

# Neue Strategien in der Kinderherzchirurgie: Verminderte Elektrolytschwankungen durch modifizierte Blutkardioplegie nach Calafiore

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Blutkardioplegie nach Calafiore findet bisher in der Kinderherzchirurgie noch keine Anwendung. Wir postulierten geringere Elektrolytverschiebungen durch eine für Säuglings- und Kinderherzen modifizierte Form der Blutkardioplegie nach Calafiore im Vergleich zu kristalloider Bretschneiderlösung.

In einer tierexperimentellen Studie wurden die Herzen von 26 am kardiopulmonalen Bypass (CPB) operierten Ferkeln (mittleres Gewicht  $11,1 \pm 1,0$  kg) für 60 min kardioplegisch stillgelegt. Hierbei erfolgte eine prospektive Randomisierung entweder mit kalter ( $4^\circ\text{C}$ ) kristalloider Kardioplegie (CCC) oder mit modifizierter „lauwarmer“ ( $28^\circ\text{C}$ ) Blutkardioplegie nach Calafiore (MBC). Elektrolytverschiebungen und Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts wurden im Verlauf der Operation in den jeweiligen Gruppen bis nach Abgang vom CPB untersucht und miteinander verglichen.

Die Analyse ergab nach 30-minütiger Ischämiezeit ein signifikant niedrigeres Serum-Natrium in der CCC-Gruppe (CCC:  $123 \pm 4$  mmol/l vs. MBC:  $131 \pm 4$  mmol/l;  $p < 0,001$ ), welches bis zum Ende des CPB trotz signifikant höherer Substitution von Natriumbikarbonat ( $p = 0,019$ ) nicht ausgeglichen werden konnte (CCC:  $130 \pm 5$  mmol/l vs. MBC:  $134 \pm 5$  mmol/l;  $p = 0,032$ ). Serum-Kalium und -Kalzium waren in der MBC-Gruppe nach 30-minütiger Ischämie signifikant höher als in der CCC-Gruppe (Kalium; CCC:  $5,1 \pm 0,5$  mmol/l vs. MBC:  $6,0 \pm 4,6$  mmol/l;  $p = 0,001$  und Kalzium; CCC:  $1,24 \pm 0,07$  mmol/l vs. MBC:  $1,38 \pm 0,08$  mmol/l;  $p = 0,001$ ). 10 min nach Beendigung des CPB konnten für Kalium und Kalzium keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mehr festgestellt werden (Kalium; CCC:  $4,7 \pm 0,3$  mmol/l vs. MBC:  $4,7 \pm 0,4$  mmol/l;  $p = 0,398$  und Kalzium; CCC:  $1,13 \pm 0,13$  mmol/l vs. MBC:  $1,18 \pm 0,13$  mmol/l;  $p = 0,235$ ).

Nach MBC ist eine Erhöhung der Kalium- und Kalziumkonzentration während der Ischämiephase schnell reversibel, während bei CCC eine längerfristige Hyponatriämie und ein höherer Verbrauch an Bikarbonat bestehen.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Myokardprotektion, Säuglingsherzen, kalte kristalloide Kardioplegie, Calafiore Blutkardioplegie, Elektrolytverschiebung

## ABSTRACT

Calafiore blood cardioplegia is not used in paediatric cardiac surgery at present. We propose that fewer fluctuations in the electrolyte levels occur after administration of modified Calafiore blood cardioplegia for infants and neonates, as compared with the use of Bretschneider crystalloid solution.

In an experimental study, 26 piglets (average weight  $11.1 \pm 1.0$  kg) were cardioplegically arrested for 60 minutes during cardio pulmonary bypass (CPB). Piglets were randomised either to cold crystalloid cardioplegia (CCC) at  $4^\circ\text{C}$ , or to modified "tepid" Calafiore blood cardioplegia (MBC) at  $28^\circ\text{C}$ . Fluctuations in electrolyte levels and changes in the acid-alkaline balance were recorded until completion of CPB procedure; subsequently both groups were compared and evaluated.

A significantly lower serum sodium level was recorded after 30 minutes of ischaemia in the CCC group (CCC:  $123 \pm 4$  mmol/l vs. MBC:  $131 \pm 4$  mmol/l;  $p < 0,001$ ), which could not be compensated despite significantly higher substitution of sodium bicarbonate ( $p = 0,019$ ) throughout the procedure (CCC:  $130 \pm 5$  mmol/l vs. MBC:  $134 \pm 5$  mmol/l;  $p = 0,032$ ). After 30 minutes of ischaemia the serum potassium and calcium levels were significantly higher in the MBC group than in the CCC group (potassium; CCC:  $5.1 \pm 0.5$  mmol/l vs. MBC:  $6.0 \pm 4.6$  mmol/l;  $p = 0,001$  and calcium; CCC:  $1.24 \pm 0.07$  mmol/l vs. MBC:  $1.38 \pm 0.08$  mmol/l;  $p = 0,001$ ). No significant differences in potassium and cal-

cium levels were found between the two groups ten minutes after CPB completion (potassium; CCC:  $4.7 \pm 0.3$  mmol/l vs. MBC:  $4.7 \pm 0.4$  mmol/l;  $p = 0,398$  and calcium; CCC:  $1.13 \pm 0.13$  mmol/l vs. MBC:  $1.18 \pm 0.13$  mmol/l;  $p = 0,235$ ).

