

Myokardprotektion in der Kinderherz- medizin: Kristalloide versus Mikroplegie

Myocardial protection in paediatric cardiac medicine: crystalloid versus microplegia

Zusammenfassung

Einleitung: State-of-the-Art einer sicheren Myokardprotektion ist nur durch die Anwendung von Kardioplegie gewährleistet. Die Wahl der Kardioplegie hängt von der Herzkrankung, den Vorgaben der Klinik und der Erfahrung des Herzchirurgen ab. In der nachfolgenden Studie wird die neuartige pädiatrische Mikroplegie mit dem Goldstandard der kristalloiden Bretschneider-Kardioplegie (HTK) in der Kinderherzmedizin untersucht.

Material & Methoden: In einer retrospektiven Analyse über einen Zeitraum von 91 Monaten wurden alle Säuglinge bis 12 kg Körpergewicht eingeschlossen, die eine Herzoperation erhielten, bei der Mikroplegie bzw. HTK zur Myokardprotektion angewandt wurde. Ausgewertet wurden fünf definierte Zeitpunkte: pre-OP, intra-OP, post-OP, 24 h-post-OP sowie Outcome bzw. Langzeitergebnisse. Zur qualitativen Beurteilung der Myokardprotektion werden die Herzenzyme: Troponin I (Troponin), Kreatinkinase (CK) und Creatinkinase-myoglobin (CKMB) sowie der vasoaktive Inotrope Score (VIS), sowohl post-OP wie auch 24 h-post-OP verglichen. Als Outcome-Parameter wird die Beatmungs- und Intensivaufenthaltszeit, ECMO und 30-Tage-Mortalität dokumentiert. Statistisch analysiert wird mittels multipler linearer Regression, unter Adjustierung auf den RACHS-Score und die Ischämiezeit, bei einem Signifikanzniveau von 5 %.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 889 Säuglinge (Mikroplegie n = 556 vs. HTK n = 333). Eine detaillierte Analyse zeigte, dass die Mikroplegie-Gruppe signifikant älter und damit schwerer war, bei einer kürzeren Ischämiezeit und bei einem geringeren RACHS-Score. Die Auswertung ergab sig-



Hanna Sauer B.Sc.
Universitätsklinikum Erlangen
Herzchirurgische Klinik
Funktionsbereich
Perfusiologie und Technische Medizin
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
E-Mail: sauer.hanna@gmx.net



FACHARTIKEL

H. Sauer¹, N. Kwapil¹, M. Kohl², T. Schiepp³, A. Purbojo¹, O. Dewald¹, F. Münch¹

ID H. Sauer: 0009-0007-3100-6498; N. Kwapil: 0000-0002-0862-3371;
M. Kohl: 0000-0001-9514-8910; A. Purbojo: 0000-0002-5242-2630;
O. Dewald: 0000-0001-5216-7978; F. Münch: 0000-0002-2790-0418

- ¹ Herzchirurgische Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen
- ² Furtwangen University – Campus Villingen-Schwenningen; Fakultät Medical and Life Sciences, Jakob-Kienzle-Straße 17, D-78054 Villingen-Schwenningen
- ³ Furtwangen University – Campus Villingen-Schwenningen, Fakultät Mechanical and Medical Engineering, Jakob-Kienzle-Straße 17, D-78054 Villingen-Schwenningen

nifikant geringere postoperative Herzenzyme wie Troponin, CK, CKMB in der Mikroplegie-Gruppe bei gleichem VIS-Score direkt post-OP. Diese signifikante Differenz konnte zum Zeitpunkt 24 h-post-OP in der Mikroplegie-Gruppe nur noch für das Troponin nachgewiesen werden. Bezüglich der Outcome-Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Bezogen auf die Herzenzyme zeigten sich in der vorliegenden Analyse signifikante Vorteile für die Myokardprotektion mit Mikroplegie. Bezüglich des klinischen Outcomes und des Katecholamin-Bedarfs zeigten sich jedoch beide Kardioplegien als sichere Myokardprotektionsverfahren für die Kinderherzmedizin.

Schlüsselwörter

Säuglinge, Myokardprotektion, Bretschneider, pädiatrische Mikroplegie, Kardioplegie, HTK, EKZ

Abstract

Introduction: State-of-the-art myocardial protection is only guaranteed by the use of cardioplegia. The choice of cardiople-

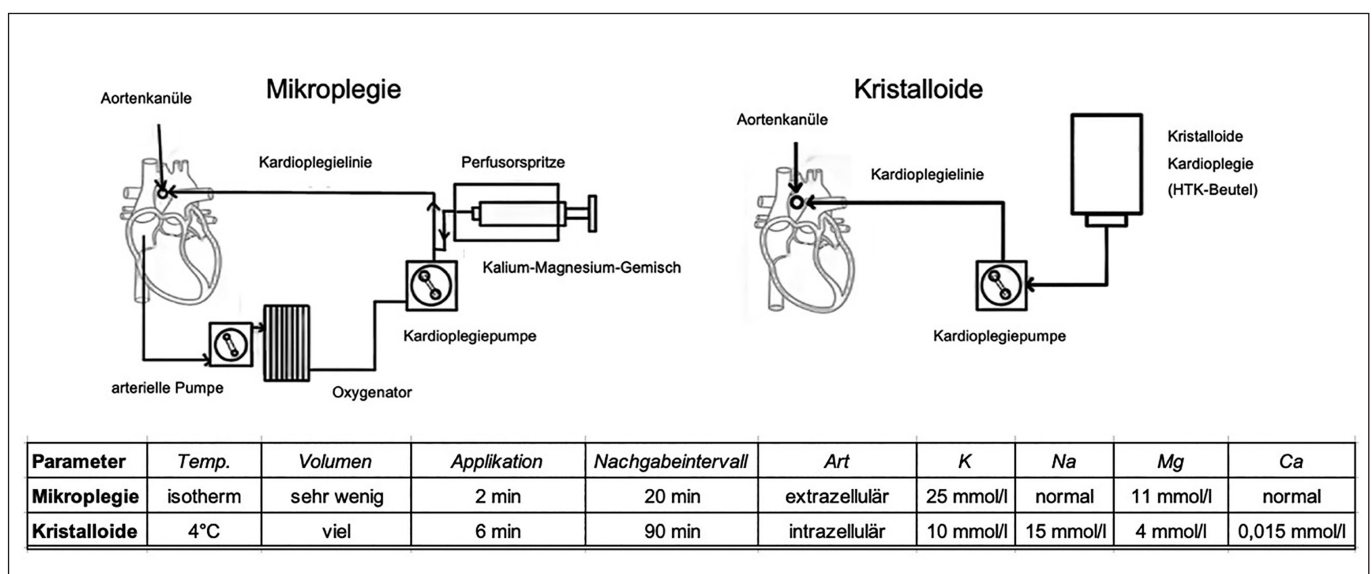


Abb. 1: Die modifizierte pädiatrische Mikroplegie basiert auf dem extrazellulären Typ, was höhere Kalium-Konzentrationen im Vergleich zur Bretschneider-Kardioplegie bedeutet; die kristalloide Kardioplegie wirkt hingegen intrazellulär und nutzt eine reduzierte extrazelluläre Natrium-Konzentration

gia depends on the cardiac disease, clinical specifications and experience of the cardiac surgeon. The following study investigates the new pediatric microplegia with the gold standard of crystalloid Bretschneider cardioplegia (HTK) in pediatric cardiac medicine.

Material & methods: In a retrospective analysis over a period of 91 months, all infants of up to 12 kg in body weight who underwent cardiac surgery in which microplegia or HTK was used for myocardial protection were included. Five defined time points were analyzed: pre-op, intra-op, post-op, 24h-post-op, as well as outcome and long-term results. For the qualitative assessment of myocardial protection, the cardiac enzymes troponin I (Troponin), creatine kinase (CK) and creatine kinase myoglobin (CKMB), as well as the vasoactive inotropic score (VIS), are compared both post-operatively and 24h-post-operatively. As outcome parameters, time on ventilation and in intensive care, ECMO and 30-day mortality are documented. Statistical analysis is performed using multiple linear regression, adjusting for RACHS score and ischemia time, at a significance level of 5%.

Results: 889 infants were included (microplegia n=556 vs. HTK n=333). A detailed analysis showed that the microplegia group were significantly older and heavier with shorter ischemia times and lower RACHS scores. The analysis revealed significantly lower post-operative cardiac enzymes such as Troponin, CK and CKMB in the microplegia group with the same VIS score immediately post-operatively. This significant difference could only be demonstrated for Troponin 24h-post-operatively in the microplegia group. There were no significant differences in outcome parameters.

Conclusion: In terms of cardiac enzymes, this analysis showed significant advantages for myocardial protection with microplegia. In terms of clinical outcome and catecholamine requirement however, both cardioplegia procedures proved to be safe myocardial protection procedures for pediatric cardiac medicine.

