellen Patienten sein, sondern stellt lediglich eine Hilfe im Entscheidungsprozess dar. Des Weiteren muss bei der Entscheidungsfindung die lokal vorhandene Strukturqualität (z.B. technische Möglichkeiten) berücksichtigt werden (Heyland et al. 1999).

Die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Unter Berücksichtigung der regionalen Besonderheiten sollten sie in klinikinterne Richtlinien bzw. Standard Operating Procedures (SOPs) integriert werden (Martin et al. 2003). Der Notwendigkeit von Leitlinien bzw. Standards im Interesse der Therapiesicherheit für die Patienten und das medizinische Personal ist mittlerweile unumstrittener Konsens (Roeder et al. 2003). Dabei ist es zunächst nicht so entscheidend, welches Konzept zur Anwendung kommt, sondern dass ein Konzept konsequent genutzt wird, und die sich daraus ergebenden Entscheidungs- und Handlungsabläufe klar und nachvollziehbar definiert sind (Payen et al. 1990). Die ökonomischen Vorteile der Anwendung von Leitlinien und Standards ohne Verschlechterung der Ergebnisqualität sind mittlerweile vielfach bestätigt.

Kern et al. (1999) wiesen nach Einführung von Standard Operating Procedures auf einer kardiochirurgischen Intensivstation eine Verbesserung der Qualität anhand einer Reduktion der Standardisierten Mortalitätsrate (SMR) und eine gesteigerte Effizienz der intensivmedizinischen Behandlung nach. Voraussetzung ist die konsequente Umsetzung der Leitlinien in der klinischen Praxis, die jedoch insbesondere in der Einführungsphase neben deren Verbreitung auch Schulungen zu deren Anwendung erforderlich macht. Pronovost et al. (2003) konnten zeigen, dass allein die Einhaltung und Kontrolle von Therapiemaßnahmen zu einer Verbesserung der Qualität und zu ökonomischen Vorteilen führte.

Auch 'fast-track'-Protokolle in der Kardiochirurgie konnten zu deutlichen Reduktion von finanziellen Aufwendungen beitragen. Cheng et al. (1996) wiesen eine signifikante Kostenreduktion von nahezu 25% bei der Nutzung eines Protokolls zur frühen Extubation im Vergleich zu einem konventionellen Extubationsregime in einer randomisierten klinischen Studie anhand von 100 ACVB-Patienten nach.

Auch Lee et al. (1996) zeigten anhand einer retrospektiven Studie mit 690 ACVB-Patienten eine signifikante Reduktion der variablen Kosten und der postoperativen Krankenhausverweildauer nach Implementierung eines Protokolls zur frühen Extubation nach kardiovaskulären Eingriffen.

Die Ergebnisse der beiden Einzelstudien wurden auch durch eine systematische Übersichtsarbeit randomisierter Studien von Meade et al. (2001) bestätigt. Die gepoolte Ventilationsdauer und die gepoolte Dauer des Intensivaufenthaltes bei Interventionsbeginn auf der ITS reduzierte sich um 13 h (95% CI -18,71 - -6,47) respektive um einen halben Tag (0,55 d) (95% CI -0,92 - -0,19) bei Umsetzung eines protokollgestützten Extubationsregimes. Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend den Kriterien des Oxford Centre of Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet. Somit kann die Einführung von klinischen Standards zu einer Verbesserung der Qualität und zur Steigerung der Effizienz führen.

Im Rahmen des Qualitätsmanagements ist es erforderlich, sowohl die Umsetzung der Leitlinien als auch deren Aktualität zu überprüfen. Leitlinien müssen in definierten Zeitabständen an den jeweils aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand angepasst werden.

Diese Empfehlung basiert auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit Evidenz-Grad D bewertet.

11.3 Integration von Leitlinien in klinische Standards

Die Implementierung von diagnostischen und/oder therapeutischen Leitlinienempfehlungen in institutionsgebundene klinische Standards ist ohne Berücksichtigung nationaler und regionaler Gegebenheiten nicht realisierbar. So ist auf lokaler Ebene eine problem- und prozessorientierte, arbeitsplatzspezifische Ausarbeitung im Konsens aller Beteiligten Voraussetzung (local tailoring). Diese Empfehlung basiert auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit Evidenz-Grad D bewertet.

So spielen in diesem Kontext zum Teil sehr variierende Kosten für pharmazeutische Produkte, Monitoring-Equipment und Personalausstattung (Eisenberg et al. 2005) eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Übertragbarkeit von Leitlinienempfehlungen, so dass eine individuelle Prüfung vor Implementierung einer Leitlinienempfehlung in interne klinische Standards sinnvoll und notwendig erscheint. Voraussetzung zur Erzielung eines positiven Effekts hinsichtlich eines verbesserten Outcomes der Patienten in Verbindung mit einem potentiellen ökonomischen Einsparpotential ist die konsequente Umsetzung der Leitlinien in der klinischen Praxis, die jedoch insbesondere in der Anfangsphase der Implementierung neben deren Verbreitung auch Schulungen zu deren Anwendung erforderlich macht.

Brattebo et al. (2002) zeigten anhand einer prospektiven observativen Studie die Effekte der Einführung einer Leitlinie zur Sedierung mechanisch beatmeter Patienten auf einer interdisziplinären operativen Intensivstation den hohen Schulungsbedarf der ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiter, um einen tatsächlichen Benefit in Form einer reduzierten Beatmungsdauer nach Implementierung einer Leitlinie zu erreichen. Die konsequente Umsetzung von Leitlinien bzw. Standards erfordert somit die Schulung des Personals in deren Anwendung. Diese Empfehlung basiert auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit Evidenz-Grad D bewertet.

11.4 Basismonitoring

Die Arbeitsgruppe von Pilon et al. (1997) zeigte, dass die Implementierung eines Protokolls zur BGA-Abnahme, das sich nicht an festen zeitlichen Vorgaben orientiert, sondern an klinischen Indikationen, zu einer gesteigerten Effizienz, ohne Beeinflussung der Dauer einer mechanischen Beatmung oder des klinischen Outcomes, gemessen an der Mortalität auf der Intensivstation, führen kann.

Auch Mehari et al. (1997) wiesen anhand von 100 postoperativen kardiochirurgischen Patienten nach Implementierung einer Leitlinie einen rationelleren Umgang bezüglich der Indikationen und damit Abnahmehäufigkeit von Blutgasanalysen nach. Die Umsetzung des Leitlinien-Algorithmus führte zu einer Reduktion der Abnahmefrequenz von Blutgasanalysen um 17%. Grundvoraussetzung zur Umsetzung des Algorithmus war das kontinuierliche Monitoring mit der Pulsoxymetrie.

Der Vergleich der Ergebnisse dieser Studie erfolgte anhand einer retrospektiven Datensammlung basierend auf 49 Patienten vor Einführung des Algorithmus und einer prospektiven Datensammlung von 51 Patienten nach Umsetzung der neuen Vorgaben. Die Zeitdauer der mechanischen Ventilation reduzierte sich signifikant

nach Implementierung der Leitlinie zur BGA-Abnahme von durchschnittlich 13,7 Stunden auf 10,9 Stunden.

Diese Studie wird entsprechend der Kriterien des Oxford Centre of Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C bewertet.

11.5 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Echokardiographie

Hinsichtlich der enormen Kosten, die durch eine intensivmedizinische Behandlung kardiochirurgischer Patienten verursacht werden, sollte auch der ökonomische Aspekt bei der Auswahl der verfügbaren Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings mit berücksichtigt werden. Es liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige ökonomische Untersuchungen bezüglich der Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings in der Intensivmedizin vor, so dass fundierte Aussagen hinsichtlich der Kosteneffektivität dieser Monitoring-Verfahren nur begrenzt möglich sind.

Fanshawe et al. (2002) wiesen in einer retrospektiven Studie anhand von 430 Patienten, welche über einen Zeitraum von 12 Monaten operiert worden waren, die ökonomischen Vorteile einer prä-und/oder intraoperativen TEE-Untersuchung bei kardiochirurgischen Patienten nach. Basierend auf zusätzlichen diagnostischen Informationen, welche durch eine transösophageale Echokardiographie gewonnen wurden, die bei 6 Patienten zu einer Änderung oder Korrektur des operativen Eingriffes führten und damit eine Re-Operation verhinderten, resultierte eine Kostenersparnis von 230 US\$ je Patient der gesamten Studienkohorte. Mit Einbeziehung der fixen und variablen Kosten wurde eine TEE-Untersuchung in dieser Studie mit 188 US\$ kalkuliert. In die Kostenkalkulation für die Unterhaltung einer TEE-Bereitschaft im Operationsbereich flossen die Anschaffungskosten, die Wartungskosten, Reparaturen und Verschleißartikel mit ein.

Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C bewertet

Auch die Arbeitsgruppe von Benson et al. (1995) zeigte einen ökonomischen Vorteil bei Einsatz der TEE in der perioperativen Phase kardiochirurgischer Eingriffe. Abhängig von der Anzahl der Eingriffe resultierte für Operationen von kongenitalen Herzfehlern, Klappenkorrekturen und ACVB-Operationen ein Kostenvorteil zwischen 100 US\$ und 600 US\$. Als nicht kostendeckend erwies sich in dieser Publikation die TEE bei Eingriffen für einen Herzklappenersatz.

Ionescu et al. (2001) untersuchte in einer prospektiven Studie 300 Patienten während und nach klappenchirurgischen Eingriffen mittels der TEE. Bei 5 Patienten führte die intra- respektive postoperative TEE zu gravierenden Veränderungen der Operation oder des postoperativen Managements. Die potentiellen Kostenersparnisse durch die transösophageale echokardiographische Diagnostik wurden in dieser Untersuchung korrespondierend zu Fanshawe et al. (2002) geschätzt anhand der Kosten einer Re-Operation oder einer im Falle einer ausbleibenden Korrektur den Kosten einer konservativen Therapie mit wiederholten stationären Aufenthalten. Die Kosteneffizienz der transösophagealen Echokardiographiediagnostik wurde für verschiedene Modelle, abhängig vom personellen und materiellen Ausstattungsgrad, berechnet. Es zeigte sich eine Kostenersparnis von 140 US\$ je Patient bei einer bestehenden Ausstattung mit TEE-Geräten und einer personellen Belegschaft mit diagnostischen Kenntnissen. Im Falle einer Neuanschaffung von TEE-Geräten und einer noch unausgebildeten personellen Belegschaft würde die Routinediagnostik

anhand der TEE zu Mehrkosten von ca. 4.000 US\$ im ersten Jahr und zu Folgekosten in den darauffolgenden drei Jahren von ca. 1.300 US\$ führen.

Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C bewertet

Eine weitere wichtige ökonomische Komponente beim perioperativen Einsatz der TEE ist die zu realisierende Einsparung bei alternativen Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Nichtveröffentlichte Daten einer retrospektiven Untersuchung an einer deutschen Universitätsklinik weisen auf eine Reduktion des Einsatzes von Pulmonalarterienkathetern bei intensiver Nutzung der TEE hin. Verglichen wurden zwei Zeitperioden von jeweils 12 Monaten. In der ersten Periode, den Zeitraum von Dezember 2000 bis November 2001 umfassend, war eine Echokardiographieeinheit verfügbar und ein Anästhesist wies eine zertifizierte Ausbildung auf. Im zweiten Abschnitt, den Zeitraum vom Dezember 2001 bis zum November 2002 umfassend, waren 2 Echokardiographieeinheiten verfügbar und mehrere Anästhesisten waren im Umgang mit der TEE geschult. Je 1.000 kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM kamen während der ersten Periode 96 Pulmonalarterienkatheter ohne Zusatzfunktion und 327 PAKs mit SvO₂ und/oder kontinuierlicher HZV-Messung zum Einsatz. Entsprechend wurden in dieser ersten Zeitperiode 265 TEE-Untersuchungen durchgeführt.