An increase in potassium and calcium levels during aortic cross clamping after MBC administration was readily reversible, whereas CCC-induced prolonged hyponatraemia required significantly higher bicarbonate substitution.

## KEY WORDS

Myocardial protection, infant hearts, cold crystalloid cardioplegia, Calafiore blood cardioplegia, electrolyte fluctuation

## EINLEITUNG

Blutkardioplegie nach Calafiore wird zwar in vielen Kliniken in der Erwachsenenherzchirurgie angewendet, findet jedoch bei Säuglingsherzen bisher keine Anwendung. In der Literatur konnte zwar ein Vorteil von kalter Blutkardioplegie gegenüber kristalloider Kardioplegie im Rahmen von kinderherzchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden, jedoch gibt es derzeit keinerlei Evidenz über die Effektivität von Blutkardioplegie nach Calafiore zur Gewährleistung eines kontrollierten Herzstillstandes [1].

Eine direkte Übertragung der Kardioplegie-Strategien von Erwachsenen auf Säuglinge ist nicht ungefährlich. Prinzipiell sind gesunde Kinderherzen toleranter für Ischämieperioden, der Anteil der kontraktiven Herzmasse beträgt nur 30 % im Vergleich zu 60 % bei Erwachsenen, extrazelluläres Kalzium und Katecholamine haben einen stärkeren Einfluss auf die Inotropie, und Glukose ist das Hauptenergiesubstrat, während bei Erwachsenen langkettige Fettsäuren die Hauptquelle der ATP-Produktion sind. Kongenitale Vitien sind wegen der Kombination aus Druck- und Volumenbelastung mit einer verminderten myokardialen Ischämietoleranz und höheren Inzidenz von Reperfusionsschäden assoziiert [2].

O'Brien et al. stellten fest, dass neonatale und infantile Herzen einen höheren Kaliumbedarf zur Induktion von Asystolie und einen höheren Magnesiumbedarf zum Verhindern des Kalziumeinstroms in die Herzmuskelzelle haben [3]. Aus diesem Grund ist das aus der Erwachsenenherzchirurgie bekannte Calafiore-Kardioplegieschema nicht 1 : 1 für Kinderherzen umzusetzen. Unsere Modifikation der Calafiore-Blutkardioplegie (MBC) für Kinder umfasst eine Erhöhung der Kalium- und Magnesiumkonzentration um 20 % bzw. 25 % (Tab. 1).

In einer bereits publizierten tierexpe-

Ionen	Intrazellulär	Extrazellulär	CCC	MBC	Calafiore Erw.
Na <sup>+</sup>	12 mmol/l	145 mmol/l	15 mmol/l	Ø135 mmol/l	Ø135 mmol/l
K <sup>+</sup>	155 mmol/l	4 mmol/l	10 mmol/l	22,75mmol/l*	18,23 mmol/l*
Mg <sup>+</sup>	13 mmol/l	1 mmol/l	4 mmol/l	4,53 mmol/l*	3,6 mmol/l*
Ca <sup>++</sup>	10 <sup>-4</sup> mmol/l	2 mmol/l	0,015 mmol/l	Ø1,1 mmol/l	Ø1,1 mmol/l
Zusätze	-	-	Tryptophan; Ketoglarat; Histidin; Mannitol	Blut	Blut
Injektionslösung	-	-	Ja	Nein	Nein

Tab. 1: Intra- und extrazelluläre Ionen-Konzentrationen im Blut und Kardioplegie-Lösungen (\*Kalkulationsgrundlage K = 4,5 mmol/l; Magnesium 0,9 mmol/l, Pumpenflow: MBC 60 ml/min, Calafiore Erwachsene 300 ml/min)

rimentellen Studie aus unserer Arbeitsgruppe konnte eine signifikante Verbesserung der myokardialen Kontraktilität nach MBC-Gabe im Vergleich zur kalten kristalloiden Kardioplegie nach Bretschneider (CCC) nachgewiesen werden [4].

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass die von uns propagierte Form der Blutkardioplegie (MBC) weniger Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts und weniger Elektrolytverschiebungen im Vergleich zu CCC bewirkt.

## MATERIAL UND METHODEN

26 Ferkel (mittleres Gewicht: 11,1 ± 0,1kg) wurden sternotomiert und einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) und 60-minütigem kardioplegischem Herzstillstand unterzogen (Tierversuchsgenehmigung vom 02.02.2011 Nr. 54-2532 / Regierungsbezirk Mittelfranken). Die Methode der Kardioprotektion erfolgte dabei prospektiv randomisiert entweder mit MBC (n = 12) oder CCC (HTK, Dr. F. Köhler Chemie, Bensheim/Deutschland, n = 14) (Tab. 2).