Keywords

Infants, myocardial protection, Bretschneider, pediatric microplegia, cardioplegia, HTK, CPB

Einleitung

Um angeborene Herzfehler nahezu komplikationslos korrigieren zu können, wird im Rahmen einer Herzoperation die Herz- und Lungenfunktion ausgeschaltet. Um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Körpers zu gewährleisten, wird die Herz- und Lungenfunktion während der Operation durch eine extrakorporale Zirkulation (EKZ) ersetzt. Dabei übernehmen verschiedene Komponenten der Herz-Lungen-Maschine (HLM) die Funktion von Herz und Lunge. Das Herz wird durch die Positionierung von Kanülen vom physiologischen Kreislauf ausgekoppelt. Die am Herzen anliegenden Koronarien übernehmen die Aufgabe die Herzmuskulatur zu versorgen [1].

Während der eigentlichen Operation am offenen Herzen werden die Koronarien über die extrakorporale Zirkulation (EKZ) nicht durchblutet, da das Herz stillgelegt wird. Diese Unterbrechung des Blutflusses durch die Koronarien wird als

Ischämie bezeichnet. Die darauffolgende Reperfusionssphase ist durch die Wiederherstellung des Blutflusses sowie die Auswaschung von Stoffwechselendprodukten gekennzeichnet.

Infolge der ausbleibenden Perfusion des Myokards während der EKZ können Schädigungen am Myokard auftreten. Mit dem Begriff „Myokardprotektion“ wird die Gesamtstrategie bezeichnet, die darauf abzielt, einen bewussten und kontrollierten Herzstillstand unter Erhalt der myokardialen Funktionalität herbeizuführen. Das übergeordnete Ziel hierbei besteht in der Prävention von mechanischen, ischämischen oder Reperfusionsschäden am Herzen [2]. Mithilfe der Anwendung kardioplegischer Lösungen wird durch Elektrolytverschiebungen im Intra- und Extrazellulärraum das Auslösen eines Aktionspotenzials verhindert und damit die bewusste, kontrollierte elektromechanische Inaktivierung des Myokards ausgelöst [3]. Der Begriff Kardioplegie ist weltweit ein fester Bestandteil der Gesamthematik der Myokardprotektion geworden [4]. Durch Verwendung einer speziellen Lösung können komplexe Herz-Operationen über mehrere Stunden sicher durchgeführt werden [5–7]. Die Art der Myokardprotektion ist von verschiedenen Faktoren abhängig, dazu zählen die verwendete Kardioplegielösung, deren Wirkweise sowie die Applikationsart [8].

Eine adäquate Beurteilung der Myokardprotektion bei kardiologischen Patient:innen erfordert die Berücksichtigung der in der Herzchirurgie angewandten Komplexitäts-Scores. Diese werden anhand bestehender Symptome, Diagnosen, Operationen oder einer Kombination aus allen klassifiziert. Die Scores fassen die Patient:innen in Gruppen mit vergleichbarem Risiko für ein Behandlungsergebnis zusammen. Der RACHS-Score ist ein spezifischer Letalitäts-Score, der die verschiedenen Interventionsformen einem Letalitätsrisiko zuordnet. Das Alter der Patient:innen hat für die RACHS-Score-Einordnung eine hohe Bedeutung, so dass hierbei „junge Patient:innen“ im Vergleich zu „älteren Patient:innen“ mit einem höheren Score beurteilt werden [30].

Neben der Einordnung mittels RACHS-Score wird oftmals auch anhand von Echokardiographie die Qualität des Myokardprotektion am Ende der EKZ bzw. direkt postoperativ beurteilt [31]. Als beste Biomarker aus dem Blut wurden die Herzenzyme Troponin und Creatinkinase-myoglobin (CKMB) eruiert [32, 33]. Ein starker postoperativer Anstieg von Herz-enzymen ist prognostisch relevant, auch wenn keine zusätzlichen Anzeichen einer Ischämie vorliegen [34].

Wissenschaftlicher Hintergrund

Nach aktuellem Kenntnisstand stellt die Kardioplegie eine unabdingbare Voraussetzung für einen erfolgreichen Myokardschutz in der Herzchirurgie dar. Die Kardioplegie gewährleistet eine erhöhte Sicherheit und Erholung des Herzens während des operativen Eingriffs und ermöglicht im Anschluss eine vollständige Wiederaufnahme der Herzaktivität. Die verschiedenen Arten von Kardioplegie-Lösungen weisen unterschiedliche Wirkmechanismen auf, welche auf der Inaktivierung der Natrium-Kalium-Pumpe an den myokardialen Zellen basieren. Die Auffüllung der Energiespei-

cher, die Ausschwemmung der verbleibenden Stoffwechselprodukte, die optimale Verteilung der kardioplegischen Lösung sowie die Minimierung möglicher Reperfusionen nach Öffnung der Aortenklammer stellen die Ziele einer erfolgreichen kardioplegischen Ischämie dar [9].

Der Wirkmechanismus beim gezielten Herbeiführen des Herzstillstandes wird auf zellulärer Ebene durch das Absenken, Anheben und die Kontrolle der Konzentrationen von Kalium (K^+), Natrium (Na^+), Kalzium (Ca^{2+}) und Magnesium (Mg^{2+}), erzielt. Hierbei wird zwischen intra- und extrazellulären Kardioplegien unterschieden. Die intrazelluläre Kardioplegie basiert auf einer geringfügigen Konzentration des Natriums und führt zu einer Entleerung des Natriums auf extrazellulärem Raum und damit zu einem Verlust des Zellmembranpotenzials. Daraus resultiert die Unfähigkeit zur Initiierung des Aktionspotenzials. Beispiele für intrazelluläre Kardioplegie-Formen sind die Bretschneider-Kardioplegie (Histidin-Tryptophan Ketoglutarat-Lösung (HTK)), die Kirsch-Lösung, auch unter der Hamburg-Eppendorf-Kardioplegie bekannt, und die Cardioplexol-Lösung [5].

Bei der extrazellulären Kardioplegie liegt der Fokus auf einer erhöhten Kaliumkonzentration im Extrazellulärraum. Durch die Verringerung der extrazellulären im Vergleich zur intrazellulären Kaliumkonzentration wird ein depolarisierter Herzstillstand verursacht. Die St. Thomas-Lösung, die Blutkardioplegie nach Buckberg, die Mikroplegie nach Calafiore und die Del Nido-Kardioplegie stellen bekannte extrazellulär wirkende Kardioplegie-Lösungen dar [5].

Die Anwendung hypothermer kardioplegischer Lösungen führt zu einer zusätzlichen Reduktion des Sauerstoff- und Nährstoffbedarfs des Herzgewebes. Die Ermittlung dieses physiologischen Vorgangs kann anhand des Van-'t-Hoff'schen Gesetzes erfolgen. Das Van-'t-Hoff'sche Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen dem osmotischen Druck, der osmotischen Konzentration sowie der Temperatur von Lösungen [10].

Zusammenfassend liegt der wesentliche Unterschied zwischen den verschiedenen Kardioplegie-Varianten darin, dass als Trägerflüssigkeit entweder Patientenblut oder kaltes kristalloides Volumen Anwendung findet. Die Parameter Temperatur, Volumenzusatz und initiale Applikation sind hierbei ausschlaggebend.

Material & Methoden

Die Ethikkommission des Universitätsklinikums Erlangen bewilligte den Antrag Nr. 22-36-Br über die retrospektive Auswertung und Analyse der Daten.

Das Studienkollektiv umfasst alle am Universitätsklinikum Erlangen in der Kinderherzchirurgischen Abteilung operierten Patient:innen mit EKZ mit einem Gewicht von 2–12 kg/KG. Der Beobachtungszeitraum war vom 1. Januar 2014 bis einschließlich 31. Juli 2021 festgelegt. Die Auswahl für die in der Operation verwendete kardioplegische Lösung wurde vor

jeder OP vom Operateur festgelegt. Als Ausschlusskriterien galten Beating Heart sowie Myokardprotektion, in der während einer OP zwei unterschiedliche Kardioplegieverfahren angewendet wurden (Abb. 2). Die Daten der operierten Patient:innen, die in den gewählten Beobachtungszeitraum fielen, liegen klinikintern in der jeweiligen Patientenakte vor. Daher war keine zusätzliche Einwilligungserklärung der Eltern beziehungsweise des gesetzlichen Vormundes der Patient:innen notwendig.