Im zweiten Zeitabschnitt reduzierte sich die Anzahl der eingesetzten PAKs ohne Zusatzfunktion im Vergleich zur ersten Zeitperiode um 33 Stück, bei den PAKs mit Zusatzfunktion betrug die Differenz 163 Exemplare. Entsprechend nahm die Anzahl der TEE-Untersuchungen um 177 auf 442 durchgeführte Echokardiographien zu. Hinsichtlich des ökonomischen Einsparpotentials bei vermehrtem Einsatz der TEE für das hämodynamische Monitoring zeigte sich eine Reduzierung der Kosten für den Gebrauch von Pulmonalarterienkathetern von ca. 45.000 € beim Vergleich der beiden Zeitperioden zueinander. Bei einer veranschlagten Abschreibungssumme von ca. 20.000 € für eine TEE-Einheit je Jahr ist neben dem zusätzlichen Informationsgewinn, welche die TEE perioperativ gegenüber dem PAK bietet, ein Kostenvorteil beim erweiterten hämodynamischen Monitoring in der Kardiochirurgie bei Nutzung der transösophagealen Echokardiographie zu erzielen.

Ein mit zu berücksichtigender Faktor bei der ökonomischen Kalkulationen der Nutzung der Echokardiographie ist der initial hohe Aufwand der Mitarbeiterschulung hinsichtlich dieses Monitoring-Verfahrens. So veranschlagten Ionescu et al. (2001) die Kosten für eine externe TEE-Ausbildung je Mitarbeiter auf rund 10.000 US\$.

Thermodilutionsverfahren

Malbran et al. (2005) führten eine Kostenschätzung verschiedener invasiver und nichtinvasiver Techniken zur Messung des Herzzeitvolumens durch. Die Schätzung basierte auf den Kosten der Monitoringgeräte, der Röntgenkontrollen, den Verbrauchsartikeln und den Lohnkosten der ärztlichen und pflegerischen Belegschaft. Die Kosten wurden basierend auf der initialen Einrichtung der Geräte, der ersten Messung und der hypothetischen konsekutiven viermaligen Messung und Kalibrierung je Tag veranschlagt. Das Vorhandensein einer arteriellen Kanülierung und eines ZVK wurde bei den Berechnungen vorausgesetzt.

Die Kosten für die initiale Einrichtung eines Gerätes waren für den PAK im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution und der Lithiumdilution am höchsten, die initiale Messung war für die Lithiumdilution am kostspieligsten, gefolgt von der

transpulmonalen Thermodilution und der pulmonalarteriellen Thermodilution. Die höchsten Kosten für jede einzelne nachfolgende Messung bei einer regelmäßigen 6-stündigen Kalibration verursachte die Lithiumdilution, gefolgt von der transpulmonalen Thermodilution. Der PAK verzeichnete hierbei die geringsten Kosten. Die errechneten Kosten für das erweiterte hämodynamische Monitoring je Tag und Patient waren für den PAK ebenfalls am kostengünstigsten. Die Gesamtkosten, errechnet mit unterschiedlicher Gewichtung der aufgeführten Einzelkomponenten waren für den PAK und die transpulmonale Thermodilution nahezu äquivalent. Es ist fraglich, ob dieser Ansatz einer vergleichbaren Kostenkalkulation für Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings reliable Rückschlüsse zulässt, zumal in den Berechnungen von einer Einsatzzeit von bis zu 15 Tagen ausgegangen wurde.

Hinsichtlich der Kosteneffektivität der einzelnen invasiven Monitoring-Verfahren kann somit zum jetzigen Zeitpunkt, basierend auf der veröffentlichten Datengrundlage, noch keine Beurteilung erfolgen.

Ein zusätzlich nicht zu unterschätzender Faktor hinsichtlich der Praktikabilität und der Kosten eines Monitoring-Verfahrens bei der Diagnostik und der Therapiekontrolle ist das Zeitfenster, in dem Befunde zur weiteren Entscheidungsfindung erhoben und interpretiert werden können.

In einer Studie von Lafrant et al. (2000) zeigte sich, dass für das Zeitintervall von Beginn der Entscheidung zur Nutzung eines PAK bis zu den ersten aus den Messergebnissen generierten Therapieänderungen mindestens 45 Minuten zu kalkulieren sind. Insgesamt wurden in dieser prospektiven Studie 104 Patienten einer französischen Universitätsklinik eingeschlossen. Bei der Hälfte der untersuchten Patienten betrug das Zeitintervall mehr als 120 Minuten.

Die TEE zeigt hier deutliche Vorteile im Vergleich zu den beiden auf dem Prinzip der Thermodilution basierenden Verfahren. Für den Einsatz der TEE ist nur eine Zeitspanne von 15 Minuten bis zum Erhalt von aussagekräftigen Ergebnissen hinsichtlich der hämodynamischen Situation des Patienten zu kalkulieren (Hüttemann et al. 2004).

Nur wenige Studien untersuchten die klinischen und ökonomischen Vorteile eines Monitorings mit einem Pulmonalarterienkatheter ohne Vorgabe einer zielorientierten Therapie, der die kontinuierliche Messung der SvO₂ ermöglichte, im Vergleich zu einem Standard-PAK hinsichtlich des Patientenoutcomes und ökonomischer Aspekte bei kardiochirurgischen Patienten.

Pearson et al. (1989) untersuchten 226 kardiochirurgische Patienten, unterteilt in drei Gruppen, die ein Monitoring mit einem ZVK, einem PAK oder einem PAK mit kontinuierlicher SvO₂-Messung erhielten, bezüglich des Outcomes und finanzieller Aspekte. Die ursprüngliche Randomisierung wurde zum Teil durch Zuordnung von Patienten der ZVK-Gruppe in eine der beiden anderen Gruppen unterlaufen. Die linksventrikuläre EF unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Dauer einer Vasopressor- oder Vasodilatator-Gabe zwischen den Gruppen. Auch die Aufenthaltsdauer auf der ITS unterschied sich nicht signifikant. Zwei Patienten verstarben auf der Intensivstation, daraus resultierten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Kosten für das hämodynamische Monitoring waren in der ZVK-Gruppe signifikant geringer im Vergleich zu den beiden PAK-Gruppen. Die Kosten für den Standard-PAK waren signifikant geringer im Vergleich zum SvO₂-PAK. Eingeschlossen in die Kostenanalyse wurden die Kosten

für den Katheter, die Blutgasanalysen, die Messungen des Cardiac Outputs und die Bestimmung von Hämoglobin- und Hämatokritwerten.

Die Arbeitsgruppe von Larson et al. (1989) konnte in einer retrospektiven Studie ebenso keine positiven Effekte bei der Nutzung eines fiberoptischen Pulmonalarterienkatheters (46 Patienten) bei elektiven aortokoronaren Bypass-Eingriffen im Vergleich zu einem Standard-PAK (41 Patienten) in Bezug auf das Patienten-Outcome feststellen. Es zeigten sich auch keine ökonomischen Unterschiede in der Untersuchung.

London et al. (2002) untersuchten in einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie an 3.265 kardiochirurgischen Patienten, die entweder einen Pulmonalarterienkatheter zur kontinuierlichen SvO₂-Messung oder einen Standardpulmonalarterienkatheter erhielten, die Effekte dieser beiden Kathetersysteme auf das klinische Outcome und den Ressourcenverbrauch.

Ein PAK zur kontinuierlichen SvO₂-Messung wurde bei 49% der Patienten genutzt, bei 51% der Patienten ein Standard-PAK. In Bezug auf die Mortalität innerhalb von 30 Tagen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Kathedertypen. Beim postoperativen ITS-Aufenthalt zeigte sich zwar eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer für Patienten, die einen Standard-Pak erhalten hatten, klinisch relevant scheint der Unterschied hingegen nicht 2,8 Tage (1,9-4,8) versus 2,7 Tage (1,8-3,9). Die Zeit bis zur Extubation war in der Patientengruppe mit SvO₂-PAK signifikant geringer im Vergleich zur Standard-PAK-Gruppe, 17,5 (14-21,7) versus 18,2 (14,8-23) Stunden. Die Autoren wiesen aber auf eine signifikante Korrelation dieses Parameters mit einem in einigen Kliniken bestehenden 'fast-track'-Protokoll hin. Die Anzahl der Blutgasanalysen innerhalb der ersten 24 Stunden war für die SvO₂-PAK-Gruppe signifikant geringer (8±3 versus 10±4), ebenso zeigte sich eine signifikante Reduktion der Herzzeitvoluminamessungen in der SvO₂-PAK-Gruppe (14±8 versus 15±9) im Vergleich zum Monitoring mit einem Standard-PAK.

Anhand der vorliegenden Studien lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt hinsichtlich des Einsatzes eines PAK mit kontinuierlicher SvO₂-Messung im Vergleich zu einem Standard-PAK in der kardiochirurgischen Intensivmedizin keine definitive Aussage in Bezug auf die Kosteneffizienz der beiden Kathedertypen treffen. Zur ökonomischen Evaluierung der kontinuierlichen Messung der SvO₂ sind vor allem im Kontext von zielorientierten Therapieansätzen randomisierte Studien zu fordern.

11.6 Volumentherapie

Unabhängig von der bestehenden Kontroverse über den idealen Volumenersatz in der postoperativen Kardiochirurgie sind auch bezüglich des Gebrauches von künstlichen und natürlichen kolloidalen Lösungen im Vergleich zu kristalloiden Lösungen ökonomische Abwägungen zu treffen.

Setzt man die finanziellen Aufwendungen der verschiedenen Plasmaersatzlösungen basierend auf den Kosten in einer deutschen Universitätsklinik miteinander in Relation, so resultieren für den hypothetischen Ersatz von 2 l intravasalem Volumen mittels der verschiedenen kristalloiden oder kolloidalen Lösungen folgende Kosten:

Kosten für die Volumensubstitution von 2 l intravasalem Volumen mittels kristalloider oder kolloidaler Plasmaersatzlösungen *		
Jonosteril	(0,50 € je 500 ml)	4,00 €
Ringer-Lösung	(0,60 € je 500 ml)	4,80 €
NACL 0,9 %	(0,50 € je 500 ml)	4,00 €
Glukose 5 %	(0,40 € je 500 ml)	3,20 €
HAES 130/0,4 6%	(3,70 € je 500 ml)	14,80 €
Gelatine 4%	(2,60 € je 500 ml)	10,40 €
Humanalbumin 5%	(7,30 € je 250 ml)	58,40 €

* Den Berechnungen wurden Apothekenpreise einer deutschen Universitätsklinik im Jahr 2005 zugrunde gelegt.

Die Grundlage dieser Berechnung ist ein angenommener Bedarf der vierfachen Menge kristalloider Lösungen, um im Vergleich zu künstlichen kolloidalen Lösungen und 5-prozentigen Humanalbumin einen äquivalenten Volumeneffekt zu erreichen. Die Kosten von kristalloiden Lösungen belaufen sich somit in Relation zu künstlichen kolloidalen Lösungen zwischen einem Drittel und der Hälfte.

Kristalloide Lösungen mit verstoffwechselbaren Anionen sind in ökonomischer Hinsicht gegenüber Lösungen ohne verstoffwechselbare Anionen, NACL 0,9% oder Glukose 5% vergleichbar und sollten somit zur perioperativen Volumentherapie bevorzugt eingesetzt werden. Diese Empfehlung basiert auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet.

Hinsichtlich der Wahl von künstlichen kolloidalen Lösungen führt der Einsatz von HAES 130/0,4 im Vergleich zur Gelatine zu höheren Kosten, ist aber durch eine längere intravasale Verweildauer und einen größeren Volumeneffekt sinnvoll (Adams et al. 2005) und in der Bilanz als kostenneutral zu betrachten. Diese Empfehlung basiert auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet.