Die Extrakorporale Zirkulation (EKZ) wurde mit Hilfe einer Caps HLM (Sorin, München/Deutschland) unter Verwendung des Erlanger Standard-Kinder-Sets für die arterielle und venöse ¼ Zoll Linie (HMT Medizintechnik, Maisach/Deutschland) mit einem Capiox FX 05 Oxygenator (Ter-

umo, Michigan/USA) durchgeführt. Das EKZ-Priming erfolgte mit 4000 IE Heparin, 200 ml Jonosteril (Kalichemie) und 300 ml frischem Schweine-Vollblut, dass vor dem Versuch einem Spenderschwein entnommen wurde. Kanüliert wurden die Tiere über die ascendierende Aorta (Pediatric Arterial Cannula 163612, Maquet, Rastatt/Deutschland) sowie den rechten Vorhof (Tenderflow 24 Fr. Art. Nr. 813565, Terumo, Michigan/USA). Nach Start der EKZ wurden die Tiere auf eine Rektaltemperatur von 28° C gekühlt. Eine weitere Kanüle zur Kardioplegiegabe wurde in die

ascendierende Aorta eingebracht (Aortic Root Cannula 10218, Medtronic, Minneapolis/USA). Bei Erreichen der Zieltemperatur wurde die proximale Aorta ascendens für eine Ischämiezeit von 60 min abgeklemmt. Die der Randomisierung entsprechende Kardioplegielösung wurde antegrad über eine selektive Linie mit Hilfe einer separaten Rollerpumpe verabreicht. CCC (4 °C) wurde einmalig mit einem Kardioplegie-Pumpenflow von 60 ml/min über einen Zeitraum von 5 min appliziert. Die Gabe von MBC (28 °C) erfolgte intermittierend alle 20 min für je 2 min mit einem Flow von 60 ml/min. MBC setzt sich aus systemischem arterialisierendem Blut angereichert mit einem Kalium-Magnesium-Gemisch (2-molares Kalium und 4-mola-

res Magnesium) zusammen, welches über einen Perfusor FM (B. Braun Melsungen, Melsungen/Deutschland) mit der Laufrate von 4 ml/kg/KG/h angereichert wurde. Die verabreichte Konzentration an Kalium und Magnesium pro MBC-Gabe entsprach ca. 23 mmol/l und ca. 4,5 mmol/l.

## ANÄSTHESIE UND ANALYSEN

Vor dem Versuch wurden alle Ferkel mindestens 3 Tage isoliert und täglich veterinärmedizinisch untersucht. Alle Tiere erhielten eine Prämedikation mit intramuskulärer Injektion von Midazolam (0,2 mg/kg) und Ketamin (10 mg/kg). Es wurde ein peripherer Venenkatheter gelegt und Atropin (0,02 mg/kg), Midazolam (0,2 mg/kg) und Ketamin (10 mg/kg) intravenös injiziert. Anschließend wurden sie endotracheal intubiert und beatmet. Anästhesie und Analgesie wurden durch Inhalation von Isofluran und intravenöse Gaben von Fentanyl und Pancuronium aufrechterhalten. Die Standardüberwachung erfolgte mittels 5-Kanal-EKG und invasive Blutdruckmessung mittels PICCO-Katheter (Pulsion, Feldkirchen/Deutschland) in der linken Arteria carotis. Ein zentralvenöser Katheter wurde über die rechte Jugularvene zur Applikation von Medikamenten und der Entnahme von Blutproben gelegt.

Für die Analysen wurden Messungen zu fünf standardisierten Zeitpunkten vorgenommen:

- T0: vor Sternotomie
- T1: nach 30 min Ischämie
- T2: nach 55 min Ischämie
- T3: nach 10 min Reperfusion
- T4: 10 min post EKZ

Die Überwachung und Steuerung der Perfusion wurde anhand von Online-Blutgasanalysen CDI 500 (Terumo, Michigan/USA) im Alpha-Stat-Regime durchgeführt. Standard-Blutgasanalysen und Elektrolyte wurden mit dem ABL800 BASIC-Analysator (Radiometer Medical, Kopenhagen/Dänemark) gemessen.