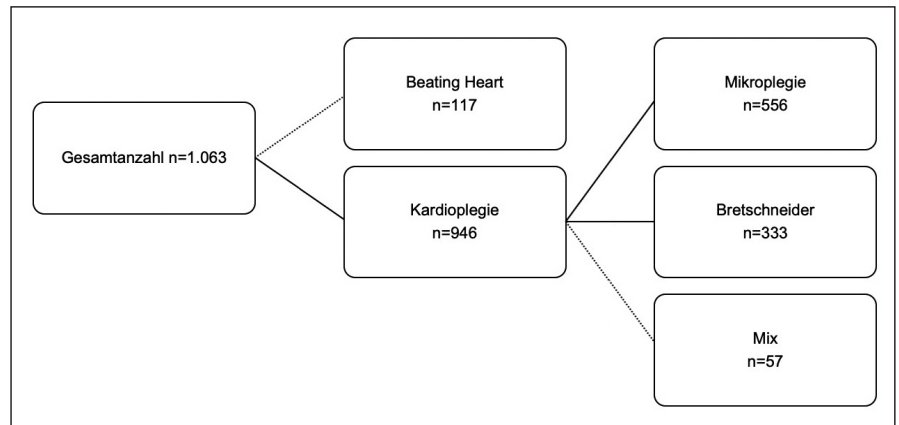


Abb. 2: Übersicht aller Patient:innen und jeweils verabreichte Kardioplegie bzw. Protektionsverfahren

Angewandte Kardioplegien

Pädiatrische Mikroplegie

Die pädiatrische Mikroplegie ist eine Blutkardioplegie, in der ein hochkonzentriertes Kalium-Magnesiumgemisch verwendet wird. Die Idee dieser Art des Herzstillstandes kommt aus der Erwachsenenherzchirurgie und wird oftmals als „Calafiore-Kardioplegie“ deklariert. Da sich adulte und pädiatrische Herzen in ihrer Art der Kontraktion und hinsichtlich Empfindlichkeiten z. B. auf Katecholamine unterscheiden, kann im pädiatrischen Bereich nicht das gleiche Schema wie bei Erwachsenen Anwendung finden. Die Dosis von Kalium und Magnesium muss dem kindlichen Myokard angepasst werden, um eine bewusste Asystolie an der EKZ zu erreichen. Ó Brien et al. konnten feststellen, dass im Kindesalter für einen erfolgreichen Herzstillstand während der EKZ ein wesentlich höherer Anteil an Kalium erforderlich ist. Zusätzlich unterbindet ein höherer Magnesiumbedarf den Eintritt von Kalzium in die stillgelegten Kardiomyozyten. Dieser Mechanismus ist für die Erholung des Herzmuskels essentiell [11]. Die im Perfusor befindliche Applikationsspritze ist durch eine Leitung vor der Applikationspumpe mittels Luer-Verbindung verbunden, um mit dem Patientenblut zur Kardioplegie vermischt zu werden. Die Medikamentenzusammenstellung in der Perfusor- bzw. Applikationsspritze (50 ml) wird hierbei mit zwei Ampullen 14,9 %igem Kaliumchlorid (20 ml, Braun, Melzungen, Deutschland) und einer Ampulle Magnesium Verla i. v. 50 % (10 ml, Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co KG, Tutzing, Deutschland) aufgezo-gen. Gemäß der Standard Operating Procedure (SOP) für die Kardioplegie-Gabe in Erlangen ist eine Applikationsdauer von zwei Minuten vorgesehen. Das Verhältnis von Blut zu „Kardioplegie-Lösung“ beträgt initial 63:1 für zwei Minuten (25 mmol/lK mit

11 mmol/lMg), erste Wiederholungs-dosis 83:1 (20 mmol/lK; 8,5 mmol/lMg) und gegebenenfalls eine weitere Erhaltungsdosis alle 20 Minuten im Verhältnis 120:1 (15 mmol/lK; 6 mmol/lMg), für ebenfalls jeweils zwei Minuten. Hier ist die Aufmerksamkeit der:des Perfusionist:innen gefragt, da eine intermittierende manuelle Anpassung des Perfusors an den tatsächlichen Blutfluss der Kardioplegiepumpe vorgenommen werden muss, um die gewünschten Konzentrationen zu gewährleisten [12].

Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK)

Die Myokardprotektion mittels HTK ist umgangssprachlich auch als Bretschneider-Kardioplegie bekannt und wird unter dem Markennamen Custodiol (Dr. Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) vertrieben. Die gepufferte kristalloide HTK-Lösung ist natrium- und kalziumkonzentrationsarm, sowie kaliumreich. Durch die Applikation wird das extrazelluläre Konzentrationsniveau von Na⁺ auf die intrazelluläre Natriumkonzentration gesenkt. Eine Veränderung der Natrium-Kalium-Pumpe bedingt, dass das Aktionspotenzial der Myokardzelle geblockt wird [5]. Das Magnesium und die Aminosäure Tryptophan in der Lösung dienen ausschließlich der Membranstabilisierung. Des Weiteren wurde Ketoglutarat der kristalloiden Lösung hinzugefügt, was den Energiestoffwechsel bei der ATP-Produktion in der Myokardzelle unterstützt [9].

Die Substanz Histidin wirkt als Pufferlösung und optimiert die zelluläre Integrität während des anaeroben Glykolyseprozesses und übernimmt die Rolle von Antioxydanzien. Mannitol wurde der kristalloiden Bretschneider-Lösung ausschließlich zur Adenosin-triphosphat-Generierung (ATP) nach Eröffnung der Aorta beigefügt, zur verbesserten Erholung des Myokards in der Ischämie-Reperfusionphase [13]. Die Applikationsart und -technik ist in einer krankenhausspezifischen SOP festgelegt. Die initiale Gabe bei Kindern liegt in Erlangen bei 6 Minuten und eine mögliche Reapplikation bei 90 Minuten, in der 15 ml/kg/KG mittels Kardioplegiepumpe antegrad nachgegeben werden. Die Kinder wurden alle bi-caval kanüliert und die HTK-Lösung bestmöglich, nach Herstellervorgabe, im Coronarsinus abgesaugt [14].

Analysezeitpunkte und Wertermittlung

Es wurden fünf verschiedene Auswertungszeitpunkte für die Analyse definiert (Abb. 3). Der erste Zeitpunkt (T1) – prä-OP – umfasste die Anamnese mit dem RACHS-Score als Komplexitätsmarker und die OP-Indikation. Die Daten der EKZ und die Daten der Anästhesie waren definiert zum Zeitpunkt (T2). Hier fallen alle Dokumentationen, welche intraoperativ von Chirurg:innen, Perfusionist:innen und Anästhesie festgehalten wurden, hinein. Als dritter Zeitpunkt (T3) wurde die Aufnahme auf der Intensivstation definiert. Ab Beendigung der Operation und Aufnahme auf der Intensivstation, wurden alle Daten dem dritten Auswertungs-

zeitpunkt zugeordnet. Über das Programm Integrated Care Manager (ICM) und das Abfragetool Swisslab (Nexus AG, Donaueschingen, Deutschland) konnten alle Veränderungen jedes einzelnen Parameters bis zur ersten Morgenvisite post-OP-Tag bis 10 Uhr (T4) eingesehen und dokumentiert werden. Als Zeitpunkt (T5) wurde der weitere Verlauf der Behandlung und deren Ergebnisse zusammengefasst. Dazu zählen unter anderem die Dauer der Beatmung und der Aufenthalt auf der Intensivstation, der Einsatz einer Extrakorporalen Membran Oxygenierung (ECMO), die 30-Tage-Mortalität, die Herzenzyme CK, CKMB, Troponin und die verabreichten Katecholamine, welche in einem Vasoactive Inotrope-Score (VIS) zusammengefasst und mit nachfolgender Formel berechnet wurden [15]:

VIS =

$$(100 * ([\text{Wert Perf. Epinephrin}] * 0.1)) + (100 * ([\text{Wert Perf. Noradrenalin}] * 0.1)) + ([\text{Wert Perf. Dobutamin}] * 5) + (10 * ([\text{Wert Perf. Milrinon}] * 0.75))$$

Die für die Analyse wichtigen Patientendaten konnten durch die internen Krankenhausdokumentationssysteme abgerufen werden. Die präoperativen Merkmale wurden aus dem Laborinformationssystem LAURIS (Nexus AG, Donaueschingen, Deutschland) erhoben. Intraoperative Daten, die während der Operation von Anästhesie, Operateur und Perfusionist dokumentiert wurden, konnten aus der elektronischen Patientenakte aus dem Prozessmanagementsystem Soarian (Cerner Cooperation, North Kansas City, Missouri, USA) extrahiert werden. Zusätzlich wurden mit dem Krankenhausprogramm QIMS (Terraconnect Healthcare, Nottuln, Deutschland) alle Daten abgerufen, die darüber hinaus relevant waren. Mithilfe einer Excelliste wurden alle für die Auswertung relevanten Daten zusammengestellt und für die statistischen Tests sortiert.