Im Vergleich zu künstlichen kolloidalen Lösungen ist der Einsatz von 5-prozentigem Humanalbumin zum primären Einsatz in der perioperativen Volumentherapie mit nahezu dreifach höheren Kosten verbunden und damit aus ökonomischen Gründen ineffizient.

Diese Empfehlung basiert auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet.

11.7 Positiv inotrope und vasoaktive Substanzen

Die Kosten einer Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen weisen in den in der Intensivmedizin gebräuchlichen Standarddosierungen erhebliche Unterschiede auf.

Bei einer Kalkulation der Kosten für den Einsatz von positiv inotropen oder vasoaktiven Substanzen auf Basis der Apothekenpreise einer deutschen Universitätsklinik, zugrundegelegt wird eine 24-stündige Therapie bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 85 kg, ergeben sich folgende Therapiekosten:

Kosten für den Einsatz positiv inotroper oder vasoaktiver Substanzen über 24 h für einen Patienten mit 85 kg Körpergewicht in durchschnittlicher Dosierung *	
Adrenalin (Dosislaufrate 0,01 µg/kgKG/min)	0,90 €
Dobutamin (Dosislaufrate 10 µg/kgKG/min)	7,50 €
Enoximon (Dosislaufrate 5 µg/kgKG/min)	120,00 €
Milrinon (Dosislaufrate 0,5 µg/kgKG/min)	120,00 €
Levosimendan (Dosislaufrate 0,2 µg/kgKG/min)	1.720,00 €

* Den Berechnungen wurden Apothekenpreise einer deutschen Universitätsklinik im Jahr 2005 zugrunde gelegt. Levosimendan ist nur über die internationale Apotheke erhältlich.

Veröffentlichte Analysen hinsichtlich der Effektivität und der Kosteneffizienz von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen in der Kardiochirurgie liegen bisher nicht vor. Kosten- und Outcome-Analysen bei der Behandlung der Herzinsuffizienz in der internistischen Intensivmedizin mit neueren Substanzgruppen wie den Phosphodiesterase-Hemmern oder Kalziumsensitizern im Vergleich zu Katecholaminen kommen zu divergierenden Ergebnissen bei der Bewertung der Kosteneffizienz in Relation zum Patienten-Outcome (Cleland et al. 2003, Yamani et al. 2001).

Cleland et al. (2003) untersuchten die Kosteneffektivität von Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin bei Patienten mit einem Low-cardiac-output-Syndrom basierend auf den Daten der randomisierten doppelblinden LIDO-Studie, die 203 Patienten umfasste (Follath et al. 2002). Die Kosten der Therapie mit den positiv inotropen oder vasoaktiven Substanzen betrug für die 24-stündige Behandlungsdauer für die Dobutamingruppe durchschnittlich ca. 40 €, für die Levosimendangruppe beliefen sich die Kosten auf durchschnittlich ca. 1000 €.

Nach sechs Monaten zeigte sich eine um 11% geringere Mortalitätsrate in der Levosimendangruppe im Vergleich zur Dobutamingruppe. Trotz des Überlebensvorteils für die Levosimendangruppe zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit der Wiederaufnahme und der Länge des sich anschließenden Klinikaufenthaltes zwischen den Gruppen in den ersten sechs Monaten des follow-up. Die größere Anzahl von überlebenden Patienten in der Levosimendangruppe führte somit trotz initial höheren Behandlungskosten zu einer geringeren Ressourceninanspruchnahme über einen sich anschließenden Zeitraum von sechs Monaten.

Somit kann der Einsatz von Levosimendan auch im Vergleich zu anderen kardiologischen Therapieregimen hinsichtlich einer Kostenaufstellung auf Basis der Kosten 'per life-year-saved' effizient sein (Cleland et al. 2003).

Die Evidenz dieser Untersuchung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Allerdings steht bis zum jetzigen Zeitpunkt eine korrespondierende Untersuchung einer postoperativen kardiochirurgischen Patientenpopulation aus.

Die Arbeitsgruppe von Yamani et al. (2001) untersuchte retrospektiv 329 Patienten mit einer akut exazerbierten chronischen Herzerkrankung, die einer Therapie mit inotropen oder vasoaktiven Substanzen bedurften. 81,7% der Patienten erhielten eine inotrope Therapie mit Dobutamin und 18,3% der Patienten erhielten den

Phosphodiesterase-Hemmer Milrinon. Therapieziele beinhalteten ein HZV $\geq 2,2$ l/min/m², einen PAOP ≤ 18 mmHg oder einen Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Druckes von mindestens 20%. Beide Patientengruppen erreichten im Durchschnitt die anvisierten Therapieziele, wobei in der Dobutamingruppe signifikant mehr Patienten eine Therapieoptimierung mit Natriumnitroprussid erhielten. Beide Patientengruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalität, der klinischen Komplikationen und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus auf. Die durchschnittlichen Therapiekosten je Patient beliefen sich in der Dobutamingruppe auf 45 ± 10 US\$ im Vergleich zu 1855 ± 350 US\$ in der Milrinongruppe.

Es ist jedoch darauf zu verweisen, dass der Beobachtungszeitraum dieser Studie nur die Krankenhausaufenthaltsdauer umfasste und somit Aussagen hinsichtlich eines längeren follow-up unter Aspekten der Kosteneffizienz nicht erfolgte. Studiendaten aus einem Patientenkollektiv, dass eine Therapie mit Dobutamin oder alternativ einem PDE-III-Hemmer zur therapeutischen Überbrückung bis zu einer Herztransplantation erhielt, wiesen auf einen kosteneffizienten Einsatz von Phosphodiesterase-Hemmern im Vergleich zu Dobutamin hin (Yamani et al. 2001).

Die beiden Publikationen zeigten exemplarisch die deutlich höheren finanziellen Aufwendungen bei der Therapie mit den Substanzgruppen der PDE-III-Inhibitoren und der Kalziumsensitizer im Vergleich zu den klassischen Katecholaminen. In wie weit die höheren Kosten der initialen Behandlung tatsächlich relevant sind hinsichtlich eines besseren Outcomes und einer kürzeren Hospitalisierungsphase der Patienten, lässt sich zur Zeit anhand der vorliegenden Literatur nicht sicher beurteilen.

Ebenso lassen sich momentan noch keine Aussagen hinsichtlich der Kosteneffizienz von PDE-III-Hemmern im Vergleich zu der deutlich teureren Therapie mit Levosimendan treffen.

11.8 Zielorientierte Therapieansätze

Die Arbeitsgruppe von Polonen et al. (2000) zeigte in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie anhand von 403 konsekutiven kardiochirurgischen Patienten, dass eine initiale zielorientierte Therapie mit einer gemischtvenösen Sättigung > 70 % und einer Laktatkonzentration $\leq 2,0$ mmol/l innerhalb von acht Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtaufenthaltsdauer des Patientenkollektivs der Interventionsgruppe um einen Tag im Median im Vergleich zur Kontrollgruppe führte. Die Verweildauer betrug in der Interventionsgruppe im Median 6 Tage (Range 4-64 Tage), in der Kontrollgruppe resultierte eine Verweildauer von 7 Tagen im Median (Range 2-93 Tage).

Als Morbiditätsparameter wurden in dieser Studie die Inzidenz von Organdysfunktionen bei ITS- und Krankenhausentlassung ausgewiesen. Das Vorhandensein einer Organdysfunktion wurde unterteilt in zentralnervöse Dysfunktionen, ausgewiesen als Hemiplegie, Stroke oder einem GCS < 10 ohne Sedierung, in kardiovaskuläre Dysfunktionen, ausgewiesen als Bedarf von vasoaktiven Substanzen zur Therapie einer Hypotension oder eines niedrigen Herzzeitvolumens oder einer IABP, in respiratorische Dysfunktionen, ausgewiesen als Bedarf einer mechanischen oder assistierten Beatmung, renalen Dysfunktionen, ausgewiesen als Urinvolumen < 750 ml/24h oder einem Anstieg des Serumkreatinins > 150 μ mol/l im Vergleich zu präoperativen Werten im Normbereich, in hepatische Dysfunktionen, ausgewiesen als ALT > 40 IU/l und einer Serumbilirubinkonzentration > 40 μ mol/l, gastrointestinalen Dysfunktionen, ausgewiesen als eine makroskopisch

sichtbare Blutung oder einem paralytischen Ileus und hämatologischen Dysfunktionen, ausgewiesen als Leukopenie $< 3,5 \times 10^9$ oder einer Thrombozytopenie $< 80 \times 10^9$.

In der Interventionsgruppe wies bei Krankenhausentlassung jeweils ein Patient eine renale respektive eine hepatische Organdysfunktion auf. In der Kontrollgruppe wiesen vier Patienten eine zentralnervöse, fünf Patienten eine hepatische, drei Patienten eine renale und ein Patient eine respiratorische Organdysfunktion auf.

Eine zielorientierte Therapie ($SvO_2 > 70\%$, Laktat $< 2,0$ mmol/l) bei kardiochirurgischen Patienten kann somit zu einer geringeren Morbidität und zu einer verkürzten Krankenhausverweildauer führen.

Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet.

11.9 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es keine abschließende Evidenzgrundlage für die Bevorzugung eines einzigen optimalen Konzeptes zum hämodynamischen Monitoring und zur Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen in der Behandlung von postoperativen kardiochirurgischen Intensivpatienten gibt.

Die angemessene Auswahl von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen und die Verwendung von Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings sind nicht nur unter therapeutischen sondern auch unter ökonomischen Aspekten von Bedeutung. Die konsequente Anwendung von Leitlinien bzw. deren Umsetzung in klinikinternen Standards oder SOPs kann Kosten reduzieren. Klare Indikationsstellungen sowie klinische Behandlungspfade vermitteln Hilfen zur Entscheidungsfindung nicht nur im Bezug auf das therapeutische Vorgehen sondern auch im Hinblick auf eine kosteneffiziente Therapie mit maximalem Benefit für den Patienten. Die endgültige Entscheidungsfindung erfolgt jedoch grundsätzlich im Interesse des individuellen Patienten, sollte bei Abweichungen von den Standardtherapien aber begründet werden.

Im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie wird auch die Eignung der empfohlenen Therapieansätze und Zielparameter für die Definition konkreter Indikatoren zur Beobachtung der Prozess- und Ergebnisqualität zu prüfen sein.