	CCC (HTK)	MBC
Temperatur	kalt (4°C)	lauwarm (28°-32°C)
Ischämiezeit	60 min-180 min	20 min
Nachgabe Kardioplegie	nicht nötig	alle 20 min
Theoretischer Sauerstoffverbrauch (MVO <sub>2</sub> )	0,3 ml/100gr/min	0,6 ml/100gr/min
Hämodilution	30 ml/kg/KG (300 ml)	90:1 (1,33-4 ml)
Applikationszeit	5-7 min	2 min
Kardioplegie-Typ	intrazellulär	extrazellulär
Art	anoxisch	oxisch
Preis pro Fall	ca. 61 EUR	ca. 3 EUR

Tab. 2: Vergleich Kardioplegie-Lösungen CCC vs. MBC

## STATISTIK

Ausschlusskriterien nach erfolgter Randomisierung waren präoperativ laborchemisch nachgewiesene erhöhte Infekt-Parameter oder kardiale Marker, sowie schwerwiegende intraoperative Komplikationen. Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) mit 95 % Konfidenzintervall (CI95) dargestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden abhängig von der Verteilung mit dem Student-t-Test oder dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Zu erwarten war aufgrund der Art der Kardioplegie, dass die Konzentrationen im Serum von Natrium (Na), Kalium (K) und Kalzium (Ca) in der CCC-Gruppe nach Kardioplegiegabe verringert sind. Eine einseitige Testung war adäquat, da durch die Verdünnung in der CCC-Gruppe nur niedrigere Konzentrationen auftreten konnten. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle Berechnungen wurden unter Verwendung der Statistik-Software (SPSS, Version 21, Chicago/USA) durchgeführt.

## ERGEBNISSE

2 Ferkel mussten wegen präoperativ bereits erhöhten Werten von NT-pro-BNP ausgeschlossen werden (MBC:  $n = 1$ , CCC:  $n = 1$ ). 4 Ferkel hatten gravierende intra-operative Komplikationen: Kanülen-Dislokation und koronare Malperfusion (MBC:  $n = 1$ ), intraoperative Aortendissektion (CCC:  $n = 1$ ), iatrogene Hyperkaliämie (MBC:  $n = 1$ ), sowie Luftembolie infolge Überdruck im extrakorporalen Reservoir (MBC:  $n = 1$ ). 8 Ferkel aus Gruppe MBC und 12 Ferkel aus Gruppe CCC konnten in die Analysen eingeschlossen werden.

Bei T0 bestand kein Unterschied hinsichtlich der gemessenen Elektrolyte, des Gewichts und des Hämoglobinwerts (Tab. 3).

Die Serumnatrium-Konzentrationen waren zum Zeitpunkt T1 signifikant niedriger in der CCC-Gruppe im Vergleich zur MBC-Gruppe ( $123 \pm 4$  mmol/l [CI95 = 120; 125] vs.  $131 \pm 4$  mmol/l [CI95 = 128; 134];  $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied war durchgehend bis zum Messzeitpunkt T4 noch signifikant ( $p = 0,032$ ).

Die Serum-Kaliumkonzentrationen waren zum Zeitpunkt T1 und T2 bei der CCC-Gruppe signifikant niedriger als bei der MBC-Gruppe (T1:  $5,1 \pm 0,5$  mmol/l [CI95 = 4,8; 5,4] vs.  $6,0 \pm 0,4$  mmol/l [CI95 = 2,8; 9,2];  $p = 0,001$  und T2:  $5,5 \pm 0,7$  mmol/l [CI95 = 5,1; 5,8] vs.  $6,9 \pm 0,1$  mmol/l [CI95 = 6,8; 7,0];  $p = 0,011$ ). Zum Ende der Ischämie-Phase (T3) war der Unterschied

	MBC (n=8)	CI95	CCC (n=12)	CI95	p-value
Gewicht (kg)	11,2 $\pm$ 1,3	10,3 ; 12,1	11,1 $\pm$ 1,0	10,5 ; 11,7	0,865
Größe (cm)	72 $\pm$ 2	71 ; 74	71 $\pm$ 6	68 ; 75	0,626
BSA (m <sup>2</sup> )	0,5 $\pm$ 0,04	0,47 ; 0,53	0,5 $\pm$ 0,03	0,48 ; 0,52	0,877
Prä OP Hb (g/dl)	6,7 $\pm$ 1,0	6,0 ; 7,4	6,7 $\pm$ 1,0	6,1 ; 7,3	0,951
EKZ (min)	136 $\pm$ 19	123;150	142 $\pm$ 21	130;154	0,591
Ischämie (min)	60,9 $\pm$ 0,8	60,3;61,5	60,4 $\pm$ 0,5	60,1;60,7	0,144
Zugabe Blut (ml)	228 $\pm$ 77	175;282	262 $\pm$ 123	192;332	0,494
Zugabe Bicarbonat (ml)	16,3 $\pm$ 10,6	8,9;23,6	29,9 $\pm$ 14,6	20,8;37,4	0,019