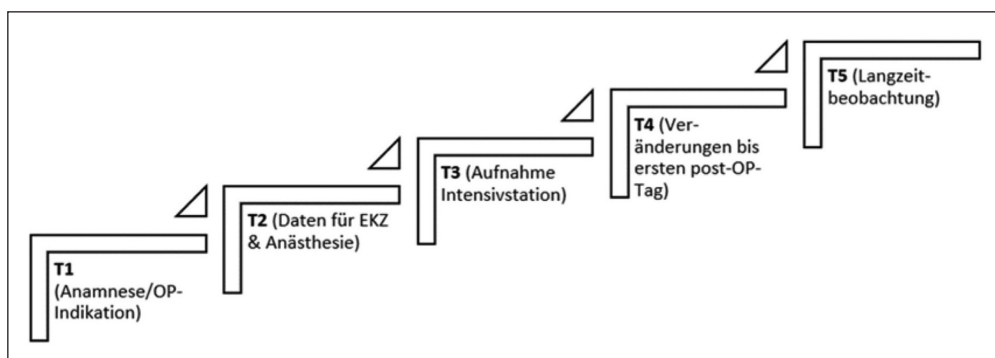


Abb. 3: Schematische Darstellung der fünf Auswertungszeitpunkte

Operationsablauf

Anästhesie

Nach präoperativer Sedierung mittels Midazolam und Esketamin wurde eine Anästhesie mit Fentanyl und Propofol eingeleitet. Nach der Muskelentspannung (Relaxation) mit Vecuronium wurde eine nasal-tracheale Intubation durchgeführt und mit der maschinellen Beatmung begonnen. Anschließend wurde durch die perkutane Punktion der Vena jugularis ein

zentraler venöser Zugang in die obere Hohlvene eingeführt. Zur Überwachung des arteriellen Blutdrucks (MAD) wurde in die rechte Armarterie punktiert.

Extrakorporale Zirkulation

Die EKZ wurde an einer speziellen Neo-HLM auf Basis der S5 (LivaNova; Deutschland) mit dem Oxygenator D100 (LivaNova, Deutschland) bzw. FX05 (Terumo Deutschland, GmbH, Eschborn) Komplettsset durchgeführt. Das EKZ-Set wurde standardisiert mit 500 ml Jonosteril und 5000 I.E. Heparin gefüllt und entlüftet. Das überschüssige Vollelektrolytgemisch wurde in den Abfallbeutel abgelassen und anschließend mit 5 ml Natriumbicarbonat 8,4 % und 250 mg Vitamin C als Radikalfänger ergänzt. Würde der Hämoglobinwert (Hb) nach Beginn der EKZ rechnerisch unter die Transfusions-Trigger-schwelle von 8,5 g/dl fallen, würde ein Teil des Primings bei Bedarf durch zusätzlich gelagertes Erythrozytenkonzentrat (EK) ersetzt werden.

Die Körperoberfläche (BSA) der Patient:innen wurde nach DuBoit berechnet. Für die Berechnung des EKZ-Flusses wurde die BSA mit einem Herzindex von 3 (bis 5 kg/KG) bzw. 2,8 l/min/m²/BSA (5,1–12 kg/KG) multipliziert. Um eine optimale Perfusion der Endorgane zu erreichen, wurde vor Beginn der EKZ bis mindestens zum Ende der modifizierten Ultrafiltration (MUF) Nitroprussid-Natrium 0,5–1,5 µg/kg/KG/min verabreicht. Nahinfrarotspektroskopie-Sensoren (NIRS) wurden standardgemäß auf der rechten Seite des Kopfes sowie bei komplexen Eingriffen zusätzlich an der linken Kopfhälfte und der linken Niere angebracht, um die Kapillarüberwachung während der EKZ zu ermöglichen. Eine Besonderheit im Erlanger EKZ-Management ist die Anwendung der MUF bzw. MUF-Deluxe post-EKZ [16,17]. In Abhängigkeit von der intraoperativen Situation erfolgt ein intermittierender Einsatz einer konventionellen Ultrafiltration (KUF).

Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit R 4.3.3 durchgeführt. Die demografischen und intraoperativen Daten wurden mittels 1-facher ANOVA (Welch 1-fache ANOVA, Kruskal-Wallis-Test) oder exaktem Test nach Fisher analysiert, gefolgt von entsprechenden Post-hoc-Tests (paarweise Welch t-, Wilcoxon-Mann-Whitney- oder exakte Tests nach Fisher), wenn ein signifikanter Unterschied festgestellt wurde. Die Laborparameter wurden mittels multipler linearer Regression unter Berücksichtigung des RACHS-Scores und der Ischämiezeit analysiert, gefolgt von Post-hoc-Tests mit dem R-Paket emmeans [18], wenn signifikante Unterschiede zwischen den Myokardschutzverfahren festgestellt wurden. Die Laborparameter Troponin, CK, CKMB und VIS-Score zum Zeitpunkt T3 und T4 sowie die Beatmungszeit und die Dauer der Intensivbehandlung wurden log₁₀-transformiert, wodurch die Varianzen stabilisiert und die Verteilungen normalisiert wurden. Die Notwendigkeit einer ECMO und die 30-Tage-Mortalität wurden mittels multipler logistischer Regression analysiert. In allen Fällen wurden diagnostische Plots zur Überprüfung der Verteilungsannahmen (qq-plots) und anderer Modellannahmen (Residualplots) mit Hilfe der R-Pakete qqplotr [19] und performance [20] verwendet. Alle Tests waren zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die p-Werte der Post-hoc-Tests wurden mit der Methode von Holm [20,21] um Mehrfachtests bereinigt. Die 95 %-Konfidenzintervalle (CI95) wurden nicht angepasst.

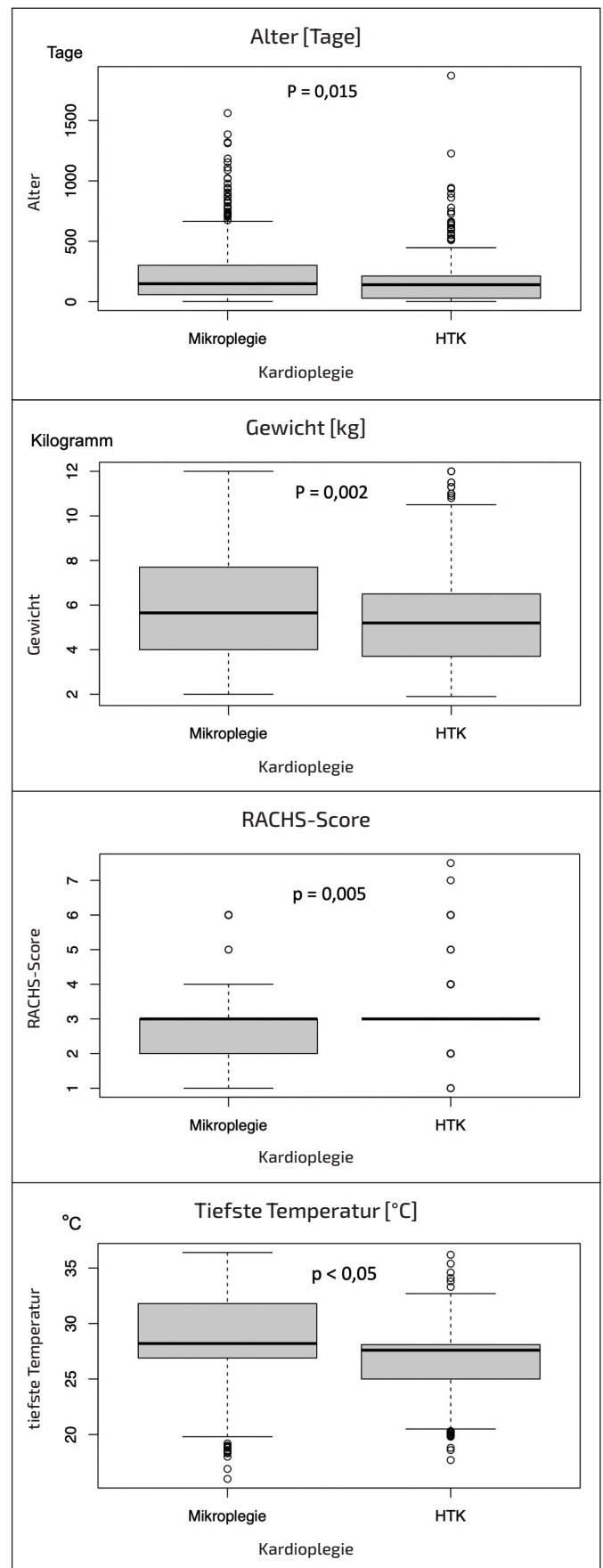


Abb. 4: Ergebnisdarstellung des Kardioplegievergleichs Mikroplegie versus kristalloide Kardioplegie für die Parameter Alter [Tage], Gewicht [kg], RACHS-Score, tiefste Temperatur [°C] in der BoxPlot Darstellung

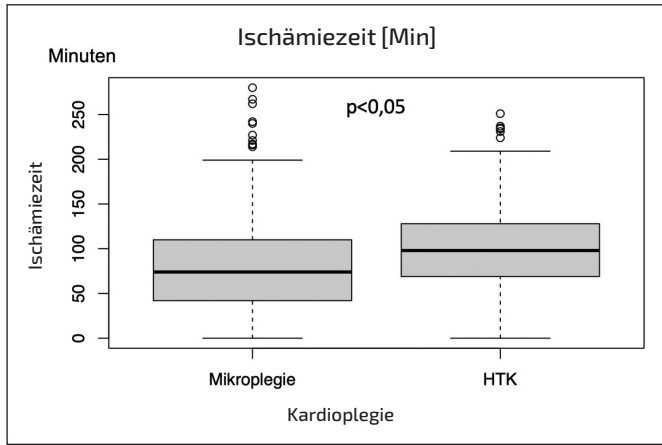


Abb. 5: Ergebnisdarstellung des Kardioplegievergleich Mikroplegie versus kristalloide Kardioplegie für den Parameter Ischämiezeit [min] in der Box-Plot-Darstellung

Ergebnisse

In die Studie konnten 889 Säuglinge (Mikroplegie $n = 556$ vs. HTK $n = 333$) eingeschlossen werden. In Tabelle 1 wurden die Art der Herzfehler, nach der jeweiligen Kardioplegiwahl der Herzchirurgen sortiert, dargestellt.