Gültigkeit abgelaufen! Wird nicht überprüft

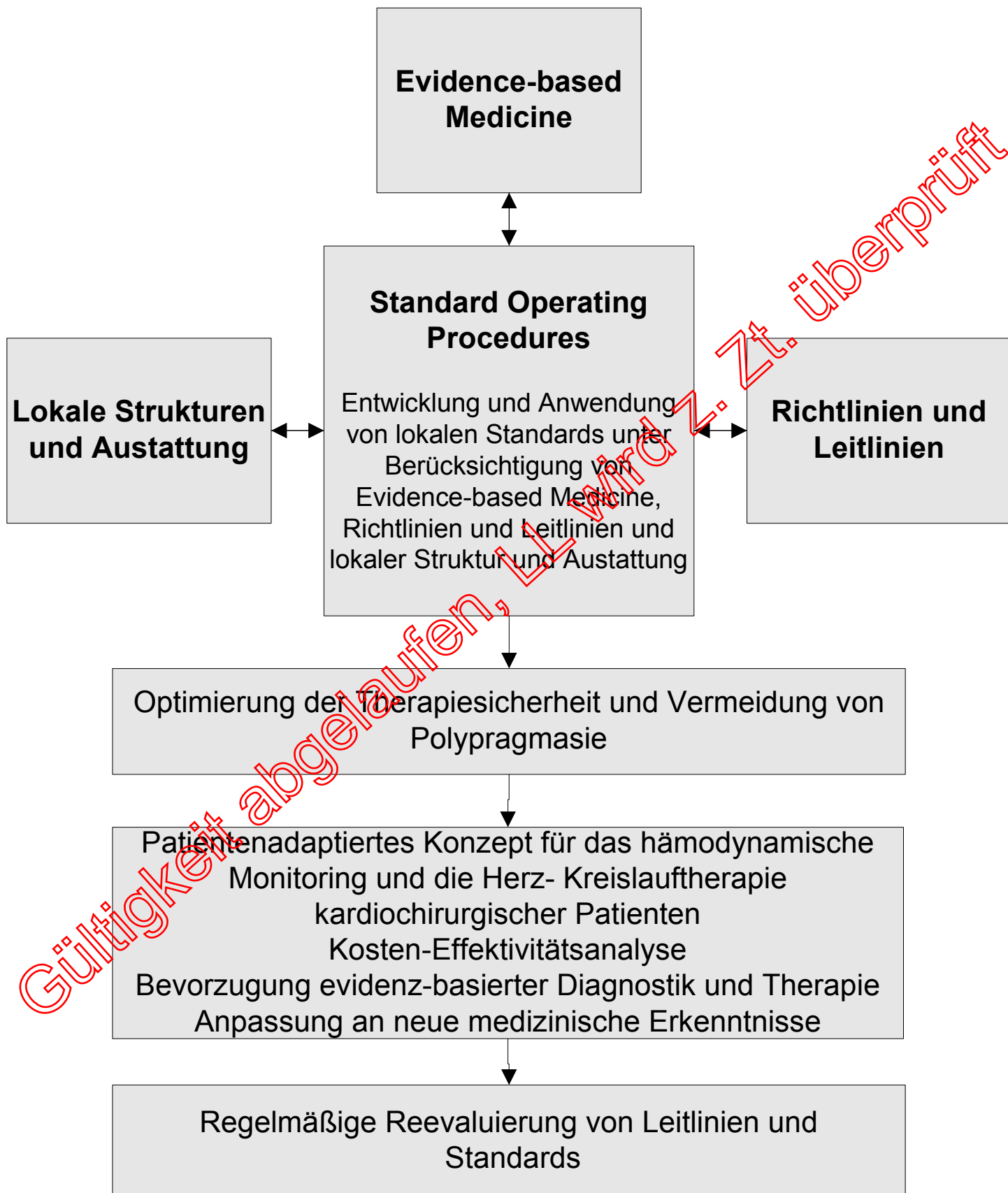
11.10 Evidenz-basierte Empfehlungen

Evidenz-basierte Empfehlungen Qualitätsmanagement und Ökonomie	Evidenz-Grad
Die Einführung von klinischen Standards kann zu einer Verbesserung der Qualität und zur Steigerung der Effizienz führen.	A
Im Rahmen des Qualitätsmanagements ist es erforderlich, sowohl die Umsetzung der Leitlinien als auch deren Aktualität zu überprüfen. Leitlinien müssen an den jeweils aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand angepasst werden.	D
Die Implementierung von diagnostischen und/oder therapeutischen Leitlinienempfehlungen in institutionsgebundene klinische Standards ist ohne Berücksichtigung nationaler und regionaler Gegebenheiten nicht realisierbar. So ist auf lokaler Ebene eine problem- und prozessorientierte, arbeitsplatzspezifische Ausarbeitung im Konsens aller Beteiligten Voraussetzung (local tailoring).	D
Die konsequente Umsetzung von Leitlinien bzw. Standards erfordert die Schulung des Personals in deren Anwendung.	D
Die Implementierung eines Protokolls zur BGA-Abnahme, orientiert an zeitlichen Vorgaben und klinischen Indikationen, kann zur Reduktion der Abnahmefrequenz von Blutgasanalysen führen und damit ökonomische Vorteile bringen.	C
Der klinische Einsatz der Echokardiographie führt zur kosteneffizienten Reduktion des Gebrauchs von Pulmonalarterienkathetern.	D
Der intra- und/oder postoperative Einsatz der transösophagealen Echokardiographie in der Kardiochirurgie ist effektiv und kosteneffizient.	C
Der klinische Einsatz der transösophagealen und transthorakalen Echokardiographie ist mit einem hohen Schulungsbedarf der Mitarbeiter verbunden.	D
Hinsichtlich der Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings kann der Pulmonalarterienkatheter im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution als kostenäquivalent betrachtet werden. Es liegt aber noch keine ausreichende Datengrundlage zur Beurteilung der Kosteneffizienz vor.	D
Kristalloide Lösungen mit verstoffwechselbaren Anionen sind in ökonomischer Hinsicht gegenüber Lösungen ohne verstoffwechselbare Anionen, NaCl 0,9 oder Glukose 5% vergleichbar und sollten zur perioperativen Volumentherapie bevorzugt eingesetzt werden.	D

Die Wahl von HAES 130/0,4 für den kolloidalen Volumenersatz führt im Vergleich zu Gelatine zu höheren Kosten, ist aber durch eine längeren intravasale Verweildauer und einen größeren Volumeneffekt sinnvoll und in der Bilanz kostenneutral.	D
Der Einsatz von Humanalbumin zur primären Volumentherapie ist im Vergleich zu künstlichen kolloidalen Plasmaersatzlösungen ökonomisch ineffizient.	D
Eine Therapie mit Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin bei einer akut exazerbierten chronischer Herzinsuffizienz ist teuer. Die Therapie mit Levosimendan kann aber zu einer Reduktion der Patientenwiederaufnahmerate und der Krankenhausverweildauer führen und damit bezüglich der 'cost per life-year saved' kosteneffizient sein.	D
PDE-III-Hemmer sind in der Therapie günstiger als Levosimendan, basierend auf der bestehenden Datenlage lassen sich jedoch bezüglich der Kosteneffizienz der beiden Substanzen im Vergleich zueinander noch keine Aussagen treffen.	D
Eine zielorientierte Therapie ($SvO_2 > 70\%$, Laktat $< 2,0$ mmol/l) bei kardiochirurgischen Patienten kann zu einer geringeren Morbidität und zu einer verkürzten Krankenhausverweildauer führen.	A

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft

Algorithmus Qualitätsmanagement und Ökonomie



12. Literaturverzeichnis

1. Änderungen und Ergänzungen 2007 der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 u. 18 TFG.
<http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.6.3288.5437>.
2. Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutprodukten und Plasmaderivaten. Deutscher-Ärzte-Verlag GmbH Köln 2003, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. 2003.
3. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:1247-59.
4. <http://awmf.net/>.
5. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/its.htm>.
6. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. Anesthesiology 1996; 84:986-1006.
7. Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. Anesthesiology 2003; 99:988-1014.
8. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 1999; 27:639-60.
9. Pulmonary Artery Catheter Consensus conference: consensus statement. Crit Care Med 1997; 25:910-25.
10. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. Auflage.
<http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.6.3288.6716>.
11. Bekanntgaben der Herausgeber. Wissenschaftlicher Beirat. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. Überarbeitete Auflage 2008). Aussetzung Kapitel 5 Humanalbumin Deutsches Ärzteblatt 2011;1-2: A58
http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/2011-01_10_Bekanntmachung_DAEb.pdf
12. Recommended guidelines for in-hospital cardiac monitoring of adults for detection of arrhythmia. Emergency Cardiac Care Committee members. J Am Coll Cardiol 1991; 18:1431-3.

13. Adams H, Baumann G, Cascorbi I, et al. [Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen. Empfehlungen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI - Teil I : Vorbemerkung, Möglichkeiten und Grenzen des diagnostischen Instrumentariums.]. Anästh Intensivmed 2004; 41:618-626.
14. Adams H, Baumann G, Cascorbi I, et al. [Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen. Empfehlungen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI - Teil II : Hypovolämischer Schock.]. Anästh Intensivmed 2005; 42:96-109.
15. Adams H, Baumann G, Cascorbi I, et al. [Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen. Empfehlungen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI - Teil III : Kardialer Schock.]. Anästh Intensivmed 2005; 42:196-210.
16. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD001208.
17. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001208.
18. Al-Shawaf E, Ayed A, Vislocky I et al. Levosimendan or milrinone in the type 2 diabetic patient with low ejection fraction undergoing elective coronary artery surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006 Jun; 20:353-357:
19. Arafa OE, Geiran OR, Svennevig JL. Transthoracic intra-aortic balloon pump in open heart operations: techniques and outcome. Scand Cardiovasc J 2001; 35:40-4.
20. Arafa OE, Pedersen TH, Svennevig JL, Fosse E, Geiran OR. Intraaortic balloon pump in open heart operations: 10-year follow-up with risk analysis. Ann Thorac Surg 1998; 65:741-7.
21. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 1998; 65:340-5.
22. Bangert K, Herden-Kirchhoff O, Wappler F. [Which monitoring, when and to which use?]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2005; 40:291-4.
23. Barckow D. [Economic limits in intensive care. Can we still afford intensive care in the year 2000?]. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2000; 94:828-33; discussion 845.
24. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. Arch Surg 2004; 139:552-63.

25. Bashour CA, Yared JP, Ryan TA, et al. Long-term survival and functional capacity in cardiac surgery patients after prolonged intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28:3847-53.
26. Baskett RJ, Ghali WA, Maitland A, Hirsch GM. The intraaortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1276-87.
27. Baskett RJ, O'Connor GT, Hirsch GM, et al. A multicenter comparison of intraaortic balloon pump utilization in isolated coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1988-92; discussion 1992.
28. Bastien O, Vallet B. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Critical Care* 2005; 9:241-242.
29. Baulig W, Dullenkopf A, Kobler A et al. Accuracy of Continuous Central Venous Oxygen Saturation Monitoring in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2008; 22:183–188:
30. Baumert JH, Roissant R. [Mechanische Kreislaufunterstützung in der kardiochirurgischen Intensivmedizin]. *Intensivmed* 1998; 35:565-73.
31. Beck JR, Mongero LB, Kroschwitz RM, et al. Inhaled nitric oxide improves hemodynamics in patients with acute pulmonary hypertension after high-risk cardiac surgery. *Perfusion* 1999; 14:37-42.
32. Bein B, Scholz J, Tonner P. [Hämodynamisches Monitoring: Standards und Fehlerquellen]. *Anästh Intensivmed* 2005; 46:179-186.
33. Bein B, Worthmann F, Tonner PH, et al. Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:185-9.
34. Bender KA, Alexander JA, Enos JM, Skimming JW. Effects of inhaled nitric oxide in patients with hypoxemia and pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 1997; 6:127-31.
35. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352-60.
36. Bergquist BD, Bellows WH, Leung JM. Transesophageal echocardiography in myocardial revascularization: II. Influence on intraoperative decision making. *Anesth Analg* 1996; 82:1139-45.
37. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:984-9.
38. Berridge JC. Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation. *Br J Anaesth* 1992; 69:409-10.

39. Bierman MI, Stein KL, Snyder JV. Pulse oximetry in the postoperative care of cardiac surgical patients. A randomized controlled trial. *Chest* 1992; 102:1367-70.
40. Birnbaum DE, Preuner JG, Gieseke R, et al. [Comparison of the hemodynamic effect of enoximone and dopamine in patients after coronary bypass operation]. *Z Kardiol* 1991; 80 Suppl 4:47-52.
41. Bloos F, Reinhart K. [The value of central venous O₂ saturation for assessment of tissue oxygenation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:2601-4.
42. Boeken U, Feindt P, Litmathe J et al. Intraaortic Balloon Pumping in Patients with Right Ventricular Insufficiency after Cardiac Surgery: Parameters to Predict Failure of IABP Support. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57:324-328.
43. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1650-7.
44. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 2002; 121:1245-52.
45. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *Bmj* 2002; 324:1386-9.
46. Braun JP, Dopfmer U, Kastrup M, et al. [Levosimendan. Clinical indications of a new vasoactive substance]. *Anaesthesist* 2004; 53:163-7.
47. Breukers RM, Sepenhovoy S, Spiegelberg SR et al. Cardiac output measured by a new arterial pressure waveform analysis method without calibration compared with thermodilution after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:632-5.
48. Brock H, Gabriel C, Bibl D, Necek S. Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:288-94.
49. Buhre W, Bendyk K, Weyland A, et al. Assessment of intrathoracic blood volume. Thermo-dye dilution technique vs single-thermodilution technique. *Anaesthesist* 1998; 47:51-3.
50. Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A. Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:662-7.
51. Buhre W, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A. Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:863-7.

52. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001319.
53. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD002045.
54. Bur A, Hirschl MM, Herkner H, et al. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. Crit Care Med 2000; 28:371-6.
55. Butterworth JFt, Legault C, Royster RL, Hammon JW, Jr. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. Anesth Analg 1998; 86:461-7.
56. Butterworth JFt, Prielipp RC, Royster RL, et al. Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortic coronary bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992; 6:535-41.
57. Butterworth JFt, Royster RL, Prielipp RC, Lawless ST, Wallenhaupt SL. Amrinone in cardiac surgical patients with left-ventricular dysfunction. A prospective, randomized placebo-controlled trial. Chest 1993; 104:1660-7.
58. Button D, Weibel L, Reuthebuch O et al. Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery. Br J Anaesth. 2007; 99:329-36.
59. Cahalan MK, Abel M, Goldman M, et al. American Society of Echocardiography and Society of Cardiovascular Anesthesiologists task force guidelines for training in perioperative echocardiography. Anesth Analg 2002; 94:1384-8.
60. Camara ML, Aris A, Alvarez J, Padro JM, Caralps JM. Hemodynamic effects of prostaglandin E1 and isoproterenol early after cardiac operations for mitral stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:1177-85.
61. Carnesson M, Attof Y, Rosamel P et al. Comparison of FloTrac cardiac output monitoring system in patients undergoing coronary artery bypass grafting with pulmonary artery cardiac output measurements. Eur J Anaesthesiol. 2007; 24:832-9.
62. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. Chest 2004; 126:1891-6.
63. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to

Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography).
Circulation 2003; 108:1146-62.

64. Cheng DC, Karski J, Peniston C, et al. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use. A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 1996; 85:1300-10.
65. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27:200-10.
66. Cleland JG, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:101-8.
67. Clements FM, Harpole DH, Quill T, Jones RH, McCann RL. Estimation of left ventricular volume and ejection fraction by two-dimensional transoesophageal echocardiography: comparison of short axis imaging and simultaneous radionuclide angiography. *Br J Anaesth* 1990; 64:331-6.
68. Click RL, Abel MD, Schaff HV. Intraoperative transesophageal echocardiography: 5-year prospective review of impact on surgical management. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:241-7.
69. Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂-Monitoring. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Critical Care* 2006; 10:R158.
70. Comunale ME, Body SC, Ley C, et al. The concordance of intraoperative left ventricular wall-motion abnormalities and electrocardiographic S-T segment changes: association with outcome after coronary revascularization. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1998; 88:945-54.
71. Connors AF Jr., Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *Jama* 1996; 276:889-97.
72. Cook CH, Praba AC, Beery PR, Martin LC. Transthoracic echocardiography is not cost-effective in critically ill surgical patients. *J Trauma* 2002; 52:280-4.
73. Couture P, Denault AY, McKenty S, et al. Impact of routine use of intraoperative transesophageal echocardiography during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47:20-6.
74. Cracowski JL, Chavanon O, Durand M, et al. Effect of low-dose positive inotropic drugs on human internal mammary artery flow. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1742-6.

75. Crexells C, Chatterjee K, Forrester JS, Dikshit K, Swan HJ. Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973; 289:1263-6.
76. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 1997; 23:1212-8.
77. D'Ambra MN, LaRaia PJ, Philbin DM, Watkins WD, Hilgenberg AD, Buckley MJ. Prostaglandin E1. A new therapy for refractory right heart failure and pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:567-72.
78. Daniel WG, Erbel R, Kasper W, et al. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation* 1991; 83:817-21.
79. Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, Mindich B, Thys D. Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve. *Anesthesiology* 1994; 80:796-805; discussion 25A.
80. Davies AR, Bellomo R, Raman JS, Gutteridge GA, Buxton BF. High lactate predicts the failure of intraaortic balloon pumping after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1415-20.
81. De Hert SG, Lorsomradee S, vanden Eede H et al. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008; 22: 699-705
82. De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29:1261-7.
83. De Waal EE, Kalkman CJ, Rex S et al. Validation of a new arterial pulse contour-based cardiac output device. *Crit Care Med.* 2007; 35:1904-9:
84. De Wet CJ, Affleck DG, Jacobsohn E, et al. Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1058-67.
85. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73.
86. den Ouden DT, Meinders AE. Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review. *Neth J Med* 2005; 63:4-13.
87. DeRose JJ, Jr., Umana JP, Argenziano M, et al. Improved results for postcardiotomy cardiogenic shock with the use of implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1757-62; discussion 1762-3.

88. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008; 29:2388-442.
89. Diehl JT, Lester JL, 3rd, Cosgrove DM. Clinical comparison of hetastarch and albumin in postoperative cardiac patients. Ann Thorac Surg 1982; 34:674-9.
90. Dieterich HJ. [Colloids in intensive care]. Anaesthesist 2001; 50:54-68.
91. DiNardo JA, Bert A, Schwartz MJ, Johnson RG, Thurer RL, Weintraub RM. Effects of vasoactive drugs on flows through left internal mammary artery and saphenous vein grafts in man. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102:730-5.
92. Doyle AR, Dhir AK, Moors AH, Latimer RD. Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. Ann Thorac Surg 1995; 59:S8-11.
93. Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. Circulation 2004; 110:2721-46.
94. Dubois MJ, Vincent JL. Use of albumin in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 2002; 8:299-301.
95. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. Anesthesiology 2005; 103:249-57.
96. Dunning J, Treasure T, Versteegh M et al. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30:852-872.
97. Dunning J, Fabbri A, Kolh PH et al. Guideline for resuscitation in cardiac arrest after cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 36:3-28.
98. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. Anesth Analg 2001; 93:7-13.
99. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. *Circulation* 1996; 93:1278-317.

100. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110:1168-76.
101. Edwards JD, Mayall RM. Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med* 1998; 26:1356-60.
102. Eisenberg MJ, Filion KB, Azoulay A, Brox AC, Haider S, Pilote L. Outcomes and cost of coronary artery bypass graft surgery in the United States and Canada. *Arch Intern Med* 2005; 165:1506-13.
103. el-Banayosy A, Doring B, Korner MM, et al. [New avenues in therapy of postoperative low output syndrome]. *Z Kardiol* 1994; 83 Suppl 2:69-74.
104. Erickson RS, Kirklin SK. Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med* 1993; 21:1528-34.
105. Estagnasie P, Djedaini K, Mier L, Coste F, Dreyfuss D. Measurement of cardiac output by transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients. Comparison with thermodilution. *Intensive Care Med* 1997; 23:753-9.
106. Faber T. Central venous versus mixed venous oxygen content. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 107:33-6.
107. Fanshawe M, Ellis C, Habib S, Konstadt SN, Reich DL. A retrospective analysis of the costs and benefits related to alterations in cardiac surgery from routine intraoperative transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 2002; 95:824-7, table of contents.
108. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroglyceride in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg* 2005; 20:171-6.
109. Feerick AE, Church JA, Zwischenberger J, Conti V, Johnston WE. Systemic gaseous microemboli during left atrial catheterization: a common occurrence? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:395-8.
110. Feinberg MS, Hopkins WE, Davila-Roman VG, Barzilai B. Multiplane transesophageal echocardiographic doppler imaging accurately determines cardiac output measurements in critically ill patients. *Chest* 1995; 107:769-73.
111. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Moerstedt K, Goedje O, Goetz AE. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth* 2002; 14:296-301.

112. Felker GM, Benza RL, Chandler AB et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol. 2003; 41:997-1003
113. Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2001; 15:306-15.
114. Ferguson JJ, 3rd, Cohen M, Freedman RJ, Jr., et al. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1456-62.
115. Filipovic M, Skarvan K, Seeberger M. [Wie geht es dem linken Ventrikel? Die linksventrikuläre Funktion und ihre Bedeutung bei hämodynamisch instabilen Patienten]. Intensivmed 2005; 42:413-423.
116. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350:2247-56.
117. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet 2002; 360:196-202.
118. Fontes ML, Bellows W, Ngo L, Mangano DT. Assessment of ventricular function in critically ill patients: limitations of pulmonary artery catheterization. Institutions of the McSPI Research Group. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999; 13:521-7.
119. Ford SA, Kam PC, Baldo BA, Fisher MM. Anaphylactic or anaphylactoid reactions in patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2001; 15:684-8.
120. Fullerton DA, Jagers J, Wollmering MM, Piedalue F, Grover FL, McIntyre RC, Jr. Variable response to inhaled nitric oxide after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1997; 63:1251-6.
121. Fullerton DA, Jones SD, Jagers J, Piedalue F, Grover FL, McIntyre RC, Jr. Effective control of pulmonary vascular resistance with inhaled nitric oxide after cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:753-62; discussion 762-3.
122. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J. 2006; 27:1979-2030.

123. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, et al. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47:1207-15.
124. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med* 2005; 31:1029-41.
125. Ghali WA, Ash AS, Hall RE, Moskowitz MA. Variation in hospital rates of intraaortic balloon pump use in coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:441-5.
126. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515-22.
127. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, et al. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery - a systematic literature review. *Critical Care* 2005; 9:266-279.
128. Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench R, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992; 77:880-3.
129. Gnaegi A, Feihl F, Perret C. Intensive care physicians' insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: time to act? *Crit Care Med* 1997; 25:213-20.
130. Godje O, Hoke K, Goetz AE, et al. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002; 30:52-8.
131. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:533-9; discussion 539-40.
132. Godje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999; 27:2407-12.
133. Goenen M. [Herzinsuffizienz: Therapieschemata und vasoaktive Substanzen] in *Herz-Akut-Medizin*, Hrsg.: Zerkowski HR, Baumann G, Steinkopff Darmstadt. 1999:311-336.
134. Gombotz H, Fock C. [Alternative colloids: gelatin, human albumin]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36 Suppl 2:S159-61.

135. Gorcsan J, 3rd, Lazar JM, Schulman DS, Follansbee WP. Comparison of left ventricular function by echocardiographic automated border detection and by radionuclide ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 72:810-5.
136. Greim CA, Roewer N, Apfel C, Laux G, Schulte am Esch J. Relation of echocardiographic preload indices to stroke volume in critically ill patients with normal and low cardiac index. *Intensive Care Med* 1997; 23:411-6.
137. Greim CA, Rolf N, Ender J, et al. [Transösophageale Echokardiographie in der Anästhesiologie und Intensivmedizin]. *Anästh Intensivmed* 2001; 42:908-911.
138. Greim CA. [TEE-Zertifizierung nach den Richtlinien der DGAI. Aktueller Stand und zukünftige Regelung]. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2008; 2:97-104.
139. Goldstein JA. Pathophysiology and Management of Right Heart Ischemia. *JACC* 2002; 40: 841–53
140. Grocott MP, Hamilton MA. Resuscitation fluids. *Vox Sang* 2002; 82:1-8.
141. Groeben H, Bottiger BW, Schafer M, Heine J. [Catecholamine-resistant hypotension -- an update]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005; 40:412-8.
142. Hachenberg T, Mollhoff T, Holst D, Hammel D, Brussel T. Cardiopulmonary effects of enoximone or dobutamine and nitroglycerin on mitral valve regurgitation and pulmonary venous hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:453-7.
143. Haddad E, Lowson SM, Johns RA, Rich GF. Use of inhaled nitric oxide perioperatively and in intensive care patients. *Anesthesiology* 2000; 92:1821-5.
144. Haider W, Zwolfer W, Hiesmayr M, et al. Improved cardiac performance and reduced pulmonary vascular constriction by epinephrine administration via a left atrial catheter in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:684-7.
145. Hamilton TT, Huber LM, Jessen ME. PulseCO: a less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1408-12.
146. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Wadenvik H, Ricksten SE. Inhaled prostacyclin and platelet function after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2000; 26:188-94.
147. Hardy JF, Searle N, Roy M, Perrault J. Amrinone, in combination with norepinephrine, is an effective first-line drug for difficult separation from cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993; 40:495-501.