Tab. 3: Operative Daten

Natrium	CCC	CI95	MBC	CI95	p-value
T0	132 $\pm$ 4	129 ; 134	135 $\pm$ 5	132 ; 138	0,068
T1	123 $\pm$ 4	120 ; 125	131 $\pm$ 4	128 ; 134	< 0,001
T2	123 $\pm$ 3	121 ; 125	131 $\pm$ 3	129 ; 133	< 0,001
T3	125 $\pm$ 4	122 ; 128	131 $\pm$ 3	129 ; 133	0,001
T4	130 $\pm$ 5	127 ; 133	134 $\pm$ 5	131 ; 138	0,032
Kalium	CCC	CI95	MBC	CI95	p-value
T0	3,8 $\pm$ 0,8	3,4 ; 4,3	3,7 $\pm$ 0,4	3,4 ; 4,0	0,301
T1	5,1 $\pm$ 0,5	4,8 ; 5,4	6,0 $\pm$ 0,4	2,8 ; 9,2	0,001
T2	5,5 $\pm$ 0,7	5,1 ; 5,8	6,9 $\pm$ 0,1	6,8 ; 7,0	0,011
T3	6,2 $\pm$ 1,1	5,6 ; 6,9	5,7 $\pm$ 0,6	5,3 ; 6,2	0,119
T4	4,7 $\pm$ 0,3	4,5 ; 4,9	4,7 $\pm$ 0,4	4,5 ; 5,0	0,398
Kalzium	CCC	CI95	MBC	CI95	p-value
T0	1,18 $\pm$ 0,12	1,11 ; 1,25	1,18 $\pm$ 0,12	1,09 ; 1,27	0,469
T1	1,24 $\pm$ 0,07	1,20 ; 1,28	1,38 $\pm$ 0,08	1,32 ; 1,44	0,001
T2	1,27 $\pm$ 0,07	1,23 ; 1,31	1,30 $\pm$ 0,20	1,16 ; 1,44	0,338
T3	1,21 $\pm$ 0,18	1,11 ; 1,32	1,35 $\pm$ 0,08	1,30 ; 1,41	0,017
T4	1,13 $\pm$ 0,13	1,06 ; 1,20	1,18 $\pm$ 0,13	1,08 ; 1,27	0,235

Tab. 4: Elektrolytkonzentrationen während der EKZ (alle Werte in mmol/l)

zwischen den Serum-Kaliumspiegeln in beiden Gruppen nicht mehr signifikant ( $p = 0,12$ ).

Die Serum-Kalziumkonzentrationen waren in beiden Gruppen zum Zeitpunkt T1 und T3 signifikant unterschiedlich (T1:  $1,24 \pm 0,07$  mmol/l [CI95 = 1,20; 1,28] vs.  $1,38 \pm 0,08$  mmol/l [CI95 = 1,32; 1,44];  $p = 0,001$  und T3:  $1,21 \pm 0,18$  mmol/l [CI95 = 1,11; 1,32] vs.  $1,35 \pm 0,08$  mmol/l [CI95 = 1,30; 1,41]  $p = 0,017$ ). Bei T2 und T4 waren die Kalziumkonzentrationen bei der Gruppen angeglichen (Tab. 4).

Der Verbrauch an Natriumbicarbonat war in der CCC-Gruppe signifikant höher ( $29,9 \pm 14,6$  ml [CI95 = 20,8; 37,4] vs.  $16,3 \pm 10,6$  ml [CI95 = 8,9; 23,6];  $p = 0,019$ ) (Tab. 3).

## DISKUSSION

In einer prospektiv randomisierten, tierexperimentellen Studie wurden zwei Kardioplegieverfahren miteinander verglichen, welche sich hinsichtlich ihres extrazellulären oder intrazellulären Wirkungsprinzips

unterschieden. Der extrazelluläre Kardioplegie-Typ (MBC) führt durch Erhöhung der extrazellulären Kalium-Konzentration zum Herzstillstand, was eine Abnahme des Ruhepotenzials (Depolarisation) bedingt, eine Verkürzung der Plateauphase und eine Dämpfung/Lähmung der Schrittmacherzellen bewirkt. Der intrazelluläre Kardioplegie-Typ (CCC) basiert auf Senkung der extrazellulären  $\text{Na}^+$ -Konzentration auf intrazelluläres Niveau, was ein Auslösen des Aktionspotenzials verhindert, aber nicht das Ruhemembranpotenzial verändert [5].

In einer von unseren Arbeitsgruppen bereits publizierten Arbeit konnte ein signifikanter Vorteil von MBC gegenüber CCC hinsichtlich der myokardialen Kontraktilität nachgewiesen werden [4]. In der hier vorliegenden Auswertung wurde der Schwerpunkt auf die kardioplegiebedingten Folgen für Elektrolytverschiebungen und Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts gelegt. Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Baseline- und der ope-

rativen Daten. In der MBC-Gruppe waren die während der Ischämiephase erhöhten Serum-Kalium- und Kalziumkonzentrationen schnell rückläufig, während bei der CCC-Gruppe eine längerfristige Hyponatriämie trotz eines signifikant höheren Verbrauchs von Bikarbonat bestand.