Eine detaillierte Analyse des Altersvergleichs zeigt, dass das Patientenkollektiv der Mikroplegie-Gruppe im Durchschnitt mit 148 vs. 140 Tage signifikant älter war. Ebenso waren die Patient:innen der Mikroplegie-Gruppe signifikant schwerer 5,6 vs. 5,2 kg. Beim RACHS-Score zeigen beide Gruppen im Median 3, jedoch weisen die Patient:innen der Mikroplegie-Grup-

pe im Kollektiv signifikant einfachere Herzfehler auf. Zudem wurden die Säuglinge in der Mikroplegie-Gruppe signifikant wärmer mit 28,2 °C vs. 27,6 °C an der EKZ perfundiert (Abb. 4). Signifikant kürzere Ischämiezeiten waren in der Mikroplegie-Gruppe mit 74 vs. 98 Minuten dokumentiert (Abb. 5).

Die Analyse ergab ein signifikant geringeres postoperatives Herzenzym Troponin in der Mikroplegie-Gruppe: (T3: 19,2 ng/ml (CI95 17,9;20,4) vs. 25,4 ng/ml (CI95 23,4;27,4), $p < 0,001$). Troponin 24 h-post-OP in der Mikroplegie-Gruppe war ebenfalls signifikant geringer (T4: 7,4 ng/ml (CI95 6,9; 7,8), vs. 9,3 ng/ml (CI95 8,6;10,0), $p < 0,001$) (Abb. 6).

Bezogen auf die Parameter CK und CKMB zeigten sich signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt T3, die zum Zeitpunkt T4 nicht mehr nachweisbar waren. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten bezogen auf den Katecholaminbedarf (VIS, VIS24) festgestellt werden (Tab. 2).

Im Hinblick auf die Beatmungszeit zeigte sich die Mikroplegie-Gruppe mit 29 h vs. 36 h ($p = 0,067$), wie auch bei den ECMO-Einsätzen mit 8,4 % vs. 6,9 % ($p = 0,29$) und der 30-Tage-Mortalität mit 4,7% vs. 3,3% ($p = 0,54$) mit der HTK-Gruppe vergleichbar (Tab. 3).

Diskussion

Zahlreiche vergleichbare Studien zu Myokardlösungen und deren Applikationstechniken wurden untersucht [8, 22–26]. In vergleichenden Studien zur Kardioplegie bei anderen Patientenkohorten konnte ebenfalls ein verbesserter Myokard-

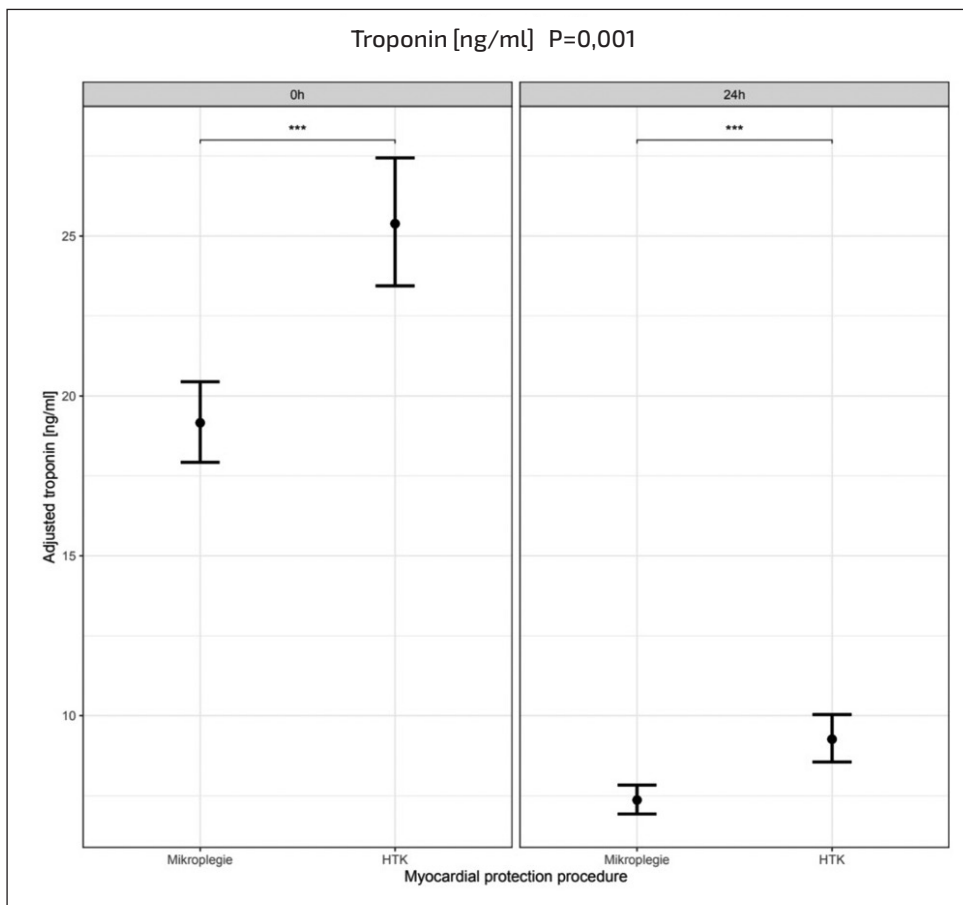


Abb. 6: Ergebnisdarstellung des Kardioplegievergleichs Mikroplegie versus kristalloide Kardioplegie für das Herzenzym Troponin [ng/ml], direkt nach der Operation (T3) und am ersten postoperativen Tag (T4)

schutz durch die Verwendung von Blutkardioplegie nach Beendigung der EKZ nachgewiesen werden. Die Verwendung von Blut als Trägerlösung für die Kardioplegie scheint Vorteile für den Myokardschutz zu bieten. Dies ist auf eine verbesserte Oxygenierung, einen optimalen onkotischen Druck sowie die Aufrechterhaltung des pH-Wertes zurückzuführen [27]. In einer Studie von Amark et al. wurden 30 Fälle mit atrioventrikulärem Septumdefekt (AVSD) untersucht, um die Wirksamkeit kalter St. Thomas-Kardioplegie und kaltem Blut mit St. Thomas plus K (4:1) bezogen auf den Myokardschutz zu vergleichen. Die Ergebnisse der Studie von Amark et al. zeigten, dass die blutbasierte Kardioplegie zu einer signifikant niedrigeren Laktatkonzentration im Koronarsinus und einer 20 % besseren linksventrikulären Herzfunktion führte, trotz vergleichbarer Ischämiezeit [28].

Ein Vergleich zwischen $Mg^{++}K^{+}$ -Mikroplegie und klassischer Buckberg-Kardioplegie während einer koronaren Bypass-Ope-

ration ergab signifikant niedrigere CKMB-Werte sowie eine verbesserte postoperative Kontraktilität in der Mg⁺⁺K⁺-Mikroplegie-Gruppe [50]. Die gleiche Forschungsgruppe konnte diese Ergebnisse bei der Behandlung von hypertrophierten Herzen reproduzieren, was darauf hindeutet, dass die Myokardprotektion mit Mikroplegie wirksamer ist als die Buckberg-Blutkardioplegie [29].

Die Kardioplegie als aktuelles Standardverfahren für Myokardprotektion kann das Auftreten hämodynamischer Probleme nicht vollständig verhindern. Daher stellt sich immer wieder die Frage, ob die Kardioplegielösung oder die Art der Applikation hierfür als Ursache herangezogen werden muss. Buckberg et al. postulierte es so, dass der Myokardschutz eher eine „Strategie“ als eine „magische Lösung“ sei, die jeder einfach ohne Hintergrundwissen anwenden kann [25]. Die Funktion des rechten und linken Ventrikels, insbesondere die Bewegung des Septums und die Freisetzung kardialer Enzyme sollte routinemäßig innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation überprüft werden, was die aktuelle Guideline der CPB in der adulten Herzchirurgie mit dem Level 1C belegt hat [8].