148. Harvey S, Harrison DA, Singer M et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:472-477.
149. Harvey S, Stevens K, Harrison D et al. An evaluation of the clinical and cost-effectiveness of pulmonary artery catheters in patient management in intensive care: a systematic review and a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-133.
150. Harvey S, Young D, Brampton W et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3. Art. No.: CD003408. DOI: 10.1002/14651858.CD003408.pub2
151. Hausen B, von der Leyen H, Vogelwohl J, Dresler C, Heublein B, Haverich A. Enoximone, a post-operative inodilator in patients following mitral valve operation: a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 1992; 13:679-86.
152. Hausmann H, Potapov EV, Koster A, et al. Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation* 2002; 106:1203-6.
153. Hausmann H, Potapov EV, Loebe M, et al. [Prognosestellung nach Implantation der intraaortalen Ballonpumpe in der Herzchirurgie]. *Z. Herz-Thorax- Gefäßchirurgie* 1999; 13:249-254.
154. Hayward CS, Kelly RP, Macdonald PS. Inhaled nitric oxide in cardiology practice. *Cardiovasc Res* 1999; 43:628-38.
155. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409-17.
156. Hecht-Dolnik M, Barkan H, Taharka A et al. Hetastarch increases the risk of bleeding complications in patients after off-pump coronary bypass surgery: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:703-11.
157. Herwaldt LA, Swartzendruber SK, Edmond MB, et al. The epidemiology of hemorrhage related to cardiothoracic operations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:9-16.
158. Heß W. Aortenklappenstenose. *Herz und Kreislauf. Angewandte Physiologie und Pathophysiologie*: ABW Wissenschaftsverlag, Berlin., 2004:210-19.
159. Hinder F, Poelaert JI, Schmidt C, et al. Assessment of cardiovascular volume status by transoesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15:633-40.

160. Hoeft A, Schorn B, Weyland A, et al. Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1994; 81:76-86.
161. Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, et al. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth* 2005; 94:748-55.
162. Hofer CK, Senn A, Weibel L et al. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care*. 2008; 12:R82.
163. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928-48.
164. Huettemann E. Transösophageale Echokardiographie vs. Pulmonalarterienkatheter in Pulmonalarterienkatheter. *Methodik und klinische Anwendung*. 2. Auflage. Hrsg.: Sprung, C. Springer Berlin 1999. 1999:177-186.
165. Huttemann E, Schelenz C, Kara F, Chatziniakou K, Reinhart K. The use and safety of transoesophageal echocardiography in the general ICU -- a minireview. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:827-36.
166. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, Ranacek EA, Silverstein JH, Albertson TE. A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. *Pulmonary Artery Catheter Study Group*. *Jama* 1990; 264:2928-32.
167. Imren Y, Tasoglu I, Oktar GE et al. The importance of transesophageal echocardiography in diagnosis of pericardial tamponade after cardiac surgery. *J Card. Surg.* 2008; 23:450-453.
168. Inomata S, Nishikawa T, Taguchi M. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation for detecting alterations in cardiac output after discontinuation of cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994; 72:11-6.
169. Inbeck M, Forst H, Briegel J, Haller M, Peter K. [Continuous measurement of cardiac output with pulse contour analysis]. *Anaesthesist* 1995; 44:493-500.
170. Isgro F, Skuras JA, Kiessling AH, Lehmann A, Saggau W. Survival and quality of life after a long-term intensive care stay. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:95-9.
171. Iversen S, Mayer E, Hake U, Schmiedt W, Jakob H, Oelert H. Efficacy of phosphodiesterase inhibitor enoximone in management of postcardiotomy cardiogenic shock. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 26:143-9.
172. Jackson R, Jonas M. Comparison of non-invasive blood pressure versus radial arterial catheter measurement in an intensive care setting. *Crit Care* 2005; 9 (Suppl. 1):P 71 (Abstract only).

173. Jacobs P, Rapoport J, Edbrooke D. Economies of scale in British intensive care units and combined intensive care/high dependency units. *Intensive Care Med* 2004; 30:660-4.
174. Jamieson WR, Turnbull KW, Larrieu AJ, Dodds WA, Allison JC, Tyers GF. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in cardiac surgery. *Can J Surg* 1982; 25:538-43.
175. Janssens U. [Monitoring des herzkranken Intensivpatienten]. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2001; 38:232-250.
176. Jenkins IR, Dolman J, O'Connor JP, Ansley DM. Amrinone versus dobutamine in cardiac surgical patients with severe pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized double-blinded trial. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25:245-9.
177. Johnson RG, Thurer RL, Kruskal MS, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:307-14.
178. Joseph MX, Disney PJ, Da Costa R, Hutchison SJ. Transthoracic echocardiography to identify or exclude cardiac cause of shock. *Chest* 2004; 126:1592-7.
179. Kac G, Durain E, Amrein C, Herisson E, Fiemeyer A, Buu-Hoi A. Colonization and infection of pulmonary artery catheter in cardiac surgery patients: epidemiology and multivariate analysis of risk factors. *Crit Care Med* 2001; 29:971-5.
180. Kallmeyer IJ, Collard CD, Fox JA, Body SC, Shernan SK. The safety of intraoperative transesophageal echocardiography: a case series of 7200 cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2001; 92:1126-30.
181. Kalmar P, Jurgang E. Cardiac surgery in Germany during 2002: a report by German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51:25-9.
182. Karimi A, Dick W. [Stellungnahmen und Empfehlungen zu den Problemen in der Intensiv- und Notfallmedizin. Selbstverlag der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin]. 2000.
183. Kasper S-M, Meinert P, Kampe S et al. Large-dose Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Does Not Increase Blood Loss and Transfusion Requirements in Coronary Artery Bypass Surgery Compared with Hydroxyethyl Starch 200/0.5 at Recommended Doses. *Anesthesiology* 2003; 99:42-47.
184. Kastrup M, Markewitz A, Schirmer U, et al. Current practice of hemodynamic monitoring, vasopressor and inotropic therapy on cardiosurgical intensive care units in Germany: Results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51:347-58

185. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg* 2000; 8:1-9.
186. Kellum JA, J MD. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526-31.
187. Kern H, Kox WJ. Impact of standard procedures and clinical standards on cost-effectiveness and intensive care unit performance in adult patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 1999; 25:1367-73.
188. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30:1686-92.
189. Kikura M, Lee MK, Safon RA, Bailey JM, Levy JH. The effects of milrinone on platelets in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81:44-8.
190. Kikura M, Sato S. The efficacy of preemptive Milrinone or Amrinone therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2002; 94:22-30, table of contents.
191. Kirklin JK, Lell WA, Kouchoukos NT. Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1984; 37:40-6.
192. Knotzer H, Dunser MW, Mayr A, Hasibeder WR. Postbypass arrhythmias: pathophysiology, prevention and therapy. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:330-5.
193. Knutson JE, Deering JA, Hall FW, et al. Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesth Analg* 2000; 90:801-7.
194. Kolev N, Brase R, Swanevelder J, et al. The influence of transoesophageal echocardiography on intra-operative decision making. A European multicentre study. European Perioperative TOE Research Group. *Anaesthesia* 1998; 53:767-73.
195. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103:654-60.
196. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W et al. The Effects of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (6%) on Blood Loss and Use of Blood Products in Major Surgery: A Pooled Analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Analg* 2008;107:382–390.
197. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004; 126:1563-8.

198. Kuhn C, Muller-Werdan U, Schmitt DV, et al. Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988-1990: the ESSICS-study pilot project. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:30-7.
199. Kunimoto F, Arai K, Isa Y, et al. A comparative study of the vasodilator effects of prostaglandin E1 in patients with pulmonary hypertension after mitral valve replacement and with adult respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 1997; 85:507-13.
200. Kyriakides ZS, Koukoulas A, Paraskevaïdis IA, et al. Does passive leg raising increase cardiac performance? A study using Doppler echocardiography. *Int J Cardiol* 1994; 44:288-93.
201. Lafanechère A, Pène F, Goulenok C et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Critical Care* 2006, 10:R132.
202. Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A, et al. Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration* 2001; 68:279-85.
203. Langer F, Wilhelm W, Lausberg H, Schafer FJ. [Iloprost and selective pulmonary vasodilation. Clinical results of intraoperative and postoperative inhalation of iloprost]. *Anaesthesist* 2004; 53:753-8.
204. Langer F, Wilhelm W, Tscholl D, et al. Intraoperative inhalation of the long-acting prostacyclin analog iloprost for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:874-5.
205. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G et al. Reducing Mortality in Cardiac Surgery With Levosimendan: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Aug 21.
206. Larson LO, Kyff JW. The cost-effectiveness of Oximetrix pulmonary artery catheters in the postoperative care of coronary artery bypass graft patients. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3:276-9.
207. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:97-104.
208. Laupland KB, Bands CJ. Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: a review. *Can J Anaesth* 2002; 49:393-401.
209. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. [Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13:301-10.
210. Leatherman JW, Marini J. Der Pulmonalarterienkatheter: Druckmonitoring in Pulmonalarterienkatheter. *Methodik und klinische Anwendung*. 2. Auflage. Hrsg.: Sprung, C. Springer Berlin 1999. 1999:89-118.

211. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729-32.
212. Lee JH, Kim KH, vanHeeckeren DW, et al. Cost analysis of early extubation after coronary bypass surgery. *Surgery* 1996; 120:611-7; discussion 617-9.
213. Lefrant JY, Muller L, Bruelle P, et al. Insertion time of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28:355-9.
214. Lennon MJ, Neville MG, Weightman WM et al. Transesophageal Echocardiography-Related Gastrointestinal Complications in Cardiac Surgical Patients *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2005; 19:141-145.
215. Leone M, Vallet B, Teboul JL, Mateo J, Bastien O, Martin C. Survey of the use of catecholamines by French physicians. *Intensive Care Med* 2004; 30:984-8.
216. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest* 2005; 127:1647-53.
217. Leung JM, Voskanian A, Bellows WH, Pastor D, Automated electrocardiograph ST segment trending monitors: accuracy in detecting myocardial ischemia. *Anesth Analg* 1998; 87:4-10.
218. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:496-9.
219. Levin RL, Degrange MA, Porcile R et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2008 May; 61:471-9.
220. Lewis KP, Appadurai IR, Pierce ET, Halpern EF, Bode RH, Jr. Prophylactic amrinone for weaning from cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2000; 55:627-33.
221. Leyh RG, Kofidis T, Struber M, et al. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1426-31.
222. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996; 11:180-8.
223. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1992; 18:142-7.

224. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19:660-8.
225. Lindberg L, Larsson A, Steen S, Olsson SG, Nordstrom L. Nitric oxide gives maximal response after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:182-7.
226. Lindower P, Embrey R, Vandenberg B. Echocardiographic diagnosis of mechanical complications in acute myocardial infarction. *Clin Intensive Care* 1993; 4:276-83.
227. Linton R, Band D, O'Brien T, Jonas M, Leach R. Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med* 1997; 25:1796-800.
228. Liu N, Darmon PL, Saada M, et al. Comparison between radionuclide ejection fraction and fractional area changes derived from transesophageal echocardiography using automated border detection. *Anesthesiology* 1996; 85:468-74.
229. Lobato EB, Florete O, Jr., Bingham HL. A single dose of milrinone facilitates separation from cardiopulmonary bypass in patients with pre-existing left ventricular dysfunction. *Br J Anaesth* 1998; 81:782-4.
230. Lobato EB, Urdaneta F, Martin TD, Gravenstein N. Effects of milrinone versus epinephrine on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:9-11.
231. Loick HM, Poelaert J, Van Aken H. [Transesophageal echocardiography in anesthesia and intensive care. The diagnostic importance of transesophageal echocardiography]. *Anaesthetist* 1997; 46:504-14.
232. London MJ, Ho JS, Tiedman JK, et al. A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:785-97.
233. London MJ, Hollenberg M, Wong MG, et al. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology* 1988; 69:232-41.
234. London MJ, Moritz TE, Henderson WG, et al. Standard versus fiberoptic pulmonary artery catheterization for cardiac surgery in the Department of Veterans Affairs: a prospective, observational, multicenter analysis. *Anesthesiology* 2002; 96:860-70.
235. Lorentzen A-G, Lindskov C, Sloth E et al. Central Venous Oxygen Saturation Cannot Replace Mixed Venous Saturation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 22:853-857.

236. Lowson SM. Inhaled alternatives to nitric oxide. *Anesthesiology* 2002; 96:1504-13.
237. Luecke T. [Perioperative Flüssigkeitstherapie: Grundlagen – Kontroversen – Konzepte]. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2005; 7:298-312
238. Madden BP, Sheth A, Ho TB, Park JE, Kanagasabay RR. Potential role for sildenafil in the management of perioperative pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93:155-6.
239. Magder S. How to use central venous pressure measurements. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:264-70.
240. Magilligan DJ, Jr., Teasdall R, Eisenminger R, Peterson E. Mixed venous oxygen saturation as a predictor of cardiac output in the postoperative cardiac surgical patient. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:260-2.
241. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest* 2003; 123:1361-6.
242. Malbrain M, De Potter T, Deeren D. Cost-effectiveness of minimally invasive hemodynamic monitoring. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Hrsg.: Vincent, J.-L. Springer-Verlag, Berlin. 2005:603-631.
243. Manecke GR Jr, Auger WR. Cardiac output determination from the arterial pressure wave: clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Feb; 21:3-7.
244. Mardel SN, Saunders F, Ollerenshaw L, Edwards C, Baddeley D. Reduced quality of in-vitro clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Lancet* 1998; 347:825.
245. Marik PE. Pulmonary artery catheterization and esophageal doppler monitoring in the ICU. *Chest* 1999; 116:1085-91.
246. Martin C, Auffray JP, Badetti C, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18:101-4.
247. Martin EA, Charkoudian N. Changes in central venous pressure with vasoactive drug injections in humans. *Clin Auton Res* 2005; 15:121-5.
248. Martin J, Schleppers A, Fischer K, et al. [Der Kerndatensatz Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich der Intensivmedizin.]. *Anästh Intensivmed*. 2004; 45:207-216.
249. Martin J, Schleppers A, Kastrup M, et al. [Entwicklung von Standard Operating Procedures in der Anästhesie und Intensivmedizin.]. *Anästh Intensivmed*. 2003; 44:871-876.

250. Marx G, Cope T, McCrossan L, et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:132-8.
251. Mastroianni L, Low HB, Rollman J, Wagle M, Bleske B, Chow MS. A comparison of 10% pentastarch and 5% albumin in patients undergoing open-heart surgery. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:34-40.
252. Maxey TS, Smith CD, Kern JA, et al. Beneficial effects of inhaled nitric oxide in adult cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:529-32; discussion 532-3.
253. McGee WT, Horswell JL, Calderon J et al. Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial. *Crit Care*. 2007; 11:R105.
254. McLuckie A, Bihari D. Investigating the relationship between intrathoracic blood volume index and cardiac index. *Intensive Care Med* 2000; 26:1376-8.
255. Meade MO, Guyatt G, Butler R, et al. Trials comparing early vs late extubation following cardiovascular surgery. *Chest* 2001; 120:445S-53S.
256. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure--from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004; 30:185-96.
257. Mehari SM, Havill JH, Montgomery C. A written guideline implementation can lead to reductions in laboratory testing in an intensive care unit. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25:33-7.
258. Mehlhorn U, de Vivie R. [Mechanische Herzunterstützung mit der intraaortalen Ballonpumpe]. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98:A2653-A2658.
259. Meier-Hellmann A. [Systemic and regional effects of vasoactive drugs]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:2616-20.
260. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:37-43.
261. Metnitz PG, Vesely H, Valentin A, et al. Evaluation of an interdisciplinary data set for national intensive care unit assessment. *Crit Care Med* 1999; 27:1486-91.
262. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1248-58.

263. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121:2000-8.
264. Michel-Cherqui M, Ceddaha A, Liu N, et al. Assessment of systematic use of intraoperative transesophageal echocardiography during cardiac surgery in adults: a prospective study of 203 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:45-50.
265. Mishra M, Chauhan R, Sharma KK, et al. Real-time intraoperative transesophageal echocardiography--how useful? Experience of 5,016 cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12:625-32.
266. Moggio RA, Rha CC, Somberg ED, Praeger PI, Pooley RW, Reed GE. Hemodynamic comparison of albumin and hydroxyethyl starch in postoperative cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 1983; 11:943-5.
267. Möhnle P, Kilger E. [Circulatory support by intra-aortic balloon counterpulsation]. *Anaesthesist* 2002; 51:687-701.
268. Möllhoff T. [Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen in der Kardiochirurgie]. *Intensivmed* 2000; 37:715-723.
269. Moore CH, Lombardo TR, Allums JA, Gordon FT. Left main coronary artery stenosis: hemodynamic monitoring to reduce mortality. *Ann Thorac Surg* 1978; 26:445-51.
270. Mueller DK, Stout M, Blakeman BM. Morbidity and mortality of intra-aortic balloon pumps placed through the aortic arch. *Chest* 1998; 114:85-8.
271. Mueller HS, Chatterjee K, Davis KB, et al. ACC expert consensus document. Present use of bedside right heart catheterization in patients with cardiac disease. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:840-64.
272. Mugge A. [Transesophageal echocardiography (TEE)]. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 1:110-8.
273. Munsch CM, MacIntyre E, Machin SJ, Mackie IJ, Treasure T. Hydroxyethyl starch: an alternative to plasma for postoperative volume expansion after cardiac surgery. *Br J Surg* 1988; 75:675-8.
274. Murday HK, Jungblut M, Limberg NJ, Fischer M, Likungu J, Kirchhoff PG. [The influence of the new phosphodiesterase inhibitor enoximone in patients with an acute catecholamine-refractory heart insufficiency during open-heart surgery]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28:161-7.
275. Nickerson BG, Sarkisian C, Tremper K. Bias and precision of pulse oximeters and arterial oximeters. *Chest* 1988; 93:515-7.
276. Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI et al. Gelatin and Hydroxyethyl Starch, but Not Albumin, Impair Hemostasis After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2006; 102:998 –1006.

277. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:384-416.
278. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Wartier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34:219-28.
279. O'Brien MM, Shroyer AL, Moritz TE et al. Relationship between processes of care and coronary bypass operative mortality and morbidity. *Med Care*. 2004; 42:59-70.
280. Noll ML, Fountain RL. The relationship between mixed venous oxygen saturation and cardiac output in mechanically ventilated coronary artery bypass graft patients. *Prog Cardiovasc Nurs* 1990; 5:34-40.
281. Onorati F, Renzulli A, De Feo M et al. Perioperative Enoximone Infusion Improves Cardiac Enzyme Release After CABG. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 18: 409-414.
282. Østergaard M, Nielsen J, Nygaard E. Pulse contour cardiac output: an evaluation of the FloTrac method. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26:484-9.
283. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997; 18:507-13.
284. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1994; 272:1367-71.
285. Packman M, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983; 11:165-9.
286. Payen D, Quintin L, Plaisance P, Chiron B, Lhoste F. Head injury: clonidine decreases plasma catecholamines. *Crit Care Med* 1990; 18:392-5.
287. Pearse RM, Rhodes A, Grounds RM. Clinical review: how to optimize management of high-risk surgical patients. *Crit Care* 2004; 8:503-7.
288. Pearse R, Dawson D, Fawcett J et al. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Critical Care* 2005; 9:R694-R699.
289. Pearson KS, Gomez MN, Moyers JR, Carter JG, Tinker JH. A cost/benefit analysis of randomized invasive monitoring for patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1989; 69:336-41.

290. Pedersen T, Dyrland Pedersen B, Moller AM. Pulse oximetry for perioperative monitoring. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD002013.
291. Pedersen T, Moller. How to use evidence-based medicine in anesthesiology. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 267 – 274.
292. Perel A. Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. Anesthesiology 1998; 89:1309-10.
293. Perrino AC, Jr., Harris SN, Luther MA. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. Anesthesiology 1998; 89:350-7.
294. Pezzella AT, Ferraris VA, Lancey RA. Care of the adult cardiac surgery patient: part I. Curr Probl Surg 2004; 41:458-516.
295. Piercy M, McNicol L, Dinh DT et al. Major Complications Related to the Use of Transesophageal Echocardiography in Cardiac Surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2009; 23: 62-65.
296. Pilon CS, Leathley M, London R, et al. Practice guideline for arterial blood gas measurement in the intensive care unit decreases numbers and increases appropriateness of tests. Crit Care Med 1997; 25:1308-13.
297. Pinsky MR. Why measure cardiac output? Crit Care 2003; 7:114-6.
298. Poelaert J, Schmidt C, Colardyn F. Transoesophageal echocardiography in the critically ill. Anaesthesia 1998; 53:55-68.
299. Poelaert J, Schmidt C, Van Aken H, Hinder F, Mollhoff T, Loick HM. A comparison of transoesophageal echocardiographic Doppler across the aortic valve and the thermodilution technique for estimating cardiac output. Anaesthesia 1999; 54:128-36.
300. Poelaert JI, Schupfer G. Hemodynamic monitoring utilizing transesophageal echocardiography: the relationships among pressure, flow, and function. Chest 2005; 127:379-90.
301. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. Anesth Analg 2000; 90:1052-9.
302. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, Nelson D, Farber HW, Hill NS. Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. Respir Med 2005.

303. Price S, Prout J, Jaggar SI, Gibson DG, Pepper JR. 'Tamponade' following cardiac surgery: terminology and echocardiography may both mislead. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:1156-60.
304. Prien T, Groll O, Geldner G, et al. [Ist-Kosten Intensivmedizin deutscher Anästhesieabteilungen]. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2002; 5:244-254.
305. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Ngo K, et al. Developing and pilot testing quality indicators in the intensive care unit. *J Crit Care* 2003; 18:145-55.
306. Pu M, Griffin BP, Vandervoort PM, Leung DY, Cosgrove DM, 3rd, Thomas JD. Intraoperative validation of mitral inflow determination by transesophageal echocardiography: comparison of single-plane, biplane and thermodilation techniques. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1047-53.
307. Ragaller MJ, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 Suppl 17:S33-9.
308. Ramsey SD, Saint S, Sullivan SD, Dey L, Kelley K, Bowdle A. Clinical and economic effects of pulmonary artery catheterization in nonemergent coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:113-8.
309. Rauch H, Muller M, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Bottiger BW. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:424-9.
310. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog S, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572-8.
311. Reinhart K, Sakka SG, Meier-Hellmann A. Haemodynamic management of a patient with septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:6-17.
312. Renton M, Snowden CP. Dopexamine and its role in the protection of hepatosplanchnic and renal perfusion in high-risk surgical and critically ill patients. *Br J Anaesth* 2005; 94:459-67.
313. Resano FG, Kapetanakis EI, Hill PC et al. Clinical Outcomes of Low-Risk Patients Undergoing Beating-Heart Surgery With or Without Pulmonary Artery Catheterization. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2006; 20:300-306.
314. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003; 29:476-80.
315. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002; 88:124-6.

316. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, et al. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:191-5.
317. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med* 2003; 31:1399-404.
318. Rex S, Brose S, Metzelder S, et al. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93:782-8.
319. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S448-50.
320. Rich GF, Murphy GD, Jr., Roos CM, Johns RA. Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993; 78:1028-35.
321. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 2003; 290:2713-20.
322. Rioux J-P, Lessard M, De Bortoli B et al. Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. *Crit Care Med* 2009; 37:1293–1298.
323. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
324. Roberts I, Alderson P, Bunn F et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4:CD000567.
325. Rodig G, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J. Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1999; 82:525-30.
326. Roeder N, Hensen P, Hindle D, Loskamp N, Lakomek HJ. [Clinical pathways: effective and efficient inpatient treatment]. *Chirurg* 2003; 74:1149-55.
327. Royster RL, Butterworth JFt, Prielipp RC, et al. Combined inotropic effects of amrinone and epinephrine after cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1993; 77:662-72.
328. Royster RL, Butterworth JFt, Prough DS, et al. Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1991; 72:729-36.

329. Ryan T, Burwash I, Lu J, et al. The agreement between ventricular volumes and ejection fraction by transesophageal echocardiography or a combined radionuclear and thermodilution technique in patients after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:323-8.
330. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95:2S-4S.
331. Sakai T, Takaori M, Fukui A, Endoh E, Kimura K. [The effect of IPPV, with or without PEEP, on central venous pressure]. *Masui* 1989; 38:730-5.
332. Sakka SG, Meier-Hellmann A, Reinhart K. [Effectiveness of pulmonary artery catheterization in the critically ill patient--attempt at evaluating current status]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32:271-82.
333. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26:180-7.
334. Salmenpera M, Levy JH. The in vitro effects of phosphodiesterase inhibitors on the human internal mammary artery. *Anesth Analg* 1996; 82:954-7.
335. Samuels LE, Holmes EC, Thomas MP, et al. Management of acute cardiac failure with mechanical assist: experience with the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S67-72; discussion S82-5.
336. Sander M, von Heymann C, Foer A, et al. Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients. *Crit Care* 2005; 9:R729-34.
337. Sander M, Spies CD, Grubitzsch H et al. Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. *Crit Care*. 2006; 10:R164.
338. Sander M, Spies CD, Foehr A et al. Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1719-1725.
339. Sander M, Spies CD, Foer A et al. Cardiac output measurement by arterial waveform analysis in cardiac surgery--a comparison of measurements derived from waveforms of the radial artery versus the ascending aorta. *J Int Med Res*. 2008; 36:414-419.
340. Santini F, Gatti G, Borghetti V, Oppido G, Mazzucco A. Routine left atrial catheterization for the post-operative management of cardiac surgical patients: is the risk justified? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:218-21.
341. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6:199-204.

342. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Bmj* 1998; 316:961-4.
343. Schleppers A. [Der Weg von der Australian Refined DRG's zum German Refined DRG-System.]. *Anästh Intensivmed*. 2001; 42:112-118.
344. Schmidlin D, Schuepbach R, Bernard E, Ecknauer E, Jenni R, Schmid ER. Indications and impact of postoperative transesophageal echocardiography in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2001; 29:2143-8.
345. Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004; 30:2222-2229.
346. Schramko AA, Suojaranta-Ylinen RT, Kuitunen AH et al. Rapidly Degradable Hydroxyethyl Starch Solutions Impair Blood Coagulation After Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial. *Anesth Analg* 2009; 108:30-36.
347. Schutz W, Anhaupl T, Gauss A. [Principles of catecholamine therapy. 1. Characterization of clinically relevant sympathomimetics]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35:67-81.
348. Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, Eleftheriades JA. Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2003; 123:1853-7.
349. Senn A, Button D, Zollinger A et al. Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo algorithm in cardiac surgery patients. *Crit Care*. 2009; 13:R32.
350. Seward JB, Khandheria BK, Oh JK, Freeman WK, Tajik AJ. Critical appraisal of transesophageal echocardiography: limitations, pitfalls, and complications. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:288-305.
351. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Anesth Analg* 1999; 89:870-84.
352. Skarvan K, Lambert A, Filipovic M, Seeberger M. Reference values for left ventricular function in subjects under general anaesthesia and controlled ventilation assessed by two-dimensional transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:713-22.

353. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)-- executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001; 37:2215-39.
354. Snow DJ, Gray SJ, Ghosh S, et al. Inhaled nitric oxide in patients with normal and increased pulmonary vascular resistance after cardiac surgery. Br J Anaesth 1994; 72:185-9.
355. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2177-82.
356. Steltzer H, Krenn CG, Krafft P, Fridrich P, Metnitz P. The pulmonary artery catheter: current status in clinical practice. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1997; 111:84-7.
357. Stephens R, Mythen M. Optimizing intraoperative fluid therapy. Curr Opin in Anaesthesiology 2003; 16:385-392.
358. Stevenson JG. Incidence of complications in pediatric transesophageal echocardiography: experience in 1650 cases. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12:527-32.
359. Stewart RD, Psychojos T, Lahoy SJ, Levitsky S, Campos CT. Central venous catheter use in low-risk coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1998; 66:1306-11.
360. Stover EP, Siegel CG, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology 1998; 88:327-33.
361. Sutton DC, Kluger R. Intraoperative transoesophageal echocardiography: impact on adult cardiac surgery. Anaesth Intensive Care 1998; 26:287-93.
362. Svedjeholm R, Hakanson E, Szabo Z. Routine SvO₂ measurement after CABG surgery with a surgically introduced pulmonary artery catheter. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16:450-7.
363. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 1970; 283:447-51.

364. Swanevelde J, Chin D, Kneeshaw J, et al. Accreditation in transoesophageal echocardiography: statement from the Association of Cardiothoracic Anaesthetists and the British Society of Echocardiography Joint TOE Accreditation Committee. *Br J Anaesth* 2003; 91:469-72.
365. Tabuchi N, de Haan J, Gallandat Huet RC, Boonstra PW, van Oeveren W. Gelatin use impairs platelet adhesion during cardiac surgery. *Thromb Haemost* 1995; 74:1447-51.
366. Tang AT, El-Gamel A, Keevil B, Yonan N, Deiraniya AK. The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinol binding protein (RBP). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:717-21; discussion 721-2.
367. Tannenbaum GA, Mathews D, Weissman C. Pulse contour cardiac output in surgical intensive care unit patients. *J Clin Anesth* 1993; 5:471-8.
368. Tasouli A, Papadopoulos K, Antoniou T et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32:629-33.
369. Theodoraki K, Rellia P, Thanopoulos A, et al. Inhaled iloprost controls pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 2002; 49:963-7.
370. Torella F, Haynes SL, Bennett J, Sewell D, McCollum CN. Can hospital transfusion committees change transfusion practice? *J R Soc Med* 2002; 95:450-2.
371. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000; 90:351-5.
372. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:194-7; discussion 194-7.
373. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D et al. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting--a pilot study. *Br J Anaesth*. 2006; 96:694-700.
374. Trottier SJ, Taylor RW. Physicians' attitudes toward and knowledge of the pulmonary artery catheter: Society of Critical Care Medicine membership survey. *New Horiz* 1997; 5:201-6.
375. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, et al. Effect of pulmonary artery catheterization on outcome in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1989; 70:199-206.

376. Valtier B, Cholley BP, Belot JP, de la Coussaye JE, Mateo J, Payen DM. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:77-83.
377. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
378. Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Versus Modified Fluid Gelatin for Volume Expansion in Cardiac Surgery Patients: The Effects on Perioperative Bleeding and Transfusion Needs. *Anesth Analg* 2005; 101:629 –634.
379. Vargas-Hein O, Birnbaum J, Wernecke K-D, Konertz W, Uday J, Spies C. Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med* 2006; 34:2729-37.
380. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Penttilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066-71.
381. Vaupshas HJ, Levy M. Distribution of saline following acute volume loading: postural effects. *Clin Invest Med* 1990; 13:165-77.
382. Vermeulen LC, Jr., Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155:373-9.
383. Vignon P. Hemodynamic assessment of critically ill patients using echocardiography Doppler. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:227-34.
384. Vignon P, Mentec H, Terre S, Gastinne H, Gueret P, Lemaire F. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 1994; 106:1829-34.
385. Vincent JL, de Carvalho FB, De Backer D. Management of septic shock. *Ann Med* 2002; 34:606-13.
386. Vincent JL, Leon M, Berre J, Melot C, Kahn RJ. Addition of enoximone to adrenergic agents in the management of severe heart failure. *Crit Care Med* 1992; 20:1102-6.
387. Vincent JL, Reuse C, Kahn RJ. Effects on right ventricular function of a change from dopamine to dobutamine in critically ill patients. *Crit Care Med* 1988; 16:659-62.
388. Vlahakes GJ. Right ventricular failure following cardiac surgery. *Coron Artery Dis* 2005; 16:27-30.

389. von Spiegel T, Hoefft A. [Transpulmonary indicator methods in intensive medicine]. *Anaesthesist* 1998; 47:220-8.
390. Vroom MB. Pharmacologic management of acute heart failure: A review. *Seminars in Cardiothorac and Vascular Anesthesia* 1998; 2:191-203.
391. Wagner F, Buz S. [Die Behandlung der akuten pulmonalen Hypertonie]. *Z. Herz- Thorax- Gefäßchirurgie* 2002; 16:118-130.
392. Wagner F, Dandel M, Gunther G, et al. Nitric oxide inhalation in the treatment of right ventricular dysfunction following left ventricular assist device implantation. *Circulation* 1997; 96:II-291-6.
393. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001; 93:817-22.
394. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A et al. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2006; 61:938-942.
395. Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Smith NT. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 1983; 5:16-52.
396. Wiener RS, Welch HG. Trends in the Use of the Pulmonary Artery Catheter in the United States, 1993-2004. *JAMA* 2007; 298:423-429.
397. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:658-65.
398. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodig G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:584-8.
399. Wiesenack C, Prasser C, Rodig G, Keyl C. Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2003; 96:1254-7.
400. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135:149-64.
401. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:527-33; discussion 534.

402. Woo EB, Tang AT, el-Gamel A, et al. Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following cardiac surgery: science or fiction? Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22:106-11.
403. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, et al. Comparison of dobutamine-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure: Hemodynamic efficacy, clinical outcome, and economic impact. Am Heart J 2001; 142:998-1002.
404. Yazigi A, Richa F, Gebara S, Haddad F, Hayek G, Antakly MC. Prognostic importance of automated ST-segment monitoring after coronary artery bypass graft surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42:532-5.
405. Yumoto M, Katsuya H. Transesophageal echocardiography for cardiac surgery in children. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002; 16:587-91.
406. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Mizzi A et al. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009 Aug; 23:474-478.
407. Zink W, Graf BM. [The pulmonary artery catheter]. Anaesthesist 2001; 50:623-42.
408. Zollner C, Haller M, Weis M, et al. Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000; 14:125-9.
409. Zwissler B. [Acute right heart failure. Etiology--pathophysiology--diagnosis--therapy]. Anaesthesist 2000; 49:788-808.

Gültigkeit abgelaufen, wird nicht überprüft