## **NATRIUM**

Die normale Serum-Natriumkonzentration liegt im Bereich von 135–142 mmol/l [6]. Eine Hyponatriämie wird als eine Natriumkonzentration unter 135 mmol/l bzw. die schwere Hyponatriämie als ein Wert von weniger als 120 mmol/l definiert. Die ermittelten Natriumspiegel erreichten in der CCC-Gruppe nie Werte unterhalb von 120 mmol/l, allerdings auch nie eine normale Konzentration von mehr als 135 mmol/l. Eine Hyponatriämie führt durch den osmotischen Gradienten zu einem Einstrom von Wasser in die Zelle, was zu einem Anstieg des intrazellulären Volumens führt und im äußersten Falle sogar zum Platzen der Zelle. Wird eine Hyponatriämie zu schnell ausgeglichen, kommt es zu einer erneuten Verschiebung von Wasser aus dem Interstitium nach intravasal, wodurch eine akute Dehydratisierung von Zellen auftreten kann. Besonders sensibel ist das Gehirn, hier kann es zu einer konsekutiven Zerstörung der Myelinmembranen und einer zentralen pontinen Myelinolyse kommen [7, 8]. Größere Schwankungen innerhalb des Serum-Na-Spiegels nach CCC-Gabe waren bei Kim et al. mit einer erhöhten Inzidenz von postoperativen Krampfanfällen verbunden [9].

Um einer kardioplegieassoziierten Hyponatriämie entgegenzuwirken, applizieren Liu et al. 10%iges NaCl [10]. Einige Autoren weisen jedoch neben dem Natriumspiegel auch auf die Folgen der Serumosmolarität für mögliche neurologische Probleme hin [11, 12]. Die physiologische Osmolarität der extrazellulären Flüssigkeit beträgt 285–295 mosmol/kg H<sub>2</sub>O, wobei Natrium und seine Anionen (Chlorid und Bikarbonat) 86 % der Osmolarität ausmachen. HTK-Lösung ist zwar hyponatriämisch, besitzt aber eine Osmolarität von 300 mosmol/kg und ist als iso- bis hyperosmolar anzusehen. Ein zu schneller Ausgleich der HTK-induzierten Hyponatriämie würde zwar einen kosmetischen Ausgleich des Serumnatriumspiegels herbeiführen, aber möglicherweise zu gefährlichen hyperosmolaren Zuständen führen. Daher warnen Lindner et al. vor einem zu schnellen Ausgleich des Natriumspiegels mit hyperosmolarer Na-Lösung und emp-

fehlen eher schon während der CCC-Gabe intermittierende Gaben von 25–100 ml Natriumchlorid (5,85 %) oder Natriumbikarbonat (8,4 %) [12]. Auch in unserer klinischen Praxis war der rapide medikamentöse Ausgleich der Hyponatriämie durch eine 10%ige Natriumkurzinfusion postoperativ häufig mit einer „Rebound“-Hypernatriämie assoziiert, weshalb wir aktuell 3 ml von 8,4 % Bikarbonat pro 100 ml/CCC während der Kardioplegiegabe hinzufügen, entsprechend zu Kim et al., die 1 mmol/kg Bikarbonat verabreichen [9].

CCC ist nicht nur mit einem Eingriff in den Elektrolythaushalt und die Serumosmolarität sondern auch im Gegensatz zu MBC mit einer Veränderung des Säure-Basen-Haushalts verbunden. Die Bretschneiderlösung hat einen pH von 6,8. Die mit der CCC-Gabe assoziierte Verringerung des pH- und Base-Excesses wird in unserer Klinik durch 8,4 % Natriumbikarbonat-Gabe aufgefangen, weshalb in unserer Analyse kein gruppenspezifischer Unterschied in Bezug auf pH und Base-Excess festgestellt werden konnte. Lediglich der Bikarbonat-Verbrauch war in der CCC-Gruppe signifikant höher als in der MBC-Gruppe ( $p = 0,019$ ). Als Nebeneffekt der gezielten Natriumbikarbonat-Gabe während der Applikation von CCC wird gleichzeitig auch der artifiziell erniedrigte Natriumspiegel vorsichtig angehoben.

Ein Absaugen der Kardioplegielösung aus dem Koronarvenensinus nach bicavalärer Kanülierung, totalem Bypass und Eröffnen des rechten Vorhofs kann den systemischen Nebenwirkungen von CCC entgegenwirken.

## **KALIUM**

Ziel von MBC ist die Induktion einer Asystolie durch Erhöhung des extrazellulären Kaliums im Myokard. Allerdings kann durch die intervallmäßige Kardioplegiegabe bei langen Ischämiezeiten eine systemische Hyperkaliämie entstehen. Dauerhaft systemische Kaliumwerte von 6–10 mmol/l können toxisch sein [13]. Die in unserem Versuch nach MBC-Gabe erhöhten Kaliumwerte glichen sich während der Reperfusion innerhalb von Minuten aus. In der klinischen Praxis muss in dieser Phase sogar meist Kalium substituiert werden, um physiologische Kaliumwerte zu erreichen.