In einer aktuellen Studie von Mohammed et al. wurde eine Untersuchung an 104 Neugeborenen mit Arterieller Switch Operation (ASO) durchgeführt (Durchschnittsalter 17 Tage). Dabei erhielten 70 Patient:innen eine modifizierte St. Thomas-Blutkardioplegie (80 % Blut und 20 % Kristalloid) und 34 Patient:innen eine kristalloide Kardioplegie mit 20 % Blut nach Del Nido. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass der VIS-Score in den ersten 24 Stunden nach der Del Nido-Kardioplegie signifikant niedriger war. Zudem waren die Ischämie- und EKZ-Dauer signifikant kürzer. Das Ergebnis zwischen den Gruppen war jedoch vergleichbar [35].

Das Ziel dieser vorliegenden retrospektiven Studie war es herauszufinden, ob die neuartige modifizierte pädiatrische Mikroplegie nach dem Vorbild von Calafiore et al. [12, 36] eine Alternative zur kristalloiden Kardioplegie nach Bretschneider in unserem Hause darstellt. Für diese Studie wurden die Daten von 889 Patient:innen eingeschlossen und ausgewertet. 556 Patient:innen erhielten die neue pädiatrische Mikroplegie und 333 Patient:innen eine kristalloide Kardioplegie nach Bretschneider. Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert, so dass es sich um eine Untersuchung aller in Erlangen ope-

Haupterkrankung	Mikroplegie n = 556	Kristalloide n = 333
VSD	145	58
AVSD	33	93
TGA	36	48
ASD	46	5
Fallot-Tetralogie	69	33
Pulmonalklappenatresie	27	12
HLHS Norwood	42	16
Truncus arteriosus communis	13	4
hypoplastischer Aortenbogen	20	13
RVOT-Vitium	22	4
Tricuspidalatresie	13	3
Mitralklappenvitium	8	5
Lungenvenenfehlmündung	14	9
DORV	37	19
Ebstein Anomalie	6	1
Aortenklappenstenose	9	2
Verschiedenes	16	8

Legende:
VSD = Ventrikelseptumdefekt
AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt
TGA = Transposition der großen Arterien
ASD = Atriumseptumdefekt
Pulmonalklappenatresie = fehlende oder verschlossene Pulmonalklappe
HLHS Norwood = hypoplastisches Linksherzsyndrom (Norwood-Operation)
RVOT-Vitium = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt-Defekt
Tricuspidalatresie = Fehlbildung der Trikuspidalklappe
Mitralklappenvitium = Erkrankung der Mitralklappe
Lungenvenenfehlmündung = anomalous pulmonary venous return
DORV = Double Outlet Right Ventricle
Ebstein Anomalie = Fehlbildung der Trikuspidalklappe
Aortenklappenstenose = Verengung der Aortenklappe
Verschiedenes = sonstige nicht näher spezifizierte Herzerkrankungen

Tab 1: Übersicht der einzelnen Herzfehler mit jeweiligem Kardioplegietyp

Labordaten	Mikroplegie n = 556		Kristalloide n = 333		sig.*	
	Mittelwert	CI95	Mittelwert	CI95	p-value	
VIS (T3)		8,1	7,5;8,7	7,3	6,5;8,0	0,097
CK (T3)	[I.U.]	1339	1279;1401	1629	1540;1723	<0,001
CKMB (T3)	[I.U.]	165	158;172	190	180;201	<0,001
VIS24 (T4)		5,0	4,5;5,5	5,3	4,6;6,0	0,513
CK-24 (T4)	[I.U.]	836	798;875	871	821;923	0,286
CKMB-24 (T4)	[I.U.]	78	75;82	80	76;86	0,468

sig.* = Signifikanzniveau 0,05

Tab 2: Herzenzyme und VIS-Score wurden durch multiple lineare Regression mit Adjustierung auf die beiden angewandten Kardioplegielösungen ermittelt

Outcome		Mikroplegie n = 556		Kristalloide n = 333		sig.*
		Mittelwert	CI95	Mittelwert	CI95	p-value
Beatmungszeit	[h]	29	25;33	36	30;45	0,067
ECMO	[ja/nein]	47 (9 %) / 509 (91 %)		23 (7 %) / 310 (93 %)		0,291
30-Tage-Mortalität	[ja/nein]	26 (5 %) / 530 (95 %)		11 (3 %) / 322 (97 %)		0,542

sig.* = Signifikanzniveau 0,05

Tab. 3: Die Outcomedarstellung (Beobachtungszeitraum T5) wurde durch multiple lineare Regression mit Adjustierung auf die beiden Kardioplegielösungen ermittelt

rierten kindlichen Herzfehler bis max. 12 kg/KG handelt, in denen eine der beiden beschriebenen Kardioplegien nach Vorgabe des jeweiligen Herzchirurgen Anwendung fand.

Es zeigte sich in der detaillierten Analyse, dass die Patient:innen in der Mikroplegie-Gruppe im Durchschnitt 8 Tage älter und damit auch 0,4 kg schwerer waren als in der Gruppe mit kristalloider Kardioplegie, was auf die Myokardprotektion nach unserer Erfahrung keinen Einfluss haben sollte. Bezogen auf das Krankheitsbild zeigte der RACHS-Score signifikante Unterschiede bei gleichem Median im untersuchten Gesamtkollektiv auf. Legt man hier die Bewertung des RACHS-Scores von Ziemer et al. an, zeigt sich eventuell, dass die Einordnung des Alters viel höher eingestuft werden sollte und damit im vorliegenden Vergleich als irrelevanter Unterschied zu sehen ist [30]. Allerdings wurden die Säuglinge der Mikroplegie-Gruppe signifikant wärmer perfundiert, was sich mit einer verbesserten Kontraktilität auswirken kann [37–39]. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit zwar nicht untersucht, könnte aber einen weiteren positiven Effekt der Mikroplegie darstellen. Die topische Kühlung, wie es bei der kristalloiden Bretschneider-Kardioplegie der Fall ist, scheint keine Vorteile zu bringen [38,40,41].

Ein Vorteil für die Patient:innen aus der Mikroplegie-Gruppe ist sicher die signifikant kürzere Ischämiezeit, da die Dauer der Ischämiezeit während einer Herz-OP einen signifikanten Einfluss auf den postoperativen VIS-Score, die Beatmungszeit und den Intensivaufenthalt haben kann, dies gilt auch immer unabhängig von der verwendeten Kardioplegie [22].

Bezogen auf die Herzenzyme zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass sowohl direkt postoperativ als auch nach 24 h das Herzenzym Troponin, das als Goldstandard für die Beurteilung eines Ischämieschadens definiert ist [31,32], in der Mikroplegie-Gruppe signifikant geringer ausgeprägt war. Dieses Ergebnis mit niedrigerem Troponin nach der Mikroplegie-Anwendung konnte sowohl in der eigenen Arbeitsgruppe, als auch durch Bojan et al. bei deren Analyse bei Säuglingen, die sich einer arteriellen Switch-Operationen unterzogen haben, direkt postoperativ festgestellt werden [22,42].

Bezogen auf die Parameter CK und CKMB zeigten sich postoperativ signifikante Unterschiede, die am ersten postoperativen Tag nicht mehr nachweisbar waren. Bezogen auf CKMB konnte dies von Owen et al. bei der Anwendung der Mikroplegie ebenfalls berichtet werden. Allerdings zeigte sich dies auch bezogen auf die verwendeten Mengen an Katecholaminen, was wir zu keinem Zeitpunkt in der vorliegenden Auswertung sehen

konnten [43].

Positive Auswirkungen auf das Outcome mit geringerer Beatmungszeit, weniger ECMO-Einsätzen und verringerter 30-Tage-Mortalität konnten im Gruppenvergleich nicht festgestellt werden.

Perspektiven der Mikroplegie auf das EKZ-System

Die Blutkardioplegie auf der Grundlage der Mikroplegie bzw. der Mini-Kardioplegie bietet im Allgemeinen mehrere Vorteile. Zu den Vorteilen zählen eine geringere intraoperative Hämodilution, die Wiederherstellung des spontanen Herzrhythmus nach dem Lösen der Klemme, niedrigere postoperative CKMB-Werte sowie ein geringerer Katecholaminbedarf. Diese Ergebnisse können über die Meta-Analyse von Owen et al. bestätigt werden [43].

Die vorliegende Studie bestätigt die sichere Anwendung einer an das Myokard angepassten Mikroplegie bei Neugeborenen und Säuglingen. Aufgrund der Neuartigkeit dieser konzentrationsabhängigen pädiatrischen Mikroplegie ist es derzeit jedoch noch nicht möglich, verlässliche Aussagen über die Langzeitwirkungen in dieser Kohorte zu treffen. Die Ergebnisse der Untersuchung deuten darauf hin, dass die angewandte Mikroplegie einen verbesserten Myokardschutz sowie eine reduzierte Hämodilution ermöglicht. Dies sind Faktoren, die besonders bei der Perfusion von Säuglingen und Kleinkindern von entscheidender Bedeutung sind.