## **KALZIUM UND MAGNESIUM**

Erhöhte Kalziumspiegel können im postischämischen Herzen zu einem Reperfusionsschaden führen. Magnesium hemmt

als natürlicher Kalziumantagonist den Kalziumeinstrom in die Mitochondrien, was zu einem Abkoppeln der oxidativen Phosphorylierung und einem abnehmenden ATP-Verbrauch führt. Eine erhöhte extrazelluläre Magnesiumkonzentration wirkt der Entstehung eines „Stone-heart“ entgegen und verringert die Inzidenz von postoperativen Arrhythmien. Allen et al. konnten im Schweinmodell eine verbesserte myokardiale Erholung durch eine mit Magnesium angereicherte Kardioplegie nachweisen [2]. Daher sollte eine optimale Kardioplegie normo- bzw. hypokalzämisch sein und eine erhöhte Magnesiumkonzentration aufweisen.

In der vorliegenden Studie waren die Serum-Kalziumwerte über den gesamten Verlauf des Versuches in beiden Gruppen normwertig. Allerdings war die Serum-Kalziumkonzentration nach der initialen MBC-Gabe sowie in der Reperfusion signifikant höher als nach CCC-Gabe. Eine mögliche Erklärung dafür ist einerseits die systemische Hämodilution der nahezu kalziumfreien CCC-Lösung sowie die Bindung von Kalzium nach Verabreichung von signifikant mehr Bikarbonat in dieser Gruppe.

## **ZUSAMMENSETZUNG VON MBC**

Im „Originalrezept“ von Calafiore wird als Erhaltungsdosis bei jeder erneuten Applikation der Zusatz von Kalium um jeweils 20 % bis zu einer Minimaldosierung von 40 % der Ausgangsdosis reduziert. O’Brien et al. stellten bei neonatalen und infantilen Herzen einen höheren Kaliumbedarf zur Induktion einer Asystolie und einen höheren Magnesiumbedarf zum Verhindern des Calcium-Einstroms in die Herzmuskelzelle fest [3]. Aus diesem Grund kann das Calafiore-Schema der Erwachsenenherzchirurgie nicht 1 : 1 für die Kinderherzchirurgie umgesetzt werden. Ausgehend von einem Körpergewicht von 75 kg eines erwachsenen Patienten bei der Originalrezeptur von Calafiore, haben wir im Rahmen unserer Vorversuche die Zusammensetzung des Kalium-Magnesium-Gemisches gewichtsadaptiert vorgenommen und konnten bei unseren Versuchstieren keinen effektiven Herzstillstand erzeugen. Erst nach einer Erhöhung der initialen Kaliumdosis um 20 % und der Magnesiumdosis um 25 % konnte ein effektiver Herzstillstand induziert werden. Sicherlich ist zu diskutieren, ob in Analogie zu Calafiore et al. nicht eine konsekutive Verminderung der Kaliumdosierung bei der Erhaltungsdosis um jeweils 20 % sinnvoll gewesen wäre, um bei länger anhaltenden Ischämie-Zeiten eine systemische Hyper-

kaliämie mit ihren möglichen Nebenwirkungen zu verhindern. Nachdem wir keine MBC-induzierten Hyperkaliämien bei den Versuchstieren feststellen konnten, verzichteten wir auf diese Modifikation.

## TEMPERATUR

Hypothermie ist in der Säuglingsherzchirurgie aufgrund verschiedener anatomischer Besonderheiten und ihres protektiven Potenzials bei möglichen Flussreduktionen an der EKZ weit verbreitet. Daher findet eine normotherme Kardioplegie in der Kinderherzchirurgie kaum Anwendung. Wenige Zentren, wie zum Beispiel das Jacques-Cartier-Krankenhaus in Paris, konnten über Erfahrungen mit normothermer BC (Blutkardioplegie) berichten [14].

Der Vorteil einer topischen myokardialen Kühlung durch gekühlte CP, erscheint nur bedingt sinnvoll, da durch eine lokale Herabsetzung der myokardialen Temperatur die Wandspannung des Gewebes zunimmt. Das Verhältnis zwischen erhöhter linksventrikulärer Wandspannung und dem reduzierten MVO<sub>2</sub> durch Hypothermie erscheint bei 28 °C ideal [15, 16].

In der vorliegenden Studie wurde eine Gesamtkörpertemperatur von 28 °C in beiden Gruppen angestrebt. Bei Verabreichung der MBC-Lösung wurde im Gegensatz zu der auf 4 °C gekühlten CCC-Lösung auch das Herz mit dem systemischen Temperaturmanagement stillgelegt.