Lösungen auf Kristalloidbasis, wie beispielsweise Custodiol oder Del Nido, sind dafür bekannt, dass sie eine signifikante Hämodilution verursachen. Selbst die sehr erfolgreiche Buckberg-Blutkardioplegie weist einen Kristalloidanteil von 20 % auf und erfordert ein komplexeres EKZ-Anwendungssetup [23] im Vergleich zur vorliegenden Studie mit pädiatrischer Mikroplegie [12]. Des Weiteren kann die Anwendung von Custodiol zu einer nicht zu unterschätzenden perioperativen Kardioplegie-assoziierten Hyponatriämie führen. Dieses könnte bei hospitalisierten Patient:innen zu Hirnödemen führen [44,45]. Um dem Risiko entgegenzuwirken, wurde in der vorliegenden Studie die Custodiol-Kardioplegie konsequent aus dem koronarvenösen Sinus aspiriert.

Die Anwendung der pädiatrischen Mikroplegie bei komplexen Herzfehlern wie der ASO führte in einer aktuellen Studie zu einer signifikant geringeren Hämodilution (im Durchschnitt lediglich 8 ml) im Vergleich zur Anwendung von Custodiol (durchschnittlich 340 ml, mit einer Spanne von 217–500 ml). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die pädiatrische Mikrople-

gie eine vielversprechende und effektivere Alternative zur Minimierung der mit der Kardioplegie assoziierten Hämodilution bei pädiatrischen Patient:innen darstellen könnte. Es ist jedoch anzumerken, dass trotz der überwiegenden Absaugung der Custodiol-Lösung in den Koronarsinus ein Teil der Lösung sowie einige Erythrozyten in die EKZ gelangen können, die im Aspirator verloren gehen [22].

Günday et al. konnten den Nachweis erbringen, dass durch Blutkardioplegie ein geringer Blutverlust und damit verbunden weniger Fremdblutverbrauch bei signifikant erniedrigter intraoperativer Hämodilution mit einhergeht [46]. Die EACTS/EACTA-Leitlinie zu Patientenblutmanagement erkennt den perioperativen Transfusionsbedarf mit dem Empfehlungslevel IB sowie die Begrenzung der Hämodilution an der EKZ als ausschlaggebende Strategie zur Beeinflussung der Gerinnung mit verringerter Blutung an [47]. Diese Empfehlungen beruhen auf der Perfusion erwachsener Patient:innen und haben in der Säuglings- und Kinderperfusion durch das hier ungünstige Verhältnis von Patient:innen zu EKZ-System einen ungleich höheren Stellenwert [48,49].

Daher ist es bei der Verwendung von Custodiol von essenzieller Bedeutung, die Kardioplegielösung konsequent aus dem Koronarsinus abzusaugen. Nach Bojan et al. wurde das Absaugen aus dem Koronarsinus von Custodiol unterlassen, was in der kristalloiden Gruppe zu einer signifikant höheren Hämodilution, Hämofiltration und Hyponatriämie führte (Median 129 mmol/l im Vergleich zu 135 mmol/l) [42].

Limitationen

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse, bei der individuelle Unterschiede in den Fähigkeiten, den Operationstechniken und den Ausbildungsstandards der beteiligten medizinischen Fachkräfte innerhalb des siebenjährigen Untersuchungszeitraums berücksichtigt werden müssen. Solche Variablen können potenziell Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse der Patient:innen haben.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Tatsache, dass das Studiendesign keine Subgruppenanalysen umfasst, wodurch die Ergebnisse in Bezug auf die Behandlung einzelner Herzfehler nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Zudem ist zu erwähnen, dass die Auswertung lediglich eine Differenzierung der Kardioplegieformen berücksichtigt, während die verabreichten Mengen der Kardioplegie in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Diese Einschränkung führt zu einer begrenzten Tiefe der Ergebnisse und einer möglicherweise unvollständigen Darstellung der Behandlungseffekte.

Darüber hinaus wurde der Zeitpunkt T4 in der Auswertung nicht exakt 24 Stunden nach dem Operationstag festgelegt, sondern auf den ersten post-OP-Tag bis 10 Uhr morgens vereinheitlicht. Diese Vorgehensweise wurde aus praktischen Erwägungen gewählt, da ein erheblicher Anteil der Patient:innen bereits vor Ablauf der vollen 24 Stunden nach der Operation auf die kinderärztliche Normalstation verlegt wurde und keine weiteren Laboranalysen vorgenommen wurden. Diese pragmatische Anpassung kann zu einer gewissen Variabilität in der Zeitmessung und möglicherweise zu einer Einschränkung der Vergleichbarkeit führen.

Zusammenfassend sollten zukünftige Studien darauf abzielen, die genannten Limitationen zu adressieren, um eine differenziertere und genauere Bewertung der Kardioplegieansätze und ihrer Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse zu ermöglichen.

Schlussfolgerung

Die dem Fachartikel zugrunde liegende Bachelorarbeit hat untersucht, ob eine Modifikation des Kardioplegie-Regimes zu einer verbesserten Myokarderholung führt. Sowohl die Kardioplegie nach Bretschneider als auch die pädiatrische Mikroplegie, die nach dem Vorbild von Calafiore entwickelt wurde, haben sich als effektive und sichere Verfahren zur Myokardprotektion erwiesen. Die Analyse der Daten zeigt, dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kardioplegieformen hauptsächlich in den intraoperativen Daten auftreten. In der postoperativen Phase hingegen konnten nur vereinzelt Unterschiede festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass sich die beiden Verfahren im Outcome nicht wesentlich unterscheiden.

Die Ergebnisse legen nahe, dass Faktoren wie der Schweregrad der Herzkrankheit und die Dauer der Ischämie einen erheblichen Einfluss auf das Outcome der Patient:innen haben. Hierzu zählen insbesondere Aspekte wie die Dauer der Beatmung, der Einsatz der ECMO und die Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie Intensivaufenthalts. Diese Faktoren sollten bei der Beurteilung des Behandlungserfolgs stärkere Berücksichtigung finden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass beide Kardioplegievarianten weiterhin als Standardverfahren in der Klinik eingesetzt werden können. Weitere Studien, die Subgruppenanalysen einbeziehen und verschiedene Einflussfaktoren detaillierter untersuchen, könnten dazu beitragen, ein noch differenzierteres Bild der Myokardprotektion bei Säuglingen zu erhalten.

Interessenkonflikte

Die Autor:innen geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Mentor Dr. Frank Münch für die wertvollen fachlichen und konstruktiven Rückmeldungen und die engagierte Betreuung während des Bearbeitungszeitraumes. Des Weiteren möchte ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen der Kinderherzchirurgischen Abteilung sowie der Hochschule Furtwangen bedanken, die sich während der gesamten Zeit für die Beantwortung meiner Fragen eingesetzt und mir jederzeit mit Offenheit und Ehrlichkeit begegnet sind. Meinen herzlichen Dank gilt meiner Familie und Freunden, die mich immer unterstützen und motivieren. Die Erstellung der vorliegenden Arbeit wurde durch das Josef-Güttler-Stipendium der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. gefördert.

Literatur

1. Silbernagel S, Despopoulos DA, Draguhn A. Taschenatlas Physiologie 9 Auflage. Stuttgart Georg Thieme; 2018.
2. Bretschneider HJ. Myocardial protection. Thorac Cardiovasc Surg. 1980;28(5):295-302. doi: 10.1055/s-2007-1022099.
3. Piper HM, Preusse CJ. Ischemia-reperfusion in cardiac surgery. Kluwer Academic Publishers Printed in the Netherlands. 1993(C):114.