Badak et al. stellten fest, dass bei Verabreichung lauwarmer im Vergleich zur kalten BC weniger myokardiale Schäden auftreten und daraus eine bessere linksventrikuläre Funktion resultiert [17]. Hayashida et al. stellten in ihrem Artikel über die optimale Kardioplegietemperatur fest, dass die Applikation von lauwarmer antegrader BC (29 °C) die beste Myokard-Protektion sichert [18]. Diese ändert kaum die MVO<sub>2</sub>, reduziert aber das anaerobe Laktat und die sauren Valenzen, was zu einer Reduktion des metabolisch bedingten myokardialen Schadens führt. Tan et al. postulierten in einer prospektiven Studie, dass intermittierende lauwarmer BC bei 28 °C das klinische Outcome verbessert [19].

## ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend konnten wir in dieser prospektiv randomisierten tierexperimentellen Studie nachweisen, dass MBC mit geringeren systemischen Verschiebungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts assoziiert ist als CCC. Eine kurzfristige durch MBC induzierte Hyperkaliämie

während der Ischämiephase hat keine langfristigen Auswirkungen. Wer CCC-Lösung als Myokardprotektion verabreicht, sollte sich dessen bewusst sein, dass er mit einer hyponatriämischen, azidotischen und potenziell hyperosmolaren Lösung arbeitet. Ein gezieltes Absaugen der CCC-Lösung aus dem Koronarvenensinus kann systemische Nebenwirkungen verhindern helfen und ist aus unserer Sicht dringend zu empfehlen.

## LIMITATIONEN DER STUDIE

Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien sind nicht direkt auf den Menschen übertragbar. Die Anzahl der Tiere war limitiert. Die Serum-Osmolarität wurde nicht gemessen.

## LITERATUR

- [1] Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R: Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(4): 912–919
- [2] Allen BS: Pediatric myocardial protection: a cardioplegic strategy is the "solution". *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004; 7: 141–154.
- [3] O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz S, Hancock Friesen CL: Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(5): 1517–23
- [4] Munch F, Purbojo A, Kellermann St, Janssen C, Cesnjevar RA, Rüffer A: Improved contractility with tepid modified full blood cardioplegia compared with cold crystalloid cardioplegia in a piglet model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; doi:10.1093/ejcts/ezu440
- [5] Preusse CJ and Schulte HD: Intraoperative Anwendung der Bretschneider-Methode. *Kardiotechnik* 1993(1): Sonderdruck, Leitthema
- [6] Sterns RH: Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 55–65
- [7] Lindner G and Exadaktylos AK: Disorders of serum sodium in emergency patients: salt in the soup of emergency medicine. *Anaesthesist*, 2013; 62(4): 296–303
- [8] Adrogue HJ and Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581–19
- [9] Kim JT, Park YH, Chang YE, Byon HJ, Kim HS, Kim CS, Lim HG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ: The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(6): 1943–48
- [10] Liu J, Feng ZI, Zhao JU, Li B, Long C: The myocardial protection of HTK cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery. *Asaio J* 2008; 54(5): 470–473
- [11] Lindner G: Isoosmotic hyponatremia after HTK-induced cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2012. 93(2): 692–693; author reply 693
- [12] Lueck S, Preusse CJ, Welz A: Clinical relevance of HTK-induced hyponatremia. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(5): 1844–45

[13] Schmidt/Thews: *Physiologie des Menschen*. Heidelberg 2005: 478, 719, 802

[14] Durandy Y, Hulin S: Intermittent warm blood cardioplegia in the surgical treatment of congenital heart disease: clinical experience with 1400 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(1): 241–216

[15] Buckberg GD et al: Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73(1): 87–94

[16] Jessen ME, Abd-Elfattah AS, Wechsler AS: Neonatal myocardial oxygen consumption during ventricular fibrillation, hypothermia, and potassium arrest. *Ann Thorac Surg* 1996. 61(1): 82–87

[17] Badak MI, Gurcun U, Discigil B, Boga M, Ozkisacik E, Alayunt EA: Myocardium utilizes more oxygen and glucose during tepid blood cardioplegic infusion in arrested heart. *Int Heart J* 2005; 46(2): 219–229

[18] Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, Shirai T, Ivanov J, Carson SM, Mohabeer MK, Tumiati LC, Mickle DAG: The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 1994. 58(4): 961–971

[19] Tan TE, Ahmed S, Paterson HS: Intermittent tepid blood cardioplegia improves clinical outcome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2003; 11(2): 116–121

## FINANZIERUNG

Die Studie wurde von der Erlanger Leistungsbezogenen Anschubfinanzierung und Nachwuchsförderung der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (ELAN-Fonds Nr. 54.550.001) unterstützt.

## INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren haben darüber hinaus keine finanziellen Interessen oder Beziehungen, die möglicherweise zu irgendwelchen Interessenkonflikten führen könnten.

Frank Münch ECCP, MCT  
Kinderherzchirurgie / Kardiotechnik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Loschgestraße 15  
91054 Erlangen  
Tel.: 09131 / 85 34014  
E-Mail: frank.muench@uk-erlangen.de