4. Robinson LA, Schwarz GD, Goddard DB, Fleming WH, Galbraith TA. Myocardial protection for acquired heart disease surgery: results of a national survey. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59(2):361-72. doi: 10.1016/0003-4975(94)00869-9.
5. Consiglio J, Cesnjevar RA, Münch F. Update Myokardprotektion. *Kardiotechnik*. 2020;1:8-19.
6. Ali JM, Miles LF, Abu-Omar Y, Galhardo C, Falter F. Global Cardioplegia Practices: Results from the Global Cardiopulmonary Bypass Survey. *The journal of extra-corporeal technology*. 2018;50(2):83-93.
7. Fiebig L, Kwapil N, Dewald O, Münch F. Aktueller Stand der Kardioplegie-Anwendungen in deutschen Herzzentren: eine Ist-Stand-Analyse. *Die Perfusion* 2024(3):79-86. doi: 10.1007/s00398-024-00674-x.
8. Wahba A, Kunst G, De Somer F, Agerup Kildahl H, Milne B, Kjellberg G, Bauer A, Beyersdorf F, Berg Ravn H, Debeuckelaere G, Erdoes G, Haumann RG, Gudbjartsson T, Merkle F, Pacini D, Paternoster G, Onorati F, Ranucci M, Ristic N, Vives M, Milojevic M. 2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2025;67(2). doi: 10.1093/ejcts/ezae354.
9. Tschaut RJ, Dreher M, Hodge A, Rosenthal T. Extracorporeal circulation in theory and practice. *Lengerich: Pabst* 2020.
10. van den Höfel N, Antwerpes F, Leipold K, Messner P, Saemann A: Vañ t Hoff Gesetz. (2024). Accessed 31.03.2024.
11. O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz DS, Friesen CL. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(5):1517-23. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.02.067.
12. Münch F, Kwapil N, Teske A, Rüffer A, Dittrich S, Volk T, Purbojo A. Microplegia in paediatric hearts. *Perfusion*. 2023;38(8):1560-4. doi: 10.1177/02676591221127926.
13. Ghiragosian C, Harpa M, Stoica A, Sânziana FO, Băläu R, Hussein HA, Elena GS, Neagoe RM, Suciuc H. Theoretical and practical aspects in the use of Bretschneider cardioplegia. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(6). doi: 10.3390/jcdd9060178.
14. Köhler_Chemie_GmbH: Organprotektive Lösungen – HTK-Lösung nach Bretschneider. <https://www.koehler-chemie.de/portfolio/> (2023). Accessed 16.05.2023.
15. Bangalore H, Gaies M, Ocampo EC, Heinle JS, Guffey D, Minard CG, Checchia P, Shekerdemian LS. The total inotropic exposure score: an extension of the vasoactive inotropic score as a predictor of adverse outcomes after paediatric cardiac surgery. *Cardiology in the young*. 2017;27(6):1146-52. doi: 10.1017/s104795116002602.
16. Münch F, Vestweber-Wilmes E, Bretzger J, Hakami L, Weyand M, Cesnjevar R. „MUF-DeLuxe“ – Erlanger Verfahren der modifizierten Ultrafiltration. *Kardiotechnik*. 2003;4:138 - 41.
17. Münch F, Purbojo A, Cesnjevar R, Teske A. Update Hämofiltration und Hämo-perfusion. *Kardiotechnik*. 2019:26-36.
18. Lenth Russell V. CRAN: Contributed Packages. 2017.
19. Almeida A, Loy A, Hofmann H. ggplot2 compatible quantile-quantile plots in R. *The R Journal*; 2019.
20. Lüdecke D, Ben-Shachar MS, Patil I, Waggoner P, Makowski D. performance: An R package for assessment, comparison and testing of statistical models. *Journal of Open Source Software*. 2021;6(60). doi: 10.21105/joss.03139.
21. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics*. 1979;6(6):65-70.
22. Münch F, Kohl M, Kwapil N, Dewald O, Cuomo M, Purbojo A. Application comparison of paediatric myocardial protection procedures in arterial switch surgery. *Perfusion*. 2024. doi: 10.1177/02676591241309842.
23. Klemm R, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F. Praktische Durchführung der Myokardprotektion mittels Blutkardioplegie in der Kinderherzchirurgie. *Kardiotechnik*. 2010;1:3-5.
24. Grieshaber P, Böning A. Myokardprotektion. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2017;31(5):315-27. doi: 10.1007/s00398-017-0176-8.
25. Buckberg GD, Athanasuleas CL. Cardioplegia: solutions or strategies? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;50(5):787-91. doi: 10.1093/ejcts/ezw228.
26. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59(2):398-402. doi: 10.1016/0003-4975(94)00843-v.
27. Yamamoto H, Yamamoto F. Myocardial protection in cardiac surgery: a historical review from the beginning to the current topics. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(9):485-96. doi: 10.1007/s11748-013-0279-4.
28. Amark K, Berggren H, Björk K, Ekroth A, Ekroth R, Nilsson K, Sunnegårdh J. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;80(3):989-94. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.095.
29. Hayashi Y, Ohtani M, Hiraishi T, Kobayashi Y, Nakamura T. "Initial, continuous and intermittent bolus" administration of minimally-diluted blood cardioplegia supplemented with potassium and magnesium for hypertrophied hearts. *Heart Lung Circ*. 2006;15(5):325-31. doi: 10.1016/j.hlc.2006.06.004.
30. Ziemer G, Haverich A, Böthig D, Breymann T. Risiko-Scores in der Herzchirurgie. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. 2010:27-48.
31. Allen BS. Myocardial protection: a forgotten modality. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2020;57(2):263-70. doi: 10.1093/ejcts/ezz215.
32. Januzzi JL. Troponin testing after cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1(3):22-32.
33. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, Engoren M, Alexander JH, Levy JH, Chaitman BR, Broderick S, Mack MJ, Pieper KS, Farkouh ME. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *Jama*. 2011;305(6):585-91. doi: 10.1001/jama.2011.99.
34. Gaudino M, Flather M, Capodanno D, Milojevic M, Bhatt DL, Biondi Zoccai G, Boden WE, Devereaux PJ, Doenst T, Farkouh M, Freemantle N, Fremes S, Puskas J, Landoni G, Lawton J, Myers PO, Redfors B, Sandner S. European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) expert consensus statement on perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2024;65(2). doi: 10.1093/ejcts/ezad415.
35. Mohammed S, Menon S, Gadhinglajkar SV, Baruah SD, Ramanan SV, Gopalakrishnan KA, Suneel PR, Dharan BS. Clinical outcomes of del nido cardioplegia and st thomas blood cardioplegia in neonatal congenital heart surgery. *Ann Card Anaesth*. 2022;25(1):54-60. doi: 10.4103/aca.aca_220_20.
36. Calafiore AM, Pelini P, Foschi M, Di Mauro M. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia: What is next? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(3):232-4. doi: 10.1055/s-0039-1679925.
37. Jessen ME, Abd-Elfattah AS, Wechsler AS. Neonatal myocardial oxygen consumption during ventricular fibrillation, hypothermia, and potassium arrest. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(1):82-7. doi: 10.1016/0003-4975(95)00905-1.
38. Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, Shirai T, Ivanov J, Carson SM, Mohabber MK, Tumiati LC, Mickle DA. The optimal cardioplegic temperature. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;58(4):961-71. doi: 10.1016/0003-4975(94)90439-1.
39. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. 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.
40. Tan TE, Ahmed S, Paterson HS. Intermittent tepid blood cardioplegia improves clinical outcome. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2003;11(2):116-21. doi: 10.1177/021849230301100206.
41. Münch F, Purbojo A, Kellermann S, Jansen C, Cesnjevar R, Rüffer A. Neue Strategien in der Kinderherzchirurgie: Verminderte Elektrolytschwankungen durch modifizierte Blutkardioplegie nach Calafiore. *Kardiotechnik*. 2015;2:44-48.
42. Bojan M, Peperstraete H, Lilot M, Tourneur L, Vouhé P, Pouard P. Cold histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and repeated oxygenated warm blood cardioplegia in neonates with arterial switch operation. *The Annals of thoracic surgery*. 2013;95(4):1390-96. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.025.
43. Owen CM, Asopa S, Smart NA, King N. Microplegia in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2020;35(10):2737-46. doi: 10.1111/jocs.14895.
44. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *American journal of physiology Renal physiology*. 2008;295(3):F619-24. doi: 10.1152/ajprenal.00502.2007.
45. Edjo Nkilly G, Michelet D, Hilly J, Diallo T, Greff B, Mangalsuren N, Lira E, Bounadja I, Brasher C, Bonnard A, Malbezin S, Nivoche Y, Dahmani S. Postoperative decrease in plasma sodium concentration after infusion of hypotonic intravenous solutions in neonatal surgery. *British journal of anaesthesia*. 2014;112(3):540-5. doi: 10.1093/bja/aet374.
46. Günday M, Bingöl H. Is crystalloid cardioplegia a strong predictor of intra-operative hemodilution? *Journal of cardiothoracic surgery*. 2014;9:23. doi: 10.1186/1749-8090-9-23.
47. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Boer C. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2018;53(1):79-111. doi: 10.1093/ejcts/ezx325.
48. Tiedge S, Klüß C, Amha M, Stockinger G, Neubert C, Münch F. Kinderperfusion in Deutschland 4.0 „Hardware“ – AG „Kinder- und Säuglingsperfusion“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik. *Kardiotechnik*. 2021;1:8-25. doi: 10.47624/kt.030.008.
49. S. Tiedge, C. Klüß, D. Springer, S. Holder, S. Scharlipp, K. Mann, F. Zulauf, Münch F. Kinderperfusion in Deutschland 4.0 Priming“ – AG „Kinder- und Säuglingsperfusion“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik. *Kardiotechnik*. 2023;4(32):123-34. doi: 10.47624/kt.032.UJQY2958.
50. Hayashi Y, Ohtani M, Sawa Y, Hiraishi T, Akedo H, Kobayashi Y, Matsuda H. Minimally-diluted blood cardioplegia supplemented with potassium and magnesium for combination of 'initial, continuous and intermittent bolus' administration. *Circ J* 2004 Vol. 68 Issue 5 Pages 467-72. doi: 10.1253/circj.68.467.